

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DAJANA MILJEVIĆ

**OCENA VARNE UPORABE BARVIL, SLADIL IN AROM V ZDRAVILIH BREZ
RECEPTA IN PREHRANSKIH DOPOLNILIH, NAMENJENIH OTROKOM**

**ASSESSMENT OF THE SAFE USE OF DYES, SWEETENERS AND FLAVOURS IN
NONPRESCRIPTION MEDICINES AND DIETARY SUPPLEMENTS INTENDED FOR
CHILDREN**

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Magistrska naloga je zaključek enovitega magistrskega študija farmacije na Fakulteti za farmacijo, Univerze v Ljubljani. Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm., za vso pomoč, strokovne nasvete, spodbudne besede in potrpežljivost pri izdelavi magistrske naloge.

Največjo zahvalo namenjam družini, ki mi je stala ob strani in me podpirala v celotni moji študijski poti. Hvala tudi vsem prijateljem.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Ljubljana, 2017

Dajana Miljević

KAZALO VSEBINE

1. UVOD	1
1.1. POSEBNOSTI FARMAKOKINETIČNIH PROCESOV PRI OTROCIH	2
1.1.1. Absorpcija	3
1.1.2. Porazdelitev	4
1.1.3. Metabolizem	5
1.1.4. Izločanje	6
1.2. FARMAKODINAMSKE POSEBNOSTI PRI OTROCIH	7
1.3. PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE	8
1.3.1. Tekoče peroralne farmacevtske oblike	8
1.3.2. Trde peroralne farmacevtske oblike	9
1.4. OTC ZDRAVILA IN PREHRANSKA DOPOLNILA	10
1.4.1. Zdravila brez recepta	10
1.4.2. Prehranska dopolnila	11
1.4.3. Primernost OTC zdravil in prehranskih dopolnil za otroško populacijo	11
1.5. POMOŽNE SNOVI	12
1.5.1. Barvila	13
1.5.2. Sladila	14
1.5.3. Arome	15
2. NAMEN DELA	16
3. MATERIALI IN METODE	17
3.1. Izbor izdelkov	17
3.2. Pregled vsebnosti v izdelkih	17
3.2.1. Viri podatkov za sestavo izdelkov	17
3.2.2. Viri informacij o pomožnih snoveh	18
3.3. Določitev namena snovi v izdelkih	18
3.4. Načini prikaza podatkov	18
3.5. Opisna statistika	19
3.6. Povzemanje nomenklature	19
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	20
4.1. Vsi naključno izbrani izdelki	20
4.2. OTC zdravila	22

4.2.1.	Barvila	23
4.2.2.	Sladila.....	27
4.2.3.	Arome	32
4.3.	Prehranska dopolnila	35
4.3.1.	Barvila	35
4.3.2.	Sladila.....	44
4.3.3.	Arome	48
4.4.	Primerjava najpogostejših pomožnih snovi med OTC zdravili in prehranskimi dopolnili.....	53
4.4.1.	Barvila	53
4.4.2.	Sladila.....	54
4.4.3.	Arome	55
4.5.	Primerjava med varnostjo uporabe posameznih pomožnih snovi za odrasle in za otroke (Preglednica XVII)	56
4.5.1.	Barvila	56
4.5.2.	Sladila.....	57
4.5.3.	Arome	57
4.6.	Pomen poznavanja neželenih učinkov pomožnih snovi za razvoj zdravil ter prehranskih dopolnil	57
5.	SKLEP.....	62
6.	LITERATURA.....	64

KAZALO SLIK

Slika 1: Prikaz najpogostejših barvil v vseh naključno izbranih izdelkih.....	21
Slika 2: Prikaz najpogostejših sladil v vseh naključno izbranih izdelkih.....	21
Slika 3: Prikaz najpogostejših arom v vseh naključno izbranih izdelkih	22
Slika 4: Kemijska formula malina ketona (52)	34
Slika 5: Primerjava med barvili v OTC zdravilih in prehranskih dopolnilih	54
Slika 6: Primerjava med sladili v OTC zdravilih in prehranskih dopolnilih.....	55
Slika 7: Primerjava med aromami v OTC zdravilih in prehranskih dopolnilih.....	55

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Prikaz starostnih obdobij pediatrične populacije (2, 4)	1
Preglednica II: Splošni primer obravnave sestave izdelkov	18
Preglednica III: Izbor in razvrstitev najpogostejših pomožnih snovi	19
Preglednica IV: Prikaz deležev barvil po določenih farmacevtskih oblikah OTC zdravil	23
Preglednica V: Prikaz vrednosti toksikoloških parametrov za barvila v OTC zdravilih (17, 31, 33, 38, 39)	26
Preglednica VI: Prikaz deležev sladil v izbranih farmacevtskih oblikah OTC zdravil.....	28
Preglednica VII: Prikaz vrednosti toksikoloških parametrov za sladila v OTC zdravilih (17, 22, 41)	31
Preglednica VIII: Prikaz deležev arom v izbranih farmacevtskih oblikah.....	32
Preglednica IX: Prikaz deležev barvil v izbranih tekočih prehranskih dopolnilih	35
Preglednica X: Prikaz deleža barvil v izbranih trdih oblikah prehranskih dopolnil	36
Preglednica XI: Prikaz vrednosti toksikoloških parametrov za barvila v prehranskih dopolnilih (17, 22, 58, 65, 68, 69, 73)	44
Preglednica XII: Prikaz deležev sladil v izbranih tekočih prehranskih dopolnilih	45
Preglednica XIII: Prikaz deležev sladil v izbranih trdih oblikah prehranskih dopolnil.....	45
Preglednica XIV: Prikaz vrednosti toksikoloških parametrov za sladila v prehranskih dopolnilih (17, 26, 76)	48
Preglednica XV: Prikaz deležev arom v izbranih tekočih oblikah prehranskih dopolnil	48
Preglednica XVI: Prikaz deležev arom v izbranih trdih oblikah prehranskih dopolnil	49
Preglednica XVII: Prikaz toksikoloških parametrov za pomožne snovi, najpogosteje prisotnih v izbranih izdelkih	59

POVZETEK

V pediatrični populaciji potekajo fiziološki procesi različno kot v odrasli, kar se kaže v različnih farmakoloških in toksikoloških odzivih otrok v primerjavi z odraslimi. Farmakokinetika in farmakodinamika sta zelo pomembni področji, s pomočjo katerih lahko pojasnimo odzive dojenčkov, malčkov, otrok in mladostnikov na OTC zdravila in prehranska dopolnila. Predvsem tekoče formulacije in izbrane prilagojene trde oblike, kot so žvečljive tablete, pastile, žele bonboni, so priljubljene in v večji meri sprejete pri mlajših generacijah. Prav zaradi lažje uporabe in pomožnih snovi, ki maskirajo nepriljubljen okus aktivne substance, so privlačnejše kot ostale farmacevtske oblike. Pregled pomožnih snovi, kot so barvila, sladila in arome, je z vidika izdelkov, ki niso v dovolj velikem obsegu nadzorovana, nadvse koristen in namen magistrske naloge je ovrednotiti posamezne pomožne snovi predvsem s toksikološkega vidika in ustreznosti njihove uporabe v izdelkih za otroke. Tako smo ob pregledu sestave 69 OTC zdravil in 213 prehranskih dopolnil, najdenih v slovenski Centralni bazi zdravil in na spletnih straneh, kot so Lekarnar, Moja-lekarna, ovrednotili posamezne pomožne snovi z uporabo spletne verzije knjige Handbook of Pharmaceutical Excipients in priročniku Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu ter spletne baze Toxnet in spletnih strani PubChem ter različnih znanstvenih člankov. Največ vseh pomožnih snovi se nahaja v sirupih (4,3% vsebnost barvil, 15,24% vsebnost sladil in 9,22% arom). Najpogostejše sladilo v OTC zdravilih (45%) in prehranskih dopolnilih (15%) je glicerol, arome pa poprova meta (OTC zdravila, 23%) in pomaranča (prehranska dopolnila, 11%). Barvila so najpogosteje prisotna v tabletah, sladila v sirupih in peroralnih suspenzijah, arome pa v pastilah in sirupih. Ugotovili smo, da je rdeče Ponceau (5,79%) najpogostejše barvilo v OTC zdravilih, v prehranskih dopolnilih za uporabo pri otrocih pa riboflavin (7,98%). Azobarvila so sporna skupina barvil, ravno iz vidika povzročanja preobčutljivostnih reakcij in hiperaktivnosti pri otrocih, ki bi jih lahko nadomestili z naravnimi barvili, kot je riboflavin. Ugotovili smo, da je formuliranje pripravkov za otroke težavno in zahtevno ter da so za večjo komplianco potrebne kombinacije pomožnih snovi. Med najpogostejšimi kombinacijami so ravno kombinacije zgoraj naštetih pomožnih snovi, med njimi pa so tudi take, ki prav pri otroški populaciji v večji meri povzročijo neželene/toksične učinke. Temu primerno bi jih bilo potrebno nadomestiti s tistimi, ki so bolj primerne za uporabo v izdelkih za otroke, še posebej ker je njihova izbira danes zelo številčna in raznovrstna.

Ključne besede: otroci, OTC zdravila, prehranska dopolnila, pomožne snovi, barvilo, sladilo, aroma, hiperaktivnost, preobčutljivost, neželeni učinki, toksični učinki

ABSTRACT

In the pediatric population, physiological processes take place differently than in adults, which is reflected in various pharmacological and toxicological responses of children compared to adults. Pharmacokinetics and pharmacodynamics are very important areas by which we can explain the responses of infants, toddlers, children and adolescents to OTC medicines and dietary supplements. In particular, fluid formulations and selected customized hard forms, such as chewable tablets, lozenges, jelly candies are more widely accepted in younger generations. For the sake of ease of use and excipients that mask the unattractive taste of the active substance, they are more attractive than other pharmaceutical forms. A review of excipients, such as dyes, sweeteners and flavorings, is of utmost benefit from the viewpoint of products that are not sufficiently large in scope and the purpose of the master's thesis is to evaluate individual excipients, especially from the toxicological point of view and the appropriateness of their use in products for children. Thus, when reviewing the composition of 69 OTC medicines and 213 dietary supplements found in the Centralna baza zdravil and on websites such as Lekarnar, Moja lekarna, we have evaluated individual excipients using the online version of the Handbook of Pharmaceutical Excipients and the manual Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu, the Toxnet online database and the PubChem web pages and various scientific articles. Most of the excipients are found in syrups (4,3% of all dyes, 15,24% of all sweeteners, 9,22% of all aromas). The most common sweetener in all OTC drugs (45%) and all dietary supplements (15%) is glycerol, flavoring peppermint (OTC medicines, 23%) and oranges (food supplements, 11%). We found that red Ponceau (5,79%) is the most common dye in all OTC medicines and riboflavin (7,98%) in all dietary supplements for use in children. Dyes are most commonly found in tablets, sweeteners in syrups and oral suspensions, and aromas in pastilles and syrups. Azo dyes are a controversial group of colorants, just in terms of causing hypersensitivity reactions and hyperactivity in children, that could be replaced with less troubling colorants as riboflavin. We have found that the formulation of the preparations for children is difficult and demanding, and that for the larger complex it is necessary to combine the excipients. Among the most common combinations are the combinations of the abovementioned excipients, among which there are also those which, in the children's population, are more likely to cause unwanted / toxic effects. Accordingly, they should be replaced with those that are more suitable for use in children's products, especially since their choice today is very numerous and diverse.

Keywords: children, OTC medicine, dietary supplements, excipients, dye, sweetener, aroma, toxicity, hyperactivity, adverse reactions.

SEZNAM OKRAJŠAV

ADI – Acceptable Daily Intake (sprejemljiv dnevni vnos)

AFC Panel – The Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (Znanstveni odbor za aditive za živila, arome, pripomočke za predelavo in materiali v stiku s hrano)

ANS – Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (Svet za aditive za živila in hranilne vire, dodane živilom)

API – Active Pharmaceutical Ingredient (aktivna farmacevtska učinkovina)

BRp (+I) – Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah (in specializiranih prodajalnah)

CBZ – Centralna baza zdravil

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini) **CŽS** – centralni živčni sistem

EFSA – The European Food Safety Authority (Evropska agencija za varnost hrane)

EMA – European Medicines Agency (Evropska agencija za zdravila)

FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations (Organizacija Združenih narodov za prehrano in kmetijstvo)

FDA – Food and Drug administration (Agencija za živila in zdravila v ZDA)

GRAS – Generally Recognized as Safe (splošno priznано kot varno)

ICH – The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Mednarodna konferenca o uskladitvi tehničnih zahtev za registracijo farmacevtskih izdelkov za človekovo uporabo)

JECFA – The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Skupni strokovni odbor FAO / WHO za aditive za živila) **LD** – lethal dosage (smrtonosni odmerek)

NOAEL – No-observed-adverse-effect level (najvišji odmerek, pri katerem še niso opaženi neželeni učinki)

OTC – Over-The-Counter (zdravila brez recepta)

PIL – Packaging Insert Leaflet (Navodilo za uporabo)

SCF – The Scientific Committee on Food (Znanstveni odbor za hrano)

SmPC – Summary of Product Characteristics (Povzetek značilnosti zdravila)

STEP – Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics (Varnost in toksičnost pomožnih snovi za pediatrijo)

TWI – tolerable weekly intake (dopusten tedenski vnos)

WHO – World Health Organization (Svetovna zdravstvena organizacija)

1. UVOD

Varna in učinkovita farmakoterapija pri zdravljenju otrok zahteva razvoj zdravil primernih starosti otroka in ustrezne informacije o pravilni uporabi le-teh skladni letom, fiziologiji in telesni razvitosti (1). Pediatrična populacija predstavlja spekter različnih fiziologij, in jih ne smemo obravnavati samo kot pomanjšane odrasle osebe (2). Ta trditev je razumljiva, če znanje o farmakokinetiki in farmakodinamiki prenesemo na področje pediatrije, kjer je prisotno nenehno spreminjanje organizma v vseh starostnih obdobjih (3). Prav zaradi raznovrstnega spektra starosti, ki sega od nedonošenčka do mladostnika, je tako zanimiva in predvsem slabo raziskana skupina, ki je poleg številčnosti tudi najbolj občutljiva (2). Mednarodno dogovorjeno, in do neke mere arbitrarno, je razvrščanje pediatrične populacije in njihovih značilnosti, kot sledi v Preglednici I, povzeto po WHO-jevi publikaciji o varnosti uporabe zdravil pri otrocih.

Preglednica I: Prikaz starostnih obdobj pediatrice populacije (2, 4)

Skupina	Starost	Značilnosti
nedonošenčki	0 – 28 dni	nehomogena podskupina, prisotna je velika nerazvitost in posledično hitro spreminjanje organizma
novorojenčki		razvitejša podskupina od nedonošenčkov, velike razlike v deležih vode in maščob, nezreli mehanizmi absorpcije, metabolizma in eliminacije, nerazvitost v vseh farmakokinetičnih parametrih, med njimi sta prepustnost krvno-možganske bariere in gastrični pH
dojenčki in malčki	> 28 dni do 23 mesecev	hitra rast in razvoj, izrazitejši očistek kot pri odraslih, v prvih 18 mesecih življenja otrok razvija spretnosti socializacije in se uči besednega jezika
otroci	2 – 11 let	do konca tega obdobja je večina farmakokinetičnih parametrov že razvitih, začetki pubertete
mladostniki	12 – 18 let	skupina, ki je večinoma podobna odrasli populaciji; 2. obdobje otroštva, saj pride do pomembnih sprememb, kot je puberteta, ko se pojavi pospešena rast in spolno zorenje

**Starosti so opredeljene v dopoljenih dnevih, mesecih in letih.*

Otroci se glede na velikost in sestavo spreminjajo iz dneva v dan. Ta dinamičen proces razvoja je ena od glavnih razlik med pediatrično in odraslo populacijo. Delež telesne maščobe, proteinov in ekstracelularne vode se v zgodnjem otroštvu bistveno spremeni. Na primer, količina vode v telesu se zmanjša s približno 80% pri novorojenčku na 60% celokupne mase pri petih mesecih starosti. Odstotek telesne maščobe se podvoji v starosti štirih do petih mesecev. Proces se nadaljuje v celotnem drugem letu življenja, dokler se masa beljakovin ne poveča z zmanjšanjem maščobe kot

posledica povečane aktivnosti otroka. Glede na telesno maso se spremenijo tudi jetra in velikost ledvic, ki dosežejo največjo relativno maso v starosti 1 do 2 let, ko je zmogljivost za presnovo največja. Prav tako je telesna površina glede na telesno maso večja pri dojenčkih in malčkih kot pa pri starejših otrocih in mladih odraslih. Poleg teh razvojnih sprememb v sestavi telesa obstajajo tudi druge specifične spremembe v delovanju organov v času rasti in dozorevanja, ki vplivajo na farmakokinetiko zdravil pri različnih starostih (2). Razvojne spremembe v fiziologiji in posledično, farmakologiji, vplivajo na učinkovitost, toksičnost in režim jemanja zdravil ter prehranskih dopolnil, ki se uporabljajo pri otrocih. Zato je pomembno poznati spremembe, ki potekajo od rojstva do mladostništva (2).

1.1. POSEBNOSTI FARMAKOKINETIČNIH PROCESOV PRI OTROCIH

Mnoge fiziološke razlike med otroci in odraslimi lahko povzročijo s starostjo povezane spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki. Parametri, kot so gastrični pH in čas praznjenja želodca, intestinalni čas prehajanja, nerazvito izločanje in aktivnost žolča in tekočine pankreasa, so le eni izmed faktorjev, ki določajo peroralno biološko uporabnost učinkovin in pomožnih snovi pri pediatrični in odrasli populaciji. Anatomske, fiziološke in biokemične značilnosti pri otrocih vplivajo tudi na poti jemanja zdravil (3). Na splošno so skupni učinki starostnih sprememb v farmakokinetičnih procesih slabo raziskani. Potrebne so nadaljnje klinične študije za izboljšanje razumevanja farmakokinetičnih in kliničnih posledic postnatalnega spreminjanja procesov absorpcije, porazdelitve, metabolizma in eliminacije (5). Pomemben telesni razvoj se prične v perinatalni življenjski dobi, obstaja potencialno do 1 log vrednosti interindividualne razlike v teži otrok (0,5 do 5 kg), kar povzroči obsežno spremenljivost v farmakokinetiki in farmakodinamiki znotraj pediatrične populacije. Novorojenčki bodisi prejemajo neučinkovite odmerke učinkovitih zdravil ali pa lahko izrazijo neželene učinke pri običajnih odmerkih, če niso prilagojeni na težo. Pri novorojenčkih je veliko primerov neželenih učinkov ob zdravljenju z zdravili (6). Koncentracija razpoložljivega zdravila po enkratnem odmerku je odvisna od volumna porazdelitve, ki je odvisen od volumna plazme in tkiva ter od deleža nevezanega zdravila v plazmi in tkivu. Celokupni očistek je sestavljen iz metabolnega in renalnega očistka. Očistek, volumen porazdelitve in biološka uporabnost pa so povezani s starostjo. To vpliva na odmerke in odmerni interval, ki sta potrebna za vzdrževanje terapevtskih koncentracij. Tovrstne raziskave so pomembne za ugotavljanje ustreznega režima odmerjanja in

zdravljenja, vendar se pri njih srečujemo z mnogimi težavami, ne smemo pa pozabiti tudi na etične ovire pri tem (3).

1.1.1. Absorpcija

Novorojenčki na splošno kažejo počasnejšo per os absorpcijo v primerjavi z odraslimi. Razlike v obsegu absorpcije odvisne od starosti so v glavnem slabo raziskane. Biološka uporabnost se spremeni s postnatalno starostjo zaradi razvoja procesov, ki uravnavajo absorpcijo (5). Za doseg absorpcije je potrebno premagati kemične, fizikalne, mehanske in biološke ovire (3). Nekatere fiziološke posebnosti pri otrocih s tem v zvezi navajamo v nadaljevanju.

Gastrointestinalni pH vpliva na absorpcijo šibko kislih in bazičnih organskih spojin. Po rojstvu imajo novorojenčki alkalni pH želodca (pH 6-8). Proizvodnja želodčne kisline se poveča v naslednjih 24-48 urah, da doseže pH raven odraslih (pH 1-3). Po tem prvem izbruhu izločanja klorovodikove kisline se proizvodnja želodčne kisline v prvih mesecih življenja zmanjšuje in koncentracija kisline v želodcu ostane relativno nizka (pH v želodcu 6-8). Postnatalno povečanje proizvodnje želodčne kisline na splošno sovпада s postnatalno starostjo, po velikosti želodca pa se odraslim približajo do 2. leta starosti. Farmakokinetične posledice visokega želodčnega pH pri novorojenčku in mladostnikih lahko vključujejo povečano biološko uporabnost šibko bazičnih spojin, vendar zmanjšajo biorazpoložljivost šibko kislih spojin.

Pri normalnih odraslih osebah je praznjenje želodca dvofazen proces, sestavljen iz hitre prve faze, ki traja 10-20 minut in ji sledi eksponentno počasna faza. Pri nedonošenčkih je praznjenje želodca počasno in linearno ter se približa odrasli shemi v prvih 6-8 mesecih življenja. Novorojenčki kažejo zakasnjeno hitrost praznjenja želodca in podaljšane čase prehajanja prebavnega trakta glede na odrasle. Novorojenček in dojenček kažeta podobne vzorce gastrointestinalne motilitete kot odrasli, vendar pa nedonošenčki kažejo neorganizirano in neučinkovito motiliteto. Na splošno lahko zapoznelo praznjenje želodca zmanjša stopnjo absorpcije zdravila in ostalih snovi na sploh, saj je sluznica tankega črevesja glavno absorpcijsko mesto za večino zdravil. Počasnejši prehodni časi črevesja lahko izboljšajo biološko uporabnost zdravila zaradi daljšega zadrževanja v tankem črevesu (5).

Novorojenčki imajo ob rojstvu še nepopolno razvite funkcije trebušne slinavke in žolča. Nivo večine encimov trebušne slinavke je bistveno zmanjšan, tvorba žolča, sinteza žolčnih kislin in metabolizem ter absorpcija v črevesju so pri novorojenčku zmanjšane. Pankreasna in žolčna funkcija se hitro razvijata v postnatalnem obdobju. Pomanjkanje žolčnih soli in encimov trebušne

slinavke lahko povzroči zmanjšanje biološke uporabnosti tistih zdravil, ki zahtevajo solubilizacijo ali intraluminalno hidrolizo za ustrezno absorpcijo (5). Nerazvita sekrecija in aktivnost žolča ter pankreatične tekočine v prvih mesecih vodi v oslABLJENO presnovo maščob pri nedonošenčkih in dojenčkih. Absorpcija v maščobah topnih vitaminov (vitamin D in E) je zmanjšana, verjetno zaradi pomankljive zaloge žolčnih soli v ileumu. Po nekaj mesecih je dojenček sposoben zadostne absorpcije. Nezrelost intestinalne mukoze je opredeljena z nižjo intestinalno motiliteto in proteolitično encimsko aktivnostjo, zmanjšano IgA sekrecijo, zmanjšanim številom limfocitov B in večjo permeabilnostjo. Potencialne posledice tega so nenormalna kolonizacija bakterij v zgornjem intestinalnem traktu, nezadostna prebava proteinov in večja absorpcija proteinov, imunoglobulinov, ogljikohidratov, bakterij, virusov in toksinov ter zato nižja sposobnost obrambe pred patogeni (3).

Ob rojstvu je otrokova gastrintestinalna flora zelo nezrela in na voljo je malo podatkov o vplivu postnatalnega zorenja bakterijske flore na biološko uporabnost vnešenih snovi. Bakterijska flora gastrointestinalnega trakta pri dojenčkih se približa odrasli populaciji do 4. leta starosti. Proksimalno tanko črevo deluje kot glavno absorpcijsko mesto in mesto za pomembne učinke prvega prehoda pri mnogih peroralno uporabljenih spojinah. Citokrom P450 3A4 je prevladujoč encim, izražen v enterocitih, CYP2C ima drugo najvišjo vrednost ekspresije. V enterocitih so bile odkrite zelo nizke ravni koncentracije za CYP1A1 in CYP2D6. Razvoj ekspresije encimov CYP v črevesni sluznici ostaja v veliki meri nerazložen. Poročano je bilo o bistveno nižjih koncentracijah CYP3A4 v enterocitih dojenčkov, starih 0-3 mesecev, in razvojnega povečanja ekspresije s starostjo. Tudi CYP3A7 in jetrna oblika CYP3A pri plodu v ekstrahepatičnih tkivih nimata ekspresije (5).

1.1.2. Porazdelitev

Po absorpciji se zdravilo porazdeli v različne dele telesa glede na njegove fizikalno-kemične lastnosti, kot so velikost molekul, ionizacijska konstanta in relativna topnost v vodi in maščobah. Več procesov, vključenih v porazdelitev zdravil, je drugačnih pri novorojenčkih in dojenčkih v primerjavi z odraslimi. Vezava plazemskih proteinov in porazdelitev vode se nenehno spreminjata in tako vplivata na porazdelitev (3). Količina celotne telesne vode se v zgodnjem postnatalnem obdobju znatno zmanjša, medtem ko se celotna telesna maščoba v prvih mesecih življenja postopno povečuje. Polarne spojine na splošno kažejo volumen porazdelitve (V_d) ekvivalenten celotni telesni vodi ali volumnu krvi. Pri novorojenčkih visok relativni delež celotne telesne vode

(<80% telesne mase) in nizek delež maščob (10-15 %) privede do splošnega povečanja V_d za vodotopne spojine in nižjega V_d za v maščobah topne spojine glede na odrasle. Medtem ko se celotna telesna masa in površina v prvem letu življenja vztrajno povečujeta, se v prvih 3 mesecih življenja njihovo razmerje znatno spremeni (5). Količina vode v telesu se do odrasle dobe zniža na 55-60 % (3).

Ob rojstvu krvno-možganska bariera še vedno ni polno razvita in posledično lahko snovi, tudi tiste, ki izkazujejo toksične učinke, v večji meri in hitreje prehajajo v možgane. Nesorazmerna velikost možgan pri malčkih v kombinaciji z nezrelostjo krvno-možganske membrane vodi do značilnega dodatnega volumna za kemijsko razgradnjo snovi, kar lahko z večjo verjetnostjo povzroča neželene učinke v primerjavi z odraslimi. Volumen CŽS je relativno večji pri manjših otrocih in ne korelira dobro s telesno površino. 80-90 % volumna CŽS odraslih je pri otrocih dosežen med 4. in 6. letom starosti, medtem ko telesna površina ne doseže vrednosti odraslih vse do 16.-18. leta starosti (3).

Skupna koncentracija beljakovin v plazmi je pri novorojenčku nižja glede na odraslo osebo (5). Novorojenčki in dojenčki kažejo večje količine nevezane koncentracije spojine v plazmi glede na odrasle. Starostne razlike v afiniteti vezave beljakovin v plazmi, koncentracije beljakovin v plazmi in razpoložljivosti konkurenčnih endogenih spojin v veliki meri pojasnjujejo razliko v obsegu vezave. Spojine se vežejo predvsem na albumin in alfa-1 kisli glikoprotein. Pri novorojenčkih lahko spojine kažejo manj vezne afinitete za albumin in alfa-1 kisli glikoprotein. Visoke nevezane koncentracije spojin lahko privedejo do bistveno večjih vrednosti V_d in povečanih renalnih očistkov s pomočjo glomerularne filtracije in jetrnih očistkov spojin z nizkim ekstrakcijskim razmerjem pri novorojenčku (5).

1.1.3. Metabolizem

Jetra so najpomembnejši organ za presnovo snovi. Sestavljene so iz 5% telesne mase ob rojstvu in samo 2% pri odraslih. Jetrni očistek je odvisen od mnogih faktorjev, vključujoč pretok krvi, intrinzični metabolizem, transportne sisteme in vezavo na plazemske proteine. Pri starosti enega leta sta pretok krvi in prisotnost encimov podobna odraslim.

Mehanizme presnove razdelimo v dve fazi reakcij; prvo fazo sestavljajo oksidacije, redukcije in hidrolize. Oksidacijske reakcije so najpogostejše in največkrat odvisne od citokroma P450. Drugo fazo predstavlja, poleg ostalih, predvsem konjugacija z endogeno prisotno bolj vodotopno molekulo (najpogosteje sta to glukuronska kislina ter žveplova VI kislina). Ob rojstvu encimi obeh

faz še vedno niso prisotni. Prav zaradi različne sposobnosti presnove so plazemske ravni učinkovin lahko višje kot tiste pri odraslih. V bistvu so lahko pri otrocih prisotni metaboliti, ki normalno niso prisotni pri odraslih (3).

CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1 in CYP4A7 predstavljajo glavne izoencime CYP, ki so pomembni pri presnovi in toksičnosti. Medindividualne razlike v razvojnih vzorcih, genskih polimorfizmih in indukcijskem/inhibicijskem potencialu dodatno otežujejo ekspresijo encimov CYP pri novorojenčkih in dojenčkih. CYP encimi se izražajo po značilnih stopnjah in vzorcih razvoja in jih lahko glede na njihov splošni razvojni vzorec aktivnosti obravnavamo skupaj. Novorojenček ima omejeno zmogljivost za jetrno biotransformacijo in na splošno se CYP encimsko posredovana presnova izboljša s starostjo in se približa ravni odraslih šele po prvem letu življenja. V postnatalnem obdobju se stopnje ekspresije CYP3A4 encima povečujejo sočasno z zmanjšanjem encimske ekspresije CYP3A7 (5).

Reakcije faze 2 ali konjugacije znatno prispevajo k eliminaciji številnih eksogenih in endogenih spojin. Glukuronidacija, sulfatiranje, acetilacija ter konjugacija z glutationom so najpomembnejše poti v fazi 2 pri presnovi toksičnih snovi in toksičnosti. Neučinkovita konjugacijska sposobnost pri novorojenčkih znatno zmanjša sposobnost novorojenčka, da odpravi tako eksogene kot endogene spojine iz organizma. Jetra ploda kažejo omejeno izražanje uridin difosfat glukuronozil transferaze (UGT). Neposredno po rojstvu se sproži povečanje koncentracije UGT encimov in le ta doseže 25 % nivo kot pri odraslih do 3 mesecev starosti. Sulfotransferaze (ST) sestavljajo številni izoencimi in imajo specifične substrate, ki kažejo znatno prekrivanje z encimi UGT. Konjugacija s sulfati je razmeroma učinkovita pot presnove ob rojstvu. Glutation-S-transferaze (GST) predstavljajo superdružino dimernih encimov, odgovornih za razstrupljanje številnih zdravil ali njihovih potencialno strupenih presnovkov. Kot ST encimi, tudi GST encimi odvisno od starosti izražajo ekspresijo posameznih encimov v jetrih. GST ekspresija je relativno dobro razvita pri novorojenčku in dojenčku in celotna aktivnost GST ostane v celotnem razvoju razmeroma stabilna. Razlike v profilu metabolita postanejo pomembne, če ima določen presnovek farmakološko ali toksikološko aktivnost. Polimorfizmi v presnovi zdravil in potencial za indukcijo/inhibicijo encimov zapletejo oceno zmogljivosti izločanja (5).

1.1.4. Izločanje

Izločanje preko ledvic je odvisno od treh procesov, in sicer glomerulne filtracije, tubularne sekrecije in reabsorpcije. Odvisni so od pretoka krvi skozi ledvice in pretoka plazme preko ledvic,

ki naraščajo z leti kot rezultat večje srčne aktivnosti in zmanjšanja perifernega vaskularnega upora. Pretok krvi skozi ledvice doseže vrednosti kot pri odraslih pri dveh letih starosti. Dojenčkova pH vrednost urina je nižja od vrednosti odraslih. Le ta lahko vpliva na resorpcijo šibkih organskih kislin ter baz in razlike v eliminaciji so lahko posledica neenakosti v pH vrednostih urina. Stopnje izločanja kot pri odraslih so dosežene v starosti 7-8 mesecev (3). **Glomerulna filtracija:** Ob rojstvu je normalna vrednost hitrosti glomerularne filtracije (GFR) normalizirane na telesno površino 10-15 mL/min/m², vendar se v prvih dveh tednih življenja poveča na 20-30 mL/min/m². Do 6 meseca starosti se dojenčki približajo vrednostim odraslih, ki so čez 50 mL/min/m² (5).

Tubulna sekrecija: Vrednosti naraščajo v prvih mesecih življenja ter dosežejo nivo odraslega pri približno 7-ih mesecih starosti.

Tubulna reabsorpcija: Nasplošno je tubulna reabsorpcija učinkovin pasiven proces, pomembna predvsem za netopne in nepresnovljene lipofilne snovi, medtem ko se hidrofilne snovi (npr. glukoza, aminokislina) reabsorbirajo z aktivnim transportom. Proces se razvija vse od rojstva pa do adolescence, najpomembnejši del razvoja pa je med prvim in tretjim letom starosti (3).

1.2. FARMAKODINAMSKE POSEBNOSTI PRI OTROCIH

Čeprav je veliko znano o farmakokinetičnih spremembah med razvojem, so informacije v zvezi z razvojnimi spremembami v farmakodinamiki (delovanje zdravil in toksičnost) omejene. Obstaja nekaj primerov, ki zagotavljajo dokaze o spremembah v odzivu na zdravila med razvojem neodvisno od farmakokinetičnih sprememb. Treba je opozoriti, da se pojavljajo določene bolezni v rastočih in razvijajočih organizmih, ki pa niso opažene pri odraslih (2). Tarče zdravil, kot so receptorji, transporterji in kanali, so zagotovo izpostavljeni tudi razvojnim procesom (kot so presnovni encimi). Na primer, zgodnejši razvoj opioidnih receptorjev, posebej v meduli in ponsih, kjer se nahajajo dihalni in kardiovaskularni centri, kot tudi v drugih delih možganov, se kažejo v klinično opaženem večjem pojavu dihalne depresije in bradikardije ter z nezadostno analgezijo pri novorojenčkih, ki prejemajo opioide. Drug klinično pomemben primer farmakodinamičnih razlik med razvojem je večji imunosupresivni odziv na ciklosporin, ki ga opazimo pri dojenčkih. Eksperimentalne študije so opazile razvojne spremembe na ravni receptorja za prostanoide, angiotenzin II, kateholamine, vključno z dopaminskim, serotoninim ali GABA-receptorskim kompleksom s pomembnimi funkcionalnimi spremembami v različnih organskih sistemih, kot so kardiovaskularni, ledvični in nevronske sistem (2).

1.3. PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Največji izziv predstavlja iskanje formulacije izdelkov, ki bi ustrezala vsem starostnim skupinam otrok. Cilj je, da bi ena formulacija zadoščala potrebam čimvečje starostne skupine. Vodilo za izbiro je ravnotežje med tveganjem in koristjo, upoštevajoč specifične potrebe občutljive pediatrične populacije (1). Formulacija je zelo pomembna, ker v praktičnem smislu določa ali bo odmerek primerno dostavljen pacientu. V nasprotju kot pri odraslih, kjer so trde farmacevtske oblike, kot so tablete ali kapsule, sprejemljivejše za večje število bolnikov, je v pediatriji različna paleta potreb po farmacevtskih oblikah. Najbolj sprejemljive oblike so tekoče in hitro topne trde farmacevtske oblike. Slednje so splošno gledano enostavnejše in cenejše za razvoj, izdelavo, transport, shranjevanje in izdajo. V literaturi je malo podatkov, pa vendar naj bi bile tablete sprejemljive že pri šoloobveznih otrocih, pomembni sta le velikost in oblika le-teh. Zato je farmacevtska tehnologija razvila žvečljive tablete in orodisperzibilne tablete, da bi se z žvečenjem in topljenjem v ustih le teh olajšalo njihovo zaužitje (7). Tekoče farmacevtske oblike so potrebne za točno odmerjanje glede na telesno maso in zaradi tega, ker otroci mlajši od 6 let s težavo pogoltnejo tablete ali kapsule (8). Literatura navaja, da je za otroke primerno takšno odmerjanje, ki omogoča takojšnje zaužitje zdravila, v smislu minimiziranja prilaganja odmerka s strani staršev, skrbnikov ter medicinskega osebja (1).

1.3.1. Tekoče peroralne farmacevtske oblike

Peroralne tekočine so ponavadi raztopine, emulzije ali suspenzije, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin v ustreznem vehiklu. Nekatero tekočino za peroralno uporabo so lahko zdravilna učinkovina že v tekoči obliki. Zaužijemo jih nerazredčene ali razredčene. Pripravimo jih neposredno pred uporabo iz koncentriranih tekočih oblik, praškov, zrn ali tablet za pripravo peroralnih tekočin ali suspenzij z uporabo ustreznega vehikla. Peroralne tekočine lahko vsebujejo ustrezne konzervanse, antioksidante in druge pomožne snovi, na primer za dispergiranje, suspendiranje, zgoščevanje, emulgiranje, pufranje, močenje, solubiliziranje, stabiliziranje, korigense za vonj in okus, sladila ter dovoljena barvila. Emulzije lahko izkazujejo ločitev faz, a jih s stresanjem ponovno povrnemo v prvotno stanje. Suspenzije lahko tvorijo usedlino, ki se po stresanju takoj in popolnoma redispergira, kar omogoča stabilnejšo suspenzijo in s tem pravilen odmerek. Tekočine za peroralno uporabo so v enoodmernih ali večodmernih vsebnikih. Odmerjanje v različnih prostorninskih enotah – po 5 mL ali večkrat 5 mL, ali v manjši prostorninski enoti (kapljicah). Uporaba kapljic bi morala biti prilagojena na tak način, ki upošteva

tveganje pojava toksičnih učinkov in napak pri odmerjanju ter tako zagotoviti ustreznost odmerjanja (1). Pri odmerjanju večodmernih oblik se je potrebno držati proizvajalčevih navodil in uporabljati priložene odmernike: kapalke, merilne žličke, merice in brizge. Kapljice se odmerjajo iz kapalnih stekleničk s kapalnim vložkom, vstavljenim v vrat stekleničke, ali s kapalko, ki je pričvrščena v pokrov z navojem ali samo priložena steklenički. Pri odmerjanju iz stekleničke s kapalnim vložkom je pomembna njena lega, poševno ali navpično odvisno od vrste kapalnega vložka. Stekleničk se pred uporabo ne stresa, da ne pride do zamašitve zračne kanile. Kapljice se nakapa na žličko ali košček sladkorja, če je dovoljeno, ali v manjšo količino tekočine. Kadar zdravilo jemlje otrok z brizgo, se vsebino počasi izprazni v notranji kot ličnice, s čimer se prepreči, da bi otrok zdravilo takoj izpljunil. Potrebno je spiranje z vodo, kar za otroka predstavlja poleg tega, da mora biti pri miru, možnost tudi neprimerne okusa, vonja in na ta način lahko zavrne nadaljnje jemanje zdravila. Včasih je uporaba odmernika težavna tudi za starša oziroma skrbnika (9).

1.3.2. Trde peroralne farmacevtske oblike

Kapsule so trde farmacevtske oblike s trdimi ali mehкими ovojnici, različnih oblik in prostornin, ki ponavadi vsebujejo en odmerek zdravilne učinkovine. Ovojnica kapsule je iz želatine ali druge snovi, katere konsistenco lahko prirejamo z dodajanjem glicerola ali sorbitola. Dodajamo pomožne snovi, kot so površinsko aktivne snovi, za svetlobo neprepustna polnila, konzervanse, sladila, dovoljena barvila ter korigense za vonj in okus. Na površini imajo lahko oznako. Vsebina kapsul je lahko trda, tekoča ali podobna pasti ter je iz ene ali več zdravilnih učinkovin s pomožnimi snovmi, na primer za raztapljanje, redčenje, drsenje, razpadanje ali brez njih. Vsebina kapsule ne sme poškodovati ovojnice, načno pa jo prebavni sokovi, da se vsebina sprosti. Poznamo več vrst kapsul: trde, mehke, gastrozistentne kapsule, kapsule s prirejenim sproščanjem.

Žvečljive tablete so običajno formulirane z visokim deležem vodotopnega sladila, kot je manitol, ki da sladek, hladilen okus, in mikrokristalne celuloze. Uporabljena so lahko tudi druga sladila, kot sta sorbitol in ksilitol. Problem pri njih je lahko ta, da niso pravilno ali dovolj prežvečene. Zato je priporočena izdelava takih tablet, ki so žvečljive in se hkrati lahko cele tudi pogoltnejo (1).

Prednosti trdih farmacevtskih oblik (FO) v primerjavi s tekočimi je boljša stabilnost, enakomernost odmerka in možnosti za različne odmerke. Otroci so zmožni sprejeti trdo FO okoli 6. meseca starosti, vendar je splošno prepričanje da trde FO niso sprejemljive pod 6. letom

starosti, a za to ni znanstvenih dokazov. Zadnja odkritja pričajo o tem, da so tablete (<4mm) sprejemljive za večino majhnih otrok (2-4 let starosti) (1).

1.4. OTC ZDRAVILA IN PREHRANSKA DOPOLNILA

WHO definira idealno otroško zdravilo kot zdravilo oziroma pripravek, ki je starosti primeren, ustreza fiziološkemu stanju in telesni masi otroka ter je dostopen v fleksibilni trdi peroralni obliki, ki je lahko zaužita cela, raztopljena v paleti tekočin ali vmešana v hrano za otrokovo lažje zaužitje (10). Peroralne tekoče formulacije so pogosto komplementarno obarvane in aromatizirane za pomoč pediatričnim pacientom pri sprejemanju in dolgoročni komplianci. Na primer, pripravek je maskiran z okusom banan (priljubljen pri mnogih majhnih otrocih), ki ga dopolnjuje rumeno barvilo. Okus je kot dejavnik sprejemljivosti najpomembnejši pri otrocih. Posledično tisti, ki skrbijo za zdravljenje otrok, pogosto uporabljajo kombinacijo zdravil s hrano ali sadnim sokom. Čeprav to lahko prikrije okus tablete, lahko tudi škodljivo vpliva na učinkovitost in varnost zaradi različnih razlogov, npr. biorazpoložljivost in netočno odmerjanje. Da bi premagali slab okus, je uporabljenih več pristopov, vključno z uporabo arom, sladil in barvil. Uporaba arom, običajno v kombinaciji z umetnimi sladili, je daleč najpogosteje uporabljen pristop pri pediatričnih formulacijah. Večina zdravil je v obliki trdih peroralnih oblik, običajno tablet in kapsul, vendar pa ima več kot 25 % odraslih bolnikov težave pri požiranju teh vrst zdravil, pri pediatričnih in geriatričnih populacijah pa so ti precej višji. Šele otroci, starejši od 5 let, lahko pogoltnejo tableto in tiste, ki so mlajši od 3 let, se to da naučiti, a to ni dolgoročna rešitev. Zaradi težav, s katerimi se srečujejo otroci pri požiranju in komplianci, se pogosto zahtevajo alternativne formulacije, kot so ustne tekočine, peroralne suspenzije, eliksirji, kapljice, disperzibilne in žvečljive tablete (4).

1.4.1. Zdravila brez recepta

Zdravilo brez recepta ali OTC zdravilo je po WHO definiciji farmacevtski izdelek ali zdravilo, ki za izdajo ali administracijo ne zahteva zdravniške avtorizacije in ga lahko uporabljamo samoiniciativno z namenom preprečitve, lajšanja ali zdravljenja simptomov ali milejših bolezni ter je uporaba v določeni obliki, pogojih in odmerkih varna za uporabnika (11).

Izdelek je definiran kot OTC zdravilo, kadar je uporaba učinkovita in varna pri vseh populacijah z namenom preventive, lajšanja simptomov ali zdravljenja lažjih oblik bolezni ter je lahko prepoznavno. Ima široko območje varnosti, tako da pri namernem ali nenamernem zaužitju višjega odmerka od predpisanega ne predstavlja nevarnosti za zdravje uporabnika ter široko območje

odmerjanja, tako da se lahko prilagodi starosti in masi pacienta. OTC zdravilo ne povzroča tolerance ali odvisnosti, ter ne dopušča zlorabe. Skladno z navodili uporabe ne prekriva resnih bolezni oziroma ne otežuje diagnoze in zdravljenja stanja, ki zahteva zdravniško oskrbo. Farmacevtske oblike OTC zdravil so predvsem za peroralno in dermalno uporabo in ne intravensko ali intramuskularno uporabo, z enostavno uporabo in shranjevanjem. Vsebuje učinkovino, ki je na trgu na recept že vsaj 5-10 let, in je pokazala dovolj visoko stopnjo varnosti in učinkovitosti skozi farmakovigilančno spremljanje zdravila ter v tem času ni prišlo do povišanja možnih neželenih učinkov. OTC zdravila lahko promoviramo samo z informacijami in argumenti odobrenimi s strani ministrstva za zdravje ali regulativnega organa in le-ta ne spodbuja, da se z uporabo le teh, za določeno krajše obdobje preloži ali izogne obisku zdravnika. Navodila za uporabo in vsebina so zapisani v pogovornem jeziku, brez uporabe medicinskih ali tehničnih terminov, ki lahko zmedejo uporabnika (11).

1.4.2. Prehranska dopolnila

Prehranska dopolnila so živila, ki dopolnjujejo vsakdanjo prehrano. V literaturi najdemo primer definicije: "*So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali drugim fiziološkim učinkom in so običajno na tržišču v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, kot prašek v vrečkah, tekočina v ampulah, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih oblikah, ki so pripravljene tako, da se prehranska dopolnila lahko uživa v odmerjenih, majhnih količinskih enotah.*" (12). Tako kot pri zdravilih se tudi od prehranskih dopolnil zahteva varnost, nezavajajoče in ustrezne označbe, sestava, ki je skladna z rokom uporabe ter shranjevanje po proizvajalčevih navodilih (1). Prodaja prehranskih dopolnil je dovoljena v lekarnah, specializiranih prodajalnah in živilskih trgovinah (13).

1.4.3. Primernost OTC zdravil in prehranskih dopolnil za otroško populacijo

S pripravki, ki vsebujejo več vitaminov in mineralov, lahko v zmerni količini zaužijemo hranilne snovi. Ob pravilnem prehranjevanju, je uživanje dopolnil lahko koristno, a njihovega učinka ne smemo preceniti. Prehranska dopolnila in OTC zdravila so dostopna brez recepta, kar pomeni, da je ob današnjem vse večjem samozdravljenju, veliko terapij brez nadzora. Mesto nakupa zdravil in prehranskih dopolnil po svetu je vse bolj priročno in dostopno vsem (specializirane prodajalne, živilske prodajalne, nakupovalni centri) (2). Vse več prihaja tudi do zlorab s strani najstnikov. Večina uporabnikov se o uporabi in pravilnem odmerjanju sploh ne posvetuje z zdravnikom ali s farmacevtom. To je še posebej pereče pri pediatrični populaciji, saj so najbolj občutljiva skupina

uporabnikov takih izdelkov. Pri blažjih obolenjih to ni toliko problematično, težave se pojavijo pri kronični uporabi, sploh če pride do kombinacije zdravila in prehranskega dopolnila (13).

1.5. POMOŽNE SNOVI

Izraz ekscipient (t.j. pomožna snov) izhaja iz latinske besede "*excipiens*", sedanjika glagola "*excipere*", kar pomeni prejeti, zbrati, vzeti ven. To se nanaša na lastnosti pomožnih snovi, ki zagotavljajo, da ima farmacevtski izdelek maso in volumen, potreben za točno administracijo aktivne farmacevtske učinkovine (11). Pomožne snovi imajo lahko različna porekla in so tako živalskega, rastlinskega, mineralnega ali sintetičnega izvora ter nimajo lastniškega imena. Podobno kot farmacevtske učinkovine imajo tudi svoje termodinamske lastnosti, ki lahko privedejo do reakcij razgrajevanja ali reakcij med učinkovino in aditivom. Poznamo več skupin pomožnih snovi: topila, polnila, razgrajevala, drsila, barvila, sladila, itd. (17) So kemično heterogene spojine, enostavne ali kompleksne, in jih ameriška zakonodaja razvršča v tri skupine, kot GRAS (generally recognized as safe), bistveno nove spojine in nove spojine, v skladu s 201. (i) in 409. členom Zveznega zakona o hrani, zdravilih in kozmetiki (FDA) (14). Seznam odobrenih aditivov za živila, odobrenih za uporabo v aditivih za živila, encimih in aromah, je na voljo v Prilogi k Uredbi Komisije (EU) št. 1130/2011, ki spreminja Prilogo III k Uredbi (ES) št. 1333/2008 (15). EFSA (European Food Safety Agency) določa stopnjo, pod katero se lahko snovi šteje za varne - tako imenovan sprejemljiv dnevni vnos (ADI). Na seznamu EU so samo tisti, za katere je bila predlagana uporaba varna, smiselna je uporaba smernic EME o pomožnih snoveh (16). Pomožne snovi so praviloma aditivi, ki so dovoljeni za uporabo v živilih in zdravilih (17). Po zgoraj navedeni uredbi je aditiv za živilo "*vsaka snov, ki se običajno ne uživa kot živilo in navadno ni tipična sestavina živila, ki se iz tehnoloških razlogov namensko dodaja živilu med proizvodnjo, predelavo, pripravo, obdelavo, pakiranjem, prevozom ali shranjevanjem, ne glede na to, ali ima hranilno vrednost ali ne, ter neposredno ali posredno postane ali lahko postane sestavina živila kot taka ali kot stranski produkt*" (Formularium Slovenicum 3.0, 2011, str. 497). Uporabljamo, jih zato, da bi podaljšali rok uporabnosti, ohranili kakovost ali obstojnost organoleptičnih lastnosti, pod pogojem, da se pri tem ne spremenijo narava, sestava ali kakovost, ki bi zavajala potrošnika, zagotovili pomoč pri proizvodnji, pridelavi, pripravi, obdelavi, pakiranju, transportu ali shranjevanju zdravil in zagotovili potrebne sestavine ali primesi za posebne prehranske namene (10). Sprejemljivost farmacevtske oblike za otroke je odvisna od več dejavnikov, kot so primernost farmacevtske oblike za določeno starostno skupino, odmernik za

tekočo farmacevtsko obliko, okus peroralnega zdravila, dozirni volumen ali velikost, ki naj bi jo zaužili, primerno pakiranje, jasno in točno označene informacije in navodilo o uporabi. Pomembna dejavnika sta tudi sprejemljivost za starše in oskrbnike, saj so ti prvi, ki pridejo v stik z zdravilom in se odločijo ali ga bo njihov otrok tudi prejel ter socialni vidik razumevanja terapije in pričakovanja od le-te. Glede na različne socialne skupine lahko sklepamo, da ima vsaka svoj način razumevanja in sprejemanja terapije in zdravil, ki so lahko enostavna ali kompleksna ter vsebujejo snov, ki za določeno socialno skupino ni sprejemljiva. Prijetnost oziroma okusnost je splošna sprejemljivost okusa, arome, vonja in teksture zdravila pri peroralni uporabi. Prav ta okusnost prispeva k večji komplianci, kar je pri pediatrični populaciji zelo pomembno. Tudi organoleptične lastnosti same aktivne substance narekujejo uporabo določenih pomožnih snovi, za recimo prekrivanje okusa, vonja, barve, pa vendar v mejah, saj izdelek ne sme biti preveč vabljev za otroka, saj posledično lahko poveča tveganje za nenamerno zastrupitev ali neželene učinke (1). Najpomembnejše pomožne snovi, ki jih zasledimo v obravnavanih izdelkih, so barvila.

1.5.1. Barvila

Barvila uporabljamo za spodbujanje izražanja barve, ki je naravno prisotna ter da zagotovimo barvo brezbarvnim snovem (18). Vsak razred barvil ima zelo edinstveno kemijo, strukturo in način vezave. Delimo jih na naravna in sintetična ter na organska in anorganska. Naravna barvila so mineralnega (svinčev kromat, titanov dioksid, rdeč in rumen železov oksid), rastlinskega (kurkumin, betakaroten, indigo, alizarin) in živalskega (tirian modra, karmin/košenil) izvora. Najpogostejši predstavniki umetnih barvil so azobarvila (briljantno modro FCF, amarant, sončno rumeno FCF) in laki (aluminijevi laki). Kemično jih klasificiramo glede na kromofor, med pomembnejšimi so antrakinonska barvila, arilmetanska barvila, azobarvila, nitro- in nitrozo barvila, azinska barvila ter indofenolska barvila. Razdelimo jih tudi po naravi elektronskega vzbujanja na absorptivna in fluorescenčna barvila (19).

Barvni dodatki so ali barvila ali pigmenti, ki so z dodajanjem v živilo, zdravilo ali kozmetični izdelek zmožni obarvanja (18). Barvila so pomožne snovi, ki izboljšajo organoleptične lastnosti, obarvajo farmacevtske izdelke in so za razliko od pigmentov vodotopna (20). Pigmenti so obarvani praškasti delci, in so običajno v vodi netopni. Obstajajo anorganski (cinkov dioksid, kalcijev karbonat), organski (monoazo, diazo, kislinski in bazični, ftalocianinski, kinakridonski) in ostali policiklični pigmenti. Najbolj priljubljena je skupina kovinskih pigmentov, kamor spadajo titanovi, aluminijevi, železovi in cinkovi oksidi (19). Nekje na meji med organskimi in anorganskimi barvili se nahajajo laki. Kovinska sol ali vezivo mora biti inertna in netopna v

podlagi in mora biti brezbarvna ali zelo nevtralna. Organska komponenta laka določa, katere valovne dolžine absorbira in odraža nastala oborina. Soli, ki se danes pogosto uporabljajo, vključujejo barijev sulfat, kalcijev sulfat, aluminijev hidroksid in aluminijev oksid, ki se lahko vsekakor proizvedejo iz poceni mineralnih rud (21). V ZDA je FDA odgovorna za regulativo, s katero omogoča, da izdelki vsebujejo varne, pravilno označene in odobrene aditive (18). Primarna zakonodaja, ki ureja barvila, ki se lahko dodajajo zdravilom v Evropi, je direktiva 2009/35/ES Evropskega parlamenta in sveta z dne 23. aprila 2009. Ta direktiva povezuje farmacevtske zahteve s tistimi v živilih. Evropska komisija je zagotovila navodila za navzkrižno sklicevanje na veljavno zakonodajo, kot je zapisano v direktivah Sveta 94/36/ES in 95/2/ES. Zakonodaji EU v zvezi z barvami v zdravilih sledi tudi Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (22).

1.5.2. Sladila

Izboljšajo okus zdravila, s čimer povečajo sprejemljivost zdravila pri pacientu (20). Mnoga sladila so uporabljana za prikritje grenkega okusa, kjer se morajo raztopiti že v primarni obliki, torej v raztopini, tekočini, ali pa v slini ob zaužitju. Večinoma se jih uporablja pri peroralnih oblikah, saj je pri per os uporabi najintenzivneje čutiti grenki okus učinkovin. Okus lahko zasladijo monosaharidi (glukoza (grozdni sladkor), fruktoza (sadni sladkor), galaktoza), disaharidi (laktoza, maltoza, saharoza) in polisaharidi (škrob, celuloza, hitin). Sladila pa lahko glede na izvor delimo na naravna (stevijolni glikozidi, glukoza, fruktoza) in sintetična oziroma umetna sladila (saharin, aspartam, ciklamat, neotam) (23). Sladila lahko delimo tudi na kariogena, kot sta fruktoza in laktoza in nekariogena, kot na primer stevijolni glikozidi, aspartam, saharin, ksilitol, ciklamat, kar je posebej pomembno pri odraščajoči populaciji (24). Saharoza (namizni sladkor) je standard, na podlagi katerega se ocenjujejo vsa druga sladila. Je preprost ogljikov hidrat, ki zagotavlja 4 kalorije na gram. Sladkorni alkoholi (imenovani tudi poliolli, kamor spadajo sorbitol, ksilitol, manitol) se delno absorbirajo in presnavljajo, zato zagotavljajo manj kalorij - ponavadi 1-3 kalorije na gram. Jemanje velikih količin poliollov lahko povzroči iritacijo prebavnega sistema. Visoko učinkovita sladila so snovi, ki dajejo več sto ali tisočkrat slajši okus od namiznega sladkorja, kar omogoča uporabo veliko manjših količin. Aspartam, sukraloza, saharin in acesulfam so v tej skupini (25). Občutljive populacije za potencialne škodljive učinke umetnih sladil so tudi otroci. Poudarek na otrocih je pomemben, ker zaužijejo večje količine hrane in pijače na kilogram telesne mase. Ker so umetna sladila v več kot 6000 izdelkih, vključno z živilo, zdravili in kozmetičnimi izdelki, ni mogoče popolnoma izključiti vsakodnevnih izpostavljanj (26). Iskanje člankov po Medline-u od leta 2000 do 2008 z uporabo ključnih besed "umetna sladila", "sladila",

"toksičnost", "toksikologija" in "varnost" so privedle do samo ene študije, ki je na voljo bralcem s primarnimi podatki o varnosti proizvoda (26).

1.5.3. Arome

Uporabljamo jih za prikritje 3 okusov: slano, grenko in kislo. Arome so največ uporabljane pri tekočih peroralnih farmacevtskih oblikah (27). Po eni izmed definicij so arome koncentrirani pripravki, z ali brez topila, ali nosilca uporabne funkcije, namenjene izključno za dodajanje okusa/vonja (24). Ojačevala arome ojačajo obstoječi okus oz. vonj zdravila z namenom povečanja sprejemljivosti zdravila pri pacientih, zlasti pri pediatričnih bolnikih. Z njimi pogosto prekrivamo tudi neprijeten okus ali vonj zdravilnih učinkovin ali drugih pomožnih snovi. Kot korigens vonja in okusa se uporablja npr. etilvanilin (20). Regulatorna Evropske komisije razdeli arome na več skupin, in sicer na aromatične snovi, naravne aromatične snovi, aromatične pripravke, toplotno obdelane arome, arome dima, prekursorje arom in ostale arome. Kategoriziranje posamezne snovi v skupino je odvisno od izvora materiala, ki je uporabljan pri izdelavi arome in od procesa, s katerim izdelamo aromo. Najpogosteje so pripravljene kot geli, tekočine, paste, praški ali olja. Njihova izdelava je pod konstantnim razvojem. Vsaka aroma, ki nosi pridevnik "*naravna*", mora biti izdelana iz surovega ali procesiranega živila ali materiala rastlinskega, živalskega ali mikrobiološkega izvora, z uporabo fizikalnega (stiskanje, rezanje, parjenje da se sprostijo olja ali sokovi iz izhodne surovine), encimskega (okoli 400 encimov v uporabi pri spodbujanju iztiska sokov ali olj, ločevanju delov) in mikrobiološkega procesa (kontrolirana fermentacija). Kemični procesi niso sprejemljivi (24). Ko zaužijemo hrano, interakcija z okusom, vonjem in teksturalnim občutkom daje splošen občutek, ki ga najbolje definira angleška beseda "*flavor*". Aroma je rezultat spojin, ki so razdeljene v 2 široka razreda: odgovorni za okus in tisti, ki so odgovorni za vonje. Vendar obstajajo spojine, ki zagotavljajo oba občutka. Spojine, ki so odgovorne za okus, na sobni temperaturi običajno niso hlapne in delujejo le na receptorje za okus, ki se nahajajo na površini jezika. Arome so hlapne spojine, ki jih zaznajo receptorji organov za vonj, t.j. vohalna tkiva nosne votline, ko prehajajo skozi nos (ortonazalna zaznava) in skozi žrelo, potem ko se sprostijo z žvečenjem (retronazalno odkrivanje). Za aromo je pomembno le omejeno število t. i. značilnih arom spojin. Arome sestavljajo zelo raznovrstne skupine spojin, nekatere so zelo reaktivne in so prisotne v izjemno nizkih koncentracijah (28).

2. NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je s pregledom izbranih izdelkov, namenjenih otrokom, zdravil brez recepta ter prehranskih dopolnil, ki so trenutno na slovenskem trgu, določiti njihovo sestavo ter jo ovrednotiti, predvsem iz vidika pomožnih snovi. Pregledali bomo, katere izbrane pomožne snovi, predvsem barvila, sladila in arome, se največkrat pojavijo v pediatričnih izdelkih, in kakšen je njihov toksikološki profil. Obravnavali bomo tekoče oblike OTC zdravil ter tekoče in trde oblike prehranskih dopolnil za peroralno uporabo pri otrocih v starosti do 18. leta.

Posebno pozornost bomo namenili barvilom, saj je v literaturi zaslediti veliko več raziskav o neželenih reakcijah pri uporabi izdelkov, ki vsebujejo določena barvila; ker so otroci dosti dovzetnejši za okus in vonj, bomo v pregled vključili tudi sladila in arome.

Uporaba izdelkov, kot so OTC zdravila in prehranska dopolnila, ni izpostavljena strokovnemu nadzoru, saj se njihova uporaba ne beleži na kartico zdravstvenega zavarovanja, s katero je nadzorovana izdaja ostalih zdravil. To lahko predstavlja velik problem predvsem pri pediatrični populaciji, ki je zelo občutljiva in številčna ter zelo spremenljiva.

Hipoteze, ki jih želimo potrditi ali ovreči:

- Vsaj v enem izdelku je uporabljeno azobarvilo in vsaj v enem izdelku je uporabljeno kariogeno sladilo.
- Vsi izdelki vsebujejo vsaj eno izmed obravnavanih pomožnih snovi ali kombinacijo obravnavanih pomožnih snovi.
- Največ obravnavanih pomožnih snovi je uporabljenih v OTC zdravilih v peroralnih raztopinah in/ali sirupih, pri prehranskih dopolnilih pa v sirupih in/ali peroralnih suspenzijah.
- Dovoljene vrednosti posameznih pomožnih snovi v izdelkih za otroke niso presežene.
- Pri prehranskih dopolnilih, ki so v trdi obliki, najdemo manj barvil, sladil in arom v primerjavi s tekočimi oblikami prehranskih dopolnil.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. Izbor izdelkov

V pregled smo vključili 282 izbranih izdelkov, od tega 42 tekočih oblik OTC zdravil z režimom izdajanja brez recepta v lekarnah (BRp), 27 tekočih oblik OTC zdravil z režimom izdajanja brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah (BRp+1) ter 135 tekočih in 78 trdih oblik prehranskih dopolnil, o katerih smo podatke dobili v spletnih bazah zdravil in na spletnih straneh lekarn in specializiranih prodajaln ter proizvajalcev. Nekatere smo dobili tudi neposredno v lekarni. Izdelke smo izbrali tako, da nismo uporabili nobenega računalniškega programa ali kakšne druge metode izbora, temveč smo do izdelkov dostopali na način, ki je dostopen vsem, ki želijo priti do podatkov o obstoječih izdelkih. Izbor smo naredili tako, da smo izbrali brskalno postavko na rubriko izdelkov za otroke. Pri tem smo ob prebiranju splošnih značilnosti in navodil izbrali tiste, ki so spadale v uporabo do 18. leta starosti. Izbor smo pri OTC zdravilih zožali na tekoče formulacije, pri prehranskih dopolnilih pa smo se odločili za tekoče formulacije in za izbrane trde formulacije, t.j. tablete, žvečljive tablete, kapsule, pastile. Vsi obravnavani izdelki se nahajajo v Prilogah 1-4 magistrske naloge, skupaj z navedbo sestave.

3.2. Pregled vsebnosti v izdelkih

3.2.1. Viri podatkov za sestavo izdelkov

Pri raziskovanju in ovrednotenju dobljenih izdelkov in njihove sestave smo si pomagali z bazo zdravil CBZ, v kateri so zbrani povzetki glavnih značilnosti zdravila (SmPC-ji) in navodila za uporabo (PIL-i) obravnavanih OTC zdravil. Glede na to, da je z uveljavitvijo novega Pravilnika o prehranskih dopolnilih z dne 5.8.2013 (Ur.l. RS, št. 66/2013) ukinjen postopek prve prijave, kar pomeni, da Ministrstvo za zdravje z dnem uveljavitve pravilnika ne sprejema več prvih prijav za prehranska dopolnila in ne vodi seznama prehranskih dopolnil, ki so trenutno v prometu v Republiki Sloveniji (29), smo si za pridobitev čimvečih podatkov o sestavi izbranih prehranskih dopolnil pomagali s spletnimi stranmi, kot so Lekarnar.com, Moja-lekarna.com, spletna stran specializirane prodajalne Sanolabor, E-apoteka.com.

3.2.2. Viri informacij o pomožnih snoveh

Za dodatne informacije o pomožnih snoveh, njihovi uporabi in toksikološkem profilu smo podatke poiskali v spletni verziji knjige Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition in Dictionary of food compounds, 2nd Edition ter Alternative sweeteners 4th Edition in Source book of flavours, v priročniku Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravlju, v spletni bazi Toxnet, na spletnih straneh FDA-Inactive ingredient Search for approved Drug Products, PubChem in EU lists of flavourings ter v člankih, dosegljivih preko baze PubMed in Scidirect.

3.3. Določitev namena snovi v izdelkih

Izdelkom, tako zdravilom kot prehranskim dopolnilom, smo pregledali sestavo ter z dostopno strokovno literaturo ovrednotili prisotne pomožne snovi. Pri obravnavi smo se odločili nameniti pozornost trem skupinam pomožnih snovi, to je barvilom, sladilom in aromam, saj so to tri glavne skupine, s katerimi se najbolj približamo večji komplianci uporabe obravnavanih izdelkov pri otrocih. Pomožne snovi smo zbrali po pogostosti pojavljanja po treh skupinah izdelkov, kot prej navedeno. Preverili smo tudi morebitno prisotnost posebnih skupin barvil, sladil in arom, ki jih v toksikoloških raziskavah označujejo kot potencialne povzročitelje alergijskih reakcij oziroma t.i. "adverse reactions" (30).

3.4. Načini prikaza podatkov

Splošni primer obravnave sestave, ki je tudi vodilo pri oblikovanju podatkov in njihovi kasnejši obravnavi, prikazuje preglednica II.

Preglednica II: Splošni primer obravnave sestave izdelkov

Pomožna snov	Farmaceutska oblika	Vsota
	Število izdelkov, v katerih se pojavi ta pomožna snov	
	Seštevek* pomožnih snovi v določeni farmacevtski obliki	

**Seštevek pomeni zbir vseh posamičnih vrst pomožnih snovi, ki se pojavijo v določeni obliki, s tem prikažemo v kateri farmacevtski obliki se pojavi največje število posamičnih pomožnih snovi.*

Po pregledu sestave smo izbrali izmed vseh posameznih vrst pomožnih snovi tiste 3, ki se najpogosteje pojavljajo in jih podrobjeje opisali ter pregledali njihove lastnosti in karakteristike (Preglednica III).

Preglednica III: Izbor in razvrstitev najpogostejših pomožnih snovi

Naključno izbrani izdelki			
OTC zdravilo BRp	OTC zdravilo BRp+I	Prehransko dopolnilo	
Tekoča oblika	Tekoča oblika	Tekoča oblika	Trda oblika
Barvilo	Barvilo	Barvilo	Barvilo
Sladilo	Sladilo	Sladilo	Sladilo
Aroma	Aroma	Aroma	Aroma

3.5. Opisna statistika

Opisna statistika je prvi korak analize podatkov, ko imamo le te zbrane in urejene. Za prikaz pridobljenih podatkov smo se odločili za preglednice, v katerih smo navajali toksikološke parametre, kot so LD₅₀, NOAEL in ADI ter posamezne vrste toksičnosti. Kot del opisne statistike smo uporabili tudi grafični prikaz podatkov, tortični diagram s procentnim deležem pogostosti pojavljanja posameznih pomožnih snovi, stolpične grafe pa pri statističnem opisovanju pogostosti pojavljanja posameznih pomožnih snovi na splošno v obravnavanih izdelkih.

3.6. Povzemanje nomenklature

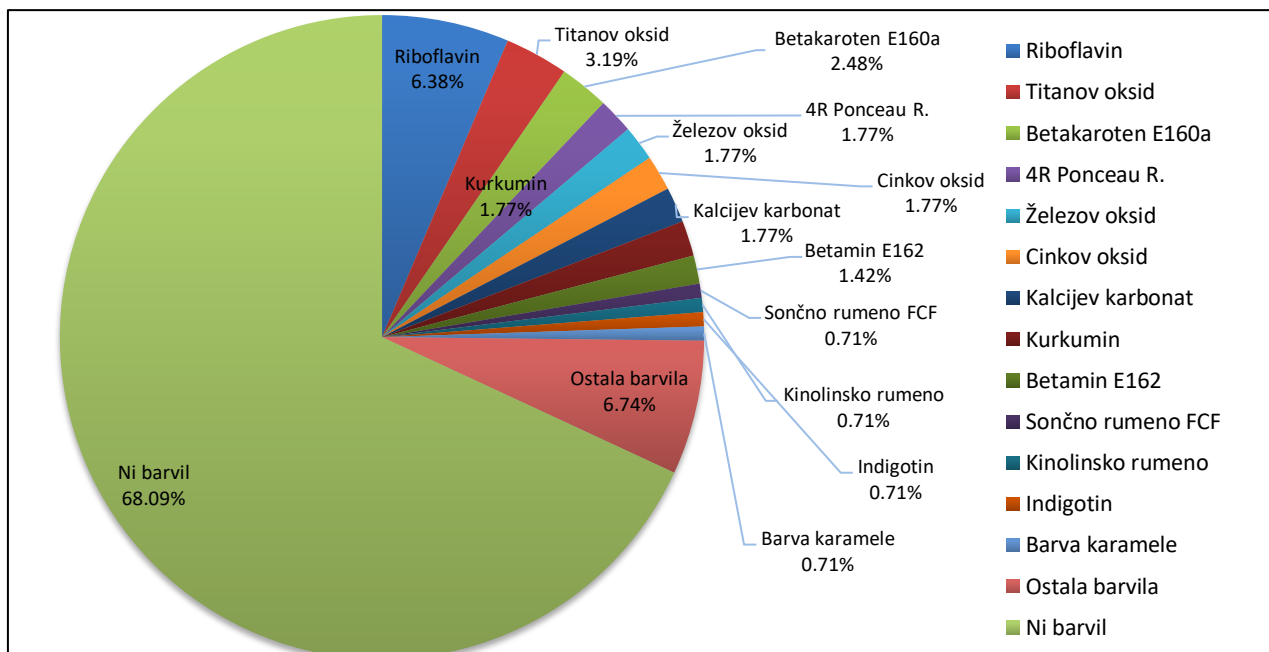
Kemijske formule in imena smo skozi celotno magistrsko nalogo povzemali po slovenskem dodatku k Evropski farmakopeji, FORMULARIUMU Slovenicum 3.0, iz leta 2011, ki ga izdaja Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

V magistrski nalogi smo pregledali 282 naključno izbranih izdelkov, od tega 42 OTC zdravil z režimom izdajanja BRp, 27 OTC zdravil z režimom izdajanja BRp+1, kar je skupaj 69 OTC zdravil v tekoči farmacevtski obliki ter 135 tekočih in 78 trdih oblik prehranskih dopolnil. Odločili smo se za prednostno obravnavo tekočih oblik, ker so le te enostavnejše in bolj priročne ter nenazadnje vsesplošno bolj priljubljene za uporabo pri pediatrični populaciji. Pri prehranskih dopolnilih smo tekoče oblike dopolnili z izbranimi trdimi oblikami, kot so kapsule, tablete, žvečljive tablete in pastile, ker so oblikovane privlačno otrokom (oblike živali, barvna raznolikost ter okusnost) in so zaradi tega, po številnih raziskavah in anketah po spletu, precej priljubljene med pediatrično populacijo. Izdelke smo dobili v spletnih bazah zdravil in na spletnih straneh lekarn in specializiranih prodajalnih ter proizvajalcev. Nekatere smo dobili neposredno v lekarni. Vsi obravnavani izdelki se nahajajo v prilogi te magistrske naloge, skupaj z navedbo sestave. Za doseg čimboljše predstave o tem, kaj točno se nahaja v izdelkih, namenjenih otrokom, smo kot prvi kriterij pregleda uporabili pogoj, da je izdelek namenjen uporabi pri otrocih.

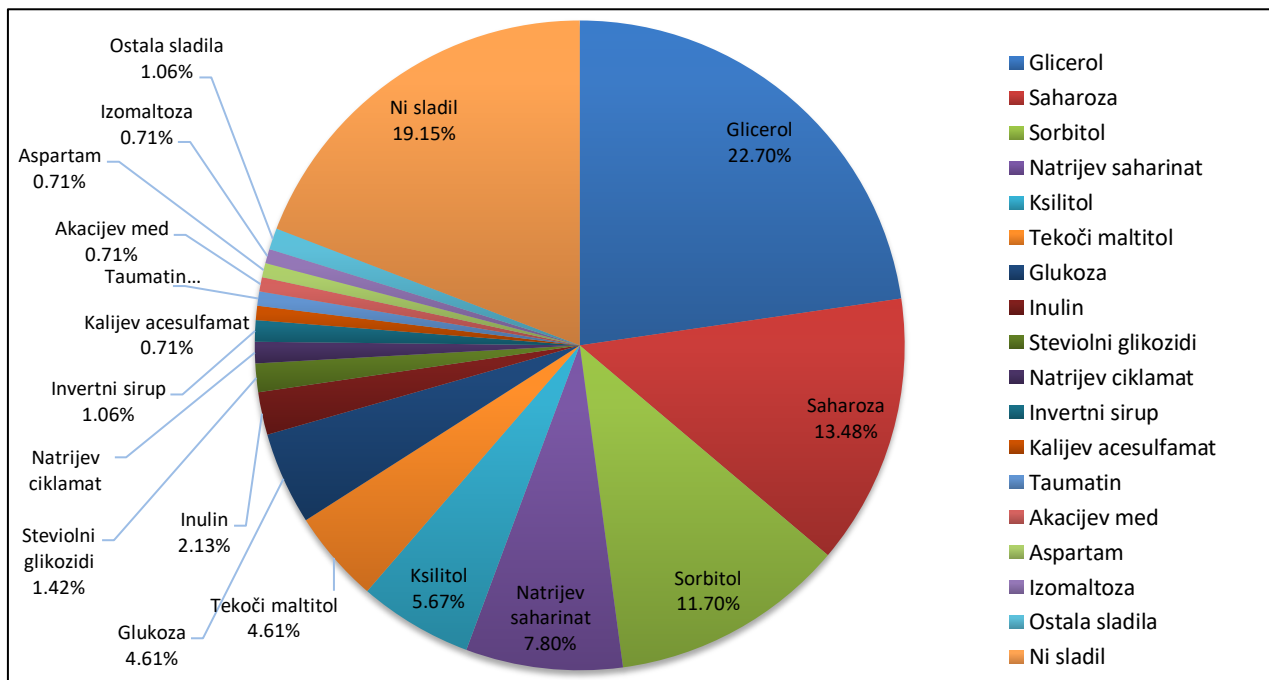
4.1. Vsi naključno izbrani izdelki

V vseh izbranih izdelkih (Priloge 1-4) smo povzeli pogostost pojavljanja posameznih barvil, sladil in arom. Najpogostejša barvila so riboflavin (6,38%), sledita mu titanov oksid (3,19%) in betakaroten (2,48%) (Slika 1). Deleži so ekstrapolirani na celoten nabor izdelkov, torej na vseh 282 obravnavanih izdelkih, ne glede na to ali se barvilo pojavi v izdelku, kjer je ali ni prisotno eno ali več barvil. Če pogledamo sliko 1, opazimo da je brez prisotnih barvil kar 68,09% vseh obravnavanih izdelkov, kar je več kot polovica vseh izdelkov. Po tem lahko sklepamo, da barvila le niso toliko nujno potrebna oziroma da so formulacije že tako formulirane, da barvila niso potrebna. Glede na farmacevtsko obliko se barvila pojavijo najpogosteje v tabletah (8,5%), pastilah in žele bonbonih (5,3%), sirupih (4,3%) in manjši del v kapsulah (3,9%). Iz tega lahko razberemo da so barvila uporabljana največ v trdih oblikah prav zaradi zaščitne funkcije in enakomerne obarvanja oblik ter so tako bolj všečna otrokom.



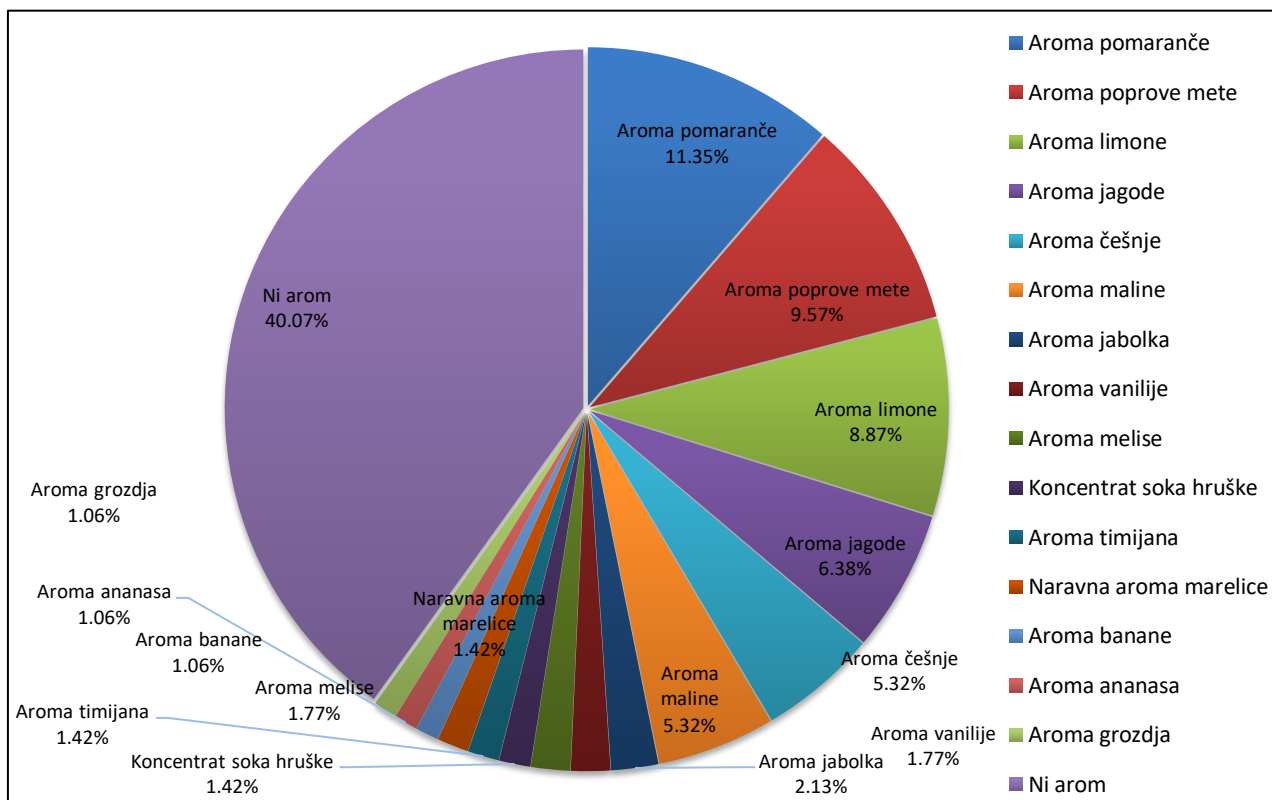
Slika 1: Prikaz najpogostejših barvil v vseh naključno izbranih izdelkih

Najpogostejša sladila v vseh izdelkih so glicerol (22,70%), saharoza (13,45%) in sorbitol (11,70%) (Slika 2). Prav tako kot smo povzeli pri barvilih, smo tudi pogostost sladil povzeli na celoten nabor izdelkov. Po sliki 2 lahko vidimo, da je samo 19,15% izdelkov brez sladil. To je precej majhen odstotek, če ga primerjamo s prisotnostjo barvil, torej gre staviti na to, da je pri otrocih še vedno najbolj pomemben okus. Največ sladil se pojavi v sirupih (15,24%) in peroralnih suspenzijah (13,82%). Po zadnjih odstotkih zasledimo večinsko prisotnost v tekočih oblikah.



Slika 2: Prikaz najpogostejših sladil v vseh naključno izbranih izdelkih

Najpogostejše arome v vseh naključno izbranih izdelkih so aroma pomaranče (11,35%), aroma poprove mete (9,57%) in aroma limone (8,87%). V malo večjem deležu jim sledita še aroma jagode (6,38%) in aroma češnje (5,32%) (Slika 3). Prav tako kot pri barvilih in sladilih smo tudi pri aromah povzeli na vseh 282 izdelkov, ne glede na to ali je ali ni v njih prisotna aroma. Vidimo lahko, da je kar 40% delež vseh izdelkov brez prisotne katerekoli arome. Najpogostejša oblike, kjer se pojavljajo arome so pastile in žele bonboni (13,12%), sledijo pa sirupi (9,22%), oralna pršila (8,15%) ter peroralne raztopine (7,80%).



Slika 3: Prikaz najpogostejših arom v vseh naključno izbranih izdelkih

4.2. OTC zdravila

OTC zdravila smo iskali po Centralni bazi zdravil na tak način, da smo kot pogoj navedli režim izdajanja BRp in BRp+I (Priloga 1 in Priloga 2). Po pregledu vseh navodil za uporabo in osnovnih značilnosti tako dobljenih zdravil smo izločili tista, ki v svojem navodilu za uporabo oziroma SmPC-ju niso imela navedeno, da so primerna tudi za uporabo pri osebah mlajših od 18 let.

Ker smo bili mnenja, da se pomožne snovi, kot so barvila, sladila in arome, pojavljajo v večji meri v tekočih farmacevtskih oblikah kot pa v trdih, smo obravnavali peroralne raztopine, suspenzije in

kapljice ter sirupe in oralna pršila, pri izdelkih, ki se izdajajo tudi v specializiranih prodajalnah pa tudi raztopine za izpiranje/grgranje.

Pogostost pojavljanja pomožnih snovi smo razdelili na posamezne sklope farmacevtskih podoblik, nato pa povzeli vse, ki se pojavljajo nasplošno pri določenem režimu izdajanja ter na koncu pogostost pojavljanja povzeli na OTC zdravila, ki smo jih obravnavali.

4.2.1. Barvila

Pri tej skupini obravnavanih izdelkov smo ob pregledu sestave povzeli pogostost pojavljanja vseh barvil v posameznih pripravkih ter pogostost pojavljanja posameznih barvil v vseh pripravkih. Na ta način smo lahko sklepali, katera barvila se pojavljajo največkrat in v katerih izdelkih jih največkrat najdemo.

Največ barvil najdemo v sirupih (5,8%), peroralnih suspenzijah (5,8%) in peroralnih raztopinah (4,3%) izmed vseh obravnavanih OTC zdravil (69 izdelkov) (Preglednica IV). Kljub temu, da nismo obravnavali izdelke glede na to koliko barvil vsebujejo, dobimo lahko že ob tej preglednici grob vpogled v to, katero barvilo se je najpogosteje pojavilo, kar je bil tudi naš namen.

Preglednica IV: Prikaz deležev barvil po določenih farmacevtskih oblikah OTC zdravil

Barvilo	Peroralna raztopina	Sirup	Suspenzija	Peroralne kapljice	Raztopina za grgranje	Σ	Delež v %	
							A	B
Rdeče 4R Ponceau	2	2				4	5,79	26,7
Sončno rumeno		1	1			2	2,90	13,3
Kinolinsko rumeno			1		1	2	2,90	13,3
Indigotin			1			1	1,45	6,67
Azorubin				1		1	1,45	6,67
Riboflavin B2				1		1	1,45	6,67
Karamela	1	1				2	2,90	13,3
CaCO ₃			1			1	1,45	6,67
Modro V					1	1	1,45	6,67
Σ	3	4	4	2	2	15	21,7	100

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določeno barvilo pojavi glede na celoten nabor OTC zdravil (69 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež barvila, ki se pojavi v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotno eno ali več barvil (15 izdelkov).

4R Ponceau R. je barvilo znano po več kot 100 sinonimih, kot so Cochineal Red A, CI Acid Red 18, Brilliant Scarlet 3R, Brilliant Scarlet 4R, New Coccine, itd. (17).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Njegovo kemično ime je 1-(4-sulfon-1-naftilazo)-2-naphthol-6,8-disulfonska kislina, trinatrijeva sol. Ponceau je generično ime za družino azobarvil. Za to barvilo je določeno E število 124, po barvnem indeksu pa številka (CI)16255. Pojavlja se v obliki rdečega prahu, ki v stiku z vodo daje škrlatno rdečo raztopino ter je dobro odporen na svetlobo (17).

Toksikološki profil

Njegov LD₅₀ pri podganah je večji od 8 g/kg (17). Evropski sprejemljivi dnevni vnos (ADI) je 0,7 mg/kg in ADI po WHO / FAO 4 mg/kg. Uporablja se v Evropi, Aziji in Avstraliji, vendar ga FDA v ZDA ni odobrila. Pri dovoljenih količinah vsebnosti ni dokazov o rakotvornosti, genotoksičnosti, nevrotoksičnosti ali reproduktivni in razvojni toksičnosti. Proizvodni postopek lahko privede do nesulfoniranih aromatskih aminov v koncentracijah do 100 mg/kg, ki so lahko povezani z nastankom raka. Barvni aditiv v obliki laka lahko poveča tudi vnos aluminija, ki presega dopustni tedenski vnos (TWI) 1 mg/kg/teden (31).

Sončno rumeno FCF je barvilo v farmaciji, kozmetični in prehrabeni industriji.

Fizikalno-kemijske lastnosti

Po strukturi je monoazo spojina (dinatrijev 6-okso-5-[(4-sulfonatofenil)hidraziniliden]naftalen-2-sulfonat), ki se pojavlja v obliki prahu ali zrn, oranžne do rdeče barve. Odporno je na kisline in baze, tvori oranžno rumeno vodno raztopino, ki se na zraku zaradi oksidativne dimerizacije postopno razbarva. Sončno rumeno FCF je slabo združljivo s citronsko kislino, raztopino saharoze in nasičenimi raztopinami natrijevih bikarbonatov, nezdružljivo pa z askorbinsko kislino, želatino in glukozo (32).

Toksikološki profil

LD₅₀ sončno rumenega FCF je pri podganah 10 g/kg, LD₅₀ pri miših, peroralno, pa večji od 6 g/kg (30). Leta 2009 je EFSA sprejela začasen ADI 1 mg/kg TM, leta 2014 pa po ponovnem pregledu določila ADI 4 mg/kg (33). Lahko povzroči intoleranco na samo barvilo ob izpostavitvi salicilatom, poveča sproščanje histamina ter lahko ojača simptome astme, v kombinaciji z benzoati pa je vpleten v pojav hiperaktivnosti pri otrocih (32).

Obstajajo dokazi, da naj bi obstajala povezava med hiperaktivnostjo in preobčutljivostnimi reakcijami pri otrocih in azobarvili. Večjo pozornost se je začelo namenjati tem barvilom šele po objavi zelo odmevne raziskave McCann-a in sodelavcev (2007), tako imenovane Southamptonske študije, v kateri so pokazali škodljive vplive uporabe določenih barvil v povezavi z obnašanjem pri otrocih, torej da pri uporabi azobarvil res pride do hiperaktivnosti vseh otrok, ne samo tistih, ki imajo predispozicijo za to. A ker študije niso bile dovolj dobro izpeljane, podatke niso sprejeli kot relevantne. Predvsem je bil problem v objektivnosti izsledkov in pridobljenih informacij, saj naj bi podatke o spremembah prejeli od staršev vključenih otrok v raziskavo ter predvsem to, da so kombinirali barvila s konzervansi, t.j. benzoati. Kljub temu pa so iz preventivnih razlogov omejili količino uporabljenih azobarvil v izdelkih (34).

Na uporabo določenih azobarvil opozarjajo tudi jasna navodila in oznake na zunanji ovojnini izdelkov, da so le ta uporabljena v njih. Pri zdravilih z azobarvili, morajo na zunanji ovojnini, oziroma v navodilu za uporabo biti navedena sledeča opozorila: *Lahko povzroči alergijske reakcije. Lahko ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih*, kar smo med pregledom sestave in zunanje ovojnine tudi opazili na obravnavanih izdelkih. Če pa proizvajalci tega ne navedejo, morajo za to imeti strokovno utemeljitev (35). Pri prehranskih izdelkih je označevanje za prisotnost azobarvil določeno na naslednji način: *"ime ali številka E barvil(a)": lahko škodljivo vpliva na aktivnost in pozornost otrok* (36). Vsaka neželena reakcija je kompleksna, saj je njen vzrok odvisen od vseh ostalih spojin, ki jih vnesemo v telo in od vsakega posameznika in delovanja njegovega organizma. Na obojnini prehranskih dopolnil smo pri navajanju sestavin opazili, da so večinoma navedena E števila, kar pomeni, da se proizvajalci in uvozniki večinoma pridržujejo pravilnega označevanja teh izdelkov.

Karamela je ena najstarejših in najbolj razširjenih barvil za živila in se nahaja v številnih komercialno proizvedenih živilih in pijačah (37).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Karamela je kompleksna rjava barva (rjava do črna) mešanice, izdelane s suhim segrevanjem in peko sladkorjev v prisotnosti alkalnega amoniaka, sulfita ali njihovih kombinacij, ki med ostalim vsebuje tudi glukozo. Topna je v vodi, s specifičnim, včasih grenkim okusom. Barvilo je razdeljeno v več razredov, kot sledi:

- E150a alkalna karamela, razred 1,

- E150b alkalno sulfitna karamela, razred 2,
- E150c amonijeva karamela, razred 3,
- E150d sulfitna amonijeva karamela, razred 4 (37, 38).

Toksikološki profil

Najvišja stopnja odmerka, preizkušena v dolgoročnih študijah, je 10 g/kg, ki je bila ocenjena kot NOAEL (39). Dnevni vnos barvila se giblje nekje do 200 mg/kg za E150c in E150d, za E150a in/ali E150b pa ADI ni določen. Neželeni učinki se pojavijo ob uporabi E150c in E150d, ob zaužitju večje količine pride do intestinalnih težav, zaradi kompleksnosti se še vedno preučuje toksikološki profil (38).

Izvedenih je bilo več študij toksičnosti in varnosti barvila karamele. V eni izmed študij so podgane, ki so dobile barvilo karamela, pogosto imele mehke ali tekoče iztrebke. Biokemične spremembe krvi v podganah (t.j. zmanjšani nivo dušika v sečninah v krvi, alkalne fosfataze in celotnih serumskih proteinov) so povezane s prehranskimi vplivi in se ne štejejo za toksikološko pomembne. Pri zdravljenju sprememb pri hematoloških spremenljivkah ali razlike v preživetju ali pri pojavu benignih ali malignih tumorjev med zdravljenimi in kontrolnimi skupinami ni bilo nobenih sprememb in ni nobenih toksikološko pomembnih patoloških ugotovitev. Na podlagi teh študij barvila karamele ni strupena ali rakotvorna pri podganah ali miših (39). Glavni ponavljajoč se problem glede varnosti karamele se nanaša na prisotnost nečistote imenovane 4-metilimidazol, proizvedene s postopki z uporabo amoniaka, ki vodi do konvulzij pri podganah, miših in piščancih. Ugotovili so tudi, da lahko negativno vpliva na koncentracijo belih krvnih celic in limfocitov v laboratorijskih živalih. Poleg tega je študija o kuncih pokazala, da celo manjši odmerki zavirajo absorpcijo vitamina B6 (37, 38, 39).

Preglednica V: Prikaz vrednosti toksikoloških parametrov za barvila v OTC zdravilih (17, 31, 33, 38, 39)

Barvilo	LD ₅₀ (g/kg)	NOAEL (g/kg)	ADI (mg/kg)
4R Ponceau R. (E124)	8,0	0,07	0,7
Sončno rumeno FCF (E110)	10,0	0,40	4,0
Karamela (E150)	-	20,0	200,0

Če primerjamo v preglednici V ADI vrednosti posameznih barvil, lahko sklepamo, da je že sodeč po njih vedeti, katero barvilo je najbolj pereče. Opazimo, da imamo za karamelo skoraj 300-kratno večjo vrednost dovoljenega vnosa v telo, medtem ko je pri azobarvilu Ponceau rdeče R to pod 1 mg/kg telesne mase. Iz tega lahko sklepamo, da je barva karamele toliko manj toksična za telo, kar

še dodatno potrdimo, če imamo v mislih pripravke za otroke, sploh glede na informacije v povezavi med hiperaktivnostjo in azobarvili. Glede na to, da nimamo točnega podatka o vrednosti LD₅₀ pri E150, je težko z gotovostjo komentirati toksičnost le tega, a lahko sklepamo glede na izsledke NOAEL vrednosti, ki je 10 g/kg, da je manj akutno toksična snov, a primerljiva z azobarvili, ki lahko povzročijo vrsto alergijskih reakcij, kot so na primer rdečica, težave z dihanjem, slabost, solzenje, kihanje, ipd. Posebno težko je takšne reakcije blažiti pri otrocih. Smiselno bi bilo, glede na to, da so otroci že tako bolj občutljiva populacija, da bi vsaj formulacija, ki naj bi jim olajšala bolezensko stanje, bila čimmanj agresivna in imela čimmanj neželenih učinkov. Tudi zato, ker predvsem mlajši otroci ne znajo dati povratne informacije, kar privede do napačne interpretacije simptomov. Če klasificiramo LD₅₀ obeh azobarvil v kategorije, bi oba spadala v kategorijo 2, torej imata vrednosti med 5 in 50 mg/kg telesne mase. Ta kategorija akutne toksičnosti nakazuje na to, da je snov lahko smrtna ob zaužitju ter zelo toksična. V izbranih OTC izdelkih zasledimo največ ravno azobarvil (rdeče Ponceau 4R, sončno rumeno FCF, kinolinsko rumeno), ki pa bi jih lahko nadomestili s kakšnimi drugimi boljšimi alternativami. Zelo pogosto ljudje primerjajo strupe na podlagi LD₅₀ in osnovne odločitve o varnosti kemikalije sprejemajo na podlagi te vrednosti. To je preveč poenostavljen pristop za primerjavo kemikalij, ker je LD₅₀ le ena točka na krivulji odziva na odmerek, ki odraža potencial spojine, da povzroči smrt. A ker obravnavamo otroke in njihovo nepredvidljivo in nenehno spremenljivo fiziologijo ter imamo v mislih izsledke študij, je pustiti takšna barvila prisotna v tekočih pripravkih za otroke, po našem mnenju, neodgovorno glede na ostale toksikološke podatke (hiperaktivnost, preobčutljivostne reakcije).

4.2.2. Sladila

Na povsem enak način kot pri barvilih, smo se tudi pri sladilih lotili obravnave pogostosti pojavljanja v določenih farmacevtskih izdelkih. Največ sladil se pojavi v peroralnih suspenzijah (49,3%), sirupih (43,5%) in oralnih pršilih (23,2%), v tem vrstnem redu. Najpogostejše sladilo je nedvomno glicerol (44,9%), sledita mu natrijev saharinat (30,4%) in sorbitol (29%) (Preglednica VI). Pogostost sladil smo tokrat navedli tudi izven preglednice, saj pri stolpcu A opazimo, da je vsota procentualnih deležev glede na vse OTC izdelke večji kot 100%. To nakazuje na to, da nekateri izdelki vsebujejo tudi po več sladil, kar privede do višjih deležev glede na celoten nabor obravnavanih OTC zdravil (69 izdelkov). Po stolpcu B lahko dobimo bolj realno sliko o deležu, če seveda upoštevamo število 104 kot število posameznih izdelkov oziroma kot da je to hipotetično

številka obravnavanih izdelkov z enim vsebovanim sladilom. Vsekakor po višini deleža spet izstopa glicerol (Preglednica VI).

Preglednica VI: Prikaz deležev sladil v izbranih farmacevtskih oblikah OTC zdravil

Sladila	Peroralna raztopina	Sirup	Suspenzija	Peroralne kapljice	Oralno pršilo	Raztopina za grganje	Σ	Delež v %	
								A	B
Glicerol	5	7	9	1	7	2	31	44,9	29,8
Kalijev acesulfamat	1			1			2	2,9	1,9
Ksilitol	2						2	2,9	1,9
Sorbitol	2	7	5	2	3	1	20	29,0	19,2
Natrijev saharinat	3	4	7	1	5	1	21	30,4	20,2
Tekoči maltitol	1	2	8				11	15,9	10,6
Glukoza		2					2	2,9	1,9
Saharoza	1	7	2				10	14,5	9,6
Natrijev ciklamat		1	1		1		3	4,3	2,9
Taumatín			2				2	2,9	1,9
Σ	15	30	34	5	16	4	104	151	99,9

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določeno sladilo pojavi glede na celoten nabor OTC zdravil (69 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež sladil, ki se pojavijo v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotno eno ali več sladil (104 izdelkov).

Glicerol je bil pregledan na varnost in odobren za uporabo kot neposredni in indirektni aditiv za živila s strani strokovnega odbora FAO / WHO za aditive za živila (JECFA) leta 1976 (40).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Kemično je to propan-1,2,3-triol. Najpogostejši sinonimi so 2-propanol, 1,3-dihidroksipropantriol, 1,2,3-trihidroksipropan, glicil alkohol ali glicerín (41). Glicerol je bistra, brezbarvna, higroskopna, viskozna tekočina s sladkim okusom (približno 60% sladkosti saharoze), nezdužljiva z oksidanti in borovo kislino, ki mu pripada E število 422. Namenjen je izboljšanju gladkosti v izdelkih za dermalno uporabo v farmaciji in kozmetologiji, uporablja se tudi kot vlažilec (vsaj v 85% deležu) ter topilo v peroralnih raztopinah in parenteralnih farmacevtskih oblikah. Uporablja se tudi kot mehčalo v filmskih oblogah in pri pripravi mehkih želatinskih kapsul in globul ter deluje protimikrobno in protiglivično pri lokalni uporabi (17).

Toksikološki profil

Na splošno je glicerol priznan kot nizkokalorično sladilo ter netoksična in neiritantna spojina, katere LD₅₀ (podgana, peroralno) znaša 12,6 g/kg (17). Priznan je kot na splošno varen za uporabo

v živilih, torej je pridobil oznako "GRAS", kar pomeni "splošno priznano kot varno". Vsaka snov, ki se namerno dodaja hrani v skladu z zakonom, je aditiv za živila, ki ga mora FDA pretehtati in odobriti, razen če je med kvalificiranimi strokovnjaki ustrezno dokazan kot varen pod pogoji njegove predvidene uporabe ali če uporaba snovi ni drugače ločena od opredelitve aditiva za živila. Uporaba glicerola v živilih je bila predmet strokovne ocene s strani organizacij, kot so WHO, JECFA in evropski SCF. Blagotvoren in blago odvajalen je pri peroralni uporabi, pri večjih odmerkih lahko povzroči glavobol in hiperglikemijo. Pri zaužitju velikih odmerkov lahko povzroči draženje v prebavnem traktu z žejo (dehidracijo), navzeo ali bruhanjem z drisko. Lahko vpliva tudi na vedenje / centralni živčni sistem / živčni sistem (depresija centralnega živčnega sistema, splošni anestetik, vrtoglavica, zmedenost, nespečnost, toksična psihoza, mišična oslabeledost, paralizne konvulzije), urinarni sistem / ledvice (ledvična odpoved, hemoglobinurija), kardiovaskularni sistem (srčne aritmije) ter jetra (40).

Odbor ANS (EFSA) je pripravil znanstveno mnenje o ponovni oceni varnosti glicerola (E422), ki se uporablja kot aditiv. Leta 1981 je Znanstveni odbor za prehrano (SCF) podprl sklep Združenega strokovnega odbora FAO / WHO o aditivih za živila (JECFA), izdanega leta 1976 o "sprejemljivem dnevnem vnosu (ADI) za človeka, ki ni naveden". Odbor je ugotovil, da ima glicerol nizko akutno toksičnost in da so lokalni dražilni učinki glicerola v prebavnem traktu, o katerih so poročali v nekaterih študijah, verjetno posledica higroskopskih in osmotskih učinkov glicerola. Glicerol ne povzroča skrbi glede genotoksičnosti in rakotvornosti. Reprodukativne in prenatalne razvojne študije so bile omejene na sklepanje o reprodukativni toksičnosti, vendar niso poročali o škodljivih učinkih, povezanih z odmerkom. Nobena od razpoložljivih študij na živalih ni ugotovila škodljivega učinka glicerola. Odbor je ocenil, da je najnižji peroralni odmerek glicerola, ki je potreben za terapevtski učinek, 125 mg/kg telesne mase na uro, in opozoril, da je dojenčka in malčka mogoče izpostaviti temu odmerku tako, da pije manjši volumenski del (330 mL) aromatizirane pijače. Odbor je ugotovil, da ni potrebe po številčnem ADI in da ni nobenih varnostnih oklevanj glede uporabe glicerola (E422) kot aditiva pri oceni izpostavljenosti za prijavljene uporabe. Priporočili so spremembo specifikacij EU za E422. Odbor je prav tako priporočil, da bi morala imeti odbor in laična javnost na voljo več informacij o rabi in ravneh uporabe ter podatkov analiz varnosti uporabe glicerola (42).

Natrijev saharinat/saharin je korigens okusa in umetno sladilo, kateremu pripada E število 954. Le to je isto za vse, tako za saharin kot za njegove soli (17).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Kemijsko je saharin natrijeva sol brez vonja, v obliki belega kristaliničnega prahu ali brezbarvnih monoklinskih kristalov, ki ima 300–500-krat večjo sladkost kot saharoza, s kovinskim ali grenkim priokusom. Ne reagira po Maillardovi reakciji (kemična reakcija med aminokislinami in reducirajočimi sladkorji) (17).

Toksikološki profil

LD₅₀ (podgana, peroralno) znaša 14,2 g/kg in LD₅₀ (miš, peroralno): 17,5 g/kg. Po WHO je dnevni vnos do 2,5 mg/kg (17, 22).

Saharin nima kalorične vrednosti in se ne absorbira v črevesju. Vendar sladek okus saharina lahko spodbudi endokrinološki odziv, kot je proizvodnja inzulina iz trebušne slinavke. Glavni učinek inzulina je prenos sladkorja v krvnem obtoku v različna telesna tkiva, ki jo lahko uporabijo za energijo. Brez sladkorja, ki vstopa v krvni obtok po zaužitju umetnega sladila, kot je saharin, se inzulin nima kam vezati. To lahko zmanjša občutljivost na inzulin, kar lahko poveča tveganje za nastanek sladkorne bolezni. Saharin in druga umetna sladila lahko povečajo tveganje za debelost. (43).

Saharin lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, kot so slabost, glavobol, težave s dihanjem, srbečica, osip in diareja (17, 22). Številne zdravstvene skupine še vedno verjamejo, da bi morala biti njegova uporaba omejena pri: dojenčkih, otrocih in nosečih ženskah, saj spada v skupino sulfonamidov, ki lahko povzročijo alergične reakcije pri nekaterih posameznikih. Pri dojenčkih lahko alergijska reakcija, ki jo povzroča saharin v nekaterih otroških formulah, povzroči razdražljivost in mišično disfunkcijo (43).

Pred približno štirimi desetletji, ko se je v nekaterih študijah saharin pokazal kot povzročitelj tumorja mehurja pri podganah, je bil preudaren in zaščitni korak, da naj bi bil saharin verjetno karcinogen, kar pa je bilo s kasnejšimi raziskavami in študijami ovrženo. Študije sedaj kažejo, da tumorji mehurja izhajajo iz mehanizmov, ki niso relevantni za človeka. Nacionalni inštitut za okoljske zdravstvene vede ZDA, ki je izdal poročilo, je odstranil saharin kot potencialnega povzročitelja raka z liste rakotvornih snovi, ker testi, ki so pokazali, da so povzročili tumorje pri podganah, niso veljali za ljudi, poleg tega pa so bili odmerki zelo visoki ter tudi občutljivost podgan na saharin niso primerljivi z občutljivostjo na saharin pri človeku. Na seznamu kancerogenih snovi je bil naveden od leta 1981 pa vse do leta 2000 (26, 44).

Sorbitolu pripada E oznaka 420 (17).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Sorbitol je sladilo, vlažilo v farmacevtskih oblikah in kozmetičnih izdelkih, polnilo za tablete in kapsule, mehčalo in stabilizator, ki je v obliki belega ali skoraj belega higroskopnega kristaliničnega prahu, kosmičev ali zrnč brez vonja. Sorbitol ima 50-60% sladkosti saharoze, njegova kalorična vrednost je 16,7 J/g (4cal/g), v primerjavi z ostalimi sladili naj bi bil bolj varen za diabetike, čeprav ne popolnoma ter je bolj iritanten kot manitol (17).

Toksikološki profil

Njegov LD₅₀ (podgana) je 16 g/kg (17). Večji peroralno zaužiti odmerki sorbitola lahko povzročijo napenjanje, diarejo in napihnjenost v trebušni votlini zaradi počasnejše gastrointestinalne razgradnje. Uporaba sorbitola ni priporočljiva za dojenčke, mlajše od enega leta starosti, ker lahko povzroči hudo drisko (45, 46).

Preglednica VII: Prikaz vrednosti toksikoloških parametrov za sladila v OTC zdravilih (17, 22, 41)

Sladilo	LD ₅₀ (g/kg)	NOAEL (mg/kg)	ADI (mg/kg)
Glicerol	12,6	-	-
Saharin	14,2	250	2,5
Sorbitol	16,0	-	-

Pri pediatrični populaciji niso izvedli ustreznih študij glede na starost v povezavi z učinki peroralno zaužitega glicerola. Toda težav s specifičnimi pediatričnimi primeri, ki bi omejevale uporabnost tega zdravila pri otrocih, ne pričakujemo. Pogoste težave pri otrocih, ki se pojavijo ob zaužitju sorbitola, so predvsem napenjanje in neprebavljanje, saj metabolizem sorbitola vključuje tudi presnovo glukoze in fruktoze. Glede na LD₅₀ se vsa zgoraj naštetna sladila (Preglednica VII) gibljejo v približno istem okvirju. Saharin je umetno sladilo, ki bi nadomestilo uživanje ostalih sladkorjev, ki lahko pri prekomernem uživanju povzročajo debelost in podobne zaplete, sploh če imamo v mislih otroško populacijo. Poleg tega so ostali sladkorji kariogeni, medtem ko saharin to ni. Tako kot skoraj vsaka spojina, ima tudi saharin dve plati, glede na to, da so sladkorji, kot so glukoza, v pripravke dodani tudi s kakšnim drugim namenom, ne samo sladkanjem, te vloge umetna sladila ne morejo opravljati, zato bi bilo smiselno dodajanje umetnih sladil, le če bi imeli dodane snovi, ki opravljajo še druge naloge. Splošno mnenje laične javnosti je, da se izogibajo vsem, kar nosi naziv "umeten". Predvsem je pomembno, da ne razmišljamo samo o tem, da če je

manjša količina sladila v izdelku, da le to ne more narediti takšne škode, kot če je prisotna večja količina sladila, v smislu sladkosti, ki jo imajo. Pomembni so predvsem mehanizmi, ki v kombinaciji z ostalimi dejavniki povzročajo vse ostale reakcije.

4.2.3. Arome

Največjo prisotnost arom pri izbranih OTC zdravilih (Priloga 1 in Priloga 2) opazimo v sirupih (24,63%), v oralnih pršilih in raztopinah za grgranje (14,5%) in peroralnih suspenzijah (13,04%). Najbolj pogoste arome so aroma poprove mete (23,2%), aroma pomaranče (11,6%) in aroma maline (10,1%) (Preglednica VIII). Arome so v OTC zdravilih zastopane v kar precejšnjem deležu (79,6%), takoj za sladili.

Preglednica VIII: Prikaz deležev arom v izbranih farmacevtskih oblikah

Arome	Peroralna raztopina	Sirup	Suspenzija	Peroralne kapljice	Oralno pršilo	Raztopina za grgranje	Σ	Delež v %	
								A	B
Aroma banane	1			1			2	2,9	3,63
Aroma limone		3			2		5	7,2	9,1
Aroma pomaranče		4	2			2	8	11,6	14,5
Levomentol		2					2	2,9	3,63
Aroma maline	4	2		1			7	10,1	12,7
Aroma jagode			5				5	7,2	9,1
Aroma poprove mete			2		8	6	16	23,2	29,1
Aroma sladke pomaranče	2						2	2,9	3,63
Aroma melise		4					4	5,8	7,3
Aroma češnje		2					2	2,9	3,63
Aroma črnega bezga						2	2	2,9	3,63
Σ	7	17	9	2	10	10	55	79,6	100

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določena aroma pojavi glede na celoten nabor OTC zdravil (69 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež arom, ki se pojavijo v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotna ena ali več arom (55 izdelkov).

Poprova meta je priljubljena rastlina, ki jo lahko uporabljamo v številnih oblikah (npr. olje, list, ekstrakt listov). Največkrat se uporablja olje poprove mete, učinki uporabe olja pa so primerljivi tudi z učinki ekstraktov listov. Ta rastlinski pripravek se uporablja v kozmetično-farmacevtskih izdelkih, izdelkih za osebno higieno, živilih in farmacevtskih izdelkih tako kot aroma kot za dišavo. Olje poprove mete ima svež vonj po mentolu in pikanten okus, ki mu sledi hladilni občutek. Ima tudi različne terapevtske lastnosti in se uporablja pri aromaterapiji, pripravkih za

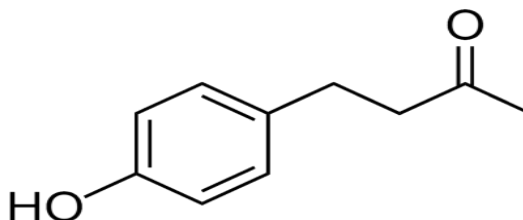
kopel, ustnih vodah, zobnih pastah in lokalnih pripravkih, kar potrjuje tudi dejstvo, da smo največ arom poprove mete zasledili prav v raztopinah za izpiranje in grgranje. Čeprav je olje poprove mete znano po številnih blagodejnih lastnostih, je potrebno opozoriti tudi na njegovo vlogo senzibilizatorja, da bi s tem pomagali pri diagnosticiranju dermatitisa in stanja v ustih ter omogočili uvedbo ustreznih ukrepov za izogibanje tem težavam ob uporabi izdelkov, ki vsebujejo olje poprove mete. Aromatiziranje hrane in izdelkov za peroralno uporabo z meto je gospodarsko vse pomembnejše. Aroma dejansko sestavlja mešanica poprove mete (*Mentha piperita*), zelene mete (*Mentha spicata*) in njivske mete (*Mentha arvensis*), skupaj z drugimi sestavinami za okus. Poleg tega se uporabljajo vse bolj naravnim podobna (sintetična) mintna olja (47, 48).

Najbolj dragocena je poprova meta, ki se večinoma prideluje v Združenih državah Amerike, a v manjših količinah tudi v Franciji, Italiji, na Kitajskem in v Indiji, uporabljajo pa se različne sorte. Glede na to, da so arome, pa tudi arome poprove mete, večinoma mešanice spojin so v raziskavi iz leta 2001, kjer je sodelovalo več nemških oddelkov, ki raziskujejo arome, razvili metode, s katerimi je mogoče identificirati tudi druge do zdaj še nepoznane spojine v aromah (48).

Aroma svežih jagod je sestavljena iz kompleksne mešanice hlapnih sestavin, pri čemer prevladujejo metilni in etilni estri butanojske in heksanojske kisline. Druge spojine, ki prispevajo k aromi, vključujejo furanone, aldehide, terpene in žveplove spojine (49). Mejne vrednosti 24 aromatičnih spojin v jagodah *Senga Sengana* so bile določene z uporabo specifičnih testov. Te so primerjali s koncentracijami v plodu in spojine razdelili na skupine glede na razmerje koncentracija arome/prag zaznave. Najpomembnejše spojine so etilbutanoat, etilheksanoat in 2,5-dimetil-4-hidroksi-3(2H)-furanon (50). Mnogi dejavniki vplivajo na hlapno sestavo, vključno s sorto, zrelostjo v plodu in okoljem po zaprtju (49). Jagode (*Fragaria × ananassa Duch.*) imajo edinstven, zelo zaželen okus in so ene izmed najbolj priljubljenih poletnih plodov. H karakteristikam značilno prispevajo sladkorji, kisline in aromatični hlapci. Aroma jagode je odvisna od pravnega ravnovesja med temi kemičnimi sestavinami. Medtem ko so sladkorji in kisline odgovorni za sladkost, aromatične hlapne spojine zagotavljajo edinstven, saden okus, ki označuje svežo jagodo. Hlapljive spojine so odgovorne za aromo in prispevajo k okusu svežih jagod. Te spojine obsegajo le 0,01% do 0,001% mase svežega sadja, vendar imajo velik vpliv na njegovo kakovost. Estri zagotavljajo sadne in cvetlične note in predstavljajo od 25% do 90% vseh hlapnih snovi v svežem zrelem sadju. Drugi razredi spojin, ki lahko vsebujejo do 50% hlapnih substanc jagod, vključujejo aldehide in furanone. Alkoholi predstavljajo kar 35% hlapnih snovi, vendar

običajno malo prispevajo k aromi jagod. Medtem ko terpeni običajno obsegajo <10% hlapnih spojin in žveplove spojine <2%, obe pa kljub temu prispevata k aromi jagod. Aroma mora doseči določeno koncentracijo v izdelku, da bi jo zaznali. Jagoda vsebuje ducat različnih arom. Vendar pa v resnici le nekaj spojin jasno izstopa in so odgovorne za vonj po jagodah (49).

Kemijska spojina 4-(4-hidroksifenil)butan-2-on, ki jo običajno imenujejo "raspberry ketone" (malina keton) (Slika 4), je primarna spojina, odgovorna za **aromo malin**. Okoli 1 do 4 mg spojine lahko ekstrahiramo iz kilograma malin. Malina keton, ki se nahaja tudi v brusnicah in robidah, se običajno uporablja kot aromna spojina v parfumihi, pa tudi v kozmetiki in v majhnih količinah kot aditiv za živila. Ker se pojavlja v precej majhnih količinah, je naravni malina keton drag dodatek, čeprav so sintetične različice spojine cenejše. Študije pri glodalcih so pokazale, da ima keton iz malin lahko učinek proti debelosti, vendar trenutno ni nobenih zanesljivih znanstvenih dokazov, kjer bi pri ljudeh potrdili ta učinek (51).



Slika 4: Kemijska formula malina ketona (52)

V malinah je bilo ugotovljenih približno 230 hlapnih spojin. Aroma malin je sestavljena iz mešanice ketonov in aldehydov (27%) ter terpenov (30%), alkoholov (23%), estrov (13%) in furanov (5%). Malina keton skupaj z α -iononom in β -iononom predstavljajo glavne sestavine arome maline. Druge spojine, kot so benzilalkohol, (Z)-3-heksen-1-ol, očetna kislina, linalol, geraniol, α -pinen, β -pinen, α -pelandren, β -felandren in beta-kariofilen, tudi prispevajo k splošni aromi zrelih rdečih malin (53).

Karbonili pomembno prispevajo k aromi maline. Malina keton je bil sintetiziran leta 1921 (Nomura in Nozawa), vendar ni bil identificiran v nobenem pripravku, dokler ga niso odkrili leta 1961 (Schinz in Siedel) v malinovem soku. Zaradi močnega okusa malina ketona se le-ta pogosto dodaja drugim izdelkom, da bi okrepili aromo malin. LD₅₀ pri podganah, peroralno, znaša 1,320 g/kg (51, 53, 54, 55, 56).

Benzilalkohol je brezbarvna tekočina z ostrim okusom in rahlim vonjem. Uporablja se pri proizvodnji drugih benzilnih spojin, v farmacevtskih izdelkih ter v parfumeriji in aromah. Presnavlja se v benzojsko kislino, ki reagira z glicinom in se izloča kot hipurna kislina. Svetovna zdravstvena organizacija je sprejela sprejemljive dnevne količine 5 mg benzilalkohola / kg. V

študijah kronične izpostavljenosti na živalih pri podganah in miših niso opazili škodljivih učinkov benzilalkohola. Nekatere razlike so bile opažene v eni izmed študij reproduktivne toksičnosti. V študijah, pri katerih so uporabljali miši in podgane, niso ugotovili vpliva reproduktivne ali razvojne toksičnosti. Preskusi genotoksičnosti benzilalkohola so večinoma negativni, vendar je bilo nekaj pozitivnih. Študije kancerogenosti pa so bile negativne. Njegov LD₅₀ pri podganah pri peroralnem zaužitju znaša 1230 mg/kg (57).

4.3. Prehranska dopolnila

Tako kot pri sklopu obravnave OTC zdravil smo se tudi pri prehranskih dopolnilih lotili obravnave na isti način, torej pregledali pogostost pojavljanja posameznih pomožnih snovi in potem preverili, kje najdemo največ le teh. Zaradi vse manjšega nadzora nad uporabo prehranskih dopolnil in vse bolj redkih strokovnih svetovanjih o njihovi uporabi, smo obravnavo prehranskih dopolnil razširili na določene izbrane tekoče oblike in izbrane trde oblike, v katerih so prehranska dopolnila dostopna za uporabo pri otrocih.

4.3.1. Barvila

Najpogostejše barvilo, ki se pojavi pri preiskovanih tekočih oblikah prehranskih dopolnil (Priloga 3) za otroke, je riboflavin (6,67%), sledita mu betakaroten (2,96%) in kurkumin (2,22%) (Preglednica IX). Najdemo jih največkrat v tekočih izvlečkih (7,41%), sirupih (5,93%) in peroralnih raztopinah (4,44%). Najpogostejša barvila pri izbranih trdih farmacevtskih oblikah (Priloga 4) pa so titanov oksid (11,54%), riboflavin (10,26%) ter cinkov (6,41%) in železov oksid (6,41%). Največ barvil je v tabletah (30,77%) (Preglednica IX). Riboflavin je najbolj pogosto barvilo uporabljano v izbranih prehranskih dopolnilih, ki bi lahko bilo alternativa azobarvilom, uporabljanim v OTC izdelkih.

Preglednica IX: Prikaz deležev barvil v izbranih tekočih prehranskih dopolnilih

Barvila	Sirup	Suspenzija	Raztopina	Tekoči izvleček	Σ	Delež v %	
						A	B
Rdeče 4R Ponceau	1				1	0,74	4,00
Indigotin					0	0	0
Riboflavin B2	5		3	1	9	6,67	36,00
Mešanica karotenov	1				1	0,74	4,00
Vijolična koruza	1				1	0,74	4,00
Anato semena					0	0	0
Karmin				1	1	0,74	4,00
Betakaroten		1	2	1	4	2,96	16,00
Fe oksid					0	0	0

Ti oksid					0	0	0
Zn oksid					0	0	0
Betamin			1		1	0,74	4,00
Ekstrakt paprike					0	0	0
CaCO ₃				1	1	0,74	4,00
Rastl.ogljje				1	1	0,74	4,00
Modro grozdje					0	0	0
Antocianini				1	1	0,74	4,0
Zeaksnatin					0	0	0
Kurkumin				3	3	2,22	12,00
Klorofil				1	1	0,74	4,00
Kakav v prahu					0	0	0
Σ	8	1	6	10	25	18,52	100,0

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določeno barvilo pojavi glede na celoten nabor tekočih prehranskih dopolnil (135 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež barvil, ki se pojavijo v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotno eno ali več barvil (25 izdelkov).

Preglednica X: Prikaz deleža barvil v izbranih trdih oblikah prehranskih dopolnil

Barvila	Tablete	Pastile, žele bonboni	Kapsule	Σ	Delež v %	
					A	B
Rdeče 4R Ponceau				0	0	0
Indigotin		1		1	1,28	2,00
Riboflavin B2	6	1	1	8	10,26	16,00
Mešanica karotenov		1		1	1,28	2,00
Vijolična koruza				0	0	0
Anato semena		2		2	2,56	4,00
Karmin		1		1	1,28	2,00
Betakaroten		3		3	3,85	6,00
Fe oksid	3		2	5	6,41	10,00
Ti oksid	3		6	9	11,54	18,00
Zn oksid	4		1	5	6,41	10,00
Betamin	3			3	3,85	6,00
Ekstrakt paprike		2		2	2,56	4,00
CaCO ₃	3			3	3,85	6,00
Rastl.ogljje		1		1	1,28	2,00
Modro grozdje		1		1	1,28	2,00
Antocianini	1			1	1,28	2,00
Zeaksnatin			1	1	1,28	2,00
Kurkumin		2		2	2,56	4,00
Klorofil				0	0	0
Kakav v prahu	1			1	1,28	2,00
Σ	24	15	11	50	64,10	100,00

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določeno barvilo pojavi glede na celoten nabor trdih prehranskih dopolnil (78 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež barvil, ki se pojavijo v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotno eno ali več barvil (50 izdelkov).

Riboflavin ali vitamin B₂ ima dodeljeno E število 101 (17).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Kemijsko ime za riboflavin je 7,8-dimetil-10-(D-ribo-2,3,4,5-tetrahidroksipentil)benzo(G)pteridin-2,4-(3H, 10H)-dion). Nahaja se v obliki rumenega do oranžno rumenega kristalnega prahu z rahlim vonjem. Je zelo slabo topen v vodi, praktično netopen v alkoholu, kloroformu, acetonu in etru in zelo topen v razredčenih alkalnih raztopinah. Več kot 40 sinonimov se uporablja za riboflavin in natrijev riboflavin-5'-fosfat. Sinonimi, ki se najpogosteje uporabljajo v objavljeni literaturi, so za riboflavin, laktoflavin, vitamin B₂, flavaksin, vitamin G in NSC 33298, in za natrijev riboflavin-5'-fosfat, mononatrijeve soli riboflavin-5'-fosfatnega estera in natrijev flavin mononukleotid (FMN) (58). Riboflavin se lahko absorbira, je mikronutrient s ključno vlogo pri vzdrževanju zdravja ljudi (17). Tako kot drugi vitamini B podpira proizvodnjo energije pri presnovi maščob, ogljikovih hidratov in beljakovin. Vitamin B₂ je potreben tudi za nastanek rdečih krvnih celic in pretvorbo hranljivih snovi iz ogljikovih hidratov, maščob in proteinov v uporabno energijo v obliki "ATP", proizvodnjo protiteles ter za uravnavanje človeške rasti in razmnoževanja. Nujen je za zdravo kožo, nohte, rast las in splošno dobro počutje, vključno z uravnavanjem delovanja ščitnice. Riboflavin najdemo v mleku, jajcih, jetrih, ledvicah, srcu in listnati zelenjavi. Riboflavin se poleg tega, da se uporablja kot barvilo za hrano, uporablja tudi kot dodatek nekaterim živilom. Najdemo ga v hrani za dojenčke, žitaricah, omakah, siru, sadnih napitkih in mlečnih izdelkih. Najbogatejši naravni vir je kvas. Njegove glavne vloge v tkivih in celicah so kot gradnik kofaktorjev flavinadenindinukleotida (FAD) in flavinmononukleotida (FMN), ki imata pomembno vlogo pri redoks reakcijah v organizmu (58).

Toksikološki profil

Njegov LD₅₀ (podgana) je nad 10 g/kg, ADI pa 0-0,5 mg/kg (17). Riboflavini so dovoljeni kot aditivi za živila v EU v skladu s Prilogo II k Uredbi (ES) št. 1333/2008 o aditivih za živila (58). O neželenih učinkih, povezanih z uživanjem riboflavina iz hrane ali prehranskih dodatkov, niso poročali. Tudi v dveh 90-dnevnih študijah, izvedenih v odrasli populaciji, pri odmerku 400 mg/dan, niso opazili nobenih neželenih učinkov. Prav tako niso opazili neželenih učinkov v skupini otrok in adolescentov, starosti 8-18 let, pri odmerkih 200 ali 400 mg/dan (58). K odsotnosti neželenih učinkov verjetno prispevata njegova omejena topnost in sposobnost absorpcije v prebavilih človeka ter hitro izločanje iz telesa (59). V eni izmed raziskav so obravnavali zdravega 15-letnega fanta, pri katerem se je večkrat razvila anafilaksa, potem ko je

popil eno brezalkoholno pijačo ali pa vzel eno multivitaminsko tableto. Ta študija je bila izvedena, da bi ugotovili, katera od številnih komponent, najdenih v brezalkoholni pijači in vitaminskih tablet, med njimi tudi riboflavin, je povzročila anafilaktično reakcijo. Ugotovili so, da je riboflavin kot sestavni del pokazal pozitivne reakcije na intradermalnih kožnih testih. Tako so prišli do sklepa, da je riboflavin v prosti obliki lahko povezan z anafilaktično reakcijo (60). Znanstveni svet SCF meni, da uporaba natrijevega riboflavin-5'-fosfata kot barvila, ne sme bistveno spremeniti povprečnega dnevnega vnosa riboflavina, za katerega pa ni določen ADI (58). Riboflavin se zlahka absorbira iz zgornjega dela gastrointestinalnega trakta, vendar pa absorpcija zdravila vključuje hitre in nasičljive aktivne transportne mehanizme in obseg absorpcije je omejen s trajanjem stika s specializiranim segmentom sluznice, kjer se absorpcija pojavi. Majhna količina se absorbira v debelo črevo. Stopnja absorpcije je sorazmerna z vnosom in se poveča, ko se zdravilo daje s hrano in se zmanjša pri bolnikih s hepatitisom, cirozo, obstrukcijo žolča ali pri tistih, ki prejemajo probenecid. Pri nizkih vnosih se večina absorpcije riboflavina pojavi prek aktivnega ali olajšanega transportnega sistema. Pri višjih vnosih se lahko riboflavin absorbira s pasivno difuzijo (61, 62). SCF meni, da se natrijev riboflavin-5'-fosfat hitro defosforilira v prosti riboflavin v črevesni sluznici in se nato presnavlja z uporabo normalnih metabolnih poti. Riboflavin in riboflavin-5'-fosfat nista genotoksična. Odbor je ugotovil tudi, da so podatki iz kliničnih študij, pri katerih niso poročali o pomembnih neželenih učinkih, omejeni ter da bo uporaba riboflavinov kot aditivov za živila povzročila izpostavljenost nad tisto iz redne prehrane in da razpoložljiva podatkovna baza ne zadostuje za oceno, ali potencialni visoki vnosi iz vseh kombiniranih virov povzročijo škodljive učinke ali ne. Zaradi odsotnosti študij kancerogenosti / kronične toksičnosti in pomanjkanja ustreznih študij reproduktivne in razvojne toksičnosti odbor meni, da ni možno določiti ADI. Odbor je kljub nekaterim nasprotnim podatkom v literaturi ugotovil, da riboflavin (E 101 (i)) in natrijev riboflavin-5'-fosfat (E 101 (ii)) ne predstavljata skrbi za varnost pri trenutno odobrenih koncentracijah uporabe v različnih izdelkih (58).

Betakarotenu pripada E število 160a (17). β -karoten in karotenoidi so na splošno izoprenoidne spojine, ki se ne sintetizirajo pri živalih, pač pa jih biosintezirajo rastline in mikroorganizmi. Do sedaj je bilo ugotovljenih približno 700 naravnih karotenoidov. Približno 10% jih je mogoče najti v prehrani ljudi, in približno 20 teh spojin je bilo najdenih v plazmi in tkivih sesalcev. Prevladujoči karotenoidi v plazmi so β -karoten, likopen, lutein, β -kriptoksantin in α -karoten, ki pri človeku predstavljajo več kot 90% krožečih karotenoidov (63).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Je naravno oranžno-rumeno barvilo izolirano iz različnih rastlin, največ iz korenja. Karoteni se pojavljajo kot izomeri, ki sestojijo iz niza kemijsko identičnih, vendar sterično različnih komponent v čisti obliki kot rdeči kristali po rekristalizaciji v petroletru (63). β -karoten je ogljikovodik $C_{40}H_{56}$, ki ima β -ionsko strukturo kot sistem končnih obročev na vsaki strani polienske verige. Karotenoidi, ki vsebujejo vsaj en nesubstituiran β -iononski obroč in poliensko verigo, so potencialni predhodniki vitamina A (63). Betakaroteni so v vodi netopna barvila, katerih barva se giblje od svetlo rumene do temno oranžne, odvisno od uporabljenega topila za ekstrakcijo iz rastlin. Topni so v kloroformu v razmerju 1 proti 30, praktično netopni v etanolu in glicerolu. Betakaroteni so nagnjeni k oksidaciji. Lahko se uporabljajo kot barvilo za tablete obložene s sladkorjem, a ker so zelo nestabilni na zraku, niso primerni za oblaganja tablet z razprševanjem. Zaradi slabe topnosti v vodi mora biti za te takšne pripravke zraven uporabljeno sotopilo kot naprimer etanol (64).

Toksikološki profil

LD₅₀ vrednost pri peroralni uporabi pri podganah znaša več kot 5 g/kg. Dnevni vnos je nad 5 mg/kg telesne mase (65). Do sedaj ni poročano o nobenih stranskih učinkih ob uporabi znanih koncentracij v živilih. Največja rizična skupina so kadilci, ker naj bi betakaroteni zaradi svoje oksidacijske sposobnosti pripomogli k nastanku pljučnega raka. Zaenkrat ni ostalih podatkov ali študij, ki bi nakazovale na to, da je betakaroten toksičen, v katerem koli smislu te besede (64).

Kurkumin je naravno barvilo izolirano iz korenine in stebela rastlin *Curcuma longa* in *Curcuma domestica*. Kurkuma je surovi ekstrakt, kurkumin je očiščena spojina oziroma aktivna substanca v njem (66, 67).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Pripada mu E oznaka 100 (17). Kurkumin je rumeni fitopolifenolni pigment, ki ga povezujemo s curry začimbo, kurkumo in v manjšem obsegu z ingverjem. Je majhna molekula, ki je prototipni "kurkuminoid" in ima podobne učinke kot drugi polifenoli, vendar edinstven, saj je drugačen razred polifenola (primerljiv s "flavonoidi", "stilbeni" itd.).

Kurkumin ima dodatne učinke proti raku, ki so neodvisni od njegovih protivnetnih učinkov in je zato močno raziskovana molekula za preprečevanje in zdravljenje raka. Druga področja, ki se

nanašajo na uporabo kurkumina, so zmanjševanje kognitivnega upada, povezanega s staranjem, zdravljenje srca tako na elektroprevodni ravni kot na ravni zniževanja nivoja lipidov in plakov v arterijah ter zmanjševanje tveganja za sladkorno bolezen in dobro zdravljenje neželenih učinkov povezanih z diabetesom. Kurkumin ima slabo peroralno biološko razpoložljivost (nizek odstotek se absorbira), zato se za povečanje absorpcije dodaja izvleček črnega popra, imenovan piperin, razen če je cilj delovanja debelo črevo (deluje protivnetno v kolonu in lahko pomaga pri prebavi) (66, 68).

Toksikološki profil

Kurkumin je dicinamoilmetan, odobren kot aditiv za živila v EU. Dnevni vnos do 1 mg/kg telesne mase za kurkumin (čista spojina) oziroma celo do 8 g dnevnega vnosa naj ne bi imelo za posledico nobenih neželenih učinkov, njegov LD₅₀ (podgana, peroralno) pa je več kot 2 g/kg. Odbor ANS je za kurkumin določil sprejemljiv dnevni vnos (ADI) v višini 3 mg/kg telesne mase/dan (68). V študijah na človeku so ugotovili, da odmerki tja do 12 g dnevno ne povzročajo stranskih učinkov. Na splošno so *in vitro* študije pokazale, da bi teoretično lahko kurkumin imel pri previsokih odmerkih vpliv na imunosupresijo celic in da lahko povzroči poškodbo DNA. Pri preučevanju kancerogenosti peroralne uporabe kurkumina ni bilo pozitivnih rezultatov, s tem tudi sklep, da ni teratogen. Povzročal naj bi hepatotoksičnost ter manjše gastrointestinalne težave in dermatitis, a je to verjetno tudi v povezavi z ostalimi dejavniki, tako da ni mogoče povsem trdno sklepati, da je kurkumin glavni vzrok (66, 67).

Opravljenе so bile tudi študije glede tega ali je kurkuma oziroma kurkumin primeren tudi za uporabo pri otrocih ter kakšne ima učinke. Prav zaradi že omenjenih razlik pri odmerjanju za odrasle in otroke, v literaturi navajajo, da je primeren odmerek za otroke 1/3 tiste za odrasle, a to ni nikjer dokazano oziroma potrjeno niti ni primeren odmerek nikjer predpisan. Kurkuma se nahaja na listi GRAS in je sprejeta med barvila tudi v Evropi in Sloveniji. Leta 2010 je odbor ANS ponovno ocenil kurkumin kot aditiv za živila. Varnost pri uporabi kurkumina je bila ocenjena na podlagi uporabe in ravni uporabe, ki so dovoljene v zakonodaji, in jih uporablja industrija. Večinoma srečamo navajanje, da je uporaba kurkume primerna nad 8. mesecem starosti, saj imajo otroci bolj občutljiv gastrointestinalni trakt in lahko pride do blažjih prebavnih motenj. Dodajanje kurkume v prehrano ni toliko pereče, kot so pereča prehranska dopolnila zaradi količine zaužitih le teh ob upoštevanju, da vsaka oseba drugače reagira na določene dodatke (68).

Titanov dioksid nosi E oznako 171 (17).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Titanov dioksid je bel pigment v obliki belega nehigroskopnega amorfnega prahu brez vonja in okusa. Pojavlja se v treh modifikacijah: anataz, rutil in bruktil. Je oksid kovinskega titana in se v naravi pojavlja v več različnih kamnitih in mineralnih peskih. Titan je deveti najpogostejši element v zemeljski skorji. TiO_2 se ponavadi šteje kot kemijsko inertna snov. Pogosto dodan v suspenzije za filmsko oblaganje, dodan v tabletah s sladkorno oblogo in v želatinskih kapsulah, uporablja se tudi kot anorganski UV-filter v varovalnih pripravkih za sončenje in drugih kozmetičnih izdelkih (17).

Toksikološki profil

Njegov LD_{50} (podgana, peroralno) znaša 10 g/kg (17). Razpoložljivi toksikološki podatki o titanovem dioksidu ne kažejo škodljivih učinkov pri peroralnem zaužitju. Medtem ko odbor ANS ni mogel določiti ADI za titanov dioksid zaradi omejitev podatkov, so ugotovili, da izpostavljenost v prehrani ne predstavlja zdravstvenih težav. Pa vendar so strokovnjaki poudarili potrebo po novih raziskavah za zapolnjevanje podatkovnih vrzeli o možnih učinkih titanovega dioksida na reproduktivni sistem (69). Titanov dioksid je že več let odobren za uporabo v živilih v Evropski uniji. Nova ocena odbora ANS je del ponovne ocene vseh aditivov za živila, odobrenih pred januarjem 2009 (Uredba EU (št.) 257/2010). Čeprav ni posebnih omejitev glede velikosti delcev titanovega dioksida, uporabljenih kot aditiv za živila, je titanov dioksid v živilih prisoten predvsem v nanometrskih delcih, uporaba nanodelcev pa je omejena. Po zaužitju večina titanovega dioksida samo prehaja skozi telo, ki se nespremenjeno izloči v blatu, črevo absorbira majhno količino (največ 0,1%), ki se porazdeli v različne organe. Titanov dioksid iz živil se v skladu s sedanjim priporočilom Evropske komisije o opredelitvi nanomateriala ne šteje za nanomaterial, lahko pa vsebuje do 3,2% nanodelcev (manj kot 100 nanometrskih velikosti) glede na maso. Strokovnjaki EFSA so zato ovrednotili študije o vsebnosti titanovega dioksida z živil in neprehrambnimi proizvodi (69).

Kljub temu, da se titanov dioksid na splošno šteje za netoksično in blago dražilno za dihala, so nekatere laboratorijske študije pri podganah, izpostavljenim inhalacijsko visokim koncentracijam TiO_2 , poročale o adenomih pljuč. Obstajajo omejeni podatki o vplivih na zdravje ljudi. Izvedenih je bilo več epidemioloških študij o izpostavljenosti titanovem dioksidu in incidenci bolezni, torej raka, in o umrljivosti. Vse študije so pokazale, da ni bilo statistično pomembnih rezultatov, ki bi

nakazovali na korelacijo med njimi. Nekatere izmed študij so pokazale verjetnostni inflamatorni vpliv titanovega dioksida (69, 70, 71). Po IARC klasifikaciji je titanov dioksid razvrščen v 2B skupino, kamor spadajo snovi, ki so "morda kancerogene za ljudi" (70, 72).

Cinkov oksid ima številko barvnega indeksa, ki je enoznačna oznaka barvila, veljavna globalno, 77947. Ima več sinonimov, kot so npr. Pigment White 4, Chinese white, Emanay zinc oxide, Felling zinc oxide, Flower of zinc, Snow white, Zinc white, Zincite, itd. (17). Široko se uporablja kot dodatek v številnih materialih in izdelkih, kot so gume, plastika, keramika, steklo, cement, maziva, barve, mazila, lepila, tesnila, pigmenti, živila, baterije, zaviralci gorenja in trakovi za prvo pomoč. Nastane naravno kot mineralni cinkit, večina cinkovega oksida pa se proizvaja sintetično. Cinkov oksid se lahko uporablja v mazilih, kremah in losjonih za zaščito pred opeklinami in drugimi poškodbami na koži zaradi ultravijolične svetlobe. Prav tako se široko uporablja za zdravljenje različnih drugih kožnih stanj, pri izdelkih, kot so otroški prašek in kreme proti okužbam, za zdravljenje pljučnih izpuščajev, v kremah proti srbečici, šamponi proti prhljaju in antiseptična mazila.

Fizikalno-kemijske lastnosti

Cinkov oksid je anorganska spojina s formulo ZnO. ZnO je bel ali rumenkasto bel amorfen prah brez vonja, ki je netopen v vodi (17, 73).

Toksikološki profil

Vrednosti LD₅₀ pri človeku, peroralno, so 0,5 g/kg in LD₅₀ pri podganah, peroralno, so več od 5 g/kg telesne mase (17). Leta 2003 je Znanstveni odbor za hrano za cink določil mejo brez opaznega neželenega učinka 50 mg/osebo na dan in zgornjo mejo 25 mg/osebo na dan (73). Dolgotrajno vdihavanje prahu lahko povzroči vročinski dražljaj s simptomi mrzlice, zvišane telesne temperature, mišične bolečine, slabosti in bruhanja. Simptomi pri prevelikem zaužitju pa so bolečine v trebuhu, driska, slabost in bruhanje (73).

Železov oksid ima E oznako 172 (17).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Je barvilo, ki se pojavlja kot različni oksidi in hidroksidi železa v oksidacijskih stanjih +2 in +3, s številnimi odtenki barv od rumene do črne, katere so odvisne od velikosti in oblike delca ter kristalne strukture:

- črn železov oksid z barvnim indeksom 77499 in sinonimi: črni magnetni oksid, Mapico črna, pigmentna črna itd.,
- rdeč železov oksid z barvnim indeksom 77491 in sinonimi: brezvodni železov oksid, diželezov trioksid, pigmentni rdeči, rdeči železov oksid itd.,
- rumeni monohidrat železovega oksida z barvnim indeksom 77492 in sinonimi: hidratirani železov oksid, rumeni oker, rumeni železov oksid itd..

Železovi oksidi se pogosto uporabljajo v kozmetiki, hrani in farmacevtski industriji kot barvilo in UV absorbent. Kot anorganska barvila postajajo vse bolj pomembni glede na omejitve pri uporabi nekaterih sintetičnih organskih barvil. A imajo kljub temu železovi oksidi omejitve v nekaterih državah glede količine, ki je lahko uporabljena (22).

Toksikološki profil

LD₅₀ železovega oksida pri miših, IP, znaša 5,4 g/kg in pri podganah, IP, 5,5 g/kg ter peroralno več kot 15 g/kg telesne mase. V študiji subakutne in subkronične toksičnosti je skupina raziskovalcev določila NOAEL za rdeči železov oksid 1 g/kg/dan, hkrati najvišji testirani odmerek. Na splošno so železovi oksidi sprejeti kot neiritantne in netoksične pomožne snovi. V ZDA imajo omejitev vnosa elementarnega železa na 5 mg na dan. Regulatorni status v Evropi je, da so sprejeti kot pomožna snov v izdelkih. Ne nahajajo se v nobeni farmakopeji, so pa njihove specifikacije navedene v knjigi Japonske farmacevtske pomožne snovi (22). Uporaba je omejena zaradi omejenega območja barve in abrazivnosti, povzročajo lahko benigna obolenja pri vdihavanju, ki pa se ne nadaljujejo v fibrozo tkiv. Posebnih toksikoloških raziskav o železovih oksidih kot pigmentih ni. Ostalih raziskav o drugih oblikah ne moremo povzeti na železove okside, saj niso primerljive in so netočne (74, 75).

Absorpcija železa iz železovih oksidov je nizka. Akutna oralna toksičnost železovih oksidov je večja od 10 g železovega oksida/kg telesne mase. Rdeči (Fe₂O₃) in črni (FeO·Fe₂O₃) železov oksid, tako v nano- in mikro obliki, so bili pozitivni pri *in vitro* testih genotoksičnosti v celicah sesalcev. Glede na omejitve baze podatkov in glede na to, da ni mogoče uporabiti pristopa

navzkrižnega branja med železovimi oksidi z različnim redoksnim statusom, je odbor ANS menil, da na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti genotoksičnosti železovih oksidov. V zvezi z rakotvornostjo in reproduktivno toksičnostjo niso odkrili nobenih znakov toksičnosti v sicer neobjavljenih študijah, ki odboru niso bile na voljo in jih le ta tudi ni mogel oceniti. Odbor je ugotovil, da ustrezne ocene varnosti E172 ni bilo mogoče izvesti, ker zadostne biološke in toksikološke podatkovne zbirke niso na voljo (74, 75). Po IARC klasifikaciji spada železov oksid v skupino 3, kar pomeni, da ga ni mogoče razvrstiti kot karcinogenega za ljudi (72).

Preglednica XI: Prikaz vrednosti toksikoloških parametrov za barvila v prehranskih dopolnilih (17, 22, 58, 65, 68, 69, 73)

Barvilo	LD ₅₀ (g/kg)	NOAEL (mg/kg)	ADI (mg/kg)
Riboflavin	> 10	0-50	0 - 0,5
Betakaroten	> 5,0	500	5,0
Kurkumin	> 2,0	300	3,0
Titanov dioksid	> 10	-	-
Cinkov oksid	> 5,0	50*	-
Železov oksid	> 15	500; 1000 za rdeči**	5,0

*Opomba: v podatkih navedeno 50 mg na osebo

**Opomba: podatek samo za rdeči železov oksid, za ostale ni podatka

Ugotovili smo, da so prva tri zgoraj naštetih barvila najbolj pogosta v tekočih oblikah pregledanih prehranskih dopolnil, medtem ko so druga tri najbolj pogosta v trdih prehranskih dopolnilih. Kar lahko primerjamo, so njihove vrednosti LD₅₀ (Preglednica XI). Nekako so vrednosti primerljive med sabo, če upoštevamo tudi vrstni red pogostosti pojavljanja s tem, da je kurkumin po teh vrednostih sodeč bolj toksična spojina kot železov oksid. Pri takih trditvah moramo biti previdni, saj se barvila lahko razlikujeta po količini, ki je dodana v izdelek, ter tudi po mehanizmu delovanja. Pri nobenem od teh barvil ne moremo z gotovostjo reči, da je eno bolj toksično od drugega, ker se še vedno veliko raziskuje o teh barvilih in tudi vplivih na človeški organizem, sploh pa na otroškega. Opazimo lahko, da ni prisotnih azobarvil, kar že nakazuje na to, da so zamenljiva.

4.3.2. Sladila

Daleč najpogostejši sladila v tekočih oblikah prehranskih dopolnil (Priloga 3) sta glicerol (12,6%) in saharoza (11,9%), sledi jima v manjši meri še ksilitol (5,93%). Največ sladil je prisotnih v tekočih izvlečkih (20,7%) in sirupih (12,6%) ter pršilih (8,15%) (Preglednica XII).

Preglednica XII: Prikaz deležev sladil v izbranih tekočih prehranskih dopolnilih

Sladila	Sirup	Suspenzija	Raztopina	Tekoči izvleček	Peroralne kapljice	Pršilo	Σ	Delež v %	
								A	B
Glicerol	2	3		6	4	2	17	12,6	24,6
Ksilitol			1			7	8	5,93	11,6
Sorbitol			1	2			3	2,22	4,35
Natrijev saharinat				1			1	0,74	1,45
Tekoči maltitol				1			1	0,74	1,45
Glukoza	4			2			6	4,44	8,70
Saharoza	7			9			16	11,9	23,2
Aspartam							0	0,00	0,00
Oligofruktoza	1						1	0,74	1,45
Steviolni glikozidi	1			1		2	4	2,96	5,80
Agavin sirup			1	2			3	2,22	4,35
Akacijev med	1				1		2	1,48	2,90
Inulin		2		2			4	2,96	5,80
Melasa				1			1	0,74	1,45
Neohesperidin				1			1	0,74	1,45
Inozitol							0	0,00	0,00
Eritritol							0	0,00	0,00
Izomaltoza							0	0,00	0,00
Invertni sirup	1						1	0,74	1,45
Vsota	17	5	3	28	5	11	69	52,0	100

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določeno sladilo pojavi glede na celoten nabor tekočih prehranskih dopolnil (135 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež sladil, ki se pojavijo v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotno eno ali več sladil (69 izdelkov).

V trdih oblikah prehranskih dopolnil (Priloga 4) je največ prisotno sladilo glicerol (20,51%), sledita mu saharoza (15,38%) in sorbitol (12,82%) (Preglednica XIII). Sladila se v izbranih prehranskih dopolnilih pojavijo v približno istem obsegu izdelkov.

Preglednica XIII: Prikaz deležev sladil v izbranih trdih oblikah prehranskih dopolnil

Sladila	Tablete	Pastile, žele bonboni	Kapsule	Σ	Delež v %	
					A	B
Glicerol			16	16	20,51	25,40
Ksilitol	5	1		6	7,69	9,52
Sorbitol	6	3	1	10	12,82	15,87
Natrijev saharinat				0	0,00	0,00
Tekoči maltitol	1			1	1,28	1,59
Glukoza	4	1		5	6,41	7,94
Saharoza	3	5	4	12	15,38	19,05
Aspartam	1	1		2	2,56	3,17
Oligofruktoza				0	0,00	0,00
Steviolni glikozidi		1		1	1,28	1,59
Agavin sirup				0	0,00	0,00
Akacijev med				0	0,00	0,00
Inulin	4			4	5,13	6,35

Melasa				0	0,00	0,00
Neohesperidin				0	0,00	0,00
Inozitol	1			1	1,28	1,59
Eritritol		1		1	1,28	1,59
Izomaltoza		2		2	2,56	3,17
Invertni sirup		2		2	2,56	3,17
Σ	25	17	21	63	80,77	100,00

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določeno sladilo pojavi glede na celoten nabor trdih prehranskih dopolnil (78 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež sladil, ki se pojavijo v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotno eno ali več sladil (63 izdelkov).

Saharoza z E oznako 955 je korigens okusa (17).

Fizikalno kemijske lastnosti

Po strukturi je disaharid, sestavljen iz glukoze in fruktoze, ki sta povezani z 1,2- α , β glikozidno vezjo, največkrat je izoliran iz sladkornega trsa, sladkorne pese. Uporablja se tudi kot sladilo v žvečljivih tabletah in pastilah, polnilo za tablete in kapsule, vezivo pri vlažnem granuliranju, v obliki saharoznega sirupa pa se uporablja kot suspendirajoče sredstvo, zgoščevalo, konzervans (v vsaj 64% deležu), nadomestek glicerola, za sladkorne obloge tablet (17). Saharoza, v kateri so štiri hidroksilne skupine zamenjane s klorom, obstaja v brezvodni obliki in kot pentahidrat v obliki belega ali sivkasto belega kristaliničnega prahu ali kot brezbarvni svetleči monoklinski kristali z dobrimi pretočnimi lastnostmi in zelo sladkim okusom ter brez vonja in se imenuje sukraloza. Je umetno, visoko intenzivno, neenergijsko sladilo, nadomestek saharoze, ki je od le te 300-1000-krat slajše (22, 76).

Toksikološki profil

Vrednost LD₅₀ pri podganah znaša LD₅₀ (podgana) znaša 29,7 g/kg telesne mase (17). Saharoza je netoksična in neiritantna spojina, ki se ne absorbira, izloča pa se predvsem s fecesom (76). Akutna strupenost saharoze je zelo nizka. Začetni klinični znaki toksičnosti so bili hipokinezija, prostracija, cianoza, klonično-tonične konvulzije, napenjanje v trebuhu in diareja (17). Saharoza je bolj kariogena spojina in povzroča zobni plak, zaradi tega naj bi se manj uporabljala v peroralnih pripravkih ter naj bi bila povezana z debelostjo. Posebno pozornost pa je potrebno njeni uporabi nameniti pri bolnikih z diabetesom mellitusom (26). Poročali so o neželenih reakcijah sukraloze, vključno s trditvami, da bi lahko bil migrenski sprožilec. Obstajajo tudi raziskave, ki kažejo, da lahko škoduje imunskemu sistemu. Vendar pa je SCF pri pregledu dokazov iz leta 2000 ugotovil, da je sukraloza varna za prehrano ljudi ter da ne škoduje imunskemu sistemu, ne povzroča raka, neplodnosti, ne predstavlja tveganje za nosečnost in ne vpliva na raven sladkorja v krvi. Prav tako

ne vpliva na razpadanje zobne sklenine in se pogosto nahaja v izdelkih za oralno zdravje, kot je žvečilni gumi. Obe navedeni trditvi je potrdila Evropska agencija za varno hrano leta 2011 (76).

Ksilitolu pripada E oznaka 957 (17).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Ksilitol je nekariogeno sladilo v tabletah, žvečljivih tabletah, sirupih in oblogah za prekrivanje neprijetnega okusa, emolient in vlažilo v dermalnih kozmetičnih izdelkih, polnilo v tabletah in kapsulah, stabilizator ter konzervans. Najdemo ga kot bele kristale ali kristaliničen prah, podobne sladkosti kot saharoza, ki draži receptorje za hladno. Nezdužljiv je z oksidanti ter ima nizek glikemični indeks, kar pomeni, da je primernejši za diabetike (17, 22).

Toksikološki profil

Njegov LD₅₀ (podgana) znaša 17,3 g/kg TM (17). Ksilitol se delno absorbira in presnovi kot sladkor v telesu, preostali del se fermentira v debelem črevesu. Med fermentacijo se proizvajajo plini, kar lahko povzroči napenjanje ter lahko pri odmerku večjem od 100 g na dan deluje tudi kot odvajalo. Neželeni učinki se lahko pojavijo po zaužitju 20-30 gramov v enem odmerku ali 0,5-1,0 g/kg TM na dan, kar je daleč nad uporabo v običajnih živilih (26). V eni izmed študij pri pediatrični populaciji so raziskali toleranco naraščajočih količin ksilitola pri 13 zdravih otrocih, starih od 7 do 16 let (77). Ksilitol je bil dodan otroški redni prehrani. Dnevni odmerek se je povečeval v zaporednih desetdnevnih obdobjih od 10 do 25, 45, 65 in 80 gramov. Gastrointestinalni simptomi (napenjanje, občasno bolečine v trebuhu in driska) so bili zabeleženi vsak dan v celotni študiji. Pred dodajanjem ksilitola in po 20-50 dneh serumskega prehranskega dodatka so izmerili sečno kislino in celotni holesterol. Napenjanje je bil najpogostejši neželeni učinek, ki se je pojavil relativno redko pri skoraj vseh drugih bolnikih med vnosom 45 g/dan in pri večini oseb z večjo pogostnostjo pri vnosu 80 g/dan. Prehodna driska se je pojavila pri štirih otrocih na 65 g ksilitol na dan in pri enem otroku pri 80 g/dan. Po 50. dneh uživanja ksilitola se je povečala serumska sečna kislina in holesterol. Vendar pa so bile te vrednosti v normalnih razponih za otroke. V tretji raziskavi so osemnajstim diabetičnim otrokom v štirih tednih dali 30 g ksilitola. Opažena je bila znatna povišana koncentracija sečne kisline v serumu, prav tako pomembno povečanje skupne vsebnosti beljakovin in anorganskega fosforja. Pri teh otrocih niso opazili driske. Koncentracija ksilitola v koncentraciji, ki je znašala od 5 do 20 mg / v živilu, je bila v naslednji študiji dana 23 diabetičnim osebam. Razen driske v nekaterih primerih niso opazili

škodljivih neželenih učinkov. Niso opazili nobenega negativnega vpliva na presnovo. Ksilitol (25 g), raztopljen v čaju, je povzročil pogostejšo drisko in druge trebušne stranske učinke (77).

Preglednica XIV: Prikaz vrednosti toksikoloških parametrov za sladila v prehranskih dopolnilih (17, 26, 76)

Sladilo	LD ₅₀ (g/kg)	NOAEL (mg/kg)	ADI (mg/kg)
Glicerol	12,6	-	-
Saharoza	29,7	500	5,0*
Ksilitol	17,3	-	-

*vrednost za sukralozo, kot podobliko saharoze

Zdravila namenjena otrokom so pogosto formulirana kot sirupi, običajno na osnovi saharoze. Skupna vsebnost sladkorja je lahko do 80% (m/v), čemur sledi zapleteno vodenje sladkorne bolezni, če je le ta prisotna, povečan zobni karies, zlasti pri kronično bolnih otrocih (npr. astmatiki ali epileptiki), ki pogosto vzamejo tekoče zdravilo. Prav zaradi lastnosti glicerola, ki se že dolga leta uporablja v farmacevtski proizvodnji, je njegova uporaba najbolj pogosta, kljub temu da bi recimo uporaba ksilitola, glede na študije, bila lahko primernejša, ker je nekariogeno sladilo, in tudi po LD₅₀ vrednosti manj toksično sladilo, tudi z manj občutljivostnimi reakcijami, v primerjavi z drugimi (Preglednica XIV).

4.3.3. Arome

Pri tekočih oblikah prehranskih dopolnil (Priloga 3) se največkrat pojavijo arome limone (7,41%), pomaranče (6,67%) in poprove mete (6,67%) ter jagode (4,44%). Številčno so največ prisotne v peroralnih raztopinah (11,9%), tekočih izvlečkih (9,62%) in pršilih (8,2%) (Preglednica XV).

Preglednica XV: Prikaz deležev arom v izbranih tekočih oblikah prehranskih dopolnil

Arome	Sirup	Suspenzija	Raztopina	Tekoči izvleček	Peroralne kapljice	Pršilo	Σ	Delež v %	
								A	B
Aroma limone	1		3	8		1	13	9,63	21,67
Aroma pomaranče	4	1	2	2		1	10	7,41	16,67
Aroma maline				2			2	1,48	3,33
Aroma jagode	1			1	2	2	6	4,44	10,00
Aroma vanilije				1			1	0,74	1,67
Aroma poprove mete				3	1	5	9	6,67	15,00
Aroma jabolka			3				3	2,22	5,00
Koncentrat soka hruške	2		2				4	2,96	6,67
Aroma timijana	2	1	1				4	2,96	6,67

Aroma grozdja			1			1	2	1,48	3,33
Naravna aroma marelice			2			1	3	2,22	5,00
Aroma češnje			2	1			3	2,22	5,00
Σ	10	2	16	18	3	11	60	44,4	100

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določena aroma pojavi glede na celoten nabor tekočih prehranskih dopolnil (135 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež arom, ki se pojavijo v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotna ena ali več arom (55 izdelkov).

Pri prehranskih dopolnilih v trdi obliki (Priloga 4) jih je največ v pastilah in žele bonbonih (43,6%), in sicer so to aroma pomaranče (16,67%), češnje (12,82%) in jagode (8,97%) (Preglednica XVI).

Preglednica XVI: Prikaz deležev arom v izbranih trdih oblikah prehranskih dopolnil

Arome	Tablete	Pastile, žele bonboni	Kapsule	Σ	Delež v %	
					A	B
Aroma limone	1	5		6	7,69	12,24
Aroma pomaranče		10	3	13	16,67	26,53
Aroma maline	2	4		6	7,69	12,24
Aroma jagode	1	4	2	7	8,97	14,29
Aroma vanilije	1		1	2	2,56	4,08
Aroma poprove mete				0	0,00	0,00
Aroma jabolka		3		3	3,85	6,12
Koncentrat soka hruške				0	0,00	0,00
Aroma timijana				0	0,00	0,00
Aroma grozdja		1		1	1,28	2,04
Naravna aroma marelice	1			1	1,28	2,04
Aroma češnje	3	7		10	12,82	20,41
Σ	9	34	6	49	62,82	100

Opomba: Stolpec A pri procentnem deležu prikazuje delež izdelkov, v katerih se določena aroma pojavi glede na celoten nabor trdih prehranskih dopolnil (78 izdelkov). Stolpec B prikazuje delež arom, ki se pojavijo v samo tistem količinskem deležu izdelkov, v katerih je prisotna ena ali več arom (49 izdelkov).

Naravne in umetne **arome pomaranče** se v medicini uporabljajo za prekrivanje ali dajanje okusa zdravilom. Aroma, ki se uporablja v farmacevtski industriji, se nanaša na naravne ali umetne okuse, ki poleg arome, imajo tudi značilen vonj in barvo. Arome se uporabljajo za peroralno uporabljane izdelke, kot so sirupi, žvečljive tablete, suspenzije ali gumije, ki dajejo koristen terapevtski učinek. Pomaranča je priljubljen okus, ki se uporablja v otroških zdravilih. Najbolj zaznavna spojina v aromi pomaranče je d-limonen (78).

Fizikalno-kemijske lastnosti

d-Limonen (1-metil-4-(1-metiletenil)cikloheksan) je monociklični monoterpen z vonjem po limoni in je glavna sestavina v številnih citrusnih oljih (pomaranča, limona, mandarina in grenivka). Zaradi svoje prijetne vonjave citrusov se d-limonen široko uporablja kot aroma in dodatek za dišave v parfumih, milih, živilih, žvečilnih gumijih in pijačah (78).

Toksikološki profil

d-Limonen je naveden v kodeksu zvezne uredbe, kot splošno priznana varna aroma (GRAS). Tipična koncentracija d-limonena v pomarančnem soku, sladoledu, sladkarijah in žvečilnih gumijih je 100 ppm, 68 ppm, 49 ppm in 2.300 ppm. Poročali so, da je peroralni LD₅₀ za d-limonen pri miših in miškah 5,6 in 6,6 g/kg telesne mase, medtem ko je LD₅₀ pri moških in ženskih podganah pod 4,4 oziroma 5,1 g/kg telesne mase. Vnos d-limonena v prehrani je odvisen od vrste živila, ki jo zaužijemo. Dnevna poraba d-limonena kot arome je ocenjena na 0,27 mg/kg telesne teže/dan za posameznika. d-Limonen ima precej nizko toksičnost. Testiran je bil za rakotvornost pri miših in podganah. Čeprav so začetni rezultati pokazali, da je d-limonen povečal incidenco ledvičnih tubularnih tumorjev pri samcih, ženske podgane in miši niso pokazale razvoja nobenega tumorja. Naknadne študije so ugotovile mehanizme tumorjev in prišli do ugotovitve, da d-limonen ne predstavlja mutagenega, rakotvornega ali nefrotoksičnega tveganja za človeka. Pri ljudeh je d-limonen pokazal nizko toksičnost po enkratnem in ponavljajočem se odmerjanju v trajanju do enega leta. Zaradi svojega nevtralizirajočega učinka želodčne kisline in pospeševanju peristaltike, je bila uporabljena tudi za lajšanje zgage in gastroezofagealnega refluksa (GERD). d-Limonen ima dobro uveljavljeno kemopreventivno aktivnost proti številnim vrstam raka. Dokazi iz kliničnega preskušanja faze I so pokazali delni odziv pri bolniku z rakom dojke in stabilni boleznimi več kot šest mesecev pri treh bolnikih s kolorektalnim rakom. Večkrat uporabljen v peroralnih raztopinah je tudi etilbutirat, ki je najbolj zaželjena spojina v sintetiziranih okusih in aromah pomaranče (78, 79). Izdelovanje arome pomaranče je tudi patentirano in je mnogokrat navedena v sestavi izdelkov za uporabo pri otrocih (80).

Najbolj znana je citronska kislina (E330), a vendar obstaja še nekaj drugih kislih spojin, ki prispevajo h kemični sestavi **arome limone**. Ena od teh je jabolčna kislina, spojina, ki ima tudi svojo lastno številko E (E296), druga pa askorbinska kislina (81, 82).

Fizikalno-kemijske lastnosti

Citronska kislina je prisotna v precej večjih količinah kot jabolčna kislina in je glavni dejavnik kislega okusa limone. Jabolčna kislina je prisotna v približno 5% koncentracije citronske kisline. Najdemo jo tudi v jabolkih in češnjah, kjer je odgovorna tudi za njihov okus. Druga kislina, prisotna v limonah, in tista, s katero je občasno zamenjana citronska kislina, je askorbinska kislina ali vitamin C. Vrednosti vitamina C v limoni so približno 50 mg/100 g, enako kot v pomarančah in znatno višje od tistih v limeti (~ 29 mg/100 g). To zadnje dejstvo je tisto, ki ga je britanska mornarica v poznih 1900-ih letih prepozno odkrila. Vitamin C zahteva telo za proizvodnjo kolagena, glavnega proteina vezivnega tkiva. Skorbut je bolezen, ki jo povzroča pomanjkanje vitamina C, katerega simptomi vključujejo pike, krvavitve dlesni, izgubo zob, zlatenico, povišano telesno temperaturo in morebitno smrt. Bolezen je bila velik problem za pomorščake, ki so preživljali mesece in mesece na morju, brez svežih agrumov, ki bi dopolnjevali ravni vitamina C, zato so pogosto podlegli skorbutu. Do sredine 17. stoletja so zdravniki odkrili, da so citrusi učinkovito zdravilo za bolezen, konec 17. stoletja pa so morale vse ladje Royal Navy nuditi limonin sok pri obrokih (81, 82).

Toksikološki profil

LD₅₀ pri podganah, pri peroralni uporabi je 3000 mg/kg za citronsko kislino. Simptomi pri preveliki izpostavljenosti so senzibilizacijski dermatitis, rdečica, kašelj, zasoplost, suho grlo, bolečine v trebuhu (83). CEF odbor (EFSA) je ugotovil, da je bila citronska kislina že ocenjena in dovoljena kot snov, ki se uporablja za izdelke v stiku z živili v skladu z Uredbo (EU) št. 10/2011 in kot aditiv za živila v skladu z Uredbo (EU) št. 1129/2011 (84). Visok vnos citronske kisline v prehrani nima učinka na stopnjo rasti, razen če so živali imele nizko vsebnost kalcija v prehrani, pri čemer so opazili zmanjšano telesno težo. Zaužitje citronske kisline lahko zmanjša absorpcijo kalcija in železa. V literaturi lahko zasledimo, da je po zaužitju enkratnega odmerka 25 g citronske kisline (približno 417 mg/kg) mlada ženska bruhala in skorajda umrla (83). Pogosto ali prekomerno jemanje citronske kisline lahko povzroči erozijo zob in lokalno draženje sluznic. Ta učinek se pojavi tudi z limoninim sokom, ki vsebuje približno 7% citronske kisline in ima pH <3 (83). LD₅₀ vrednost pri podganah, peroralno, znaša več kot 3,2 g/kg za jabolčno kislino, ki je sestavni del Krebsovega cikla. V študijah akutne strupenosti pri živalih je bila jabolčna kislina sorazmerno netoksična. V študiji kronične toksičnosti je peroralno dajanje jabolčne kisline pri podganah pokazalo spremembe telesne mase. Jabolčna kislina pri miših, podganah ali zajcih ni povzročila reproduktivne toksičnosti. Jabolčna kislina je bila pri preskusih na živalih zmerno do

močno iritantna za kožo. Jabolčna kislina pri vseh testih genotoksičnosti ni bila mutagena (85). LD₅₀ pri podganah, pri peroralni uporabi za askorbinsko kislino je 119 g/kg. Odmerke askorbinske kisline do 6 g so dajali 29 dojenčkom, 93 otrokom predšolske in šolske starosti ter 20 odraslim za več kot 1400 dni. Toksične učinke pri višjih odmerkih so opazili pri petih odraslih in štirih dojenčkih, ki so vključevali navzeo, bruhanje, drisko, zardevanje obraza, glavobol, utrujenost in motnje spanja. Pri dojenčkih so se pojavili tudi kožni izpuščaji. Ni dokazov o kancerogenosti, mutagenosti ali teratogenosti (86).

Češnje so sadje *Prunus avium* L. (sladka češnja) ali *P. cerasus* L. (kisla češnja) (53). Obstaja pet glavnih vrst češenj. Barva teh sort se razlikuje od blede češnjevo rdeče do temno rdeče skoraj črne barve. Izvlečki češenj so dobro aromatizirani, malo kisli izvlečki, ki se uporabljajo za pripravo konzervansov, sirupa, pri proizvodnji likerjev in v veliki meri v gaziranih pijačah. Med vzorčenjem in analiziranjem brezalkoholnih pijač za namene nadzora nad hrano je bila ugotovljena primerljiva visoka vsebnost benzena (do 4,6 µg/L) v izdelkih z okusom češnje, tudi če niso bile konzervirane z benzojsko kislino (aromska kislina-predhodnik benzena). V literaturi je bilo nekaj namigovanj, da lahko nastane benzaldehid, ki ga sicer vsebujejo naravne in umetne **arome češnje** (87). V izdelkih, ki smo jih pregledovali, ni bilo jasno navedeno, če je prisotna naravna ali umetna aroma češnje.

Fizikalno-kemijske lastnosti

Glavna sestavina lubja divje češnje je d-mandelonitrilni glukozid ali prunasin, ki ima lastnosti, podobne amigdalinu mandljevega semena. Druge sestavine so benzojske, trimetilgalne in p-kumarične kisline, tanin in hlapno olje. Lubje divje češnje obdelamo s toplo vodo temperature približno 55 °C, emulzija encimov pa hidrolizira prunasin v benzaldehid, glukozo in cianovodikovo kislino. Hlapno olje češnjeve peške je identično z grenkim mandljevim. Oba vsebujeta amigdaline. Olje grenkega mandlja se pogosto uporablja za nadomestitev benzaldehida, pridobljenega s hidrolizo češnjevih pešk. Arome češenj so v glavnem izdelane iz zamrznjenega sadja. Sok zamrznjenih češenj ima isto naravno aromo kot stisnjen sok svežega sadja (87).

Toksikološki profil

Benzaldehid je aromatični aldehyd, uporabljen v kozmetiki kot denaturant, sredstvo za aromo in kot dišava. LD₅₀ pri podganah, peroralno, znaša 1,3 g/kg. Benzaldehid se na splošno šteje za varen (GRAS) aditiv za živila v Združenih državah in je sprejet kot aromatična snov v Evropski uniji. Ni

karcinogen (88). Prunasin spada v družino o-glikozidnih spojin (89). Prunasin je prekurzor cianida, cianogeni glikozid, ki se po zaužitju hidrolizira do cianovodikove kisline. Smrtonosni odmerek cianida je 200-300 mg, ekstrakcija listov divje češnje pa je pokazala vsebnost cianida 0,25%, kar pomeni, da je prunasin lahko potencialno toksična spojina, katere neželene reakcije so slabost, bruhanje, diareja, glavobol, hiperventilacija. Moramo pa biti pozorni na to, da je tu govora o aromi, ki ne vsebuje toliko prunasina, da bi prišlo do resnih zapletov, kot so konvulzije in koma. Ob zastrupitvi s divjimi češnjami je čas tisti, ki je zelo pomemben, da primerno ukrepamo (21). Amigdaljin je cianogeni diglukozid, ni strupen, dokler ga ne presnovi encim emulzin, ki je prisoten v semenih. Nenamerno zaužitje celih semen verjetno ne bo povzročilo akutne toksičnosti. Toksičnost nastane po encimski hidrolizi v GI traktu. Začetek simptomov, istih kot pri prunasinu, je pogosto zakasnen do 2 uri ali več po zaužitju (21). Potencialna toksičnost cianogene rastline je odvisna predvsem od njegove sposobnosti za proizvodnjo HCN. LD₅₀ vrednost pri podganah pri peroralni uporabi je 10-15 mg KCN/kg. AFC odbor je ugotovil, da sedanja ocenjena izpostavljenost cianidu iz aromatičnih sestavin (3,6 µg/kg/dan) verjetno ne bo povzročila akutne toksičnosti. Sedanja izpostavljenost cianidu iz aromatičnih sestavin ne povzroča akutne toksičnosti. Za kronično izpostavljenost se skupni podatki niso šteli za primerne, da bi ugotovili NOAEL ali tolerantni dnevni vnos (TDI) pri ljudeh. Glede na pomanjkanje ustreznih podatkov o kronični toksičnosti, AFC odbor podpira nadaljnjo omejeno uporabo HCN v živilih in pijačah. HCN kot spojina ni teratogena, mutagena, karcinogena (90).

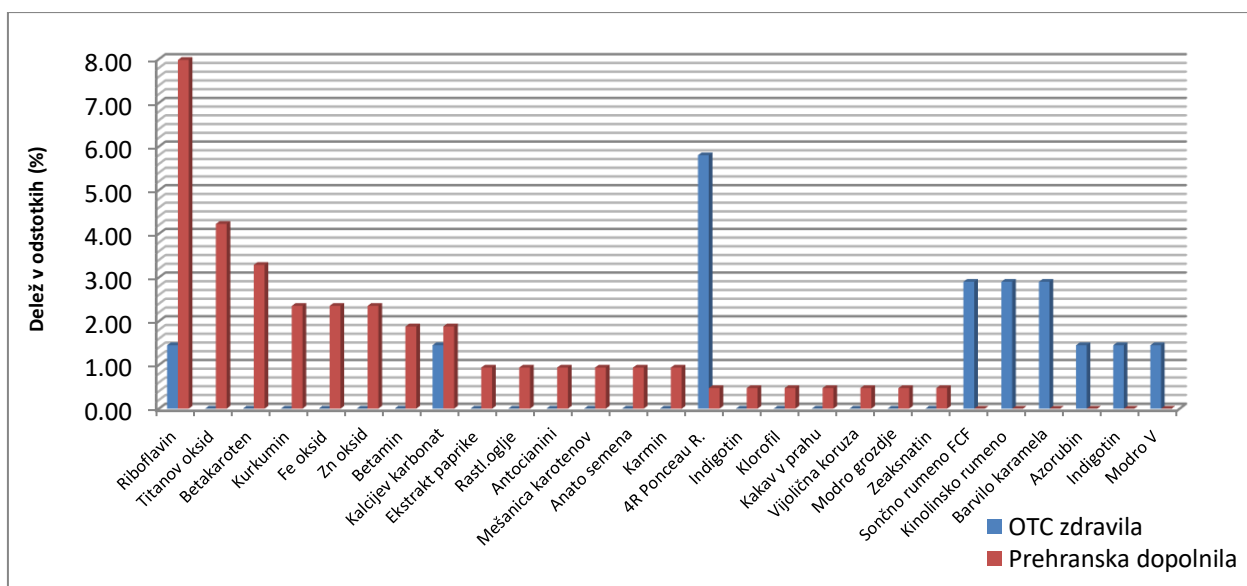
4.4. Primerjava najpogostejših pomožnih snovi med OTC zdravili in prehranskimi dopolnili

Glede na to, da je regulativa za zdravila drugačna, kot je le ta za prehranska dopolnila, smo se odločili za primerjavo med tema dvema sklopoma. Razlika je predvsem v vseh stopnjah preizkušanja, samega poročanja o prihodu na trg ter v označevanju in vsebnosti določenih snovi. Iz primerjave bomo lahko razbrali, kakšna barvila, sladila in arome so uporabljene v izdelkih z manj strogo regulativo, kot je to pri prehranskih dopolnilih, v primerjavi z OTC zdravili.

4.4.1. Barvila

Kot kaže slika 5, lahko opazimo, da je najpogostejše barvilo v OTC zdravilih azobarvilo. Rdeče 4R Ponceau R. (5,8%) in sončno rumeno FCF (2,9%) ter kinolinsko rumeno (2,9%) so najpogosteje uporabljana barvila. V istem obsegu sledi barvilo karamela (2,9%). Medtem ko se v

prehranskih dopolnilih azobarvilo pojavi v manj kot 1% deležu, kar nakazuje na to, da so azobarvila manj uporabljana in so nadomestljiva z drugimi alternativami, kot so v našem primeru recimo riboflavin (7,98%) in oksidi (titanov oksid v 4,23% deležu) ter betakaroten (3,29%) kot naravna barvila. Izsledki na podlagi zgornjih podatkov so pozitivni in zadovoljujoči, saj se azobarvila v prehranskih dopolnilih manj uporabljajo, kar je glede na možnosti povzročanja preobčutljivostnih reakcij tudi pričakovano. Zgornji procenti so izračunani glede na vse izdelke, ki vsebujejo eno ali več barvil, posebej znotraj OTC zdravil in posebej znotraj prehranskih dopolnil. S tem smo grobo prikazali katera barvila so se najpogosteje pojavila, ko smo pregledovali sestavo obravnavanih izdelkov.

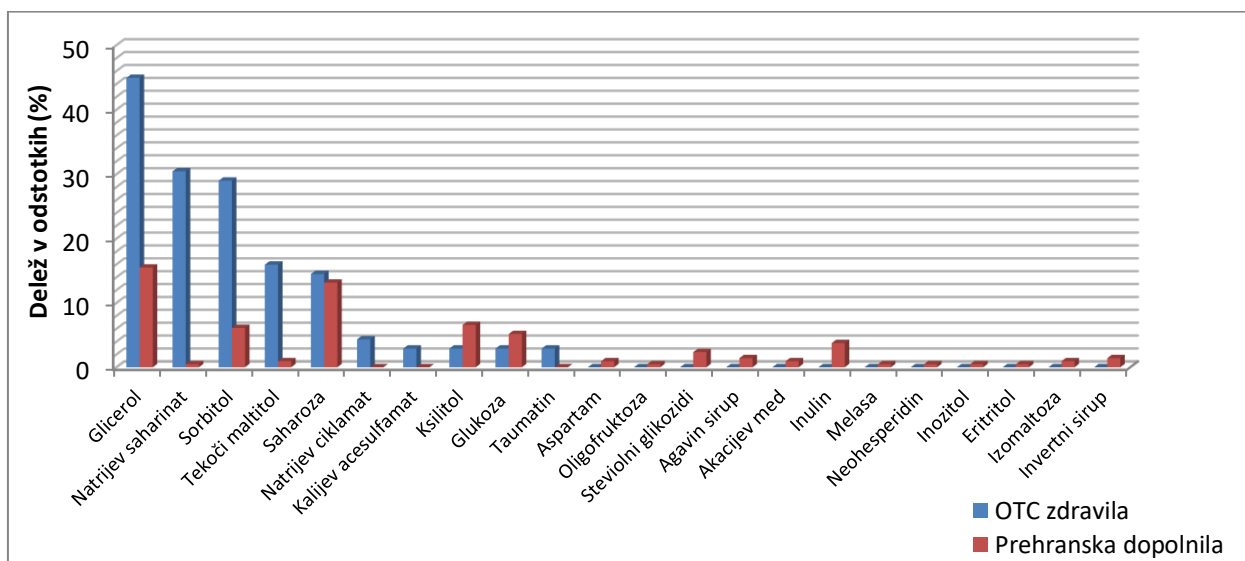


Slika 5: Primerjava med barvili v OTC zdravilih in prehranskih dopolnilih

4.4.2. Sladila

Najpogosteje uporabljeno sladilo v OTC zdravilih je glicerol (45%), sledita mu natrijev saharinat (30%) in sorbitol (29%) (Slika 6). Podobna slika uporabe je tudi pri prehranskih dopolnilih, saj je v največji meri spet uporabljen glicerol (15%), kateremu sledi saharoza (13%) ter v manjši meri ksilitol (7%) (Slika 6). Podatki o uporabi posameznih sladil sploh niso presenetljivi, saj glicerol kot tradicionalno uporabljeno sladilo prednjači pred ostalimi. Glede na to, da je precej kariogeno sladilo, je logično, da bi se uporabljalo bolj nekariogena sladila, kot je recimo saharin. A vendar so otroci zelo hitro spremenljivi organizmi, saj se nenehno razvijajo in so njihovi hormoni precej nestabilni, kar privede do moderne bolezni današnjega časa, debelosti. Glede na vse zgoraj omenjene lastnosti in posledice uporabe, bi namesto saharoze in saharina, v večji meri uporabili

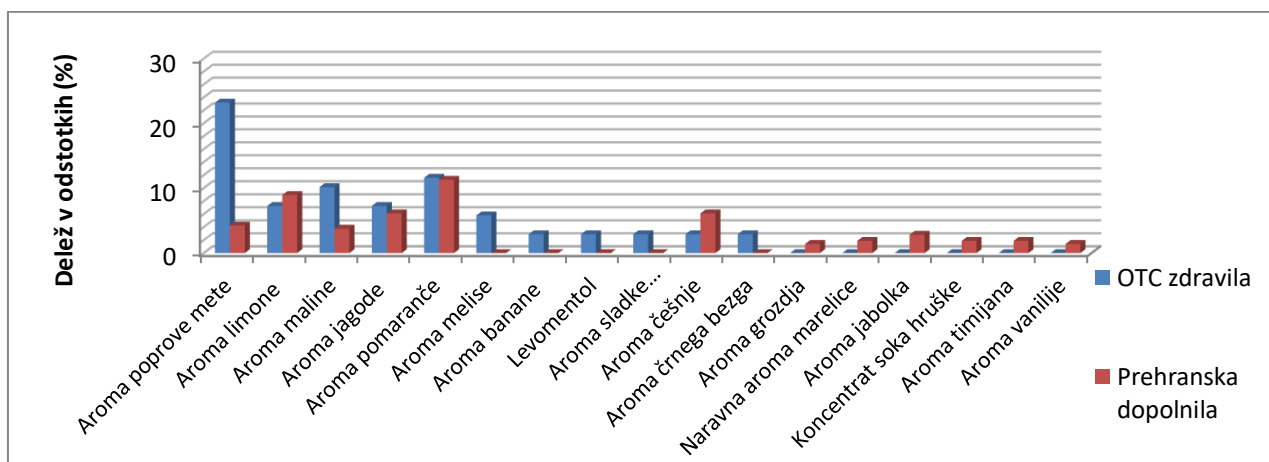
ksilitol. V polovičnem odstotnem deležu glede na delež saharoze in saharinata se že pojavlja v izdelkih (Slika 6).



Slika 6: Primerjava med sladili v OTC zdravilih in prehranskih dopolnilih

4.4.3. Arome

Če pogledamo sliko 7, lahko opazimo, da so arome v nekoliko večji meri zastopane v prehranskih dopolnilih kot v OTC zdravilih. Najpogosteje uporabljeni aromi sta aroma poprove mete (23%) pri OTC zdravilih in aroma pomaranče (11%) pri prehranskih dopolnilih. Citrusne arome, kot je aroma limone (9%) in sadne arome češnje (6%) in jagode (6%) so najbolj priljubljene v prehranskih dopolnilih pri otrocih prav zaradi svojega sadnega okusa in vonja. Več raziskav je pokazalo, da so najbolj priljubljene sadne in citrusne arome, kar pa je za proizvajalce prehranskih dopolnil še toliko bolj pomembno. Ker jih otroci in mladostniki sprejemajo v večji meri, se prehranska dopolnila s tovrstnimi aromami pogosteje uporabljajo.



Slika 7: Primerjava med aromami v OTC zdravilih in prehranskih dopolnilih

Zdi se, da otroci vedno delujejo kot "prvi nadzorniki" kakršne koli okoljske kontaminacije zaradi svoje nezrelosti encimskega detoksikacijskega sistema, nepopolne funkcije izločevalnih organov, nizkih ravni plazemskih beljakovin, ki lahko vežejo strupene kemikalije, in nepopolnega razvoja fizioloških ovir, kot je krvno-možganska pregrada. Zdi se, da je mlad, nerazvit živčni sistem še posebej ranljiv. Na primer, rezultati nekaterih raziskav so pokazali, da je le najmlajši od otrok, ki so bili testirani, negativno reagiral na umetne aditive za živila (91). Treba pa je poudariti, da se obdobje oblikovanja organov in razvoja razteza tudi v postnatalno obdobje. Fetalni alkoholni sindrom je primer, ki se pojavi pri prenatalni izpostavljenosti nevrotoksičnim snovem. Podoben škodljivi učinek je bil povezan s kajenjem mater, v zadnjem času se podobno raziskuje tudi prenatalni kot tudi postnatalni vpliv za aditive za živila (91). Veliko večje ozaveščanje javnosti o vsebnosti določenih barvil, sladil ali arom, predvsem v izdelkih za otroško populacijo, je nujno potrebno, saj bi se z več znanja bolj verjetno zmanjšala poraba izdelkov, ki te pomožne snovi vsebujejo.

4.5. Primerjava med varnostjo uporabe posameznih pomožnih snovi za odrasle in za otroke (Preglednica XVII)

4.5.1. Barvila

Varnost uporabe posameznih barvil pri otrocih je še vedno pod vprašajem in številne raziskave so oblikovane z namenom, da bi dobili čim več informacij o tem, kaj zaužijemo v obravnavanih izdelkih. Barva karamele, riboflavin in betakaroteni so barvila, ki po vseh raziskavah ne kažejo toksičnih učinkov in nimajo določenih zgornjih mej količine vnosa v organizem. Po tem sklepamo, da so varni za uporabo tako pri otrocih kot pri odraslih. Kurkumin je barvilo, ki ima poleg številnih potencialnih blagodejnih učinkov, tudi nekatere neželene učinke. Pri odraslih je uporaba odsvetovana v nosečnosti zaradi spodbujanja mišic uterusa in spodbujanja menstrualnega cikla, kar lahko povzroči prekinitev nosečnosti. Pri nekaterih so opazili tudi nenavaden pospešen srčni ritem. Pri otrocih je uporaba kurkumina predvsem starostno omejena zaradi preobčutljivega gastrointestinalnega trakta, kar lahko povzroči prebavne motnje. Kar je precej razumljivo, če upoštevamo dejstvo, da je razvijajoč se organizem otrok največja spremenljivka, ki vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko spojin. Vprašljiva je tudi varnost posebno nekaterih azobarvil pri otrocih (McCann in sodelavci, Southamptonska študija, 2007), saj so kljub, po mnenju nekaterih, slabo izvedenih raziskavah, ugotovili, da azobarvila sodelujejo pri hiperaktivnosti otrok in preobčutljivostnih reakcijah (34). Titanov dioksid kot aditiv v živilih ne

povzročča neželenih učinkov, medtem ko je pri vdihavanju delcev, sopovzročitelj adenoma pljuč, a zaenkrat ni trdnih dokazov o tem. Na IARC seznamu je označen kot morda kancerogen za ljudi, za kar bi sklepali, da se mu je bolje izogniti, če je le mogoče.

4.5.2. Sladila

Glicerol je tradicionalno uporabljano sladilo v vseh tekočih pripravkih. Čeprav je netoksično, je tudi blago odvajalno, predvsem pri otrocih, ki nimajo še dovolj razvitega organizma ter povzroči pri prekomernem zaužitju kar nekaj preobčutljivostnih učinkov, kot so navzeja, glavobol, žeja in hiperglikemija. Saharin je pred nekaj desetletji spadal pod kancerogene snovi, a je izgubil ta status. Vseeno pa saharin lahko povzroči slabost, glavobol, težave pri dihanju in srbečico. Slednje je precej pogosto pri otrocih. Varnost sorbitola pri otrocih, mlajših od enega leta, je omejena, saj povzročča drisko. Če pomislimo, se otroški organizem razvija in je lažšanje driske, predvsem pri otrocih ob zdravljenju, lahko zelo težavno in naporno. Saharoza je sladkor, ki je dodaten dejavnik pri razvijajoči se debelosti, predvsem pa ni varen pri tistih otrocih, ki bolehamo za diabetesom. Pri odraslih lahko saharoza deluje kot sprožilec migren. Ksilitol povzročča drisko pri mlajših otrocih, vendar je vsebnost v izdelkih tako nizka, da je varen za uporabo, tako pri odraslih kot pri otrocih.

4.5.3. Arome

Na splošno se arome v obravnavanih izdelkih ne nahajajo v tolikšni količini, da bi bile ogrožujoče za zdravje ali pa kako drugače vplivale na organizem. Zaradi svojih hlapljivih lastnosti so zadostne manjše količine, da bi naredili pripravek privlačen za uporabnike. Edino, kar smo pri obravnavi toksičnih učinkov arom zasledili, in sicer pri aromi limone, sta askorbinska in citronska kislina. Pri zaužitju večjih količin askorbinske ima ta pri dojenčkih lahko za posledico preobčutljivostne reakcije, kot so navzeja, intestinalne težave in glavobol, za citronsko kislino pa je najhujši neželeni učinek bruhanje, poleg rdečice in kašlja. Za aromi pomaranče in maline so toksični učinki opisani v preglednici (Preglednica XVII). Pri aromi poprove mete in aromi jagode ter češnje pa nismo našli podatkov o posebnostih v toksikološkem profilu.

4.6. Pomen poznavanja neželenih učinkov pomožnih snovi za razvoj zdravil ter prehranskih dopolnil

Izziv za pediatrične izdelke v primerjavi s tistimi za odrasle je, da pomožne snovi lahko vodijo do neželenega učinka, ki pri odraslih ni prisoten ali pa ni viden v istem obsegu. Število pomožnih

snovi pri razvoju pediatričnih zdravil mora biti minimalno. Pri izbiri so pomembni varnostni profil za ciljano starostno skupino, način izpostavitve (npr. peros, parenteralno), enodmerni in dnevni odmerek, trajanje zdravljenja, sprejemljivost za namenjeno pediatrično populacijo, potencialne alternative in regulatorni status na trgu (2). Smernice WHO so namenjene izboljšanju ozaveščenosti in zagotavljanju učinkovitih sistemov za nadzor varnosti zdravil pri otrocih, saj so zdravila velikokrat uporabljena "off-label" in "off-licensed". Posledice so lahko akutna toksičnost, neuspešnost zdravljenja, zaradi nedostopnosti primernih oblik in odmerkov se prilagaja farmacevtske oblike, kar vodi do nezanesljivosti uporabe in učinka, posledično tudi do napačnega odmerjanja, samo neznanje vodi lahko do zastrupitev, zlorabe, neželenih interakcij (t.i. "adverse reactions") (2). Razvoj farmacevtskih izdelkov za pediatrično uporabo pogosto zahteva starosti primerno formulacijo, ki je lahko bolj kompleksna in lahko vsebuje celo večji obseg pomožnih snovi kot formulacija za odrasle (92).

Preglednica XVII: Prikaz toksikoloških parametrov za pomožne snovi, najpogosteje prisotnih v izbranih izdelkih

Pomožna snov	LD ₅₀ (g/kg TM)	NOAEL (mg/kg TM)	ADI (mg/kg TM)	Kancerogenost	Mutagenost	Teratogenost	Reprodukтивna toksičnost	Preobčutljivostna reakcija	Reference
Rdeče 4R Ponceau R.	<8	70(EU) 400(WHO /FHO)	0,7(podgana, EU) 4,0(podgana, WHO/FHO)	možno pri proizvodnem postopku, da nastajajo nesulfonirani aromatski amini; karcinogen pri živalih, prepovedan v ZDA in na Norveškem	ne	ne	ne	lahko sproži reaktivne odzive pri ljudeh, ki imajo obstoječo alergijo na aspirin, je prav tako zloglasen zaradi poslabšanja astme, lahko povzroči intoleranco, hiperaktivnost v kombinaciji z benzoati pri otrocih	31, 83
Sončno rumeno FCF	10: 6	400	začasen ADI 1 (2009), novi ADI 4 (2014)	nadledvični tumorji pri živalih, prepovedan na Norveškem	ne	ne	ne	hiperaktivnost v kombinaciji z benzoati	32, 83
Barva karamele	-	30000, tip c 10000	300, za tip c pa 100 (negotovosti v zvezi z možnimi učinki na imunski sistem ene od njegovih sestavin, 2-acetil-4-tetrahidroksibutilimi dazol (THI))	ne	ne	ne	ne	c in d podtipa povzročata intestinalne težave	37, 38, 39
Riboflavin	>10	0-50	0-0,5; EFSI se ni zdelo potrebno določiti ADI, saj nima neželenih učinkov ter ni toksičen	ne	ne	ne	ne	anafilaktična reakcija, ni podatkov o neželenih reakcijah	17, 58, 59, 60
B-karoten	-	500	5	pri kadilcih možen nastanek raka zaradi	nič določeno	nič določeno	nič določeno	porumenelost kože	64, 65

				oksidacijske sposobnosti					
Kurkumin	>2 (podgana, peroralno)	300	3	ne	ne	ni pozitivnih rezultatov	ne	hepatotoksičnost, gastrointestinalne težave, dermatitis	66, 67, 68
Titanov dioksid	>10 (podgana, peroralno)	ni določen	ni določen, pomankanje podatkov	nanodelci TiO ₂ -adenomi pljuč	ni določeno	ni še določeno, predlagane raziskave	ni točnih podatkov, informacije si nasprotujejo, nekatere študije kažejo da naj bi bili nanodelci reproduktivno toksični, nekatere študije spet da ne, potrebne so raziskave	blago dražilno za dihala, inflamatorni vpliv	17, 69, 70, 71, 72, 93, 94
Cinkov oksid	0,5 (človek, peroralno) >5 (podgana, peroralno)	-	-	-	-	-	-	vročinski dražljaj z mrzlico, povišano telesno temperaturo, mišičnimi bolečinami, slabost, bruhanje	17, 73
Železov oksid	>15 (podgana, peroralno) 5,5 (podgana, IP) 5,4 (miš, IP)	1000 mg/kg NOAEL za rdeči	5-10	le v zelo velikih količinah	ni bilo možno določiti glede na podatke	ni bilo možno določiti glede na podatke	ni bilo možno določiti glede na podatke	-	22, 72, 74, 75
Glicerol	12,6 (podgana, peroralno)	ni določen	ni določen	ne	ne	ne	ne	blag odvajalen učinek, navzeja, glavobol, žeja, hiperglikemija	17, 40, 68

Saharin	14,2 (miš, peroralno) 17,5 (podgana, peroralno)	250	2,5 (WHO)	ovrženo v raziskavah (v letih med 1981 do 2000 na seznamu kancerogenih snovi)	-	-	-	slabost, glavobol, težave z dihali, srbečica, osip, diareja	17, 22, 26, 44
Sorbitol	16,0 (podgana, peroralno)	ni določen	ni določen	-	-	-	-	napenjanje, diareja, flatulenca, driska	17, 45, 46
Saharoza	>10,0 (podgana, peroralno)	500	5 (FDA)	ne	ne	ne	ne	-	17, 22, 26, 76
Ksilitol	17,3 (podgana, peroralno)	ni določen	ni določen	-	-	-	-	odvajalen učinek, napenjanje	17, 22, 26, 77
Aroma maline	1,32	-	-	-	-	-	-	-	51, 53, 54, 55, 56
Aroma pomaranče (limonen)	5,6 in 6,6 (miš, peroralno) 4,4 in 5,1 (podgana, peroralno)	27	0,27	ne	ne	ne	ne	-	78, 79, 80

5. SKLEP

Pri obravnavi pomožnih snovi smo ugotovili, da sta farmakokinetika in farmakodinamika zares zelo pomembni za razumevanje in razlago preobčutljivostnih reakcij pri pediatrični populaciji. Ustaljene pomožne snovi v formulacijah za odrasle niso nujno primerne tudi za izdelke namenjene otrokom. Zato so potrebne študije sprejemljivosti uporabe pomožnih snovi za otroke, poleg natančnega pregleda večih virov informacij o njihovi sprejemljivosti za tovrstno populacijo, kot so Smernice za uporabo pomožnih snovi (FDA, CHMP, ICH), nacionalne baze za registrirane farmacevtske izdelke, odobreni farmacevtski izdelki (beleženje celostne sestave šele od 2010), regulativa na področju živil, dodatkov v hrani in arom (EFSA, JECFA, FDA-GRAS) ter javno dostopne baze o pomožnih snoveh. V naslednjih alinejah smo zapisali ugotovitve in potrdili oziroma ovrgli hipoteze, zapisane v namenu te magistrske naloge.

- Vsaj v enem obravnavanem izdelku najdemo prisotno azobarvilo (predstavljajo približno 4% delež vseh barvil, slika 1) in vsaj v enem smo našli kariogeno sladilo (predstavljajo približno 40% delež vseh sladil, slika 2), s čimer potrjujemo prvo zastavljeno hipotezo.
- Pogoste so kombinacije barvil in sladil ter kombinacije barvil in arom za doseg večje sprejemljivosti pri otrocih, nekateri pripravki ne vsebujejo nobene obravnavane pomožne snovi, s čimer ovržemo drugo zastavljeno hipotezo.
- Največ pomožnih snovi v OTC zdravilih smo našli v peroralnih raztopinah, suspenzijah in sirupih, kar potrjuje prvi del naše tretje hipoteze. Pri prehranskih dopolnilih smo na največ pomožnih snovi naleteli v peroralnih raztopinah, tekočih izvlečkih in pršilih ter v tabletah, s čimer ovržemo drugi del naše tretje hipoteze.
- Prehranska dopolnila niti zdravila nimajo navedene točne količinske sestave za vse sestavine, vsaj ne vsa, kar onemogoča opredelitev vsebnosti, ter tako ne moremo potrditi ali ovreči četrte hipoteze o preseženih dovoljenih vrednostih pomožnih snovi, vsaj ne v prostem dostopu do teh podatkov. Če že, je količina zapisana za tiste snovi, ki so z zakonom določena, da imajo delovanje oziroma znan učinek.
- Četrto hipotezo ovržemo na podlagi ugotovitev, da se v primeru sladil (80,7%) in arom (62,82%) le teh pojavi več v trdih prehranskih dopolnilih in da se v primeru barvil (64,10%) le teh prav tako pojavi več v trdih oblikah prehranskih dopolnil glede na vseh 213 obravnavanih prehranskih dopolnil.
- Slednje izsledke smo povzeli glede na vse izdelke, in sicer največ proučevanih pomožnih snovi je prisotnih v sirupih (22%) kot tekoči formulaciji in tabletah (17%) kot trdi

formulaciji, pri čemer je največ barvil v tabletah (8,5%), sladil v sirupih (15,24%) in arom v pastilah (13,12%).

Označevanje na zunanji ovojnini prehranskih dopolnil je precej skopo v primerjavi z označbami na zdravilih. Manjkajo opozorila in informacije o recimo neželenih učinkih, uporabi za določene starostne skupine. Prehranska dopolnila naj bi bila neškodljiva, pa vendar ni tako strogega nadzora in postopka prijave, kot so tega deležna zdravila. Velikokrat se ob oglaševanju zavaja uporabnike, velikokrat so indikacije nepreverjene, učinkovitost pa precenjena.

Da bi se uredila in beležila poraba ter tudi vse možne kombinacije učinkovin in pomožnih snovi, bi se morala vsa uporabljena prehranska dopolnila in OTC zdravila tako kot zdravila na recept, zabeležiti na kartico, bodisi kartico zdravstvenega zavarovanja, ali pa kartico, ki bi omogočala sledljivost uporabe, porabe izdelkov, kupljenih v lekarnah in specializiranih prodajalnah. S tem bi ozaveščali ljudi, lažje svetovali ter zmanjšali obseg vsaj tistih neželenih učinkov, ki bi nastali ob nepravilni kombinaciji ali pa preveliki količini pripravkov, sploh teh pri pediatrični populaciji, kjer bolj kot otroke, ozaveščamo in svetujemo staršem oziroma skrbnikom.

Pomemben je tudi sklep, da s to magistrsko nalogo lahko komentiramo tudi prednosti in slabosti same raziskovalne metode. Pridobivanje podatkov s spleta in iz sekundarnih virov o izdelkih ima svoje pluse in minuse. Pogostokrat, glede na zahteve regulative, pri prehranskih dopolnilih lahko pride do zavajanja o sestavinah, saj je veliko napak in diverzacij pri prevajanju, kar lahko privede do nesmiselnih rezultatov v smislu podvajanja. Primer je lahko aroma citrone in aroma limone. O obeh lahko sklepamo na isto aromo, le poimenovanje oziroma prevajanje je drugačno. Pri OTC zdravilih je zgodba precej drugačna, saj sta PIL in označba na zunanji ovojnini odobrena od strani JAZMP, kar nosi neko poenoteno vrednost vsem besedam, uporabljenim v navodilih in označbah. Pozitivna plat pridobivanja podatkov s pomočjo spleta je ta, da so prosto in hitro dostopni.

6. LITERATURA

- 1) WHO 2012: Development of Paediatric Medicines: Points to consider in formulation, Italija, WHO Technical Report Series, No. 970
- 2) WHO 2007: Promoting safety of medicines for children, Francija, World Health Organization
- 3) E. Fernandez: Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults, *Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72
- 4) T. Ernest: Developing paediatric medicines: Identifying the needs and recognizing the challenges, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2007, 59(8):1043-55
- 5) P. J. McNamara: Pharmacokinetics in the Newborn, Elsevier Science B.V. 2003, 55, Issue 5, 667-686
- 6) C. Tayman: Neonatal Pharmacology Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size, *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011, 16(3): 170–184
- 7) T. Nunn, J. Williams: Formulation of medicines for children, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2005, 59:6, 674–676
- 8) M.C Nahata: Pediatric Drug Formulations Challenges and Potential Solutions, *The Annals of Pharmacotherapy*, 1999, 33, 247-249
- 9) Slovensko farmacevtsko društvo: O pravilni in varni uporabi zdravil, 2006, *Lekarniška zbornica Slovenije*, 5-10
- 10) V. N. Yewale: Promoting Appropriate Use of Drugs in Children, *International Journal of Pediatrics* 2012, 5
- 11) G. Pifferi, P. Restani: The safety of pharmaceutical excipients, *Il Farmaco* 2003, 58, 541-550
- 12) Pravilnik o prehranskih dopolnilih, 2013, Uradni list RS, št. 66/13
- 13) M. Sonc: Interakcije in neželeni učinki prehranskih dopolnil; *Onkologija za prakso*, 2007, 11 (1), 66-71
- 14) FDA: Frequently Asked Questions About GRAS for Substances Intended for Use in Human or Animal Food: Guidance for Industry, oktober 2016, 1-13 pp.
- 15) Uredba (ES) št. 1130/2011 Evropskega parlamenta in sveta o aditivih za živila, Uradni list Evropske unije, 2011, L 295/178
- 16) Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product, 2006, EMEA/CHMP/QWP/396951/2006, 1-12
- 17) A. Obreza: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu; Spletni učbenik za študente farmacije, industrijske farmacije in kozmetologije; Ljubljana 2015
- 18) FDA: Overview of Food Ingredients, Additives & Colors, November 2004, Washington, FDA
- 19) G. Ottersttter: Coloring of Food, Drugs and Cosmetics, 1st Edition, Marcel Dekker Inc., USA, 1999, 7-38
- 20) V. Stibilj: Priporočila za zagotavljanje kakovosti prehranskih dopolnil; *Farmaceutski vestnik* 2012; 4,63, 216–224
- 21) T. Ford: Berries: Jerusalem berries and wild-black berries, *Clinical Toxicology review*, 2001, 23,1-2
- 22) R. Rowe: Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition, RPS Publishing, USA; 2009
- 23) A. Berlec: Proteini sladkega okusa kot alternativna sladila, *Farmaceutski vestnik*, 2006, 57, 292-297
- 24) J. Mitchell: A question of taste, A review of flavourings in foods and drinks in UK, First steps nutrition trust, 2012, 79
- 25) E. Walters: The sweetener book, 1st Edition, Gale Walters Publishing, Illinois, 2013, 21-60
- 26) C. R. Whitehouse: The Potential Toxicity of Artificial Sweeteners, 2008, 56(6), 251-259

- 27) D. Basu: Organoleptic agents: Adaptability, acceptability and palatability in formulations to make it lucrative; World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4(10), 2015, 1573-1586
- 28) H.-D. Belitz: Food Chemistry, 4th Edition, Springer, Berlin 2009, 340-401
- 29) Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije: Napotki glede področja prehranskih dopolnil v Republiki Sloveniji in skladnosti tovrstnih izdelkov z veljavno zakonodajo, Prehranska dopolnila napotki, 2014
- 30) E. Walum: Acute oral toxicity, Environmental Health Perspectives, 1998;106, 497-503
- 31) EFSA: Refined exposure assessment for Ponceau 4R (E 124), EFSA Journal, April 2015, 13 (4), 4073
- 32) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5359810, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5359810> (dostopano: 15.9.2017)
- 33) EFSA/ANS: Reconsideration of the temporary ADI and refined exposure assessment for Sunset Yellow FCF (E 110), EFSA Journal, July 2014, 12(7), 3765
- 34) Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) on a request from the Commission on the results of the study by McCann et al. (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour. The EFSA Journal, 2008, 660, 1-54.
- 35) Pravilnik o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicine, 2014, Uradni list RS, št. 57/14
- 36) Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in sveta o aditivih za živila, Uradni list Evropske unije, 2008, L 354/16-33
- 37) W. Kamuf: Overview of Caramel Colors Cereal Foods World 2003, 48 (2), 64-69
- 38) EFSA: Scientific Opinion on the re-evaluation of caramel colours (E 150a,b,c,d) as food additives, EFSA Journal 2011;9(3):2004, 103 pp.
- 39) MacKenzie KM: Toxicity and carcinogenicity studies of Caramel Colour IV in F344 rats and B6C3F1 mice, Food Chem Toxicol. 1992 May; 30(5):431-43
- 40) SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14: Glycerol, Unep publications, February 2002, France, 1-178
- 41) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=753, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/753> (dostopano: 15.9.2017).
- 42) EFSA: Scientific opinion on the re-evaluation of glycerol (E 422) as a food additive. EFSA Journal 2017;15(3):4720, 64
- 43) J. Suez: Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota, Nature, 2014, 000, 1-7 pp.
- 44) EFSA: Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance, 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide, sodium salt, CAS No.128-44-9, for use in food contact materials. EFSA Journal 2012;10(3):2640.,9
- 45) WHO: 17th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No. 539; FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 53.: Sorbitol
- 46) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5780, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5780> (dostopano: 29.10. 2017).
- 47) M. Güntert: Flavor Chemistry of Peppermint Oil (Mentha piperita L.), Aroma Active Compounds in Foods, ACS Symposium Series, 2001, 794, 119-137
- 48) H. E: Mentha piperita (peppermint), Dermatitis. 2010 ;21(6): 327-9
- 49) C. F. Forney: The Composition of Strawberry Aroma Is Influenced by Cultivar, Maturity, and Storage, Hortscience 2000, 35(6), 1022-1026

- 50) M. Larsen: Odour thresholds of some important aroma compounds in strawberries, *Z Lebensm Unters Forsch* (1992) 195:120-123
- 51) *The chemistry of Raspberries*, Compound Interest, 2014
- 52) *Catalog of Organics and Fine Chemicals*, Acros Organics, 2004/05, stran 1250
- 53) R G Berge: *Flavours and Fragrances: Chemistry, Bioprocessing and Sustainability*, Springer, Hannover, 2007,162-165
- 54) M Larsen, L Poll: Odour thresholds of some important aroma compounds in raspberries, *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, August 1990, 191(2), 129–131
- 55) R. Caspi: The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of Pathway/Genome Databases, *Nucleic Acids Research*, 42, D1, 1 January 2014, 459–471
- 56) H. Maarse: *Volatile Compounds in Foods and Beverages*, 1st edition, Marcel Dekker, New York, 1991, 362-364
- 57) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=244, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/244> (dostopano: 8.10.2017)
- 58) EFSA: Scientific Opinion on the re-evaluation of riboflavin (E 101(i)) and riboflavin-5'-phosphate sodium (E 101(ii)) as food additives | EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) *EFSA Journal* 2013;11(10):3357
- 59) NAS, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine; *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. National Academy Press, Washington, D.C., pg. 115, 1998
- 60) Ou LS: Anaphylaxis to riboflavin (vitamin B2), *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Nov;87(5):430-3
- 61) American Society of Health System Pharmacists; *AHFS Drug Information 2009*. Bethesda, MD. (2009)
- 62) Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, eds; *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*, Washington, DC: The National Academies Press, 2006, pp. 275-6
- 63) SCF: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Beta Carotene, European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, November 2000
- 64) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5280489, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280489> (dostopano: 15.9.2017)
- 65) USP Pharmaceutical convention, Safety data sheet: Beta Carotene System Suitability, 1065491, <http://www.cymitquimica.com/uploads/products/45/pdf/1065491-msds.pdf>, dostopano: 15.9.2017
- 66) EFSA: Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive, *EFSA Journal*, September 2010, 8 (9), 1679
- 67) J. S. Jurenka: Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of *Curcuma longa*: A Review of Preclinical and Clinical Research, *Alternative Medicine Review* 2009, 14 (2), 141-153
- 68) EFSA: Refined exposure assessment for curcumin (E 100), *EFSA Journal* 2014;12(10):3876
- 69) EFSA: Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive, *EFSA Journal* 2016;14(9):4545, 83
- 70) TDMA: About titanium dioxide, European Chemical Industry Council, Bruselj, marec 2012, http://www.cinkarna.si/si/files/default/tio2/tdma_about_tio2_29032012_prevod_konni.pdf, dostopano: 15.9.2017
- 71) Cinkarna Celje. Več o titanovem dioksidu, <http://www.cinkarna.si/si/vec-o-titanovem-dioksidu>, dostopano: 15.9.2017

- 72)** WHO: IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans, IARC Monographs, 1–119, 2017
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>, dostopano: 15.9.2017
- 73)** EFSA: Safety assessment of the substance zinc oxide, nanoparticles, for use in food contact materials, EFSA Journal, March 2016, 14 (3), 4408
- 74)** EFSA: Scientific Opinion on the re-evaluation of iron oxides and hydroxides (E 172) as food additives, EFSA Journal, December 2015, 13(12),4317
- 75)** WHO: 18th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1974, No. 557. FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 54., Iron oxides and hydrated iron oxides
- 76)** S. Chattopadhyay: Artificial sweeteners-review, J Foods Sci Technol., 2014, 51 (4), 611-621
- 77)** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6912, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6912> (dostopano: 29.10. 2017).
- 78)** J Sun: D-Limonene: Safety and Clinical Applications, Alternative Medicine Review 2007, 12(3), 259-264
- 79)** G TC: Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans, J Altern Complement Med. 2012 Aug;18(8):798-804
- 80)** C. H. Japikse: Orange flavor and aroma compositions made by dense gas extraction of organic orange flavor and aroma compounds, US Patent, US 4693905 A, date of patent: 15 sep 1987
- 81)** R. Tisserand: Essential oil safety: A guide for healthcare professionals, 2nd Ed., Churchill Livingstone, 2013, 784
- 82)** J. Morton: Fruits of warm climates, J. Morton, Michigan University, 1987, Miami, Florida, 160–168
- 83)** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=311, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/311> (dostopano: 15.9.2017)
- 84)** EFSA: Safety assessment of the active substances citric acid and sodium hydrogen carbonate for use in active food contact materials, EFSA Journal, July 2016, 14 (7), e04529
- 85)** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=525, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/525> (dostopano: 15.9.2017)
- 86)** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=54670067, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067> (dostopano: 15.9.2017)
- 87)** G. Reineccius: Source book of flavors, Second Edition, Springer Science & Business Media, 14. dec. 2013, 216-217,221-225
- 88)** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=240, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/240> (dostopano: 15.9.2017)
- 89)** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=119033, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/119033> (dostopano: 15.9.2017)
- 90)** EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on hydrocyanic acid in flavourings and other food ingredients with flavouring properties, The EFSA Journal (2004) 105, 1-28
- 91)** T. E. Tuomaa1: The Adverse Effects of Food Additives on Health: A Review of the Literature with Special Emphasis on Childhood Hyperactivity, Journal of Orthomolecular Medicine 1994, 9(4), 225-243
- 92)** G. Schmitt: Safety of Excipients in Pediatric Formulations –A Call for Toxicity Studies in Juvenile Animals; Children, Children (Basel). 2015 Jun; 2(2): 191–197

- 93)** H. Shi.: Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle and Fibre Toxicology* 2013 10:15, 33
- 94)** A M. Morgan: Reproductive Toxicity Investigation of Titanium Dioxide Nanoparticles in Male Albino Rats, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2015, 44 (10), 34-49
- 95)** www.cbz.si, nazadnje dostopano: 15.09.2017
- 96)** <https://www.moja-lekarna.com>, nazadnje dostopano: 15.09.2017
- 97)** <https://www.lekarnar.com>, nazadnje dostopano: 15.09.2017
- 98)** www.e-apoteka.si, nazadnje dostopano: 15.09.2017
- 99)** <https://www.sanolabor.si>, nazadnje dostopano: 15.09.2017

PRILOGA 1: OTC ZDRAVILA BRp (povzeto po viru 95)

1) PERORALNA RAZTOPINA

Ambrospray 10 mg/vpih peroral.razt. 13 ml; 25ml

P.S.: trometamol, makrogol 15 hidrosistearat, glicerol, kalijev acesulfamat (E950), ksilitol, natrijev benzoat (E211), levomentol, amonijev glicirizat, 96 odstotni etanol, natrijev hidroksid, prečiščena voda.

Flavamed 3 mg/ml peroral.razt. 100 ml

P.S.: tekoči (nekristalizirajoči) sorbitol (E420), benzojska kislina (E210), 85-odstotni glicerol, hidroksietilceluloza, aroma maline, prečiščena voda.

Flavamed 6 mg/ml peroral.razt. 100 ml

Fluimukan 20 mg/ml peroral.razt. z okusom češnje 100/200ml

P.S.: metilparahidroksibenzoat E218, natrijev benzoat E211, dinatrijev edetat, natrijev saharinat, natrijev karmeloizat E466, natrijev hidroksid, 10% vodna raztopina, aroma češnje, prečiščena voda.

Hexpectral z okusom mentola 20 mg/ml peroral.razt. 150 ml

P.S.: ksantanski gumi, natrijev klorid, natrijev saharinat, amonijev glicirizat, natrijev benzoat (E211), brezvodna citronska kislina, natrijev citrat, makrogol glicerol hidrosistearat 40, levomentol, okus maline F2126 (vsebuje etanol, glukozo in fruktozo), karamela (E150) (vsebuje glukozo), rdeče 4R (E124), glicerol, makrogol 1500, propilenglikol, 96 % etanol, prečiščena voda.

Lactecon 3,335 g/5 ml peroral.razt. 200/500/1000ml BGP Products B.V

Zdravilo Lactecon ne vsebuje pomožnih snovi, lahko pa vsebuje majhne količine sorodnih sladkorjev (laktoze, galaktoze, fruktoze in epilaktoze) iz sintezne poti.

Lactecon z okusom slive 667 mg/ml peroral.razt. vrečka 15 ml 20x

Lactecon z okusom slive 667 mg/ml peroral.razt. 200/500 ml

Zdravilo Lactecon z okusom slive peroralna raztopina vsebuje armo slive in nobenih drugih pomožnih snovi. Zdravilo Lactecon z okusom slive lahko vsebuje zelo majhne količine sorodnih sladkorjev (npr. laktozo, galaktozo, epilaktozo, fruktozo) iz poteka sinteze.

Prorektal 10g/15ml peroral.razt. vrečka 15ml 10/40x

Ni pomožnih snovi.

Prorektal 3,3 g/5 ml peroral.razt. 500 ml

Ni pomožnih snovi.

Zyrtec 1 mg/ml peroral.razt. 60 ml

P.S.: 70-odstotni tekoči nekristalizirajoči sorbitol (E420), glicerol, propilenglikol, natrijev saharinat, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), aroma banane 54.330/A (Firmenich), natrijev acetat, koncentrirana očetna kislina; ledocet, prečiščena voda.

2) PERORALNA RAZTOPINA/INHALACIJSKA RAZTOPINA

Bisolvon 2 mg/ml peroralna raztopina/inhalacijska raztopina za nebulator

P.S.: vinska kislina, metilparahidroksibenzoat, prečiščena voda.

3) SIRUP

Bisolvon 4 mg/5 ml sirup 250 ml

P.S.: maltitol, tekoči (E965), sukraloza (E955), benzojska kislina (E210), aroma višnje 96323-33, aroma čokolade 96534-33, levomentol, prečiščena voda.

Formel 20 mg/15 ml sirup 120/180ml

P.S.: prečiščena voda, saharoza, propilenglikol, 96 odstotni etanol, natrijev citrat dihidrat, brezvodna citronska kislina, natrijev karmelozat, makrogol, makrogol 2000 stearat, natrijev benzoat, natrijev saharinat, aroma medu, aroma sporiša, mentoksipropilenglikol.

Hexpectorol z okusom medu in limone 20 mg/ml sirup 150 ml

P.S.: natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, karbomer, glicerol, 96% etanol, glukoza, tekoča saharoza, sukraloza, natrijev benzoat (E211), ojačevalci arome: levomentol, dodatek za prekritje grenkobe 84E260, aroma medu SN781458, aroma limone 557579CW8, dodatek za hlajenje 539692T, dodatek za občutek ščemenja 538723T, dodatek za občutek toplote 538842T, ojačevalec brez alkohola SC008414 (ojačevalci arome vsebujejo propilenglikol in druge sestavine arom), karamel (E150), prečiščena voda.

Lekadol 120 mg/5 ml sirup 120 ml

P.S.: brezvodna citronska kislina (E330), natrijev citrat dihidrat (E331), propilenglikol (E1520), maltitol (E965), povidon, aspartam (E951), natrijev klorid, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), oranžno FCF (E110), aroma pomaranče, prečiščena voda.

List navadnega bršljana Boehringer Ingelheim sirup 100 ml

Medinite sirup 90/180ml

P.S.: prečiščena voda, saharoza, 96 odstotni etanol, glicerol, makrogol 6000, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, natrijev benzoat, anetol, kinolinsko rumeno (E 104) in indigotin (E 132).

Panatus 4 mg/5 ml sirup 200ml

Panatus forte 7,5 mg/5ml sirup 200ml

P.S.: citronska kislina monohidrat, tekoči sorbitol (nekrystalizirajoči) (E420), glicerol (E422), natrijev saharinat, natrijev benzoat (E211), aroma citrone, natrijev hidroksid (E524), prečiščena voda.

Portalak 667 mg/ml sirup 250/500 ml

Ni pomožnih snovi.

Sinecod 7,5 mg/5 ml sirup 200 ml

P.S.: benzojska kislina (E210), natrijev saharinat (E954), natrijev hidroksid (E524), sorbitol (E420), 96-odstotni etanol, glicerol (E422), vanilin, prečiščena voda.

Solvolan 3 mg/ml sirup 100 ml

P.S.: sorbitol (E420), natrijev benzoat (E211), glicerol (E422), natrijev ciklamat, citronska kislina monohidrat, aroma maline (etanol), prečiščena voda.

Theraflu 500 mg/10 mg/200 mg v 30 ml sirup 240 ml

Zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Vaposirup 200 mg/15 ml sirup za otroke 120/180ml

P.S.: prečiščena voda, saharoza, propilenglikol, etanol, 96 odstotni, natrijev citrat dihidrat, brezvodna citronska kislina, natrijev karmelozat, makrogol, makrogol 2000 stearat, natrijev benzoat, natrijev saharinat, aroma David Michael Heat (RF 9512), aroma pozne čremse, levomentol, mentoksipropilenglikol, barvilo rdeče 4R (E 124).

4) PERORALNA SUSPENZIJA

Brufen z okusom jagode 40 mg/ml peroral.susp. 30/100/150/200ml

P.S.: natrijev benzoat (E211), brezvodna citronska kislina, natrijev citrat, natrijev saharinat, natrijev klorid, hipromeloza, ksantanski gumi, tekoči maltitol, glicerol (E422), taumatin (E957), aroma jagode (pripravki z naravno aromo, koruzni maltodekstrin, trietilcitrat (E1505), propilenglikol (E1520) in benzilalkohol), prečiščena voda.

Calpol 120 mg/5 ml peroral.susp.140 ml

P.S.: tekoči maltitol (E965), tekoči (nekrystalizirajoči) sorbitol (E420), glicerol (E422), mikrokristalna celuloza (E460), natrijev karmelozat, ksantanski gumi (E415), etilparahidroksibenzoat (E214), metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), aroma jagode, azorubin, karmoizin (E122), polisorbitat 80 (E433), prečiščena voda.

Calpol 250 mg/ 5 ml peroral.susp.100 ml

P.S.: saharoza, tekoči (nekrystalizirajoči) sorbitol (E420), glicerol (E422), mikrokristalna celuloza (E460), natrijev karmelozat, polisorbitat 80 (E433), aroma White Sugar, aroma pomaranče, metilparahidroksibenzoat (E218), sončno rumeno FCF (E110), prečiščena voda.

Daleron za otroke 120 mg/5 ml peroral.susp. 100 ml

P.S.: sorbitol (E420), glicerol (E422), ksantanski gumi (E415), maltitol (E965), mikrokristalna celuloza (E460), natrijev karmelozat (E466), natrijev benzoat (E211), citronska kislina (E330) za uravnavanje pH, riboflavin (E101), prečiščena voda, aroma ananasa.

Diverin za otroke 20 mg/ml peroral.susp. z okusom jagode 100/200ml

P.S.: natrijev benzoat (E 211), brezvodna citronska kislina, natrijev citrat, natrijev saharinat, natrijev klorid, hipromeloza, ksantanski gumi, tekoči maltitol, glicerol (E422), aroma jagode (arome, identične naravnim snovem, aromatični pripravki, maltodekstrin (na osnovi koruze), trietilcitrat (E1505), propilenglikol (E1520), dodan benzilalkohol), prečiščena voda.

Diverin za otroke 40 mg/ml peroral.susp. z okusom jagode 100/200ml

P.S.: natrijev benzoat (E211), brezvodna citronska kislina, natrijev citrat, natrijev saharinat, natrijev klorid, hipromeloza, ksantanski gumi, tekoči maltitol, glicerol (E422), aroma jagode (arome, identične naravnim snovem, aromatični pripravki, maltodekstrin (na osnovi koruze), trietilcitrat (E1505), propilenglikol (E1520), dodan benzilalkohol), taumatin, prečiščena voda.

Ibubel 20 mg/ml peroral.susp. 100 ml

P.S.: natrijev karmelozat (E466), mikrokristalna celuloza (E460) in natrijev karmelozat (E466) simetikon, 30 % emulzija natrijev saharinat (E954), natrijev ciklamat (E952), dinatrijev edetat, natrijev benzoat (E211), polisorbitat 60 (E435), glicerol (E422), aroma pomaranče, aroma marakuje (vsebuje sorbitol (E420)), citronska kislina monohidrat (E330), prečiščena voda.

Ibuprofen Farmalider 20 mg/ml peroral.susp. 100/150/200ml

P.S.: natrijev benzoat (E211), brezvodna citronska kislina, natrijev citrat, natrijev saharin, natrijev klorid, hipromeloza, ksantanski gumi, tekoči maltitol, glicerol (E422), aroma jagode (pripravki z naravno aromo, koruzni maltodekstrin, trietilcitrat (E1505), propilenglikol (E1520) in benzilalkohol), prečiščena voda.

Nurofen za otroke z okusom jagode 40 mg/ml peroral.susp. 100 ml

Nurofen za otroke z okusom pomaranče 40 mg/ml peroral.susp. 100 ml Reckitt

P.S.: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev saharinat, polisorbitat 80, domifenijev bromid, tekoči maltitol, glicerol, ksantanski gumi, aroma jagode (vsebuje propilenglikol), prečiščena voda.

Panadol baby peroral.susp. 120mg/5ml 100ml

P.S.: jabolčna kislina, heksakol karmozin Supra (E122), Keltrol F (ksantan gumi), sirup maltitola, aroma jagode L10055, tekoči kristalizirajoči sorbitol, Nipasept Na (parahidroksibenzoati E219, E215 in E217), sorbitol v prahu, citronska kislina, prečiščena voda.

Supofen 40 mg/ml peroral.susp. 85 ml

P.S.: monohidrat citronske kisline, natrijev citrat, saharoza, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), ksantanski gumi, prečiščena voda, okus pomaranče: naravne aromatične snovi, umetne aromatične snovi, etanol butilirani hidroksianizol (E320).

5) PERORALNE KAPLJICE

Espumisan 100 mg/ml peroral.kapljice emulzija 30/50 ml

P.S.: makrogol stearat, glicerol monostearat 40-55, sorbinska kislina, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), kalijev acesulfamat, natrijev klorid, tekoči sorbitol (nekristalizirajoči) (E 420), karbomer, natrijev citrat, aroma banane, prečiščena voda.

Sinecod 5 mg/ml peroral.kapljice razt. 20 ml

P.S.: 70 % sorbitol (E420), glicerol (E422), natrijev saharinat (E954), benzojska kislina (E210), vanilin, 96-odstotni etanol, 30 % natrijev hidroksid (E524), prečiščena voda.

Sinupret peroral.kapljice, razt. 100 ml

P.S.: prečiščena voda, 96-odstotni etanol.

Sab simplex peroral.kapljice susp. 30 ml

P.S.: karbomer, citronska kislina monohidrat, hipromeloza (E464), natrijev citrat (E331), natrijev benzoat (E211), natrijev ciklamat, makrogol stearil eter, natrijev saharinat, sorbinska kislina (E200), aroma vanilije, aroma maline, prečiščena voda.

6) ORALNO PRŠILO

Flurbiprofen Conventia Medical 2,5 mg/ml oralno pršilo razt. 15 ml

P.S.: prečiščena voda, etanol, patentno modro V (E131), glicerol, eterično olje poprove mete, makrogolglicerol, hidroksistearat, kalijev hidrogenkarbonat, natrijev saharinat, tekoči sorbitol (nekristalizirajoči) (E420), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH).

Glandosane oralno pršilo 50 ml

P.S.: ogljikov dioksid, sorbinska kislina (E200), natrijev benzoat (E211), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), prečiščena voda.

Septabene 1,5 mg/5 mg v 1 ml oral.pršilo razt. 30 ml

P.S.: etanol (96-odstotni), glicerol (E422), makrogolglicerol, hidroksistearat, natrijev saharinat (E954), eterično olje poprove mete, prečiščena voda.

Septolete plus 10 mg/2 mg v 1 ml oralno pršilo razt. 30 ml Krka

P.S.: 96-odstotni etanol, glicerol (E422), natrijev saharinat (E954), eterično olje poprove mete, prečiščena voda.

PRILOGA 2: OTC ZDRAVILA BRp l+p (povzeto po viru 95)

1) ORALNO PRŠILO

Angal 2 mg/0,5 mg v 1 ml oralno pršilo raztopina z okusom limone

P.S.: aroma limone, glicerol (E422), propilenglikol (E1520), sukraloza (E955), citronska kislina monohidrat (E330), 96 odstotni etanol, prečiščena voda.

Angal 2 mg/0,5 mg v 1 ml oralno pršilo raztopina

P.S.: levomentol - cineol - glicerol (E422) - natrijev saharinat (E954) - citronska kislina monohidrat (E330) - 96-odstotni etanol - prečiščena voda

Garganta 1,5 mg/ml oralno pršilo raztopina 30ml

P.S.: metilparahidroksibenzoat (E 218), natrijev ciklamat (E 952), glicerol (E 422), natrijev hidrogenkarbonat, polisorbitat 80, 96-odstotni etanol, aroma poprove mete [vsebuje olje poprove mete in etanol], koncentrirana fosforjeva(V) kislina [za uravnavanje vrednosti pH], prečiščena voda.

Neo-angin 14,58 mg/2,92 mg/0,87 mg v 1 ml oralno pršilo 30 ml

P.S.: eterično olje poprove mete, eterično olje zvezdastega janeža, propilenglikol, 96-odstotni etanol (manj kot 100 mg na odmerek).

Nicorette 1 mg/odm.oralno pršilo razt. razpršilnik 1x/2x

Salvisan oralno pršilo razt. 30 ml

P.S.: ester saharoze in lavrinske kisline, sojin lecitin, 94 odstotni m/m etanol, - eterično olje poprove mete, nekristalizirajoči tekoči sorbitol.

Tantum Verde 1,5 mg/ml oralno pršilo razt. 30 ml

P.S.: saharin (E954), metilparahidroksibenzoat (E218), glicerol (E422), 96 odstotni etanol, natrijev hidrogenkarbonat (E500 (ii)), aroma poprove mete, polisorbitat 20 (E432), prečiščena voda.

Tantum Verde 3 mg/ml oralno pršilo razt. 15 ml

P.S.: natrijev saharinat (E954), metilparahidroksibenzoat (E218), glicerol (E422), 96 odstotni etanol, makrogolglicerol hidrosistearat 40, aroma poprove mete, prečiščena voda.

Veralgin oralno pršilo razt. 15 ml 100 vpihov

P.S.: natrijev saharinat (E954), eterično olje poprove mete, hidroksipropilceluloza, propilenglikol, prečiščena voda.

2) PERORALNA SUSPENZIJA

Gaviscon z okusom mentola 50,0 mg/26,7 mg/16,0 mg v 1ml per.susp, 150,300ml

P.S.: karbomer 974, parametilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), natrijev saharinat, aroma poprove mete št. 4, aroma poprove mete št. 5, natrijev hidroksid, prečiščena voda.

3) PERORALNE KAPLJICE

Dormeasan peroralne kapljice 50ml, 100ml

P.S.: 96-odstotni etanol, prečiščena voda.

Gastritol peroralne kapljice, raztopina 20,50,100ml

Ni za otroke in mladostnike pod 18.letom starosti.

Iberogast peroralne kapljice razt. 20,50,100ml

Ni pomožnih snovi.

Immunal peroralne kapljice razt. 50 ml

P.S.: sorbitol (E420), 96 odstotni (V/V) etanol.

4) PERORALNA RAZTOPINA

Echinaforce peroralna raztopina 50ml, 100ml

P.S.: prečiščena voda, 96 odstotni etanol.

Immunal Neo 46,5 mg/ml peroral.razt. 50 ml

P.S.: askorbinska kislina (vitamin C, E300), kalijev sorbat (E202), dinatrijev edetat, aroma sladke pomaranče, tekoči maltitol (E965), prečiščena voda, natrijev hidroksid (E524).

Melisana Klosterfrau Melissegeist peroral./dermal. razt. 47ml;95 ml;155ml

kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih v starosti do 18 leta.

Pervivo peroral./oral./dermal.razt. 50 ml;250ml,500ml

Uporaba zdravila Pervivo pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Timijan in slez Bronchostop peroral.razt. 150 ml

P.S.: malinov sirup, saharoza, askorbinska kislina, propilparahidroksibenzoat (E216), metilparahidroksibenzoat (E218), etanol, prečiščena voda.

Timijan in slez Bronchostop Sine peroral.razt. 120 ml

P.S.: maltodekstrin, arabski gumi (E414), ksantanski gumi (E415), koncentriran sok maline, aroma maline, ksilitol (E967), brezvodna citronska kislina (E330), propilparahidroksibenzoat (E216), metilparahidroksibenzoat (E218), prečiščena voda.

5) SIRUP

Herbion bršljanov sirup 150 ml

P.S.: nekristalizirajoči tekoči sorbitol (E420), glicerol (E422), natrijev benzoat (E211), citronska kislina (E330), aroma melise: propilenglikol (E1520), etanol, eterično olje citronele, eterično olje limone, citral, eterično olje koriandra, prečiščena voda.

Herbion islandski lišaj sirup 150 ml

P.S.: tekoči (nekristalizirajoči) sorbitol (E420), ksantanski gumi (E415), natrijev benzoat (E211), citronska kislina monohidrat (E330), aroma limone (etanol).

Herbion jegličev sirup 150 ml

P.S.: levomentol, saharoza, metilparahidroksibenzoat (E 218).

Herbion trpotčev sirup 150 ml

P.S.: saharoza, metilparahidroksibenzoat (E218), aroma pomarančnega olja.

List navadnega bršljana Krka sirup 150 ml

P.S.: nekristalizirajoči tekoči sorbitol (E420), glicerol (E422), natrijev benzoat (E211), citronska kislina (E330), aroma melise: propilenglikol (E1520), etanol, eterično olje citronele, eterično olje limone, citral, eterično olje koriandra, prečiščena voda.

Pikovit sirup 150 ml

P.S.: agar tragakant (E413), saharoza, tekoča glukoza, aroma pomarančnega olja, koncentrat pomaranče, koncentrat grenivke, polisorbitat 80 (E433), brezvodna citronska kislina (E330), rdeče barvilo 4R (E124), natrijev benzoat (E211), prečiščena voda.

Prospan sirup 100 ml;200ml

P.S.: kalijev sorbat (E202), brezvodna citronska kislina (E330), 70-odstotni kristalizirajoči sorbitol (E420), ksantanski gumi (E415), aroma češnje (vsebuje etanol), prečiščena voda.

6) RAZTOPINA ZA IZPIRANJE, GRGRANJE

Betadine 10 mg/ml raztopina za grganje

P.S.: brezvodni etanol, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), metilsalicilat, glicerol, natrijev saharinat, racemni mentol, prečiščena voda.

Corsodyl Mint 20 mg/10 ml raztopina za izpiranje ust

P.S.: 96% etanol, makrogolglicerol hidrosistearat, tekoči nekristalizirajoči sorbitol, aroma poprove mete, prečiščena voda.

Tantum Verde 1,5 mg/ml razt. za grgranje in izpiranje ust 120 ml,240ml

Ni za otroke.

P.S.: saharin (E954), natrijev hidrogenkarbonat, metilparahidroksibenzoat (E218), glicerol, 96-odstotni etanol, polisorbitat 20, aroma poprove mete, barvilo kinolinsko rumeno (E104), barvilo modro V (E131), prečiščena voda.

Echinaforce PRO peroralna tekočina

Ni SMPC.

Prospan peroral.tekočina vrečka 5 ml 21x

P.S.: kalijev sorbat (E202), brezvodna citronska kislina (E330), ksantanski gumi (E415), 70-odstotni kristalizirajoči sorbitol (E420), aroma pomaranče (vsebuje etanol), aroma poprove mete, levomentol, prečiščena voda.

PRILOGA 3: PREHRANSKA DOPOLNILA ZA OTROKE TEKOČE OBLIKE (povzeto po virih 96-99)

1) SIRUP

Omega-3 junior, sirup, Medex

Brez konzervansov, barvil, sladil in umetnih arom.

Imunofit Junior +, sirup z beta-glukani, cinkom in vitaminoma C in D, 120 ml

Sestavine: sladkor, sredstvo za zgostitev: akacijev gumi, β -(1,3)-(1,6)-D-glukan, vitamin C (L-askorbinska kislina), cink (cinkov glukonat), kislina: citronska kislina, konzervans: natrijev benzoat, aroma, vitamin D (holekalciferol). Ne vsebuje želatine in glutena.

Lekoslez sirup, 150g

Sestavine: navadni sirup 79,9% (64% saharoza, 36% voda za injekcije), tekoči izvleček sleza 20%, konzervans natrijev benzoat 0,1% (E211). Ne vsebuje glutena, barvil in umetnih arom.

Lekoplant sirup, 150g

Sestavine: navadni sirup 69,9% (64% saharoza, 36% voda za injekcije), tekoči izvleček trpotca 30%, konzervans natrijev benzoat 0,1% (E211). Ne vsebuje alergenov.

Apisirup junior, sirup

Brez aditivov.

Santasapina junior sirup, 200ml

Sestavine: nefiltriran sladkor, med, sirup in izvleček smrekovih vršičkov (20,7%), koncentrat soka hruške, naravne arome.

Lekotim sirup, 150g

Sestavine: navadni sirup 79,4% (64% saharoza, 36% voda za injekcije), tekoči izvleček timijana 20%, tekoči izvleček ameriškega slamnika 0,5%, konzervans natrijev benzoat 0,1% (E211).

Lekotus sirup, 150g

Sestavine: navadni sirup 93,9% (64% saharoza, 36% voda za injekcije), tekoči izvleček ameriškega slamnika 2%, glikolni izvleček islandskega lišaja 2%, tekoči izvleček gozdnega slezenovca 2%, konzervans natrijev benzoat 0,1% (E211).

Multiimun z nukleotidi, sirup za otroke, 150ml

Sestavine: invertni sirup (D-glukoza, D-fruktoza), voda, izvleček gobe bukov ostrigar (standardiziran na 30 % beta glukanov), L-askorbinska kislina, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, zmes nukleotidov, naravna aroma.

Marsovci sirup

Sestavine: invertni sladkor, prečiščena voda, natrijev-L-askorbat, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, bioflavonoidi, cinkov glukonat, aroma pomaranče, lizin hidroklorid, emulgator: polisorbit 80, beta glukan, stabilizator: karboksimetilceluloza, nikotinamid, D-alfa-tokoferil acetat, izvleček šipka, kalcijev pantotemat, piridoksin hidroklorid, riboflavin, cianokobalamin, tiaminijev hidroklorid, holekalciferol, retinil acetat, kalijev jodid; folat, para-aminobenzojska kislina, D-biotin.

Endovital sirup rdeče pese, za otroke, 200ml

Sestavine: med, svež sok rdeče pese, voda, vitamin C (50% PDV/RDA).

Feroglobin sirup, 200 ml

Sestavine: prečiščena voda, sladkor iz surovega sladkornega trsa, slad: tekoča glukoza, med, lizin hidroklorid, železov amonijev citrat, vitamin C (askorbinska kislina), naravna aroma pomaranče, cinkov sulfat, naravna barvila: izvleček rdeče pese, mešanica karotenov, citronska kislina, tiamin (vitamin B1 hidroklorid), gostilo: ksantan gumi, kalcijev glicarofolat, niacin (nikotinamid), pantotenska kislina (dekapentanol), vitamin B6 (piridoksin hidroklorid), konzervans: kalijev sorbat,

vitamin B2 (natrijev riboflavin), bakrov sulfat, manganov sulfat, folat (pterolimonoglutaminska kislina), kalijev jodid, vitamin B12 (cianokobalamin).

Sirup Multivitamin junior Medex, 150 ml

Sestavine: med 74 %, sok pomaranče, oligofruktoza, sok hruške, vitamin C, niacin, naravne arome, pantotenska kislina, vitamin B6, riboflavin (vitamin B2), vitamin B12, tiamin, vitamin A (retinil palmitat), vitamin D, izvleček rožmarina.

Galex Kuminin sirup, 50ml

Sestavine: saharoza, prečiščena voda, izvleček ploda navadne kumine, konzervansi: natrijev benzoat. Brez umetnih barvil in arom.

KIDZ Immune Support, sirup za otroke, 150 ml

Sestavine: prečiščena voda, glicerol, vitamin C, naravno barvilo (vijolična koruza), koncentrat črnega ribeza, cinkov citrat, konzervansi (citronska kislina, kalijev sorbat), bezgov ekstrakt, vitamin D3 v olju, stevia sladilo.

RBC FORCE sirup, železo in vitamini, 125ml

Sestavine: voda, med, železov glukonat (1,11%), citronska kislina, vitamini: vitamin C (0,6%), vitamin B9 (0,0011%), jagodni okus (0,2%), konzervansi: potasijev sorbat in sodijev benzoat.

Pikovit1+ sirup, 150ml

Sestavine: vitamin A, holekalciferol, askorbinska kislina, tiaminijev klorid, natrijev riboflavinofosfat, piridoksinijev klorid, cianokobalamin, nikotinamid, deksipantenol; agar, tragakant (E413), saharoza, tekoča glukoza, aroma pomarančnega olja, koncentrat pomaranče, koncentrat grenivke, polisorbit 80 (E433), brezvodna citronska kislina (E330), rdeče barvilo 4R (E124), natrijev benzoat (E211), prečiščena voda.

Soria Natural Gremo jest, sirup za otroke

Sestavine: voda, sadni koncentrat, angelika, timijan, grenka pomaranča, ingver, citronka, oves, celuloza, koncentrat hmelja, koncentrat encijana, aroma pomaranče, semena annato, citronska kislina, kalijev sorbat, vitamin C, sol, sukraloza.

Pukka črni bezeg sirup, 100ml

Sestavine: čisti rastlinski glicerol, sok iz jagod črnega bezga koncentrat 6:1 (Sambucus nigra) 15%, manuka med 14+ 10%, tinktura listov timijana (Thymus vulgaris) 7,5%, tinktura semen sladkega janeža (Pimpinella anisum), tinktura sladkega korena (Glycyrrhiza glabra), tinktura korena hrena (Armoracia rusticana), tinktura Trikatu (ingver - Zingiber officinale) 0,4%, črni poper - Piper nigrum in podolgovati poper - Piper longum), eterično olje poprove mete (Mentha piperita), alkohol w/v <1,2%.

Comvita Winter Wellness, medeni sirup – Marshmallow

Sestavine: izvleček korenine sleza (Althaea officinalis root) (voda, etanol, posušena korenina sleza), glicerol, Rewa Rewa med, Manuka Med UMF 10+ (10%), aroma timijana (voda, etanol, Thyme vulgaris), sredstvo za zgostitev: karagenan (vsebuje sredstvo za povečanje prostornine: dekstroza), mentol.

Comvita Winter Wellness, medeni sirup – Mullein

Sestavine: izvlečki listov lučnika (Verbascum thapsus leaf) (voda, etanol, posušeni listi lučnika), Rewa Rewa med, Manuka Med UMF 10+ (10%), glicerol, aroma timijana (voda, etanol, Thyme vulgaris), sredstvo za zgostitev: karagenan (vsebuje sredstvo za povečanje prostornine: dekstroza), mentol.

Endovital medeni sirup, 250 ml

Sestavine: ekološki med (70,5%), voda, smrekovi vršički, jabolčni kis, vitamin C.

Madal bal naravni drevesni sirup, 500ml, 1000ml

Brez aditivov (dodatkov).

Ortis matični mleček forte, sirup

Sestavine: sirup tapioke, koncentriran sok jabolka, voda, sirup agave, matični mleček (1000 mg/12,5 ml), med akacije (312 mg/12,5 ml).

Črna redkev sirup, Medex, 180ml

Sestavine: med 90 %, sok hruške, suhi izvleček črne redkve 2,5 %, naravna aroma citrone, tekoči izvleček propolisa, vitamin A (retinil palmitat).

Smrekovi vršički sirup, Medex, 150ml

Sestavine: med 74 %, tekoči izvleček smrekovih vršičkov 20 %, tekoči izvleček timijana, tekoči izvleček poprove mete, vitamin C, eterično olje evkaliptusa, vitamin A (retinil palmitat).

Quvital Q10 forte sirup z vitaminoma B1 in B2, okus jabolka, 180ml

Sestavine: sladkor, zgoščeni naravni jabolčni sok, modificiran škrob, koencim Q10, konzervans: natrijev benzoat, kislina: citronska kislina, aroma, riboflavin fosfat (vitamin B2), tiamin hidroklorid (vitamin B1).

2) PERORALNE KAPLJICE

Jamieson Baby-D 400 IE, kapljice 11,7ml

Sestavine: ne vsebuje glutena, laktoze, umetnih barvil in okusov; vsebuje Quali-D (naravni vitamin D3).

Lekobeba vetrovne kapljice

Sestavine: navadni sirup 97.88%, laktoza 2%, eterično olje janeža 0.03%, eterično olje kumine 0.03%, eterično olje komarčka 0.03%, eterično olje poprove mete 0.03%; ne vsebuje glutena, alkohola, konzervansov in barvil.

Salvit Omega-Vit D, kapljice

Sestavine: sončnično olje, olje iz mikroalge *Ulkenia sp.*, aroma, antioksidant: izvleček, bogat s tokoferolom, vitamin D (kot holekalciferol), izvleček lista rožmarina (*Rosemarinus officinalis*).

Gas bimbi kapljice

Sestavine: demineralizirana voda, glicerol, komarček, kumina, kamilica, eterično olje poprove mete, citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat, ne vsebuje alkohola in sladil, brez barvil.

Sonno bimbi kapljice

Sestavine: demineralizirana voda, glicerol, suhi izvleček pasjonke (*Passiflora incarnata*, maltodekstrin), suhi izvleček melise (*Melissa officinalis*, maltodekstrin), suhi izvleček lipovca (*Tilia cordata*, maltodekstrin), sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat, eterično olje melise.

Phytograda serenamente junior, kapljice, 50ml

Sestavine: voda, fruktoza, melisa (*Melissa officinalis L.*, listi), suhi izvleček tit. min. 4 % v rožmarinski kisl., žizola (*Ziziphus jujuba miller*, semena), suhi izvleček tit. min. 2 % v triterpenskem saponinu, kamilica (*Matricaria chamomilla L.*, cvetne glavice), suhi izvleček tit. 0,3 % v apigeninu tot., lipa (cvetovi rastlin *Tilia platyphyllos Scopoli* 90 % in *Tilia cordata Miller* 10 %), suhi izvleček tit. 1 % v totalnih flavonoidih, korektor kislosti: citronska kislina; konzervans: kalijev sorbat; zgoščevalno sredstvo: guma ksantan.

Omega Junior kapljice, 30 ml

Sestavine: olje iz semen črnega ribeza (*Ribes nigrum*), olje navadne soje (*Glycine max*), vit. E, vit. B6, brez barvil.

Probiotične kapljice za otroke BioGaia, 5 ml

Sestavine: sončnično olje, olje s srednjeveržnimi trigliceridi, *L. reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri* Protectis), sredstvo proti sprijemanju: silicijev dioksid.

ColiPrev kapljice, 15ml

Sestavine: laktoza, laktaza 56, 9%, želirno sredstvo: glicerol, voda, stabilizator: kalijev klorid.

Normia baby kapljice, 10ml

Sestavine: sončnično olje, bakterijske kulture *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in *Bifidobacterium* BB-12, antioksidant: alfa-tokoferol.

Waya d3 kapljice, 10ml

Sestavine: koruzno olje, *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), vitamin D3, nevtralnega vonja in okusa.

BioGaia Protectis Baby, probiotične kapljice za otroke in dojenčke, 5ml

Sestavine: sončnično olje, trigliceridi kaprilne in kaprinske kisline, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri* Protectis) in vitamin D3 (holekalciferol).

Cellfod silicij plus kapljice, 118ml

Sestavine: koloidna raztopina Cellfood (v sledovih minerali globokomorskih sedimentov, 17 aminokislin in 34 encimov rastlinskega izvora, rižev kis), ne vsebuje alergenov.

Klamath RW max klamatske mikroalge, kapljice, 50ml

Sestavine: koncentrat jabolčnega soka, rastlinski glicerol, prečiščena voda, akacijev med, mikroalge Klamath RW max (*Aphanizomenon flos aquae*), naravna aroma jagode, ekstrakt grenivke (seme/sadež vrst *Citrus grandis*, *Citrus paradisi* MacFayden), konzervans: kalijev sorbat, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina.

Comvita Propolis ekstrakt PFL15, kapljice, 25ml

Sestavine: sredstvo za povečanje prostornine: propilenglikol, izvleček propolisa, etanol (manj kot 0,4%).

Klamin kapljice, 50ml

Sestavine: rastlinski glicerol, prečiščena voda, Klamin - izvleček iz klamatskih mikroalg (*Aphanizomenon flos aquae*), izvleček semen in sadeža grenivke (*Citrus grandis*, *Citrus paradisi* MacFayden (40 % naringina), naravna aroma jagode, konzervans: kalijev sorbat, eterično olje mete (*Mentha Piperita*).

HyalurOn, hialuronska kislina v kapljicah, 30ml

Sestavine: voda, natrijev klorid, hialuronska kislina, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat, natrijev benzoat.

Avenaforce kapljice, 100ml

Sestavine: sok svežega cvetočega navadnega ovsa (*Avenae sativae herbae rec. succus*), etanol (94 % m/m), prečiščena voda, ne vsebuje glutena in laktoze.

Soria Natural Tetivik, naravni ekstrakt, 50ml

Sestavine: Tetivik - *Smilax regelii* Killip et Morton (korenina) (ekstrakt): 12%, rastlinski glicerol in prečiščena voda (1:1): 88%.

Soria Natural Črni bezeg, kapljice, 50ml

Sestavine: črni bezeg - *Sambucus nigra* L (cvet) (ekstrakt): 14%, rastlinski glicerol in prečiščena voda (1:1): 86%.

Soria Natural Triplat, kapljice, 50ml

Sestavine: Triplat - *Trigonella foenum-graecum* L (seme) (ekstrakt), rastlinski glicerol in prečiščena voda.

Soria Natural Plavica kompleks, kapljice, 50ml

Sestavine: plavica - *Centaurea aspera* L. (cvetoča rastlina) (ekstrakt): 8%, evkaliptus - *Eucalyptus globulus* L. (listi) (ekstrakt): 8%, fižol - *Phaseolus vulgaris* L. (plod) (ekstrakt): 7%, žajbelj - *Salvia officinalis* L. (Listi) (ekstrakt): 7%, rastlinski glicerol in prečiščena voda: 70%.

Soria Natural Zlata rozga, kapljice, 50ml

Sestavine: zlata rozga - *Solidago virga aurea*-L (cvet) (ekstrakt) 15%, rastlinski glicerol in prečiščena voda (1:1) 85%.

Soria Natural Reprat, kapljice, 50ml

Sestavine: reprat - *Taraxacum officinale* Weber L (korenina) (ekstrakt) 14%, rastlinski glicerol in prečiščena voda (1:1) 86%.

Soria Natural Melisa, kapljice, 50ml

Sestavine: melisa - *Melissa officinalis* L (listi) (ekstrakt) 12%, etanol in voda 88%.

Soria Natural Repinec, kapljice, 50ml

Sestavine: repinec - *Arctium lappa* L (korenina) (ekstrakt) 12%, rastlinski glicerin in prečiščena voda (1:1) 88%.

Soria Natural Okroglolista rosika, kapljice, 50ml

Sestavine: rosika - *Drosera rotundifolia* L (cela rastlina) (ekstrakt) 12%, rastlinski glicerin in prečiščena voda (1:1) 88%.

Soria Natural Encijan kompleks, kapljice, 50ml

Sestavine: encijan - *Gentiana lutea* L. (korenina) (ekstrakt) 7,7%, melisa - *Melissa officinalis* L. (Listi) (ekstrakt) 6,2%, divja kamilica - *Anthemis nobilis* L. (cvet) (ekstrakt) 4%, janež - *Foeniculum vulgare* Mill (plod) (ekstrakt) 1,5%, rožmarin - *Rosmarinus officinalis* L. (Listi) (eterično olje) 0,25%, propilenglikol 80,35%.

Soria Natural Ameriški slammnik kompleks, kapljice, 50ml

Sestavine: ameriški slammnik - *Echinacea angustifolia* (korenina / nadzemni del), ekstrakt 10%, propolis tinktura 5,55%, timijan - *Thymus vulgaris* L (listi /cvetje), eterično olje 0,5%, rastlinski glicerin in prečiščena voda (1:1) 83,95%.

Cellfood + Sadež Garcinije, raztopina-kapljice, 118ml

Sestavine: ne vsebuje alkohola, glukoze, kvasa ali glutena.

Cellfood kisik za življenje, raztopina-kapljice, 118ml**Propolis na alkoholni osnovi Medex, kapljice, 15 ml**

Sestavine: etanol, voda, 10-odstotni propolis, emulgator: glicerol, brez konzervansov, umetnih arom, barvil in sladil.

Propolis na vodni osnovi Medex, kapljice, 15 ml

Brez konzervansov, umetnih arom, barvil in sladil.

3) PERORALNA SUSPENZIJA**Vitamix Junior, peroralna suspenzija, 200ml**

Sestavine: demineralizirana voda, fruktozni sirup, zgoščen jabolčni sok, pšenični kalčki (*Triticum aestivum*), suhi izvleček (0,5%), vitamin C, sredstvo za uravnavanje kislosti: mlečna kislina, konzervans: kalijev sorbat, navadno korenje (*Daucus carota*), suhi izvleček (0,05%), navadni šipek (*Rosa canina*), suhi izvleček (0,05%), nikotinamid; vitamin E, kalcijev pantotemat, betakaroten, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B1, folna kislina, vitamin D, vitamin B12, gluten.

Imuno Bimbi, peroralna suspenzija, 200ml

Sestava: demineralizirana voda, fruktoza, zgoščen jabolčni sok, suhi izvleček ploda šipka (*Rosa canina*, maltodekstrin), suhi izvleček korenine opnastega grahovca (*Astragalus membranaceus*, maltodekstrin), cinkov glukonat, suhi izvleček korenine elefterokoka (*Eleutherococcus senticosus*, maltodekstrin), konzervans: kalijev sorbat, vitamin E (dl-alfa-tokoferil acetat, hidrolizirana želatina), bakrov glukonat, vitamin B6 (piridoksin hidroklorid), sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina.

Apetito Bimbi, peroralna suspenzija, 200ml

Sestavine: demineralizirana voda, fruktoza, jabolčni sok, jedrca peloda, vodnoglicerolni izvleček (2%), pšenični kalčki, suhi izvleček (2%), rumeni svišč (*Gentiana lutea*), vodnoglicerolni izvleček (1,5%); navadna tavžentroža (*Centaureum minus*), vodnoglicerolni izvleček (1,5%); sabljasti triplat (*Trigonella foenum graecum*), suhi izvleček (0,5%), konzervans: kalijev sorbat, gluten.

Isilax Bimbi, peroralna suspenzija, 200ml

Sestavine: demineralizirana voda, manitol iz mane – sladek izloček malega jesena (*Fraxinus ornus*) (15%), fruktoza, zgoščen sok slive (*Prunus domestica*) (7,5%), zgoščen sok jabolka (*Malus domestica*) (5%), gozdni slezenovec (*Malva sylvestris*),

vodnoglicerolni izvleček (5%), inulin, jabolčni pektin, konzervans: kalijev sorbat, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina.

Echinax Bimbi, peroralna suspenzija, 200ml

Sestavine: demineralizirana voda, fruktoza, zgoščen jabolčni sok, črni bezeg (*Sambucus nigra*), suhi izvleček cvetov (1,5%), ozkolistni ameriški slamnik (*Echinacea angustifolia*), suhi izvleček korenine (0,5%), navadni šipek (*Rosa canina*), suhi izvleček plodov (0,4%), cinkov glukonat, sibirski ginseng (*Eleutherococcus Senticocus*), suhi izvleček korenine (0,3%), konzervans: kalijev sorbat, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, bakrov glukonat.

Bronhamil Bimbi, peroralna suspenzija

Sestavine: demineralizirana voda, fruktoza, zgoščen pomarančni sok, trpotec (*Plantago spp.*), vodnoglicerolni izvleček, konzervans: kalijev sorbat, eterično olje rdečega bora (*Pinus spp.*), eterično olje evkalipta (*Eucalyptus globulus*), eterično olje vrtnega timijana (*Thymus vulgaris*).

Ferro C, peroralna suspenzija, 200 ml

Sestavine: fruktozni sirup, demineralizirana voda, jabolčni sok, navadna kamilica (*Matricaria recutita*), suhi izvleček, železov glukonat, cinkov glukonat, acerola (*Malpighia glabra*), suhi izvleček, konzervans: kalijev sorbat, vitamin C, bakrov glukonat, vitamin B12.

Vitamix Junior Fitobimbi, peroralna suspenzija, 200 ml

Sestavine: demineralizirana voda, fruktoza, zgoščen jabolčni sok, črni bezeg (*Sambucus nigra*), suhi izvleček cvetov (1,5%), ozkolistni ameriški slamnik (*Echinacea angustifolia*), suhi izvleček korenine (0,5%), navadni šipek (*Rosa canina*), suhi izvleček plodov (0,4%), cinkov glukonat, sibirski ginseng (*Eleutherococcus Senticocus*), suhi izvleček korenine (0,3%), konzervans: kalijev sorbat, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, bakrov glukonat.

4) PERORALNA RAZTOPINA

Vitamix Bimbi, raztopina, 200ml

Sestavine: demineralizirana voda, fruktozni sirup, zgoščen jabolčni sok, pšenični kalčki (*Triticum aestivum*), suhi izvleček (0,5%), vitamin C, sredstvo za uravnavanje kislosti: mlečna kislina, konzervans: kalijev sorbat, navadno korenje (*Daucus carota*), suhi izvleček (0,05%), navadni šipek (*Rosa canina*), suhi izvleček (0,05%), nikotinamid, vitamin E, kalcijev pantotemat, betakaroten, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B1, folna kislina, vitamin D, vitamin B12, vsebuje gluten.

Gelée Royale Junior Medex, 10 stekleničk po 9 ml

Sestavine: voda, emulgator: sorbitolni sirup, sveži matični mleček 2,5-odstotni, uprašeni sok acerole (naravni vitamini C), sojino olje (naravni vitamin E, a-tokoferil acetat), beta karoten v prahu (naravni provitamin A), eterično olje citrone, brez konzervansov, umetnih arom in barvil.

Raztopina z medom, Medex, 200ml

Sestavine: med 68 %, sok rdeče pese 16 %, zgoščeni sok rdeče pese 14 %, matični mleček sveži 1,1 %, vitamin C, vitamin E (α -tokoferil acetat), izvleček propolisa 0,1 %, vitamin A (retinil palmitat), konzervansa: kalijev sorbat in natrijev benzoat.

Žajbelj in islandski lišaj, raztopina z agavinim sirupom, 150ml

Sestavine: agavin sirup 83 %, voda, tekoči izvleček islandskega lišaja 3,2 %, uprašeni vodni izvleček žajblja (vsebuje laktozo) 1,8 %, tekoči izvleček poprove mete, uprašeni sok acerole (vir vitamina C), tekoči izvleček timijana, naravna aroma, vitamin A (retinil palmitat), konzervans: kalijev sorbat, brez barvil, umetnih arom in sladil.

Imunoglukan P4H junior - 120 ml, 250ml

Sestavine: voda, fruktoza, Imunoglukan, vitamin C (L-askorbinska kislina), sredstvo za uravnavanje kislosti (citronska kislina), konzervans (benzojska kislina), ne vsebuje alergenov.

Miradent Plaque Agent, raztopina za preverjanje oblog za otroke

Sestavine: voda, ksilitol, glicerin, PEG 40 hidrogenirano ricinusovo olje, natrijev benzoat, poloksamer 407, kalijev sorbat, aroma, (P) D-limonen, natrijev klorid, natrijev sulfat, citronska kislina, CI 42.090.

5) TONIK

Floradix Epresat multivitamin, 250ml

Sestavine: vitamini, vodni rastlinski izvlečki, zmes sadnih koncentratov, sirup fruktoze, vodni ekstrakt kvasa, ne vsebuje alkohola, konzervansov, barvil, umetnih sladil ter laktoze.

Floradix Kindervital tonik, 250ml

Sestavine: mešanica koncentratov sadnih sokov (51%) iz: rdečega grozdja, vode, ekstrakt rožičevca, jabolk, marelic, ananasa, plodu pasijonke, limon. Vodni izvlečki (39%) iz: korenja (*Daucus carota*), plodov janeža (*Pimpinella anisum*), plodov koriandra (*Coriandrum sativum*), listov koprive (*Urtica dioica*), zeli vodne kreše (*Nasturtium officinale*), listov špinače (*Spinacia oleracea*), cvetov kamilice (*Matricaria recutita*). Kalcijev laktat, kalcijev glukonat, naravna aroma, sredstvo za zgostitev: uprašeni guar gumi/ksantanski gumi, vitamin C (L-askorbinska kislina), niacin (nikotinamid), vitamin E (d-alfa-tokoferol acetat), vitamin B2 (natrijev riboflavinofosfat), vitamin B6 (piridoksinijev klorid), vitamin B1 (tiaminijev klorid), vitamin A (retinol palmitat), vitamin D (holekalciferol), vitamin B12 (cianokobalamin), ne vsebuje alkohola, konzervansov, barvil, umetnih sladil, laktoze in glutena.

Floradix Floravital, 250ml

Sestavine: vodni izvlečki hibiskusa, janeža, špinače, kamilice in šipka, zmes naravnih sadnih koncentratov rdečega grozdja, hruške, črnega ribeza, češnje, robidnice in korenja. Ne vsebuje alkohola, konzervansov, barvil in umetnih sladil, brez laktoze, glutena in kvasa.

Alpenkraft, medeni tonik, 250ml

Sestavine: vodni destilati in ekstrakti (33,4%) iz: listov timijana (*Thymus vulgaris*), cvetov kamilice (*Matricaria recutita*), cvetov lipe (*Tilia cordata*), plodov janeža (*Pimpinella anisum*), plodov kumine (*Carum carvi*), plodov komarčka (*Foeniculum vulgare*), hmeljevih storžev (*Humulus lupulus*), sladkor, med (29,1%), ekstrakt ječmenovega slada (3,1%), borov ekstrakt, sok sladkega korena, sredstvo za zgoščevanje: natrijev alginat, borovo olje, janeževo olje, olje komarčka, olje limone, evkaliptusovo olje, pepermintovo olje.

Floradix Epresat Energetikum Multivitamin tonik, 250ml

Sestavine: vodni izvlečki (35%) iz plodov pegastega badlja (*Silybum marianum*), semena kole (*Cola acuminata*), morske alge (*Macrosytis pyrifera*), pšeničnih kalčkov (*Triticum aestivum*), korenine ameriškega slamnika (*Echinacea pallida*). Mešanica koncentratov sadnih sokov (31%) iz vode, pomaranče, marakuje, guave, grozdja, marelic, roževca, limone, jabolk, sirup fruktoze, vodni izvleček kvasa, vitamin C (L-askorbinska kislina), sredstvo za zgostitev: uprašeni guar gumi/ksantanski gumi, niacin (nikotinamid), naravna aroma, vitamin E (d-alfa-tokoferol acetat), vitamin B6 (piridoksinijev klorid), tiamin (tiaminijev klorid), riboflavin (natrijev riboflavinofosfat), vitamin A (retinol palmitat), vitamin D (holekalciferol).

Floradix Floravital z železom in vitamini tonik, 250ml

Sestavine: vodni izvlečki (70%) iz svetov hibiskusa (*Hibiscus sabdariffa*), cvetov kamilice (*Matricaria recutita*), plodov komarčka (*Foeniculum vulgare*), listov špinače (*Spinacia oleracea*). Mešanica koncentratov sadnih sokov (27%) iz rdečega grozdja, hruške, vode, soka črnega ribeza, češenj, robidnice, korenja. Železov (II) glukonat, vodni izvleček šipka (*Rosa canina*) s 4% vitamina C, vitamin C (askorbinska kislina), vitamin B2 (natrijev riboflavinofosfat), vitamin B5 (piridoksinijev klorid), vitamin B1 (tiaminijev klorid), vitamin B12 (cianokobalamin).

Floradix Floravital Ca Mg in cink tonik, 250ml

Sestavine: vodni izvleček (50 %) iz cvetov hibiskusa (*Hibiscus sabdariffa*), cvetov kamilice (*Matricaria recutita*), plodov komarčka (*Foeniculum vulgare*), listov špinače (*Spinacia oleracea*), fruktozni sirup, mešanica koncentratov sadnih sokov (12 %) iz pomaranč, vode, manga, grozdja, ekstrakta rožičevca, jabolka, limon, magnezijev glukonat, kalcijev glukonat, magnezijev citrat, kalcijev laktat, sredstvo za zgostitev: moka rožičevca, cinkov citrat, naravna aroma, vitamin D (holekalciferol).

6) TEKOČI IZVLEČEK

Comvita kompleks iz oljčnih listov za otroke, jagoda, 200ml

Sestavine: sredstvo za povečanje prostornine: rastlinski glicerol, izvleček listov divje oljke (*Olea europaea*) (voda, oljčni listi), naravne arome.

Biopharma Norsk Tran, polenovkino olje za otroke - 250 ml

Sestavine: polenovkino olje, aroma, sredstvo za zgoščevanje (silicijev dioksid, mono- in digliceridi maščobnih kislin), DL-alfa-tokoferol, mešani tokoferoli, ekstrakt rožmarina (*Rosmarinus officinalis*), naravna barvila: kalcijev karbonat, izvleček kurkume (*Curcuma longa*), sladilo (steviolglikozid), ne vsebuje umetnih barvil, ojačevalcev okusov ter konzervansov.

Tekoče Polenovkino olje za otroke (Barne Tran) Bio-Pharma, 250 ml

Polenovkino olje za odrasle in otroke, olje; 250ml

Sestavine: polenovkino olje, naravna aroma limone, antioksidant (naravni tokoferoli, rožmarin - *Rosmarinus officinalis*), origano (*Origanum vulgare*), timijan (*Thymus vulgaris*), klinčki (*Syzygium aromaticum*), ne vsebuje glutena.

Salvit Beta Glukan, tekočina, 150ml

Sestavine: prečiščena voda, fruktoza, stabilizator: polidekstroza, sredstvo za uravnavanje kislosti: askorbinska kislina, beta-(1,3/1,6)-D-glukan (Yestimun), izvleček ploda črnega bezga (*Sambucus nigra* L.), sredstvo za zgostitev: ksantan guma, aroma, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat, cinkov glukonat.

Aquamarine 2 v 1, tekočina, 250ml

Sestavine: Omega 3 ribje olje, olje polenovke, vitamin E, naravni okus pomaranče in limone.

Sambucol tekoči izvleček črnega bezga za otroke, 120ml

Sestavine: glukozni sirup, prečiščena voda, izvleček iz jagod črnega bezga (antivirin®), vitamin C (askorbinska kislina), sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat, ne vsebuje alergenov, umetnih barvil in arom.

Zaščitimo se, tekoči izvleček za otroke, 150ml

Sestavine: voda, sadni koncentrat, koncentrirani izvleček gobe bukov ostrigar, propolis, koncentrat rdečega ribeza, stabilizator: celuloza, ameriški slamnik, sol, češnjev koncentrat, aroma maline, L-askorbinska kislina (vitamin C), cink, vitamin A, vitamin E, konzervans: kalijev sorbat, sladilo: sukraloza, baker, vitamin B6, vitamin B2, folna kislina, vitamin B12.

Lažje dihajmo, tekoči izvleček za otroke, 150ml

Sestavine: sadni koncentrat, voda, infuzija črnega bezga, timijan, evkaliptus, okroglolista rosika (*drosera*), meta, glicerol, koncentrat sleza, propolis, stabilizator: celuloza, aroma limone, vitamin C, regulator kislosti: citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat, baker, sladilo: sukraloza.

Gremo spat, tekoči izvleček za otroke, 150ml

Sestavine: voda, sadni koncentrat, sladka kamilica, grenka pomaranča, hmelj, citronka, lipa, koncentrat rdečega ribeza, stabilizator: celuloza; aroma jagode, regulator kislosti: citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat, sol, sladilo: sukraloza.

Gremo jest, tekoči izvleček za otroke, 150ml

Sestavine: voda, sadni koncentrat, angelika, timijan, grenka pomaranča, ingver, citronka, oves stabilizator: celuloza; koncentrat hmelja, koncentrat encijana, aroma pomaranče, barvilo:semena annato; regulator kislosti: citronska kislina; konzervans: kalijev sorbat; vitamin C; sol; sladilo: sukraloza.

Ničveč napanjanja, tekoči izvleček za otroke, 150ml

Sestavine: voda, sadni koncentrat, lipa, janež, hmelj, rastlinsko oglje, China rubra, magnezijev fosfat, stabilizator: celuloza koncentrat jagod črnega bezga, regulator kislosti: citronska kislina, aroma limone, aroma karamele, konzervans: kalijev sorbat, eterično olje janeža, vitaminC, sladilo: sukraloza.

Ener zona omega 3 rx ribje olje, steklenička 5 x 33,3 ml

Sestavine: ribje olje standardizirano na Omega 3 (75%), aroma limone, antioksidanti: vitamin E (tokoferol) (iz soje), askorbil palmitat, ekstrakt rožmarina. Lahko vsebuje sledi mleka, sezama, žitaric, ki vsebujejo gluten, lupinastega sadja, jajc, soje.

Sanagol Muco Tuss Junior,150ml

Sestavine: prečiščena voda, cvetlični med, koruzni maltodekstrin, PropolORO: propolis brez voska s. e. tit. min. 6 %, tot. flavonoidi, dihnik (*Sisymbrium officinale* Scop.) rastlina s cvetovi s. e., rosika (*Drosera rotundifolia* L.), cvetni deli s. e., ameriški slamnik (*Echinacea angustifolia* DC.), koren s. e. tit 0,6 % v ehinakozidi, grindelija (*Grindelia robusta* Nutt.), rastlina s cvetovi s. e., arome, slez (*Althaea officinalis* L.), koren s. e., konzervans: kalijev sorbat, gostilo: ksantan gumi, korektor kislosti: citronska kislina.

Sanagol imuno, 150ml

Sestavine: voda, fruktoza, grahovec (*Astragalus membranaceus* Bung.), suhi ekstrakt korenine 70% v obliki polisaharidov; manganov glukonat, ameriški slamnik (*Echinacea angustifolia* DC.) suhi ekstrakt korenine 4% v obliki ehinakozida; arome; sredstvo za uravnavanje kislosti; citronska kislina; macerat iz smrekovih vršičkov (etilni alkohol, glicerol, voda, vršički *Abies pectinata* DC. Var. *Equi-Trojani* Asch. & Sint. Ex Boiss 18 mg/ml); zgoščevalec: ksantan gumi; konzervans: kalijev sorbat; bakrov glukonat.

Gelevital junior Solime, 200 ml

Sestavine: med italijanskega evkaliptusa, fruktoza, koncentrat vodnega izvlečka cvetnega prahu, svež kolostrum, koncentrat vodnega izvlečka propolisa, suhi ekstrakt acerole titrirane na sorbinsko kislino (vitamin C), svež matični mleček, naravna aroma, sorbinska kislina.

Probiotični mikroorganizmi Agenki, 1000 ml

Sestavine: voda, melasa (med vretjem jo mikroorganizmi porabijo in spremenijo v desnosučno mlečno kislino), *Saccharomyces cerevisiae*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus* (različni sevi), *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides*, zdrobljeni riževi otrobi, sabljasti triplat.

Omega 3 ribje olje now/z okusom limone, 200ml

Sestavine: naravno omega-3 ribje olje (98,35 %), naravna aroma limone, naravna mešanica antioksidantov (patentirana mešanica ekstrakta rožmarina, askorbil palmitata in naravnih tokoferolov (iz soje).

Tekoči klorofil Now, 473ml

Sestavine: stabilizator: glicerol, deionizirana voda, klorofil v prahu, naravna aroma-eterično olje peperminta (*Mentha piperita*), konzervans kalijev sorbat.

Sensilab Dry Cough Relief, tekoči izvleček, 125ml

Sestavine: glukozno-fruktozni sirup, prečiščena voda, robidov sirup, tekoči ekstrakt korenine sleza 7%, L-askorbinska kislina, suhi ekstrakt listov ozkolistnega trpotca 1,1%, konzervansa: kalijev sorbat, natrijev benzoat.

Sensilab Mucos Cough Relief, tekoči izvleček,125ml

Sestavine: grozdni sirup, prečiščena voda, tekoči ekstrakt listov timijana, tekoči ekstrakt korenin jegliča, L-askorbinska kislina, konzervansa: kalijev sorbat, natrijev benzoat.

Yasenka Trpotec, tekoči izvleček, 150ml

Sestavine: saharoza; prečiščena voda; suhi ekstrakt lista ozkolistnega trpotca (*Plantago lanceolata*); konzervans: kalijev sorbat; regulator kislosti: citronska kislina.

Yasenka navadni slez, tekoči izvleček, 150ml

Sestavine: saharoza; prečiščena voda; suhi vodni ekstrakt korena navadnega sleza (*Althaea officinalis*); konzervans: kalijev sorbat; regulator kislosti: citronska kislina.

Yasenka jeglič, tekoči izvleček, 150ml

Sestavine: saharoza; prečiščena voda; suhi ekstrakt korenine jegliča (*Primula veris*); konzervans; kalijev sorbat; regulator kislosti: citronska kislina.

Biogelat Cranberry UroForte, tekoči izvleček, 120ml

Sestavine: voda, topili: glicerol, polivinilpirolidon, izvleček ameriške brusnice (0,8 %), kislina: citronska kislina, askorbinska kislina, barvilo: karmin; aroma, konzervansa: natrijev benzoat in kalijev sorbat, tokoferilacetat, sladilo: saharin-natrij in neohesperidin, brez laktoze, glutena in sladkorja.

Sambucol Original, tekoči izvleček črnega bezga, 120ml

Sestavine: glukozni sirup, izvleček iz jagod črnega bezga (antivirin), sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat. Ne vsebuje alergenov.

Sambucol Immuno Forte, tekoči izvleček črnega bezga, 120ml

Sestavine: glukozni sirup, izvleček iz jagod črnega bezga (antivirin), prečiščena voda, vitamin C (askorbinska kislina), sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, cinkov glukonat, konzervans: kalijev sorbat. Ne vsebuje umetnih barvil in arom.

Sambucol Extra Defence, tekoči izvleček črnega bezga, 120ml

Sestavine: glukozni sirup, izvleček iz jagod črnega bezga (antivirin®), prečiščena voda, vitamin C (askorbinska kislina), naravna aroma: malina, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, konzervans: kalijev sorbat, cinkov glukonat, piridoksinijev klorid (vitamin B6), bakrov sulfat, betakaroten, folna kislina, natrijev selenat, kolekalciferol (vitamin D).

Phytogarda 3D Gold, tekočina, 500ml

Sestavine: voda, zgoščeni grozdni sok, stabilizatorji: sorbitol, manitol; ortosifon (*Orthosiphon stamineus* Benth, listi), s.e., tit. na 0,1% sinensetina; navadni regrat (*Taraxacum officinale* Weber, korenina) s.e., tit. na 10% inulina; velika kopriva (*Urtica dioica* L., korenina) s.e., tit. na 0,4% skupnih sterolov; dolgodlakava škržolica (*Hieracium pilosella* L., nadzemni del) s.e., tit. na 0,5% skupnih flavonoidov; aroma, višnja (*Prunus cerasus* L., peclji) s.e.; njivska preslica (*Equisetum arvense* L., nadzemni deli) s.e. tit. na 1% silicijevega dioksida, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina; konzervans: kalijev sorbat; sredstvo za zgostitev: ksantan gumi; sladilo: sukraloza.

Phytogarda 3D, tekočina, 250ml

Sestavine: voda, fruktoza, navadna breza (50 % *Betula pendula* Roth, listi) in puhasta breza (*Betula pubescens* Ehrh. listi) z 0,3 % vsebnostjo flavonoidov izraženih kot hiperoksidi, sladila, artičoka (*Cynara scolimus* L listi) z 1 % vsebnostjo klorogene kisline, regrat (*Taraxacum officinale* Weber, korenina) z 10 % vsebnostjo inulina, navadni repinec (*Arctium lappa* L, korenina) z 2% vsebnostjo fruktanov deklariranih kot inulini, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, navadni komarček (*Foeniculum vulgare* Miller, plodovi) z 0,5% vsebnostjo esencialnih olj, preslica (*Equisetum arvense* L, zračni deli, nadzemni deli) z 1% silicija, konzervansi: kalijev sorbat, natrijev benzoat, črni bezeg (*Sambucus nigra* L, cvetovi) z 0,3 % vsebnostjo flavonoidov deklariranih kot izokuercitrin, zeleni čaj (*Camellia sinensis* Kuntze, listi) z 40% vsebnostjo vseh polifenolov. Ekstrakti so posušeni in pripravljene na maltodekstrinski osnovi.

Soria Natural Šentjanževka, naravni ekstrakt, 50ml

Sestavine: šentjanževka - Hypericum perforatum L., 15 %, rastlinski glicerin in prečiščena voda (1:1) 85 %.

Soria Natural focus, naravni ekstrakt, 50ml

Sestavine: fucus – Fucus vesiculosus L. (ekstrakt) 14%, rastlinski glicerin in prečiščena voda (1:1): 86%.

Soria Natural divji kostanj, naravni ekstrakt, 50ml

Sestavine: divji kostanj – Aesculus hippocastanum L. 14%, rastlinski glicerin in prečiščena voda (1:1) 86 %.

Comvita Winter Wellness, zeliščni eliksir s propolisom, 200ml

Sestavine: med, jabolčni kis, voda, Manuka med UMF 10+ (10%), olje poprove mete (Mentha piperita), propolis v prahu (vsebuje sredstvo proti sprijemanju: kalcijev fosfat in silicijev dioksid), sredstvi za zgostitev: karagenan (vsebuje sredstvo za povečanje prostornine: dekstroza), olje modrikastega evkalipta (Eucalyptus globulus), sredstvo za zgostitev: ksantan gumi, olje melalevke (Melaleuca alternifolia), olje komarčka (Foeniculum vulgare).

Comvita Elikvir z Manuka medom in izvlečkom črnega ribeza, 200 ml

Sestavine: cvetlični med, Manuka med UMF 10+(Leptospermum scoparium) (10%), koncentrat soka črnega ribeza (Ribes nigrum), jabolčni kis, prečiščena voda, izvleček bezga (Sambucus nigra), maltodekstrin (sredstvo proti sprijemanju), cinkov glukonat, olje poprove mete (Mentha piperita), olje modrikastega evkalipta (Eucalyptus globulus), sredstvo za zgostitev: ksantan gumi, olje melalevke (Melaleuca alternifolia), olje komarčka (Foeniculum vulgare).

PRILOGA 4: PREHRANSKA DOPOLNILA ZA OTROKE TRDE OBLIKE (povzeto po virih 96-99)

1) TABLETE

Wellkid Omega-3, 60 žvečljivih tablet

Sestavine: Omega 3 ribje olje, kapsula (farmacevtska želatina, glicerol, mikrokristalna celuloza, limonino olje, koruzni škrob, sladilo: sukraloza, barvila iz naravnih virov: železov oksid rumeni, titanov dioksid, aroma (naravno limonino olje), vitamin E (D-alfa tokoferol - iz soje), vitamin D3 (holekalciferol, nosilec: srednje verižni trigliceridi, antioksidant: DL-alfatokoferol).

Rescue Mango, 24 žvečljivih ingverjevih tablet

Sestavine: surovi trsni sladkor, liofiliziran ingver v prahu (3%), maltodekstrin, naravna aroma manga (1%), sredstvo proti strjevanju: soli maščobnih kislin kalcija.

Ekolostrum MUPI, 60 žvečljivih tablet

Sestavine: trsni sladkor, kolostrum, aroma češnje, laktoferin, sredstvo proti sprijemanju: magnezijev stearat, emulgator: stearinska kislina, zgoščevalec: uprašena celuloza, sredstvo proti sprijemanju: silicijev dioksid, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronsko kislino.

Multivitamini Marsovci, okus jagoda, 30 tablet

Sestavine: inulin, ksilitol.

ABC Plus JUNIOR Natural Wealth, 100 tablet

Sestavine: beta karoten, vitamin C (L-askorbinska kislina), vitamin D (ergokalciferol), vitamin E (DL-alfa-tokoferil acetat), vitamin B1 (tiamin mononitrat), vitamin B2 (riboflavin), niacin (nikotinamid), vitamin B6 (piridoksin hidroklorid), folna kislina, vitamin B12 (cianokobalamin), biotin (D biotin), pantotenska kislina (D kalcijev pantotenat), železo (fumarat), mešanica zelenjave (rdeča pesa, sladki krompir, list zelene, brstični ohrovt, korenje, cvetača, brokoli), zaščitena mešanica sadja (izvleček acerole, koncentrat soka maline, marelica, črni ribez, sok grozdja, sok hruške, sok datlja in bioflavonoide iz plodov citrusov).

Multivitamini Marsovci gozdni sadeži, 30 tablet

Sestavine: inulin, sladila: ksilitol, sorbitol in sukraloza, L-askorbinska kislina, železov fumarat, sredstva proti sprijemanju: stearinska kislina in magnezijev stearat, barvilo: rdeče barvilo rdeče pese, okus maline, nikotinamid, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronsko kislino, cinkov citrat trihidrat, D-alfa-tokoferil acetat, okus gozdnih sadežev, selenov kvas, okus vanilije, piridoksin hidroklorid, D-biotin, holekalciferol, kalcijev D-pantotenat, retinil acetat, riboflavin, tiamin mononitrat, cianokobalamin, kalijev jodid, folat.

Kelp tablete, 120 tablet

Sestavine: celuloza (polnilo), prah iz rjave alge *Macrocystis pyrifera* (15 %), koruzni škrob, modificiran škrob, sojina moka (razmaščena in očiščena) ter hidrogenirano olje iz semen bombaževca.

Florabus, 30 tablet

Sestavine: *Bifidobacterium Bifidum Infantis* na maltodekstrinu, sladilo: glukoza, sredstvo za povečanje prostornine: koruzni škrob, *L. Rhamnosus* na maltodekstrinu, EnzyMax® (fermentirani maltodekstrin), sok rdeče pese, sredstvo za povečanje prostornine: arabski gumi, aroma jagode, *L. Acidophilus Dr. Shahani's DDS-1* na maltodekstrinu, Cowcium® (sirotka iz dehidriranega mleka), sredstvo proti sprijemanju: rastlinski magnezijev stearat, *Bifidobacterium Bifidum* na maltodekstrinu.

Jamieson Cink 10 mg, tablete

Sestavine: celuloza, dikalcijev fosfat, sredstvo proti sprijemanju (magnezijeve soli maščobnih kislin, silicijev dioksid).

Marsovci, žvečljive tablete z inulinom, mešani okusi

Sestavine: inulin; sladila: ksilitol, sorbitol in suklaroza, L-askorbinska kislina, železov fumarat, sredstva proti sprijemanju: stearinska kislina in magnezijev stearat, barvilo: rdeče barvilo rdeče pese (v gozdnih sadežih), malinov okus (v gozdnih sadežih), okus jagode, nikotinamid, okus črnega ribeza, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, cinkov citrat trihidrat, D-alfa-tokoferil acetat, barvilo: železov oksid (v jagodnem okusu in okusu črnega ribeza), okus gozdnih sadežev, selenov kvas, vaniljev okus (v gozdnih sadežih), piridoksin hidroklorid, okus vanilije (v jagodnem okusu), D-biotin, holekalciferol, kalcijev D-pantotenat, retinil acetat, riboflavin, tiamin mononitrat, cianokobalamin, kalijev jodid, folat.

Pharma Nord Bio-Selen+Cink, 90 tablet

Sestavine: cinkov glukonat, l-askorbinska kislina, selenov kvas (SelenoPrecise), mikrokristalinična celuloza (polnilo), D- α -tokoferilov kislinski sukcinat, D-l- α -tokoferilov acetat, retinilov acetat, hipromeloza (sredstv za glaziranje), silicijev dioksid (utrjevalec), smukec (sredstvo za glaziranje), piridoksinov hidroklorid, zein (sredstvo za glaziranje), magnezijeve soli maščobnih kislin (sredstvo proti sprijemanju), železov oksid (barvilo), titanov dioksid (barvilo).

GranoZym, tablete

Sestavine: trsni sladkor, zelenjavni sok v prahu z naravno aromo, rastlinski večnamenski kompleks iz ananasa, papaje in fermentirane pšenice, kislina: citronska kislina, sredstvo proti sprijemanju: magnezijeva sol maščobnih kislin.

Fizzy Vits, žvečljive tablete

Sestavine: sorbitol, kislinsko sredstvo – citronska kislina, rastlinske maščobe, nikotinamid, aroma limone in češnje, magnezijev stearat, pantotenska kislina, aspartam – vsebuje vir fenilalanina vitamin B6, B1, B2, B12, biotin, folna kislina, vitamin E, D- kalcijev pantotenat, barvilo (suhi ekstrakt rdeče pese).

Doppelherz aktiv Silicijeva prst + biotin + cink tablete

Sestavine: silicijeva prst 33%, sredstvi za povečanje prostornine sorbitol in celuloza, kalcijev karbonat, stabilizator polivinilpirolidon, magnezijev oksid, nasičena palmova maščoba, sredstva proti sprijemanju silicijev dioksid, gumi arabicum, mono in di gliceridi maščobnih kislin, magnezijeve soli maščobnih kislin in polisorbit 80, sredstvi za glaziranje hidroksipropilmetil celuloza in šelak, rižev škrob, cinkov sulfat, barvilo titanov dioksid, olivno olje, bakrov sulfat, biotin.

Quest KidzBiotix, tablete

Sestavine: dekstroza (dehidrirana), mikrokristalinična celuloza, liofilizirane kulture laktobacilov, aroma črnega ribeza, oborjeni silicijev dioksid, magnezijev stearat, rdeča pesa v prahu, antioksidant: citronska kislina.

Propolaid PropolBaby, žvečljive tablete

Sestavine: posneto mleko v prahu, sladilo: sorbitol, laktoza; med v prahu; aroma; sredstvo proti sprijemanju: rastlinski magnezijev stearat, silicijev dioksid; propolis, suhi izvleček standardiziran na 12% flavonoidov; škrlatni ameriški slamniki, suhi izvleček.

Kyo-Dophilus, žvečljive tablete

Sestavine: probiotiki v prahu (fruktoza, dekstroza, koruzni škrob, kalcijev karbonat, mlečnokislinske bakterije v prahu, magnezijeve soli maščobnih kislin).

Kyo-Dophilus Kid's, žvečljive tablete

Sestavine: probiotiki v prahu (fruktoza, dekstrin, koruzni škrob, kalcijev karbonat, mlečnokislinske bakterije v prahu, magnezijeve soli maščobnih kislin), aroma vanilije.

Probival choco+C+Zn, žvečljive tablete za otroke

Sestavine: maltitol, rastlinsko olje (palmovo), posneto mleko v prahu, inulin, kakav v prahu, L-askorbinska kislina, emulgator: sončnični lecitin, antioksidanti: zmes tokoferola in askorbilpalmitata, žive bakterijske kulture Lactobacillus acidophilus (La-14) in Bifidobacterium lactis (BI-04), cinkov oksid, vanilija v prahu.

Animal Parade probiotik Inner Ear, tablete

Sestavine: ksilitol, di-kalcijev fosfat, stearinska kislina, aroma češnje, guar guma, naravna barvila, Inner Ear zeliščna mešanica (kamilica (*Matricaria recutita* cvet), list vrste lučnika (*Verbascus thapsus* L.))

Centrum Junior, tablete

Sestavine: ksilitol, magnezijev oksid, dikalcijev fosfat, L-askorbinska kislina, sredstvo za uravnavanje kislosti: E 330; maltodekstrin, emulgatorja: E 470b, E 570, sredstvo proti sprijemanju: E 551, železov fumarat, sredstvo za povečanje prostornine: E 460; palmovo olje, DL-alfa tokoferil acetat, aroma, modificiran škrob, nikotinamid, cinkov oksid, kalijev klorid, kalcijev D-pantotenat, sladilo: E 951, želatina, manganov sulfat, škrob, tiamin mononitrat, piridoksin hidroklorid, retinil acetat, riboflavin, pteroil monoglutaminska kislina, D-biotin, natrijev selenat, antioksidant: E 321, filokinon, kolekalciferol, ciankobalamin.

MyNutri Nelly in prijatelji - Multi+ kolostrum, žvečljive tablete

Sestavine: sladilo (sorbitol), dekstroza (grozdni sladkor); mešanica vitaminov (D-biotin, tiamin mononitrat, riboflavin, piridoksin hidroklorid, ciankobalamin, niacin, D-kalcijev pantotenat, folna kislina, L-askorbinska kislina, DL-alfa-tokoferil acetat), kolostrum, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, sredstvo proti sprijemanju: magnezijev stearat, polietilen glikol (PEG 6000), sladilo (sukraloza), holekalciferol, okus marelice: naravna aroma, marelični prah, barvilo (riboflavin), okus borovnice: naravna aroma, borovničev prah, barvilo (antocianini), okus gozdne jagode: naravna aroma, jagodni prah, barvilo (betanin).

Solgar Kangavites, žvečljive tablete

Sestavine: saharoza, fruktoza, sredstvo za povečanje prostornine: E 421, sojini kosmiči, sredstvo za povečanje prostornine: E 460 (i), kalcij (kot karbonat), natrijev-L-askorbat, mešanica zelenjave in sladja v prahu (korenje, rdeča pesa, jagoda, jabolka, brokoli, marelica), aroma, maltodekstrin, sredstvo za povečanje prostornine: E 570, E 407, E 414, ojačevalci arome: E 330, E 296, gostilo: E 466, D-alfa-tokoferil kiseli sukcinat, sredstvo za povečanje prostornine: E 415; nikotinamid, sredstvo proti sprijemanju: E 551, grahov škrob, sredstvo za povečanje prostornine: E 341, sredstvi proti sprijemanju: E 470b, E 570, kalijev klorid, kalcijev-D-pantotenat, železov fumarat, sojin lecitin, cinkov oksid, beta karoten, piridoksin hidroklorid, riboflavin, tiamin mononitrat, holin (kot bitartrat), izvleček iz sadeža šipka, inozitol, manganov sulfat, citrinski bioflavonoidi, retinil palmitat, pteroilmonoglutaminska kislina, D-biotin, bakrov glukonat, kalijev jodid, kromov pikolinat, ciankobalamin, ergokalciferol, L-selenometionin.

Cerola C plus cink, 16 tablet

Sestavine: sadni sok acerole v prahu (iz sadnega soka acerole, trsnega sladkorja, grozdnega sladkorja, vitamina C, škroba iz manioke), trsni sladkor, cinkov citrat, sredstvo proti sprijemanju: magnezijev stearat, naravna aroma izvlečka maline, izvlečki agrumov, izvlečki šipka, črnega ribeza in zelenega popra.

Cerolete, 40 tablet

Sestavine: sadni sok acerole v prahu (iz sadnega soka acerole, trsni in grozdni sladkor, vitamina C, škroba iz manioke), trsni sladkor, vitamin C, sredstvo proti sprijemanju: magnezijev stearat, naravna aroma izvlečka maline, izvleček agrumov, izvleček šipka, izvleček črnega ribeza, izvleček zelenega popra.

Didi, 90 tablet

Sestavine: origano, oljčno olje, ognjič, timijan, kardamom, nageljnov žbice, česen, cimetovo olje, janževo olje in olje iz poprove mete.

Enduranza tablete za izboljšano odpornost, 30 tablet

Equilibra daily regularity tablete proti zaprtosti, 50 tablet

2) PASTILE, ŽELE BONBONI

Jamieson Omega 3 za otroke, želejčki

Sestavine: glukozni sirup, saharoza (sladilo), citronska kislina, želatina, naravna aroma (jagoda, banana, pomaranča, breskev, zeleno jabolko), naravne barve (korenčkov sok, anato), kokosovo olje, sredstvo proti sprijemanju (brazilski palmin vosek).

Jamieson MultiVitamini in Minerali za otroke, želejčki

Sestavine: naravno sladilo (glukozni sirup, sukraloza), citronska kislina, želatina, naravna aroma (pomaranča, češnja, limona), naravne barve (korenčkov sok, anato, maqui jagoda), kokosovo olje, čebelji vosek, sredstvo proti sprijemanju (brazilski palmin vosek), koncentrirana mešanica sadja in zelenjave: paradižnik, špinača, korenje, limonini bioflavonoidi.

Jamieson MultiVitamini in Minerali za otroke, bonboni v obliki živali

Sestavine: citronsko kislino, naravno aramo pomaranče, grozdja, malin in češnje, naravna barva karmin, naravno sladilo (dekstroza, sorbitol), rastlinska stearinska kislina, sredstvo proti sprijemanju (magnezijeve soli maščobnih kislin, silicijev dioksid), naravni ekstrakti (limona, paradižnik, korenje, pomaranča in brusnica).

MyNutri Nelly in prijatelji - multivitamini in minerali za otroke, želejčki

Sestavine: glukozni sirup, sladkor, želatina iz svinjine, mešanica vitaminov in mineralov: (L-askorbinska kislina, DL-alfa-tokoferil acetat, cinkov citrat, maltodekstrin, niacin, D-kalcijev pantotemat, cianokobalamin, holekalciferol, piridoksin hidroklorid, folna kislina, kalijev jodid, D-biotin), mlečna kislina, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, jabolčni koncentrat, korenčkov koncentrat, šipkov koncentrat, barvila: kopriva, špinača, korenček, žafranika, sredstvo za glaziranje: vosek karnaube, barvilo – karoteni, naravna aroma: grenivke, jagode, maline, pomaranče, limone, jabolka.

BioGaia Prodentis, probiotične pastile

Sestavine: sredstvo za povečanje prostornine: izomaltoza, L. reuteri DSM 17938 in L. reuteri ATCC PTA 5289 (L. reuteri Prodentis), popolnoma hidrogenirano palmovo olje, aroma mentola, olje poprove mete in sladilo: sukraloza.

Comvita otroške lizike – limona

Sestavine: sladkor, koruzni sladkor, UMF 10+ manuka med, voda, propolis, aroma limone, mentol (aroma), olje poprove mete (aroma).

Sensilab Potovanje, lizike

Sestavine: sladkor, glukozni sirup, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, limonin koncentrat (krompirjev ali/in koruzni maltodekstrin), aroma jabolka, suhi ekstrakt korenine ingverja, suhi ekstrakt listov poprove mete, barvili: indigotin in beta karoten. S sladili.

Sensilab, lizike za grlo

Sestavine: sladkor, glukozni sirup, cvetlični med, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, gosti ekstrakt korenine navadnega sleza, limonin koncentrat (krompirjev ali/in koruzni maltodekstrin), malinov sok (maltodekstrin), gosti ekstrakt listov žajblja, natrijev L-askorbat (vitamin C), aromi maline in gozdne jagode.

Sanagol Junior, pastile za grlo za otroke z okusom jagode

Sestavine: sladkor, glukozni sirup, med, suhi ekstrakt šipka (Rosa canina L.), suhi ekstrakt sleza (Malva), malinov sok, aroma jagode.

BetaCold Junior mehke pastile, 30 kapsul

Sestavine: ksilitol (sladilo), prečiščena voda, sorbitol (sladilo), eritritol (sladilo), želatina (želirno sredstvo), Wellmune® betaglukan, natrijev citrat (sredstvo za uravnavanje kislosti), jabolčna kislina (antioksidant), D- α -tokoferol (vitamin E), stevia (sladilo), retinil palmitat (vitamin A), holekalciferol (vitamin D3), ekstrakt paprike (barvilo), VitaMK7® (vitamin K2).

Salvit MultiV, žele bonboni

Sestavine: sladkor; glukozni sirup, želatina, vitamin C (kot L-askorbinska kislina), sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, vitamin B3 (kot nikotinamid), vitamin E (kot DL-alfa-tokoferil acetat), sredstvo za uravnavanje kislosti:

jabolčna kislina, izvleček ploda črnega ribeza (*Ribes nigrum*), izvleček korenčka (*Daucus carota*), arome, izvleček redkve (*Raphanus sativus* var. *niger*), izvleček žafranike (*Carthamus tinctorius*), izvleček češnje (*Prunus avium*), vitamin B6 (kot piridoksin hidroklorid), vitamin A (kot retinil palmitat), folna kislina (kot pteroilmonoglutaminska kislina), biotin (kot D-biotin), vitamin D (kot holekalciferol), vitamin B12 (kot cianokobalamin).

Supradyn Kids, žvečljivi gumijasti medvedki

Sestavine: glukozni sirup, sladkor, želatina, kislina: citronska kislina, vitamini (L-askorbinska kislina, nikotin amid, DL-alfa tokoferil acetat, piridoksin hidroklorid, retinil palmitat, pteroilmonoglutaminska kislina, biotin, holekalciferol, cianokobalamin), sredstva za glaziranje (palmovo in kokosovo olje, karnauba vosek, čebelji vosek), zgoščeni rdeči sok (črni ribez, korenje, invertni sladkor), ekstrakt žafranike, ekstrakt paprike, naravne arome (limona, malina, pomaranča).

Marsovci, želejčki

Sestavine: glukozni sirup, saharoza, želatina, voda, L-askorbinska kislina, sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, DL-alfa-tokoferil acetat, aroma jagode, maltodekstrin, aroma pomaranče in gozdnih sadežev, cinkov citrat, barvila: rastlinsko oglje (pri okusu gozdnih sadežev), košenil (pri okusu jagode), kurkumin (pri okusu limone), izvleček paprike (pri okusu pomaranče), aroma limone, nikotinamid, izvlečki špinače, koprive in kurkume (pri okusu limone), sredstvi za glaziranje: čebelji vosek in vosek karnaube, rastlinsko olje, modro grozdje (pri okusu gozdnih sadežev), kalcijev D-pantotemat, holekalciferol, fitomenadion, folat, D-biotin, cianokobalamin.

Salvit Vitamin C + Cink, žele bonboni

Sestavine: sladkor, glukozni sirup, želatina, vitamin C (kot L-askorbinska kislina), sredstvo za uravnavanje kislosti: citronska kislina, barvilo: kurkumin, cink (kot cinkov sulfat), aroma.

Apikompleks Forte pastile, 18 pastil

Sestavine: sladilo: sorbitol, cvetni prah mleti 8 %, uprašen sok acerole (maltodekstrin, naravni vir vitamina C), sredstvo proti sprijemanju: smukec, izvleček propolisa 2,5 %, sredstvi proti sprijemanju: magnezijeve soli maščobnih kislin in silicijev dioksid, liofiliziran matični mleček 1,5 %, naravna aroma in riboflavin (vitamin B2).

Dr. Soldan Em-Eukal trdi bonboni brez sladkorja za otroke, 75g

Sestavine: izomalt, citronska kislina, vitamin C, kalcijev-D-pantotemat, vitamin B6, folna kislina, vitamin B12, izvleček slada (iz ječmena), izvleček zelišč, naravna aroma, koncentrat soka češnje, obarvano s koncentratom soka rdeče pese, izvleček sladkega korena, mentol, sladilo sukraloza.

Echina C bonboni, 75 g

Sestavine: sladkor, glukozni sirup, sirup iz invertnega sladkorja, voda, citronska kislina (sredstvo za uravnavanje kislosti), prah iz acerole, koncentrat črnega ribeza, naravne arome, koncentrat ehinaceje, naravna barvila iz izvlečkov sadežev, izvlečki zelišč, kuhinjska sol.

Echinacea bonboni, 30 g

Sestavine: izvleček svežih ameriških slamnikov, glukozni sirup, trsni sladkor, med, karamelni sladkorni sirup, mentol, eterično olje poprove mete, citronska kislina.

3) KAPSULE

Omega-3 žvečljive kapsule z DHK, vit. D3 in E za otroke, 60 kapsul

Sestavine: ribje olje, želatina, modificirani krompirjev škrob, aroma (tutti frutti, pomaranča), DL-alfa-tokoferol (vitamin E), sladilo sukraloza, holekalciferol (vitamin D3), ne vsebuje konzervansov in umetnih barvil.

Ultrabiotique, kapsule

Sestavine: snov za povečanje prostornine: celuloza, kapsula (želatina; barvilo: titanijev dioksid), kulture mikroorganizmov (Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium breve), sredstvo proti sprijemanju: magnezijeva sol maščobnih kislin.

Prijazna mikroflora za otroke Green Child Terranova, 50 kapsul

Sestavine: Magnifood kompleks, stabilizirani riževi otrobi, pesin sok in list (sušeni z zamrzovanjem), listni ohrovt (sušen z zamrzovanjem), špinačni listi (sušeni z zamrzovanjem), FOS (fruktooligosaharidi), vegetarijanski ovoj kapsule (hidroksipropilmetil celuloza), Lactobacillus rhamnosus (Rosell 11), Lactobacillus acidophilus (Rosell 52), Bifidobacterium lactis (CHR Hansen BB 12).

Waya LGG Forte, 15 kapsul

Sestavine: hidroksipropilmetil celuloza (E464), Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103), maltodekstrini, barvilo: titanov dioksid (E171).

Chewy Vites, 60 sadnih medvedkov

NI navedenih pomožnih snovi.

Solgar Ribje olje koncentrat 1000 mg, kapsule

Sestavine: koncentrat ribjega olja, želatina, sredstvo za ohranjanje vlage: glicerol (iz palmovega olja), antioksidant: izvleček, bogat s tokoferolom.

Aquamarine 2 v 1, kapsule

Sestavine: omega 3 ribje olje, olje polenovke, želatina farmacevtske kakovosti (ovoj kapsule), glicerol, naravni okus pomaranče, vitamin E.

Gr8-Dophilus NOW, kapsule

Sestavine: mešanica osmih probiotikov (vsebuje maltodekstrin iz riža) (66 %), celuloza (kapsula), fruktooligosaharidi (FOS), gastrozistentna obloga, antioksidant: askorbinska kislina, sredstvo proti sprijemanju: rastlinske magnezijeve soli maščobnih kislin.

Neptunovo Krilovo olje NOW, kapsule

Sestavine: fosfolipidni izvleček iz morskih rakcev vrste Euphausia superba 66,67 %, želatinasta kapsula (želatina, glicerol, prečiščena voda), glicerol.

Natural Wealth Omega 3 Junior, kapsule

Sestavine: ribje olje (tuna), želatinasta ovojnica, nosilec rastlinski glicerol, mešani naravni tokoferoli.

Natural Wealth Omega 3 Kardio, kapsule

Sestavine: ribje olje (vsebuje 60% omega-3: EPK, DHK in ostale omega-3 maščobne kisline), želatinasta ovojnica, nosilec rastlinski glicerol, mešani naravni tokoferoli.

Natural Wealth Omega 3 Neuro

Sestavine: lososovo olje, želatinasta ovojnica in nosilec rastlinski glicerol.

Neptunovo krilovo olje za otroke, kapsule

Sestavine: Neptunovo krilovo olje, želatina (kapsula), ribje olje, olje iz cvetov boraga, glicerol (kapsula), vitamin D3.

Marifit Omegavit, 40,100 kapsul

Sestavine: ribje olje, mehka želatinasta kapsula (želatina, sredstvo za ohranjanje vlage glicerol, voda), in d-alfa-tokoferol, sončnično olje.

EnerZona Omega 3 RX, 210 kapsul z ribjim oljem

Sestavine: ribje olje standardizirano na Omega 3 (75%), prehranska želatina, glicerol, pektin, kalcijev klorid, antioksidanti: ekstrakt bogat z vitaminom E (tokoferol), askorbil palmitat, ekstrakt rožmarina.

Encian guarana, 20 kapsul

Encian rdeči riž, 30 kapsul

Sestavine: rdeče kvasovke riža, maltodekstrin, sredstvo proti sprijemanju: magnezijev stearat, barvilo: titanov dioksid, želatinasta kapsula.

Forvita Vitamini in Minerali, 30 kapsul

Sestavine: magnezijev oksid, ovoj kapsule (želatina, titanov dioksid), maltodekstrin, askorbinska kislina (vitamin C), sredstvo za povečanje prostornine: laktoza monohidrat; koruzni škrob, kalcijev fosfat, srednjeveržni trigliceridi, saharoza, gumi arabikum; DL-alfa tokoferil acetat (vitamin E), nikotinamid (vitamin niacin), železov sulfat, cinkov sulfat monohidrat, kalcijev pantotenat (vitamin B5), sredstvi proti sprijemanju: magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid; manganov sulfat monohidrat, piridoksinijev hidroklorid (vitamin B6), riboflavin (vitamin B2), tiaminijev hidroklorid (vitamin B1), retinil acetat (vitamin A), bakrov sulfat, folna kislina, fitomenadion (vitamin K1), natrijev selenit pentahidrat, kromov (III) klorid heksahidrat, natrijev molibdat dihidrat, holekalciferol (vitamin D3), cianokobalamin (vitamin B12).

RibaMed 1000, 40,100 kapsul

Sestavine: ribje olje s 45% omega-3, ribja želatina, 85-odstotni glicerol in (RRR)- α -tokoferol.

MorEPA, kapsule

Sestavine: koncentrirano ribje olje (iz sardonov, sardel in skuš), ribja želatina, sredstvo za ohranjanje vlage: glicerol, naravna aroma pomaranče, antioksidant: Miradoxan (mešanica izvlečka rožmarina in tokoferolov).

Fidivit Oculi, kapsule

Sestavine: sredstvo za povečanje prostornine: koruzni škrob, askorbinska kislina (vitamin C), FloraGlo lutein, želatina, RRR-alfa-tokoferilacetat (vitamin E), cinkov oksid, voda, sredstvo proti sprijemanju: magnezijev stearat, retinol acetat (vitamin A), barvilo titanov dioksid.

Nutrof Total, kapsule

Sestavine: ribje olje (Omega 3 esencialne maščobne kisline), goveja želatina; prečiščena voda, lutein, olje žafranike (*Carthamus tinctorius*), vitamin C (kalcijev askorbat), glicerol (gostilo), sorbitol (sredstvo za ohranjanje vlage), vitamin C (L-askorbinska kislina), cinkov sulfat, emulgator: glicerol, monostearat, izvleček *Vitis Vinifera*, ki vsebuje 5% resveratrola, vitamin E (alfa-tokoferol), selen (v obliki kvasovk, obogatenih s selenom), zeaksantin, olje žafranike (*Carthamus tinctorius*), barvila: črni železov oksid, rdeči železov oksid, bakrov sulfat, glutation.

Ultra Krilovo olje, kapsule

Sestavine: lipidni izvleček iz morskih rakcev vrste *Euphausia superba*, kapsula (želatina, glicerol, prečiščena voda, aroma vanilije).

Doppelherz aktiv Omega-3, kapsule

Sestavine: omega-3 maščobne kisline vsebujoč koncentrat iz olja morskih rib (71 %), želatina (iz govedine), sredstvo za ohranjanje vlage: glicerol, DL-alfa-tokoferilacetat. Brez barvil.

Dr. Böhm Omega 3 kompleks, kapsule**EnerZona Omega 3 RX, 48 kapsul z ribjim oljem**

Sestavine: ribje olje standardizirano na Omega 3 (75%), prehranska želatina, glicerol, pektin, kalcijev klorid, antioksidanti: ekstrakt bogat z vitaminom E (tokoferol), askorbil palmitat, ekstrakt rožmarina.

MyNutri Ingver, kapsule

Sestavine: izvleček korenine ingverja; želatinasta kapsula; sredstvo proti sprijemanju: magnezijev stearat.

Kyo-Dophilus + Encimi, kapsule

Sestavine: krompirjev škrob, probiotiki v prahu (krompirjev škrob, mlečnokislinske bakterije, silicijev dioksid), želatina, proteaza, laktaza, amilaza, lipaza, silicijev dioksid.

Kyo-Dophilus Trio Regular, kapsule

Sestavine: probiotiki v prahu (krompirjev škrob, mlečnokislinske bakterije, silicijev dioksid), želatina (kapsula).

Biopharma Omega 3, žvečljive kapsule za otroke

Sestavine: ribje olje, stabilizator glicerol, želatina, modificirani krompirjev škrob, aroma (tutti frutti, pomaranča), DL-alfa-tokoferol (vitamin E), sladilo sukraloza, holekalciferol (vitamin D3).

Florapax probiotik, 16 kapsul

Sestavine: sredstvo za povečanje prostornine: celuloza, kapsula rastlinskega izvora (derivat celuloze, barvilo: titanov dioksid), Lactobacillus acidophilus (La-14), Bifidobacterium lactis (BI-04), Lactobacillus plantarum (Lp-115), Bifidobacterium breve (Bb-03), sredstvo proti sprijemanju: magnezijeve soli maščobnih kislin.

Nutrilab Omega 3 1000, kapsule

Sestavine: ribje olje, želatina, glicerol, D-alfa-tokoferol, voda.

MorEPA Mini 6+, kapsule

Sestavine: koncentrirano ribje olje (iz sardonov, sardel in skuš), ribja želatina, sredstvo za ohranjanje vlage: glicerol, aroma jagode, olje dvoletnega svetlina, antioksidant: mešanica izvlečka rožmarina in tokoferolov (Miradoxan), koncentrat holekalciferola.

MorDHA Mini 3+, kapsule

Sestavine: koncentrirano ribje olje (iz sardonov, sardel in skuš), ribja želatina, sredstvo za ohranjanje vlage: glicerol, aroma jagode, olje dvoletnega svetlina, antioksidant: mešanica izvlečka rožmarina in tokoferolov (Miradoxan).

Terranova prijazna mikroflora za otroke, kapsule

Terranova Vitamin D3 400 iu, kapsule za otroke

Terranova Vitamin C 250 mg, kapsule

Brez pomožnih snovi.

Blooms Omega 3 1000 mg, 100,200 kapsul

Sestavine: naravno ribje olje, kapsula (želatina, prečiščena voda), sredstvo za ohranjanje vlage: glicerol, antioksidant: vitamin E (vsebuje sojino olje), vanilin.

Vitabiotics Wellkid Omega-3, žvečljive kapsule

Sestavine: omega-3 ribje olje, kapsula (farm. želatina, glicerol, mikrokristalinična celuloza, limonino olje, koruzni škrob, sladilo: sukraloza, barvila iz naravnih virov: železov oksid rumeni, titanov dioksid, aroma (naravno limonino olje), vitamin E (D-alfa tokoferol iz soje), vitamin D3 (holekalciferol, nosilec: srednje verižni trigliceridi), antioksidant: DL-alfa tokoferol).