

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATJAŽ TUŠ

## **MAGISTRSKA NALOGA**

UNIVERZITETNI ZNANSTVENI PODDIPLOMSKI ŠTUDIJ BIOMEDICINA  
(ZNANSTVENO PODROČJE FARMACIJA)

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATJAŽ TUŠ

**OCENA VNOSA NEKATERIH IZBRANIH ADITIVOV ZA ŽIVILA S  
PREHRANSKIMI DOPOLNILI IN PRIMERJAVA PRISOTNOSTI TEH  
ADITIVOV V PREHRANSKIH DOPOLNILIH IN ZDRAVILIH NA RECEPT**

**ASSESSMENT OF DIETARY INTAKE OF SELECTED FOOD ADDITIVES  
FROM FOOD SUPPLEMENTS AND COMPARISON OF THE PRESENCE OF  
THESE ADDITIVES BETWEEN FOOD SUPPLEMENTS AND PRESCRIPTION  
DRUGS**

UNIVERZITETNI ZNANSTVENI PODDIPLOMSKI ŠTUDIJ BIOMEDICINA  
(ZNANSTVENO PODROČJE FARMACIJA)

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Žige Jakopina, mag. farm. Podatke o prodaji prehranskih dopolnil in izdaji zdravil v Lekarnah Maribor v letu 2015 je iz informacijskega sistema Lekarn Maribor pridobil vodja Službe za informatiko, dr. Aleksander Soršak, univ. dipl. ing.

### *Zahvala*

*Številni so mi z besedami in dejanji stali ob strani takrat, ko sem to najbolj potreboval. Vsem se iskreno zahvaljujem, še posebej pa doc. dr. Žigi Jakopinu, prof. dr. Alešu Mrharju in prof. dr. Alešu Obrezi za vodenje, spodbudo, zaupanje in pomoč.*

*Magistrsko nalogo posvečam družini za neizmerno potrpežljivost in ljubezen. Neverjetno, v kakšno pomoč je lahko ljubeč partner in čudovit otrok, ki vedno razume in odpusti, ko kdaj nimaš časa zanj.*

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom doc. dr. Žige Jakopina, mag. farm.

Matjaž Tuš, mag. farm.

Ljubljana, september 2016

**VSEBINA**

POVZETEK .....	IV
ABSTRACT .....	V
KLJUČNE BESEDE .....	VII
SEZNAM OKRAJŠAV .....	VII
KAZALO PREGLEDNIC .....	VIII
1. UVOD.....	1
1.1. Aditivi za živila – zakonodajno ozadje.....	1
1.1.1. Evropska zakonodaja.....	1
1.1.2. Nacionalna zakonodaja.....	5
1.2. Ocena in obvladovanje tveganj, povezanih s prehransko verigo v Evropski uniji.....	6
1.3. Varnost aditivov .....	7
1.3.1. Posodabljanje seznama odobrenih aditivov za živila .....	7
1.3.2. Podatki potrebni za oceno varnosti aditiva za živilo .....	8
1.3.3. Sprejemljiv dnevni vnos - ADI.....	9
1.3.4. Ocena izpostavljenosti.....	11
1.4. Opredelitev, sestava in označevanje prehranskih dopolnil in zdravil .....	13
2. NAMEN DELA .....	16
3. MATERIALI IN METODE .....	18
3.1. Vhodni podatki o prodaji prehranskih dopolnil in izdaji zdravil na recept .....	18
3.2. Pregled vzorca in priprava podatkovne zbirke .....	19
3.3. Izračuni in statistična analiza.....	20
3.4. Kritično vrednotenje in predstavitev rezultatov .....	21
4. REZULTATI IN RAZPRAVA .....	22
4.1. Opis vzorca prehranskih dopolnil in zdravil .....	22
4.1.1. Prehranska dopolnila .....	22

---

4.1.2. Zdravila.....	24
4.2. Prisotnost aditivov z numerično določeno najvišjo dovoljeno vsebnostjo v prehranskih dopolnilih.....	25
4.2.1. Barvila .....	25
4.2.2. Sladila .....	31
4.2.3. Konzervansi, antioksidanti in ostali aditivi .....	34
4.3. Ocena vnosa aditivov s prehranskimi dopolnili .....	39
4.4. Profil uporabljenih aditivov/pomožnih snovi v prehranskih dopolnilih oziroma zdravilih.....	47
4.4.1. Povezava med vrsto izdelka in prisotnostjo/odsotnostjo posameznih skupin aditivov (barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti z $NDV_n$ ).....	47
4.4.2. Povezava med vrsto izdelka in prisotnostjo/odsotnostjo določenega aditiva posamezne skupine (barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti z $NDV_n$ ).....	52
4.5. Vsebnost vseh aditivov/pomožnih snovi v prehranskih dopolnilih oziroma zdravilih .....	63
5. SKLEP.....	68
6. LITERATURA .....	70
Priloga I .....	74

## POVZETEK

Z uživanjem predelanih živil v organizem ne vnesemo samo hranil in drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ampak tudi snovi, ki so potrebne za njihovo izdelavo ali ki jim dajo posebne lastnosti. Med te snovi sodijo tudi aditivi za živila. Nekateri aditivi za živila lahko predstavljajo določeno tveganje za zdravje, če je njihov vnos skozi daljše časovno obdobje večji, kot je sprejemljiv dnevni vnos (ADI). Med ostalimi živili in izdelki lahko tudi prehranska dopolnila in zdravila predstavljajo možen vir vnosa teh aditivov.

V magistrskem delu smo preverili dejansko prisotnost aditivov za živila v prehranskih dopolnilih (PD) za tiste dovoljene aditive, ki imajo najvišjo dovoljeno vsebnost numerično določeno. Prisotnost teh aditivov smo ugotavljali na vzorcu najbolj prodajanih PD v Lekarnah Maribor v letu 2015. Za aditive, ki imajo določen sprejemljiv dnevni vnos (ADI) in so bili dejansko prisotni v prehranskih dopolnilih, smo ocenili vnos s PD na ravni posameznika. Pri tem smo ugotovili, da je prisotnost teh aditivov v prehranskih dopolnilih, ki so na voljo v lekarnah, majhna; izdelki vsebujejo samo nekatere od dovoljenih aditivov, pri čemer pa je tudi število izdelkov, ki posamezen aditiv vsebujejo, majhno glede na celotno število PD. Na podlagi ocene vnosa, pri kateri smo upoštevali dejansko prisotnost obravnavanih aditivov v vzorcu in nekatere predpostavke, zaradi katerih smo vnos posameznih aditivov s PD precenili, smo zaključili, da prehranska dopolnila v lekarnah ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih aditivov za živila.

V drugem delu magistrske naloge smo ugotavljali prisotnost oziroma delež v prvem delu naloge določenega nabora aditivov v primerljivo velikem vzorcu največkrat predpisanih oziroma izdanih zdravil na recept za peroralno uporabo v Lekarnah Maribor v letu 2015. Razlik v profilu vsebovanih snovi, ki jih živilska zakonodaja uvršča med aditive in za katere je za PD najvišja dovoljena vsebnost določena numerično, nismo uspeli dokazati, saj so bile frekvence izdelkov oziroma aditivov/pomožnih snovi relativno majhne, s tem pa tudi moč statističnih testov in statistična pomembnost dobljenih rezultatov.

V nadaljevanju smo v primerjavo med zdravili in prehranskimi dopolnili vključili tudi ostale aditive za živila, ki se pri PD uporabljajo kot barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti ter ugotovili, da zdravila na recept za peroralno uporabo v povprečju vsebujejo statistično značilno več pomožnih snovi, ki se pri PD uporabljajo kot barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti, kot prehranska dopolnila.

**ABSTRACT**

By consuming processed foods not only nutrients or other substances with a nutritional or physiological effect are ingested, but also substances that are necessary for the manufacture of processed foods or for their specific properties. These substances include, among others, food additives. Certain food additives may pose a risk to health if their intake over a longer period of time exceeds acceptable daily intake (ADI). A potential source of intake of these food additives are food supplements and medicines.

In this thesis, we determined the actual presence of food additives in food supplements (FS) for those additives authorized for use in FS, for which maximum level of use is specified numerically. The presence of these additives was determined on a sample of the best-selling FS in all community pharmacies/units of the public health institution Lekarne Maribor in 2015. We assessed the intake of the food additives with numerical ADI's from these FS by an individual consumer. The assessment was limited to those food additives that were actually present in the analyzed sample. We found that the number of these additives in FS was low. Products contained only some of the permitted additives. Furthermore, the number of products that contained a particular additive was low, compared to the total number of food supplements. Based on the intake assessment, in which we took into account the actual presence of the additives in the sample and certain assumptions, that resulted in overestimation of the intake, we concluded that food supplements available in pharmacies do not represent a significant source of potentially dangerous food additives.

The presence of the same food additives was also determined in a sample of the most frequently prescribed/dispensed medicines for oral use in Lekarne Maribor in 2015 in order to establish whether food supplements differ from medicines regarding substances that are either excipients in medicines or food additives in food supplements. The sample size was comparable to the size of the sample of FS. The difference in the profile of the substances contained in FS and medicines was not confirmed, mainly due to the fact, that the frequencies of food additives/excipients or products containing them were relatively small, and thus the power of statistical tests and statistical significance of the results obtained.

We extended the comparison between food supplements and medicines to other substances that are authorised for use in food supplements and are used as colours, sweeteners,

preservatives and antioxidants. The results showed that prescription medicines for oral use on average contain greater number of these substances than food supplements. The difference between food supplements and medicines in the number of food additives/excipients was statistically significant.



## KLJUČNE BESEDE

aditivi za živila (angl. food additives), prehranska dopolnila (angl. food supplements), zdravila (angl. medicines, medicinal products), sprejemljiv dnevni vnos, ADI (angl. Acceptable Daily Intake)

## SEZNAM OKRAJŠAV

ADI.....	sprejemljiv dnevni vnos (angl. Acceptable Daily Intake)
ANS.....	Svet za živilske aditive in hranilne vire, dodane živilom (Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food)
df.....	število prostostnih stopenj (angl. degrees of freedom)
EFSA.....	Evropska agencija za varnost hrane (European Food Safety Authority)
JECFA.....	Skupni strokovni odbor FAO/WHO za aditive (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
NDV <sub>n</sub> .....	numerično določena najvišja dovoljena vsebnost aditiva v živilu (mg/L ali mg/kg, kot je primerno)
NIJZ.....	Nacionalni inštitut za javno zdravje Republike Slovenije
PD.....	prehransko dopolnilo
t.m. ....	telesna masa
TMDI <sub>PD</sub> .....	teoretični največji dnevni vnos aditiva s prehranskim dopolnilom
SCF.....	Znanstveni odbor za hrano (Scientific Committee on Food)
ZD.....	zdravilo na recept za peroralno uporabo

**KAZALO PREGLEDNIC**

Preglednica I: Povprečna, najmanjša in največja količina PD zaužita z največjim priporočenim dnevnim odmerkom ter središčna vrednost. ....	24
Preglednica II: Prisotnost barvil z $NDV_n$ v pregledanem vzorcu prehranskih dopolnil.....	28
Preglednica III: Prisotnost sladil z $NDV_n$ v pregledanem vzorcu prehranskih dopolnil. ....	32
Preglednica IV: Prisotnost konzervansov z $NDV_n$ v pregledanem vzorcu prehranskih dopolnil.....	35
Preglednica V: Prisotnost antioksidantov z $NDV_n$ v pregledanem vzorcu prehranskih dopolnil.....	37
Preglednica VI: Izračunani teoretični največji dnevni vnosi barvil, ki so jih vsebovala PD v pregledanem vzorcu ( $TMDI_{PD}$ ), in deleži ADI.....	41
Preglednica VII: Izračunani teoretični največji dnevni vnosi sladil, ki so jih vsebovala PD v pregledanem vzorcu ( $TMDI_{PD}$ ), in deleži ADI.....	42
Preglednica VIII: Izračunani teoretični največji dnevni vnosi antioksidantov in konzervansov, ki so jih vsebovala PD v pregledanem vzorcu ( $TMDI_{PD}$ ), in deleži ADI. ..	43
Preglednica IX: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 2$ z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD brez oziroma z vsaj enim barvilom z $NDV_n$ . ....	48
Preglednica X: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 2$ z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD brez oziroma z vsaj enim sladilom z $NDV_n$ . ....	49
Preglednica XI: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 2$ z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD brez oziroma z vsaj enim konzervansom z $NDV_n$ . ....	50
Preglednica XII: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 2$ z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD brez oziroma z vsaj enim antioksidantom z $NDV_n$ . ....	51
Preglednica XIII: Frekvence v vzorcu prisotnih barvil z $NDV_n$ pri PD in ZD. ....	53
Preglednica XIV: Porazdelitev števila PD in ZD glede na število barvil z $NDV_n$ v izdelku. ....	53
Preglednica XV: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 11$ z ugotovljenimi frekvencami v vzorcu prisotnih barvil z $NDV_n$ pri PD in ZD. ....	54
Preglednica XVI: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 8$ z ugotovljenimi frekvencami v vzorcu prisotnih sladil z $NDV_n$ pri PD in ZD.....	55
Preglednica XVII: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 3$ z ugotovljenimi frekvencami v vzorcu prisotnih konzervansov z $NDV_n$ pri PD in ZD. ....	56

Preglednica XVIII: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 4$ z ugotovljenimi frekvencami v vzorcu prisotnih antioksidantov z $NDV_n$ pri PD in ZD.....	57
Preglednica XIX: Kontingenčne tabele dimenzije $2 \times 2$ s frekvencami PD in ZD, ki vsebujejo posamezno barvilo iz skupine barvil z $NDV_n$ .....	60
Preglednica XX: Kontingenčne tabele dimenzije $2 \times 2$ s frekvencami PD in ZD, ki vsebujejo posamezno sladilo iz skupine sladil z $NDV_n$ .....	61
Preglednica XXI: Kontingenčne tabele dimenzije $2 \times 2$ s frekvencami PD in ZD, ki vsebujejo posamezen konzervans z $NDV_n$ .....	62
Preglednica XXII: Kontingenčne tabele dimenzije $2 \times 2$ s frekvencami PD in ZD, ki vsebujejo posamezen antioksidant z $NDV_n$ .....	62
Preglednica XXIII: Kontingenčna tabela dimenzije $2 \times 7$ z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD glede na število vsebovanih aditivov/pomožnih snovi.....	64

## KAZALO SLIK

Slika 1: Shematski prikaz prilog k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila (1).....	2
Slika 2: Ocena in obvladovanje tveganj, povezanih s prehransko verigo v EU.....	6
Slika 3: Določitev BMD, $BMDL_{05}$ in $BMDU_{05}$ , prikazana na hipotetičnih zveznih odzivih. ....	11
Slika 4: Uporabniški vmesnik programa za vnos in filtriranje podatkov.....	20
Slika 5: Število in delež PD po posameznih kategorijah.....	22
Slika 6: Število in delež ZD v trdnih in tekočih farmacevtskih oblikah (FO).....	24
Slika 7: Strukturna formula $\alpha$ -aspartama (E 951) in njegovega razgradnega produkta DKP. ....	34
Slika 8: Delež izdelkov brez oziroma z vsaj enim barvilom z $NDV_n$ po posamezni vrsti izdelka.....	48
Slika 9: Delež izdelkov brez oziroma z vsaj enim sladilom z $NDV_n$ po posamezni vrsti izdelka.....	49
Slika 10: Delež izdelkov brez oziroma z vsaj enim konzervansom z $NDV_n$ po posamezni vrsti izdelka. ....	50
Slika 11: Delež izdelkov brez oziroma z vsaj enim antioksidantom z $NDV_n$ po posamezni vrsti izdelka. ....	51

Slika 12: Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih barvil z $NDV_n$ pri PD in ZD. ....	54
Slika 13: Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih sladil z $NDV_n$ pri PD in ZD. ....	55
Slika 14: Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih konzervansov z $NDV_n$ pri PD in ZD. ....	56
Slika 15: Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih antioksidantov z $NDV_n$ pri PD in ZD. ....	57
Slika 16: Izpis rezultatov iz programa SPSS za Mann-Whitneyev U-test primerjave števila aditivov v PD in ZD. ....	65

## **1. UVOD**

Z uživanjem predelanih živil v organizem ne vnesemo samo hranil in drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ampak tudi snovi, ki so potrebne za njihovo izdelavo ali ki jim dajo posebne lastnosti. Vsako snov, ki so jo namenoma dodali med predelavo živil, bi lahko označili kot aditiv, vendar evropska zakonodaja aditive za živila obravnava ožje in jih razmejuje od pomožnih tehnoloških sredstev, arom, encimov in snovi, ki se dodajajo živilom kot hranila.

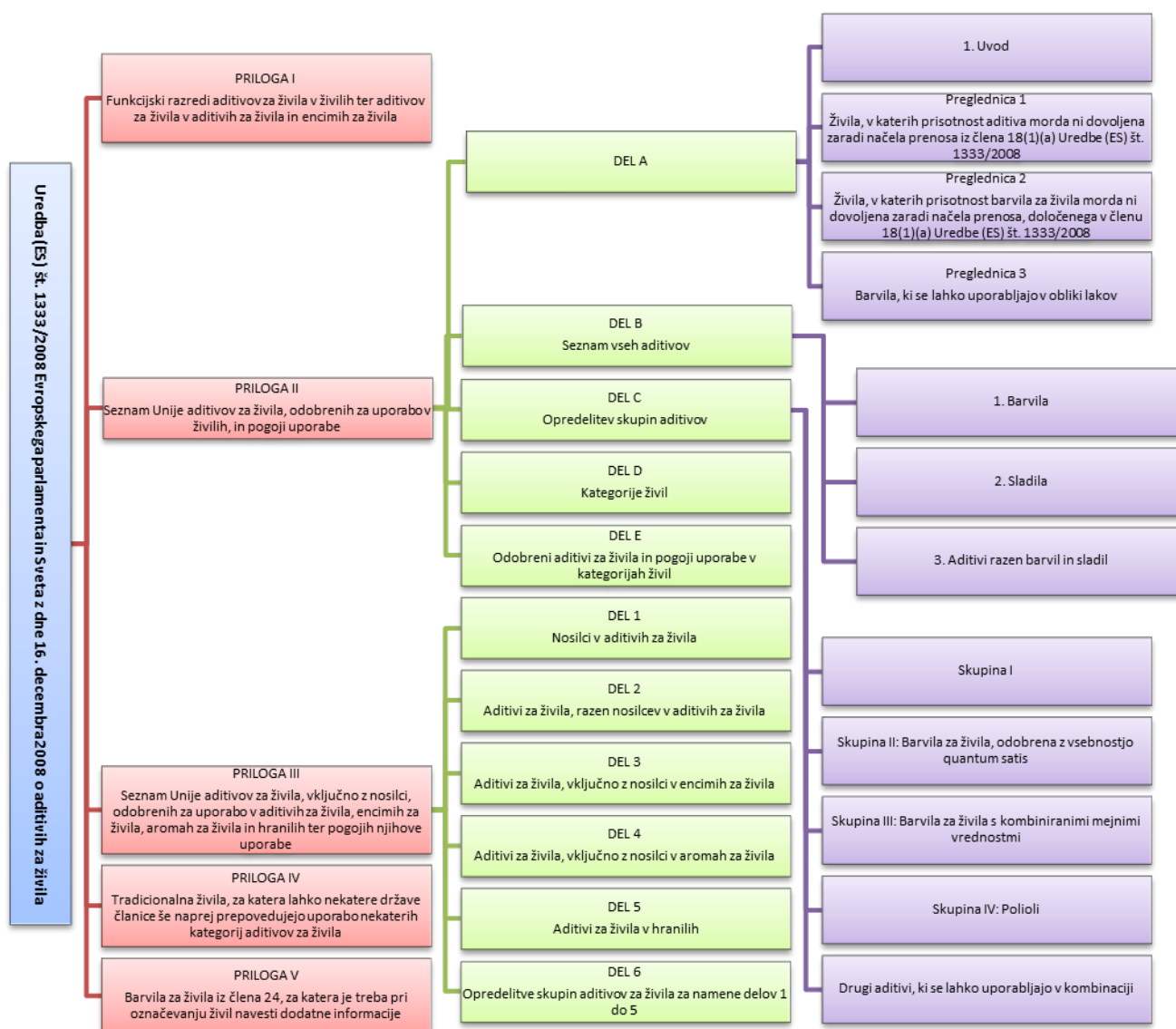
Uporaba aditivov v živilih ne bi smela predstavljati tveganja za zdravje ljudi, zato zakonodaja podrobno določa, katere aditive je dovoljeno uporabljati v katerih živilih in v kakšni količini ter druge pogoje njihove uporabe. Določa tudi mehanizme nadzora in spremljanja varnosti aditivov glede na spremenjene pogoje uporabe in nova znanstvena dognanja. Kljub temu lahko uživanje predelanih živil predstavlja določeno tveganje, če je zaradi prehranjevalnih navad vnos določenega potencialno nevarnega aditiva skozi daljše obdobje večji od sprejemljivega dnevnega vnosa za ta aditiv. K prehranski izpostavljenosti lahko doprinesejo tudi prehranska dopolnila, če vsebujejo takšne aditive. Pri tem je pomembno izpostaviti, da taiste aditive najdemo tudi v drugih izdelkih, ne samo v živilih. Ena takšnih skupin izdelkov so zdravila, ki lahko kot pomožne snovi vsebujejo iste snovi, ki jih živilska zakonodaja opredeljuje kot aditive za živila.

### **1.1. Aditivi za živila – zakonodajno ozadje**

#### **1.1.1. Evropska zakonodaja**

V Evropski uniji (EU) področje aditivov za živila ureja Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila (1). Sprejeta je bila v sklopu zakonodajnega paketa o tako imenovanih sredstvih za izboljšanje živil (angl. food improvement agents), skupaj z Uredbo (ES) št. 1334/2008 o aromah za živila, Uredbo (ES) št. 1332/2008 o encimih za živila ter Uredbo (ES) št. 1331/2008 o vzpostavitvi skupnega postopka odobritve za aditive, encime in arome za živila (2). Uredba (ES) št. 1333/2008 povzema in nadomešča številne direktive in odločbe, ki so bile v zvezi z aditivi za živila sprejete po letu 1962, ko je bila objavljena prva direktiva o barvilih (3). Usklajuje uporabo aditivov za živila v živilih ter v aditivih in encimih za živila. Slednje do

tedaj na ravni Evropske unije ni bilo urejeno (1). Sestavlja jo pet prilog (slika 1), v katerih so opredeljeni funkcijski razredi aditivov za živila (Priloga I), seznam v EU odobrenih aditivov, vključno s pogoji njihove uporabe v živilih (Priloga II) oziroma v aditivih, aromah in encimih za živila ter hranilih (Priloga III), izjeme glede prepovedi uporabe aditivov v nekaterih tradicionalnih živilih (Priloga IV) in posebne zahteve glede označevanja nekaterih barvil (Priloga V).



Slika 1: Shematski prikaz prilog k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila (1).

Uredba (ES) št. 1333/2008 opredeljuje aditiv za živila kot snov, ki se navadno ne uživa kot živilo in ni tipična sestavina živila. Živilu se doda namensko iz tehnoloških razlogov med

proizvodnjo, predelavo, pripravo, obdelavo, pakiranjem, prevozom ali hrambo, ne glede na to, ali ima hranilno vrednost ali ne. S tem aditiv za živila neposredno oziroma posredno postane ali lahko postane sestavina živila kot taka ali kot stranski proizvod živila. V nadaljevanju Uredba taksativno navaja snovi, živila in izdelke, ki ne spadajo k aditivom za živila. To so med ostalimi inulin, amonijev klorid, kazeinati in kazein, jedilna želatina, beljakovinski hidrolizati in njihove soli, mlečne beljakovine, gluten, krvna plazma, baze za žvečilni gumi, beli in rumeni dekstrin, nekatere vrste škroba, večina aminokislin in njihovih soli, monosaharidi, disaharidi ali oligosaharidi in živila, ki vsebujejo te ogljikove hidrate in se uporabljajo zaradi njihovih sladilnih lastnosti, ter druge (1).

V živilih se lahko uporabljajo le aditivi za živila, ki so navedeni v delu B Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008, in so skladni s specifikacijami v Uredbi Komisije (EU) št. 231/2012 (4). Seznam aditivov v Prilogi II je bil dejansko vzpostavljen šele leta 2011 z Uredbo Komisije (EU) št. 1129/2011 (5), uporabljati pa se je pričel s 1. junijem 2013. Do tega datuma so se lahko uporabljali aditivi za živila, določeni v Direktivi 94/35/ES o sladilih za uporabo v živilih, Direktivi 94/36/ES o barvilih za uporabo v živilih in Direktivi 95/2/ES o aditivih za živila razen barvil in sladil. Aditivi so v delu B Priloge II razdeljeni v tri kategorije, enako kot v prej veljavni zakonodaji: barvila, sladila in aditivi razen barvil in sladil (slika 1). Podrobnejše delitve tretje skupine po funkcijskih razredih, ki temeljijo na glavnih tehnoloških vlogah, ki jo aditivi imajo v živilu, ni. Aditivi so na seznamu navedeni zgolj z imenom in E-številko. Ta je sestavljena iz črke E in tri- ali štirimestne identifikacijske številke, ki ji v nekaterih primerih sledi še črkovna pripona. Identifikacijske številke aditivov, ki se uporabljajo v EU, so skladne z mednarodnim sistemom številčenja aditivov za živila, kot ga določa Codex Alimentarius (CAC/GL 36-1989 (6)).

Aditive je v živilih dovoljeno uporabljati le pod pogoji iz dela E Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008. V tem delu so živila navedena na podlagi kategorij živil iz dela D, aditivi pa so razporejeni v skupine na podlagi opredelitev iz dela C. Skupina I vključuje predvsem aditive, ki se živilom lahko dodajajo po načelu *quantum satis*, kar pomeni, da najvišja dovoljena vsebnost numerično ni določena. Te aditive je treba uporabljati v skladu z dobro proizvodno prakso v najmanjši možni količini, tako da njihova vsebnost v živilu ni višja od tiste, ki je potrebna za doseganje predvidenega namena, potrošnik pa zaradi uporabe ne sme biti zaveden. V skupino II so vključena barvila, odobrena z vsebnostjo *quantum satis*,

v skupino III pa barvila s kombiniranimi mejnimi vrednostmi. V skupini IV so poliole, ki so vključeni tudi v skupino I, vendar za druge namene kakor za slajenje. V petem sklopu dela C je opredeljenih več kot dvajset skupin drugih aditivov, ki se lahko uporabljajo v kombinaciji (1). Kadar je posamezna skupina aditivov dovoljena pri določeni kategoriji živila, se najvišja dovoljena vsebnost nanaša na celotno skupino in ne na posamezen aditiv.

Za pravilno izvajanje zakonodaje o aditivih za živila je ključnega pomena pravilna razvrstitev določenega živila v ustrezno kategorijo. Uredba živila razvršča v 18 kategorij. Kategorizacija živil temelji na razvrščanju živil, kot jo določa splošni standard za aditive za živila Codex Alimentarius (CODEX STAN 192-1995 (7)), vendar je bila prilagojena tako, da upošteva specifičnost obstoječih odobritev aditivov za živila v EU in takrat veljavne sektorsko specifične določbe EU o živilih. Uporablja se izključno za seznam odobrenih aditivov in njihovih pogojev uporabe (5). Službe Evropske komisije so letos objavile 2. različico dokumenta z dodatnimi pojasnili in opisi posameznih kategorij (8), ki je v pomoč nadzornim organom držav članic in nosilcem živilske dejavnosti pri razvrščanju živil, vendar dokument ne odraža uradnega stališča Komisije in ni pravno zavezujoč.

Aditiv za živila je lahko vključen v seznam iz Priloge II in III le, če na podlagi razpoložljivih podatkov v predlagani količini ne ogroža zdravja potrošnika, zanj obstaja upravičena tehnološka potreba in če njegova uporaba ne zavaja potrošnikov. Uredba tudi določa, da mora njegova vključitev na seznam imeti za potrošnika prednosti in ugodnosti, zato mora izpolnjevati enega ali več izmed naslednjih pogojev:

- ohranitev hranilne vrednosti živila (izjema so aditivi, ki zmanjšujejo hranilno vrednost živil, če živila niso pomembna sestavina običajne prehrane, ali če je aditiv potreben za proizvodnjo živil za posebne prehranske namene),
- zagotovitev potrebnih surovin ali sestavin živil, proizvedenih za skupine potrošnikov s posebnimi prehranskimi potrebami,
- izboljšanje ohranjanja kakovosti ali obstojnosti živila ali izboljšanje njegovih organoleptičnih lastnosti, če se ne spremeni narava, sestava ali kakovost živila tako, da bi zavajala potrošnika,
- zagotovitev pomoči pri proizvodnji, predelavi, pripravi, obdelavi, pakiranju, prevozu ali skladiščenju, če aditiv ni uporabljen za prikrivanje uporabe neustreznih



surovin ali posledic neustreznih postopkov in slabih praks med izvajanjem teh dejavnosti (1).

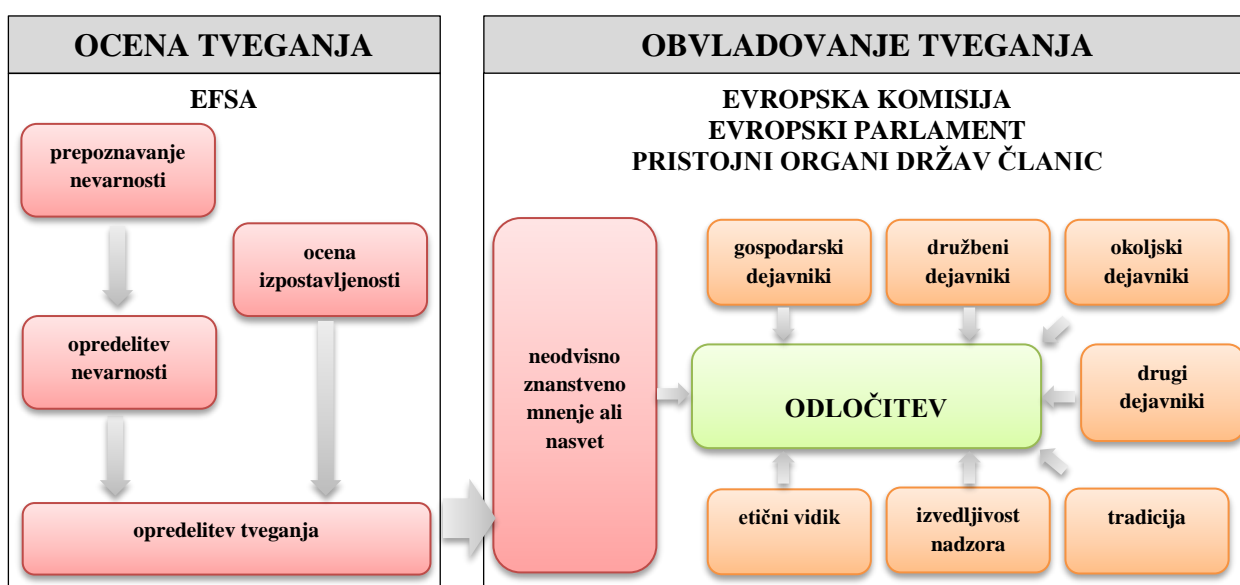
V nadaljevanju Uredba (ES) št. 1333/2008 določa tudi posebne pogoje za vključitev barvil in sladil.

### **1.1.2. Nacionalna zakonodaja**

Poleg vsebinskih sprememb in uskladitev določil glede opredelitev, pogojev uporabe, označevanja in postopkov se je z Uredbo (ES) št. 1333/2008 spremenila tudi pravna oblika oziroma vrsta predpisa, ki ureja področje aditivov za živila. Direktive, ki so bile prej v veljavi, so namreč zakonodajni akti o določenih ciljeh, ki jih morajo države članice uresničiti z nacionalnimi predpisi. Takšna predpisa sta bila v Sloveniji Pravilnik o aditivih za živila in Pravilnik o merilih čistosti za aditive. Prvi je v nacionalno zakonodaja vnašal določila v skladu z Direktivo 94/35/ES o sladilih, Direktivo 94/36/ES o barvilih in Direktivo 95/2/ES o aditivih za živila razen barvil in sladil, drugi pa je za te tri skupine aditivov določal, da se za merila čistosti uporabljajo merila, kot jih določajo priloge direktiv 2008/84/ES, 2008/60/ES in 2008/128/ES. Uredba se za razliko od direktive uporablja neposredno v vseh državah članicah in je enakovredna nacionalnim predpisom. Zaradi neposredne uporabe ni razlik pri prenosu v nacionalno zakonodajo. Poleg tega se z njo zagotovi sočasno izvajanje pravnih obveznosti v vseh državah članicah. Edini nacionalni predpis na področju aditivov za živila je tako sedaj Uredba o izvajanju uredbe (ES) o aditivih za živila (9), ki jo je Vlada Republike Slovenije sprejela leta 2011, da je določila sankcije za kršitve Uredbe (ES) št. 1333/2008 ter pristojne organe za izvajanje uradnega nadzora, spremljanje vnosa aditivov in poročanje Komisiji ter Evropski agenciji za varnost hrane. Po sprejetju obeh uredb, s katerima sta bila dejansko vzpostavljena seznama iz Priloge II in III, ter uredbe s posodobljenimi specifikacijami, je Vlada sprejela še Uredbo o spremembah Uredbe o izvajanju uredbe (ES) o aditivih za živila, s katero je oba pravilnika razveljavila. Pravilnik o merilih čistosti za aditive je prenehal veljati 1. decembra 2012, Pravilnik o aditivih za živila pa 1. junija 2013.

## 1.2. Ocena in obvladovanje tveganj, povezanih s prehransko verigo v Evropski uniji

Splošna načela prenovljene evropske živilske zakonodaje, ki daje podlago za visoko raven varovanja zdravja ljudi in interesov potrošnikov ob hkratnem nemotenem delovanju notranjega trga, so začela veljati leta 2002 z Uredbo (ES) št. 178/2002 (10). Ta med drugim določa funkcionalno ločitev ocenjevanja tveganj in obvladovanja tveganj, povezanih s prehransko verigo. Ocena tveganja je proces, ki temelji na znanstvenem pristopu, in je sestavljen iz 4 korakov: prepoznavanja nevarnosti, opredelitve nevarnosti, ocene izpostavljenosti in opredelitve tveganja. Za oceno tveganja je odgovorna Evropska agencija za varnost hrane (EFSA), ki je leta 2003 nadomestila Znanstveni odbor za hrano (SCF). EFSA zagotavlja neodvisno znanstveno svetovanje o vseh zadevah v zvezi z varnostjo živil in krme kot pomoč pri odločitvah v zvezi s prehranskimi tveganji, ki jih sprejmejo subjekti, odgovorni za obvladovanje tveganj. Pomembno poslanstvo EFSA je tudi pravočasno opozarjanje na tveganja. Subjekti, odgovorni za obvladovanje tveganj, so Evropska komisija, Evropski parlament in države članice. Ti pri odločitvi poleg ocene tveganja, ki jo EFSA poda v obliki znanstvenega mnenja ali nasveta, upoštevajo še previdnostno načelo ter druge dejavnike in vidike, ki se nanašajo na obravnavano zadevo (slika 2). Subjekti, odgovorni za obvladovanje tveganj, kot nosilci odločanja uresničujejo svoje odločitve v obliki predpisov, preventivnih in nadzornih ukrepov ali v obliki različnih politik (10, 11, 12, 13, 14).



Slika 2: Ocena in obvladovanje tveganj, povezanih s prehransko verigo v EU.

### 1.3. Varnost aditivov

#### 1.3.1. Posodobljanje seznama odobrenih aditivov za živila

Aditivi za živila sodijo med nadzorovane snovi. Njihova uporaba je dovoljena, če na podlagi razpoložljivih znanstvenih dokazov v predlagani količini ne ogrožajo zdravja ljudi. V skladu z okvirom za oceno tveganja v zvezi z varnostjo živil, ki ga določa Uredba (ES) št. 178/2002 (10), lahko Evropska komisija odobri vključitev aditiva za živila na seznam odobrenih aditivov šele po pridobitvi mnenja EFSA. Postopek odobritve se v skladu z Uredbo (ES) št. 1331/2008 (14) lahko začne na pobudo Evropske komisije ali z zahtevkom, ki ga vloži država članica ali drug zainteresiran deležnik. Nato Komisija zaprosi EFSA za mnenje, razen v primeru, če posodobitev seznama ne bo imela učinka za zdravje ljudi. Ocenitve tveganja v zvezi z varnostjo aditiva za živila sledi odločitev o obvladovanju tveganja, ki jo sprejme Komisija. Postopek se konča tako, da Komisija sprejme uredbo o izvedbi posodobitve. Če Komisija v katerikoli fazi presodi, da posodobitev seznama ni upravičena, s predlagano posodobitvijo ne nadaljuje in postopek konča.

Zaradi vzpostavljenih mehanizmov nadzora in ponovne ocenitve varnosti aditivov, kadar je to potrebno, posodobitev seznama odobrenih aditivov za živila ne pomeni samo vključitev, ampak tudi črtanje aditiva iz seznama ter dodajanje, črtanje ali spreminjanje pogojev, specifikacij ali omejitev, ki veljajo za vključen aditiv. V zvezi s tem Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) Komisiji nalaga, da določi program, ki ga bo EFSA izvajala za ponovno oceno varnosti aditivov za živila, ki so bili v EU odobreni pred 20. januarjem 2009. Uredba tudi določa, da če se pri že odobrenem aditivu spremenijo proizvodni postopki ali vhodne snovi tako, da se bistveno razlikujejo od tistih, ki jih je EFSA upoštevala v oceni tveganja (na primer zaradi uporabe nanotehnologije), je treba tak aditiv obravnavati kot drug – nov aditiv in ustrezno posodobiti seznam odobrenih aditivov ali specifikacije.

Program ponovne ocene aditivov, ki so bili odobreni pred 20. januarjem 2009, je Komisija določila z Uredbo Komisije (EU) št. 257/2010 (15). Vrstni vred prednostne obravnave je določila glede na čas od zadnje ocene SCF ali EFSA (v nekaterih primerih je od zadnje ocene minilo tudi tri desetletja), razpoložljivost novih znanstvenih dokazov, obseg uporabe aditiva v živilih in izpostavljenost ljudi aditivu. Po sprejetem časovnem okviru se rok za ponovno oceno zadnje skupine aditivov (sladila) izteče s koncem leta 2020.

### 1.3.2. Podatki potrebni za oceno varnosti aditiva za živilo

Svet za živilske aditive in hranilne vire, dodane živilom (Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, ANS), ki je znotraj EFSA zadolžen za aditive za živila, je leta 2012 pripravil nove smernice za predložitev vloge za oceno aditiva za živila (16). Vsebinsko so razdeljene na štiri sklope:

- kemijske lastnosti in specifikacije,
- toksikološke študije,
- obstoječe odobritve in ocenitve,
- predlagana uporaba in ocena izpostavljenosti (16, 17).

Prvi sklop poleg podrobnega opisa kemijskih in fizikalno-kemijskih lastnosti snovi ali zmesi ter specifikacij vključuje tudi podroben opis proizvodnega procesa, stabilnosti snovi kot take ter stabilnosti v različnih živilih, kar omogoča celovito prepoznavanje in opredelitev nevarnosti. Te lahko predstavljajo na primer tudi nečistote, razgradni produkti, onesnaževala, mikrobiološko onečiščenje, ostanki topil ali prekurzorji. Poleg tega mora predlagatelj zagotoviti vsaj eno validirano analizo metodo za določanje aditiva ter njegovih reakcijskih in razgradnih produktov v tistih živilih, za katere predlaga odobritev uporabe (16, 17).

Glede toksikoloških študij ANS v smernicah opredeljuje nov, stopenjski pristop ocenjevanja tveganja na štirih temeljnih področjih:

- toksikokinetika,
- genotoksičnost,
- toksičnost (subkronična in kronična toksičnost ter rakotvornost),
- reproduktivna in razvojna toksičnost.

Stopenjski pristop zagotavlja uravnoteženost med potrebnimi toksikološkimi podatki in ostalimi vidiki, kot je na primer dobrobit živali. Omogoča, da se vrsta, obseg in zahtevnost dodatnih preizkušanj načrtuje v skladu z rezultati na nižji stopnji. Na prvi stopnji so za vse snovi potrebni podatki o sistemski absorpciji, genotoksičnosti *in vitro* in subkronični toksičnosti. V primeru, da rezultati na prvi stopnji pokažejo, da se snov absorbira in je toksična oziroma genotoksična, je treba nadaljevati na drugi stopnji in pridobiti dodatne podatke. Če je treba, se preizkušanja nadaljujejo še na tretji, zadnji stopnji, kjer se

specifični cilji preizkušanj določijo od primera do primera glede na podatke iz preizkušanj na prvih dveh stopnjah. Nadaljevanje na drugi in tretji stopnji obsega preizkušanja samo na tistih temeljnih področjih, ki so vzrok za nadaljevanje na višji stopnji. Če na primer iz preizkušanj na prvi stopnji izhaja, da se snov absorbira, ni pa genotoksična, je treba na drugi stopnji pridobiti dodatne toksikokinetične podatke, ni pa treba nadaljevati z obsežnejšim preverjanjem genotoksičnosti. Na drugi stopnji je tako treba s študijami *in vivo* pridobiti podatke o absorpciji, porazdeljevanju, presnovi in izločanju snovi (ADME) ter določiti in kvantificirati presnovke. Določiti je treba osnovne toksikokinetične parametre po enkratnem odmerjanju, kot so površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo po peroralni aplikaciji, najvišja plazemska koncentracija, čas za dosego najvišje plazemske koncentracije, biološka razpolovna doba in biološka uporabnost. Z uporabo različnih odmerkov je treba preveriti linearnost toksikokinetike in možnost nasičenja. S preizkušnji na tretji stopnji pa bi bilo treba nadaljevati, če bi na primer ugotovili kopičenje snovi v organizmu zaradi omejenega ali počasnega izločanja snovi. V tem primeru bi bile potrebne študije z večkratnim odmerjanjem na živalih ali ljudeh (16, 17).

ANS lahko za oceno tveganja zahteva dodatne študije, ki niso neposredno zajete v štirih temeljnih področjih, na primer v zvezi s preobčutljivostjo in intoleranco, endokrino aktivnostjo, imunotoksičnostjo ali nevrotoksičnostjo (16, 17).

### **1.3.3. Sprejemljiv dnevni vnos - ADI**

Glavni namen ocenjevanja tveganja v zvezi z uporabo aditivov za živila je določitev sprejemljivega dnevnega vnosa (angl. Acceptable Daily Intake, ADI). ADI predstavlja oceno sprejemljivega vnosa snovi, ki jo lahko posameznik dnevno zaužije preko celega življenja, brez da bi to predstavljalo znatno tveganje za njegovo zdravje. Izražen je v mg aditiva za živila na kg telesne mase človeka. Velja za celotno populacijo, razen za dojenčke, stare manj kot 12 tednov (16, 17). Koncept sprejemljivega dnevnega vnosa je leta 1961 vpeljal Skupni strokovni odbor FAO/WHO za aditive (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA). Temelji na predpostavki, da se toksični učinek neke snovi izrazi, ko je presežena sposobnost prilagoditve organizma na obremenitev s to snovjo (skladno s Paracelsusovim načelom, da odmerek ločuje strup od zdravila) (18, 19). Tradicionalno se za določitev ADI uporablja vrednost NOAEL (No Observed Adverse

Effect Level). NOAEL ali raven brez opaženega škodljivega učinka je največja koncentracija ali količina snovi, določena eksperimentalno ali z opazovanjem, ki pri opazovanem organizmu ne povzroča škodljivih morfoloških sprememb, škodljivih sprememb funkcionalne kapacitete ali škodljivih sprememb v rasti, razvoju ali življenjski dobi (v primerjavi s kontrolnimi organizmi iste vrste ali seva). Vrednost NOAEL je iz živalskega modela prenesena na ljudi z uporabo varnostnega faktorja, ki je običajno 10. Poleg tega se pri izračunu ADI upošteva še dodaten faktor 10 zaradi interindividualne različnosti (enačba 1) (16, 17, 19).

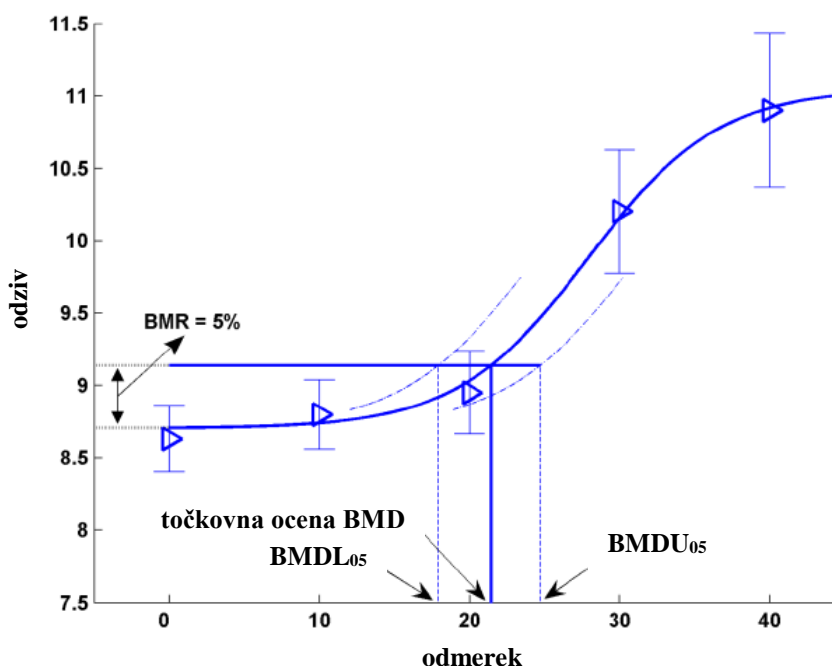
$$\text{ADI [mg/kg telesne mase/dan]} = \frac{\text{NOAEL [mg/kg telesne mase/dan]}}{\text{varnostni faktor}}$$

Enačba 1: Izračun sprejemljivega dnevnega vnosa (ADI) iz vrednosti NOAEL.

Za izračun ADI je praviloma treba uporabiti najnižjo vrednost NOAEL, določeno z najobčutljivejšim preizkusom na najobčutljivejši vrsti (19).

Sodobnejši pristop k določitvi ADI je uporaba primerjalnega odmerka (Benchmark Dose, BMD) namesto NOAEL. Pristop primerjalnih odmerkov je kot ustrežnejšega prepoznala tudi EFSA (20).

Za določitev BMD uporabimo celoten nabor podatkov, ki določajo odnos med odmerkom in odzivom za določen toksikološki vpliv. BMD je odmerek, določen iz prilagojene krivulje odvisnosti odziva od odmerka, povezan z določeno spremembo odziva – BMR (Benchmark Response). Za določitev ADI se običajno uporabi spodnja meja zaupanja BMD – BMDL. Koncept pristopa primerjalnih odmerkov je prikazan na sliki 3, kjer neprekinjena črta predstavlja prilaganje matematičnega modela vsem eksperimentalnim podatkom odnosa med odmerkom in učinkom. Povprečne vrednosti eksperimentalnih odzivov (s pripadajočimi intervali zaupanja), so prikazane s trikotniki. Črtkani črti predstavljata spodnjo in zgornjo mejo intervala zaupanja (95 %, enostranski) za velikost odziva kot funkcije odmerka. BMDL<sub>05</sub> je odmerek, pri katerem bo sprememba odziva s 95 % verjetnostjo manjša kot 5 %.



Slika 3: Določitev BMD, BMDL<sub>05</sub> in BMDU<sub>05</sub>, prikazana na hipotetičnih zveznih odzivih (prirejeno po (20)).

### 1.3.4. Ocena izpostavljenosti

Prehranska izpostavljenost določenemu aditivu je odvisna od vsebnosti aditiva v živilu in količine živila, ki ga zaužijemo. Za povprečnega posameznika je podana kot količina aditiva [mg] na kilogram telesne mase na dan. Kot povprečna telesna masa odrasle osebe se običajno upošteva 60 kg (enačba 2) (21). Podatke o vsebnosti aditivov in o porabi živil je moč pridobiti in uporabiti na različne načine, od katerih je odvisno, kako dobro bo ocena prehranske izpostavljenosti odlikavala dejansko izpostavljenost posameznika ali populacijske skupine.

$$\text{prehranska izpostavljenost} = \frac{\sum(\text{vsebnost aditiva v živilu} \times \text{poraba živila})}{\text{povprečna telesna masa [kg]}}$$

Enačba 2: Splošna enačba za izračun prehranske izpostavljenosti (21).

Konec devetdesetih je 10 držav članic EU in Norveška pristopilo k projektu, kjer so dogovorili skupno metodologijo zbiranja podatkov in ocenjevanja vnosa na podlagi stopenjskega pristopa. Ocena vnosa aditiva s hrano na prvi stopnji temelji na teoretičnih podatkih o porabi živil in najvišjih dovoljenih vsebnostih aditiva v živilih. Predstavlja

grobo oceno vnosa aditiva z živili, vendar omogoča postavljanje prioritet glede na to, ali vnos pri posameznem aditivu presega ADI. Na drugi stopnji ocena izhaja iz podatkov o dejanski porabi živil v neki državi in najvišjih dovoljenih vsebnostih aditiva v živilih, na tretji pa dejanske podatke o porabi združijo z dejansko ugotovljenimi vsebnostmi aditivov v živilih. Ocena na tretji stopnji je tako najboljša ocena dejanskega vnosa (22, 23).

Ocenjevanje izpostavljenosti na prvi stopnji se postopoma opušča, ker so za številne evropske države na voljo bistveno boljši podatki (23). Tudi ANS v smernicah za predložitev vloge za oceno aditiva za živila (16) ocenjuje, da za odobritev ali spremembo odobritve ocena izpostavljenosti na prvi stopnji ni ustrezna. Za te namene je EFSA razvila orodje FAIM (Food Additives Intake Model), ki podatke o porabi živil črpa iz Celovite podatkovne zbirke o porabi živil (Comprehensive European Food Consumption Database). To zbirko je EFSA vzpostavila z združevanjem nacionalnih podatkov o porabi živil številnih evropskih držav.

Stopenjski pristop ocene prehranske izpostavljenosti priporoča tudi Codex Alimentarius v smernicah CAC/GL 3-1989 (21). Za preprosto oceno prehranske izpostavljenosti opredeljuje dva pristopa: določitev teoretičnega največjega dnevnega vnosa aditiva za živila (Theoretical Maximum Daily Intake, TMDI) ali določitev ocenjenega dnevnega vnosa aditiva (Estimated Daily Intake, EDI).

TMDI izračunamo z množenjem povprečne dnevne porabe živila na prebivalca (*per capita*) z največjo dovoljeno vsebnostjo aditiva v tem živilu. Posamezne zmnožke seštejemo, da dobimo celokupno prehransko izpostavljenost. Za aditive, ki se živilom dodajajo po načelu *quantum satis*, smernice napotujejo na uporabo analitsko določenih vsebnosti in podatke o dejanski rabi v živilski industriji.

TMDI je groba ocena prehranske izpostavljenosti. Model temelji na predpostavkah, da vsa živila, v katerih je nek aditiv dovoljen, ta aditiv tudi vsebujejo, in da ga vsebujejo vedno v največji dovoljeni količini ter da živila z zadevnim aditivom ljudje uživajo celo življenje vsak dan v količini, ki ustreza povprečni porabi *per capita*. Model predpostavlja še, da se količina aditivov v živilih ne spreminja zaradi shranjevanja, kuhanja ali predelave in da so vsa živila, v katerih je dovoljen zadevni aditiv, ljudje zaužili v celoti. Poleg tega izračun temelji na povprečni porabi živila *per capita*. Za večino živil pa velja, da samo določen del



populacije uživa določeno živilo, zato je poraba *per capita* praviloma manjša, kot je dejanska poraba pri tistih, ki to živilo uživajo.

Boljša ocena prehranske izpostavljenosti je EDI, kjer pri izračunu upoštevamo porabo samo tistih živil, ki aditiv dejansko vsebujejo, in kjer uporabimo oceno vsebnosti aditiva, ki je najbližja dejanski vsebnosti. V primeru analitsko določenih vsebnosti uporabimo povprečne vrednost, pri vsebnostih, ki izhajajo iz podatkov o dejanski rabi v živilski industriji, pa največje za posamezno živilo oziroma kategorijo.

Codex Alimentarius v smernicah CAC/GL 3-1989 podaja tudi kriterije za določitev aditivov, katerih vnos bi bilo treba ocenjevati prednostno. Med prednostne sodijo:

- aditivi z nizko vrednostjo ADI in visoko dovoljeno vsebnostjo v živilih,
- aditivi, odobreni za uporabo v živilih, ki se uživajo v velikih količinah ali ki jih uživa velik del populacije ali ki jih uživajo posebej občutljive skupine ljudi (na primer otroci, nosečnice),
- aditivi z določeno vrednostjo ADI, ki se živilom dodajajo po načelu *quantum satis*.

#### **1.4. Opredelitev, sestava in označevanje prehranskih dopolnil in zdravil**

Prehranska dopolnila so posebna skupina živil, ki jo pri nas ureja Pravilnik o prehranskih dopolnilih (24). Ta v skladu z Direktivo 2002/46/ES (25) prehranska dopolnila opredeljuje kot živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. Iz nadaljevanja opredelitve izhaja, da so prehranska dopolnila zgoščen vir enega ali več hranil oziroma drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, zato morajo biti v takšnih oblikah, da jih lahko odmerjamo. Oblika, v kateri mora biti prehransko dopolnilo kot zgoščen vir snovi, je skupna z zdravili za peroralno uporabo. Zdravilo je po Zakonu o zdravilih (ZZdr-2) (26) »vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih« ali »vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza bolezni«.

Pravilnik o prehranskih dopolnilih (24) sestave prehranskih dopolnil ne omejuje le na v pravilniku našteje snovi, ampak dopušča, da prehranska dopolnila vsebujejo tudi druge

snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, pod pogojem, da je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena. Izjema so vitamini in minerali ter snovi, za katere v prilogi določa kemijske oblike, ki jih je dovoljeno uporabiti v prehranskih dopolnilih. Nabor vitaminov in mineralov, ki jih prehranska dopolnila lahko vsebujejo, je določen v Prilogi I, dovoljene kemijske oblike pa v Prilogi II Direktive 2002/46/ES. Glede ostalih sestavin morajo prehranska dopolnila izpolnjevati zahteve področne živilske zakonodaje. Aditive za živila, ki jih je dovoljeno uporabiti za proizvodnjo prehranskih dopolnil, določa Uredba (ES) št. 1333/2008, ki prehranska dopolnila, razen prehranskih dopolnil za dojenčke in majhne otroke, uvršča v kategorijo 17. Ta se deli na tri podkategorije:

- 17.1 – prehranska dopolnila, dobavljena v trdni obliki, vključno s kapsulami in tabletami ter podobnimi oblikami, razen za žvečenje,
- 17.2 – prehranska dopolnila v tekoči obliki,
- 17.3 – prehranska dopolnila v obliki sirupa ali za žvečenje.

Uredba (ES) št. 1333/2008 za vsako podkategorijo posebej določa nabor dovoljenih aditivov, najvišje dovoljene vsebnosti ter omejitve oziroma izjeme glede uporabe.

Zdravila lahko poleg zdravilne učinkovine vsebujejo eno ali več pomožnih snovi. Pomožna snov je opredeljena kot vsaka sestavina zdravila, ki ni učinkovina ali ovojna (26). Celovitega seznama pomožnih snovi, ki bi bile odobrene za uporabo v zdravilih, podobno kot je to urejeno pri aditivih, ni. Izjema so barvila, ki jih pri nas določa Pravilnik o barvilih, ki se smejo dodajati zdravilom (27). Zdravilo tako lahko kot pomožna snov vsebuje katerokoli snov, ki je potrebna in utemeljena za zagotavljanje želenih ali zahtevanih lastnosti, pod pogojem, da ne predstavlja tveganja za zdravje ljudi oziroma živali. To v končni fazi presoja organ, pristojen za zdravila, pred katerim mora predlagatelj dovoljenja za promet z zdravilom dokazati, da je zdravilo kot celota kakovostno, varno in učinkovito.

Prehranska dopolnila so lahko v prometu le kot predpakirana živila (24), zato morajo biti označena kot vsa druga takšna živila na prodajnih policah. Prehranska dopolnila morajo biti označena skladno s:

- predpisi, ki urejajo splošno označevanje živil oziroma zagotavljanje informacij o živilih potrošniku (Uredba (EU) št. 1169/2011 (28) in Pravilnik o posebnih zahtevah glede označevanja in predstavljanja predpakiranih živil (29)).
- predpisi, ki urejajo prehranske in zdravstvene trditve (Uredba (ES) št. 1924/2006),

- posebnimi zahtevami Pravilnika o prehranskih dopolnilih (24), kot je na primer zahteva po označbi »prehransko dopolnilo« ali da je treba izdelke označiti z opozorili »Shranjevati nedosegljivo otrokom!«, »Priporočene dnevne količine oziroma odmerka se ne sme prekoračiti.« in »Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano.«.

Po Uredbi (EU) št. 1169/2011 (28) med obvezne informacije o živilu spada seznam sestavin. Sestavine morajo biti navedene pod ustreznim naslovom, ki vključuje besedo »sestavine«, po padajočem vrstnem redu glede na maso, kakor je zabeležena v času njihove uporabe pri proizvodnji živila. Sestavine, ki sestavljajo manj od 2 % končnega proizvoda, so lahko navedene v drugačnem zaporedju za drugimi sestavinami. Med sestavine spadajo tudi aditivi za živila, ki jih je treba poimenovati z imenom kategorije, kateremu sledi ime aditiva ali številka E. Če aditiv spada v več kot eno kategorijo (funkcijski razred), je treba navesti kategorijo, ki ustreza glavni funkciji tega aditiva v živilu. Poleg tega Uredba zahteva, da morajo biti živila, ki vsebujejo sladila, ob imenu označena z navedbo »s sladilom(-i)«. Če živilo kot sladilo vsebuje aspartam ali sol aspartama-acesulfama, mora biti potrošnik opozorjen, da je to živilo vir fenilalanina. V primeru, da živilo vsebuje več kot 10 % dodanih poliolov, je obvezno naslednje opozorilo: »prekomerno uživanje ima lahko odvajalni učinek«. Zahteve glede označevanja živil, ki vsebujejo določena barvila, podaja Uredba (ES) št. 1333/2008 (1). Ta za barvila iz Priloge V določa, da je treba za imenom ali številko E navesti opozorilo »lahko škodljivo vpliva na aktivnost in pozornost otrok«.

Način označevanja zdravil ter obliko in vsebino navodila za uporabo določa Pravilnik o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini (30). Po tem pravilniku mora navodilo za uporabo vsebovati tudi podatke o kakovostni in količinski sestavi učinkovin ter kakovostni sestavi pomožnih snovi. Za pomožne snovi iz priloge k Pravilniku, ki imajo prepoznano delovanje ali učinek, določa, da jih je treba navajati na ovojnicini pri vseh farmacevtskih oblikah, v navodilu za uporabo pa je treba opisati tiste, ki so pomembne za učinkovito in varno uporabo zdravila, vključno z opozorili iz priloge k Pravilniku (30).

## 2. NAMEN DELA

V magistrskem delu bomo preverili dejansko prisotnost aditivov za živila v prehranskih dopolnilih v lekarnah za tiste dovoljene aditive, ki imajo najvišjo dovoljeno vsebnost določeno numerično. Prisotnost teh aditivov bomo ugotavljali na vzorcu najbolj prodajanih prehranskih dopolnil v Lekarnah Maribor v letu 2015. Za aditive, ki imajo določen sprejemljiv dnevni vnos (ADI) in so dejansko prisotni v prehranskih dopolnilih, bomo ocenili vnos s prehranskimi dopolnili na ravni posameznika. Količino aditiva za živila, ki ga uporabnik zaužije, če prehransko dopolnilo uživa v največjem priporočenem dnevnem odmerku, bomo izračunali ob predpostavki, da prehransko dopolnilo vsebuje aditiv v količini, ki ustreza najvišji dovoljeni vsebnosti. Ocenjen vnos aditiva s posameznim prehranskim dopolnilom bomo primerjali z ADI, tako za prehranska dopolnila, ki ta aditiv dejansko vsebujejo, kot tudi za povprečno prehransko dopolnilo. Za povprečno prehransko dopolnilo bomo privzeli, da ga posameznik uživa v količini, ki ustreza povprečju vzorca. Pri povprečnem prehranskem dopolnilu bomo upoštevali še dejansko prisotnost posameznega aditiva v vzorcu tako, da bomo teoretični največji dnevni vnos s tem prehranskim dopolnilom utežili z deležem prehranskih dopolnil v vzorcu, ki vsebujejo zadevni aditiv. Deleže ADI, ki jih bomo izračunali, bomo primerjali z deleži ADI, ki jih je za prehranska dopolnila v oceni vnosa na drugi stopnji za leto 2014 določil Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) (23).

Številne snovi, ki jih živilska zakonodaja opredeljuje kot aditivi za živila, so lahko prisotne v zdravilih kot pomožne snovi. Glede na to, da so lahko aditivi prehranskim dopolnilom dodani zgolj zaradi izboljšanja organoleptičnih lastnosti, ali morda za prikrivanje uporabe neustreznih surovin in posledic neustreznih postopkov in slabih praks, bomo v drugem delu magistrskega dela ugotavljali prisotnost in delež v prvem delu naloge določenega nabora aditivov v zdravilih na recept za peroralno uporabo. Poleg tega bomo v primerjavo vključili tudi ostale aditive za živila, ki se pri PD uporabljajo kot barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti. Kot vzorec bomo uporabili omejen nabor največkrat izdanih oziroma predpisanih zdravil v Lekarnah Maribor v letu 2015.

Hipoteze, ki jih bomo preverjali, so sledeče:

1. Prehranska dopolnila ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih aditivov za živila.

2. Prehranska dopolnila in zdravila za peroralno uporabo se razlikujejo v profilu vsebovanih snovi, ki jih živilska zakonodaja uvršča med aditive in za katere je za prehranska dopolnila najvišja dovoljena vsebnost določena numerično.
3. Zdravila na recept za peroralno uporabo vsebujejo manjše število pomožnih snovi, ki se uporabljajo kot barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti, kot prehranska dopolnila.

### **3. MATERIALI IN METODE**

#### **3.1. Vhodni podatki o prodaji prehranskih dopolnil in izdaji zdravil na recept**

Podatke o naboru in prodaji prehranskih dopolnil (PD) ter podatke o naboru in izdaji zdravil na recept (ZD) za leto 2015 smo pridobili iz podatkovne zbirke informacijskega sistema Lekarn Maribor. Za uporabo podatkovne zbirke v raziskovalne namene smo pridobili soglasje vodstva Lekarn Maribor.

Prehranska dopolnila, ki smo jih izolirali iz podatkovne zbirke, smo razvrstili glede na število prodanih kosov. Iz nabora smo želeli izločiti izdelke, ki so namenjeni zgolj otrokom do 10 let starosti, vendar tega izključitvenega kriterija nismo mogli nedvoumno uveljaviti. Zaradi nejasnega ali pomanjkljivega navajanja navodil za odmerjanje in drugih neskladnosti pri označbah izdelka smo določili podrobnejše izključitvene oziroma vključitvene kriterije. Pri mejnih izdelkih je izhodišče za vključitveni kriterij bila presoja, ali na podlagi zapisa navodil za uporabo in drugih označb uporabnik lahko sklepa, da je izdelek namenjen tudi najstnikom ali odrasli osebi. Iz nabora smo tako izločili PD, pri katerih starostno obdobje v navodilih za odmerjanje ni bilo navedeno, iz imena ali drugih označb (na primer »baby«, »junior«, »infantis«) pa je bilo moč sklepati, da so namenjena le dojenčkom ali otrokom, PD, pri katerih starostno obdobje ni bilo navedeno numerično, ampak kot »pri dojenčkih« ali »pri majhnih otrocih«, ter PD, pri katerih je odmerjanje podano le kot »od prvega dne oziroma meseca ali leta dalje«. Iz nabora nismo izključili tistih PD, pri katerih označbe sicer navajajo ali namigujejo, da gre za izdelek, namenjen otrokom, če je bila pri odmerjanju podana samo spodnja starostna meja, ki je bila višja od 1 leta (na primer »od 7. leta dalje«), če je bil podan priporočen odmerek za odrasle ali pa je bilo navedeno, da je izdelek primeren za odrasle in če so bili v navodilih za odmerjanje vključeni tudi otroci, starejši od 10 let.

Dopuščamo možnost, da kakšnega PD nismo zajeli v nabor vseh PD zaradi pomanjkljive ali napačne kategorizacije izdelkov v Centralnem registru izdelkov informacijskega sistema Lekarn Maribor ali napačne šifre NENSI, vendar smo to morebitno pomanjkljivost poskušali izničiti z dovolj velikim vzorcem glede na podatke o prodaji.

Zdravila na recept smo izolirali skupaj s podatkom o farmacevtski obliki, da smo lahko s pregledom izločili tista, ki niso namenjena peroralni uporabi. V nabor zdravil nismo vključili magistralno izdelanih zdravil. Zdravila smo razvrstili glede na število postavk na računih. Za razvrstitev na podlagi števila receptov se nismo odločili zaradi vedno večjega števila obnovljivih receptov; za obnovljive recepte število izdaj ne ustreza številu receptov, ker je na podlagi enega obnovljivega recepta zdravilo izdano večkrat. Boljši kriterij je število postavk s posameznim zdravilom na računih, čeprav je tudi v tem primeru možno majhno razhajanje zaradi delnih izdaj zdravila. Ocenjujemo, da je takšnih primerov bistveno manj, kot je število obnovljivih receptov, poleg tega pa delna izdaja praviloma ne generira več kot dve postavki za en recept. Tudi pri zdravilih smo upoštevali enak izključitveni kriterij glede starosti, vendar med prvimi nekaj sto izdelki na seznamu največkrat izdanih zdravil, zdravila, ki bi bilo namenjeno izključno otrokom do 10 let starosti, ni bilo.

### **3.2. Pregled vzorca in priprava podatkovne zbirke**

Za prehranska dopolnila smo podatke o sestavinah oziroma aditivih, neto količini, največjem priporočenem dnevnem odmerku in številu odmernih enot v pakiranju pridobili s pregledom ovojnine. Prehranska dopolnila smo razvrstili skladno s kategorizacijo iz Uredbe (ES) št. 1333/2008 (1) in navodili Služb Komisije (8). Vsako prehransko dopolnilo smo tudi fotografirali tako, da so na slikah vidne vse označbe na obojnini.

Podatke o sestavi pomožnih snovi v zdravilih smo pridobili s pregledom povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Te smo pridobili iz Centralne baza zdravil (CBZ, <http://www.cbz.si/>) ali na portalu Evropske agencije za zdravila (EMA, <http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Za zbiranje in urejanje podatkov smo uporabili programsko opremo Microsoft Excel 2010 in namenski program, ki smo ga razvili, da smo si olajšali vnos podatkov v podatkovno zbirko v Excelu. Program smo izdelali v programskem okolju Microsoft Visual Basic for Applications, ki je na voljo znotraj programskega orodja Microsoft Excel. Uporabniški vmesnik programa smo zasnovali tako, da smo aditiv, ki ga je določen izdelek vseboval, na ustrezno mesto v Excelovi preglednici vnesli z izborom aditiva iz vnaprej pripravljenega seznama. Tudi ostale podatke smo na zahtevano mesto v podatkovni zbirki vnesli z izbiro ali vnosom podatka v ustrezno vnosno polje uporabniškega vmesnika (slika 4). S tem smo bistveno zmanjšali možnost tipkarskih napak ali možnost vnosov na napačno mesto v

podatkovni zbirki. Program smo tekom dela tudi nadgradili z nekaterimi naprednejšimi možnostmi filtriranja podatkov.

Dodaj nov izdelek

Vnos novega izdelka | Filtriranje | Log | Število izbranih aditivov v izdelkih

Naziv izdelka: Slibion, kapsule\*

**Status izdelka**

Prehransko dopolnilo  Zdravilo

**Kategorija prehranskega dopolnila**

17.1 Prehranska dopolnila, dobavljena v trdni obliki, vključno s kapsulami in tabletami ter podobnimi oblikami razen za žvečenje

17.2 Prehranska dopolnila v tekoči obliki

17.3 Prehranska dopolnila v obliki sirupa ali za žvečenje

**Neto količina, PDO, ...**

Neto količina: 25 g

Število odmernih enot: 60

Max. priporočen dnevni odmerek: 2 0,8

Serijska številka: L056-005

Prodajno ime: Prehransko dopolnilo s suhim ekstraktom plodu pegastega badlja

**Aditivi**

Ime aditiva oziroma E številka: 551 | Dodaj v seznam >

Predlogi:

E 551 silicijev dioksid

Seznam aditivov:

E 470b magnezijeve soli maščobnih kislin  
E 551 silicijev dioksid

Opombe:

E 470 b kot magnezijev stearat

<- SEZNAM ->

**UREDI VNOS**

Slika 4: Uporabniški vmesnik programa za vnos in filtriranje podatkov.

### 3.3. Izračuni in statistična analiza

Podatek o količini prehranskega dopolnila, ki ga uporabnik zaužije, če prehransko dopolnilo uživa v največjem priporočenem dnevnem odmerku ( $X$ ), smo pri prehranskih dopolnilih v tekoči obliki in pri večodmernih praških ali zrnih odčitali neposredno iz označbe na ovojnini, za ostala prehranska dopolnila v trdni obliki pa izračunali po enačbi 3. Za posamezno kategorijo PD smo izračunali tudi povprečno vrednost  $X$ . To povprečje vzorca, ki smo ga označili kot PPD, predstavlja količino PD, ki bi jo uporabnik zaužil s povprečnim prehranskim dopolnilom.



$$X \left[ \frac{\text{g}}{\text{dan}} \right] = \frac{\text{neto količina [g]} \times \text{največji priporočen dnevni odmerek [št. odmernih enot/dan]}}{\text{število odmernih enot v pakiranju}}$$

Enačba 3: Izračun količine prehranskega dopolnila v trdni obliki, ki ga uporabnik zaužije, če prehransko dopolnilo uživa v največjem priporočenem dnevnem odmerku.

Pri oceni vnosa aditiva s posameznim prehranskim dopolnilom smo določili tudi  $X_{\max}$ ,  $X_{\min}$  in  $X_{\text{povp}}$ . Če je bil zadevni aditiv prisoten v dveh ali več PD, smo pogledali, pri katerem PD je količina, zaužita z največjim priporočenim dnevnim odmerkom, največja ( $X_{\max}$ ) in pri katerem najmanjša ( $X_{\min}$ ) ter izračunali povprečje ( $X_{\text{povp}}$ ).  $X_{\max}$ ,  $X_{\min}$  in  $X_{\text{povp}}$  predstavljajo največjo, najmanjšo in povprečno količino zaužitega PD med tistimi PD, ki vsebujejo zadevni aditiv.

Teoretični največji dnevni vnos aditiva s posameznim prehranskim dopolnilom ( $\text{TMDI}_{\text{PD}}$ ) smo izračunali tako, da smo količino zaužitega prehranskega dopolnila pomnožili z najvišjo dovoljeno vsebnostjo tega aditiva v prehranskem dopolnilu in upoštevali povprečno telesno maso 60 kg (enačba 4).

$$\text{TMDI}_{\text{PD}} [\text{mg/kg t. m./dan}] = \frac{\text{NDV}_n \left[ \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ ali } \frac{\text{mg}}{\text{L}} \right] \times X [\text{g ali mL}]}{1000 \times 60 \text{ kg}}$$

$\text{NDV}_n$  ... numerično določena najvišja dovoljena vsebnost aditiva v živilu (mg/L ali mg/kg)

Enačba 4: Izračun teoretičnega največjega dnevnega vnosa aditiva s posameznim prehranskim dopolnilom ( $\text{TMDI}_{\text{PD}}$ ).

### 3.4. Kritično vrednotenje in predstavitev rezultatov

Pridobljene podatke smo ustrezno statistično ovrednotili in predstavili. Pri interpretaciji rezultatov smo upoštevali vnaprej znane in pri raziskovalnem delu ugotovljene omejitve in predpostavke. Za statistično vrednotenje podatkov smo uporabljali programsko opremo IBM SPSS Statistics.

Poleg metod opisne statistike smo za vrednotenje rezultatov uporabili neparametrične teste (test  $\chi^2$ , Fisherjev natančni test in Wilcoxonov test z vsoto rangov oziroma Mann-Whitney U-test).

## 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 4.1. Opis vzorca prehranskih dopolnil in zdravil

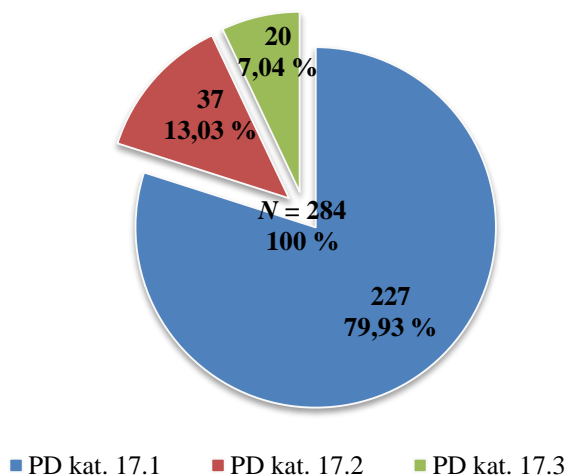
#### 4.1.1. Prehranska dopolnila

Analiziran vzorec PD obsega 284 izdelkov, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem glede starosti oziroma populacijske skupine (najstniki in odrasli). V vzorec smo zajeli vsa tovrstna prehranska dopolnila, katerih prodaja je bila v letu 2015 večja kot 20 kosov, razen 12 izdelkov, ki jih ni bilo več na tržišču ali pa jih do zaključka popisa ni bilo na zalogi v nobeni od lekarniških enot oziroma pri dobavitelju. Posamezna PD v različnih pakiranjih smo obravnavali kot en izdelek.

Izdelke smo razvrstili skladno z Uredbo (ES) št. 1333/2008 (1) v ustrezne kategorije, saj se nabor dovoljenih aditivov za živila, najvišje dovoljene vsebnosti in pogoji njihove uporabe po kategorijah razlikujejo:

- 17.1 – prehranska dopolnila, dobavljena v trdni obliki, vključno s kapsulami in tabletami ter podobnimi oblikami, razen za žvečenje,
- 17.2 – prehranska dopolnila v tekoči obliki,
- 17.3 – prehranska dopolnila v obliki sirupa ali za žvečenje.

Največji delež PD v analiziranem vzorcu z 80 % predstavljajo PD kategorije 17.1, sledijo PD kategorije 17.2 s 13 % in PD kategorije 17.3 s 7 % (slika 5).



Slika 5: Število in delež PD po posameznih kategorijah.

Pri razvrščanju smo upoštevali tudi napotke Služb Evropske komisije (8), po katerih na primer žvečljive kapsule sodijo v kategorijo 17.3, žvečljive tablete pa ne, vendar smo kljub temu naleteli na težave pri razvrščanju PD v tekoči obliki. Napotki posebej ne pojasnjujejo, kaj pomeni ali vključuje »PD, ki se tržijo v obliki sirupa«. V kategorijo 17.3 smo tako poleg izdelkov z jasno označbo »sirup« vključili tudi izdelke, ki jih nosilci živilske dejavnosti kot take niso posebej označili, je pa bilo moč iz drugih označb ali sestave razbrati ali sklepati, da gre za obliko sirupa. Kot sirup smo šteli tudi agavin in glukozni sirup ter izpeljanke kot je »raztopina z agavinim sirupom«, če je bil ta sirup prevladujoča sestavina v izdelku.

Pri pregledu in popisu aditivov iz označbe sestavin PD smo opazili številne pomanjkljivosti in neskladnosti pri označevanju. Zbiranje podatkov za raziskovalno delo je oteževalo predvsem majhnost označb na nekaterih PD, čeprav Uredba (EU) št. 1169/2011 (28) za predstavitev obveznih podatkov na živilih postavlja jasne zahteve glede vidnosti in čitljivosti, med ostalim tudi z opredelitvijo najmanjše dovoljene višine srednjega črkovnega pasa. Kategorije aditivov (funkcijski razredi) večkrat niso bile navedene ali pa niso bile navedene za vse aditive pri posameznem PD. Navedbe kategorij aditivov tudi niso bile vedno terminološko skladne z Uredbo. Podobno velja za poimenovanje aditivov. V nekaj primerih so bile kot aditivi navedene snovi, ki to po Uredbi (ES) št. 1333/2008 (1) niso (na primer saharoza kot sladilo). V enem primeru pa smo med sestavinami odkrili celo konzervans, ki sploh ni odobren za uporabo v živilih (propilparahidroksibenzoat, E 216). Uredba (EU) št. 1169/2011 kot obvezen podatek na označbi živila določa tudi podatek o neto količini živila, ki mora biti pri tekočih proizvodih podan v enotah za merjenje prostornine, pri ostalih pa v enotah za maso. Podatek o neto količini in številu odmernih enot smo za PD v trdni obliki (razen pri večodmernih praških ali zrnih) potrebovali za izračun količine zaužitega PD z največjim priporočenim dnevni odmerkom (enačba 3). V večini primerov je bil podatek o neto količini naveden, čeprav večkrat ne popolnoma v skladu zakonodajnimi zahtevami, razen pri 6 izdelkih. Pri dveh od teh smo maso tablete razbrali iz ostalih označb izdelka. Podatek o številu odmernih enot pri PD ni obvezen podatek. Z zakonodajnega vidika tudi ne nadomešča obvezne navedbe neto količine, čeprav je ta podatek za uporabnika bistveno bolj informativen kot podatek o neto količini PD. Med pregledanimi PD samo 1 izdelek ni imel navedenega podatka o številu odmernih enot.

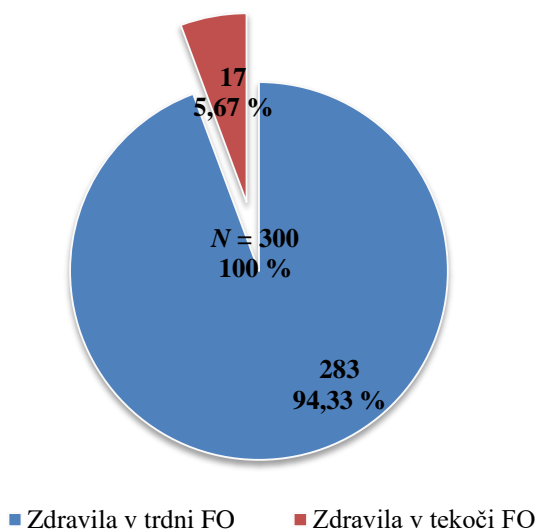
Povprečna, najmanjša in največja količina prehranskega dopolnila, zaužita z največjim priporočenim dnevnim odmerkom, ter središčna vrednost (mediana) so za posamezne kategorije PD zbrane v preglednici I.

Preglednica I: Povprečna, najmanjša in največja količina PD zaužita z največjim priporočenim dnevnim odmerkom ter središčna vrednost.

	Kategorija 17.1 (N = 223)	Kategorija 17.2 (N = 37)	Kategorija 17.3 (N = 19)
Povprečna količina (PPD)	3,14 g	12,5 mL	21,9 mL (g)
Najmanjša količina	0,12 g	0,15 mL	2,5 mL (g)
Največja količina	45 g	75 mL	80 mL (g)
Središčna vrednost	1,43 g	8,0 mL	9,0 mL (g)

#### 4.1.2. Zdravila

Velikost vzorca zdravil na recept za peroralno uporabo približno ustreza velikosti vzorca PD, pri čemer pa ta vzorec predstavlja bistveno manjši delež nabora izdelkov, kot pri PD. Pri naboru ZD med prvimi 300 zdravili po številu postavk na računih ni bilo nobenega, ki bi bil namenjen izključno otrokom. Tudi pri zdravilih smo različna pakiranja obravnavali kot en izdelek. Velika večina zdravil (94 %) je bila v trdnih farmacevtskih oblikah (slika 6).



Slika 6: Število in delež ZD v trdnih in tekočih farmacevtskih oblikah (FO).

## 4.2. Prisotnost aditivov z numerično določeno najvišjo dovoljeno vsebnostjo v prehranskih dopolnilih

Po Uredbi (ES) št. 1333/2008 (1) je najvišja dovoljena vsebnost aditiva za živila podana bodisi opisno (*quantum satis*) bodisi numerično (NDV<sub>n</sub>). Ne glede na to, bi morali nosilci živilske dejavnosti v proizvodnji živil aditive uporabljati v najmanjši količini, ki je potrebna za doseg želenega učinka. Najvišja dovoljena vsebnost se nanaša na vsebnost aditiva v živilu, kot je na voljo potrošniku na trgu. Izjema k temu pravilu so posušena ali zgoščena živila, ki jih je treba pred uporabo pripraviti. V teh primerih se nanaša na pripravljeno živilo v skladu z navodili na označbi, upošteva najmanjši faktor razredčenja.

Delitev aditivov za živila zgolj na podlagi načina podajanja najvišje dovoljene vsebnosti na varne in potencialno nevarne bi bila zelo groba. Dejstvo, da je za aditiv določena NDV<sub>n</sub>, še ne pomeni, da raba aditiva skladno z omejitvami vzbuja skrb glede varnosti, oziroma da je zanj določen ADI. Primer takšnega aditiva je polivinilalkohol-polietilenglikol-graftkopolimer (E 1209), ki ga je Komisija nedavno odobrila za uporabo v PD kategorije 17.1 (31). Najvišja dovoljena vsebnost za zadevni aditiv pri teh PD je 100000 mg/kg. E 1209, ki se kot pomožna snov že dalj časa uporablja za filmsko oblaganje zdravil, se hitro topi v kislih, nevtralnih in bazičnih vodnih medijih. Uporablja se za zaščito pred neprijetnim okusom in/ali vonjem, za zaščito občutljivih sestavin oziroma učinkovin ter za izboljšanje videza trdnih (farmacevtskih) oblik. Poleg tega omogoča, da tableto ali kapsulo lažje pogoltne (31). EFSA je v oceni tveganja v zvezi s predlagano uporabo E 1209 pri PD (32) zapisala, da na podlagi zanemarljive absorpcije, odsotnosti genotoksičnega potenciala in dejstva, da v študijah za ugotavljanje subkronične in reproduktivne toksičnosti pri najvišjih uporabljenih odmerkih ni bilo opaženih učinkov, uporaba tega aditiva v predlagani količini ne predstavlja skrbi glede varnosti. EFSA v takšnih primerih numerične vrednosti sprejemljivega dnevnega vnosa ne določi (33).

### 4.2.1. Barvila

Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) barvila opredeljuje kot »snovi, ki dodajo ali obnovijo barvo živila ter vsebujejo naravne sestavine živil in so naravnega izvora ter ki se običajno kot take ne zaužijejo kot živilo in se običajno ne uporabljajo kot tipične sestavine živil. Barvila v smislu te uredbe so pripravki iz živil ter druge uporabne snovi naravnega izvora,

pridobljene s fizično in/ali kemično ekstrakcijo, pri čemer gre za selektivno ekstrakcijo pigmentov, povezanih s hranilnimi ali aromatskimi sestavinami».

Takšna opredelitev barvil kot enega izmed funkcijskih razredov aditivov za živila napeljuje na zaključek, da so barvila po tej uredbi samo snovi oziroma pripravki naravnega izvora. To seveda ni res, saj med barvila sodijo tudi številne obarvane snovi sinteznega ali polysinteznega izvora. Bolj jasna je opredelitev barvil v angleški različici uredbe (34), ki se glasi: »colours are substances which add or restore colour in a food, and include natural constituents of foods and natural sources which are normally not consumed as foods as such and not normally used as characteristic ingredients of food. Preparations obtained from foods and other edible natural source materials obtained by physical and/or chemical extraction resulting in a selective extraction of the pigments relative to the nutritive or aromatic constituents are colours within the meaning of this Regulation«. Če nekoliko poenostavimo, so barvila tudi, ne pa izključno, snovi oziroma pripravki, ki dodajo ali obnovijo barvo živila, in so bodisi naravne sestavine živil, pridobljene z različnimi postopki ekstrakcije, bodisi snovi, pridobljene iz drugih naravnih virov, ki niso živila ali običajne sestavine živil. Primer takšnih barvil so izvleček paprike (E 160c), rastlinsko oglje (E 153) in likopen (E 160d). Izvleček paprike pridobivajo z ekstrakcijo vlaken zmlete paprike s semeni ali brez njih (*Capsicum annuum* L.). Glavni barvili sta kapsantin in kapsorubin, izvleček pa lahko v manjših količinah vsebuje tudi več drugih barvil (4). Rastlinsko oglje pridobivajo s karbonizacijo rastlinskega materiala, kot so les, celulozni ostanki, kokosova in druge lupine, šota in podobno, likopen pa z ekstrakcijo iz rdečih paradiznikov (*Lycopersicon esculentum* L.) ali gliv *Blakeslea trispora*. Tudi v tem primeru izvlečki vsebujejo manjše količine drugih karotenoidov (4). Likopen pridobivajo tudi sintezno, tako kot številna druga barvila. Med sintezniimi barvili so največja skupina azo barvila, ki v naravi niso prisotna. Skupno tem barvilom je, da vsebujejo eno ali več azo skupin (-N=N-), ki običajno povezuje dva aromatska sistema (35). Kot ugotavlja EFSA (36), sintezna azo barvila predstavljajo približno 70 % vseh barvil, ki jih uporablja živilska industrija. Pogosteje uporabljajo rumena in rdeča azo barvila, redkeje modra ali rjava.

Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) v vseh treh kategorijah PD poleg uporabe barvil skupine II, ki so odobrena z vsebnostjo *quantum satis*, dovoljuje uporabo barvil skupine III (barvila s kombiniranimi mejnimi vrednostmi) ter naslednjih barvil: kinolinsko rumeno (E 104), sončno rumeno FCF/oranžno rumeno S (E 110), rdeče 4R oziroma košenil rdeče A (E 124)

in likopen (E 160d). E-številke barvil skupine III so v preglednici II zapisane s krepkim tiskom.

Od skupno 17 dovoljenih barvil z NDV<sub>n</sub> je bilo v pregledanem vzorcu PD prisotnih le 6 barvil (preglednica II). Število PD, ki ta barvila vsebujejo, je zelo majhno. Za barvila E 100 (kurkumin), E 124 (rdeče 4R, košenil rdeče A), E 129 (alura rdeče AC) in E 133 (briljantno modro FCF) smo med vsemi pregledanimi PD našli le po eno, ki je vsebovalo zadevno barvilo. E 132 (indigotin, indigo karmin) so vsebovala 4 PD, kar predstavlja 1,4 % vseh PD. Največ PD pa je vsebovalo E 120 (košenilja, karminska kislina, karmini). Takšnih PD je bilo 6, kar pomeni 2,1 % vseh PD.

E 100 in E 120 sta barvili naravnega izvora. Oranžno rumeno barvilo kurkumin pridobivajo z ekstrakcijo korenike kurkume *Curcuma longa* L. Izvleček, očiščen s kristalizacijo, vsebuje pretežno kurkumin in dva njegova dezmetoksi derivata (4). EFSA je ponovno presojo varnosti kurkumina izvedla v letu 2010. Na podlagi razpoložljivih podatkov je glede sprejemljivega dnevnega vnosa zaključila, da vrednost ADI ostaja 3 mg/kg t.m./dan (37). Z oznako E 120 Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) označuje košeniljo, karminsko kislino in karmine. Košenilja kot taka se sicer ne uporablja kot aditiv, saj izraz označuje zmlete posušene primerke samic insekta *Dactylopius coccus*. Uporabljajo se izvlečki košenilje, iz katerih pridobivajo tudi karminsko kislino in karmine. Karmini so aluminijevi laki karminske kisline, ki se tvorijo pri molarnem razmerju aluminijevega oksida in karminske kisline 1 : 2 (4). EFSA je v lani objavljenem znanstvenem mnenju o ponovni presoji rdečega barvila E 120 (38) med ostalim izpostavila tveganje v zvezi z alergijskimi reakcijami, verjetno na račun beljakovinskih ostankov iz insektov v izvlečkih košenilje in karminov. Ti lahko pri občutljivih posameznikih sprožijo hude akutne in kronične alergijske reakcije. Ker mejnega odmerka, ki sproži alergijsko reakcijo, ni moč določiti, EFSA priporoča, da se vsebnost alergenov v barvilu zniža z dodatnimi postopki čiščenja v proizvodnji. Vrednosti ADI, ki jo je leta 1983 določil SCF, EFSA ni spremenila. Zaključila je, da na podlagi razpoložljivih podatkov vrednosti ADI ne more revidirati, je pa opozorila, da se vrednost 5 mg/kg t.m./dan nanaša le na izvlečke košenilje in karmine, ne pa na samo karminsko kislino. Te je v karminih približno 50 % (38).

Preglednica II: Prisotnost barvil z NDV<sub>n</sub> v pregledanem vzorcu prehranskih dopolnil (E-številke barvil skupine III so zapisane s krepkim tiskom).

E-številka in ime barvila		Dovoljen aditiv v kategoriji			Število in delež prehranskih dopolnil, ki vsebujejo zadevno barvilo			
		17.1	17.2	17.3	17.1 (N=227)	17.2. (N=37)	17.3 (N=20)	skupaj (N=284)
<b>E 100</b>	kurkumin	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5,00 %)	1 (0,35 %)
<b>E 102</b>	tartrazin	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 104	kinolinsko rumeno	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 110	sončno rumeno FCF/ oranžno rumeno S	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>E 120</b>	košenilja, karminska kislina, karmini	da	da	da	3 (1,32 %)	1 (2,70 %)	2 (10,0 %)	6 (2,11 %)
<b>E 122</b>	azorubin, karmoizin	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 124	rdeče 4R, košenil rdeče A	da	da	da	1 (0,44 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,35 %)
<b>E 129</b>	alura rdeče AC	da	da	da	1 (0,44 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,35 %)
<b>E 131</b>	patentno modro V	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>E 132</b>	indigotin, indigo karmin	da	da	da	4 (1,76 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (1,41 %)
<b>E 133</b>	briljantno modro FCF	da	da	da	1 (0,44 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,35 %)
<b>E 142</b>	zeleno S	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>E 151</b>	briljantno črno PN	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>E 155</b>	rjavo HT	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 160d	likopen	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>E 160e</b>	beta-apo-8'-karotenal (C30)	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>E 161b</b>	lutein	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)



Ostala štiri barvila, prisotna v pregledanem vzorcu PD, so sinteznega izvora. To velja tudi za temno modro barvilo indigo karmin (E 132), ki ga pridobivajo s sulfoniranjem indiga. Le-tega danes pridobivajo predvsem sintezno (35). E 133 (briljantno modro FCF) po kemijski strukturi spada med triarilmetanska barvila, E 124 (rdeče 4R, košenil rdeče A) in E 129 (alura rdeče AC) pa sta azo barvili. Slednji spadata med tako imenovana southamptonska barvila, poimenovana po odmevni študiji, ki so jo raziskovalci univerze v Southamptonu objavili leta 2007 (McCann *et al.* (39)). V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji so proučevali vpliv dveh različnih zmesi štirih sinteznih barvil z natrijevim benzoatom na aktivnost in pozornost otrok. Pet od šestih barvil, ki so jih uporabili v eni in/ali drugi zmesi, je bilo azo barvilo; poleg E 124 in E 129 so uporabili še tartrazin (E 102), sončno rumeno FCF/oranžno rumeno S (E 110) in karmoizin (E 122). Šesto barvilo je bilo kinolinsko rumeno (E 104). V študijo sta bili vključeni dve skupini otrok; 153 otrok, starih 3 leta, in 144 otrok, starih 8 ali 9 let. Otroci, zdravljeni zaradi motnje pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo, v študijo niso bili vključeni. Kot glavno mero izida študije so uporabili zbirni rezultat (global hyperactivity aggregate, GHA), ki so ga izračunali na podlagi vrednotenja ustreznih vprašalnikov oziroma lestvic, s katerimi so starši, učitelji in usposobljeni opazovalci tedensko ocenjevali vedenje otrok v luči znakov motnje pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo. Pri starejši skupini otrok so upoštevali še rezultate računalniško izvedenega testa pozornosti (Conners continuous performance test II). Raziskovalci so na podlagi rezultatov, opaženih pri obeh skupinah vključenih otrok, zaključili, da umetna barvila in/ali natrijev benzoat v prehrani zvečajo hiperaktivnost otrok v splošni populaciji.

EFSA (40) je leta 2008 analizirala izvirne podatke southamptonske študije z uporabo drugačnega statističnega modela in pristopa ter zaključila, da študija daje le omejene dokaze, da sta zmesi sinteznih barvil in natrijevega benzoata imeli majhen in statistično značilen vpliv na aktivnost in pozornost otrok, pri čemer učinek ni bil statistično značilen za obe zmesi pri obeh starostnih skupinah otrok. Ugotovitve so tako lahko pomembne le za določene posameznike v populaciji, ki izkazujejo občutljivost na barvila ali aditive v živilih na splošno, in ne za celotno populacijo. Ob tem je EFSA opozorila tudi na številne negotovosti, ki izhajajo iz študije: omejena stalnost oziroma ujemanje rezultatov glede na starost in spol otrok, preizkušano zmes in vrsto ocenjevalca (starš, učitelj, neodvisni opazovalec), neznan klinični pomen novega parametra GHA in neznan pomen

ugotovljenih majhnih sprememb aktivnosti in pozornosti otrok pri opravljanju šolskih obveznosti in drugih intelektualnih nalog, pomanjkanje informacij o odnosu med odmerkom in učinkom ter odsotnost biološko verjetnega mehanizma vpliva aditivov na vedenjske značilnosti. Pomanjkljivost je tudi ta, da študija ni bila načrtovana tako, da bi bilo moč ugotoviti vpliv posameznega aditiva. Na podlagi teže dokazov in znatnih negotovosti je EFSA zaključila, da ugotovitve študije ne morejo biti podlaga za spremembo sprejemljivega dnevnega vnosa zadevnih barvil ali natrijevega benzoata. Je pa Evropska komisija odločila, da je treba pri označevanju živil, ki ta barvila vsebujejo, navesti posebno opozorilo (35). Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) tako v Prilogi V podaja seznam teh barvil in določa, da mora imenu ali E-številki barvila slediti navedba »lahko škodljivo vpliva na aktivnost in pozornost otrok«.

Nekaterim sinteznim barvilom pripisujejo, da povzročajo preobčutljivostne reakcije ali druge neželene učinke. Prva poročila o neželenih učinkih tartrazina (E 102) so bila objavljena pred več kot 50 leti. Od takrat so objavili številna poročila o primerih preobčutljivosti, ki so sprožala zahteve po prenehanju uporabe tega barvila, vendar EFSA ugotavlja, da večina objav oziroma študij ni bila slepih in ustrezno nadzorovanih ter da so bile izvedene brez ustreznega podaljšanega spremljanja učinkov izključitvene diete, zato tudi ni povsem jasno, ali so neželeni učinki dejansko posledica zaužitja tartrazina (35, 36). EFSA v mnenju glede azo barvil (36) opozarja na premajhno število velikih, dobro nadzorovanih intervencijskih študij, ki bi temeljile na dvojno slepih, s placebom kontroliranih obremenitvenih testih s hrano. Poleg tega je bila večina študij za ugotavljanje pojavnosti intolerance za azo barvila izvedena na izbranih bolnikih s preobčutljivostnimi reakcijami v bolnišničnem okolju. Podatkov o razširjenosti intolerance za posamezno azo barvilo v splošni populaciji ni.

EFSA ugotavlja, da je primerov preobčutljivostnih reakcij za tartrazin in rdeče 4R pri dvojno slepih, s placebom kontroliranimi obremenitvenimi testi s hrano samo nekaj, in da je to število še manjše v primeru barvil sončno rumeno FCF in amarant. Preobčutljivostne reakcije na tartrazin so se pojavile pri odmerkih znotraj sprejemljivega dnevnega vnosa, za rdeče 4R pa so provokacijski odmerki v dveh dokumentiranih primerih intolerance ustrezali 4- do 10-kratniku ADI. Podatkov glede ostalih azo barvil, ki jih je obravnavala EFSA, ni, kar je lahko posledica premajhne ozaveščenosti glede barvil kot možnem vzroku intolerance in posledičnem premajhnem poročanju (35, 36).

#### 4.2.2. Sladila

Oprelitev sladil v Prilogi I k Uredbi (ES) št. 1333/2008 (1) je preprosta in jasna: »sladila so snovi, ki se uporabljajo za sladkanje živil ali kot namizna sladila«.

Trenutno zakonodaja v vseh treh kategorijah PD dovoljuje uporabo 10 sladil z NDV<sub>n</sub>, prehranska dopolnila kategorije 17.3 pa lahko vsebujejo še taumatin (E 957). Taumatin je naravno sladilo, ki ga pridobivajo z vodno ekstrakcijo iz lupin sadežev afriške rastline *Thaumatococcus daniellii* (Benth) in je sestavljen pretežno iz beljakovin taumatin I in taumatin II. Uporablja se kot sladilo in ojačevalec arome (41). V pregledanem vzorcu taumatina ni vsebovalo nobeno PD, smo pa ugotovili prisotnost 7 drugih sladil (preglednica III). Število PD, ki so vsebovala posamezno sladilo, je sicer bilo nekoliko večje kot pri barvilih, vendar še vedno zelo majhno. Največ izdelkov je vsebovalo sukralozo (E 955), ki je bila prisotna v 11 PD, vendar ti izdelki predstavljajo manj kot 4 % vseh PD. Približno 3 % PD je vsebovalo saharin ali njegove soli (E 954). Enako velja za ciklamno kislino in njene soli (E 952). Od ostalih sladil so izdelki vsebovali še aspartam (E 951), acesulfam K (E 950), steviol glikozide (E 960) in neohesperidin DC (E 959). Večina PD, ki so vsebovala katero od sladil, je sodila v kategorijo 17.1. Pri PD v trdni obliki sladil praviloma ne uporabljajo za nadomeščanje sladkorjev, da bi zmanjšali energijsko vrednost PD, ampak zaradi izboljšanja okusa.

Vsa sladila ki smo jih našli v vzorcu PD, so v Evropi v uporabi že vrsto let, razen sladila E 960 (steviol glikozidi). Uporabo steviol glikozidov v nekaterih kategorijah živil, med njimi tudi v vseh treh kategorijah PD, je Evropska komisija prvič odobrila šele konec leta 2011 (42). Steviol glikozide pridobivajo z vodno ekstrakcijo listov rastline *Stevia rebaudiana* Bertoni. Primarni izvleček predhodno prečistijo z uporabo ionske kromatografije. Končni produkt, ki mora vsebovati pretežno steviozid in/ali rebaudiozid A, pridobijo z rekristalizacijo steviol glikozidov iz metanola ali etanola (4). Steviozid je kot morebitno sladilo SCF ocenil že leta 1984 in nato še leta 1989 in 1999 ter zaključil, da je zaradi nezadostnih podatkov za ustrezno oceno varnosti, uporaba steviozida s toksikološkega vidika nesprejemljiva. Med številnimi pomisleki glede varnosti je SCF izpostavil tudi genotoksičnost in razvojno toksičnost aglikona – steviola. EFSA je v mnenju (43), ki ga je leta 2010 podala na podlagi vloge treh predlagateljev za odobritev steviol glikozidov kot sladilo v nekaterih kategorijah živil, potrdila, da so steviol in

nekateri njegovi oksidirani derivati oziroma metaboliti genotoksični v pogojih *in vitro*, ne pa tudi *in vivo*.

Preglednica III: Prisotnost sladil z NDV<sub>n</sub> v pregledanem vzorcu prehranskih dopolnil.

E-številka in ime sladila		Dovoljen aditiv v kategoriji			Število in delež prehranskih dopolnil, ki vsebujejo zadevno sladilo			
		17.1	17.2	17.3	17.1 (N=227)	17.2. (N=37)	17.3 (N=20)	skupaj (N=284)
E 950	acesulfam K	da	da	da	6 (2,64 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (2,11 %)
E 951	aspartam	da	da	da	7 (3,08 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (2,46 %)
E 952	ciklamna kislina in njene Na in Ca soli	da	da	da	8 (3,52 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (2,82 %)
E 954	saharin ter njegove Na, K in Ca soli	da	da	da	8 (3,52 %)	1 (2,70 %)	0 (0 %)	9 (3,17 %)
E 955	sukraloza	da	da	da	10 (4,41 %)	0 (0 %)	1 (5,00 %)	11 (3,87 %)
E 957	taumatin	ne	ne	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 959	neohesperidin DC	da	da	da	0 (0 %)	1 (2,70 %)	0 (0 %)	1 (0,35 %)
E 960	steviol glikozidi	da	da	da	2 (0,88 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,70 %)
E 961	neotam	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 962	sol aspartam-acesulfama	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 969	advantam	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

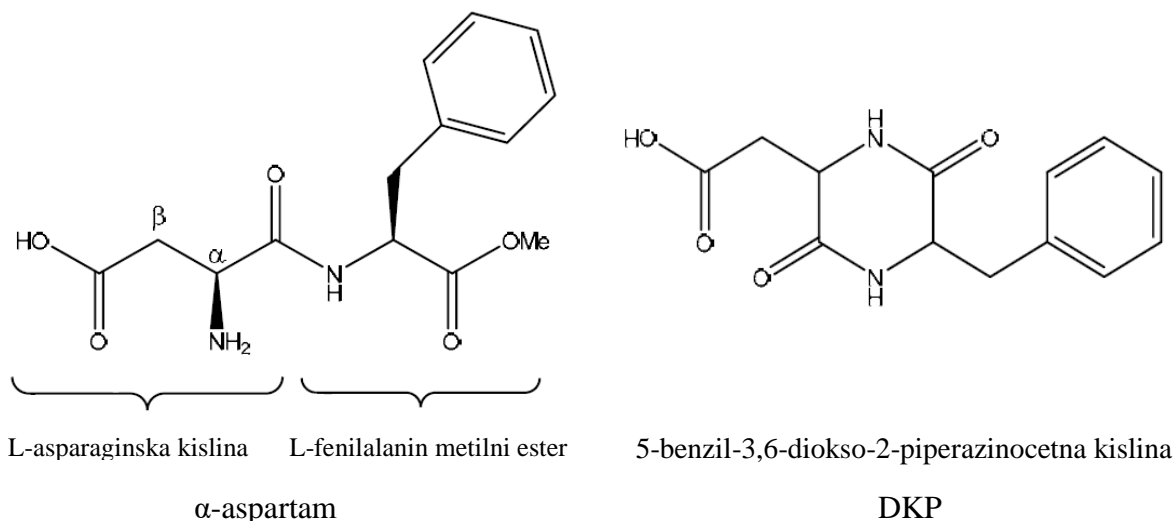
Steviol glikozidi se sicer slabo absorbirajo iz prebavnega trakta, se pa v veliki meri absorbira steviol, ki nastane po hidrolizi glikozidov v kolonu zaradi črevesnih bakterij. V jetrih poteče konjugacija z glukuronsko kislino. Nastali steviol glukuronid se pri človeku izloči z urinom. V urinu niso uspeli dokazati nobenega drugega derivata. Glede na to, da v sistemski cirkulaciji ni prostega steviola, oziroma da je v najslabšem primeru njegova koncentracija zanemarljivo majhna, in ker tudi študije na miših, podganah in hrčkih

potrjujejo, da se genotoksičen potencial steviola pri odmerkih do 8000 mg/kg telesne mase *in vivo* ni izrazil, mnenje EFSA glede steviol glikozidov ni bilo odklonilno. Pri tem je EFSA upoštevala tudi, da steviozid in rebaudiozid A nista genotoksična ne v pogojih *in vitro* in ne *in vivo* (43).

Na podlagi podatkov o stabilnosti, razgradnih produktih, metabolizmu in toksikološkem profilu je EFSA določila, da sprejemljiv dnevni vnos steviol glikozidov, izražen kot ekvivalenti steviola, znaša 4 mg/kg t.m./dan (43).

Ostalih sladil, ki so bila prisotna v pregledanih PD, EFSA še ni ponovno ocenila. V skladu s programom ponovne ocene varnosti aditivov, ki so bili v EU odobreni pred 20. januarjem 2009, bodo sladila ocenjena najpozneje, do konca leta 2020. Ob sprejetju Uredbe Komisije (EU) št. 257/2010 o določitvi programa za ponovno oceno odobrenih aditivov za živila so namreč sladila imela najnovejše ocene (15). Izjema je sladilo aspartam, ki ga je EFSA v luči novih znanstvenih spoznanj in podatkov od svoje ustanovitve že večkrat obravnavala, vendar vsakič zaključila, da ocene varnosti ali vrednosti ADI ni treba spremeniti. Kljub temu je Evropska komisija zaradi številnih pomislekov in vprašanj glede varnosti, tudi med poslanci Evropskega parlamenta, konec leta 2011 pozvala Agencijo, da aspartam obravnava prednostno. Pristojni znanstveni odbor (ANS) je pripravil znanstveno mnenje, ki ga je EFSA dala v javno razpravo. Končno mnenje (44) je bilo objavljeno konec leta 2013. V zelo obsežnem dokumentu je EFSA obravnavala varnost tako posameznih produktov hidrolize aspartama v prebavilih kot tudi dveh pomembnih razgradnih produktov oziroma nečistot v sladilu:  $\beta$ -aspartam in 5-benzil-3,6-dioksa-2-piperazinocetna kislina, na kratko poimenovan samo diketopiperazin – DKP. Aspartam je dipeptid, sestavljen iz metilnega estra L-fenilalanina in L-asparaginske kisline (slika 7). Po zaužitju v prebavnem traktu hitro in popolnoma hidrolizira, pri čemer nastane metanol, asparaginska kislina in fenilalanin. Aspartam ima aminske skupine na mestu  $\alpha$  glede na ogljikov atom peptidne vezi, njegov nesladek izomer pa na mestu  $\beta$ . DKP (slika 7) nastane iz aspartama pri intramolekularni reakciji primarne aminske skupine z metilnim estrom, pri čemer se sprosti metanol.

EFSA tveganj v zvezi z varnostjo aspartama ni potrdila. Po njenem mnenju razpoložljivi podatki ne vzbujajo skrbi glede genotoksičnosti aspartama. Študije ne kažejo, da bi bila njegova uporaba povezana z večjim tveganjem za pojav možganskih tumorjev, levkemije in drugih oblik raka ali s tveganjem za prezgodnji porod pri nosečnicah. EFSA tudi meni,



Slika 7: Strukturna formula  $\alpha$ -aspartama (E 951) in njegovega razgradnega produkta DKP (prirejeno po (44)).

da ni prepričljivih dokazov, da bi aspartam povzročal glavobol ter da ni dokazov, da bi povzročal epileptične napade. Po razpoložljivih podatkih tudi ni moč zaključiti, da bi raba aspartama vplivala na kognitivne funkcije ali da bi bila povezana z alergijskimi reakcijami. Po podrobni in strukturirani analizi razpoložljivih podatkov je EFSA tudi tokrat zaključila, da raba aspartama v živilih ne predstavlja tveganj za zdravje ljudi v predpisanih mejah uporabe in da je prehranska izpostavljenost aspartamu in njegovemu razgradnemu produktu DKP manjša, kot je ustrezen sprejemljiv dnevni vnos za eno oziroma drugo snov. Vrednost ADI za aspartam (40 mg/kg t.m./dan) EFSA ni spremenila. Opozorila pa je, da velja za splošno populacijo, vključno z dojenčki, otroci in nosečnicami, ne pa za bolnike s fenilketonurijo. Ti morajo vnos fenilalanina popolnoma nadzorovati, zato zakonodaja (28) določa, da morajo biti živila, ki vsebujejo aspartam ali sol aspartama-acesulfama, označena z opozorilom, da je aspartam vir fenilalanina (44, 45).

#### 4.2.3. Konzervansi, antioksidanti in ostali aditivi

Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) konzervanse opredeljuje kot »snovi, ki podaljšajo rok uporabnosti živil tako, da jih ščitijo pred kvarjenjem, ki ga povzročajo mikroorganizmi, in/ali jih ščitijo pred razvojem patogenih mikroorganizmov«. Za antioksidante pa določa, da so to »snovi, ki podaljšajo rok uporabnosti živil tako, da jih ščitijo pred kvarjenjem, ki ga povzroča oksidacija, kot sta žarkost maščob in sprememba barve«.

Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) aditivov, razen barvil in sladil, ne razvršča na podlagi tehnološke vloge, ki jo aditiv lahko ima v živilu, zato smo si seznam konzervansov in antioksidantov, ki smo ga potrebovali tudi za nadaljnje delo, sestavili sami. Codex Alimentarius v smernicah CAC/GL 36-1989 (6) za vsak aditiv navaja eno ali več tehnoloških vlog, ki jo aditiv ima, ter ustrezne funkcijske razrede. Podoben seznam je tudi v Formulariumu Slovenicum (FS 3.0). Seznama nista popolnoma skladna, saj ima lahko aditiv v živilu različne tehnološke vloge, zato smo kot konzervans oziroma antioksidant šteli vsak aditiv, ki ga je kot takega navajal vsaj en vir.

Pri PD kategoriji 17.1 in 17.2 se kot konzervans lahko uporabljajo samo sorbinska kislina (E 200) in njena kalijeva (E 202) ali kalcijeva sol (E 203) ter benzojska kislina in njena natrijeva, kalijeva in kalcijeva sol (E 210–213). Ti aditivi so lahko PD dodani posamezno ali v kombinaciji. NDV, ki je določena v uredbi, velja za vsoto uporabljenih aditivov, pri čemer je vsebnost posameznega aditiva preračunana na vsebnost proste kisline. V kategoriji 17.3 konzervansi niso dovoljeni (preglednica IV).

Preglednica IV: Prisotnost konzervansov z NDV<sub>n</sub> v pregledanem vzorcu prehranskih dopolnil.

E-številka in ime konzervansa		Dovoljen aditiv v kategoriji			Število in delež prehranskih dopolnil, ki vsebujejo zadeven konzervans			
		17.1	17.2	17.3	17.1 (N=227)	17.2 (N=37)	17.3 (N=20)	skupaj (N=284)
E 200	sorbinska kislina	da*	da	ne	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 202	kalijev sorbat	da*	da	ne	0 (0 %)	10 (27,0 %)	4 (20,0 %)	14 (4,93 %)
E 203	kalcijev sorbat	da*	da	ne	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 210	benzojska kislina	da*	da	ne	0 (0 %)	1 (2,70 %)	0 (0 %)	1 (0,35 %)
E 211	natrijev benzoat	da*	da	ne	0 (0 %)	4 (10,8 %)	1 (5,00 %)	5 (1,76 %)
E 212	kalijev benzoat	da*	da	ne	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 213	kalcijev benzoat	da*	da	ne	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

\* samo če se dobavlja v suhi obliki in vsebuje pripravke vitamina A ter kombinacij vitaminov A in D

Največ izdelkov (štirinajst) je vsebovalo kalijev sorbat; delež teh izdelkov predstavlja manj kot 5 % vseh PD (preglednica IV). Na drugem mestu je natrijev benzoat, ki smo ga našli v petih izdelkih, benzojsko kislino pa je vseboval samo en izdelek. Vsi izdelki s konzervansi so sodili v kategoriji 17.2 in 17.3. Dopuščamo možnost, da kriteriji, ki smo jih uporabili zaradi nejasnega označevanja PD, niso ustrezni, in bi izdelki morali biti razvrščeni v kategorijo 17.2, vendar s tem ne moremo pojasniti vseh primerov. Najmanj za eno od teh PD lahko z gotovostjo trdimo, da sodi v kategorijo 17.3, saj je jasno in nedvoumno označeno kot »sirup«, poleg tega pa je med sestavinami na prvem mestu navedena saharoza, kar pomeni, da je v izdelku največ.

Relativno visok delež, ki ga predstavljajo PD s kalijevim sorbatom glede na število PD kategorije 17.2 oziroma 17.3, pomeni, da je relativno visok delež PD v tekoči obliki konzerviran, z vidika vnosa konzervansov s PD nasploh pa temu ne pripisujemo posebnega pomena, saj je delež PD kategorije 17.2 in 17.3 v celokupnem številu PD relativno majhen (slika 5).

EFSA je lani opravila ponovno oceno varnosti sorbinske kisline in obeh odobrenih soli (46) ter začasno znižala vrednost ADI iz 25 na 3 mg/kg t.m./dan. Vrednost 25 mg/kg t.m./dan je za celotno skupino, vključno z natrijevim sorbatom, pred desetletji določila JECFA. Leta 1996 je SCF to vrednost potrdil, vendar v skupino, na katero se nanaša, ni vključil natrijevega sorbata zaradi njegove genotoksičnosti. Upošteva je genotoksičnost natrijevega sorbata je EFSA iz skupine izključila tudi kalcijev sorbat, saj za njega ni na voljo toksikoloških študij. Vrednost ADI za sorbinsko kislino in njeno kalijevo sol je EFSA začasno znižala na podlagi novejših podatkov o reproduktivni in razvojni toksičnosti (46).

EFSA je letos zaključila tudi oceno varnosti benzojske kisline in njenih soli (47). Vrednosti ADI (5 mg/kg t.m./dan) ni spremenila, je pa v mnenju opozorila na možnost, da benzojska kislina ali njene soli zvečajo preobčutljivost in/ali povzročijo kožne reakcije pri občutljivih posameznikih. Poleg tega so opazili, da je pri občutljivih posameznikih prišlo do anafilaktične reakcije in urtikarije tudi, če je bila izpostavljenost manjša, kot je sprejemljiv dnevni vnos. Številne študije kažejo, da so lahko podskupine bolnikov z atopijskim dermatitisom, pruritusom, urtikarijo ali trajnim rinitisom intolerantni celo na zelo majhne odmerke (47).



Od sedmih dovoljenih antioksidantov smo v pregledanem vzorcu ugotovili prisotnost samo dveh pri skupno treh PD (preglednica V). Dve PD sta vsebovali butilhidroksitoluen (E 321), eno pa izvleček rožmarina (E 392).

Preglednica V: Prisotnost antioksidantov z NDV<sub>n</sub> v pregledanem vzorcu prehranskih dopolnil.

E-številka in ime antioksidanta		Dovoljen aditiv v kategoriji			Število in delež prehranskih dopolnil, ki vsebujejo zadeven antioksidant			
		17.1	17.2	17.3	17.1 (N=227)	17.2. (N=37)	17.3 (N=20)	skupaj (N=284)
E 310	propilgalat	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 311	oktilgalat	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 312	dodecylgalat	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 319	terc-butilhidrokinon (TBHQ)	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 320	butilhidroksianizol (BHA)	da	da	da	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
E 321	butilhidroksitoluen (BHT)	da	da	da	2 (0,88 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,70 %)
E 392	izvlečki rožmarina	da	da	da	1 (0,44 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,35 %)

Butilhidroksitoluen je sintezni antioksidant, za katerega je EFSA pri ponovni oceni varnosti leta 2012 (48) zvišala vrednost ADI iz 0,05 na 0,25 mg/kg t.m./dan. S tem se je vrednost ADI približala vrednosti, ki jo je določila tudi JECFA na podlagi študij, ki jih SCF pri določitvi vrednosti ADI leta 1987 ni imel na voljo.

Naravni antioksidant E 392 pridobivajo z ekstrakcijo listov rožmarina (*Rosmarinus officinalis*). Izvlečke, ki jih pridobijo z uporabo sistema topil, odobrenega za živila, je mogoče razdišaviti in razbarvati ter standardizirati. Izvlečki rožmarina vsebujejo več sestavin z dokazanim antioksidativnim delovanjem. Te sestavine spadajo zlasti v razred fenolnih kislin, flavonoidov in diterpenoidov. Referenčni antioksidativni spojini sta

karnozolna kislina in karnozol, ki morata v izvlečku rožmarina predstavljati najmanj 90 % vseh fenolnih diterpenov (4).

EFSA je izvlečke rožmarina kot aditiv za živila nazadnje presojala leta 2008 (49). Numerične vrednosti ADI EFSA takrat ni mogla določiti zaradi pomanjkanja toksikoloških podatkov (predvsem glede reproduktivne in kronične toksičnosti). Na podlagi obstoječih podatkov je zaključila, da je meja varnosti glede na vrednost NOAEL pri predlaganih mejah uporabe dovolj visoka, da prehranski vnos ne sproža pomislekov glede varnosti.

Od ostalih aditivov z NDV<sub>n</sub> so PD vsebovala samo naslednje: zamrežena natrijeva karboksimetilceluloza (E 468), dimetilpolisiloksan (E 900), karnauba vosek (E 903) in polietilenglikol (E 1521). Teh aditivov v oceno vnosa nismo vključili, ker njihova raba v skladu z zakonodajnimi omejitvami pri živilih ne predstavlja tveganja za zdravje, oziroma ker EFSA njihove varnosti še ni ponovno ocenila, njihova prisotnost v pregledanem vzorcu pa je majhna in ne odstopa od prisotnosti ostalih aditivov z NDV<sub>n</sub>.

Natrijevo karboksimetilcelulozo pogosto uporabljajo kot pomožno snov za različne tehnološke namene v peroralnih, topikalnih in nekaterih parenteralnih farmacevtskih oblikah, velikokrat pa je tudi sestavina kozmetičnih izdelkov. Najpogosteje se uporablja kot sredstvo za povečanje viskoznosti, lahko pa tudi kot vezivo, razgrajevalo, suspendirajoče sredstvo in adsorbent (50). Pri živilih je odobrena samo za uporabo v PD kategorije 17.1 in namiznih sladilih v prahu ali tabletah. Med vsemi aditivi z NDV<sub>n</sub>, ki so bili prisotni v vzorcu PD, je bila frekvenca E 468 največja, saj je ta aditiv vsebovalo 15 izdelkov. Kljub največji frekvenci je delež izdelkov s tem aditivom glede na vsa PD še vedno dokaj majhen in znaša le 5,3 %. JECFA za natrijevo karboksimetilcelulozo in ostale modificirane celuloze numerične vrednosti ADI ni določila, saj uporaba v količinah, ki so potrebne za doseganje zelenih tehnoloških učinkov, ne predstavlja tveganja za zdravje (50, 51). EFSA ponovne ocene varnosti še ni opravila.

Karnauba vosek (E 903) se pri živilih uporablja kot sredstvo za glaziranje, zato njegova uporaba v kategoriji 17.2 (PD v tekoči obliki) ni dovoljena, lahko pa se uporablja pri PD kategorije 17.1 in 17.3. V našem vzorcu je E 903 vsebovalo 7 izdelkov, kar pomeni 2,5 % vseh PD. EFSA pri ponovni oceni varnosti vrednosti ADI sicer ni mogla določiti, ker ni bilo na voljo podatkov o kronični toksičnosti, vseeno pa je lahko na podlagi ostalih

toksikoloških podatkov in ocene vnosa zaključila, da je meja varnosti pri rabi aditiva v skladu z veljavnimi omejitvami dovolj visoka, da ni skrbi glede varnosti (52).

Po Uredbi (ES) št. 1333/2008 (1) je uporaba polietilenglikola (E 1521) v živilih dovoljena le za namizna sladila v prahu ali tabletah ter v PD kategorije 17.1, ki so v obliki kapsul ali tablet. V našem vzorcu je E 1521 vsebovalo 6 izdelkov, kar predstavlja 2,1 % vseh PD. Še manjši delež smo ugotovili pri dimetilpolisiloksanu (E 900), ki je odobren samo za tista PD, ki so v obliki šumečih tablet. V pregledanem vzorcu je ta aditiv vseboval le 1 izdelek, kar predstavlja 0,35 % vseh PD. Varnosti obeh aditivov EFSA še ni ponovno ocenila.

### 4.3. Ocena vnosa aditivov s prehranskimi dopolnili

Kljub majhni prisotnosti aditivov z  $NDV_n$  v najbolj prodajanih PD v lekarni, kar že samo po sebi nakazuje, da ta PD ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih aditivov, smo za aditive, ki so bili prisotni v pregledanem vzorcu PD, opravili oceno vnosa na ravni posameznika. Vnos aditiva smo ocenili tako za PD, ki so dejansko vsebovala določen aditiv, kot tudi za povprečno in uteženo povprečno PD. Za povprečno prehransko dopolnilo smo privzeli, da ga posameznik uživa v količini, ki ustreza povprečju vzorca pri posamezni kategoriji (PPD). Povprečna količina prehranskega dopolnila, zaužita z največjim priporočenim dnevnim odmerkom, je za posamezno kategorijo PD podana v preglednici I. Za vsa PD smo tudi privzeli, da vsebujejo zadevni aditiv v količini, ki ustreza najvišji dovoljeni vsebnosti.

Oceno vnosa bomo v nadaljevanju predstavili na primeru rdečega antrakinonskega barvila E 120. Izračunani teoretični največji dnevni vnosi barvila E 120 ( $TMDI_{PD}$ ) s prehranskimi dopolnili, ki so to barvilo dejansko vsebovala, ter za povprečno in uteženo povprečno PD so zbrani v preglednici VI. Barvilo E 120 je bilo prisotno v 3 PD kategorije 17.1, zato smo pogledali, pri katerem je količina, zaužita z največjim priporočenim dnevnim odmerkom, največja ( $X_{max}$ ) in pri katerem najmanjša ( $X_{min}$ ) ter za ta PD izračunali povprečje ( $X_{povp}$ ). Z vidika ocene izpostavljenosti najmanjši dnevni vnos ni relevanten podatek, ampak se praviloma upošteva najslabša možnost, v tem primeru največji vnos. Kljub temu smo ta podatek vključili, da bi dobili vpogled v dejanski vnos za celoten nabor PD, ki so vsebovala zadevni aditiv.

PPD, ki pomeni količino prehranskega dopolnila, ki bi jo uporabnik zaužil s povprečnim prehranskim dopolnilom, za kategorijo 17.1 znaša 3,14 g (preglednica I). Vnos aditiva s povprečnim prehranskim dopolnilom smo utežili z deležem, ki jih ta tri PD predstavljajo v kategoriji 17.1 (preglednica II). Ker je vnos aditiva sorazmeren s količino zaužitega PD, smo v preglednicah VI, VII in VIII zaradi nazornosti vpliv uteži prikazali tako na  $TMDI_{PD}$  kot na PPD ( $PPD_{ut}$ ). V izračunu teoretičnega največjega dnevnega vnosa smo seveda utež upoštevali samo enkrat.

Z upoštevanjem dejanskega deleža PD, ki vsebujejo zadevni aditiv, smo v oceno vnosa na nivoju posameznika želeli vključiti verjetnost, da posameznik med prehranskimi dopolnili določene kategorije uživa tistega, ki vsebuje zadevni aditiv. Ta verjetnostni pristop bi lahko bistveno izboljšali, če bi upoštevali še podatke o deležu prodaje posameznih PD po vseh prodajnih kanalih, vendar zanesljivih in celovitih podatkov o tem za Slovenijo žal ni.

Izračunane  $TMDI_{PD}$  smo podali kot delež ADI. V zadnjem stolpcu smo podali še delež ADI (%  $ADI_{NIJZ}$ ), ki ga je pri barvilu E 120 za PD v trdni obliki upošteval NIJZ v poročilu o oceni tveganja za zdravje ljudi zaradi vnosa določenih aditivov in arom s hrano za leto 2014 (23). Pri tem je treba poudariti, da je NIJZ oceno vnosa izvedel na drugi stopnji, kjer je  $TMDI$  izračunan na podlagi povprečnega zaužitja živila na osebo (*per capita*). Pri aditivih, ki so bili vključeni v oceno tveganja NIJZ, smo v oklepaju poleg deleža ADI, ki ga po oceni NIJZ predstavlja vnos aditiva s posamezno kategorijo PD, dodali še podatek o skupnemu deležu ADI, ki je bil določen na podlagi povprečne porabe vseh kategorij živil pri splošni populaciji s povprečno telesno maso 60 kg. Ocena NIJZ za E 120 je, da teoretični največji dnevni vnos preko povprečne porabe kategorij živil z najvišjimi dovoljenimi vsebnostmi aditiva pri splošni populaciji s povprečno telesno težo 60 kg dosega največ 14 % ADI.

Postopek smo ponovili za kategorijo 17.2 in 17.3, saj je v vsaki kategoriji bilo vsaj eno PD, ki je barvilo E 120 tudi vsebovalo, in nato še za ostale aditive, če so bili prisotni vsaj v enem PD pregledanega vzorca (preglednice VI, VII in VIII).

Preglednica VI: Izračunani teoretični največji dnevni vnosi barvil, ki so jih vsebovala PD v pregledanem vzorcu ( $TMDI_{PD}$ ), in deleži ADI.

Aditiv	Kat.	NDV <sub>n</sub> (mg/L ali mg/kg)	Število in delež PD v kat.	količina zaužitega PD (g/dan ali mL/dan)	$TMDI_{PD}$ (mg/kg t.m./dan)	ADI (mg/kg t.m./dan)	% ADI	% ADI <sub>NIIZ</sub>
E 120	17.1	300	3 (1,32 %)	$X_{min}$	0,70	0,0035	0,07 %	0,16 % (14,1 %)
				$X_{max}$	7,36	0,0368	0,74 %	
				$X_{povp}$	2,82	0,0141	0,28 %	
				PPD	3,14	0,0157	0,31 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,04	0,0002	<b>0,004 %</b>	
E 120	17.2	100	1 (2,70 %)	$X_{min}$	/			0,05 % (14,1 %)
				$X_{max}$	/			
				X	15,00	0,0250	0,50 %	
				PPD	12,49	0,0208	0,42 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,34	0,0006	<b>0,01 %</b>	
E 120	17.3	300	2 (10,0 %)	$X_{min}$	2,90	0,0145	0,29 %	/ (14,1 %)
				$X_{max}$	3,50	0,0175	0,35 %	
				$X_{povp}$	3,20	0,0160	0,32 %	
				PPD	21,89	0,1094	2,19 %	
				PPD <sub>ut</sub>	2,19	0,0109	<b>0,22 %</b>	
E 132	17.1	300	4 (1,76 %)	$X_{min}$	0,38	0,0019	0,04 %	0,16 % (12,0 %)
				$X_{max}$	30,00	0,1500	3,00 %	
				$X_{povp}$	8,11	0,0406	0,81 %	
				PPD	3,14	0,0157	0,31 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,06	0,0003	<b>0,006 %</b>	
E 100	17.3	300	1 (5,00 %)	X	3,50	0,0175	0,58 %	0,09 % (20,0 %)
				PPD	21,89	0,1094	3,65 %	
				PPD <sub>ut</sub>	1,09	0,0055	<b>0,18 %</b>	
E 124	17.1	35	1 (0,44 %)	X	0,84	0,0005	0,07 %	0,13 % (10,7 %)
				PPD	3,14	0,0018	0,26 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,01	< 0,0001	<b>0,001 %</b>	
E 129	17.1	300	1 (0,44 %)	X	5,70	0,0285	0,41 %	0,11 % (8,60 %)
				PPD	3,14	0,0157	0,22 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,01	0,0001	<b>0,001 %</b>	
E 133	17.1	300	1 (0,44 %)	X	1	0,0050	0,08 %	0,11 % (8,60 %)
				PPD	3,14	0,0157	0,26 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,01	0,0001	<b>0,001 %</b>	

Preglednica VII: Izračunani teoretični največji dnevni vnosi sladil, ki so jih vsebovala PD v pregledanem vzorcu ( $TMDI_{PD}$ ), in deleži ADI.

Aditiv	Kat.	NDV <sub>n</sub> (mg/L ali mg/kg)	Število in delež PD v kat.	količina zaužitega PD (g/dan ali mL/dan)	$TMDI_{PD}$ (mg/kg t.m./dan)	ADI (mg/kg t.m./dan)	% ADI	% ADI <sub>NIJZ</sub>	
E 955	17.1	800	10 (4,41 %)	$X_{min}$	1,13	0,0151	15	0,10 %	/
				$X_{max}$	6,30	0,0840		0,56 %	
				$X_{povp}$	3,30	0,0440		0,29 %	
				PPD	3,14	0,0418		0,28 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,14	0,0018		<b>0,012%</b>	
E 955	17.3	2400	1 (5,00 %)	$X_{min}$	/		15		/
				$X_{max}$	/				
				$X$	2,90	0,1160		0,77 %	
				PPD	21,89	0,8756		5,84 %	
				PPD <sub>ut</sub>	1,09	0,0438		<b>0,29 %</b>	
E 954	17.1	500	8 (3,52 %)	$X_{min}$	4,50	0,0375	3,8	0,99 %	0,35 % (23,0 %)
				$X_{max}$	13,00	0,1083		2,85 %	
				$X_{povp}$	7,72	0,0643		1,69 %	
				PPD	3,14	0,0262		0,69 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,11	0,0009		<b>0,024%</b>	
E 954	17.2	80	1 (2,70 %)	$X_{min}$	/		3,8		0,06 % (23,0 %)
				$X_{max}$	/				
				$X$	15,00	0,0200		0,53 %	
				PPD	12,49	0,0167		0,44 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,34	0,0005		<b>0,01 %</b>	
E 952	17.1	500	8 (3,52 %)	$X_{min}$	1,79	0,0149	7	0,21 %	0,19 % (17,8 %)
				$X_{max}$	13,00	0,1083		1,55 %	
				$X_{povp}$	6,94	0,0578		0,83 %	
				PPD	3,14	0,0262		0,37 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,11	0,0009		<b>0,013 %</b>	
E 951	17.1	2000	7 (3,08 %)	$X_{min}$	1,10	0,0367	40	0,09 %	0,13 % (13,6 %)
				$X_{max}$	36,00	1,2000		3,00 %	
				$X_{povp}$	7,55	0,2517		0,63 %	
				PPD	3,14	0,1046		0,26 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,10	0,0032		<b>0,008 %</b>	
E 950	17.1	500	6 (2,64 %)	$X_{min}$	1,10	0,0092	9	0,10 %	0,15 % (27,5 %)
				$X_{max}$	4,90	0,0408		0,45 %	
				$X_{povp}$	2,97	0,0248		0,28 %	
				PPD	3,14	0,0262		0,29 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,08	0,0007		<b>0,008 %</b>	
E 960	17.1	670	2 (0,88 %)	$X_{min}$	6,00	0,0670	4	1,68 %	0,45 % (22,7 %)
				$X_{max}$	18,00	0,2010		5,03 %	
				$X_{povp}$	12,00	0,1340		3,35 %	
				PPD	3,14	0,0350		0,88 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,03	0,0003		<b>0,008%</b>	

Preglednica VIII: Izračunani teoretični največji dnevni vnosi antioksidantov in konzervansov, ki so jih vsebovala PD v pregledanem vzorcu ( $TMDI_{PD}$ ), in deleži ADI.

Aditiv	Kat.	NDV <sub>n</sub> (mg/L ali mg/kg)	Število in delež PD v kat.	količina zaužitega PD (g/dan ali mL/dan)	$TMDI_{PD}$ (mg/kg t.m./dan)	ADI (mg/kg t.m./dan)	% ADI	% ADI <sub>NIJZ</sub>	
E 321	17.1	400	2 (0,88 %)	$X_{min}$	1,23	0,0082	0,25	3,29 %	/
				$X_{max}$	1,27	0,0084		3,38 %	
				$X_{povp}$	1,25	0,0083		3,33 %	
				PPD	3,14	0,0209		8,37 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,03	0,0002		<b>0,074 %</b>	
E 392	17.1	400	1 (0,44 %)	$X_{min}$	/		/		/
				$X_{max}$	/				
				$X$	2,93	0,0196			
				PPD	3,14	0,0209			
				PPD <sub>ut</sub>	0,01	0,0001			
E 202	17.2	2000	10 (27,0 %)	$X_{min}$	0,15	0,0050	3	0,17 %	0,21 (18,9 %)
				$X_{max}$	75,00	2,5000		83,33 %	
				$X_{povp}$	21,48	0,7160		23,87 %	
				PPD	12,49	0,4164		13,88 %	
				PPD <sub>ut</sub>	3,38	0,1125		<b>3,751%</b>	
E 202	17.3	/ (2000 pri 17.2)	4 (20,0 %)	$X_{min}$	5,00	0,1667	3	5,56 %	/
				$X_{max}$	30,00	1,0000		33,33 %	
				$X_{povp}$	13,50	0,4500		15,00 %	
				PPD	21,89	0,7296		24,32 %	
				PPD <sub>ut</sub>	4,38	0,1459		<b>4,86 %</b>	
E 211	17.2	2000	4 (10,8 %)	$X_{min}$	0,60	0,0200	5	0,40 %	1,07 % (27,1 %)
				$X_{max}$	75,00	2,5000		50,00 %	
				$X_{povp}$	24,65	0,8217		16,43 %	
				PPD	12,49	0,4164		8,33 %	
				PPD <sub>ut</sub>	1,35	0,0450		<b>0,900%</b>	
E 211	17.3	/ (2000 pri 17.2)	1 (5,00 %)	$X_{min}$	/		5		/
				$X_{max}$	/				
				$X$	2,50	0,0833		1,67 %	
				PPD	21,89	0,7296		14,59 %	
				PPD <sub>ut</sub>	1,09	0,0365		<b>0,73 %</b>	
E 210	17.2	2000	1 (2,70 %)	$X_{min}$	/		5		1,07 % (27,1 %)
				$X_{max}$	/				
				$X_{povp}$	14,00	0,4667		9,33 %	
				PPD	12,49	0,4164		8,33 %	
				PPD <sub>ut</sub>	0,34	0,0113		<b>0,225 %</b>	

Iz preglednice VI je razvidno, da je delež ADI, ki ga predstavlja vnos posameznega barvila z uteženim PD, za vsa barvila zanemarljivo majhen. To je posledica majhnih deležev PD, ki določena barvila dejansko vsebujejo. Če bi namesto deležev znotraj kategorije uporabili deleže glede na celoten vzorec, bi bil ocenjen vnos barvil še nižji. Zaradi previdnostnega načela in možnosti, da posameznik izbira prehranska dopolnila tudi na podlagi oblike, smo uporabili deleže znotraj kategorije.

Tudi za delež ADI, ki ga predstavlja vnos določenega barvila s povprečnim prehranskim dopolnilom lahko za večino barvil zaključimo, da je zelo majhen, razen pri E 100 (3,65 %) in E 120 (2,19 %). V obeh primerih gre za povprečno PD kategorije 17.3, kar pomeni, da smo privzeli, da se ga dnevno zaužije 21,9 mL, kot znaša povprečje te kategorije. Središčna vrednost je za to kategorijo 9 mL, največja količina pa 80 mL (preglednica I). Glede na majhno število enot v kategoriji, je ta količina nekoliko precenjena na račun nekaj tistih PD, ki se uživajo v sorazmerno velikih količinah. Ključni razlog pa ni količina povprečnega PD, ampak NDV, ki smo jo upoštevali v izračunih. Ker kategorija 17.3 združuje tekoče oblike (sirupe) in trdne oblike (žele bomboni, mehke žvečljive kapsule in podobno), Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) za barvila iz skupine III določa dve vrednosti NDV: 100 mg/L za tekoče oblike in 300 mg/kg za trdne. Kljub temu, da je vzorec pri tej kategoriji vseboval pretežno tekoče oblike, smo zaradi previdnostnega načela, predvsem pa zaradi simulacije, pri izračunu upoštevali višjo vrednost NDV.

Pri sladilih so zaključki podobni. Iz preglednice VII je razvidno, da je delež ADI, ki ga predstavlja vnos določenega sladila z uteženim PD, za vsa sladila zanemarljivo majhen. Enako velja tudi za povprečno prehransko dopolnilo, razen za povprečno prehransko dopolnilo kategorije 17.3 v primeru sukraloze (E 955). Izračunan delež ADI, ki ga predstavlja vnos sukraloze s povprečnim prehranskim dopolnilom, je v primerjavi z ostalimi sladili razmeroma visok (5,8 %). NIJZ sukraloze v poročilo za leto 2014 ni vključil, tako da podatka o deležu ADI na podlagi ocenjenega TMDI preko povprečne porabe kategorij živil z največjimi dovoljenimi vsebnostmi sukraloze pri splošni populaciji ni, so pa ti deleži ADI podani za ostala sladila in ne presegajo 28 %. Primerjava vnosa sukraloze s povprečnim PD in povprečnih celokupnih vnosov ostalih sladil s hrano bi na prvi pogled navajala na zaključek, da so PD, ki so na voljo v lekarni, pomemben vir vnosa sukraloze. Če pa podatek ocenjujemo v luči dejstva, da je bilo v kategoriji 17.3 samo 1 PD s sukralozo in da je dejanski vnos s tem PD predstavljal manj kot 0,8 % ADI, lahko



zaključimo, da PD, ki so dejansko na voljo v lekarni, ne predstavljajo pomembnega vira vnosa sukraloze. Primer s sukralozo tako samo nakazuje na morebitno tveganje, če bi na trgu bila PD v obliki sirupa in bi sukralozo vsebovala v količini, ki ustreza NDV. NDV, ki jo določa Uredba (ES) št. 1333/2008 (1), je namreč enaka za sirupe in žvečljive oblike, in je 3-krat višja kot jo ta predpis določa za kategorijo 17.1.

Vnos butilhidroksitoluena (BHT, E 321) s povprečnim prehranskim dopolnilom sicer predstavlja več kot 8 % ADI, vendar je delež ADI pri obeh PD, ki sta ta antioksidant dejansko vsebovali, več kot polovico manjši (preglednica VIII). Poleg tega je delež, ki ga ti PD predstavljata v kategoriji 17.1, manjši kot 1 %, zato je tudi delež ADI pri uteženem povprečnem PD zanemarljivo majhen. BHT ni bil vključen v nabor aditivov, za katere je NIJZ opravil oceno tveganja (23). Enako velja za izvlečke rožmarina, za katerega pa EFSA tudi še ni določila ADI. Vnos tega antioksidanta bi bilo moč presoati v luči meje varnosti, vendar pa to glede na majhno frekvenco pojavljanja v vzorcu PD ni smiselno in lahko zaključimo, da najbolj prodajana PD v lekarni ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih antioksidantov.

Glede konzervansov (preglednica VIII) velja opozoriti, da njihova uporaba v sirupih in oblikah za žvečenje ni dovoljena. Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) tako za kategorijo 17.3 ne določa NDV, zato smo pri izračunu upoštevali  $NDV_n$  za kategorijo 17.2. Pri primerjavi deležev ADI za kalijev sorbat (E 202) je treba upoštevati tudi, da je NIJZ pri oceni vnosa upošteval staro, takrat veljavno vrednost ADI (25 mg/kg t.m./dan). EFSA je lani opravila ponovno oceno varnosti sorbinske kisline in obeh odobrenih soli ter začasno znižala vrednost ADI iz 25 na 3 mg/kg t.m./dan (46). Zaradi močno znižane vrednosti ADI, je prispevek PD, ki izstopajo po količini, zaužiti z največjim priporočenim dnevnim odmerkom, k deležu ADI še večji. Pri benzojski kislini (E 210) in natrijevem benzoatu (E 211) so deleži ADI za PD, ki dejansko vsebujejo benzoate, ter za povprečno in uteženo povprečno PD, primerjalno po kategorijah nižji. Pri presoji vnosa benzoatov in sorbatov je treba upoštevati še, da se ti aditivi lahko PD dodajajo tudi v kombinaciji in da  $NDV_n$  velja za vsoto uporabljenih aditivov skupine E 200–213. V pregledanem vzorcu so 3 PD vsebovala dva konzervansa, v vseh primerih kombinacijo kalijevega sorbata in natrijevega benzoata. Pri teh PD je vnos sorbatov in benzoatov precenjen.

Na podlagi ugotovitve, da je prisotnost konzervansov v pregledanem vzorcu zelo majhna in da je tudi delež tistih PD, ki vsebujejo te konzervanse, glede na celoten vzorec majhen

(preglednica IV) ter da smo pri oceni vnosa upoštevali predpostavke, ki precenjujejo vnos teh aditivov, lahko zaključimo, da najbolj prodajana PD v lekarnah ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih konzervansov. Izračunani deleži ADI za PD, ki so dejansko vsebovala obravnavane konzervanse, pa kažejo na to, da lahko vnos s PD v posameznih primerih predstavlja pomemben delež sprejemljivega dnevnega vnosa, zlasti v primeru sorbatov in tistih PD, ki se uživajo v velikih količinah. To je treba upoštevati pri odločitvi, katera PD vključiti v nabor PD v lekarnah ter pri svetovanju dati prednost tistim izdelkom, ki konzervansov ne vsebujejo.

Na podlagi ocene vnosa, pri kateri smo upoštevali dejansko prisotnost obravnavanih aditivov in nekatere predpostavke, zaradi katerih smo vnos posameznih aditivov s PD precenili, smo hipotezo, da prehranska dopolnila ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih aditivov za živila, sprejeli. Pri tem pa je treba opozoriti, da tega ne moremo trditi za vsa PD, ki so na voljo slovenskim potrošnikom. Ocenjujemo, da vzorec, na podlagi katerega smo potrdili hipotezo, da prehranska dopolnila ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih aditivov, ni reprezentativen za vsa PD, ki so potrošnikom na voljo preko različnih drugih prodajnih kanalov, ampak samo za PD, ki so na voljo v lekarnah. Lekarne Maribor in nekateri drugi zavodi oziroma lekarnice imajo vzpostavljene strokovne in poslovne kriterije za uvrstitev nekega PD v nabor izdelkov v lekarni, na podlagi katerih številni izdelki, ki so sicer na voljo drugje, niso uvrščeni v prodajni program. Poleg tega je v vseh lekarnah velik intelektualni potencial, ki omogoča kritično vrednotenje izdelkov, ki bi jih nosilci živilske dejavnosti želeli tržiti tudi v lekarnah. Magistri farmacije in farmacevtski tehniki tako s svojo strokovno usposobljenostjo in kompetencami, ki jih imajo tudi na področju PD, ne nazadnje pa tudi zaradi deontoloških načel, ki veljajo v lekarništvu, predstavljajo precej višjo vstopno oviro za vključitev določenega PD v prodajni program, kot je ta pri drugih prodajnih kanalih.

#### **4.4. Profil uporabljenih aditivov/pomožnih snovi v prehranskih dopolnilih oziroma zdravilih**

V drugem delu naloge smo želeli preveriti hipotezo, da se prehranska dopolnila in zdravila za peroralno uporabo razlikujejo v profilu vsebovanih snovi, ki jih živilska zakonodaja uvršča med aditive, in za katere je za prehranska dopolnila najvišja dovoljena vsebnost določena numerično ( $NDV_n$ ). Ključno vprašanje, ki smo si ga zastavili, je bilo, ali zdravila vsebujejo enak nabor snovi, ki so pri PD aditivi z  $NDV_n$ , v primerljivih deležih?

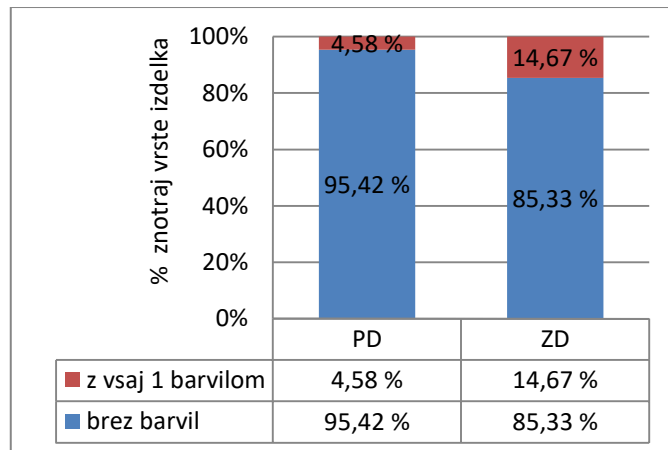
##### **4.4.1. Povezava med vrsto izdelka in prisotnostjo/odsotnostjo posameznih skupin aditivov (barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti z $NDV_n$ )**

Najprej smo izračunali frekvence prisotnosti oziroma odsotnosti posameznih skupin aditivov (barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti z  $NDV_n$ ) znotraj vzorca PD oziroma ZD. Za vsako skupino aditivov oziroma izračun smo pripravili kontingenčno tabelo dimenzije  $2 \times 2$ , nato pa jo ovrednotili z dvostranskim  $\chi^2$  testom. Pri vsakem testu smo postavili ničelno in alternativno hipotezo:

- $H_0$ : med vrsto izdelka (PD/ZD) in prisotnostjo aditiva (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti z  $NDV_n$ ) ni povezave.
- $H_1$ : med vrsto izdelka (PD/ZD) in prisotnostjo aditiva (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti z  $NDV_n$ ) obstaja povezava.

Pri preizkušanju hipotez smo privzeli 5 % stopnjo tveganja ( $\alpha = 0.05$ ).

Relativne deleže PD in ZD brez oziroma z vsaj 1 aditivom smo za posamezne skupine (barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti z  $NDV_n$ ) po vrsti izdelka prikazali grafično s histogrami (strukturnimi stolpci).



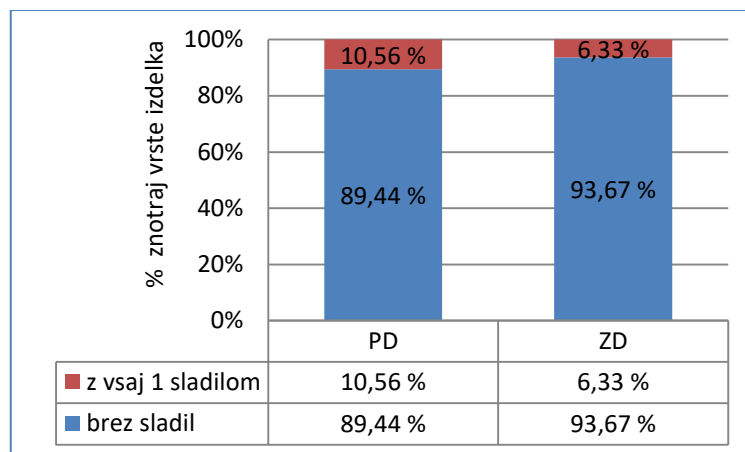
Slika 8: Delež izdelkov brez oziroma z vsaj enim barvilom z NDV<sub>n</sub> po posamezni vrsti izdelka.

Preglednica IX: Kontingenčna tabela dimenzije 2×2 z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD brez oziroma z vsaj enim barvilom z NDV<sub>n</sub>.

vrsta izdelka	frekvence izdelkov		skupaj
	brez barvil	z vsaj 1 barvilom	
<b>PD</b>	271	13	284
<b>ZD</b>	256	44	300
skupaj	527	57	584

Iz slike 8 je razvidno, da se vzorca PD in ZD razlikujeta glede na prisotnost barvil z NDV<sub>n</sub>, saj je delež zdravil, ki vsebujejo vsaj eno barvilo, približno trikrat večji kot delež prehranskih dopolnil. S  $\chi^2$  testom smo potrdili, da povezava med vrsto izdelka in prisotnostjo barvil ni omejena le na izbran vzorec. Pri  $\chi^2$  testu smo iz podatkov o prisotnosti oziroma odsotnosti barvil iz zgornje kontingenčne tabele (preglednica IX) dobili naslednje vrednosti:  $\chi^2 = 16.861$ ;  $df = 1$  in  $p < 0.001$ . Na podlagi tega rezultata smo ničelno hipotezo zavrnilo in zaključili, da se PD in ZD statistično značilno razlikujejo glede prisotnosti barvil z NDV<sub>n</sub>.

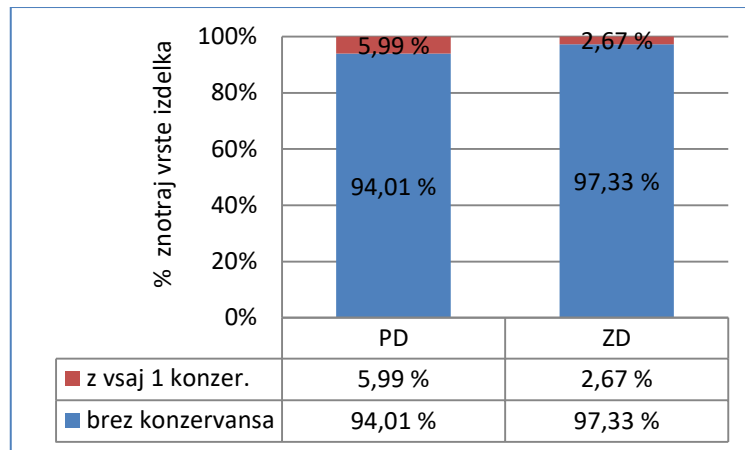
V primeru sladil je razlika med vzorcema PD in ZD na sliki 9 manj očitna. Pri  $\chi^2$  testu smo iz podatkov o prisotnosti oziroma odsotnosti sladil iz spodnje kontingenčne tabele (preglednica X) dobili naslednje vrednosti:  $\chi^2 = 3.396$ ;  $df = 1$  in  $p = 0.065$ . Ker je  $p$  vrednost večja od stopnje tveganja  $\alpha$ , ki smo jo privzeli ( $\alpha = 0.05$ ), ničelne hipoteze nismo zavrnili, in zaključili, da se PD in ZD statistično značilno ne razlikujejo glede prisotnosti sladil z  $NDV_n$ .



Slika 9: Delež izdelkov brez oziroma z vsaj enim sladilom z  $NDV_n$  po posamezni vrsti izdelka.

Preglednica X: Kontingenčna tabela dimenzije  $2 \times 2$  z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD brez oziroma z vsaj enim sladilom z  $NDV_n$ .

vrsta izdelka	frekvence izdelkov		skupaj
	brez sladil	z vsaj 1 sladilom	
<b>PD</b>	254	30	284
<b>ZD</b>	281	19	300
skupaj	<b>535</b>	<b>49</b>	<b>584</b>

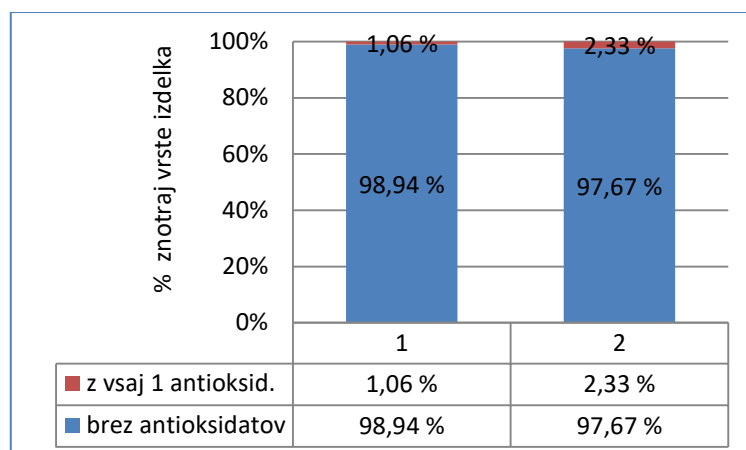


Slika 10: Delež izdelkov brez oziroma z vsaj enim konzervansom z  $NDV_n$  po posamezni vrsti izdelka.

Preglednica XI: Kontingenčna tabela dimenzije  $2 \times 2$  z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD brez oziroma z vsaj enim konzervansom z  $NDV_n$ .

vrsta izdelka	frekvence izdelkov		skupaj
	brez konzervansov	z vsaj 1 konzervansom	
<b>PD</b>	267	17	284
<b>ZD</b>	292	8	300
skupaj	<b>559</b>	<b>25</b>	<b>584</b>

Pri  $\chi^2$  testu smo iz podatkov o prisotnosti oziroma odsotnosti konzervansov iz zgornje kontingenčne tabele (preglednica XI) dobili naslednje vrednosti:  $\chi^2 = 3.923$ ;  $df = 1$  in  $p = 0.048$ . Ker je bilo število izdelkov, ki vsebujejo vsaj 1 konzervans, dokaj majhno, zlasti pri zdravih, in ker je bila p-vrednost zelo blizu kritične meje ( $\alpha = 0.05$ ), smo izvedli še Fisherjev natančni test. Ta ima v primeru majhnih frekvenc oziroma vzorcev večjo statistično moč. Na podlagi rezultata dvostranskega Fisherjevega natančnega testa ( $p = 0,064$ ) ničelne hipoteze nismo zavrnil in zaključili, da se PD in ZD statistično značilno ne razlikujejo glede prisotnosti konzervansov z  $NDV_n$ .



Slika 11: Delež izdelkov brez oziroma z vsaj enim antioksidantom z NDV<sub>n</sub> po posamezni vrsti izdelka.

Preglednica XII: Kontingenčna tabela dimenzije 2×2 z ugotovljenimi frekvencami PD in ZD brez oziroma z vsaj enim antioksidantom z NDV<sub>n</sub>.

vrsta izdelka	frekvence izdelkov		skupaj
	brez antioksidantov	z vsaj 1 antioksidantom	
<b>PD</b>	281	3	284
<b>ZD</b>	293	7	300
skupaj	<b>574</b>	<b>10</b>	<b>584</b>

Zaradi majhnega števila oziroma frekvence PD in ZD, ki vsebujejo vsaj en antioksidant (preglednica XII), je bila za eno celico kontingenčne tabele pričakovana frekvenca manjša kot 5, zato smo poleg  $\chi^2$  testa tudi v tem primeru izvedli še Fisherjev natančni test. Tako rezultat obojestranskega  $\chi^2$  testa ( $\chi^2 = 1,414$ ;  $df = 1$  in  $p = 0,234$ ) kot obojestranskega Fisherjevega natančnega testa ( $p = 0,341$ ) potrjujeta, da ni statistično značilne povezave med vrsto izdelka in prisotnostjo antioksidantov.

Statistično značilno razliko med PD in ZD smo tako ugotovili samo v primeru barvil z NDV<sub>n</sub>. V primeru sladil, konzervansov in antioksidantov z NDV<sub>n</sub> povezave med vrsto izdelka in prisotnostjo oziroma odsotnostjo aditivov iz teh skupin nismo mogli potrditi. Rezultati statističnih testov, s katerima smo preverjali, ali obstaja povezava med vrsto

izdelka in prisotnostjo oziroma odsotnostjo aditivov posamezne skupine, potrjujejo pričakovanja, ki smo jih v zvezi s tem imeli, ko smo podatke zbrali in uredili v kontingenčne tabele oziroma strukturne stolpce. Je pa ob tem treba izpostaviti, da so bile ugotovljene frekvence PD in ZD, ki vsebujejo vsaj en aditiv, pri vseh skupinah aditivov in pri obeh vrstah izdelkov, še posebej pa pri antioksidantih in konzervansih, majhne v primerjavi z izdelki brez aditivov. Glede na majhne frekvence in majhne razlike med vzorcema, bi za večjo statistično moč morali uporabiti večja vzorca PD in ZD.

#### **4.4.2. Povezava med vrsto izdelka in prisotnostjo/odsotnostjo določenega aditiva posamezne skupine (barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti z NDV<sub>n</sub>)**

V naslednjem segmentu magistrske naloge smo želeli primerjati profile uporabljenih skupin aditivov med PD in ZD. Najprej smo z uporabo ustreznih filtrov iz podatkovne zbirke določili frekvence prisotnosti posameznih predstavnikov obravnavanih skupin aditivov v vzorcu PD in ZD. V primerjavo oziroma izračune smo vključili samo tiste aditive posamezne skupine, ki so se vsaj enkrat pojavili bodisi v PD bodisi v ZD. Na tem mestu velja opozoriti, da vsota frekvenc prisotnih aditivov posamezne skupine v določeni vrsti izdelka ni enaka številu izdelkov, ki vsebujejo ta nabor aditivov; en izdelek namreč lahko vsebuje tudi dva ali več predstavnikov iste skupine aditivov. Tako je na primer seštevek frekvenc barvil z NDV<sub>n</sub> pri ZD 58 (preglednica XIII), število ZD, ki te aditive vsebujejo, pa je 44 (preglednica XIV). Največ barvil z NDV<sub>n</sub> v enem izdelku smo ugotovili pri enem izmed zdravil. To je v ovojnici kapsule vsebovalo 4 barvila z NDV<sub>n</sub> (E 104, E 124, E131 in E 151), poleg njih pa še črni železov oksid (E172) in titanov dioksid (E171). Za slednji dve barvili najvišja dovoljena vsebnost v živilih ni določena numerično, ampak se lahko živilom dodajata po načelu *quantum satis*.

Za vsako skupino aditivov smo za statistični izračun pripravili kontingenčno tabelo dimenzije 2×Y, pri čemer Y pomeni število predstavnikov obravnavane skupine aditivov z NDV<sub>n</sub>, ki so bili dejansko prisotni vsaj v enem izdelku. Kontingenčno tabelo smo nato ovrednotili z dvostranskim Fisherjevim natančnim testom. Pri testu smo postavili ničelno in alternativno hipotezo:

- H<sub>0</sub>: med vrsto izdelka (PD/ZD) in profilom uporabljenih aditivov znotraj posamezne skupine (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti z NDV<sub>n</sub>) ni povezave.



- $H_1$ : med vrsto izdelka (PD/ZD) in profilom uporabljenih aditivov znotraj posamezne skupine (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti  $NDV_n$ ) obstaja povezava.

Preglednica XIII: Frekvence v vzorcu prisotnih barvil z  $NDV_n$  pri PD in ZD.

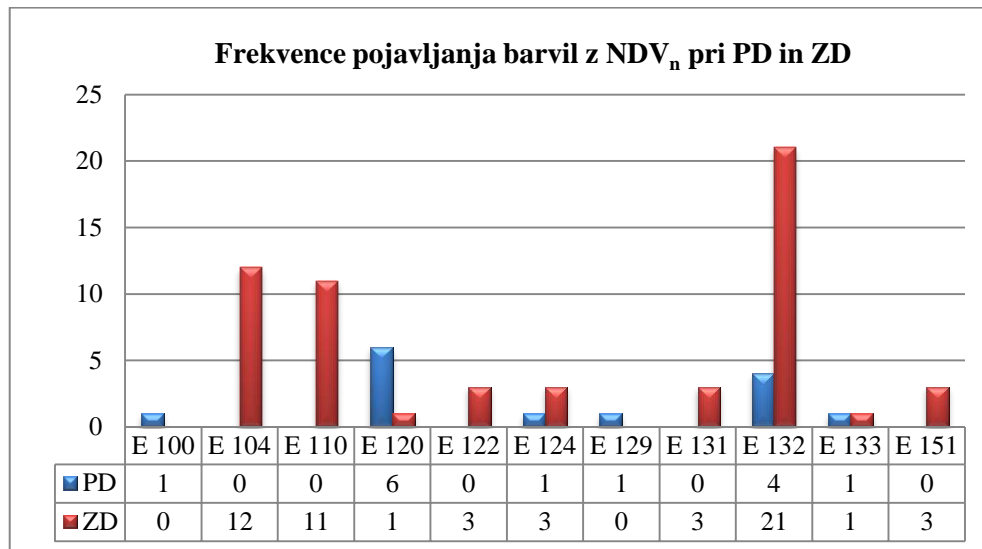
E-številka	Ime barvila	frekvenca barvila pri PD	frekvenca barvila pri ZD
E 100	kurkumin	1	0
E 104	kinolinsko rumeno	0	12
E 110	sončno rumeno FCF/oranžno rumeno S	0	11
E 120	košenilja, karminska kislina, karmini	6	1
E 122	azorubin, karmoizin	0	3
E 124	rdeče 4R, košenil rdeče A	1	3
E 129	alura rdeče AC	1	0
E 131	patentno modro V	0	3
E 132	indigotin, indigo karmin	4	21
E 133	briljantno modro FCF	1	1
E 151	briljantno črno PN	0	3
skupaj		<b>14</b>	<b>58</b>

Preglednica XIV: Porazdelitev števila PD in ZD glede na število barvil z  $NDV_n$  v izdelku.

Število barvil z $NDV_n$ v izdelku	Število izdelkov	
	PD	ZD
1 barvilo	12	33
2 barvili	1	9
3 barvila	0	1
4 barvila	0	1
5 barvil ali več	0	0
skupaj	<b>13</b>	<b>44</b>

Frekvence pojavljanja posameznih barvil smo prikazali s histogramom (slika 12), kjer je že na prvi pogled razvidno, da se vzorca PD in ZD razlikujeta po profilu uporabljenih barvil. Za statistično vrednotenje povezave med vrsto izdelka (PD/ZD) in profilom barvil z  $NDV_n$ , smo sprva želeli uporabiti  $\chi^2$  test, vendar naši podatki (preglednica XV) niso ustrezali Cochranovim kriterijem. Po teh kriterijih ima lahko največ 20 % celic kontingenčne tabele

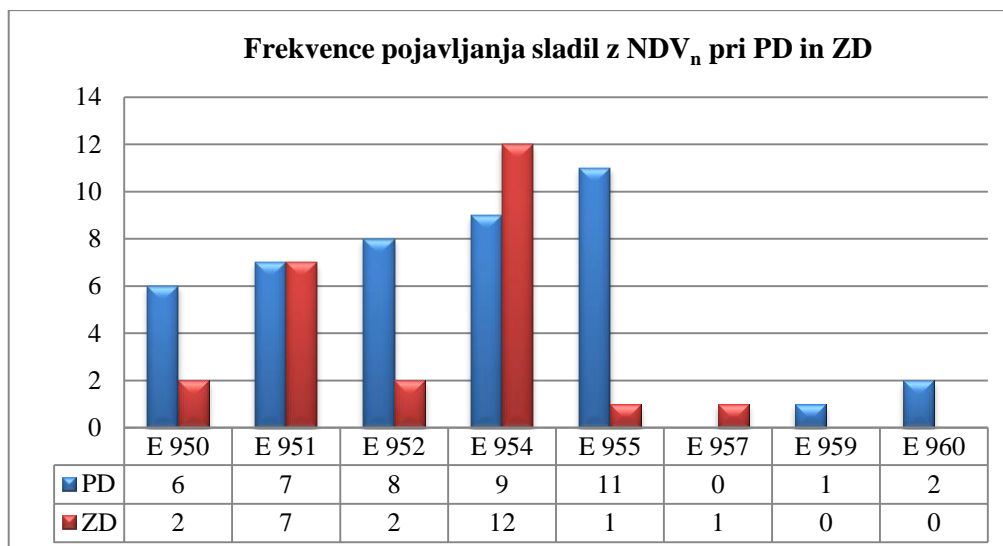
pričakovano frekvenco manj kot 5, nobena celica pa ne sme imeti pričakovane frekvence manjše kot 1. Zato smo namesto  $\chi^2$  testa uporabili dvostranski Fisherjev natančni test, ki je pokazal statistično značilno povezavo med vrsto izdelka in profilom vsebovanih barvil z NDV<sub>n</sub> (p vrednost je bila manjša kot 0,001).



Slika 12: Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih barvil z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD.

Preglednica XV: Kontingenčna tabela dimenzije 2×11 z ugotovljenimi frekvencami v vzorcu prisotnih barvil z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD.

vrsta izdelka	frekvence pojavljanja barvil z NDV <sub>n</sub>											skupaj
	E 100	E 104	E 110	E 120	E 122	E 124	E 129	E 131	E 132	E 133	E 151	
<b>PD</b>	1	0	0	6	0	1	1	0	4	1	0	14
<b>ZD</b>	0	12	11	1	3	3	0	3	21	1	3	58
skupaj	1	12	11	7	3	4	1	3	25	2	3	72

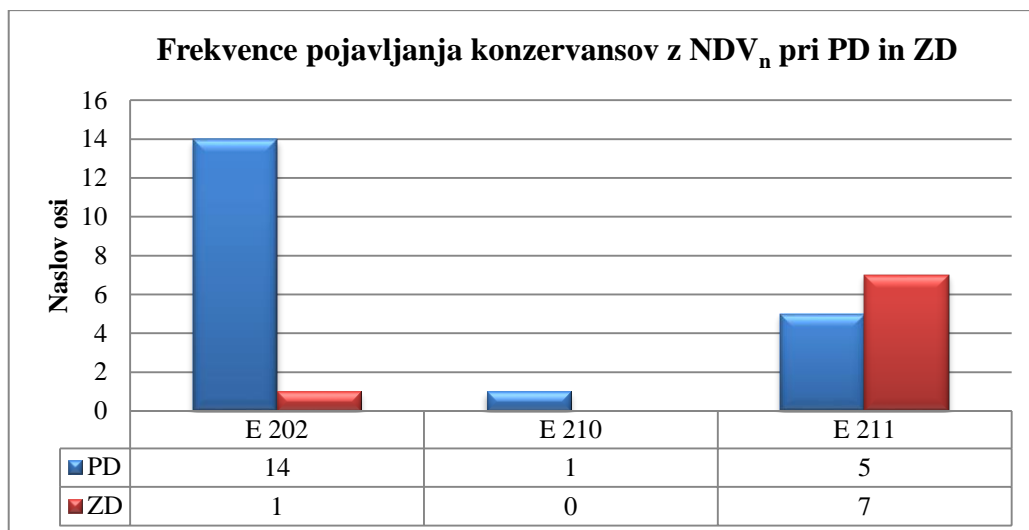


Slika 13: Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih sladil z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD.

Preglednica XVI: Kontingenčna tabela dimenzije 2×8 z ugotovljenimi frekvencami v vzorcu prisotnih sladil z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD.

vrsta izdelka	frekvence pojavljanja sladil z NDV <sub>n</sub>								skupaj
	E 950	E 951	E 952	E 954	E 955	E 957	E 959	E 960	
<b>PD</b>	6	7	8	9	11	0	1	2	44
<b>ZD</b>	2	7	2	12	1	1	0	0	25
skupaj	8	14	10	21	12	1	1	2	69

Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih sladil z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD so prikazane na sliki 13. S testom  $\chi^2$  smo iz podatkov o profilu uporabljenih sladil iz zgornje kontingenčne tabele dimenzije 2×8 (preglednica XVI) dobili naslednje vrednosti:  $\chi^2 = 14.21$ ;  $df = 7$  in  $p = 0.027$ . Ta rezultat nam sicer pove, da se PD in ZD statistično značilno razlikujejo glede na profil uporabljenih sladil, vendar naši podatki v kontingenčni tabeli ponovno ne zadostujejo Cochranovim kriterijem, tako da rezultata ne moremo smatrati kot veljavnega in razlik z uporabljenim statističnim testom ne moremo dokazati oziroma statistično podpreti. Zato smo tudi v tem primeru uporabili ustrežnejši test – Fisherjev natančni test, s katerim smo dobili  $p = 0.031$ , kar pomeni, da se PD in ZD statistično značilno razlikujejo v profilu uporabljenih sladil.

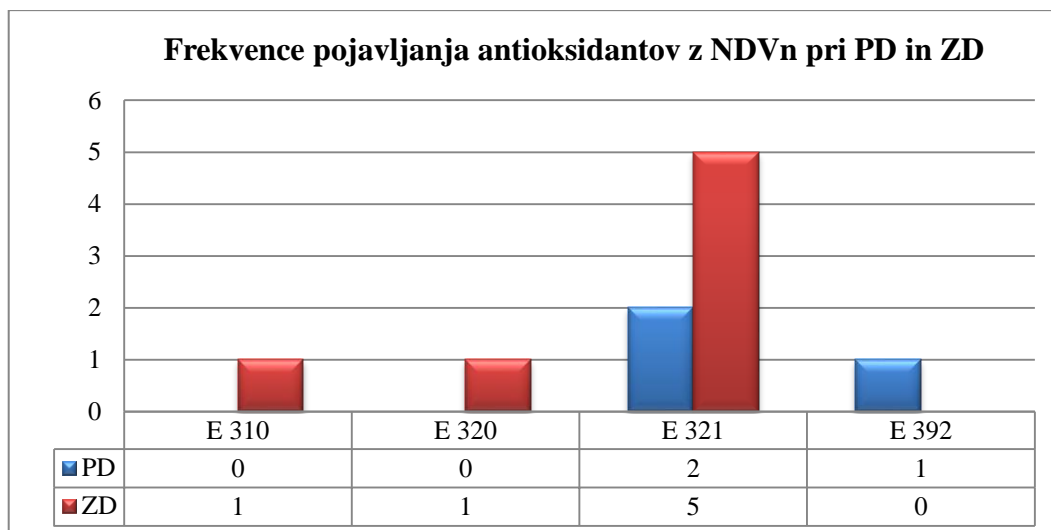


Slika 14: Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih konzervansov z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD.

Preglednica XVII: Kontingenčna tabela dimenzije 2×3 z ugotovljenimi frekvencami v vzorcu prisotnih konzervansov z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD.

vrsta izdelka	frekvence pojavljanja konzervansov z NDV <sub>n</sub>			skupaj
	E 202	E 210	E 211	
<b>PD</b>	14	1	5	20
<b>ZD</b>	1	0	7	8
skupaj	15	1	12	28

Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih konzervansov z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD so prikazane s histogramom na sliki 14, ustrezna kontingenčna tabela dimenzije 2×3 pa v preglednici XVII. V primeru majhnega vzorca ima večjo statistično moč Fisherjev natančni test, zato smo ga uporabili tako v primeru konzervansov kot tudi pri antioksidantih (slika 15 in preglednica XVIII). Pri Fisherjevem natančnem testu smo iz podatkov o profilu uporabljenih konzervansov iz zgornje kontingenčne tabele dobili naslednjo vrednost:  $p = 0.008$ . Ta rezultat potrjuje, da se PD in ZD statistično značilno razlikujejo glede na profil uporabljenih konzervansov. Tega pa nismo mogli potrditi za antioksidante, saj je bila vrednost  $p$  enaka 0.708. Ničelne hipoteze za antioksidante tako nismo zavrnil in zaključili, da se PD in ZD statistično značilno ne razlikujejo glede na profil uporabljenih antioksidantov.

Slika 15: Frekvence pojavljanja v vzorcu prisotnih antioksidantov z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD.

Preglednica XVIII: Kontingenčna tabela dimenzije 2×4 z ugotovljenimi frekvencami v vzorcu prisotnih antioksidantov z NDV<sub>n</sub> pri PD in ZD.

vrsta izdelka	frekvence pojavljanja antioksidantov z NDV <sub>n</sub>				skupaj
	E 310	E 320	E 321	E 392	
<b>PD</b>	0	0	2	1	3
<b>ZD</b>	1	1	5	0	7
skupaj	1	1	7	1	10

V nadaljevanju smo želeli primerjati profile uporabljenih skupin aditivov med PD in ZD še na alternativen način, in sicer tako, da smo ovrednotili frekvence prisotnosti oziroma odsotnosti posameznih predstavnikov določene skupine aditivov znotraj tistih PD in ZD, ki aditive te skupine vsebujejo. S tem načinom smo torej iskali povezavo med prisotnostjo oziroma odsotnostjo posameznega aditiva in vrsto izdelka pri podskupinah PD oziroma ZD, opredeljenih s prisotnostjo aditivov določene skupine.

Za statistične izračune smo za vsak posamezen aditiv pripravili kontingenčno tabelo 2×2 s frekvencami izdelkov, ki ta aditiv vsebujejo oziroma ne vsebujejo, nato pa jo ovrednotili z

dvostranskim Fisherjevim natančnim testom. Pri testu smo postavili ničelno in alternativno hipotezo:

- $H_0$ : med vrsto izdelka (PD/ZD) in prisotnostjo/odsotnostjo določenega predstavnika skupine aditivov (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti z  $NDV_n$ ) znotraj tistih PD in ZD, ki aditive te skupine vsebujejo, ni povezave.
- $H_1$ : med vrsto izdelka (PD/ZD) in prisotnostjo/odsotnostjo določenega predstavnika skupine aditivov (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti  $NDV_n$ ) znotraj tistih PD in ZD, ki aditive te skupine vsebujejo, obstaja povezava.

Kontingenčne tabele dimenzije  $2 \times 2$  za posamezne aditive z  $NDV_n$  so po skupinah aditivov zbrane v preglednicah XIX, XX, XXI in XXII. Pri vsaki kontingenčni tabeli je v sivem polju levo zgoraj podana vrednost  $p$ , dobljena z dvostranskim Fisherjevim natančnim testom.

Rezultati pri nobeni skupini ne dajejo enoznačnega odgovora, ali se PD in ZD razlikujejo v profilu vsebovanih snovi, ki jih živilska zakonodaja uvršča med aditive, in za katere je NDV določena numerično. Izjema so antioksidanti, pri katerih rezultati Fisherjevega natančnega testa za vse štiri predstavnike, ki so bili prisotni bodisi v PD bodisi v ZD, jasno kažejo, da statistično značilne povezave med prisotnostjo/odsotnostjo teh aditivov in vrsto izdelka, ni (preglednica XXII). Ti rezultati so skladni tudi z rezultati prejšnjih dveh pristopov, ko smo iskali povezavo med vrsto izdelka in prisotnostjo/odsotnostjo antioksidantov kot skupine oziroma med celotnim naborom uporabljenih antioksidantov na podlagi njihovih frekvenc v izdelkih.

Pri vseh treh ostalih skupinah aditivov bi lahko za najmanj enega predstavnika zavrgli ničelno hipotezo, da povezave med vrsto izdelka in prisotnostjo oziroma odsotnostjo tega aditiva ni. Pri sladilih je razlika med PD in ZD statistično značilna pri E 954 in E 955 (preglednica XX), pri konzervansih pa pri E 202 in E 211 (preglednica XXI). Statistično značilno povezavo smo na podlagi Fisherjevega natančnega testa pri barvilih potrdili le za E 120, pri E 110 in E 104 pa je bila vrednost  $p$  enaka ali zelo blizu kritični meji (preglednica XIX). Ta rezultat nas je nekoliko presenetil, saj rezultati pri prejšnjih dveh pristopih potrjujejo, da se PD in ZD razlikujejo tako glede prisotnosti oziroma odsotnosti barvil z  $NDV_n$  nasploh, kot tudi glede profila vsebovanih barvil. Za statistično potrditev razlike v profilu barvil, ki smo jo pokazali na podlagi razlik v frekvencah pojavljanja barvil

z  $NDV_n$  pri tistih PD in ZD, ki barvila vsebujejo, ne bi bilo nujno, da bi se tudi frekvence izdelkov z določenim barvilom, statistično značilno razlikovale pri vseh predstavnikih prisotnih barvil. Vseeno pa smo pričakovali, da bomo statistično značilno razliko med vrsto izdelka in prisotnostjo/odsotnostjo posameznega barvila ugotovili za večino predstavnikov barvil. Da rezultati alternativnega pristopa ne potrjujejo rezultatov prejšnjega, je najverjetneje posledica majhnih frekvenc izdelkov, ki vsebujejo določeno barvilo.

Skupna ugotovitev za vse skupine aditivov in vse pristope, s katerimi smo skušali ugotoviti, ali se PD in ZD razlikujejo v profilu pomožnih snovi oziroma aditivov z  $NDV_n$  je, da so bile frekvence izdelkov oziroma aditivov/pomožnih snovi relativno majhne, s tem pa tudi moč statističnih testov in statistična pomembnost dobljenih rezultatov. Hipoteze, da se prehranska dopolnila za peroralno uporabo razlikujejo v profilu vsebovanih snovi, ki jih živilska zakonodaja uvršča med aditive in za katere je za prehranska dopolnila najvišja dovoljena vsebnost določena numerično, ne moremo potrditi niti za barvila. Zaradi majhne prisotnosti aditivov z  $NDV_n$  oziroma pomožnih snovi, bi za potrditev hipoteze potrebovali večji vzorec PD in ZD.

Preglednica XIX: Kontingenčne tabele dimenzije 2×2 s frekvencami PD in ZD, ki vsebujejo posamezno barvilo iz skupine barvil z NDV<sub>n</sub>.

<b>p = 0,228</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 100</b>	<b>ne vsebuje E 100</b>	skupaj
<b>PD</b>	1	12	13
<b>ZD</b>	0	44	44
skupaj	1	56	57

<b>p = 0,053</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 110</b>	<b>ne vsebuje E 110</b>	skupaj
<b>PD</b>	0	13	13
<b>ZD</b>	11	33	44
skupaj	11	46	57

<b>p = 1,000</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 122</b>	<b>ne vsebuje E 122</b>	skupaj
<b>PD</b>	0	13	13
<b>ZD</b>	3	41	44
skupaj	3	54	57

<b>p = 0,228</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 129</b>	<b>ne vsebuje E 129</b>	skupaj
<b>PD</b>	1	12	13
<b>ZD</b>	0	44	44
skupaj	1	56	57

<b>p = 0,350</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 132</b>	<b>ne vsebuje E 132</b>	skupaj
<b>PD</b>	4	9	13
<b>ZD</b>	21	23	44
skupaj	25	32	57

<b>p = 1,000</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 151</b>	<b>ne vsebuje E 151</b>	skupaj
<b>PD</b>	0	13	13
<b>ZD</b>	3	41	44
skupaj	<b>3</b>	<b>54</b>	<b>57</b>

<b>p = 0,050</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 104</b>	<b>ne vsebuje E 104</b>	skupaj
<b>PD</b>	0	13	13
<b>ZD</b>	12	32	44
skupaj	12	45	57

<b>p &lt; 0,001</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 120</b>	<b>ne vsebuje E 120</b>	skupaj
<b>PD</b>	6	7	13
<b>ZD</b>	1	43	44
skupaj	7	50	57

<b>p = 1,000</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 124</b>	<b>ne vsebuje E 124</b>	skupaj
<b>PD</b>	1	12	13
<b>ZD</b>	3	41	44
skupaj	4	53	57

<b>p = 1,000</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 131</b>	<b>ne vsebuje E 131</b>	skupaj
<b>PD</b>	0	13	13
<b>ZD</b>	3	41	44
skupaj	3	54	57

<b>p = 0,407</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 133</b>	<b>ne vsebuje E 133</b>	skupaj
<b>PD</b>	1	12	13
<b>ZD</b>	1	43	44
skupaj	<b>2</b>	<b>55</b>	<b>57</b>



Preglednica XX: Kontingenčne tabele dimenzije 2×2 s frekvencami PD in ZD, ki vsebujejo posamezno sladilo iz skupine sladil z NDV<sub>n</sub>.

<b>p = 0,458</b>			
<b>frekvenca izdelka</b>			
izdelek	vsebuje E 950	ne vsebuje E 950	skupaj
<b>PD</b>	6	24	30
<b>ZD</b>	2	17	19
skupaj	8	41	49
<b>p = 0,278</b>			
<b>frekvenca izdelka</b>			
izdelek	vsebuje E 952	ne vsebuje E 952	skupaj
<b>PD</b>	8	22	30
<b>ZD</b>	2	17	19
skupaj	10	39	49
<b>p = 0,017</b>			
<b>frekvenca izdelka</b>			
izdelek	vsebuje E 955	ne vsebuje E 955	skupaj
<b>PD</b>	11	19	30
<b>ZD</b>	1	18	19
skupaj	12	37	49
<b>p = 1,000</b>			
<b>frekvenca izdelka</b>			
izdelek	vsebuje E 959	ne vsebuje E 959	skupaj
<b>PD</b>	1	29	30
<b>ZD</b>	0	19	19
skupaj	1	48	49

<b>p = 0,346</b>			
<b>frekvenca izdelka</b>			
izdelek	vsebuje E 951	ne vsebuje E 951	skupaj
<b>PD</b>	7	23	30
<b>ZD</b>	7	12	19
skupaj	14	35	49
<b>p = 0,037</b>			
<b>frekvenca izdelka</b>			
izdelek	vsebuje E 954	ne vsebuje E 954	skupaj
<b>PD</b>	9	21	30
<b>ZD</b>	12	7	19
skupaj	21	28	49
<b>p = 0,388</b>			
<b>frekvenca izdelka</b>			
izdelek	vsebuje E 957	ne vsebuje E 957	skupaj
<b>PD</b>	0	30	30
<b>ZD</b>	1	18	19
skupaj	1	48	49
<b>p = 0,515</b>			
<b>frekvenca izdelka</b>			
izdelek	vsebuje E 960	ne vsebuje E 960	skupaj
<b>PD</b>	2	28	30
<b>ZD</b>	0	19	19
skupaj	2	47	49

Preglednica XXI: Kontingenčne tabele dimenzije 2×2 s frekvencami PD in ZD, ki vsebujejo posamezen konzervans z NDV<sub>n</sub>.

<b>p = 0,002</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 202</b>	<b>ne vsebuje E 202</b>	skupaj
<b>PD</b>	14	3	17
<b>ZD</b>	1	7	8
skupaj	15	10	25

<b>p = 0,011</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 211</b>	<b>ne vsebuje E 211</b>	skupaj
<b>PD</b>	5	12	17
<b>ZD</b>	7	1	8
skupaj	12	13	25

<b>p = 1,000</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 210</b>	<b>ne vsebuje E 210</b>	skupaj
<b>PD</b>	1	16	17
<b>ZD</b>	0	8	8
skupaj	1	24	25

Preglednica XXII: Kontingenčne tabele dimenzije 2×2 s frekvencami PD in ZD, ki vsebujejo posamezen antioksidant z NDV<sub>n</sub>.

<b>p = 1,000</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 310</b>	<b>ne vsebuje E 310</b>	skupaj
<b>PD</b>	0	3	3
<b>ZD</b>	1	6	7
skupaj	1	9	10

<b>p = 1,000</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 321</b>	<b>ne vsebuje E 321</b>	skupaj
<b>PD</b>	2	1	3
<b>ZD</b>	5	2	7
skupaj	7	3	10

<b>p = 1,000</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 320</b>	<b>ne vsebuje E 320</b>	skupaj
<b>PD</b>	0	3	3
<b>ZD</b>	1	6	7
skupaj	1	9	10

<b>p = 0,300</b>	<b>frekvenca izdelka</b>		
izdelek	<b>vsebuje E 392</b>	<b>ne vsebuje E 392</b>	skupaj
<b>PD</b>	1	2	3
<b>ZD</b>	0	7	7
skupaj	1	9	10

#### **4.5. Vsebnost vseh aditivov/pomožnih snovi v prehranskih dopolnilih oziroma zdravilih**

V tretji hipotezi smo predpostavili, da zdravila na recept za peroralno uporabo vsebujejo manjše število pomožnih snovi, ki se uporabljajo kot barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti, kot prehranska dopolnila. V nabor smo vključili vse aditive, ki se lahko uporabljajo pri PD, tako tiste z NDV<sub>n</sub>, kot tiste, ki se dodajajo po načelu *quantum satis*. Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) aditivov, razen barvil in sladil, ne razvršča na podlagi tehnološke vloge, ki jo aditiv lahko ima v živilu, zato smo seznam konzervansov in antioksidantov z NDV<sub>n</sub>, ki smo ga potrebovali v prvem delu naloge, dopolnili še z aditivi, ki se PD lahko dodajajo po načelu *quantum satis* in so v smernicah CAC/GL 36-1989 (6) in/ali tretji izdaji Formulariuma Slovenicuma navedeni kot konzervansi oziroma antioksidanti. Seznam vseh aditivov za živila, ki smo jih vključili v primerjavo, je v Prilogi I.

Z uporabo ustreznih filtrov smo iz podatkovne zbirke izluščili tista PD in ZD, ki so vsebovala vsaj en aditiv iz zgoraj opredeljenega nabora, nato pa postopoma izdelke razvrščali glede na število vsebovanih aditivov. Želeli smo namreč ovrednotiti dejansko število vseh aditivov/pomožnih snovi, ki se pojavljajo v posameznih prehranskih dopolnilih oziroma zdravilih.

Število PD in ZD, ki so vsebovala več kot 6 aditivov/pomožnih snovi, je bilo majhno. V vzorcu PD sta dva izdelka vsebovala 7 aditivov, en izdelek jih je vseboval 8 in en izdelek 11. Pri zdravilih je več kot 6 pomožnih snovi vseboval le en izdelek, in sicer 7. Vse te izdelke smo vključili v podskupino izdelkov s 6 aditivi/pomožnimi snovmi. Dodatno združevanje podskupin ni bilo potrebno, saj kontingenčna tabela (preglednica XXIII), ki smo jo pripravili na podlagi razdelitve PD in ZD na 7 podskupin, ustreza Cochranovim kriterijem.

Preglednica XXIII: Kontingenčna tabela dimenzije  $2 \times 7$  z ugotovljenimi frekvenca PD in ZD glede na število vsebovanih aditivov/pomožnih snovi.

vrsta izdelka	frekvenca izdelka							skupaj
	brez aditivov	1 aditiv	2 aditiva	3 aditivi	4 aditivi	5 aditivov	6 ali več aditivov	
<b>PD</b>	131	58	44	19	14	11	7	284
<b>ZD</b>	81	83	96	19	14	4	3	300
skupaj	212	141	140	38	38	15	10	584

Podatke v kontingenčni tabeli dimenzije  $2 \times 7$  smo ovrednotili z dvostranskim  $\chi^2$  testom. Pri testu smo postavili ničelno in alternativno hipotezo:

- $H_0$ : med vrsto izdelka (PD/ZD) in številom vsebovanih aditivov (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti) ni povezave.
- $H_1$ : med vrsto izdelka (PD/ZD) in številom vsebovanih aditivov (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti) obstaja povezava.

Pri  $\chi^2$  testu smo iz podatkov o številu vsebovanih aditivov iz zgornje kontingenčne tabele  $2 \times 7$  dobili naslednje vrednosti:  $\chi^2 = 40$ ;  $df = 6$  in  $p < 0,001$ . Ta rezultat nam sicer pove, da se PD in ZD statistično značilno razlikujejo glede na število vsebovanih aditivov, a nam nič ne pove o tem, v kateri skupini (PD ali ZD) je prisotnih večje število aditivov.

Zato smo iste podatke statistično ovrednotili še z neparametričnim Mann-Whitneyevim U-testom. Pri testu smo postavili ničelno in alternativno hipotezo:

- $H_0$ : PD in ZD vsebujejo enako število aditivov (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti).
- $H_1$ : PD in ZD vsebujejo različno število aditivov (barvila/sladila/konzervansi/antioksidanti).

Dobili smo naslednje rezultate (slika 16):

- povprečno število aditivov v PD = 1,25, mediana = 1,00, povprečni rang = 269,96,
- povprečno število aditivov v ZD = 1,42, mediana = 1,00, povprečni rang = 313,84,
- $U = 36197,5$ ,  $Z = -3,268$ ,  $p = 0.001$ .

tip_izdelka	N	Mean Rank	Sum of Ranks
št.aditivov PD	284	269,96	76667,50
ZD	300	313,84	94152,50
Total	584		

Descriptives				
tip_izdelka		Statistic	Std. Error	
št.aditivov PD	Mean	1,25	,094	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,07	
		Upper Bound	1,44	
	5% Trimmed Mean	1,09		
	Median	1,00		
	Variance	2,508		
	Std. Deviation	1,584		
	Minimum	0		
	Maximum	6		
	Range	6		
	Interquartile Range	2		
	Skewness	1,324	,145	
	Kurtosis	1,002	,288	
	ZD	Mean	1,42	,072
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	1,28	
		Upper Bound	1,56	
5% Trimmed Mean		1,32		
Median		1,00		
Variance		1,555		
Std. Deviation		1,247		
Minimum		0		
Maximum		6		
Range		6		
Interquartile Range		2		
Skewness		,985	,141	
Kurtosis		1,283	,281	

Test Statistics <sup>a</sup>	
	št.aditivov
Mann-Whitney U	36197,500
Wilcoxon W	76667,500
Z	-3,268
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001

a. Grouping Variable:  
tip\_izdelka

Slika 16: Izpis rezultatov iz programa SPSS za Mann-Whitneyev U-test primerjave števila aditivov v PD in ZD.

Z Mann-Whitneyevim U-testom smo tako dokazali, da v povprečju ZD vsebujejo statistično značilno več aditivov kot PD. Slednja ugotovitev je tako z veliko statistično močjo ovrgla našo hipotezo, da zdravila na recept za peroralno uporabo vsebujejo manjše število pomožnih snovi, ki se uporabljajo kot barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti, kot prehranska dopolnila. Pri tem pa je treba opozoriti, da smo v primerjavo vključili samo tiste snovi, ki so kot aditivi za živila odobreni za uporabo v PD. Zdravila namreč lahko kot pomožne snovi vsebujejo tudi druge snovi, ki v PD niso dovoljene, kar pomeni, da je lahko število barvil, sladil, konzervansov in antioksidantov pri zdravilih še večje. Po drugi strani pa lahko tudi PD vsebujejo snovi, ki kot aditivi niso neposredno dovoljeni za uporabo v PD, jih pa PD vsebujejo zaradi načela prenosa. Uredba (ES) št. 1333/2008 (1) z nekaterimi izjemami dovoljuje, da je v živilu prisoten aditiv, ki ni neposredno dovoljen za uporabo pri določeni kategoriji živil, če ga vsebuje sestavina sestavljenega živila, ali če je v živilo vnesen z drugimi aditivi, encimi ali aromami, ob pogoju, da je njegova uporaba v teh virih

vnosa oziroma sestavini sestavljenega živila dovoljena. Aditivov, ki so v živilu prisotni zaradi načela prenosa in v tem živilu nimajo tehnološke vloge, ali ki se uporabljajo kot pomožna tehnološka sredstva, v skladu z Uredbo (EU) št. 1169/2011 (28) ni treba vključiti v seznam sestavin. Če takšen aditiv ni vključen v seznam sestavin, bi njegovo prisotnost v PD oziroma živilu lahko ugotovili le, če bi nosilec živilske dejavnosti razkril podrobno sestavo, ali z analiznim preizkušanjem.

Zaradi stroge zakonodaje in postopka dokazovanja kakovosti, varnosti in učinkovitosti pred neodvisnim pristojnim organom, ki mora biti uspešno zaključen, da lahko imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prične zdravilo tržiti, je utemeljeno pričakovati, da so v zdravilih prisotne samo tiste pomožne snovi, ki so nujno potrebne in utemeljene za zagotavljanje zelenih ali zahtevanih lastnosti. Pri prehranskih dopolnilih živilska zakonodaja sicer postavlja določene zahteve in omejitve glede rabe aditivov, vendar lahko nosilec živilske dejavnosti da izdelek na trg, ne da bi mu bilo treba prej utemeljiti potrebo po uporabi aditivov ali drugih snovi v izdelku in dokazati njegovo skladnost z zahtevami zakonodaje. Sestava živil je tako odvisna od interesov nosilca živilske dejavnosti, njegovega poznavanja, razumevanja, tolmačenja in spoštovanja živilske zakonodaje, njegovih tehnoloških zmogljivosti in zahtev oziroma pričakovanj potrošnikov. Glede na to, da so organoleptične lastnosti živil oziroma PD za potrošnike zelo pomembne in vplivajo na njihovo izbiro ali odločitev o nakupu, smo pričakovali, da bo število aditivov v PD v primerjavi z ZD večje predvsem na račun barvil in sladil, dodatno pa tudi zaradi antioksidantov in konzervansov. Ti bi lahko bili v PD prisotni v večji meri kot pri ZD zaradi slabših tehnoloških zmogljivosti in pogojev izdelave glede na pogoje v farmacevtski industriji, ali pa zaradi prikrivanja uporabe neustreznih surovin, posledic neustreznih proizvodnih postopkov in slabih praks (na primer, preventivno dodajanje konzervansov in antioksidantov zaradi manjkajočih ali pomanjkljivih podatkov o stabilnosti izdelka v času trajanja roka uporabnosti). Na podlagi rezultata Mann-Whitneyevega U-testa smo hipotezo, ki smo jo postavili na začetku, zavrnil. Možnih vzrokov, da najpogosteje predpisovana zdravila za peroralno uporabo vsebujejo več aditivov/pomožnih snovi kot najbolj prodajana PD v lekarnah je več. Med njimi je verjetno najpomembnejši ta, da številna zdravila vsebujejo barvila, vendar ne zaradi privlačnejšega izgleda, ampak zaradi lažjega razlikovanja med različnimi zdravili in med različnimi jakostmi istega zdravila. Možnost razlikovanja med zdravili na podlagi njihovega izgleda je pomembna za

komplianco zdravil, zlasti pri starejših bolnikih in funkcionalno nepismenih ali slabo pismenih bolnikih. Po drugi strani pa odklonilni odnos določenega dela potrošnikov do aditivov v živilih sili nosilce živilske dejavnosti k zmanjšanju njihove rabe tudi v PD. Med pregledanimi PD je bilo kar nekaj izdelkov, ki so bili označeni z navedbami, da ne vsebujejo umetnih barvil, sladil in konzervansov, praviloma na način, ki uporabniku sporoča, da je ta lastnost pomembna prednost pred drugimi primerljivimi izdelki. Poleg tega pa številna najbolj prodajana PD vsebujejo nekatere antioksidante (na primer vitamine A, C in E, selen, koencim Q 10), vendar ne kot aditive, ampak kot hranila oziroma snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom. Ne glede na to, prisotni antioksidanti ščitijo izdelek pred kvarjenjem, zato dodajanje drugih antioksidantov kot aditivov ni potrebno.

## 5. SKLEP

- Hipotezo, da prehranska dopolnila ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih aditivov za živila, smo za PD, ki so na voljo v lekarnah, potrdili.

Na podlagi pregleda vzorca najbolj prodajanih prehranskih dopolnil v Lekarnah Maribor v letu 2015 lahko zaključimo, da je prisotnost aditivov, ki imajo najvišjo dovoljeno vsebnost določeno numerično, v prehranskih dopolnilih, ki so na voljo v lekarnah, majhna; izdelki vsebujejo samo nekatere od dovoljenih aditivov, pri čemer pa je tudi število izdelkov, ki posamezen aditiv vsebujejo, majhno glede na celotno število PD. V pregledanem vzorcu v nobenem primeru delež PD, ki so vsebovala določen aditiv z  $NDV_n$ , ni bil večji kot 5,3 % vseh PD.

Na podlagi ocene vnosa, pri kateri smo upoštevali dejansko prisotnost obravnavanih aditivov v vzorcu in nekatere predpostavke, zaradi katerih smo vnos posameznih aditivov s PD precenili, lahko zaključimo, da prehranska dopolnila v lekarnah ne predstavljajo pomembnega vira vnosa potencialno nevarnih aditivov za živila.

- Hipoteze, da se prehranska dopolnila in zdravila za peroralno uporabo razlikujejo v profilu vsebovanih snovi, ki jih živilska zakonodaja uvršča med aditive in za katere je za prehranska dopolnila najvišja dovoljena vsebnost določena numerično, nismo sprejeli.

Rezultati treh različnih pristopov ugotavljanja povezave med vrsto izdelka in profilom vsebovanih aditivov oziroma pomožnih snovi niso enoznačni, razen pri antioksidantih. Za njih pri nobenem pristopu nismo ugotovili statistično značilne razlike med PD in ZD. Skupna ugotovitev za vse skupine aditivov in vse pristope, s katerimi smo skušali ugotoviti, ali se PD in ZD razlikujejo v profilu pomožnih snovi oziroma aditivov z  $NDV_n$  je, da so bile frekvence izdelkov oziroma aditivov/pomožnih snovi relativno majhne, s tem pa tudi moč statističnih testov in statistična pomembnost dobljenih rezultatov. Zaradi majhne prisotnosti aditivov z  $NDV_n$  oziroma pomožnih snovi tako pri PD kot pri ZD, bi za morebitno potrditev postavljene hipoteze potrebovali večji vzorec PD in ZD.



- Hipotezo, da zdravila na recept za peroralno uporabo vsebujejo manjše število pomožnih snovi, ki se uporabljajo kot barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti, kot prehranska dopolnila, smo zavrnil.

S primerjavo vzorca najbolj prodajanih prehranskih dopolnil in primerljivo velikega vzorca največkrat predpisanih oziroma izdanih zdravil v Lekarnah Maribor v letu 2015 smo ugotovili, da zdravila na recept za peroralno uporabo v povprečju vsebujejo statistično značilno več pomožnih snovi, ki se pri PD uporabljajo kot barvila, sladila, konzervansi in antioksidanti, kot prehranska dopolnila.

## 6. LITERATURA

1. Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila (UL L št. 354 z dne 31. 12. 2008, str. 16), zadnjič spremenjena z Uredbo Komisije (EU) 2016/691 z dne 4. maja 2016.
2. Delovni dokument služb Komisije - Povzetek ocene učinka v zvezi s paketom o sredstvih za izboljšanje živil {COM(2006) 425 konč.} {SEC(2006) 1045}. Dostopno na <http://eur-lex.europa.eu>.
3. Direktiva Sveta z dne 23. oktobra 1962 o približevanju zakonodaj držav članic o barvilih, ki se smejo uporabiti v živilih, namenjenih za prehrano ljudi (UL 115 z dne 11. 11. 1962, str. 2645/62).
4. Uredba Komisije (EU) št. 231/2012 z dne 9. marca 2012 o določitvi specifikacij za aditive za živila, navedene v prilogah II in III k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L št. 83 z dne 22. 3. 2012, str. 1), zadnjič spremenjena z Uredbo Komisije (EU) 2015/1739 z dne 28. septembra 2015.
5. Uredba Komisije (EU) št. 1129/2011 z dne 11. novembra 2011 o spremembi Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z vzpostavitvijo seznama Unije aditivov za živila (UL L št. 295 z dne 12. 11. 2011, str. 1).
6. Codex Alimentarius. Class Names and the International Numbering System for Food Additives, CAC/GL 36-1989. Dostopno na <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/list-standards/en/>.
7. Codex Alimentarius. General Standard for Food Additives, CODEX STAN 192-1995. Dostopno na <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/list-standards/en/>.
8. Commission services. Guidance document describing the food categories in Part E of Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 on Food Additives. Dostopno na: [http://ec.europa.eu/food/safety/food\\_improvement\\_agents/additives/eu\\_rules/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/additives/eu_rules/index_en.htm).
9. Uredba o izvajanju uredbe (ES) o aditivih za živila (Uradni list RS, št. 12/2011 z dne 25. 2. 2011 in 87/2012 z dne 16. 11. 2012).
10. Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 28. januarja 2002 o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane (UL L št. 31 z dne 1. 2. 2002, str. 1), zadnjič spremenjena z Uredbo (EU) št. 652/2014 z dne 15. maj 2014.
11. EFSA. Znanost v vlogi zaščitnice potrošnikov od polja do mize, 2012. doi:10.2805/33988.
12. EFSA. Risk assessment vs risk management: What's the difference? Dostopno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/140416>.

13. Evropska komisija. Poročilo Komisije Evropskemu parlamentu in Svetu o napredku pri ponovnem ovrednotenju aditivov za živila {SEC(2007)998},/\* KOM/2007/0418 končno \*/. Dostopno na <http://eur-lex.europa.eu>.
14. Uredba (ES) št. 1331/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o vzpostavitvi skupnega postopka odobritve za aditive za živila, encime za živila in arome za živila (UL L št. 354 z dne 31. 12. 2008, str. 1).
15. Uredba Komisije (EU) št. 257/2010 z dne 25. marca 2010 o določitvi programa za ponovno oceno odobrenih aditivov za živila v skladu z Uredbo (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta o aditivih za živila (UL L št. 80 z dne 26. 3. 2013, str. 19).
16. EFSA, ANS. Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA Journal 2012;10(7):2760. doi:10.2903/j.efsa.2012.2760. Dostopno na: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal).
17. Gürtler R: Risk Assessment of Food Additives. In: Reichl FX, Schwenk M. (Ed.): Regulatory Toxicology. Springer Berlin Heidelberg, 2014: 803–813. doi 10.1007/978-3-642-35374-1.
18. Carcho M, Barreiro MF, Morales P, Ferreira I C.F.R.: Adding Molecules to Food, Pros and Cons: A Review on Synthetic and Natural Food Additives. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 2014; 13: 377-99. doi: 10.1111/1541-4337.12065.
19. Walker R: Toxicity testing and derivation of the ADI. Food Addit Contam 1998; 15: 11-6. doi: 10.1080/02652039809374611.
20. EFSA: Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. The EFSA Journal (2009) 1150, 1-72.
21. Codex Alimentarius. Guidelines for the simple evaluation of dietary exposure to food additives, CAC/GL 3-1989. Dostopno na <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/list-standards/en/>.
22. EC (Commission of the European Communities), 2001. Report from the Commission on dietary food additive intake in the European Union (COM(2001) 542 final). Dostopno na: [http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit\\_flavor/flav15\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav15_en.pdf).
23. Blaznik U, Švab A, Gregorič M, Hlastan Ribič C: Ocena tveganja za zdravje ljudi zaradi vnosa določenih aditivov in arom s hrano (2014), NIJZ, Ljubljana, 2015. Dostopno na: [http://www.uvhvvr.gov.si/si/delovna\\_podrocja/zivila/aditivi\\_encimi\\_in\\_arome\\_za\\_zivi](http://www.uvhvvr.gov.si/si/delovna_podrocja/zivila/aditivi_encimi_in_arome_za_zivi).
24. Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 66/2013 z dne 5. 8. 2013).
25. Direktiva 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih (UL L št. 183 z dne 12. 7. 2002, str. 51), zadnjič spremenjena z Uredbo Komisije (EU) 2015/414 z dne 12. marca 2015.

26. Zakon o zdravilih (ZZdr-2) (Uradni list RS, št. 17/2014 z dne 7. 3. 2014).
27. Pravilnik o barvilih, ki se smejo dodajati zdravilom (Uradni list RS, št. 86/2008 in 17/2014 - ZZdr-2).
28. Uredba (EU) št. 1169/2011 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 25. oktobra 2011 o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom, spremembah uredb (ES) št. 1924/2006 in (ES) št. 1925/2006 Evropskega parlamenta in Sveta ter razveljavitvi Direktive Komisije... (UL L 304 z dne 22.11.2011, str. 18), zadnjič popravljena s Popravkom (UL L 331 z dne 18. 11. 2014, str. 40 (1169/2011)).
29. Pravilnik o posebnih zahtevah glede označevanja in predstavljanja predpakiranih živil (Uradni list RS, št. 83/2014 z dne 24. 11. 2014).
30. Pravilnik o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/2014 z dne 25. 7. 2014).
31. Uredba Komisije (EU) št. 685/2014 z dne 20. junija 2014 o spremembi Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta ter Priloge k Uredbi Komisije št. 231/2012 glede uporabe polivinil alkohol-polietilen glikol-graft-kopolimera v trdnih prehranskih dopolnilih (UL L št. 182 z dne 21. 6. 2014, str. 23).
32. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the safety of polyvinyl alcohol-polyethylene glycol-graft-co-polymer as a food additive. *EFSA Journal* 2013;11(8):3303. doi:10.2903/j.efsa.2013.3303.
33. EFSA, ANS: Statement on a conceptual framework for the risk assessment of certain food additives re-evaluated under Commission Regulation (EU) No 257/2010. *EFSA Journal* 2014;12(6):3697. doi:10.2903/j.efsa.2014.3697.
34. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (OJ L No 354, 31.12.2008, p. 16), last amended by Commission Regulation (EU) 2016/691 of 4 May 2016 (OJ L No 120, 5.5.2016, p. 4).
35. König J: Food colour additives of synthetic origin. In: Scotter M (Ed.): *Colour Additives for Foods and Beverages*. Elsevier, 2015: 35-60. doi: 10.1016/B978-1-78242-011-8.00002-7.
36. EFSA, NDA: Scientific Opinion on the appropriateness of the food azo-colours Tartrazine (E 102), Sunset Yellow FCF (E 110), Carmoisine... *EFSA Journal* 2010; 8(10):1778. doi:10.2903/j.efsa.2010.1778.
37. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the reevaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal* 2010; 8(9):1679. doi:10.2903/j.efsa.2010.1679.
38. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the re-evaluation of cochineal, carminic acid, carmines (E 120) as a food additive. *EFSA Journal* 2015;13(11):4288. doi:10.2903/j.efsa.2015.

39. McCann D et al.: Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2007; Vol. 370: 9598, 1560-1567. doi:10.1016/S0140-6736(07)61306-3.
40. EFSA: 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.
41. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the safety of the extension of use of thaumatin (E 957). *EFSA Journal* 2015;13(11):4290. doi:10.2903/j.efsa.2015.4290.
42. Uredba Komisije (EU) št. 1131/2011 z dne 11. novembra 2011 o spremembi Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta v zvezi s steviol glikozidi (UL L 295 z dne 12. 11. 2011, str. 205).
43. EFSA, ANS: Scientific Opinion on safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 2010;8(4):1537. doi:10.2903/j.efsa.2010.1537.
44. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal* 2013;11(12):3496. doi:10.2903/j.efsa.2013.3496.
45. EFSA: FAQ on aspartame. Dostopno na <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/aspartame>.
46. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the re-evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives. *EFSA Journal* 2015;13(6):4144. doi:10.2903/j.efsa.2015.4144.
47. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. *EFSA Journal* 2016;14(3):4433. doi:10.2903/j.efsa.2016.4433.
48. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the reevaluation of Butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. *EFSA Journal* 2012;10(3):2588. doi:10.2903/j.efsa.2012.2588.
49. EFSA, AFC: Use of rosemary extracts as a food additive. *The EFSA Journal* 2008, 721, 1–29.
50. Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Seventh edition, Pharmaceutical Press, Great Britain, 2012: 126-29.
51. WHO, Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): Cross-linked sodium carboxymethyl cellulose. Dostopno na: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemINS=468>.
52. EFSA, ANS: Scientific Opinion on the reevaluation of carnauba wax (E 903) as a food additive. *EFSA Journal* 2012;10(10):2880. doi:10.2903/j.efsa.2012.2880.

## Priloga I

Priloga I: Barvila, sladila in drugi aditivi, ki se v živilih uporabljajo kot antioksidanti in konzervansi, in so odobreni za uporabo v prehranskih dopolnilih.

Barvila			
E-št.	Ime aditiva	E-št.	Ime aditiva
E 101	riboflavini	E 102	tartrazin
E 140	klorofili in klorofilini	E 120	košenilja, karminska kislina, karmini
E 141	Cu kompleksi klorofilov in klorofilinov	E 122	azorubin, karmoizin
E 150a	karamel	E 129	alura rdeče AC
E 150b	alkalno sulfitni karamel	E 131	patentno modro V
E 150c	amonijev karamel	E 132	indigotin, indigo karmin
E 150d	amonijev sulfitni karamel	E 133	briljantno modro FCF
E 153	rastlinsko oglje	E 142	zeleno S
E 160a	karoteni	E 151	briljantno črno PN
E 160c	izvleček paprike, kapsantin, kapsorubin	E 155	rjavo HT
E 162	betalain, betanin	E 160e	beta-apo-8'-karotenal (C30)
E 163	antocianini	E 161b	lutein
E 170	kalcijev karbonat	E 104	kinolinsko rumeno
E 171	titanov dioksid	E 110	sončno rumeno FCF, oranžno rumeno S
E 172	železovi oksidi in hidroksidi	E 124	rdeče 4R, košenil rdeče A
E 100	kurkumin	E 160d	likopen

Sladila			
E-št.	Ime aditiva	E-št.	Ime aditiva
E 420	sorbitoli	E 959	neohesperidin DC
E 421	manitol	E 960	steviol glikozidi
E 950	acesulfam K	E 961	neotam
E 951	aspartam	E 962	sol aspartam-acesulfama
E 952	ciklamati	E 965	maltitoli
E 953	izomalt	E 966	laktitol
E 954	saharini	E 967	ksilitol
E 955	sukraloza	E 968	eritritol
E 957	taumatin	E 969	advantam

»nadaljevanje«

Priloga I: Barvila, sladila in drugi aditivi, ki se v živilih uporabljajo kot antioksidanti in konzervansi, in so odobreni za uporabo v prehranskih dopolnilih.

Antioksidanti			
E-št.	Ime aditiva	E-št.	Ime aditiva
E 310	propilgalat	E 307	alfa tokoferol
E 311	oktilgalat	E 308	gama tokoferol
E 312	dodecilgalat	E 309	delta tokoferol
E 319	terc-butilhidrokinon (TBHQ)	E 322	lecitini
E 320	butilhidroksianizol (BHA)	E 325	natrijev laktat
E 321	butilhidroksitoluen (BHT)	E 326	kalijev laktat
E 338	fosforjeva (V) kislina	E 327	kalcijev laktat
E 339	natrijevi fosfati	E 330	citronska kislina
E 340	kalijeve fosfati	E 331	natrijevi citrati
E 392	izvlečki rožmarina	E 332	kalijeve citrati
E 300	askorbinska kislina	E 334	vinska kislina (L (+) -)
E 301	natrijev askorbat	E 335	natrijevi tartrati
E 302	kalcijev askorbat	E 336	kalijeve tartrati
E 304	estri askorbinske k. z maščob. k.	E 337	natrijev kalijev tartrat
E 306	izvleček, bogat s tokoferolom	E 472c	citratni estri mono/diglicerid. maščob. k.

Konzervansi			
E-št.	Ime aditiva	E-št.	Ime aditiva
E 200	sorbinska kislina	E 260	očetna kislina
E 202	kalijev sorbat	E 261	kalijeve acetati
E 203	kalcijev sorbat	E 262	natrijeve acetati
E 210	benzojska kislina	E 263	kalcijev acetat
E 211	natrijev benzoat	E 270	mlečna kislina
E 212	kalijev benzoat	E 290	ogljikov dioksid
E 213	kalcijev benzoat		