

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANITA CUNK

VARNA UPORABA SLADIL V FARMACEVTSKIH IZDELKIH
REGISTRIRANIH V REPUBLIKI SLOVENIJI

MAGISTRSKI ŠTUDIJ INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANITA CUNK

SAFE USE OF SWEETENERS IN PHARMACEUTICALS
REGISTERED IN THE REPUBLIC OF SLOVENIA

Ljubljana 2013

Magistrsko nalogo sem opravljala pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Zahvala

Za pomoč pri izdelavi magistrske naloge se zahvaljujem mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm.

Zahvala gre tudi mojim staršim in prijateljem, ki so mi med študijem stali ob strani.

Izjava

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

VSEBINA

KAZALO SLIK.....	IV
KAZALO PREGLEDNIC.....	V
KAZALO GRAFOV	VI
KAZALO PRILOG	VII
POVZETEK	VIII
ABSTRACT	X
SEZNAM OKRAJŠAV.....	XII
1. UVOD	1
1.1.OKUS SLADKEGA.....	1
1.2.SLADILA	3
1.3.KLASIFIKACIJA SLADIL	4
1.3.1.NADOMESTNA SLADILA	8
1.3.2.INTENZIVNA SLADILA	9
1.4.SLADILO KOT POMOŽNA SNOV V ZDRAVILIH.....	10
1.5.REGULATIVA ZA VARNO UPORABO ADITIVOV	11
1.5.1.EVOPSKA UNIJA.....	13
1.5.1.1 EFSA	14
1.5.1.2 EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA (EMA).....	19
1.5.2.ZDA: AGENCIJA ZA HRANO IN ZDRAVILA (FDA).....	22
1.5.3.SLOVENIJA: JAVNA AGENCIJA RS ZA ZDRAVILA IN MEDICINSKE POMOČKE (JAZMP).....	23
1.6.OCENA VARNE UPORABE POMOŽNIH SNOVI V ZDRAVILIH	25
2 NAMEN DELA.....	30
3 MATERIALI IN METODE	31
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	33
4.1 PREGLED ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO 1 SLADILO (SKUPINA 1).....	33
4.2 PREGLED ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO 2 SLADILI ALI VEČ (SKUPINA 2).....	41
4.3 UPORABA SLADIL V FARMACIJI.....	49

4.3.1 NAJPOGOSTEJE UPORABLJANA SLADILA V RAZLIČNIH FO.....	57
4.3.1.1 MANITOL	57
4.3.1.2 ASPARTAM	59
4.3.1.3 ACESULFAM K	65
4.3.1.4 SAHARIN.....	66
4.3.1.5 SORBITOL	68
4.3.1.6 NATRIJEV CIKLAMAT	71
 5 SKLEP.....	 75
 6 LITERATURA.....	 78
 7 PRILOGE.....	 85

KAZALO SLIK

Slika 1: Prerez brbončice	2
Slika 2: Zgradba okušalnega popka	2
Slika 3: Zaznava sladkega okusa- z G-proteinom sklopljen receptor (T1R2 in T1R3)	2
Slika 4: Plodovi rastline <i>Richadella dulcifica</i> , ki vsebujejo protein mirakulin	5
Slika 5: Prikaz zaznave sladkega okusa, vpliv mirakulina na receptor T1R2-T1R3 v odvisnost od pH	5
Slika 6: Plodovi rastline <i>Curculigo latifolia</i> , ki vsebujejo protein kurkulina	6
Slika 7: Delovanje kurkulina	6
Slika 8: Dietilenglikol	9
Slika 9: Rastlina <i>Stevia rebaudiana</i>	10
Slika 10: <i>Elixir sulfanilamide</i>	12
Slika 11: Izračun ADI	16
Slika 12: Določanje dejavnika negotovosti	16
Slika 13: Določanje BMDL	17
Slika 14: Določanje MOE	18
Slika 15: Aspartam in njegovi razpadni produkti	60
Slika 16: Opozorilo, da izdelek vsebuje saharin, ki je pri laboratorijskih živalih povzročil raka	67

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Pregled nekaterih sladkih snovi	4
Preglednica II: Osnovni toksikološki podatki, ki so potrebni za ustrezno toksikološko oceno pomožne snovi	27
Preglednica III: Kratka ali srednjedolga ponavljajoča uporaba, podatki, ki so potrebni za ustrezno toksikološko oceno pomožne snovi	28
Preglednica IV: Dolgotrajna uporaba s prekinitvami/kronična uporaba, podatki, ki so potrebni za ustrezno toksikološko oceno pomožne snovi	28
Preglednica V: Prikaz dela podatkov dostopnih iz Baze o zdravilih	31
Preglednica VI: Najpogosteje uporabljana sladila v skupini 1	34
Preglednica VII: Pregled sladil v skupini 1 (nadomestna/intenzivna)	35
Preglednica VIII: Deleži posameznih intenzivnih sladil v skupini 1	35
Preglednica IX: Pregled skupine 1 po različnih FO v katerih zasledimo sladila FO	36
Preglednica X: Pregled skupine 1 glede na peroralno/neperoralno uporabo	37
Preglednica XI: Frekvenčni prikaz kombinacije sladil v Skupini 2	41
Preglednica XII: Frekvenčni prikaz sladil iz skupine 2 po FO	45
Preglednica XIII: FO v skupini 2 glede na kombinacije sladil	47
Preglednica XIV: Nadomestna sladila (sladkorni alkoholi) in njihova uporaba v farmaciji	50
Preglednica XV: Intenzivna sladila in njihova uporaba v farmaciji	53
Preglednica XVI: Pogostost PKU	63
Preglednica XVII: Pregled najpogosteje uporabljenih sladil glede na ADI in metabolite	73

KAZALO GRAFOV

Graf 1: Odstotek sladil iz skupine 1, glede na FO	40
Graf 2: Kombinacije sladil v skupini 2, kjer je prisoten aspartam	44
Graf 3: Kombinacije sladil v skupini 2, kjer je prisoten manitol	44
Graf 4: Skupna poraba sorbitola v ZDA leto 2007	73

PRILOGE

Priloga 1: Grafični prikaz najpogosteje uporabljanih sladil v skupini 1	85
Priloga 2: Grafični prikaz skupine 1 po različnih FO v katerih zasledimo sladila	86
Priloga 3: Prikaz kombinacije sladil v skupini 2 po odstotkih	87
Priloga 4: Grafični prikaz skupine 2 glede na FO	88
Priloga 5: FO v skupini 2 glede na kombinacije sladil	89

POVZETEK

Sladila, aditive, ki omogočajo bolj sladek okus, vsebujejo tako živilski kot kozmetični in farmacevtski izdelki. Najbolj znano sladilo je saharoza, ki je enostaven ogljikov hidrat. Ogljikovi hidrati, ki so sladkega okusa, so monosaharidi in disaharidi. Poleg njih pa uporabljamo za slajenje tudi različne nadomestke, alternativna sladila, ki so po izvoru naravne, polysintezne ali sintezne spojine. Te spojine imajo lahko v primerjavi s saharozo bistveno večjo sladilno moč in majhno energijsko vrednost, ali pa so celo brez nje.

Glede na hranilno vrednost delimo sladila v dve skupini: sladila, ki imajo energijsko vrednost, in nizkoenergijska ali neenergijska sladila. Poleg tega lahko sladila delimo tudi glede na njihovo relativno sladkost v primerjavi s saharozo na intenzivna sladila in nadomestna sladila. Sladila se v farmaciji uporabljajo kot pomožne snovi, ki so pomembna sestavina različnih farmacevtskih oblik. Pomožna snov je vsaka sestavina, ki ni zdravilna učinkovina in je prisotna v zdravilu ali jo uporabljamo pri proizvodnji zdravila. Lahko se zgodi, da tudi pomožna snov aktivno deluje na organizem ali pa v določenih odmerkih povzroča neželene učinke. Zato je pravilna izbira in uporaba pomožnih snovi zelo pomembna in prispeva k varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravila. Sladila kot pomožne snovi v zdravilih imajo različno funkcionalno vlogo, najbolj izpostavljena je organoleptična vloga sladil, sladilo torej pripomore k bolj prijetnemu okusu zdravila.

Zdravila različno uporabljamo in je zato izpostavljenost pomožni snovi kot delu zdravila različna. Nekatera zdravila zaužijemo samo enkrat v življenju, z drugimi pa se srečujemo bolj pogosto. Zdravila in skupaj z njimi tudi pomožne snovi morajo pred uporabo v farmaciji odobriti pristojne regulativne institucije. Za sladila kot aditive je določen sprejemljivi dnevni vnos, ADI (acceptable daily intake), znotraj katerega je uporaba sladila varna. Kategorijo sladil kot pomožnih snovi v evropski in ameriški zakonodaji uvrščamo pod aditive, ki jih dodajamo živilom. V ZDA baza pomožnih snovi že obstaja, v EU pa se trenutno uvaja baza aditivov.

V nalogi smo v spletni Bazi zdravil pregledali zdravila, registrirana v Republiki Sloveniji, ki vsebujejo sladila, in pridobili vzorec 373 zdravil. Zdravila smo razdelili glede na to, koliko različnih sladil vsebujejo. Ugotovili smo, da zdravila lahko vsebujejo od 1 do 5 različnih sladil, zato smo zdravila s sladili razdelili v dve skupini. Prva skupina 252 zdravil je vsebovala zgolj eno sladilo, druga skupina 121 zdravil pa 2 ali več sladil. V skupinah smo določili deleže intenzivnih in nadomestnih sladil in določili, katera sladila so najbolj pogosto v uporabi. V skupini 1 je bilo med pregleganimi sladili glede na pogostost uporabe

najpogostejše sladilo s 53 % deležem manitol, sledil mu je sorbitol v različnih oblikah z 20 % deležem, nato saharin s 16 % deležem ter aspartam s 5 % deležem. 75 % skupine 1 so tvorila nadomestna sladila, ki se obravnavajo kot varna, zato ADI zanje ni določen.

V skupini 1 je bila med pregledanimi zdravili najbolj pogosta farmacevtska oblika (FO) z 11 % deležem filmsko obložena tableta, sledila ji je tableta z 9 % deležem in koncentrat za raztopino za infundiranje s 5 % deležem. Pregled je potrdil, da se v skupini 1 v FO, namenjenih peroralni uporabi (71 % vseh zdravil) pojavljajo tako intenzivna kot nadomestna sladila, medtem ko se v FO, ki niso namenjene peroralni uporabi, pojavljajo zgolj nadomestna sladila.

V skupini 2 je bila najpogostejša kombinacija aspartam/manitol (21 % delež), sledila je kombinacija manitol/sorbitol (10 % delež) in maltitol/maltitol, tekoči/manitol (5 % delež). V vzorcu je 89 % vseh kombinacij vsebovalo tudi nadomestno sladilo, zgolj 11 % delež pa samo kombinacijo intenzivnih sladil. Pregled po FO je pokazal, da je v skupini 2 98 % FO namenjenih peroralni uporabi.

V primeru, da FO vsebuje zgolj 1 sladilo, je to sladilo v 75 % predstavljalo nadomestno sladilo, ki ga po pregledu literature lahko opredelimo kot varno. V primeru, da zdravilo vsebuje kombinacijo več sladil, v 89 % kombinacija vsebuje nadomestno sladilo. Kombinacijo sladil imajo predvsem peroralni pripravki (98 %).

Med nadomestnimi sladili sta najbolj pogosto v uporabi manitol in sorbitol, obe sladili pri uživanju večjih količin delujeta na organizem zgolj odvajalno. Med intenzivnimi sladili sta najbolj pogosti sladili aspartam in saharin. Aspartam je potencialno zelo nevaren za ljudi z redko dedno boleznijo fenilketonurijo. Obe sladili sta bili v preteklosti predmet številnih raziskav, ki dokazujejo njuno varnost za uporabo.

Sladila, ki so najbolj pogosta v zdravilih, registriranih v Republiki Sloveniji, smo tudi podrobneje proučili s pomočjo ustrezne literature. Ugotovili smo, da je količina sladil, ki smo ji izpostavljeni dnevno preko zdravil, v primerjavi z ADI, zelo majhna. Zato njihovo uporabo opredeljujemo kot varno.

ABSTRACT

Sweeteners, additives, enabling a more sweet flavor, are contained in food, cosmetic and pharmaceutical products. Most known sweetener is sucrose, which is a simple carbohydrate. Carbohydrates that are sweet are monosaccharides and disaccharides. Among them, there is also a variety of alternatives, alternative sweeteners, natural, semi-synthetic or synthetic compounds. These compounds may have as compared to sucrose significantly higher sweetening power and a low energy value, or are even without it.

Given the nutritional value sweeteners can be divided into two groups: sweeteners, which have an energy value and low or non-energy sweeteners. In addition, sweeteners may also be divided according to their relative sweetness compared to sucrose in the intense sweeteners and sugar substitutes.

Sweeteners may be used in the pharmaceutical industry as excipients, which are an important component of a variety of dosage forms. The excipient is any component that is not the active ingredient and is present in the product or used in the manufacture of medicinal products. It may happen that the excipient actively effects the organism, or even has side effects. Therefore, the proper selection and use of excipients is very important and contributes to the safety, efficacy and quality of medicines. Sweeteners such as excipients in medicines have different functional role, the most important is the organoleptic role of sweeteners, sweeteners thus contribute to a more pleasant taste of the product.

Medicines are used differently and, therefore, exposure to excipients as part of various medicines differs. Some medicines are consumed only once in a lifetime, while others can be consumed more often. Medicines and together with them excipients are approved by regulatory institutions. For sweeteners as food additives the acceptable daily intake, ADI, is determined within which the use of sweeteners is safe. Category of sweeteners as excipients in the European and U.S. law are classified as additives that are added to foods. In the U.S. base of inactive excipients already exists while in the EU the base of additives is currently being established.

In the study, we reviewed the online database of registered medicines in the Republic of Slovenia, which contain sweeteners. Sample of 373 products was selected. Drugs were divided according to the number of different sweeteners contained. We have found that the product may contain from 1 to 5 different sweeteners, so the sample was divided into two groups. The first group of 252 medicines contained only one sweetener, the second group contained 121 medicines with 2 or more sweeteners. In both groups, we determined the

proportion of intensive sweeteners and sugar substitutes and determined which individual sweeteners are most commonly used. In group 1, was the most common sweetener with 53 % share mannitol, followed by the sorbitol in a variety of forms, with 20 % share, then 16 % share of saccharin and aspartame with 5 % share. 75 % of group 1 formed sugar substitutes, which are regarded as safe, so their ADI is not specified.

In group 1 the most common pharmaceutical form (PF) was with 11 % share the coated tablet, followed by a tablet with 9 % share and concentrate for solution for infusion with 5 % share. The review confirmed that in the group 1 pharmaceutical forms for oral administration (71 % share of all drugs) contained both intense sweeteners and sugar substitutes. Meanwhile the PF, not intended for oral administration contained only sugar substitutes.

In group 2, the most common combination was that of aspartame / mannitol (21 % share) followed by a combination of mannitol / sorbitol (10 % share) and maltitol / maltitol, liquid / mannitol (5 % share). In the sample, 89 % of all combinations contained sugar substitutes, and only 11 % only a combination of intense sweeteners. Overview of the PF has revealed that in group 2 98 % of the PF are intended for oral administration.

In the event that PF contains only one sweetener that is in the 75 % accounted for sugar substitutes that after review of the literature can be classified as safe. In the case, the medicament comprises a combination of the sweeteners, in 89 % of all combinations sugar substitutes are present. Combination of sweeteners is predominant (98 %) in PF for oral administration.

Among the sugar substitutes the most often used are mannitol and sorbitol. Both sweeteners have when consumed in large quantities laxative effect. Among the intense sweeteners the most common sweeteners are aspartame and saccharin. Aspartame is potentially very dangerous for people with a rare hereditary disease phenylketonuria. Both sweeteners were previously the subject of numerous studies proving their safety for use.

Sweeteners that are most common in medicines registered in the Republic of Slovenia, we also researched in detail in the relevant literature. We have found that the amount of sweeteners we are exposed daily via drugs as compared to ADI is very small. Therefore, the use of sweeteners as excipients is regarded as safe.

SEZNAM OKRAJŠAV

OKRAJŠAVA	POMEN
ADI	sprejemljivi dnevni vnos (<i>acceptable daily intake</i>)
ANS	Svet za živilske aditive in hranilne vire dodane živilom (<i>The Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food</i>)
Cca sladkost	Okvirna ocena sladkosti v primerjavi s saharozo, saharoza = 100 %
CEF	Svet za snovi v stiku z živili, encime, arome in pomožna tehnološka sredstva (<i>The Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids</i>)
CHMP	Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
EFSA	Evropska agencija za varnost hrane (<i>European Food Safety Authority</i>)
EMA	Evropska agencija za zdravila (<i>European Medicines Agency</i>)
EU	Evropska unija
FDA	Ameriška agencija za hrano in zdravila (<i>Food and Drug Administration</i>)
FO	farmacevtska oblika
GRAS	splošno priznan kot varen (<i>generally recognized as safe</i>)
ICH	Mednarodna konferenca za harmonizacijo tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini (<i>The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>)
IID	Baza neaktivnih sestavin (<i>Inactive Ingredients Database</i>)
IPEC	Mednarodni svet za farmacevtske pomožne snovi (<i>International Pharmaceutical Excipients Council</i>)
JAZMP	Javna agencija Republike Slovenije za medicinske pripomočke
LD₅₀	srednji smrtni odmerek ali srednja letalna doza (<i>lethal dose 50</i>)
MOE	stopnja izpostavljenosti (<i>margin of exposure</i>)
MOS	stopnja varnosti (<i>margin of safety</i>)
NHDC	neohesperidin dihidrohalkon
NOAEL	raven brez opaženega škodljivega učinka (<i>no observed adverse effect</i>)

	level)
PKU	fenilketonurija
SmPC	Povzetek glavnih (temeljnih) značilnosti zdravila (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
skupina 1	Skupina zdravil, ki vsebujejo zgolj 1 sladilo kot pomožno snov
skupina 2	Skupina zdravil, ki vsebujejo 2 sladila ali več kot pomožno snov
UF	dejavnik negotovosti (<i>uncertainty factor</i>)
WHO	Svetovna znanstvena organizacija (<i>World Health Organisation</i>)
ZDA	Združene države Amerike

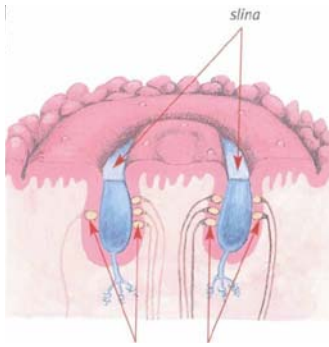
1. UVOD

Eden izmed osnovnih petih okusov, ki jih zaznamo, je okus po sladkem. Sladek okus povezujemo z ugodjem. Z evolucijskega vidika je ta okus igral zelo pomembno vlogo, saj je bila za naše prednike že v obdobju paleolitika sladka hrana, običajno bogata s preprostimi ogljikovimi hidrati, najpomembnejši vir vnosa kalorij in tako preživetja. S tem je povezan tudi visok prag zaznave sladkega in nizek prag zaznave grenkega okusa. Slednji je naše prednike odvrčal od uživanja hrane, ki je bila zelo verjetno strupena (alkaloidi). Sladko in sladkor sta pomembno vplivala na razvoj družbe, kot jo poznamo danes. V današnjem času smo zaradi spremenjenega življenjskega stila in posledično spremenjenega načina prehranjevanja vse bolj podvrženi povečani telesni masi in z njo povezanim povišanemu krvnemu tlaku, holesterolom v krvi, sladkorni bolezni. Velik problem predstavlja tudi karies. Znanstveniki in prehranska industrija skupaj iščejo rešitve, kako se temu prilagoditi s ponudbo bolj zdrave hrane. Potrošniku želijo zagotoviti ugodje sladkega brez teh negativnih posledic z uporabo bolj zdravih, energijsko manj intenzivnih sladil. Tako smo priča razvoju umetnih sladil, ki so skoraj popolnoma nekalorična. S tem razvojem se odpirajo številne polemike v smeri naravno–umetno in kakšni so pravzaprav dejanski učinki sladil na človekov organizem ob dolgotrajni izpostavljenosti, to je ob rednem uživanju. Umetna sladila so namreč danes prisotna v številnih izdelkih, od živil pa do izdelkov za osebno nego in zdravlil.

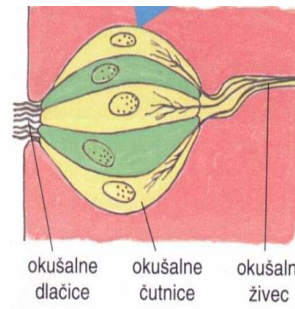
1.1.OKUS SLADKEGA

Zaznavanje okusa snovi je eden izmed čutov, ki vpliva na človekovo izbiro hrane v skladu z željami. Občutek okusa nastane, ko se snov v ustih veže na receptor za okus. Okus skupaj z vonjem in vidom preko stimulacije živcev določa senzorične vtise živil ali drugih snovi.

Ljudje zaznavajo okus preko okušalnih brbončic, ki se nahajajo na celotni površini jezika, zlasti na otočkastih papilah. Povprečno se na človeškem jeziku nahaja od 2.000 do 8.000 brbončic. V brbončicah ležijo mikroskopsko majhni okušalni popki (mešički), v katerih so oporne celice in okušalne čutnice, na vrhu le teh pa se nahaja pora, skozi katero štrli v ustno votlino okušalna dlačica, kjer se nahajata receptorja za okus (T1R2 in T1R3). Okušamo le tekoče, v slini raztopljene snovi, saj le te povzročajo dražljaj v okušalnih čutnicah. Obdajajo jih živčna vlakna, ki se združujejo v okušalni živec. Le ta pa prevaja dražljaje v možgansko središče za okus.

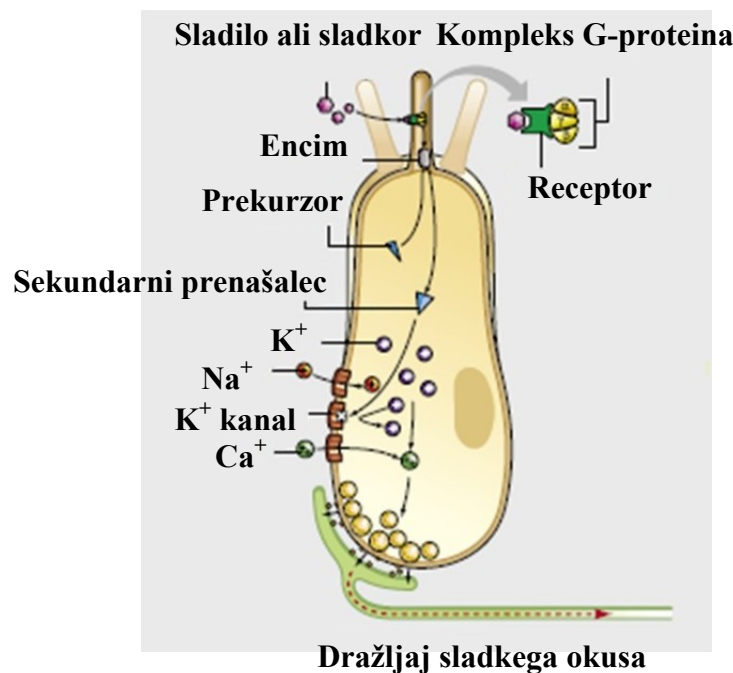


Slika 1: Prerez brbončice (1)



Slika 2: Zgradba okusnega popka (1)

Okušalni mešički so posejani po celém jeziku in niso specializirani za zaznavo zgolj enega okusa. Čeprav lahko običajno močno reagirajo na en sam okus, pa mnogi omogočajo zaznavo več okusov. Razporeditev specializiranih brbončic za okušanje različnih okusov po območjih na jeziku, sladek okus npr. na konici jezika, se je pokazala za zmotno. Vse okuse lahko zaznamo tam, kjer so posejani okušalni mešički (2).



Slika 3: Zaznava sladkega okusa – z G-proteinom sklopljena receptorja (T1R2 in T1R3) (2)

Preprost delec, kot je proton (H^+), omogoči zaznavo kislega okusa, medtem ko predvsem natrijevi in ostali ioni omogočajo zaznavo slanega okusa. Pri beljakovinsko bogatih snoveh in umami (mesnem) okusu zaznavo omogoča karboksilna skupina glutamata, njegove soli so pogosti ojačevalci okusa. Spojine, ki posladkajo ali pogrenijo obrok, so veliko bolj raznolike in nimajo značilnih strukturnih podobnosti. Veliko grenkih spojin je najrazličnejših alkaloidov, medtem ko nekatere ogljikove hidrate, kot sta glukoza in saharoza, ter preproste

derivate peptidov, kot je aspartam, dojemamo kot sladke. Razlike v sestavi molekul, ki jih okušamo, se odražajo tudi v različnih biokemijskih mehanizmih, ki so značilni za zaznavanje posameznega okusa (3, 4).

Velik napredek v razumevanju procesa zaznavanja sladkega okusa je bilo odkritje, da imajo receptorske celice v okušalnih brbončicah in enteroendokrine celice v gastrointestinalnem traktu dva receptorja, sklopljena z G—proteinom (GPCR): T1R2 in T1R3. Ko se ta dva receptorja heterodimerizirata, omogočata zaznavo sladkega okusa (5).

Stimulacijo receptorjev T1R2 in T1R3 v ustih povzročajo zaužiti sladkor in umetna sladila, v gastrointestinalnem traktu pa metaboliti zaužitih ogljikovih hidratov (glukoza, fruktoza in galaktoza). Stimulacija receptorjev povzroči aktivacijo znotrajcelične signalne poti (vključno z α -gustducinom), ki aktivira periferne živce za okus in okusne poti v možganih (5).

V možganih signal, ki sporoča sladek okus, spodbudi prehranjevalni proces in možganski mehanizem nagrajevanja. Ta mehanizem se aktivira vsakič, ko določenemu vedenju sledijo ugodne posledice. In ta mehanizem torej vpliva na našo naklonjenost sladkemu okusu. Možganski avtonomni centri nato lahko posredujejo informacijo preko vagusnega živca, da se prebavni trakt pripravi na prihajajočo hrano, bogato z ogljikovimi hidrati (5).

Prebavo in absorpcijo zaužite hrane nadalje koordinira prav zaznava sladkorja v črevesnem traktu. Ta zaznava modulira absorpcijo hranilnih snovi, sproščanje hormonov in gastrointestinalno gibanje. Prav tako ta zaznava ustvarja signale sitosti, ki možganom sporočajo, da naj zaključijo obrok (5).

1.2.SLADILA

Beseda sladkor v vsakodnevni uporabi označuje namizni sladkor, saharozo. Saharoz je enostaven ogljikov hidrat sladkega okusa. Ogljikovi hidrati, ki so sladkega okusa, so: monosaharidi (glukoza, fruktoza, galaktoza) in disaharidi (saharoz, maltoza, laktoza, trehaloza). Poleg sladkorjev pa uporabljamo tudi različne nadomestke, alternativna sladila, ki so po izvoru naravne, polysintezne ali sintezne spojine. Te spojine imajo lahko v primerjavi s saharozo bistveno večjo sladilno moč in majhno energijsko vrednost, ali pa so celo brez energijske vrednosti (6).

Sladkost posameznih sladil je odvisna od njihove zgradbe. Pri večanju koncentracije večine sladil se sladilna moč povečuje samo do določene meje. Povečamo jo lahko samo z uporabo več sladil hkrati. Kombinacija sladil deluje sinergistično na zaznavo sladkega okusa. Prednost uporabe kombinacije sladil je tudi v zagotavljanju okusa in stabilnosti, ki bi bila bolj enakovredna saharozi. Vsako izmed sladil ima pomanjkljivosti, ki jih z njihovo kombinacijo odpravimo, pri saharinu je to kovinski priokus, pri aspartamu pride do zaznave sladkega okusa nekoliko pozneje, steviozid ima mentolni priokus itd. Pogosta je npr. souporaba aspartama in kalijevega acesulfama (8).

1.3.KLASIFIKACIJA SLADIL

Od pričetka 20. stoletja je znano, da so spojine, ki so sladkega okusa, zelo različnih struktur, delimo jih v 50 različnih razredov. Število znanih spojin sladkega okusa pa z novimi dognanji na področju zaznavanja okusa hitro narašča (9). V preglednici I je naveden pregled nekaterih sladkih snovi.

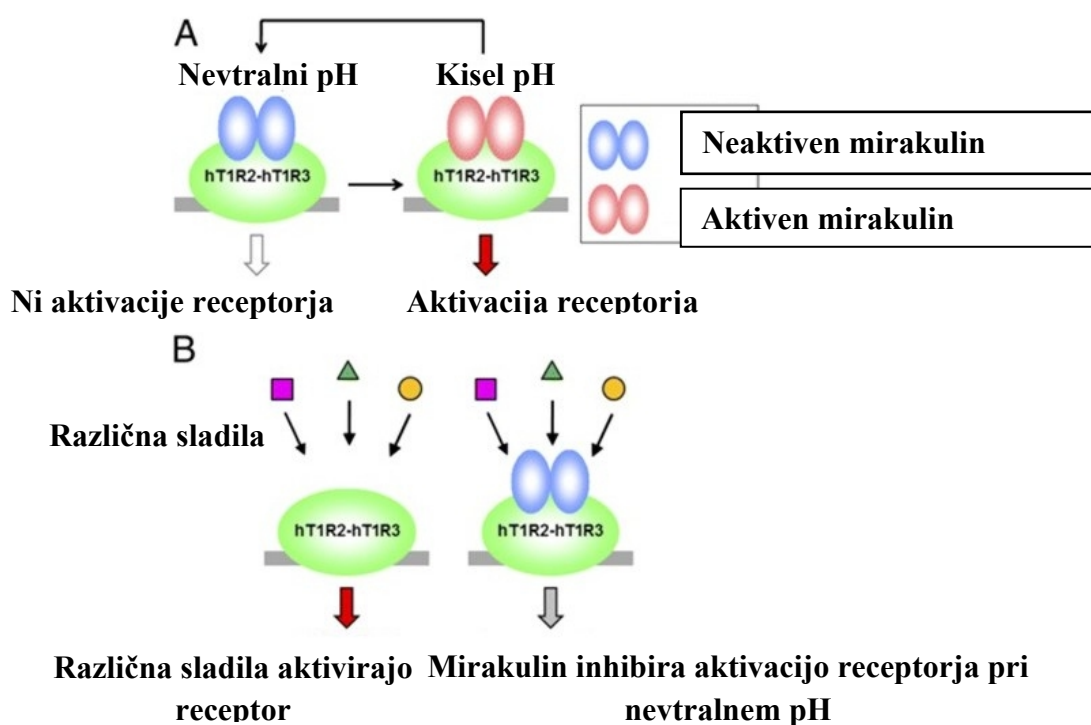
Preglednica I: Pregled nekaterih sladkih snovi (6)

ANORGANSKE SNOVI	NARAVNE ORGANSKE SPOJINE	SINTEZNE ORGANSKE SPOJINE
BeCl ₂ , BeSO ₄ , Pb(OAc) ₂	OGLJIKOVI HIDRATI: mono in disaharidi: saharoza, glukoza, fruktoza, maltoza, laktoza	OKSIMI: α-anisaldoksim
	POLIOLI: sorbitol, manitol, eritritol, ksilitol	SULFAMATI: saharin, ciklamat, acesulfam
	D-AMINOKISLINE: glicin, alanin, fenilalanin, triptofan	3- NITROANILINI: 6-kloro-3-nitroanilin
	PROTEINI SLADKEGA OKUSA: brazein, tavmatin, monelin, mabinlin, pentadin, kurkulin	ASPARTIL DIPEPTIDI: aspartam, alitam, neotam
	PRODUKTI SEKUNDARNEGA METABOLIZMA RASTLIN: steviozid, rebavdiozid, glicirizin, mogrozid V, abruzozidi A-D, filodulcin, neohesperidin, dihidrohalkon, heranandulcin, seligveain	DERIVATI SLADKORJEV: sukraloza
		DERIVATI GVANIDINOOCETNE KISLINE: sukrononska kislina, gvanidinoocetna kislina 1, gvanidinoocetna kislina 2

Obstajajo pa tudi spojine, ki spreminjajo našo zaznavo sladkega. Nekatere jo zavirajo. Gimnemske kisline, ki so glikozidi, izolirani iz listov rastline *Gymnema sylvestre* (*Asclepiadaceae*), so inhibitorji zaznave sladkega okusa (10). Protein rastlinskega izvora mirakulin, ki se nahaja v sadežih afriške rastline *Synsepalum dulcificum* ali *Richadella dulcifica* (slika 4), sam po sebi ni sladek, v kislem pH okolju ustne votline spremeni naše dožemanje kislega v sladko.



Slika 4: Plodovi rastline *Richadella dulcifica*, ki vsebujejo protein mirakulin (11)



Slika 5: Prikaz zaznave sladkega okusa, vpliv mirakulina na receptorja T1R2 in T1R3 v odvisnost od pH (12)

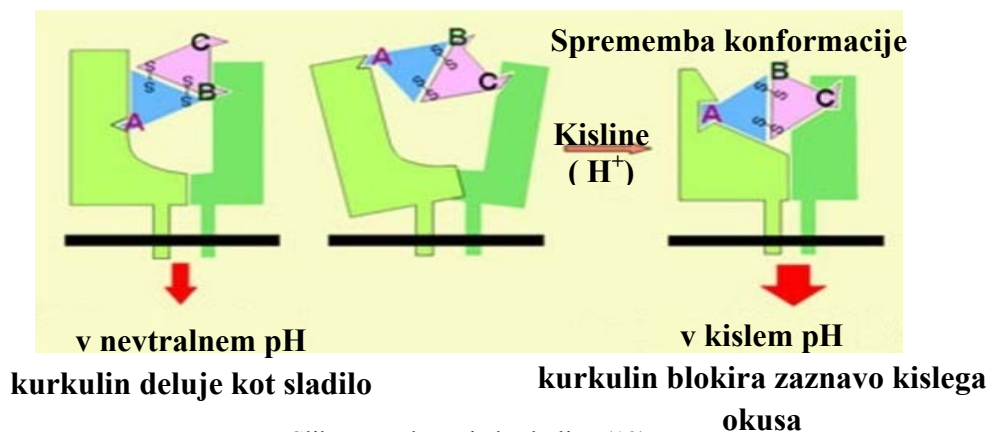
Slika 5 predstavlja možni model delovanja mirakulina. Raziskovalci domnevajo, da se mirakulin (slika 5, del A) pri nevtralnem pH veže na receptorja hT1R2 in hT1R3 in je neaktiven. Aktivira se v kislem okolju. Možgani sprejmejo sporočilo, da je hrana, ki jo

uživamo, sladka, čeprav je dejansko kislá. Glede na to, da je večina hrane, ki jo uživamo, tudi kislá, so možnosti za uporabo mirakulina zelo raznolike. Ta učinek mirakulina na naše dožemanje sladkega okusa traja toliko časa, kot je mirakulin vezan na receptor, kar je lahko do 1 uro. Ko pH znova postane nevtralen, se mirakulin spremeni v svojo neaktivno obliko (12). Na sliki 5, del B, pa vidimo prikaz, da receptorja hT1R2 in hT1R3 aktivirajo različna sladila, vendar pa mirakulin pri nevtralnem pH inhibira aktivacijo receptorja, torej ni zaznave sladkega okusa (12).

Protein rastlinskega izvora kurkulin, ki se v naravi nahaja v plodovih malezijske rastline *Curculigo latifolia* (slika 6), je intenzivno sladek in prav tako blokira naše dožemanje kislega okusa (slika 7). Deluje pa tudi kot ojačevalec okusa ostalih sladil, ki so prisotna v živilu (13).



Slika 6: Plodovi rastline *Curculigo latifolia*, ki vsebujejo protein kurkulin (14)



Slika 7: Delovanje kurkulína (12)

Glede na hranilno vrednost delimo snovi sladkega okusa, ki so v uporabi v različnih izdelkih, v dve skupini.

Sladila, ki imajo energijsko vrednost:

- monosaharidi in disaharidi (monosaharidi: glukoza, fruktoza, manoza, galaktoza in disaharidi: saharoza, laktoza);
- škrobna sladila (glukozni sirup, maltodekstrin, dekstroza, glukozno-fruktozni sirup);
- nadomestki sladkorja (polioli).

Nizkoenergijska ali neenergijska sladila sestavljajo:

- sintezna visoko-intenzivna sladila (saharin, ciklamat, aspartam, kalijev acesulfam, sukraloza, neohesperidin dihidrohalkon (NHDC), alitam neotam;
- naravna visoko-intenzivna sladila (tavmatin, steviozid, glicirizin, monelin, kurkulin).

Poleg tega lahko sladila delimo tudi **glede na njihovo relativno sladkost v primerjavi s saharozo na:**

- **intenzivna sladila** (mnogokrat slajša od saharoze in zato v uporabi v zelo majhnih količinah): saharin, aspartam, acesulfam K, tavmatin, NHDC, alitam, neotam;
- **nadomestna sladila** (približno enako sladka kot saharoza in zaradi tega v uporabi v podobnih količinah): hidrogenirani glukozni sirup, izomalt, maltitol, manitol, sorbitol, ksilitol, laktitol (15).

Kljub tako raznolikemu številu sladil je potrebno poudariti, da se številna sladila ne uporabljajo v izdelkih. V uporabi so samo sladila, ki jih odobrijo pristojne regulativne agencije, potem ko so ocenile, da so ta sladila varna za uporabo. Vendar pa ta določitev varnosti uporabe ni nujno enaka v vseh državah, ocene regulativnih institucij se lahko med sabo razlikujejo tako pri količini dnevnega sprejemljivega vnosa kot določitve, da je določeno sladilo dovoljeno za uporabo. Za intenzivno sladilo acesulfam K sta WHO in ZDA sprejemljivi dnevni vnos (ADI) določila na 15 mg/kg telesne mase, v EU pa je ADI nekoliko nižji – 9 mg/kg telesne mase. Ciklamat, ki je v EU dovoljen za uporabo, pa je v ZDA prepovedan za uporabo (19).

Sladila, dovoljena v EU so: E 420 sorbitol in sorbitol v sirupu; E 421 manitol; E 950 kalijev acesulfam; E 951 aspartam; E 952 ciklaminska kislina ter njene kalcijeve in natrijeve soli; E 953 izomalt; E 954 saharin; E 955 sukraloza; E 957 tavmatin; E 959 neohesperidin dihidrohalkon – NHDC; E 960 steviol glikozidi; E 961 neotam; E 962 soli aspartam-acesulfama; E 965 maltitol in maltitol v sirupu; E 966 laktitol; E 967 ksilitol in E 968 eritritol.

V Združenih državah Amerike (ZDA) pa se npr. uporabljajo naslednja sladila: saharin, aspartam, kalijev acesulfamat, neotam, sukraloza, eritritol, izomalt, laktitol, maltitol, manitol, sorbitol, tagatoza, ksilitol. Neodobreni pa so: alitam, ciklamati, NHDC, steviozid in tavmatin.

Pogosto se enači pojma intenzivna sladila in umetna sladila, kar ni popolnoma pravilna uporaba terminov. Intenzivna sladila v uporabi so lahko tudi naravnega izvora, kot je razvidno v delitvi zgoraj.

Razlogi za uporabo drugih sladil, kot je saharoza, so različni:

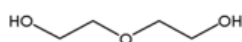
- Zavračanje predelanih živil. Nekateri posamezniki zavračajo predelane sestavine in uporabljajo bolj naravna sladila, kot je npr. med ali javorjev sirup.
- Lažje obvladovanje telesne mase. Medtem ko sladkorni alkoholi vsebujejo npr. manj kalorij, je pri umetnih sladilih, ker se uporabljajo v zelo majhnih količinah, vnos kalorij minimalen.
- Sladkorni nadomestki in intenzivna sladila ne pripomorejo k nastanku kariesa.
- Omogočajo uporabo tudi pri diabetikih. Intenzivna sladila se promovirajo za uporabo pri diabetikih, saj ne vplivajo na raven inzulina v krvi.
- Spodbujevalci okusa. Aspartam ima npr. poleg tega, da deluje kot sladilo, sposobnost spodbujanja sadnih okusov (npr. pomaranče, češnje).
- Cenovna ugodnost. Intenzivna sladila so npr. cenovno ugodna za izdelavo. Prav tako imajo zelo dolg rok trajanja (7).

1.3.1.NADOMESTNA SLADILA

Prednost nadomestnih sladil je primerljiva sladkost ob manj kalorijah. Nadomestna sladila v uporabi v živilski industriji so predvsem sladkorni alkoholi oz. polioli, kot so npr. sorbitol, manitol in ksilitol. Njihova sladilna moč je običajno nekoliko nižja od saharoze, zato se v izdelkih pogosto nahajajo v kombinaciji z intenzivnimi sladili. Medtem ko je ena izmed njihovih prednosti, da ne pripomorejo h kariesu, pa vplivajo na raven sladkorja v krvi. Polioli višajo raven sladkorja v krvi, vendar se presnavljajo bolj počasi in tako lahko ostane raven krvnega sladkorja stabilen dlje časa, zato so v manjših količinah primerni za uporabo pri diabetikih. Polioli so derivati monosaharidov, disaharidov in polisaharidov (16).

Dioli, kot sta npr. etilen-glikol in dietilenglikol (slika 8), so sladki in hkrati toksični. Eden izmed najbolj odmevnih primerov uporabe v živilih je bil primer dodajanja »antifriz« v avstrijska vina. Z dodajanjem dietilenglikola (ki je tudi ena izmed sestavin antifriz«) vinu so v Avstriji v osemdesetih letih 20. stoletja nekatere avstrijske kleti skušale povečati sladkost in doseči bolj poln, zrel okus svojih sladkih vin.

Zabeleženih smrti sicer ni bilo, je pa ta škandal pripomogel k bolj strogemu nadzoru nad živili in je pomenil velik udarec za avstrijski izvoz vin (17).



Slika 8: Dietilenglikol (18)

Bolj kompleksni sladkorni alkoholi običajno niso toksični. Med njimi je ksilitol po svojih lastnostih še najbliže saharozi, tako po videzu kot sladilni moči. Poleg sladkega okusa pa nekateri sladkorni alkoholi v ustih zagotavljajo osvežilen, hladilen občutek, zato so priljubljen dodatek žvečilnim gumijem in bonbonom. Pri raztapljanju sladkornih alkoholov namreč poteka endotermna reakcija. Ta proces je značilen za kristalne oblike sorbitola, eritritola, ksilitola, manitola, laktitola in maltitola (19).

Sladkorni alkoholi se v tankem črevesju ne absorbirajo povsem in zato sicer vplivajo na raven sladkorja v krvi, vendar v manjši meri kot npr. saharoza. Običajna lastnost snovi, ki se ne absorbirajo v popolnosti, je, da njihovo uživanje v večjih količinah povzroča napihnjenost in diarejo. Do teh neželenih učinkov lahko pride že ob enkratnem vnosu v telo, vendar se organizem na tovrstno hrano oz. dodatke hrani običajno privadi in so učinki ob dolgotrajni uporabi lahko blažji (16).

ADI za sladkorne alkohole ni določen, zato spadajo v najbolj varno kategorijo aditivov. Izdelki, ki vsebujejo več kot 10 % poliolov, morajo biti v Sloveniji ustrezno označeni: »Prekomerno uživanje ima lahko odvajalen učinek (20).«

1.3.2.INTENZIVNA SLADILA

Intenzivna sladila imajo v primerjavi s saharozo večjo sladilno moč, zato se uporabljajo v znatno manjših količinah in imajo zanemarljivo energijsko vrednost. Intenzivna sladila so tako umetna (npr. saharin, ciklamat, aspartam) kot naravna (npr. tauramin, stevia). Uporabljajo

se v zelo širokem naboru izdelkov, kot so namizna sladila, osvežilne nizkokalorične pijače, mlečni izdelki z manj sladkorja, sladice. Nekatera intenzivna sladila se z metaboličnimi procesi pretvorijo v različne metabolite, tako kot npr. aspartam, ali pa se ne metabolizirajo in nespremenjene zapustijo organizem.

Pri razvoju intenzivnih sladil se stremi predvsem k naslednjim lastnostim:

- senzorična kakovost (»čist« sladokokus, brez grenkobe, brez vonja);
- varnost;
- kompatibilnost z ostalimi sestavinami;
- stabilnost v različnih pogojih uporabe in priprave hrane (npr. termostabilnost) (6).

Razvoj novih sladil poteka v smeri doseganja teh standardov.

Največja polemika pri uporabi intenzivnih sladil je njihova potencialna toksičnost in s tem negativni vplivi na zdravje. V medijih smo priča tako izrazito negativnemu odnosu do nekaterih umetnih sladil, kot je npr. aspartam, in tudi pozitivnemu odnosu do nekaterih drugih intenzivnih sladil, ki jih javnost dojema kot naravna – npr. stevia (*Stevia rebaudiana*) (slika 9).



Slika 9: Rastlina *Stevia rebaudiana* (21)

1.4.SLADILO KOT POMOŽNA SNOV V ZDRAVILIH

Pomožne snovi vplivajo na stabilnost zdravilne učinkovine in farmacevtske oblike ter na biološko uporabnost zdravilne učinkovine. V zdravilih izboljšajo farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti zdravilne učinkovine, zagotavljajo stabilnosti zdravila, omogočajo ali olajšajo najrazličnejše tehnološke procese pri vgrajevanju zdravilnih učinkovin. Pomožne snovi morajo biti inertne (ne smejo reagirati z zdravilno učinkovino), stabilne in fiziološko sprejemljive (22).

Vsaka pomožna snov, za katero se predlaga nov način uporabe, se obravnava kot nova pomožna snov. Pomožna snov ni nikoli odobrena sama po sebi. Pri zdravilih je to dejstvo zelo pomembno, saj zdravila različno uporabljamo in je zato izpostavljenost pomožni snovi kot delu zdravila različna (23). Nekatera zdravila zaužijemo samo enkrat v življenju (npr. razna diagnostična sredstva), z drugimi pa se srečujemo bolj pogosto, kot so npr. zdravila za zdravljenje kroničnih bolezni.

Lahko pa se zgodi, da tudi pomožna snov aktivno deluje na organizem ali pa je celo toksična. Tak je npr. primer uporabe dietilenglikola kot pomožne snovi v zdravilu *Elixir sulfanilamide* (slika 10) (o primeru toksičnosti pomožne snovi podrobnejša razlaga sledi v naslednjem poglavju). Zato je pravilna izbira in uporaba pomožnih snovi zelo pomembna in prispeva k varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravila.

Sladilo je v farmacevtski tehnologiji definirano kot: »pomožna snov, ki izboljša organoleptične lastnosti farmacevtskih izdelkov tako, da jim daje slađek okus« (24). Pomožna snov je vsaka sestavina, ki ni zdravilna učinkovina in je prisotna v zdravilu ali jo uporabljamo pri proizvodnji zdravila.

Ker izboljšajo organoleptične lastnosti zdravila, so sladila pogosto prisotna v FO, namenjenih otrokom. Pri otrocih je še zlasti potrebno zmanjšati uporabo pomožnih snovi, razumeti omejitve in ustrezno ovrednotiti izbiro pomožne snovi, njene omejitve pri uporabljenih količinah (25).

1.5.REGULATIVA ZA VARNO UPORABO ADITIVOV

Prvi uradno zabeležen primer toksičnosti pomožne snovi v zdravilu, ki je imel tragične posledice, sega v leto 1937, v Združene države Amerike (ZDA). *Elixir sulfanilamide* (slika 10) je bilo zdravilo z zdravilno učinkovino sulfonilamidom in s pomožno snovjo dietilenglikolom. Ta pomožna snov je povzročila množično zastrupitev in smrt več kot 100 otrok zaradi odpovedi ledvic. Javnost se je na to in podobne izkušnje z zdravili, ki pred samo prodajo niso bila ustrezno preizkušena, glasno odzvala, kar je posledično pripeljalo do sprejetja zakona o hrani, zdravilih in kozmetičnih izdelkih (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) leta 1938 (24). Zakonodaja, sprejeta po letu 1938 v ZDA je proizvajalca zavezala, da preizkusi varnost zdravila, preden ga prične prodajati (27).



Slika 10: Elixir sulfanilamide (28)

Zdravila morajo pred uporabo v farmacevtski industriji odobriti pristojne regulativne institucije. Varnost aditivov se določa v skladu z mednarodnimi predpisi. Vsaka snov, ki naj bi se uporabljala kot aditiv, mora prestati toksikološke raziskave o mogočih vplivih na zdravje, o toksičnih učinkih aditiva na zdravje testnih organizmov. Z raziskavami se določi funkcionalne motnje, morfološke nemaligne spremembe organov, pojav neoplazem ter vpliv na reprodukcijo in zgodnji razvoj.

Varnost snovi, ki naj bi služila kot aditiv, med aditive prištevamo tudi sladila, se ugotavlja na ravni države proizvajalke in na mednarodni ravni v ustreznih specializiranih laboratorijih. Rezultate opravljenih toksikoloških raziskav ovrednotijo ustrezni znanstveni odbori (na mednarodni ravni JECFA (*Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives*), ki predlaga začasno ali stalno uporabo aditiva v dovoljenih količinah za posamezen namen. Pri določitvi varnosti za posamezen aditiv sodelujejo organizacije posamezne države, ki so zadolžene za regulativo na tem področju (v ZDA npr. FDA, Agencija za hrano in zdravila), meddržavne ustanove (v EU EFSA, Evropska agencija za varnost hrane), Svetovna zdravstvena organizacija (WHO), Svetovna organizacija za prehrano (FAO) in Odbor za živilske aditive in kontaminante *Codex Alimentarius* (*Codex Alimentarius Commission on Food Additives and Contaminants*).

Določila za odobritev aditivov v živilih (Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila, s spremembami) se nanašajo tudi na pomožne snovi v zdravilih. Ločenih predpisov, postopkov odobritve ni. Rezultat težnje po poenotenju standardov pri uporabi pomožnih snovi je vodil do nastanka *The International*

Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) leta 1991. Ta združuje tako proizvajalce kot uporabnike pomožnih snovi. IPEC je začrtal mednarodno standardizacijo pomožnih snovi, uvedbo novih uporabnih pomožnih snovi in spodbudil razvoj smernic za oceno varnosti. IPEC je izdal smernice, ki določajo: dobro proizvodno prakso, kakšna je kvalifikacija pomožnih snovi za farmacevtsko uporabo, določila glede kakovosti, zagotovitev standardov za izmenjavo podatkov o pomožnih snoveh med dobavitelji in uporabniki, smernice za proizvajalce pomožnih snovi, kako določiti sestavo pomožnih snovi, strategije za oceno stabilnosti pomožnih snovi, smernice za pripravo in ustrezno uporabo certifikata analize (29). IPEC je s svojim delom vplival na razvoj ostalih smernic, kot je npr. *USP-NF 26 General Chapter Excipient Biological Safety Evaluation Guidelines <1074>*. Informacije v teh dokumentih so temelj za ocenjevanje varnosti kemikalije kot pomožne snovi (30).

Za harmonizacijo standardov in povezovanje regulativnih avtoritet in farmacevtske industrije v Evropi, na Japonskem in v ZDA, razpravo o znanstvenih in tehničnih vidikih pridobitev dovoljenja za pomet z zdravilom, pa je zadolžena Mednarodna konferenca za harmonizacijo tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini (ICH – . Poslanstvo ICH je preko harmonizacije standardov zagotoviti varnost, učinkovitost in visoko kakovost zdravil, ki so razvita in registrirana na najbolj učinkovit način. Smernice ICH so razdeljene na 4 glavne sklope: kakovost, varnost, učinkovitost in multidisciplinarne smernice (31).

Tudi po tem, ko je aditiv ocenjen kot varen za uporabo, se še vedno spremlja morebitne primere toksičnosti, neželenih učinkov in se sklepe tudi popravi. Usklajevanje teh procesov je stalen proces (30).

1.5.1.EVOPSKA UNIJA

V Evropski uniji (EU) predlaga ustrezne predpise za uporabo aditivov Evropska agencija za varnost hrane – EFSA (*European Food Safety Agency*). Za oceno in registracijo medicinskih izdelkov je v EU pristojna Evropska agencija za zdravila (*European Medicines Agency* – EMA).

1.5.1.1 EFSA

EFSA je bila ustanovljena v okviru celovitega programa, namenjenega večji varnosti hrane v EU, zagotovitvi visoke ravni varstva potrošnikov ter povrnitvi in ohranjanju zaupanja evropskih državljanov v preskrbo z varnimi živili. Agencija zagotavlja neodvisne znanstvene nasvete v vseh zadevah, ki neposredno ali posredno vplivajo na varnost hrane. Zahteve prejema od Evropske komisije, Evropskega parlamenta in držav članic EU (32).

Na področju nadzora nad živili in njihovo ovojnino delo EFSE opravljata dva ločena znanstvena sveta. Svet za živilske aditive in hranilne vire, dodane živilom, *The Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food* (ANS), se ukvarja z vprašanji varnosti pri uporabi živilskih aditivov, hranilnih virov in drugih snovi, namenoma dodanim živilom, razen arom in encimov.

Svet za snovi v stiku z živili, encime, arome in pomožna tehnološka sredstva, *The Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids* (CEF), pa se ukvarja z vprašanji o varnosti uporabe snovi v stiku z živili, encimov, arom in pomožnih tehnoloških sredstev.

ANS in CEF opravita oceno tveganja, na podlagi katere se lahko oblikujejo znanstvena mnenja in nasveti za obvladovanje tveganja. Ocena temelji na pregledu znanstvenih informacij in podatkov, ki jih običajno predložijo predlagatelji ali zainteresirane strani. Preden EU dovoli določeno uporabo aditiva, mora EFSA izdelati svojo oceno (33).

ANS je izdelal navodila, po katerih mora vlagatelj (proizvajalec ali potencialni uporabnik aditiva za živila) vsaki vlogi za avtorizacijo novega aditiva živilom ali modifikacije že odobrenega aditiva (in s tem tudi sladil kot pomožnih snovi) predložiti podatke, ki so razdeljeni v 4 glavne sklope.

A) Kemijske lastnosti in specifikacije

Identifikacija aditiva živilom, potencialna tveganja (npr. nečistote, ostanki) iz naslova pridelave in s specifikacijami definiran preizkušeni material/snov.

B) Obstoječa dovoljenja in ovrednotenje

Pregled predhodnih ocen tveganj aditiva in njihovi zaključki.

C) Predlagani načini uporabe in ocena izpostavljenosti. Skuša oceniti izpostavljenost aditivu preko hrane glede na predlagane načine in stopnjo uporabe ter porabo predlaganih živil v različnih starostnih skupinah v populaciji držav članic EU, pomaga pri določitvi ADI, ki je ne presežejo niti veliki porabniki.

Č) - Toksikološke raziskave

Pri oceni izpostavljenosti je potrebno za vsak predlagani aditiv upoštevati:

- znano ali pričakovano izpostavljenosti ljudi predlaganemu aditivu,
- toksikološko pomembne sestavine aditiva,
- vse druge morebitne vire, kjer je aditiv prisoten (npr. naravna prisotnost v živilih, uporaba v prehranskih dopolnilih, uporaba kot hranilo, uporaba kot aroma, uporaba kot materiala v stiku z živilom, uporaba v farmacevtskih in kozmetičnih izdelkih).

Toksikološki podatki morajo vsebovati informacije o metabolizmu, absorpciji, distribuciji in eliminaciji, subkronični in kronični toksičnosti, rakotvornosti, genotoksičnosti, reproduktivni in razvojni toksičnosti.

Po potrebi so lahko priložene druge raziskave kot npr. epidemiološke raziskave, poročila o primerih, če je to možno. Poleg teh so lahko predložene raziskave nevrotoksičnosti, raziskave delovanja endokrinega sistema, raziskave mehanizmov in načinov delovanja, testi na ljudeh – imunotoksičnost, hiperobčutljivost/alergije itd (24).

Na podlagi teh podatkov EFSA določi raven, pod katero se vnos snovi šteje za varnega, kar se imenuje sprejemljivi dnevni vnos (ADI – *acceptable daily intake*). Pri snoveh, kjer ADI ni določen, na podlagi obstoječih znanstvenih podatkov pri vnosu ne obstaja tveganje za zdravje ljudi. *Quantum satis* (po potrebi), je oznaka, ki se navaja, kadar največja dovoljena vsebnost količinsko ni določena in se aditivi dodajajo v skladu z dobro proizvodno prakso.

ADI je mera za količino specifične substance, aditiva, v vodi ali hrani, ki se lahko zaužije dnevno v obdobju celotnega življenja brez občutnega tveganja (ocena na podlagi standardne mase 60 kg). Običajno se izraža v mg/kg telesne teže, zaužitih dnevno. ADI temelji na oceni razpoložljivih toksikoloških podatkov. Določi se odmerek brez opaznega škodljivega učinka (NOAEL – *no-observed-adverse-effect-level*), ki je najvišji preizkušeni odmerek ali raven

izpostavljenosti, pri kateri ni statistično pomembnega povečanja pogostosti ali resnosti škodljivih učinkov v izpostavljeni skupini živali glede na ustrezno kontrolno skupino (34). Rezultati so ekstrapolirani na človeka s dejavnikom varnosti 100 – dejavnik 10 za razliko učinka med vrstami in dejavnik 10 za razliko znotraj človeške vrste (slika 11) (35).

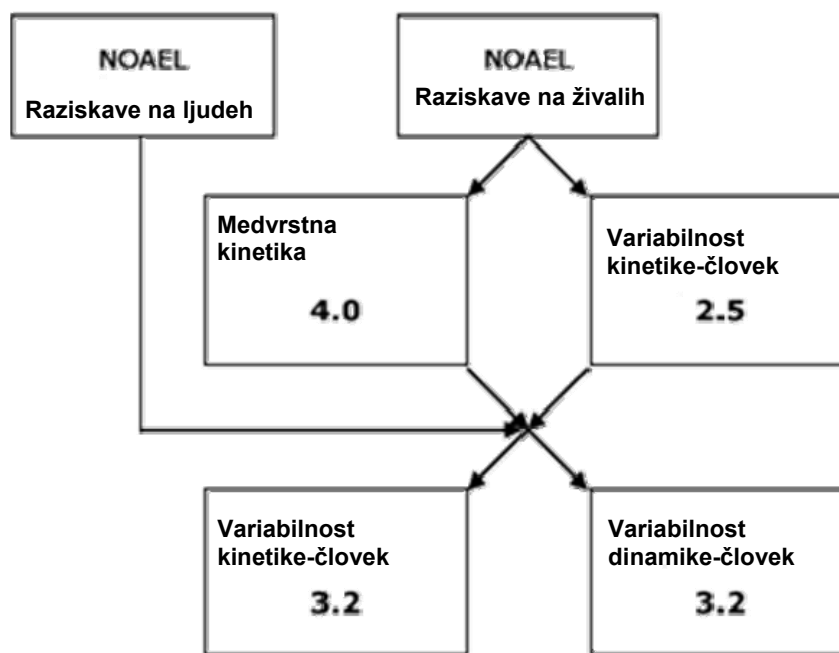
$$ADI = \frac{NOAEL}{UF}$$

Slika 11: Izračun ADI (36).

ADI.— sprejemljivi dnevni vnos (mg/kg telesne mase);

NOAEL.— odmerek brez opaznega škodljivega učinka (mg/kg telesne mase);

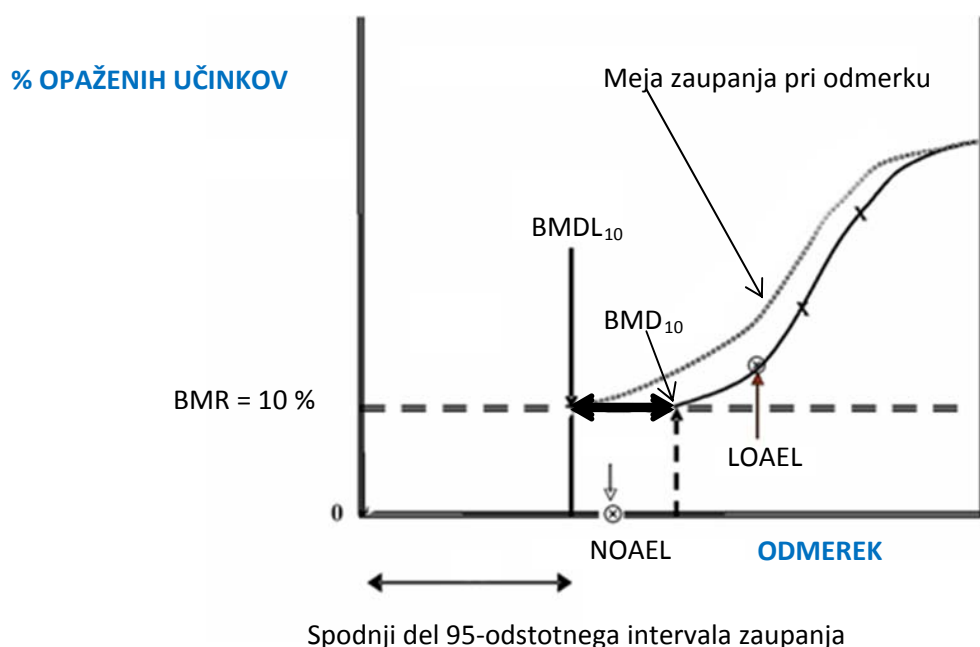
UF — dejavnik negotovosti/dejavnik varnosti (10, 100, n). Določanje dejavnika negotovosti prikazuje slika 12.



Slika 12: Določanje dejavnika negotovosti (37)

Čeprav se NOAEL uporablja za splošno oceno tveganja, pa je potrebno upoštevati njegove pomanjkljivosti. Pri izračunu NOAEL-a ni upoštevana oblika krivulje, ki prikazuje odnos med odmerkom in učinkom, poleg tega na njegovo določanje vplivajo velikost določenega odmerka in presledki med odmerki.

Primerjalni odmerek (BMD – *benchmark dose*) je opredeljen kot odmerek, ki povzroča majhno, vendar merljivo spremembo v odzivu in upošteva odnos med odmerkom in učinkom. BMD se določi na podlagi BMR (*benchmark response*), ki običajno znaša 5-odstotno ali 10-odstotno povečanje pojavnosti opaženih učinkov v primerjavi s kontrolno skupino. Potem ko določimo BMD, določimo še njegovo spodnjo mejo BMDL (*BMD lower limit*) s pomočjo statistične analize z intervalom zaupanja. BMDL je določen s pomočjo 95-odstotnega intervala zaupanja BMD, s tem zagotovimo s 5-odstotnim tveganjem, da se iskana vrednost nahaja znotraj intervala. Znanstveni odbor EFSE je določil, da je za določanje kancerogenosti in toksičnosti snovi $BMDL_{10}$ ustrezna referenčna točka (slika 13). Ta vrednost je najnižja statistično značilna povečana pojavnost, ki jo lahko izmerimo v večini raziskav in ki zahteva malo ali pa celo nič ekstrapolacije izven opazovanih eksperimentalnih podatkov (38).



Slika 13: Določanje BMDL (39)

Podatki za krivuljo, ki prikazuje odnos med odmerkom in učinkom so lahko pridobljeni tako iz eksperimentalnih raziskav na živalih kot epidemioloških ali kliničnih raziskav na ljudeh.

Za oceno kancerogenosti in genotoksičnosti snovi v hrani in krmi EFSA priporoča določanje meje izpostavljenosti (MOE – *margin of exposure*). MOE je razmerje dejavnikov BMDL in ocenjenega vnosa (slika 14). Običajno se upošteva $BMDL_{10}$ (38).

$$\text{MOE} = \frac{\text{BMDL}_{10}}{\text{Ocenjen vnos}}$$

Slika 14: Določanje MOE (40)

Kancerogenost in genotoksičnost je lahko lastnost snovi, lahko pa je rezultat onesnaženja iz okolja ali rezultat proizvodnega procesa. MOE se ne uporablja za oceno snovi, ki se namenoma dodajajo hrani, kot so npr. aditivi. Kljub temu pa sta EFSA in Znanstveni odbor (*Scientific Committee*) v izjavi, ki je bila objavljena maja 2012, ocenila, da bi bila tovrstna ocena pri oceni nečistot, ki so lahko prisotne v teh snoveh, zelo uporabna (41).

EFSA hkrati na podlagi predlaganih uporab v različnih živilih oceni tudi, ali obstaja možnost, da se ta ADI preseže. Če ADI ni presežen, se uporaba v aditiva šteje za varno. Če je ADI presežen, lahko Komisija odloči, da uporabo aditiva omeji ali je sploh ne odobri. Kjer ni dokazov o genotoksičnosti in/ali kancerogenosti, dostopni podatki pa so v določeni meri nezadostni, se določi ADI za tveganje ob predlaganem načinu in stopnji uporabe. Posebno pozornost se posveča uporabi aditivov v prehrani otrok. Aditivom v prehrani otrok, pred 12 tednom starosti, se ne določa ADI, pa tudi za izdelke za poznejša obdobja obstajajo določene omejitve. Pri oceni tveganj, ki izhajajo iz nečistot, ostankov v aditivu, ki so genotoksični in kancerogeni, pa se običajno uporabi MOE (24).

Med nalogami EFSE je v skladu z regulativo (direktiva EU 257/2010) tudi ponovna ocena vseh aditivov, ki so bili dovoljeni za uporabo pred 20. januarjem 2009. Ker je to zelo obsežna naloga, je Evropska komisija določila vrstni red aditivov, ki jih bo EFSA obravnavala do predvidoma leta 2020. Ponovna ocena poteka prednostno glede na datum zadnje ocene aditiva, razpoložljivost novih znanstvenih ugotovitev, obseg uporabe aditiva in izpostavljenost ljudi. Trenutno je tako v obravnavi od maja 2011 sladilo aspartam (42).

Pregledni podatki aditivov, ki so dovoljeni za uporabo v živilih, so dostopni preko spletne strani *Food Additives* (43). Uporabniki lahko iščejo informacije po imenih aditivov, različnih kategorijah živil, si pregledajo veljavno zakonodajo in dokumente.

Sladilo je vedno navedeno s predvidenim načinom uporabe, z najvišjo dovoljeno vsebnostjo (mg/L ali mg/kg) in morebitnimi izjemami/opombami (44). Sladila so večinoma označena s črko E in številko iz serije 900; izjemi sta sorbitol (E420) in maltitol (E421).

1.5.1.2 EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA (EMA)

EMA je odgovorna za varovanje in promoviranje zdravja ljudi in živali. To opravi na podlagi vrednotenja in nadzorovanja zdravil tako za humano kot za veterinarsko uporabo. EMA se ukvarja z znanstvenim vrednotenjem prijav za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili v Evropi (centralizirani postopek). Podjetja pri agenciji EMA vložijo prošnjo za pridobitev enotnega dovoljenja za promet z zdravilom (45).

Zdravila v Evropski uniji namreč lahko prejmejo dovoljenje za promet po centraliziranem (preko EMA-e) oz. decentraliziranem postopku (na ravni države članice). Zdravila, ki imajo dovoljenje za promet, se lahko tržijo v evropskem gospodarskem prostoru. V centraliziranem postopku se izda eno dovoljenje za promet z zdravilom, ki velja v državah Evropske unije, na Islandiji, v Lihtenštajnu in na Norveškem.

Vsaka država članica EU ima svoj lastni postopek za odobritev prometa z zdravili na svojem ozemlju, ki ne sodi v okvir centraliziranega postopka.

Postopek medsebojnega priznavanja, pa uporabijo podjetja, ki so za zdravilo pridobila nacionalno dovoljenje za promet v eni državi članici EU, in prosijo za priznanje dovoljenja v drugih državah EU (46).

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet mora biti skladna z Direktivo 2001/83/ES in Direktivo 2004/27/ES. Vsebuje dokumentacijo in vzorce ter referenčne standarde, če je to potrebno. Dokumentacija mora biti oblikovana v štiri dele: splošni del; farmacevtsko-kemični in biološki del; neklinični farmakološko-toksikološki del in klinični del dokumentacije. Navedeni morajo biti ugodni in neugodni podatki, ocena razmerja med tveganjem in koristjo pri uporabi zdravila. Prav tako morajo biti navedena podrobna in strokovna kritična mnenja o vseh dokumentih in tudi rezultatih preizkušanj (47).

Pomožne snovi morajo biti našteje, s splošnim imenom, količino in z referenco do relevantnega standarda. Izbor pomožne snovi mora biti pojasnjen, prav tako čistost, če je to potrebno, in količina. Specifikacije morajo biti obrazložene, razen v primeru dobro znanih pomožnih snovi (48). Funkcija uporabljenih snovi mora biti pojasnjena, prav tako kompatibilnost, kjer je to pomembno. V primeru uporabe neobičajnih pomožnih snovi je potrebno predložiti informacije o sestavi in funkciji pomožne snovi v zdravilu skupaj z dokumentacijo, ki priča o varnosti pomožne snovi. Nova snov uporabljena kot pomožna snov, pa je obravnavana enako kot nova aktivna snov, razen če je bila že dovoljena za uporabo v hrani za enak vnos v telo (49).

Podlage za uporabo sladil kot pomožnih snovi v zdravilih so torej najprej odobritev specifičnega sladila kot aditiva v hrani, nadalje Farmakopeja kot publikacija, ki vsebuje zakonsko obvezujoče predpise za razvoj, izdelavo in preizkušanje kakovosti zdravil in njihovih sestavin ter druge podatke o zdravilih in njihovi uporabi, ter smernice EMA-e, ki opredeljujejo vsebino vloge za izdajo dovoljenja za promet s konkretnim zdravilom. Poleg tega področje pomožnih snovi urejata še smernici ICH:

Q9 Quality Risk Management, ki navaja načela in primere orodij za oceno tveganja, ki se lahko uporabijo na področju razvoja, proizvodnje, distribucije in nadzora, inšpekcije, zdravilnih učinkovin, zdravil, surovin, topil, pomožnih snovi ...

Q3B(R2) Impurities in New Drug Products, ki obravnava nečistote, ki se lahko pojavijo kot del procesa razgradnje ali pa nastanejo preko interakcije med zdravilno učinkovino in pomožno snovjo ali komponentami v ovojnini (50).

Med smernicami EMA-e izpostavljamo:

- Razvoj zdravil in procesna validacija (*Development Pharmaceuticals and Process Validation*),
- Pomožne snovi v dokumentaciji za predložitev vloge za dovoljenja za promet z zdravilom (*Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product*),
- Pomožne snovi na etiketi in v navodilu za uporabo zdravila za uporabo v humani medicini, posodobljena različica julij 2003 (*Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use, Updated version July 2003*) (51). Slednji navaja pomožne snovi, ki naj bodo navedene na ovojninah in navodilih za uporabo ter katere informacije naj bodo za te pomožne snovi navedene.

Smernica Pomožne snovi v dokumentaciji za predložitev vloge za dovoljenja za promet z zdravilom, ki je stopila v veljavo januarja 2008, navaja, da mora biti v dosjeju navedena med drugim kompatibilnost pomožne snovi z aktivnimi snovmi, in če je to potrebno, tudi z ostalimi pomožnimi snovmi. Hkrati s funkcijo pomožne snovi se obravnava tudi njen izbor, koncentracijo ter značilnosti, ki lahko vplivajo na delovanje zdravila ali proizvodni proces (52).

Za to in ostale smernice in za pripravo mnenj o zdravilih za humano uporabo je skladno z Regulativo (EC) No 726/2004 zadolžen Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*), ki deluje v okviru EMA-e. CHMP med drugim izpelje začetno evalvacijo zdravil v postopku avtorizacije za prodajo na trgu EU. Prav tako spremlja vse spremembe, povezane z zdravilom, po tem, ko se pojavi na trgu. Če pride med državami članicami do nesoglasij glede avtorizacije določenega zdravila, pa deluje kot arbiter.

Svoje ocene opravi CHMP na podlagi znanstvenih kriterijev in določi, če zdravilo ustreza kriterijem kakovosti, varnosti, učinkovitosti. V postopku farmakovigilance sodeluje tako, da spremlja poročila o potencialnih varnostnih tveganjih, povezanih z zdravilom, neželenih učinkih. Če je potrebno, na podlagi tega lahko izda priporočilo Evropski Komisiji o omejevanju, umiku zdravila s tržišča (53).

Vsi podatki o zdravilu, odobrenem po centraliziranem postopku, postopek ocene, znanstvene podlage so dostopni na strani EMA-e, v Evropskem javnem poročilu o oceni zdravila (EPAR – *European public assessment reports*). Na tem mestu lahko poiščemo tudi pomožne snovi in utemeljitev njihove uporabe (54).

Seznam oz. baze, ki bi ponujala pregled pomožnih snovi, dovoljenih za uporabo v zdravilih, tako kot obstaja v ZDA, v EU ni. Podatke o predhodni uporabi zato lahko pridobimo preko katalogov zdravil, kot so: “*Dictionnaire Vidal*” (Francija), “*Die Rote Liste*” (Nemčija), ali “*The Electronic Medicines Compendium*” (Velika Britanija) (55). V Sloveniji so ti podatki dostopni preko Baze podatkov o zdravilih.

1.5.2.ZDA: AGENCIJA ZA HRANO IN ZDRAVILA (FDA)

V ZDA nadzoruje uporabo sladil in ostalih aditivov FDA –Agencija za hrano in zdravila, ki je pod okriljem ministrstva za zdravje. Zakonska podlaga za njegovo delovanje je zakon o hrani, zdravilih in kozmetičnih izdelkih iz leta 1938 in njegovi amandmaji.

FDA ima glavno vlogo pri odobritvi aditivov in arom hrani ter odgovornost pri določitvi, da so varni za uporabo. Preden izdelovalec prijavi nov aditiv ali pa že uporabljeni aditiv za drugačno uporabo, kot je bila predhodno, mora vložiti vlogo na FDA za odobritev. Te vloge morajo vsebovati tudi dokaze, da je aditiv varen za predlagani način uporabe.

Iz tega regulativnega procesa sta izključeni dve skupini sestavin:

- a) substance, ki jih je FDA ali Ministrstvo za kmetijstvo ZDA določil za varne aditive pred letom 1958.
- b) GRAS (*generally recognized as safe*) – aditivi, ki so splošno prepoznani kot varni, glede na njihovo zgodovino uporabe v hrani pred letom 1958 ali pa glede na objavljene znanstvene dokaze. Med njimi so sol, sladkor, začimbe, vitamini, natrijev glutamat, sorbitol, manitol. Proizvajalci lahko tudi zahtevajo, da FDA ta status ponovno pregleda (56).

Ko ocenjuje varnost aditiva in ali naj bo odobren, FDA upošteva naslednje točke:

- 1) sestavo in lastnosti snovi,
- 2) pričakovano količino uporabe,
- 3) takojšnje in dolgoročne učinke na zdravje,
- 4) različne varnostne dejavnike (56).

Ko je aditiv odobren, FDA izda regulativo, ki lahko določa vrste hrane, v kateri je lahko uporabljen, najvišjo raven uporabe, kako naj bo naveden na oznakah za živila.

Če novi dokazi kažejo na to, da aditiv, ki je že v uporabi, ni varen, ali da se je njegova poraba spremenila v taki meri, da bi bilo potrebno njegovo varnost ponovno preveriti, lahko zvezne oblasti prepovejo njegovo uporabo ali pa izvedejo nadaljnje raziskave in s tem določijo, če je še vedno lahko obravnavan kot varen.

FDA je zato, da bi olajšala razvoj in registracijo novih pomožnih snovi izdala smernice v dokumentu: Predklinične raziskave za razvoj pomožnih snovi (*Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients*). Ta dokument med drugim opisuje tudi katere podatke o toksičnosti FDA uporablja, da določi, če je potencialna nova pomožna snov varna za uporabo v zdravilih. Pri tem upošteva način uporabe, ali je ta kratkoročen/dolgoročen, poleg tega pa tudi priporočena preizkušanja za različne farmacevtske oblike (57).

Pomožne snovi, ki jih FDA odobri, so objavljene na njeni spletni strani v bazi podatkov neaktivnih sestavin (IID – *Inactive Ingredient Database*). Na podlagi te baze lahko določimo predhodno uporabo pomožne snovi. Vsaka pomožna snov je navedena po imenu, farmacevtski obliki in največji količini, ki se lahko nahaja v dovoljeni farmacevtski obliki (58). Za oceno varnosti pomožnih snovi je pomembno izhodišče tudi ameriška farmakopeja (USP- NF – *United States Pharmacopeia National Formulary*), poglavje 1024 (55).

1.5.3.SLOVENIJA: JAVNA AGENCIJA RS ZA ZDRAVILA IN MEDICINSKE POMOČKE (JAZMP)

Sladila kot pomožne snovi v zdravilih spadajo v kategorijo aditivov, področje ki ga v Sloveniji urejajo naslednji pravilniki in uredba:

- Pravilnik o aditivih za živila (Uradni list RS, št. 100/2010) skupaj s spremembami in dopolnitvami,
- Pravilnik o merilih čistosti za aditive (Uradni list RS, št. 72/2010) s spremembami in dopolnitvami,
- Pravilnik o ekstrakcijskih topilih (Uradni list RS, št. 23/2011),
- Uredba o izvajanju uredbe (ES) o aditivih za živila (Ur.l. RS, št. 87/2011) (59).

Podatki na zunanji ovojnini, ki morajo biti navedeni, so naštet v 4. členu Pravilnika o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini (Ur.l. RS, št. 21/2012). Vse pomožne snovi morajo biti navedene pri farmacevtskih oblikah za parenteralno uporabo, za oko, za dermalno ali drugo topikalno uporabo, pri ostalih pa le tiste, ki imajo prepoznano delovanje ali učinek in so navedene v Prilogi I, ki je sestavni del tega pravilnika. Tam so navedeni ime, način (pot) uporabe, meja uporabe, informacije za navodilo za uporabo in pripombe. Zabeleženi so morebitni neželeni učinki – za manitol tako preberemo, da je

namenjen peroralni uporabi, da je meja uporabe 10 g in opozorilo: »Lahko ima blag odvajalni učinek.«

V Republiki Sloveniji so zdravila urejena z Zakonom o zdravilih in na njegovi podlagi izdanimi podzakonskimi predpisi, zanje pa je pristojna Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Zakon o zdravilih definira: »Pomožna snov je nosilec fizikalno-kemijskih lastnosti, ki lahko podpira delovanje zdravila in prispeva k njegovemu boljšemu prenašanju.« O določilih glede preskušanja zdravil govori 54. člen tega zakona (61).

V postopku pridobitve dovoljenja za promet JAZMP preveri, ali so za zadevno zdravilo dokazane kakovost, varnost in učinkovitost in ali je razmerje med tveganjem in koristjo pri uporabi zdravila pozitivno. JAZMP določa tudi način in mesto izdajanja zdravila, npr. ali je na voljo v lekarnah le na recept ali tudi brez recepta. Področje pomožnih snovi urejajo Navodila JAZMP. Navajanje pomožnih snovi pri zdravilih za uporabo v humani medicini (62).

Po prihodu zdravil na trg JAZMP spremlja, zbira in vrednoti poročanje o neželenih učinkih zdravil ter ukrepa z namenom zmanjševanja tveganja, povezanega z zdravili. Če je potrebno, JAZMP posodobi in ustrezno spremeni informacije o zdravilih (povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo) oz. začasno ali trajno odvzame dovoljenje za promet.

Vse pomembne informacije o zdravilih so vključene v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je namenjen zdravstvenim delavcem. Informacije iz SmPC pa so povzete v navodilu za uporabo, ki mora biti priloženo vsakemu zdravilu, ki se daje v promet, in mora biti napisano v bolniku jasnem in razumljivem jeziku.

Zdravila, ki imajo dovoljenje za promet v Sloveniji, so objavljena v spletni podatkovni bazi o zdravilih, kjer so na voljo tudi veljavne informacije o zdravilih (SmPC in navodilo za uporabo): www.zdravila.net. Po bazi lahko poljubno pregledamo zdravila glede na izbrane kriterije, tudi glede na vsebovane pomožne snovi, npr. različna sladila (63).

1.6. OCENA VARNE UPORABE POMOŽNIH SNOVI V ZDRAVILIH

Na samo toksikološko oceno pomožne snovi vpliva:

- da je pomožna snov sestavina zdravila skupaj z zdravilno učinkovino;
- da pomožna snov vsebuje nečistote in ostanke v določeni dovoljeni meri.

Pomožne snovi lahko vplivajo na človekov organizem na več načinov. Najbolj problematičen je dolgotrajni vnos majhnih količin (npr. jemanje zdravil v primeru kroničnih bolezni), ki lahko izzovejo subkronične/kronične učinke, obstaja pa tudi nevarnost s strani primesi/nečistot in ostankov. Določene pomožne snovi lahko izzovejo navzkrižne alergijske reakcije, lahko pa sovpadajo v interakcijo z zdravilno učinkovino ali s celičnimi sestavinami. Predvidevanje, da na toksikološko oceno pomožne snovi lahko gledamo enako kot na toksikološko oceno zdravilne učinkovine, ni možno zaradi različnih lastnosti pomožnih snovi. Pomožna snov lahko v farmacevtskem izdelku odigra številne funkcionalne vloge, vendar pa za razliko od farmakološko aktivnih sestavin zdravil ne izkazuje nobene farmakološke aktivnosti ali pa zelo omejeno in usmerjeno aktivnost. Zaradi teh razlik med pomožnimi in aktivnimi snovmi, ki vplivajo tudi na oceno tveganja in pričakovane biološke aktivnosti, se pristopi ocenjevanja varnosti pomožnih snovi in aktivnih snovi nekoliko razlikujejo (64).

Praksa je pokazala, da kljub temu, da pomožne snovi obravnavamo kot inertne sestavine zdravila, pri uporabi slednjih pride do številnih neželenih posledic, ki kažejo na njihovo potencialno toksičnost. Primeri tega so: odpoved delovanja ledvic in smrt zaradi neustrezne uporabe dietilenglikola kot vehikla v sirupu, osmotska diareja zaradi zaužitega manitola, preobčutljivostne reakcije zaradi lanolina, kardiotoksičnost zaradi propilenglikola. Zato se vse pogostejše pojavljajo zahteve, da naj bi vloge za preizkušanje in trženje novih zdravil ustrezno obravnavale varnost izpostavljenosti pomožnim snovem v teh zdravilih (26). IPEC tako predlaga *Master File* (to je vsa dokumentacija za zdravilno učinkovino, ki se priloži ob registraciji) kot že obstaja za aktivne snovi tudi *Master File* za pomožne snovi (*Excipient Master File*) (65).

Osnovni podatki, ki so potrebni za ustrezno toksikološko oceno pomožne snovi, vključujejo:

- načrtovano uporabo;
- trajanje;
- količino/odmerjanje pomožne snovi.

-

Dobra proizvodna praksa (GMP – *Good manufacturing practice*) omejuje količino aditivov na količino, ki je potrebna za doseganje želenega učinka.

Pri določanju varnosti pomožnih snovi in s tem tudi sladil, je potrebno upoštevati naslednje kriterije:

- baze podatkov, izpeljane raziskave,
- fizikalne in kemijske lastnosti pomožne snovi,
- proizvodni proces ali procese,
- specifikacije pomožne snovi vključno s potencialno farmakološko aktivnostjo,
- meje nečistot, pogoje izpostavljenosti (npr. odmerki, trajanje, pogostost uporabe, sestava odmerka, pot vnosa),
- kdo so potencialni uporabniki.

Zahteve so navedene v Preglednici II (64).

Ti podatki so dovolj za uporabo pomožne snovi v farmacevtski obliki, zdravilu, ki se ne vnaša tako pogosto, da bi se pričeli ostanki pomožne snovi nalagati v telesnem tkivu, ali pa za uporabo v izdelku, ki ga uporabimo zgolj enkrat ali dvakrat v življenju, npr. diagnostično sredstvo.

Dodatni testi so potrebni za pomožne snovi, ki se bodo uporabljale na tak način, da bo izpostavljenost kratkotrajna (do 10 dni) ali srednje dolga (30 do 90 zaporednih dni). V tem primeru so potrebna preizkušanja, kot so navedena v preglednicah III in IV.

Če je pomožna snov namenjena za dolgotrajno uporabo v zdravilu s prekinitvami ali kronično uporabo skozi daljše obdobje, pa so potrebna nadaljnja preizkušanja. Medtem ko so določeni testi potrebni za zagotavljanje varnosti uporabnika, pa so drugi povezani tudi s poklicnim tveganjem, torej z izpostavljenostjo na delovnem mestu (npr. draženje oči in kože) (64).

Preglednica II: Osnovni toksikološki podatki, ki so potrebni za ustrezno toksikološko oceno pomožne snovi (64)

Testi	Pot vnosa					
	Usta	Sluznica	Preko kože/dermalno	Parenteralno	Inhalacija/preko nosu	Preko oči
Akutna peroralna toksičnost	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Akutna dermalna toksičnost	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Akutna inhalacijska toksičnost	P	P	P	P	Z	P
Akutna parenteralna toksičnost	-	-	-	Z	-	-
Draženje oči	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Draženje kože	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Preobčutljivost kože	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Ocena poti vnosa	-	-	Z	Z	-	-
Pljučna preobčutljivost	-	-	-	-	P	-
Fototoksičnost/alergije	Z	-	Z	Z	Z	-
Mutacija bakterijskih genov	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Kromosomske poškodbe	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ADME/PK-predvidena pot	Z	Z	Z	Z	Z	Z
28-dnevna toksičnost(dve vrsti) predvidena pot	Z	Z	Z	Z	Z	Z

Legenda: **Z** – zahtevano; **P** – priporočeno pogojno; – ni zahtevano

Preglednica III: Kratka ali srednjedolga ponavljajoča uporaba, podatki, ki so potrebni za ustrezno toksikološko oceno pomožne snovi (64)

Testi	Pot vnosa					
	Peroralno	Sluznica	Preko kože/topikalno	Parenteralno	Inhalacija/preko nosu	Preko oči
90- dnevna toksičnost (najbolj primerne vrste)	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Embriološka/fetusna toksičnost	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Dodatni testi	P	P	P	P	P	P
Testi genotoksičnosti	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Testi imunosupresije	Z	P	P	Z	P	P

Legenda: **Z** – zahtevano; **P** – priporočeno pogojno; – ni zahtevano

Preglednica IV: Dolgotrajna uporaba s prekinitvami/kronična uporaba, podatki, ki so potrebni za ustrezno toksikološko oceno pomožne snovi (64)

Testi	Pot vnosa					
	Peroralno	Sluznica	Preko kože/topikalno	Parenteralno	Inhalacija/preko nosu	Preko oči
Kronična toksičnost (glodalec/ neglodalec)	P	P	P	P	P	P
Reprodukcija ene generacije	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Foto-kancerogenost	P	-	P	P	P	-
Kancerogenost	P	P	P	P	P	P

Legenda: **Z** – zahtevano; **P** – priporočeno pogojno; – ni zahtevano

Na odločitev ali izvesti tudi pogojno priporočene teste, vplivajo pogoji uporabe in dostopni biološki podatki. Prav tako je potrebno upoštevati zahteve regulativnih avtoritet, ko se odločamo za preizkušanje (55).

Koraki pri oceni varnosti pomožne snovi so:

- pridobitev toksikoloških podatkov (kakšni so učinki akutne izpostavljenosti, učinki večkratne izpostavljenosti, genotoksičnost, ADME/PK-predvidena pot);
- glede na pridobljene podatke ocena učinka enkratnega odmerka pri človeku;
- ovrednotenje pridobljenih toksikoloških podatkov in ocena pogojev izpostavljenosti ter populacije, ki je izpostavljena (četudi je potencialna pomožna snov toksična, je morebiti dovoljena enkratna uporaba kot npr. pri diagnostičnih sredstvih);
- zbiranje dodatnih podatkov (kakšni so učinki subkronične izpostavljenosti pri različnih vrstah in različnih poteh izpostavljenosti; razvojne raziskave – vpliv na razvoj zarodka, ploda in dodatni testi za določanje genotoksičnosti, tako *in vitro* kot *in vivo*);
- glede na pridobljene podatke razmisliti o preizkušanju na človeku, in sicer kot del kliničnih raziskav aktivnih snovi ali pa ločeno;
- pridobitev dodatnih podatkov za pomožne snovi, ki so del zdravila namenjenega za dolgotrajno, kronično uporabo (glede na rezultate subkroničnih raziskav in raziskave dolgoročne toksičnosti pri sesalcih, raziskave reproduktive toksičnosti, glede na druge rezultate testov in podatke o izpostavljenosti ter dolgoročni toksičnosti ali kancerogenosti pri glodalcih).

Pomembno pa je izpostaviti dejstvo, da se sami kriteriji ADI lahko prilagajajo npr. v primeru, da je pomožna snov nujno potrebna kot del zdravljenja smrtno nevarnih bolezni. V tem primeru je sama toksičnost pomožne snovi sprejemljiva za doseganje višjega cilja – ohranitve življenja (61).

2 NAMEN DELA

V sodobni družbi se vse pogosteje tako v živilsko-predelovalni industriji, kot tudi v farmaciji in kozmetiki, uporabljajo aditivi. Aditivi se izdelkom dodajajo bodisi zaradi tehnoloških zahtev pri izdelavi, bodisi zaradi preprečevanja kvarjenja ali za doseganje določenih senzoričnih lastnosti.

Sladila, ki so del našega vsakdanjega življenja, sodijo med najstarejše in tudi med najbolj razširjene aditive. Namen magistrske naloge bo pregled ustrezne literature in zakonodaje za varno uporabo sladil kot pomožnih snovi v farmacevtskih izdelkih z dovoljenjem za promet v Republiki Sloveniji. Glavni cilj naloge bo določiti, katera sladila so v farmacevtskih oblikah najbolj pogosto prisotna, če se nahajajo v kombinacijah in v katerih farmacevtskih oblikah jih zasledimo. Na podlagi teh podatkov bomo s pomočjo literature ovrednotili, ali so sladila, uporabljena v različnih farmacevtskih oblikah varna, ter ocenili njihov vpliv na organizem.

3 MATERIALI IN METODE

Pri delu smo izhajali iz evropske regulative (Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta 94/35/ES z dne 30. junija 1994 o sladilih za uporabo v živilih s spremembami), s seznama dovoljenih sladil. Zanimalo nas je, kakšna je dejanska uporaba teh sladil v farmaciji. Zdravila, ki imajo dovoljenje za promet v Sloveniji, so objavljena v spletni podatkovni bazi o zdravilih, kjer so na voljo tudi veljavne informacije o zdravilih (navodilo za uporabo, klasifikacija ATC, številka odločbe, ime izdelovalca/proizvajalca in imetnik dovoljenja, delovna šifra, način izdajanja zdravila, farmacevtska oblika ...). Baza je dostopna preko spletne strani: www.zdravila.net. Po bazi lahko poljubno pregledamo zdravila glede na izbrane kriterije, tudi glede na vsebovane pomožne snovi, v našem primeru različna sladila.

V bazi je 6043 veljavnih in 4549 ukinjenih zdravil. Od teh jih 1306 vsebuje sladila. Za lažjo obdelavo podatkov in v izogib podvajanju smo se odločili, da pri vsakem zdravilu upoštevamo zgolj eno obliko. Torej največjo koncentracijo oblike zdravila in zgolj en način pakiranja. Podrobneje navajamo to izbiro za zdravilo Celiprolol Vitabalans (preglednica V).

Preglednica V: Prikaz dela podatkov, dostopnih v bazi o zdravilih

Ime zdravila	Koncentracija	FO	Način pakiranja
Celiprolol Vitabalans	200 mg	filmsko obložene tablete	škatla s plastičnim vsebnikom s 60 tabletami
Celiprolol Vitabalans	200 mg	filmsko obložene tablete	škatla s plastičnim vsebnikom s 30 tabletami
Celiprolol Vitabalans	200 mg	filmsko obložene tablete	škatla s plastičnim vsebnikom s 100 tabletami
Celiprolol Vitabalans	400 mg	filmsko obložene tablete	škatla s plastičnim vsebnikom s 60 tabletami
Celiprolol Vitabalans	400 mg	filmsko obložene tablete	škatla s plastičnim vsebnikom s 30 tabletami
Celiprolol Vitabalans	400 mg	filmsko obložene tablete	škatla s plastičnim vsebnikom s 100 tabletami

Pri tem zdravlju smo tako namesto 6 zdravil pri analizi uporabili zgolj eno obliko, in sicer Celiprolol Vitabalans 400 mg filmsko obložene tablete; škatla s plastičnim vsebnikom s 100 tabletami.

Tako smo iz baze pridobili vzorec 373 zdravil, ki vsebujejo sladila. Naša naslednja naloga je bila, da ta zdravila med sabo razdelimo glede na to, koliko različnih sladil vsebujejo. Ugotovili smo, da zdravila vsebujejo od 1 do 5 različnih sladil, zato smo zdravila s sladili razdelili v dve skupini. Prva skupina 252 zdravil je vsebovala zgolj eno sladilo, druga skupina 121 zdravil pa 2 ali več sladil.

Pridobljene podatke smo predstavili frekvenčno in z deležem ter jih prikazali grafično s programom Microsoft Office Excel 2007 (Windows). S preprostimi izračuni smo določili delež nadomestnih in intenzivnih sladil v obeh skupinah ter delež peroralnih in neperoralnih FO. Za najpogosteje uporabljana sladila smo pridobili podatke o varnosti, stabilnosti, uporabi v farmaciji in izpostavljenosti populacije. Te podatke smo pridobili s pomočjo knjige *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (spletna izdaja) in iz spletne baze TOXNET.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

Sladila kot pomožne snovi v zdravilih imajo različno funkcionalno vlogo. Najbolj izpostavljena je organoleptična vloga, sladilo torej pripomore k bolj prijetnemu okusu zdravila. Poleg tega lahko sladilo kot pomožna snov prevzema naslednje vloge: vlažilo, polnilo za tablete in kapsule, mehčalo (npr. v mehkih želatinskih kapsulah), podlaga, stabilizator, spojina za izotoniziranje, sredstvo proti sprijemanju, nosilec v inhalatorjih s suhim prahom itd.

Na osnovi pregledanih zdravil smo ugotovili, katera so najpogostejše uporabljana sladila kot pomožne snovi, želeli pa smo tudi ugotoviti, katere FO najpogostejše vsebujejo sladila. Na začetku smo predvidevali, da bodo to FO, namenjene peroralni uporabi.

V zdravilih so v navodilih za uporabo navedene vse pomožne snovi, niso pa deklarirane njihove koncentracije. Sklepamo lahko, da v analiziranih zdravilih koncentracije uporabljenih sladil ne presegajo dovoljenih koncentracij.

4.1 PREGLED ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO 1 SLADILO (SKUPINA 1)

Preglednica VI prikazuje najpogostejše uporabljana sladila v zdravilih, ki vsebujejo zgolj eno sladilo. Skupino 1 smo razdelili na kategoriji nadomestnih in intenzivnih sladil ter določili delež teh sladil. Grafični prikaz rezultatov je podan v prilogi 1.

Preglednica VI: Najpogosteje uporabljana sladila v skupini 1

Sladilo	Intenzivno/nadomestno (I/N)	Število	Odstotek
aspartam	I	13	5,16
izomalt	N	3	1,19
kalijev acesulfam	I	3	1,19
ksilitol	N	3	1,19
maltitol, tekoči	N	1	0,40
manitol	N	134	53,17
saharin	I	40	15,87
NHDC	I	2	0,79
sorbitol	N	31	12,30
sorbitol, 70 %	N	2	0,79
sorbitol, 70 % nekristalizirajoči	N	4	1,59
sorbitol, tekoči (kristalizirajoči)	N	3	1,19
sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči)	N	10	3,97
sorbitol, tekoči, delno dehidratirani	N	1	0,40
sukraloza	I	2	0,79
Skupaj		252	100

V skupini 1 je najpogostejše sladilo manitol (53 %), sledi mu sorbitol v različnih oblikah (20 %), saharin (16 %) ter aspartam (5 %). Glede na to, da se v skupini 1 pojavljajo tako intenzivna kot nadomestna sladila, smo se odločili za predstavitev deleža posamezne kategorije sladil (Preglednica VII).

Preglednica VII: Pregled sladil v skupini 1 (nadomestna/intenzivna)

Sladilo	Število	Odstotek
Nadomestna sladila	189	75
Intenzivna sladila	63	25
Skupaj	252	100

Nadomestna sladila sestavljajo 75 % skupine 1. Iz teh rezultatov lahko sklepamo, da je v primeru uporabe zgolj enega sladila v zdravilu večja verjetnost, da bo posameznik izpostavljen nadomestnemu sladilu kot intenzivnemu sladilu. Glede na to, da pri nadomestnih sladilih ADI ni določen, in zaradi potencialne toksičnosti intenzivnih sladil, smo se odločili za podrobnejši pregled le-teh (preglednica VIII).

Preglednica VIII: Deleži posameznih intenzivnih sladil v skupini 1

Intenzivno sladilo	Število	Odstotek
aspartam	13	20,63
izomalt	3	4,76
kalijev acesulfam	3	4,76
saharin	40	63,49
NHDC	2	3,17
sukraloza	2	3,17
Skupaj	63	100

Pregled skupine intenzivnih sladil je razkril, da ima v skupini 1 med intenzivnimi sladili največji delež s 63 % saharin, sledi mu aspartam z 21 %.

Predvidevamo, da je uporaba nadomestnih sladil v farmaciji bolj razširjena zaradi različnih funkcij uporabe nadomestnih sladil, ne zgolj kot sladil. Zato smo se odločili, da skupino 1 pregledamo po FO (preglednica IX, priloga 2).

Preglednica IX: Pregled skupine 1 po različnih FO v katerih zasledimo sladila

FO	Peroralna/Neperoralna uporaba (P/N)	Število	Odstotek
Filmsko obložena tableta s podaljšanim sproščanjem	P	1	0,40
Disperzibilna tableta	P	2	0,79
Filmsko obložena tableta	P	28	11,11
Gastrorezistentna kapsula, trda	P	8	3,17
Gastrorezistentna tableta	P	11	4,37
Gastrorezistentna zrnca s podaljšanim sproščanjem	P	1	0,40
Gel za oko	N	2	0,79
Kapljice za nos, raztopina	N	1	0,40
Kapljice za oko, raztopina	N	10	3,97
Kapljice za oko, suspenzija	N	1	0,40
Kapsula, mehka	P	5	1,98
Kapsula, trda	P	3	1,19
Komplet za pripravo radiofarmaka	N	3	1,19
Koncentrat za raztopino za infundiranje	N	12	4,76
Koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje	N	1	0,40
Obložena tableta	P	5	1,98
Peroralni/peroralni gel	P	1	0,40
Peroralno pršilo	P	1	0,40
Peroralno pršilo, raztopina	P	4	1,59
Prodisperzibilna tableta	P	5	1,98
Prodisperzibilni film	P	1	0,40
Pastila	P	6	2,38
Peroralna disperzibilna tableta/žvečljiva tableta	P	1	0,40
Peroralna raztopina	P	9	3,57
Peroralna suspenzija	P	5	1,98
Peroralne kapljice, emulzija	P	1	0,40
Peroralne kapljice, raztopina	P	4	1,59
Peroralni liofilizat	P	2	0,79
Podjezična tableta	P	5	1,98
Podjezično pršilo	P	1	0,40
Prašek in vehikel za raztopino za infundiranje	N	1	0,40
Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	N	6	2,38
Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	N	1	0,40
Prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje	N	2	0,79
Prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje (s podaljšanim sproščanjem)	N	1	0,40
Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje	N	4	1,59
Prašek za peroralno raztopino	P	3	1,19

FO	Peroralna/Neperoralna uporaba (P/N)	Število	Odstotek
prašek za peroralno suspenzijo	P	4	1,59
prašek za raztopino za infundiranje	N	10	3,97
prašek za raztopino za injiciranje	N	2	0,79
prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	N	2	0,79
pršilo za nos, raztopina	N	3	1,19
pršilo, raztopina	P	1	0,40
raztopina za grgranje	P	1	0,40
raztopina za grgranje in izpiranje ust	P	1	0,40
raztopina za infundiranje	N	3	1,19
raztopina za injiciranje	N	4	1,59
raztopina za injiciranje ali infundiranje	N	1	0,40
raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	N	1	0,40
raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	N	2	0,79
raztopina za izpiranje ust	P	1	0,40
irup	P	9	3,57
umeča tableta	P	2	0,79
umeči prašek	P	2	0,79
tableta	P	24	9,52
tableta s podaljšanim sproščanjem	P	3	1,19
tableta s prirejenim sproščanjem	P	3	1,19
dravilni obliž	N	2	0,79
rnca	P	2	0,79
rnca za peroralno raztopino	P	3	1,19
rnca za peroralno suspenzijo	P	5	1,98
večljiva tableta	P	3	1,19
Skupaj		252	100

Preglednica X: Pregled skupine 1 glede na peroralno/neperoralno uporabo

Peroralna/Neperoralna uporaba	Št. različnih FO	Število	Odstotek
Peroralna uporaba	39	177	70
Neperoralna uporaba	23	75	30
Skupaj	62	252	100

V skupini 1 smo zasledili 62 različnih FO (preglednica IX). Pregled potrди, da so med njimi številne FO, ki so namenjene peroralni uporabi (70 %), in tudi FO, ki niso namenjene peroralni uporabi, le-te predstavljajo 30 % skupine 1.

Med FO, ki so namenjene peroralni uporabi so najpogostejše naslednje FO:

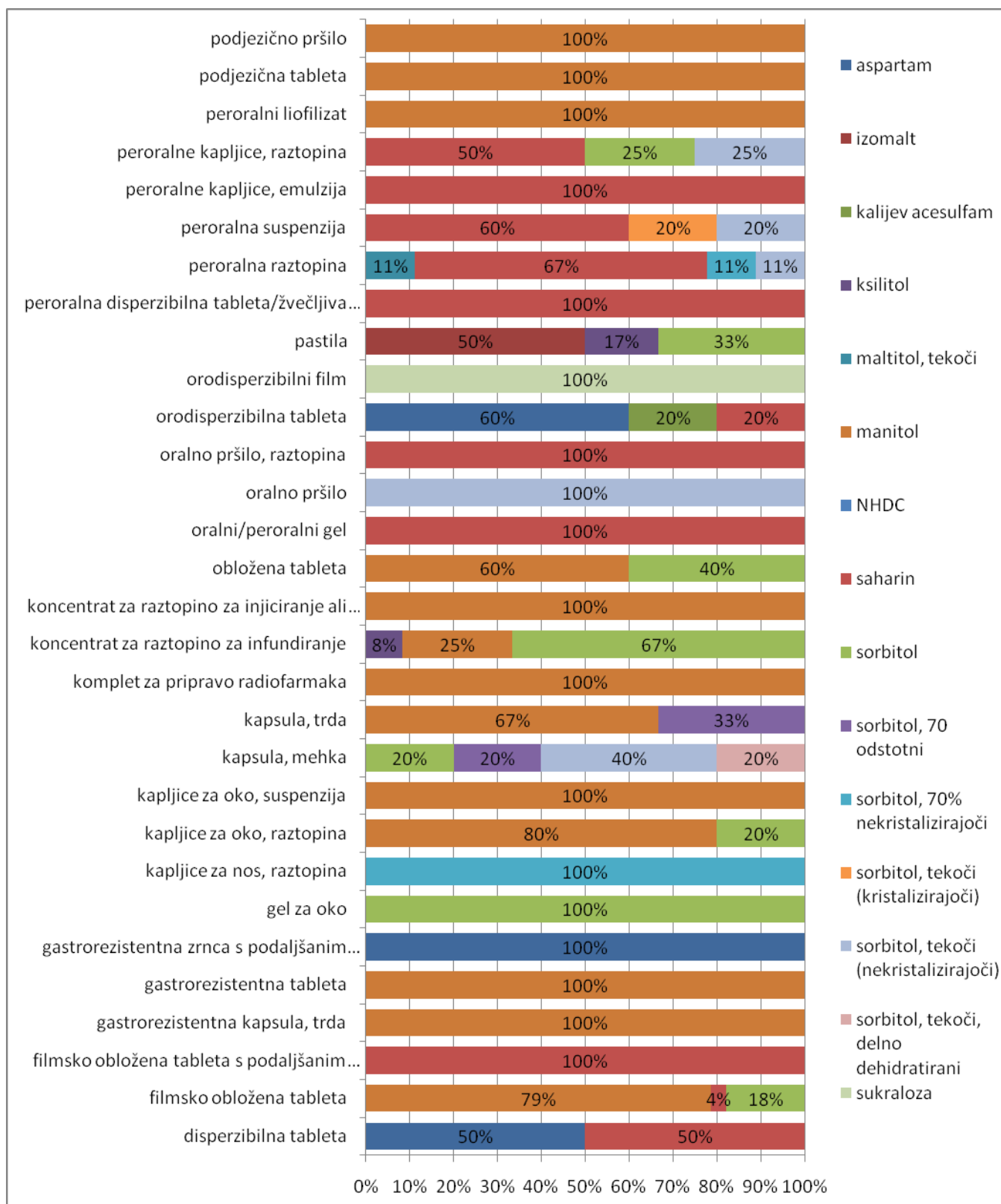
- filmsko obložena tableta (11,11 %);
- tableta (9,52 %);
- gastrozistentna tableta (4,37 %);
- sirup (3,57 %).

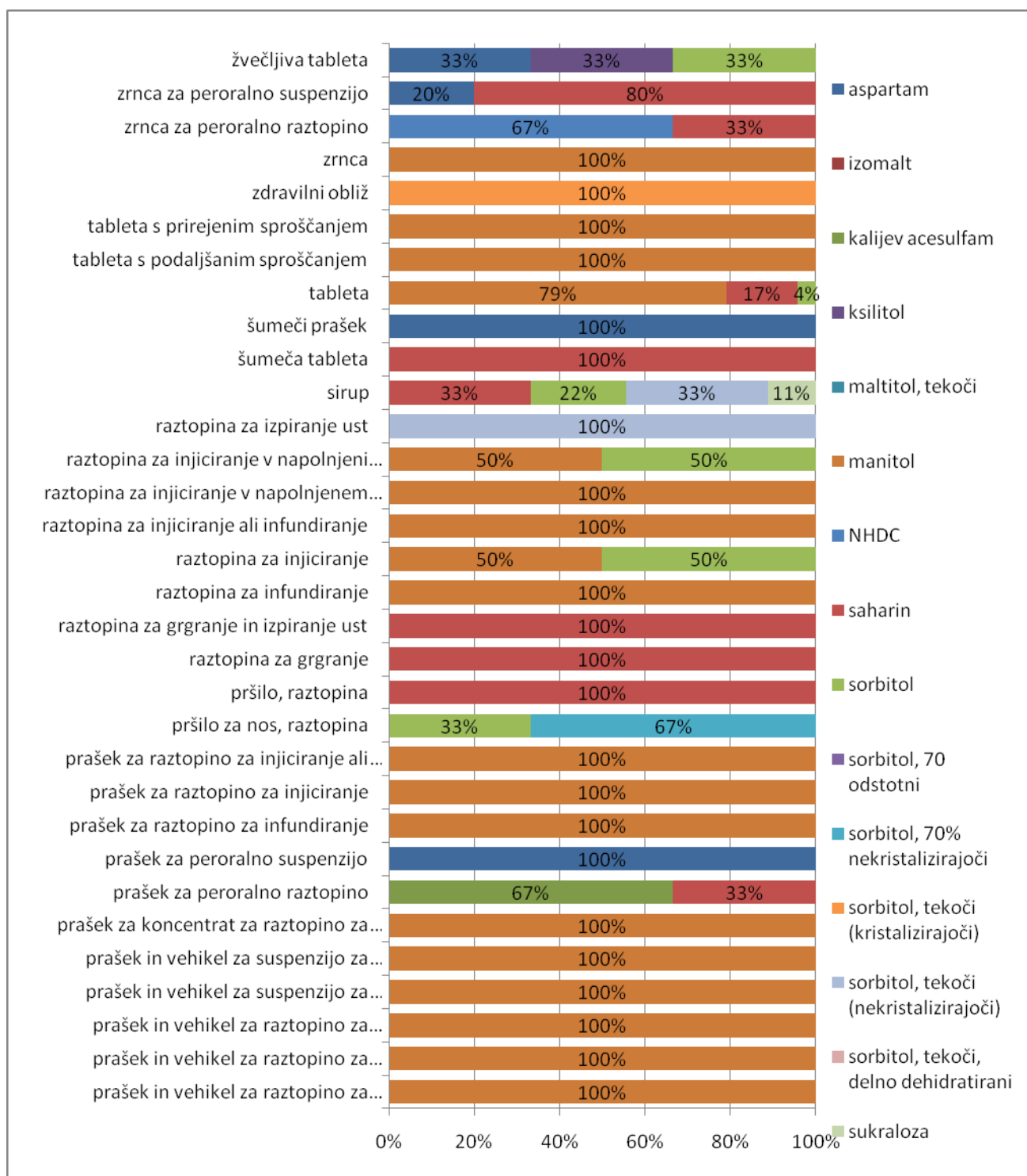
Pogosta je uporaba naslednjih FO, ki niso namenjene peroralni uporabi:

- koncentrat za raztopino za infundiranje (4,76 %);
- kapljice za oko, raztopina (3,97 %);
- prašek za raztopino za infundiranje (3,97 %) in
- prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (2,38 %).

Predvidevamo, da se v FO, ki niso namenjene peroralni uporabi, uporabljajo nadomestna sladila. Zato nas je zanimalo, kako so sladila iz skupine 1 porazdeljena znotraj določene FO. Rezultate smo prikazali z odstotki (graf 1).

Graf 1: Odstotek sladil iz skupine 1, uporabljenih v FO





Prikaz sladil po odstotkih znotraj najbolj pogostih FO nam pri peroralno uporabnih FO razkrije prisotnost naslednjih sladil:

- filmsko obložena tableta: manitol (79 %), sorbitol (18 %), saharin (4 %);
- tableta: manitol (79 %), saharin (17 %), sorbitol (4%);
- gastrozistentna tableta: manitol (100 %);

- sirup: izomalt (33 %), sorbitol, tekoči, nekristalizirajoči (33 %), sorbitol (22 %), sukraloza (11 %).

Pri FO, ki niso namenjene peroralni uporabi, se pojavljajo zgolj nadomestna sladila:

- koncentrat za raztopino za infundiranje: sorbitol (67 %), manitol (25 %) in ksilitol (8 %);
- kapljice za oko (raztopina): manitol (80 %) in sorbitol (20 %);
- prašek in vehikel za raztopino za injiciranje: manitol (100 %);
- prašek za raztopino za infundiranje: manitol (100 %).
-

V literaturi smo zasledili, da imajo nadomestna sladila več funkcij uporabe, ne zgolj kot sladila (19). Z rezultati smo to potrdili.

4.2 PREGLED ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO 2 SLADILI ALI VEČ (SKUPINA 2)

Preglednica XII in priloga 3 prikazuje najpogosteje uporabljana sladila v zdravilih, ki vsebujejo 2 ali več sladil.

Preglednica XII: Frekvenčni prikaz kombinacije sladil v skupini 2

Kombinacija sladil	Intenzivno/nadomestno (I/N)	Število zdravil v skupini 2, ki vsebujejo navedeno kombinacijo sladil	Odstotek
aspartam/maltitol/kalijev acesulfam/ksilitol/sorbitol	I+N	1	0,83
aspartam/maltitol/maltitol, tekoči/manitol	I+N	1	0,83
aspartam/manitol	I+N	26	21,49
aspartam/manitol/saharin	I+N	1	0,83
aspartam/izomalt	I	4	3,31
aspartam/kalijev acesulfam	I	3	2,48
aspartam/manitol/sorbitol	I+N	5	4,13
aspartam/manitol/sukraloza	I+N	1	0,83
aspartam/manitol/taumatin	I+N	1	0,83
aspartam/saharin	I	1	0,83
aspartam/sorbitol	I+N	4	3,31
aspartam/sorbitol (nekristalizirajoč)	I+N	1	0,83
izomalt/maltitol, tekoči	I+N	1	0,83
kalijev acesulfam/ksilitol	I+N	1	0,83
kalijev acesulfam/ksilitol/saharin	I+N	1	0,83
kalijev acesulfam/ksilitol/sukraloza	I+N	2	1,65

Kombinacija sladil	Intenzivno/nadomestno (I/N)	Število zdravil v skupini 2, ki vsebujejo navedeno kombinacijo sladil	Odstotek
kalijev acesulfam/manitol	I+N	1	0,83
kalijev acesulfam/saharin	I	1	0,83
kalijev acesulfam/sorbitol	I+N	1	0,83
kalijev acesulfam/sorbitol, tekoči (nekrystalizirajoči)	I+N	1	0,83
kalijev acesulfam/sukraloza	I	2	1,65
ksilitol/natrijev ciklamat	I+N	1	0,83
ksilitol/saharin	I+N	1	0,83
ksilitol/sorbitol/sorbitol, tekoči (nekrystalizirajoči)	N	1	0,83
maltitol, tekoči/saharin	I+N	2	1,65
maltitol, tekoči/saharin/taumatin	I+N	1	0,83
maltitol, tekoči/sorbitol, tekoči (nekrystalizirajoči)	N	1	0,83
maltitol, tekoči/sukraloza	I+N	1	0,83
maltitol/maltitol, tekoči/manitol	N	6	4,96
maltitol/maltitol, tekoči/manitol	N	2	1,65
maltitol/maltitol, tekoči/sukraloza	I+N	1	0,83
maltitol/saharin/manitol	I+N	1	0,83
maltitol/sorbitol	N	1	0,83
manitol/natrijev ciklamat	I+N	1	0,83
manitol/natrijev ciklamat/saharin/sorbitol	I+N	3	2,48
manitol/saharin	I+N	4	3,31
manitol/saharin/sorbitol	I+N	2	1,65
manitol/sorbitol	N	12	9,92
manitol/sukraloza	I+N	2	1,65
natrijev ciklamat/saharin	I	5	4,13
natrijev ciklamat/saharin/sorbitol	I+N	1	0,83
natrijev ciklamat/sorbitol	I+N	1	0,83
natrijev ciklamat/sorbitol, tekoči (nekrystalizirajoči)	I+N	1	0,83
saharin/NHDC	I	1	0,83
saharin/sorbitol	I+N	2	1,65
saharin/sorbitol, 70 % nekrystalizirajoči	I+N	3	2,48
saharin/sorbitol, tekoči (nekrystalizirajoči)	I+N	3	2,48
sorbitol/sukraloza	I+N	1	0,83
Skupaj		121	100

V skupini 2 imamo 48 kombinacij sladil, od katerih so najpogostejše kombinacije:

- aspartam/manitol (21 %);
- manitol/sorbitol (10 %);
- maltitol/maltitol, tekoči/manitol (5 %).

V kombinacijah je najpogostejše prisotno nadomestno sladilo manitol, med intenzivnimi sladili pa aspartam.

Ugotovili smo tudi, da je v skupini 2 najpogostejša kombinacija 2 sladil.

Zasledili smo naslednje možnosti kombinacij:

- kombinacija zgolj nadomestnih sladil,
- kombinacija zgolj intenzivnih sladil in
- kombinacija intenzivnega in nadomestnega sladila.

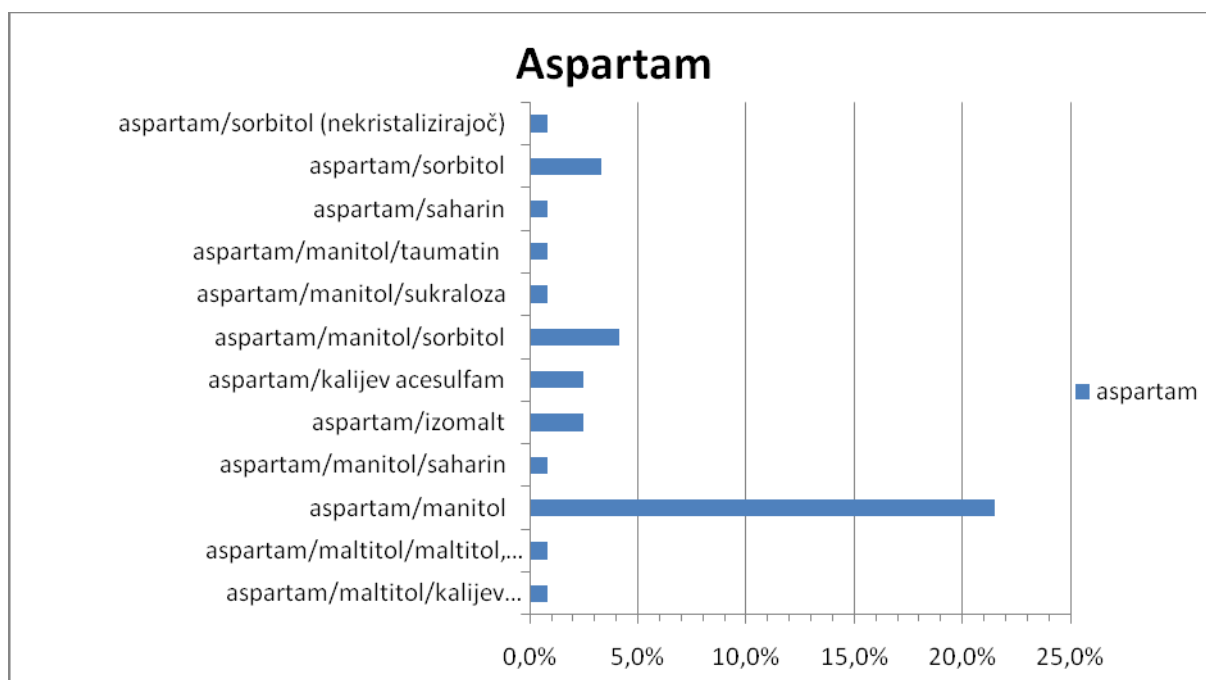
Najbolj pogosta je kombinacija intenzivnega in nadomestnega sladila (34 primerov od 48 različnih kombinacij, kar znaša 71 %), takih zdravil je 87 od skupno 121, torej 72 %. Kjer so prisotne kombinacije intenzivnih sladil in nadomestnih sladil, opazamo, da imamo kombinacije od 2 do 4 sladil.

Sledijo kombinacije zgolj intenzivnih sladil, 7 primerov, oz. 15 % kombinacij. V našem vzorcu je teh zdravil 17, kar predstavlja 14 %. V primeru kombiniranja intenzivnih sladil je to kombinacija 2 sladil.

Kombinacije zgolj nadomestnih sladil zasledimo v 5 primerih oz. 10 % kombinacij. Zdravil, ki vsebujejo kombinacijo nadomestnih zdravil, je v našem vzorcu 17, kar predstavlja 14 % vzorca. Kombinacijo nadomestnih sladil sestavljajo 2 ali 3 različna sladila (preglednica XII).

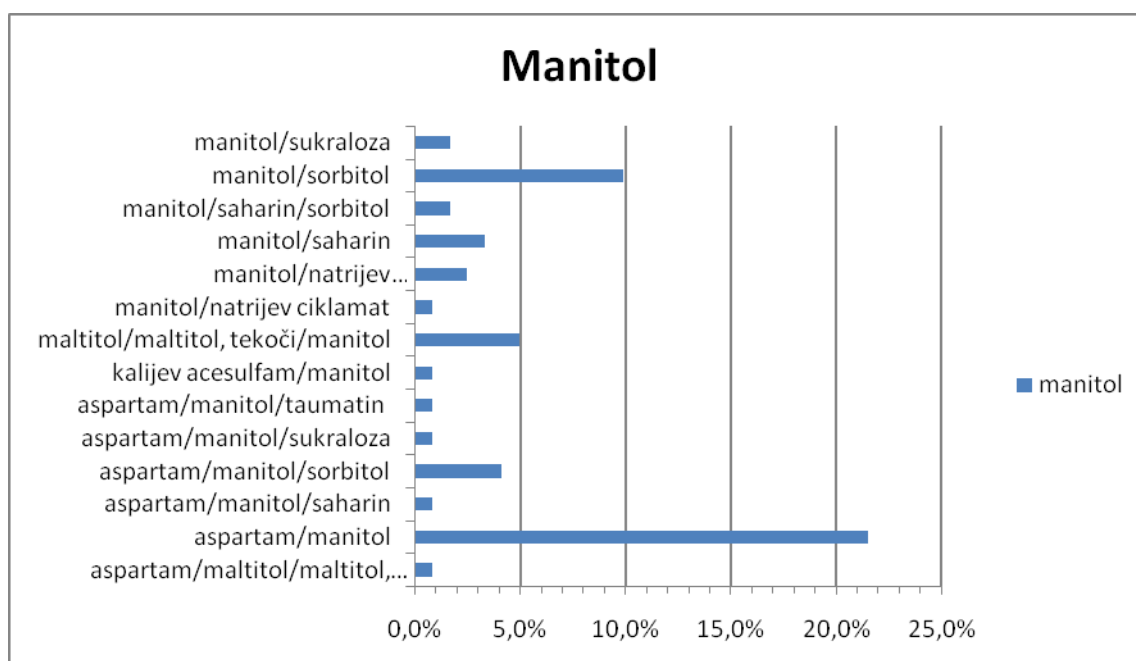
Med intenzivnimi sladili je v skupini 2 najpogostejše prisoten aspartam. Takih je 12 kombinacij. Aspartam se pojavlja tako v kombinaciji z nadomestnim kot z intenzivnim sladilom. V skupini 2 je 49 zdravil, ki vsebujejo tudi aspartam, kar predstavlja 40,5 % vzorca (graf 2).

Graf 2: Kombinacije sladil v skupini 2, kjer je prisoten aspartam



Med nadomestnimi sladili je v kombinaciji najpogostejše prisoten manitol. Takih je 14 kombinacij. Manitol se pojavlja tako v kombinaciji z nadomestnim kot intenzivnim sladilom. V skupini 2 je 66 takih zdravil, kar predstavlja 54 % vzorca (graf 3).

Graf 3: Kombinacije sladil v skupini 2, kjer je prisoten manitol



V skupini 2 nas je zanimalo tudi, v katerih FO so uporabljene kombinacije različnih sladil (preglednica XII in priloga 4).

Preglednica XII: Frekvenčni prikaz sladil iz skupine 2 v FO

FO	Število	Odstotek
disperzibilna tableta	1	0,83
filmsko obložena tableta	3	2,48
filmsko obložena tableta in šumeča zrnca	1	0,83
gastrorezistentna tableta	3	2,48
gastrorezistentna zrnca	1	0,83
gel za dlesni	1	0,83
kapsula, mehka	4	3,31
obložena tableta	6	4,96
oralno pršilo	1	0,83
orodisperzibilna tableta	21	17,36
orodisperzibilni film	1	0,83
pastila	12	9,92
peroralna raztopina	6	4,96
peroralna suspenzija	8	6,61
peroralne kapljice, emulzija	1	0,83
peroralne kapljice, raztopina	2	1,65
peroralne kapljice, suspenzija	1	0,83
peroralni liofilizat	1	0,83
prašek in vehikel za peroralno suspenzijo	1	0,83
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	2	1,65
prašek za peroralno raztopino	4	3,31
prašek za peroralno suspenzijo	1	0,83
raztopina za peroralno ali rektalno uporabo	1	0,83
sirup	6	4,96
šumeča tableta	6	4,96
tableta	1	0,83
zdravilni žvečilni gumi	3	2,48
zrnca za peroralno raztopino	2	1,65
zrnca za peroralno suspenzijo	4	3,31
žvečljiva tableta	16	13,22
Skupaj	121	100

Kombinacija sladil se pojavlja v 30 različnih FO. Dve FO nista namenjeni zgolj peroralni uporabi (raztopina za peroralno ali rektalno uporabo/prašek in vehikel za raztopino za injiciranje), to so 3 različna zdravila iz skupine 2.

98 % zdravil, ki se nahajajo v skupini 2, je namenjenih zgolj peroralni uporabi. Ugotovili smo, da se kombinacija sladil najpogosteje pojavlja v orodisperzibilnih tabletah (17,36 %), žvečljivih tabletah (13,22 %) in pastilah (9,92 %).

Odločili smo se še za analizo FO glede na kombinacije sladil, ki se v njih pojavljajo (preglednica XIII in priloga 5). Pri tem smo upoštevali tiste FO, kjer je bilo število zdravil 6 ali več.

Preglednica XIII: FO v skupini 2 glede na kombinacije sladil

Farmacevtska oblika	Sladila	Število sladil	Odstotek
obložena tableta	aspartam/maltitol/kalijev acesulfam/ksilitol/sorbitol	1	1,23
	maltitol/maltitol, tekoči/manitol	1	1,23
	maltitol/maltitol, tekoči/sukraloza	1	1,23
	manitol/sorbitol	3	3,70
orodisperzibilna tableta	aspartam/izomalt	1	1,23
	aspartam/kalijev acesulfam	1	1,23
	aspartam/manitol	10	12,35
	aspartam/manitol/saharin	1	1,23
	aspartam/manitol/sorbitol	4	4,94
	aspartam/manitol/tavmatin	1	1,23
	kalijev acesulfam/manitol	1	1,23
	manitol/saharin/sorbitol	1	1,23
	manitol/sukraloza	1	1,23
pastila	aspartam/izomalt	2	2,47
	aspartam/sorbitol (nekristalizirajoči)	1	1,23
	izomalt/maltitol, tekoči	1	1,23
	kalijev acesulfam/sorbitol	1	1,23
	maltitol/maltitol, tekoči/manitol	7	8,64
peroralna raztopina	kalijev acesulfam/ksilitol/saharin	1	1,23
	maltitol/saharin/manitol	1	1,23
	natrijev ciklamat/sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči)	1	1,23
	saharin/sorbitol, 70 % nekristalizirajoči	2	2,47
	saharin/sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči)	1	1,23
peroralna suspenzija	ksilitol/natrijev ciklamat	1	1,23
	maltitol, tekoči/saharin	2	2,47

Farmacevtska oblika	Sladila	Število sladil	Odstotek
	maltitol, tekoči/saharin/taumatin	1	1,23
	maltitol, tekoči/sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči)	1	1,23
	maltitol/sorbitol	1	1,23
	natrijev ciklamat/saharin	2	2,47
sirup	aspartam/maltitol/maltitol, tekoči/manitol	1	1,23
	maltitol, tekoči/sukraloza	1	1,23
	natrijev ciklamat/sorbitol	1	1,23
	saharin/sorbitol	1	1,23
	saharin/sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči)	2	2,47
šumeča tableta	aspartam/sorbitol	2	2,47
	kalijev acesulfam/saharin	1	1,23
	kalijev acesulfam/sukraloza	1	1,23
	manitol/natrijev ciklamat/saharin/sorbitol	2	2,47
žvečljiva tableta	aspartam/izomalt	1	1,23
	aspartam/manitol	10	12,35
	aspartam/manitol/sukraloza	1	1,23
	manitol/saharin	3	3,70
	manitol/sukraloza	1	1,23

Iz preglednice XIII je razvidno, da se v najbolj pogostih FO pojavljajo naslednje kombinacije sladil:

- aspartam/manitol: žvečljiva tableta (12,35 %) in orodisperzibilna tableta (12,35 %);
- maltitol/maltitol tekoči in manitol: pastila (8,64 %)
- aspartam/manitol/sorbitol: orodisperzibilna tableta (4,94 %).

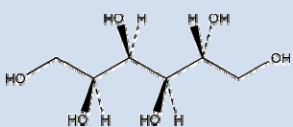
Največ različnih kombinacij sladil zasledimo pri orodisperzibilni tableti (9 različnih kombinacij), prevladuje kombinacija z aspartamom, ki se pojavlja v kombinaciji tako z drugim intenzivnim sladilom kot z nadomestnim sladilom.

Glede na rezultate analize smo ugotovili, da se kombinacije sladil pojavljajo pretežno v peroralni FO obliki. Na podlagi pregledane literature, lahko sklepamo, da je v tovrstnih FO kombinacija bolj pogosta tudi zaradi doseganja sinergističnega učinka in zagotavljanja prijetnejšega okusa, boljšega približka saharozi.

4.3 UPORABA SLADIL V FARMACIJI

Po pregledu različnih FO v bazi podatkov smo ugotovili, katera so najbolj pogosto uporabljena sladila v njih in kakšna je njihova vloga v zdravilu. Odločili smo se, da je potreben bolj podroben pregled sladil, ki so največ v uporabi v farmacevtskih oblikah. Glede na različne FO smo namreč ugotovili, da je uporaba kot sladilo zgolj ena izmed funkcij in da se v njih nahajajo v različnih količinah.

V preglednicah smo predstavili tako intenzivna (preglednica XV) kot nadomestna sladila (preglednica XIV), njihove kalorične vrednosti, njihovo sladkost v primerjavi s saharozo in uporabo sladil v farmaciji ter različne vloge sladil kot pomožnih snovi. Naše izhodišče je bila spletna izdaja Evropske farmakopeje.

SLADKORNI ALKOHOLI	
E število: E 420 Sladilo: SORBITOL Kcal/g: 2.6 ocena sladkosti v primerjavi s saharozo, saharoza = 100 % : 50—70 %	 Uporaba v farmaciji: sladilo, vlažilo, polnilo za tablete in kapsule, vehikel in stabilizator, uporablja se kot polnilo v tabletah (direktno tabletiranje in granuliranje), je sestavina različnih FO: žvečljive tablete, hitro-razpadajoče tablete, pelete, inhalacijske oblike s suhim praškom, mehčalo za želatino, mehčalo v filmskih pripravkih, podlaga v pripravkih brez sladkorja (zdravila, vitaminski pripravki, suspenzije antacida), pomožna snov v tekočih parenteralnih bioloških pripravkih, prepreči kristalizacijo okoli pokrovčka stekleničk, injekcijski in topikalni pripravki.
Sorbitol, tekoči, delno dehidrirani, zmes D-sorbitola (prevladuje) in 1,4-sorbitana, prisotni so še manitol, hidrogenirani disaharidi in sorbitani	Uporaba v farmaciji: polnilo, sladilo in vlažilec.
Sorbitol, tekoči, kristalizirajoči vodna raztopina hidrogeniranega, delno hidroliziranega škroba z 68—72 % suhe snovi, v kateri prevladuje D-sorbitol (92—101 %)	Uporaba v farmaciji: peroralne suspenzije, zdravilni obliži.
Sorbitol, tekoči, nekristalizirajoči vodna raztopina hidrogeniranega, delno hidroliziranega škroba z 68—72 % suhe snovi, v kateri prevladuje D-sorbitol (72-92 %)	Uporaba v farmaciji: mehke želatinaste kapsule.

SLADKORNI ALKOHOLI

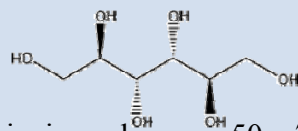
E-število: E 421

Sladilo: **MANITOL**

Kcal/g: 1.6

Ocena sladkosti v primerjavi s saharozo: 50—70 %.

Prevladuje D-manitol, prisoten je tudi majhen delež sorbitola



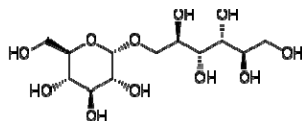
Uporaba v farmaciji: sladilo, polnilo, spojina za izotoniziranje, podlaga, sredstvo proti sprijemanju. mehčalo v mehkih želatinskih kapsulah, sestavina tablet s podaljšanim sproščanjem, nosilec v inhalatorjih s suhim prahom; uporaba v različnih farmacevtskih oblikah: za direktno tabletiranje in granuliranje, kot polnilo za tablete in kapsule, antacidni pripravki, tablete z gliceril trinitratom, vitaminski pripravki, polnilo v hitro dispergiranih oralnih oblikah, sladilo v žvečljivih tabletah, preprečuje zgoščevanje v vodnih antacidnih suspenzijah aluminijevega hidroksida (<7 % w/v).

E-število: E 953

Sladilo: **IZOMALT**

Kcal/g: 2.0

Ocena sladkosti v primerjavi s saharozo: 50—60 %.



Uporaba v farmaciji: za oblaganje različnih farmacevtskih oblik; pomožna snov za direktno tabletiranje; za suspendiranje; sladilo; vezivo pri tabletah in kapsulah; polnilo pri tabletah in kapsulah; uporaba v različnih farmacevtskih oblikah: vrečke praškov, suhi praški za suspenzije, šumeče tablete, žvečljive tablete, kapljice za kašelj, žvečilni gumi brez sladkorja.

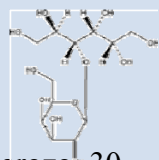
E-število: E 966

Sladilo: **LAKTITOL**

Kcal/g: 2.0

Ocena sladkosti v primerjavi s saharozo: 30—40 %

Oblike: dihidrat, monohidrat, brezvodni.



Uporaba v farmaciji: pomožna snov pri direktnem tabletiranju, sladilo, polnilo v tabletah in kapsulah, trdnih farmacevtskih oblikah.

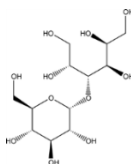
SLADKORNI ALKOHOLI

E-število: E 965

Sladilo: **MALTITOL**

Kcal/g: 2.1

Ocena sladkosti v primerjavi s saharozo: 75 %.



Uporaba v farmaciji: sladilo, polnilo v različnih peroralnih farmacevtskih oblikah, za oblaganje in granuliranje, suspendirajoče sredstvo, zgoščevalo.

Maltitol, tekoči: vodna raztopina hidrogeniranega, delno hidroliziranega škroba, ki vsebuje zmes D-maltitola (vsaj 50 % mase), D-sorbitola (do 8% mase), hidrogeniranih oligo-in polisaharidov; bistra, brezbarvna, viskozna tekočina brez vonja in sladkega okusa (75 % sladkosti saharoze).

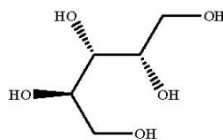
Uporaba v farmaciji: sladilo v peroralnih farmacevtskih oblikah, suspendirajoče sredstvo v peroralnih suspenzijah, za pripravo pastil; prepreči, da se pokrovček prilepi na vrat stekleničke.

E-število: E 967

Sladilo: **KSILITOL**

Kcal/g: 2.4

Ocena sladkosti v primerjavi s saharozo: 100 %



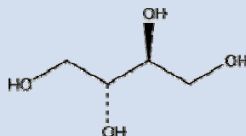
Uporaba v farmaciji: sladilo, za prekrivanje neprijetnega okusa, emolien in vlažilo, polnilo, stabilizator, konzervans, spodbujevalec okusa, uporaba v tabletah in kapsulah, žvečljivih tabletah, sirupih in oblogah, v dermalnih kozmetičnih izdelkih, žvečilnem gumiju, ustni vodi, zobni pasti, deluje proti kariesu, prepreči, da se pokrovček prilepi na vrat stekleničke.

E-število: E 968

Sladilo: **ERITRITOL**

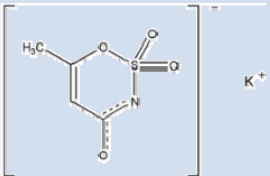
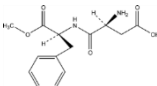
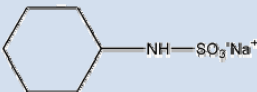
Kcal/g: 0 - 0.2

Cca sladkost (saharoza = 100%): 60 – 80 %



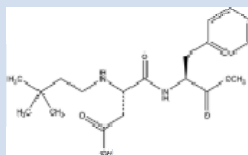
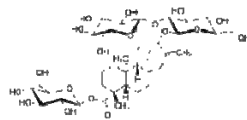
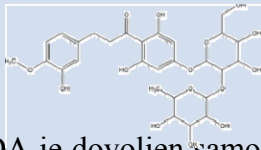
Uporaba v farmaciji: sladilo, polnilo za tablete in kapsule, za prekrivanje neprijetnega okusa, polnilo v trdnih farmacevtskih oblikah, za oblaganje; uporaba v suhih inhalacijskih oblikah, pastile brez sladkorja, sirupi, zdravilni žvečilni gumi, polnilo v granulah, prenašalec za aktivne farmacevtske sestavine v vrečkah in kapsulah, polnilo pri direktnem tabletiranju, sirupi, zobne paste in ustna voda.

Preglednica XV: Intenzivna sladila in njihova uporaba v farmaciji

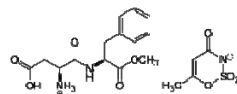
SLADILO	Uporaba
ACESULFAM K (E-število: E 950) 180—200-krat slajši od saharoze.  WHO in ZDA sta ADI določila na 15 mg/kg telesne mase. V EU je ADI nekoliko nižji – 9 mg/kg telesne mase.	Kot sladilo se uporablja v kozmetiki, prehrani, pijačah, namiznih sladilih, vitaminskih in farmacevtskih pripravkih, kot so mešanice praškov, tablete, tekoči pripravki, zobne paste, je nadomestek za saharozo in spodbuja okus, prav tako prikrije neprijeten okus.
ASPARTAM (E-število: E951) 180 do 200-krat slajši od saharoze.  WHO je ADI določila do 40 mg/kg telesne mase. ADI je določen tudi za metabolit, ki se nahaja v aspartamu – diketopiperazin in sicer do 7,5 mg/kg telesne mase.	Kot sladilo se uporablja v pijači, hrani, namiznih sladilih in v farmacevtskih pripravkih, kot so tablete, mešanice praškov, v vitaminskih pripravkih, spodbuja okus, prav tako prikrije neprijeten okus.
NATRIJEV CIKLAMAT (E-število: E952) (to število zajema ciklamno kislino in njene natrijeve in kalcijeve soli)  Je 30-50 krat slajši od saharoze, odvisno od koncentracije, odnos ni linearen. ADI za natrijev in kalcijev ciklamat je WHO določila do 11 mg/kg telesne mase. V EU je ADI trenutno določen do 1,5 mg/kg telesne mase.	Uporablja se kot sladilo v farmacevtskih pripravkih, hrani, pijači in namiznih sladilih, pri večji koncentraciji postane izrazit njegov grenak okus, spodbuja okus, prav tako prikrije neprijeten okus. Večinoma se uporablja v kombinaciji s saharinom v razmerju 10 : 1, npr. sladilo <i>Natreen</i>.

SLADILO	Uporaba
SAHARIN (E-število: E954) (to število zajema tudi njegove natrijeve, kalcijeve in kalijeve soli) 500—600-krat slajši od saharoze. WHO je določila ADI za saharin in njegove kalcijeve, natrijeve in kalijeve soli na do 2,5 mg/kg telesne mase. V Veliki Britaniji je ta meja do 5 mg/kg telesne mase.	Kot sladilo se uporablja v pijači, hrani, kot namizno sladilo, v izdelkih za ustno higieno in oralnih medicinskih pripravkih (koncentracija 0,02–0,5 % w/w), nahaja se v žvečljivih tabletah, uporablja se tudi za oblikovanje različnih farmacevtskih kokristalov (kristali, ki povečajo stabilnost snovi ter povečajo/spodbujajo raztapljanje snovi na mestu delovanja), prav tako se lahko uporablja, da zakrije nekatere neprijetne okuse ali spodbuja okus.
SUKRALOZA (E-število: E955) je 300—1000-krat slajša od saharoze. WHO je določila ADI za sukralozo na do 15 mg/kg telesne mase	Uporablja se kot sladilo v pijači, živilih in farmacevtskih izdelkih. Za prikritje neprijetnega okusa zlasti tekočih FO (22), FDA ima v svoji bazi neaktivnih sestavin naslednje FO: bukalne oblike, žvečilni gumi, nosna pršila, prašek za peroralno suspenzijo, peroralna raztopina, tablete (žvečljive, orodisperzibilne, šumeče tablete), podjezična tableta, pastile (66).
TAVMATIN (E-število: E 957) 2000—3000-krat slajši od saharoze. FDA ga je uvrstila na seznam GRAS. V EU je dovoljen za uporabo kot dodatek hrani, ADI ni določen. Neparenteralno dovoljen tudi v Veliki Britaniji.	Sladek okus razvije nekoliko pozneje in ima dolg okus (do ene ure), v veliki meri v uporabi kot sladilo in spodbujevalec okusa v prehrani, ima tudi potencial za uporabo v farmaciji, npr. v peroralnih suspenzijah, sinergistično deluje z ostalimi intenzivnimi sladili, kot sta acesulfam K in saharin.

SLADILO	Uporaba
NHDC (E-število: E 959) 1500—1800-krat slajši od saharoze, V EU je ADI do 5 mg/kg telesne mase. V ZDA je dovoljen samo kot spodbujevalec okusa.	Uporablja se v farmaciji in prehrani kot sladilo in spodbujevalec okusa, okus je dolg in mentolen, sinergistično učinkuje z ostalimi intenzivnimi sladili (kot so npr. kalijev acesulfamat, aspartam in saharin) in poliolli, v farmaciji se uporablja za zakritje neprijetnega grenkega okusa v številnih zdravilih, kot so antacidi, antibiotiki, vitaminski pripravki.
STEVIOZID (STEVIOOL GLIKOZID) (E-število: E 960) 250—300-krat slajši od saharoze. V EU je bil ADI določen na do 4 mg/kg telesne mase. FDA je to sladilo uvrstila na seznam GRAS.	Na evropskih policah od 2. decembra 2011, kot sladilo v nizkokaloričnih pijačah, fermentiranih mlečnih izdelkih, čokoladnih in kakavovih izdelkih, zmrznjenih izdelkih, kompotih, marmeladah in džemih, žvečilnem gumiju in kot namizno sladilo (67).
NEOTAM (E-število: E 961) 7,000—13,000-slajši od saharoze, odvisno od načina uporabe. EFSA in WHO sta določila ADI 2 mg/kg telesne mase. Priporočilo je, da naj vsebina svinca v specifikaciji ne bi bila večja od 1 mg/kg. (25)	Uporablja se v prehrani in pijači, spodbujevalec okusa, dobro prenaša visoke temperature (68).



SLADILO	Uporaba
SOLI ASPARTAM-ACESULFAMA (E-število: E 962) 350-krat slajši od saharoze Omejitve glede ADI so v EU enake kot za vsak del sestavine, torej za aspartam do 40 mg/kg telesne mase in za kalijev acesulfamat do 9 mg/kg telesne mase.	Uporablja se v prehrani, pijači, sladica, žvečilnem gumiju, v farmaciji pa v praških in tabletah (69).



4.3.1 NAJPOGOSTEJE UPORABLJANA SLADILA V RAZLIČNIH FO

V pregledanih zdravilih so prisotna različna sladila. Odločili smo se, da bomo najbolj pogosta sladila podrobneje opisali ter da bomo raziskali stabilnost, varnost, vpliv na organizem, nezdružljivost in kakšna je izpostavljenost posameznika temu sladilu. Na ta način smo lažje ocenili, katero izmed njih je najvarnejše za uporabo v zdravilih kot pomožna snov in pri katerih lahko pričakujemo največ neželenih učinkov.

4.3.1.1 MANITOL

Po izgledu je manitol bel kristaliničen prašek brez vonja ali pa v obliki sipkih granul. Je sladkega okusa, približno tako sladek kot glukoza in pol tako sladek kot saharoza. V ustih vzbuja hladilen občutek, ki lahko zakrije grenak okus ostalih sestavin.

Vpliv na organizem

Manitol deluje kot osmozni diuretik. Čezmerna uporaba kateregakoli diuretika je nevarna pri: cirozi jeter, močni odpovedi ledvic, močnemu popuščanju srca. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo srčne glikozide (digoksin), lahko pride do hipokaliemije. Starejša populacija je bolj občutljiva za diuretike, ker ima zmanjšano ledvično funkcijo, prav tako je pogost gravitacijski edem (otekanje nog, gležnjev) (70).

Približno 80 % vnosenega manitola se izloči preko urina v treh urah. V črevesnem traktu se po zaužitju počasi in neznatno absorbira in ima odvajalen učinek.

Kot pomožna snov je v uporabi v znatno manjših količinah, kot so zahtevane za zgoraj opisane učinke, in je zato zabeleženih veliko manj neželenih učinkov. Kljub vsemu pa lahko ob uporabi manitola kot pomožne snovi pride do alergijskih, preobčutljivostnih reakcij (19).

Stabilnost

Manitol je stabilen v suhem stanju in v vodnih raztopinah. V raztopini na njegovo stabilnost ne vplivajo mraz, razredčene baze ali kisline. Ne oksidira se z atmosferskim kisikom, če ni prisoten katalizator. Skladišči se v dobro zaprtih vsebnikih v hladnem, suhem prostoru. Manitol ni podvržen Maillardovim reakcijam (19).

Nezdružljivost

Manitolove raztopine, 20-odstotne (w/v) ali bolj koncentrirane se lahko izsolijo z natrijevim kloridom. Ob stiku 25-odstotne (w/v) raztopine s plastiko pride do obarjanja. Manitol je nezdružljiv z infuzijo ksilitola in lahko tvori komplekse z nekaterimi kovinami, kot so aluminij, baker in železo. Za manitol so ugotovili, da zmanjša biorazpoložljivost cimetidina v primerjavi s sukrozo.

Varnost

Odvajalni učinki so lahko posledica zaužitja večje količine manitola peroralno. Lahko draži oči. Varnost se določa s kriterijem LD_{50} (*lethal dose 50*). To je indikator smrtnosti, srednji smrtni odmerek ali srednja letalna doza. Ta odmerek pri polovici poskusnih živali povzroči smrt, oziroma ocenjeni odmerek, ki bi pri približno polovici prizadetih oseb povzročil smrt

- LD_{50} (miš, intraperitonealno): 14 g/kg
- LD_{50} (miš, intravenozno): 7,47 g/kg
- LD_{50} (miš, peroralno): 22 g/kg
- LD_{50} (podgana, intravenozno): 9,69 g/kg
- LD_{50} (podgana, peroralno): 13,5 g/kg

Toksični odmerki manitola kot diuretika niso določeni. Diurezo je moč pričakovati že pri terapevtskih odmerkih, akutna toksičnost pa sovпада z ostalimi dejavniki, kot je npr. onemogočen dostop do tekočin za rehidracijo.

Manitol je uvrščen na seznam GRAS. V EU je dovoljen kot dodatek živilom. Vključen je v bazo neaktivnih sestavin pri FDA (intraperitonealne, intramuskularne, intravenozne in subkutane injekcije, infuzije, bukalne, oralne in podjezične tablete, praški in kapsule, pripravki za oči, topikalne raztopine).

Živila, ki vsebujejo več kot 10 % poliolov, morajo biti v EU ustrezno označena, da imajo odvajalni učinek (Direktiva 94/54/EC). FDA zahteva, da so vsa živila, za katera lahko pričakujemo, da bodo vodila v zaužitje več kot 20 g manitola dnevno, ustrezno označena, da imajo odvajalni učinek (19).

WHO ni določila ADI za manitol, ker naj v količinah, v katerih se uporablja kot sladilo ne bi predstavljal tveganja zdravju. Potrebno je opozoriti, da ima manitol, kot na splošno poliola, odvajalen učinek in da je to potrebno upoštevati pri njegovi uporabi (71).

Izpostavljenost

Manitol je sladkorni alkohol, ki se pojavlja v naravi. V majhnih količinah ga vsebuje skoraj vsa zelenjava. V živilski industriji se uporablja kot polnilo, sladilo in ojačevalec okusa. Poklicna izpostavljenost manitolu se lahko dogodi preko inhaliranja prahu ali preko stika s kožo (72).

4.3.1.2 ASPARTAM

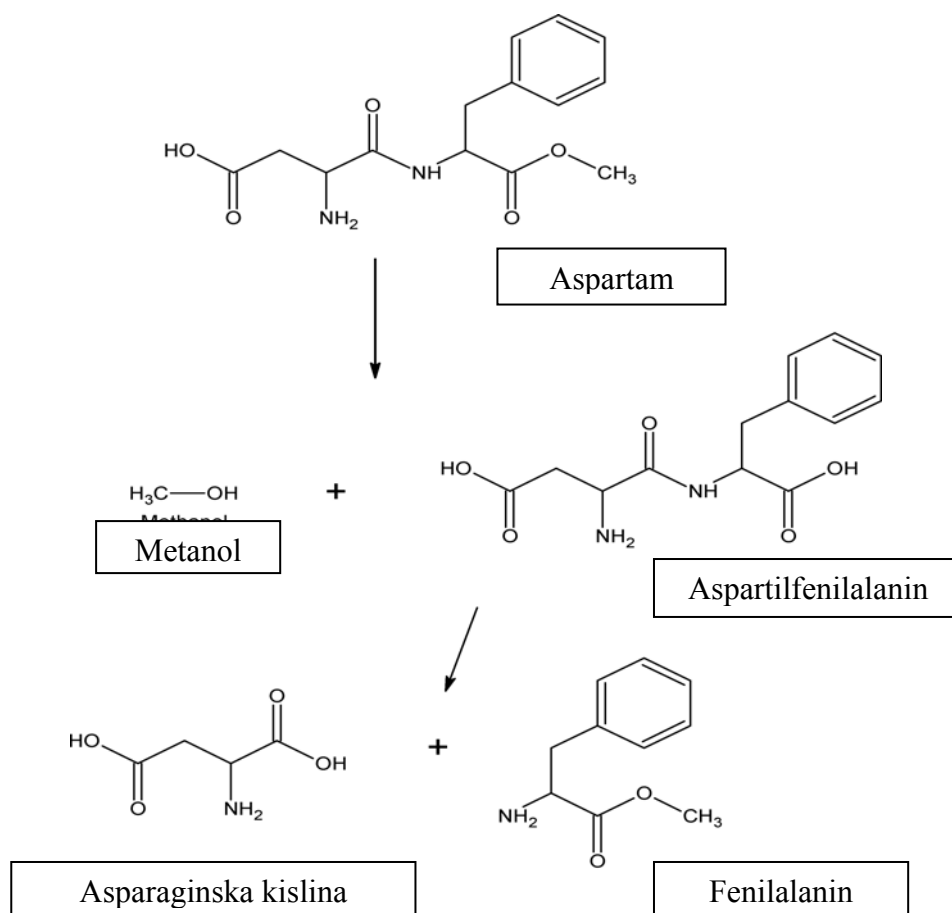
Aspartam je po videzu bel kristaliničen prašek, skoraj brez vonja z intenzivno sladkim okusom. Je intenzivno sladilo, približno 200-krat slajše od saharoze. Za razliko od nekaterih drugih intenzivnih sladil se v telesu metabolizira in ima tudi kalorično vrednost (4 Kcal/g), ki pa je zaradi njegove velike sladilne moči zanemarljiva. Sladek okus se pri aspartamu v primerjavi s saharozo pojavi pozneje in traja dlje. Okus je nekoliko drugačen od saharoze, da bi se doseglo podobnega, se pogosto pojavlja v kombinaciji s kalijevim acesulfamom (19).

Vpliv na organizem

Opravljenih je bilo več kot 600 raziskav za dokaz varnosti aspartama in okoli tisoč raziskav za njegove metabolite in razgradne produkte. Aspartam je predmet številnih razprav o škodljivih učinkih na zdravje in pristranskosti pristojnih regulativnih organov na svetovnem spletu (73).

Razgradnja aspartama poteka v tankem črevesju, produkti se absorbirajo v krvni obtok. Zaskrbljujoči so predvsem trije metaboliti, ki nastanejo po razgradnji aspartama (slika 15):

- 10 % mase aspartama predstavlja metanol, ta se v telesu pretvori v formaldehid;
- 40 % mase aspartama predstavlja asparaginska kislina;
- 50 % mase aspartama se razgradi do fenilalanina.



Slika 15: Aspartam in njegovi razpadni produkti (74)

Metanol je eden izmed presnovkov aspartama. Posameznik je izpostavljen metanolu preko prehrane, metanol se nahaja v krvi, urinu, slini, izdihanem zraku, je produkt metabolizma. Veliko ga vsebuje hrana kot so npr. citrusi, zelenjava in fermentirani izdelki.

Ocena količine metanola v pijačah:

- 55 mg/L v pijačah slajenih z aspartamom;
- sadni sok do 680 mg/L;
- citrusi do 180 mg/L;
- paradižnikov sok do 330 mg/L.

Količina metanola, ki smo ji dnevno izpostavljeni preko aspartama, v povprečju znaša 33 mg/dan, ta količina je manjša kot znaša naravna izpostavljenost (74).

Nekateri znanstveniki tem trditvam nasprotujejo, saj so prepričani, da tako sadni sokovi kot alkoholne pijače vsebujejo snovi, ki inhibirajo pretvorbo metanola v formaldehid (npr. etanol). Tako metanol kot formaldehid imata ob kronični izpostavitvi toksične učinke na telo, in nizke koncentracije obeh v telesu naravno prisotnih snovi so strogo nadzorovane, zato znaten porast obeh snovi po vnosu aspartama v telo ni verjeten (75). Če poraba aspartama ne preseže ADI,

je varen. Toksikokinetiko in mehanizme toksičnosti metanola je med drugim obravnavala Ameriška akademija za klinično toksikologijo (*American Academy of Clinical Toxicology*). V človeku metanol metabolizirajo jetra z alkoholno dehidrogenazo v formaldehid, ki se hitro pretvori v mravljično kislino, formaldehid pa se v telesu ne akumulira.

Metabolizem mravljične kisline poteka v dveh korakih: tetrahidrofolat tvori 10-formil-tetrahidrofolat, ki se metabolizira v CO₂. Mravljična kislina se počasi metabolizira v telesu, saj je njen razpolovni čas ($t_{1/2} = 3,4\text{—}6\text{ h}$), daljši kot pri formaldehidu ($t_{1/2} = 1,5\text{ min}$) (76).

Kot vzrok toksičnosti pri izpostavljenosti visokim količinam metanola je navedena prav mravljična kislina in njena akumulacija, ki izzove metabolno acidozo, oftalmološko toksičnost in zaviralni vpliv na centralno živčevje .

Najnižja količina metanola v krvi, ki je vodila v metabolno acidozo, je 126 mg/L. Raziskave pa kažejo, da tudi, če bi posameznik zaužil enkratni odmerek aspartama, ki bi znašal 34 mg/kg telesne mase, bi bil v telesu vpliv na stopnjo metanola nezaznan. Pričakovane najvišje koncentracije zaužitega aspartama niso vodile ne v povečano raven metanola ne mravljične kisline v krvi (74).

40 % mase aspartama predstavlja **asparaginska kislina**, ki je prav tako normalno prisotna v hrani. Vendar se tudi koncentracija te aminokisline ob vnosu aspartama v organizem zaradi njegove hitre razgradnje in absorpcije v kri zelo hitro poveča. Asparaginska kislina ima ekscitatorne lastnosti, kar lahko vodi v nevrotoksičnost (75).

Asparaginska kislina je prisotna v možganih in tako kot glutamat deluje kot ekscitatorni živčni prenašalec živčevja. Tovrstne spojine imajo potencial, da povzročijo degeneracijo živčnih celic preko pretirane stimulacije – ekscitotoksične degeneracije nevronov.

Asparaginska kislina in glutamat sta neesencialni aminokislini, v možganih se sintetizirata iz ustreznih prekurzorjev, zato prehajanje teh aminokislin iz krvnega obtoka v možgane za ta proces ni potrebno, njihovo prehajanje v možgane pa omejuje krvno-možganska pregrada (74).

Fenilalanin je aminokislina, normalno prisotna v hrani. Ta razgradni produkt aspartama se zelo hitro absorbira, njegova koncentracija v plazmi pa hitro naraste. To je življenjsko

nevarno za ljudi s fenilketonurijo (PKU), redkim recesivnim dednim presnovnim obolenjem. Zato mora biti živilo, ki vsebuje aspartam, jasno označeno, da ni primerno za te vrste bolnikov (19). V skladu s 4. členom Pravilnika o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini je potrebno v Republiki Sloveniji pomožne snovi in opozorila, ki izhajajo iz prisotnosti teh, navajati na ovojninah zdravil. Za aspartam je tako na ovojninah potrebno navesti opozorilo: »Vsebuje vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo (60).«

Diketopiperazin (DKP) je eden od cikličnih metabolitov aspartama, spada v skupino cikličnih dipeptidov, ki se nahajajo tudi v naravi. Količina DKP-ja, ki se nahaja v hrani in pijači, ki vsebuje aspartam, je odvisna od vrste te hrane, pijače, pH-ja, časa in temperature skladiščenja. Količina DKP-ja v izdelkih iz trgovin (brezalkoholnih pijačah, sokovih, mlečnih izdelkih ...) je bila različna, od 0,3 do 14 % koncentracije aspartama (74). Simptomi prevelikega odmerka vključujejo mišično utrujenost in težave pri dihanju (77).

Stabilnost

Aspartam je stabilen v suhih pogojih skladiščenja. Če je prisotna vlaga, prične potekati hidroliza in postopek razgradnje na L-aspartil-L-fenilalanin in 3-benzil-6- karboksimetil -2,5-diketopiperazin in s tem izgubo sladkosti. Tretji produkt razpada je znan kot metilni ester β -l-aspartil-L-fenilalanina. Stabilnost v vodnih raztopinah povečamo z dodajanjem ciklodekstrinov in polietilen—glikola 400 pri pH 2,6. V raztopinah je najbolj stabilen pri pH 4,3 (pri tem je $t_{1/2}$ približno 300 dni), medtem ko se pri pH 7 razgradi že po nekaj dneh (zato morajo imeti pijače, ki vsebujejo aspartam, kisel pH). Pri povišani temperaturi ali zvišanem pH hidrolizira do metanola in obeh aminokislin, zato ni primeren za peko. Ta reakcija poteka v manjši meri, če je izpostavljenost vročini kratkotrajna in ji sledi hitra ohladitev. Prostor, primeren za shranjevanje, je dobro zaprt vsebnik, shranjen v hladnem in suhem prostoru. Možna je tudi reakcija med amino skupino aspartama in drugimi komponentami v izdelku, kar tudi lahko povzroči spremembo strukture aspartama, posledica tega pa je izguba sladkega okusa (19).

Nezdružljivost

Aspartam je nezdružljiv s kalcijevim hidrogenfosfatom in z magnezijevim stereatom (19).

Varnost

Aspartam je razširjen v uporabi v peroralnih farmacevtskih oblikah, v pijači in živilih. Splošno velja, da je netoksičen. Zaskrbljujoči so njegovi potencialno toksični metaboliti metanol, asparaginska kislina in fenilalanin. Od teh je zgolj slednji ob normalnih vnosih aspartama v telesu prisoten v tolikšni meri, da je lahko nevaren za zdravje. Pri zdravih posameznikih so te količine neškodljive, drugače pa je pri posameznikih s fenilketonurijo (preglednica XVI) (19).

Preglednica XVI: Pogostost fenilketonurije (PKU) (78,79)

Država	Pogostost PKU
Kitajska	1 od 18.000
Finska	<1 od 100.000
Irska	1 od 4.500
Japonska	1 od 120.000
Južna Koreja	1 od 41.000
Norveška	1 od 13.000
Turčija	1 od 2.600
Indija	1 od 18.300
ZDA	1 od 15.000
Slovenija	1 od 8.000

Raziskave akutne toksičnosti so bile opravljene na miših, podganah in zajcih ob peroralnem ali interperitonealnem vnosu. Preizkušane so bile količine do 10 g/kg telesne mase, zabeženih ni bilo nobenih neželenih učinkov. Raziskave so pokazale, da je LD₅₀ pri aspartamu večji od 5.000 mg/kg telesne mase in ni točno določen, isto velja za diketopiperazin (74). WHO je določil ADI za aspartam 40 mg/kg telesne mase. ADI za diketopiperazin znaša 7,5 mg/kg telesne mase (19).

Zabeleženi so bili številni neželeni učinki pri uživanju aspartama, zlasti pri posameznikih, ki zaužijejo velike količine pijač oslajenih z aspartamom. Med stranskimi učinki so: glavobol, epileptični napad, izguba spomina, težave s prebavili, dermatološki simptomi. Kljub temu pa znanstvene raziskave niso našle vzročne povezave med uživanjem aspartama in neželenimi zdravstvenimi učinki. Kontrolirane raziskave niso našle povezave med uživanjem aspartama v količinah, značilnih za prehranjevanje, in različnimi negativnimi učinki na nevrolški sistem in obnašanje ali kateri koli drug simptom ali bolezen. Prav tako ni nobenih dokazov, da je aspartam genotoksičen ali kancerogen (19, 80).

Kljub poročanju, da naj bi aspartam vplival na hiperaktivnost in vedenjske motnje otrok, raziskava, v katero je bilo vključenih 48 predšolskih otrok, ki so dnevno zaužili 38 ± 13 mg/kg aspartama na telesno maso, ni razkrila te povezave (19).

Glede na dejstvo, da pričetki uporabe aspartama kot sladila segajo v osemdeseta leta 20. stoletja, se pojavljajo številni pomisleki, da je to obdobje prekratko, da bi lahko v polni meri ocenili toksičnost tega sladila ob vseživljenjski uporabi in pri izpostavljenosti več generacij (81). Eden izmed obsežnih pregledov raziskav, ki so ocenjevale varnost aspartama, je bil objavljen leta 2007. Sklep pregleda je bil, da ni dokazov, da izpostavljenost aspartamu povzroča nevrološke motnje ali kakršne koli druge simptome ali bolezni. Prav tako ni dokazov o genotoksičnosti ali kancerogenosti aspartama (82). Ramazzinijeva raziskava, katere rezultati so bili objavljeni leta 2005, je opazovala razvoj podgan, ki so bile že v fazi ploda izpostavljene aspartamu (82). Podgane so raziskovalci pustili živeti cel cikel in odkrili, da je bil pri podganah, ki so bile že tako zgodaj izpostavljene aspartamu, kancerogeni potencial večji. Prav tako so ugotovili, da je že pri vnosu, ki je primerljiv z ADI za človeka, pri podganah več primerov različnih vrst raka, kot so- levkemija, limfom in rak dojke ter možganski tumorji (82). Spet novejše raziskave, ki so iskale povezavo med uživanjem pijač z aspartamom in limfomom ali levkemijo pri človeku, tega niso ne potrdile niti ovrgle (83), oziroma te povezave niso našle (81). Tako EFSA kot FDA sta podali mnenje, da ni zadostnih dokazov o kancerogenosti aspartama. Pristojni znanstveni odbor pri EFSA-i vodi postopek ponovne ocene aspartama. Leta 2012 je odkril, da glede razgradnega produkta 5-benzil-3,6-dioksa-2-piperazin očetne kisline obstaja premalo podatkov. Ta razpadni produkt se lahko pod določenimi pogoji shranjevanja tvori iz aspartama tako v hrani kot v brezalkoholnih pijačah. Da bi lahko pridobili ustrezne podatke o tem razpadnem produktu, se je postopek presoje podaljšal do maja 2013 (84).

Uporaba aspartama kot dodatka živilom je dovoljena tako v ZDA kot v Evropi. Aspartam je vključen v bazo neaktivnih sestavin FDA (v peroralnih praških, bukalnih obližih, granulah, sirupih, tabletah) (19).

Izpostavljenost

Naš pregled sladil kot pomožnih snovi v zdravilih je razkril, da med intenzivnimi sladili prednjači aspartam. Aspartam je široko v uporabi tudi v živilski industriji, v ZDA ga je FDA

odobrila leta 1981, za vsesplošno uporabo pa leta 1996. Leta 2007 že lahko govorimo o prevladi aspartama na tržišču intenzivnih sladil, zlasti v ZDA in Evropi (81).

Poklicna izpostavljenost aspartamu je preko vdihavanja, dermalnega kontakta na delovnem mestu, kjer se proizvaja aspartam. Ljudje smo aspartamu izpostavljeni preko hrane in pijače, ki vsebuje aspartam (78).

Poraba aspartama v Evropi je ocenjena na 2,8 do 10,1 mg/kg telesne mase dnevno, kar je pod ADI. Poročilo Evropske komisije iz leta 2001 navaja teoretični maksimum v porabi odraslih 21,3 mg/kg telesne mase dnevno. Dejanska uporaba je predvidoma nižja tudi za velike porabnike živil in pijač z dodatkom aspartama. Po teh ocenah naj bi otroci zaužili med 1 % in 40 % sprejemljivega dnevnega vnosa.

Ostala poročila, ki upoštevajo podatke o dejanski porabi in stopnjah sladil v živilih, pa ocenjujejo, da je ta stopnja še nižja in sicer med 2,8 in 7,5 mg/kg telesne mase dnevno. Pri ljudeh s sladkorno boleznijo in velikih porabnikih naj bi bila ta količina med 7,8 in 10,1 mg/kg telesne mase dnevno (85).

Inštitut za varovanje zdravja je ocenil teoretični največji dnevni vnos aspartama pri slovenski odrasli populaciji s povprečno telesno maso 60 kg, in sicer ta dosega največ 7,2 % ADI, določenega za aspartam (84).

4.3.1.3 ACESULFAM K

Acesulfam K je brezbarven do belo obarvan kristaliničen prah, brez vonja in z intenzivno sladkim okusom. Je približno 180- do 200-krat slajši od saharoze in deluje tudi kot spodbujevalec okusa in za prikritje nekaterih neprijetnih okusov. Pogosto se uporablja v kombinaciji, deluje sinergično z ostalimi sladili, zlasti s sukralozo in z aspartamom (19).

Stabilnost

Acesulfam K je zelo stabilen. V vodnih raztopinah (pH 3,0–3,5 pri 20° C) v obdobju dveh let ni opaziti zmanjšanja sladkosti. Stabilnost pri povišanih temperaturah je dobra, opaziti je določeno stopnjo razgradnje pri večmesečni izpostavljenosti temperaturi nad 40°C. Na okus

ne vplivata ne pasterizacija ne sterilizacija. Shranjevati ga je potrebno v dobro zaprtih vsebnikih, v hladnem, suhem prostoru, zavarovano pred svetlobo (19).

Varnost

Uporablja se v številnih izdelkih in se splošno obravnava kot relativno netoksičen in nedražec material. Farmakokinetične raziskave so pokazale, da se v telesu ne metabolizira in se hitro izloči preko urina. Dolgoročne raziskave na podganah in psih so pokazale, da ni dokazov, da bi bil acesulfam K genotoksičen ali kancerogen (19).

WHO je določila ADI za acesulfam K na do 15 mg/kg telesne mase. V EU je ta meja do 9 mg/kg telesne mase.

- LD₅₀ (podgana, intraparenteralno): 2,2 g/kg
- LD₅₀ (podgana, peroralno): 6,9–8,0 g/kg

Vključen je v bazo neaktivnih sestavin pri FDA (predvsem se uporablja v peroralnih in bukalnih oblikah, podjezičnih tabletah) (19).

4.3.1.4 SAHARIN

Saharin se nahaja v obliki belih kristalov brez vonja ali kot bel kristalinični prah. Ima intenziven sladek okus s kovinskim ali grenkim okusom, ki ga pri običajnih količinah uporabe zazna priplizno 25 % populacije. Pookus se lahko zakrije s souporabo ostalih sladil. Je približno 300- do 600-krat slajši od saharoze (19).

Stabilnost

Saharin je stabilen v normalnih razmerah. V večjih količinah ne kaže znakov razpadanja in šele ko je izpostavljen visoki temperaturi (125 °C) pri nizkem pH (pH 2) dlje kot 1 uro, pride do znatne razgradnje. Razgradni produkt je (amonijeva-o-sulfo) benzojska kislina, ki ni sladka. V vodnih raztopinah je zelo stabilen. Shranjujemo ga v dobro zaprtih vsebnikih, v suhem prostoru (19).

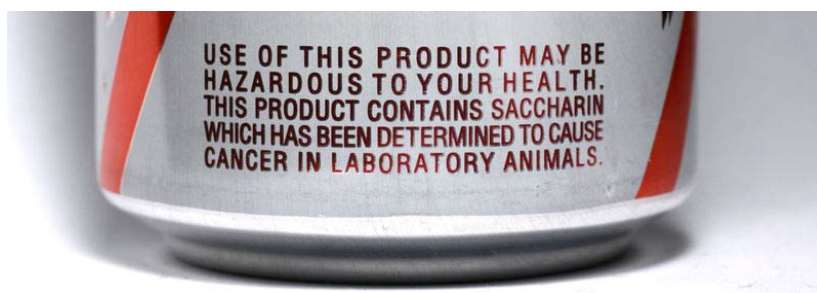
Nezdružljivost

Ni podvržen Maillardovi reakciji (19).

Varnost

Varnost saharina je bila pod drobnogledom zlasti sredi 70-ih let. Dvogeneracijska raziskava s podganami, ki so bile izpostavljene prehrani 5,0–7,5 % saharina (ekvivalentno 175 g dnevno pri ljudeh), je pokazala, da je v drugi generaciji pri samcih opaziti večjo pojavnost tumorjev na mehurju. Nadaljnji eksperimenti na podganah pa so pokazali, da saharin lahko deluje kancerogeno. Na podlagi teh dveh raziskav je bila predlagana prepoved uporabe saharina v številnih državah. Prepoved saharina je izdala tudi FDA, vendar pa je na to prepoved leta 1977 kongres izdal moratorij, ki je s tem dovolil nadaljnjo uporabo v ZDA.

Poznejše raziskave so odkrile, da je mehanizem, ki povzroča raka pri podganah in pri človeku, različen. Pri podganah, ki so zaužile večje količine natrijevih soli saharina, se v urinu tvorijo kristali, ki poškodujejo tkivo mehurja, kar vodi v nastanek novih celic in povečano tveganje za razvoj raka. Pri človeku je fiziologija drugačna in do tega pojava ne pride. Pri podganah, ki so bile izpostavljene velikim količinam natrijevega klorida ali natrijevega askorbata, so se ravno tako razvili tumorji na mehurju. Nobena od teh dveh sestavin ne predstavlja kancerogenega tveganja pri človeku. Tudi epidemiološke raziskave te povezave niso potrdile (80). Zato je bil saharin leta 2000 po 19 letih odstranjen s seznama kancerogenih snovi Poročilo ameriškega nacionalnega toksikološkega programa o rakotvornih snoveh (*U.S. National Toxicology Program's Report on Carcinogens*). Posledično so iz izdelkov, ki vsebujejo saharin umaknili opozorilo (slika 16) (81).



Slika 16: Opozorilo, da izdelek vsebuje saharin, ki je pri laboratorijskih živalih povzročil raka (86)

WHO je določila začasni ADI za saharin in njegove kalcijeve, kalijeve in natrijeve soli na 2,5 mg/kg telesne mase. Saharin je dovoljen za uporabo kot dodatek živilom, E število E954 se nananaša tako na saharin kot njegove soli. Vključen je v bazo neaktivnih sestavin pri FDA (peroralne raztopine, sirupi, tablete, topikalni pripravki, inhalacije, aerosoli).

Glede na njegovo razširjeno uporabo je zabeleženih relativno malo neželenih učinkov, med njimi so najpogostejši: koprivnica s srbečico po uživanju s saharinom slajenih pijač in občutljivost na svetlobo.

- LD₅₀ (miš, peroralno): 17,5 g/kg
- LD₅₀ (podgana, intraparenteralno): 7,10 g/kg
- LD₅₀ (podgana, peroralno): 14,2 g/kg (19)

Po oceni Inštituta za varovanje zdravja teoretični največji dnevni vnos, če upoštevamo povprečno porabo najpogostejše zaužitih kategorij živil z največjimi dovoljenimi vsebnostmi aditiva, pri splošni populaciji s povprečno telesno maso 60 kg, dosega največ 11,4 % ADI (izraženega kot natrijeva sol) (84).

4.3.1.5 SORBITOL

Sorbitol je po obliki bel, skoraj brezbarven kristaliničen, higroskopen prašek, brez vonja. Ima prijeten sladek (približno 60 % sladkosti saharoze) in osvežilen, hladilen okus. Sorbitol je na voljo v široki paleti razredov in polimorfni obliki, kot so granule, kosmiči ali pelete. Dostopen je tudi v tekoči obliki in sicer kot bistra, brezbarvna, sirupasta tekočina, ki se lahko meša z vodo. Tekoči sorbitol je vodna razstopina hidrogeniranega, delno hidroliziranega škroba. Prav tako se pojavlja v obliki delno dehidriranega tekočega sorbitola. Njegova energijska vrednost znaša cca 4 Kcal/g (19).

Vpliv na organizem

Najbolj pogosti učinki čezmerne izpostavljenosti so krči v trebuhu in diareja. Pojavi se lahko tudi emeza (bruhanje), vendar manj pogosto. Zaradi pretiranega izločanja lahko pride do porušitve ravnovesja tekočin/elektrolitov, kar vodi v dehidracijo, hipotenzijo, elektrolitske motnje, povišano osmolarnost, srčno aritmijo.

V prebavilih se absorbira počasneje od saharoze, v jetrih pa se metabolizira v fruktozo in glukozo. Metabolit fruktoza lahko pri občutljivih posameznikih izzove fruktozno intoleranco. Zabeleženi so tudi primeri smrti pri bolnikih z redko dedno fruktozno intoleranco po parenteralnem vnosu sorbitola.

Učinkov sorbitola na nosečnost/dojenje ni zabeleženih. Prav tako ni zabeleženih negativnih učinkov na razvoj ploda pri testnih živalih (zajcih in podganah), podaljšalo pa se je obdobje brejosti in zmanjšalo število zaroda pri podganah.

Pri otrocih je mejna vrednost za laksativen učinek približno 0,5 g/kg. Krči v trebuhu se lahko pojavijo že pri 0,3 g/kg. Zaužitje 10 g lahko vodi v napenjanje in napihnjenost, 20 g lahko povzroči krče v trebuhu in vsaj 50 g ima odvajalen učinek pri večini odraslih. Razvije pa se lahko tudi toleranca. Ne povzroča kariesa, ker ga mikroorganizmi v ustih ne fermentirajo in nima veliko vpliva na pH zobnih oblog.

Sorbitol lahko skrajša čas absorpcije v prebavilih s tem, da poveča pritok prebavne tekočine in peristaltiko. Analitično ga uporabljamo kot označevalec za oceno pretoka krvi v jetrih in terapevtsko kot ozmotsko odvajalo.

Diabetiki bolje prenašajo sorbitol kot saharozo, zato se sorbitol pojavlja v številnih tekočih proizvodih, ki so označeni brez sladkorja (19).

Stabilnost

Na zraku, če niso prisotni katalizatorji, je stabilen in ne oksidira, prav tako v hladnih razredčenih bazah in kislinah. Pri visokih temperaturah ne potemni in ne razpade, prav tako ne v prisotnosti aminov. Je negorljiv, nekoroziven in nehlapen. Sorbitol je odporen proti fermentaciji, kljub temu naj bi bil raztopinam sorbitola dodan konzervans. Raztopine so lahko shranjene v steklenih, plastičnih, aluminijastih vsebnikih ali v vsebnikih iz nerjavnega jekla. Raztopine za injekcije steriliziramo z avtoklaviranjem. Ker je higroskopen se shranjuje v neprodušnih vsebnikih, v hladnem in suhem prostoru (19).

Nezdružljivost

Kemično je relativno inerten in je kompatibilen z večino pomožnih snovi. Sorbitol v zelo kislih in alkalnih pogojih oblikuje vodotopne kelate z divalentnimi in trivalentnimi kovinskimi ioni. Dodajanje tekočih polietilenskih glikolov sorbitolovi raztopini in silovito mešanje vodita do nastanka voskastega vodotopnega gela s tališčem 35—40 °C. Sorbitolova raztopina reagira tudi z železovim oksidom, da postane brezbarven. Sorbitol poveča hitrosti razgradnje penicilina v nevtralnih in vodnih raztopinah (19).

Varnost

Poročila o njegovih neželenih učinkih izvirajo predvsem iz njegovega delovanja kot osmotsko odvajalo ob peroralnem zaužitju. To lastnost sorbitola se lahko izkorišča tudi v terapevtske namene.

V primerjavi z manitolom je bolj dražil.

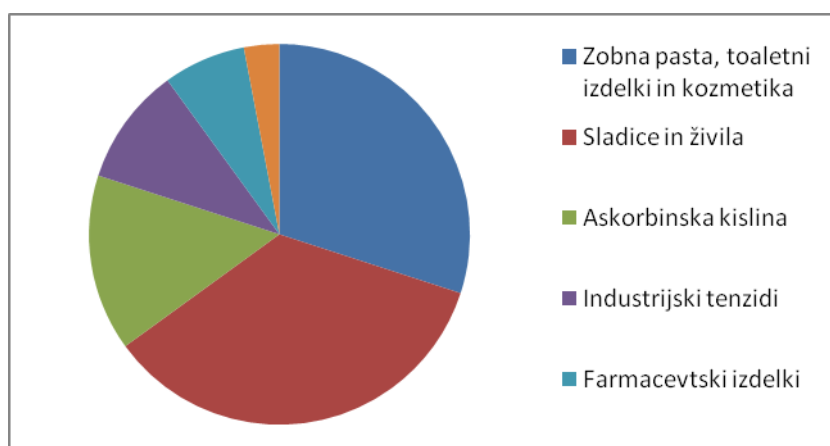
- LD₅₀ (miš, intravenozno): 9,48 g/kg
- LD₅₀ (miš, peroralno): 17,8 g/kg
- LD₅₀ (podgana, intravenozno): 7,1 g/kg
- LD₅₀ (podgana, subkutano): 29,6 g/kg

Sorbitol je uvrščen na seznam GRAS. V EU je dovoljen kot dodatek živilom. Vključen je v bazo neaktivnih sestavin pri FDA (priprava na punkcijo in intramuskularne injekcije; kapsule, raztopine, suspenzije, sirupi in tablete; rektalne, topikalne in vaginalne oblike).

Živila, ki vsebujejo več kot 10 % poliolov, morajo biti v EU ustrezno označena, da imajo odvajalen učinek (Direktiva 94/54/EC). FDA zahteva, da so vsa živila, za katera lahko pričakujemo, da bodo vodila v zaužitje več kot 50 g sorbitola dnevno, ustrezno označena, da imajo odvajalen učinek (19).

Izpostavljenost

Posameznik je sorbitolu izpostavljen preko sadja, hrane, farmacevtskih izdelkov itd.



Graf 4: Skupna poraba sorbitola v ZDA leto 2007 (72)

Kot je razvidno iz grafa 4, se sorbitol najpogosteje dodaja zobnim pastam, toaletnim izdelkom in kozmetiki. Sledijo sladice in živila ter askorbinska kislina.

Poklicna izpostavljenost sorbitolu se lahko dogodi preko inhaliranja prahu ali preko stika s kožo (72).

4.3.1.6 NATRIJEV CIKLAMAT

Natrijev ciklamat se pojavi v obliki belih kristalov brez vonja ali skoraj brez vonja, ali kot kristaliničen prah. Je intenzivno sladek (19).

Stabilnost

Natrijev ciklamat zelo počasi hidrolizira v žvepleno kislino in cikloheksilamin v odvisnosti od pH. Zato ga obravnavamo kot stabilnega. Tudi raztopine so stabilne, ko so izpostavljene vročini, svetlobi in zraku v zelo velikem pH intervalu. Večje količine naj bi bile shranjene v dobro zaprtih vsebnikih, v hladnem, suhem prostoru, zavarovanem pred svetlobo (19).

Varnost

Ciklamat je bil v ZDA v sedemdesetih letih prepovedan za uporabo. Prepoved je bila posledica rezultatov raziskave na podganah, ki so jih hranili s kombinacijo ciklamata in saharina. Čeprav se ciklamat skoraj nespremenjen izloči iz organizma preko urina, je v organizmu ostal potencialno toksičen metabolit natrijevega ciklamata cikloheksilamin. Poleg tega izsledki raziskav kažejo, da se natrijev ciklamat pri nekaterih posameznikih (približno 25 % populacije, v več primerih pri japonski populaciji kot Evropejcih ali Severnoameričanih) metabolizira v cikloheksilamin tudi v debelem črevesju preko mikroflore. 1—2 % cikloheksilamina se po absorpciji metabolizirata v cikloheksanol in cikloheksan-1,2-diol. Obsežne dolgoročne raziskave na živalih in epidemiološke raziskave na človeku kažejo na to, da ciklamat ni ne kancerogen ne genotoksičen. Zato je v svetu široko v uporabi kot sladilo v hrani in farmaciji.

Zabeleženi so bili redki neželeni učinki, med njimi primeri dermatitisa, povzročenega zaradi fototoksičnih reakcij.

ADI za natrijev ciklamat in kalcijev ciklamat (ciklamnsko kislino) je WHO določila na 11 mg/telesne mase. V Evropi začasen ADI znaša 1,5 mg/kg telesne mase. ADI je začasen, ker še vedno ni v popolnosti jasno, kakšen je vpliv cikloheksilamina na pojav raka na testisih pri človeku, tako pri podganah kot pri primatih naj bi bila odkrita ta povezava.

- LD₅₀ (miš, intraperitonealno): 1,15 g/kg
- LD₅₀ (miš, intravenozno): 4,8 g/kg
- LD₅₀ (miš, peroralno): 17 g/kg
- LD₅₀ (podgana, intraperitonealno): 1,35 g/kg
- LD₅₀ (podgana, intravenozno): 3,5 g/kg
- LD₅₀ (podgana, peroralno): 15,25 g/kg

Zaradi metabolita cikloheksilamina je bila uporaba ciklamata kot sladila v hrani, pijači in sladilnih tabletah v Veliki Britaniji prepovedana, sedaj je uporaba kot aditiv dovoljena. Natrijev ciklamat je vključen v bazo neaktivnih sestavin pri FDA (peroralni prašek, raztopine, žvečljive tablete, suspenzije) (19).

Izpostavljenost

Poklicna izpostavljenost se pojavi preko inhalacije in stika s kožo na delovnih mestih, kjer se natrijev ciklamat proizvaja, uporablja. Splošna populacija je natrijevemu ciklamatu izpostavljena preko uživanja kontaminirane vode ali izdelkov, ki vsebujejo ciklamat. Povprečna dneva uporaba (uživanje) znaša manj kot 3 mg/kg telesne mase (72).

Ocena teoretičnega največjega dnevnega vnosa ciklamne kisline s strani Inštituta za varovanje zdravja, preko povprečne porabe najpogostejše zaužitih kategorij živil z največjimi dovoljenimi vsebnostmi aditiva, pri splošni populaciji s povprečno telesno maso 60 kg, dosega največ 14,2 % ADI (84).

4.3.1.7. PREGLED NAJPOGOSTEJE UPORABLJANIH SLADIL GLEDE NA ADI IN RAZPADNE PRODUKTE

Preglednica XVII: Pregled najpogostejše uporabljenih sladil glede na ADI in metabolite

Sladilo	ADI	Razpadni produkti	Informacije za navodilo za uporabo, opozorila
manitol	Ni določen/GRAS	/	Lahko ima blag odvajalni učinek. Meja navajanja je 10 g.
sorbitol	Ni določen/GRAS	/	Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. Lahko ima blag odvajalni učinek. Kalorična vrednost je 2,6 kcal/g sorbitola. Predlog SmPC: Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. Meja navajanja je 10 g.
aspartam	40 mg/kg telesne mase Za diketopiperazin do 7,5 mg/kg telesne mase	metanol>formaldehid>mravljična kislina; asparaginska kislina; fenilalanin; diketopiperazin; 5-benzil-3,6-diokso-2-piperazin očetna kislina	Vsebuje vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.
acesulfam K	EU do 9 mg/kg telesne teže WHO do 15 mg/kg telesne mase	/	/

Sladilo	ADI	Razpadni produkti	Informacije za navodilo za uporabo, opozorila
natrijev ciklamat	V EU do 1,5 mg/kg telesne mase, WHO do 11 mg/kg telesne mase	Pri približno 25 % populacije se metabolizira v cikloheksilamin, ki se v 1—2 % nadalje metabolizira v cikloheksanol in cikloheksan-1,2-diol	/
saharin	WHO je določila ADI za saharin in njegove kalcijeve, natrijeve in kalijeve soli na do 2,5 mg/kg telesne mase.	/	/

5 SKLEP

V naši raziskavi smo prišli do naslednjih zaključkov:

- V skupini 1, kjer se nahajajo zdravila, ki vsebujejo 1 sladilo, vzorec pa obsega 252 zdravil, je najpogostejše sladilo s 53 % manitol, sledi mu sorbitol v različnih oblikah z 20 %, nato saharin s 16 % ter aspartam s 5 %. 75 % skupine 1 tvorijo nadomestna sladila, ki se obravnavajo kot varna, zato ADI zanje ni določen.

- V skupini 1 je najbolj pogosta FO z 11 % filmsko obložena tableta, sledi ji tableta z 9 % in koncentrat za raztopino za infundiranje s 5 %. Pregled potrди, da se v skupini 1 v FO, namenjenih peroralni uporabi (71 % vseh zdravil), pojavljo tako intenzivna kot nadomestna sladila, medtem ko se v FO, ki niso namenjene peroralni uporabi, pojavljajo zgolj nadomestna sladila.

- V skupini 2, kjer se nahajajo zdravila, ki vsebujejo dve sladili ali več, je najpogostejša kombinacija aspartam/manitol (21 %), sledi kombinacija manitol/sorbitol (10 %) in maltitol/maltitol, tekoči/manitol (5 %). Znova je torej najpogostejše prisotno nadomestno sladilo manitol. V vzorcu je 89 % vseh kombinacij, ki vsebujejo nadomestno sladilo, zgolj 11 % pa samo kombinacijo intenzivnih sladil. Pregled po FO razkrije, da je v skupini 2 98 % FO namenjenih peroralni uporabi.

Ugotavljamo, da v primeru, da FO vsebuje zgolj 1 sladilo, to sladilo v 75 % predstavlja nadomestno sladilo, ki ga po pregledu literature lahko opredelimo kot varno. V primeru, da zdravilo vsebuje kombinacijo več sladil, v 89 % kombinacija vsebuje nadomestno sladilo. Pri tem smo kombinaciji sladil izpostavljeni pretežno (98 %) pri peroralni uporabi.

Ko govorimo o izpostavljenosti sladilom v zdravilih, ugotavljamo, da je največja izpostavljenost manitolu. Manitol je nadomestno sladilo, ki je, kot navaja literatura, tudi relativno varno. Uporablja se v številnih izdelkih. Če uporaba preseže določeno mejo, pride pri posameznikih do gastrointestinalnih motenj, napetosti, vetrov, manitol deluje tudi odvajalno. Podobne simptome večje izpostavljenosti zasledimo tudi pri sorbitolu. V literaturi smo tudi zasledili, da se ob dolgotrajnejši večji izpostavljenosti telesa poliolom razvije toleranca in so ti neželeni učinki manj izraziti. Vendar pa ti dve sladili lahko označujemo kot varni. ADI za manitol in sorbitol nista določena. Oba sta naravno prisotna v različnih živilih.

V primerjavi s to izpostavljenostjo je izpostavljenost preko FO, kjer se pojavljata kot pomožni snovi, znatno manjša.

Pri intenzivnih sladilih je največja izpostavljenost preko različnih FO aspartamu, za katerega ugotavljamo, da je potencialno zelo nevaren za ljudi s PKU, ki jih je v Sloveniji približno 1 na 8.000. Vsi izdelki, ki vsebujejo aspartam, so zato ustrezno označeni. LD₅₀ za aspartam ni natančno določen, znaša več kot 5.000 mg/kg telesne mase. Med intenzivnimi sladili je najvišji ADI določen za aspartam, torej je med intenzivnimi sladili relativno najbolj varen. Med intenzivnimi sladili izstopa še ciklamat z najnižjim ADI in razpadnim produktom cikloheksilaminom, katerega varnost še ni potrjena. Zaradi rezultatov raziskav, ki so bile opravljene v 60-ih letih v ZDA, je bil ciklamat umaknjen s seznama dovoljenih sladil in še vedno čaka na ponovno odobritev. Izsledki Inštituta za varovanje zdravja kažejo, da smo državljani Slovenije intenzivnim sladilom izpostavljeni znatno pod ADI.

Regulativne institucije (FDA v ZDA in EFSA v EU) pred odobritvijo aditivov pregledajo rezultate raziskav, ki so bile opravljene in pričajo o varnosti predlaganih aditivov. Določen je ADI, ki zagotavlja, da je izpostavljenost aditivu v mejah, ki ne predstavlja tveganja za zdravje. Aditivi so dovoljeni za uporabo na podlagi dokazov, da niso genotoksični in kancerogeni. Če pride do novih spoznanj, se ta upoštevajo in se aditiv umakne iz tržišča.

Od pričetka njihove uporabe se v medijih pojavljajo tudi špekulacije o kancerogenosti intenzivnih sladil, kar posledično vpliva tudi na zaupanje javnosti v izdelke, ki vsebujejo intenzivna sladila. Pregled literature na to temo pokaže, da epidemiološke raziskave niso našle povezave med rakom na mehurju pri človeku in izpostavljenostjo saharinu in ciklamatu. Prav tako ni dokazov o kancerogenosti aspartama. Pri intenzivnih sladilih, ki so relativno mlajša, kot je acesulfam k, alitam, sukraloza, pa je še prezgodaj, da bi lahko govorili o epidemioloških raziskavah. Prav tako je pogosta souporaba različnih sladil, zaradi česar je težje oceniti kancerogenost zgolj enega.

Potrebno je izpostaviti dejstvo, da so količine sladil, uporabljenih kot pomožne snovi, v primerjavi z ADI zanemarljive. Zato sladila kot pomožne snovi ne prispevajo bistveno k skupni izpostavljenosti posameznika sladilom in so neželeni učinki zaradi sladil kot pomožnih snovi, ki smo jim izpostavljeni v zdravilih, zanemarljivi.

Pri delu smo se srečali predvsem s težavami pri določanju regulative pomožnih snovi. Ugotovili smo, da za sladila kot pomožne snovi velja regulativa za aditive in ostale smernice EMA-e ali FDA itd. Zato smo se oprli na smernice s strani različnih regulativnih organov in farmakopejo. Izziv je bil tudi selekcija ustreznih virov izmed množice trditev, ki so objavljene. Glavno vodilo nam je bila opora na znanstvene članke, objavljene v priznanih revijah.

Pregled literature je pripeljal do ugotovitve, da smo priča vedno novim dognanjem in razvoju novih, zlasti intenzivnih sladil.

6 LITERATURA

1. Dolenec A, Arčon B, Frank V *et. al*: Ali lahko življenje okušamo? Univerza v Ljubljani, Pedagoška fakulteta, 2012: str.4.
2. Smith DV, Margolskeem RF: Making sense of taste. The Scientific American 2001, letnik 156, št. 3: str. 85-92.
3. <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa04742.html> str. (10.03.2013)
4. Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF: The molecular physiology of taste transduction. Current Opinion in Neurobiology 2000, letnik 10, št. 4: str. 519–527.
5. Sclafani A: Sweet taste signaling in the gut. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2007, letnik 104, št. 38: str. 14887–14888.
6. Berlec A, Štrukelj B: Proteini sladkega okusa kot alternativna sladila. Farmacevtski vestnik, 2006, letnik 57, št. 5: str. 292-297.
7. Tandel KR: Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics 2011, letnik 2, št.4: str. 236–243.
8. Tiwari PK: Sweetener blends or Sugar substitutes : A way to enhance the sweetness. Pharmainfo.net: Pharmaceutical Information, Articles and Blogs 2008. Dostopno prek: <http://www.pharmainfo.net/reviews/sweetener-blends-or-sugar-substitutes-way-enhance-sweetness> (20.2.2013).
9. Ur. Weerasinghe DK, DuBois GE: Sweetness and sweeteners : biology, chemistry, and psychophysics. Washington : American Chemical Society, cop. 2008: str. 352-365.
10. Krishna RB, Reddy SR, Javangula H, *et al*: Isolation and Characterization of Gymnemic Acid from *Gymnema Sylvestre* R. BR. In Control of Diabetes. International Journal of Life science & Pharma Research 2012, letnik 2, št. 1: str. 1-3.

11. <http://blogs.scientificamerican.com/thoughtomics/2011/09/26/shapeshifting-protein-makes-sour-taste-sweet/> (20.3.2013)
12. Koizumi A, Tsuchiya A, Nakajima K, *et al*: Human sweet taste receptor mediates acid-induced sweetness of miraculin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, letnik 108, št. 40: str. 16819-16824.
13. <http://www.rsc.org/chemistryworld/News/2007/October/03100701.asp> (10.3.2013)
14. <http://dqfarm.blogspot.com/tag/curculigo+latifolia> (20.3.2013)
15. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Sladilo> (10.3.2013)
16. http://www.foodinsight.org/Resources/Detail.aspx?topic=Sugar_Alcohols_Fact_Sheet (20.2.2013)
17. <http://www.wissen.de/thema/der-glykolweinskandal> (20.2.2013)
18. <http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Diethylene+Glycol> (26.3.2013)
19. The Handbook of Pharmaceutical Excipients online:
<http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients> (15.3.2013).
20. Pravilnik o aditivih za živila. Register predpisov Slovenije. Dostopno prek:
http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r05/predpis_PRAV4475.html (21.1.2013).
21. <http://www.vrtnarstvoslanonik.si/stevia-rebaudiana-%E2%80%93-sladka-zel/> (8.5.2013)
22. Ur: Humar M, Šmid Korbar J, Obreza A: Farmacevtski terminološki slovar. Založba ZRC: Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša, 2011.
23. Bevc B, Obreza A: Slovenska farmacevtska terminologija na področju pomožnih snovi. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2010: str. 11-14.

24. DeMerlis CC, Howell JC: The Use of Food Additive Safety Evaluation Procedures as a Basis for Evaluating the Safety of New Pharmaceutical Excipients. CRC Press 2006: str. 69–82.
25. World Health Organization: Pharmaceutical excipients – an overview including considerations for paediatric dosing. Junij 2010: str. 27-32.
26. Osterberg RE, See NA: Toxicity of Excipients—A Food and Drug Administration Perspective. International Journal of Toxicology, 2003, letnik 22, št.5: str. 377-380.
27. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/default.htm> (12.3.2013)
28. <http://toxipedia.org/display/toxipedia/Elixir+Sulfanilamide> (25.3.2013)
29. <http://www.ipeceurope.org/page.asp?pid=59> (25.3.2013)
30. http://www.ipeceurope.org/UPLOADS/2008_Qualification_of_Excipient_for_Pharmaceutical_Use_-_PDF_final%201%29.pdf (22.3.2013)
31. <http://www.ich.org/> (22.3.2013)
32. http://europa.eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/efsa/index_sl.htm (18.1.2013)
33. <http://www.efsa.europa.eu/en/fip/aboutfip.htm> (18.1.2013)
34. http://www.msds-europe.com/id-780-vl_slovar.html (25.3.2013)
35. http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav15_en.pdf (18.1.2013).
36. Gallia CL, Marinovich M, Lotti M: Is the acceptable daily intake as presently used an axiom or a dogma? Toxicology Letters, 2008, letnik 180, št. 2: str. 93–99.

37. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf (26.6.2013)
38. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA, related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic (Request No EFSA-Q-2004-020) (Adopted on 18 October 2005). The EFSA Journal, 2005, 282: str. 1-31.
39. http://water.epa.gov/learn/training/standardsacademy/health_page12.cfm (9.6.2013)
40. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010120612013000500019&script=sci_arttext&tlng=en (9.6.2013)
41. <http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqmoe.htm> (6.6.2013)
42. <http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqaspartame.htm#2> (18.1.2013)
43. https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?sector=FAD&auth=SANCAS (20.1.2013)
44. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:FULL:EN:PDF> (20.1.2013)
45. http://europa.eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/ema/index_sl.htm (22.1.2013)
46. http://www.adrreports.eu/SL/medicines_in_EU.html (23.3.2013)
47. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/d-Farmacevtska_informatika/Predavanja/Postopki_pridobitve_dovoljenja_za_promet_z_zdravili_v_Republiki_Sloveniji.pdf (27.3.2013)
48. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003388.pdf (27.3.2013)

49. <http://www.ikev.org/docs/eu/3aq1aen.pdf> (25.3.2013)
50. <http://www.ich.org/products> (25.3.2013)
51. <http://www.gmpcompliance.info/euguide.htm> (25.3.2013)
52. <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/qwp39695106enfin.pdf> (25.3.2013)
53. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a (25.3.2013)
54. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid= (25.3.2013)
55. <http://www.pharmainfo.net/reviews/global-regulatory-perspective-bulk-pharmaceutical-excipients>. (13.4.2013)
56. <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm094211.htm> (28.3.2013)
57. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079250.pdf> (28.3.2013)
58. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> (28.3.2013)
59. http://www.arhiv.mkgp.gov.si/si/delovna_podrocja/varna_hrana/aditivi_encimi_in_arome_za_zivila/zakonodaja_aditivi/ (25.1.2013)
60. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r01/predpis_PRAV5391.html (25.1.2013)
61. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200631&stevilka=1266> (25.1.2013)
62. http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Navajanje_pomoznih_snovi.pdf

(25.1.2013)

63. <http://www.jazmp.si/zdravila-za-uporabov-humani-medicini/> (25.1.2013)

64. http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1074.html (11.4.2013)

65. <http://www.ipec-europe.org/page.asp?pid=86> (24.3.2013)

66. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/getiigWEB.cfm> (24.3.2013)

67. <http://www.zps.si/hrana-in-pijaca/oznacevanje-zivil/nov-aditiv-sladilo-steviol-glycosides.html?Itemid=413> (24.3.2013)

68. http://www.sweeteners.org/images/isa/Neotame_January_2010_EN.pdf (24.3.2013)

69. http://www.info-edulcorants.org/pdf/Aspartame_Acesulfame_Salt_August_2009_EN.pdf (24.3.2013)

70. <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/2cf7eaf45d9a16df9ec7f93ab791753.pdf> (22.4.2013)

71. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je10.htm> (22.4.2013)

72. <http://toxnet.nlm.nih.gov/> (2.4.2013)

73. http://en.wikipedia.org/wiki/Aspartame_controversy (20.3.2013)

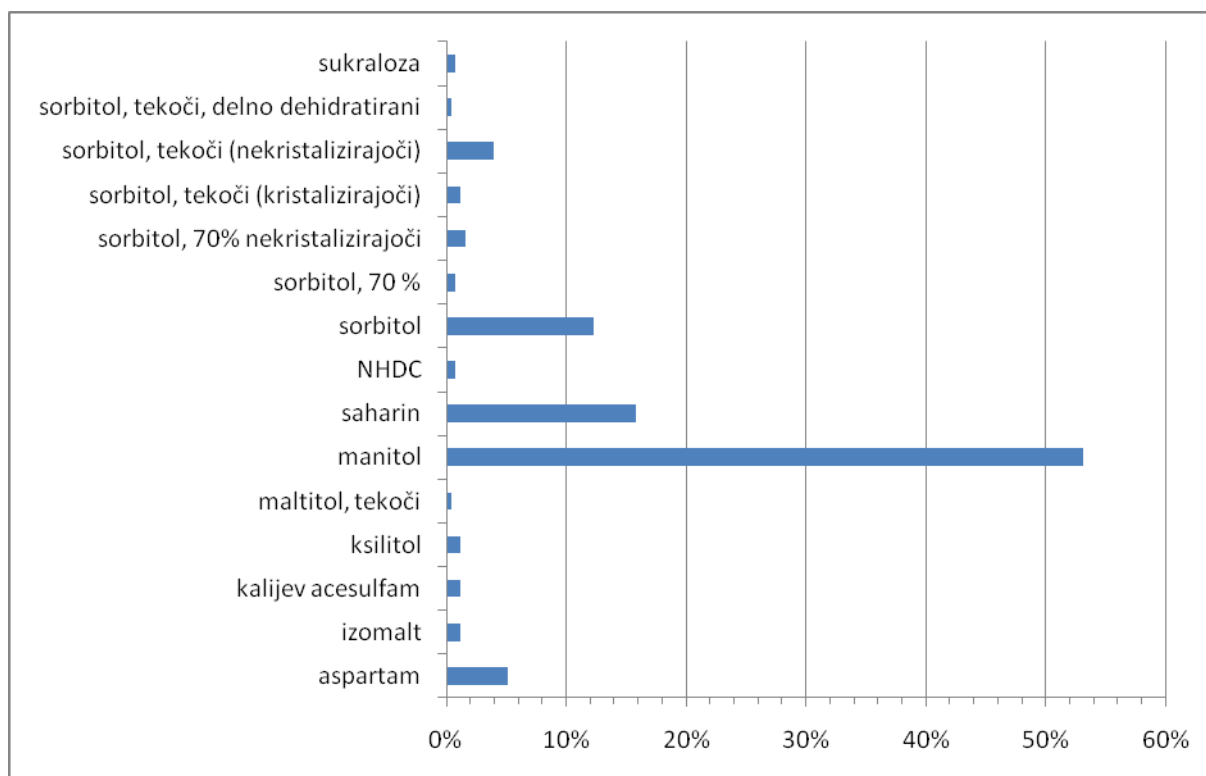
74. Magnuson, BA, Burdock G, Doull J, *et al*: Aspartame: A Safety Evaluation Based on Current Use Levels, Regulations, and Toxicological and Epidemiological Studies. *Critical Reviews in Toxicology*, 2007, letnik 37, št. 8: str. 644-693.

75. Šporar I, Naneh R: Toksičnost aditivov v prehrani. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2005: str. 8-12.

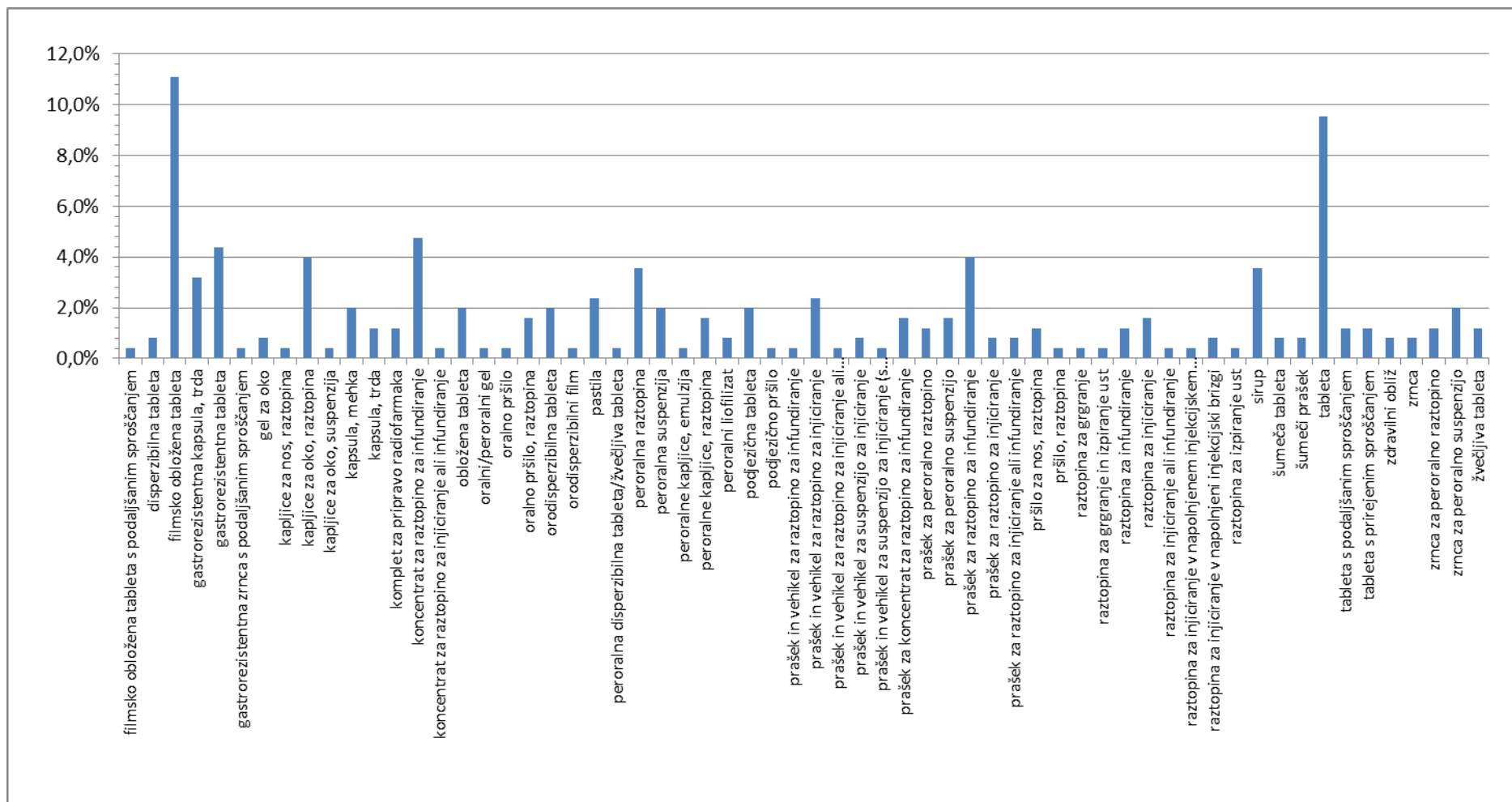
76. Barceloux DG , Bond RG, Krenzelok EP, *et al*: American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. Clinical Toxicology, 2002, letnik 40, št. 4: str. 415–446.
77. <http://pharmacycode.com/Diketopiperazine.html> (20.3.2013)
78. <http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylketonuria> (20.3.2013)
79. Bušljeta M: Dieta pri fenilketonuriji (specialistično delo). Univerza v Mariboru, Fakulteta za zdravstvene vede, Maribor 2009: I.
80. Meister K: Sugar Substitutes and Your Health. The American Council on Science and Health, 2006: 10-11.
81. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/artificial-sweeteners> (21.3.2013)
82. Magnuson BA, Burdock GA, Doull J *et al*: Aspartame: A Safety Evaluation Based on Current Use Levels, Regulations, and Toxicological and Epidemiological Studies. Critical Reviews in Toxicology, 2007, letnik 37, št. 8: str. 695–705.
83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23097267> (29.4.2013)
84. http://www.uvhvvr.gov.si/fileadmin/uvhvvr.gov.si/pageuploads/DELOVNA_PODROCJA/Zivila/aditivi_arome_encimi/ADITIVI_vnos2012_1.pdf: str 33-45 (8.5.2013)
85. <http://www.greenfacts.org/en/aspartame/figtableboxes/aspartame-side-effects.htm> (8.5.2013)
86. <http://www.changeyourfoodchangeyourfuture.com/1/category/saccharin/1.html> (8.5.2013)

7 PRILOGE

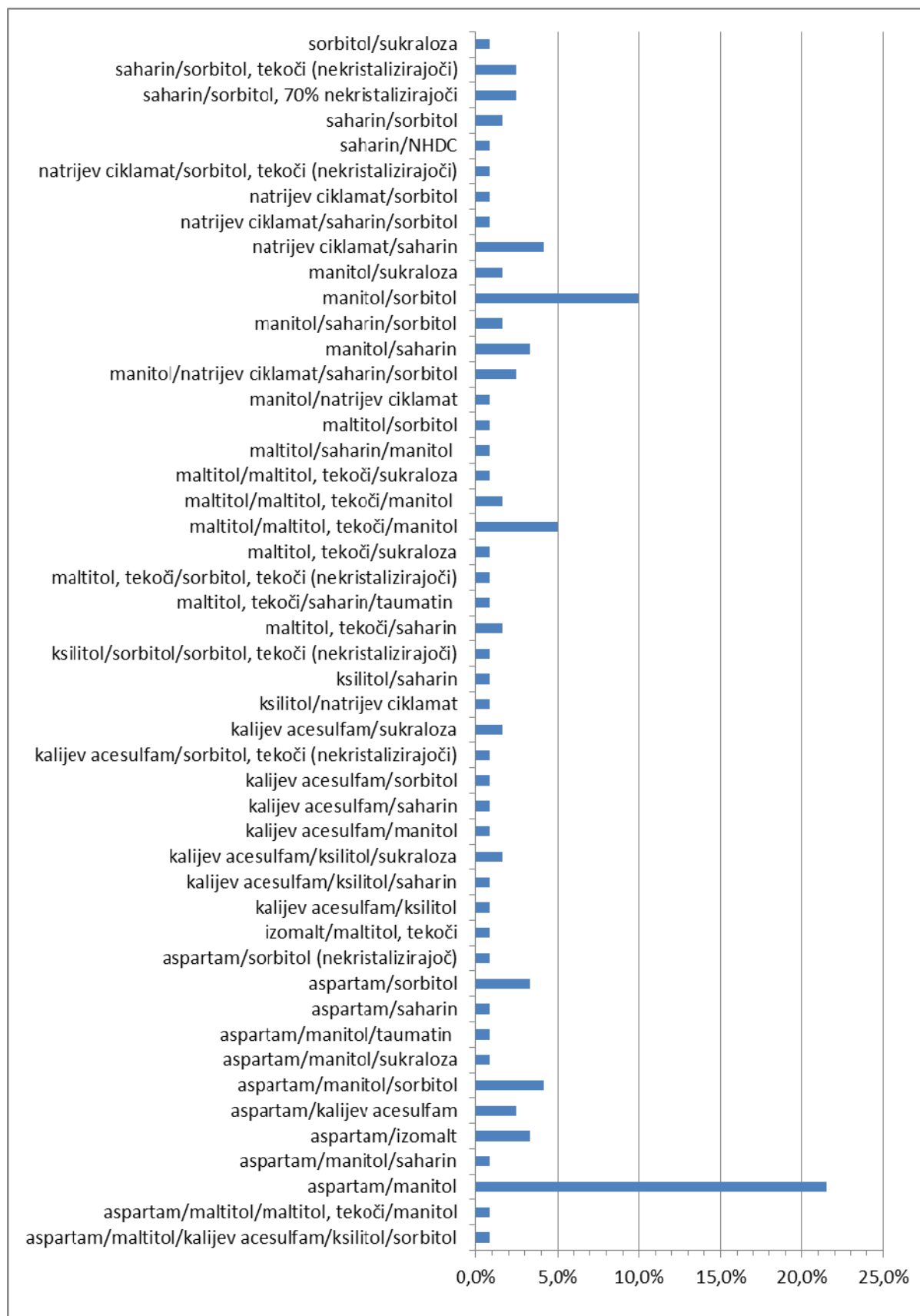
Priloga 1: Grafični prikaz najpogostejše uporabljanih sladil v skupini 1



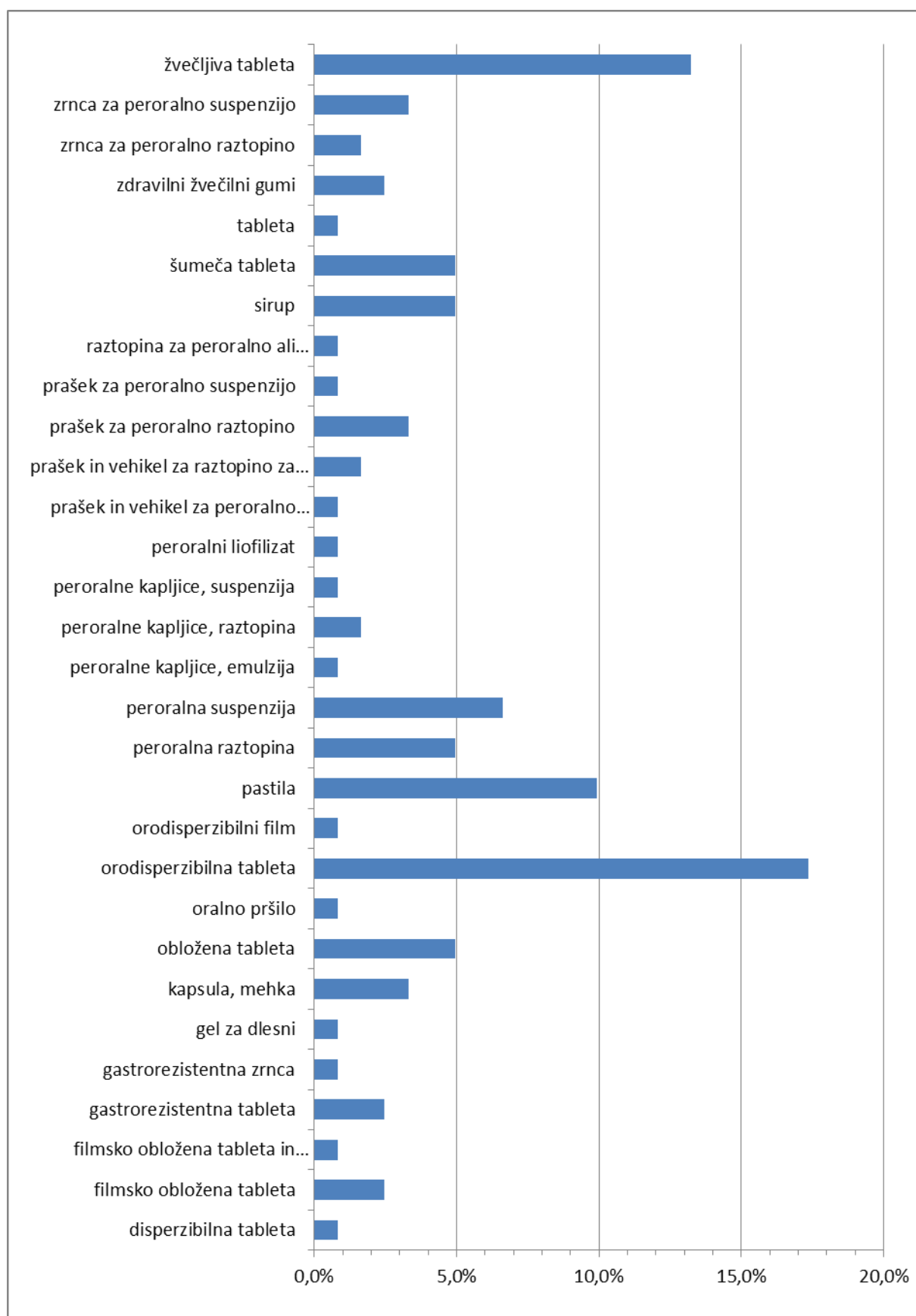
Priloga 2: Grafični prikaz skupine 1 po različnih FO v katerih zasledimo sladila



Priloga 3: Prikaz kombinacije sladil v skupini 2 po odstotkih



Priloga 4: Grafični prikaz skupine 2 glede na FO



Priloga 5: FO v skupini 2 glede na kombinacije sladil

