

# Titanijev dioksid u lijekovima i hrani

---

Škarpa, Anđela

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:504842>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-29**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**Andela Škarpa**

**TITANIJEV DIOKSID U LIJEKOVIMA I HRANI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Siniša Tomić**

**Split, listopad 2024.**

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA  
DIPLOMSKI RAD**

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:** Molekularna biologija s genetikom

**Tema rada:** prihvaćena je na 84. sjednici Vijeća studija Farmacije te potvrđena na 11. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i 2. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Siniša Tomić

**TITANIJEV DIOKSID U LIJEKOVIMA I HRANI**

Anđela Škarpa, 201827

**Sažetak**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je istražiti upotrebu titanijevog dioksida ( $\text{TiO}_2$ ) u lijekovima i hrani te procijeniti njegovu sigurnost i potencijalne rizike za ljudsko zdravlje. Također, rad analizira regulatorne smjernice vezane uz upotrebu  $\text{TiO}_2$  u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji, s posebnim naglaskom na zabranu upotrebe  $\text{TiO}_2$  kao prehrambenog aditiva u Europskoj uniji.

**Materijali i metode:** U radu su korišteni relevantni znanstveni članci i regulatorne smjernice dostupne putem PubMed baze podataka i službenih web stranica EFSA-e, EMA-e i Europske komisije. Pretraživanje je fokusirano na istraživanja objavljena od 2016. godine nadalje, s naglaskom na publikacije od 2021. godine.

**Rezultati:** Rezultati istraživanja pokazuju da su nanočestice  $\text{TiO}_2$  povezane s genotoksičnošću, oksidativnim stresom i rizicima za ljudsko zdravlje, osobito putem oralnog unosa. Iako su regulatorne smjernice u farmaceutskom sektoru blaže u odnosu na prehrambeni, zabrana  $\text{TiO}_2$  kao prehrambenog aditiva izazvala je promjene u industrijskim praksama.

**Zaključci:** Zabrana  $\text{TiO}_2$  kao prehrambenog aditiva ima značajan utjecaj na prehrambenu industriju, dok farmaceutski sektor tek započinje procese evaluacije zamjene. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdili dugoročni zdravstveni učinci, posebno u kontekstu nanočestica.

**Ključne riječi:** titanijev dioksid, prehrambena industrija, farmaceutska industrija, genotoksičnost, EFSA, EMA

**Rad sadrži:** 64 stranice, 5 slika, 6 tablica, 108 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin – predsjednica
2. doc. dr. sc. Dario Leskur - član
3. prof. dr. sc. Siniša Tomić – član-mentor

**Datum obrane:** 31. listopada 2024.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf formatu) pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2a**

**BASIC DOCUMENTATION CARD  
GRADUATE THESIS**

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Teaching subject:** Molecular biology and Medical genetics

**Thesis subject:** Was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 84. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 11. and Faculty Council of School of Medicine, session no. 2.

**Mentor:** Professor, Siniša Tomić, PhD

**TITANIUM DIOXIDE IN MEDICINES AND FOOD**

Anđela Škarpa, 201827

**Summary**

**Objectives:** The aim of this thesis was to investigate the use of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) in medicines and food and to assess its safety and potential risks to human health. The thesis also analyzed the regulatory guidelines regarding the use of TiO<sub>2</sub> in the food and pharmaceutical industries, with a focus on the ban of TiO<sub>2</sub> as a food additive in the European Union.

**Materials and methods:** The study used relevant scientific articles and regulatory guidelines available through the PubMed database and official websites of EFSA, EMA, and the European Commission. The search focused on studies published from 2016 onwards, with an emphasis on publications from 2021.

**Results:** The results show that TiO<sub>2</sub> nanoparticles were associated with genotoxicity, oxidative stress, and health risks, particularly through oral ingestion. While regulatory guidelines in the pharmaceutical sector are less strict compared to the food sector, the ban on TiO<sub>2</sub> as a food additive has led to changes in industrial practices.

**Conclusions:** The ban on TiO<sub>2</sub> as a food additive has a significant impact on the food industry, while the pharmaceutical sector is beginning the process of evaluating alternatives. Further research is needed to confirm the long-term health effects, particularly concerning nanoparticles.

**Keywords:** titanium dioxide, food industry, pharmaceutical industry, genotoxicity, EFSA, EMA

**Thesis contains:** 64 pages, 5 pictures, 6 tables, 108 literary references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

1. Assoc. Prof. Ana Šešelja Perišin, PhD – Chair
2. Assoc. Prof. Dario Leskur, PhD – Member
3. Prof. Siniša Tomić, PhD – Member and mentor

**Defence date:** October 31<sup>st</sup> 2024.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2a

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Titanijev dioksid (TiO <sub>2</sub> ) .....	2
1.1.1. Osnovna fizička svojstva .....	2
1.1.2. Kemijska svojstva i razlozi popularnosti u industriji .....	4
1.2. Povijesni pregled upotrebe .....	5
1.3. Nanočestice i mikročestice titanijevog dioksida .....	6
1.4. Primjene .....	7
1.4.1. Prehrambena industrija .....	8
1.4.2. Farmaceutska industrija .....	8
1.4.3. Ostale industrijske primjene .....	10
1.5. Utjecaj TiO <sub>2</sub> čestica na ljudsko zdravlje.....	12
1.5.1. Putevi izloženosti i akumulacija nanočestica .....	12
1.5.2. Toksičnost i mehanizmi oštećenja .....	12
1.5.3. Gastrointestinalni trakt .....	13
1.5.4. Jetra i bubrezi.....	13
1.5.5. Kardiovaskularni sustav .....	13
1.5.6. Živčani sustav (Neurotoksičnost) .....	14
1.5.7. Reproductivni sustav (Reproductivna toksičnost) .....	14
1.5.8. Fototoksičnost i imunološki učinci.....	14
1.5.9. Primjene u biomedicini i modifikacije .....	15
1.5.10. Genotoksičnost i rizik od raka: .....	15
1.6. Ekotoksikologija i utjecaj na okoliš .....	18
1.7. Regulacija uporabe titanijevog dioksida .....	19
1.7.1. Pregled regulatornih tijela unutar EU .....	19
1.7.2. Povijesni pregled regulative do 2009. godine .....	20

2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	21
3. MATERIJALI I METODE.....	23
4. REZULTATI.....	26
4.1. EFSA.....	27
4.1.1. Regulatorni okvir.....	27
4.1.2. Ponovna evaluacija titanijevog dioksida (2016.).....	27
4.1.3. Znanstveni stav (2021.).....	27
4.1.4. Uloga u procjeni rizika.....	28
4.1.5. Ključni elementi evaluacije.....	29
4.1.6. Sažetak smjernica o sigurnosti E171.....	29
4.2. EMA.....	29
4.2.1. Razdoblje od 2016. do 2020. godine.....	29
4.2.2. Smjernice o pomoćnim tvarima i označavanju (2017.).....	29
4.2.3. Preokret s EFSA-inim izvješćem (2021.).....	30
4.2.4. Zabrana TiO <sub>2</sub> u hrani (2022.).....	30
4.2.5. Javno savjetovanje o TiO <sub>2</sub> (veljača 2022.).....	30
4.2.6. Trenutna procjena (2022.–2024.).....	31
4.2.7. Osnovni principi ICH Q3D smjernica.....	31
4.2.8. Sljedeći koraci (2024. i dalje).....	31
4.3. Europska komisija.....	32
4.3.1. Regulacija o prehrambenim aditivima (Uredba 2022/63).....	32
4.3.2. Regulacija o kozmetičkim proizvodima (EZ br. 1223/2009).....	32
4.3.3. SCCS izvještaji o sigurnosti TiO <sub>2</sub> u kozmetici.....	33
4.3.4. Medicinski proizvodi i farmaceutska industrija.....	34
4.3.5. Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (EDQM)....	34
4.3.6. Znanstvene i regulatorne studije o genotoksičnosti i sigurnosti.....	35

4.4. Usporedba regulatornih smjernica i ključni događaji .....	35
4.5. Utjecaj zabrane titanijevog dioksida industriju .....	37
4.5.1. Farmaceutska industrija .....	37
4.5.2. Kozmetička industrija .....	38
4.5.3. Prehrambena industrija .....	39
4.6. Proces zamjene $\text{TiO}_2$ .....	40
4.6.1. Tehnički izazovi zamjene .....	40
4.6.2. Faze zamjene .....	41
4.6.3. Potencijalne posljedice na tržište .....	42
4.7. Regulatorni izazovi i globalni utjecaj .....	42
4.7.1. Globalne razlike u regulaciji .....	42
4.7.2. Utjecaj na tržište .....	43
5. RASPRAVA .....	44
6. ZAKLJUČCI .....	47
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	49
8. SAŽETAK .....	59
9. SUMMARRY .....	61
10. ŽIVOTOPIS .....	63

## POPIS KRATICA

- CHMP - Odbor za lijekove za humanu uporabu, od engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*
- COT – *Committee on Toxicity*
- CVMP - Odbor za lijekove za veterinarsku uporabu, od engl. *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*
- DNK - Deoksiribonukleinska kiselina
- EC - Europska komisija, od engl. *European Commission*
- EDQM – Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, od engl. *European Directorate for the Quality of Medicines*
- EFSA - Europska agencija za sigurnost hrane, od engl. *European Food Safety Authority*
- EMA - Europska agencija za lijekove, od engl. *European Medicines Agency*
- EOGRT - Extended One-Generation Reproductive Toxicity
- EU - Europska unija, od engl. *European Union*
- FAO - Organizacija za hranu i poljoprivredu, od engl. *Food and Agriculture Organization*
- FDA - engl. *Food and Drug Administration*
- GRAS - engl. *Generally Recognized As Safe*
- GSH - Glutation, od engl. *Glutathione*
- IARC - Međunarodna agencija za istraživanje raka, od engl. *International Agency for Research on Cancer*
- ICH - engl. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
- IMP - engl. *Investigational Medicinal Products*
- IL - Interleukin
- PDE - engl. *Permitted Daily Exposure*
- SAD - Sjedinjene Američke Države
- SCCS - Znanstveni odbor za sigurnost potrošača, od engl. *Scientific Committee on Consumer Safety*
- SPF - Zaštitni faktor od sunca, od engl. *Sun Protection Factor*
- TiO<sub>2</sub> – titanijev dioksid, od engl. *titanium dioxide*
- UK - Ujedinjeno Kraljevstvo, od engl. *United Kingdom*
- UV - Ultraljubičasto, od engl. *Ultraviolet*
- WHO – Svjetska zdravstvena organizacija, od engl. *World Health Organization*



## **1. UVOD**

## 1.1. Titanijev dioksid

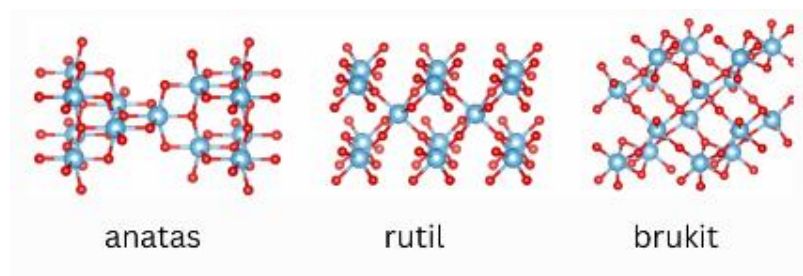
Titanijev dioksid ( $\text{TiO}_2$ ) je bijeli neprozirni mineral koji se prvenstveno koristi kao pigment zbog svoje sposobnosti davanja bjeline i neprozirnosti (Slika 1). Molekula  $\text{TiO}_2$  sastoji se od atoma titana vezanih za dva atoma kisika s kemijskom formulom  $\text{TiO}_2$ , a njegova struktura omogućuje stvaranje različitih kristalnih oblika, od kojih su najvažniji anatas i rutil (1–4). Ovaj spoj karakterizira visoka stabilnost i otpornost, što ga čini korisnim u mnogim industrijama, uključujući prehrambenu, kozmetičku, farmaceutsku, industriju boja i premaza, te papirnu i građevinsku industriju (1, 4, 5). Primjenu pronalazi i u nanotehnologiji (1).



Slika 1. Bijeli, neprozirni prah  $\text{TiO}_2$  (4).

### 1.1.1. Osnovna fizička svojstva

$\text{TiO}_2$  se javlja u tri kristalne forme: rutil, anatas i brukit (1, 6). Svaka od tih formi ima jedinstvenu strukturu i različite fizikalne karakteristike (Slika 2) (1, 6, 7).



Slika 2. Kristalne forme  $\text{TiO}_2$  (8).

Rutil je najstabilnija kristalna forma, dok su anatas i brukit metastabilni i mogu se pod utjecajem topline transformirati u rutil (1, 9, 10). Brukit je rijedak u prirodi i teško ga je proizvesti u industrijskim uvjetima zbog njegove kompleksne kristalne strukture (1, 11).

Rutil i anatas razlikuju se i po refrakcijskom indeksu, pri čemu rutil ima viši indeks (oko 2,7), što ga čini pogodnijim za upotrebu kao pigment, ali i sredstvo zaštite protiv ultraljubičastog (engl. *ultraviolet*, UV) zračenja (1, 12). Rutil, kao stabilniji oblik, ima i širu primjenu u usporedbi s anatasom. Koristi se u bojama i premazima jer stvara vrlo gust i bijeli sloj koji onemogućuje prodiranje svjetlosti kroz njega, dok je anatas češći u primjenama gdje je potrebna fotokatalitička aktivnost, kao što je pročišćavanje vode (12). Postoje i razlike u proizvodnji koje također ovise o kristalnoj strukturi. Rutil se uglavnom proizvodi kloridnim postupkom, koji je noviji i napredniji te omogućuje višu čistoću proizvoda. S druge strane, anatas se često proizvodi sulfatnim postupkom, što je tradicionalniji način proizvodnje  $\text{TiO}_2$  (12, 13).

Što se tiče topljivosti,  $\text{TiO}_2$  je netopljiv u vodi, što doprinosi njegovoj stabilnosti u raznim primjenama. Ipak, može se otopiti u jakim kiselinama, kao što je sumporna kiselina, te u alkalnim otopinama, što je korisno u određenim industrijskim procesima obrade (14–16).

$\text{TiO}_2$  također pokazuje iznimnu termalnu stabilnost, posebno u svojoj formi rutila, koja zadržava strukturni integritet pri visokim temperaturama, što ga čini prikladnim za primjene koje zahtijevaju otpornost na toplinu (17). Pod UV svjetlom, anatas oblik stvara slobodne kisikove radikale, koje imaju sposobnost razgradnje organskih zagađivača, čime se pokazuje korisnim za procese pročišćavanja zraka i vode (12). Prikaz svojstva kristalnih formi  $\text{TiO}_2$  nalaze se u Tablici 1.

**Tablica 1.** Svojstva kristanih formi TiO<sub>2</sub>.

Svojstvo	Anatas	Rutil	Brukit
<b>Kristalna struktura</b>	Tetragonalna	Tetragonalna	Ortorombična
<b>Stabilnost</b>	Metastabilan	Najstabilniji	Metastabilan
<b>Refrakcijski indeks</b>	2,5	2,7	Nije dostupno
<b>Primjena</b>	Fotokataliza	Pigment, UV zaštita	Ograničena industrijska primjena
<b>Topljivost u vodi</b>	Netopljiv	Netopljiv	Netopljiv
<b>Proizvodni proces</b>	Sulfatni	Kloridni	Kompleksan za industrijsku proizvodnju

### 1.1.2. Kemijska svojstva i razlozi popularnosti u industriji

TiO<sub>2</sub> pokazuje izuzetnu kemijsku stabilnost i inertnost, što ga čini korisnim u industrijama koje zahtijevaju otpornost na kemijske reakcije. On se ne razgrađuje lako pod utjecajem svjetlosti ili kemijskih sredstava, što je ključno za dugotrajne primjene u kozmetici, hrani i medicini (18).

Kristali TiO<sub>2</sub> posjeduju visoke refrakcijske indekse koji ukazuju na sposobnost spoja u lomu i refleksiji svjetlosti, uključujući i UV zračenja, zbog čega se TiO<sub>2</sub> često koristi kao pigment koji osigurava visoku bjelinu i neprozirnost, ali i u proizvodima koji osiguravaju zaštitu od UV zračenja, kao što su kreme sa zaštitnim faktorom protiv sunca (engl. *Sun protection factor*, SPF) (1, 19, 20).

TiO<sub>2</sub> pokazuje visok stupanj kompatibilnosti s različitim spojevima, što omogućuje njegovu upotrebu u raznim formulacijama bez negativnog utjecaja na ostale komponente. Lako se povezuje s drugim spojevima, prilikom čega se očuvaju stabilnost i homogena struktura proizvoda, a ne dolazi do promjene svojstava. Ovo svojstvo ga čini važnim sastojkom u formulacijama koje zahtijevaju stabilnost i dugotrajnost (19, 20).

Zahvaljujući svojoj kristalnoj strukturi i visokim refrakcijskim svojstvima, TiO<sub>2</sub> se ističe kao pigment koji pruža izvanrednu bjelinu i zamućivanje. To omogućuje proizvodima da zadrže svoju gustoću i neprozirnost čak i u malim koncentracijama, što je dokazano u mnogim industrijskim primjenama pigmenata (20, 21).

TiO<sub>2</sub> može formirati ujednačene tanke slojeve, što je korisno u primjenama gdje su potrebni glatki i trajni premazi. Ovo svojstvo omogućava poboljšanu površinsku glatkoću i dugotrajnost, što je od velike važnosti u industriji boja i premaza, kao što su potvrdila istraživanja o njegovoj primjeni u nanotehnologiji i farmaciji (1, 19).

Nadalje, TiO<sub>2</sub> je tvar bez mirisa i okusa, što je ključna karakteristika u prehrambenim i farmaceutskim proizvodima. Istraživanja su potvrdila da njegova kemijska struktura ne utječe na organoleptičke osobine proizvoda, što ga čini pogodnim za proizvode gdje je neutralnost važna za iskustvo potrošača (20, 22).

## **1.2. Povijesni pregled upotrebe**

TiO<sub>2</sub> se počeo koristiti krajem 19. stoljeća kao pigment zbog svojih svojstava zamućivanja i otpornosti na kiseline, posebno u industriji glazura i emajla. Tijekom 20. stoljeća, komercijalna proizvodnja anatas i rutil pigmenata omogućila je široku primjenu TiO<sub>2</sub> u industrijama boja, premaza i papira, zahvaljujući njegovoj visokoj otpornosti na svjetlost i vremenske uvjete (13, 23). Njegova upotreba dodatno se povećala zbog zabrane toksičnih pigmenata na bazi olova, čime je TiO<sub>2</sub> postao sigurna alternativa (13).

Tijekom 1920-ih, zbog zabrana za upotrebu toksičnih bijelih pigmenata na bazi olova, TiO<sub>2</sub> postao je sve popularniji kao sigurnija alternativa, što je potaknulo komercijalne proizvođače boja na prilagodbu proizvodnje (13, 23). U početku, anatas pigmenti su često bili kombinirani s barijevim sulfatom i kalcijevim fosfatom radi smanjenja troškova i poboljšanja karakteristika pigmenta (24, 25).

Tehnološki napredak u proizvodnji i primjeni TiO<sub>2</sub> reflektira promjene u industriji, gdje su proizvođači optimizirali procese kako bi smanjili troškove te poboljšali svojstva poput trajnosti boje i otpornosti na vremenske uvjete.

Ova poboljšanja dodatno su postignuta uključivanjem različitih spojeva, kao što su aluminij, cink i silicij, koji povećavaju stabilnost i smanjuju fotokemijsku reaktivnost  $\text{TiO}_2$  (13, 21, 26).

Povijesni razvoj  $\text{TiO}_2$  u farmaceutskoj i prehrambenju industriju. Sigurnosna svojstva, poput visoke stabilnosti i inertnosti, postala su ključna za njegovu primjenu u lijekovima kao pigmenta i sredstva za zamućivanje te u hrani kao aditiva E171 (27, 28). Ovaj povijesni kontekst važan je za razumijevanje regulativnih pitanja koja se danas postavljaju oko njegove upotrebe u ovim industrijama.

### 1.3. Nanočestice i mikročestice $\text{TiO}_2$

$\text{TiO}_2$  se može javiti u obliku nanočestica i mikročestica, pri čemu svaka vrsta ima specifična fizičko-kemijska svojstva i različite učinke na organizam (29, 30). Nanočestice, koje su obično manje od 100 nm, imaju veću površinu u odnosu na volumen u usporedbi s mikročesticama (1 do 100  $\mu\text{m}$ ), što rezultira povećanom reaktivnošću i sposobnošću prodiranja u tijelo. Zbog toga mogu uzrokovati stvaranje slobodnih radikala, što dovodi do oksidativnog stresa i oštećenja stanica (30). Također, manja veličina nanočestica omogućuje im lakše prolazak kroz biološke membrane, omogućujući njihovo nakupljanje unutar organa, što izaziva zabrinutost zbog citotoksičnih i genotoksičnih učinaka, čak i pri niskim koncentracijama (30, 31).

S druge strane, mikročestice  $\text{TiO}_2$  pokazuju nižu reaktivnost i manju bioraspoloživost zbog svoje veće veličine, te su općenito manje opasne (29, 31). Nanočestice  $\text{TiO}_2$  pronalaze široku primjenu u biomedicini, osobito u sustavima za kontrolirano otpuštanje lijekova i u fotodinamičkoj terapiji, dok se mikročestice uglavnom koriste kao pomoćne tvari u farmaceutskim formulacijama (32, 33).

U prehrambenju industriji, mikročestice  $\text{TiO}_2$  najčešće se koriste kao bojila zbog njihove sposobnosti da osiguraju svjetlinu i neprozirnost prehrambenih proizvoda (32), dok je upotreba nanočestica kontroverznija zbog zabrinutosti oko njihove toksičnosti i bioraspoloživosti (29).

U kozmetici, nanočestice  $\text{TiO}_2$  prvenstveno se koriste kao UV filteri u kremama sa SPF-om zbog njihove sposobnosti da učinkovito apsorbiraju i raspršuju ultraljubičasto zračenje, dok mikročestice služe kao pigmenti zbog svoje neprozirnosti (34–36).

Razlike u veličini između nanočestica i mikročestica ključne su za određivanje specifičnih primjena  $\text{TiO}_2$  u različitim industrijama, uključujući prehrambeni, farmaceutski i kozmetički sektor (Tablica 2).

**Tablica 2.** Prikaz razlika između nanočestica i mikročestica TiO<sub>2</sub> (32).

<b>Karakteristika</b>	<b>Nanočestice TiO<sub>2</sub></b>	<b>Mikročestice TiO<sub>2</sub></b>
<b>Veličina</b>	<100 nm	100 nm - 1 μm
<b>Površina</b>	Veća specifična površina	Manja specifična površina
<b>Optička svojstva</b>	Bolja raspršivost svjetlosti (proziran proizvod)	Smanjena raspršivost (bijela boja)
<b>Aglomeracija</b>	Veća sklonost aglomeraciji	Manja sklonost aglomeraciji
<b>Penetracija kroz kožu</b>	Dublja penetracija (ovisno o modifikaciji)	Manje šanse za penetraciju
<b>Zdravstveni utjecaji</b>	Potencijalno veća toksičnost	Manja toksičnost
<b>Primjena u kozmetici</b>	UV zaštita, SPF kreme, serumi (bolja apsorpcija)	Puder, kreme za sunčanje (ostavlja bijeli trag)
<b>Primjena u hrani</b>	Premaz za produljenje roka trajanja hrane	Bojilo u slatkišima i pekarskim proizvodima
<b>Primjena u farmaciji</b>	Nanoformulacije za bioraspoloživost i stabilnost	Pigment u tabletama, punilo u formulacijama
<b>Primjena u industriji</b>	Fotokatalizatori, solarne ćelije	Boje, lakovi, plastika, keramika (UV otpornost)
<b>Stabilnost</b>	Manja stabilnost	Veća stabilnost

#### 1.4. Primjene

Kao što je već navedeno, TiO<sub>2</sub> je svestrani spoj koji se široko koristi u raznim industrijama zbog svojih jedinstvenih svojstava, poput visoke neprozirnosti, svjetline i otpornosti na UV zračenje (37). Slijedi pregled njegovih primjena u prehrambenoj industriji, farmaceutskom sektoru i ostalim industrijskim područjima.

### 1.4.1. Prehrambena industrija

TiO<sub>2</sub> je prvenstveno poznat kao prehrambeni aditiv E171, koji se opsežno koristi zbog svojstava izbjeljivanja, dodajući bijelu boju i posvjetljujući druge boje u proizvodima. Uobičajeno se nalazi u prehrambenim proizvodima kao što su pekarski i mliječni proizvodi, slatkiši i nemliječna vrhnja. Njegova učinkovitost omogućava postizanje željenih vizualnih efekata pri niskim koncentracijama, što ga čini popularnim izborom u formulaciji hrane (39). Osim bojanja, TiO<sub>2</sub> također ima funkcionalne uloge poput poboljšanja teksture i djelovanja kao sredstvo protiv zgrušavanja u praškastim namirnicama (39, 40).

Međutim, upotreba TiO<sub>2</sub> u hrani doživjela je značajne promjene u posljednjih nekoliko godina. Zbog zabrinutosti oko sigurnosti, uključujući potencijalnu genotoksičnost, Europska agencija za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*, EFSA) je 2021. godine objavila mišljenje da se TiO<sub>2</sub> više ne smatra sigurnim za upotrebu kao aditiv u hrani (E171). To je rezultiralo zabranom upotrebe TiO<sub>2</sub> u prehrambenim proizvodima u Europskoj uniji (41).

Ova zabrana je imala snažan utjecaj na prehrambenu industriju, potičući proizvođače da traže alternative za bijeljenje i posvjetljivanje proizvoda (41, 42). Najčešće se primjenjivao u žvakaćim gumama i slatkišima, gdje je njegova upotreba opala s 70,3% u 2017. na 24,6% u 2020. U pekarskim proizvodima i pecivima, TiO<sub>2</sub> je također korišten, ali je upotreba pala sa 4,4% na 1,7% u istom razdoblju. Zbog potencijalnih zdravstvenih rizika, uključujući genotoksičnost, upotreba TiO<sub>2</sub> u hrani se smanjuje jer proizvođači traže alternative (12).

### 1.4.2. Farmaceutska industrija

U farmaceutskoj industriji, TiO<sub>2</sub> se i dalje široko koristi kao pigment u tabletama i kapsulama, kao i sredstvo za zaštitu od UV svjetla. Međutim, zabrinutosti oko njegove sigurnosti u hrani potaknule su regulatorna tijela da preispitaju njegovu primjenu i u lijekovima.

Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) trenutačno provodi evaluacije kako bi utvrdila trebaju li se ograničenja proširiti i na lijekove (38). U čvrstim oralnim oblicima, poput tableta i kapsula, TiO<sub>2</sub> se često koristi za poboljšanje vizualnog izgleda i ujednačenosti proizvoda. Njegova bijela pigmentacija osigurava konzistentnu boju koja pomaže prikriti varijacije uzrokovane različitim djelatnim tvarima, čime pridonosi privlačnosti proizvoda i prepoznatljivosti brenda (28, 39). To olakšava pacijentima prepoznavanje lijekova i pridonosi sigurnosti u doziranoj primjeni, posebno kod lijekova koji dolaze u različitim jačinama.



Njegova inertnost, odnosno kemijska neaktivnost, omogućava da ne reagira s drugim komponentama u formulaciji, što ga čini pouzdanim dodatkom za poboljšanje kvalitete raznih farmaceutskih proizvoda (32, 40).

Osim estetskih svrha,  $\text{TiO}_2$  ima ključnu ulogu u zaštiti osjetljivih farmaceutskih sastojaka od degradacije uzrokovane UV svjetlom. Na primjer, u lijekovima na bazi ibuprofena,  $\text{TiO}_2$  djeluje kao UV-blokator koji pomaže stabilizirati aktivne sastojke, čime osigurava njihovu dugotrajnu učinkovitost i potentnost. Ova zaštita od svjetla bitna je za održavanje kvalitete i roka trajanja lijekova koji su osjetljivi na fotorazgradnju (41).  $\text{TiO}_2$  se također koristi u kremama sa SPF-om zbog izvrsnih svojstava blokiranja UV zraka, pružajući zaštitu od UVA i UVB zračenja (35).

$\text{TiO}_2$  također se često nalazi u antibioticima poput amoksicilina, gdje prikriva boju djelatne tvari kako bi osigurao konzistentan izgled u svim dozama. Ta je ujednačenost ključna za povjerenje potrošača i jednostavnost korištenja, jer olakšava prepoznavanje proizvoda i ulijeva sigurnost pacijentima u pouzdanost lijeka (42).

Uz ove tradicionalne primjene,  $\text{TiO}_2$  nanočestice istražuju se zbog njihovog potencijala u naprednim sustavima za dostavu lijekova, gdje mogu omogućiti kontrolirano otpuštanje lijeka, osobito u liječenju raka (43). Njihova jedinstvena optička svojstva i mogućnost funkcionalizacije čine ih perspektivnim za nove terapijske primjene, poput fotodinamičke terapije koja koristi njihovu sposobnost stvaranja slobodnih kisikovih radikala pod UV zračenjem. Ova tehnika pokazuje potencijal u liječenju bolesti poput raka i infekcija, omogućujući ciljanje specifičnih stanica uz minimalne nuspojave (32, 44).

Nadalje,  $\text{TiO}_2$  se također ugrađuje u stomatološke proizvode i ortopedske implantate zbog svoje biokompatibilnosti i stabilnosti (45).

$\text{TiO}_2$  se koristi u otprilike 44,5% svih humanih lijekova odobrenih u Europskom gospodarskom prostoru (engl. *European Economic Area*, EEA).  $\text{TiO}_2$  se nalazi u oko 65,95% oralnih lijekova, uključujući tablete (77,27%), kapsule (22, 26%) i manje postotke u tekućinama i pastama (38).

Više od 800 odobrenja za stavljanje lijeka u promet u EU uključuje  $\text{TiO}_2$  kao pomoćnu tvar u veterinarskim lijekovima.  $\text{TiO}_2$  se koristi u raznim terapijskim područjima za pse, mačke, konje i neke životinje namijenjene za prehranu, poput svinja i peradi, te se primjenjuje u oblicima poput tableta, kapsula, ogrlica, premiksa, masti i oralnih pasta (46). Dodatno,  $\text{TiO}_2$  je od velike važnosti u nekim specifičnim veterinarskim formulacijama, kao što su polimerne matrice koje su ključne za zdravlje pčela (46).

### **1.4.3. Ostale industrijske primjene**

U kozmetičkoj industriji,  $\text{TiO}_2$  služi kao pigment i sredstvo za neprozirnost u proizvodima poput pudera, podloga i krema sa zaštitnim faktorom. Njegova sposobnost da pruži pokrivenost uz apsorpciju UV zračenja čini ga neophodnim za mnoge kozmetičke formulacije (36, 39). Nadalje,  $\text{TiO}_2$  je ključna komponenta u bojama i premazima, gdje pruža neprozirnost i svjetlinu. Njegova trajnost pomaže u zaštiti površina od UV razgradnje i izbljeđivanja, čineći ga neizostavnim u arhitektonskim i industrijskim primjenama (27).

Pregled kemijskih svojstava  $\text{TiO}_2$  i razloga primjene u kozmetici te farmaceutskoj i prehrambenoj industriji nalazi se u Tablici 3.

**Tablica 3.** Pregled kemijskih svojstava TiO<sub>2</sub> i razloga primjene u kozmetici te farmaceutskoj i prehrambenoj industriji.

<b>Svojstvo</b>	<b>Opis</b>	<b>Farmacija</b>	<b>Kozmetika</b>	<b>Prehrambena industrija</b>
<b>Kemijska inertnost</b>	Stabilan, ne reagira s drugim spojevima.	Stabilan, ne reagira s aktivnim tvarima.	Dugotrajna stabilnost krema i pudera.	Koristio se kao aditiv E171.
<b>Kompatibilnost</b>	Visoka kompatibilnost s formulacijama.	Pogodan za razne farmaceutske formulacije.	Kompatibilan sa sastojcima u formulacijama.	Ne mijenja svojstva proizvoda.
<b>Bjelina</b>	Omogućava visoku bjelinu i neprozirnost.	Bijela boja tableta i kapsula.	Pigment za kozmetičke proizvode.	Dodaje bjelinu u prehrambenim proizvodima.
<b>Zamućivanje</b>	Pružna neprozirnost i gustoću proizvodima.	Vizualni izgled tableta i kapsula.	Zamućivanje u puderima i kremama za sunčanje.	Dodaje gustoću i neprozirnost prehrambenim proizvodima.
<b>UV zaštita</b>	Apsorbira UV zračenje.	Štiti lijekove od fotodegradacije.	UV filter u kremama za sunčanje.	Premaz za produženje trajanja hrane.
<b>Tanki/bijeli film</b>	Stvara trajan bijeli sloj.	Zaštitni sloj na lijekovima.	Dugotrajan bijeli sloj na kozmetici.	Premaz za zaštitu hrane.
<b>Bez okusa i mirisa</b>	Neutralan u okusu i mirisu.	Ne mijenja okus lijekova.	Bez mirisa i okusa, neutralan za kozmetiku.	Ne utječe na okus hrane.

## **1.5. Utjecaj TiO<sub>2</sub> čestica na ljudsko zdravlje**

### **1.5.1. Putevi izloženosti i akumulacija nanočestica**

Nanočestice TiO<sub>2</sub> mogu ući u ljudsko tijelo putem udisanja, dermalne izloženosti, ingestije, intravenski ili korištenjem kozmetike. U industrijskim okruženjima (47), inhalacija je glavni put izloženosti (47, 48). Udisanjem nanočestice dopijevaju u pluća gdje se akumuliraju, što može dovesti do upalnih reakcija (30, 32, 47, 48). Često se koristi kao prehrambeni aditiv E171 što pridonosi oralnoj izloženosti koja se događa putem hrane i pića, osobito proizvoda poput bombona i mliječnih proizvoda (30, 48).

Nanočestice se akumuliraju u jetri i slezeni, a apsorpcija u gastrointestinalnom traktu je obično niska, s manje od 0,1% E171 i manje od 1% nanočestica (30,47–49). Korištenje kozmetike, poput krema za sunčanje, može dovesti do kontakta nanočestica s kožom (30).

Iako je apsorpcija kroz zdravu kožu ograničena, kod oštećene kože postoji veća mogućnost prodora nanočestica u dublje slojeve tkiva (30,32,47). Znanstveni odbor za sigurnost potrošača (engl. *Scientific Committee on Consumer Safety*, SCCS) smatra TiO<sub>2</sub> sigurnim za dermalnu upotrebu u kozmetici pod određenim uvjetima, ali mogu postojati rizici za oštećenu kožu (50).

U medicini se istražuju primjene nanočestica u fotodinamičkoj terapiji raka, gdje intravenska primjena vodi nakupljanju u jetri, plućima i bubrezima (32).

Jednom unutar tijela, eliminacija TiO<sub>2</sub> nanočestica je spora, što omogućava njihovo dugotrajno zadržavanje u organima (32). TiO<sub>2</sub> ima dug poluživot (200 - 450 dana), što sugerira da se može akumulirati tijekom vremena. To bi moglo imati implikacije za dugotrajnu izloženost, posebno u populacijama koje redovno konzumiraju proizvode s E171 (49). EFSA je u svojoj procjeni iz 2021. godine naglasila da TiO<sub>2</sub>, kada se koristi kao aditiv u hrani, ima nisku gastrointestinalnu apsorpciju, s manje od 0.1% za E171 i manje od 1% za nanočestice, što može rezultirati nakupljanjem u tijelu kroz dugoročnu upotrebu (49).

### **1.5.2. Toksičnost i mehanizmi oštećenja**

Oksidativni stres se smatra glavnim mehanizmom toksičnog djelovanja nanočestica TiO<sub>2</sub> (30, 32, 47, 48). Izloženost tim česticama može uzrokovati iscrpljivanje glutationa (GSH) i stvaranje slobodnih kisikovih radikala, što rezultira oštećenjem stanica. Također, nanočestice potiču upalne reakcije oslobađanjem interleukina-8 (IL-8) i interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), koji su ključni medijatori upale (51).

Istraživanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da ovi citokini mogu uzrokovati oštećenje deoksiribonukleinske kiseline (DNK), što može dovesti do mutacija i rizika od karcinoma (51). EFSA preporučuje daljnja istraživanja na životinjama kako bi se detaljno istražio utjecaj oksidativnog stresa i proupalnih citokina na DNK, zbog složenih učinaka TiO<sub>2</sub> nanočestica na stanično zdravlje (52).

### **1.5.3. Gastrointestinalni trakt**

Nanočestice TiO<sub>2</sub> često se nalaze u prehrambenim proizvodima, a njihova oralna primjena može dovesti do oštećenja crijevnih resica i smanjene apsorpcije hranjivih tvari, što može uzrokovati nutritivne nedostatke. Dugotrajna izloženost može izazvati upalne bolesti crijeva zbog promijenjenog sastava crijevne mikrobiote i povećane propusnosti crijevne stijenke (48, 53, 54). Čestice mogu završiti u limfnom tkivu povezanim s crijevima, što može izazvati imunološke odgovore i povećati rizik od autoimunih bolesti (30, 55). Dugotrajna prisutnost u crijevnoj mikrobioti može dovesti do disbioze i potencijalno povećati rizik od kolorektalnog raka zbog kroničnih upalnih reakcija (30, 48). EFSA ističe da proupalni učinci mogu dodatno pogoršati zdravstveno stanje crijeva, što sugerira potrebu za praćenjem utjecaja na crijevnu mikrobiotu (52).

### **1.5.4. Jetra i bubrezi**

Nanočestice TiO<sub>2</sub> mogu se akumulirati u jetri i bubrezima, što može uzrokovati fibrozu jetre, promijenjeni metabolizam i oštećenja bubrežnih glomerula, s potencijalnim ozbiljnim poremećajima funkcije ovih organa (47, 48). Istraživanja su pokazala da E171 nije izazvao štetne učinke do doze od 1, 000 mg/kg tjelesne mase na dan kod životinja. Nisu se pokazali jasni znakovi sustavne toksičnosti, uključujući utjecaj na jetru, slezenu i gušteraču (49). Nanočestice veće od 30 nm nisu pokazale toksičnost do doze od 100 mg/kg na dan. Međutim, kod manjih čestica, negativni učinci su primijećeni već pri niskim dozama od 2.5 mg/kg na dan (49).

### **1.5.5. Kardiovaskularni sustav**

Dugotrajna izloženost nanočesticama TiO<sub>2</sub> povezuje se s povećanim rizikom od kardiovaskularnih problema, poput upale srca, aritmija, visokog krvnog tlaka i oštećenja srčanog mišića (47, 48).

### **1.5.6. Živčani sustav (Neurotoksičnost)**

Nanočestice  $\text{TiO}_2$  mogu proći kroz krvno-moždanu barijeru, a njihovo nakupljanje može poremetiti neurotransmitterske funkcije, posebno dopamina i glutamata, što može utjecati na kognitivne procese (56). Neuroinflamacija povezana s ovim nanočesticama može izazvati poremećaje u ponašanju i potencijalno doprinijeti neurodegenerativnim bolestima (32, 47, 48). Njihova mala veličina povećava površinsku reaktivnost, što dodatno pogoršava oksidativna oštećenja (57, 58). Konačno, istraživanja neurotoksičnosti pokazala su potencijalno štetne učinke pri 100 mg/kg tjelesne težine dnevno kod štakora (49).

### **1.5.7. Reproductivni sustav (Reproductivna toksičnost)**

Istraživanja na životinjama ukazuju na potencijalnu reproductivnu toksičnost  $\text{TiO}_2$  nanočestica, uključujući fetalnu toksičnost i oštećenja reproductivnih organa. Nanočestice se mogu nakupljati u reproductivnim tkivima, uzrokujući oksidativni stres i narušavanje hormonske sinteze, što može negativno utjecati na plodnost (47, 59). S druge strane, prema EFSA-inom dokumentu procjene sigurnosti iz 2021. godine, u istraživanju produžene jedne generacije (engl. *Extended one-generation reproductive toxicity*, EOGRT) s E171, nisu pronađeni negativni učinci na plodnost ni reproductivnu funkciju pri maksimalnoj dozi od 1, 000 mg/kg na dan. Istraživanje nije pokazalo promjene u razinama hormona štitnjače ili spolnih hormona, niti je došlo do učinaka na razvoj potomstva. Kod manjih doza, neurofunkcionalne promjene nisu bile prisutne u potomstvu, ali u istraživanjima sa sitnim nanočesticama (<30 nm) zabilježeni znakovi reproductivne toksičnosti na mnogo nižim dozama (49). Također je utvrđeno da  $\text{TiO}_2$  može proći kroz placentu, potencijalno prenoseći nanočestice na fetus, što izaziva dodatnu zabrinutost za trudnice i moguće učinke na fetalni razvoj (49).

### **1.5.8. Fototoksičnost i imunološki učinci**

Iako se u kozmetičkim proizvodima koriste kao UV filter (često su premazane drugim tvarima (npr. silicijevim dioksidom ili aluminijskim oksidom)),  $\text{TiO}_2$  nanočestice mogu izazvati fototoksične reakcije kada su izložene UV svjetlu, stvarajući slobodne kisikove radikale koji oštećuju stanice kože. Ovo svojstvo koristi se u fotodinamičkoj terapiji raka, ali istovremeno stvara rizik od fototoksičnosti pri izlaganju suncu (32). Iako su podaci o imunomodulatornim učincima obećavajući, EFSA smatra da je potrebno više istraživanja kako bi se razumjeli puni učinci izloženosti UV zračenju (49, 52).

Što se tiče imunološkog sustava, nanočestice  $\text{TiO}_2$  imaju imunomodulatorne učinke, uključujući povećano sazrijevanje dendritičkih stanica, što može rezultirati kroničnom upalom (32, 47). Istraživanja s česticama  $\text{TiO}_2$  manjim od 30 nm pokazala su imunitoksične učinke pri dozama već od 2, 5 mg/kg tjelesne težine dnevno, dok su se kod čestica većih od 30 nm štetni učinci javili pri dozama od samo 20 mg/kg, a konzistentni učinci nisu uočeni pri većim dozama od 100 mg/kg tjelesne težine dnevno (49). Istraživanja s česticama  $\text{TiO}_2$  manjim od 30 nm pokazala su imunitoksične učinke pri dozama već od 2, 5 mg/kg tjelesne težine dnevno, dok su se kod čestica većih od 30 nm štetni učinci javili pri dozama od samo 20 mg/kg, a konzistentni učinci nisu uočeni pri većim dozama od 100 mg/kg tjelesne težine dnevno (49).

### **1.5.9. Primjene u biomedicini i modifikacije**

Nanočestice  $\text{TiO}_2$  imaju važnu ulogu u biomedicini, osobito u fotodinamičkoj terapiji za ciljano liječenje raka. Površinske modifikacije, poput dopiranja metalima, mogu povećati selektivnost prema tumorskim stanicama i smanjiti toksičnost prema zdravom tkivu, čime se postiže maksimalna terapijska učinkovitost uz smanjenje štetnih učinaka (32).

### **1.5.10. Genotoksičnost i rizik od raka:**

Izloženost  $\text{TiO}_2$  nanočesticama povezuje se s oštećenjem DNK, kromosomskom nestabilnošću i mutacijama gena uslijed oksidativnog stresa, što može dovesti do raka. Zbog aglomeracije, veće nakupine nanočestica mogu dulje ostati u tkivima, povećavajući rizik od DNK oštećenja i genotoksičnosti (48, 51). Iako su istraživanja pokazale da E171 ne uzrokuje direktno mutacije gena, pokazalo se da nanočestice  $\text{TiO}_2$  mogu uzrokovati lomove DNK i kromosomska oštećenja, što implicira da postoji potencijal za genotoksičnost. EFSA nije mogla sa sigurnošću isključiti zabrinutost zbog genotoksičnosti, budući da mehanizmi toksičnosti mogu biti višestruki i složeni (49).

Smatra se da različiti molekularni mehanizmi mogu djelovati paralelno, što pridonosi nejasnoćama u procjeni rizika od genotoksičnosti (49). Nedavno istraživanje iz 2022. godine također ističe kako dio tih rezultata može biti posljedica citotoksičnosti, što smanjuje izravnu povezanost s DNK oštećenjem (52).

Nanočestice mogu izazvati opću toksičnost zbog svojih bioloških učinaka na različite organe i tkiva, uključujući pluća, gdje udisanje može uzrokovati respiratorne probleme i povećati rizik od tumora (47,60).

Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) klasificira TiO<sub>2</sub> kao potencijalni karcinogen (grupa 2B), posebno uz kroničnu izloženost inhalacijom ili ingestijom (51, 61). Prema EFSA-i nisu dostupne dovoljno dobro dizajnirana istraživanja koja procjenjuju kancerogeni potencijal TiO<sub>2</sub> nanočestica, pa je pitanje kancerogenosti ostalo otvoreno (49).

Istraživanje autora Kirklanda i sur. iz 2022. godine pokazalo je da nema dovoljno snažnih dokaza da TiO<sub>2</sub> pokazuje izravni genotoksični mehanizam, jer su pozitivni rezultati genotoksičnosti povezani s citotoksičnošću i oksidativnim stresom, a ne izravnim oštećenjem DNK. Zbog toga nisu sve regulatorne agencije jednako reagirale na podatke o toksičnosti ovog spoja. Istraživanje naglašava potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se osigurala sigurnost TiO<sub>2</sub>, posebno u nano obliku (62). Ni EFSA-in panel nije mogao zaključiti o sigurnoj veličini čestica ili pragu vezanom uz genotoksičnost (49). Tablica 4 prikazuje sažeti opis utjecaja TiO<sub>2</sub> čestica na organske sustave.



**Tablica 4.** Utjecaj TiO<sub>2</sub> čestica na organske sustave.

<b>Organ/Sustav</b>	<b>Utjecaj</b>
<b>Respiratorni sustav</b>	Inhalacija nanočestica može uzrokovati upalu pluća, oštećenje alveola, te dugoročno povećati rizik od karcinoma (29).
<b>Koža</b>	Mogućnost prodiranja nanočestica TiO <sub>2</sub> kroz kožu je niska, ali kod oštećene kože može uzrokovati oksidativni stres (63).
<b>Gastrointestinalni sustav</b>	Unos kroz hranu može izazvati crijevnu upalu, disbiozu crijevne mikroflore te povećati propusnost crijevne barijere (64).
<b>Jetra</b>	Akumulacija u jetri može uzrokovati hepatotoksičnost, oksidativni stres i upalu jetre (65).
<b>Bubrezi</b>	Dugotrajna izloženost može dovesti do nefrotoksičnosti i disfunkcije bubrega (65).
<b>Imunosni sustav</b>	Izloženost nanočesticama može modulirati imunosni odgovor, potencijalno dovodeći do imunosupresije ili hipersenzitivnosti (49).
<b>Živčani sustav</b>	Nanočestice mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i uzrokovati neurotoksičnost te oštećenje kognitivnih funkcija (57).
<b>Reproduktivni sustav</b>	Mogući utjecaj na plodnost i reproduktivne organe zbog oksidativnog stresa (59).

## 1.6. Ekotoksikologija i utjecaj na okoliš

Prisutnost nanočestica  $\text{TiO}_2$  u okolišu, posebno u vodenim ekosustavima, izaziva zabrinutost zbog njihovog potencijalno štetnog utjecaja na organizme. Te nanočestice dospijevaju u otpadne vode i akumuliraju se u tlu i vodi zbog široke industrijske primjene (47,58).

Istraživanja su pokazala da nanočestice  $\text{TiO}_2$  mogu inhibirati rast algi i bakterija, što narušava ravnotežu ekosustava. Posebno su pogođene fitoplanktonske vrste, čiji poremećeni rast utječe na cijeli hranidbeni lanac.

Ovi učinci su pojačani promjenama u pH vrijednosti i temperaturi vode, što dodatno otežava procjenu dugoročnih posljedica na ekosustave (66). Ovo opsežno izlaganje okoliša izaziva zabrinutost u vezi s potencijalnim utjecajem  $\text{TiO}_2$  nanočestica na vodene organizme i mikroorganizme u tlu, budući da su istraživanja pokazala da te čestice mogu narušiti imunosni sustav riba i beskralješnjaka, kao i inhibirati rast biljaka i plodnost tla (48,58).

Osim toga, postoji zabrinutost zbog biomagnifikacije, jer nanočestice  $\text{TiO}_2$  mogu proći kroz različite razine hranidbenog lanca, povećavajući koncentraciju u organizmima na višim razinama, uključujući ribe i druge morske životinje, što predstavlja rizik za ljudsko zdravlje (58).  $\text{TiO}_2$  nanočestice ne samo da mogu akumulirati unutar organizama, nego su također podložne biotransformaciji u okolišu, što može promijeniti njihov toksični profil i utjecaj na različite organizme kroz hranidbeni lanac (67).

U kopnenim ekosustavima, ove nanočestice mogu pojačati toksičnost drugih zagađivača, poput mikroplastike i teških metala, inducirajući oksidativni stres i stvarajući složene interakcije zagađivača koje ugrožavaju stabilnost ekosustava (68,69).

Zbog rastuće zabrinutosti oko ekotoksikoloških učinaka, provode se istraživanja za razvoj novih fotokatalitičkih materijala i tehnologija za filtraciju kako bi se smanjila ekološka prisutnost i štetni učinci  $\text{TiO}_2$  nanočestica (67). Unatoč njihovoj primjeni u sanaciji okoliša, posebice u razgradnji organskih zagađivača putem fotokatalize, potencijalne ekološke koristi  $\text{TiO}_2$  nanočestica treba odvagovati u odnosu na ekotoksikološke rizike (30,69).

## 1.7. Regulacija uporabe TiO<sub>2</sub>

### 1.7.1. Pregled regulatornih tijela unutar EU

EFSA je ključna institucija Europske Unije (EU) za ocjenu sigurnosti prehrambenih aditiva poput TiO<sub>2</sub>. Ona pruža znanstvene procjene koje pomažu donositeljima odluka u kreiranju politika o sigurnosti hrane (70). EFSA osigurava da se na temelju najnovijih znanstvenih istraživanja procjenjuju zdravstveni rizici za potrošače. Na temelju njezinih procjena, donose se odluke poput zabrane ili ograničenja upotrebe TiO<sub>2</sub> (71).

EMA je decentralizirana agencija EU-a odgovorna za ocjenu i nadzor lijekova za ljudsku i veterinarsku uporabu. EMA osigurava da svi lijekovi na europskom tržištu zadovoljavaju standarde sigurnosti, kvalitete i učinkovitosti. Osim što regulira nove lijekove, EMA surađuje s nacionalnim tijelima unutar EU kako bi osigurala dosljednu primjenu pravila i pruža smjernice o sigurnosnim pitanjima u vezi s pomoćnim tvarima i aktivnim sastojcima u lijekovima. EMA također prati onečišćenja u lijekovima te pruža smjernice proizvođačima o prihvatljivim razinama elemenata kao što su metali i nanočestice (72).

Europska komisija (engl. *European Commission*, EC) je izvršno tijelo koje predlaže zakone, provodi odluke i osigurava poštivanje propisa unutar EU-a. Uloga Komisije u regulaciji TiO<sub>2</sub> uključuje pretvaranje znanstvenih ocjena EFSA-e i drugih tijela u zakonodavne mjere, kao i njihovu provedbu radi zaštite javnog zdravlja (73).

Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (engl. *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*, EDQM) je tijelo Vijeća Europe odgovorno za uspostavu i provođenje standarda kakvoće za lijekove i zdravstvene proizvode u državama članicama. EDQM upravlja Europskom farmakopejom (Ph. Eur.), pravno obvezujućim dokumentom koji postavlja standarde kakvoće i sigurnosti za tvari koje se koriste za farmaceutsku uporabu. Osim farmakopeje, EDQM osigurava usklađenost s europskim propisima kroz certifikaciju djelatnih i pomoćnih tvari u lijekovima (74).

Farmakopeja definira prihvatljive razine onečišćenja, veličinu čestica i druge parametre čistoće. Zbog sve većeg interesa za sigurnost nanočestica, Ph. Eur. daje smjernice za farmaceutsku primjenu TiO<sub>2</sub>, osiguravajući ispunjavanje strogih standarda kvalitete. Općenito se preferiraju čestice veće od 100 nm kako bi se smanjio rizik od nanočestica koje mogu prodrijeti u stanice (74).

### 1.7.2. Povijesni pregled regulative do 2009. godine

Godine 1966., Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila je upotrebu TiO<sub>2</sub> kao bojila u hrani, čime je spoj prvi put formalno priznat kao siguran za prehrambene proizvode. TiO<sub>2</sub> se koristio zbog svojih bijelih pigmentacijskih svojstava u proizvodima poput bombona, pekarskih proizvoda i žvakaćih guma. FDA je klasificirala TiO<sub>2</sub> kao "*Generally Recognized as Safe*" (GRAS) unutar propisanih ograničenja (75–77).

Europska ekonomska zajednica (danas Europska unija) odobrila je 1969. godine uporabu TiO<sub>2</sub> kao prehrambenog aditiva pod oznakom E171. *Codex Alimentarius*, međunarodno tijelo koje donosi standarde za sigurnost hrane, pod pokroviteljstvom Organizacije za hranu i poljoprivredu (engl. *Food and Agriculture Organization*, FAO) i Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), također je potvrdio njegovu sigurnost, čime je omogućena široka uporaba TiO<sub>2</sub> u europskoj prehrambenoj industriji (27).

Godine 1978. Vijeće Europske ekonomske zajednice donijelo je Direktivu 78/176/EEZ, prvu koja se bavila otpadom iz proizvodnje TiO<sub>2</sub>, s ciljem sprječavanja onečišćenja okoliša. Ova direktiva uvela je mjere za nadzor ispuštanja otpada, postavljajući temelje za buduće regulacije u zaštiti okoliša (78). U 1992. godini, Vijeće Europske unije donijelo je Direktivu 92/112/EEZ, koja je uspostavila mjere za kontrolu emisija iz proizvodnje TiO<sub>2</sub>, prisiljavajući proizvođače na uvođenje tehnologija za smanjenje štetnih emisija i otpada, čime je smanjen utjecaj na okoliš (79).

Direktiva 2001/83/EZ, od strane Europskog vijeća i Europskog parlamenta, postavila je pravila za regulaciju lijekova u Europskoj uniji, uključujući sigurnost pomoćnih tvari poput TiO<sub>2</sub>, čime su osigurani visoki standardi u lijekovima (80). Europski parlament i Vijeće Europske unije donijeli su 2006. godine Uredbu REACH (1907/2006/EZ), koja je obvezala proizvođače na ocjenu rizika povezanih s TiO<sub>2</sub> zbog zabrinutosti oko njegove potencijalne kancerogenosti (81).

Klasifikacija prema Uredbi 1272/2008/EZ, također donesenoj od strane Europskog parlamenta i Vijeća Europske unije, regulira označavanje proizvoda koji sadrže TiO<sub>2</sub>, posebno u prahu, kako bi se osigurale informacije o zdravstvenim rizicima, uključujući opasnosti povezane s inhalacijom nanočestica (82).

Uredba 1333/2008/EZ, koju su donijeli Europski parlament i Vijeće Europske unije, regulirala je prehrambene aditive u Europskoj uniji, uključujući  $\text{TiO}_2$  (E171), uz obvezu periodičnih procjena njegove sigurnosti (83).

Direktiva 2009/35/EZ, donesena od strane Europskog parlamenta i Vijeća Europske unije, postavila je dodatne regulative za bojila u lijekovima, uključujući  $\text{TiO}_2$ , kako bi se osiguralo da njegova uporaba ne ugrožava zdravlje potrošača (84).

Europska farmakopeja, koju izdaje EDQM, postavila je standarde kvalitete i čistoće za  $\text{TiO}_2$  u lijekovima, osiguravajući njegovu sigurnost u medicinskoj primjeni (74).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je istražiti i usporediti regulatorni okvir koji obuhvaća upotrebu TiO<sub>2</sub> u farmaceutskoj, kozmetičkoj i prehrambenoj industriji, s posebnim naglaskom na smjernice EFSA-e, EMA-e, EDQM-a te Europske komisije.

### **Hipoteze**

1. Postoje razlike u regulativnim smjernicama i pristupima EFSA-e, EMA-e, EDQM-a i Europske komisije prema upotrebi TiO<sub>2</sub>, osobito u vezi s njegovim potencijalnim rizicima za zdravlje i sigurnost potrošača.
2. Promjene u zakonodavstvu koje ograničavaju upotrebu TiO<sub>2</sub> imat će značajan utjecaj na farmaceutsku i kozmetičku industriju, dovodeći do prilagodbi u proizvodnim procesima i formulacijama proizvoda.

### **3. MATERIJALI I METODE**



U ovom istraživanju korišteni su službeni podaci i smjernice ključnih regulatornih tijela, uključujući EFSA-u, EMA-u te Europsku komisiju. Podaci su prikupljeni s njihovih službenih internetskih stranica, uključujući EUR-Lex za pristup važećim direktivama i uredbama Europske unije. Posebna pozornost posvećena je dokumentima poput znanstvenih mišljenja EFSA-e o sigurnosti prehrambenih aditiva, smjernicama EMA-e o pomoćnim tvarima te regulatornim preporukama za klasifikaciju i procjenu sigurnosti TiO<sub>2</sub>. Izvori su uključivali smjernice za procjenu kvalitete, sigurnosti i učinaka TiO<sub>2</sub> u prehrambenim proizvodima, kozmetici i lijekovima, te izvještaje o procjeni rizika i ponovnoj evaluaciji ovog spoja u različitim industrijama.

Znanstvena literatura prikupljena je pretragom baze podataka PubMed (MEDLINE) za razdoblje od 2016. do 2024. godine, pri čemu je naglasak stavljen na radove objavljene od 2021. do danas. Ovaj period odabran je zbog značajnih promjena u regulatornim stavovima prema upotrebi TiO<sub>2</sub>, uključujući zabranu njegove upotrebe u prehrambenim proizvodima unutar Europske unije. Pretraga je provedena koristeći relevantne ključne riječi: "*titanium dioxide*", "*toxicity*", "*EFSA*", "*EMA*", "*European Commission*", "*regulation*" i "*nanoparticles*."

Posebna pažnja posvećena je radovima koji su se bavili toksičnošću nanočestica TiO<sub>2</sub>, njihovim utjecajem na ljudsko zdravlje, ekotoksičnošću te regulatornim izazovima vezanim uz njihovu upotrebu. Publikacije su analizirane s obzirom na relevantnost za farmaceutsku, kozmetičku i prehrambenu industriju. Godina objave bila je ključni faktor za selekciju radova, s obzirom na ubrzani razvoj znanstvenih spoznaja i regulatornih promjena nakon 2021. godine.

Podaci dobiveni pretragom analizirani su deskriptivnom metodom, uz usporedbu regulatornih okvira EFSA-e, EMA-e i Europske komisije. U analizi su razmatrane promjene u regulativama, njihov utjecaj na industrijske sektore te moguće posljedice zabrane TiO<sub>2</sub> na farmaceutsku, kozmetičku i prehrambenu industriju. Rezultati su prezentirani u obliku tablica i grafikona, koji prikazuju ključne informacije o primjeni, sigurnosti, toksičnosti i ekotoksičnosti TiO<sub>2</sub>, s posebnim naglaskom na razlike između nanočestica i mikročestica te njihove specifične regulatorne izazove.

## **4. REZULTATI**

## **4.1. EFSA**

### **4.1.1. Regulatorni okvir**

EFSA djeluje unutar okvira postavljenog Uredbom (EZ) br. 1333/2008 o aditivima u hrani i Uredbom (EU) br. 257/2010, koja uspostavlja program ponovne evaluacije aditiva u hrani odobrenih prije 20. siječnja 2009. godine (85). TiO<sub>2</sub> (E171) koristi se prvenstveno kao bojilo u hrani, a odobren je na temelju starijih podataka o sigurnosti (83). Proces ponovne evaluacije koji je pokrenula Europska komisija zatražio je od EFSA-e da ponovno pregleda sve takve aditive, uključujući TiO<sub>2</sub> (85).

Uredba (EU) br. 1169/2011 Europskog parlamenta i Vijeća iz 2011. godine navela je TiO<sub>2</sub> kao dodatak hrani pod oznakom E171, gdje je njegova primarna uloga bila izbjeljivanje prehrambenih proizvoda te poboljšanje njihovog vizualnog izgleda (86).

### **4.1.2. Ponovna evaluacija TiO<sub>2</sub> (2016.)**

U 2016. godini, EFSA je objavila sveobuhvatnu ponovnu evaluaciju TiO<sub>2</sub> (E171) kao aditiva u hrani. Ključni zaključci iz EFSA-ine evaluacije iz 2016. godine pokazuju da se čestice TiO<sub>2</sub> vrlo slabo apsorbiraju u organizam, pri čemu se većina unesenog materijala izlučuje nepromijenjena. Bioraspoloživost, odnosno sposobnost apsorpcije mikročestica i nanočestica TiO<sub>2</sub>, ocijenjena je kao vrlo niska. U pogledu toksičnosti, dostupni podaci nisu ukazali na značajne zabrinutosti vezane za genotoksičnost ili karcinogenost. Ipak, podaci o toksičnosti na reproduktivni sustav bili su nedovoljni, zbog čega EFSA nije mogla utvrditi prihvatljivi dnevni unos (PDE) za ovaj aditiv. Zbog ovih neizvjesnosti, EFSA je preporučila daljnje istraživanje, uključujući provođenje EOGRT studije, kako bi se popunile praznine u podacima o reproduktivnoj toksičnosti te razjasnili potencijalni rizici povezani s upotrebom TiO<sub>2</sub> (37).

### **4.1.3. Znanstveni stav (2021.)**

Kao odgovor na ponovnu evaluaciju iz 2016. godine, Europska komisija izdala je poziv za prikupljanje podataka kako bi se razjasnile neizvjesnosti, osobito u vezi s distribucijom veličine čestica i njihovim toksičnim učincima. Ovaj poziv obuhvaćao je prikupljanje podataka o nano i mikročesticama TiO<sub>2</sub>.

EFSA-ina recenzija iz 2018. godine bila je usmjerena na procjenu četiriju novih studija koje su ukazale na određene zabrinutosti u vezi s učincima nanočestica TiO<sub>2</sub>. Međutim, prikupljeni dokazi nisu bili dovoljno snažni da bi se opravdalo ponovno otvaranje procjene sigurnosti ovog aditiva (37).

U ožujku 2021. godine, EFSA je objavila ažurirani znanstveni stav o sigurnosti E171. Ovaj stav bio je temeljen na novim dokazima, uključujući rezultate EOGRT studije i dodatnim istraživanjima koja su se pojavila nakon stava iz 2016. godine (49).

Ključni nalazi uključuju zabrinutosti vezane uz genotoksičnost, gdje je EFSA otkrila da čestice TiO<sub>2</sub>, uključujući nanočestice, imaju potencijal uzrokovanja lomova u DNK i kromosomskih oštećenja, iako mutacije gena nisu bile uočene. Međutim, neizvjesnosti su i dalje prisutne. Što se tiče apsorpcije i nakupljanja, iako se TiO<sub>2</sub> minimalno apsorbira putem gastrointestinalnog trakta, pokazalo se da se nanočestice nakupljaju u tkivima tijekom vremena. Dugo poluvrijeme polueliminacije TiO<sub>2</sub> u tijelu (do 450 dana) sugerira potencijalne rizike dugotrajne izloženosti. U pogledu toksičnosti, iako u EOGRT studiji nisu zabilježeni značajni štetni učinci na reproduktivno zdravlje, zadržane su zabrinutosti o mogućoj imunotoksičnosti i neurotoksičnosti, osobito vezano za nanočestice manje od 30 nm (49).

Francuska je prva zemlja koja je 2020. godine donijela nacionalnu zabranu upotrebe TiO<sub>2</sub> kao dodatka hrani, pozivajući se na načelo predostrožnosti zbog zabrinutosti o zdravstvenim rizicima, što je ubrzalo daljnje rasprave na razini EU-a (87).

Na temelju ovih nalaza, EFSA je zaključila da se TiO<sub>2</sub> više ne može smatrati sigurnim kada se koristi kao aditiv u hrani, prvenstveno zbog neizvjesnosti vezanih uz njegovu genotoksičnost i dugoročne učinke nakupljanja nanočestica. Ova procjena označila je značajnu promjenu u stavu EFSA-e, što je dovelo do regulatorne zabrane TiO<sub>2</sub> kao aditiva u hrani od 2022. godine (49, 88).

#### **4.1.4. Uloga u procjeni rizika**

EFSA igra ključnu ulogu u procjeni rizika, pružajući znanstvene stavove na temelju najboljih dokaza. Njezina primarna uloga je procijeniti zdravstvene rizike povezane s aditivima u hrani i preporučiti sigurnosne mjere, poput PDE vrijednosti ili regulatornih akcija. EFSA-ina procjena iz 2021. bila je ključna za regulatorne akcije Europske komisije, uzimajući u obzir čimbenike poput veličine čestica, apsorpcije, genotoksičnosti i nakupljanja TiO<sub>2</sub> (89).

#### **4.1.5. Ključni elementi evaluacije**

EFSA je posebnu pažnju posvetila nanočesticama TiO<sub>2</sub>, budući da se one mogu ponašati drugačije od mikročestica u smislu bioraspoloživosti, distribucije i potencijalne toksičnosti. U procjeni rizika, EFSA je pregledala širok raspon toksičnih studija, uključujući *in vivo* i *in vitro* testove, kako bi procijenila genotoksičnost, reproduktivnu i razvojnu toksičnost TiO<sub>2</sub>. Iako je apsorpcija TiO<sub>2</sub> bila niska, ključan faktor u oblikovanju konačnog stava EFSA-e bio je potencijal za nakupljanje i dugoročne učinke nanočestica, što je značajno utjecalo na procjenu sigurnosti ovog aditiva (49, 89).

#### **4.1.6. Sažetak smjernica o sigurnosti E171**

Stav EFSA-e o TiO<sub>2</sub> (E171) značajno se promijenio između 2016. i 2021. godine. Iako početna procjena nije otkrila velike zabrinutosti za sigurnost, neizvjesnosti oko nanočestica i njihovog genotoksičnog potencijala potaknule su daljnja istraživanja. Do 2021. godine, EFSA je zaključila da TiO<sub>2</sub> više nije siguran za upotrebu kao aditiv u hrani, uglavnom zbog zabrinutosti oko genotoksičnosti i nakupljanja nanočestica. Ova je procjena utjecala na kasniju zabranu TiO<sub>2</sub> kao aditiva u hrani u EU od 2022. godine (49, 88).

### **4.2. EMA**

#### **4.2.1. Razdoblje od 2016. do 2020. godine**

U razdoblju između 2016. i 2020. godine, TiO<sub>2</sub> bio je široko korišten i prihvaćen u lijekovima. TiO<sub>2</sub> je imao ključnu ulogu u farmaceutskim formulacijama, posebno u obloženim tabletama i kapsulama. Njegova najvažnija funkcija bila je zaštita fotosenzitivnih djelatnih tvari od razgradnje uzrokovane svjetlom, čime je produžen rok trajanja lijekova i smanjeni zahtjevi za posebnim uvjetima skladištenja. Korištenje TiO<sub>2</sub> pridonosilo je stabilnosti lijekova i estetskoj dosljednosti između različitih jačina lijekova (90).

#### **4.2.2. Smjernice o pomoćnim tvarima i označavanju (2017.)**

Godine 2017. EMA je objavila revidirane smjernice pod nazivom „*Guideline on Excipients in the Labeling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use (Revision 2)*“, koje su zahtijevale da sve pomoćne tvari, uključujući TiO<sub>2</sub>, budu navedene u oznakama proizvoda ako mogu imati potencijalne učinke na pacijente.

U ovoj fazi, nisu podignute specifične zabrinutosti u vezi s  $\text{TiO}_2$  u lijekovima, iako se posebna pažnja počela pridavati transparentnosti informacija o sastavu lijekova (91, 92).

#### **4.2.3. Preokret s EFSA-inim izvješćem (2021.)**

U svibnju 2021., EFSA je objavila revidirano znanstveno mišljenje u kojem zaključuje da  $\text{TiO}_2$  više ne može biti smatran sigurnim kao aditiv u hrani zbog zabrinutosti oko njegove genotoksičnosti, posebno u obliku nanočestica (49). Ubrzo nakon toga, u lipnju 2021., EMA je izdala izjavu kojom priznaje EFSA-ine nalaze i pokreće vlastitu internu reviziju kako bi procijenila implikacije korištenja  $\text{TiO}_2$  u lijekovima. EMA je jasno istaknula da se upotreba  $\text{TiO}_2$  u farmaceutskim proizvodima znatno razlikuje od njegove primjene u hrani, budući da se u lijekovima koriste znatno manje količine, a primjena se razlikuje (kroz usta, u dišne putove ili za kožu, naspram prehrambene) (38).

EMA u ovoj fazi nije preporučila trenutnu zabranu ili povlačenje  $\text{TiO}_2$  iz lijekova, nego je odlučila nadgledati situaciju i provesti daljnje procjene kako bi utvrdila postoji li rizik sličan onome u prehrambenoj industriji (38).

#### **4.2.4. Zabrana $\text{TiO}_2$ u hrani (2022.)**

U siječnju 2022. godine, Europska komisija usvojila je Uredbu Komisije (EU) 2022/63, kojom se formalno zabranjuje upotreba  $\text{TiO}_2$  kao aditiva u hrani na području Europske unije. Ova zabrana izazvala je zabrinutost u farmaceutskoj industriji, s obzirom na široku upotrebu  $\text{TiO}_2$  u mnogim lijekovima, osobito u obloženim tabletama i kapsulama (88).

Farmaceutske tvrtke strahovale su da bi, u slučaju širenja zabrane na lijekove, bilo potrebno reformulirati mnoge proizvode, što bi moglo dovesti do poremećaja u opskrbi i smanjene dostupnosti određenih lijekova na tržištu (38).

#### **4.2.5. Javno savjetovanje o $\text{TiO}_2$ (veljača 2022.)**

Kao odgovor na zabranu  $\text{TiO}_2$  u hrani, EMA je u veljači 2022. pokrenula javno savjetovanje kako bi prikupila informacije o utjecaju zabrane na farmaceutske proizvode i mogućnosti zamjene  $\text{TiO}_2$  u lijekovima. Savjetovanje je uključilo dionike iz farmaceutske industrije i znanstvenike, koji su dali svoje procjene o izvedivosti pronalaženja odgovarajućih zamjena za  $\text{TiO}_2$  (88).

Odbor za medicinske proizvode za humanu uporabu (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) i Odbor za veterinarske medicinske proizvode (engl. *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*, CVMP) analizirali su sigurnosne i tehničke izazove zamjene TiO<sub>2</sub> u lijekovima, ističući važnost održavanja kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti lijekova bez obzira na promjene u formulaciji (38, 46).

#### **4.2.6. Trenutna ocjena (2022.–2024.)**

Nakon savjetovanja, EMA je donijela odluku da ne nameće trenutnu zabranu upotrebe TiO<sub>2</sub> u lijekovima. EMA je priznala da trenutno ne postoje odgovarajuće zamjene koje bi mogle ispuniti sve tehničke funkcije TiO<sub>2</sub> bez ugrožavanja kvalitete i stabilnosti lijekova. Unatoč tome, Agencija potiče farmaceutske tvrtke da nastave istraživati potencijalne alternative (38).

EMA nastavlja provoditi kontinuiranu procjenu omjera rizika i koristi vezano uz primjenu TiO<sub>2</sub> u lijekovima. Iako postoji zabrinutost oko genotoksičnosti, EMA ističe da se TiO<sub>2</sub> u lijekovima koristi u vrlo malim količinama te je ključan za očuvanje stabilnosti i prepoznatljivosti lijekova (90).

#### **4.2.7. Osnovni principi ICH Q3D smjernica**

ICH Q3D smjernice (*International Council for Harmonisation*, smjernica Q3D) usmjerene su na upravljanje i kontrolu elementarnih onečišćenja, poput toksičnih metala (olova, kadmija, žive, arsena) u farmaceutskim proizvodima, kako bi se osigurala sigurnost pacijenata. Smjernica postavlja okvir za procjenu i kontrolu tih onečišćenja te definira PDE za svaki metal, osiguravajući da lijekovi ne prelaze te granice (93).

Kod zamjena za TiO<sub>2</sub>, poput talka ili kalcijevog karbonata, koji su mineralnog podrijetla, postoji rizik od prisutnosti toksičnih metala. Stoga bi farmaceutski proizvodi s ovim zamjenama morali proći stroge kontrole kako bi zadovoljili standarde ICH Q3D (92) i osigurali sigurnost pacijenata (90, 93).

#### **4.2.8. Sljedeći koraci (2024. i dalje)**

EMA planira nastaviti surađivati s regulatornim tijelima, industrijom i znanstvenicima kako bi istražila sigurnije alternative za TiO<sub>2</sub>. Fokus će biti na razvijanju smjernica koje će omogućiti postupno uklanjanje TiO<sub>2</sub>, a da se pritom osigura kontinuirana dostupnost sigurnih i učinkovitih lijekova za pacijente (38).

Tijekom razdoblja 2016.–2024., EMA je zadržala oprezan pristup u procjeni upotrebe TiO<sub>2</sub> u farmaceutskim lijekovima. Unatoč zabrani u prehrambenoj industriji, EMA je prepoznala da proces zamjene TiO<sub>2</sub> u lijekovima zahtijeva dugotrajna istraživanja i rigorozne znanstvene evaluacije kako bi se osigurala sigurnost pacijenata (38, 49).

### **4.3. Europska komisija**

#### **4.3.1. Regulacija o prehrambenim aditivima (Uredba 2022/63)**

Nakon što je EFSA 2021. godine donijela zaključak da TiO<sub>2</sub> više ne može biti smatran sigurnim kao aditiv za hranu zbog zabrinutosti oko genotoksičnosti, Europska komisija je odlučila poduzeti zakonodavne mjere kako bi se ta odluka implementirala u praksi. U kolovozu 2022. godine, Uredbom (EU) 2022/63 formalizirana je zabrana uporabe TiO<sub>2</sub> kao aditiva u hrani (E171). Ova uredba regulira zabranu upotrebe TiO<sub>2</sub> u hrani na cijelom teritoriju Europske unije. Uredba je donijela značajne promjene u prehrambenoj industriji, prisiljavajući proizvođače da traže alternative za E171 kako bi svoje proizvode uskladili s novim propisima. Proizvođači su morali izmijeniti formulacije proizvoda kako bi ispoštovali novu uredbu, čime je TiO<sub>2</sub> uklonjen iz upotrebe u prehrambenim proizvodima (88).

#### **4.3.2. Regulacija o kozmetičkim proizvodima (EZ br. 1223/2009)**

Od 2009. godine, prema Uredbi (EZ) br. 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima, TiO<sub>2</sub> je bio odobren kao ultraljubičasti filter u kozmetičkim proizvodima, s maksimalnom koncentracijom do 25%. Ova uredba omogućila je korištenje TiO<sub>2</sub> u oba oblika – mikro i nano, i definirala sigurnosne parametre za te oblike (94). Godine 2013. stupila je na snagu nova verzija iste uredbe, koja je dodatno pooštrila sigurnosne standarde za uporabu TiO<sub>2</sub>, osobito u nano obliku, s obzirom na sve veći broj dokaza o potencijalnim rizicima nanočestica. Nova uredba bila je usmjerena na nanočestice TiO<sub>2</sub> u kozmetici, posebice na aerosole, s naglaskom na rizik inhalacije. Nanočestice su bile podložne strožoj procjeni i dodatnim sigurnosnim testovima kako bi se minimizirali rizici za potrošače (94).

Nadalje, 2020. godine, TiO<sub>2</sub> je klasificiran kao karcinogen kategorije 2 pri udisanju, prema Uredbi o klasifikaciji, označavanju i pakiranju (engl. *Classification, Labelling and Packaging*, CLP). Ova klasifikacija primarno se odnosila na radnike izložene TiO<sub>2</sub> u obliku praha, ali je dovela do novih zahtjeva za označavanje proizvoda koji sadrže inhalabilni TiO<sub>2</sub>. Proizvodi koji sadrže TiO<sub>2</sub> morali su nositi odgovarajuće upozorenje o karcinogenom riziku ako bi se mogli udahnuti (95).



Godine 2022., Europska komisija je ponovno ažurirala Uredbu (EZ) br. 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima, dodatno ograničivši uporabu nano oblika TiO<sub>2</sub>, osobito u proizvodima kao što su aerosoli i sprejevi, gdje je veći rizik udisanja. Proizvodi koji sadrže TiO<sub>2</sub> sada moraju nositi oznake upozorenja o mogućim karcinogenim učincima pri inhalaciji (94).

### **4.3.3. SCCS izvještaji o sigurnosti TiO<sub>2</sub> u kozmetici**

SCCS, koji djeluje unutar Europske komisije, kontinuirano procjenjuje sigurnost kozmetičkih sastojaka, uključujući TiO<sub>2</sub>. Njihova mišljenja su ključna u postavljanju sigurnosnih standarda za zaštitu potrošača. Godine 2012., SCCS je objavio mišljenje (SCCS/1516/13) u kojem je zaključeno da je TiO<sub>2</sub> u nano obliku siguran za korištenje kao UV filter u kremama sa zaštitnim faktorom do koncentracije od 25%, osim u sprejevima zbog rizika inhalacije. Ova procjena bila je ključna u oblikovanju sigurnosnih standarda za zaštitu potrošača od potencijalno štetnih učinaka nanočestica TiO<sub>2</sub> (96).

U 2017. godini, SCCS je ponovno procijenio sigurnost TiO<sub>2</sub> u kozmetičkim sprejevima (SCCS/1583/17), zbog zabrinutosti oko inhalacije nanočestica. Preporučili su dodatna ograničenja i sigurnosne mjere s obzirom na visok rizik udisanja nanočestica, koje bi mogle uzrokovati oštećenja pluća. Ova nova procjena dodatno je pooštrila sigurnosne zahtjeve za proizvode koji sadrže nanočestice TiO<sub>2</sub> u aerosolima i sprejevima (97).

Godine 2021., SCCS je još jednom potvrdio sigurnost TiO<sub>2</sub> za dermalnu primjenu u kozmetici (SCCS/1617/20), ali su naglasili da nanočestice predstavljaju rizik kada se koriste u proizvodima kao što su aerosoli i sprejevi zbog mogućnosti inhalacije. Zbog tih zabrinutosti, SCCS je preporučio dodatna ograničenja u korištenju TiO<sub>2</sub> u takvim proizvodima kako bi se smanjio rizik od udisanja (98).

U 2024. godini, SCCS je izdao preporuku u kojoj ističu da nije moguće isključiti genotoksičnost za većinu tipova TiO<sub>2</sub>, osim za dva nano oblika (RM09 i RM11), koji se koriste u oralnim kozmetičkim proizvodima, poput paste za zube. Iako je rizik manji nego kod hrane, SCCS je naglasio potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se razjasnila dugoročna sigurnost tih proizvoda, posebno s obzirom na apsorpciju nanočestica kroz sluznicu usne šupljine (50, 99, 100).

Zaključno, SCCS je kroz svoje dugogodišnje istraživanje dao važan doprinos razumijevanju sigurnosti TiO<sub>2</sub> u kozmetici, posebno u njegovom nano obliku. Njihova mišljenja i preporuke oblikovale su regulacije koje štite potrošače od potencijalnih rizika vezanih uz udisanje nanočestica i dugotrajnu upotrebu proizvoda s TiO<sub>2</sub>.

Genotoksičnost i inhalacija ostaju ključne brige, zbog čega SCCS preporučuje dodatna ograničenja i daljnja istraživanja u tom području (50).

#### **4.3.4. Medicinski proizvodi i farmaceutska industrija**

Godine 2021., EMA je pokrenula reviziju s ciljem procjene mogućnosti zamjene TiO<sub>2</sub> u farmaceutskim proizvodima nakon što je zabranjen u hrani. EMA je zaključila da, iako postoje alternative za TiO<sub>2</sub>, njegova zamjena mogla bi izazvati ozbiljne poremećaje u opskrbi lijekovima, posebno onih koji su već na tržištu. Zbog toga je preporučen prijelazni period kako bi se farmaceutskoj industriji omogućilo postupno prilagođavanje novim standardima i zamjena TiO<sub>2</sub> bez prekida u opskrbi (90).

Što se tiče zakonodavstva vezanog za farmaceutsku industriju, do sada nije donesena posebna uredba koja zabranjuje ili ograničava korištenje TiO<sub>2</sub> u lijekovima, ali se aktivno radi na ocjeni potencijalnih zamjena kako bi se izbjegli problemi s opskrbom (90).

Godine 2023. Europska komisija pokrenula je antidampinšku istragu zbog uvoza TiO<sub>2</sub> iz Kine po dampinškim cijenama, što je negativno utjecalo na industriju unutar Europske unije. Kao rezultat te istrage, 2024. godine uvedene su privremene antidampinške carine na sve oblike TiO<sub>2</sub> uvezene iz Kine, s ciljem zaštite europske industrije od nelojalne konkurencije i jačanja položaja lokalnih proizvođača. Ove mjere su formalno uvedene kroz Uredbu Komisije (EU) 2024/1923 (101).

#### **4.3.5. Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (EDQM)**

EDQM, kroz Europsku farmakopeju (Ph. Eur.) od 2009. godine redovito ažurira monografije koje definiraju zahtjeve za čistoću i sigurnost TiO<sub>2</sub> koji se koristi kao pomoćna tvar u lijekovima. Naglasak je na osiguravanju da TiO<sub>2</sub>, bilo u mikro ili nano obliku, zadovoljava stroge standarde čistoće i sigurnosti, osobito u kontekstu nanočestica, kako bi se osigurala zaštita javnog zdravstva. EDQM kontinuirano provodi znanstvene evaluacije i prati najnovija istraživanja kako bi standardi ostali u skladu s najboljim praksama i znanstvenim saznanjima (74).

#### **4.3.6. Znanstvene i regulatorne studije o genotoksičnosti i sigurnosti**

SCCS, kao savjetodavno tijelo Europske komisije, kontinuirano procjenjuje sigurnost TiO<sub>2</sub> u kozmetičkim proizvodima. Njihovi zaključci iz 2022.-2024. godine dodatno naglašavaju potrebu za daljnjim istraživanjima genotoksičnosti nano oblika TiO<sub>2</sub> u kozmetici (50, 99, 100).

Osim toga, EU kontinuirano financira istraživačke projekte usmjerene na procjenu rizika povezanih s nano oblikom TiO<sub>2</sub>. NANoREG (2013.-2017.) bio je jedan od ključnih projekata, koji je razvio regulatorne strategije za testiranje inženjerskih nanomaterijala, uključujući nanočestice TiO<sub>2</sub> (102). Kroz Horizon 2020 financirana su dodatna istraživanja o utjecaju nanočestica TiO<sub>2</sub> na zdravlje i okoliš, uključujući procjenu bioakumulacije i učinaka na ekosustave. Također, inovativne strategije za smanjenje utjecaja TiO<sub>2</sub> na okoliš, poput pročišćavanja otpadnih voda i tla te mogućnosti recikliranja TiO<sub>2</sub> u industrijskim procesima, bile su u fokusu ovih istraživanja (103).

#### **4.4. Usporedba regulatornih smjernica i ključni događaji**

Nakon detaljnog pregleda pojedinačnih smjernica od strane različitih regulatornih tijela, slijedi sažeta usporedba njihovih pristupa primjeni TiO<sub>2</sub> unutar EU. Tablica 5 nudi usporedbu regulatornih tijela i njihovih pristupa primjeni TiO<sub>2</sub>, dok Slika 3 ilustrira kronološki slijed glavnih događaja i odluka koji su doveli do trenutne regulacije ovog spoja. Ove informacije omogućuju jasniji uvid u način na koji se regulatorna tijela poput EFSA-e, EMA-e i SCCS-a nose s potencijalnim rizicima upotrebe TiO<sub>2</sub>, uz poseban naglasak na nanočestice.

**Tablica 5.** Usporedba regulatornih smjernica o primjeni TiO<sub>2</sub> unutar EU.

<b>Regulatorno tijelo</b>	<b>EFSA</b>	<b>EMA</b>	<b>Europska komisija</b>	<b>SCCS</b>	<b>EDQM</b>
<b>Područje primjene</b>	Prehrambeni aditiv (E171)	Farmaceutski pripravci, medicinski proizvodi	Kozmetika, hrana, farmaceutska industrija	Kozmetički proizvodi (CI 77891)	Pomoćne tvari u lijekovima
<b>Sigurnosni rizici</b>	Genotoksičnost, akumulacija nanočestica, reproduktivna toksičnost	Genotoksičnost, ali niže količine TiO <sub>2</sub> u lijekovima	Udisanje TiO <sub>2</sub> klasificirano kao karcinogeno pri inhalaciji	Inhalacija nanočestica, genotoksičnost	Prisutnost nečistoća, toksični metali u materijalima
<b>Regulatorne mjere</b>	Zabrana u hrani (2022)	Zadržava upotrebu u lijekovima, potiče razvoj alternativa	Zabrana u hrani, stroža regulacija u kozmetici	Preporuke za ograničenja nanočestica u kozmetici	Standardi čistoće za TiO <sub>2</sub> u lijekovima
<b>Pristup nanočesticama</b>	Fokus na genotoksičnost i dugoročne učinke nanočestica	Razmatra zamjene, no tehnički izazovi ostaju	Ograničenja za nanočestice u kozmetičkim sprejevima	Preporuke za dodatna istraživanja nanočestica	Praćenje nečistoća i sigurnosni standardi za nanočestice
<b>Pridruženi dokumenti</b>	Uredba (EZ) br. 1333/2008; 2022	Interna revizija (2021); Javno savjetovanje (2022)	Uredba (EU) 2022/63; Uredba (EZ) br. 1223/2009	SCCS izvještaj 2021; SCCS preporuke 2024	Ph. Eur. standardi (od 2009. nadalje)



**Slika 3.** Proces regulacije i zabrane TiO<sub>2</sub> u Europskoj uniji: Ključni događaji i preporuke.

#### 4.5. Utjecaj zabrane TiO<sub>2</sub> na industriju

Zabrana upotrebe TiO<sub>2</sub> kao prehrambenog aditiva (E171) u Europskoj uniji, koja je stupila na snagu 2022. godine, donijela je značajne promjene i izazove za sve industrije (88, 90). TiO<sub>2</sub> je predmet rasprava u industriji već godinama zbog zabrinutosti oko njegove moguće genotoksičnosti, osobito u nano obliku, što je dovelo do strožih regulatornih mjera unutar EU. Ove mjere imaju dalekosežne posljedice, ne samo na europsko, već i globalno tržište (46).

##### 4.5.1. Farmaceutska industrija

U farmaceutskoj industriji, TiO<sub>2</sub> se koristi u 65,95% oralnih lijekova u EU, gdje kao neprozirni premaz štiti aktivne sastojke od UV svjetla, poboljšava stabilnost i produljuje rok trajanja (38). Zabrana upotrebe TiO<sub>2</sub> u hrani dovela je do povećanih regulatornih pritisaka na farmaceutsku industriju. Iako EMA nije preporučila njegovu zabranu u lijekovima, industrija se suočava s pritiscima da nađe odgovarajuće alternative.

Prema izvješću EMA-e iz 2021., više od 91.000 lijekova u EU koristi TiO<sub>2</sub>, a uklanjanje ovog spoja iz formulacija bi zahtijevalo detaljnu procjenu svakog proizvoda. Ovaj proces reformulacije mogao bi trajati između 5 i 20 godina, ovisno o složenosti proizvoda (38, 90).

Razmatrane zamjene uključuju kalcijev karbonat, talk, magnezijev karbonat i škrob. Međutim, nijedna od tih tvari ne može replicirati sve tehničke i farmakološke funkcije koje TiO<sub>2</sub> pruža (38).

Proces zamjene TiO<sub>2</sub> zahtijeva sveobuhvatna istraživanja kako bi se procijenila stabilnost novih formulacija, bioekvivalencija i sigurnost. Svaka zamjena zahtijeva dodatna testiranja i validaciju, što uključuje procjenu brzine otapanja, apsorpcije u tijelu, kao i utjecaja na izgled proizvoda. Očekuje se da će ove zamjene izazvati značajne troškove u istraživanju i razvoju, a mnogi proizvođači s niskom profitnom maržom mogli bi povući svoje proizvode s tržišta (38, 90).

Proizvodi koji su izloženi najvećem riziku od povlačenja s tržišta zbog nemogućnosti zamjene TiO<sub>2</sub> uključuju one s malim obujmom prodaje jer troškovi reformulacije ne bi bili ekonomski isplativi. Posebno su ugroženi pedijatrijski lijekovi i lijekovi za rijetke bolesti (engl. *orphan medicines*) zbog njihove specijalizirane prirode, kao i fotosenzitivni lijekovi koji ovise o TiO<sub>2</sub> za UV zaštitu, a koji bi mogli postati nestabilni bez prikladne zamjene. Generički lijekovi također su u riziku, jer proizvodi s nižim maržama teže podnose visoke troškove i složenost reformulacije. Ispitivani lijekovi (engl. *Investigational Medicinal Products*, IMPs) mogli bi se suočiti s kašnjenjima u kliničkim ispitivanjima, a neki bi mogli biti povučeni zbog nemogućnosti pravovremene prilagodbe. Taj rizik povlačenja najviše je izražen na EU tržištu, gdje bi zamjena TiO<sub>2</sub> bila obvezna, dok bi TiO<sub>2</sub> u ostatku svijeta mogao ostati u upotrebi (38, 90).

#### **4.5.2. Kozmetička industrija**

Kozmetička industrija koristi TiO<sub>2</sub> zbog njegovih UV zaštitnih svojstava i uloge kao sredstva za neprozirnost, osobito u kremama za sunčanje i dekorativnim proizvodima poput pudera i ruževa (63, 97). Zabrana TiO<sub>2</sub> u hrani pojačala je regulatorne pritiske na kozmetičku industriju da pronađe zamjene, osobito za proizvode koji sadrže nanočestice, kao što su aerosoli i sprejevi (49). Europska komisija sada zahtijeva da nanočestice TiO<sub>2</sub> budu jasno označene na proizvodima kako bi se spriječio rizik udisanja (94).

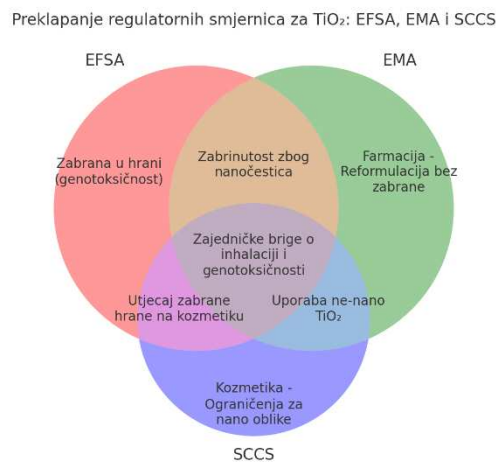
Iako su razmatrane alternative poput silicijevog dioksida, one često ne pružaju istu razinu zaštite od UV svjetla ili neprozirnosti (104). Također, zamjene poput aluminijskog oksida mogu utjecati na teksturu proizvoda, a kozmetičke tvrtke moraju provoditi dodatna ispitivanja kako bi osigurale da novi proizvodi zadovoljavaju sigurnosne standarde i očekivanja potrošača (50).

### 4.5.3. Prehrambena industrija

Prehrambena industrija pretrpjela je najveći udarac nakon što je Europska komisija, temeljem preporuka EFSA-e iz 2021. godine, zabranila upotrebu  $\text{TiO}_2$  kao prehrambenog aditiva (E171). EFSA je zaključila da se genotoksični rizici ne mogu isključiti, osobito u kontekstu nanočestica  $\text{TiO}_2$ , što je dovelo do hitne zabrane. Zabrana je prisilila prehrambene proizvođače na masovno reformuliraju svoje proizvode kako bi uklonili  $\text{TiO}_2$ , što je rezultiralo povećanim troškovima i poremećajima u opskrbnim lancima (49, 88).

U prehrambenoj industriji, zamjene za  $\text{TiO}_2$ , poput kalcijevih spojeva, škroba i prirodnih boja, pokazale su se tehnički izazovnima. Mnoge zamjene nisu pružale istu razinu bijele boje i neprozirnosti, što je utjecalo na izgled i teksturu proizvoda. Osim toga, troškovi prilagodbe formulacija stvorili su dodatne pritiske na proizvođače, koji su morali ulagati u nova istraživanja i testiranja kako bi osigurali sigurnost i stabilnost svojih reformuliranih proizvoda (105).

Kao što je prikazano na Slici 4, Vennov dijagram ilustrira preklapanje regulatornih smjernica EFSA-e, EMA-e i SCCS-a za uporabu  $\text{TiO}_2$  u hrani, farmaceutskim proizvodima i kozmetici, naglašavajući zajedničke zabrinutosti i specifične razlike između ovih tijela.



**Slika 4.** Vennov dijagram: Prikaz trenutnih odluka EFSA-e, EMA-e i SCCS-a

## 4.6. Proces zamjene TiO<sub>2</sub>

### 4.6.1. Tehnički izazovi zamjene

Zamjena TiO<sub>2</sub> nije jednostavan proces zbog specifičnih svojstava koja ovaj spoj pruža. Alternativni materijali moraju ispunjavati nekoliko kriterija, uključujući kompatibilnost s aktivnim sastojcima (API od engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*), neprozirnost, stabilnost i UV zaštitu. Izazovi zamjene TiO<sub>2</sub> u farmaceutskim proizvodima uključuju nekoliko ključnih aspekata (38).

Prvi izazov odnosi se na neprozirnost i debljinu premaza. Zamjene poput kalcijevog karbonata često zahtijevaju deblji premaz kako bi postigle sličnu razinu neprozirnosti kao TiO<sub>2</sub>. Deblji premaz može utjecati na fizičke karakteristike tableta ili kapsula, usporavajući njihovo otapanje u tijelu. Ovaj sporiji proces otapanja može smanjiti učinkovitost lijeka, jer usporava brzinu oslobađanja aktivne tvari, što može dovesti do smanjene bioraspoloživosti, odnosno smanjenog udjela lijeka koji dopijeva u krvotok u odgovarajućoj količini (38).

Drugi izazov odnosi se na stabilnost proizvoda. TiO<sub>2</sub> pruža izvrsnu UV zaštitu i inertnost, čime sprječava degradaciju osjetljivih aktivnih sastojaka uzrokovanu izlaganjem svjetlu. Zamjene poput kalcijevog karbonata, talka ili škroba ne pružaju istu razinu zaštite od UV zračenja, što može dovesti do ubrzane razgradnje aktivnih sastojaka. Ova degradacija utječe na stabilnost i rok trajanja proizvoda, smanjujući njegovu sigurnost i učinkovitost tijekom skladištenja (38).

Treći izazov odnosi se na farmakokinetiku i bioraspoloživost. Svaka zamjena za TiO<sub>2</sub> mora proći opsežna ispitivanja kako bi se osiguralo da reformulirani proizvod ima istu bioraspoloživost i bioekvivalenciju kao i originalni proizvod. Promjena u debljini premaza može usporiti otapanje aktivne tvari u tijelu, što rezultira sporijom apsorpcijom i smanjenjem terapijske učinkovitosti lijeka. Kako bi se osigurala slična učinkovitost, reformulirani proizvodi zahtijevaju rigorozna ispitivanja bioekvivalencije i farmakokinetike (38).

Zbog ovih izazova, zamjena TiO<sub>2</sub> u farmaceutskim proizvodima zahtijeva dugotrajna istraživanja i testiranja kako bi se osiguralo da nove formulacije ne kompromitiraju sigurnost, učinkovitost i stabilnost lijekova (38, 90). Od potencijalnih alternativa, na temelju trenutnih istraživanja, kalcijev karbonat pokazuje najveći potencijal, dok talk i škrob imaju ograničene mogućnosti zbog tehničkih i regulatornih problema (Tablica 6).



**Tablica 6.** Usporedba mogućih zamjena za TiO<sub>2</sub> na osnovu ključnih svojstava (38, 90).

	<b>Kalcijev karbonat</b>	<b>Talk</b>	<b>Škrob</b>
<b>Neprozirnost</b>	Umjerena	Niska	Niska
<b>UV zaštita</b>	Umjerena	Niska	Nema
<b>Mogućnost stvaranja tankog premaza</b>	Debeli premaz	Debeli premaz	Nekonzistentna
<b>Stabilnost</b>	Dobra	Dobra	Umjerena
<b>Otpornost na vlagu</b>	Dobra	Niska	Upija vlagu
<b>Regulatorni izazovi</b>	Umjereni	Visoki (zabrinutost zbog azbesta)	Niski
<b>Vjerojatnost primjene</b>	Visoka	Umjerena	Niska

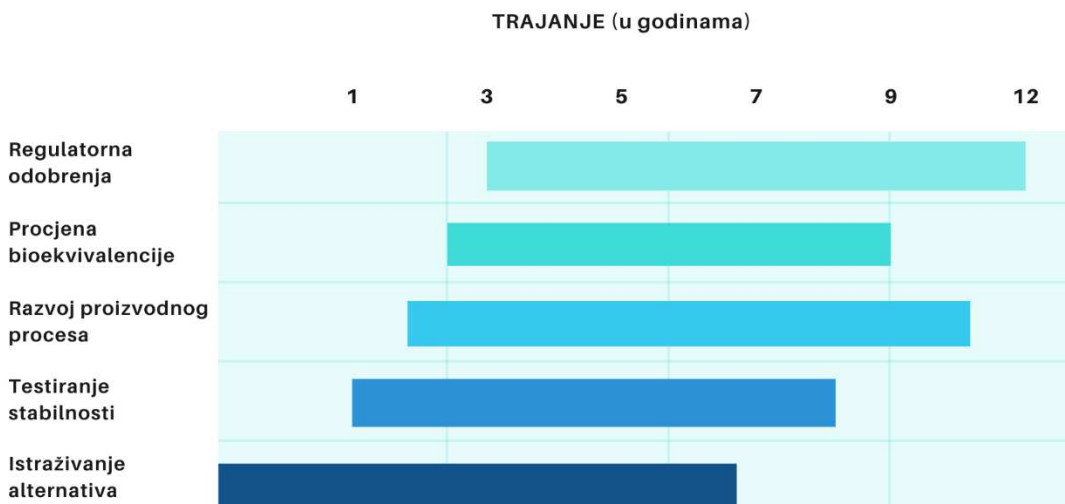
#### 4.6.2. Faze zamjene

Zamjena TiO<sub>2</sub> u farmaceutskoj industriji zahtijeva nekoliko faza, uključujući istraživanje i razvoj (engl. *Research & Development*, R&D), validaciju, testiranje stabilnosti, analize bioekvivalencije i regulatorna odobrenja. Očekuje se da bi proces zamjene mogao trajati između 5 i 20 godina, ovisno o složenosti svakog proizvoda (Slika 5) (38, 90).

Proces zamjene TiO<sub>2</sub> u farmaceutskim proizvodima prolazi kroz nekoliko ključnih faza. Prva faza je istraživanje i razvoj koja uključuje identifikaciju potencijalnih zamjena i testiranje njihovih kemijskih svojstava. Tijekom ovog procesa također se ispituje kompatibilnost zamjena s aktivnim sastojcima te njihov utjecaj na stabilnost proizvoda (38).

Nakon istraživanja slijedi faza validacije formulacije. U ovoj fazi se testiraju probne serije reformuliranih proizvoda kako bi se osiguralo da zamjena nema negativan utjecaj na stabilnost, brzinu otapanja i farmakokinetiku, odnosno način na koji tijelo apsorbira i obrađuje lijek.

Konačna faza uključuje regulatorna odobrenja. Proizvođači moraju podnijeti opsežne podatke regulatornim tijelima kako bi dokazali da su reformulirani proizvodi sigurni i učinkoviti te da ispunjavaju sve standarde za stavljanje na tržište (38, 90).



**Slika 5.** Vremenski okvir zamjene  $\text{TiO}_2$  u farmaceutskim proizvodima

#### 4.6.3. Potencijalne posljedice na tržište

Cijeli proces zamjene  $\text{TiO}_2$  može rezultirati povlačenjem proizvoda s tržišta, osobito onih s niskom profitnom maržom, budući da troškovi istraživanja i razvoja mogu biti previsoki. Proizvođači s ograničenim resursima mogli bi odlučiti ne investirati u reformulaciju, što bi moglo utjecati na dostupnost određenih lijekova i kozmetičkih proizvoda (90).

### 4.7. Regulatorni izazovi i globalni utjecaj

#### 4.7.1. Globalne razlike u regulaciji

Dok je EU uvela zabranu  $\text{TiO}_2$  kao aditiva u hrani, mnoge druge regije, poput SAD-a, UK-a, Japana i Australije, i dalje dopuštaju njegovu upotrebu. Ova fragmentacija u regulativama predstavlja izazov za multinacionalne kompanije koje posluju na više tržišta, jer moraju prilagoditi formulacije specifičnim regulatornim zahtjevima (38). FDA trenutno dopušta upotrebu  $\text{TiO}_2$  kao prehrambenog aditiva i bojila pod specifičnim uvjetima. Njegova količina ne smije prelaziti 1% težine hrane (106). Unatoč tome što je EFSA proglasila  $\text{TiO}_2$  nesigurnim zbog zabrinutosti oko genotoksičnosti, FDA ostaje pri stavu da dostupni podaci o sigurnosti ne pokazuju značajne zdravstvene rizike pod reguliranim uvjetima (49, 106).

Međutim, raste pritisak od strane potrošačkih skupina da se ova procjena preispita, djelomično zbog europske zabrane i sve veće potražnje za "čistim" označivanjima u prehrambenoj proizvodnji (38). Ujedinjeno Kraljevstvo je također odlučilo ne slijediti primjer EU-a, jer su se stručna tijela poput britanskog *Committee on Toxicity* (COT) izjasnila da dostupni dokazi o štetnosti TiO<sub>2</sub> nisu dovoljno jaki da opravdaju zabranu (52). Japan i Australija, putem svojih regulatornih tijela, i dalje odobravaju upotrebu TiO<sub>2</sub> u prehrambenim proizvodima. Zasad nema značajnih regulatornih promjena vezanih uz upotrebu TiO<sub>2</sub> izvan EU (90, 107).

#### **4.7.2. Utjecaj na tržište**

Zabrana upotrebe TiO<sub>2</sub> u Europskoj uniji također ima značajan utjecaj na globalno tržište, osobito na kompanije koje uvoze farmaceutske i kozmetičke proizvode u EU. Proizvođači koji žele staviti u promet svoje proizvode na europsko tržište moraju prilagoditi formulacije kako bi ispunili nove regulatorne standarde koji zabranjuju upotrebu TiO<sub>2</sub> u određenim proizvodima. Ovaj proces zahtijeva dodatna ulaganja u istraživanje i razvoj, a proizvođači se suočavaju s dugotrajnim istraživanjima i ispitivanjima kako bi osigurali da reformulirani proizvodi zadrže svoju učinkovitost, sigurnost i stabilnost (108).

S obzirom na to da se povećava potražnja za alternativama TiO<sub>2</sub>, mogu se očekivati poremećaji u opskrbnom lancu sirovinama. Veći pritisak na resurse poput kalcijevog karbonata, talka ili drugih potencijalnih zamjena mogao bi izazvati nestašice i povećanje cijena sirovina. To bi, zauzvrat, povećalo troškove proizvodnje, a time i cijene krajnjih proizvoda. Osim toga, ove poremećaje u opskrbi mogle bi iskoristiti zemlje koje ne slijede EU zakonodavstvo, čime bi se stvorile dodatne tržišne razlike (38, 90).

Tvrtke koje ne uspiju brzo i učinkovito prilagoditi svoje proizvode novim standardima mogle bi se suočiti s poteškoćama u distribuciji na europskom tržištu, što bi rezultiralo smanjenim uvozom proizvoda. Osim toga, neki proizvođači možda neće biti spremni uložiti u skupe reformulacije, što bi moglo rezultirati povlačenjem određenih proizvoda s europskog tržišta, osobito onih s niskom profitnom maržom. Dugoročno, ovaj proces može dovesti do smanjenja dostupnosti određenih lijekova i kozmetičkih proizvoda u EU, što bi moglo utjecati na potrošače i zdravstvene sustave (90, 108).

## **5. RASPRAVA**

Zabrana upotrebe  $\text{TiO}_2$  kao prehranbenog aditiva u Europskoj uniji, temeljena na zaključcima EFSA-e o potencijalnim genotoksičnim rizicima, otvorila je važna pitanja koja prelaze okvire prehrambene industrije (49). Iako je EFSA svoje zabrinutosti utemeljila na znanstvenim dokazima o mogućem nakupljanju nanočestica i njihovom dugoročnom učinku na ljudsko zdravlje, ova odluka imala je dalekosežne posljedice na tržište, potrošače i industriju (49, 90). Posebno se ističu razlike u procjenama i odlukama regulatornih tijela, poput EFSA-e i EMA-e, ali i na globalnoj razini, što dodatno naglašava potrebu za harmonizacijom propisa i daljnjim istraživanjima sigurnosti i toksičnosti  $\text{TiO}_2$  (52, 90).

EFSA-ina odluka iz 2021. godine bila je temeljena na neizvjesnostima oko genotoksičnosti  $\text{TiO}_2$ , osobito u nano obliku (49). Iako su provedena brojna istraživanja, još uvijek nedostaju dugoročni podaci o kumulativnim učincima i potencijalnoj toksičnosti nanočestica  $\text{TiO}_2$ . Iz tog razloga, istraživanja na razini globalne znanstvene zajednice moraju se nastaviti kako bi se razjasnili mehanizmi toksičnosti, kao i biološki putovi eliminacije ovog spoja iz organizma (62, 90).

Poseban naglasak mora se staviti na istraživanje dugoročne izloženosti malim dozama nanočestica, koje se često mogu nakupljati u tkivima. Potencijalni učinci na vitalne organe, poput jetre, bubrega i gastrointestinalnog trakta, zahtijevaju dodatna istraživanja kako bi se točno utvrdili rizici za ljudsko zdravlje. Uz to, postojeći podaci o interakcijama  $\text{TiO}_2$  nanočestica s DNK molekulom, kao i njihov potencijal da izazovu kromosomske abnormalnosti, zahtijevaju daljnju procjenu kroz rigorozne toksikološke studije (49, 62).

Kada je riječ o sigurnosnim procjenama  $\text{TiO}_2$ , važno je istaknuti razlike u pristupima dvaju ključnih regulatornih tijela unutar Europske unije. EFSA, čija je primarna uloga procjena sigurnosti aditiva u hrani, bila je prva koja je izrazila zabrinutost zbog potencijalne genotoksičnosti  $\text{TiO}_2$ , osobito u nano obliku, temeljem postojećih toksikoloških podataka. EFSA je zaključila da postoje značajne neizvjesnosti oko sigurnosti ovog spoja u prehrambenim proizvodima, što je dovelo do zabrane njegove upotrebe kao aditiva u hrani unutar EU-a (49).

S druge strane, EMA, čija je uloga procjena sigurnosti lijekova i medicinskih proizvoda, zadržala je drugačiji stav. EMA-ina procjena  $\text{TiO}_2$  kao sastojka u lijekovima nije ukazivala na iste rizike kao kod prehrambenih proizvoda. Naime, EMA je utvrdila da je  $\text{TiO}_2$  ključan za osiguravanje stabilnosti lijekova, sprječavanje fotodegradacije i očuvanje roka trajanja. Budući da nema trenutno raspoložive alternative koja bi zadovoljila ove kriterije, EMA je odlučila zadržati upotrebu  $\text{TiO}_2$  u lijekovima dok se ne pronađe odgovarajuća zamjena.

Ova razlika u stavovima između EFSA-e i EMA-e naglašava složenost regulacije i potrebu za prilagodljivim pristupima ovisno o industriji i primjeni tvari (38, 90).

Zabrana upotrebe  $\text{TiO}_2$  u prehrambenim proizvodima EU-a dovela je do naglih reformulacija proizvoda, što je izazvalo promjene u cijenama i dostupnosti određenih proizvoda na tržištu. Proizvođači su bili prisiljeni tražiti zamjene za  $\text{TiO}_2$ , često s povećanim troškovima razvoja i ispitivanja novih formulacija. Ove promjene su, osim na prehrambeni sektor, imale značajan utjecaj i na farmaceutsku i kozmetičku industriju, gdje  $\text{TiO}_2$  ima ključnu ulogu kao pigment i UV filter (38, 49, 50).

U farmaceutskoj industriji, upotreba  $\text{TiO}_2$  je neizostavna u mnogim lijekovima, osobito onima u obliku tableta i kapsula. Zamjena  $\text{TiO}_2$  predstavlja značajan izazov jer trenutno ne postoji alternativa koja bi mogla osigurati istu razinu zaštite od UV zračenja i stabilnosti proizvoda. Dugotrajnost i stabilnost lijekova ovise o njegovoj sposobnosti da spriječi fotodegradaciju aktivnih sastojaka. Farmaceutske tvrtke upozorile su da bi eliminacija  $\text{TiO}_2$  mogla rezultirati smanjenom kvalitetom lijekova, kraćim rokom trajanja i većim troškovima reformulacije (38, 90).

Zamjena  $\text{TiO}_2$  u lijekovima je kompleksan i dugotrajan proces. Potrebna su opsežna istraživanja kako bi se pronašle zamjene koje neće narušiti stabilnost, sigurnost i učinkovitost lijekova. Taj proces može trajati godinama, što znači da bi potrošači mogli iskusiti nestašice lijekova tijekom tranzicijskog perioda. Ovaj dugotrajan proces ne uključuje samo pronalaženje tehnički prihvatljive zamjene, već i dobivanje regulatornih odobrenja, što je izazov zbog rigoroznih standarda sigurnosti i učinkovitosti lijekova (38).

Kako se EU kreće prema potpunoj eliminaciji  $\text{TiO}_2$  u prehrambenim proizvodima, proizvođači diljem svijeta moraju prilagoditi svoje proizvode kako bi udovoljili europskim standardima. To može rezultirati povećanjem troškova proizvodnje, nestašicama i višim cijenama za potrošače, posebno u farmaceutskom sektoru, gdje su potrebne zamjene još uvijek nedovoljno razvijene (38, 109).

Istodobno, razlike u regulaciji između EU i drugih tržišta mogu stvoriti dodatni pritisak na globalne opskrbne lance, s potencijalnim posljedicama na raspoloživost i cijene lijekova i kozmetičkih proizvoda. Usklađivanje regulatornih smjernica na globalnoj razini mogla bi ublažiti ove poremećaje, ali dok se to ne postigne, farmaceutska industrija će se suočavati s izazovima vezanim uz opskrbu, cijene i reformulaciju svojih proizvoda (38, 108, 109).

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci koji proizlaze iz ovog istraživanja su:

1. Postoje razlike u smjernicama EFSA-e, EMA-e, EDQM-a i Europske komisije glede upotrebe TiO<sub>2</sub>. EFSA je zabranila njegovu upotrebu u hrani zbog genotoksičnosti, dok EMA dopušta upotrebu u lijekovima uz dodatne evaluacije, što ukazuje na različite pristupe procjeni rizika.
2. Zabrana TiO<sub>2</sub> u prehrambenoj industriji EU-a potaknula je traženje alternativa, dok farmaceutska industrija i dalje koristi TiO<sub>2</sub>, ali se suočava s pritiskom za zamjenu.
3. Zamjena TiO<sub>2</sub> u farmaceutskim i kozmetičkim proizvodima predstavlja izazov zbog njegovih jedinstvenih svojstava. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost alternativa.
4. Nanočestice TiO<sub>2</sub> mogu predstavljati rizike za zdravlje i okoliš, uključujući genotoksičnost i nakupljanje. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se ovi rizici bolje razumjeli.
5. Različiti pristupi regulaciji TiO<sub>2</sub> između EU-a i drugih zemalja ukazuju na potrebu za globalnom harmonizacijom propisa i istraživanjem sigurnijih alternativa.



## **7. LITERATURA**

1. Racovita AD. Titanium dioxide: Structure, impact, and toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:5681.
2. Škocaj M, Filipič M, Petković J, Novak S. Titanium dioxide in our everyday life; is it safe? *Radiol Oncol*. 2011;45:240-7.
3. Titanium dioxide | CAMEO Chemicals | NOAA [Internet]. [citirano 13. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/21114>
4. Titanium dioxide | Description & Uses | Britannica [Internet]. [citirano 13. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/titanium-dioxide>
5. Chemical Safety Facts [Internet]. Titanium dioxide. [citirano 13. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.chemicalsafetyfacts.org/chemicals/titanium-dioxide>
6. Braun JH, Baidins A, Marganski RE. TiO<sub>2</sub> pigment technology: a review. *Prog Org Coat*. 1992;20:105–38.
7. Gopinath KP, Madhav NV, Krishnan A, Malolan R, Rangarajan G. Present applications of titanium dioxide for the photocatalytic removal of pollutants from water: A review. *J Environ Manage*. 2020;270:110906.
8. Blazhynska M, Kyrychenko A, Stepaniuk D, Korsun O, Kovalenko S, Ivanov V, i sur. Recent advances in theoretical investigation of titanium dioxide nanomaterials: A review. *Theoretical and Experimental Chemistry*. 2020;34:2020.
9. Jing L, Zhou W, Tian G, Fu H. Surface tuning for oxide-based nanomaterials as efficient photocatalysts. *Chem Soc Rev*. 2013;42:9509–49.
10. Cihlar J, Tinoco Navarro LK, Kasperek V, Michalicka J, Cihlar J, Kastyl J, i sur. Influence of LA/Ti molar ratio on the complex synthesis of anatase/brookite nanoparticles and their hydrogen production. *Int J Hydrog Energy*. 2021;46:8578–93.
11. Shand M, Anderson JA. Aqueous phase photocatalytic nitrate destruction using titania based materials: routes to enhanced performance and prospects for visible light activation. *Catal Sci Technol*. 2013;3:879–99.
12. Rao MV, PMK. Titanium dioxide: Chemical and technical assessment. [Internet]. Organizacija za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih naroda (FAO); [2021]. Dostupno na: <http://www.fao.org>
13. Hanaor DAH, Sorrell CC. Review of the anatase to rutile phase transformation. *J Mater Sci*. 2011;46:855–74.

14. Mangold L, Halleux H, Leclerc S, Moncomble A, Cote G, Chagnes A. New insights for titanium(IV) speciation in acidic media based on UV-visible and <sup>31</sup>P NMR spectroscopies and molecular modeling. *RSC Adv.* 2021;11:27059–73.
15. Ziemniak SE, Jones ME, Combs KES. Solubility behavior of titanium(IV) oxide in alkaline media at elevated temperatures. *J Solut Chem.* 1993;22:601–23.
16. Hangzhou Harmony Chemical Co., Ltd [Internet]. Titanium dioxide chemical properties [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <http://www.ti-line.net>
17. Shah TR, Zhou C, Ali HM. Titanium dioxide: Advancements and thermal applications. U: *Titanium dioxide - Advances and applications* [Internet]. IntechOpen; 2022 [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/80245>
18. Farooq N, Kallem P, ur Rehman Z, Imran Khan M, Kumar Gupta R, Tahseen T, i sur. Recent trends of titania (TiO<sub>2</sub>) based materials: A review on synthetic approaches and potential applications. *J King Saud Univ Sci.* 2024;36:103210.
19. Pawar TJ, Contreras López D, Olivares Romero JL, Vallejo Montesinos J. Surface modification of titanium dioxide. *J Mater Sci.* 2023;58:6887–930.
20. Ali I, Suhail M, Alothman ZA, Alwarthan A. Recent advances in syntheses, properties and applications of TiO<sub>2</sub> nanostructures. *RSC Adv.* 2018;8:30125–47.
21. Tiny tactics transform titanium dioxide [Internet]. [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/d42473-022-00068-3>
22. Warheit DB. Safety of titanium dioxide (E171) as a food additive for humans. *Front Toxicol.* 2024;6:1333746.
23. van Driel B, Phenix A, Soldano A, Van den Berg KJ. The might of white: Formulations of titanium-dioxide based oil paints as evidenced in archives of two artists' colourmen mid-twentieth century. *ICOM-CC Trienn Conf Proc.* 2017;1:1–9.
24. Titanium dioxide pigments. U: *Surface coatings: Vol I-Raw materials and their usage.* Dordrecht: Springer Netherlands; 1983. p. 305–12.
25. Palamara E, Das PP, Nicolopoulos S, Tormo Cifuentes L, Kouloumpi E, Terlix A, i sur. Towards building a Cathodoluminescence (CL) database for pigments: Characterization of white pigments. *Herit Sci.* 2021;9:100.
26. Irshad MA, Nawaz R, Rehman MZU, Adrees M, Rizwan M, Ali S, i sur. Synthesis, characterization and advanced sustainable applications of titanium dioxide nanoparticles: A review. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;212:111978.

27. Blaznik U, Krušič S, Hribar M, Kušar A, Žmitek K, Pravst I. Use of food additive titanium dioxide (E171) before the introduction of regulatory restrictions due to concern for genotoxicity. *Foods*. 2021;10:1910.
28. Tobyn M, Kaye J, Melnick J, Harris D. Titanium dioxide (E171) and its role in formulation. *Eur Pharm Rev*. 2023;28:10–3.
29. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: A review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol*. 2013;10:15.
30. Musial J, Krakowiak R, Mlynarczyk DT, Goslinski T, Stanisiz BJ. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products—What do we know about their safety? *Nanomaterials*. 2020;10:1110.
31. Li L, Sun W, Yu J, Lei W, Zeng H, Shi B. Effects of titanium dioxide microparticles and nanoparticles on cytoskeletal organization, cell adhesion, migration, and proliferation in human gingival fibroblasts in the presence of lipopolysaccharide. *J Periodontal Res*. 2022;57:644–59.
32. Ziental D, Czarczynska-Goslinska B, Mlynarczyk DT, Glowacka-Sobotta A, Stanisiz B, Goslinski T, i sur. Titanium dioxide nanoparticles: Prospects and applications in medicine. *Nanomaterials*. 2020;10:387.
33. Jafari S, Mahyad B, Hashemzadeh H, Janfaza S, Gholikhani T, Tayebi L. Biomedical applications of TiO<sub>2</sub> nanostructures: Recent advances. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:3447–70.
34. Ngoc TAN, Ly TQT, Vo VQG, Nguyen NB, Nguyen QT, Doan HV, i sur. Sol-gel synthesis of Al-doped TiO<sub>2</sub> nanoparticles as UV filters with diminished photocatalytic activity for the application in sunscreen products. *J Sol-Gel Sci Technol*. 2023;108:900–11.
35. Bartoszevska M, Adamska E, Kowalska A, Grobelna B. Novelty cosmetic filters based on nanomaterials composed of titanium dioxide nanoparticles. *Molecules*. 2023;28:645.
36. Dréno B, Alexis A, Chuberre B, Marinovich M. Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:34–46.
37. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA J*. 2016;14(9)
38. European Medicines Agency. Use of titanium dioxide as excipient in human medicines: Industry feedback to QWP experts/EMA questions [Internet]. European Medicines Agency; 2021 [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/quality-guidelines>

39. Drugs.com [Internet]. Titanium dioxide: What is it and where is it used? [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/inactive/titanium-dioxide-70.html>
40. The essential role of titanium dioxide in pharmaceuticals [Internet]. TDMA [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.tdma.info/uses-of-titanium-dioxide/the-essential-role-of-titanium-dioxide-in-pharmaceuticals>
41. Teterou A, Makhatova A, Pouloupoulos SG. Photochemical mineralization of Ibuprofen medicinal product by means of UV, hydrogen peroxide, titanium dioxide and iron. *Water Sci Technol.* 2020;80:2200–5.
42. Pouloupoulos SG, Ulykbanova G, Philippopoulos CJ. Photochemical mineralization of amoxicillin medicinal product by means of UV, hydrogen peroxide, titanium dioxide and iron. *Environ Technol.* 2021;42:2941–9.
43. Çeşmeli S, Biray Avcı Ç. Application of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles in cancer therapies. *J Drug Target.* 2018;27:762–6.
44. Zuo F, Zhu Y, Wu T, Li C, Liu Y, Wu X, i sur. Titanium dioxide nanomaterials: Progress in synthesis and application in drug delivery. *Pharmaceutics.* 2024;16:1214.
45. Liu S, Chen X, Yu M, Li J, Liu J, Xie Z, i sur. Applications of titanium dioxide nanostructure in stomatology. *Molecules.* 2022;27:3881.
46. European Medicines Agency. Use of titanium dioxide as excipient in veterinary medicines: Industry feedback to QWP experts/EMA questions [Internet]. European Medicines Agency; 2021 [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/quality-guidelines>
47. Rashid MM, Forte Tavčer P, Tomšič B. Influence of titanium dioxide nanoparticles on human health and the environment. *Nanomaterials.* 2021;11:2354.
48. Baranowska-Wójcik E, Sz wajgier D, Oleszczuk P, Winiarska-Mieczan A. Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on human health—a review. *Biol Trace Elem Res.* 2020;193:118–29.
49. EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), Younes M, Aquilina G, Castle L, Engel K, Fowler P, i sur. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA J* [Internet]. 2021 [citirano 08. listopada 2024.];19(5). Dostupno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2021.6585>
50. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Scientific advice on titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>). European Commission; 2024.

51. Murugadoss S, Brassinne F, Sebaihi N, Petry J, Cokic SM, Van Landuyt KL, i sur. Agglomeration of titanium dioxide nanoparticles increases toxicological responses in vitro and in vivo. *Part Fibre Toxicol.* 2020;17:10.
52. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Review of EFSA opinion on the reproductive toxicity of titanium dioxide as a food additive. UK Food Standards Agency; 2023.
53. Baranowska-Wójcik E, Szwajgier D, Winiarska-Mieczan A. A review of research on the impact of E171/TiO<sub>2</sub> NPs on the digestive tract. *J Trace Elem Med Biol.* 2022;72:126988.
54. Barreau F, Tisseyre C, Ménard S, Ferrand A, Carriere M. Titanium dioxide particles from the diet: Involvement in the genesis of inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *Part Fibre Toxicol.* 2021;18:26.
55. Winkler HC, Notter T, Meyer U, Naegeli H. Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food. *J Nanobiotechnology.* 2018;16(1):51.
56. Rolo D, Assunção R, Ventura C, Alvito P, Gonçalves L, Martins C, i sur. Adverse outcome pathways associated with the ingestion of titanium dioxide nanoparticles—A systematic review. *Nanomaterials.* 2022;12:3275.
57. Zhang X, Song Y, Gong H, Wu C, Wang B, Chen W, i sur. Neurotoxicity of titanium dioxide nanoparticles: A comprehensive review. *Int J Nanomedicine.* 2023;18:7183–204.
58. Hou J, Wang L, Wang C, Zhang S, Liu H, Li S, i sur. Toxicity and mechanisms of action of titanium dioxide nanoparticles in living organisms. *J Environ Sci.* 2019;75:40–53.
59. Minghui F, Ran S, Yuxue J, Minjia S. Toxic effects of titanium dioxide nanoparticles on reproduction in mammals. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1183592.
60. Bischoff NS, De Kok TM, Sijm DTHM, Van Breda SG, Briedé JJ, Castenmiller JJM, i sur. Possible adverse effects of food additive E171 (titanium dioxide) related to particle specific human toxicity, including the immune system. *Int J Mol Sci.* 2020;22:207.
61. Vieira A, Vital N, Rolo D, Roque R, Gonçalves LM, Bettencourt A, i sur. Investigation of the genotoxicity of digested titanium dioxide nanomaterials in human intestinal cells. *Food Chem Toxicol.* 2022;161:112841.
62. Kirkland D, Aardema MJ, Battersby RV, Beevers C, Burnett K, Burzloff A, i sur. A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2022;136:105263.

63. Monteiro-Riviere NA, Wiench K, Landsiedel R, Schulte S, Inman AO, Riviere JE. Safety evaluation of sunscreen formulations containing titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in UVB sunburned skin: An in vitro and in vivo study. *Toxicol Sci.* 2011;123:264–80.
64. Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, i sur. Food-grade TiO<sub>2</sub> impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci Rep.* 2017;7:40373.
65. Cao Y, Chen J, Bian Q, Ning J, Yong L, Ou T, i sur. Genotoxicity evaluation of titanium dioxide nanoparticles in vivo and in vitro: A meta-analysis. *Toxics.* 2023;11:882.
66. Dedman JC, King AM, Christie-Oleza JM, Davies GL. Environmentally relevant concentrations of titanium dioxide nanoparticles pose negligible risk to marine microbes. *Environ Sci Nano.* 2021;8:1236–55.
67. Frazier EA, Patil RP, Mane CB, Sanaei D, Asiri F, Seo SS, i sur. Environmental exposure and nanotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in irrigation water with the flavonoid luteolin. *RSC Adv.* 2023;13:14110–8.
68. Bundschuh M, Zubrod JP, Kanschak M, Baudy P, Frombold B, Schulz R. Photoactive titanium dioxide nanoparticles modify heterotrophic microbial functioning. *Environ Sci Pollut Res.* 2021;28:49550–8.
69. Cervantes-Avilés P, Saber AN, Mora A, Mahlknecht J, Cuevas-Rodríguez G. Influence of wastewater type in the effects caused by titanium dioxide nanoparticles in the removal of macronutrients by activated sludge. *Environ Sci Pollut Res.* 2022;29:8746–57.
70. EFSA [Internet]. About us [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/about/about-efsa>
71. EFSA. Food additives: EFSA’s new guidance for applicants [Internet]. 2012 [citirano 14. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120718a>
72. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. About us. 2016 [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us>
73. European Commission [Internet]. About the European Commission [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: [https://commission.europa.eu/about-european-commission\\_en](https://commission.europa.eu/about-european-commission_en)
74. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia Monograph on Titanium Dioxide. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2011.

75. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [citirano 20. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=73.575>
76. 21 CFR Part 73 -- Listing of color additives exempt from certification [Internet]. [citirano 20. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-73>
77. Jovanović B. Critical review of public health regulations of titanium dioxide, a human food additive. *Integr Environ Assess Manag.* 2015;11:10–20.
78. Direktiva Vijeća od 20. veljače 1978. o otpadu iz industrije titan-dioksida.
79. Direktiva Vijeća 92/112/EEZ od 15. prosinca 1992. o postupcima usklađivanja programa za smanjenje i konačno potpuno uklanjanje onečišćenja uzrokovano otpadom iz industrije titanovog dioksida.
80. Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu.
81. Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH).
82. Uredba (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa.
83. Uredba (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o prehrambenim aditivima.
84. Direktiva 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. travnja 2009. o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima (preinačena).
85. Uredba Komisije (EU) br. 257/2010 od 25. ožujka 2010. o uspostavi programa za ponovnu procjenu odobrenih prehrambenih aditiva.
86. Uredba (EU) br. 1169/2011 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2011. o informiranju potrošača o hrani.
87. Bucher G, El Hadri H, Asensio O, Auger F, Barrero J, Rosec JP. Large-scale screening of E171 food additive (TiO<sub>2</sub>) on the French market from 2018 to 2022: Occurrence and particle size distribution in various food categories. *Food Control.* 2024;155:110102.
88. European Commission. Commission Regulation (EU) 2022/63 of 14 January 2022 amending Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 on food additives as regards titanium dioxide (E 171). *Official Journal of the European Union*; 2022.



89. Rincon AM, Smeraldi C, Roncancio Peña C, Kriz N, Ponzano S, De Vries C, i sur. Titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) – Assessment by EFSA and EMA. European Food Safety Authority and European Medicines Agency; 2021.
90. European Medicines Agency. Final feedback from the European Medicines Agency (EMA) to the EU Commission request to evaluate the impact of the removal of titanium dioxide from the list of authorised food additives on medicinal products [Internet]. European Medicines Agency; 2021 [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/quality-guidelines>
91. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. European Commission; 2018.
92. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Guideline Q3D (R2) on elemental impurities [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3d-elemental-impurities-scientific-guideline>
93. Uredba (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 30. studenoga 2009. o kozmetičkim proizvodima.
94. European Chemicals Agency (ECHA). Guide on the classification and labelling of titanium dioxide. European Chemicals Agency (ECHA); 2021.
95. European Commission. Opinion on titanium dioxide (nano form): COLIPA n° S75 [Internet]. LU: European Commission; 2013 [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/70108>
96. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on titanium dioxide (nano form) as UV-filter in sprays. European Commission; 2018.
97. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>). European Commission; 2020.
98. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Annex X: SCCS and EFSA analysis of studies on TiO<sub>2</sub> genotoxicity (Document 1 of 3). European Commission; 2024.
99. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Annex X: SCCS and EFSA analysis of studies on TiO<sub>2</sub> genotoxicity (Document 2 of 3). European Commission; 2024.

100. European Commission. PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2024/1923 od 10. srpnja 2024. o uvođenju privremene antidampinške pristojbe na uvoz TiO<sub>2</sub> podrijetlom iz Narodne Republike Kine. Official Journal of the European Union; 2024.
101. CORDIS [Internet]. A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://cordis.europa.eu/project/id/310584/results>
102. HORIZON 2020 [Internet]. Light-sensitive buildings to reduce air pollution [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/newsroom/horizon2020/items/14316/en>
103. UV filter types [Internet]. UV filter types [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.personal-care.basf.com/core-competencies/all-about-sun/sun-protection/uv-filter-types>
104. Univarsolutions [Internet]. Reformulating to replace titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) as a food additive [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.univarsolutions.com/food-ingredients-reformulating-for-food-grade-titanium-dioxide>
105. Program HF. Titanium dioxide as a color additive in foods [Internet]. 2024 [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/industry/color-additives/titanium-dioxide-color-additive-foods>
106. Japan reconfirms the safety of titanium dioxide as a food additive [Internet]. TDMA [citirano 15. listopada 2024.]. Dostupno na: <https://www.tdma.info/news/japan-reconfirms-the-safety-of-titanium-dioxide-as-a-food-additive>
107. Schoneker DR. Why would the EU want to ban titanium dioxide in pharmaceutical products? What would be the potential impact on patients? *Int J Pharm Excip.* 2023;13(4):94–8.
108. Abend A, Sperger D, Diaz DA, Guo R, Reul R, Wu SJ. Industry's perspective on challenges assessing the in vivo impact of removing titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) from drug products. *J Pharm Sci.* 2024;S0022354924003034.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je istražiti upotrebu TiO<sub>2</sub> u lijekovima i hrani te procijeniti njegovu sigurnost i potencijalne rizike za ljudsko zdravlje. Također, rad analizira regulatorne smjernice vezane uz upotrebu TiO<sub>2</sub> u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji, s posebnim naglaskom na zabranu upotrebe TiO<sub>2</sub> kao prehrambenog aditiva u Europskoj uniji.

**Materijali i metode:** U radu su korišteni relevantni znanstveni članci i regulatorne smjernice dostupne putem PubMed baze podataka i službenih web stranica EFSA-e, EMA-e i Europske komisije. Pretraživanje je fokusirano na istraživanja objavljena od 2016. godine nadalje, s naglaskom na publikacije od 2021. godine i novije.

**Rezultati:** Rezultati istraživanja pokazuju da su nanočestice TiO<sub>2</sub> povezane s genotoksičnošću, oksidativnim stresom i rizicima za ljudsko zdravlje, osobito putem oralnog unosa. Iako su regulatorne smjernice u farmaceutskom sektoru blaže u odnosu na prehrambeni, zabrana TiO<sub>2</sub> kao prehrambenog aditiva izazvala je promjene u industrijskim praksama.

**Zaključci:** Zabrana TiO<sub>2</sub> kao prehrambenog aditiva ima značajan utjecaj na prehrambenu industriju, dok farmaceutski sektor tek započinje procese evaluacije zamjene. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdili dugoročni zdravstveni učinci, posebno u kontekstu nanočestica.

**Ključne riječi:** titanijev dioksid, prehrambena industrija, farmaceutska industrija, genotoksičnost, EFSA, EMA

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Titanium Dioxide in Medicines and Food

**Objectives:** The aim of this thesis was to investigate the use of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) in medicines and food and to assess its safety and potential risks to human health. The thesis also analyzed the regulatory guidelines regarding the use of TiO<sub>2</sub> in the food and pharmaceutical industries, with a focus on the ban of TiO<sub>2</sub> as a food additive in the European Union.

**Materials and methods:** The study used relevant scientific articles and regulatory guidelines available through the PubMed database and official websites of EFSA, EMA, and the European Commission. The search focused on studies published from 2016 onwards, with an emphasis on publications from 2021.

**Results:** The results show that TiO<sub>2</sub> nanoparticles were associated with genotoxicity, oxidative stress, and health risks, particularly through oral ingestion. While regulatory guidelines in the pharmaceutical sector are less strict compared to the food sector, the ban on TiO<sub>2</sub> as a food additive has led to changes in industrial practices.

**Conclusions:** The ban on TiO<sub>2</sub> as a food additive has a significant impact on the food industry, while the pharmaceutical sector is beginning the process of evaluating alternatives. Further research is needed to confirm the long-term health effects, particularly concerning nanoparticles.

**Keywords:** titanium dioxide, food industry, pharmaceutical industry, genotoxicity, EFSA, EMA

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Anđela Škarpa

**Obrazovanje:**

- 2006. – 2014. Osnovna škola don Lovre Katića, Solin
- 2014. – 2018. III. gimnazija Split, prirodoslovno-matematička gimnazija
- 2018. – 2024. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

- 1.2.2022. – danas Povjerenik za EU projekte, Europska Alijansa za Personaliziranu Medicinu (EAPM)
- 20.2.2023. – 25.8.2023. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Grad te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko – dalmatinske županije
- 15.7.2021. – 15.2.2022. Studentski rad u proizvodnom pogonu Galenskog laboratorija Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – izvrsno, talijanski – osnovno
- Vozačka dozvola: B kategorija