

# THE PROBLEMATIC ISSUES OF TITANIUM DIOXIDE (E 171) AS A COLORANT FOR FOOD AND MEDICINAL PRODUCTS

O. Makarenko, T. Petrenko

National University of Food Technologies

## Key words:

*Food additive*  
*E 171*  
*Titanium dioxide*  
*Toxicological studies*  
*Nanoparticles*  
*Genotoxicity*  
*Medicinal products*

## Article history:

Received 10.11.2023  
Received in revised form  
23.11.2023  
Accepted 13.12.2023

## Corresponding author:

O. Makarenko

## E-mail:

makarenkobig@gmail.com

**Citation:** О. Г. Макаренко, Т. В. Петренко (2023). Проблемні питання використання діоксиду титану (Е 171) як барвника для харчових продуктів і лікарських засобів. *Наукові праці НУХТ*, 29(6), 134—145.

DOI: 10.24263/2225-2924-2023-29-6-12

## ABSTRACT

Prohibition of the use of titanium dioxide as a colorant for food and medicinal products in the European Union can provoke significant problems in the industry, especially in the field of medicinal production. The background for this ban was analyzed in article, and the toxicological characteristics of E 171 were examined. It was shown that the main reason is the possible genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles. However, this conclusion is based on doubtful results of experimental studies in which, for example, the E 171 of doubtful quality was used. That is why this ban was not supported by the Food and Drug Administration of United States of America. However, the it was shown that under certain conditions, toxic peroxide compounds can form under contact of titanium dioxide with food products. Thus, under the action of near ultraviolet radiation in a thin layer on a mixture of sunflower oil and titanium dioxide, a stable increase in the peroxide number was detected in comparison with the control samples. So, it is necessary to be careful with such technological processes that involve high temperatures, excessive humidity, sunlight, etc. In particular, it is worth to use titanium dioxide with special attentiveness in the technology of medicinal products, where it can directly contact the active pharmaceutical ingredient. However, tens of thousands of medical products contain E 171 in their composition now. The prohibition of its use can raise serious questions about a significant number of medicinal products and increase the price of those that remain on the market. This is due to additional studies on the bioavailability of medicinal products, studying their stability and making changes to the registration documents. Possible ways of solving the crisis situation are considered.

## ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ВИКОРИТАННЯ ДІОКСИДУ ТИТАНУ (Е 171) ЯК БАРВНИКА ДЛЯ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ І ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О. Г. Макаренко, Т. В. Петренко

Національний університет харчових технологій

*Заборона використання діоксиду титану як харчового барвника та барвника для лікарських засобів у Європейському Союзі може спровокувати значні проблеми в індустрії, особливо у сфері виробництва лікарських засобів.*

*У статті проаналізовано підстави для цієї заборони і токсикологічні характеристики Е 171. Показано, що основною причиною є можлива генотоксичність наночастинок діоксиду титану. Однак цей висновок базується на сумнівних результатах експериментальних досліджень, в яких використовувався, наприклад, невідомий за якістю Е 171. Саме тому ця заборона не була підтримана Управлінням з контролю за продуктами й ліками США. Авторами показано, що при певних умовах при контакті діоксиду титану з харчовими продуктами можуть утворюватися токсичні пероксидні сполуки. Так, при дії ближнього ультрафіолетового випромінювання в тонкому шарі на суміші соняшникової олії і діоксиду титану виявлялося стабільне збільшення пероксидного числа порівняно з контрольними зразками, тому технологічні процеси, в яких задіяні підвищена температура, надлишкова вологість, надлишкове сонячне освітлення тощо, потребують особливої уваги. Зокрема, йдеться про використання діоксиду титану в технології лікарських засобів, де він може безпосередньо контактувати з активним фармацевтичним інгредієнтом. Однак зараз десятки тисяч препаратів містять у своєму складі Е 171. Заборона його використання може поставити гостро питання про доступність значної кількості лікарських препаратів і здоров'я тих, що залишаться на ринку. Це пов'язано з додатковими дослідженнями на біодоступність лікарських засобів, вивченням їх стабільності та внесенням змін у реєстраційні документи. Розглянуто можливі шляхи вирішення кризової ситуації.*

**Ключові слова:** харчова добавка, Е 171, діоксид титану, токсикологічні дослідження, наночастинки, генотоксичність, лікарські препарати.

**Постановка проблеми.** Титан(IV) оксид (діоксид титану) досить давно використовується як барвник у харчовій, косметичній і фармацевтичній промисловості. У складі харчових продуктів і лікарських засобів  $\text{TiO}_2$  відомий під індексом Е 171 (ЄС) або під індексом INS 171 (США).

У 1966 р. діоксид титану був уперше схвалений Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) (Summary, 2022). Згідно з вимогами його вміст не має перевищувати 1% маси продукту. З 1969 р. ця харчова добавка почала використовуватись і в європейських країнах з певними обмеженнями щодо категорій харчових продуктів (Regulation (EC), 2008).

До безумовних переваг діоксиду титану відноситься його відбілюючий ефект, що виникає завдяки розсіюванню світла на його частинках. Цей ефект забезпечується високим значенням коефіцієнта заломлення світла (перевищує показник алмазу) та розміром і формою його частинок, що й спонукає його основне використання як харчового барвника. Також  $\text{TiO}_2$  відзначається підвищеною термо- та світлостійкістю.

Оскільки до складу діоксиду титану входять наночастинки, він підпадає під дію застосування настанови Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) з нанотехнологій як «матеріал, який не розроблений як наноматеріал, але містить частку частинок, менше 50% у розподілі кількості за розміром, з одним або декількома зовнішніми розмірами у діапазоні 1—100 нм» (Hardy та ін., 2018). З 2022 р. Е 171 заборонено в Європейському Союзі через потенційну генотоксичність наночастинок, а Франція ввела цю заборону ще з 2019 року.

З огляду на велику кількість харчових продуктів і лікарських засобів, які використовують діоксид титану як барвник, його заборона може призвести до цілої низки проблем для виробників, особливо у фармацевтичній галузі.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Діоксид титану існує в трьох основних поліморфних модифікаціях: анатаз, рутил і брукіт (Mironyuk, Soltys, Tarchuk, & Savka, 2020). У 2006 р. Європейський Союз для використання в харчових продуктах на додаток до колишньої дозволеної форми анатазу дозволив кристалічну структуру рутилу. Брукіт промислово майже не виробляється і в природі зустрічається рідко. Е 171 як харчова добавка складається приблизно на 40% з нанорозмірних частинок менших 100 нм і на 60% з мікророзмірних частинок більших 100 нм (Blaznik та ін., 2021).

У травні 2021 р. EFSA на запит Європейської комісії оновило оцінку безпеки харчової добавки діоксид титану (Younes та ін., 2021) та прийшло до висновку, що вони більше не вважають діоксид титану безпечним для використання як харчової добавки з пропозицією заборонити його використання в харчових продуктах.

У травні 2021 р. після отриманих висновків Європейська комісія звернулася до Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) з проханням надати аналіз з метою визначення технічного призначення діоксиду титану в лікарських засобах; доцільність альтернатив для його заміни без негативного впливу на якість, безпеку та ефективність лікарських засобів; за необхідності міркування, які необхідно взяти до уваги для визначення перехідного періоду щодо поступового виведення цієї допоміжної речовини зі складу лікарських засобів (Final feedback, 2021).

Європейський суд загальної юрисдикції (General Court) 23 листопада 2022 р. скасовує Делегований регламент Європейської комісії від 2019 р. в частині, що стосується узгодженої класифікації та маркування діоксиду титану як канцерогенної речовини при вдиханні в певних формах порошку. Судді в Люксембурзі оголосили, що у випадку Е 171 вимога формувати класифікацію канцерогенної речовини на надійних і прийнятних дослідженнях не була дотримана Е 171 (Judgment of the General Court, 2022).

**Метою статті** є аналіз безпекових проблем, пов'язаних з використанням Е 171 як харчової добавки та допоміжної речовини при виробництві лікарських засобів і можливих шляхів їх вирішення.

**Матеріали і методи.** Інформаційною основою слугували матеріали фахових та офіційних видань. Для вивчення моделі використовувалась дія ближнього ультрафіолетового випромінювання, яке є частиною сонячного денного випромінювання, що генерувалось флуоресцентною лампою ближнього ультрафіолетового випромінювання зі спектральним діапазоном 320—400 нм і максимальним випромінюванням енергії при 350—370 нм. В експериментах використовувався діоксид титану класифікації як харчова добавка та олія соняшникова рафінована марки «Олейна традиційна» 2023 р. виготовлення. Зразки піддавались дії світла, що забезпечує інтегровану енергію ближнього ультрафіолетового проміння не менше ніж 200 Вт год/м<sup>2</sup>. Визначення пероксидного числа проводили за ДСТУ 4570:2006 Жири рослинні та олії. Метод визначення пероксидного числа.

На прикладі моделі суміш рослинної соняшникової олії і діоксиду титану автори мали також на меті показати потенційну небезпеку утворення пероксидних сполук при дії на модельну суміш екстремальних умов навколишнього середовища.

Викладення основних результатів дослідження. Згідно із Санітарними правилами і нормами застосування харчових добавок діоксид титану може використовуватись за технологічної необхідності в необхідних кількостях (Про затвердження Санітарних правил і норм, 1996). Харчові барвники групи II, включаючи діоксид титану, дозволені для більшості таких харчових категорій, як молочні продукти й аналоги (ароматизовані кисломолочні продукти та деякі вершки), сир і сирні продукти, кондитерські вироби, приправи та прянощі (Commission Regulation (EU), 2011). У продуктах харчування харчова добавка E 171 використовується не тільки як харчовий пігмент, вона може додаватися для відбілювання, посилення кольору й текстури продуктів. Використання TiO<sub>2</sub> до 2014 р. в 62 провідних економіках світу постійно зростало, входячи до складу понад 3500 харчових продуктів. Якщо E 171 міститься лише в 1,3% нових продуктів, однак він входить до складу 51% жувальних гумок, 25% стіків, рідин і спреїв, 21% змішаного асортименту, 10% пастилок, желе і жувальних виробів і 10% льодяників. Жувальні гумки та кондитерські вироби, включаючи пастилки, гумки та желе, є найбільшими категоріями харчових продуктів, як за кількістю продуктів, що містять TiO<sub>2</sub>, так і за кількістю нових продуктів, доступних на ринку, і складають першу категорію важливості. Торти й тістечка входять до другої категорії важливості (Ropers, Terrisse, Mercier-Bonin, & Humbert, 2017).

EFSA наводить такі дані споживання E 171 у складі харчових продуктів при використанні як харчової добавки для шести груп населення (табл. 1) (Aguilar та ін., 2016):

*Таблиця 1. Сумарне споживання E 171 у складі харчових продуктів з використанням сценарію оцінки максимального рівня впливу та уточнених сценаріїв впливу в шести групах населення (мін.—макс. в опитуваннях в мг/кг маси тіла на день)*

|  | Немовлята              | Малюки          | Діти        | Підлітки      | Дорослі       | Люди похилого віку |
|--|------------------------|-----------------|-------------|---------------|---------------|--------------------|
|  | (12 тижнів—11 місяців) | (12—35 місяців) | (3—9 років) | (10—17 років) | (18—64 років) | (> 65 років)       |

*Продовження таблиці 1*

| Сценарій оцінки максимального рівня споживання |         |          |          |          |          |          |
|------------------------------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Середнє                                        | 0,4—1,9 | 1,2—9,2  | 1,8—10,4 | 0,8—6,7  | 0,6—6,8  | 0,4—4,5  |
| 95-й перцентиль                                | 1,4—9,6 | 4,0—19,3 | 4,9—32,4 | 3,1—23,5 | 2,2—15,0 | 1,2—10,7 |
| Уточнений розрахунковий сценарій споживання    |         |          |          |          |          |          |
| Лояльний до бренду сценарій                    |         |          |          |          |          |          |
| Середнє                                        | 0,4—1,8 | 1,1—7,6  | 1,5—8,8  | 0,7—5,9  | 0,5—5,7  | 0,4—3,9  |
| 95-й перцентиль                                | 1,2—9,2 | 3,6—14,7 | 4,1—30,2 | 2,5—21,2 | 1,9—13,6 | 1,1—9,2  |
| Сценарій, не лояльний до бренду                |         |          |          |          |          |          |
| Середнє                                        | 0,2—0,8 | 0,6—4,6  | 0,9—5,5  | 0,4—4,1  | 0,3—4,0  | 0,2—2,8  |
| 95-й перцентиль                                | 0,7—3,9 | 2,0—6,8  | 2,4—14,8 | 1,3—10,8 | 1,1—9,7  | 0,5—7,0  |

Як видно з наведених даних, високий рівень споживання спостерігається у всіх групах населення від 3-місячних немовлят до людей похилого віку. Кількість  $\text{TiO}_2$ , що споживається в США щодня, оцінюється приблизно в 0,2—0,7 мг  $\text{TiO}_2$  на кг маси тіла на добу (мг/кг маси тіла/добу), тоді як населення Великої Британії та Німеччини споживає близько 1 мг  $\text{TiO}_2$ /кг. м.т./добу. Оцінка середнього тривалого впливу діоксиду титану коливається від 0,5 (верхня межа 1,1 мг/кг маси тіла/добу) для літніх людей до 1,4 мг/кг маси тіла/добу (верхня межа 3,2 мг/добу). На додаток до харчових продуктів, лікарські засоби можуть містити  $\text{TiO}_2$  до 3,6 мг/г, що призводить до більш високого загального добового споживання  $\text{TiO}_2$  (Ropers, Terrisse, Mercier-Bonin, & Humbert, 2017). З огляду на ці дані та значний асортимент харчових продуктів, які містять в своєму складі Е 171, питання його безпеки є досить важливими.

Відомо, що  $\text{TiO}_2$  є малотоксичною речовиною. Згідно з оцінкою Об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок (JECFA), при оральному введенні його щурам  $\text{LD}_{50}$  складав більше 12000 мг/кг маси тіла. Діоксид титану є дуже важкорозчинною сполукою. Дослідження на кількох видах ссавців, включаючи людину, не показують ані значного поглинання, ані накопичення в тканинах після прийому діоксиду титану. Експерти після проведення досліджень дійшли висновку, що встановлення прийнятної добової норми для людини є зайвим (Toxicological evaluation, 2023). Сучасні дослідження показали, що введення через зонд Е 171 у дозах до 1000 мг/кг маси тіла на добу для щурів протягом 90 днів не спричинили жодних негативних наслідків для клінічного вигляду, виживання, маси тіла, споживання корму, гематології, клінічної хімії, аналізу сечі, ваги органів або грубої і мікроскопічної патології (Younes та ін., 2021). Частинки  $\text{TiO}_2$  вважалися нетоксичними мінеральними частинками і вони навіть використовувалися як «пилловий негативний контроль» у багатьох токсикологічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* протягом багатьох років.

Однак натепер цей висновок може бути застарілим, оскільки він не враховував наявність досить значної фракції наночастинок, про що вже було зазначено вище (Blaznik та ін., 2021). Деякі дані сучасних досліджень свідчать про те, що наночастинок  $\text{TiO}_2$  можуть бути потенційно токсичними. Так, наприклад, частинки  $\text{TiO}_2$  з трьома різними розмірами — 25, 80 і 155 нм відповідно, вводили через зонд з одноразовою дозою 5000 мг  $\text{TiO}_2$  на кг маси тіла мишам за допомогою перорального зонду. Через 2 тижні у піддослідних тварин не було виявлено явної гострої токсичності. Однак у самок мишей, які зазнали впливу наночастинок діоксиду титану, виявилась гепатотоксичність. Крім того, у цих групах також спостерігалася нефротоксичність. Ці зміни не спостерігалися у мишей, які отримували частинки  $\text{TiO}_2$  розміром 155 нм (Aguilar та ін., 2016).

Було виявлено, що наночастинок  $\text{TiO}_2$  в культурі клітин викликають більш високу цитотоксичність, ніж просто дрібні частинки. Завдяки своєму дуже малому розміру наночастинок можуть проникати в основні біологічні структури, що, у свою чергу, може порушити їхню нормальну функцію. У щурів після тривалого впливу високих концентрацій наночастинок  $\text{TiO}_2$  були виявлені злоякісні пухлини легенів (Liu, Lin, & Zhao, 2013).

Поглинання частинок  $\text{TiO}_2$  різного розміру (148, 36, 28 нм) на клітинах *бuccального епітелію слизової оболонки* свиней показало, що всі досліджувані частинки проникають через шар слизової оболонки та потрапляють в епітелій порожнини рота. Глибина проникнення змінювалася залежно від розміру частинок, менші частинки проникали глибше (Blaznik та ін., 2021).

Дослідження наночастинок E 171 підтвердили, що вони можуть викликати пошкодження ДНК і хромосом (Younes та ін., 2021). Однак неможливо було встановити чітку кореляцію в цих дослідженнях між фізико-хімічними властивостями наночастинок  $\text{TiO}_2$ , такими як кристалічна форма, розмір складових частинок, станом агломерації та результатами аналізів генотоксичності *in vitro* або *in vivo*. Однак було висловлено занепокоєння з приводу можливої генотоксичності діоксиду титану. На основі звіту EFSA і були сформовані пропозиції Європейській комісії про заборону використання E 171.

Згідно зі специфікацією на харчову добавку діоксид титану FAO JECFA Monographs 13 (2012) (Combined Compendium, 2012) як шкідливі домішки контролюють вміст Стибію, Арсену, Кадмію, Плюмбуму і Меркурію. Також наведені обмежувальні тести на вміст алюміній оксиду та силіцій(IV) оксиду. Однак відсутня будь-яка інформація про контроль розподілу частинок  $\text{TiO}_2$ , зокрема обмежувальні тести на вміст наночастинок. Це вже зараз може складати проблему зважаючи на те, що норми діоксиду титану переглядалися ще в 2012 році.

У США декілька штатів ініціювали заборону використання діоксиду титану (Filing of Color Additive, 2023), однак, як повідомляє сайт Асоціації виробників діоксиду титану (TDMA), FDA продовжує вважати безпечним використання  $\text{TiO}_2$  як барвника в харчових продуктах (US FDA, 2023). Повна відповідь FDA така: «FDA переглянув висновки EFSA 2021 року щодо діоксиду титану. FDA зазначає, що висновок EFSA 2021 року продовжує підтверджувати відсутність загальної токсичності й токсичності для органів, а також відсутність впливу на репродуктивну токсичність і токсичність для розвитку. У своєму висновку 2021 року EFSA зазначила, що не може виключити генотоксичність, і включила тести на

генотоксичність наноматеріалів з діоксиду титану. Деякі тести на генотоксичність включали досліджувані матеріали, які не є репрезентативними для барвника, а деякі тести включали шляхи введення, які не стосувалися впливу їжі людини. Наявні дослідження безпеки не демонструють проблем безпеки, пов'язаних з використанням діоксиду титану як барвника. FDA продовжує дозволяти безпечне використання діоксиду титану як барвника в харчових продуктах, як правило, відповідно до специфікацій та умов, у тому числі кількість діоксиду титану не має перевищувати 1% від ваги харчових продуктів, визначених у правилах FDA на 21 CFR 73,575».

Аналогічної думки дотримується Управління охорони здоров'я Канади з питань харчування, у звіті якого було зазначено: «Підсумовуючи, несприятливі ефекти, пов'язані з пероральним впливом  $\text{TiO}_2$ , в основному випливають із нестандартних досліджень, у яких вводили стабільні гомогенізовані суспензії диспергованих ультразвуком частинок. Хоча ці етапи інтенсивної підготовки зразків є необхідними та доцільними для характеристики частинок та ідентифікації небезпеки для нанорозмірних матеріалів загалом, на думку Управління охорони здоров'я Канади з питань харчування, вони не повністю відображають вплив  $\text{TiO}_2$  як складової харчових продуктів. Загалом, Управління з питань харчових продуктів Міністерства охорони здоров'я Канади не виявило жодних серйозних проблем для здоров'я щодо використання  $\text{TiO}_2$  як харчової добавки» (State of the Science of Titanium Dioxide, 2022).

На нашу думку, аналіз результатів дослідження токсичності наночастинок діоксиду титану дійсно може містити певні проблеми, зокрема і при застосування як допоміжної речовини в складі лікарських препаратів. Зазначимо, що:

- 1) діоксид титану є оксидом перехідного металу і може володіти каталітичними властивостями;
- 2) титан(IV) здатний утворювати пероксидні сполуки та комплекси з перексидом, що за певних умов може призводити до окиснення органічних сполук, які контактують в реакційній суміші (Takahara та ін., 2005; Rochetto, & Edson, 2015);
- 3) хоча нанорозмірний  $\text{TiO}_2$  не поглинає видиме світло, він сильно поглинає ультрафіолетове випромінювання, що призводить до утворення гідроксильних радикалів (Tony, & Egerton, 2019), а радикали ОН реагують з багатьма органічними молекулами. Тому вплив сонячного або штучного світла може призвести до швидкого розкладання адсорбованого лікарського засобу (Templeton та ін., 2006);
- 4) обробка ультразвуком діоксиду титану у присутності води, на нашу думку, може призводити до утворення активних комплексів, уведення яких у живий організм і може провокувати небажані наслідки, наприклад, руйнування ДНК і викликати токсичність.

Для перевірки можливого утворення токсичних перексидних речовин при контакті харчового продукту з діоксидом титану використовувалась суміш Е 171 із соняшниковою олією й ближнім ультрафіолетовим опроміненням, яке є складовим компонентом звичайного сонячного випромінювання. Під ультрафіолетову лампу зі спектральним діапазоном випромінювання 320–400 нм у світлозахисному боксі вміщували п'ятнадцять зразків — три серії по п'ять зразків. Перша серія зразків «темний контроль»: у кварцову кювету вміщували рослинну олію

товщиною шару 10 мм та закривали навколо кювети алюмінієвою фольгою. Друга серія зразків: в кварцову кювету вміщували рослинну олію товщиною шару 10 мм. Третя серія зразків: у кварцову кювету вміщували діоксид титану товщиною шару близько 0,2 мм та рослинну олію товщиною шару 10 мм. Загальний час експозиції складав 5 годин. Початкове значення пероксидного числа складало 1,2 ммоль  $\frac{1}{2}$  О/кг. Вимірювання в зразках проводили через кожну годину. Зразок із діоксидом титану попередньо фільтрували. Отримані результати надані в табл. 2.

Таблиця 2. Визначення пероксидного числа у рафінованій олії при дії ультрафіолетового випромінювання

| Тип зразка соняшникової олії | Пероксидне число, ммоль $\frac{1}{2}$ О/кг |          |          |          |         |
|------------------------------|--------------------------------------------|----------|----------|----------|---------|
|                              | 1 година                                   | 2 години | 3 години | 4 години | 5 годин |
| «Темний» контроль            | 1,2                                        | 1,2      | 1,2      | 1,3      | 1,3     |
| Без TiO <sub>2</sub>         | 1,4                                        | 1,6      | 1,9      | 2,3      | 2,4     |
| З TiO <sub>2</sub>           | 1,7                                        | 2,6      | 3,1      | 3,8      | 4,8     |

Як видно з отриманих результатів, пероксидне число в соняшниковій олії при дії ультрафіолетового випромінювання повільно зростає із тенденцією до стабілізації, що можна пояснити антиоксидантною дією вітаміну Е. У випадку суміші олії із діоксидом титану спостерігається стійка тенденція до зростання пероксидного числа. Ймовірно, ця тенденція буде ще вищою при вичерпанні антиоксидантної дії вітаміну Е. Отже, використання діоксиду титану при виробництві, наприклад, фальсифікованого згущеного молока, може складати небезпеку, особливо з огляду на кінцевих споживачів, які можуть бути дітьми або людьми похилого віку.

Після заборони Е 171 для використання в харчових продуктах ЄС запропонував трирічний період часу, протягом якого ЕМА разом із фармацевтичною промисловістю може оцінити доцільність використання різних альтернатив TiO<sub>2</sub> і те, як потенційна заборона TiO<sub>2</sub> може вплинути на фармацевтичні продукти і на пацієнтів. Тож уже в 2025 р. діоксид титану може бути заборонено в ЄС як допоміжну речовину в складі лікарських препаратів (Schoneker, 2023). Основне використання в технології як барвника — це таблетовані лікарські форми (69,75%) та капсули (24,47%) (Use of Titanium Dioxide, 2021). Фактично на сьогодні не існує реальної альтернативи використанню діоксиду титану, особливо при захисті лікарського препарату від дії світла (Schoneker, 2022). Станом на 2023 р. на ринку ЄС існує понад 91000 схвалених лікарських засобів для лікування людей і приблизно 800 ветеринарних препаратів, що містять TiO<sub>2</sub>, склад яких потрібно буде змінити, якщо діоксид титану буде заборонено у складі лікарських засобів (Blundell та ін., 2022). Однак така заміна однозначно може призвести до дефіциту значної кількості ліків. Оскільки будь-яка зміна складу лікарського засобу призведе за собою лавину нових досліджень, які стосуватимуться якості й безпечності лікарських засобів і включатимуть дослідження сумісності компонентів, стабільності та фотостабільності лікарських форм, можливі дослідження біоеквівалентності і добре, якщо лише щодо проведення порівняльних тестів на профіль розчинення. Потрібно провести валідацію технологічного процесу, розглянути пи-

тання доцільності ревалідації аналітичних методик тощо. Заміна E 171 на альтернативну допоміжну речовину може призвести до утворення нових домішок, після цього почнеться процедура виділення таких речовин і вивчення їх безпечності, які включають також і вивчення токсичності. Це ще й здорожчання лікарських засобів. Зазначимо, що за час існування діоксиду титану як фармацевтичного ексципієнту, фактично жодна побічна дія лікарського засобу не була пов'язана безпосередньо з  $\text{TiO}_2$ , тому потенційна його заборона може призвести до значних проблем, включаючи питання доступності ліків та вчасно наданої медичної допомоги. Для значної кількості препаратів, які давно присутні на ринку, особливо генериків, просто буде не вигідно проводити нові процедури, а це означає, що вони можуть бути зняті з продажу і вилучені. Певна кількість невеликих фармацевтичних компаній можуть взагалі зникнути, чим порушиться конкурентне середовище. Розробка складу, що не містить  $\text{TiO}_2$ , і підготовка наступного подання змін до регуляторних органів потребують значних витрат, оцінка яких становить від 90000 до 500000 євро на продукт. Ці витрати включають дослідження зміни складу, виробничі цикли, дослідження стабільності, оновлення реєстраційного досьє на препарат тощо. Незважаючи на те, що від компанії до компанії існують відмінності, загальна оціночна вартість фармацевтичної промисловості на перегляд всіх цих лікарських засобів становить близько 32 млрд євро (34 млрд дол. США) (Schoneker, 2023). Також логічним є запитання: а хто буде проводити експертизу цих усіх тисяч лікарських засобів після заміни допоміжної речовини? Питань виникає більше, ніж є наявних відповідей. Пораховано, наприклад, що, виходячи із кількісного вмісту діоксиду титану в лікарському засобі, людині потрібно буде приймати 681 таблетку кожні 6 год щодня протягом 8,5 року, перш ніж досягти вказаної EFSA генотоксичної дози, яка викликає занепокоєння (Schoneker, 2022).

Будь-які зміни займуть час, оскільки для розробки нового складу та отримання необхідних нових даних знадобиться приблизно 5 років. У документації на лікарський засіб у розділі «Нова допоміжна речовина» регуляторні органи вимагатимуть повної інформації про виробництво, характеристику та засоби контролю з перехресними посиланнями на підтверджуючі дані щодо безпеки.

Авторами (Radtke, Wiedey, & Kleinebudde, 2021) розглянуті альтернативи E 171. Однак їх висновок звучить невтішно — жоден з альтернативних пігментів не продемонстрував ефективності, порівнянної з  $\text{TiO}_2$ . Це досить складне завдання. Непрозорість матеріалу може бути досягнута використанням відповідного барвника зі спектром поглинання, подібним до спектра поглинання препарату або використанням відбиваючого пігменту, такого як діоксид титану (Ahmad, Ahmed, Anwar, Sheraz, & Sikorski, 2016). З нормативної точки зору карбонат кальцію ( $\text{CaCO}_3$ ) можна розглядати як найкращу альтернативу  $\text{TiO}_2$ . Цей пігмент є єдиним білим барвником, схваленим як лікарський барвник у ЄС. Інші сполуки також знаходяться на стадії оцінки, наприклад, карбонат магнію. Однак для виробників рецептур, які шукають ефективну стратегію зниження ризику, карбонат кальцію є першим вибором завдяки його поточному статусу схвалення в ЄС. Проте було виявлено низку недоліків цих альтернатив, наприклад, неможливість отримати достатньо тонкі плівки, проблеми з ланцюгом поставок, проблеми з безпечніс-

тю — наявність домішок важких металів тощо. Дані, доступні у відкритому доступі, свідчать про те, що багато виробників допоміжних речовин працюють над розробкою формул без  $\text{TiO}_2$ . Може виникнути парадоксальна ситуація, коли E 171 буде заборонена для використання лише в ЄС, тоді як у всьому іншому світі буде використовуватись.  $\text{TiO}_2$  можна замінити іншими пігментами, такими як ферум оксиди. Однак це призведе до іншого кольору та потребує розробки рецептури, а також може вплинути на інші фактори, такі як прийнятність препарату пацієнтами. Альтернативні барвники повинні бути або вже включені, або додані до списку дозволених харчових добавок у Регламенті 1333/2008 (Final feedback, 2021).

## **Висновки**

Заборона використання E 171 як барвника харчових продуктів в ЄС наразі є сумнівним рішенням, яке базується на не повністю валідних даних щодо можливої генотоксичності наночастинок  $\text{TiO}_2$ . Це рішення не підтримане регуляторними органами США та Канади. Однак авторами показано, що за певних умов комбінація діоксиду титану з харчовим продуктом або лікарським засобом може спровокувати процеси окиснювальної деструкції, що варто врахувати в технологічних процесах. Заміна діоксиду титану на інші барвники у складі лікарських засобів може спричинити значні проблеми у фармацевтичній індустрії, вимагатиме великих фінансових і людських ресурсів та може спровокувати зникнення з продажу доступних генеричних лікарських засобів.

## **Література**

- Ahmad, I., Ahmed, S., Anwar, Z., Sheraz, M. A., & Sikorski, M. (2016). Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products. *International Journal of Photoenergy*, 2016, Article ID 8135608, 19. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8135608>.
- Aguilar, F., Crebelli, R., Domenico, A. D., Dusemund, B., Frutos, M. J., Galtier, P., ..., Younes, M. (2016). Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA Journal*, 14(9), 4545, 83. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4545.
- Blaznik, U., Krušić, S., Hribar, M., Kušar, A., Žmitek, K., & Pravst, I. (2021). Use of Food Additive Titanium Dioxide (E171) before the Introduction of Regulatory Restrictions Due to Concern for Genotoxicity. *Foods*, 10(8), 1910. doi: 10.3390/foods10081910.
- Blundell, R., Butterworth, P., Charlier, A., Daurio, D., Degenhardt, M., Harris D., ..., Wiedey, R. (2022). The Role of Titanium Dioxide (E171) and the Requirements for Replacement Materials in Oral Solid Dosage Forms: An IQ Consortium Working Group Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(1), 2943—2954. doi:10.1016/j.xphs.2022.08.011.
- Combined Compendium of Food Additive Specifications. Titanium Dioxide. Prepared at the 76th JECFA (2012) and published in FAO JECFA Monographs 13 (2012). *Food and Agriculture Organization (FAO)*. Взято з (листопад 2023): [https://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/jecfa\\_additives/docs/monograph13/additive-466-m13.pdf](https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/monograph13/additive-466-m13.pdf).
- Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives Text with EEA relevance. *An official website of the European Union*. Взято з (листопад 2023): <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2011/1129/oj>.
- Filing of Color Additive Petition From Environmental Defense Fund, et al.; Request To Revoke Color Additive Listing for Use of Titanium Dioxide in Food. 88(85), 27818—27819. (2023). *Federal Register*. Взято з: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2023-05-03/pdf/2023-09366.pdf>.

Final feedback from European Medicine 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. EMA/504010/2021/. (2021). *European Medicine Agency. Science Medicines Health*. Взято з: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-feedback-european-medicine-agency-ema-eu-commission-request-evaluate-impact-removal-titanium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-feedback-european-medicine-agency-ema-eu-commission-request-evaluate-impact-removal-titanium_en.pdf).

Hardy, A., Benford, D., Halldorsson, T., Jeger, M. J., Knutsen, H. K., More, S., ..., Mortensen A. (2018). Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health. *EFSA Journal*, 16(7), 5327, 95. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5327.

Judgment of the General Court in Joined Cases T-279/20, T-288/20 and T-283/20. Press Release № 190/22. Luxembourg, 23 November 2022. *Court of Justice of the European Union*. Взято з (листопад 2023): <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2022-11/cp220190en.pdf>.

Liu, K., Lin, X., & Zhao, J. (2013). Toxic effects of the interaction of titanium dioxide nanoparticles with chemicals or physical factors. *International Journal of Nanomedicine*, 8(1), 2509—2520. doi:10.2147/IJN.S46919.

Mironyuk, I. F., Soltys, L. M., Tatarchuk T. R., & Savka K. O. (2020). Methods of Titanium Dioxide Synthesis (Review). *Physics and Chemistry of Solid State*, 21(3), 462—477. doi: 10.15330/pcss.21.3.462—477.

Radtke, J., Wiedey, R., & Kleinebudde, P. (2021). Alternatives to titanium dioxide in tablet coating. *Pharmaceutical Development and Technology*, 26(9), 989—999. doi: 10.1080/10837450.2021.1968900.

Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. *Official Journal*. Взято з (листопад 2023): <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20231005>.

Rochetto, U. L., & Edson, T. (2015). Degradation of volatile organic compounds in the gas phase by heterogeneous photocatalysis with titanium dioxide/ultraviolet light. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 65(7), 810—817. Взято з: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/10962247.2015.1020117?needAccess=true>.

Ropers, M.-H., Terrisse, H., Mercier-Bonin, M., & Humbert, B. (2017). Titanium Dioxide as Food Additive. In M. Janus (Ed.), *Titanium Dioxide as Food Additive*. Взято з (листопад 2023): <https://doi.org/10.5772/intechopen.68883>.

Schoneker, D. R. (2023). How Banning TiO<sub>2</sub> Might Impact Pharma. In C. Spivey (Ed.), *Pharmaceutical Technology. Quality and Regulatory Sourcebook March 2023*. Взято з: <file:///C:/Users/Acer/Downloads/pharmaceutical-technology-march-2023.pdf>.

Schoneker, D. R. (2022). Why would the EU want to ban titanium dioxide in pharmaceutical products? What would be the potential impact on patients? *J. Excipients and Food Chem.*, 13(4), 94—98. Взято з: <file:///C:/Users/Acer/Downloads/66279-why-would-the-eu-want-to-ban-titanium-dioxide-in-pharmaceutical-products-what-would-be-the-potential-impact-on-patients.pdf>.

State of the Science of Titanium Dioxide (TiO<sub>2</sub>) as a Food Additive. (2022). *Food Directorate. Health Canada*. Взято з: [https://publications.gc.ca/collections/collection\\_2022/sc-hc/H164-341-2022-eng.pdf](https://publications.gc.ca/collections/collection_2022/sc-hc/H164-341-2022-eng.pdf).

Summary of Color Additives for Use in the United States in Foods, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices. (2022). *United States Food and Drug Administration*. Взято з (листопад 2023): <https://www.fda.gov/industry/color-additive-inventories/summary-color-additives-use-united-states-foods-drugs-cosmetics-and-medical-devices>.

Takahara, Y. K., Hanada, Y., Ohno, T., Ushiroda, S., Ikeda, S., & Matsumura, M. (2005). Photo-oxidation of organic compounds in a solution containing hydrogen peroxide and TiO<sub>2</sub> particles under visible light. *Journal of Applied Electrochemistry*, 35, 793—797. Взято з: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10800-005-1395-3>.

Templeton, A. C., Bowen, W. E., Klein, L. J., Harmon, P. A., Lu, Y., & Reed R. A. (2006). Unexpected photochemistry in pharmaceutical products: a review on the role of diluents, excipients, and product components in promoting pharmaceutical photochemistry. In J. T. Piechocki, K. Thoma (Eds.),

*Pharmaceutical photostability and stabilization technology* (1<sup>st</sup> Edition). (pp. 247—276). New York London: Informa Healthcare. doi: <https://doi.org/10.1201/9781420014136>.

Tony, J., & Egerton, T. A. (2019). Titanium Compounds, Inorganic. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. doi: <https://doi.org/10.1002/0471238961.0914151805070518.a01.pub3>.

Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agents and certain other substances. Titanium Dioxide. FAO Nutrition Meetings Report Series No. 46A WHO/FOOD ADD/70.36. *International programme on chemical safety. World health organization*. Взято з (листопад 2023): <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46aje19.htm>.

Use of Titanium Dioxide as excipient in human medicines. Feedback submitted to EMA on 2 July 2021. *INDUSTRY FEEDBACK TO QWP EXPERTS/EMA QUESTIONS*. Взято з (листопад 2023): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/annex-i-use-titanium-dioxide-exci-pient-human-medicines-industry-feedback-qwp-experts/ema-questions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/annex-i-use-titanium-dioxide-exci-pient-human-medicines-industry-feedback-qwp-experts/ema-questions_en.pdf).

US FDA confirms the safety of titanium dioxide as a food additive. (2023). *Titanium Dioxide Manufacturers Association (TDMA)*. Взято з (листопад 2023): <https://www.tdma.info/news/us-fda-confirms-the-safety-of-titanium-dioxide-as-a-food-additive/>.

Younes, M., Aquilina, G., Castle, L., Engel, K-H., Fowler, P., Frutos Fernandez, MJ., ..., Wright, M. (2021). Scientific Opinion on the safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA Journal*, 19(5), 6585, 130. doi: 10.2903/j.efsa.2021.6585.