

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE COLORANTE AMARILLO FD&C No. 5 (TARTRAZINA) EN
PRODUCTOS FARMACEÚTICOS A BASE DE HIERRO Y COMPLEJO B EN FORMA
FARMACEÚTICA DE COMPRIMIDO y JARABE DISTRIBUIDOS EN GUATEMALA.

Oscar Estuardo González González

Químico Farmacéutico

Guatemala, Julio 2015

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE COLORANTE AMARILLO FD&C No. 5 (TARTRAZINA) EN
PRODUCTOS FARMACEÚTICOS A BASE DE HIERRO Y COMPLEJO B EN FORMA
FARMACEÚTICA DE COMPRIMIDO y JARABE DISTRIBUIDOS EN GUATEMALA.

Informe de Tesis

Presentado por:

Oscar Estuardo González González

Para optar al título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, Julio 2015

Junta Directiva

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
Licda. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza, M.A	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Br. Michael Javier Mo Leal	Vocal IV
Br. Blanqui Eunice Flores de León	Vocal V

ACTO QUE DEDICO:

A DIOS: Toda la Gloria y Honra por darme la vida, sabiduría, salud, perseverancia y paciencia para terminar con éxito mi carrera.

A MI PADRE: Oscar Efraín González Mejía por sus sabios consejos y el apoyo incondicional.

A MI FAMILIA: Por su interés y apoyo moral.

A MIS CATEDRÁTICOS: Por sus enseñanzas y experiencia en formarme como profesional, a cada uno de ustedes dedico esta tesis. Y a la Universidad de San Carlos de Guatemala.

AGRADECIMIENTOS:

A LA FACULTAD: De Ciencias Químicas y Farmacia por ser el centro de enseñanza para desarrollarme como persona y como profesional

A MI ASESOR: Lic. Francisco Estuardo Serrano Vives, por su amistad y asesoría en la presente tesis.

A MI REVISOR: Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi, por el apoyo en la revisión de esta tesis.

A LOS DEPARTAMENTOS: De Análisis Aplicado y Química Medicinal de la Escuela de Química Farmacéutica por proveerme cristalería, Equipos y reactivos para la realización de esta tesis.

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Antecedentes.....	5
Justificación.....	18
Objetivos.....	19
Hipótesis.....	20
Materiales y métodos.....	21
Resultados.....	26
Discusión.....	30
Conclusiones.....	32
Recomendaciones.....	33
Referencias.....	34
Anexo.....	38

1. Resumen

Los agentes colorantes son compuestos utilizados en farmacia con el único objeto de impartir color, pueden ser clasificados como colorantes naturales y colorantes sintéticos. En años recientes se ha renovado el interés en colorantes naturales por limitaciones en el uso de algunos colorantes sintéticos en alimentos, medicamentos y en productos cosméticos debido a su toxicidad. La cantidad de colorante presente en cualquier preparación farmacéutica debe ser lo suficientemente alta como para otorgar el color que se desea y lo suficientemente baja como para evitar reacciones tóxicas.

En Guatemala la Comisión Guatemalteca de Normas –COGUANOR– establece mediante la normativa NGO 34 192 que los colorantes artificiales permitidos para el consumo humano no debe exceder de 200 mg/kg en alimentos, pero no establece el contenido de Tartrazina en productos farmacéuticos, mientras que el ente Administrador de Drogas y Alimentos –FDA por sus siglas en inglés– establece el límite permitido en comprimidos de 500 mg y Jarabe de 15 ppm, (15 mg/L).

Por esta razón se hizo una determinación de partes por millón (ppm) del colorante Tartrazina en formas farmacéuticas de comprimidos y Jarabes a base de Hierro y complejo B, más populares y de bajo costo distribuidos por laboratorios nacionales e internacionales en Guatemala. Usando como método analítico, la espectrofotometría Uv-Visible, se prepararon 5 soluciones patrón de distintas concentraciones elaboradas a partir de una solución madre de 250 ppm de Tartrazina, luego se realizó un barrido con la solución de concentración intermedia para determinar la longitud de onda de máxima absorbancia y se construyó la curva de calibración para determinar las concentraciones de las muestras de los productos farmacéuticos a base de hierro y complejo B.

Según los resultados encontrados se determinó que las formas farmacéuticas de comprimidos cumplen con el límite máximo permitido por la FDA mientras que las formas farmacéuticas de Jarabe las muestras No. 3 y No. 6 no cumplen.

Se determinó que los comprimidos y Jarabes a base de hierro y complejo B, de bajo costo no declaran en la etiqueta el colorante Tartrazina y no cumplen con la norma de etiquetado de aditivos de colorantes como establece la normativa NGO 34 192.

2. Introducción

Muchas industrias como la alimentaria, farmacéutica, cosmética, textil, pinturas y cueros, entre otras, utilizan considerables cantidades de colorantes sintéticos y pigmentos para los acabados finales de sus productos. El vertimiento de sus efluentes sin tratamiento previo ocasiona graves repercusiones tanto ambientales como socio-económicas debido al deterioro de la vida acuática del ecosistema circundante. Cantidades mínimas de colorante, incluso en una concentración de 1 ppm, son suficientes para ocasionar un impacto estético negativo del medio ambiente (Crini, 2006).

Los colorantes azo y sus pigmentos son considerados como el grupo químico más grande de los actualmente existentes, se estima un número cercano a los 26.000 tintes. Varios estudios han mostrado mediante pruebas con animales que el grupo azo es un causante de cáncer, por tanto, se prevé su efecto carcinógeno en seres humanos (Tripathi *et al.*, 2009). A este grupo de compuestos pertenece la Tartrazina, colorante que por su tonalidad amarillo-naranja tiene un uso extensivo en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética, en productos de repostería, derivados cárnicos, sopas preparadas, conservas vegetales, salsas y helados, entre otras (Mittal *y otros.*, 2007).

Desde el punto de vista de la salud el consumo de tartrazina se ha visto desfavorecido por efectos secundarios como; reacciones alérgicas, asma, urticaria, shock anafiláctico y efecto carcinógeno (Ruiz *y otros.*, 2008).

En esta investigación se evaluó la concentración de tartrazina en productos farmacéuticos que contemplan en su formulación hierro y complejo B en forma farmacéutica de comprimido y Jarabe mediante análisis espectrofotométrico. Debido a que son muy usados tanto en niños y adolescentes para prevenir o suplir deficiencias de hierro y vitaminas del complejo B.

El análisis espectrofotométrico se refiere a la cantidad relativa de luz absorbida por una muestra, en función de la longitud de onda. Se determinó la concentración de tartrazina de las formas farmacéuticas comparando la longitud de onda y la intensidad de máxima absorbancia de luz de las muestra de cada forma farmacéutica con una solución estándar de tartrazina pura, y demostrar si los productos farmacéuticos a base de hierro y complejo B en forma farmacéutica de Comprimido y Jarabe distribuidos en Guatemala cumplen o no con las concentraciones establecidas por la FDA, ya que no existe una norma específica de colorantes para productos farmacéuticos por la Comisión Guatemalteca de Normas (COGUANOR).

3. Antecedentes

3.1. GENERALIDADES

El nombre de vitamina fue propuesto por C. Funk en 1912 para la amina que provenía el beriberi, deficiencia nutricional típica de las regiones cuya dieta básica consistía en arroz descascarillado.

Las vitaminas son moléculas orgánicas, presentes en los alimentos naturales, que no se pueden sintetizar por el ser humano en toda o en suficiente cantidad y que se requieren, en pequeñas cantidades, para el mantenimiento de las funciones metabólicas. Las vitaminas se sintetizan por plantas y microorganismos. La más prominente función de las vitaminas es servir como cofactores (co-enzimas) para reacciones enzimáticas. (Rodríguez y otros, 1999)

Las vitaminas se han clasificado tradicionalmente, según un criterio de solubilidad, en vitaminas hidrosolubles y vitaminas liposolubles. Las vitaminas hidrosolubles (complejo B), debido a su solubilidad en agua, se excretan en la orina, de modo que rara vez se acumulan en concentraciones tóxicas. Por la misma razón su almacenamiento es limitado (aparte de la cobalamina) y como consecuencia de deben ingerir con regularidad.

En el Complejo B se encuentra varios tipos de vitaminas, cada una con sus respectivos beneficios, la composición de vitaminas del complejo B consta de vitamina B1 o Tiamina, Vitamina B2 o Ribo flavina, Vitamina B3 o Niacina, Vitamina B5 o Ácido pantoténico, Vitamina B6 o Piridoxina, Vitamina B7 o Biotina, Vitamina B9 o Ácido fólico, Vitamina B12 o cobalamina y colina, (ver anexo #1).

La primera combinación fija de las vitaminas B1, B6 y B12 se realizó en Alemania, en 1962. Hoy, a medio siglo de distancia, se dispone de evidencia

experimental y clínica que sustenta su efecto analgésico, especialmente en el dolor neuropático.

Las vitaminas del complejo B, además de su importancia en la nutrición, transporte axonal, excitabilidad neuronal y síntesis de neurotransmisores, han demostrado su utilidad clínica en algunos padecimientos dolorosos, como: neuritis, lumbago, ciática, síndromes vertebrales lumbares, cefalea crónica, neuralgia del trigémino, dolor crónico relacionado con polineuropatía diabética y artritis reumatoide. (Wang y otros, 2005).

Las vitaminas B1, B6 y B12, tiamina, piridoxina y cianocobalamina, respectivamente, pueden reducir significativamente la gravedad y duración del dolor neuropático. Se ha observado clínicamente la ausencia de efectos tóxicos de la administración de vitaminas B solas o combinadas, en dosis orales incluso de 5,000 mg/kg de peso.

El Complejo B con Hierro está indicado para la prevención y tratamiento de las anemias asociadas o no asociadas con déficit de ácido fólico o vitaminas del complejo B. Está indicado en la prevención y tratamiento de las anemias ferropénicas en niños en fase de crecimiento. Gracias al contenido en vitamina B6 garantiza una mejor absorción y biodisponibilidad del hierro. Está indicado como profiláctico y tratamiento de las anemias del embarazo en especial las del 3er trimestre, anemias del puerperio y lactancia y anemias por sangrados crónicos. Por su contenido en ácido fólico es ideal para la prevención de los efectos del tubo neural, evitando malformaciones. (Group creative med)

Preparados farmacéuticos en las que se encuentran: Jarabe, capsulas de gelatina, tabletas, inyección, suspensión oral, elixir y gotas.

3.2. Historia de los colorantes

Desde los tiempos prehistóricos hasta la mitad del siglo XIX, el teñido fue hecho de colorantes naturales. Esto disminuyó cuando en 1856 el inglés William Henry Perkin, en su intento de sintetizar quinina, oxidó sulfato de anilina con dicromato potásico y produjo el primer colorante sintético: la mauveína, de color púrpura, (figura. 10). Posteriormente, los químicos alemanes, perfeccionaron los colorantes derivados del alquitrán de hulla hasta tal punto que empresas de colorantes vegetales, se arruinaron totalmente antes que finalizara el siglo XIX. (UGAZ O, 1997).

En 1987 se estimó que la producción mundial de colorantes era de alrededor de 700000 toneladas; de esta producción, un poco más del 50% fue destinada a la industria textil y un 2.2% fue destinado al sector de alimentos, medicamentos y cosméticos.

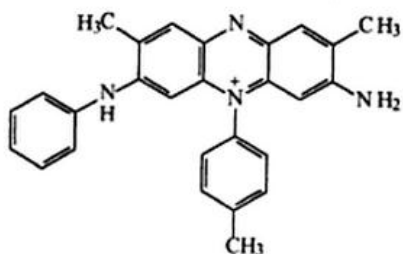


Figura. 10 Estructura de la Mauveína

En años recientes se ha renovado el interés en colorantes naturales por recientes limitaciones en el uso de algunos sintéticos en alimentos, medicamentos y en productos cosméticos debido a su toxicidad. Se debe aclarar que mientras unos colorantes no se permiten en unos países, otros sí lo permiten; por ejemplo, el rojo allura (rojo No 40) y el azul brillante (Azul No 1) no son permitidos en la Unión Europea pero sí lo son en EUA (por la administración de alimentos, medicamentos y cosméticos, AMC), mientras

que en los colorantes carmoisina (E 122) y el Ponceau 4R (E 124), sucede lo contrario. (UGAZ O, 1997).

Los agentes colorantes pueden definirse como compuestos utilizados en farmacia con el único objeto de impartir color. Pueden ser clasificados como colorantes naturales y colorantes sintéticos. Los miembros de estos grupos se usan como colores para preparaciones farmacéuticas, cosméticas, alimentos y como colorantes bacteriológicos y agentes de diagnóstico. (R. Alfonso., 1998)

Por lo tanto, el uso criterioso de estas sustancias es importante para asegurar la colaboración del paciente para tomar o usar el medicamento prescrito y el cumplimiento continuo de las indicaciones del médico prescriptor.

3.3. Colorantes naturales

Los colorantes naturales se obtienen de fuentes minerales, vegetales y animales. Se usan fundamentalmente para fines artísticos, como adornos simbólicos entre los aborígenes, como colorantes para alimentos, drogas cosméticas y para otros efectos psicológicos. Los colorantes minerales suelen denominarse pigmentos y se utilizan para colorear lociones, cosméticos y otras preparaciones, generalmente para aplicación externa. Por ejemplo: el óxido férrico rojo y el óxido férrico amarillo, el dióxido de titanio y el negro de humo. (R. Alfonso., 1998)

Muchas plantas contienen principios colorantes que pueden extraerse como colorantes, por ejemplo, la clorofila. Los anatenos se obtienen de las semillas de bija y dan colorantes hidrosolubles amarillos a anaranjados. El betacaroteno natural es un color amarillo que se extrae de las zanahorias y se

usa para colorear la margarina. La alizarina es un colorante amarillo-rojizo obtenido de la granza. El añil es la fuente de pigmento azul denominado índigo. Las flavonas, como la riboflavina, la rutina, la hesperidina y la quercetina, son pigmentos amarillos. El azafrán es un glucósido que dá color amarillo a drogas y alimentos. La orcina y el rojo “saunders” son otros dos colorantes que se obtienen de las plantas. Sin embargo, en la actualidad los colorantes vegetales se han caracterizado y sintetizado.

Los animales han sido fuente de principios colorantes desde periodos más tempranos de la historia escrita. Por ejemplo, la púrpura de Tiro, en algún momento signo de realeza, se preparaba por oxidación al aire de una secreción incolora obtenida de las glandulas de un caracol (*Murex brandaris*). Actualmente se sabe que este colorante es el 6,6-dibromoíndigo, y se lo ha sintetizado, pero se dispone de colorantes más baratos del mismo color. La cochinilla del insecto *Coccus cacti* contiene el principio colorante rojo brillante ácido carmínico, un derivado de la antraquinona. Este colorante ya no se usa en los alimentos y productos farmacéuticos debido a su contaminación con *Salmonella*. (R. Alfonso., 1998).

3.4. Colorantes sintéticos (artificial)

Los primeros colorantes se prepararon a partir de la anilina y durante muchos años los colorantes derivados del alquitrán de hulla se denominaron colorantes de anilina, independientemente de su origen. Los colorantes de alquitrán de hulla incluyen más de una docena de grupos bien definidos, entre los cuales están los colorantes nitrosos, los colorantes nitro, los colorantes azo, las oxazinas, tiazinas, pirazolonas, xantenos, indigoides, antraquinonas, acridinas, rosanilinas ftaleínas, quinolonas y otros.

Ciertos elementos estructurales de las moléculas orgánicas, denominados grupos cromóforos, dan color a las moléculas, por ejemplo azo ($-N=N-$), nitroso ($-N=O$), nitro ($-NO_2$), azoxi ($-N=N-O-$), carbonilo ($>C=O$) y etileno ($>C=C<$).

La mayoría de los colorantes son sustancias químicas relativamente inestables debido a sus estructuras no saturadas. Están sujetos a atenuarse con la luz, los metales el calor, los microorganismos, los agentes oxidantes y reductores, además de los ácidos y bases fuertes. Muchos colorantes de alquitran de hulla se usaron originalmente en sustancias alimenticias y bebidas sin una selección cuidadosa o discriminación entre los que eran inofensivos y los tóxicos, y sin ningún tipo de supervisión en lo que a pureza o ausencia de componentes venenosos derivados de su fabricación. (R. Alfonso., 1998)

La aplicación de los colorantes a preparaciones farmacéuticas incluyen la mayoría de los líquidos, polvos, ungüentos y emulsiones farmacéuticos. La cantidad de colorante presente en cualquier preparación farmacéutica debe ser lo suficientemente alta como para otorgar el color que se desea y lo suficientemente baja como para evitar reacciones tóxicas.

Cada lote de los colorantes artificiales que están certificados para el uso en la alimentación en EUA, debe ser comprobado por el fabricante y la FDA para asegurar que cumplen con las especificaciones de pureza necesarias. Actualmente existen nueve colorantes artificiales certificados cuyo uso en alimentación está aprobado en Estados Unidos. Son los siguientes: FD&C Blue No. 1, FD&C Blue No. 2, FD&C Green No. 3, Orange B, Citrus Red No. 2, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 40, FD&C Yellow No. 5 y FD&C Yellow No. 6. (Muñoz, 2013)

La Ley de Etiquetado y Educación sobre la Nutrición de 1990 exige que cualquier color certificado que se agregue a los alimentos, sea incluido en la declaración de ingredientes por su nombre usual o común.

La ley marco de carácter federal que regula todo lo relacionado con la seguridad de los alimentos es la Ley Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos de 1938 (conocida como FDCA). En ella se otorga a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) la autoridad legal sobre los alimentos, sus ingredientes incluidos los aditivos y define requisitos de etiquetado.

A partir de esta ley marco, se han introducido enmiendas y se han desarrollado diversas regulaciones específicas de aplicación de la ley. Se Destaca las siguientes disposiciones: Enmienda de Aditivos Alimenticios de la FDCA de 1958 y enmienda sobre aditivos colorantes de 1960.

Aunque los colorantes tienen la consideración de aditivos, al igual que ocurre en la Unión Europea, éstos cuentan con un desarrollo legislativo específico, del que destaca la enmienda de 1960. De forma análoga a la enmienda de 1958, esta enmienda exige que todo colorante que vaya a ser utilizado en alimentación, sea sometido previamente a un proceso de autorización por parte de la FDA.

Contrariamente a lo que sucedió con los aditivos alimenticios, los colorantes que se utilizaban antes de la legislación debieron someterse sin excepción a nuevas evaluaciones para confirmar su seguridad. De los 200 aditivos colorantes listados originalmente, 90 fueron confirmados como seguros y el resto fueron eliminados o retirados por las industrias. (Muñoz, 2013)

Los colorantes Artificiales Permitidos en Guatemala según COGUANOR para el consumo humano en Guatemala, son los que establece la normativa NGO 34 192 de COGUANOR, los cuales son: Rojo amaranto, amarillo crepúsculo FCF, azul brillante FCF, Eritrosina, indigotina, Rojo allura, Tartrazina.

Los colorantes artificiales indicados no pueden emplearse en mezclas de más de 3 colorantes y la suma de las cantidades agregadas no podrá exceder de 200mg/kg en el producto final. (NGO 34 192)

Según FDA, el ingrediente inactivo como el colorante amarillo FD&C No. 5 (tartrazina) en productos de drogas, la cantidad máxima para cada forma de dosificación es lo siguiente. (FDA, 2013)

Forma de dosificación	Cantidad máxima FD&C No. 5 (tartrazina)
Tableta oral	500 mg
Cápsula oral	652 mg
Cápsula Oral, pellets recubiertos	0.12 mg
*Cápsula Oral, gelatina blanda	-----
Jarabe Oral	0.0015%

*No hay una medición de potencia calculable para cápsula de gelatina blanda.

3.5. Tartrazina

La tartrazina es un colorante artificial ampliamente utilizado en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética. Pertenece a la familia de los colorantes azoicos (contienen el grupo azo ($-N=N-$), (figura. 11a y 11b). Se presenta en forma de polvo y es soluble en agua; haciéndose de color más amarillo en tanto más disuelta esté. Es incompatible con la lactosa y con el ácido ascórbico. La tartrazina (en inglés tartrazine) como colorante posee los

códigos E102 (Unión Europea) y Amarillo 5 o Yellow 5 (FDA-USA), por lo que es posible identificar cuales alimentos, bebidas u otros productos contienen tartrazina al revisar sus ingredientes en la etiqueta. (Alimentación, 2013)

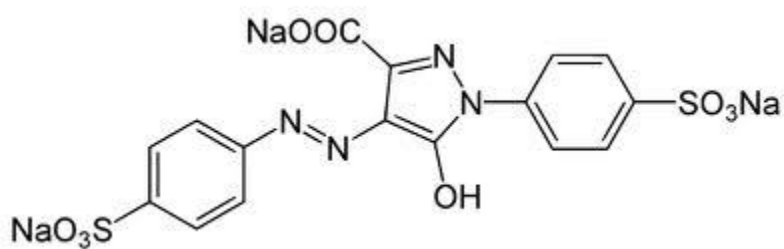


Figura. 11a Estructura de la Tartrazina

A pesar de que el uso de tartrazina está autorizado en más de sesenta países. La resolución 94/36/EC la prohíbe parcialmente en la Unión Europea. La legislación estadounidense exige que se indique explícitamente la presencia de este colorante en la etiqueta de los productos para que el consumidor final tome la decisión de comprarlo o no.



Figura 11b. Tartrazina

Algunas personas son sensibles a la tartrazina y pueden presentar reacciones alérgicas y, aunque la susceptibilidad a presentar reacciones alérgicas es baja (1 de cada 10.000), aumenta entre las personas hipersensibles a la Aspirina (el 10% de ellas son alérgicas a la tartrazina). En España la ingesta diaria máxima de tartrazina es de 7,5 mg/kg de peso.

La tartrazina está relacionada con un gran porcentaje de los casos de síndrome de ADHD (hiperactividad) en niños, cuando ha sido utilizada en combinación con los benzoatos (E210-215). Asimismo, las personas asmáticas también pueden experimentar síntomas tras el consumo de este aditivo, ya que se sabe actúa como un agente liberador de histamina. (Línea y Salud, 2013)

Al mismo tiempo de ser un agente liberador de histamina, la tartrazina altera los espacios sinápticos entre las neuronas del cerebro. Esta alteración provoca falta de concentración, cefalea, somnolencia e hiperactividad.

Los colorantes azoicos se han cuestionado reiteradamente, debido a que muchos colorantes de esta familia (no los autorizados para uso alimentario) han demostrado ser cancerígenos. Una diferencia fundamental es que los colorantes cancerígenos son poco polares, solubles en grasas, y atraviesan con cierta facilidad la barrera intestinal, incorporándose al organismo. En cambio, los colorantes autorizados, que son muy polares y solubles en agua, no se absorben. (Línea y Salud, 2013)

Desde que en 1959 se describió por primera vez un cuadro de urticaria debido a la tartrazina se han relatado más casos de urticaria, lesiones purpúricas, y anafilaxia debidos a este y otros colorantes azoicos.

Se estableció que muchos de estos pacientes son aquellos que reaccionan alérgicamente por la utilización de aspirina (mientras ingieren tartrazina) el nivel de prevalencia de la urticaria por tartrazina se estima entre el 5 y el 10% de los pacientes. Por ello, es muy recomendable revisar las etiquetas de todo producto que pueda ser potencial portador de este colorante.

En la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se dispone de varias investigaciones de tesis en referencia a colorantes, uno corresponde a forma farmacéutica líquidas (jarabes) y varias investigaciones a alimentos los cuales se pueden citar:

- Rodríguez Mezquita, S. 2008. Identificación y cuantificación de colorantes artificiales en refrescos en polvo elaborados y/o distribuidos en Guatemala. Se determinó que los colorantes artificiales de las cinco marcas en estudio con sus respectivos sabores a naranja, mandarina, piña, limón y fresa se encuentran dentro del listado de colorantes artificiales permitidos para uso en alimentos en Guatemala, según normativa NGO 34 192 y cumple con la normativa de etiquetado NGO 34 192, ya que reportan en la etiqueta los colorantes realmente contenidos. (Rodríguez, 2008)
- Quiñones Guerrero, A. 2008. Identificación y cuantificación de colorantes artificiales: Eritrosina FD&C No. 3 (45430), Amaranto FD&C rojo No. 2 (16184) y Tartrazina FD&C Amarillo No. 5 (19140), en conservas de frutas (compotas), importadas de Sudamérica y distribuidas en Guatemala. Se determinó que las muestras de conservas de frutas (compotas) de manzana, durazno, frutas mixtas y ciruela no poseen colorantes artificiales por lo que cumple con la norma COGUNOR No. 34 148. (Quiñones, 2008)
- Berenice Corzo de Leon. L. 2008. Determinación de la presencia de colorante amarillo FD&C No. 5 (tartrazina) no declarado en la etiqueta de salsa de tomate tipo Ketchup que se produce en Guatemala. Se

determinó que el 25% de las muestras analizadas presentan el colorante amarillo FD&C No. 5 (tartrazina) y el 75% de las muestras analizadas, no lo presenta en una concentración superior al 0.001% y posiblemente cumple con la ley del derecho del consumidor. (Berenice, 2008)

- Escalante Santos, I. 2002. Identificación y cuantificación de colorante amarillo FD&C No.5 (tartrazina) en refrescos no carbonatados que se comercializan en Guatemala. Se determinó que el colorante artificial identificado en mayor proporción en la fabricación de refrescos de sabor naranja, mandarina y piña es el colorante Amarillo FD&C No. 5 (tartrazina). (Escalante, 2002)
- Jo Chang, R. 1993. Identificación de colorantes artificiales en refrescos envasados no gaseosos que se distribuyen en la ciudad de Guatemala. Se determinó que los colorantes artificiales encontrados en la fabricación de bebidas no gaseosas envasadas, si se encontraban dentro de la lista de colorantes permitidos en alimentos por el comité Guatemalteco de Normas (COGUANOR). (Jo Chang, 1993)
- Escobar Galo, M. 1992. Identificación de colorantes en forma farmacéutica líquidas (jarabes), distribuidos en la ciudad de Guatemala. Se determinó que los colorantes identificados en la fabricación de formas farmacéuticas líquidas, (jarabes), son: D&C verde No. 8, FD&C amarillo No. 5, D&C amarillo No. 10, FD&C rojo No. 3, FD&C rojo No. 4, D&C rojo No. 6, D&C rojo No. 22, D&C rojo No. 28, y D&C rojo No. 40. Y que el 47% de un total de 40 productos analizados, demuestran la mayor incidencia de uso, del color rojo frente al amarillo, verde, azul y naranja, en la forma farmacéutica líquida, jarabe. (Escobar, 1992)

- Rodas López, E. 1987. Identificación de colorantes artificiales utilizados en caramelos típicos de Guatemala y algodones de azúcar de la ciudad capital usando comparativamente los procedimientos de extracción con lana y Fitro SEP PAC C18. Se determinó un elevado porcentaje de los caramelos blandos típicos y algodones de azúcar de Guatemala, contienen colorantes artificiales no autorizados por el ministerio de Salud Pública. (Rodas, 1987)
- Aguilar de Von Ahn, O. 1986. Identificación y cuantificación de colorantes artificiales en helados que se consumen en la ciudad de Guatemala. Se determinó que el 34.67% de las muestras analizadas de los grupos de helados de color morado y verde, no cumple con la especificación de tipo de colorante artificial utilizado para su fabricación. (Aguilar, 1986)

4. Justificación

A pesar de los grandes peligros y daños que pueden ocasionar a la salud los colorantes sintéticos, en especial el colorante amarillo FD&C No. 5 (tartrazina) es usado en la industria alimenticia, cosmética y farmacéutica.

La comisión Guatemalteca de Normas (COGUANOR) establece la normativa NGO 34 192, que los colorantes artificiales permitidos en Guatemala para el consumo humano son; Rojo amaranto, amarillo crepúsculo FCF, azul brillante FCF, Eritrosina, Indigotina, Rojo allura y Tartrazina e indica que no debe emplearse mezclas de más de 3 colorante y la suma no debe exceder de 200mg/kg en el producto. Pero la normativa no establece el máximo de contenido de tartrazina en productos farmacéuticos, por lo tanto es necesario que exista una norma guatemalteca específica para regular las concentraciones de colorantes en la industria farmacéutica, ya que presentan efectos nocivos para la salud.

Y es por los efectos nocivos a la salud que fue necesario cuantificar y determinar si el colorante amarillo FD&C No. 5 cumple con los límites permitidos para uso en medicamentos según FDA para las formas farmacéuticas de comprimidos y Jarabes a base de hierro y complejo B.

En esta investigación se pretende verificar que las formas farmacéuticas de comprimidos y Jarabes a base de hierro y complejo B son seguros para la población Guatemalteca.

5. Objetivos

5.1. General

Comprobar el colorante amarillo FD&C No.5 (tartrazina) en productos farmacéuticos a base de hierro y complejo B en forma farmacéutica de comprimidos y Jarabes distribuidos en Guatemala.

5.2. Específicos

5.2.1. Determinar la concentración del colorante amarillo FD&C No. 5 (tartrazina) en productos farmacéuticos a base de hierro y complejo B en forma farmacéutica de comprimidos y Jarabes distribuidos en Guatemala, cumplen con los límites permitidos para uso en medicamentos según FDA.

5.2.2. Verificar el producto farmacéutico a base de hierro y complejo B en forma farmacéutica de comprimidos y jarabes distribuidos en Guatemala declaran en su formulación el colorante amarillo No. 5 (tartrazina) según la normativa NGO 34 192.

6. Hipótesis

Los productos farmacéuticos a base de hierro y complejo B en forma farmacéutica de comprimidos y jarabes distribuidos en Guatemala cumplen con la concentración máxima permitida de colorante amarillo No. 5 (tartrazina) según FDA y declaran en su etiqueta la presencia del dicho colorante según norma COGUANOR NGO 34 192.

7. Materiales y métodos

7.1. UNIVERSO Y MUESTRA

7.1.1. Universo: productos farmacéuticos a base de hierro y complejo B nacionales e importados distribuidos en la ciudad capital de Guatemala.

7.1.2. Muestra: productos farmacéuticos a base de hierro y complejos B en forma farmacéutica de comprimidos y jarabes nacionales e importados distribuidos en la ciudad capital de Guatemala.

7.2. RECURSOS

7.2.1. Recursos Humanos

7.2.1.1. Investigador: Oscar Estuardo González González

7.2.1.2. Asesor: Lic. Estuardo Serrano vives

7.2.1.3. Revisor: Julio Gerardo Chinchilla V.

7.2.2. RECURSOS MATERIALES

7.2.2.1. Instalaciones del Departamento de Análisis Aplicado.

7.2.2.2. Instalaciones del Departamento de Química Medicinal.

7.2.2.3. MATERIAL Y CRISTALERÍA

- Beakers de 250 mL
- Beakers de 50 mL
- Probetas de 50 mL
- Buretas de 50 mL
- Pipetas de 1 mL y 10 mL
- Micropipetas
- Balón aforado de 10 mL
- Lana desengrasada
- Papel filtro

- Lana natural desengrasada.
- Varilla de vidrio
- Masking tape.
- Tubos de ensayo

7.2.2.4. EQUIPOS E INSTRUMENTOS

- Balanza Analítica
- Estufa Eléctrica
- Horno
- Espectrofotómetro UV-VIS

7.2.2.5. REACTIVOS

- Ácido acético al 96%
- Hidróxido de sodio al 15%
- Hidróxido de amonio
- Agua destilada
- Estándar de colorante artificial
- ✓ Amarillo No. 5 (Tartrazina)

7.3.MÉTODOS

7.3.1. PROCEDIMIENTO

- Se elaboró una lista de laboratorios nacionales e internacionales de las formas farmacéuticas de comprimido y jarabe a base de hierro y complejo B.
- Se escogió a conveniencia comprimidos y jarabes a base de hierro y complejo b de bajo costo.
- Se recolectó las muestras más populares y se enumeró según muestra.

7.3.1.1. Preparar las muestras (extracción)

- Pesar aproximadamente 5 gramos de muestra macerada (si es sólida), 40 a 50 mL de muestra (si es líquida) y disolver en 50 ml de agua destilada.
- Dejar reposar durante 10 minutos.

7.3.1.2. Aislamiento de los colorantes y fijación

- Filtrar la muestra a través de algodón.
- Agregar al filtrado 7 gotas de ácido acético al 96% y 3 trozos de lana desengrasada de aproximadamente 1 g cada uno (lana natural se desengrasa con una solución de hidróxido de sodio al 15% y luego se lava con alcohol suficiente para eliminar el restante de grasa que puede quedar en la lana; por último se lava con abundante agua destilada para terminar de limpiarla).
- Calentar en una estufa, hasta que hierva la solución. Retirar de la estufa y dejar enfriar.
- Una vez a temperatura ambiente, lavar la lana con agua destilada para fijar los colorantes hasta eliminar el ácido acético (es decir que no se perciba el olor a ácido acético). (Quiñones., 2008).

7.3.1.3. Desmontaje:

- Si la lana tiene coloración colocar de nuevo en el beaker y agregar 7 gotas de hidróxido de amonio concentrado y 10 mL de agua destilada, dejar que salga el color de la lana.
- Sacar la lana y descartar

- Filtrar con papel filtro en un beaker, y concentrar el extracto coloreado, colocando el beaker en la estufa teniendo cuidado de no calentar en exceso y consumir el extracto.

7.3.2. CUANTIFICACIÓN DE COLORANTES

- Se prepara la solución estándar a partir de una solución madre de 0.025% del colorante amarillo No.5 (tartrazina).
- En cinco balones aforados de 50 mL, se mide de 1 a 5 mL de la solución madre y se afora a 50 mL, para realizar la curva de calibración.
- Se realiza un barrido en el UV-VIS para identificar la longitud de onda de máxima absorbancia del colorante amarillo No.5 (tartrazina).
- Se realiza la curva de calibración del colorante amarillo No.5 (tartrazina) con el estándar del colorante, por lo menos con cinco concentraciones diferentes.
- Se afora a 10 mL la solución extraída de la muestra, y se hace las lecturas correspondientes en el espectrofotómetro a longitudes de onda apropiadas contra un estándar.
- Se determina la concentración de las muestras. (Quiñones., 2008).

7.3.3. DISEÑO ESTADÍSTICO

- Se elaboró una lista de laboratorios nacionales e internacionales de formas farmacéuticas de comprimidos y jarabe a base de hierro y complejo B que se distribuyen en la ciudad capital de Guatemala.
- Se agrupó las formas farmacéuticas que proveen cada laboratorio nacional e internacional.
- Se seleccionó los laboratorios con productos farmacéuticos a base de hierro y complejo B en forma farmacéutica de comprimidos y jarabes más populares y de bajo costo.

- Se recolectó 5 muestras con diferentes números de lote de cada forma farmacéutica de comprimidos y jarabes por proveedores seleccionados por conveniencia de las farmacias distribuidas en la ciudad capital de Guatemala.
- Se asignó a las muestras un número correlativo, para identificarlas.
- Análisis de datos: Es un estudio descriptivo porque los resultados se expresan en tablas y gráficas en partes por millón (ppm), de cada forma farmacéutica el cumplimiento o no de la concentración de colorante amarillo FD&C No.5 (tartrazina) permitida según FDA, y se indica si declara en su etiqueta la presencia del dicho colorante.

8. Resultados

Tabla No. 1 Concentración del Colorante Amarillo FD&C No. 5 en Jarabes a base de Hierro y Complejo B, muestra A.

muestra A, Jarabe Complejo B			
Muestra	Concentración mg/L	Límite máximo permitido COGUANOR	Límite por dosificación FDA
No.	Amarillo #5 Tartrazina	200 mg/L	15 mg/L
1	10.41	Cumple	Cumple
2	7.47	Cumple	Cumple
3	21.45	Cumple	No cumple
4	9.74	Cumple	Cumple
5	11.44	Cumple	Cumple

Gráfica No.1 Concentración del Colorante Amarillo FD&C No.5 en Jarabes a base de Hierro y Complejo B, muestra A.

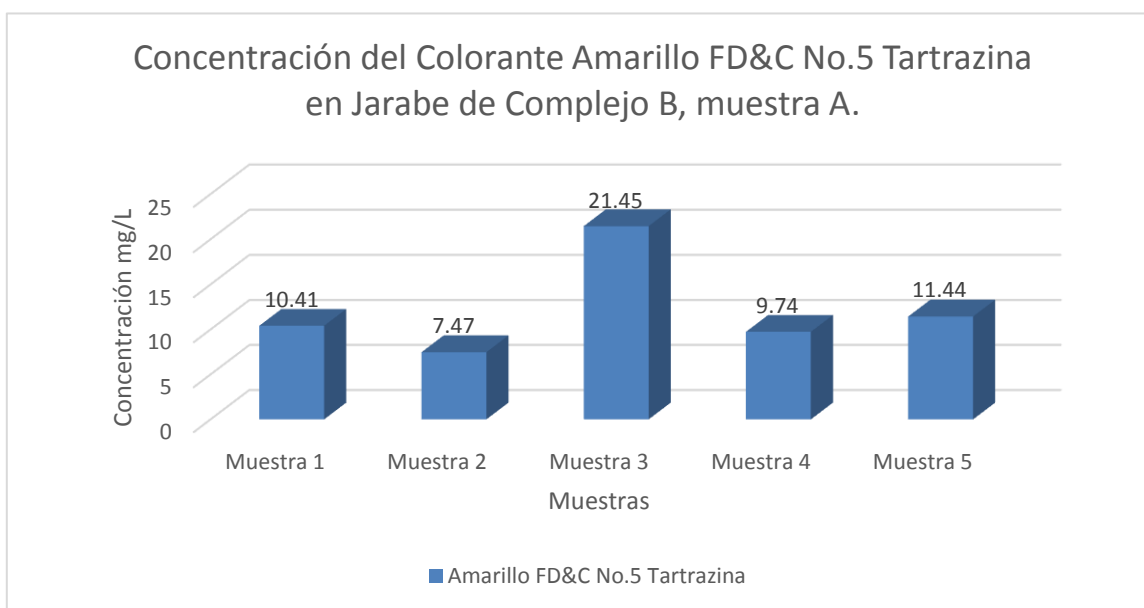


Tabla No.2 Concentración del Colorante Amarillo FD&C No. 5 en Jarabes a base de Hierro y Complejo B, muestra B.

muestra B, Jarabe Complejo B			
Muestra	Concentración mg/L	Límite máximo permitido COGUANOR	Límite por dosificación FDA
No.	Amarillo #5 Tartrazina	200 mg/L	15 mg/L
6	53.41	Cumple	No Cumple
7	9.08	Cumple	Cumple
8	12.01	Cumple	Cumple
9	5.37	Cumple	Cumple
10	10.98	Cumple	Cumple

Gráfica No. 2 Concentración del Colorante Amarillo FD&C No. 5 en Jarabes a base de Hierro y Complejo B, muestra B.

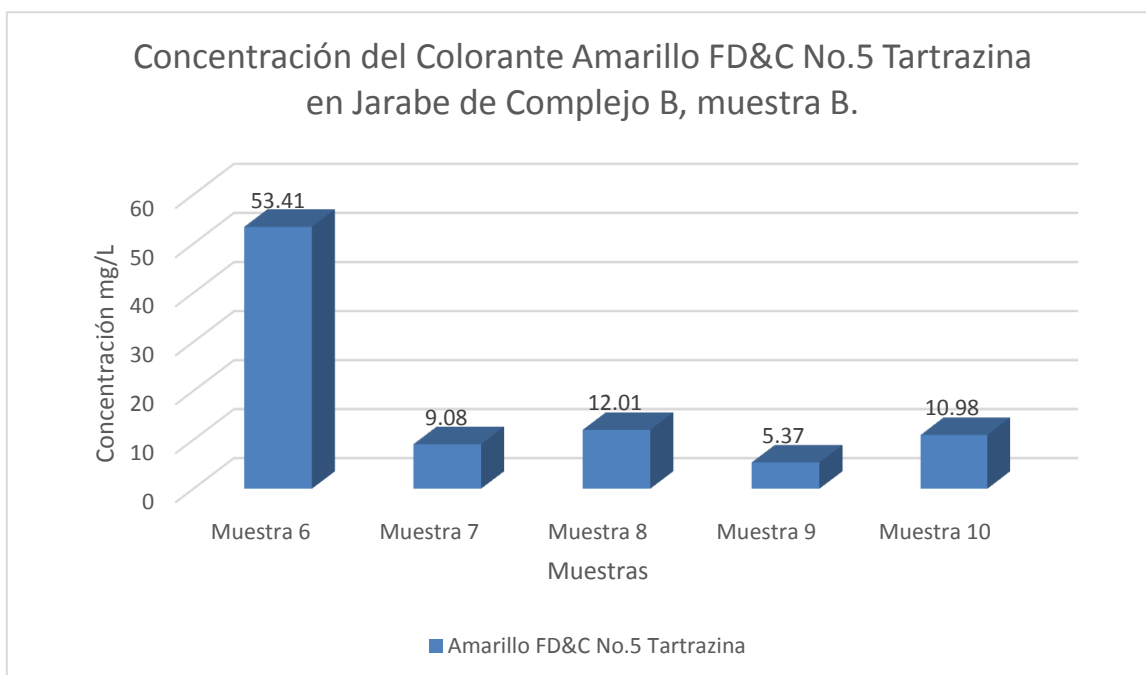


Tabla No. 3 Concentración del Colorante Amarillo FD&C No. 5 en Comprimidos a base de Hierro y Complejo B, muestra C.

muestra C, Comprimidos Complejo B			
Muestra	Concentración mg/L	Límite máximo permitido COGUANOR	Límite por dosificación FDA
No.	Amarillo #5 Tartrazina	200 mg/L	500 mg
11	84.59	Cumple	Cumple
12	68.42	Cumple	Cumple
13	94.97	Cumple	Cumple
14	28.28	Cumple	Cumple
15	45.13	cumple	Cumple

Gráfica No.3 Concentración del Colorante Amarillo FD&C No. 5 en Comprimidos a base de Hierro y Complejo B, muestra C.

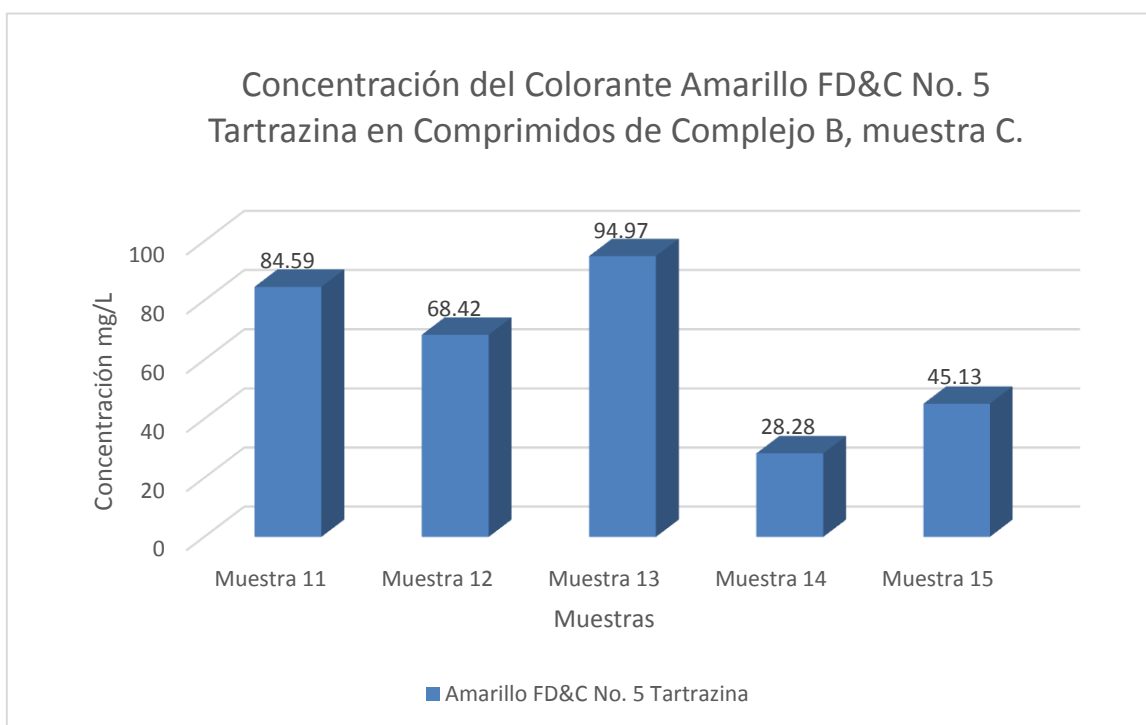
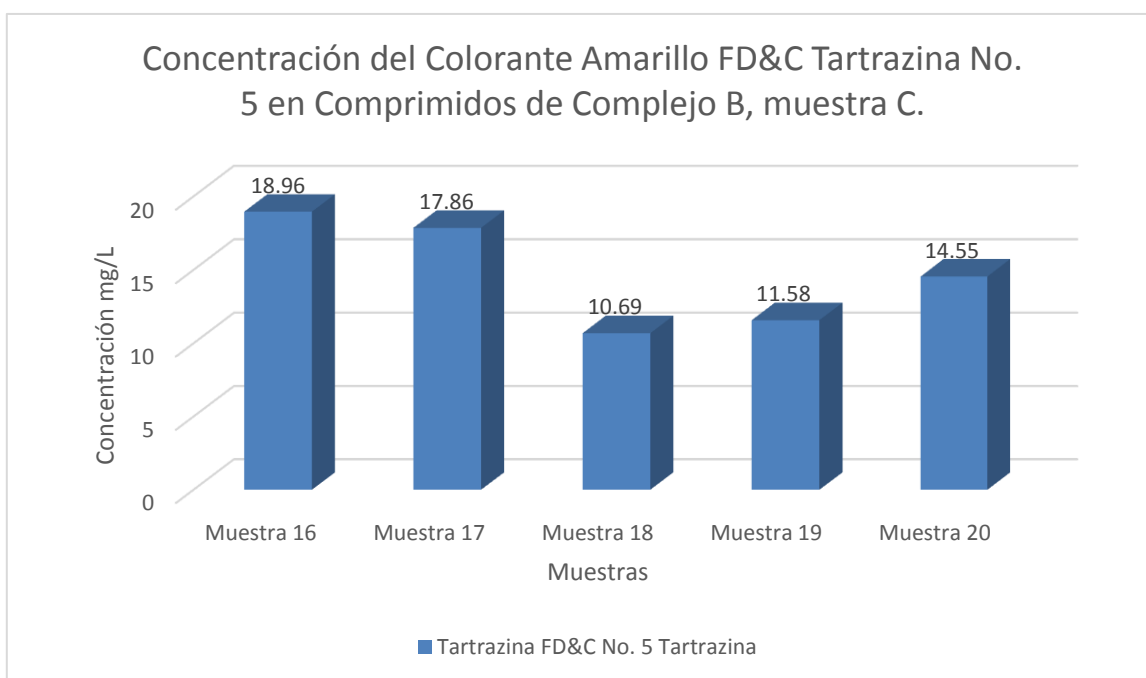


Tabla No.4 Concentración del Colorante Amarillo FD&C No. 5 en Comprimidos a base de Hierro y Complejo B, muestra D.

muestra D, Comprimidos Complejo B			
Muestra	Concentración mg/L	Límite máximo permitido COGUANOR	Límite por dosificación FDA
No.	Amarillo #5 Tartrazina	200 mg/L	500 mg
16	18.96	Cumple	Cumple
17	17.86	Cumple	Cumple
18	10.69	Cumple	Cumple
19	11.58	Cumple	Cumple
20	14.55	Cumple	Cumple

Gráfica No.4 Concentración del Colorante Amarillo FD&C No. 5 en Comprimidos a base de Hierro y Complejo B, muestra D.



9. Discusión

Se recolectó 5 muestras con diferentes números de lote de cada forma farmacéutica de comprimidos y jarabes a base de hierro y complejo B de bajo costo, por conveniencia de las farmacias distribuidas en la ciudad capital de Guatemala.

En la fase experimental de este estudio se determinó que todas las muestras recolectadas de Jarabes y comprimidos contienen el colorante amarillo FD&C No. 5 Tartrazina, el cual es permitido para el consumo humano por la Comisión Guatemalteca de Normas –COGUANOR–, normativa NGO 34 192.

Los análisis de cuantificación del colorante amarillo FD&C No.5 tartrazina por espectroscopia uv-vis en muestras de Jarabe y comprimidos se presentaron en partes por millón (mg/L), y se comparó con la concentración de 15 ppm (mg/L) de tartrazina para Jarabes y 500 mg de tartrazina para comprimidos, permitida por el ente Administrador de Drogas y Alimentos, -FDA por sus siglas en inglés-.

Como se observa en la tabla y gráfica No.1 y No.2 la muestra número 3 y número 6 de Jarabe, la concentración del colorante tartrazina no cumple con el límite máximo permitido por la FDA, sobrepasando 15 ppm. Mientras que al comparar con las especificaciones de la normativa NGO 34 192 para alimentos (200 mg/L), todas las muestras se encuentran por debajo de la concentración de 200 mg/L por lo que cumplen con el límite máximo permitido a nivel nacional.

Como se observa en tabla y gráfica número 3 y 4, las concentraciones de tartrazina encontradas de forma experimental en las muestras de comprimidos cumplen con la cantidad de colorante amarillo tartrazina menos de 500 mg, según FDA. Y cumplen con la normativa NGO 34 192 (para alimentos), todas las concentraciones de tartrazina en los comprimidos son menores a 200 mg/L por lo que cumplen con la especificación nacional.

Como se observa en la tabla y gráfica No.2 las muestras del Jarabe B poseen un leve aumento en la concentración del colorante artificial tartrazina que los Jarabes de la muestra A. a excepción de las muestras número 3 y 6, todas los análisis en jarabes cumplieron con el límite permitido por la FDA.

Este aumento en la concentración del colorante tartrazina en la muestra número 3 y 6 se debe a que son diferentes lotes de producción, por lo que pudo haberse adicionado un poco más de colorante en la fabricación de estos lotes. Según los análisis de los cinco lotes recolectados, las muestras de cada lote de producción la muestra número 3 y 6 de las formas farmacéuticas de Jarabe no cumplen con la concentración de tartrazina, muestra número 3, (21.45 mg/L) y muestra número 6, (53.51 mg/L), sobrepasando 15 ppm (15 mg/L), establecido por la FDA. Pero sin embargo todas las muestras cumplen la normativa Guatemalteca NGO 34 192, menos de (200 mg/L).

Se puede observar en la tabla y gráfica No.3 y No.4 las concentraciones de tartrazina en muestras con diferentes lotes de formas farmacéuticas de Comprimidos, las muestras C poseen concentraciones elevados con respecto a las muestras D. Por lo que estos comprimidos contenían una coloración amarillenta más fuerte, a pesar de las altas concentraciones cumplen con el límite de la FDA y la norma Guatemalteca NGO 34 192.

En todas las muestras de las formas farmacéuticas de jarabes y comprimidos a base de hierro y complejo B, no reportan en la etiqueta el colorante artificial tartrazina por lo que las muestras en estudio no cumplen con la normativa de etiquetado NGO 34 192.

Los colorantes sintéticos no se deben de permitir para el consumo humano, no se deberían usar en medicamentos porque no tiene función alguna en terapéutica, su único objetivo es el impartir color. Aunque las concentraciones de tartrazina cumplan con la normativa, la tartrazina siempre será cancerígena y causará reacciones alérgicas en niños sensibles.

10. Conclusiones

- Las muestras de jarabe a base de hierro y complejo B, No.3 y No.6 no cumplen con el límite permitido de concentración de tartrazina 15 ppm (mg/L), por la FDA,
- Todas las muestras de jarabe a base de hierro y complejo B, cumplen con la concentración de tartrazina según norma Guatemalteca COGUANOR NGO 34 192 para el consumo humano de aditivos alimenticios.
- Las concentraciones de tartrazina encontradas en todas las muestras de comprimidos a base de hierro y complejo B, cumplen con la especificación de la FDA, menos de 500 mg y con la normativa nacional NGO 34 192, menos de 200 mg/L.
- En ninguna de las muestras analizadas de jarabe y comprimidos a base de hierro y complejo B, cumplen con la normativa de etiquetado NGO 34 192, no reportan en la etiqueta el colorante tartrazina.

11. Recomendaciones

- Hacer una norma nacional para regular las concentraciones de colorantes sintéticos en medicamentos, en especial para el colorante amarillo tartrazina.
- Efectuar estudios de cuantificación de colorantes sintéticos a productos comerciales exportados a Guatemala para el consumo en niños.
- Evitar el uso de colorantes sintéticos en medicamentos, ya que estos carecen de una actividad curativa.
- Comprar medicamentos libres de colorantes sintéticos para evitar futuras reacciones alérgicas y toxicidades en niños.

12. Referencias

- Alfonso R.; Et al., (1998). Farmacia Remington, Editorial Médica Panamericana, Argentina, p. 1180-1182
- Alimenta acción. Colorantes Artificiales: Tartrazina E102. (n.d.). Recuperado el 5 de Junio, de 2013, de <http://www.alimentacion.com/2013/02/colorantes-artificiales-tartrazina-e102.html>.
- Aguilar de Von Ahn, O. (1986). Identificación y cuantificación de colorantes artificiales en helados que se consumen en la ciudad de Guatemala. Guatemala. 47p. Tesis de Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- Berenice Corzo de Leon. L. (2008). Determinación de la presencia de colorante amarillo FD&C No. 5 (tartrazina) no declarado en la etiqueta de salsa de tomate tipo Ketchup que se produce en Guatemala. 42 p. Tesis de Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- Comisión Guatemalteca de Normas (COGUANOR). (2007). Aditivos alimentarios permitidos para consumo humano, NGO 34 19. Guatemala. Ministerio de Economía. p. 2-12, 44-50.
- Crini, G. (2006), Non-conventional low-cost adsorbents for dye removal: a review. *Bioresource technology*. 97: p. 1061-1085
- Escalante Santos, I. (2002). Identificación y cuantificación del colorante amarillo #5 (tartrazina) en refrescos no carbonatados que se comercializan en

Guatemala. Guatemala. 37p. Tesis de Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Escobar G. M. (1992). Identificación de colorantes en forma farmacéutica líquidas (jarabes), distribuidos en la ciudad de Guatemala. 48 P. Tesis de Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

E. Verges. (2013, Junio 5) Formas farmacéuticas. Consultado en Junio 2013. Recuperado de http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/17_forfar.pdf

Food, Drugs and Cosmetics (FDA). (2013). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Recuperado de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>.

Group creative med. (2013). Complejo B más Hierro. Recuperado de <http://www.creativemed.com/vademecum/contenido/productos/producto.php?pais=ecu&id=5367>

Jo Chang, R. (1993). Identificación de colorantes artificiales en refrescos envasados no gaseosos que se distribuyen en la ciudad de Guatemala. Guatemala. 34 p. Tesis de Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Línea y Salud. La tartrazina. (n.d.). Recuperado el 8 de Junio, de 2013, de <http://www.lineaysalud.com/alimentos/435-tartrazina-o-azafran.html>.

Mittal, A., Kurup, y L.; Mittal, J. (2007), Freundlich and Langmuir adsorption isotherms and kinetics for the removal of Tartrazine from aqueous solutions using hen feathers. *Journal of hazardous materials*. 146, 243-248

Martínez M. G., Sánchez C. M. et al. (1996). Remission of hypercalciuria in patients with tuberculosis after treatment. *Calcif Tissue int* 59, 17-20.

Quiñones G. A. (2008). Identificación y cuantificación de colorantes artificiales: Eritrosina FD&C No. 3 (45430), Amaranto FD&C rojo No. 2 (16184) y Tartrazina FD&C Amarillo No. 5 (19140), en conservas de frutas (compotas), importadas de Sudamérica y distribuidas en Guatemala. 48 p. Tesis de Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Rodríguez M, et al., (1999). Tratado de Nutrición. Vitaminas Hidrosolubles. Ed. Días de Santos, S.A. Juan Bravo, 3-A 28006 Madrid. p. 155-175

Ruiz, A.; Garces, Fernando L; Arroyave, J.; Agudelo, C.; y Carlos, M. (2008), Degradación del colorante tartrazina mediante fotocatalisis heterogénea empleando lámpara de luz ultravioleta. *Producción + Limpia*. 3: p. 37-47

Rodas L. E. (1987). Identificación de colorantes artificiales utilizados en caramelos típicos de Guatemala y algodones de azúcar de la ciudad capital usando comparativamente los procedimientos de extracción con lana y Filtro SEP PAC C18. Guatemala. 83 p. Tesis de Licenciado en

Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Rodríguez M. S. (2008). Identificación y cuantificación de colorantes artificiales en refrescos en polvo elaborados y/o distribuidos en Guatemala. 47 p. Tesis de Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Tripathi, P., Srivastava, V.C.; & Kumar, A. (2009), Optimization of an azo dye batch adsorption parameters using Box–Behnken design. *Desalination*. 249: p. 1273-1279.

UGAZ, O. (1997). Colorantes Naturales. Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú. 274 p. 1- 5

Wang ZB, Gan Q, & Rupert RL, et al. (2005). Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. p.114:266-277.

Washington. Oficina Económica y Comercial de España. Nota informativa: La reglamentación de Estados Unidos sobre aditivos en alimentos. Aditivos Autorizados.

13. Anexo

13.1. Anexo #1 Vitaminas hidrosolubles.

- Tiamina o aneurina (Vitamina B1)

La tiamina interviene en el metabolismo por medio de uno de sus derivados, el pirofosfato de tiamina (TPP). El TPP consta de un núcleo pirimidínico, metilado en 4, y que lleva una cadena etanólica en 5, esterificada a su vez por un pirofosfato. (figura. 1), (Martinez, 1996)

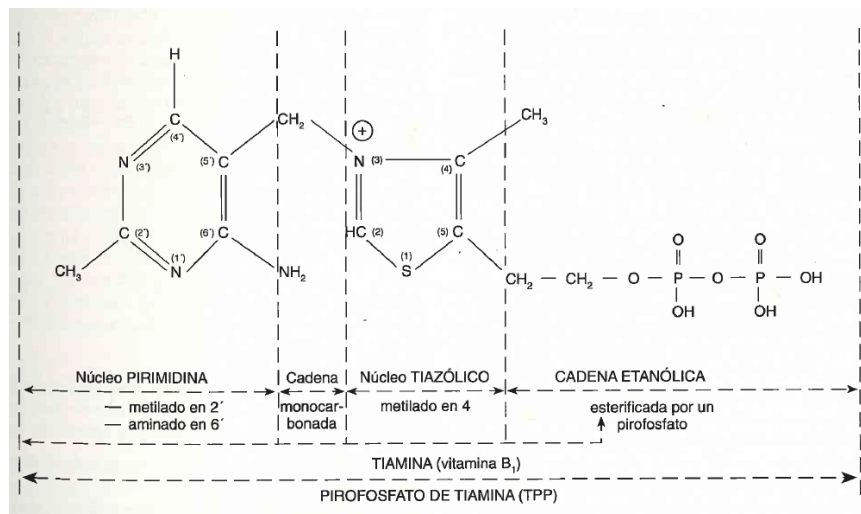


Figura. 1 Estructura del pirofosfato de tiamina (TPP).

Los alimentos con mayor contenido en tiamina son los cereales enteros, carne de cerdo magra, corazón y riñón. La levadura es un alimento con un buen contenido de tiamina. Las nueces y los huevos son buenas fuentes de vitamina. Alimentos con escaso contenido de tiamina son las frutas frescas, verduras y leche. (Martinez, 1996).

El requerimiento mínimo diario de tiamina se ha estimado en 0.27 a 0.33 mg/1.000 Kcal, y la cantidad diaria recomendada es de 0.5 mg/1.000 Kcal de dieta.

Sin embargo, el requerimiento de la vitamina varía con la actividad física y de acuerdo con la cantidad y calidad de la dieta. La ingesta de carbohidratos aumenta el requerimiento de tiamina, mientras que la ingesta de proteínas y lípidos la reduce. (Martinez, 1996)

La tiamina se absorbe en el intestino Delgado por un proceso de transporte activo mediado por un transportador, siempre que la ingesta sea reducida (5 mg/día). Con una ingesta mayor adquiere una importancia creciente la difusión pasiva. En la mucosa yeyunal tiene lugar una fosforilación que da lugar al TPP. (figura. 2)

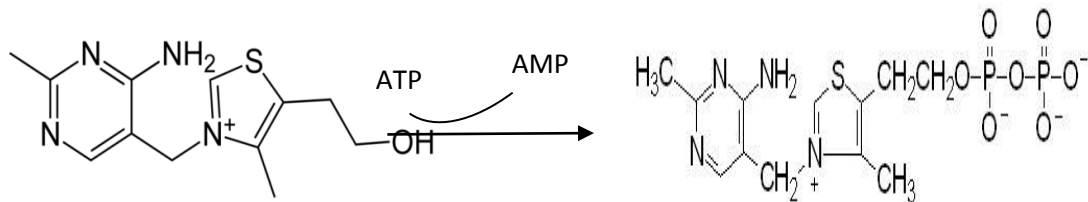


Figura. 2 Fosforilación de la tiamina

Algunos de los primeros síntomas de deficiencia de vitamina B1 pueden incluir letargo, irritabilidad, pérdida de memoria, pérdida de sueño o apetito, pérdida de peso, indigestión o estreñimiento y dolor muscular. Si no se tratan estos síntomas iniciales pueden dar lugar a una forma más severa de la deficiencia de tiamina, conocida como beriberi que se caracteriza por problemas en los nervios, el corazón y el cerebro.

La vitamina B1 ayuda en muchas funciones importantes del cuerpo y algunos de sus beneficios se incluyen entre los siguientes:

- Participa en la producción de energía del organismo.
- Ayuda en el desarrollo de las vainas de mielina: La vitamina B1 ayuda en el buen desarrollo de las vainas de mielina alrededor de los nervios.
- Previene la enfermedad de Alzheimer. La vitamina B1 se cree que puede retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

- **Riboflavina (vitamina B2)**

La riboflavina consiste en un núcleo de isoaloxacina sustituido en las posiciones 6 y 7 por dos metilos (-CH₃), y en el nitrógeno 9 presenta una cadena lateral con 5 átomos de carbono, que es el alcohol correspondiente a la ribosa, el ribitol. (*figura. 3*), (Rodríguez, 1999)

La riboflavina es la 6,7- dimetil-9-ribitol-isoaloxacina. Los átomos de nitrógenos en posición 1 y 10 están unidos por un sistema de dobles enlaces conjugados; es a su nivel donde tiene lugar el mecanismo de acción de la coenzima. Las coenzimas flavínicas son el flavín-mononucleótido o FMN (ácido riboflavin-5-fosfórico) y el flavín-adenín-dinucleotido o FAD.

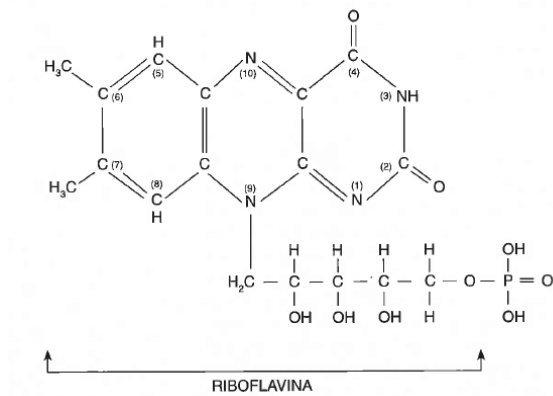


Figura. 3 Estructura de la riboflavina

La riboflavina se sintetiza por todas las plantas y numerosos microorganismos, pero no por los animales superiores. Las fuentes ricas de esta vitamina son: levadura, leche, clara de huevo, huevas de peces, riñón, hígado, corazón y verduras, además del pescado y carne, sobre todo la de pollo. (Rodríguez, 1999)

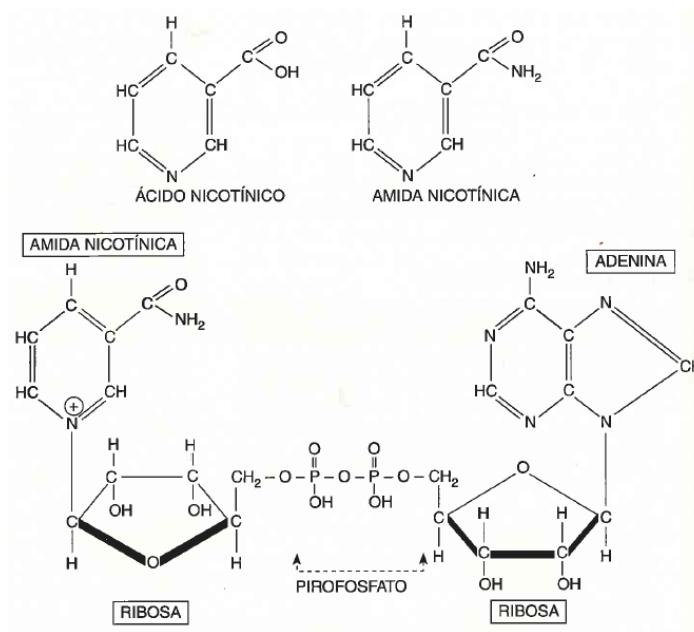
Los requerimientos de riboflavina se estiman en unos 0.6 mg/1.000 Kcal para sujetos de todas las edades. La cantidad diaria recomendada para mujeres mayores de 22 años será por tanto de 1,2 mg/día, y para los hombres mayores de 22 años de edad será de 1.6 mg/día. La riboflavina libre se absorbe principalmente en el intestino delgado proximal por un sistema de transporte saturable. El FMN y el FAD son utilizados en la producción de energía a través de la cadena respiratoria y en muchas vías metabólicas, incluyendo el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, la beta oxidación de los ácidos grasos, la fosforilación oxidativa, el catabolismo de las purinas, la desaminación oxidativa de aminoácidos y la reducción de O₂ a peróxido de hidrógeno. Todas estas vías utilizan las propiedades de oxidación-reducción de las coenzimas riboflavínicas.

La deficiencia de riboflavina afecta a las coenzimas flavínicas y por tanto a los procesos de oxidorreducción. Estos cambios pueden provocar un fallo del metabolismo celular de naturaleza anóxica que puede inducir un desarreglo de la circulación capilar de las zonas afectadas. Los síntomas de la deficiencia de riboflavina son; estomatitis angular, odinofagia, glositis, queilosis, dermatitis, anemia normocítica normocrómica y problemas visuales como la opacificación, vascularización y ulceración de la córnea. (Rodríguez, 1999)

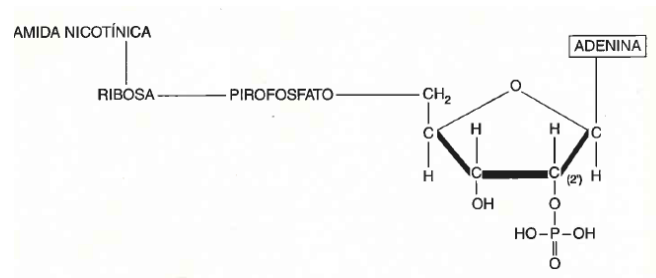
- **Niacina (vitamina PP)**

El término niacina es de tipo genérico e incluye ácido nicotínico y nicotinamida. El ácido nicotínico también se conoce como factor antilengua negra y factor preventivo de la pélagra (factor PP). La nicotinamida es la amida de este ácido y se llama también niacinamida, vitamina PP y vitamina B3. (Rodríguez, 1999)

El ácido nicotínico es el ácido piridín-3-carboxílico. La amida de este ácido, la nicotinamida, es uno de los constituyentes fundamentales de las coenzimas piridínicas. Existen dos coenzimas piridínicos, ambos dinucleótidos: nicotinamida-adenín-dinucleótido o NAD y nicotinamida-adenín-dinucleótido-fosfato o NADP, (*figura. 4*).



a.



b.

Figura. 4 Estructura del ácido nicotínico, amida nicotínico (nicotinamida), **a.** nicotinamida-adenín-dinucleotido (NAD) y **b.** nicotinamida-adenín-dinucleótido-fosfato o NADP.

La niacina no es una vitamina en el sentido más estricto de la palabra, ya que el organismo es capaz de producirla a partir del triptófano. Sin embargo la conversión del triptófano en niacina es

relativamente ineficaz puesto que para producir 1 mg de niacina se requieren 60 mg de triptófano y sólo tiene lugar cuando se han satisfecho todas las necesidades corporales de triptófano, tales como síntesis de proteínas y producción de energía. La mayoría de los individuos requieren fuentes dietéticas tanto de triptófano como de niacina.

Las principales fuentes alimentarias de niacina (hígado, carne roja, cereales de grano entero y pescado) contienen la vitamina principalmente como NAD y NADP.

El requerimiento mínimo diario de niacina es de 4.4 mg de equivalentes de niacina/1.000 kcal y la cantidad diaria recomendada de 6.6 mg de equivalentes de niacina/1.000 kcal, con no menos de 13 mg ingeridos diariamente. Estos valores son mayores en los niños y en las mujeres embarazadas. (Rodríguez, 1999).

Las coenzimas se hidrolizan en el tracto intestinal y tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida se absorben fácilmente en todos los tramos del intestino delgado. En el hígado, el triptófano se convierte en ácido nicotínico y posteriormente en nicotinamida. Este último compuesto reacciona con el 5-fosforribosil-1-pirofosfato para formar nicotinamida mononucleótico. Reacciones posteriores con ATP dan origen a NAD y NADP.

El NAD y el NADP actúan en reacciones enzimáticas de oxidorreducción como transportadores de dos electrones y un protón, equivalentes a un ion hidruro (:H⁻), desde el sustrato

oxidable correspondiente, con liberación al medio de un H⁺ en el curso de la reacción.

El NAD actúa como coenzima de la alcohol deshidrogenasa, glicerolfosfato deshidrogenasa y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Tanto el NADP como el NAD pueden actuar como coenzimas de la isocitrato deshidrogenasa y la glutamato deshidrogenasa. El NADP es la coenzima de la enzima málica y de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

La deficiencia en niacina o pelagra (piel áspera) se debe a dietas predominantes de maíz (pobre en triptófano y rica en leucina) o con alto contenido en leucina (maíz, sorgo y mijo), alteraciones del metabolismo de la niacina (isoniacida y 6 mercaptopurina), trastornos del metabolismo del triptófano (enfermedad de Hartnup y síndrome carcinoide) y alcoholismo.

La carencia de niacina es uno de los factores determinantes de la pélagra, enfermedad de las tres D (dermatitis, diarrea y demencia). (Rodríguez, 1999).

- **Ácido pantoténico**

El ácido pantoténico se denomina también pantoíl-B-alanina, vitamina antidermatosis y vitamina B5. Químicamente el ácido pantoténico es la D(+)-N-(2,4-dihidroxi-3,3-dimetil-butiril)-B-alanina. Consiste en ácido pantoico unido mediante enlace peptídico a la B-alanina, (*figura. 5*).

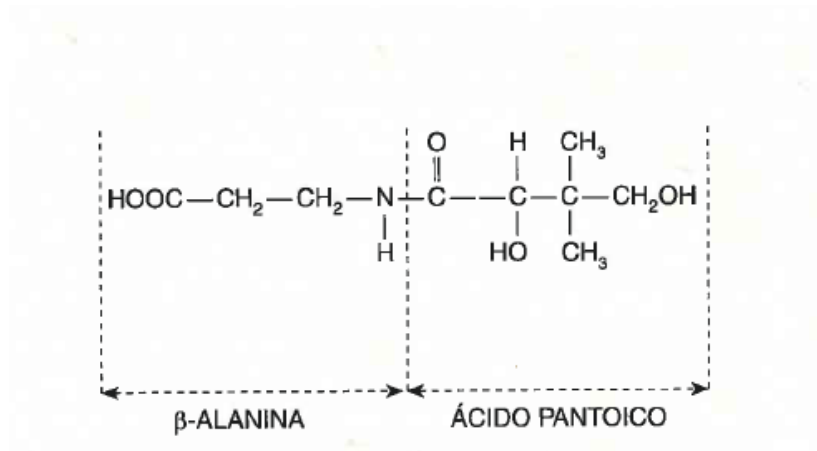


Figura. 5 Estructura del ácido pantoténico

El ácido pantoténico se sintetiza por la mayoría de los microorganismos y plantas a partir del ácido pantoico derivado de la L-valina y de la β-alanina derivada del L-aspartato. Abunda en los alimentos, en especial en cereales de grano, legumbres y tejidos animales. El requerimiento de ácido pantoténico es de 5 a 10 mg/día en el caso de mujeres durante el embarazo y la lactancia. El ácido pantoténico se ingiere en su mayor parte en forma de coenzima A. La coenzima A se hidroliza por pirofosfatasa y fosfatasa intestinales a panteteína, la cual, junto con el pantotenato, ingresa a la circulación portal. El organismo no metaboliza el pantotenato. (Rodríguez, 1999)

En la molécula de coenzima A, el ácido pantoténico conecta la β-mercapto-etanolamina con la adenosina. El grupo tiol de la β-mercapto-etanolamina es el sitio reactivo de la coenzima A. A través del grupo tiol, la coenzima A forma un gran número de ésteres acil tiólicos, que son de gran importancia en el catabolismo de lípidos, carbohidratos y aminoácidos cetogénicos.

El ácido pantoténico es de tan amplia distribución en los alimentos que una deficiencia en condiciones normales es sumamente rara. Los sujetos con desnutrición crónica y los alcohólicos desnutridos muestran niveles reducidos en sangre, orina, y suero, de acuerdo con las determinaciones llevadas a cabo con ensayos microbiológicos.

- **Piridoxina (Vitamina B6)**

Piridoxina es el nombre colectivo que se le da a tres componentes relacionados: Piridoxina, piridoxal y piridoxamina, (*figura. 6*). En la piridoxina, la función aldehído en posición 4 del piridoxal se halla sustituido por una función alcohol. En la piridoxamina, la misma función aldehído es reemplazada por una función amina (-

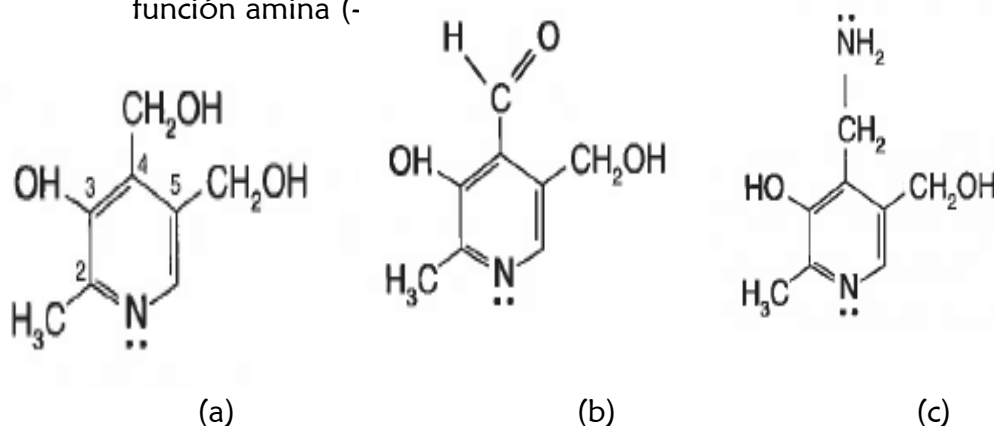


Figura. 6 Estructura de los componentes de la familia de la vitamina B6: piridoxina (a), piridoxal (b) y piridoxamina (c).

Las tres formas de vitamina B6 se encuentran en los alimentos. El piridoxal y la piridoxamina son las formas principales halladas en los tejidos animales, mientras que la piridoxina se halla

predominantemente en los vegetales. Las fuentes más adecuadas de vitamina B6 son: granos enteros, levadura, germen de trigo, legumbres, avena y patatas. La carne de cerdo, especialmente el hígado, también contiene una considerable cantidad de vitamina B6. Leche, huevos, vegetales y frutas contienen algo de vitamina B6. La cocción o el procesamiento pueden destruir hasta un 50% de la actividad de la vitamina. Probablemente también se lleve a cabo un cierto grado de síntesis intestinal de B6 por medio de la flora intestinal.

El requerimiento mínimo para la vitamina B6 aumenta a medida que lo hace la cantidad de proteína de la dieta. Para un adulto promedio es de 1.5 mg/día con una ingesta de 100 g de proteína/día. La cantidad diaria recomendada para la vitamina B6 es de 2 mg/día en las mujeres, con requerimientos mayores durante el embarazo y la lactancia. En los hombres, la cantidad diaria recomendada es de 2.2 mg/día. Las tres formas de la vitamina B6, liberadas principalmente de sus ésteres 5-fosfato por la acción intraluminal de la fosfatasa alcalina intestinal, se absorben rápidamente por las células de la mucosa intestinal. Dichas células contienen en su citoplasma la enzima piridoxal quinasa responsable de la fosforilación dependiente de ATP de las tres formas de la vitamina.

No es frecuente una deficiencia aislada de vitamina B6. Habitualmente ocurre en asociación con un déficit de otras vitaminas del complejo B. La deficiencia de vitamina B6 puede deberse a algunas de las siguientes causas:

- Deficiencia dietética de piridoxina

- Fórmulas para lactantes. La vitamina B6 se destruye o se convierte en formas unidad a proteínas menos disponibles.
- Fármacos antagonistas. Cicloserina, L-Dopa, isoniacida y penicilamina.
- Alcoholismo
- Contraceptivos orales. Aumentan la actividad de la triptófano oxigenasa, lo cual aumenta la concentración de ácido xanturénico, que a su vez induce la actividad quinureninasa y de este modo se provoca una descompensación de la vía del triptófano a nicotinamida y la de su oxidación total, provocando deficiencia de la vitamina B6.

El síndrome de deficiencia de piridoxina incluye crecimiento insuficiente, pérdida ponderal, lesiones cutáneas, estomatitis, anemia, neuropatía periférica y electroencefalograma anormal, a veces con aparición de convulsiones. Es posible detectar lesiones desmielinizantes en el sistema nerviosa central y periférico. También se observa un aumento de la síntesis y excreción urinaria de oxalatos. La Vitamina B6 funciona en numerosas reacciones que abarcan el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos.

- **Biotina (Vitamina H)**

Químicamente, la biotina es un derivado bicíclico de la urea con azufre en un anillo tiofeno y un anillo imidazol fundidos, el ácido D(+)-B-hexahidro-2-oxo-1-H-tieno-3,4-imidazol-4-valérico, (*figura. 7*). (Rodríguez, 1999)

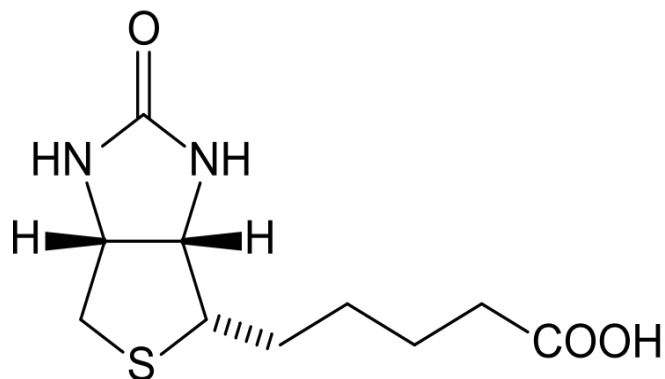


Figura. 7 Estructura de la biotina

Fuentes adecuadas de biotina incluyen hígado, riñón, páncreas, huevo, levadura y leche. Son fuentes pobres de biotina los granos de cereales, la fruta y la carne. Es relativamente estable al calor durante la cocción, procesamiento y conservación de los alimentos. El organismo requiere unos 150 ug de biotina al día, cantidad que parece estar contenida en la mayor parte de las dietas, e incluso la sintetizada por microorganismos intestinales.

La biotina se encuentra principalmente unida a proteínas. La digestión de las proteínas de la dieta conteniendo biotina unida, da origen a la biocitina. La biocitina es resistente a la hidrólisis por enzimas proteolíticas en el tracto intestinal. La biocitina y biotina se absorben rápidamente. La biotina se transporta en la sangre unida a la albúmina y a las alfa y beta-globulinas. La enzima biocitinasas, presente en plasma y eritrocitos, cataliza la hidrólisis de biocitina a biotina libre. La biotina presente en la sangre se capta por el hígado, músculo y riñón y está presente en carboxilasas citosólicas y mitocondriales.

En las células animales de las enzimas dependientes de biotina son las carboxilasas: acetil-CoA carboxilasa, propionil-CoA carboxilasa, beta-metilcrotonil-CoA carboxilasa y piruvato carboxilasa. (Rodríguez, 1999)

Con la acetil-CoA carboxilasa, el producto es el malonil-CoA utilizado para la biosíntesis de ácidos grasos. La piruvato carboxilasa es necesaria para la síntesis de oxalacetato para gluconeogénesis y la reposición de intermediarios del ciclo del ácido cítrico. La beta-metilcrotonil-CoA carboxilasa convierte el beta-metilcrotonil-CoA en beta-metilglutaconil-CoA en el proceso de degradación de la leucina (a acetoacetato), y de ciertos compuestos isoprenoides. La propionil-CoA carboxilasa transforma el propionil-CoA en metilmalonil-CoA en el proceso de degradación de la isoleucina y de oxidación de ácidos grasos de números impar de átomos de carbono. La deficiencia de biotina es rara ya que los microorganismos intestinales pueden proporcionar suficiente vitamina para cubrir los requerimientos normales. La deficiencia puede producirse como resultado de una absorción intestinal defectuosa o mediante el consumo de huevos crudos.

La clara de huevo contiene una gran cantidad de la proteína avidina, un tetrámero de subunidades idénticas, que se combina fuertemente con la biotina, impidiendo su absorción e induciendo deficiencia.

- **Ácido fólico**

El ácido fólico también se conoce con los nombres de factor *lactobacillus*, factor eluato, factor R, factor U, folacina, Vitamina Bc, Vitamina B10 o B11 o Vitamina M.

El ácido fólico se compone de tres partes principales: a) un núcleo pteridina que lleva una función amina en posición 2, y un átomo de oxígeno en 4; b) una molécula de ácido paraminobenzoico unido al carbono 6 del núcleo de pteridina por una molécula monocarbonada (-CH₂), y c) una molécula de ácido glutámico, (figura. 8). El ácido fólico es el ácido pteroil-glutámico. (Rodríguez, 1999)

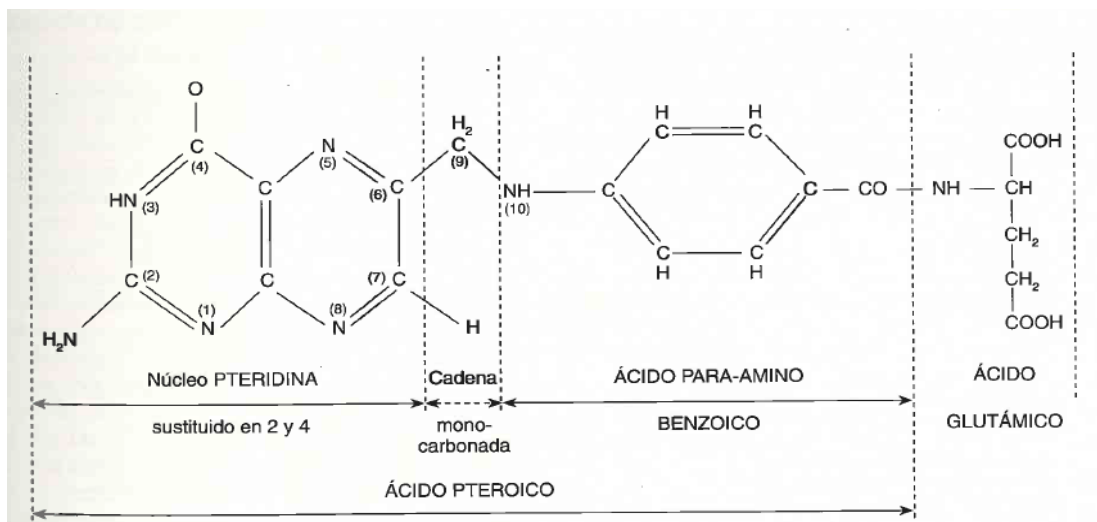


Figura. 8 Estructura del ácido fólico (ácido pteroil-glutámico)

Los folatos, son componentes esenciales de la dieta de los animales y el hombre, son un grupo de compuestos sintetizados por plantas y bacterias. La hoja de espinaca es una fuente excelente de ácido fólico. Aproximadamente un 60% de folato se encuentra en los vegetales, cereales y frutas, y alrededor de un 40% en las carnes vacunas y de pescados y en los productos lácteos. La cocción de los alimentos destruye una importante proporción del folato presente en ellos.

La cantidad diaria recomendada oscila entre 30 y 40 ug/día en los infantes, de 100 a 300 ug/día en los niños y 400 ug/día en adultos.

En la dieta, los folatos se encuentran principalmente en forma de poliglutamatos. Las formas poliglutámicas del folato son hidrolizadas en el intestino delgado. El folato se absorbe principalmente en el yeyuno proximal, con cierto grado de absorción en el yeyuno distal.

Las funciones del ácido fólico en el metabolismo monocarbonado consiste en la aceptación y donación de unidades de monocarbonadas, que están unidas a nivel de las posiciones 5,10 del anillo pteridina. Las principales reacciones resultantes son; La síntesis de pirimidina, síntesis de purina e interconversión de aminoácidos.

La deficiencia de folato produce una anemia macrocítica con hematopoyesis megaloblástica. La carencia de ácido fólico durante las primeras seis semanas del embarazo se ha relacionado con defectos del tubo neural, como la anencefalia y la espina bífida

- **Cobalamina (Vitamina B12)**

La vitamina B12 también se conoce como factor alimentario exógeno, factor antianemia perniciosa, factor extrínseco de Castle, factor proteico animal, factor termoestable y hemógeno de Reimann. (Rodríguez, 1999)

El núcleo de la cobalamina (vitamina B12) es un anillo de corrina con un átomo de cobalto en el centro. Dicho anillo de corrina, al igual que una porfirina, contiene cuatro unidades pirrónicas. Dos de ellas (anillos A y D) están unidas directamente, mientras que las otras están enlazadas por puentes metínicos, como en las porfirinas. El átomo de cobalto está unido a los cuatro nitrógenos pirrónicos, (*figura. 9*). El quinto sustituyente (situación por debajo del plano de la corrina) es un derivado del dimetilbenzimidazol que contiene ribosa-3-fosfato y aminoisopropanol. El sexto sustituyente del átomo de cobalto (situado por encima del plano de la corrina) pueden ser metilo (-CH₃), hidroxilo (-OH) o 5-desoxiadenosilo.

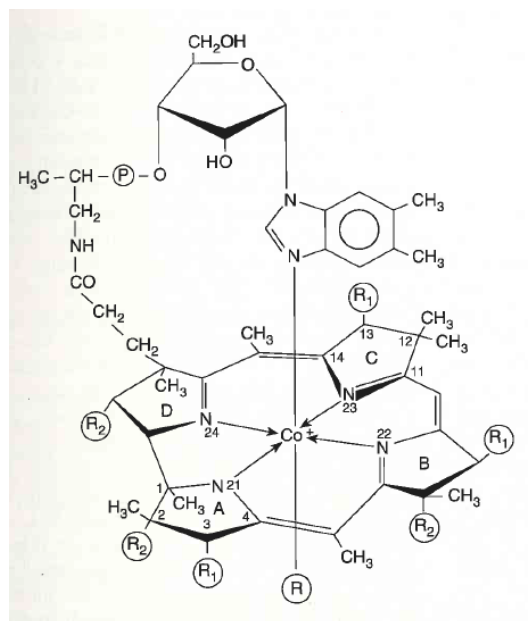


Figura. 9 Estructura de la Vitamina B12 y sus derivados coenzimáticos

La única fuente natural de vitamina B12 es el proceso de síntesis llevado a cabo por los microorganismos presentes en el agua, intestino de animales y suelo (nódulos de las raíces de las leguminosas). La mayor parte de la vitamina B12 se encuentra en los productos animales, incluyendo carnes, corazón, hígado riñón, huevos, quesos y leche. El hígado representa una fuente muy rica de vitamina B12. La vitamina B12 presente en los productos animales es realmente de origen bacteriano e incluye la vitamina B12 producida en el aparato digestivo de los rumiantes y posteriormente captada en sus tejidos.

La vitamina B12 se encuentra unida a proteínas en los alimentos y parece ser liberada por el ácido y la pepsina en el estómago humano. En la luz gástrica y en presencia de un pH ácido

se fija a transportadores proteicos denominados proteínas R. Estas proteínas llegan a la luz gástrica por medio de la saliva y son glucoproteínas. Los complejos vitamina B12-proteína R pasan desde el estómago al intestino delgado superior, en donde la proteína R se degrada por enzimas proteolíticas pancreáticas. Se libera entonces la vitamina B12 libre que se une al factor intrínseco; éste consiste en una glicoproteína secretada por las células parietales gástricas. La vitamina B12, junto con los derivados del ácido fólico, es un nutriente esencial para todas las células, siendo necesaria para la síntesis de ADN. En el organismo la vitamina B12 se convierte en dos coenzimas activas, la 5-desoxiadenosilcobalamina y la metilcobalamina.

La deficiencia de vitamina B12 se manifiesta clínicamente en los sistemas hemotopoyético y nervioso. Se cree que la anemia megaloblástica asociada a la carencia de vitamina B12 se debe al efecto de la vitamina sobre el metabolismo del folato. La deficiencia de vitamina B12 o de folato disminuye la capacidad de síntesis de ADN.

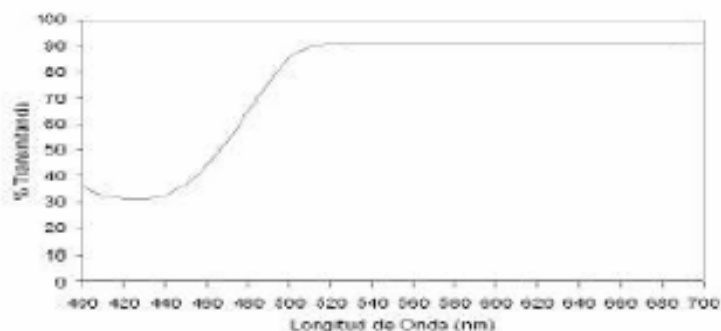
13.2. Anexo #2. Ficha técnica de TARTRAZINA SP.

Nombre Comercial:	Tartrazina SP	
Otros Nombres:	FD&C Amarillo No. 5 C.I. Food Yellow 4	
Nombre Químico:	Sal trisódica del ácido 4,5-dihidro-5-oxo-1-(4-Sulfofenil)-4-[4-sulfofenil-azo]-1H-pirazolona-3-Carboxílico.	
Color Index No.:	19140	
EU-No. (INS):	102	
CAS No.	1934-21-0	
EINECS No.:	217-699-5	
Código:	0091004856	
DESCRIPCIÓN QUÍMICA	Familia Química	Pirazolona
	Fórmula Molecular	C ₁₆ H ₉ N ₄ O ₉ S ₂ •Na ₃
	Peso Molecular	534,37
FÓRMULA QUÍMICA		

Espectro Visible de Absorbancia:

Conc.: 10 mg/L

pH: 7

**COMPOSICIÓN QUÍMICA:**

Contenido de Colorante Puro	84.0-86.5%
Contenido de Colorante Puro, base seca	85% Mínimo
Cloruros y Sulfatos, como sales de Sodio	15% Máximo
Material Volátil a 135°C	5% Máximo

APARIENCIA FÍSICA:

En Polvo	Polvo fino inodoro de color naranja
En Solución 10 ppm	Solución traslúcida amarillo limón en medio neutro o ácido y amarillo oscuro en medio alcalino.

PROPIEDADES ESPECTROFOTOMÉTRICAS:

Longitud de Onda de Máxima Absorción (pH 7.0)	428 ± 4 nm
Concentración recomendada para análisis	17.5 – 22.5 ppm
Absortividad (pH 7.0)	0.053 (L/(mg·cm))
pH de cambio de tonalidad	9.0 - 11.0

**ESPECIFICACIONES
FÍSICO – QUÍMICAS:**

pH en solución acuosa al 0.1%	7.0 - 8.5
Material Insoluble en Agua	Menor a 0.2%
Extractos etéreos	Menor a 0.2%

SOLUBILIDAD:

En Agua (a 25°C, pH 7.0)	Aprox. 237 g/l
En Glicerina (a 25°C)	Aprox. 209 g/l
En Propilenglicol (a 25°C)	Aprox. 119 g/l
En Etanol (al 100%)	Esencialmente insoluble
En Aceite Vegetal	Insoluble

ESTABILIDAD:

Luz	Excelente
Calor	Buena

**ESPECIFICACIONES
MICROBIOLÓGICAS:**

Mesófilos	Menor a 100 UFC/g
Mohos y Levaduras	Menor a 100 UFC/g
Bacterias Gram Negativas	Ausentes
Coliformes Totales	Ausentes
Coliformes Fecales	Ausentes

**ESPECIFICACIONES
GRANULOMÉTRICAS:**

Retención en Tamiz Tyler No. 60

Máximo 2%

IMPUREZAS:

Orgánicas

Colorantes subsidiaries	Menor a 1.0%
Éster de Colorante	Menor a 1.0%
Colorantes Menos Sulfonados	Menor a 0.5%
Pico 5	Menor a 1.0%
Pico 7	Menor a 1.0%
Intermedios Ácido Sulfanilico	Menor a 0.2%
Etil ó metil éster de pirazolona T	Menor a 0.1%
Pirazolona T	Menor a 0.2%
DAADBSA	Menor a 0.05%

Aminas primarias aromáticas no sulfonadas

Anilina	Menor a 100 ppb
Benzidina	Menor a 1 ppb
Aminobifenil	Menor a 5 ppb
Aminoazobenceno	Menor a 75 ppb

Metales Pesados

Plomo (Pb)	Menor a 10 ppm
Arsénico (As)	Menor a 3 ppm
Mercurio (Hg)	Menor a 1 ppm
Cadmio (Cd)	Menor a 1 ppm
Antimonio (Sb)	Menor a 10 ppm
Bario (Ba)	Menor a 20 ppm
Cobre (Cu)	Menor a 10 ppm
Cromo (Cr)	Menor a 10 ppm
Zinc (Zn)	Menor a 40 ppm
Metales pesados (Ag, S, Bi, Cd, Cu, Hg, Pb, Sb, Sn), como Pb.	Menor a 40 ppm,

REGULACIONES

País	Regulación	Dosificación Máxima
USA	CFR 21 Title 74.705	Según BPM
UE	Directiva 94.36.EC Directiva 95.45.EC	Según alimento
Colombia	Decreto 10593 de 1985 Decreto 13402 de 1985	104 ppm (al 81%)

Nota: El producto debe ser declarado en el empaque

CERTIFICACIONES:

Buenas Prácticas de Manufactura – BPM

Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control - HACCP

Kosher – Pareve

Halal

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA:

IDA (JECFA)	0 – 7.5 mg/kg
-------------	---------------

IDA (SCF)	0 – 7.5 mg/kg
-----------	---------------

VIDA ÚTIL:

Indefinida, se recomienda hacer evaluaciones del producto luego de 3 años de almacenamiento.

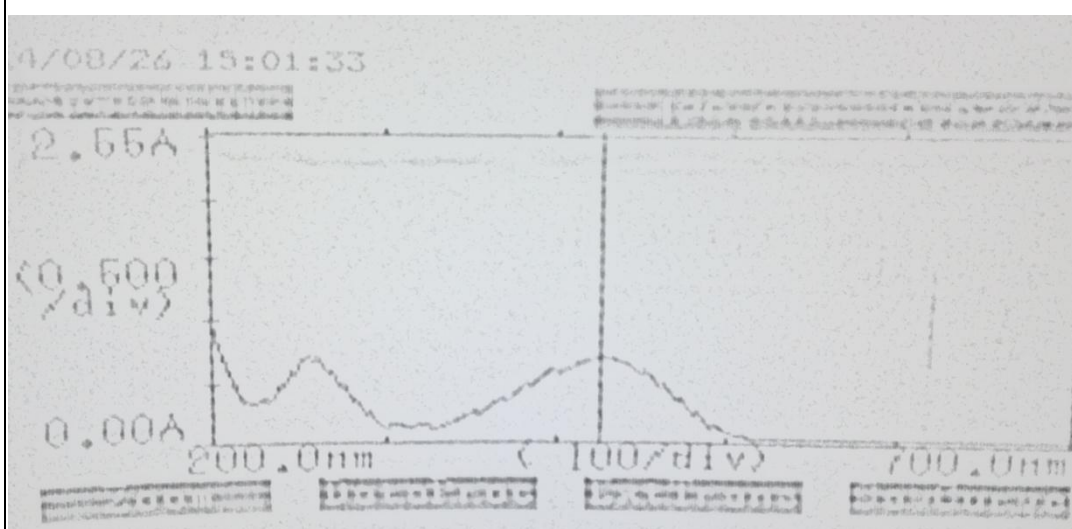
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar en sitios frescos y oscuros, a temperaturas entre 5 y 40 °C, lejos de agentes óxido-reductores fuertes. Mantener en recipientes herméticos, que impidan la entrada de humedad del ambiente.

13.3. Anexo # 3 Barrido por el método espectrométrico uv-vis del colorante tartrazina.

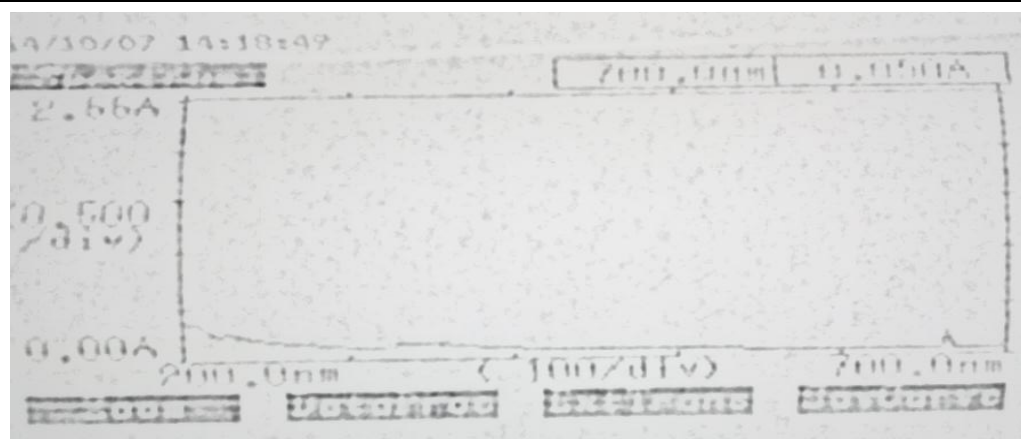
- Se realizó un barrido de 200 – 700 nm en un espectrofotómetro UV-1700 pharmaSpec SHIMADZU en el Departamento de Química Medicinal, para determinar la longitud de onda de máxima absorbancia del estándar de tartrazina a 15 ppm, el cual fue de 426 nm.

Barrido de 200 – 700 nm en un espectrofotómetro UV-1700 pharmaSpec SHIMADZU



Longitud de máxima absorbancia de la tartrazina 426 nm

Barrido al blanco, el agua desmineralizada no hubo ninguna interferencia.



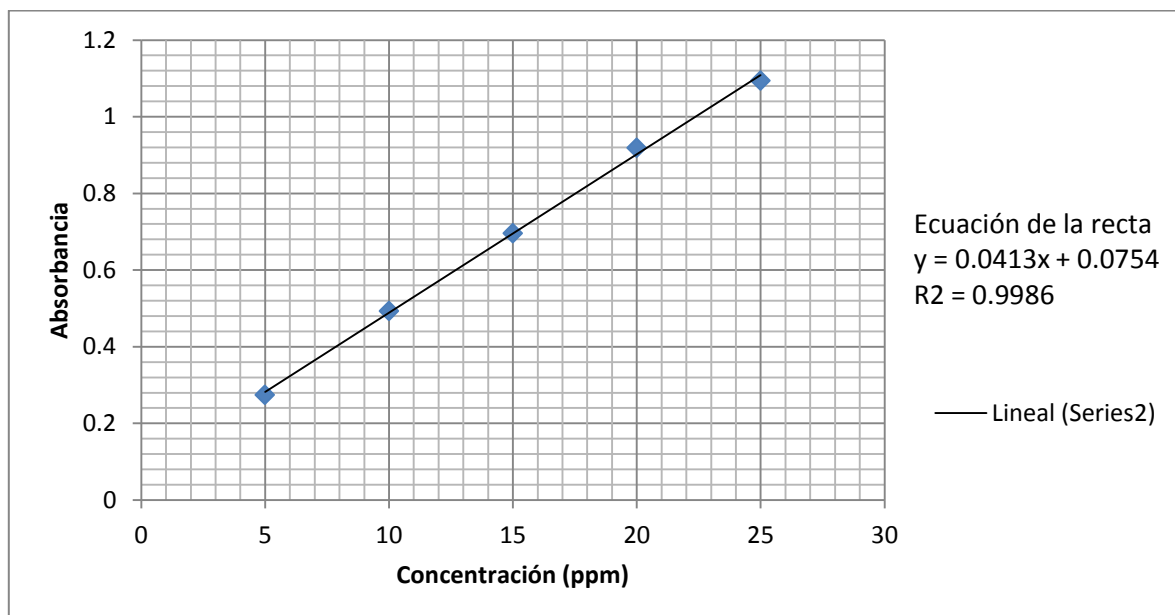
- **Soluciones patrón para la construcción de la curva de calibración del colorante tartrazina.**

Estas soluciones patrones se obtuvieron de una solución madre de tartrazina a 250 ppm, esto sirvió para construir la curva de Calibración a longitud de onda de máxima absorbanza 426 nm.

Concentración ppm, (mg/L)	Absorbancias
5	0.274
10	0.493
15	0.696
20	0.919
25	1.094

- **Curva de Calibración de tartrazina, para la cuantificación en las muestras de jarabes y comprimidos**

Al realizar las lecturas de las soluciones patrones en el espectrofotómetro uv-vis se construye la curva de calibración.



Una vez con la curva de calibración terminada se procedió a realizar las lecturas de las muestras de jarabes y comprimidos. Las concentraciones de tartrazina fueron dadas de forma automática por el espectrofotómetro uv-vis, otro método para hallar la concentración es despejando la concentración X, en la ecuación de la recta del gráfico anterior. Donde la absorbancia se relaciona de forma proporcional con la concentración.

- Lecturas de muestras de Jarabe y Comprimidos, dadas por el espectrofotómetro espectrofotómetro UV-1700 pharmaSpec SHIMADZU.

Muestra A, Jarabe.			
# lote	Absorbancia	Concentración ppm (mg/L)	Concentración promedia ppm (mg/L)
1	0.495	10.15	10.41
1	0.335	6.28	
1	0.687	14.8	
2	0.397	7.78	7.473333333
2	0.427	8.51	
2	0.329	6.13	
3	0.337	6.33	21.45
3	0.858	18.93	
3	1.691	39.09	
4	0.516	10.66	9.74
4	0.478	9.74	
4	0.44	8.82	
5	0.669	14.37	11.44333333
5	0.608	12.88	
5	0.368	7.08	

Muestra B, Jarabe.			
# lote	Absorbancia	Concentración ppm (mg/L)	Concentración promedia ppm (mg/L)
6	1.241	28.211	53.407
6	1.606	37.035	
6	4	94.975	
7	0.512	10.578	9.077466667
7	0.289	5.1814	
7	0.549	11.473	
8	0.545	11.358	12.0081
8	0.708	15.305	
8	0.462	9.3613	
9	0.324	6.0115	5.372433333
9	0.314	5.784	
9	0.254	4.3218	
10	0.583	12.295	10.98896667
10	0.688	14.817	
10	0.317	5.8549	

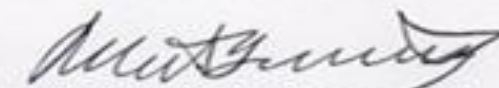
Muestra C, Comprimido.			
# lote	Absorbancia	Concentración ppm (mg/L)	Concentración promedia ppm (mg/L)
11	2.799	65.919	84.59166667
11	3.913	92.881	
11	4	94.975	
12	3.135	74.049	68.42066667
12	2.358	55.235	
12	3.215	75.978	
13	4	94.975	94.975
13	4	94.975	
13	4	94.975	
14	1.585	36.527	28.287
14	0.794	17.396	
14	1.354	30.938	
15	1.726	39.959	45.13266667
15	2.135	49.849	
15	1.959	45.59	

Muestra D, Comprimido.			
# lote	Absorbancia	Concentración ppm (mg/L)	Concentración promedia ppm (mg/L)
16	0.766	16.714	18.961
16	0.854	18.844	
16	0.956	21.325	
17	0.623	13.249	17.86433333
17	1.017	22.782	
17	0.801	17.562	
18	0.576	12.12	10.6983
18	0.445	8.9419	
18	0.531	11.033	
19	0.582	12.274	11.58086667
19	0.483	9.8606	
19	0.596	12.608	
20	0.62	13.18	14.55
20	0.754	16.42	
20	0.656	14.05	




Br. Oscar Estuardo González González

Autor



Lic. Estuardo Serrano Vives

Asesor



Lic. Julio Estuardo Chinchilla V.

Revisor



Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta.

Directora



Dr. Rubén Velásquez Miranda.

Decano