



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

APLICACIÓN DEL COLORANTE ASTAXANTINA
EN EL DESARROLLO DE
FORMAS FARMACEUTICAS Y COSMÉTICAS

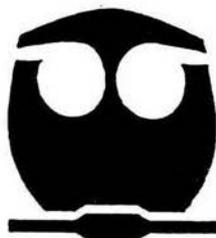
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

P R E S E N T A:

FABIOLA RIVAS TREJO



MÉXICO, D. F.



2004

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Prof.. Joaquín Pérez Ruelas
Vocal	Prof.. Carolina Muñoz Padilla
Secretario	Prof.. Francisco García Olivares
1er. Suplente	Prof.. Joaquín González Robledo
2o. Suplente	Prof.. María Josefa Bernad Bernad

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
Facultad de Química

Asesor del tema: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas

Supervisor Técnico: Q.F.B. Liliana Aguilar Contreras

Sustentante: Fabiola Rivas Trejo

Handwritten signatures and scribbles, including a large signature that appears to be 'Joaquín Pérez Ruelas' and another signature below it, possibly 'Fabiola Rivas Trejo'. There are also some dark scribbles and lines over the text.

GRACIAS...

A DIOS por brindarme el don de existir, por ser mi guía y mi fortaleza en todo momento.

GRACIAS...

A mi madre y a mi abuelita por todo su apoyo a lo largo de mi vida y por todos sus consejos.

GRACIAS...

A el Ing. Joaquín Pérez Ruelas y a la Maestra Liliana Aguilar por brindarme su apoyo y su confianza para la realización de esta Tesis.

GRACIAS...

A todas aquellas personas que en su momento han sido esenciales para lograr esta meta más en mi desarrollo profesional y personal

INDICE

CAPITULO I INTRODUCCIÓN

- Objetivo, 1
- 1.1 Introducción, 1
- 1.2 Importancia de los colorantes, 2

CAPÍTULO II GENERALIDADES

- 2.1 Color y constitución de los colores, 3
 - 2.1.1 Colorante definición, 6
 - 2.1.2 Pigmento definición, 6
 - 2.1.3 Tinte definición, 6
 - 2.1.4 Antioxidante definición, 6
 - 2.1.5 Lacas definición, 6
- 2.2 Clasificación general de los colorantes, 7
- 2.3 Clasificación química de los colorantes, 7
- 2.4 Nom-118-SSAI-1994, 8
- 2.5 Regulación aplicada para colorantes en Estados Unidos, 13
- 2.6 Regulación aplicada para los colorantes en la Comunidad Económica Europea, 15
- 2.7 Campo de aplicación, 16
- 2.8 Importancia de la utilización de aditivos, 16

CAPÍTULO III COLORANTES DE ORIGEN NATURAL

- 3.1 Descripción y características, 17
- 3.2 Colorantes naturales que se emplean en la Industria Farmacéutica y Cosmética, 18
- 3.3 Restricciones según campo de aplicación, 19
- 3.4 Colorantes de origen natural, 20
 - 3.4.1 Beta-caroteno, 20
 - 3.4.2 Caramelo, 21
 - 3.4.3 Anato, 22
 - 3.4.4 Extracto de Cochinilla, 23
 - 3.4.5 Guanina, 25
 - 3.4.6 Clorofilina, 26
 - 3.4.7 Guaiázuleno, 28
 - 3.4.8 Henna, 29

CAPÍTULO IV ASTAXANTINA

- 4.1 Pigmentos carotenoides, 30
- 4.2 Estructura y clasificación de los pigmentos carotenoides, 30
- 4.3 Astaxantina, 32
 - 4.3.1 Propiedades químicas de la Astaxantina, 33
 - 4.3.2 Usos de la Astaxantina, 33
 - 4.3.3 La Astaxantina en la acuicultura, 34
 - 4.3.4 Métodos de obtención, 35
 - 4.3.4.1 Obtención de Astaxantina a partir de cefalotórax o cabeza de Camaron, 35
 - 4.3.4.2 Cultivos en dos etapas para la producción de Astaxantina de *Haematococcus pluvialis*, 36
 - 4.3.5 Toxicología y legislación, 37
 - 4.3.5.1 Toxicidad sobre *Artemia salina*, 38
 - 4.3.5.2 Determinación de los índices de irritación ocular primaria dérmica, 39
 - Prueba de irritación en piel de humanos, 40
 - Elección de los voluntarios, 41
 - Preparación de la sustancia de prueba, 42
 - Procedimiento, 43
 - Escala de evaluación, 44
 - Análisis de datos, 45

CAPÍTULO V PARTE EXPERIMENTAL

- 5.1 Purificación, 46
- 5.2 Protocolos, 47
 - 5.2.1 Agua de colonia, 47
 - 5.2.2 Shampoo crematizado, 50
 - 5.2.3 Jarabe de dextrometorfan, 53
 - 5.2.4 Pomada antirroaduras para bebé, 56
 - 5.2.5 Crema tonificante para párpados, 59
 - 5.2.6 Gel protector solar, 62
 - 5.2.7 Tabletas masticables de vitamina C, 63
- 5.3 Estabilidad, 71

CAPÍTULO VI RESULTADOS

- 6.1 Purificación, 77
- 6.2 Ensayo de toxicidad sobre *Artemia salina* por el Método Reed Muench, 77
- 6.3 Determinación de los índices de irritación ocular primaria dérmica, 79
- 6.4 Protocolos de estabilidad, 79

CAPÍTULO VII DISCUSIÓN

- 7.1 Purificación, 87
- 7.2 Ensayo de toxicidad sobre *Artemia salina* por el Método Reed Muench, 87
- 7.3 Determinación de los índices de irritación ocular primaria dérmica, 87
- 7.4 Protocolos de estabilidad, 87

CAPÍTULO VIII CONCLUSIONES

- 8.1 Conclusiones, 88

CAPÍTULO IX BIBLIOGRAFÍA

- 9.1 Bibliografía, 89

CAPITULO 1 INTRODUCCION

OBJETIVO

Aplicar el colorante de origen natural Astaxantina, en algunos productos farmaceuticos y cosméticas.

1.1 INTRODUCCIÓN

Los colorantes están presentes en una gran cantidad de productos como son alimentos, las pinturas, medicamentos, textiles, cosméticos, etc.

El uso de colorantes en medicamentos y cosméticos tiene una larga historia. El color ha sido asociado a enfermedades y con su tratamiento desde la antigüedad.

Para la industria farmacéutica es muy importante el uso de los colorantes, ya que son sustancias que no son empleadas con un fin terapéutico o clínico pero que son adicionados a ciertas formulaciones con el objeto de mejorar su presentación, y así ser más agradable para el consumidor; así como identificar algún medicamento evitando alguna confusión cuando va hacer administrado, o en el momento de acondicionamiento en la industria.²⁰

De igual manera, el empleo de cosméticos de color es tan antiguo como la humanidad misma. Estos se usaban, por ambos sexos, no solo con fines de embellecimiento, si no también para cultos mágicos. Algunos ejemplos de aplicación de colorantes para uso cosmético son: el colorante obtenido del anato (Bixa orellana) que se utilizaba para colorear los labios; el índigo natural fue utilizado como sombra de ojos por los Romanos y Griegos en forma de rayón azul, mientras que en forma de polvo tenía otras aplicaciones cosméticas, tales como para pintar el cuerpo. En Venecia, por el año 1500, el color azafrán fue utilizado para teñir el cabello.³³

El maquillaje café hecho de óxido de hierro negro contenido en la arcilla; el maquillaje verde contenía malaquita, estos se usaron en el Reino Medio (2040 a 1785 A. C. Civilización de Bronce) aunque, el color negro fue el preferido.

Los coloretos para mejillas fueron elaborados a partir de polvo de hematita. Los labiales fueron formados de mezclas de minerales con aceites y ceras de abeja. El color rojo

vegetal (henna) para el cabello fue obtenido por tratamiento de las hojas del arbusto *Lawsonia inermis*.⁷

Hasta mediados del siglo XX, los únicos colorantes eran aquellos derivados de fuentes vegetales, animales y minerales. Pero en 1856 el químico inglés W. H. Perkin descubrió en forma accidental el primer colorante sintético, la mauveína (anilina púrpura), un derivado nitrogenado del alquitrán de hulla, cuando trataba de sintetizar quinina.³⁸

En comparación con los colorantes naturales, los sintéticos eran baratos y se fabricaron en mayor variedad de colores, lo que llevó a desplazar del mercado a los colorantes naturales.

Sin embargo pocos son los aceptados para uso farmacéutico y cosmético; este tipo de colorantes en su gran mayoría suelen ser sintéticos, con ciertas propiedades de irritabilidad, toxicidad, carcinogenicidad, etc., pero la tendencia actual de la industria farmacéutica y cosmética es sustituir los colorantes sintéticos por colorantes naturales los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, teniendo como ventaja que existe en nuestro país una gran diversidad de productos naturales que pueden ser utilizados por este tipo de industrias.²⁰

Se busca desarrollar colorantes que no sean tóxicos, que sean económicos, y que puedan sustituir a los colorantes artificiales.

1.2 Importancia de los colorantes.

La aplicación de color en productos medicinales en conjunto con otros factores, tales como la forma y embalaje, sirve para reforzar la imagen e identidad de la marca. Esta distinción comercial también ayuda a prevenir la falsificación de los productos.⁴⁵

Los colores utilizados en algunas preparaciones pueden servir para introducir una uniformidad en la apariencia de un producto, por ejemplo una tableta, donde un ingrediente de la formulación tiene por sí mismo una apariencia variable de lote a lote.⁷

En cuanto a la industria cosmética se tiene que el color aumenta en gran medida la venta de los productos cosméticos ya que éste se relaciona directamente con la formulación del producto y con la aceptación de éstos por el consumidor. Por ello, este ramo de la industria química ha puesto gran atención a ellos, ya que, una gran parte de la población, principalmente la del género femenino, juzgan una sombra, labial, delineador, etc., por su color, antes de probarlo realmente.⁶

CAPITULO II

GENERALIDADES

2.1 Color y constitución de los colorantes

El color es la capacidad de algunas sustancias de absorber la luz en la región visible del espectro entre 400 y 800 nm.

Esta absorción se debe a la transición de los electrones en las moléculas y tiene lugar en la región visible del espectro solo si los electrones son lo suficientemente móviles. Suponiendo una sola banda principal de absorción el color absorbido se desplaza del violeta al rojo en el espectro visible. Al tener lugar este desplazamiento la luz absorbida se refleja y es percibida por el ojo humano como el color complementario al absorbido.⁷

Según la USP 25 el color puede ser definido como la percepción o subjetiva respuesta para un observador hacia un estímulo objetivo de energía radiante dentro del espectro visible extendiéndose en un rango de 400-700 nm.⁴³

En general se considera un colorante como cualquier sustancia que imparte color a un objeto, por lo cual los colorantes como aditivos, se pueden definir como “compuestos que se emplean en la farmacia con la única finalidad de impartir color.”^{1, 12}

“Un colorante aditivo...es una tintura, pigmento u otra sustancia producida por un proceso de síntesis o algún artificio similar, o extraído, aislado o derivado de otra manera, con o sin cambio intermedio o final de identidad, a partir de un vegetal, animal, mineral u otra fuente y que, cuando adicionado o aplicado a un alimento, o producto farmacéutico, o cosmético en el cuerpo humano o alguna parte de él, es capaz (solo o a través de una reacción con otra sustancia) de impartir un color a eso...”¹⁰

“Son sustancias adicionadas empleadas solamente para impartir color, puede ser incorporado en preparaciones oficiales, excepto para uso parenteral u oftálmico, en concordancia con las regulaciones pertinentes para el uso de colorantes incluidos por la FOOD & DRUG ADMINISTRATION proveyendo que tal sustancia adicionada es apropiada en todos los aspectos”⁴³

De acuerdo al Code of Federal Regulations (CFR), un colorante o aditivo de color es un tinte, pigmento u otra sustancia elaborada por un proceso de síntesis o un artificio similar, o bien extraído, aislado o derivado, con o sin cambios intermedios o finales de

identidad, de un producto vegetal, animal o mineral u otras fuentes, el cual al ser adicionado o aplicado a un alimento, medicamento, cosmético, al cuerpo humano o cualquier parte del mismo, es capaz (por sí solo o mediante reacción con otra sustancia) de impartir color.¹⁰

Un colorante orgánico natural, pigmento o sustancia que se obtiene a partir de materia vegetal o animal, con un limitado proceso químico o sin él y sometidos posteriormente a pruebas de identidad y pureza que les permita ser utilizados en alimentos, productos farmacéuticos, de perfumería y belleza, en alguna parte de éstos o en todo y que directamente o a través de su reacción con otras sustancias, es capaz de impartir el color que le caracteriza.¹⁰

Los colorantes son incorporados a los productos con los siguientes propósitos:

- 1) Para identificar visualmente productos similares dentro de una misma línea de producción.
- 2) Para identificar productos de apariencia similar existentes en las diferentes líneas de producción.
- 3) Para dar un aspecto estético e impartir una apariencia agradable al producto, previendo así una ventaja en la mercadotecnia.
- 4) Para enmascarar la no uniformidad del color de las materias primas.
- 5) Para disminuir la posibilidad de confusión durante la producción.
- 6) Para complementar la relación color-sabor usados en una formulación farmacéutica.

Las características que deben de poseer los colorantes para poder ser empleados por las Industrias Farmacéuticas y Cosmética son:³⁸

- Este debe ser no reactivo
- Debe ser lo más estable posible a la influencia de la luz, calor, pH, oxidación, reducción y al ataque microbiano.
- Se debe incorporar fácilmente en el sistema en el cual está siendo utilizado.
- No debe impartir ningún olor ni sabor al producto.
- No debe interferir con la eficacia terapéutica del producto.
- Ser compatible con los demás componentes de la formulación.
- Tener alto grado de coloración para disminuir la cantidad utilizada.

La cantidad de un aditivo de color permitido en un producto depende tanto del colorante como del producto que va a ser coloreado. Cuando no hay un límite numérico específico para el uso de un colorante, las cantidades permitidas serán controladas por las buenas prácticas de fabricación.¹⁹

Un colorante llega a ser parte integral de una formulación farmacéutica y si no se usan cantidades cuantitativas exactas, cada vez que se preparan, la apariencia del producto puede cambiar de lote a lote.⁹

Las clases de productos farmacéuticos más frecuentemente coloreadas son:⁴⁴

- Tabletas
- Tabletas recubiertas
- Cápsulas de gelatina dura y blanda
- Preparaciones líquidas orales

La cantidad de colorante que se utiliza en las preparaciones líquidas orales se encuentra en el rango de 0.0005 – 0.001% dependiendo del colorante y de la intensidad de color deseado.⁹

Las tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas y polvos contienen como máximo un 0.1% de color, en tanto que las emulsiones requieren de 0.005 a 0.01% de este aditivo. Conforme se va modificando la concentración de un tinte el matiz también va cambiando; a esto se le conoce como heterocromismo.³⁰

La selección de un color en particular para una formulación farmacéutica se basa en las propiedades físicas y químicas de los colorantes disponibles. La solubilidad del colorante en el vehículo a ser utilizado para una formulación líquida o bien en el solvente que se empleará en el proceso farmacéutico es la característica más importante.

Otra consideración importante cuando se selecciona un colorante para usarlo en un líquido farmacéutico es el pH de la preparación que va a ser coloreada.

Productos tales como lociones para después de afeitarse, tónicos para el cabello y jabones contienen aditivos solamente por razones estéticas. En muchos casos, aunque el colorante es una parte funcional de un cosmético, a menudo comprende la mitad de su peso total. Algunos cosméticos incluyendo lápices para cejas, esmaltes y rubores entre otros son solamente colorantes mezclados con uno o más materiales que sirven simplemente como vehículos o diluyentes para dar al producto las propiedades para una aplicación deseable.

En comparación con los medicamentos, los cosméticos, usualmente contienen porcentajes mucho más altos de colorantes.^{19,30}

2.1.1 Colorante es la sustancia que tiene la propiedad de impartir color al medio que lo contiene por la solubilidad que tenga en el mismo, ya sea un medio hidrofílico o lipofílico o a otro material o mezcla, elaborado por un proceso de síntesis, por extracción o por separación, obtenido de una fuente animal, vegetal o mineral y que, posteriormente ha sido sometido a pruebas fehacientes de seguridad que permiten su uso en alimentos y productos de perfumería, belleza y aseo o en alguna parte de ellos y que, directamente o a través de su reacción con otras sustancias, es capaz de impartir el color que le caracteriza.³⁷

2.1.2 Pigmento es la sustancia que tiene la propiedad de ser insoluble en medios hidrofílicos y lipofílicos y que tiene la propiedad de impartir color al medio que lo contiene por la dispersión que tenga en éste, elaborado a partir de la fijación de un color natural o sintético sobre un sustrato permitido u obtenido de una fuente mineral y que, posteriormente, se ha sometido a pruebas fehacientes de seguridad que permiten su uso en alimentos y productos de perfumería, belleza y aseo o en alguna parte de ellos y que, directamente o a través de su reacción con otras sustancias es capaz de impartir el color que le caracteriza.³⁷

2.1.3 Antioxidantes la sustancia o mezcla de sustancias destinadas a retardar o impedir la oxidación y enranciamiento de los productos.³⁷

2.1.4 Los tintes han sido definidos como sustancias solubles en agua intensamente coloridas que se utilizan para colorear. Estos absorben parte de la luz transmitida y son materiales relativamente impuros e inestables como resultado de exposición a la luz, agentes oxidantes y reductores, microorganismos, pH y altas temperaturas.³⁷

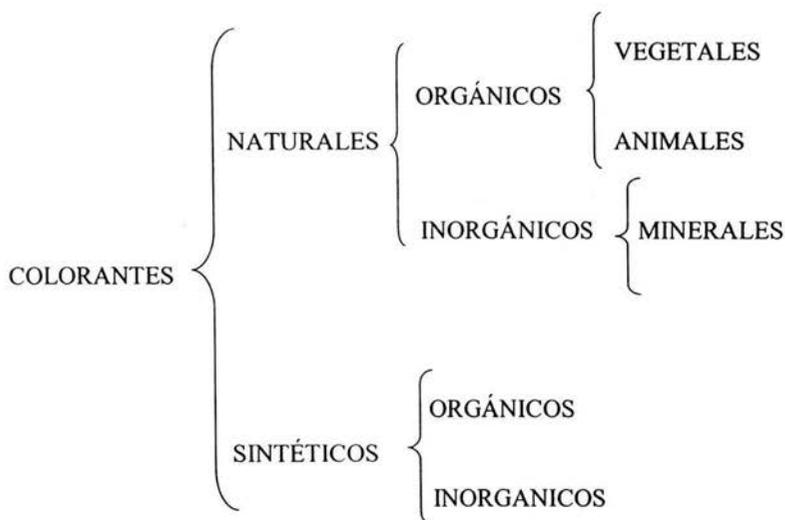
2.1.5 Las lacas son aquellas que se preparan por adsorción de una sal de sodio o de potasio de un tinte hacia un sustrato muy fino el cual puede ser alúmina hidratada, arcilla, dióxido de titanio, óxido de zinc, talco, resina, benzoato de aluminio, carbonato de calcio o cualquier combinación de dos o más de estos ingredientes. Por lo tanto las lacas pueden definirse como un sustrato de alúmina hidratada (o cualquiera de los otros) sobre el cuál el tinte está adsorbido. Las lacas son insolubles en agua y dan colores más reproducibles.³⁷

El tamaño de partícula afecta el poder de coloración del pigmento ya que a menor tamaño de partícula aumenta el área superficial, lo cual ayuda a incrementar la luz reflejada aumentando así la intensidad del color.³⁷

En todos los casos, el nombre de la laca debe incluir las siglas del grupo de colorantes que incluyen el nombre del compuesto soluble o insoluble y del metal.³⁸

2.2 Clasificación General de Colorantes.

Los colorantes se clasifican de acuerdo a su fuente de origen como se muestra en el cuadro.⁶



El Colour Index clasifica los colorantes de acuerdo a un sistema doble. El número asignado define la clase química y un nombre genérico identifica su uso o aplicación. Algunos fabricantes añaden un nombre comercial o trivial.

2.3 Clasificación química de los colorantes

El Colour Index reconoce y clasifica químicamente los siguientes colorantes:

Nitroso, Nitro, Azoico, Etileno, Carotenoíde, Difenilmetano (cetona imina), Triaril-metano, Xanteno, Acridina, Quinolina, Metina y polimetina, Tiazol, Indamina e Indofenol, Azina, Oxazina, Tiazaina, Azufre, Aminocetona, Hidroxicetona, Antraquinona, Indigoide,

Ftalocianina, Mono, dis, tris, y poliazó, Materiales colorantes orgánicos, Bases de oxidación, Materiales colorantes inorgánicos.⁹

Otra clasificación de los colorantes sintéticos es la que la FDA ha establecido, siendo esta la que se muestra a continuación.¹⁰

- ✓ Colorantes FD&C, que pueden usarse legalmente en alimentos, medicamentos y cosméticos.
- ✓ Colorantes D&C, se pueden utilizar legalmente en medicamentos y cosméticos
- ✓ Colorantes D&C externos que pueden utilizarse solamente en medicamentos y cosméticos de uso externos.

La Norma Oficial Mexicana NOM-038-SSAI-1993, de la SSA, clasifica los colorantes por el grupo químico al que pertenecen en:

Nitroso	Carotenoide	Trietil Metano	Quinolina
Nitro	Estilabeno	Xanteno	Metina
Azoico	Difenilmetano	Acridina	Tiazol
Indamina	Oxazina	Lactona	Antraquinona
Indofenol	Tiazina	Aminocetona	Indigoide
Azina	Azufre	Hidroxicetona	Ftalocinina

2.4 Norma Oficial Mexicana NOM-118-SSAI-1994 de la SSA

Establece que los colorantes y pigmentos inorgánicos pueden representar un riesgo a la salud en caso de encontrarse con altos niveles de contaminantes o sustancias que resultan nocivas al consumidor. Esto sólo se evita cuando en su elaboración se utilizan materias primas de calidad sanitaria, se aplican buenas prácticas de fabricación y se trabaja en locales e instalaciones bajo condiciones higiénicas que aseguren que son aptos para uso y consumo humano, de acuerdo a lo establecido por la Ley General de Salud en su Reglamento en materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios y demás disposiciones aplicables de la Secretaría de Salud.

Los colorantes y pigmentos inorgánicos empleados en productos de perfumería y belleza son los siguientes

Aluminio en polvo	Oxido de fierro
Carbonato de Magnesio	Pirofilita
Dióxido de titanio	Plata
Ferrocianuro férrico	Polvo de bronce
Ferrocianuro férrico amónico	Polvo de cobre
Hidróxido crómico verde	Silicato de calcio
Mica	Sulfato de bario
Oxicloruro de Bismuto	Sulfatoa de calcio
Oxido crómico verde	Sulfuro de zinc
Oxido de magnesio	Ultramarinos
Oxido de zinc	Violeta de Manganeseo

a) Lotes de colorantes que requieren ser certificados por la U.S. Food and Drug Administration.

Los colorantes, especialmente permitidos para empleo en la elaboración de cosméticos en Estados Unidos, incluye una variedad de componentes aromáticos tales como azo, índigo, trifenilmetano, antaquinona y xantinas.

Los Azo colorantes comprende el grupo más largo de colores certificados. Ellos son caracterizados por la presencia de uno o mas enlaces azo ($-N=N$) y son sintetizados por el acoplamiento de una amina primaria aromática diazotizada a un componente capaz de acoplarse, usualmente a un naftol.

Los colores certificables azo pueden ser subdivididos en 4 grupos:

- Pigmentos insolubles no sulfonados
- Pigmentos insolubles sulfonados
- Colores solubles sulfonados
- Colores solubles no sulfonados

Los aditivos de color del tipo de las antraquinonas en general, son estables a la luz y tienen buenas propiedades físicas y químicas para su uso en cosméticos.^{12, 41}

Comparados con los aditivos de color no certificados, los colorantes certificados son más baratos, más brillantes, más uniformes, y mejor grupo caracterizado de materia colorante, con más alto poder tintóreo y un amplio rango de tonos. Ellos son disponibles por separado en colores primarios y en mezclas con otros colores certificados ("mezclas

secundarias”). Más de estos han sido comercializados en varias formas, incluyendo: polvos, gránulos, pastas, soluciones, dispersiones, y como lacas. Algunos son mezclados con algún otro solvente o diluyente aprobado, dependiendo de que colorante se trate y su intento de uso.

Estos colorantes y su empleo está sujeto a una petición a la U.S. Food and Drug Administration para la aprobación del color. Para la actual aprobación de usos de los colorantes, se consultan las regulaciones para éstos, las cuales están comprendidas en el CFR 21(partes 74 – 82).Basándose que la síntesis de estos colorantes es relativamente compleja, es por eso que la U.S. F&DA ha determinado que cada lote manufacturado deberán analizarse individualmente y certificarse por U.S. F&DA requiriendo la pureza de los estándares y así liberarlo para su comercialización otorgando un certificado correspondiente numerado.

Esta lista de colorantes comprende a los siguientes:

Lotes de colorantes que requieren ser certificados por la U.S. F&DC Administration utilizados en cosméticos.

FD&C Blue 1	D&C Orange No.4	D&C Red No.30
FD&C Brown 1	D&C Orange No.10	D&C Red No.33
FD&C Green No.3	D&C Orange No.11	D&C Red No.36
FD&C Red No.4	D&C Red No. 6	D&C Red No.34
FD&C Yellow No.6	D&C Red No.21	D&C Violet No.2
D&C Blue No.4	D&C Red No.22	D&C Yellow No.10
D&C Green No.5	D&C Red No.27	Ext. D&C Violet No.2
D&C Green No.6	D&C Red No.28	Ext. D&C Yellow No.7

b) Lacas colorantes que requieren ser certificados por la U.S. FD&C Administration.

Estos son pigmentos cosméticos los cuales consisten generalmente de sales metálicas insolubles de un colorante certificado, depositado sobre un sustrato inerte, tales como alumina. Las lacas son insolubles en la mayoría de los solventes. Las lacas FD&C son insolubles en agua en el rango de pH 3.5 – 9.0, pero fuera de este rango, las lacas sustrato tienden a disolverse liberando el color contenido.

Las lacas típicas FD&C contienen 10 – 40% del color puro y 15 – 25% mezclado. Estas lacas son sujetas a las regulaciones aplicadas a colorantes y la U.S. FD&C debe certificar su pureza.

La lista comprende las siguientes lacas:

Blue 1 Lake	Red 7 Lake	Red 34 Lake
Ext. D y C Yellow 7 Lake	Red 21 Lake	Red 36 Lake
Green 3 Lake	Red 22 Lake	Red 40 Lake
Orange 4 Lake	Red 27 Lake	Yellow 5 Lake
Orange 5 Lake	Red 28 Lake	Yellow 6 Lake
Orange 10 Lake	Red 30 Lake	Yellow 7 Lake
Red 4 Lake	Red 31 Lake	Yellow 10 Lake
Red 6 Lake	Red 33 Lake	

c) Lotes de colorantes que NO requieren ser certificados por la U.S. F&DC Administration utilizados en cosméticos.

En 1960 todos los colorantes exentos en uso, fueron provisionalmente listados pendientes mientras se obtenían los estudios necesarios para su listado “permanente”.

Son colorantes específicamente permitidos para el uso en cosméticos en Estados Unidos, sin embargo, no requieren análisis y certificación de sus lotes individuales incluyen una variedad de sustancias tales como: pigmentos inorgánicos, extractos de plantas, animales y materiales sintéticos. Algunos Betacarotenos y óxido de zinc son definidos por factores químicos puros de definida y conocida composición. Otros, incluyendo extracto de anato, extracto de cochinilla, caramelo que son mezclas obtenidas de recursos naturales y tienen algo de composición definida. Estos colorantes sujetos a una petición para la aprobación del color por la U.S. Food & Drug Administration, para asegurar que estos cumplan con las especificaciones gubernamentales que sean usados en concordancia a la ley.¹⁰

En general los colorantes exentos tienen menor poder de coloración que los colorantes certificados y así deben ser usados en más altos niveles. Algunos particularmente los originados de plantas tienden a ser menos estables, más variables de tono y a consecuencia de eso más complicados para usar que los colorantes certificados y

es más probable introducir sabores y olores indeseables a los productos en los cuales ellos son incorporados. También dependiendo de su naturaleza y origen, los colores exentos pueden variar substancialmente en composición de lote en lote, están más dispuestos para ser contaminados por trazas de metal, insecticidas, herbicidas y bacterias tales como Salmonella.

Esta lista comprende los siguientes colorantes:

Extracto de Annato	Guanina	Disodio EDTA-cobre
Alumina	Pirofilita	Guayazuleno
Caramelo	Dióxido de titanio	Guanina
Beta-caroteno	Polvo de bronce	Ultramarina
Carmin de cochinilla	Polvo de cobre	Henna
Oxocloruro de bismuto	Oxido de zinc	Oxidos de plata
Ferrocianuro de amonio férrico	Citrato de bismuto	Acetato de plomo
Ferrocianuro férrico	Hidroxido de cromo verde	Plata
Hidroxido de cromo verde	Dihidroxiacetona	Mica
Oxido de cromo verde	Violeta de magnesio	Complejo de clorofilina

d) Lotes de colorantes que requieren ser certificados por la U.S. F&DA utilizados en medicamentos.

FD&C Blue No. 1	D&C Blue No. 4	D&C Red No. 6	D&C Red No. 31
FD&C Blue No. 2	D&C Blue No. 9	D&C Red No. 8	D&C Red No. 33
FD&C Green No.3	D&C Green No. 5	D&C Red No. 17	D&C Red No. 34
FD&C Red No. 3	D&C Green No. 6	D&C Red No. 21	D&C Red No. 36
FD&C Red No. 4	D&C Green No. 8	D&C Red No.22	D&C Red No. 39
FD&C Red No.40	D&C Orange No. 4	D&C Red No. 27	D&C Violet No. 2
FD&C Yello No. 5	D&C Orange No. 5	D&C Red No. 28	D&C Yellow No. 7
FD&C Yellow No. 6	D&C Orange No. 10	D&C Red No. 30	D&C Yellow No. 8
Ext. D&C Yellow No. 7	D&C Orange No. 11	D&C Yellow No. 10	D&C Yellow No. 11

2.5 Regulación aplicada para colorantes en Estados Unidos.

Debido al intenso intercambio comercial que se da en los Estados Unidos por causa de su cercanía con nuestro país, así como por la firma del “Tratado de Libre Comercio”, se ha hecho necesaria la actualización de las diferentes legislaciones para armonizarlas y no convertirlas en barreras no arancelarias a las transacciones comerciales.

Los Organismos Regulatorios Mexicanos aplicables a colorantes cosméticos, se apoyan en gran manera en la Food & Drug Administration (FDA).

Para comercializar cosméticos en Estados Unidos ya sea fabricado en ese país o importados de fuera del país, debe cumplir con lo previsto por Food & Drug Administration (FDA), y las publicaciones reguladas por estas leyes.

Para obtener el listado por la FDA de un nuevo aditivo de color propuesto, deberán ser considerados al menos los puntos siguientes:

- a) Deberá producir el tono deseado, alto poder tintorial, ser fácil para aplicar, ser razonablemente estable a la luz, calor, ácidos, álcalis, matriz del producto y contenedores del producto.
- b) La literatura deberá ser considerada para determinar si hay cualquier peligro en la salud o ambiental asociado con el colorante, el tipo de materiales y químicos usados para prepararlo, o intermediario. Similares consideraciones deberán hacerse al asociar peligros con cualquier colorante subsidiario, colorante isomérico productos de degradación, o cualquier otra impureza orgánica (metales, sales, etc.), esto podría estar presente como un resultado de las condiciones del proceso, o del tipo de materiales.
- c) Los métodos disponibles deberán ser capaces para determinar impurezas que originalmente no fueron consideradas, entre ellos están: HPLC y cromatografía en capa fina.
- d) El colorante seleccionado deberá prepararse en la planta piloto. Se deberá calcular el tipo de materiales necesarios para establecer su identidad, pureza y toxicidad, preparar colorante suficiente para pruebas similares y para muestras de retención. Entonces, obtener al menos 2 veces estas cantidades, preferentemente del mismo lote; documentando su origen y su método de preparación como bien su identidad, pureza y homogeneidad.

e) Cuando se realiza un estudio de toxicidad para un colorante este deberá ser de una manera análoga a las condiciones bajo las cuales este deberá ser empleado. La clase de exámenes toxicológicos necesitan depender del tipo de colorante inicialmente desarrollado.

Las pruebas de FD&C color, por ejemplo, deben requerir 2 años mediante cuidadosos estudios en perros y ratas, repetidas aplicaciones dérmicas en conejos y ratas, y 2 reproducciones de generaciones en ratas. En cada caso, la prueba en animales, son comparadas con grupos controles con respecto, a la supervivencia, apariencia, apetito, eliminación, peso en órganos y tejidos, estructura esquelética, y otras variables dependiendo el examen en ellos.¹⁰

La FDA, prohíbe la distribución de cosméticos adulterados o engañosos. Se considera un producto adulterado, aquel que puede ser dañino al consumidor bajo condiciones normales de uso; si esta sucio o contiene alguna sustancia descompuesta, o si está fabricado o mantenido en condiciones insalubres. Todos los colorantes para pestañas y ojos, deben ser aprobados por la FDA para ese uso.

Los cuestionamientos en los que se basa la FDA para aprobar las peticiones en los aditivos de color son los siguientes:

- a).- ¿Cuál es el aditivo de color?
 - ¿Cómo es la naturaleza
 - ¿Qué tipo de materiales o materias primas son usados?
 - ¿Cuáles son las especificaciones del color?
 - ¿Qué sustancias son probables contaminantes?
 - ¿Cuáles son las propiedades físicas y biológicas del color?
- b).- ¿Cómo es el aditivo de color a ser usado?
 - ¿Cuáles son los niveles de uso?
- c).- ¿Cuál es la probable exposición humana al aditivo de color?
 - ¿Cuáles son las condiciones de uso?
 - ¿Cuál es la toma o referencia de datos para los archivos?
- d).- ¿Qué datos están disponibles para sustentar el uso?
 - ¿Cuál es su toxicidad oral (DL50)?
 - ¿Es carcinogénico, mutagénico, teratogénico?
 - ¿Cuál es su toxicidad dermatológica?
 - ¿Qué efectos tiene sobre la piel, ojos y membranas mucosas?
 - Copias de los resultados de estudios relevantes
 - Datos que pudieran ser incluidos al material de archivo si estuvieran disponibles

- e).- ¿Cuál es el probable impacto ambiental?
¿Es biodegradable o tiene productos de degradación seguros?
En el sitio de manufactura
Por uso de aditivo de color.

2.6 Regulación aplicada para los colorantes en la Comunidad Económica Europea.

La Comunidad Económica Europea (C.E.E.) es una Organización formada por 15 estados miembros: Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Finlandia, Alemania, Gran Bretaña, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Los países bajos, Portugal, España y Suecia. La C:E:E: determina sus regulaciones a través de 5 instituciones y siendo la principal: Scientific Committee Of Cosmetology.⁴

El anexo II (Sext Amendment Dir 76/768/EEC, Jan., 1993) contiene una lista de sustancias que son prohibidas en la elaboración de sus productos cosméticos por su potencial toxicológico, aparecen identificados por su Código Index, y son los siguientes:

C.I. 12140	C.I. 42535
C.I. 26105	C.I. 61554
C.I. 42555	C.I. 12075
C.I. 42555-1	C.I. 45170
C.I. 42555-2	C.I. 45170:1
C.I. 42640	C.I. 15585
C.I. 13065	

La siguiente tabla muestra los agentes colorantes permitidos en productos cosméticos (Sext Amendment Dir 76/768/EEC, Jan.,1993).

2.7 Campo de aplicación

- (1) Colorantes admitidos en todos los productos cosméticos.
- (2) Colorantes admitidos en todos los productos cosméticos excepto en los que se aplican cerca de los ojos y más concretamente en los productos de maquillaje y desmaquillaje de los ojos.
- (3) Colorantes admitidos únicamente en los productos que no se destinen a ponerse en contacto con las mucosas.
- (4) Colorantes admitidos únicamente en los productos cosméticos destinados a ponerse en contacto brevemente con la piel.

Numero de Agentes Colorantes por Campo de Aplicación

Color	(1)	(2)	(3)	(4)
Rojo	29	1	4	11
Café	3	-	-	1
Amarillo	12	-	2	6
Naranja	12	1	3	1
Negro	6	-	1	1
Azul	9	-	3	6
Verde	8	1	1	3
Violeta	3	-	2	6
Blanco	13	-	-	-

2.8 Importancia de la utilización de aditivos

Aditivo es la sustancia que se adiciona directamente a los productos, durante su elaboración, para proporcionar o intensificar aroma, color o sabor, para mejorar su estabilidad o para sus conservación.

Dentro de los aditivos se encuentran los siguientes:

Acentuador de sabor	Colorante	Gasificante
Regulador de pH	Conservador	Gelificante
Acondicionador de masa	Edulcorante	Humectante
Antiaglomerante	Emulsificante	Laca
Antiespumante	Estabilizador	Leudante
Antihumectante	Enturbiador	Oxidante
Antioxidante	Enzima	Pigmento
Antisalpicante	Espesante	
Clarificante	Espumante	

CAPITULO III

COLORANTES DE ORIGEN NATURAL

3.1. Descripción y características.

Los colorantes naturales son los que se obtienen de fuentes animales, vegetales o minerales, usando métodos convencionales. Este tipo de colorantes están siendo cada vez más demandados por los consumidores.

Debido a las diferentes fuentes de obtención de estos materiales, las propiedades de estos colorantes varían y también exhiben variación de lote a lote. Estos colorantes son muy costosos por el tipo de materia prima empleada y por las dificultades en su aislamiento y en ocasiones en su purificación.

Algunos colorantes orgánicos naturales tienen poca estabilidad, además son muy sensibles al calor, luz y tienen un poder tintóreo más bajo que los sintéticos por lo que se utilizan en altas concentraciones.³⁸

Pueden presentarse para su uso en diferentes formas:

Sustancias colorantes obtenidas de materias naturales por extracción, seguido o no, por reacciones químicas. Ejemplo la clorofila, la cochinilla y la curcúma

- a) Compuestos colorantes obtenidos como resultado de transformaciones provocadas, principalmente por medios físicos, en materias naturales. Ejemplo el color caramelo.
- b) Principios colorantes puros de las materias colorantes, que pueden ser aislados de las mismas (bixina) o bien obtenidos por síntesis química (caroteno).
- c) Sales y lacas de los colorantes citados. Ejemplo carmín.

La separación y el aislamiento de los pigmentos naturales depende de su polaridad, algunos son hidrosolubles, mientras que otros son solubles en solventes orgánicos como hexano, éter, alcohol, etc. La caracterización y cuantificación de los colorantes se realiza aprovechando la propiedad de cada sustancia de absorber una cierta longitud de onda del espectro visible. La identificación de los pigmentos se efectúa con diferentes técnicas cromatográficas y también se emplean métodos espectroscópicos en el ultravioleta e infrarrojo.¹⁵

Es frecuente que los colorantes naturales se comercialicen en forma de solución, dispersión o extracto, en lugar de hacerlo como productos puros, debido a que, además del

principio colorante fundamental, contienen otras sustancias, por lo que, es muy difícil establecer normas de calidad para estos.¹⁵

3.2 Colorantes naturales que se emplean en la Industria Farmacéutica y Cosmética.

Los colorantes orgánicos naturales que se permiten, en México, para su uso en medicamentos y cosméticos según la Secretaría de Salud son los que se citan en las tablas 3.1 y 3.2.^{14,27}

Tabla 3.1. Colorantes orgánicos naturales permitidos en México para su uso en medicamentos.

COLORANTE	RESTRICCIONES
β-caroteno	Medicamentos que se ingieren y de uso externo incluyendo a los del área de los ojos
Caramelo	Medicamentos que se ingieren y que se aplican tópicamente
Extracto de Anato (Achiote)	Medicamentos que se ingieren y de uso externo incluyendo a los del área de los ojos
Extracto de Cochinilla	Medicamentos que se ingieren y de aplicación externa. Debe cumplir con la prueba de límites microbianos, ausencia de microorganismos objetables.
Guanina	Autorizado solamente para medicamentos de uso externo incluyendo los autorizados para el área de los ojos.
Potasio-Sodio-Cobre, Clorofilina	Autorizado para dentífricos que son medicamentos en los cuales no debe exceder del 0.1%

Tabla 3.2. Colorantes orgánicos naturales permitidos en México para su uso en cosméticos.

COLORANTE	RESTRICCIONES
Anato (Achiote)	Cosméticos en general incluyendo su uso en el área del ojo.
Beta-caroteno	Cosméticos en general incluyendo su uso en el área del ojo.
Caramelo	Cosméticos en general incluyendo su uso en el área del ojo.
Carmín	Cosméticos en general incluyendo su uso en el área del ojo.
Guaiazuleno	Cosméticos que se aplican externamente
Guanina	Cosméticos en general incluyendo su uso en el área del ojo.
Henna	Para colorear el cabello.
Potasio-Sodio-Cobre, Clorofila	Para colorear dentífricos que son cosméticos

La Legislación Mexicana, a través del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios facultó a la Secretaría de Salud para que determinara los colorantes permitidos y restringidos para la elaboración de cosméticos, tomando en cuenta el área de aplicación, mismos que se encuentran publicados en el Diario Oficial de la Federación del 15 de diciembre de 1999, bajo el nombre de: Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza; se podrán utilizar los colorantes que ahí aparecen con las restricciones señaladas en cada caso. Los clasifican en cinco grupos:

- I.- Colorantes Orgánicos Sintéticos: Comprende un total de 70 colorantes.
- II.- Colorantes Orgánicos Minerales e inorgánicos: Comprende un total de 28 colorantes.
- III.- Colorantes de Origen Natural: Comprende un total de 7 colorantes.
- IV.- Colorantes Directos para Tintes semipermanentes del cabello: Comprende un total de 39 colorantes.
- V.- Colorantes para Tintes permanentes del cabello: Comprende un total de 70 colorantes.

3.3 Restricciones según campo de aplicación, que están dadas según el área de aplicación del producto.

GRUPO 1: No se podrán emplear en productos que se aplican cerca del área de los ojos.

GRUPO 2: Solo en productos de uso externo.

GRUPO 3: No se podrá emplear en productos que se aplican cerca del área de los ojos y labiales.

GRUPO 4: No se podrá emplear en productos para labios.

GRUPO 5: Para todo tipo de productos.

3.4 Colorantes de origen natural

Nombre común	Restricciones
Annato C:I: 75120	5
Beta caroteno C:I: 40800 C:I: 75130	5
Caramelo	5
Carmín C:I: 75470	5
Guaiazuleno	2
Guanina C:I: 75170	5
Henna C:I: 75480	Sólo para colorear el pelo, no se deberá emplear para colorear pestañas, ni cejas, ni cerca del área del ojo.

Los datos sobre especificaciones y métodos de ensayo de los colorantes que se presentan a continuación se obtienen de la Norma Oficial Mexicana NOM-119-SSA1-1994. Bienes y servicios. Materias primas para alimentos, productos de perfumería y belleza. Colorantes orgánicos naturales. Especificaciones sanitarias.

3.4.1. Beta-caroteno.

3.4.1.1 Generalidades.

El beta-caroteno es un colorante natural que se aisló, de la zanahoria, por primera vez en 1831 en forma de cristales rojos. Está estrechamente relacionado con la vitamina A, ya que, presenta actividad de provitamina A. Fue uno de los primeros colorantes que se obtuvieron por síntesis química en escala comercial

El beta-caroteno es un isómero del que se encuentra en forma natural en las plantas. Es el principal pigmento responsable del color de varios vegetales incluyendo zanahoria, alfalfa, banano, espinaca, lechuga entre otros.

3.4.1.2 Sinónimos y nombre comercial:

Carotenoide; Beta caroteno; β - caroteno; β,β - caroteno; C. I Natural Yellow 26.

3.4.1.3 Clase estructural: Carotenoide; hidrocarburo alifático insaturado.

3.4.1.4 Estructura química: Figura 3.1.

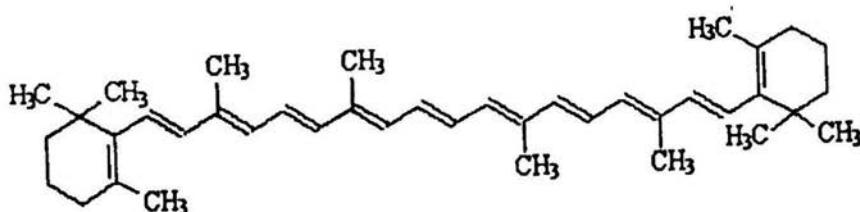


Figura 3.1 Estructura química del beta-caroteno

3.4.1.5 Usos:

El beta-caroteno es capaz de producir colores que varían del amarillo al anaranjado oscuro. Se puede utilizar como colorante en tabletas recubiertas de azúcar. Las preparaciones liposolubles se emplean para la coloración de formas galénicas grasas. Supositorios han sido exitosamente coloreados con beta-caroteno en una concentración de aproximadamente 0.1%.

La industria cosmética utiliza el beta-caroteno en formulación de cremas, como bloqueadores de radicales libres, lociones, acondicionadores de pelo, cremas antiacné y productos para el cuidado de la uñas.¹⁰

3.4.2 Caramelo

3.4.2.1 Generalidades:

El principio colorante del color caramelo no está determinado, por ser una mezcla de los productos resultantes del calentamiento controlado de sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa, melazas, jarabe de malta, azúcar invertido y almidón, con la adición de pequeñas cantidades de álcalis (hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio) o ácidos (acético, cítrico, fosfórico, sulfúrico, sulfuroso) según sea el caso, que actúan acelerando el proceso.

3.4.2.2 Sinónimos y nombre comercial:

Azúcar quemada, C.I. Natural Brown 10.

3.4.2.3 Usos:

El color caramelo se emplea para la coloración de preparaciones farmacéuticas líquidas, principalmente jarabes. También se utiliza para colorear cosméticos en general

incluyendo aquellos que se utilizan en el área de los ojos en cantidades consistentes con las buenas practicas de manufactura.

3.4.3 Anato (Achiote)

3.4.3.1 Generalidades.

El anato es un colorante de color rojo-anaranjado obtenido por extracción de las semillas del fruto de la planta tropical *Bixa orellana* (*Bixa orellana* Linn) perteneciente a la familia botánica *Bixaceae*. Es un pequeño árbol o arbusto que crece en las regiones tropicales de América Central, América del Sur y África. La bixina y la norbixina son los principales constituyentes colorantes del anato.

Bixina es un pigmento carotenoide oleo-soluble que se encuentra naturalmente en la superficie de las semillas de *Bixa orellana*.

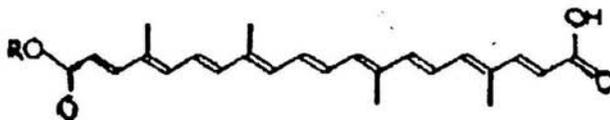
Norbixina es un pigmento carotenoide soluble en agua formado por la hidrólisis alcalina de la bixina.

3.4.3.2 Sinónimos y nombre comercial.

Achiote; Achiotl, achote, Urucu, Beni-No-Ki, Bija, Onota, Orleanstruch, Roucou, Roucouyer, Uruku, Annotta, Arnatta, Arnatto, Arnotta, CI Natural Orange 4.

3.4.3.3 Clase estructural: Carotenoide; Hidrocarburo alifático insaturado; derivado de ácido carboxílico.

3.4.3.4 Estructura química: Figura 3.2



R = CH₃ ... BIXINA

R = H

Figura 3.2 Estructura química de los principales constituyentes de anato Bixina y Norbixina.

3.4.3.5 Usos:

Se utiliza como color anaranjado natural para colorear productos farmacéuticos como ungüentos. La bixina en suspensión oleosa se utiliza para la coloración de productos farmacéuticos grasos. La laca de bixina y la solución de norbixina alcalino se emplea para la coloración de grageas.

La industria cosmética lo utiliza para colorear cosméticos en general incluyendo aquellos que se utilizan en el área de los ojos en cantidades consistentes con las buenas prácticas de fabricación; algunos ejemplos son cremas, lociones, y máscaras de ojos.

3.4.4 Extracto de cochinilla.

3.4.4.1 Generalidades:

El extracto de cochinilla es la solución concentrada obtenida después de que se ha eliminado el alcohol de un extracto acuoso alcohólico, el cual se obtiene de los cuerpos secos del insecto femenino *Coccus cacti* (*Dactylopius coccus costa*). El insecto cochinilla vive en una especie de nopal (*Nopalea coccinelliferma*) el cual era conocido solamente en México.

El principio colorante del extracto es el ácido carmínico; éste es una hidroxiantraquinona unida a una unidad de glucosa.

El carmín es la laca de aluminio o laca aluminio-cálcica del ácido carmínico. El carmín fue elaborado por primera vez por el químico Joseph Pelletier en el año de 1818.

La laca contiene de 40% - 50% de ácido carmínico y el producto se obtiene de la formación de un complejo entre el ácido carmínico y el aluminio.

3.4.4.2 Sinónimos y nombre comercial:

Ácido carmínico: laca de aluminio de ácido carmínico, Carmín; C.I.: Natural Red 4.

3.4.4.3 Clase estructural: Antraquinona

3.4.4.4 Estructura química: Figura 3.3 y 3.4

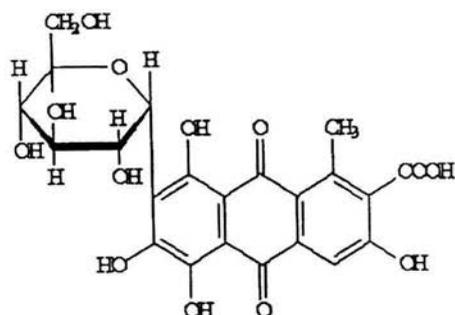


Figura 3.3 Estructura química del ácido carmínico.

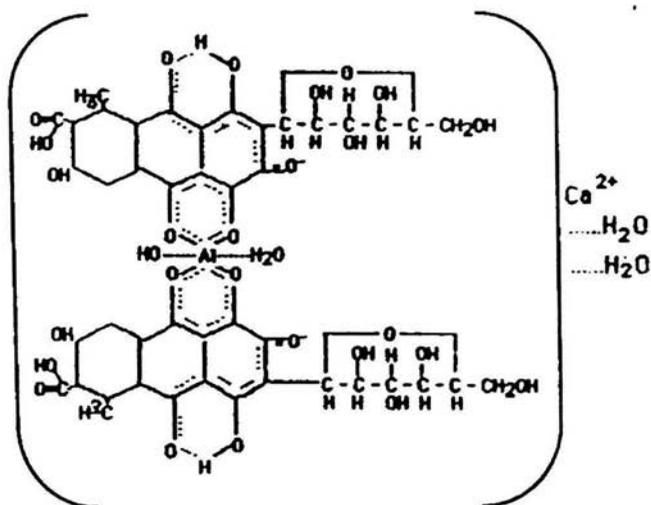


Figura 3.4 Estructura química del carmín.

3.4.4.5 Usos:

Las lacas carmínicas insolubles y el polvo de color rojo brillante se utiliza en fármacos como tabletas, grageas, cápsulas y jarabes. En solución alcalina se emplea en pasta dentífrica y enjuagues bucales. También se usa en lápices labiales, polvos faciales, lápices para ojos, sombra de ojos, etc. En general éste colorante puede aplicarse tanto en medicamentos que se ingieren como de aplicación externa, así como en cosméticos en general, en cantidades consistentes con las buenas prácticas de manufactura.³¹

3.4.5 Guanina.

3.4.5.1 Generalidades:

El color aditivo guanina es el material cristalino obtenido de las escamas y el cuerpo de varios peces, incluyendo sábalo, arenque y aloof. Consiste principalmente de la mezcla de dos purinas: guanina e hipoxantina. El contenido de guanina puede variar de 75% a 97%, y de hipoxantina varía de 3% a 25% dependiendo del pescado y del tejido del cual derivan los cristales.

La guanina no es un colorante en el sentido estricto de la palabra pero se utiliza para producir iridiscencia en un producto. El matiz del colorante varía enormemente con la cantidad y el tipo de pigmento encontrado en las escamas del pescado. La combinación de melanina y guanina produce colores verdes y azules. Únicamente cuando la guanina se encuentra sola, el producto es plateado o blanco aperlado.

Esta sustancia tiene un elevado índice de refracción y su brillo y lustre perlados son debidos a:

- la reflexión simultánea de la luz tanto de las capas superiores de sus cristales transparentes, como de los planos de los cristales a diferentes profundidades.
- La alineación de los cristales en la misma dirección, hecho posible por su forma y dependiendo del grado de dispersión de los cristales en la laca.⁴⁵

3.4.5.2 Sinónimos y nombre comercial:

2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-ona; 2-amino hipoxantina; 2-amino-6-hidroxipurina; 2-amino-6-oxipurina; Esencia de Perla Natural, Esencia de Perla; Natural white 1.

3.4.5.3 Clase estructural: Purina

3.4.5.4 Estructura química: Figura 3.5

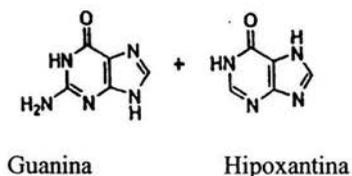


Figura 3.5 Fórmula estructural de las purinas Guanina e Hipoxantina.

3.4.5.5 Usos:

- Color aditivo para productos farmacéuticos de aplicación externa y para cualquier tipo de cosmético incluyendo los que se utilizan en el área del ojo.
- La industria cosmética emplea este colorante principalmente como pigmento nacarado para colorear lacas de uñas transparentes o pigmentadas a una concentración de entre 8 % y 10 %.

3.4.6 Potasio-Sodio-cobre, Clorofilina.

3.4.6.1 Generalidades:

El color aditivo potasio-sodio-cobre, clorofilina es un polvo de color verde a negro obtenido a partir de clorofila por reacción de los grupos metil y fiftil éster con álcalis, y sustitución del magnesio por el cobre. La fuente natural de la clorofila es la alfalfa deshidratada.

Las clorofilas son los pigmentos responsables del color verde de las hojas de los vegetales y de los frutos inmaduros. Son piezas claves en la fotosíntesis, proceso que permite transformar la energía solar en energía química, y finalmente a partir de ella producir alimentos para todos los seres vivos y mantener el nivel de oxígeno en la atmósfera. Las plantas superiores tienen dos tipos de clorofila muy semejante entre ellas, denominadas a y b, siendo la primera la mayoritaria y la que se degrada más fácilmente. Incluyen un átomo de magnesio dentro de su molécula. La diferencia está en que la clorofila A tiene dos átomos más de hidrógeno y uno menos de oxígeno y un grupo aldehído – CHO, respecto a la B. La clorofila A tiene un peso molecular de 893 y la clorofila B de 907.

El calentamiento hace que las clorofilas pierdan el magnesio, transformándose en otras sustancias llamadas feofitinas y cambiando su color verde característico por un color pardo oliváceo mucho menos atractivo. También la afecta el oxígeno, la luz y la acidez resistiendo mal además los periodos de almacenamiento prolongados. Las clorofilas que en los vegetales se encuentran dentro de ciertos orgánulos, son insolubles en agua pero solubles en alcohol, con el que pueden extraerse. Las clorofilinas son derivados algo más sencillos obtenidos por rotura parcial de las clorofilas. La sustitución del magnesio por cobre da lugar al colorante complejo clorofilina cobre, cuyo color es mucho más estable. La

ingestión admisible de éste colorante es de hasta 15 mg/Kg de peso al día, debido a su contenido en cobre (4-6% del peso del colorante), ya que una cantidad elevada de éste puede ser muy tóxica.

El método de obtención de este colorante consiste en humedecer las hojas de alfalfa con una solución de sulfato de cobre al 10%. El extracto alcohólico se trata con hidróxido de potasio y de sodio alcohólicos. De ésta forma el átomo central de magnesio es reemplazado por cobre y los grupos metil y fitil éster reaccionan con álcali y se transforman en sales.

3.4.6.2 Sinónimos y nombre comercial:

Complejo clorofilina cobre, Clorofilina; Complejo sodio-cobre; Clorofilina cobre-sodio; Sal de clorofilina sodio-cobre; Clorofilina potasio-sodio-cobre.

3.4.6.3 Clase estructural: Porfirina

3.4.6.4 Estructura química: Figura 3.6

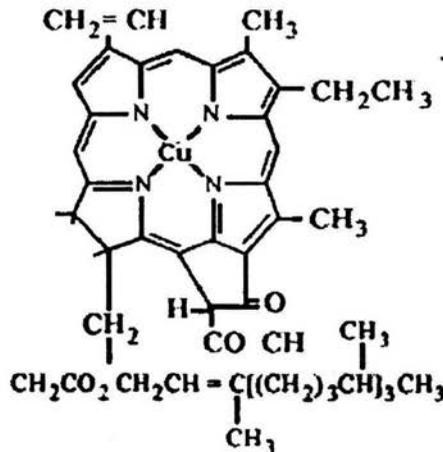


Figura 3.6 Núcleo cobre-porfirina.

3.4.6.5 Usos:

El potasio-sodio-cobre clorofilina puede ser utilizado de forma segura en un nivel que no exceda el 0.1%, para colorear pastas dentífricas y enjuagues bucales, para la prevención de la piorrea (enfermedad de la encías), halitosis; su acción detiene las hemorragias consolidando las encías y los dientes, También se utiliza en cremas protectoras.

3.4.7 Guaiazuleno

3.4.7.1 Generalidades:

El color aditivo guaiazuleno es principalmente 1,4-dimetil-7-isopropil-azuleno. Este colorante se obtiene de la resina de guayaco (*Guaicum officinale*).

Además de su uso como colorante, el guaiazuleno, tiene actividad antiinflamatoria y antibacteriana, por lo que se le emplea como materia prima para ciertos preparados farmacéuticos, como son cremas y ungentos.

3.4.7.2 Sinónimos y nombre comercial:

Azuleno; AZ8; Azuleno-beris; AZ8 Beris; Eucazuleno; Kessazuleno; Vaumigan, 1,4-dimetil-7-(1-mitiletil)-; Azulon-; Azunol-; Cuteazul-; 1,4-Dimetil-7-isopropilazuleno; S-Guaiasulene, Guajazuleno; Purazuleno-; Silazulon-; Uroazuleno-; Vetivazuleno-

3.4.7.3 Clase estructural: Azuleno; Sesquiterpeno; Hidrocarburo alifático insaturado.

3.4.7.4 Estructura química: Figura 3.7

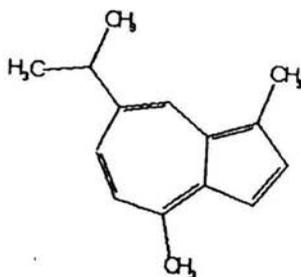


Figura 3.7 Estructura química del principio colorante del guaiazuleno.

3.4.7.5 Usos:

El color aditivo guaiazulado se utiliza para colorear cosméticos que se aplican externamente.

3.4.8 Henna

3.4.8.1 Generalidades:

El color aditivo Henna son las hojas y el pecíolo desecados de *Lawsonia alba* Lam. (*Lawsonia inermis* L.) perteneciente a la familia Lythraceae. Este es un arbusto cultivado en África del Norte (incluyendo Egipto), India y Ceilán. Las hojas son de color pardo-verdoso o pardo y de unos 2.5 – 5 cm de longitud. Puede ser identificado por su olor característico y por la histología característica de la planta.^{11,47}

3.4.8.2 Sinónimos y nombre comercial:

Lawsona; Alhenna; Henna; Henneh; Hinna; Yoranna; Iswan; Medi; Mehndi; Shudi; Dan; Danbin; Krapeu; Tche; Kia Hoa; Cypress Shrub; Egyptian Privet; Henna Plant; Mindi; Alcana D'orient; Henn; Kypros; Bapar; Hena; Mhendi; Inai; Hina; Panna; Cinamomo; Cinamomo Del País; Kokadanta; Medika; Mendhika; Ragangi; Ranjaka; Sahshara; Henne; Muhanomi; Muheni; Mehend; 2-Hidroxi-1,4 naftalendiona; 2-hidroxi-1,4-naftoquinona; ácido naftalinico; 2-hidroxi-p-naftoquinona; CI Natural Orange No. 6.

3.4.8.3 Clase estructural. Antraquinona.

3.4.8.4 Estructura química: Figura 3.8

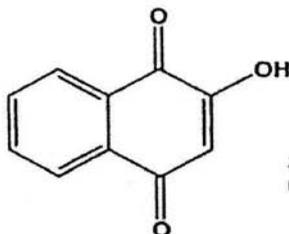


Figura 3.8 Fórmula estructural de lawsona.

3.4.8.5 Usos:

- Comúnmente se utiliza para teñir el cabello en una concentración máxima de 1.5%. No se puede utilizar para colorear cejas o pestañas o cualquier área del ojo.²⁹

CAPITULO IV

ASTAXANTINA

4.1 Pigmentos carotenoides

Los carotenoides son una familia de pigmentos naturales que son propios de las plantas que fotosintetizan, pero también se encuentran ampliamente distribuidos en bacterias, hongos, algas, levaduras y animales marinos (crustáceos). Actualmente, se han aislado más de 400 tipos en plantas, animales y hongos.

Los crustáceos contienen pigmentos carotenoides, que están unidos a proteínas y tienen una coloración azul o azul grisácea. Cuando el animal es sumergido en agua hirviendo, se rompe el enlace carotenoide-proteína, lo que da como resultado un color “rojo-rosado”, proveniente del carotenoide libre.²¹

Dentro de los crustáceos, el pigmento que se encuentra en mayor cantidad es la astaxantina, ya que ciertos crustáceos tienen la capacidad de transformar los carotenos en astaxantina, y acumular esta última. Los peces rojos contienen astaxantina, luteína y taraxantina.

Algunas de las funciones que los carotenoides desempeñan en los organismos que los contienen son:

Absorción de la luz, la fotoprotección y actuar como precursores de la vitamina A. Adicionalmente, estos pigmentos poseen un gran interés comercial por sus amplias posibilidades de aplicaciones en la industria alimentaria y farmacéutica.¹¹

4.2 Estructura y clasificación de los pigmentos carotenoides

Los pigmentos carotenoides son tetraterpenos liposolubles de cuarenta carbonos, formados por la condensación de unidades de isoprenilo, cuya gama de color va del amarillo al rojo. Estructuralmente se dividen en dos grupos: los carotenos y las xantofilas. El grupo de los carotenos está formado por compuestos de hidrocarburos y su principal exponente es el β -caroteno (Fig. 4-1).

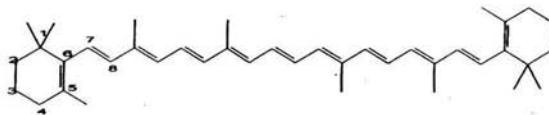


Fig. 4-1 β -caroteno (Coultate, 1999)

El grupo de las xantofilas, que representa la gran mayoría de los carotenoides, se encuentra formado por derivados de los compuestos de hidrocarburos que se generan por la introducción de funciones oxígeno, especialmente de grupos "hidroxi" y "epoxi", que forman los alcoholes, los aldehídos y las cetonas (Fig. 4-2)³⁶

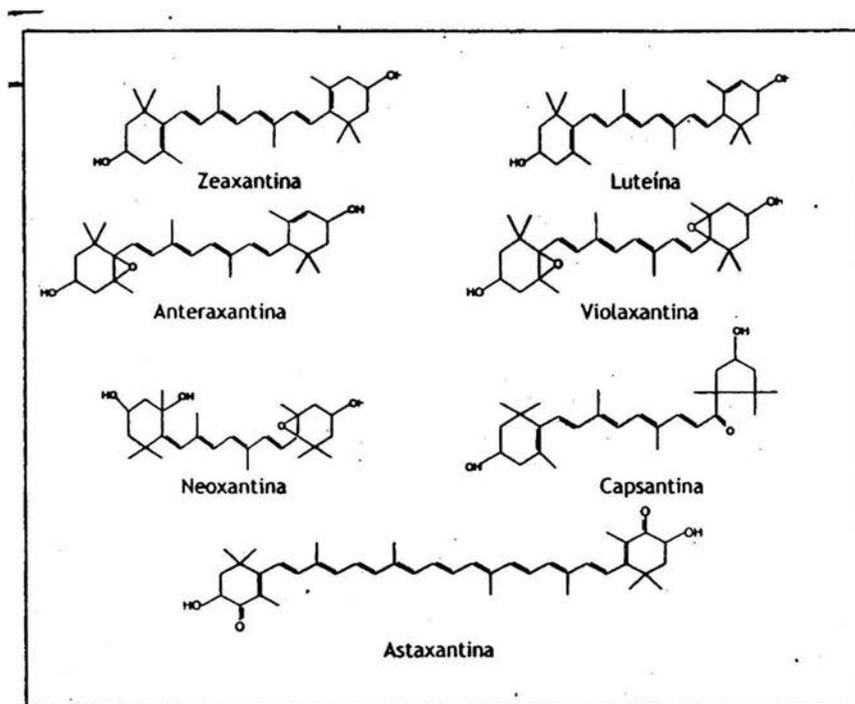


Fig. 4-2. Estructura de algunas xantofilas (Coultrate, 1999)

4.3 Astaxantina

La astaxantina libre (3,3'-dihidroxi- β , β ,- caroteno-4,4'-diona) es una xantofila de tipo carotenoide (Fig. 4-3), su nombre se deriva del género del cangrejo *Astacus astacus* (Salazar, 1999). Este pigmento es ampliamente distribuido en la naturaleza, principalmente en cuerpos crustáceos, fitoplancton, algas (*Haematococcus pluvialis*), levaduras (*Phaffia rhodozyma*) y en distintas aves incluyendo el flamingo. En los crustáceos se encuentra presente en tres formas diferentes: La primera, en forma libre, esto es, sin esterificar; la segunda, en forma oxicarotenoidea y la tercera, se encuentra esterificada con una o dos cadenas largas de ácidos grasos, tales como: El ácido palmítico, oleico, esteárico y linoleico (carotenolipoproteínas) y/o asociada a proteínas (carotenoproteínas).

Las formas ésteres generalmente representan la gran mayoría de la astaxantina depositadas en los tejidos.¹¹

A principios de 1980, la cantaxantina sintética (β , β -caroteno-4,4'-diona) fue el pigmento que alcanzó mayor demanda, pero diversos estudios han demostrado que la astaxantina es superior como pigmento, además de ser el de mayor preferencia en la acuicultura.¹⁸

Para extraer el pigmento, el principal obstáculo lo constituye la unión covalente con las proteínas. Por ello, si esta unión se debilita o se rompe, por ejemplo, en el secado, se favorece la extracción de pigmentos.¹¹

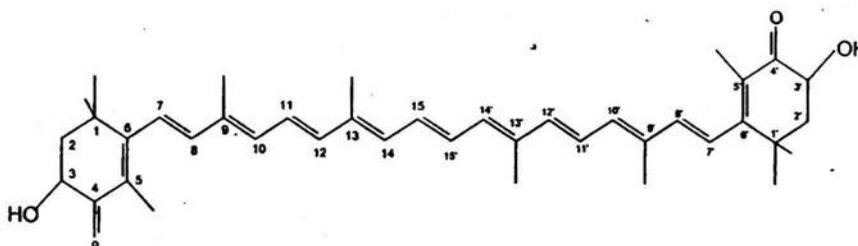


Fig. 4-3. Estructura química de la astaxantina
(3,3'-dihidroxi- β , β ,- caroteno-4,4'-diona) (Coultrate, 1999)

4.3.1 Propiedades químicas de la Astaxantina

La astaxantina (3,3' -dihidroxi- β , β ,- caroteno-4,4'-diona) es un oxicarotenoide derivado del β -caroteno, tiene como fórmula molecular $C_{40}H_{52}O_4$ y un peso molecular de 596.86 g/mol. La astaxantina cristalina aislada tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 224°C. Es insoluble en soluciones acuosas y en muchos disolventes orgánicos, pero a temperatura ambiente puede disolverse en éter de petróleo (-50 g/L), diclorometano (-30 g/L), cloroformo (-10 g/L), acetona (-0.2 g/L), dimetilsulfóxido (DMSO) (-0.5 g/L) y en otros disolventes no polares. Su absorción en el espectro, representa una estructura de polienos conjugados, la longitud de onda de absorción máxima es de 468-470 nm en éter de petróleo, de 489 nm en cloroformo, 478 nm en etanol y 480 nm en acetona, Las astaxantinas contienen una gran cantidad de dobles enlaces conjugados, por lo cual, son menos estables que otros isoprenoides y se deben tomar muchas precauciones para evitar su degradación, pues son sensibles a la luz, al calor, al oxígeno, a los ácidos y álcalis.²¹

La astaxantina posee dos carbonos asimétricos en las posiciones 3 y 3', los cuales pueden existir en cuatro configuraciones; incluyendo los enantiómeros idénticos (3S, 3'S; 3R, 3'R) y las formas meso (3R, 3'S; 3'R, 3S).¹⁸

4.3.2 Usos de la Astaxantina

El carotenoide astaxantina es de gran interés científico y comercial, ya que es una molécula activa de origen natural que tiene un alto valor agregado y que representa, en la actualidad, grandes perspectivas de aplicación, como por ejemplo, en la industria farmacéutica donde se utiliza como marcador en el seguimiento de células, como agente antioxidante, anticancerígeno y antitumoral. En la industria de los alimentos se usa como suplemento y complemento en la coloración directa e indirecta de diversos productos, como en la dieta de las aves de corral con la finalidad de incrementar la coloración en la yema del huevo; en la acuicultura como fuente de pigmentación en la dieta de crustáceos (camarón, langosta), de peces en la fijación del colorante en el músculo de la trucha arcoiris y principalmente en el salmón, dependiendo de la etapa de desarrollo del pez, así como del estado de maduración sexual y de la forma libre o esterificada del pigmento, lo que

incrementa el valor comercial de los productos a través de la bioacumulación y metabolismo de las diferentes formas de astaxantina en los músculos, piel y exoesqueleto.³⁶

Se cree que el estrés oxidativo conduce a un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades en mamíferos, por ejemplo, mutaciones, cáncer inflamación, enfermedad cardiovascular. En particular, algunos de los oxidantes fuertes que están presentes en el cuerpo de mamíferos y de peces son especies de oxígeno reactivo tal como el radical superóxido, el oxígeno en singulete y los peróxidos lipídicos (LPO). Los organismos aeróbicos tienen sistemas de defensa enzimáticos y no enzimáticos contra el estrés oxidativo. En mamíferos y peces, la ingestión insuficiente de antioxidantes nutricionales ha sido ligada a un decremento en la capacidad para la defensa y la susceptibilidad incrementada hacia el estrés oxidativo y algunas enfermedades,

La actividad antioxidativa de astaxantina contra ciertas clases de oxígeno reactivo bajo diversas condiciones experimentales han sido más fuertes que aquellas de α -tocoferol. Es reportado que los carotenoides y el tocoferol muestran una acción antioxidativa sinérgica a presiones de oxígeno bajas en muchos tejidos bajo condiciones fisiológicas, algunos investigadores reportan que ciertas clases de carotenoides exhiben actividad bloqueadora de radicales potentes. Algunas clases de carotenoides muestran actividades biológicas positivas en mamíferos sin la exhibición de alguna citotoxicidad. Por lo tanto, los carotenoides parecen tener propiedades especiales que ningún otro antioxidante muestra. En el pescado, diversos experimentos han sido hechos para mejorar su defensa hacia oxidantes por administración de un antioxidante, tal como α -tocoferol. Recientemente, fue observado que la levadura roja en la dieta, *Phaffia rhodozyma*, la cual es rica en astaxantina, y la astaxantina sintética decremantan el nivel de LPO y las actividades de transaminasa en suero de trucha arcoiris sana (*Oncorhynchus mykiss*).⁴¹

4.3.3 La Astaxantina en la acuicultura

La producción de salmones criados en cautiverio se ha venido incrementando significativamente. En 1991 se calculó que el 30% de los salmones consumidos en el mundo provenían de granjas acuícolas.¹⁸

Los salmones en su hábitat natural obtienen la astaxantina contenida en el fitoplancton y en ciertos crustáceos que adquieren de su ambiente natural, por lo que su

carne siempre tiene la característica de dicha especie; sin embargo, se ha demostrado que los salmones criados en ambientes no naturales con alimento o piensos que no contienen astaxantina ni cantaxantina, crecen de forma normal, pero la tonalidad de su carne es blanca, color que confunde y desagrada a los consumidores. De esta manera, la astaxantina se vuelve un componente indispensable en la formulación del alimento para salmones criados en granjas acuícolas. Tanto la astaxantina como la cantaxantina se usan en grandes cantidades en dichas “granjas”, llegándose a utilizar niveles de 35 a 75 miligramos de astaxantina por cada kilogramo de alimento. Así, la astaxantina representa del 10% al 15% del costo total del alimento.

Johnson y Gil-Hwan, en 1991 reportaron que, durante 1986, más de 6,000 kg de pigmentos carotenoides fueron empleados en la alimentación de salmones cultivados y de acuerdo a las tendencias se pronosticaba para el año 2000 un mercado mundial de 100,000 kg de carotenoides o de 100 millones de dólares para la astaxantina.

4.3.4 Métodos de obtención

4.3.4.1 Obtención de Astaxantina a partir de cefalotórax o cabeza de camarón

La porción comestible del camarón constituye sólo el 50%, siendo la parte restante el cefalotórax o cabeza de camarón, que es la fracción no comestible y representa aproximadamente 47,000 toneladas anuales de desperdicios, de los cuales, el 5% es empleado para alimentación animal y el resto es arrojado a tiraderos municipales o lechos marinos, causando graves problemas de contaminación. Esta contaminación es debida en parte a la gran cantidad de sólidos en suspensión que son generados (materia orgánica) y a la alta demanda bioquímica de oxígeno (DBO).⁸

Entre los componentes mayoritarios del cefalotórax de camarón, se encuentran las proteínas, la quitina, los minerales y los pigmentos carotenoides. Dentro de este grupo de pigmentos carotenoides se encuentran con estructuras químicas muy similares a los compuestos que globalmente se conocen como astaxantinas. En la Figura 4-4, se muestran las estructuras de algunos de ellos.⁵

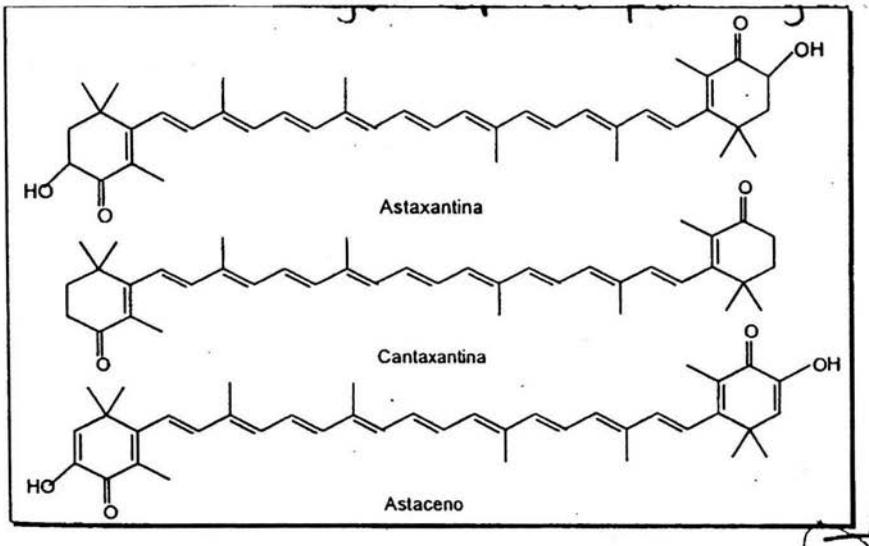


Figura 4-4. Estructura química de la astaxantina, cantaxantina y del astaceno (Baduí,1986)

Por ello, se extraen pigmentos carotenoides (astaxantinas), a partir de harinas de cefalotórax de camarón empleándose dos métodos de extracción sólido-líquido, En el primero, se utiliza una mezcla de disolventes orgánicos (éter de petróleo; acetona: agua) en una relación 15:75:10, y en otro, aceite de soya.¹⁷

A su vez existe la variante de éstos métodos emplea una enzima proteolítica comercial (PA-3000) para separar la quitina del complejo quitina-proteína-pigmento, quedando unidos los pigmentos (astaxantinas) a las proteínas; empleando quitinasa de *Serratia marcescens* (Sigma-Aldrich) para la obtención de carotenoproteínas empleando harina de cefalotótax de camarón con un tamaño de partícula de 0.177 mm (malla 80 obtenida a partir de cabezas frescas de camarón).¹³

4.3.4.2 Cultivos en dos etapas para la producción de Astaxantina de *Haematococcus pluvialis*

Un sistema de cultivo en dos etapas, establece la producción de astaxantina de *Haematococcus pluvialis*. En una primera etapa, células vegetativas verdes se producen en cultivos semicontinuos.

En una segunda etapa, los cultivos cosechados son sometidos a una luz alta (240 mmol foton m⁻² s⁻¹) bajo condiciones en serie por 15 días en orden, para estimular la transición hacia la etapa, los cultivos cosechados son acumulación de astaxantina.¹⁶

La producción de astaxantina de *Haematococcus pluvialis* ha sido llevada a cabo bajo estrés salino, temperatura elevada, estrés oxidativo, luz, condiciones heterotroficas y mixotroficas.

4.3.5 Toxicología y legislación.

Muchos colorantes sintéticos se utilizaron originalmente en alimentos 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 respecta a pureza o ausencia de componentes derivados de su fabricación.^{24,35}

Con la sanción de la Ley de Alimentos y Drogas de 1906, el Departamento de Agricultura de los EE.UU. estableció normas por las cuales algunos colorantes se empezaron a conocer como "*colorantes permitidos*". Algunos pueden utilizarse en alimentos, medicamentos y cosméticos, pero solo después de que la FDA certifica que cumplen ciertas especificaciones. De esta lista de colorantes permitidos, pueden producirse otros colores por combinación y mezcla, que pueden utilizarse en alimentos, bebidas y preparaciones farmacéuticas. Las combinaciones de colorantes certificados deben de recertificarse. En general solo los colorantes orgánicos sintéticos están sujetos a certificación.³⁴

La palabra "*permitido*" se utiliza en sentido restringido. No incluye el derecho de utilizar los colorantes con propósito de engaño, aún cuando estén "*permitidos*".

La regulación de los colorantes se sustenta en pruebas toxicológicas en animales. Esto involucra tanto pruebas agudas como crónicas a partir de las cuales se calcula el valor de ingesta diaria aceptable el cual es la cantidad de miligramos por kilogramo. La interpretación de los datos toxicológicos está abierta a muchas opiniones. Los países pueden llegar a diferentes conclusiones; por ejemplo el amaranto (conocido formalmente como FD&C Rojo No. 2) está prohibido en lo Estados Unidos, pero aún es utilizado en Canada y en la Comunidad Económica Europea.³⁸

La toxicología se encarga de recolectar y evaluar la información necesaria para determinar la seguridad de los aditivos de consumo humano.

Los estudios toxicológicos son realizados por organizaciones mundiales tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS). La FDA y la Comunidad Económica Europea (EEC) para evaluar la seguridad de los colorantes en varias aplicaciones³⁸.

Aún cuando los pigmentos naturales han sido ingeridos por los seres humanos al estar presentes en frutas y vegetales, esto no implica que sean seguros en forma concentrada o pura, además de que tienen que procesarse antes de poder ser adicionados a un medicamento o cosmético, pudiendo contaminarse durante dicho proceso. Por esto los colorantes naturales deben de ser aprobados por las autoridades de cada país a pesar de ser productos de origen natural.²⁹

4.3.5.1 Toxicidad sobre *Artemia salina*

El efecto biológico observado en un compuesto es fundamental para el descubrimiento de principios activos con actividad terapéutica o farmacológica.

Dentro de los procedimientos para llevar a cabo un bioensayo de toxicidad, se cuenta con animales, órganos, tejidos o células aisladas, pero resultan complicados y caros y muchos de los ensayos sencillos de carácter general permiten detectar de manera preliminar actividades biológicas de mayor complejidad.

Una de las respuestas más simples, rápidas y de bajo costo a monitorear es la letalidad, procedimiento para ensayar la toxicidad que no requiere especialización es el ensayo sobre el crustáceo *Artemia salina*.

Este ensayo es predictor de la actividad de compuestos aislados de plantas, sintetizados o modificados químicamente; esta prueba no es selectiva para compuestos con cierta estructura química, pero es útil, rápida y simple para monitorear o detectar extractos o compuestos puros que pudieran tener cierta actividad terapéutica o farmacológica que por tanto requerirían un estudio más profundo.

4.3.5.2 Determinación de los índices de irritación ocular primaria dérmica

Los productos de perfumería y belleza son formulaciones que contienen sustancias químicas e ingredientes que pueden causar lesiones en ojos o en la piel, por ser éstos de uso cotidiano es importante comprobar que su contenido sea inocuo. Con objeto de determinar si un producto es irritante o sensibilizante, las primeras pruebas se efectuaron en animales, como es la denominada Prueba de Draize. Estas pruebas in vivo demostraron que habían cambios visibles cuantificables. En la actualidad, además de éstas, se realizan pruebas de parche por inducción en humanos, ambas son útiles para evaluar los daños que puedan presentar dichos productos.

La continuidad en los estudios de los efectos tóxicos de los productos en general, ha sido publicada en la última década, un número de aproximaciones de pruebas in vitro, cuyo objetivo es minimizar la necesidad de usar animales de prueba, Las pruebas in vitro se llevan a efecto por diferentes técnicas: unas son presentadas como pruebas de citotoxicidad, otras estudian la destrucción celular, inhibición del crecimiento. Integridad o permeabilidad de la membrana y al final se media por el consumo celular de colorantes no tóxicos. La intensidad del teñido de la célula está directamente relacionado con el número de células sobrevivientes. Varios de los llamados sistemas intermedios se proponen como alternativos, lo que parece estar relacionado más íntimamente con el objetivo in vivo o aun usan órganos aislados, como el ojo de bovino. También se efectúan pruebas en huevos de gallina, donde la membrana corioalantoica se usa como modelo de membrana vascularizada.

Las nuevas estrategias para determinar la seguridad de los cosméticos permiten escoger ensayos sensibles in vitro, pruebas confiables, reproducibles, prácticas y rutinarias, donde los parámetros de prueba se enfocan a los factores causales del daño en el tejido. Existen ahora un buen número de pruebas in vitro, que son alternativas potenciales para sustituir las pruebas en animales. Se han observado que los procesos agudos de irritación primaria en la piel y membranas mucosas se correlacionan bastante bien con los datos de diferentes sistemas de pruebas in vitro.²⁹

4.3.5.2.1 Prueba de irritación en piel de humanos

Por efectos prácticos se realizó la prueba de irritación en piel de humanos (Prueba del parche con tres aplicaciones.

Se requieren un mínimo de 10 voluntarios, los cuales, antes de comenzar su participación en el estudio, deben proporcionar al investigador una carta donde informan por escrito su consentimiento para participar voluntariamente en la prueba (Formato A 1). El investigador proporcionará a cada voluntario la información necesaria acerca del propósito y naturaleza del estudio, cada sujeto recibirá una copia del informe de consentimiento.

Formato A 1

1 CARTA DE CONSENTIMIENTO

Yo _____ en pleno uso de mis facultades mentales estoy de acuerdo en usar el producto _____ en forma voluntaria y sin presión alguna, pudiendo desistir del estudio sin mayor aviso.

También señalo que he sido advertido de los posibles efectos adversos del producto en cuestión.

FECHA _____

FIRMA _____

2 CUESTIONARIO PARA LA PRUEBA DE IRRITACION EN PIEL EN HUMANOS

Participante No. _____

Nombre: _____ Edad _____ Sexo (M/F) _____

Por favor conteste "sí" o "no" a cada una de las siguientes preguntas:

1. Ha padecido alguna vez:

No Sí ¿Actualmente Describa las la padece? áreas afectadas

Psoriasis _____

Eczema _____

Otros problemas

de la piel _____

Asma _____

Enfermedad del heno _____

Rinitis alérgica _____

2. ¿Padece ud. asma severo? Sí _____ No _____

3. ¿Ha padecido alguna vez cáncer en la piel? Sí _____ No _____

¿Padece esta enfermedad actualmente? Sí _____ No _____

4. ¿Ha visitado alguna vez a su médico con relación a alergias o a algún problema específico en la piel? Sí _____ No _____ ¿Lo padece actualmente? _____ ¿Cual fue/es su problema?

5. ¿Se encuentra usted usando algún medicamento con esteroides (administrado oralmente o aplicado como crema) en el tratamiento de alergia por contacto o erupciones en la piel? Sí _____ No _____

6. ¿Se le están administrando inyecciones de insulina para el tratamiento de diabetes? Sí _____ No _____

7. ¿Ha tenido usted algún trasplante de órgano que requiera el uso de medicamentos inmunodepresores? Sí _____ No _____

8. ¿Está usted recibiendo tratamiento para cualquier tipo de cáncer? Sí _____ No _____

9. Padece usted algún tipo de enfermedad de inmunodeficiencia (lupus, tiroiditis, etc.) Sí _____ No _____

10. ¿Ha participado usted alguna vez en una prueba de parche? Sí _____ No _____ ¿Cuándo? _____ ¿Dónde? _____

11. ¿Es usted alérgico a alguno de los siguientes productos?

Sí No Mencione el nombre del producto

Shampoos _____

Jabones de tocador _____

Cremas de belleza _____
 Perfumes _____
 Lociones _____
 Desodorantes/antiperspirantes _____
 Sombras para los ojos _____
 Bronceadores _____
 Depiladores _____
 Otros productos
 cosméticos _____
 12. ¿Se le han extirpado nódulos linfáticos axilares? Sí _____ No _____
 13. ¿Se le ha practicado mastectomía? Sí, lado derecho _____, Sí, lado izquierdo _____, Sí, ambos lados _____
 No _____
 14. Para ser contestada solamente para MUJERES:
 ¿Está usted tomando actualmente pastillas anticonceptivas? Sí _____ No _____
 ¿Está usted esperando bebé? Si _____ No _____ ¿Está usted en periodo de lactancia? Si _____ No _____
 Tiene usted antecedentes de trastornos mentales? Sí _____ No _____
 Firma _____ Fecha _____

❖ Elección de los voluntarios

Para que un voluntario pueda participar en esta prueba, debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Que sea una persona sana.
- Que haya transcurrido por lo menos un mes desde su última participación en una prueba de parche.
- Que tenga por lo menos 18 años. No más del 20% de los participantes podrán tener más de 65 años.
- Un voluntario NO podrá participar en esta prueba por cualquiera de las siguientes razones:
 - Si ha sido sometido a algún trasplante de órgano que requiere el uso de medicamentos inmunodepresores (a excepción de trasplante de córnea).
 - Si presenta psoriasis, eczema u otro tipo de erupciones en cualquier sitio de la piel, cáncer en la piel o alguna enfermedad de ésta, que pudiera interferir con las evaluaciones efectuadas en este estudio, o que pudieran exponer al voluntario a un riesgo inaceptable.
 - Si el voluntario está tomando algún medicamento esteroide anti-inflamatorio por administración sistémica, o si se está aplicando cualquier medicamento en el sitio de aplicación del parche.
 - Si presenta diabetes y está tomando insulina.

- Si presenta asma severo o algún tipo de alergia respiratoria que requiere de una terapia crónica o frecuente con administración de medicamentos.
- Si se le ha practicado mastectomía bilateral o unilateral durante el último año, o extirpación de nódulos linfáticos axilares.
- Si está recibiendo tratamiento para cualquier tipo de cáncer, o si ha sido tratado contra cáncer durante los últimos 6 meses.
- Si presenta alguna enfermedad de inmunodeficiencia (lupus, tiroiditis, etc.).
- Si se desarrolló alergia como consecuencia de su participación en pruebas de parche previas.
- Si la persona se encuentra embarazada o en periodo de lactancia.
- Si la persona presenta antecedentes de trastornos mentales.

La elección de los voluntarios será evaluada a través de un cuestionario (Formato A 2) que debe ser llenado por cada persona. Antes de comenzar su participación en el estudio, los voluntarios que sean elegidos en esta prueba deben proporcionar al investigador una carta en la que informen por escrito su consentimiento a participar voluntariamente en la prueba (Formato A 1). El investigador debe proporcionar a cada voluntario la información necesaria acerca del propósito y naturaleza del estudio, cada sujeto recibirá una copia del informe de consentimiento.

Formato A 2

PARA SER LLENADO EXCLUSIVAMENTE POR EL EVALUADOR DEL CUESTIONARIO

1. ¿Esta persona es elegible para participar en la prueba?

Sí No

Razones

2. Comentarios

Nombre del evaluador _____ Firma _____

Fecha _____

❖ Preparación de la sustancia de prueba

Se utilizan parches de algodón o similares a los utilizados en la práctica médica, aplicar la cantidad de sustancia de prueba especificada en la Tabla 1. Debe tenerse cuidado de no aplicar una cantidad excesiva de la sustancia, ya que podría escurrir o abarcar un área mayor que la del parche.

-Tabla 4.1

Preparación de la muestra

PRODUCTO	CANTIDAD A APLICAR	CONDICIONES
Shampoo	Presentación original 0.3 mL	Parche semiocluido 4 h
Crema, Gel, Pomada	Presentación original 0.3 g	Parche semiocluido 4 h
Loción	Presentación original 0.3mL Dejar evaporar por 15 mín.	Parche semiocluido 4 h

❖ Procedimiento

Se pueden aplicar hasta 4 parches por brazo y sólo en caso de mucha necesidad un total de 8 parches por voluntario. Con un espacio mínimo entre los bordes de cada parche de 2 cm.

Los parches se aplican en la superficie lateral del brazo entre el hombro y el codo, con el brazo en una posición relajada al lado del cuerpo. Los lugares de aplicación de los parches se eligen aleatoriamente y se deben rotar entre los diferentes voluntarios para minimizar la variación entre los sitios, como en el siguiente ejemplo:

4 muestras: 1-2-3-4, 2-3-4-1, 3-4-1-2, 4-1-2-3

3 muestras: 1- 2-3, 2-3-1. 3-1-2

2 muestras: 1-2,2-1

El sitio de aplicación para cada muestra y para cada sujeto voluntario, se anota claramente, conservándose su localización durante todo el tiempo que dure la prueba. Los sitios de prueba son marcados con 2 puntos arriba y 1 abajo con una solución al 0.5% de violeta de genciana, de forma que la localización del sitio de aplicación sea claramente visible para las subsecuentes evaluaciones y nuevas reaplicaciones del parche.

Los parches se aplican 3 veces, cada uno durante el tiempo que se especifica en la tabla 4.1 por 24 horas y después se remueven. Los sitios se evalúan 48 horas después de cada aplicación (72 horas después de un fin de semana).

Los parches se aplican y se evalúan de la siguiente manera:

- Primer día: Se aplican los parches y se mantienen en su lugar el tiempo que se especifica en la Tabla 4.1, cubriéndose con material adhesivo como micropore, dicho material debe colocarse de manera que se ejerza igual presión sobre todo el parche.
- Segundo día: Se instruye al voluntario para que él mismo se retire el parche y elimine cualquier residuo de la sustancia de prueba utilizando una toalla o un trozo de algodón húmedos.
- Tercer día: Acudir al centro de prueba donde se realiza la evaluación del área expuesta, empleando una fuente luminosa artificial, de ser necesario, auxiliarse con una lente de aumento. Al terminar la evaluación se aplica el siguiente parche.
- Cuarto día: Proceder como el segundo día.
- Quinto día: Proceder como el tercer día.
- Sexto día: Proceder como el segundo día.
- Séptimo día: Proceder como el tercer día sin aplicar nuevo parche.

Las evaluaciones se califican utilizando la siguiente escala:

❖ Escala de evaluación

0 No se presenta reacción visible en la piel

0.5 Mayor que 0 y menor que 1

1 Eritema ligero definido, sin erupciones ni grietas en la piel o bien ausencia de eritema con presencia de resequedad

1.5 mayor que 1 y menor que 2

2 Eritema moderado, puede presentarse algunas pápulas y presentarse eritema moderado o severo en las grietas

2.5 Mayor que 2 y menor que 3

3 Eritema severo (color rojo brillante, pueden presentarse pápulas generalizadas o eritema severo con edema ligero (bordes bien definidos y elevados)

3.5 mayor que 3 y menor que 4

4 Vesículas generalizadas o eritema moderado a severo o edema que se extiende más allá del área del parche.

Los voluntarios deben ser evaluados por la misma persona durante toda la prueba.

Los parches no se aplican en el sitio que ha presentado una calificación igual o mayor de 2. Esta calificación se registra adecuadamente. La reaplicación del parche se hará en la parte anterior al sitio inicial de aplicación, si este sitio obtiene una calificación igual o mayor de 2, el tercer sitio se elegirá en la parte posterior al sitio inicial.

Si se presenta una irritación excesiva (calificación >2) en todos los participantes en la primera evaluación, para las aplicaciones subsecuentes debe disminuirse la concentración de la sustancia de prueba a la mitad para los productos que se aplicaron diluidos, o se disminuirá el tiempo de aplicación de esta sustancia a la mitad para aquellos productos que se aplican en su presentación original (ver Tabla 1). En cualquier caso el parche se reaplica en la parte anterior al sitio inicial de aplicación y, si se requiere, el tercer sitio se elegirá en la parte posterior al sitio inicial. Esto debe documentarse CLARAMENTE y tomarse en cuenta en los criterios de aceptación del producto.

❖ Análisis de datos

En el caso de que obtenga una calificación de 3 o más, no se reaplica parche y se supone una calificación de 3 para las evaluaciones restantes.

Cualquier sujeto que falte a una aplicación o evaluación debe ser eliminado del estudio. La razón por la cual se eliminó algún voluntario debe ser anotada para tomarse en cuenta al hacer la evaluación final.

CAPITULO V

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Purificación

El colorante Astaxantina empleado en el desarrollo de esta tesis fue una donación al Lab. de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la UNAM, se obtuvo a partir de un mosto, producto del cultivo de la microalga *Haematococcus pluvialis*.

De acuerdo a la solubilidad de la Astaxantina, se utilizó diclorometano para obtener el colorante puro, se realizó la extracción por medio de una filtración simple, posteriormente se evaporó el disolvente casi a sequedad a baja temperatura por destilación simple, y se dejó a temperatura ambiente hasta la completa evaporación del diclorometano. Una vez que se obtuvo el colorante, se almacenó en condiciones de oscuridad, refrigeración y atmósfera de nitrógeno.

Se realizó una extracción para cada producto en el que se probó el colorante; considerando después de varios ensayos la cantidad de colorante que se utilizaría para cada formulación y que se requieren 25 mL de diclorometano para extraer el color de 500 mg de mosto con un rendimiento del $\pm 10\%$ lo cual también se probó experimentalmente.

Para hacer posible la incorporación del colorante Astaxantina, a las diferentes formulaciones fue necesario formar una solución con alguno de los respectivos ingredientes y tomando en cuenta que la Astaxantina es insoluble en soluciones acuosas, la proporción en que se adicionó se muestra en la tabla 6.1

Una vez fabricados los lotes de productos, se sometieron a prueba de estabilidad, de toxicidad y de irritación ocular primaria dérmica.

5.2 PROTOCOLOS

A continuación se presentan los protocolos de formulación de los diferentes productos farmacéuticos y cosméticos en los que se probó el colorante Astaxantina.^{2,3}

5.2.1 Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE AGUA DE COLONIA			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 1 a 2
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

1. TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100 ml.
2. DESCRIPCIÓN: Solución hidroalcohólica, transparente, sin material extraño suspendido, con esencia de Oui similar al estándar, PANTONE 134U.
3. FORMULACIÓN:

INGREDIENTES

- Alcohol etílico	75.00 ml
- Propilenglicol	0.50 ml
- Perfume	3.50 ml
- Agua desmineralizada	20.00 ml
- Astaxantina	1.00 mg

4. MATERIAL Y EQUIPO

4.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 250 ml
- 2 Vasos de precipitados de vidrio de 100 ml
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 50 ml
- 2 Pipeta graduada de vidrio de 1 ml
- 1 Probeta graduada de vidrio de 100 ml
- 1 Matraz erlenmeyer de vidrio de 250 ml.
- 1 Embudo de filtración de tallo largo de vidrio con estrias.
- 1 Agitador de vidrio.
- 1 pedazo de papel filtro.
-

4.2 EQUIPO

- 1 Refrigerador.
- 1 Potenciómetro

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE AGUA DE COLONIA			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 1 a 2
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control de el agua de colonia debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje. El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberán observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO

6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PROMAS

- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- Verificar el pesado de cada una de las materias requeridas e identificarlas.
- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

6.2 MANUFACTURA

- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

PROCESO:

- Verter en el vaso de precipitados de 250 ml, 74 ml de alcohol, el propilenglicol y el perfume y mezclar perfectamente con la varilla de vidrio hasta homogeneizar la mezcla.
- Adicionar lentamente el agua con agitación hasta incorporarla perfectamente a la solución anterior. Entonces añadir la solución de astaxantina.
- Meter al refrigerador el vaso con la solución preparada y enfriar a 4° durante 24 horas.
- Filtrar a través del papel filtro en el matraz Erlenmeyer de 250 ml hasta obtener un producto claro y transparente, sin precipitados.
- Adicionar la solución de Astaxantina equivalente a 1.00 mg.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE AGUA DE COLONIA			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 2 a 2
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

7 DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS

- Descripción: _____
- pH: _____
- IR: _____
- Densidad esp.: _____
- Color: _____
- Olor: _____

8 OBSERVACIONES

5.2.2 Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE SHAMPOO CREMATIZADO			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo TF-TC-E003.	Pag: 1 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

1. TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100.00 ml.

2. DESCRIPCIÓN: Líquido viscoso, nacarado, con aroma a durazno PANTONE 1555U

3. FORMULACIÓN:

INGREDIENTES	c/a 100 ml
- Aceite de jojoba	1.00 ml
- Lauril étersulfato de sodio (surtactante)	30.00 ml
- Dietanolamida de coco	4.00 ml
- Cocoamidopropilbetaína	3.00 ml
- Propilenglicol	1.00 ml
- Metilparabeno	0.20 g
- Propilparabeno	0.10 g
- Peg 150	1.50 g
- Tween 20	2.00 g
- Opacante	2.00 g
- Nacarante	2.00 g
- EDTA	0.02 g
- Acido cítrico	c.s.(pH 6.0-7.0)
- Esencia	1.00 g
- Astaxantina	3.90 mg.
- Etanol	1.00 ml
- Agua destilada c.b.p.	100.00 ml

9 MATERIAL Y EQUIPO

9.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 250 ml
- 3 Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml.
- 1 Probeta graduada de vidrio de 50 ml.
- 1 Pipeta graduada de vidrio de 5 ml
- 3 Pipetas graduadas de vidrio de 1 ml
- 1 Espátula de acero inoxidable.
- 2 Agitadores de vidrio.
- 1 Termómetro.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE SHAMPOO CREMATIZADO			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo. TF-TC-E003	Pag: 2 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

4.2 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Balanza granataria.
- 1 Parrilla con agitador magnético.
- 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. LVF, serie 48480)
- 1 Potenciómetro

5. SEGURIDAD:

El personal involucrado en la manufactura y control de shampoo debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO

6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

6.2 MANUFACTURA

- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE SHAMPOO CREMATIZADO			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo. TF-TC-E003	Pag: 3 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

PROCESO:

- 1) En un vaso de precipitados de 250 ml verter el surfactante y adicionarle posteriormente la dietanolamida de coco y la cocoamidopropilbetaína, agitar manualmente y muy suave con el agitador de vidrio hasta homogeneizar (cuidar de no producir espuma).
- 2) Adicionar al vaso de 250 ml el opacante y homogenizar.
- 3) En un vaso de precipitado de 50 ml verter 0.5 ml de propilenglicol, agregar el metilparabeno y calentar hasta que se disuelva agitando suavemente con agitador de vidrio, posteriormente agregar el propilparabeno y disolverlo también con agitación. Adicionar esta solución a la mezcla contenida en el vaso de 250 ml.
- 4) En un vaso de precipitados de 50 ml verter 20 ml de agua destilada y calentar a ebullición, retirar el calentamiento y disolver el cloruro de sodio y el EDTA. Esta solución adicionarla a la mezcla contenida en el vaso de 250 ml.
- 5) En un vaso de precipitado de 50 ml verter 1.5 ml de tween 20 y adicionar la esencia, y el etanol, agitar con un agitador de vidrio hasta incorporar. Adicionar esta mezcla contenida en el vaso de 250 ml y agitar suavemente hasta homogeneizar.
- 6) Agregar la solución de astaxantina equivalente a 3.9 mg al vaso de 250 ml. agitar suave con carilla de vidrio hasta uniformar.
- 7) Calentar la mezcla obtenida hasta clarificar (aprox. 70-75° C), manteniendo una agitación suave y constante con el agitador de vidrio. Mientras se va calentando adicionar el nacarante hasta completa incorporación.
- 8) Retirar el calentamiento y dejar enfriar a temperatura ambiente.
- 9) Verificar el pH y ajustar en caso de ser necesario utilizando una solución de ácido cítrico al 50% (pH 6.0-7.0).

7. DETERMINACIONES FISICOQUIMICAS

- Descripción: _____
- pH: _____
- Viscosidad _____
- Color _____
- Olor _____

8.OBSERVACIONES

5.2.3 Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE JARABE DE DEXTROMETORFAN			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 1 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

1. TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100 ml.

2. DESCRIPCION: Líquido transparente, sabor naranja, olor característico, libre de partículas extrañas y color PANTONE 162 U.

3. FORMULACION:

INGREDIENTES

- Bromhidrato de dextrometorfan	0.08 g
- Sacarosa (azúcar granulada)	48.00 g
- Glucosa al 90%	4.00 g
- Glicerina USP	8.00 g
- Metilparabeno	0.16 g
- Propilparabeno	0.08 g
- Etanol	3.20 ml
- Astaxantina	15.20 mg
- Sabor naranja	0.50 g
- Agua Destilada c.b.p.	100.00 ml

4. MATERIAL Y EQUIPO

4.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitado de vidrio de 250 ml.
- 5 Vasos de precipitado de vidrio de 50 ml.
- 1 Probeta graduada de 50 ml.
- 1 Pipeta graduada de 10 ml.
- 1 Pipeta graduada de 5 ml.
- 1 Espátula de acero inoxidable.
- 1 Agitador de vidrio.
- 1 Termómetro.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE JARABE DE DEXTROMETORFAN			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 2 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

4.2 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Parrilla con agitador magnético
- 1 Potenciómetro
- 1 Viscosímetro Brookfield.

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe de dextrometorfan debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO:

6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

6.2 MANUFACTURA

- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE JARABE DE DEXTROMETORFAN			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 3 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

PROCESO

- 1) En un vaso de precipitado de 250 ml verter 30 ml de agua destilada y calentar entre 70-80° C y adicionar la glucosa con agitación constante hasta que se disuelva y posteriormente la sacarosa. (NOTA: Tener cuidado de que esta solución no se sobrecaliente), filtrar.
- 2) Suspender el calentamiento y adicionar la glicerina con agitación constante hasta su completa incorporación.
- 3) Dejar enfriar la solución obtenida en el paso número 2 a 40° C.
- 4) Por separado en un vaso de precipitados de 50 ml. colocar 2 ml de etanol y disolver el metilparabeno, esta solución adicionarla a la obtenida en el paso número 3; de igual forma proceder con el propilparabeno cuya solución se adiciona a la obtenida en el paso número 3.
- 5) Por otro lado, en un vaso de precipitados de 50 ml, verter 10 ml de agua destilada y disolver con agitación el bromhidrato de dextrometorfan. Adicionar esta solución a la obtenida en el paso número 4.
- 6) Aforar a volumen con agua destilada, dejar enfriar la solución (jarabe) hasta temperatura ambiente. Adicionar entonces la solución de Astaxantina equivalente a 15.2 mg.

7. DETERMINACIONES FISICOQUIMICAS

- Descripción _____
- PH _____
- Viscosidad _____
- Variación de volumen _____
- Uniformidad de contenido _____

8. OBSERVACIONES

5.2.4 Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE POMADA ANTIRROSADURAS PARA BEBE			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 1 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

1. TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE 100 g
2. DESCRIPCION: Pomada semisólida, de aspecto uniforme (sin grumos), con perfume de bebe y color PANTONE 155U
3. FORMULACION:

INGREDIENTES

Petrolato USP.	65.00 g
Lanolina Anhidra USP.	3.50 g
Aceite mineral	3.00 ml
Metilparabeno	0.50 g
Propilparabeno	0.03 g
Vitamina "A"	1.00 g
Vitamina "E"	1.00 g
Oxido de zinc	25.00 g
Cloruro de benzalconio.	0.02 ml
Fragancia	0.45 ml
Astaxantina	15.00 mg

4. MATERIAL Y EQUIPO

4.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitado de vidrio de 250 ml.
- 1 Vaso de precipitado de vidrio de 100 ml.
- 3 Vasos de precipitado de vidrio de 50 ml.
- 1 Pipeta graduada de 10 ml.
- 3 Pipetas graduadas de 1 ml.
- 1 Espátula de acero inoxidable.
- 1 Agitador de vidrio.
- 1 Termómetro.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE POMADA ANTIRROSADURAS PARA BEBE			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 2 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

4.1 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Parrilla para calentar, con agitador magnético.
- 1 Potenciómetro

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control de la pomada antirrosaduras debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO:

6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

6.2 MANUFACTURA

- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE POMADA ANTIRROSADURAS PARA BEBE			PEO. DE MANUFACTURA
			Peo. _____ Pag: 3 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003
			Substituye a: NUEVO

PROCESO

- 1) En un vaso de precipitados de 250 ml, se adiciona, lo siguiente: lanolina anhidra, 2.5 ml de aceite mineral, petrolato; con ayuda de la varilla de vidrio mezclar estos componentes y calentar muy suavemente (60-65° c) hasta fundirlos e incorporarlos perfectamente. Cambiar la agitación por una agitación con magneto.
- 2) A la mezcla anterior se le adiciona el metilparabeno con agitación constante hasta su completa incorporación y el propilparabeno de igual forma, se deja enfriar esta mezcla a 40° C.
- 3) En un vaso de precipitados de 50 ml se adicionan las vitaminas "A" y "E", con agitación moderada y constante con varilla de vidrio homogeneiza y esta mezcla se adiciona a la obtenida en el paso anterior.
- 4) Posteriormente el óxido de zinc (previamente tamizado por malla 30) se incorpora a la mezcla anterior al igual que el cloruro de bensalconio.

Manteniendo la temperatura entre 40-45° C y una agitación moderada y constante para lograr la incorporación de los ingredientes.

NOTA: Si la agitación con magneto no es suficiente utilizar varilla de vidrio.

- 5) Finalmente adicionar la solución de Astaxantina equivalente a 15.0 mg, la esencia de bebe y homogeneizar.

7. DETERMINACIONES FISICOQUIMICAS

Descripción: _____

PH: _____

Viscosidad: _____

Color _____

Olor _____

8. OBSERVACIONES

5.2.5 Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE CREMA TONIFICANTE PARA PARPADOS			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 1 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

1. TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE 250.00 g.
2. DESCRIPCION: Crema sólida, de olor característico, de consistencia suave, libre de partículas extrañas color PANTONE 1345U.
3. FORMULACION:

INGREDIENTES

- Colageno	1.50 g
- Vitamina "A"	1.26 g
- Vitamina "E"	1.26 g
- Cera de abeja	14.50 g
- Lanolina	3.12 g
- Aceite mineral	42.80 g
- Bórax	0.70 g
- Tween 80	0.40 g
- Propilparabeno	0.03 g
- Metilparabeno	0.18 g
- Perfume	0.20 g
- Astaxantina	21.20 mg
- Agua c.b.p.	100.00 g

4. MATERIAL Y EQUIPO

4.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 250 ml.
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 150 ml.
- 3 Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
- 1 Probeta graduada de vidrio de 25 ml.
- 1 Probeta graduada de vidrio de 100 ml..
- 2 Pipetas graduadas de 5 ml.
- 1 Pipetas graduadas de 1 ml.
- 1 Espátula de acero inoxidable.
- 3 Agitadores de vidrio.
- 1 Termómetro.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE CREMA TONIFICANTE PARA PÁRPADOS			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 2 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

4.2 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Balanza granataria.
- 1 Parrilla de calentamiento
- 1 Agitador ultraturrax.
- 1 Potenciómetro
- 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. LVF, serie 48480)

5. SEGURIDAD:

El personal involucrado en la manufactura y control de crema para párpados debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO

.6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

6.2 MANUFACTURA

- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE CREMA TONIFICANTE PARA PARPADOS			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 3 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

PROCESO

- 1) En el vaso de precipitado de 250 ml colocar la cera de abeja, la lanolina y 20 ml de aceite mineral, colocar el vaso en un baño de maría y calentar hasta aprox. 70° C hasta fundirlas, manteniendo una agitación constante con varilla de vidrio. (PARTE OLEOSA).
- 2) Adicionar poco a poco a la mezcla anterior el propilparabeno con agitación constante hasta incorporarlo perfectamente.
- 3) Por separado en un vaso de precipitados de 150 ml, verter el agua destilada, calentarla ha ebullición y posteriormente adicionar el bórax con agitación con varilla de vidrio hasta que se solubilice, luego adicionar el metilparabeno y continuar con la agitación hasta incorporarlo perfectamente y finalmente añadir a esta mezcla el tween 80 y agitar con la varilla de vidrio hasta homogeneizar la solución. (PARTE ACUOSA).
- 4) Cuando ambas mezclas se encuentren a la misma temperatura verter la parte oleosa a la parte acuosa y agitar vigorosamente utilizando el agitador ultraturrax. Disminuir la agitación un poco y esperar a que la mezcla se enfríe hasta aproximadamente 40-45° C.
- 5) Por otro lado, en un vaso de precipitados de 50 ml verter el resto del aceite mineral, la vitamina "A", la vitamina "E" y el colágeno, mezclar perfectamente con varilla de vidrio (calentar ligeramente entre 40-45° c). Cuando la emulsión formada se encuentre entre 40-45°C se adiciona esta mezcla y se continúa con la agitación suave con ultraturrax para incorporar perfectamente.
- 6) Adicionar el perfume, solución de Astaxantina equivalente a 21.2 mg y agitar para uniformizar.

6. DETERMINACIONES FISICOQUIMICAS

- Descripción _____
- PH _____
- Viscosidad _____
- Color _____
- Olor _____

8.OBSERVACIONES:

5.2.6 Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE GEL PROTECTOR SOLAR			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 1 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: JUNIO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

1. TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100 g..

2. DESCRIPCIÓN: Gel semisólido, olor característico, libre de partículas extrañas, color PANTONE1555U.

3. FORMULACIÓN:

INGREDIENTES	%
- Octilmetoxinato	3.0
- Prosun®	1.0
- Tweon 20	2.5
- Propilonglicol	1.0
-Sorbitol 70%	2.0
-PEG 6000	2.0
-PEG 400	2.0
-Aloe vera	1.0
-Trietanolomina	0.5
Carbopol 940	0.4
Metilparabeno	0.2
Propilparabeno	0.1
Esencia Oui	1.0
Astaxantina	0.102
Agua destilada c.b.p.	100

4. MATERIAL Y EQUIPO

4.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 250 ml
- 3 Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
- 2 Pipetas graduadas de vidrio de 5 ml
- 2 Pipetas graduadas de vidrio de 10 ml.
- 2 Pipetas graduadas de vidrio de 1 ml.
- 1 Probeta graduada de vidrio de 100 ml.
- 3 Agitadores de vidrio.
- 1 Termómetro.
- 1 Espátula
- 1 Piceta

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE GEL PROTECTOR SOLAR			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 2 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: JUNIO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

4.2 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Parrilla de calentamiento
- 1 Agitador ultraturrax.
- 1 Potenciómetro
- 1 Viscosímetro Brookfield.

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del gel protector solar debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6 PROCEDIMIENTO

6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- g) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado..
- h) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- i) Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- j) Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- k) Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- l) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

6.2 MANUFACTURA

- f) Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- g) Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- h) Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE GEL PROTECTOR SOLAR			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo.	Pag: 3 a 3
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: JUNIO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

PROCESO:

- 6) En un vaso de precipitado de 250 ml adicionar el Tween 20, el octilmetoxicinamato y el Prosun, mezclarlos.
- 7) En un vaso de precipitado de 50ml verter 1 ml de propilenglicol, adicionar el metilparabero poco a poco con agitación constante hasta incorporarlo perfectamente, si es necesario calentar en parrilla eléctrica. Posteriormente adicionar el propilparabero y repetir la operación, homogeneizar con agitador de vidrio.
- 8) En un vaso de precipitados de 50 ml verter el sorbitol y adicionar el carbopol, mezclar suavemente con el agitador de vidrio. Adicionar entonces el PEG 400 y PEG 6000 y homogeneizar, posteriormente adicionar el Aloe vera e incorporarlo a la mezcla resultante a vaso de 250 ml
- 9) Al vaso de 250 ml adicionar agua. c.b.p. 250 ml, la esencia, la solución de astaxantina y la trietanolamina. Agitar con ultratamax.

7. DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS

- Descripción: _____
- pH: _____
- Viscosidad _____
- Color _____
- Olor _____

8. OBSERVACIONES

5.2.7 Tecnología Farmacéutica

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA " C "			PEO. DE MANUFACTURA	
Compresión Directa.			Peo: TFTE-002	Pag: 1 a 6
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

1.- Tamaño estándar del lote: 1000 tabletas.

2.- Descripción: Tableta redonda, plana, de 12 mm de diámetro lisa, de color PANTONE 155U.

3.- FORMULACION:

COMPONENTE:	p/a una tableta	p/a 1000 tabletas
Acido ascórbico C-97	42.00 mg	42.00 g
Ascorbato de sodio SA-99	25.25 mg	25.25 g
Lactosa anhidra U:S:P: XXI	126.30 mg	126.30 g
Avicel pH 101	63.15 mg	63.15 g
Sorbitol (Karion Merck)	63.50 mg	63.50 g
Sabor naranja	2.62 mg	2.62 g
Estearato de magnesio	3.50 mg	3.50 g
Solución de astaxantina	264.70 µg	0.26 mg
Sacarina Sódica U:S:P: XXI	<u>1.70 mg</u>	<u>1.70 g</u>
	330.66 mg	330.66 g

4.- MATERIAL Y EQUIPO:

- Mezclador de doble listón Erweka AR-400.
- Tamiz de acero inoxidable N 25
- Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2).
- Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15 cm).
- Cucharón de plástico (1).
- Tableteadora (Stokes, Killian, Korsch).
- Calibrador Vernier (1).
- Cronómetro.
- Desintegrador: Elecsa, Equipar.

Tecnología Farmacéutica

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA “ C “ Compresión Directa.			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo: TFTE-002	Pag: 2 a 6
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

- Determinador defriabilidad : Elecsa o Erweka.
- Medidor de dureza : Stokes, Erweka, Schleuniger.
- Balanza analítica : Sartorius, Oertling.
- Termobalanza
- Termómetro (-10C a 100°C).
- Vaso de precipitado de 250 ml.
- Vidrio de reloj mediano
- Pipeta de 5 ml

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control de tabletas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje (esto incluye barniz para uñas).

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.

6. PROCEDIMIENTO

6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas asignada.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias requeridas.
- Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobadas.
- Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas
- Identificar cada una de las materias primas pesadas.
- Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignada.
- Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.

Tecnología Farmacéutica

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA “ C “			PEO. DE MANUFACTURA	
Compresión Directa.			Peo: TFTE-002	Pag: 3 a 6
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

6.2. MANUFACTURA DEL GRANEL.

- a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.
- b) Identificar el cubículo asignado.
- c) Humectar la lactosa con la solución de Astaxantina equivalente a 0.26 mg y dejar evaporar el etanol hasta una humedad entre 1.0 – 1.3%.
- d) Tamizar el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio y la lactosa a través de malla no. 20.
- e) Colocar las materias primas en la mezcladora de doble listón y mezclar durante 5 minutos a baja velocidad.
- f) Mezclar durante 10 minutos previamente con movimientos rotatorios en una bolsa de polietileno el sabor naranja con 15g de Avicel pH 101 y 15g. de Karion, tamizar esta mezcla a través de malla no. 20 (mezcla A).
- g) Adicionar otros 15g de Avicel pH 101 y 15g de3 Sorbitol, a la mezcla A mezclar en una bolsa de polietileno, volver a tamizar a través de la malla no.20 (mezcla B)
- h) Adicionar otros 15g de Avicel pH 101 y 15g de Karion a la mezcla B, seguir el mismo procedimiento anterior (mezcla C).
- i) Adicionar el resto de Avicel pH 101 y Karion a la mezcla C, seguir el procedimiento anterior, incorporar esta a la mezcladora con el resto de las sustancias y mezclar a baja velocidad durante otros 5 minutos.
- j) Moler si es necesario con el mortero a polvo impalpable la sacarina y mezclar con el resto de las sustancias del paso anterior durante otros 5 minutos más.
- k) Adicionar el estearato de magnesio y poner a funcionar la mezcladora a mediana velocidad durante 3 minutos.
- l) Vacíe la mezcla, identifique y pese la mezcla obtenida

Tecnología Farmacéutica

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA “ C “ Compresión Directa.			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo: TFTE-002	Pag: 4 a 6
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

CONCILIACION PARCIAL:

Peso teórico : 328.02 gramos (1)

Peso obtenido : gramos (2)

Mermas : gramos

$$\text{RENDIMIENTO} = \frac{2}{1} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}} \times 100 \underline{\hspace{2cm}}$$

OBERVACIONES

6.3 COMPRESION

- Verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo asignado.
- Identificar el cubículo asignado.
- Ajustar la tableteadora asignada (Korch excéntrica, Montaña y/o Killian), empleando punzones de 12 mm de diámetro, planos, lisos y convexos.
- Comprimir las tabletas con las siguientes especificaciones:
DUREZA : 8 – 10 kg / cm²
PESO : 328.02 mg/ tab. ± 3 % (327.03 - 329.00 mg)
FRIABILIDAD : Máximo 20 minutos.
- Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a tabletear (comprimir). Verificando cada 10 minutos el peso promedio, dureza y friabilidad.
- Registrar los resultados obtenidos en la gráfica de control en proceso correspondiente.
- Al finalizar la compresión verifique el orden y limpieza del equipo y cubículo empleados.
- Reciba el granel (tabletas a granel), en bolsa de polietileno, identifique y pese.

Tecnología Farmacéutica

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA " C "			PEO. DE MANUFACTURA	
Compresión Directa.			Peo: TFTE-002	Pag: 5 a 6
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

i) Registre en las BITACORAS de cubículos y maquinaria (equipo), la información solicitada.

CONCILIACION PARCIAL (COMPRESION) :

Peso teórico : _____ gramos = _____ tabletas (1)

PESO OBTENIDO : _____ gramos = _____ tabletas (2)

MERMAS :

MUESTRA PARA CONTROL DE CALIDAD = _____ tabs.

AJUSTE DE EQUIPO = _____ tabs.

RENDIMIENTO = $\frac{2}{1} \times 100 =$ _____ x 100 = _____

OBSERVACIONES _____ :

Tecnología Farmacéutica

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA " C "			PEO. DE MANUFACTURA	
Compresión Directa.			Peo: TFTE-002	Pag: 6 a 6
Escrita por: Fabiola Rivas Trejo	Revisada por: Q.F.B. Liliana Aguilar.	Aprobada por: Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: AGOSTO, 2003	
			Substituye a: NUEVO	

MERMAS POR CONTROL AL PRODUCTO TERMINADO : _____ tabs.

RENDIMIENTO FINAL = $\frac{\text{tabs. obtenidas}}{\text{Tabs. teóricas}} \times 100 = \frac{\quad}{200} \times 100 = \quad$

COMENTARIOS FINALES :

NOTA : DURANTE EL PROCESO DE COMPRESION SE VERIFICARAN:

*DUREZA

* FRIABILIDAD

*T. DE DESINTEGRACION

*PESO PROMEDIO

*DIMENSIONES

* APARIENCIA

5.3 ESTABILIDAD.

Estabilidad “es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados”.²⁵

La prueba de estabilidad no es una rutina de Control de Calidad, sin embargo, sabemos que el objetivo de cualquier programa destinado a proveer la calidad de un producto ya sea farmacéutico o cosmético, es proponer y llevar a cabo procedimientos y sistemas que aseguren que nuestros productos tengan la capacidad de mantener sus características y propiedades (dentro de los límites aceptables) físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas, en un sistema específico de envase; para tener la seguridad de su eficacia clínica en el caso de formas farmacéuticas y la inocuidad de la formulación para formas tanto farmacéuticas como cosméticas, cuando un producto vaya a salir al mercado. Para la realización de esta tesis se tomo como referencia la NOM-073-SSA1-1993 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Cada ingrediente de la formulación o la adición de otras, materias primas, así como factores ambientales como la radiación, la luz, el aire y la humedad, pueden afectar la estabilidad de un producto.⁴⁸

Según la USP 25 existen cinco niveles aceptables de estabilidad:

- 1) Químico: En donde cada principio activo conserva tanto su integridad química como su potencial (dentro de los límites especificados).
- 2) Físico: Aquí las propiedades originales como apariencia, uniformidad, disolución, sabor y suspendibilidad son conservados.
- 3) Microbiológico: La estabilidad o la resistencia al crecimiento microbiano son conservados acordando con los requerimientos especificados.
- 4) Terapéutica: Los efectos terapéuticos no sufren cambios.
- 5) Toxicológicos: Ningún incremento significativo en la toxicidad ocurre.

Las características físicas de los productos dan un perfil de la estabilidad, ayudando así al formulador el determinar que factores pueden afectar la apariencia organoléptica del producto, y de cómo ocurren estos cambios, para poder eliminar alguna incompatibilidad que pueda influir en esa estabilidad.

¿Cuándo se realiza un estudio de estabilidad?

- ✓ Cuando un producto sea procesado e implique cambios significativos al proceso original.
- ✓ Para cualquier modificación significativa a la fórmula o al proceso de fabricación original del medicamento registrado.
- ✓ Para justificar cualquier cambio en el tipo de material de envase primario.
- ✓ En el desarrollo de un nuevo producto.
- ✓ Cuando el producto es nuevo en el mercado.
- ✓ Estudios usados para obtener una respuesta a un problema específico para un producto.

De cada producto se realizaron 3 lotes piloto de 100g, 3 de 250g y 3 de 500 g. Dos lotes de 100g, dos de 250g y dos de 500g se sometieron a temperatura de 40° C por 90 días. Un lote de 100g, uno de 250g y uno de 500 se mantuvieron a temperatura ambiente también por 90 días. Los lotes 01 y 02 fueron los que se sometieron a 40°C y los lotes 03 a temperatura ambiente. Por ejemplo del jarabe de dextrometorfan los siguientes lotes se almacenaron a 40°C

J-01-100-040603	J-01-250-040603	J-01-500-040603
J-02-100-040603	J-02-250-040603	J-02-500-040603

Y a temperatura ambiente:

J-03-100-040603	J-03-250-040603	J-03-500-040603
-----------------	-----------------	-----------------

De igual modo se procedió con los demás productos..

Así mismo se evaluaron experimentalmente las especificaciones de los parámetros de cada formulación al inicio, a los 30 días, a los 60 días y a los 90 días. A continuación se muestran las especificaciones iniciales de cada producto.

Producto:	<u>Jarabe de Dextrometorfan</u>		
Forma farmacéutica:	Solución		
Lotes:	J-01-100-040603	J-01-250-040603	J-01-500-040603
	J-02-100-040603	J-02-250-040603	J-02-500-040603
	J-03-100-040603	J-03-250-040603	J-03-500-040603
Pruebas a realizar:	Pruebas Físicas		
Parámetros:	Organolépticas	Líquido transparente, sabor naranja, olor característico, libre de partículas extrañas y color PANTONE 162 U.	
	PH	7	
	Viscosidad	93 – 97 cps	
	Densidad	1.44 g/mL	
Comentarios	Prueba de estabilidad acelerada.		
Presentación:	Envase de PVC color ámbar, capacidad 250 mL.		

Producto:	<u>Tabletas masticables de vitamina C</u>		
Forma farmacéutica:	Tabletas		
Lotes:	T-01-100-050603	T-01-250-050603	T-01-500-050603
	T-02-100-050603	T-02-250-050603	T-02-500-050603
	T-03-100-050603	T-03-250-050603	T-03-500-050603
Pruebas a realizar:	Pruebas Físicas		
Parámetros:	Organolépticos:	Tableta redonda, plana, de 12 mm de diámetro lisa, de color PANTONE 155U.	
	Dureza:	8 – 10 kg/cm ²	
	Friabilidad:	Máximo 1%	
	T desintegración:	Máximo 20 min.	
Comentarios	Prueba de estabilidad acelerada.		
Presentación:	Envase de PVC color ámbar, con 30 tabletas.		

Producto:	<u>Pomada contra rosaduras</u>		
Forma farmacéutica:	Ungüento		
Lotes:	P-01-100-100603	P-01-250-100603	P-01-500-100603
	P-02-100-100603	P-02-250-100603	P-02-500-100603
	P-03-100-100603	P-03-250-100603	P-03-500-100603
Pruebas a realizar:	Pruebas Físicas		
Parámetros:	Organolépticos:	Pomada semisólida, de aspecto uniforme (sin grumos), con perfume de bebe y color PANTONE 155U	
	pH	7	
	Viscosidad	168000 – 180000 cps	
Comentarios	Prueba de estabilidad acelerada		
Presentación:	Envase de PEAD, capacidad 30g.		

Producto:	<u>Agua de colonia</u>		
Forma farmacéutica:	Solución		
Lotes:	AC-01-100-120603	AC-01-250-120603	AC-01-500-120603
	AC-02-100-120603	AC-02-250-120603	AC-02-500-120603
	AC-03-100-120603	AC-03-250-120603	AC-03-500-120603
Pruebas a realizar:	Pruebas Físicas		
Parámetros:	Organolépticos:	Solución hidroalcohólica, transparente, sin material extraño suspendido, con esencia de Oui similar al estándar, PANTONE 134U.	
	pH	7	
	IR	1.368	
	d específica	1.3	
Comentarios	Prueba de estabilidad acelerada		
Presentación:	Envase de PVC transparente, capacidad 250 mL.		

Producto: **Shampoo crematizado de colágeno**

Forma farmacéutica: Solución

Lotes: S-01-100-050603 S-01-250-050603 S-01-500-050603
S-02-100-050603 S-02-250-050603 S-02-500-050603
S-03-100-050603 S-03-250-050603 S-03-500-050603

Pruebas a realizar: Pruebas Físicas

Parámetros: Organolépticos: Líquido viscoso, nacarado, con aroma a durazno PANTONE 1555U
pH 7
Viscosidad: 2600 – 2750 cps

Comentarios: Prueba de estabilidad acelerada.

Presentación: Envase de PVC transparente, capacidad 250 mL.

Producto: **Crema tonificante para párpados**

Forma farmacéutica: Emulsión

Lotes: C-01-100-060603 C-01-250-060603 C-01-500-060603
C-02-100-060603 C-02-250-060603 C-02-500-060603
C-03-100-060603 C-03-250-060603 C-03-500-060603

Pruebas a realizar: Pruebas Físicas

Parámetros: Organolépticos: Crema sólida, de olor característico, de consistencia suave, libre de partículas extrañas color PANTONE 1345U.
pH 7
Viscosidad 11200- 12800 cps

Comentarios: Prueba de estabilidad acelerada.

Presentación: Envase de PVC, capacidad 50 g.

Producto:	<u>Gel protector solar</u>		
Forma farmacéutica:	Gel		
Lotes:	G-01-100-110603	G-01-250-110603	G-01-500-110603
	G-02-100-110603	G-02-250-110603	G-02-500-110603
	G-03-100-110603	G-03-250-110603	G-03-500-110603
Pruebas a realizar:	Pruebas Físicas		
Parámetros:	Organolépticas:	Gel semisólido, olor característico, libre de partículas extrañas, color PANTONE1555U.	
	PH:	7	
	Viscosidad:	2200 – 2600 cps	
Comentarios	Prueba de estabilidad acelerada.		
Presentación:	Envase de PVC transparente, capacidad 120 mL.		

CAPITULO VI

RESULTADOS.

6.1 Purificación

Con la filtración simple fue posible extraer casi en su totalidad el colorante, para posteriormente formar una solución como se indica en la siguiente tabla.

-Tabla 6.1.

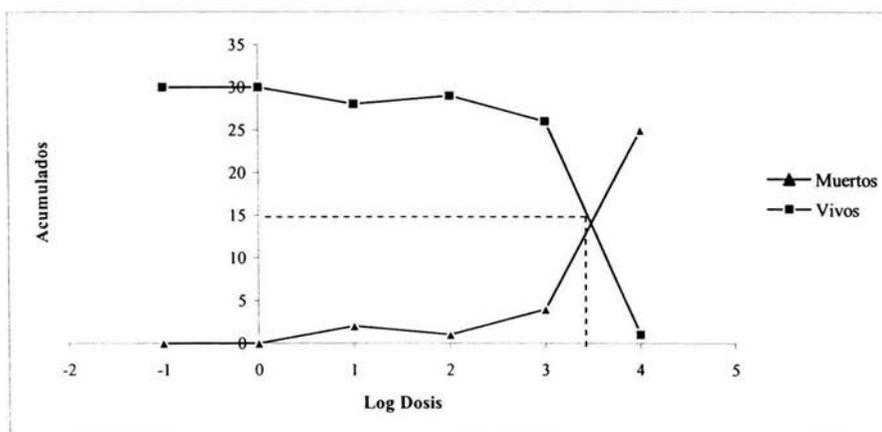
Producto	Disolvente	Cantidad de color / mL disolvente	mL soln. color / 100g de producto	g color / 100g de producto	%
Tabletas masticables de Vitamina C	EtOH	80.7 mg	1.0	0.807	0.080
Jarabe de Dextrometorfan	EtOH	7.6 mg	2.0	0.0706	0.007
Pomada Antirroaduras	Aceite mineral	30.0 mg	0.5	0.300	0.030
Agua de Colonia	EtOH	1.0 mg	1.0	0.010	0.001
Shampoo Crematizado	Propilenglicol	7.8 mg	0.5	0.078	0.008
Crema Tonicante de Párpados	Aceite mineral	21.2 mg	1.0	0.212	0.021
Gel Protector Solar	Propilenglicol	10.2 mg	1.0	0.102	0.010

6.2 Ensayo de Toxicidad sobre Artemia Salina por el Método Reed Muench

Este procedimiento asume que un animal que sobrevivió a una dosis dada también sobrevivirá a cualquier dosis baja, y a la inversa, que un animal que murió con una dosis tendrá que morir también a cualquier otra dosis alta. Así la información de cualquier grupo puede ser adicionada a aquel de los grupos en el rango de dosis examinadas.⁴⁴

- Tabla 6.2

Dosis ppm	Dosificación (log Dosis)	Muertos	Vivos	Muertos acumulados	Vivos acumulados	Radio de muerte total	Mortalidad
10,000	4.0	25	1	32	1	33/(33+1)	97.1
1,000	3.0	4	26	7	27	7/(7+27)	20.6
100	2.0	1	29	3	56	3/(3+56)	5.1
10	1.0	2	28	2	84	2/(2+84)	2.3
1	0.0	0	30	0	114	0/(0+114)	0.0
0.1	-1.0	0	30	0	144	0/(0+144)	0.0
ctrl. (+) Colchicina		30	0				
ctrl. (-) Diclorometano en ss		0	29				



Gráfica 6.1 Estimación de LC_{50} por graficación de las muertes acumuladas Reed-Muench y sobrevivientes sobre el mismo asentamiento de los ejes. Las dos curvas interceptan el 50% de la dosis letal requerida para la población animal

- **Indice de Toxicidad de LC_{50}**

10,000 ppm NO tóxico

3,000 ppm - 2,100 ppm RELATIVAMENTE tóxico

66 ppm - 42 ppm TÓXICO

6.3 Determinación de los índices de irritación ocular, primaria dérmica

Interpretación de los resultados

Después que han completado todas las sesiones de evaluación se suman las calificaciones obtenidas por día y se dividen entre el número total de sujetos, lo que representa al promedio de la calificación para este día. El promedio de estas calificaciones es el INDICE DE IRRITACIÓN PROMEDIO FINAL.²⁸

- Índice de Clasificación

0 – 0.5 No irritante

0.51 – 1.5 Ligeramente irritante

1.6 – 3.0 Moderadamente irritante

3.5 – 5.0 Irritante

5.1 – mayores Severamente irritante

- Tabla 6.3

Producto	Evaluación			Clasificación
	3er día	5o día	7o día	
Agua de colonia	0	0	0	No irritante
Shampoo	0	0	0	No irritante
Gel	0	0	0	No irritante
Crema	0	0	0	No irritante
Pomada	0	0	0	No irritante

n = 10 participantes por producto

6.4 Protocolos Estabilidad.

A continuación se muestran las tablas de resultados de la prueba de estabilidad acelerada.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Producto: **Jarabe de Dextrometorfan**

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± Humedad:

Lotes: J-01-100-040603 J-01-250-040603 J-01-500-040603
J-02-100-040603 J-02-250-040603 J-02-500-040603

Parámetro \ Tiempo	30 días	60 días	90 días
Organoléptico	Igual a inicio	Igual a inicio	Pantone 162U, el resto igual
pH	7	7	7
Viscosidad	93 cps	86 cps	83 cps
Densidad	1.39 g/mL	1.32 g/mL	1.25 g/mL

Lotes: J-03-100-040603 J-03-250-040603 J-03-500-040603

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± 2 Humedad: 60 – 70 %

Parámetro: No variaron valores de determinaciones con respecto a los valores iniciales durante toda la prueba.

Producto: **Tabletas masticables de vitamina C**

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± Humedad:

Lotes: T-01-100-050603 T-01-250-050603 T-01-500-050603
T-02-100-050603 T-02-250-050603 T-02-500-050603

Parámetro \ Tiempo	30 días	60 días	90 días
Organoléptico	Igual a inicio	Igual a inicio	Igual a inicio
Dureza kg/cm ²	9.5	8.8	9.7
Friabilidad %	0.5	0.4	0.5
T desintegración	8'12"	8'54"	9'15"

Lotes: T-03-100-050603 T-03-250-050603 T-03-500-050603

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± 2 Humedad: 60 – 70 %

Parámetro: No variaron valores de determinaciones con respecto a los valores iniciales durante toda la prueba.

Producto: **Pomada contra rosaduras**

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± Humedad:

Lotes: P-01-100-100603 P-01-250-100603 P-01-500-100603
P-02-100-100603 P-02-250-100603 P-02-500-100603

Tiempo / Parámetro	30 días	60 días	90 días
Organoléptico	Igual a inicio	Igual a inicio	Pantone 7499 U, el resto igual
pH	7	7	7
Viscosidad cps	160000	162000	165000

Lotes: P-03-100-100603 P-03-250-100603 P-03-500-100603

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± 2 Humedad: 60 – 70 %

Parámetro: No variaron valores de determinaciones con respecto a los valores iniciales durante toda la prueba.

Producto:

Agua de colonia

Condiciones de
almacenaje:

Temperatura: 40°C ±

Humedad:

Lotes:

AC-01-100-120603 AC-01-250-120603 AC-01-500-120603

AC-02-100-120603 AC-02-250-120603 AC-02-500-120603

Parámetro \ Tiempo	30 días	60 días	90 días
Organoléptico	Incoloro el resto igual	Incoloro el resto igual	Incoloro el resto igual
pH	7	7	7
IR	1.334	1.430	1.435
Densidad	1.2	1.1	1.4

Lotes:

AC-03-100-120603 AC-03-250-120603 AC-03-500-120603

Condiciones de almacenaje:

Temperatura: 40°C ± 2

Humedad: 60 – 70 %

Parámetro:

No variaron valores de determinaciones con respecto a los valores iniciales durante toda la prueba.

Producto: **Shampoo crematizado de colágeno**

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± Humedad:

Lotes: S-01-100-050603 S-01-250-050603 S-01-500-050603
S-02-100-050603 S-02-250-050603 S-02-500-050603

Parámetro \ Tiempo	30 días	60 días	90 días
Organoléptico	Igual a inicio	Igual a inicio	Pantone 1205U, el resto igual
pH	7	7	7
Viscosidad cps	2620	2700	2800

Lotes: S-03-100-050603 S-03-250-050603 S-03-500-050603

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± 2 Humedad: 60- 70 %

Parámetro: No variaron valores de determinaciones con respecto a los valores iniciales durante toda la prueba.

Producto:

Crema tonificante para párpados

Condiciones de
almacenaje:

Temperatura: 40°C ± Humedad:

Lotes:

C-01-100-060603 C-01-250-060603 C-01-500-060603
C-02-100-060603 C-02-250-060603 C-02-500-060603

Parámetro \ Tiempo	30 días	60 días	90 días
Organoléptico	Igual a inicio	Igual a inicio	Pantone 134U, el resto igual
pH	7	7	7
Viscosidad cps	12000	12800	11600

Lotes:

C-03-100-060603 C-03-250-060603 C-03-500-060603

Condiciones de almacenaje:

Temperatura: 40°C ± 2 Humedad: 60- 70 %

Parámetro:

No variaron valores de determinaciones con respecto a los valores iniciales durante toda la prueba.

Producto: **Gel protector solar**

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± Humedad:

Lotes: G-01-100-110603 G-01-250-110603 G-01-500-110603
G-02-100-110603 G-02-250-110603 G-02-500-110603

Parámetro \ Tiempo	30 días	60 días	90 días
Organoléptico	Igual a inicio	Igual a inicio	Pantone 1205U, el resto igual
pH	7	7	7
Viscosidad	1760	1760	1800

Lotes: G-03-100-110603 G-03-250-110603 G-03-500-110603

Condiciones de almacenamiento: Temperatura: 40°C ± 2 Humedad: 60-70%

Parámetro: No variaron valores de determinaciones con respecto a los valores iniciales durante toda la prueba.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

7.1 Purificación

El procedimiento de purificación es muy sencillo, además de que se puede evaporar y recuperar el solvente utilizado. En cuanto al rendimiento, es satisfactorio el 10%, considerando las cantidades de extracto de astaxantina que se requieren para colorear un producto, lo cual está dentro de la cantidad de colorante que se utiliza en las preparaciones líquidas orales que se encuentra en el rango de 0.0005 – 0.01% dependiendo del colorante y de la intensidad de color deseado.⁴⁵

Las tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas y polvos contienen como máximo un 0.1% de color, en tanto que las emulsiones requieren de 0.005 a 0.01% de este aditivo.

7.2 Ensayo de Toxicidad sobre Artemia Salina por el Método Reed Muench

Los resultados obtenidos en el ensayo de toxicidad sobre *Artemia salina* (gráfica 6.1), nos muestran que el extracto de astaxantina no presenta una toxicidad menor de 3000 ppm, por lo cual se considera un extracto con actividad baja para administración por vía oral y cutánea.

7.3 Determinación de los índices de irritación ocular, primaria dérmica

A través de esta determinación (tabla 6.1) se observó que los productos de administración cutánea que contienen extracto de astaxantina no provocan irritación macroscópica aparente.

7.4 Estabilidad

Durante 90 días fueron sometidos los productos a la prueba de estabilidad como lo indica la NOM-073, y se observó que los productos que fueron expuestos al calor se decoloraron un poco hasta los 90 días, lo cual sin el PANTONE o se detectaba a simple vista, pero en el caso del agua de colonia el color se desvaneció visualmente por completo antes de treinta días de iniciada la prueba.

CAPITULO VIII

8.1 CONCLUSIONES

Para las industrias farmacéutica y cosmética es muy importante el uso de colorantes, sin embargo la industria farmacéutica consume en menor grado los aditivos de color, comparado con la industria cosmética, ya que los utiliza principalmente para la identificación de productos durante el proceso de manufactura, como enmascaramiento o en el caso de emplear algún saborizante para que el producto adquiriera una apariencia aceptable por el consumidor. Este no es el caso de la industria cosmética, en la cual, los colorantes pueden llegar a ser uno de los aditivos de mayor proporción en una determinada formulación.

El hecho de que específicamente la astaxantina se pueda extraer del camarón representa una excelente opción de industrialización, pues en nuestro país se generan una gran cantidad de desperdicios de esta clase, que puede utilizarse como una fuente natural de materia prima.

Desde el punto de vista económico implica la creación de plantas industriales dedicadas exclusivamente a la extracción y procesamiento de un colorante de origen natural astaxantina, lo que rebunda en la necesidad de minimizar los costos de producción. Y a su vez contribuiría en la generación de empleos.

Sin embargo aun que la purificación de la astaxantina puede ser sencilla, habría que evaluar que tan costeable es, determinar con una prueba más sensible los índices de irritación ocular primaria dérmica y lo más importante en esta tesis considerar la estabilidad del colorante.

Aplicar la astaxantina como colorante en algunos productos no es recomendable, su empleo en productos de tonalidades muy tenues como el caso del Agua de colonia, productos expuestos al calor o a la luz y en condiciones ácidas o alcalinas, la degradan.

Para el resto de las formulaciones en las que se probó, la astaxantina resulta un colorante estable de origen natural aún después de someterse a 40°C y en envases que no exponen al producto a la luz, lo cual se observó en los resultados de los parámetros de los productos.

CAPITULO IX

9.1 BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Azpeitia G. Estudio Químico de Justicia Spicigera. Tesis, México, UNAM, 1996. Pags 5-8, 68-71.
- 2.- Aguilar, C., Pérez, R. Manual de prácticas de Tecnología Farmacéutica III. Departamento de Framacia. Facultad de Química. UNAM. Pags 49-60.
- 3.- Alpizar, S., Pérez, R. Manual de prácticas de Tecnología Farmacéutica !!. Departamento de Framacia. Facultad de Química. UNAM. Pags 49-60.
- 4.- Ash, Michael y Ash, Irene. Handbook of pharmaceutical additives. An International Guide to more than 6000products by Trade Name, Chemical, Funtion and Manufacturer. Gower, Great Britain. 1995. Pags. 17, 22, 23, 186, 187, 384, 385, 392, 393, 408, 440 - 447, 502-505, 528, 590.
- 5.- Badut, S. 1986. Química de los Alimentos. Ed. Alhambra Mexicana, 3a edición. México. D.F. Pags108-115
- 6.- Barel, André O. Handbook of Cosmetic Science and Technology. Marcel Dekker. Inc. USA. 2001. Pags. 317- 329.
- 7.- Camacho M. Colorantes en cosméticos Naturaleza y Legislación. Tesis, México, UNAM, 2001. Pags .
- 8.- Cañipa, J y Durán de Bazúa, C. 1997. Reaprovechamiento del cefalotorax de camarón, un proyecto exitoso. Industria Alimentaria. 19: 105-112.
- 9.- Celis Rodríguez Licis Alejandra
- 10.- Code of Federal Regulation, Title 21. Parts 73 - 74.Revisión Abril 2002.
- 11.- Chien, Y., Jeng, S. 1992. Pigmentation of Kuruma prawn, *Peneaus japonicus* Bate, by various pigment sources and levels feeding gimes. Aquaculture. 102: 333-346.
- 12.- Daniel Marmi6n 1991. Handbook of U.S Colorants. Third Edition. John Wiley & Sons. Dnc. New York U.S.A. Pags 54 - 69.
- 13.- Fábregas J. 2001. Tow-stage cultures for the productio of Astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*. Journal of Byotechnology 89: 65-71.
- 14.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Tomo 1. 7a ed., México. 2000. Pags 456 - 464.

- 15.- Helman, José. Farmacotecnia. Teoría y Práctica. Tomo V, 1a ed., Compañía Editorial Continental. México. 1983. Pgs 1437 - 1469.
- 16.- Islas, V., Sánchez, J. Breve Historia de la Farmacia en México y en el Mundo. Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1993. Pags. 45-47
- 17.- Jiménez E. Comparación de dos métodos de extracción sólido-líquido para la obtención de pigmentos carotenoides a partir del cefalotórax de camaron Tesis, México, UNAM, 2003. Pags.
- 18.- Johnson, E. A y Gil-Hwan, A. 1991. Astaxantin from Microbial Sources. Critical Reviews in Biotechnology. 11: 297-326.
- 19.- Kroschwitz, J. y Hove M.Kirl - Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology. Vol. 6. 4a ed. John Wiley & Sons, Inc. USA. 1993. PAGES 901-941.
- 20.- Lomelí B. Aplicación del colorante del muicle (*Justicia spicigera*) en el desarrollo de fórmulas farmacéuticas sólidas y cosméticas. Tesis, México, UNAM, 2001. Pags .
- 21.- Miki, W. 1991. biological functions and activities of animal carotenoids. Pure appl. Chem. 63(1)141-146.
- 22.- National toxicology program: Annato
<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/chem.background/exescsumm/bixin.html>
- 23.- NOM-038-SSA1-1994. Bienes y Servicios. Colorantes orgánicos sintéticos. Especificaciones sanitarias generales. Diario Oficial del Martes 7 de Febrero de 1995.
- 24.- NOM-039-SSA. Bienes y Servicios. Productos de Perfumería y Belleza. Determinación de los índices de irritación ocular, primaria dérmica y sensibilización. Diario Oficial del 10 de Marzo de 1995.
- 25.- NOM-073-SSA-1993 Estabilidad de Medicamentos. Secretaría de Salud. Diario Oficial del Viernes 08 de Marzo de 1996.
- 26.- NOM-118-SSA-1194. Bienes y Servicios. Materias primas para alimentos, productos de perfumería y belleza. Colorantes y pigmentos inorgánicos. Especificaciones sanitarias. Diario Oficial del Miércoles 20 de Septiembre de 1995.
- 27.- NOM-119-SSA1-1994. Bienes y Servicios. Materias Primas para alimentos, productos de perfumería y belleza. Colorantes orgánicos naturales. Especificaciones sanitarias. Diario Oficial del Viernes 20 de Octubre de 1995.
- 28.- Noward. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. 4a ed. USA. 1985. Pags. 100-102.

- 29.- Opinion of the Scientific Committee on cosmetic Products and Non-Food. Concerning: Lawsonia
<http://www.europea.eu.int/comm/dgs/health.consumer/map/index.en.html>
- 30.- Parrot, Eugene. Pharmaceutical technology. Fundamental Pharmaceutics. Burgess Publishing Company, Mineapolis Minn. 1970. Pags 179-181
- 31.- Pérez, M. Y Becerra, R. LaCochinilla en biodiversitas. Boletín Bimestral de la Comosión Nacional para el conocimiento y uso de la Biodiversidad. Año 6. Num.6. Mayo 2001. Pags 1-8.
- 32.- Potencial for colourants from plant sources in England & Wales
<http://www.defra.gov.uk/farm/acu/rdeport.pdf>
- 33.- Ravishankar G. A. 1999. Production of astaxanthin in *Haematococcus pluvialis* cultured in various media. Bioresource Technology 68: 197-199
- 34.- Requirements of Law and Regulation Enforced by the U.S. Fuod Drug Administration. pags, 55-59, 189.
- 35.- Rumore, M. Stratuss, S. Y Kothari, A. Regulatory Aspects of Color Additives in Pharmaceutical Technology. Num. 6. Marzo, 1992. Pags.68-82.
- 36.- Salazar, M. 1999. Astaxantina y su biosíntesis. Depto de Biotecnología. Uam-I, México , D.F.
- 37.- Secretaría de Salud. Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza. Diario Oficial del miércoles 13 de Diciembre de 1999.
- 38.- Swarbrick, James y Boylan. Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Vols 3 y 10 Ed. Mercel Dekker.USA, 1990. Pag. 65-69 (Vol. 3), 252-254 (Vol. 10)
- 39.- Teng Wah Sam. Toxicity testing using the brine shrimp: *Artemia salina*. S. M. Colgate & R. J. Molyneaux ed. CRC Press, INC. 1992
- 40.- The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, Inc.2000 Cosmetic Ingredient Dictionary Eghth Edition. Washington. D.C.U.S.A.
- 41.- Toshiki N., Tomoaki K.1999. Effect of astaxanthin rich red yeast (*Phaffia rhodozyma*) on oxidative stress in rainbow trout. Biochimica et Biophysica Acta1426: 119-125.
- 42.- Trease y Evans. Farmacognosia 1a ed. Interamericana - Mc Graw Hill.México, 1991. Pags. 447.

43.- USP 24 The United States Pharmacopeia. Ed. National Publishing. USA, 1999. Pags 6, 1926, 2128-2129.

44.- Wade, Ainley Waller, Paul J.. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2a ed. Prentice Hall. Englewood Cliffs. New Jersey, 1995. Pags 254-258.

45.- Wilkinson, J. B. Y Moore, R. J. Cosmetología de Harry. Ediciones Díaz de Santos, Madrid, 1990. Pags. 425-426, 603-604.