



ADITIVOS ALIMENTARIOS

Inmaculada Mateos-Aparicio (coord.)

DEXTRA

Consulte la página www.dextraeditorial.com

Diseño cubierta: Álvaro Molina Rollano

© Inmaculada Mateos-Aparicio (coord.)

© Dextra Editorial S.L.
C/ Arroyo de Fontarrón, 271, 28010 Madrid
Teléfono: 91 773 37 10

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización expresa por escrito de Dextra Editorial S.L.

ISBN: 978-84-16898-18-3
Depósito Legal: M-13108-2017
Impreso en España-*Printed in Spain*

Aditivos Antioxidantes

Márcio Carocho, Patricia Morales e Isabel C.F.R. Ferreira

7.1. Química de los radicales libres y antioxidantes

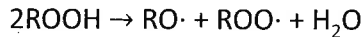
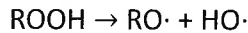
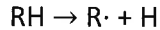
La química entre los radicales libres y antioxidantes se fundamenta en un equilibrio entre ambos. Los radicales libres son compuestos muy reactivos que tienden a captar un electrón de moléculas biológicas estables con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón que necesita, la molécula estable que se lo cede se convierte, a su vez, en un radical libre al quedarse con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena. La vida media biológica del radical libre es de microsegundos, pero tiene la capacidad de reaccionar con todo lo que esté a su alrededor provocando daño molecular en membranas celulares y tejidos. Los radicales libres se pueden definir como "cualquier especie química con un número impar de electrones, con uno o más electrones desapareados, que se encuentra de forma libre en el medio".

En condiciones patológicas, hay una sobreproducción de radicales libres debido a la presencia de compuestos pro-oxidantes y/o diferentes factores de riesgo como el consumo de tabaco, el exceso de ejercicio físico, el *stress*, etc., dando lugar al llamado proceso de *estrés oxidativo*. Dicho proceso tiene lugar en tres etapas bien diferenciadas. En la etapa de iniciación, se forman los radicales libres, que reaccionan y se transforman en otros radicales durante la etapa de propagación y que, finalmente, se transformarán en productos más estables durante la etapa de terminación (Figura 7.1).

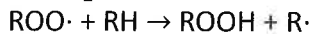
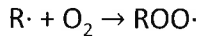
Hay tres tipos principales de especies radicalarias o radicales: de oxígeno (ROS), nitrógeno (RNS) o de azufre (RSS). El estrés oxidativo da lugar a la pro-

ducción de especies de oxígeno altamente reactivas (ROS), como son los compuestos: superóxido ($O_2^{\bullet -}$), radicales hidroxilo (OH^{\bullet}), radical óxido nitroso (NO^{\bullet}), radicales alquiloxi (RO^{\bullet}), y otras especies como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el oxígeno atómico (O^{\bullet}), que se originan ya sea de forma exógena o endógena.

Etapa de iniciación:



Etapa de propagación:



Etapa de terminación:

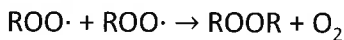
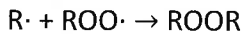
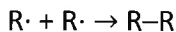


Figura 7.1. Fases del estrés oxidativo.

El radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$) es una de las especies radicalaria más reactiva, implicado en la pérdida de electrones de las cadenas de transporte de los mismos en la mitocondria y los sistemas microsomales del citocromo P_{450} , así como en los fagocitos activados, como parte de la defensa inmunitaria primaria. Dentro de los radicales nitrogenados, el óxido nítrico (NO) suele producirse a partir de L-arginina (presente en casi todos los tejidos de mamíferos) por la óxido nítrico sintasa. El NO en concentraciones normales ejerce su función fisiológica, sirviendo como mediador para que los macrófagos expresen actividad citotóxica frente a microorganismos y células neoplásicas. Pero, en altas concentraciones de NO, éste puede reaccionar con el anión superóxido ($O_2^{\bullet -}$) sin necesidad de catalizador, formando el compuesto denominado peroxinitrito ($ONOO^-$), el cual se considera una especie de nitrógeno potencialmente dañina. El radical RS^{\bullet} es un ejemplo de RSS que puede formarse por la oxidación de uno de los electrones del grupo tiol, como compuesto intermedio de la producción de disulfuro.

Los ROS junto con otros pro-oxidantes, la luz solar, el humo de tabaco, contaminación ambiental, ejercicio extremo, así como la presencia de xenobióticos en el organismo o situaciones relacionadas con diversas enfermedades, pueden modificar el equilibrio oxidativo en las células (Figura 7.2).

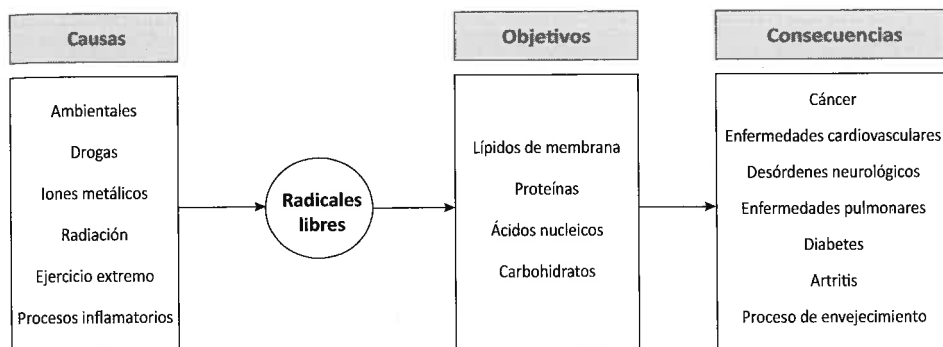


Figura 7.2. Causas y consecuencias del estrés oxidativo
(Adaptado de Ferreira y colaboradores, 2009).

Cuando la generación de ROS excede la capacidad antioxidante del organismo, se producen lesiones celulares y metabólicas a través de su acción sobre las proteínas, lípidos y ADN, dando lugar a una amplia variedad de procesos fisiopatológicos. De hecho, la producción descontrolada de radicales libres se ha relacionado con más de cien procesos patológicos, incluyendo enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos, cataratas, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias, el proceso de envejecimiento en sí mismo, así como varios tipos de cáncer.

Por otro lado, un antioxidante puede definirse como “una sustancia que, a bajas concentraciones, comparativamente con un sustrato oxidable, es capaz de reducir o inhibir la oxidación de dicho sustrato”. Existen dos tipos principales de antioxidantes: los endógenos y los exógenos. Dentro de los antioxidantes endógenos, se encuentran una serie de enzimas intracelulares con capacidad antioxidante, como son la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT), capaces de modular el estrés oxidativo. La SOD facilita la conversión del anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), manteniendo las concentraciones de superóxido lo suficientemente bajas como para evitar la formación de peroxinitrito ($ONOO^{\cdot-}$), mientras que las CAT y GPx son capaces de transformar el peróxido de hidrógeno en agua. Además de estos sistemas enzimáticos, la célula dispone de moléculas antioxidantes de carácter endógeno como el glutatión o la coenzima-Q reducida. Con respecto a los antioxidantes exógenos, los de mayor relevancia presentes en la dieta son el ácido ascórbico (vitamina C), compuestos fenólicos, carotenoides y α -tocoferol (vitamina E). Estos antioxidantes ayudan al mantenimiento del equilibrio oxidativo celular, anulando los radicales libres antes de la aparición de daños en nuestro organismo, inhibiendo la formación de sustancias carcinogénicas, o previniendo la oxidación del colesterol-LDL, reduciendo así el riesgo de alteraciones coronarias.

Los mecanismos de acción de los antioxidantes varían según las dianas de acción de los radicales (Figura 7.3):

1. secuestro de radicales libres
2. quelación de iones metálicos
3. inhibición de enzimas generadoras de radicales libres
4. activación de enzimas antioxidantes endógenas (anteriormente descritas)
5. prevención de peroxidación lipídica
6. prevención de daño al ADN
7. prevención de modificación de proteínas, etc.

En relación al secuestro de radicales libres, los antioxidantes actúan principalmente sobre los radicales $\cdot\text{OH}$ y $\text{O}_2^{\cdot-}$. Los antioxidantes son capaces de ceder un electrón o un átomo de hidrógeno activo de su grupo hidroxilo, estabilizando así dichos radicales. Algunos ejemplos de antioxidantes secuestradores de radicales libres son: el ácido ascórbico (vitamina C), los tocoferoles (vitamina E), los polifenoles y los flavonoles, entre otros.

La quelación de metales pro-oxidantes, como el Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} y Cu^+ , es otro mecanismo de acción de los antioxidantes como la quercetina y los ácidos hidroxycinámicos. Estos metales pro-oxidantes están relacionados con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Dichos metales reaccionan con el H_2O_2 , sintetizado por acción de la enzima superóxido dismutasa, produciendo $\cdot\text{OH}$ y $\text{O}_2^{\cdot-}$. El cobre es mucho más reactivo que el hierro, generando más $\text{O}_2^{\cdot-}$ que $\cdot\text{OH}$. De manera que la quelación de estos metales permite que no se formen los radicales $\text{O}_2^{\cdot-}$ y $\cdot\text{OH}$ y mientras tanto va disminuyendo la concentración de H_2O_2 hasta su total eliminación.

En relación con el mecanismo de enzimas formadoras de radicales libres, las más importantes son las NADPH oxidasas y la xantina oxidasa, dichas enzimas se activan para tratar de disminuir el exceso de radicales libres en el organismo. La primera es capaz de ceder un electrón del NADPH a una molécula de oxígeno, dando lugar al radical $\text{O}_2^{\cdot-}$. Mientras que la xantina oxidasa está implicada en la formación del ácido úrico, catalizando la oxidación de hipoxantina y xantina, generando $\text{O}_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 .

Los antioxidantes también intervienen en procesos oxidativos específicos, como el proceso de peroxidación lipídica, donde las ROS son capaces de reaccionar con los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados. La peroxidación lipídica está relacionada con enfermedades como la enfermedad cardiovascular, la aterosclerosis y el cáncer. Hay varios tipos de mecanismos de peroxidación lipídica que pueden desencadenarse por varios radicales, como el $\text{OH}\cdot$, CCl_3O_2 y el $\text{HO}\cdot_2$, tal y como viene reflejado en la Figura 7.3. Los antioxidantes son capaces de reaccionar con estos radicales, previniendo el inicio de la oxidación.

Los azúcares también son susceptibles de ser atacados por los radicales libres durante los estadios iniciales de la glicosilación no enzimática, ya que la

fragmentación de los azúcares produce especies de cadena corta que no se pueden ciclar y se autooxidan dando lugar al radical superóxido, que a su vez puede generar el α y β -dicarbonilos que son compuestos mutágenos

Tal y como se ha descrito anteriormente, los radicales libres pueden actuar directamente ejerciendo daño sobre el ADN. Los radicales $\cdot\text{OH}$ y ONOO^- generados por la reacción entre el NO y O_2^- son capaces de reaccionar con el ADN plásmido escindiendo la cadena de doble hélice y causando, por tanto, daño oxidativo que puede desencadenar en enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares o cáncer. Por otro lado, el daño de los radicales puede llevar a la reordenación de cromosomas.

Finalmente, los radicales también pueden causar daños por nitración y cloración de los aminoácidos. Esto puede producirse por tres vías diferentes: 1) por modificaciones oxidativas de aminoácidos específicos, 2) escisión de péptidos mediado por radicales libres, y 3) formación de reticulación de proteínas en reacciones de peroxidación lipídica. Actuando el peroxinitrito (ONOO^-) como potente agente oxidante, y el ácido hipocloroso (HClO) o su ion hipoclorito (OCl^-) como agentes de cloración (Figura 7.3).

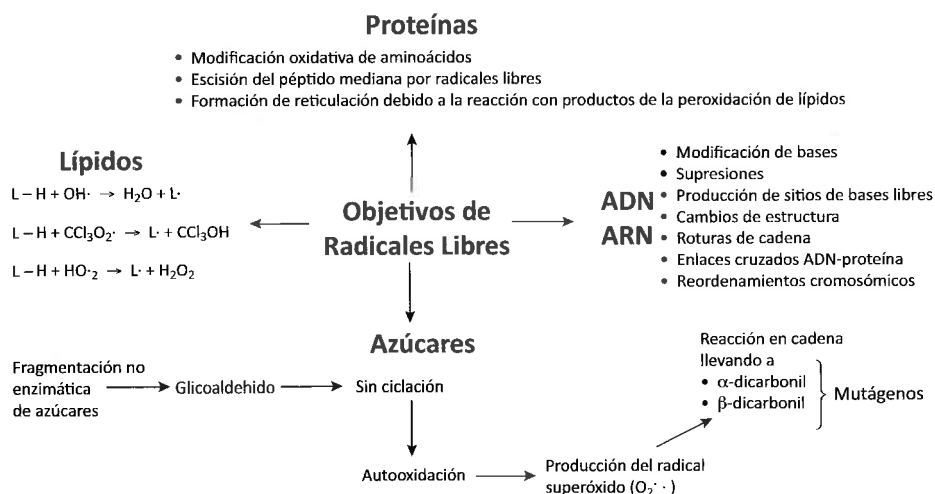


Figura 7.3. Principales dianas sobre las que actúan los radicales libres (Adaptado de Carochó & Ferreira, 2013a).

7.2. Alteraciones oxidativas en los alimentos. Proceso de autooxidación

Dentro de las alteraciones oxidativas de los alimentos, podemos encontrar el proceso de oxidación de algunas vitaminas, como la vitamina C (que se degrada espontáneamente, o inducida por la ascorbato oxidasa, a ácido dehidroascórbico y,

posteriormente, al ácido 2,3-dicetogulónico), la vitamina E (generándose el radical tocoferoxilo), etc. Sin embargo, son las grasas (principalmente los ácidos grasos insaturados) los más propensos a oxidarse, teniendo lugar el proceso de peroxidación lipídica anteriormente descrito. Ya sea mediado por la enzima lipooxigenasa o de forma espontánea, en lo que se conoce como proceso autooxidativo.

El proceso de autooxidación lipídica es un fenómeno espontáneo de oxidación de los lípidos presentes en el alimento (principalmente ácidos grasos insaturados) cuando entran en contacto con el oxígeno atmosférico. Este proceso autocatalítico se inicia con un ataque del oxígeno a los dobles enlaces de la cadena de ácidos grasos insaturados, comenzando con la pérdida de un átomo de hidrógeno del enlace doble, formando un radical lipídico ($L\cdot$) que, en contacto con el oxígeno, forma el radical lipoperóxido ($LOO\cdot$) (Figura 7.4). Dicho proceso deriva en la degradación y alteración de los caracteres organolépticos como pérdida de aroma y sabor característicos del alimento, desarrollando otros sabores y aromas a rancio, decoloración de los pigmentos, cambios de textura, pérdida de valor nutricional por destrucción de vitaminas liposolubles como la vitamina A, D y E y ácidos grasos esenciales, formación de compuestos tóxicos derivados de la degradación de las grasas, etc. En este proceso, se forma una compleja mezcla de productos de oxidación primaria y secundaria, como los (E)-2-alquenes, (E, E)-2,4-alcadienes y (Z,E)-2,4-alcadienes, epóxidos como el 2,3-epoxi-4-hidroxi-nonanal, y cetonas, así como el malonildialdehído como compuesto mayoritario.

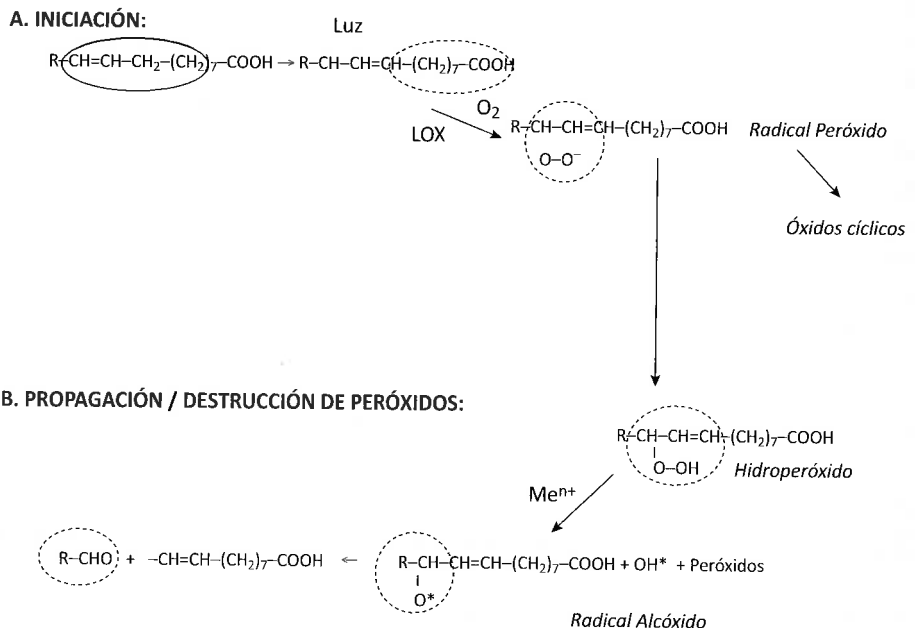


Figura 7.4. Principales reacciones químicas que tienen lugar durante la peroxidación lipídica.

Los triacilglicérolos, los fosfolípidos y el colesterol son los sustratos más sensibles de sufrir este proceso de autooxidación. Siendo el pescado (principalmente el pescado azul), que es rico en ácidos grasos insaturados, uno de los alimentos más susceptible de sufrir este proceso, además de que puede contener metales de transición y las lipooxigenasas que lo favorecen. En relación a los alimentos de origen vegetal, los aceites y frutos secos también son bastante susceptibles de oxidarse. Los aceites vegetales contienen un 96% de triacilglicérolos con distintos ácidos grasos, siendo el 4% restante, ácidos grasos libres, fosfolípidos, fitosteroles, tocoferoles, etc. Esta oxidación puede deberse al proceso de autooxidación anteriormente descrito, a la oxidación enzimática mediada por la lipooxigenasa, a procesos de irradiación y a la formación de productos de reacciones secundarias, como la escisión homolítica de enlaces β carbono-carbono, o la formación de alcanos o alcoholes por radicales.

El proceso de autooxidación también puede tener lugar sobre las proteínas, de manera que los grupos amino de aminoácidos se oxidan. Los aminoácidos más susceptibles de ser oxidados son la cisteína, la metionina, la lisina, la arginina, la histidina, el triptófano, la valina, la serina y la prolina. El daño oxidativo de las proteínas se debe a mecanismos de tipo metal-ión, tipo ión de oxígeno, reacciones fotoquímicas, radicales endógenos y/o grupos carbonilo.

7.3. Aditivos antioxidantes naturales

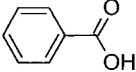
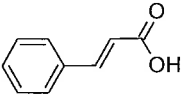
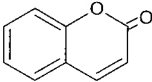
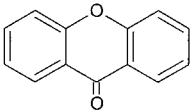
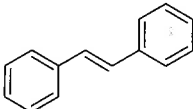
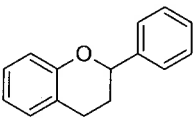
Hay muchos tipos diferentes de antioxidantes naturales, entre ellos destacan:

Polifenoles

Son compuestos que derivan del metabolismo secundario de las plantas y se dividen en diferentes clases: ácidos hidroxibenzoicos, los ácidos hidroxicinámicos, cumarinas, lignanos, chalconas, flavonoides, ligninas y xantonas (Tabla 7.1). Así mismo, dentro de los flavonoides podemos encontrar los flavonoles, flavonanas, flavanoles, isoflavonas, flavanonas y las antocianinas (Tabla 7.2).

La gran mayoría tiene algún tipo de actividad biológica, ya sea antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana antitumoral. Los polifenoles de origen natural pueden emplearse para estabilizar los procesos de oxidación de los alimentos, los extractos naturales más comúnmente utilizados son de romero (*Rosmarinus officinalis* L.), salvia (*Salvia officinalis* L.) y orégano (*Origanum vulgare* L.). Únicamente el extracto de romero está incluido en la lista positiva de aditivos aprobados para su uso dentro de la Unión Europea con el número E 392 (Reglamento (UE) n.º 1129/2011). Este antioxidante se puede usar en multitud de alimentos como en leche deshidratada, grasas y aceites sin agua, productos elaborados a base de patata, coberturas y rellenos, productos de bollería, pastelería

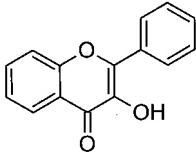
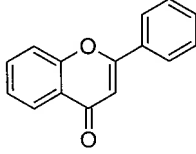
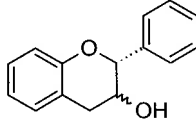
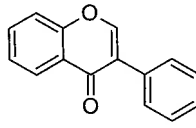
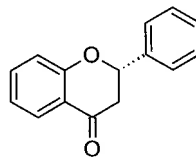
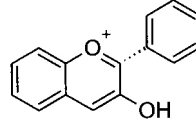
Tabla 7.1. Principales clases de polifenoles (Adaptado de Carocho y Ferreira, 2013b)

Clasificación	Ejemplo	Estructura primaria
Ácidos hidroxibenzoicos	Ácido gálico	
Ácidos hidroxicinámicos	Ácido <i>p</i> -cumárico	
Cumarinas	Esculetina	
Xantonas	Mangiferina	
Estilbenos	Resveratrol	
Flavonoides	Naringenina	

y repostería, carnes y pescado procesados, huevos y ovoproductos elaborados, condimentos, salsas y aderezos, etc. A día de hoy no ha sido establecida la ingesta diaria admisible (IDA) para este aditivo. Este extracto tiene en su composición muchos polifenoles con gran poder antioxidante como el ácido carnósico, el ácido rosmarínico, el carnosol, y el rosmaridifenol, entre otros. En Japón, los extractos de romero también están aprobados como aditivo alimentario, con el número 365 en la lista de los aditivos autorizados, y se definen como “una sustancia compuesta principalmente de ácido carnósico, carnosol y rosmanol obtenido a partir de hojas de romero y flores”. Por otro lado, la regulación de aditivos alimentarios de China GB2760-2011 aprueba el uso de extractos de romero y lo identifica con el número CNS 04.017. Mientras que en la mayoría de los países, incluidos los EE. UU., los extractos de romero todavía no tienen ningún estatus oficial como aditivo alimentario. En relación al extracto de salvia, este también presenta un gran poder antioxidante, incluso mayor que el del romero (con valores de EC_{50} de 13,92 mg/mL para salvia y 19,07 mg/mL para el romero), presentando en ambos casos el mismo perfil de compuestos fenólicos pero en

diferentes concentraciones. Por último, el extracto de orégano es el que menor capacidad antioxidante presenta, con cantidades relativamente bajas de carnosol y ácido carnósico, aunque contiene elevadas concentraciones de otros polifenoles como la apigenina, eriodictiol, dihidrokaempferol y dihidroquercetina.

Tabla 7.2. Principales compuestos de la subclase de los flavonoides
(Adaptado de Caroch y Ferreira, 2013b)

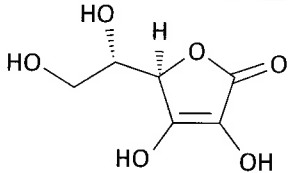
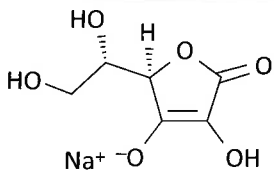
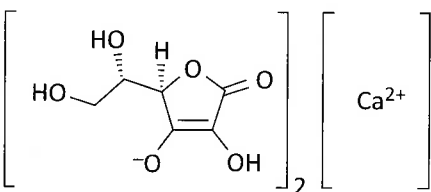
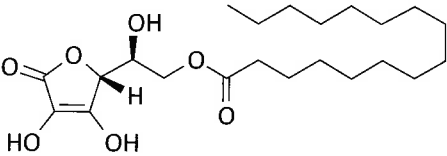
Clasificación	Ejemplo	Estructura primaria
Flavonoles	Quercetina Kaempferol Miricetina	
Flavonas	Apigenina Chrysin	
Flavanoles	Catequina	
Isoflavonas	Genisteina	
Flavanonas	Hesperidina	
Antocianinas	Pelargonidina Cianidina	

Si se habla de compuestos aislados, los más relevantes en la industria alimentaria son el ácido carnósico, el ácido ferúlico, el ácido caféico y las catequinas, pero ninguno de ellos se incluye entre los aditivos alimentarios autorizados dentro de la Unión Europea.

Ácido ascórbico (E 300) y sus derivados

El ácido ascórbico (AA) y su monoanión (ascorbato) son considerados como potentes antioxidantes, ya sea por su acción en los alimentos o en el cuerpo humano, por la destrucción de los radicales libres de oxígeno; siendo uno de los compuestos antioxidantes más utilizados en la industria alimentaria por su acción antioxidante y conservante (Tabla 7.3). El AA es un éter cíclico que tiene una cetona en la posición α . Tiene la capacidad de donar hasta dos electrones y

Tabla 7.3. Ácido ascórbico, sus derivados y sus ingestas diarias admisibles (Comission Report, 2001)

Aditivo	IDA
 <p data-bbox="409 797 634 824">E 300 Ácido ascórbico</p>	<i>Quantum satis</i>
 <p data-bbox="403 1042 641 1070">E 301 Ascorbato sódico</p>	<i>Quantum satis</i>
 <p data-bbox="448 1315 686 1343">E 302 Ascorbato cálcico</p>	<i>Quantum satis</i>
 <p data-bbox="312 1561 828 1625">E 304 Ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico; E 304i Palmitato de L-ascorbilo</p>	<i>Quantum satis</i>

reacciona con radicales libres oxidándose a ácido dehidroascórbico. Está autorizado en la UE (E 300) y en los Estados Unidos como GRAS (*Generally Recognized As Safe*; Sustancia reconocida como segura) y aparece en la base EAFUS (*Everything Added to Food in United States*; Todo lo que se añade a los alimentos en Estados Unidos) con el número CAS 50-81-7. Suele encontrarse combinado frecuentemente con el butilhidroxianisol (BHA) (E 320) y el butilhidroxitolueno (BHT) (E 321). El AA realiza su acción antioxidante frente a la peroxidación lipídica y en la autooxidación molecular, tanto de un modo aislado, como regenerando otros antioxidantes como los tocoferoles.

Recientemente, en 2015, la EFSA (*European Food Safety Authority*; Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) revisó el nivel de exposición de los consumidores a este antioxidante y sus sales (ascorbato sódico (E 301) y ascorbato cálcico (E 302)), y vio que no existía la necesidad de establecer una IDA, de manera que el consumo diario de estos aditivos no implica ningún riesgo.

El ácido eritórbico (E 315) es un estereoisómero del ácido ascórbico, diferenciándose en la posición relativa del hidrógeno y grupos hidroxilo del quinto carbono; es un antioxidante soluble en agua, con propiedades muy similares, a excepción de que la actividad antiescorbútica del ácido eritórbico es una vigésima parte del ascórbico y presenta menor capacidad de estímulo de síntesis de colágeno *in vitro*, mientras que la capacidad de estímulo de hidroxilación de prolina es similar. La forma más consumida del ácido eritórbico (80%) es sobre la forma de eritorbato sódico (E 316). Además de ser consumido en ensaladas, también se puede utilizar en carnes curadas, frutas congeladas, vegetales, aceites, grasas, pescado congelado y marisco. En las carnes, su principal función es minimizar la formación de nitrosaminas durante los procesos de curación y cocción.

Tocoferoles (E306-E309)

Los tocoferoles (vitamina E) son compuestos antioxidantes liposolubles muy potentes, que están formados por un anillo aromático de cromano al que se une una cadena de fitilo (cadena hidrocarbonada con restos de metilos). Su utilización en la Unión Europea como aditivo está autorizada en carne y productos cárnicos, productos lácteos, aceites, pero también en películas y recubrimientos. Su principal acción es impedir o limitar las reacciones de autooxidación de las grasas, ya que son los antioxidantes liposolubles más potentes. Se pueden utilizar en combinación con el ácido ascórbico, ya que permite recuperar su actividad funcional.

Carotenoides (E160a-E161g)

Los carotenoides son también compuestos naturales presentes en multitud de vegetales con una actividad antioxidante destacable (Tabla 7.4). Vienen

Tabla 7.4. Principales carotenoides y sus ingestas diarias admisibles
(Comission Report, 2001)

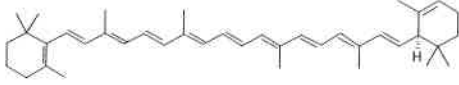
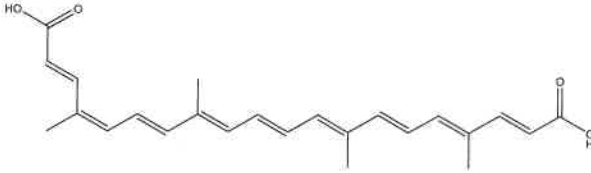
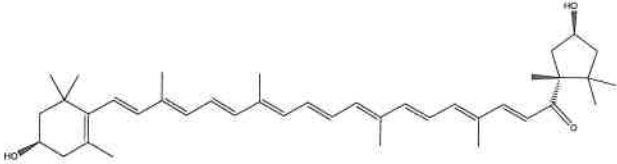

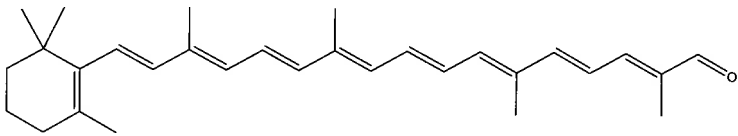
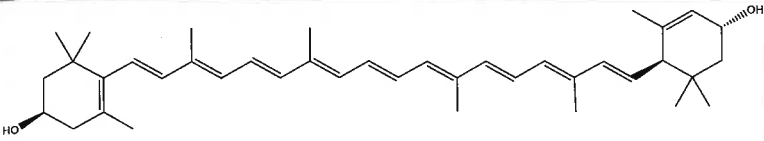
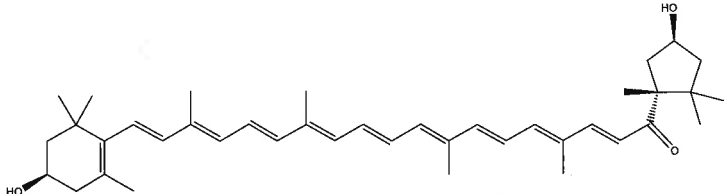
Aditivo	IDA
 <p data-bbox="508 387 753 414">E 160a α-, β-, γ-carotenos</p>	<p data-bbox="1049 318 1152 382"><i>Quantum satis</i></p>
 <p data-bbox="483 646 753 673">E 160b Annato, bixina, norbixina</p>	<p data-bbox="1030 546 1165 573">0,065 mg/kg</p>
 <p data-bbox="264 900 991 928">E 160c Extracto de pimentón compuesto por capsantina (arriba) y capsorrubina (abajo)</p>	<p data-bbox="1088 937 1101 955">-</p>
 <p data-bbox="547 1315 689 1343">E 160d Licopeno</p>	<p data-bbox="1043 1255 1146 1319"><i>Quantum satis</i></p>
 <p data-bbox="508 1537 740 1565">E 106e β-apo-8'-carotenal</p>	<p data-bbox="1043 1446 1146 1510"><i>Quantum satis</i></p>

Tabla 7.4. Continuación

Aditivo	IDA
 <p data-bbox="493 378 614 402">E 161b Luteína</p>	1 mg/kg
 <p data-bbox="473 651 633 675">E 161g Cantaxantina</p>	0,03 mg/kg

clasificados bajo el número E 160, es decir dentro del grupo de los aditivos colorantes (ver apartado 10.4.1). Incluyen: E 160a-Carotenos; E 160b-Annato, bixina, norbixina; E 160c-Extracto de pimentón, capsantina, capsorrubina; E 160d-Licopeno; E 160e-Beta-apo-8'-carotenal (C 30); E 161b-Luteína y E 161g-Cataxantina. El más conocido y utilizado es el licopeno (E 160d), que puede utilizarse como antioxidante, pero también como colorante natural. Su uso está muy extendido y se permite en muchas categorías de alimentos, como en algunos productos lácteos, grasas, frutas y hortalizas elaboradas, confituras y similares, adornos y coberturas, productos a base de cereales, productos de bollería y similares, productos a base de carne o pescado, condimentos y aderezos, caldos y sopas, salsas, alimentos dietéticos, huevos, bebidas aromatizadas y complementos alimenticios. Una de las limitaciones del uso de licopeno y otros carotenoides es que se oxida degradándose con gran facilidad en presencia de luz o calor.

El aditivo annato, bixina, norbixina (E 160b) es una mezcla de muchos carotenoides que derivan todos de la árbol *Bixa orellana* L. Está permitido en la UE con una IDA de 0,065 mg/kg de peso corporal. Dentro de esa mezcla destaca la bixina, que es un carotenoide con dos grupos ácidos carboxílicos, donde uno está esterificado. Y también la norbixina, que deriva de la bixina (por hidrólisis del grupo éster), y que también se puede emplear como pigmento. La bixina es soluble en aceite, mientras que la norbixina es soluble en agua. En muchos estudios, el annato se utiliza como pigmento alimentario, pero también se puede considerar como antioxidante. Este compuesto realiza su actividad antioxidante por inhibición del proceso de autooxidación de triglicéridos de aceites de semi-

llas. La norbixina podría presentar un mayor poder antioxidante que los tocoferoles, aunque en la mayoría de los casos suelen actuar sinérgicamente.

La luteína (E 161b) es un carotenoide con multitud de funciones biológicas. Es un potente antioxidante empleado en la industria alimentaria y cosmética, que ha demostrado su capacidad de inhibición de la autooxidación lipídica en líneas celulares, con mejores resultados que el β -caroteno. Se consume mayoritariamente en vegetales y como suplemento alimenticio. La EFSA permite su utilización en los alimentos, principalmente por su acción como colorante.

7.4. Aditivos antioxidantes sintéticos

Aunque los aditivos naturales han ganado mucho interés comercial en los últimos años, la mayoría de los aditivos añadidos a alimentos son sintéticos, dado que presentan ciertas ventajas tecnológicas frente a los naturales, tales como el proceso de obtención, pureza, etc. Los más utilizados son: los galatos (E 310-E 312), *tert*-butilhidroquinona (TBHQ) (E 319), butilhidroxianisol (BHA) (E 320) y butilhidroxitolueno (BHT) (E 321).

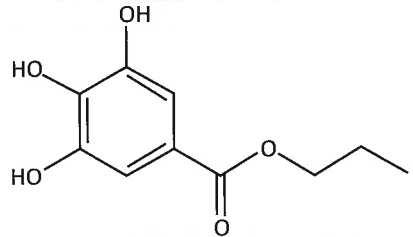
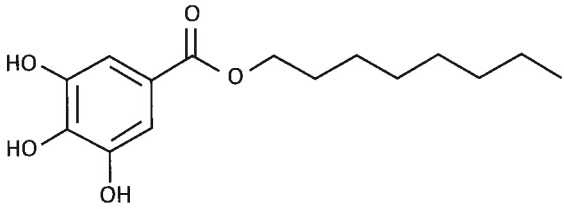
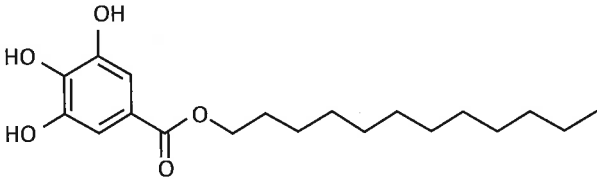
Galatos (E 310 – E 312)

Los galatos incluyen el galato de propilo (E 310), galato de octilo (E 311) y galato de dodecilo (E 312) (Tabla 7.5). El galato de propilo es un antioxidante de amplio uso en la UE; y en EE. UU. se reconoce como un aditivo GRAS y está incluido en la base EAFUS con el número CAS 121-79-9. Es un éster del ácido gálico que se utiliza tanto en alimentos como en sus recubrimientos y embalajes. En los alimentos, su función principal es evitar el enranciamiento de lípidos, además de emplearse como estabilizante de las características organolépticas del alimento. Se suele utilizar en combinación con BHA (E 320) o BHT (E 321). También se combina frecuentemente con ácido cítrico (E 330), ya que de este modo se evita la coloración oscura que se produce en presencia de hierro.

Tert-Butilhidroquinona (TBHQ) (E 319)

La *tert*-butilhidroquinona está ampliamente distribuida en la industria alimentaria y su uso está autorizado en cereales, grasas, margarinas, carnes y aceites (Tabla 7.6). Una de las ventajas que presenta, es que no pierde color en contacto con hierro y otros metales, pero no es efectivo en productos de panificación y bollería. Presenta sinergias con el BHT (E 321) y el ácido cítrico (E 330), pero no puede combinarse con galato de propilo (E 310). El último informe sobre este aditivo es del año 2004, en el que se propuso una IDA de 0,7 mg/kg peso corporal.

Tabla 7.5. Principales galatos y sus ingestas diarias admisibles (Comission Report, 2001)

Aditivo	IDA
 <p data-bbox="360 527 605 555">E 310 Galato de propilo</p>	1,4 mg/kg peso corporal
 <p data-bbox="367 837 598 864">E 311 Galato de octilo</p>	-
 <p data-bbox="354 1110 611 1137">E 312 Galato de dodecilo</p>	-

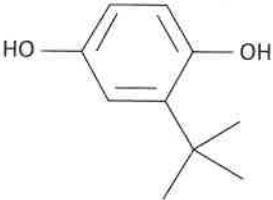
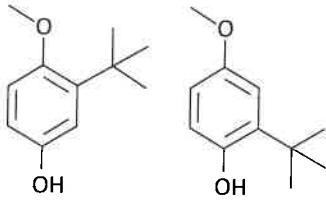
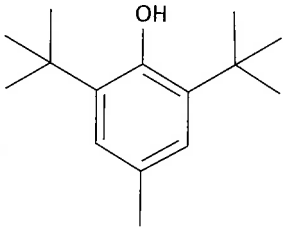
Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno (E 320, E 321)

El BHA (E 320) es un antioxidante de naturaleza fenólica compuesto por dos isómeros, el *2-tert*-butil-4-hidroxianisol y el *3-tert*-butil-4-hidroxianisol. Este segundo compuesto representa el 90% del aditivo BHA (Tabla 7.6). Es un antioxidante ampliamente utilizado en alimentación, tanto en alimentos o bien en sus recubrimientos, aunque tiene algunas limitaciones de uso, debido a su baja solubilidad en agua y su fuerte olor fenólico. El BHA, al igual que el BHT (E 321), controla eficazmente la oxidación de grasas animales, pero son poco eficaces en grasas vegetales.

En 2012, la EFSA emitió un informe científico en referencia a la exposición al BHA. El Panel de Aditivos Alimentarios concluyó que la exposición a BHA no

excede de la IDA establecida (1 mg/kg peso corporal) y que, en general, tampoco se superaba en aquellos consumidores con un nivel alto de exposición a este compuesto. El Panel también llegó a la conclusión de que la exposición combinada del BHA, como aditivo en alimentos y aditivo para materiales, podía exceder la IDA para la mayoría de los grupos de población.

Tabla 7.6. Antioxidantes sintéticos diferentes de galatos y sus ingestas diarias admisibles (Comission Report, 2001)

Aditivo	IDA
 <p data-bbox="400 742 705 775">E 319 <i>Tert</i>-butilhidroquinona</p>	0,7mg/kg peso corporal
 <p data-bbox="417 1026 671 1059">E 320 Butilhidroxianisol</p>	1mg/kg peso corporal
 <p data-bbox="407 1324 674 1357">E 321 Butilhidroxitolueno</p>	0,5 mg/kg peso corporal

El BHT (E 321) es un antioxidante que se utiliza normalmente en combinación con el BHA (E 320) y también con galatos (E 310 - E 312). El BHT, junto con el BHA, se utiliza ampliamente en alimentos, fundamentalmente porque son los aditivos sintéticos más baratos. Al presentar tres grupos *tert*-butilo en su estructura (Tabla 7.6) su impedimento estérico es mayor que el que presenta BHA. El

BHT tampoco es soluble en agua, pero es más soluble en grasa que el BHA y tiene una gran estabilidad a temperaturas altas, de manera que puede ser utilizado en alimentos en cuyo procesamiento se incluyen temperaturas elevadas, como horneado, cocción, etc. En el año 2012, la EFSA revisó los datos de exposición de los consumidores a este antioxidante y estableció que no había ningún riesgo para la salud dado que, en general, el consumo a través de la dieta no excede la IDA de este compuesto (0,5 mg/kg peso corporal).

El mecanismo de acción de estos aditivos consiste en que el BHA es capaz de interaccionar con los radicales peróxido, transformándose en BHA fenoxi-radical, que puede actuar sobre el BHT para estabilizarse y regenerar su actividad. De manera que el BHA sería el efectivo contra los radicales mientras que el BHT regenera el BHA para que siga actuando.

7.5. Sinérgicos de antioxidantes

Ácido láctico (E 270) y Lactatos (E 325-E 327)

Los lactatos son un grupo de compuestos que tienen muy diversas funciones, principalmente como antimicrobianos, antioxidantes, mantenedores del color y sabor del alimento, humectante, controlador del pH, pero también puede actuar sinérgicamente con otros antioxidantes y antimicrobianos. Todos los compuestos de este grupo derivan del ácido láctico (E 270), que actúa como conservante y se obtiene de forma natural durante el proceso de fermentación ácido-láctica. El ácido láctico se emplea en productos lácteos, quesos, vegetales y carnes. Los aditivos de este grupo son el lactato de sodio (E 325), el lactato de potasio (E 326) y el lactato de calcio (E 327) (ver apartados 6.3 y 10.4.1).

Citratos y Tartratos (E330-E337)

Los citratos son sales del ácido cítrico. El ácido cítrico (E 330), además de ser muy importante en las vías fisiológicas y respiratorias del cuerpo humano, es uno de los sinérgicos de antioxidantes más conocidos. En los alimentos se suele combinar con el ácido ascórbico (E 300), potenciando su efecto antioxidante. Es también un agente quelante, que inhibe el pardeamiento de los alimentos. Los otros compuestos más comunes de este grupo son el citrato de sodio (E 331), citrato de potasio (E 332), citrato de calcio (E 333). Tiene muchas funciones: quelante, regulador de pH, antimicrobiano, potenciador de sabor y antioxidante.

Los tartratos son derivados del ácido tartárico (E 334): tartrato de sodio (E 335), tartrato de potasio (E 336), tartrato doble de sodio y potasio (E 337). El ácido tartárico es un regulador de acidez, antioxidante, potenciador de sabor

y secuestrante. Se puede usar en productos de confitería como chocolate, mermeladas, gelatinas, frutas enlatadas y pasta fresca (ver apartados 6.3 y 10.4.1).

Ácido adípico (E 355)

Este aditivo es un ácido orgánico que tiene muchas aplicaciones en la industria alimentaria. Este compuesto se adiciona por su actividad antimicrobiana, antioxidante, corrector del pH, inhibidor del enranciamiento de las grasas y como mejorador de la capacidad gelificante (ver apartado 10.4.1).

Fosfatos

Los fosfatos son sales del ácido fosfórico y tienen muchas aplicaciones en la industria alimentaria. El ácido fosfórico (E 338) y sus sales representan el 25% de todos los ácidos usados en la industria alimentaria. Este aditivo es considerado GRAS en EE. UU. y tiene funciones como modulador del pH, quelante, antioxidante y acidulante. Actúa sinérgicamente con el ácido cítrico (E 330) y lauril galato (galato de dodecilo E 312) para evitar la oxidación de grasas. El fosfato de sodio (E 339) es una sal del ácido fosfórico que puede actuar en alimentos como antimicrobiano, modulador del pH, secuestrante, regulador de la actividad de agua y antioxidante. Se suele emplear conjuntamente con la nisina (E 234) para incrementar su efecto quelante y antimicrobiano (ver apartado 10.4.3).

Ácido succínico (E 363)

El ácido succínico es un ácido orgánico, considerado GRAS en EE. UU., que se utiliza principalmente como intensificador de sabor y también como conservante antimicrobiano, y tiene función sinérgica de antioxidante (ver apartado 10.4.1).

Etilendiamino-tetracetato de calcio y disodio (EDTA de calcio y disodio) (E 385)

El EDTA es una molécula que tiene múltiples aplicaciones en la industria alimentaria: es considerado como un secuestrante, quelante de metales y antioxidante. Es una molécula que establece muchas sinergias: por ejemplo, con el sorbato de potasio (E 202), lisozima (E 1105) o nisina (E 234), para aumentar el potencial antimicrobiano de estos compuestos en diferentes alimentos cárnicos, vegetales, fruta, cerveza, y zumos de fruta. Por otro lado, se puede ligar a antioxidantes para también aumentar su capacidad secuestrante de radicales libre, como, por ejemplo, con el ácido ascórbico (E 300), ácido cítrico (E 330) y

las lecitinas (E 322), BHA (E 320) y BHT (E 321). Su sal de calcio disodio (E 385) se emplea a nivel mundial como aditivo alimentario, con una IDA de 2,5 mg/kg peso corporal.

Bibliografía

- Akoh, C. C., y Min, D. B. (2002). *Food lipids: Chemistry, nutrition, and biotechnology*. Boca Ratón, CRC Press.
- Ames, B. N., Shigenaga, M. K. y Hagen, T. M. (1993). "Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 90, págs. 7915-7922.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., y Argüelles, S. (2014) "Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signalling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 360438, 31 pages.
- Baines, D. y Seal, R. (2012). *Natural food additives, ingredients and flavorings*. Philadelphia, Woodhead Publishing Limited.
- Banipal, T. S., Kaur, H., Kaur, A. y Banipal, P. K. (2016). "Effect of tartarate and citrate based food additives in the micellar properties of sodium dodecylsulfate for prospective use as food emulsifier", *Food Chemistry*, vol. 190, págs. 599-606.
- Barbosa-Pereira, L., Cruz, J. M., Sendón, R., Quirós, A. R. B., Ares, A. y Castro-López, M. (2013). "Development of an antioxidant active film containing tocopherols to extend the shelf life of fish", *Food Control*, vol. 31, págs. 236-243.
- Belitz, H. D., Grosch, W. y Schieberle, P. (2009). *Food Chemistry*. 4.^a edición Berlin, Springer.
- Benov, L. y Beema, A. F. (2003). "Superoxide-dependence of the short chain sugars-induced mutagenesis", *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 34, págs. 429-433.
- Bernstein, P. S., Li, B., Vachali, P. P., Gorusupudi, A., Shyam, R., Henriksen, B. S., y Nolan, J. M. (2016). "Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease", *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 50, págs. 54-66.
- Bouayed, J. y Bohn, T. (2010). "Exogenous antioxidants – Double-edged swords in cellular redox state", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 3, págs. 228-237.
- Branen, A. L., Davidson, P. M. y Thorngate III, J. H. (2001). *Food additives*. Nueva York, Marcel Dekker, Inc.
- Carocho, M. y Ferreira, I. C. F. R. (2013a). "A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 51, págs. 15-25.
- (2013b). "The role of phenolic compounds in the fight against cancer – A review", *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, vol. 13, págs. 1236-1258.
- Carocho, M., Morales, P. y Ferreira, I. C. F. R. (2015). "Natural food additives: Quo vadis?", *Trends in Food Science & Technology*, vol. 45, págs. 284-295.

- Chen, H. C., Gonzalez, F. J., Shou, M. y Chung, F. (1998). "2,3-epoxy-4-hydroxynonanal, a potential lipid peroxidation product for etheno adduct formation, is not a substrate of human epoxide hydrolase", *Carcinogenesis*, vol. 19, págs. 939-943.
- Comission report (2001). *Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union*.
- Deans, R. T., Fu, S., Stocker, R. y Davies M. J. (1997). "Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation", *Biochemistry Journal*, vol. 324, págs. 1-18.
- Decker, E. A., Elias, R. J. y McClements, D. J. (2010). *Oxidation in foods and beverages and antioxidant application*. Philadelphia, Woodhead Publishing Limited.
- De'Nobili, M. D., Soria, M., Martinefski, M. R., Tripodi, V. P., Fissore, E. N. y Rojas, A. M. (2016). "Stability of L-(+)-ascorbic acid in alginate edible films loaded with citric acid for antioxidant food preservation", *Journal of Food Engineering*, vol. 175, págs. 1-7.
- EFSA (2004). "Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission related to tertiary-butylhydroquinone (TBHQ)", *EFSA Journal*, vol. 84, págs. 1-50.
- EFSA (2014). "Scientific opinion on the re-evaluation of propyl gallate (E 310) as a food additive", *EFSA Journal*, vol. 12, pág. 3642.
- EFSA (2012a). "Statement on the safety assessment of the exposure to butylatedhydroxyanisole E 320 (BHA) by applying a new exposure assessment methodology", *EFSA Journal*, vol. 10, pág. 2759.
- EFSA (2012b). "Scientific opinion on the re-evaluation of butylatedhydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive", *EFSA Journal*, vol. 10, pág. 2588.
- EFSA (2015). "Scientific opinion on the re-evaluation of ascorbic acid (E 300), sodium ascorbate (E 301) and calcium ascorbate (E 302) as food additives", *EFSA Journal*, vol. 13, pág. 4087.
- Fidler, M. C., Davidsson, L., Zede, C. y Hurrell, R. F. (2004). "Erythroic acid is a potent enhancer of nonheme-iron absorption", *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 79, págs. 99-102.
- Finkel, T. y Holbrook, N. J. (2000). "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing", *Nature*, vol. 408, págs. 239-247.
- Ferreira, I. C. F. R., Barros, L. y Abreu, R. M. V. (2009). "Antioxidants in wild mushrooms", *Current Medicinal Chemistry*, vol. 16, págs. 1543-1560.
- Fridovich, I. (1983). "Superoxide radical: An endogenous toxicant", *Annual Reviews in Toxicology*, vol. 23, págs. 239-257.
- Gharavi, N. y El-Kadi, A. O. S. (2005). "tert-butylhydroquinone is a novel aryl hydrocarbon receptor ligand", *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 33, págs. 365-372.
- Gruhlke, M. C. H. y Slusarenko, A. J. (2012). "The biology of reactive sulfur species (RSS)", *Plant Physiology and Biochemistry*, vol. 59, págs. 98-107.
- Haila, K. M., Lievonen, S. M. y Heinonen, M. I. (1996). "Effects of lutein, lycopene, anatto, and γ -tocopherol on autoxidation of triglycerides", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 44, págs. 2096-2100.
- Halliwell, B. (1996). "Antioxidants in human health and disease", *Annual Reviews in Nutrition*, vol. 16, págs. 33-50.

- Halliwell, B. y Gutteridge, J. M. C. (1985). "The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases", *Molecular Aspects in Medicine*, vol. 8, págs. 89-193.
- (1995). "The definition and measurement of antioxidants in biological systems", *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 18, págs. 125-126.
- Hui, Y. H. (2006). *Handbook of food science, technology, and engineering*, vol. 1. 1.^a edición, Boca Ratón, CRC Press.
- Jacobi, H., Eicke, B. y Witte, I. (1998). "DNA strand break induction and enhanced cytotoxicity of propyl gallate in the presence of copper (II)", *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 24, págs. 972-978.
- Kamil, A., Smith, D. E., Blumberg, J. B., Astete, C., Sabilov, C. y Chen, C. Y. O. (2016). "Bioavailability and biodistribution of nanodelivered lutein", *Food Chemistry*, vol. 192, págs. 915-923.
- Kerry, J. P. y Kerry, J. F. (2011). *Processed meats: Improving safety, nutrition and quality* (1.^a edición), Cambridge, Woodhead Publishing Limited.
- Končić, M. Z., Barbarić, M., Perković, I. y Zorc, B. (2011). "Antiradical, chelating and antioxidant activities of hydroxamic acids and hydroxyureas", *Molecules*, vol. 16, págs. 6232-6242.
- Lakshminarayana, R., Sathish, U. V., Dhareesh, S. M. y Baskaran, V. (2010). "Antioxidant and cytotoxic effect of oxidized lutein in human cervical carcinoma cells (HeLa)", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 48, págs. 1811-1816.
- Lakshminarayana, R., Aruna, G., Sthisha, U. V., Dharmesh, S. M. y Baskaran, V. (2013). "Structural elucidation of possible lutein oxidation products mediated through peroxy radical inducer 2,2'-Azobis (2-methylpropionamide) dihydrochloride: Antioxidant and cytotoxic influence of oxidized lutein in HeLa cells", *Chemico-Biological Interactions*, vol. 203, págs. 448-455.
- Lin, S. y Pascall, M. A. (2014). "Incorporation of vitamin E into chitosan and its effect on the film forming solution (viscosity and drying rate) and the solubility and thermal properties of the dried film", *Food Hydrocolloids*, vol. 35, págs. 78-84.
- Liu, Z. (2006). "Kinetic study on the prooxidative effect of vitamin C on the autoxidation of glycerol trioleate in micelles", *Journal of Physical Organic Chemistry*, vol. 19, págs. 136-142.
- Liu, K., Liu, J., Yuan, C., Zhong, J. y Chen, Y. (2016). "Influence of postharvest citric acid and chitosan coating treatment on ripening attributes and expression of cell wall related genes in cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) fruit", *Scientia Horticulturae*, vol. 198, págs. 1-11.
- Lobo, V., Phatak, A. y Chandra, N. (2010). "Free radicals and functional foods: impact on human health", *Pharmacognosy Reviews*, vol. 4, págs. 112-126.
- Lü, J., Lin, P. H., Yao, Q. y Chen, C. (2012). "Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: Experimental approaches and model systems" *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 14, págs. 840-860.
- Ma, Y., Pan, J., Zhang, G. y Zhang, Y. (2013). "Binding properties of butylatedhydroxytoluene with calf thymus DNA *in vitro*", *Journal of Phytochemistry and Photobiology B: Biology*, vol. 126, págs. 112-118.

- Marcos, B., Sarraga, C., Castellari, M., Kappen, F., Schennik, G. y Arnau, J. (2014). "Development of biodegradable films with antioxidant properties based on polyesters containing α -tocopherol and olive leaf extract for food packaging applications", *Food Packaging and Shelf-Life*, vol. 1, págs. 140-150.
- Mitri, K., Shegokar, R., Hohla, S., Anselmi, C. y Müller, R. H. (2011). "Lutein nanocrystals as antioxidant formulation for oral and dermal delivery", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 420, págs. 141-146.
- Miura, K., Yazama, F. y Tai, A. (2015). "Oxidative stress-mediated antitumor activity of erythorbic acid in high doses", *Biochemistry and Biophysics Reports*, vol. 3, págs. 117-122.
- Moncada, S., y Higgs, A. (1993). "The L-arginine-nitric oxide pathway", *The New England Journal of Medicine*, vol. 329, págs. 2002-2012.
- Msagati, T. A. M. (2013). *Chemistry of food additives and preservatives*. 1.ª edición, West Sussex, John Wiley and Sons.
- Naidu, A. S. (2000). *Natural Food antimicrobial systems*. 2.ª edición, Boca Ratón, CRC Press.
- Noguchi, N., Yamashita, H., Hamahara, J., Nakamura, A., Kühn, H. y Niki, E. (2002). "The specificity of lipoxygenase-catalyzed lipid peroxidation and the effects of radical-scavenging antioxidants", *Biological Chemistry*, vol. 383, págs. 619-626.
- Olson, J. B., Ward, N. E. y Koutsos, E. A. (2008). "Lycopene incorporation into egg yolk and effects on laying hen immune function", *Poultry Science*, vol. 87, págs. 2573-2580.
- Pacher, P., Beckman, J. S. y Liaudet, L. (2007). "Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease", *Physiological reviews*, vol. 87, págs. 315-424.
- Roberfroid, M. y Calderon, P. B. (1995). *Free radicals and oxidation phenomena in biological systems*, New York, Marcel Dekker.
- Roushani, M. y Sarabaegi, M. (2014). "Electrochemical detection of butylatedhydroxyanisole based on glassy carbon electrode modified iridium oxide nanoparticles", *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 717, págs. 147-152.
- Shah, A. M. y Channon, K. M. (2004). "Free radicals and redox signalling in cardiovascular disease", *Heart*, vol. 90, págs. 486-487.
- Shahidi, F. (2015). *Handbook of antioxidants and food preservation*. Cambridge, Woodhead Publishing Limited.
- Smith, J. y Hong-Shum, L. (2003). *Food additives data book*. Oxford, Blackwell Science Ltd.
- Stekelenburg, F. K. y Kant-Muermans, M. L. T. (2001). "Effect of sodium lactate and other additives in a cooked ham product on sensory quality and development of a strain of *Lactobacillus curvatus* and *Listeria monocytogenes*", *International Journal of Food Microbiology*, vol. 66, págs. 197-203.
- Upadhyay, R. y Mishra, H. N. (2014). "Antioxidant activity measurement of oleoresin from Rosemary and sage", *Industrial Crops and Products*, vol. 61, págs. 453-459.
- Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C.J., y Telser, J. (2004) "Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence", *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 266, págs. 37-56.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. y Mazur, M. (2006). "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer", *Chemico-Biological Interactions*, vol. 160, págs. 1-40.

- Vickers, P. J., Braybrook, J., Lawrence, P. y Gray K. (2007). "Detecting tartrate additives in foods: Evaluating the use of capillary electrophoresis", *Journal of Food Composition and Analysis*, vol. 20, págs. 252-256.
- Wang, L., Yang, R., Wang, H., Li, J., Qu, L. y Harrington, P. B. (2015). "High-selective and sensitive voltametric sensor for butylatedhydroxyanisole based on AuNPs-PVP-graphenenanocomposites", *Talanta*, vol. 138, págs. 169-175.
- Wang, Y., Li, F., Zhuang, H., Chen, X., Li, L., Qiao, W. y Zhang, J. (2015). "Effects of plant polyphenols and α -tocopherol on lipid oxidation, residual nitrites, biogenic amines, and *N*-nitrosamines formation during ripening and storage of dry-cured bacon", *LWT-Food Science and Technology*, vol. 60, págs. 199-206.
- Watson, D. H. (2002). *Food chemical safety, Volume 2: Additives*. 1.^a edición, Cambridge, Woodhead Publishing-CRC Press.
- Yang, J., Guo, J. y Yuan, J. (2008). "In vitro antioxidant properties of rutin", *LWT-Food Science and Technology*, vol. 41, págs. 1060-1066.
- Zavodnik, I. B., Lapshina, E. A., Zavodnik, L. B., Soszyński, M. y Bryszewska, M. (2002). "Hypochlorous acid-induced oxidative damage of human red blood cells: effects of *tert*-butyl hydroperoxide and nitrite on the HOCl reaction with erythrocytes", *Bioelectrochemistry*, vol. 58, págs. 127-135.
- Zeikus, J. G., Jain, M. K. y Elankovan, P. (1999). "Biotechnology of succinic acid production and markets for derived industrial products", *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 51, págs. 545-552.
- Zurita, J. L., Jos, Á., Peso, A., Salguero, M., López-Artíguez, M. y Repetto, G. (2007). "Ecotoxicological effects of the antioxidant additive propyl gallate in five aquatic systems", *Water Research*, vol. 41, págs. 2599-2611.