



FOTO: FREEPIK

# Asovärvid ravimites

Esimeste asovärvide hulgas sünteesiti 19. sajandi lõpus metüleensinine eesmärgiga määratleda baktereid värvusreaktsiooni abil täpsemalt. Katsete käigus selgus, et aine on valikuliselt toksiline mikroobidele, mida avastaja Paul Ehrlich kasutas ära malaaria ravimiseks alguses väikestel loomadel ning hiljem ka inimestel. Metüleensinise põhiseid kontrastvärve kasutatakse siiani malaaria parasiitide tuvastamiseks.

57

A S O V Ä R V I D R A V I M I T E S



**Kaie Eha**

farmatseudi õppekava  
õppejõud-assistent  
Tallinna Tervishoiu  
Kõrgkool



**Lilith Napp**

farmatseudi õppekava  
vilistlane  
Tallinna Tervishoiu  
Kõrgkool



**Elina Hermann**

farmatseudi õppekava  
vilistlane  
Tallinna Tervishoiu  
Kõrgkool



**Laine Parts**

farmatseudi õppekava  
õppejõud-leetor  
Tallinna Tervishoiu  
Kõrgkool

Süntetilised värvid on laialdaselt kasutusel tekstiili värvimiseks, printimisel, värvifotograafias, ravimitööstuses, toiduvalmistamisel, kosmeetikas ja paljudes muudes valdkondades<sup>(1)</sup>. Sünteetilistest värvidest 2/3 moodustavad asovärvid ning need on laialt levinud tänu lihtsale sünteesiprotsessile, erksatele toonidele ja püsivusele nii niiskuse kui ka temperatuuri suhtes<sup>(2,3)</sup>. Enamik asovärve on vees hästi lahustuvad, mis tähendab, et need imenduvad ka organismis kergesti<sup>(4)</sup>. Kuigi enamik asovärve ei ole otseselt ohtlikud, võivad need veekeskkonda sattudes muutuda kantserogeenseteks amiinideks, mis mõjutavad ökosüsteemi ning inimeste tervist<sup>(1)</sup>. Asovärvide kantserogeenus sõltub otseselt ühendi molekulaarsest struktuurist ja lagunemise mehhanismidest – mida rohkem benseenituumasid, seda toksilisem on ühend<sup>(3)</sup>.

Laialt on levinud arvamus, et toiduvärvid, kaasa arvatud asovärvid, võivad tekitada toidutalumatust, allergilisi reaktsioone, hüperaktiivsust lastel, samuti peetakse neid genotoksilisteks ning kantserogeenseteks<sup>(5,6)</sup>. Kuigi asovärvide ainevahetusproduktid sarnanevad potentsiaalselt kantserogeensete või



genotoksiliste ühenditega, ei ole ohtlikud toimed tõestatud<sup>(6)</sup>. Siiski on näiteks keelustatud Sudan I ja II ning Red 2G värvid toiduainetes, kuna inimese seedesüsteemis tekivad nende seedumise tagajärjel aniliin ja teised aromaatsed amiinid, mis on tunnistatud genotoksilisteks ja kantserogeenseteks ühenditeks<sup>(7)</sup>.

Kõik lisaained, k.a asovärvid on tähistatud lisaaine koodiga, mis hõlmab tähist E ning numbrilist koodi. Tähist E annab ohutuse garantii ning numbriline kood võimaldab lisaaineid erinevatesse kasutusklassidesse süstematiseerida<sup>(8)</sup>. Kõige sagedamini kasutatavad aso-

värvid toiduainetööstuses on alluurpunane, briljantsinine, tartrasiin ja päikeseloojangukollane<sup>(5)</sup>. Lisaks nimetatutele kasutatakse farmaatsiatööstuses sageli veel amaranti, asorubiini ja erkpunast<sup>(3)</sup>. ELi määruse kohaselt peab toote pakendil olema esitatud lisateave „võib avaldada kahjulikku mõju laste aktiivsusele ja tähelepanuvõimele“ koos toiduvärvi nimetuse või E numbriga järgnevatel asovärvidel: päikeseloojangukollane (E110), kinoliinkollane (E104), asorubiin (E122), tartrasiin (E102), võlupunane (E129), erkpunane 4R (E124)<sup>(9)</sup>.

	Päikeseloojangukollane FCF	Asorubiin	Erkpunane 4R	Briljantsinine FCF	Kinoliinkollane
E-number	E110	E122	E124	E133	E104
ADI	0–4 mg/kg	0–4 mg/kg	0–5 mg/kg	0–6 mg/kg	0–3 mg/kg
Piirnorm jookides	–	50–200 mg/l	–	200 mg/l	50–200 mg/l
Piirnorm toidulisandites	300 mg/kg tahkes; 100 mg/kg vedelikes				

**Päikeseloojangukollane:** liigselt tarbimisel võib põhjustada astmat, immunosupressiooni, ekseemi ning migreeni. Päikeseloojangukollast seostatakse samuti vähi tekkega. Mittetsütotoksiline doos võib omada immunomoduleerivat toimet. Vähendab harknäärme kaalu ning monotsüütide arvu<sup>(10)</sup>.

**Asorubiin:** peamisteks kõrvaltoimeteks on toime maksale, veresuhkru tõus plasmas ja kaalutõus<sup>(11)</sup>.

**Erkpunane:** peamine terviseprobleem on mõju laste käitumisele, peamiselt hüperaktiivsus. Erkpunane ei ole kantserogeenne, genotoksiline, neurotoksiline ega põhjusta arengutoksilisust, kuid siiski võib luua seose erkpunase ning allergiliste reaktsioonide vahe<sup>(12)</sup>.

**Briljantsinine:** tuleks käsitleda sissehingamisel ohuna. Kuna puuduvad andmed naha ning silmade ärrituse kohta, siis tuleks pidada briljantsinist potentsiaalselt ärritavaks nahale ja/või silmadele<sup>(13)</sup>.

**Kinoliinkollane:** peamised kõrvaltoimed on allergilised tursed ja nõgestõbi<sup>(8, 14)</sup>. Samuti võib tekitada astmat, urtikaariat ja riniiti, kuid rohkem siis, kui seda tarbitakse koos teiste sünteetiliste värvainetega<sup>(15)</sup>.

### Asovärvide sisaldus ravimites

Esimest meditsiinis kasutatavat asovärvi – punast Prontosili – saadi kivisöetõrvast. Inglise keeles kutsutakse seda veel *sulfamidochrysoidine*, *rubiazol*, *aseptil rojo*, *streptocide* ja *sulfamidochrysoidine hydrochloride*. Gerhard Domagk kasutas 1932. aastal Prontosili stafülokokiga eluohtlikult nakatunud lapse raviks. Ravi toimus väga kiiresti ning laps paranes täielikult, mille järel Domagk patenteeris 1932. aastal Prontosili meditsiiniliseks kasutamiseks<sup>(16)</sup>. Oma uurimistöö eest pälvis Domagk 1939. aastal Nobeli meditsiini- ja füsioloogiapreemia<sup>(17)</sup>.

Värvaineid kasutatakse ravimitööstuses mitmel eesmärgil: ravimi kasutamise soodustamiseks meeldiva värvi lisamiseks, ravimite eristamiseks üksteisest, titrantidena, pH indikaatorina ja ka mikroorganismide tuvastamiseks. Värvaine kasutamine vedelravimite puhul võib aidata patsienti ravimi doseerimisel – värvilise vedeliku puhul on selgelt näha ravimi hulka mõõduanumas. Siiski on küsitav, kas saadav kasu on suurem kui asovärvidest tulenevad ebasoovitavad mõjud. Samuti on paljude ravimite puhul küll

pakenditele märgitud, et need sisaldavad asovärve, kuid koguste kohta puudub info. Kuna ravimid pole ainukeseks asovärvide allikaks ning kumulatiivne hinnanguliselt ohutu päevane norm võib kiirelt täituda söögist ja joogist saadud kogustega, siis on oluline teada nii asovärvide sisaldust ravimis kui võimalikke kõrvaltoimeid.

Sellest lähtuvalt oli uurimistöo eesmärgiks analüüsida asovärvide sisaldust apteegis müügil olevates käsimüügiravimites. Ravimite valiku tegemisel lähtuti sobivusest lastele ning noortele. Lastele suunatud külmetusvastased käsimüügiravimid valiti seetõttu, et asovärvide piirnormid on kehtestatud kehakaalu kohta. Lapsed võivad kaaluda sama palju kui täiskasvanud, kuid nende organism on palju vastuvõtlikum. Uuringu teises etapis analüüsiti lisaks täiskasvanutele mõeldud käsimüügiravimeid, kus leidis uuritavaid asovärve. Käsimüügiravimid valiti müügistatistika alusel ning töö autorid peavad nendes asovärvide kasutamist ebavajalikuks.

Referentsväärtused on teada SPC avaldatud 5 ana-

## Tulemused

Ravim	Asovärv	Tulemus	Referentsväärtus	Erinevus ±20% referents väärtustest	Tulemus arvestades laiendatud mõõtemääramatust
Theraflu SN, 500 mg/30 mg suukaudse lahuse pulber (9,2 g ühes pakis)	päikeseloojangukollane	0,83 mg	0,6 mg	38%	0,39–0,81 mg
Coldrex Maxgrip Menthol & Berries, suukaudse lahuse pulber kotikeses 1000+10+70 g (7,6 g ühes pakis)	päikeseloojangukollane	0,22 mg	andmed puuduvad	–	
	asorubiin	3,10 mg	andmed puuduvad	–	
Fervex 280+10+100 mg N8 suukaudse lahuse graanulid (2,9 g ühes pakis)	päikeseloojangukollane	0,02 mg	andmed puuduvad	–	
Strepsils vitamin C 100 mg 0,6 mg+1,2 mg+100 mg N24 loseng (2,6 g üks loseng)	päikeseloojangukollane	0,21 mg	andmed puuduvad	–	
	erkpunane	0,04 mg	andmed puuduvad	–	
Fluditec sir 20 mg/ml 125 ml (5 ml)	päikeseloojangukollane	0,06 mg	andmed puuduvad	–	
Panadol suukaudne susp 120 mg/5 ml 100 ml (5 ml)	asorubiin	0,03 mg	0,05 mg	–40%	0,03–0,07 mg
Sudafed Expectorant siirup 6 mg+20 mg/ml 100 ml (5 ml)	päikeseloojangukollane	0,24 mg	0,25 mg	–4%	0,16–0,34 mg
	erkpunane	0,27 mg	0,25 mg	8%	0,16–0,34 mg
Dolmen, 25 mg suukaudse lahuse graanulid (2,5 g ühes kotikeses)	kinoliinkollane	0,36 mg	1,2 mg	–70%	0,78–1,62 mg
Actifed 30 mg/1,25 mg/5 ml siirup (5 ml)	kinoliinkollane	0,30 mg	andmed puuduvad	–	
	päikeseloojangukollane	0,044 mg	0,005 mg	780%	0,003–0,007 mg
TriFlunex, 500 mg/200 mg/10 mg suukaudse lahuse pulber (4,36 g ühes pakis)	kinoliinkollane	0,33 mg	andmed puuduvad	–	
Espumisan, 40 mg pehmekapsel (2 kapslit)	kinoliinkollane	0,53 mg	andmed puuduvad	–	
	päikeseloojangukollane	0,004 mg	0,004 mg	0%	0,003–0,005 mg





Ravim	Asovärv	Tulemus	Referentsväärtus	Erinevus ±20% referents väärtustest	Tulemus arvestades laiendatud mõõtemääramatust
Septolete omni, 3 mg/1 mg losengid (2,5 g üks loseng)	briljantsinine	0,023 mg	andmed puuduvad	–	
Loperamide-Grindeks, 2 mg kõvakapslid (2 kapslit)	erkpunane	0,089 mg	andmed puuduvad	–	
	kinoliinkollane	ei tuvastatud	andmed puuduvad	–	
Canesten 500 mg vaginaalpehmekapsel (1 vaginaalne kapsel)	kinoliinkollane	ei tuvastatud	andmed puuduvad	–	
	päikeseloojangukollane	0,03 mg	andmed puuduvad	–	

lüüsitud preparaadi kohta, Dolmeni puhul saadi info teabenõude abil. Ülejäänud preparaatide referentsväärtused pole teada ja seetõttu lähtuti tulemuste võrdlemisel toidulisandite piirnormidest. Referentsväärtused on teada järgnevatel ravimitel:

- Theraflu SN, 500 mg/30 mg (9,2 g ühes pakis): iga kotike sisaldab 0,6 mg päikeseloojangukollast (E110);
- Panadol, 120 mg /5 ml suukaudne suspensioon: 5 ml suspensiooni sisaldab 0,05 mg asorubiini (E122);
- Sudafed Expectorant, 6 mg / 20 mg/ml siirup: 5 ml siirupit sisaldab 0,25 mg värvainet päikeseloojangukollane (E110), 0,25 mg värvainet erkpunane 4R (E124);
- Actifed 30 mg/1,25 mg/5 ml siirup: 5 ml siirupit sisaldab 0,005 mg päikeseloojangukollast (E110);
- Espumisan, 40 mg pehmekapslid: päikeseloojangukollane (E110) 0,002 mg/kapslis;
- Dolmen, 25 mg suukaudse lahuse graanulid: üks kotike sisaldab kinoliinkollast (E104) 1,2 mg.

Asovärvide kvantitatiivne analüüs toimus Tallinna Tervishoiu Kõrgkooli instrumentaalanalüüsi laboris. Meetodika väljatöötamist alustati meetodika: *High Sensitivity UHPLC-DAD Analysis of Azo Dyes using the Agilent 1290 Infinity LC System and the 60 mm Max-Light High Sensitivity Flow Cell* alusel. Meetodika alusel saadud katsetulemused ei olnud reprodutseeritavad. Seetõttu valiti lõputöö teostamise meetodikaks *Development and validation of an HPLC-UV method for determination of synthetic food colorants*. Meetodika valideeriti laiendatud mõõtemääramatuse määramiseks prooviettevalmistuse ning analüüsi käigus. Laiendatud mõõtemääramatuseks saadi 35%. Analüüs teostati vedelikkromatograafiliselt UV/VIS-detektoriga, kasutades Agilent Technologies 1220 Infinity LC vedelikkromatograafi C18 kolonniga (4,6 × 250 mm).

Mõõtemääramatuse arvesse võttes saab väita, et Theraflu SN sisaldas päikeseloojangukollast üle lubatud piirnormi, milleks oli 0,6 mg, kuid analüüsid saadi tulemuseks 0,83 mg. Dolmenis sisalduv kinoliinkollase kogus on võrreldes ravimifirmalt saadud infoga väiksem. Tulemuseks saadi 0,36 mg kinoliinkollast ning referentsväärtuseks oli 1,2 mg. Kuna Dolmeni referentsväärtus ei pärine Ravimiametilt, vaid ravimifirmalt, siis ei ole kogus ametlikult kinnitatud. Kuna erinevuseks on 70% ning andmed pole Ravimiameti poolt kinnitatud, vajab Dolmeni pulber edasist uurimist, kus kontrollitakse üle referentsväärtuse usaldusväärsus ning tehakse korduskatseid, mis kinnitaksid tulemuste õigsust. Teised analüüsitud ravimid (Actifed, Panadol, Sudafed Expectorant ja Espumisan), mille referentsväärtused olid teada, vastavad SPC kajastatud kogustele ning mahuvad mõõtemääramatuse (35%) piiridesse.

### Arutelu

Asovärvid on tänapäeval väga sagedasti kasutatavad sünteetilised värvained. Neid kasutatakse, kuna tootmine on odav ning värvid muudavad toote tarbija jaoks atraktiivsemaks, samas võivad paljud asovärvid tarbimisel tekitada negatiivset mõju, näiteks allergiat, astmat ning hüperaktiivsust. Hüperaktiivsus esineb enamasti lastel, seega analüüsiti töös enamasti ravimeid, mida võivad kasutada ka lapsed.

Paljud apteegis müüdavad ravimid ning toidulisandid sisaldavad asovärve. Toidulisandite puhul ei ole nõutud kliinilisi katseid, mistõttu on kehtestatud üldine asovärvide päevane piirkogus. Ravimitel üldised piirnormid Eestis puuduvad, mistõttu on raske teha pistelisi uuringuid, et kontrollida sünteetiliste värvide sisaldust. Kuna toidulisandite piirnormid on kõrged, ei pidanud autorid vajalikuks hälvet arvutada, sest asovärvide kogused analüüsitud ravimites olid märga-

tavalt madalamad. Lõputöö valmimise ajal esitati Ravimiametile teabenõue asovärvide koguste kohta ravimites ja selle **teabenõude ajendil lisati vastav info ravimite infolehtedesse.**

Imikute ning laste jaoks ei ole määrav ravimi värv. Näiteks võib tuua analüüsitud Panadoli suukaudse suspensiooni, mida võib kasutada alates teisest elukuust. Panadol sisaldab asorubiini ning on punakasroosa värvusega. Asovärvide mittekasutamine oleks laste ning täiskasvanute tervisele ohutum. Samuti ei oma ravimi värv täiskasvanute jaoks olulist tähtsust, eriti tekitab küsimusi asovärvi kasutamise vajadus vaginaalkapslites. Tänapäeval tarbivad inimesed üha rohkem toiduaineid, mis sisaldavad sünteetilisi lisaaineid, k.a asovärve. Lisaainete tarbimine võib kaasa tuua immuunsuse languse, mis omakorda suurendab haigestumise riski. Haigussümptomite leevendamiseks pöörduetakse apteeki ning suure tõenäosusega ostetakse seal ravim, mis võib sisaldada asovärvi. Autorite arvates tuleks suurendada inimeste teadlikkust sünteetiliste ainete osas, mis viiks tarbijad läbimõeldud valikuteni. Enamikku sünteetilisi vär-

*Asovärvid on laialt levinud tänu lihtsale sünteesisprotsessile, erksatele toonidele ja püsivusele nii niiskuse kui ka temperatuuri suhtes.*

vaineid on võimalik asendada sama värvi looduslike värvidega, kui tootja peab vajalikuks toodet värvida. Punast tooni saab asendada näiteks peedimah-laga, kollast kurkumi ekstraktiga ning rohelist klorofüllü ekstraktiga.





Värvaineid kasutatakse ravimitööstuses mitmel eesmärgil: ravimi kasutamise soodustamiseks meeldiva värvi lisamiseks, ravimite eristamiseks üksteisest, titrantidena, pH indikaatorina ja ka mikroorganismide tuvastamiseks.

## KASUTATUD KIRJANDUS

1. Erkert, H. A. (2010). Biodegradation of Azo Dyes. Berlin: Springer.
2. Bafana, A., Devi, S. S., Chakrabarti, T. (2011). Azo dyes: past, present and the future. Environmental Reviews, 19 (NA), 350–371. <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/a11-018#.W6pBgmgzbiU>
3. Gičević, A., Hindija, L., Karačić, A. (2020). Toxicity of Azo Dyes in Pharmaceutical Industry. – Badnjević, A., Škrbić, R., Gurbeta Pokvić, L. (eds) CMBEBIH 2019. IFMBE Proceedings, vol 73. Springer, Cham.
4. Azo dyes. (2018). Swedish Chemical Agency. <https://www.kemi.se/en/prio-start/chemicals-in-practical-use/substance-groups/azo-dyes#accept>
5. Feketea, G., Tsabouri, S. (2017). Common food colorants and allergic reactions in children: Myth or reality? Food Chemistry, 230, 578–588. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030881461730420X>, lk 582.
6. Corradini, M. G. (2019). Synthetic Food Colors. Encyclopedia of Food Chemistry, 291–296. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081005965216065>, lk 591.
7. Xu, H., Heinze, T. M., Chen, S., Cerniglia, C. E., & Chen, H. (2007). Anaerobic metabolism of 1-amino-2-naphthol-based azo dyes (Sudan dyes) by human intestinal microflora. Applied and environmental microbiology, 73 (23), 7759–7762. doi:10.1128/AEM.01410-07
8. Vihalemm, T. E-ained meie igapäevaelus. [http://www.toitumisterapeutid.ee/failid/File/konverentsid/e\\_ained/Tiiu%2026\\_02\\_11.pdf](http://www.toitumisterapeutid.ee/failid/File/konverentsid/e_ained/Tiiu%2026_02_11.pdf)
9. Tarbijakaitseamet kontrollis asovärve sisaldavate toidukaupade märgistust: rikkumisi tuvastati 22%. (2011). Tarbijakaitseamet. <https://www.tarbijakaitseamet.ee/et/node/2856>
10. Rovina, K., Prabakaran, P. P., Siddiquee, S., Shaarani S. M. (2016). Methods for the analysis of Sunset Yellow FCF (E110) in food and beverage products – a review. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 85 (Part B), 47–56. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993615302326>, lk 49.
11. Montaser, M. M., Alkafafi, M. E. (2013). Effects of Synthetic Food Color (Carmoisine) on Expression of Some Fuel Metabolism Genes in Liver of Male Albino Rats. Life Science Journal. 10 (2), 2191–2198. [https://www.researchgate.net/publication/256195960\\_Effects\\_of\\_Synthetic\\_Food\\_Color\\_Carmoisine\\_on\\_Expression\\_of\\_Some\\_Fuel\\_Metabolism\\_Genes\\_in\\_Liver\\_of\\_Male\\_Albino\\_Rats](https://www.researchgate.net/publication/256195960_Effects_of_Synthetic_Food_Color_Carmoisine_on_Expression_of_Some_Fuel_Metabolism_Genes_in_Liver_of_Male_Albino_Rats), lk 2194.
12. Abbey, J., Fields, B., O'Mullane, M., Tomaska, L. D. (2014). Food Additives: Colorants. Encyclopedia of Food Safety, 2, 459–465. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123786128002250>, lk 460.
13. EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2013. Scientific opinion on the safety and efficacy of Brilliant Blue FCF (E133) as a feed additive for cats and dogs. EFSA Journal, 11 (7): 3288, 1–14. doi:10.2903/j.efsa.2013.3288, lk 2.
14. Chequer, F. M. D., Venâncio, V. de P., de Souza Prado, M. R., Campos da Silva e Cunha Junior, L. R., Lizer, T. M., Zanon, M. V. B., Rodriguez Burbano, R., Bianchi, M. L. P., Antunes, L. M. G. (2015). The cosmetic dye quinoline yellow causes DNA damage in vitro. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 777, 54–61. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383571814002939>, lk 54.
15. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)/Food Additives and Nutrient Sources added to food; Scientific Opinion on the re-evaluation of Quinoline Yellow (E 104) as a food additive. EFSA Journal, 7 (11): 1329. doi:10.2903/j.efsa.2009.1329, lk 30.
16. Chung, K. T. (2016). Azo Dyes and Human Health: A Review. Journal of Environmental Science and Health, Part C, 34 (4), 233–261. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10590501.2016.1236602?journalCode=lesc20>, lk 235.
17. Carey, F. A., Giuliano, R. M. (2011). Orgaaniline keemia. New York: McGraw Hill, lk 966.

\*Artikkel on koostatud Tallinna Tervishoiu Kõrgkooli farmatseudi õppekava vilistlaste Elina Hermanni ja Lilith Napi lõputöö „Asovärvide kvantitatiivne määramine ravimites ja vedelikkromatograafilise määramismeetodi valideerimine“ põhjal. Lõputöö sai Eesti Teadusagentuuri 2019. aasta üliõpilaste teadustööde riiklikul konkursil terviseuuringute valdkonnas rakenduskõrgharidusõppe ja bakalaureuseõppe üliõpilaste astmes 2. preemia. Tööga on võimalik tutvuda e-kataloogis ESTER ([https://www.ester.ee/record=b5263711\\*est](https://www.ester.ee/record=b5263711*est)).