

Trabajo de Fin de Grado

Determinación de migrantes plásticos en alimentos infantiles

Determination of plastic migrants in baby food

Javier Morales de Armas

Grado en Farmacia

Tutores:

Dra. Teresa María Borges Miquel

Dr. Álvaro Santana Mayor

Departamento de Química

Área de Química Analítica

Abstract

The migration of plastics and its impact on pollution has become a growing concern in recent decades. Phthalates are a class of chemical compounds commonly used as plasticizers in a wide range of consumer products. However, their widespread use has led to a significant presence of these compounds in the environment and raises serious concerns for human health and the ecosystem as a whole.

In this study, a validation and application of an analytical procedure for the analysis of phthalates in different infant food products have been carried out using the QuEChERS method as an extraction and cleanup procedure, and gas chromatography (GC) coupled to tandem mass spectrometry as separation and determination techniques.

The samples evaluated, including various brands of fruit purees and baby food, were obtained from different supermarkets in the Tenerife Island with the aim of assessing the population's exposure to these compounds using the described methodology.

Keywords: phthalates, QuEChERS, infant products, gas chromatography, mass spectrometry.

Resumen

La migración de plásticos y su impacto en la contaminación se ha convertido en un tema de creciente preocupación en las últimas décadas. Los ftalatos son una clase de compuestos químicos utilizados comúnmente como plastificantes en una amplia variedad de productos de consumo. Sin embargo, su uso generalizado ha llevado a una presencia significativa de estos en el medio ambiente y plantea serias preocupaciones para la salud humana y el ecosistema en su conjunto.

En este trabajo se ha llevado a cabo la validación y aplicación de un procedimiento analítico para el análisis de ftalatos en diferentes productos alimenticios infantiles utilizando el método QuEChERS como procedimiento de extracción y limpieza, y la cromatografía de gases (GC) acoplada a la espectrometría de masas en tándem como técnicas de separación y determinación.

Las muestras evaluadas, entre las que se incluyen distintos tipos de marcas de compotas y pures de frutas, fueron obtenidos en distintos supermercados de la Isla de Tenerife con la finalidad de evaluar la exposición de la población a estos compuestos, utilizando la metodología descrita.

Palabras clave: ftalatos, QuEChERS, productos infantiles, cromatografía de gases, espectrometría de masas

Índice

Abstract	2
Resumen	3
Índice	4
1 Introducción	5
2 Objetivos del trabajo	8
3 Parte experimental	9
3.1 Patrones, disolventes, reactivos y disoluciones	9
3.2 Materiales	9
3.3 Equipos	10
3.3.1 Instrumentos	10
3.3.2 Aparatos	10
3.3.3 Columnas cromatográficas	11
3.3.4 Programas informáticos	11
3.4 Muestras	11
3.5 Procedimientos experimentales	12
3.5.1 Separación cromatográfica	12
3.5.2 Pretratamiento aplicado a los productos infantiles	13
3.5.3 Validación de la metodología	13
4 Resultados y discusión	13
5 Conclusiones	16
6 Bibliografía	17
7 Glosario	19

1.- Introducción

Fue en 1907 cuando el químico Leo Baekeland creó el primer plástico sintético, la baquelita. Desde entonces, dicho residuo derivado de la condensación de formaldehído y fenol ha derivado en cientos de compuestos diferentes y su uso ha ido aumentando de manera vertiginosa hasta convertirse en uno de los materiales más usados del planeta con un sinfín de usos y aplicaciones.

Hoy en día, la estructura básica de un plástico está compuesta por la combinación de polímeros de carbono y aditivos que se incorporan para mejorar las propiedades requeridas para su aplicación especifica y su procesamiento o funcionalidad. Sin embargo, dichos aditivos pueden migrar al medio que nos rodean, incluso a los alimentos envasados provocando un problema de contaminación y posibles efectos perjudiciales en los seres humanos (Luo, y otros, 2022).

Uno de los aditivos más utilizados son los plastificantes, los cuales, su uso principal es dar flexibilidad a los polímeros de la estructura además de disminuir su rigidez. Dentro de este grupo uno de los compuestos más usados son los ftalatos o ésteres del ácido orto-ftálico (PAEs, del inglés *Phthalic Acid Esters*). Estos se clasifican en dos grupos de acuerdo con su masa molecular; PAE de baja masa molecular (que poseen de 3 a 6 carbonos en sus cadenas laterales) incluyendo el dibutil ftalato (DBP), dietil ftalato (DEP) y dimetil ftalato (DMP) y PAES de alta masa molecular (cadenas laterales de 7 o más átomos de carbono) como el diisononil ftalato (DINP) y el diisodecil ftalato (DIDP).

Los PAEs no se hayan químicamente unidos a la estructura del polímero, por lo que puede haber migración al entorno durante cualquier fase, desde su síntesis hasta su transformación o degradación (Lü, y otros, 2018). Estos se han detectado en un gran número de matrices alimentarias como aguas para consumo humano, productos alimenticios y bebidas en cantidades distintas (Serrano, y otros, 2014).

Es por ello por lo que una de las problemáticas de este tipo de compuestos viene a raíz de su difícil degradación y forma de reciclaje, lo que ha llevado a la mayoría de los países a tomar medidas para reducir su uso y posterior contaminación. La población puede estar expuesta a los PAES por diferentes vías y fuentes. Las tres principales vías de absorción son la vía oral, pulmonar y dérmica. Se han encontrado en fluidos humanos como la orina, la sangre o la leche materna (Högberg, y otros, 2008).

La existencia de ftalatos en productos de consumo es motivo de preocupación ya que diversos estudios con animales relacionan a estas sustancias con efectos tóxicos para la salud, afectando a funciones como la reproductora, la endocrina, renal y hepática. Así

como la interrupción de la señalización de la tiroides, la función inmune y la homeostasis (Wang, Zhu, & Kannan, 2019).

Debido a su buena compatibilidad con la estructura de los polímeros y pese a que se ha demostrado que son tóxicos estos compuestos se usan ampliamente en la industria de manera global. Entre los usos más importantes de este tipo de aditivos están la fabricación de perfumes, plásticos como PVC, equipo médico, material infantil, tintas de impresión, embalajes de alimentos, etcétera (Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria, 2019).

En la actualidad, la norma que autoriza en vigor al uso de ftalatos: di(2-etilhexil) ftalato (DEHP), butilbenzil ftalato (BBP), (DBP), (DINP) y (DIDP) para estar en contacto con los alimentos, además de establecer límites de migración y especificaciones de uso, está regulada por el Reglamento (UE) nº 10/2011 (DUOE, 2011). Más recientemente, concretamente en 2019, la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, del inglés *European Food Safety Authority*) redactó un informe sobre la reevaluación de 5 ftalatos autorizados para su utilización en la fabricación de plásticos destinados a estar en contacto con los alimentos. En este se estableció una dosis de ingesta tolerable (TDI, del inglés *Tolerable Daily Intake*) para 4 ftalatos (DBP, BBP, DEHP Y DINP) de 50 μg/kg de peso corporal por día basándose en sus posibles efectos en la reproducción; mientras que para el DIDP se estableció un TDI de 150 μg/kg fundamentándose en su toxicidad hepática principalmente (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutricion, 2019).

En el caso de los niños, un estudio realizado en determinada población infantil en las que se investigó la exposición a ftalatos en ambientes domésticos a través de la ingestión de polvo, absorción dérmica y la inhalación concluyó que casi un tercio de los niños presentaba una ingesta total de 3 ftalatos di (n-butil) ftalato (DNBP), diisobutil ftalato (DIBP) y (DEHP) que excedían el TDI acumulado del 100% para estos compuestos (Bekö, y otros, 2013). Por otro lado, varios estudios han informado de un mayor riesgo de enfermedades de tipo alérgicas entre población infantil, así como una mayor inflamación de sistema respiratorio. A su vez algunos estudios sugieren que la exposición a ftalatos perinatal puede provocar problemas en el aparato reproductor (testículos) durante el desarrollo (Main, y otros, 2005).

Por ello, al demostrarse de forma clara que las exposiciones de la población ante estos compuestos son completamente frecuentes (siendo incluso superiores en niños que en adultos. Es de necesaria obligación el desarrollo de metodologías que permitan su análisis, identificación y cuantificación de forma eficiente. En este sentido, el método

QuEChERS (del inglés, *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe*) tras su introducción se utilizó para la determinación de distintos pesticidas en vegetales y frutas (Anastassiades, Lehotay, Stajnbaher, & Schenck, 2003).

Debido a la cantidad de beneficios como su simplicidad, flexibilidad, bajo uso de materiales como reactivos y disolventes esta técnica se ha ido modificando de manera continua haciéndose cada vez más popular como método de preparación de muestras en procedimientos analíticos. Este método consta de dos fases: la primera etapa es la de extracción con acetonitrilo (ACN) y otras sales como MgSO₄ y la segunda es la de limpieza de la muestra utilizando la extracción en fase sólida dispersiva.

Por otra parte, a la hora de analizar y cuantificar compuestos en mezclas complejas con un alto grado de efectividad, una de las técnicas más utilizadas es la cromatografía de gases/espectrometría de masas, la cual, combina la capacidad de separación que presenta la cromatografía de gases con la sensibilidad y capacidad selectiva del detector de masas.

2.- Objetivos del trabajo

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es la determinación de ftalatos en alimentos infantiles utilizando una metodología analítica altamente efectiva y un sistema de separación y detección de última generación.

Para llevar a cabo este objetivo, se han establecido los siguientes objetivos específicos:

Llevar a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva de las diferentes metodologías analíticas utilizadas para la determinación de ftalatos en productos infantiles.

- Seleccionar un grupo de productos alimenticios infantiles de diferentes marcas comerciales.
- Aplicar el método QuEChERS para llevar a cabo la extracción de los analitos de las muestras de interés.
- Determinar el grupo de compuestos seleccionado utilizando la cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas como sistema de detección (GC-QqQ-MS/MS).
- Presentar adecuadamente los datos obtenidos y realizar un análisis de los resultados.
- Exponer las conclusiones obtenidas de interés para los consumidores de las muestras evaluadas.

3.- Parte experimental

3.1.- Patrones, disolventes, reactivos y disoluciones

- Estándares internos: ftalato de dibutilo-3,4,5,6-d4 (DBP-d₄ CAS 93952-11-5) de Sigma Aldrich Chemie, dihexil ftalato (DHP d4) y (DEHP-d4).
- Estándares analíticos: (DMP, CAS 131- 11-3), (DEP, CAS 84-66-2), bis-isopentil ftalato (DIPP, CAS 605-50-5), bis-2-etoxietil ftalato (DEEP, CAS 605-54-9), Din-pentil ftalato (DNPP, CAS 131-18-0), (BBP, CAS 85-68-7), bis (2-etilhexil) adipato (DEHA, CAS 103-23-1), y bis-2-n-butoxietil ftalato (DBEP, CAS 117-83-9) de Dr. Ehrenstorfer (Augsburg, Alemania) di-n-propil ftalato (DPP, CAS 131-16-8), ftalato de bis(2-metoxietil) (DMEP, CAS 117-82-8), diciclohexil ftalato (DCHP, CAS 84-61-7), di(n-octil) ftalato (DNOP, CAS 117-84-0), (DINP, CAS 20548-62-3), y (DIDP, CAS 89-16-7) con una pureza mayor al 97 % (m/m) se adquirieron en Sigma-Aldrich Chemie (Madrid, España).
- Disolventes: ACN y ciclohexano para (GC)-MS.
- Agua Milli-Q (conductividad 18,2 μS/cm a 25 oC) obtenida de un equipo Milli-Q Gradient A10 (Millipore).
- PSA de Supelco (Pennsylvania, Estados Unidos).
- Sales: sulfato de magnesio anhidro (MgSO4), pureza del 97 % (Panreac Quimica SA), octadecilsilano (C18) (Macherey-Nagel) (Alemania).

3.2.- Materiales

Tabla 3.1. Materiales empleados.

Material	Casa comercial	
Vasos de precipitado de 25, 50, 100 y 250 mL	DURAN	
Matraces Erlenmeyer con boca esmerilada 50 ml	Witeg	
Tubos de centrífuga de polipropileno (PP) 50 mL	VWR International	
Puntas desechables para pipetas automáticas	Gilson	
Filtros Chromafil	Macherey-Nagel	
Viales de vidrio 2 mL para LC-MS	Waters Chromatography	
Viales de inserción de vidrio 300 μL	Sigma-Aldrich Chemie	

3.3.- Equipos

3.3.1.- Instrumentos

 Tabla 3.2. Instrumentos empleados.

Instrumento	Casa comercial	
Balanza analítica de precisión 0,1 mg	Sartorius	
Balanza granataria de precisión 0,01 g	Sartorius	
Micropipetas automáticas	opipetas automáticas Brand	
Cromatógrafo de gases Agilent 7890B	Agilent Technologies	
Cromatógrafo de masas Agilent 7000C	Agilent Technologies	

3.3.2.- Aparatos

Tabla 3.3. Aparatos empleados.

Aparato Casa comercial		
Agitador vórtex	Scientific Industries, Inc.	
Sistema de purificación de agua modelo Milli-Q gradient A-10	Millipore	
Centrífuga modelo 5810 R	Eppendorf	
Rotavapor R-200 equipado con una bomba de vacío V-500	Büchi Labortechnik	
Centrífuga 5415 D	Eppendorf	
Evaporador de nitrógeno N-EVAP 111	Organomation	

3.3.3.- Columnas cromatográficas

Tabla 3.3. Columnas empleadas.

Columnas cromatográficas	Casa comercial
Dos columnas capilares de sílice fundida (HP-5 ms;	
15 m x 0,25 mm, 0,25 mm)	Agilent Technologies

3.3.4.- Programas informáticos

- Software Masshunter Workstation de Agilent Technologies para el control de los parámetros del espectrómetro de masas, visualización y tratamiento de los datos adquiridos.
- Programa Microsoft® Office Excel 365 para la elaboración de las hojas de cálculo y tratamiento de los datos.
- Programa Microsoft® Word 365 para la elaboración de la memoria.
- Programa Microsoft® PowerPoint 365 para la representación de los cromatogramas obtenidos.

3.4.- Muestras

En el presente trabajo se analizaron 8 diferentes tipos de marcas de compotas y purés de frutas para bebes presentadas tanto en forma de tarro como en bolsitas. Fueron obtenidas en supermercados locales de la isla de Tenerife (Islas Canarias, España).

Selección de muestras evaluadas y su composición en frutas:

- Muestra 1: plátano (29%), manzana (29%), melocotón (28,95%), zumo de naranja (8%) y albaricoque (5%).
- Muestra 2: manzana, pera y plátano (80%) y zumo de naranja (20%).
- Muestra 3: manzana (31,4%), melocotón (23%), plátano (23%), zumo de naranja (10%) y zumo de uva (4%).
- Muestra 4: manzana, plátano y pera (70%), zumos de naranja y uva (30%).
- Muestra 5: manzana (40%), pera (40%), plátano (20%).
- Muestra 6: manzana (67%), melocotón (20%), plátano (13%).
- Muestra 7: Plátano (42%), pera (38%), manzana (15,4%) y naranja (2,5%).
- Muestra 8: plátano (42%), pera (38%), manzana (15,4%) y zumo de uva (4,6%).

3.5.- Procedimientos experimentales

3.5.1.- Separación cromatográfica

El análisis de ftalatos se realizó en un sistema Agilent 7000C Triple Quadrupole GC/MS Sistem (Agilent Technologies, Waldbronn, Alemania) constituido por un cromatógrafo de gases GC Agilent 7890B unido a un espectrómetro de masas 7000C de triple cuadrupolo (QqQ) con interfaz de ionización por impacto electrónico, equipado con un automuestreador CombiPal. El software empleado para llevar un control del sistema GC-MS es el GCQQQ/ Enhanhed Masshunter de la misma casa comercial.

Se conectaron dos columnas capilares conectadas en serie de sílice fundida (HP-5ms; $15 \text{ m} \times 0,25 \text{ mm}$, espesor de película de $0,25 \text{ }\mu\text{m}$; Agilent Technologies) idénticas (5% phenyl)-metilpolisiloxano mediante una válvula de retrolavado (sistema *backflush*), la cual permite un flujo inverso de He que favorece la limpieza de la primera columna entre inyecciones, mejorando la línea base de la detección, evitando contaminaciones y prologando la vida de la columna. Los flujos de helio en la primera y segunda columnas se fijaron en 1,5 y 1,7 mL/min, respectivamente.

Tabla 3.1. Temperaturas de la columna.

Temperatura (°C)	Velocidad (°C/min)	
70	Isoterma (2 min)	
200	25	
260	3	
300	3 (isoterma de 4 min)	

3.5.2.- Pretratamiento aplicado a los productos infantiles

Para llevar a cabo el método QuEChERs para realizar la extracción de los correspondientes analitos de las muestras de alimentación infantil. En primer lugar, se introdujeron en un tubo de centrifuga de 50 ml los distintos analitos y estándares internos seleccionados, llevándose posteriormente al evaporador de nitrógeno N-EVAP 111. Una vez hecho, se pesó 10 g de cada una de las muestras, se añadió 10 ml de ACN y la mezcla se agitó durante 1 min de manera manual. A continuación, se adicionaron 4 g de MgSO4 anhidro, 1 g de NaCl, se agitaron nuevamente de forma manual durante 2 min. Seguidamente, el tubo se centrifugó durante 15 minutos y 3000 r.p.m. en una centrifuga Eppendorf. Una vez finalizado este proceso, se transfirió el sobrenadante a un nuevo tubo de centrífuga de vidrio de 15 mL que contenía previamente 200 mg de PSA y 1,2 g de MgSO4 anhidro. Se agitó durante 1 min y centrifugó de nuevo a 4000 r.p.m. durante 8 minutos. Esta fase del proceso se la conoce como etapa de limpieza. Después, se recogió el sobrenadante y se transfirió a un matraz Erlenmeyer, y se evaporó el disolvente en un rotavapor R-200 a 40 °C y 175 mbar. Finalmente, el residuo se reconstituyó en 500 µL de ciclohexano y se filtró por un filtro de centrifuga de PP utilizándose para este proceso una centrífuga modelo 5415 D durante 5 min a 13000 r.p.m., y se inyectaron 2 µL en el sistema GC-QqQ-MS/MS.

3.5.3.- Validación de la metodología

Con el fin de verificar la validación de la metodología previamente desarrollada (Socas-Rodríguez, González Sálamo, Herrera Herrera, Santana Mayor, & Hernández Borges, 2018) se llevó a cabo un calibrado en la matriz en el rango de concentraciones de interés y un estudio de recuperaciones a un nivel intermedio de concentración.

4.- Resultados y discusión

Para llevar a cabo el presente estudio se aplicó una metodología previamente desarrollada (Socas-Rodríguez, González Sálamo, Herrera Herrera, Santana Mayor, & Hernández Borges, 2018) basada en la extracción mediante el método QuEChERS seguido para una separación cromatográfica y determinación mediante GC-QqQ-MS/MS. Con el objetivo de asegurar la fiabilidad de los resultados obtenidos se realizó una validación de la metodología mediante los correspondientes estudios de calibración y recuperaciones obteniendo resultados acordes a los presentados en el estudio inicial, con recuperaciones en el rango 81 - 122 % y desviaciones estándares relativas (RSD, del inglés *Relative Standard Deviation*) inferiores o iguales al 20% en todos los casos. Los resultados de las recuperaciones se muestran en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Resultados del estudio de recuperaciones (n = 3) del método GC-QqQ-MS/MS para el grupo de ftalatos seleccionados

Compuesto	Recuperación relativa (%)	RSD (%)
BBP	107	4
DBEP	108	19
DBP	112	20
DCHP	103	8
DEEP	98	4
DEHA	102	5
DEHP	112	20
DEP	106	12
DIDP	81	1
DINP	122	16
DIPP	103	7
DMP	101	5
DNOP	107	12
DNPP	96	10
DPP	100	4

Una vez fue validada la metodología se llevó a cabo la evaluación de las muestras seleccionadas, entre las que se incluyen 8 distintos tipos de purés multifrutas que se compraron en diferentes supermercados de Tenerife. La evaluación de dichas muestras se encuentra recogidas en la Tabla 4.2. En esa misma tabla podemos encontrar también los distintos ftalatos y sus concentraciones.

Se determinaron un total de 4 ftalatos (DMP, BBP, DEHA, DINP), sin embargo, no se detectaron ninguno de los 14 compuestos restantes. Es decir, un 28,6% de los compuestos fueron encontrados.

El PAE con mayor presencia en las muestras fue el DEHA, en un rango de concentración entre $1,1-5,4~\mu g/kg$. Por otro lado, los ftalatos hallados en mayor número de muestras fueron DINP y DEHA con rangos de $0,2-0,7~\mu g/kg$ y $1,1-5,4~\mu g/kg$. El DEHA fue el único que se encontró en todas las muestras estudiadas. El BBP se encontró en 4 de

las 8 muestras, con un rango de $0.6-0.7~\mu g/kg$ mientras que el DMP fue el compuesto que menos se encontró hallándose únicamente en 1 de las 8 muestras siendo su concentración de $0.7~\mu g/kg$. Estos datos de concentración son mucho mayores que las concentraciones obtenidas en los estudios nombrados a continuación.

En el estudio realizado por (Tsumura, Ishimitsu, Kaihara, Yoshii, & Tonogai, 2002) se encontraron DBP y BBP a concentraciones en el rango de 11 y 3 μg/kg. En (Socas-Rodríguez, González Sálamo, Herrera Herrera, Santana Mayor, & Hernández Borges, 2018) se encontraron BBP y DEHA con rangos de concentración parecidas a los del presente estudio 1,20 y 4,93 μg/kg respectivamente.

Tabla 4.2. Resultados obtenidos del análisis de diferentes alimentos infantiles usando el método QuEChERS-UHPLC-MS/MS.

	Concentración (µg/kg)			
Muestra	DMP	BBP	DEHA	DINP
M1	< LOQ	0.7 ± 0.4	1,7 ± 0,6	0.7 ± 0.5
M2	< LOQ	< LOQ	1,1 ± 0,6	0.7 ± 0.5
M3	< LOQ	0.6± 0,4	1,4 ± 0,6	< LOQ
M4	< LOQ	0,7± 0,4	1,6 ± 0,6	< LOQ
M5	< LOQ	0,7± 0,4	1,1 ± 0,6	< LOQ
M6	0.7 ± 0.1	< LOQ	$2,2 \pm 0,6$	< LOQ
M7	< LOQ	< LOQ	5,4 ± 0,6	< LOQ
M8	< LOQ	< LOQ	1,9 ± 0,6	< LOQ

M1:muestra 1; M2: muestra 2; M3: muestra 3; M4: muestra 4; M5: muestra 5; M6: muestra 6; M7: muestra 7; M8: muestra 8; LOQ: límite de cuantificación.

5.- Conclusiones

De los resultados obtenidos en este Trabajo de Fin de Grado podemos establecer las siguientes conclusiones:

- Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de las diferentes metodologías utilizadas para la determinación de ftalatos en alimentos infantiles, encontrándose que las técnicas cromatográficas y, en concreto, la cromatográfia de gases acoplada a un espectrómetro de masas (GC-MS/MS) una de las opciones más idóneas para la separación y determinación de estos compuestos químicos.
- Se ha seleccionado un grupo de 14 PAEs (DMP, DEP, DPP, DBP, DMEP, DIPP, DEEP, DNPP, BBP, DBEP, DCHP, DNOP, DINP, DIDP) y un adipato (DEHA), teniendo en cuenta su posible presencia en productos alimenticios infantiles y se ha validado de forma parcial dicha metodología. Obteniéndose buenos valores de recuperación (80-120%) y RSD inferiores al 20 % en todos los analitos.
- Se ha aplicado correctamente el método QuEChERS para llevar a cabo la extracción y preconcentración de los analitos en las muestras de interés cumpliendo sus principios fundamentales de rapidez, facilidad, coste, eficacia, robustez y seguridad.
- Se ha seleccionado un grupo de 8 muestras de purés multifrutas obtenidas en distintos supermercados de la isla de Tenerife para su posterior análisis.
- Se ha realizado un análisis de los resultados obtenidos, observando la presencia de varios de los ftalatos seleccionados (DMP, BBP, DEHA y DINP) en la variedad de muestras. DEHA y DINP fueron los PAEs con mayor presencia, y BBP y DMP los encontrados en menor número de muestras.

6.- Bibliografía

Α

- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutricion. (27 de 12 de 2019).

 Reevaluación de 5 ftalatos autorizados para utilizarse en la fabricación de materiales y artículos de plástico. Obtenido de https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/fta latos.htm
- Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria. (15 de Mayo-Junio de 2019). Ftalatos en materiales en contacto con Alimentos. Obtenido de https://acsa.gencat.cat/es/actualitat/butlletins/acsa-brief/ftalats-en-materials-en-contacte-amb-aliments/
- Anastassiades, M., Lehotay, S. J., Stajnbaher, D., & Schenck, F. J. (2003). Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and "dispersive solid-phase extraction" for the determination of pesticide residues in produce. *Journal of AOAC International*, 86(2):412-31.

В

Bekö, G., Weschler, C. J., Langer, S., Callesen, M., Toftum, J., & Clausen, G. (2013). Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers. *PloS one*, 8(4): e62442.

D

DUOE. (10 de 2011). Reglamento (UE) n ° 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos Texto pertinente a efectos del EEE. Obtenido de https://www.boe.es/doue/2011/012/L00001-00089.pdf

Н

Högberg, J., Hanberg, A., Marika, B., Stafffamn, S., Mikael, R., Antonia, C., . . . Helen, H. (2008). Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ Health Perspect*, 116(3): 334–339.

- Lü, H., Mo, C.-H., Zhao, H.-M., Xiang, L., Katsoyiannis, A., Li, Y.-W., . . . Wong, M.-H. (2018). Soil contamination and sources of phthalates and its health risk in China: A review, Environmental Research. *Environmental Research*, 164: 417-429.
- Luo, H., Liu, C., He, D., Sun, J., Li, J., & Pan, X. (25 de Nov de 2022). Effects of aging on environmental behavior of plastic additives: Migration, leaching, and ecotoxicity. *Environ Health Perspect.*, 849:157951.

M

Main, K. M., Mortensen, G. K., Kaleva, M. M., Boisen, K. A., Damgaard, I. N., Chellakooty, M., . . . Topp, J. (2005). Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age. *Environ Health Perspect*, 114(2):270-6.

R

Rodríguez Socas, B., González Sálamo, J., Herrera Herrera, A. V., Santana Mayor, Á., & Hernández Borges, J. (2018). Determination of phthalic acid esters in different baby food samples. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410(22):5617-5628.

S

Serrano, E, S., Braun, J., Trasande, L., Dills, R., & Sathyanarayana, S. (2014). Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health*, 13(1):43.

Т

Tsumura, Y., Ishimitsu, S., Kaihara, A., Yoshii, K., & Tonogai, Y. (2002). Phthalates, Adipates, Citrate and Some of the Other Plasticizers Detected in Japanese Retail Foods: a Survey. *Journal of Health Science*, 48 (6):409-502.

W

Wang, Y., Zhu, H., & Kannan, K. (2019). A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*, 7(2):21.

7. Glosario

ACN Acetonitrilo BBP Butilbenzil ftalato DBEP bis-2-n-butoxietilftalato **DBP** Dibutilftalato DCHP Diciclohexilftalato DEEP ftalato de bis-2-etoxietilo DEHA Adipato de bis (2-etilhexilo) DEHP Di(2-etilhexil) ftalato **DEP Dietilftalato** DIBP Diisobutil ftalato DIDP Diidodecil ftalato **DINP** Diisononil ftalato DIPP ftalato de bis-isopentilo **DMP** Dimetilftalato DNBP Di (n-butil) ftalato DNOP Di (n-octil) ftalato DNPP Di-n-pentilftalato DPP Di-n-propilftalato LOQ Límite de cuantificación PP Polipropileno **RSD Relative Standard Deviation** PSA Etilendiamina-N-propilo QuEChERS Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe

TDI Dosis de ingesta tolerable