ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Natalia
Aldegunde Louzao

Tesis doctoral

Determinación de ftalatos en productos procedentes de las industrias de la moda y belleza: textiles y cosméticos

Lugo, 2025

Programa de doctorado en Ciencia y Tecnología Química

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

DETERMINACIÓN DE FTALATOS EN PRODUCTOS PROCEDENTES DE LAS INDUSTRIAS DE LA MODA Y BELLEZA: TEXTILES Y COSMÉTICOS

Autora

Natalia Aldegunde Louzao

Directores: Carlos Herrero Latorre y Manuel Lolo Aira

Tutor: Carlos Herrero Latorre

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA

LUGO

2025

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Como es de bien nacido ser agradecido, empezar con estas líneas al final de esta gran carrera de fondo es más que necesario. Es justo y muy merecido.

Debo comenzar por **Manuel Lolo**, porque si no existe una buena propuesta e idea, un nuevo proyecto nunca tendría lugar. Hace ya unos cuantos años, en plena jornada laboral, trabajando como analista de turno en aquella primera y pequeña empresa que me dio una importante oportunidad laboral tras mis prácticas, comenzó mi aventura entre la química analítica y las técnicas de análisis cromatográficas. Mi jefe y CEO de **AMSLab**, no sólo me propuso una línea de investigación tan interesante como los ftalatos, sino que también puso a mi disposición robustos equipos, apoyo didáctico, información de calidad y el contacto con quien sería mi tutor en la universidad. ¿Por qué no? Con iniciativa, recursos y ganas de aprender, se pueden alcanzar importantes logros.

A partir de ahí, conocí a mi tutor y director de tesis, **Carlos Herrero**. Y más que un tutor, fue un amigo, un compañero, un apoyo constante, consejero, psicólogo de emergencia, y, sobre todo, una persona positiva, perseverante y trabajadora. No hace falta decir que, sin él en mi equipo, este partido ni se habría jugado, ni mucho menos ganado.

Continuando en la línea de lo profesional, me gustaría también darle las gracias a mi mentor **Rafa Pérez**, a mi excepcional compañera de investigación **Ana Carreira**, a mis responsables **Pablo Pérez** y **Lucía Menéndez**, y, a todos esos compañeros que pusieron un granito de arena en este trabajo. Y, si algo que se empieza no se mantiene o no se permite finalizar, tampoco tendría un bonito final. Por tanto, muchas gracias a **Bureau Veritas** por facilitarme el cerrar este ciclo, apoyarme en mi camino y mantenerme profesionalmente inmersa dentro del maravilloso mundo de la I+D.

Y aunque no es suficiente para comenzar un trabajo de investigación, la parte personal es muy necesaria. Muchísimas gracias a toda mi familia por estar siempre ahí, por apoyarme, por soportarme, por mantenerme en pie y no fallar jamás. A mi **papá** y **mamá** (**Julio y M.ª Carmen**) por crearme, criarme, educarme y hacer de mí (en gran parte) la persona que soy hoy. A mi **hermana Sheila** por ser incondicional y absolutamente necesaria en todos los aspectos de mi vida. A mis **abuelas**: **Pepita**, por ser, estar y seguir siendo mi raíz, y, especialmente a mi abuelita **Carmen**, que espero que siempre me acompañe desde allá arriba con el cante y la alegría que la caracterizaba. A mis tíos, primos y a mi pequeña ahijada **Dafne**, por ser esa lucecita que ilumina incluso los futuros más inciertos. Y por supuesto, a mi **pareja José M.** (y a su mami **Mónica**): muchas gracias por tu apoyo, tu cariño, tu sonrisa, y, por haber creado para mí el mejor puesto de estudio con vistas al mar que jamás habría podido soñar.

A mis grandes e importantes amigos y compañeros de camino, en especial a **Marito** y **Martita**, por escucharme, apoyarme, aconsejarme y aguantarme, en este y en todos los demás momentos de mi vida.

GRACIAS a todos los que habéis participado en hacer posible que pueda cumplir otro de mis objetivos. Este puede ser el punto final de un proyecto…, pero la batalla del crecimiento y el aprendizaje, personal y profesional, continúa. Como decía siempre mi abuela Pepita:

"Morrendo e aprendendo"

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

Índice 5
Listado de Figuras 9
Listado de Tablas 11
Abreviaturas y Acrónimos 13
Resumen 21
Resumo 23
Abstract 25
1 **Introducción** 27
1.1 Los ftalatos. Generalidades 27
1.1.1 Síntesis de los ftalatos 28
1.1.2 Clasificación de los ftalatos 30
1.1.3 Aplicación de los ftalatos como plastificantes 32
1.1.4 Usos de los ftalatos 34
1.1.5 Efectos de la exposición a los ftalatos en la salud humana y el medioambiente 34
1.1.5.1 Rutas de exposición a los ftalatos en humanos 34
1.1.5.2 Efectos de la exposición a los ftalatos en humanos 35
1.1.5.3 Efectos de los ftalatos sobre el medioambiente 37
1.2 Ftalatos en las industrias de la moda y belleza 38
1.2.1 Ftalatos en productos textiles 39
1.2.1.1 Aplicaciones de los ftalatos en productos textiles 39
1.2.1.2 Legislación sobre los ftalatos en productos textiles 39
1.2.1.3 Metodologías analíticas para la determinación de ftalatos en productos textiles 45
1.2.1.4 Contenido de ftalatos en productos textiles 53
1.2.1.5 Evaluación de los riesgos de exposición a ftalatos en productos textiles 63
1.2.1.6 Consideraciones finales acerca de los ftalatos en productos textiles 69
1.2.2 Ftalatos en productos cosméticos 73
1.2.2.1 Aplicaciones de los ftalatos en productos cosméticos 73
1.2.2.2 Legislación sobre los ftalatos en productos cosméticos 74
1.2.2.3 Metodologías analíticas para la determinación de ftalatos en productos cosméticos 75
1.2.2.4 Contenido de ftalatos en productos cosméticos 80

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.2.2.5 Evaluación de los riesgos de exposición a los ftalatos en productos cosméticos....82
1.2.2.6 Consideraciones finales acerca de los ftalatos en productos cosméticos....94
1.3 Generalidades de las técnicas analíticas para la determinación de ftalatos 95
1.3.1 Técnicas cromatográficas.... 96
1.3.2 Espectrometría de masas.... 98
1.3.2.1 Fuentes de ionización....99
1.3.2.2 Analizadores de masas....101
1.3.2.3 Detectores 102
1.3.3 Acoplamiento de cromatografía y espectrometría de masas: modos de trabajo... 104
1.3.3.1 Espectrometría de masas en tándem (MS/MS o MS²)....105
1.3.4 Nuevas aplicaciones en el análisis de ftalatos: detección rápida 107
1.3.4.1 Fragmentación de los ésteres de ftalato 107
1.3.4.2 Modo de selección de ion precursor en LC-MS/MS para la determinación de ftalatos....108
1.3.5 Consideraciones finales acerca de las técnicas analíticas empleadas para la determinación de ftalatos.... 109
2 **Hipótesis y Objetivos**.... 111
3 **Metodología General**.... 115
3.1 Productos textiles.... 115
3.1.1 Recolección y preparación de muestras.... 116
3.1.2 Reactivos y aparatos.... 118
3.1.3 Procedimiento analítico.... 119
3.1.4 Controles de calidad.... 120
3.1.5 Análisis de datos 123
3.1.6 Detección rápida de ftalatos mediante LC-MS/MS 123
3.1.6.1 Recolección y preparación de muestras....124
3.1.6.2 Reactivos y aparatos....124
3.1.6.3 Procedimiento analítico 125
3.1.6.4 Controles de calidad....126
3.2 Productos cosméticos.... 128
3.2.1 Productos cosméticos que aportan aroma corporal.... 128
3.2.1.1 Recolección y preparación de muestras....128
3.2.1.2 Reactivos y aparatos....129
3.2.1.3 Procedimiento analítico 130
3.2.1.4 Controles de calidad....130

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.2.1.5 Análisis de datos 134
3.2.2 Otros productos cosméticos 134
3.2.2.1 Recolección y preparación de muestras 134
3.2.2.2 Reactivos y aparatos 135
3.2.2.3 Procedimiento analítico 135
3.2.2.4 Controles de calidad 137
3.2.2.5 Análisis de datos 138
4 **Resultados:Trabajos Publicados** 139
4.1 Productos textiles 139
PUBLICACIÓN I 141
PUBLICACIÓN II 167
4.2 Productos cosméticos 191
PUBLICACIÓN III 193
5 **Resultados:Trabajos de Investigación Complementarios** 215
5.1 Productos textiles 215
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN COMPLEMENTARIO I 217
5.2 Productos cosméticos 225
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN COMPLEMENTARIO II 227
6 **Discusión General** 235
6.1 Productos textiles 238
6.2 Productos cosméticos 246
7 **Conclusiones** 251
8 **Referencias** 257
9 **Anexo** 275
9.1 Listado de publicaciones, trabajos de investigación complementarios, contribución y permisos 275

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Estructura general de los ftalatos 28
Figura 2. Reacción de síntesis de ftalatos 29
Figura 3. Ejemplos de ftalatos de baja y alta masa molecular 32
Figura 4. Plastificación de PVC por DEHP 33
Figura 5. Esquema básico de funcionamiento de un GC 97
Figura 6. Esquema básico de funcionamiento de un LC 97
Figura 7. Esquema básico de funcionamiento de un espectrómetro de masas 98
Figura 8. A) Cámara de analizador frontal en un sistema de la serie 7000 de Agilent B) Fuente de iones EI XTR de Agilent 7000 99
Figura 9. A) Fuente de iones Turbo V de SCIEX. B) Sonda *TurboIonSpray* 100
Figura 10. Funcionamiento del analizador de masas de cuadrupolo simple 101
Figura 11. Configuración de un analizador de masas triple cuadrupolo 102
Figura 12. Representación gráfica de dos modos de trabajo de espectrometría de masas en simple cuadrupolo 105
Figura 13. Representación gráfica de cuatro modos de trabajo de espectrometría de masas en tándem 106
Figura 14. Vías de fragmentación espectral de masas de ésteres de ftalato de alquilo 108
Figura 15. Fragmentación de DMP en GC-MS 108
Figura 16. Ejemplos representativos de las muestras de productos textiles empleadas en este estudio. 116
Figura 17. Baño ultrasonidos empleado para la extracción de ftalatos 118
Figura 18. Cromatograma de una mezcla estándar de seis ftalatos con patrones internos 120
Figura 19. Rectas de calibrado de los seis ftalatos analizados en productos textiles 122
Figura 20. Fotografías de los equipos de espectrometría de masas empleados durante la investigación 125
Figura 21. Modo de trabajo ion precursor usando LC-MS/MS 126
Figura 22. Ejemplos representativos de las muestras de productos cosméticos que aportan aroma corporal empleadas en este estudio 129
Figura 23. Rectas de calibrado de los nueve ftalatos analizados en productos cosméticos 132
Figura 24. Ejemplos representativos de las muestras de otros productos cosméticos empleadas en este estudio 134
Figura 25. Procedimiento de extracción en muestras de cosmética 136
Figura 26. Diagrama de flujo del trabajo de investigación realizado en la presente tesis 236
Figura 27. Número de muestras que contienen uno o más ftalatos en cada categoría 242

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 28. Cromatogramas de dos conjuntos de patrones de PAEs (0,5 $\mu g \cdot mL^{-1}$) 245
Figura 29. Cromatograma de una muestra textil positiva en ftalatos 246

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Listado y características de los ftalatos más comunes 31
Tabla 2. Resumen de la normativa relativa a los PAEs en diferentes países del mundo 41
Tabla 3. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos textiles 48
Tabla 4. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos textiles en diferentes trabajos publicados 56
Tabla 5. Exposición a ftalatos y evaluación de riesgos para la salud en productos textiles 67
Tabla 6. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos cosméticos 76
Tabla 7. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos cosméticos en diferentes trabajos publicados 83
Tabla 8. Exposición a ftalatos y evaluación de riesgos para la salud en productos cosméticos 92
Tabla 9. Descripción de las categorías de muestras de productos textiles en este estudio 117
Tabla 10. Tiempos de retención y transiciones de cuantificación y confirmación para diferentes ftalatos y patrones internos según el método empleado 120
Tabla 11. Datos analíticos de validación del método de determinación de ftalatos en productos textiles por GC-MS/MS 123
Tabla 12. Condiciones de LC-MS/MS optimizadas para método de detección rápida 127
Tabla 13. Descripción de las categorías de muestras de productos cosméticos que aportan aroma corporal en este estudio 129
Tabla 14. Condiciones experimentales de GC-MS/MS para análisis de cosmética 131
Tabla 15. Datos analíticos de validación del método de determinación de ftalatos en perfumes por GC-MS/MS 133
Tabla 16. Descripción de las categorías de muestras de otros productos cosméticos en este estudio 135
Tabla 17. Datos analíticos de validación del método de determinación de ftalatos en otros productos cosméticos por GC-MS/MS 137
Tabla 18. Resumen del contenido de PAEs en las muestras de productos textiles analizadas según la categoría 241
Tabla 19. Resumen del contenido de PAEs en las muestras de productos cosméticos que aportan aroma corporal analizadas según la categoría 248
Tabla 20. Resumen del contenido de PAEs en las muestras de otros cosméticos analizadas según la categoría 249

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Abreviatura Acrónimo	Español	Inglés
		A
AED	Exposición agregada diaria	*Aggregated exposure dose*
APCI	Ionización química a presión atmosférica	*Atmospheric pressure chemical ionization*
API	Ionización a presión atmosférica	*Atmospheric pressure ionization*
ASE	Extracción acelerada con solventes	*Accelerated solvent extraction*
ATBC	Tributilcitrato de acetilo	*Acetyl tributyl citrate*
		B
BB	Benzoato de bencilo	*Benzyl benzoate*
BBP	Ftalato de butilbencilo	*Butyl benzyl phthalate*
BBP-d_4	Ftalato de butilbencilo deuterado	*Deuterated butyl benzyl phthalate*
BCP	Ftalato de butilciclohexilo	*Butyl cyclohexyl phthalate*
BDP	Ftalato de butildecilo	*Butyl decyl phthalate*
BMPP	Ftalato de bis(4-metil-2-pentil)	*Bis(4-methyl-2-pentyl) phthalate*
BOP	Ftalato de butiloctilo	*Butyl octyl phthalate*
BW	Peso corporal	*Body weight*
		C
CAD	Disociación activada por colisión	*Collision activated dissociation*
cd	Corriente continua o directa	*Direct current*
CE	Energía de colisión	*Collision energy*
CI	Ionización química	*Chemical ionization*
CLP	Clasificación, etiquetado y envasado	*Classification, labelling and packaging*
CMR	Carcinógeno, mutágeno y reprotóxico	*Carcinogen, mutagen and reprotoxic*
CPSC	Comisión de Seguridad de Productos de Consumo	*Consumer Product Safety Commission*
CPSIA	Ley de Mejora de la Seguridad de los Productos de Consumo	*Consumer Product Safety Improvement Act*
CR	Riesgo carcinogénico	*Carcinogenic risk*
CUR	Gas de cortina	*Curtain gas*
CXP	Potencial de salida de la celda de colisión	*Collision cell exit potential*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abreviatura Acrónimo	Español	Inglés
		D
DA	Absorción dérmica	*Dermal absorption*
DAD	Detector de matriz de diodos	*Diode array detector*
DAP	Ftalato de dialilo	*Diallyl phthalate*
DBEP	Ftalato de dibutoxietilo	*Dibutoxy ethyl phthalate*
DBP, DNBP	Ftalato de di-butilo	*Di-butyl phthalate*
DCP, DCHP	Ftalato de diciclohexilo	*Dicyclohexyl phthalate*
DCR	Riesgo de cáncer dérmico	*Dermic carcinogenic risk*
DDCP	Didecil ciclohexano-1,2-fosfato	*Didecyl cyclohexane-1,2-phosphate*
DE	Exposición diaria	*Daily exposure*
DEEP	Dietil exil fosfato	*Diethyl exyl phosphate*
DEHA	Di(2-etilhexil) adipato	*Di (2-ethylhexyl) adipate*
DEHP	Ftalato de di(2-etilhexilo)	*Di(2-ethylhexyl) phthalate*
DEHP-d_4	Ftalato de di(2-etilhexilo) deuterado	*Deuterated di(2-ethylhexyl) phthalate*
DEHT	Tereftalato de bis(2-etilhexilo)	*Di(2-ethylhexyl) terephthalate*
DEP	Ftalato de dietilo	*Diethyl phthalate*
DHXP	Ftalato de dihexilo	*Dihexyl phthalate*
DIBP	Ftalato de diisobutilo	*Diisobutyl phthalate*
DIDP	Ftalato de diisodecilo	*Diisodecyl phthalate*
DIHP	Ftalato de diisoheptilo	*Diisoheptyl phthalate*
DIHpP	Ftalato de diisoheptilo	*Diisoheptyl phthalate*
DIHxP	Ftalato de diisohexilo	*Diisohexyl phthalate*
DINCH	Di(isononil) ciclohexano-1,2-dicarboxilato	*Di (isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate*
DINP	Ftalato de diisononilo	*Diisononyl phthalate*
DIOP	Ftalato de diisooctilo	*Diisooctyl phthalate*
DIPP	Ftalato de di-isopentilo	*Di-iso-pentyl phthalate*
DITP	Ftalato de diisotridecilo	*Diisotridecyl phthalate*
DIUP	Ftalato de diisoundecilo	*Diisoundecyl phthalate*
DLLME	Microextracción líquido-líquido dispersiva	*Dispersive liquid-liquid microextraction*
DMEP	Ftalato de di-2-metoxietilo	*Di-2-methoxyethyl phthalate*
DMP	Ftalato de dimetilo	*Dimethyl phthalate*
DMPP	Dimetil ftalato fosfato	*Dimethyl phthalate phosphate*
DNHP, DHP	Ftalato de di-n-hexilo	*Di-n-hexyl phthalate*
DNOP	Ftalato de di-n-octilo	*Di-n-octyl phthalate*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abreviatura Acrónimo	Español	Inglés
DNOP-d_4	Ftalato de di-n-octilo deuterado	*Deuterated di-n-octyl phthalate*
DNP	Ftalato de dinonilo	*Dinonyl phthalate*
DNPP, DPP	Ftalato de di-n-pentilo	*Di-n-pentyl phthalate*
DOIP	Dioctil isoftalato	*Dioctyl isophthalate*
DP	Potencial de desagrupación	*Declustering potential*
DPEP	Dipropil ester fosfato	*Dipropyl ester phosphate*
DPHP	Ftalato de di(2-propilheptilo)	*Di(2-propylheptyl) phthalate*
DPRP, DPP	Ftalato de di-n-propilo	*Di-n-propyl phthalate*
DSPE	Extracción en fase sólida dispersiva	*Dispersive solid-phase extraction*
DTDP	Ftalato de ditridecilo	*Ditridecyl phthalate*
DUP	Ftalato de diundecilo	*Diundecyl phthalate*
		E
ECD	Detector de captura de electrones	*Electron capture detector*
EDI	Absorción diaria estimada	*Estimated daily intake*
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria	*European Food Safety Authority*
EI	Impacto electrónico	*Electronic impact*
ELSD	Detector de dispersión de luz evaporativa	*Evaporative light-scattering detector*
ENAC	Entidad Nacional de Acreditación	----
EP	Potencial de entrada	*Entrance potential*
EPI	Escaneo mejorado de iones producto	*Enhanced product ion scan*
ESI	Ionización por *electrospray*	*Electrospray ionization*
		F
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos	*Food and Drug Administration*
FID	Detector de ionización de llama	*Flame ionization detector*
FTIR	Infrarrojos por transformada de Fourier	*Fourier transform infra-red*
		G
GC	Cromatografía de gases	*Gas chromatography*
GC-MS	Cromatografía de gases-espectrometría de masas	*Gas chromatography–mass spectrometry*
GC-MS/MS	Cromatografía de gases - espectrometría de masas en tándem	*Gas chromatography-tandem mass spectrometry*
GS1	Gas 1 de la fuente de iones	*Ion source gas 1*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abreviatura Acrónimo	Español	Inglés
GS2	Gas 2 de la fuente de iones	*Ion source gas 2*
		H
HEHP	Hexaetil hexahidroftalato	*Hexaethyl hexahydrophthalate*
HI	Índice de peligrosidad	*Hazard index*
HLB	Balance hidrofílico-lipofílico	*Hydrophilic-lipophilic balance*
HMM-PAE	Ftalato de alto peso molecular	*High molecular mass – phthalate*
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia	*High performance liquid chromatography*
HPLC-MS	Cromatografía líquida de alta eficacia-espectrometría de masas	*High-performance liquid chromatography-mass spectrometry*
HPLC-MS/MS	Cromatografía líquida de alta eficacia-espectrometría de masas en tándem	*High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry*
HQ	Cociente de peligro individual	*Hazard quotient*
		I
IS	Voltaje de la fuente de iones	*Ionspray voltage*
		K
Kow	Coeficiente de partición n-octanol/agua	*n-octanol-water partition coefficient*
		L
LC	Cromatografía líquida	*Liquid chromatography*
LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas	*Liquid chromatography–mass spectrometry*
LC-MS/MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem	*Liquid chromatography-tandem mass spectrometry*
LIMS	Sistema de gestión de información de laboratorio	*Laboratory information management system*
LLE	Extracción líquido-líquido	*Liquid-liquid extraction*
LLME	Microextracción líquido-líquido	*Liquid-liquid microextraction*
LMM-PAE	Ftalato de bajo peso molecular	*Low molecular mass – phthalate*
LOD	Límite de detección	*Limit of detection*
LOQ	Límite de cuantificación	*Limit of quantification*
		M
m/z	Relación masa/carga	*Mass/charge ratio*
MALDI	Desorción/ionización por láser asistida por matriz	*Matrix-assisted laser desorption/ionization*
MEHP	Mono-2-etilhexil ftalato	*Mono-(2-ethylhexyl) phthalate*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abreviatura Acrónimo	Español	Inglés
MEKC	Cromatografía electrocinética micelar	*Micellar electrokinetic chromatography*
M-HAzo	o-hidroxiazobenceno magnético	*Magnetic o-hydroxyazobenzene*
MIPs	Polímeros impresos molecularmente	*Molecularly imprinted polymers*
MMP	Mono-metil ftalato	*Mono-methyl phthalate*
MOS	Margen de seguridad	*Margin of safety*
MRM	Monitorización de reacciones múltiples	*Multiple reaction monitoring*
MS	Espectrometría de masas	*Mass spectrometry*
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem	*Tandem mass spectrometry*
MSD	Detector selectivo de masa	*Mass selective detector*
MSPD	Dispersión de la matriz en fase sólida	*Matrix solid-phase dispersion*
MSPE	Extracción en fase sólida magnética	*Magnetic solid-phase extraction*
MTBE	Éter metil terbutílico	*Methyl tert-butyl ether*
MWAE	Extracción asistida por microondas	*Microwave assisted extraction*
		N
n.d.	No detectado	*Not detected*
NOAEL	Nivel sin efectos adversos observados	*Non-observable adverse effects level*
		O
ODP	Ftalato de n-octilo n-decilo	*N-octyl n-decyl phthalate*
ODS ó C_{18}	Octadecilsilano	*Octadecylsilane*
		P
PA	Anhídrido ftálico	*Phthalic anhydride*
PAE	Éster de ftalato	*Phthalate acid ester*
PAEs	Ésteres de ftalato	*Phthalate acid esters*
PCP	Productos de cuidado personal	*Personal care products*
PDMS/DVB	Polidimetil-siloxano-divinilbenceno	*Polydimethyl-siloxane-divinylbenzene*
PES	Polietersulfona	*Polyethersulfone*
PET	Tereftalato de polietileno	*Polyethylene terephthalate*
Pex	Patrón extraído/ blanco dopado	*Spiked blank*
PI	Patrón interno	*Internal standard*
PIPP	Ftalato de n-pentilo isopentilo	*N-pentyl iso-pentyl phthalate*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abreviatura Acrónimo	Español	Inglés
ppb	Partes por billón	*Parts per billion*
ppm	Partes por millón	*Parts per million*
Pre	Precursor	*Precursor*
PTFE	Politetrafluoroetileno	*Polytetrafluoroethylene*
PTV	Temperatura de vaporización programada	*Programmed temperature vaporization*
PVC	Cloruro de polivinilo	*Polyvinyl chloride*
		Q
Quad/Q	Cuadrupolo	*Quadrupole*
QqQ	Triple cuadrupolo	*Triple quadrupole*
QTOF	Cuadrupolo de tiempo de vuelo	*Quadrupole Time-of-Flight*
		R
REACH	Reglamento de registro, evaluación, autorización y restricción de sustancias y mezclas químicas	*Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals*
rf	Radiofrecuencia	*Radiofrequency*
RfD	Dosis de referencia	*Reference dose*
RSD	Desviación típica relativa	*Relative standard deviation*
		S
S/N	Relación Señal/Ruido	*Signal-to-noise ratio*
SBSE	Extracción por adsorción con barra agitadora	*Stir bar sorptive extraction*
SDC	Desoxicolato de sodio	*Sodium deoxycholate*
SED	Dosis de exposición sistémica	*Systemic exposure dose*
SIM	Monitoreo selectivo de iones	*Selected ion monitoring*
SPE	Extracción en fase sólida	*Solid-phase extraction*
SPME	Microextracción en fase sólida	*Solid-phase microextraction*
		T
TBP	Fosfato de tributilo	*Tributyl phosphate*
TCD	Detector de conductividad térmica	*Thermal conductivity detector*
TD	Desorción térmica	*Thermal desorption*
TDI	Ingesta diaria tolerable	*Tolerable daily intake*
TEM	Temperatura de la fuente de iones	*Ion source temperature*
T_g	Temperatura de transición vítrea	*Glass transition temperature*
THF	Tetrahidrofurano	*Tetrahydrofuran*
TOF	Tiempo de vuelo	*Time-of-flight*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abreviatura Acrónimo	Español	Inglés
		U
UAE	Extracción asistida por ultrasonidos	*Ultrasonic-assisted extraction*
UHPLC	Cromatografía líquida de ultra-alta eficacia	*Ultra-high performance liquid chromatography*
US-CPSC	Comisión de Seguridad de Productos de Consumo de los Estados Unidos	*United States Consumer Product Safety Commission*
USE	Extracción ultrasónica	*Ultrasonic extraction*
US-EPA	Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos	*United States Environmental Protection Agency*
UV	Ultravioleta	*Ultraviolet*
UV-Vis	Ultravioleta-visible	*Ultraviolet–visible*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

El control de los ésteres de ftalato, llamados de forma abreviada ftalatos, constituye un reto importante en las industrias de la moda y belleza, en las que son ampliamente utilizados, tanto en productos textiles como cosméticos. Estos compuestos se emplean como plastificantes para mejorar la flexibilidad, durabilidad y textura de los materiales plásticos y derivados, pero su presencia en productos de consumo ha generado preocupación debido a sus posibles efectos adversos para la salud. En textiles, los ftalatos están presentes como plastificantes en materiales empleados por la industria para conseguir elasticidad y resistencia en las prendas y telas, mientras que, en cosméticos, su adición a ciertas formulaciones permite retener las fragancias y aromas de manera eficiente y mejorar propiedades sensoriales. Estudios recientes han detectado concentraciones significativas de estos compuestos tanto en telas, ropas y diversos productos textiles, como en cosméticos, tales como cremas, maquillajes y esmaltes de uñas, evidenciando, en ambos casos, un riesgo potencial para los consumidores. Además, la regulación y los procedimientos de monitorización de los niveles de ftalatos en dichos productos varían entre países, subrayando la necesidad de estándares más estrictos en este sector para proteger la salud pública. Ante esta situación, es evidente la necesidad de investigar y controlar la exposición a ftalatos y sus impactos para la salud por el uso de textiles y cosméticos, así como las estrategias para mejorar su determinación y, en su caso, minimizar su empleo para alcanzar una moda más segura y sostenible.

En la presente Tesis Doctoral se ha investigado la presencia de ftalatos en productos textiles y cosméticos. Para ello, se realizó un estudio bibliográfico previo sobre el uso de estos compuestos como plastificantes en las industrias de la moda y belleza, la exposición a dichos compuestos y las rutas más importantes, así como los potenciales efectos adversos para la salud, la legislación vigente para su control en los diferentes países y las metodologías analíticas habitualmente empleadas para su determinación. Adicionalmente, se revisaron críticamente estudios previos en los que se determinaron ftalatos en textiles y cosméticos, y, los procedimientos para la evaluación de riesgo químico producido. También, se han identificado y determinado los ftalatos presentes en conjuntos de muestras representativas de estos productos con el objetivo de determinar su prevalencia en el mercado actual.

En lo que se refiere a textiles, se han ensayado mediante cromatografía de gases con detección de espectrometría de masas 4729 muestras de productos textiles y derivados, de diversas procedencias geográficas y a lo largo de un período de siete años (2014–2020). Seis ftalatos regulados fueron analizados según el procedimiento estándar descrito por la *Consumer Product Safety Commission* de los Estados Unidos. Los resultados revelaron un alto nivel de cumplimiento con la legislación de la Unión Europea (97,3%). En el grupo de muestras no conformes (con contenido total de ftalatos mayor de 0,1% en peso), los resultados positivos se debieron a la presencia de dos o más ftalatos en casi el 60% de los casos. Los ésteres de ftalato detectados con mayor frecuencia fueron el ftalato de di(2-etilhexilo), seguido del ftalato de diisononilo y el ftalato de di-butilo. El grupo de muestras conformes (con contenido total de ftalatos menor de 0,1% en peso) presentaron un carácter monoftalato, es decir, la mayoría de las muestras (en torno al 90%) contenían solo un ftalato. Además, se detectó una tendencia

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

creciente a la disminución de los niveles de ftalato de di(2-etilhexilo) y a un aumento de las concentraciones de ftalato de diisononilo y ftalato de diisodecilo a lo largo del estudio, pudiendo ser debido a la sustitución del primero por los segundos en su uso como plastificante. No se observaron diferencias significativas entre países en cuanto a la frecuencia o concentración de ftalatos en las muestras textiles.

En lo tocante a los cosméticos, primeramente, se llevó a cabo un estudio durante un periodo de cinco años (2016–2020) en productos cosméticos que aportan aroma corporal, con la finalidad de determinar los niveles de los ésteres de ftalato utilizados en colonias y productos relacionados para mantener la fragancia y mejorar su estabilidad. Se analizaron un total de nueve ftalatos en 1147 muestras de cuatro categorías (agua de colonia, agua de *toilette*, fragancia y perfume) mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los resultados revelaron la ausencia de ftalatos en concentraciones superiores al límite umbral (1 $\mu g \cdot g^{-1}$) en el 95% de las muestras analizadas. Sin embargo, se detectaron diferentes niveles de ftalatos en 57 muestras, principalmente ftalato de di(2-etilhexilo) y el ftalato de dibutilo. Se concluyó que las muestras presentaron perfiles de ftalatos distintos según el tipo de colonia, con variaciones significativas entre las cuatro categorías analizadas.

Se realizó también un tercer estudio sobre otros productos cosméticos, en este caso, aquellos que modifican directamente la apariencia o el estado de la piel, uñas o cabello, en el que se evaluaron la presencia y concentraciones de ftalatos mediante el análisis de un conjunto completo de 1110 muestras procedentes de Francia y España durante un período de cinco años (2016–2020). Se determinaron las concentraciones de nueve ésteres de ftalatos diferentes mediante cromatografía de gases con espectrometría de masas. Los resultados indicaron que un porcentaje, menor, pero relevante de las muestras (4,86%) presentaron concentraciones superiores al límite establecido (1 $\mu g \cdot g^{-1}$) para, al menos, un ftalato. Se encontraron concentraciones variables de diferentes ftalatos en las 54 muestras positivas identificadas. El ftalato de di(2-etilhexilo) fue el analito detectado con mayor frecuencia, seguido del ftalato de di-butilo. Los hallazgos revelaron diferentes perfiles según las distintas categorías de cosméticos y los ftalatos detectados en cada una.

Por último, se desarrolló un nuevo método de barrido mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem para identificar la presencia de cualquier tipo de ftalato en muestras textiles. Mediante el uso de barridos de iones precursores (específicamente el ion precursor 149 y adicionalmente el 163, característicos de los ftalatos), el procedimiento permite realizar un *screening* eficiente de ftalatos en textiles. El método desarrollado se aplicó con éxito a diferentes muestras textiles, y, los resultados obtenidos fueron comparables a los del método oficial de cromatografía de gases. Se propuso así un procedimiento que permite la detección de ftalatos de una manera rápida y eficaz para laboratorios de control de calidad de la industria textil.

Los resultados obtenidos en los trabajos descritos anteriormente dieron lugar a tres publicaciones y dos trabajos de investigación complementarios que se recogen en los capítulos de Resultados correspondientes. Mediante este estudio, se espera generar un impacto positivo en las industrias de la moda y belleza, así como fomentar prácticas responsables que contribuyan a la aplicación de buenas prácticas de fabricación, control y uso apropiado de ftalatos y, en su caso, a la minoración de su empleo contribuyendo así a la protección de la salud humana y medioambiental.

RESUMO

O control dos ésteres de ftalato, chamados abreviadamente ftalatos, constitúe un reto importante nas industrias da moda e da beleza, nas que se empregan amplamente, tanto en produtos téxtiles como cosméticos. Estes compostos utilízanse como plastificantes para mellorar a flexibilidade, durabilidade e textura dos materiais plásticos e derivados, pero a súa presenza en produtos de consumo xerou preocupación debido aos seus posibles efectos adversos para a saúde. En téxtiles, os ftalatos están presentes como plastificantes en materiais empregados pola industria para conseguir elasticidade e resistencia nas prendas e teas, mentres que, en cosméticos, a súa adición a certas formulacións permite reter as fragrancias e aromas de maneira eficiente e mellorar propiedades sensoriais. Estudos recentes detectaron concentracións significativas destes compostos tanto en teas, roupas e diversos produtos téxtiles, como en cosméticos, tales como cremas, maquillaxes e esmaltes de uñas, evidenciando, en ambos casos, un risco potencial para os consumidores. Ademais, a regulación e os procedementos de monitorización dos niveis de ftalatos nestes produtos varían entre países, subliñando a necesidade de estándares máis estritos neste sector para protexer a saúde pública. Ante esta situación, é evidente a necesidade de investigar e controlar a exposición a ftalatos e os seus impactos para a saúde polo uso de téxtiles e cosméticos, así como as estratexias para mellorar a súa determinación e, no seu caso, minimizar o seu uso para acadar unha moda máis segura e sustentable.

Na presente Tese de Doutoramento investigouse a presenza de ftalatos en produtos téxtiles e cosméticos. Para iso, realizouse un estudo bibliográfico previo sobre o uso destes compostos como plastificantes nas industrias da moda e da beleza, a exposición a ditos compostos e as rutas máis importantes, así como os potenciais efectos adversos para a saúde, a lexislación vixente para o seu control nos diferentes países, e as metodoloxías analíticas habitualmente empregadas para a súa determinación. Adicionalmente, revisáronse criticamente os estudos previos nos que se determinaron ftalatos en téxtiles e cosméticos, e, os procedementos para a avaliación do risco químico producido. Tamén se identificaron e determinaron os ftalatos presentes en conxuntos de mostras representativas destes produtos co obxectivo de determinar a súa prevalencia no mercado actual.

En canto aos téxtiles, analizáronse mediante cromatografía de gases con detección por espectrometría de masas 4729 mostras de produtos téxtiles e derivados, de diversas procedencias xeográficas e ao longo dun período de sete anos (2014–2020). Seis ftalatos regulados foron analizados segundo o procedemento estándar descrito pola *Consumer Product Safety Commission* dos Estados Unidos. Os resultados revelaron un alto nivel de cumprimento coa lexislación da Unión Europea (97,3%). No grupo de mostras non conformes (con contido total de ftalatos superior ao 0,1% en peso), os resultados positivos deberonse á presenza de dous ou máis ftalatos en case o 60% dos casos. Os ésteres de ftalato detectados con maior frecuencia foron o ftalato de di(2-etilhexilo), seguido do ftalato de di-iso-nonilo e o ftalato de di-butilo. No grupo de mostras conformes (con contido total de ftalatos inferior ao 0,1% en peso), presentaban un carácter monoftalato, e dicir, a maioría das mostras (en torno ao 90%) contiñan só un ftalato. Ademais, detectouse unha tendencia crecente á diminución dos niveis de ftalato

de di(2-etilhexilo) e a un aumento das concentracións de ftalato de diisononilo e ftalato de diisodecilo ao longo do estudo, podendo ser debido á substitución do primeiro polos segundos no seu uso como plastificante. Non se observaron diferenzas significativas entre países en canto á frecuencia ou concentración de ftalatos nas mostras téxtiles.

No referente aos cosméticos, en primeiro lugar, levouse a cabo un estudo de cinco anos (2016–2020) en produtos destinados a aportar aroma corporal, co obxectivo de determinar os niveis de ésteres de ftalato empregados en colonias e produtos relacionados, utilizados para manter a fragrancia e mellorar a súa estabilidade. Analizáronse un total de nove ftalatos en 1 147 mostras de catro categorías (auga de colonia, auga de *toilette*, fragrancia e perfume) mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. Os resultados revelaron a ausencia de ftalatos en concentracións superiores ao límite umbral (1 $\mu g \cdot g^{-1}$) no 95% das mostras analizadas. Non obstante, detectáronse diferentes niveis de ftalatos en 57 mostras, sobre todo ftalato de di(2-etilhexilo) e ftalato de dibutilo. Concluíuse que as mostras presentaban perfís de ftalatos distintos segundo o tipo de colonia, con variacións significativas entre as catro categorías.

Realizouse tamén un terceiro estudo sobre outros produtos cosméticos, neste caso, aqueles que modifican directamente a aparencia ou o estado da pel, uñas ou cabelo, no que se avaliou a presenza e concentracións de ftalatos mediante o análise de un conxunto completo de 1 110 mostras procedentes de Francia e España durante un período de cinco anos (2016–2020). Determináronse as concentracións de nove diferentes ésteres de ftalatos mediante cromatografía de gases con espectrometría de masas. Os resultados indicaron que un porcentaxe menor, pero relevante, das mostras (4,86%) presentaban concentracións superiores ao límite establecido (1 $\mu g \cdot g^{-1}$) para, polo menos, un ftalato. Detectáronse concentracións variables de diferentes ftalatos nas 54 mostras positivas identificadas. O ftalato de di(2-etilhexilo) foi o analito detectado con maior frecuencia, seguido do ftalato de di-butilo. Os achados revelaron perfís diferentes segundo as distintas categorías de cosméticos e os ftalatos detectados en cada un.

Por último, desenvolveuse un novo método de cribado mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem para identificar a presenza de calquera tipo de ftalato en mostras téxtiles. Mediante o uso de barridos de ións precursores (especificamente o ión precursor 149 e adicionalmente o 163, característicos dos ftalatos), o procedemento permite realizar un *screening* eficiente de ftalatos en téxtiles. O método desenvolvido aplicouse con éxito a diferentes mostras téxtiles, e os resultados obtidos foron comparables aos do método oficial de cromatografía de gases. Proponse así un procedemento que permite a detección de ftalatos de maneira rápida e eficaz para os laboratorios de control de calidade da industria téxtil.

Os resultados obtidos nos traballos descritos anteriormente deron lugar a tres publicacións e dous traballos de investigación complementarios que se inclúen nos correspondentes capítulos de Resultados. Mediante este estudo, agárdase xerar un impacto positivo nas industrias da moda e da beleza, así como fomentar prácticas responsables que contribúan á aplicación de boas prácticas de fabricación, control e uso apropiado de ftalatos e, cando fose o caso, á redución do seu emprego, contribuíndo así á protección da saúde humana e medioambiental.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ABSTRACT

The control of phthalate esters, commonly referred to as phthalates, represent a significant challenge in the fashion and beauty industries, where they are widely used in both textile and cosmetic products. These compounds are employed as plasticizers to enhance the flexibility, durability, and texture of plastic materials and their derivatives, but their presence in consumer products has raised concerns due to their potential adverse health effects. In textiles, phthalates are present as plasticizers in materials used by the industry to provide elasticity and strength to garments and fabrics, while in cosmetics, their addition to certain formulations helps retain fragrances and aromas effectively and improves sensory properties. Recent studies have found significant concentrations of these compounds in fabrics, clothing, and various textile products, as well as in cosmetics such as creams, makeup, and nail polish, demonstrating in both cases a potential risk to consumers. Furthermore, the regulation and monitoring procedures of phthalate levels in such products vary among countries, highlighting the need for stricter standards in this sector to protect public health. Considering this, there is a clear need to investigate and control exposure to phthalates and their health effects from the use of textiles and cosmetics, as well as strategies to improve their detection and, where necessary, minimize their use to achieve safer and more sustainable fashion.

In this Doctoral Thesis, the presence of phthalates in textile and cosmetic products has been investigated. A preliminary literature review was conducted on the use of these compounds as plasticizers in the fashion and beauty industries, exposure pathways, and the most important routes, as well as their potential health effects, current legislation for their control in different countries, and commonly used analytical methods for their determination. Additionally, previous studies on phthalate determination in textiles and cosmetics and risk assessment procedures were critically reviewed. Phthalates present in representative sample sets of these products were identified and quantified to determine their prevalence in the current market.

Regarding textiles, 4729 samples of textile products and derivatives from various geographical origins were tested using gas chromatography with mass spectrometry detection over a seven-year period (2014–2020). Six regulated phthalates were analyzed according to the standard procedure described by the U.S. Consumer Product Safety Commission. The results showed a high level of compliance with European Union legislation (97,3%). In the group of non-compliant samples (with total phthalate content greater than 0,1% by weight), positive results were due to the presence of two or more phthalates in nearly 60% of the cases. The most frequently detected phthalate esters were di(2-ethylhexyl) phthalate, followed by diisononyl phthalate and di-butyl phthalate. In the group of compliant samples (with total phthalate content below 0,1% by weight), most exhibited a monophthalate profile, with around 90% of the samples containing only one phthalate. Additionally, a decreasing trend in di(2-ethylhexyl) phthalate levels and an increase in diisononyl and diisodecyl phthalates was observed throughout the study, which may be due to the replacement of the former with the latter in their use as plasticizers. No significant differences were observed between countries regarding the frequency or concentration of phthalates in the textile samples.

USC DE COMPOSTELA

Regarding cosmetics, first, a five-year study (2016–2020) was conducted on products that provide body fragrance, with the aim of determining the levels of phthalate esters used in colognes and related products to maintain fragrance and improve stability. A total of nine phthalates were analyzed in 1147 samples across four categories (eau de cologne, eau de *toilette*, fragrance, and perfume) by gas chromatography–mass spectrometry. The results revealed the absence of phthalates at concentrations above the threshold limit (1 $\mu g \cdot g^{-1}$) in 95% of the analyzed samples. However, different phthalate levels were detected in 57 samples, mainly di(2-ethylhexyl) phthalate and di-butyl phthalate. It was also concluded that the samples exhibited distinct phthalate profiles depending on the type of cologne, with significant variations between the four categories.

A third study was also carried out on other cosmetic products, specifically, those that directly alter the appearance or condition of the skin, nails, or hair, and where the presence and concentrations of phthalates were evaluated through analysis of a comprehensive set of 1110 samples from France and Spain over a five-year period (2016–2020). Concentrations of nine different phthalate esters were determined by gas chromatography-mass spectrometry. The results indicated that a smaller but significant percentage of the samples (4,86%) had concentrations above the established limit (1 $\mu g \cdot g^{-1}$) for at least one phthalate. Variable concentrations of different phthalates were found in the 54 positive samples identified. Di(2-ethylhexyl) phthalate was the most frequently detected analyte, followed by di-butyl phthalate. The findings revealed different profiles according to the cosmetic categories and the phthalates detected in each.

Finally, a novel screening method using liquid chromatography-tandem mass spectrometry was developed to identify the presence of any type of phthalate in textile samples. By employing precursor-ion scans (specifically precursor ion 149 and additionally 163, characteristics of phthalates), this procedure enables efficient phthalate screening in textiles. The developed method was successfully applied to various textile samples, and the results obtained were comparable to those of the official gas chromatography method. Thus, a procedure was proposed that allows rapid and effective detection of phthalates for textile industry quality control laboratories.

The results obtained in the aforementioned studies resulted in three publications and two complementary research works that are included in the corresponding Results chapters. Through this research, it is expected to generate a positive impact on the fashion and beauty industries, as well as to promote responsible practices that contribute to the implementation of good manufacturing and control practices and the appropriate use of phthalates and, where feasible, reduction of their use thereby contributing to the protection of human and environmental health.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LOS FTALATOS. GENERALIDADES

Los ftalatos o ésteres de ftalatos (*Phthalic acid esters*, PAEs) son los orto-di-ésteres del ácido ftálico (también conocido como ácido 1,2-bencendicarboxílico), con una estructura general ilustrada en la **Figura 1** y donde los radicales R y R' representan cadenas de grupos alquilo C_nH_{2n+1}. Estos compuestos se presentan como líquidos incoloros y aceitosos, con baja solubilidad en agua a temperatura ambiente (Pérez-Andrés et al., 2017).

Los ftalatos son unos de los productos químicos sintéticos más utilizados como aditivos en la fabricación industrial de polímeros plásticos sintéticos blandos y flexibles, especialmente en la obtención del cloruro de polivinilo (*Polyvinyl chloride*, PVC) (Tang et al., 2020), y, son muy valorados en la industria por su gran capacidad para modificar las propiedades mecánicas y térmicas de los polímeros, permitiendo la obtención de materiales con características específicas (Lorz et al., 2007). Por tanto, estos compuestos también se utilizan en la elaboración de adhesivos y pinturas, en la fabricación de dispositivos médicos, artículos de cuidado personal, telas y otros productos textiles plastificados (Martínez et al., 2018); o, en juguetes y material escolar (Johnson et al., 2011). En consecuencia, los PAEs aparecen en muchos productos industriales y de consumo a base de plástico y, como no están unidos químicamente a los polímeros plásticos, se liberan y se dispersan ampliamente en el medioambiente (Gong et al., 2020).

La exposición humana a los ftalatos puede tener lugar a través de diferentes vías, incluyendo la ingestión, la inhalación y la absorción dérmica. Las principales fuentes de absorción de PAEs son los alimentos, los productos de cuidado personal, el aire, los muebles del hogar, los suplementos nutricionales, los productos farmacéuticos, los dispositivos médicos y las superficies o prendas que contienen ftalatos en contacto con la piel (Chang et al., 2021).

Estos tipos de exposición a ftalatos se han relacionado con efectos adversos en la salud humana. En concreto, los PAEs se consideran disruptores endocrinos (Wang y Qian, 2021), y algunos de ellos están clasificados como posibles carcinógenos por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (US-EPA, 2007). Otros estudios han observado una relación entre la exposición a PAEs y la toxicidad reproductiva, con el parto prematuro en mujeres embarazadas y el fallo ovárico entre otros efectos reportados (Radke et al., 2018; Zhao et al., 2022). También se han reportado efectos negativos sobre la insulina y un mayor riesgo de diabetes (Dirink et al., 2015; Radke et al., 2019).

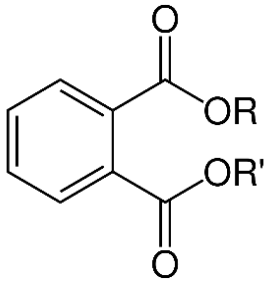


Figura 1. Estructura general de los ftalatos.

A la luz de estos efectos, muchos países han establecido severas restricciones a través de leyes destinadas a controlar el uso de ftalatos. Diferentes estudios de investigación han determinado los niveles de estos contaminantes en diferentes alimentos (Giuliani et al., 2020; Liu et al., 2020) y matrices ambientales (Net et al., 2015), considerando como las principales vías de entrada la inhalación y la ingestión (dietética y no dietética). Sin embargo, pocos estudios han evaluado la exposición a diferentes niveles de ftalatos en la ropa y cosméticos, así como la contribución de la vía dérmica, que, recientemente, también se ha considerado significativa (Rovira y Domingo, 2019; Bu et al., 2021; Yao et al., 2022).

1.1.1 Síntesis de los ftalatos

La síntesis de ftalatos es un proceso clave en la industria de los polímeros, en el que se emplean reacciones de esterificación tanto a partir del ácido ftálico como de su anhídrido. La elección de la vía, las condiciones de reacción y el control de parámetros (como la eliminación de agua y el uso de catalizadores adecuados) son fundamentales para obtener ftalatos con altos rendimientos y pureza. Cuando se utiliza el ácido ftálico, la reacción con dos moléculas de alcohol, en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico), genera el éster y libera agua. Por otro lado, el uso del anhídrido ftálico permite una esterificación más directa y eficiente, proporcionando productos de mayor pureza y rendimientos superiores, lo que favorece la aplicación industrial (Pérez-Andrés et al., 2017).

Según indican Lorz et al. (2007), el anhídrido ftálico (*Phthalic anhydride*, PA), principalmente en su forma fundida, y los alcoholes monohídricos, son generalmente las materias primas empleadas en la síntesis de ftalatos de importancia comercial. Los alcoholes se basan en las olefinas C_2–C_4, que se producen en el proceso de craqueo a vapor o en plantas petroquímicas. Así como se muestra en la reacción química de síntesis en la **Figura 2**, el primer

paso consiste en la alcoholisis de PA para dar el monoéster (proceso rápido y completo). Esta reacción generalmente comienza a temperaturas elevadas y se desarrolla de forma exotérmica. En el segundo paso tiene lugar la conversión del monoéster en un diéster con la formación de agua. Esta es una reacción reversible y se produce más lentamente que la primera, lo que va a determinar la velocidad total de reacción. Para desplazar el equilibrio hacia el diéster, el agua de reacción se elimina por destilación. Es importante controlar estrictamente las condiciones de reacción, tales como la temperatura, la presión y la concentración del catalizador, ya que estos parámetros influyen decisivamente en la velocidad y selectividad del proceso. Se destaca asimismo el reto de minimizar la formación de subproductos y gestionar adecuadamente los residuos generados, lo que ha impulsado el desarrollo de métodos de síntesis más limpios y sostenibles en consonancia con las exigencias medioambientales actuales.

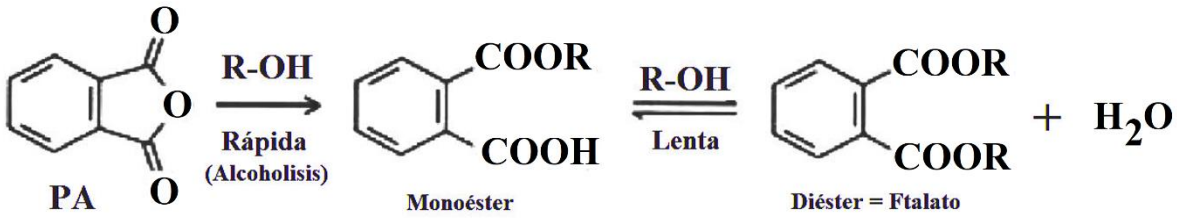


Figura 2. Reacción de síntesis de ftalatos.

A principios del siglo XX, la disponibilidad de alcoholes monohídricos se limitaba a aquellos con una longitud de cadena de hasta cuatro átomos de carbono. Esto dio como resultado el desarrollo y la fabricación de cuatro ésteres de bajo peso molecular. También en esa época, el alcanfor se utilizaba como plastificante para el nitrato de celulosa y el acetato de celulosa; pero, se descubrió a principios de la década de 1920 que los ftalatos podían reemplazar al costoso plastificante alcanfor, y, esto aumentó la demanda de ftalatos (Lorz et al., 2007). En 1931 se dispone comercialmente por primera vez del PVC, y, la posterior síntesis del ftalato de di(2-etilhexilo) (DEHP) en 1933, condujo al rápido crecimiento de la industria del PVC flexible (Graham, 1973). Desde entonces, los PAEs se han utilizado ampliamente en la industria del PVC y ahora están presentes en una gran variedad de productos de consumo. Recientemente, se ha estimado que la producción mundial total de PAEs es de 6 a 8 millones de toneladas al año (Seyoun y Praddan, 2019), y, el 80% de ellas se utilizan como plastificantes (Yang et al., 2015). El mercado mundial sigue en alza y el DEHP es el PAE consumido en mayor cantidad (3,07 millones de toneladas según datos de 2017) (Wang y Qian, 2021). El mercado global de plastificantes se valoró en 17.340 millones de dólares en 2022 y se proyecta que alcance los 23.880 millones de dólares en 2030, con una tasa de crecimiento anual compuesta del 4,1% durante el período previsto (Fortune Business Insights, 2025). Otros estudios pronostican tasas de crecimiento semejantes: 28.400 millones de dólares en 2032, con un crecimiento del mercado del 3,93% en el periodo 2025-2032 (Wise Guy Reports, 2024). Como ejemplo de esto, el principal factor que impulsa el crecimiento del mercado del ftalato de dietilo (DEP) es el aumento del consumo de cosméticos y productos de cuidado personal de las industrias cosméticas y la creciente demanda de este ftalato en la industria del plástico (Data Bridge Market Research, 2022).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los PAEs utilizados en las industrias de la moda y belleza se obtienen por síntesis. Sin embargo, desde 1967, se ha informado de que más de 50 derivados de ésteres de ftalatos son producidos naturalmente por sistemas vivos, como algas, bacterias, hongos, actinomicetos y plantas y animales superiores (Roy, 2020). Los PAEs naturales comparten una similitud estructural con sus homólogos sintéticos, aunque se han observado distinciones en cuanto a la abundancia de ^{14}C y la estructura de enlace (Chen, 2004). Por otra parte, varios estudios que exploran la síntesis natural de los PAEs y las condiciones óptimas para su producción a partir de organismos vivos (Roy et al., 2006; Roy y Sen, 2013; Tian et al., 2016; Ortiz y Sansinenea, 2018) confirman el origen orgánico y revelan potenciales y prometedoras vías para la producción de PAEs respetuosos con el medioambiente.

1.1.2 Clasificación de los ftalatos

En la **Tabla 1** se presenta una lista no exhaustiva de los ftalatos más comunes y sus características, en la cual se incluyen todos los ftalatos analizados en este trabajo (identificados con fondo gris).

Los PAEs se clasifican según su peso molecular en dos grupos diferentes. Los PAEs de baja masa molecular (*Low molecular mass – phthalate,* LMM-PAE) incluyen ésteres de ftalato en los que las cadenas laterales están compuestas de 1 a 4 carbonos, por ejemplo, el DMP, DEP y DBP. Los PAEs de alta masa molecular (*High molecular mass – phthalate*, HMM-PAE) son ésteres con cadenas laterales que contienen 5 o más átomos de carbono e incluyen al BBP, DEHP, DNOP, DIDP y DINP, entre otros (**Figura 3**).

Aunque cualquier alcohol puede ser utilizado para producir un PAE, solo los ésteres de los alcoholes C_1 a C_{13} son útiles como plastificantes. El rendimiento de cada PAE está muy influenciado por el número de átomos de carbono en los radicales. Los ftalatos de HMM obtenidos a partir de alcoholes con 7 a 13 átomos de carbono son los mejores plastificantes, adecuados para la flexibilización de la mayoría de los PVC. Estos compuestos se conocen como plastificantes primarios porque mejoran la elongación y la suavidad de los plásticos a base de PVC (Sastri, 2014). Los ftalatos con más de 13 átomos de carbono en los radicales tienen poca compatibilidad para aplicaciones de PVC. El ftalato de diisotridecilo (DITP) es el ftalato de mayor peso molecular (13 átomos de carbono) utilizado como plastificante. Por el contrario, los plastificantes producidos a partir de alcoholes con 4 a 6 átomos de carbono son demasiado volátiles para ser utilizados por sí mismos. Sin embargo, pueden combinarse con otros compuestos como plastificantes secundarios porque son capaces de mejorar la flexibilidad a bajas temperaturas. Entre los PAEs de alto peso molecular, el DEHP es el más utilizado como plastificante en el PVC. Por lo tanto, el DEHP está presente en prácticamente todos los productos de consumo que se fabrican o incluyen piezas de PVC blando en su composición. Otros HMM-PAEs que también se utilizan en la industria del plástico para esta tarea son el DINP y el DIDP (Larsen y Butte, 2017). Además, la adición de estos HMM-PAEs mejora en gran medida la durabilidad del PVC. Así, estos compuestos se utilizan en la fabricación de productos industriales a base de PVC como alambres, cables, suelos, lonas, revestimientos de paredes, cuero sintético y parches de PVC (para ropa), membranas para techos y materiales de automoción (Chang et al., 2021).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 1. Listado y características de los ftalatos más comunes.

Nombre PAE	Nombre PAE en inglés	Abreviatura	Nº de C alcohol	Masa Molecular ($g \cdot mol^{-1}$)	CAS Nº
Ftalato de dimetilo	*Dimethyl phthalate*	DMP	1	194,18	131-11-3
Ftalato de dietilo	*Diethyl phthalate*	DEP	2	222,24	84-66-2
Ftalato de dialilo	*Diallyl phthalate*	DAP	3	246,26	131-17-9
Ftalato de di-propilo	*Di-propyl phthalate*	DPRP, DPP	3	250,29	131-16-8
Ftalato de di-butilo	*Di-butyl phthalate*	DBP, DNBP	4	278,34	84-74-2
Ftalato de diisobutilo	*Diisobutyl phthalate*	DIBP	4	278,34	84-69-5
Ftalato de di-2-metoxietilo	*Di-2-methoxyethyl phthalate*	DMEP	3	282,29	117-82-8
Ftalato de butilciclohexilo	*Butyl cyclohexyl phthalate*	BCP	4 - 6	304,38	84-64-0
Ftalato de di-isopentilo	*Di-iso-pentyl phthalate*	DIPP	5	306,40	605-50-5
Ftalato de n-pentilo isopentilo	*n-pentyl iso-pentyl phthalate*	PIPP	5	306,40	776297-69-9
Ftalato de di-n-pentilo	*Di-n-pentyl phthalate*	DNPP, DPP	5	306,40	131-18-0
Ftalato de diciclohexilo	*Dicyclohexyl phthalate*	DCP, DCHP	6	330,42	84-61-7
Ftalato de butilbencilo	*Butyl benzyl phthalate*	BBP	4 - 7	312,36	85-68-7
Ftalato de di-n-hexilo	*Di-n-hexyl phthalate*	DNHP, DHP	6	334,45	84-75-3
Ftalato de butiloctilo	*Butyl octyl phthalate*	BOP	4 - 8	334,45	84-78-6
Ftalato de diisohexilo	*Diisohexyl phthalate*	DIHxP	6	334,45	146-50-9
Ftalato de diisoheptilo	*Diisoheptyl phthalate*	DIHP	7	362,25	71888-89-6
Ftalato de diisoheptilo	*Diisoheptyl phthalate*	DIHpP	7	362,50	41451-28-9
Ftalato de butildecilo	*Butyl decyl phthalate*	BDP	4 - 10	362,50	89-19-0
Ftalato de dibutoxietilo	*Dibutoxy ethyl phthalate*	DBEP	6	366,45	117-83-9
Ftalato de di(2-etilhexilo)	*Di(2-ethylhexyl) phthalate*	DEHP	8	390,56	117-81-7
Ftalato de di(n-octilo)	*Di-n-octyl phthalate*	DNOP	8	390,56	117-84-0
Ftalato de diisooctilo	*Diisooctyl phthalate*	DIOP	8	390,56	27554-26-3
Ftalato de n-octilo n-decilo	*n-Octyl n-decyl phthalate*	ODP	8 - 10	418,61	119-07-3
Ftalato de dinonilo	*Dinonyl phthalate*	DNP	9	418,60	84-76-4
Ftalato de diisononilo	*Diisononyl phthalate*	DINP	9	418,61	28553-12-0
Ftalato de di(2-propilheptilo)	*Di(2-propylheptyl) phthalate*	DPHP	10	446,66	53306-54-0
Ftalato de diisodecilo	*Diisodecyl phthalate*	DIDP	10	446,66	26761-40-0
Ftalato de diundecilo	*Diundecyl phthalate*	DUP	11	474,72	3648-20-2
Ftalato de diisoundecilo	*Diisoundecyl phthalate*	DIUP	11	474,72	85507-79-5
Ftalato de ditridecilo	*Ditridecyl phthalate*	DTDP	13	530,82	119-06-2
Ftalato de diisotridecilo	*Diisotridecyl phthalate*	DITP	13	530,82	68515-47-9

Por último, los ftalatos de LMM procedentes de alcoholes con menos de 4 átomos de carbono no se utilizan como plastificantes porque se produce una vaporización indeseable a las temperaturas de procesamiento del PVC (180-210 ºC) (Krauskopf, 2009). Por tanto, los PAEs de baja masa molecular (como DMP, DEP y DBP) están presentes en otros productos como algunos disolventes o portadores de perfumes, barnices y recubrimientos (Gong et al., 2014). También se incluyen en adhesivos y resinas epoxi, ceras, tintas, productos farmacéuticos, formulaciones de insecticidas y varios tipos de cosméticos. Además, el DMP y el DEP producen una evaporación más lenta de los perfumes, lo que aumenta la duración de las fragancias.

Pequeñas cantidades de DBP también mejoran las propiedades antiastillado del esmalte de uñas (Net et al., 2015).

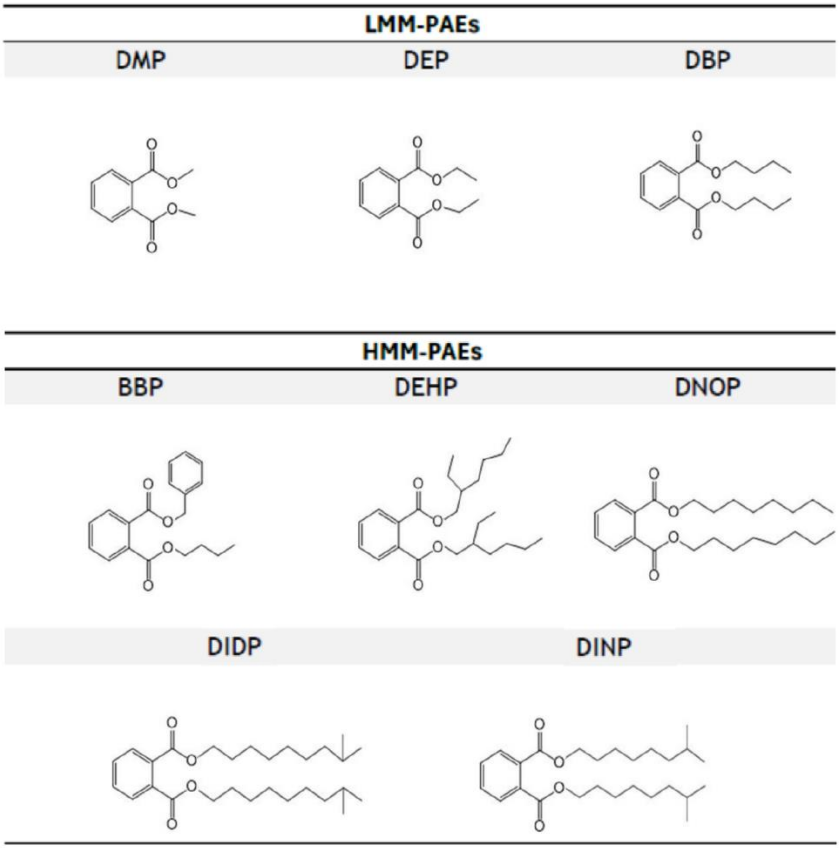


Figura 3. Ejemplos de ftalatos de baja y alta masa molecular.

1.1.3 Aplicación de los ftalatos como plastificantes

Como se ha mencionado previamente, los ésteres de ftalato de alta masa molecular son aditivos funcionales utilizados como plastificantes en la producción de PVC (Hahladakis et al., 2018). Cuando se añaden a plásticos y resinas, mejoran la trabajabilidad durante la fabricación, modifican sus propiedades o dan lugar a nuevas propiedades mejoradas que no presenta el material original (Lorz et al., 2007). Aproximadamente el 90% de todos los plastificantes producidos a nivel mundial se utilizan para proporcionar flexibilidad a este polímero sintético (Jamarani et al., 2018). Esto puede explicarse por el hecho de que el PVC es altamente compatible con numerosas estructuras de plastificantes en un rango relativamente amplio de concentraciones y diferentes temperaturas. Entre los polímeros plásticos, el PVC es un candidato particularmente bueno para la plastificación debido a la polaridad, la estructura helicoidal y el equilibrio de las regiones amorfas y cristalinas en su geometría molecular.

Por tanto, los polímeros plásticos se mezclan con plastificantes para aumentar su flexibilidad, transparencia, trabajabilidad y durabilidad. Esto se logra bajando la temperatura de transición vítrea (*Glass transition temperatura*, T_g) por debajo de la temperatura a la que se utilizará el PVC flexible resultante (Graham, 1973). La T_g se puede disminuir interna o

externamente. Los plastificantes internos reducen la temperatura de transición vítrea mediante el "injerto" o la unión covalente de unidades de monómeros más blandos a la cadena polimérica. Por el contrario, los plastificantes externos (como el DEHP) simplemente se mezclan con el polímero a alta temperatura y no establecen enlaces covalentes (Jamarani et al., 2018). Los plastificantes externos son los más utilizados porque se añaden después de la polimerización, lo que permite un mejor ajuste de las propiedades finales del PVC obtenido. Además, como no hay reacción entre el plastificante y el polímero, el proceso externo es más rentable. Químicamente, la capacidad plastificante de los PAEs ha sido explicada por Herbert et al. (2017) (utilizando la teoría del gel según Doolittle, 1954) sobre la base de la atenuación de las fuerzas de *Van der Waals* entre polímeros plásticos producida por la inclusión del ftalato entre las cadenas poliméricas (**Figura 4**). El PVC producido en estas condiciones es un elastómero resistente pero flexible, en lugar de un sólido rígido.

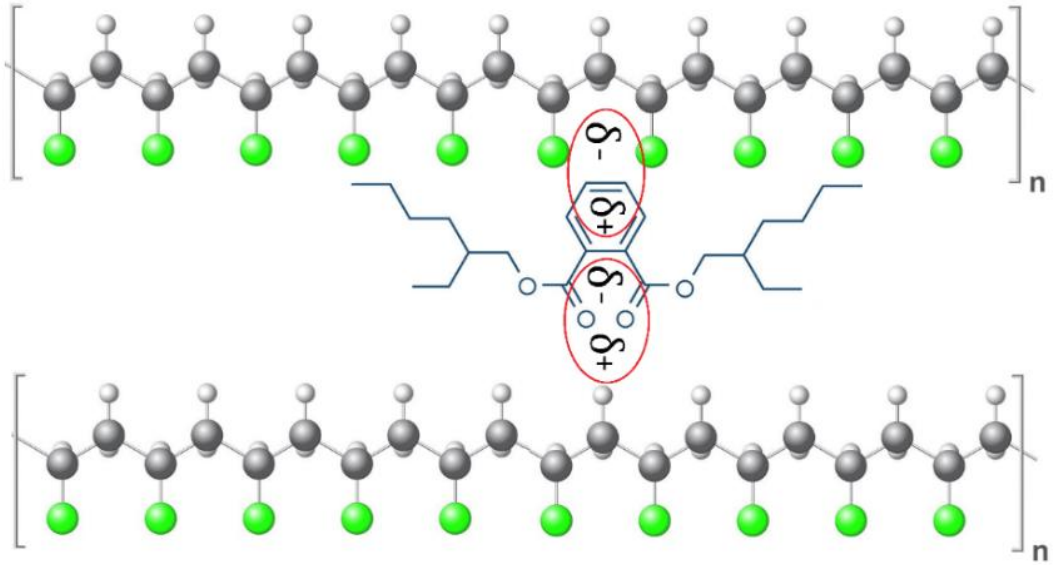


Figura 4. Plastificación de PVC por DEHP. Adaptado de Herbert et al. (2017).

Debido a la ausencia de unión covalente entre los plastificantes y el PVC, los PAEs pueden migrar del plástico y de otros productos de consumo en los que se utilizan. Los ftalatos pueden liberarse del plástico blando de PVC por contacto con la superficie, especialmente cuando se aplica presión mecánica (por ejemplo, al masticar un mordedor de PVC), ya que no están fuertemente unidos (Duty et al., 2003). Además, dado que los PAEs son abundantes en productos cotidianos (cosméticos, materiales de construcción, piezas de automóviles, revestimientos, dispositivos médicos y farmacéuticos, envases de alimentos, ropa y otros como juguetes para niños, en los que se permite que representen el 10-40% del peso total del plástico), ahora están muy extendidos en todos los compartimentos ambientales y en los organismos vivos, especialmente en los seres humanos (Xie et al., 2016). En definitiva, los PAEs son ubicuos y están ampliamente presentes en el medioambiente (Net et al., 2015).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.1.4 Usos de los ftalatos

Como ya se ha indicado, estos compuestos químicos aportan flexibilidad y maleabilidad a los plásticos tanto durante el proceso de fabricación como en el producto final. Aunque su principal aplicación es como plastificantes en el PVC, los ftalatos también se emplean en una amplia variedad de sectores industriales, incluyendo la construcción, la medicina y el envasado. Además de los múltiples usos que ya se han ido comentando, se utilizan en la fabricación de adhesivos, selladores, recubrimientos y tintas, lo que permite mejorar la flexibilidad, durabilidad y resistencia de productos como suelos vinílicos, cables eléctricos y componentes electrónicos. En el sector de la construcción, estos compuestos se incorporan a recubrimientos y materiales de acabado que ofrecen mayor resistencia a la intemperie; mientras que en productos de consumo se encuentran en juguetes, artículos infantiles y materiales escolares. Además, en la industria de cuidado personal y cosmética, los ftalatos actúan como fijadores de fragancias y modificadores de textura, y, en el ámbito médico son esenciales para la producción de dispositivos flexibles, tales como catéteres, bolsas para sangre y tubos. Su versatilidad se extiende también al sector del embalaje y de productos de impresión, dado que facilitan la mezcla con otros polímeros y contribuyen a la migración controlada de los compuestos en ciertas aplicaciones (Wormuth et al., 2006; Pérez-Andrés et al., 2017).

En consecuencia, la tendencia de estos compuestos a liberarse gradualmente de los materiales y alcanzar el medioambiente ha motivado numerosos estudios e investigaciones orientados a comprender con mayor profundidad sus posibles riesgos, lo que ha derivado en la adopción de regulaciones en distintos países.

1.1.5 Efectos de la exposición a los ftalatos en la salud humana y el medioambiente

1.1.5.1 Rutas de exposición a los ftalatos en humanos

Debido a la ubicuidad de los PAEs, la exposición de los seres humanos a estos compuestos tiene lugar a través de múltiples vías como la administración parenteral, la inhalación, la ingestión oral y la absorción dérmica. Además, la ruta principal puede variar para cada PAE o tipo de PAE (Wang et al., 2020; Chang et al., 2021).

La mayoría de los dispositivos médicos de plástico utilizados para infusiones intravenosas, incluidas las bolsas de sangre y los tubos de infusión, así como las bolsas de alimentación de nutrición parenteral y las sondas nasogástricas, se fabrican con PVC que contiene PAEs. Así, la exposición por vía parenteral puede tener lugar en los pacientes durante las infusiones de sangre o la administración de nutrición parenteral (Panneel et al., 2021; Saab et al., 2022).

Como ya se ha explicado, los PAEs son compuestos semivolátiles que no se unen covalentemente a matrices plásticas poliméricas. Por lo tanto, la exposición por inhalación a los PAEs ocurre cuando los ftalatos se volatilizan a partir de PVC u otros polímeros plásticos, esmalte de uñas, productos de cuidado personal, etc. Debido a la baja presión de vapor de los PAEs, las altas temperaturas en el aire ambiente favorecen la liberación de estos compuestos de los productos de PVC y plásticos a la atmósfera y al medioambiente, y su posterior adsorción en las partículas y superficies transportadas por el aire interior. En un estudio reciente, Wang et

al. (2020) informaron que la inhalación de polvo es una vía importante de exposición a los PAEs en interiores en niños en edad preescolar en Beijing. Bu et al. (2016) estudiaron la concentración de ftalatos en interiores de apartamentos residenciales en Chongqing (China) y las implicaciones para la exposición en niños en edad preescolar. La evaluación de riesgos reveló que la exposición al DBP y al DEHP superó los niveles específicos de más del 90% de los niños en edad preescolar en esta área.

En general, la vía oral se considera la más importante para la mayoría de los PAEs utilizados en la industria como plastificantes, como los HMM-PAEs, y, en particular, el DEHP (Guo et al., 2012; Martínez et al., 2018; Bølling et al., 2020). La exposición alimentaria es una consecuencia evidente del consumo de alimentos y bebidas contaminados con PAEs que han migrado de los plásticos u otros materiales plastificados utilizados en los envases (Alp y Yerlikaya, 2020; Parestrelo et al., 2021; Edwards et al., 2022). También, se han encontrado altas concentraciones de PAEs en hortalizas, cultivos y frutas producidas en suelos contaminados (Lü et al., 2018), así como, en invernaderos con cubiertas plásticas que contienen PAEs (Zhang et al., 2019).

En los últimos años, los investigadores han sugerido la importancia de las vías de exposición y/o absorción distintas de la dieta y la necesidad de más investigación sobre este tema, ya que otras vías de absorción pueden contribuir considerablemente a la exposición a los ftalatos (Bu et al., 2018). Específicamente, la exposición dérmica ha recibido poca atención, a pesar de que se espera que la absorción tenga lugar a través de la piel debido a la naturaleza altamente lipofílica de los PAEs. Estudios recientes *in vitro* (Zeng et al., 2019) han demostrado que la alta accesibilidad dérmica a diferentes ftalatos (especialmente a DBP) indica que la vía dérmica es importante. En 2011, Kissel (2011) explicó por qué se subestimó la absorción dérmica en los diferentes estudios, ya que la exposición se había evaluado exclusivamente en términos de absorción fraccionada.

Otros autores también han afirmado que la ruta dérmica ha sido subestimada (Weschler y Nazaroff, 2012; Gong et al., 2016; Zhao et al., 2022), y, varios estudios recientes han considerado que la vía dérmica es importante en los entornos vivos (Bu et al., 2018; Bu et al., 2021; Yao et al., 2022). Además, la exposición dérmica puede reflejar la exposición a múltiples fuentes, como la absorción directa de la fase gaseosa, la deposición de partículas y el contacto con superficies contaminadas como la ropa (Bu et al., 2018; Licina et al., 2019). Por tanto, la absorción dérmica de PAEs a través del contacto cutáneo con prendas que contienen ftalatos es una importante vía de exposición, con un impacto especialmente importante en los niños (Rovira y Domingo, 2019). Consecuentemente, esta ruta debe estudiarse en detalle, con especial atención a los productos textiles en los que se han utilizado ftalatos como plastificantes (por ejemplo, ropa, telas y piezas de plástico, incluidos botones, revestimientos, diseños estampados y estampados de plastisol); así como, a los productos de cuidado personal y cosméticos que se aplican directamente en la piel.

1.1.5.2 Efectos de la exposición a los ftalatos en humanos

Los ftalatos se unen a los polímeros plásticos a través de las fuerzas de *Van der Waals* y los enlaces de hidrógeno. Esta unión débil conduce a la liberación de ftalatos en la mayoría de los medios ambientales. Así, los seres humanos están expuestos a estos compuestos durante la producción y el uso de diferentes productos elaborados que contienen cloruro de polivinilo

USC DE SANTIAGO

(PVC), tereftalato de polietileno (*Polyethylene terephthalate*, PET) y otros polímeros, como el poliuretano, el poliestireno y el polibutadieno (Fromme et al., 2007). Potencialmente tóxicos, poco biodegradables y lipofílicos, los PAEs tienen la capacidad de acumularse en el tejido adiposo (Salazar Beltrán, 2019).

La exposición de los seres humanos a los PAEs se produce principalmente a través de tres vías: inhalación, ingestión y absorción dérmica (Zhao et al., 2022). Diferentes estudios han relacionado este tipo de exposiciones con potenciales efectos adversos sobre la salud humana y animal (Brassea-Pérez et al., 2011; Yue et al., 2022). En concreto, la exposición a varios PAEs se ha asociado con alteración del sistema endocrino (Wang y Qian, 2021) y toxicidad reproductiva (Domínguez, 2019; Xie et al., 2019; Virant-Klun et al., 2022). Los PAEs pueden interferir con la homeostasis hormonal porque son capaces de unirse a dianas moleculares en el cuerpo humano, produciendo diferentes tipos de disfunciones en niños y adultos (Katsikantami et al., 2016; Radke et al., 2019; Dong et al., 2022). En una revisión reciente, Chang et al. (2021) observaron una asociación consistente, demostrada por estudios epidemiológicos, entre la exposición a PAEs (particularmente para el DEHP y sus metabolitos) y una disminución de la calidad del esperma en los hombres. De hecho, otros estudios también demostraron que el BBP y el DINP afectan a los parámetros de testosterona y calidad del semen (Radke et al., 2018). Sin embargo, estos autores encontraron que no había pruebas suficientes y una falta de consistencia con respecto a la asociación entre la exposición a PAEs y las enfermedades cardiovasculares u otras enfermedades relacionadas con el sistema reproductivo.

Otros estudios han demostrado que los PAEs pueden tener efectos teratogénicos aun en concentraciones bajas (Czubacka et al., 2021; Sedha et al., 2021), mutagénicos (Szendi et al., 2018; Xue et al., 2021) y cancerígenos (Zuccarello et al., 2018; Mughees et al., 2022). Los niveles altos de metabolitos urinarios de DEHP se han asociado con un riesgo incrementado de cáncer de tiroides y nódulos tiroideos benignos (Liu et al., 2020a). Además, los ftalatos ya se reconocen como un riesgo de cáncer de mama (Srivastava et al., 2022), en concreto, DBP y el DEHP se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres indias, así como con posibles mutaciones en genes específicos involucrados en la biosíntesis de hormonas esteroides, inflamación y metabolismo químico (Ahern et al., 2019; Crobeddu et al., 2019, Das et al., 2022).

Recientemente, Trasende et al. (2022) examinaron la asociación entre los niveles de ftalatos en la orina con la mortalidad inespecífica y aquella provocada por causas específicas (enfermedades cardiovasculares y cáncer). El estudio involucró a una cohorte representativa a nivel nacional de 5030 adultos (≥20 años) en los Estados Unidos (2001-2010). Los hallazgos mostraron evidencia de un aumento de la mortalidad cardiovascular relacionada con los metabolitos de HMW-PAEs, especialmente los metabolitos de DEHP. Dados los efectos metabólicos adversos también asociados con el DINP y el DIDP, es esencial realizar más investigaciones para evaluar el impacto de estos PAEs emergentes que han reemplazado al DEHP en la última década. Esto es particularmente importante debido al período de latencia de la enfermedad cardiovascular. En todos los casos, los investigadores destacan la necesidad de controlar los niveles de ftalatos en el medioambiente, así como en los productos de consumo, y recomiendan la introducción de medidas más restrictivas para el uso de PAEs.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.1.5.3 Efectos de los ftalatos sobre el medioambiente

Los ftalatos son ampliamente utilizados en la industria del plástico debido a su bajo coste y versatilidad química, y, se han convertido en uno de los compuestos más frecuentes en el medioambiente, siendo de gran relevancia para la vida humana. Sin embargo, su producción masiva y liberación gradual generan una contaminación significativa en el aire, agua y suelo. Estos compuestos pueden dispersarse mediante partículas en suspensión, lixiviación por el agua de lluvia y volatilización, lo que facilita su bioacumulación en las cadenas alimentarias terrestres y acuáticas (Pérez-Andrés et al., 2017).

El estudio del impacto medioambiental de los ftalatos es revisado por Naveen et al. (2022), quienes explican que, en el aire, la distribución externa de estos compuestos está influenciada por el tráfico y las actividades comerciales, siendo el DBP y el DEHP los ftalatos predominantes; y, en el ambiente interior, éstos están asociados a materiales de construcción y productos para el hogar, dónde se detectan con mayor frecuencia el BBP y el DEHP. En cuanto al medio acuático, la presencia de estos compuestos en aguas superficiales se debe a que su hidrólisis es poco significativa, lo que propicia su acumulación. En aguas residuales, los ftalatos pueden adsorberse sobre partículas y depositarse en el suelo, donde son degradados por microorganismos. Además, el permeado de residuos, principalmente originado en productos domésticos e industriales, se gestiona habitualmente mediante vertederos, generando contaminación plástica y niveles elevados de ftalatos. Asimismo, en los suelos, los ftalatos provienen de diversas fuentes, tales como la urbanización, la industrialización, el uso de películas plásticas, la aplicación de fertilizantes, el riego con aguas residuales y la utilización de lodos de depuradora. Esta diversidad de fuentes permite que los ftalatos se acumulen en el suelo y sean absorbidos por las plantas, representando una amenaza potencial para la salud humana.

Benjamin et al. (2015) ofrecen amplia información sobre la degradación de estos compuestos en su artículo, la cual resulta de gran interés en este caso. Los ftalatos se degradan tanto por procesos abióticos como bióticos, siendo la biodegradación el más efectivo. Por un lado, los procesos abióticos incluyen la fotodegradación, que ocurre cuando la radiación ultravioleta rompe los enlaces covalentes de los ftalatos, y la hidrólisis, que también degrada estos compuestos lentamente bajo condiciones controladas. Por otro lado, la biodegradación, en la que microbios como bacterias, hongos y algas descomponen los ftalatos, puede ocurrir en condiciones aeróbicas o anaeróbicas, siendo más rápida en condiciones aeróbicas. Los microorganismos realizan la degradación del ftalato a través de diversas vías metabólicas, que culminan generalmente en la formación de ácido ftálico. Sin embargo, la degradación anaeróbica es mucho más lenta en comparación, y se convierte en un proceso crucial en condiciones de bajo oxígeno. Por tanto, la biodegradación es un mecanismo esencial para minimizar los impactos ambientales de los ftalatos, especialmente en ambientes de agua y suelos contaminados como depuradoras o vertederos.

La vida media de los ftalatos indica su persistencia en el medioambiente y ésta varía según el entorno. Los ftalatos se metabolizan rápidamente en los sistemas biológicos, pero su degradación en el ambiente depende de factores como pH, temperatura y presencia de microorganismos. Por ejemplo, en condiciones anaeróbicas de lodos, la vida media puede oscilar desde menos de un día para compuestos como DMP y DBP, hasta varios días o incluso meses para otros, mientras que en ambientes acuáticos y sedimentarios los valores pueden ser

aún más prolongados. En contraste, dentro de organismos vertebrados, la eliminación es mucho más rápida, con una vida media biológica de 6 a 12 horas. Si un ftalato tiene una vida media corta, los riesgos serían menores, pero debido a su naturaleza lipofílica, cuando se acumulan en organismos, podrían causar efectos nocivos. En condiciones anaeróbicas y mesófilas, varios estudios han mostrado diferentes tiempos de vida media para varios ftalatos, que varían de días a varios años según el ambiente (Benjamin et al., 2015).

En conclusión, a pesar de la importancia de los plásticos en la industria moderna, el uso extensivo de ftalatos ha generado serios problemas de salud y medioambientales. Aunque algunos países han prohibido ciertos ftalatos, su uso continúa a nivel global. Se están desarrollando alternativas biodegradables y tecnologías de reciclaje, pero, la transición es compleja y se recomienda eliminar gradualmente los ftalatos del uso humano con el fin de reducir riesgos y avanzar hacia un futuro más sostenible.

1.2 FTALATOS EN LAS INDUSTRIAS DE LA MODA Y BELLEZA

Las industrias de la moda y de los cosméticos se han expandido globalmente, impulsadas por la innovación y la rápida evolución de las tendencias. Sin embargo, el modelo de *fast fashion* y la producción masiva de ropa y cosméticos presentan serios inconvenientes. En muchos casos, la sociedad no presta suficiente atención a los materiales y procesos empleados en los productos que consume, a pesar de los posibles riesgos que éstos pueden representar tanto para la salud como para el medioambiente. La fabricación masiva demanda un uso excesivo de recursos naturales, genera grandes cantidades de residuos y contribuye a la contaminación de nuestros ecosistemas. Esta situación evidencia la necesidad de revisar y modificar los métodos de producción y consumo, promoviendo prácticas más responsables y sostenibles. Adoptar un enfoque que combine la innovación con el respeto por el medioambiente es fundamental para avanzar hacia un futuro más seguro, equilibrado y consciente, en el que tanto la moda como los cosméticos sean productos que no comprometan la salud ni el planeta.

Como ya se ha comentado, los ftalatos se utilizan ampliamente en una variedad de productos y tienen efectos potencialmente generalizados e indeseados en la salud humana y ambiental. Como resultado, las autoridades y los organismos reguladores han promulgado y aprobado acciones legislativas apropiadas con el objetivo de reducir la exposición a los ftalatos (particularmente en grupos que son especialmente sensibles a sus efectos, como los niños). Además, se han llevado a cabo valiosas y abundantes investigaciones con relación a los métodos analíticos utilizados para medir los ftalatos y determinar los niveles de estos compuestos en diferentes matrices biológicas, ambientales e industriales.

En la presente Tesis Doctoral, se presenta una revisión bibliográfica exhaustiva de más de 200 artículos científicos (la mayoría publicados en la última década), analizando de manera crítica los tipos de ftalatos identificados, la normativa aplicable, sus principales vías de exposición, los métodos empleados para su determinación y las concentraciones de PAEs detectadas en prendas de vestir, productos textiles y distintas categorías de cosméticos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.2.1 Ftalatos en productos textiles

En los últimos años se han publicado diversos estudios sobre la presencia de PAEs en prendas y otros productos textiles. En este apartado se presentan los aspectos más relevantes sobre su aplicación, regulación y las metodologías analíticas utilizadas para su determinación, junto con un análisis crítico de los trabajos recientes que evalúan su impacto potencial en la salud humana. El desarrollo de esta investigación dio lugar a dos publicaciones y un trabajo complementario (**Publicaciones I** y **II**, y **Trabajo de investigación complementario I**), incluidos íntegramente en los capítulos correspondientes de Resultados.

1.2.1.1 Aplicaciones de los ftalatos en productos textiles

Los ftalatos tienen diferentes aplicaciones en la industria textil, la mayoría de las cuales están relacionadas con la serigrafía y el recubrimiento de tejidos (Mohapatra y Gaonkar, 2021). El PVC utilizado en estas tareas debe ablandarse antes de su uso, y, para ello, se utilizan ftalatos. Los plastificantes se usan de manera extensa en estos procesos y suelen constituir entre el 30% y el 60% de la composición total del material plástico (Giuliani et al., 2020). En el caso concreto de la industria textil, se han identificado tres fuentes principales de ftalatos:

(i) Procesamiento de productos químicos que contienen ftalatos. Los tintes y las tintas textiles, así como los plastisoles de impresión, son ejemplos comunes de materiales que contienen ftalatos empleados en la producción textil.

(ii) Materias primas y productos de preproducción tratados con ftalatos durante su fabricación, tales como telas plastificadas, recubrimientos impermeables textiles e impermeables, cuero sintético y caucho, entre otros.

(iii) La posible contaminación de productos textiles por impurezas químicas o aditivos contenidos en el procesamiento de productos químicos o agua. Además, el almacenamiento y/o embalaje de productos textiles en contacto con otros materiales que liberan ftalatos (filmes de embalaje de plástico, envases de plástico y etiquetas de plástico) son otras posibles fuentes relevantes (Rewe Group, 2018).

1.2.1.2 Legislación sobre los ftalatos en productos textiles

Los ftalatos se consideran tóxicos sobre la base de las pruebas resumidas anteriormente en el apartado 1.1.5, y, se han incluido fuertes limitaciones en cuanto a su uso en la legislación de la Unión Europea (UE). Los PAEs considerados más problemáticos están regulados por el Reglamento (UE) Nº 1907/2006 (European Parliament and the Council, 2006) y sus modificaciones, el Reglamento (UE) Nº 552/2009 (European Union Commission, 2009) y el Reglamento (UE) Nº 2015/326 (European Union Commission, 2015). En la UE se han establecido restricciones a las concentraciones de seis ftalatos (BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP y DNOP) en materiales plastificados y de PVC, especialmente los destinados a los niños. Por lo tanto, se restringe el uso de BBP, DBP y DEHP en PVC y otros materiales plastificados, así como en todos los juguetes y artículos de puericultura. También se limita el uso de DIDP, DINP y DNOP en ropa, juguetes y artículos de puericultura que los niños pueden llevarse a la boca. En todos los casos, los PAEs no deben estar presentes en concentraciones superiores a 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ (igual al 0,1% en peso). Más recientemente (en 2018), la nueva legislación esbozada en el Reglamento (UE) Nº 2018/1513 (European Union Commission, 2018) incluía otros ftalatos

y ampliaba la restricción a todos los artículos y bienes de consumo (incluidos los artículos de moda) que contengan piezas de plástico. Se mantiene el nivel máximo de 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ (individualmente o en combinación con otros ftalatos previamente regulados).

La Comisión de Seguridad de Productos de Consumo de los Estados Unidos (*United States Consumer Product Safety Commission*, US-CPSC) ha incluido restricciones comparables en la legislación de los Estados Unidos. En 2008, la sección 108(a) de la Ley de Mejora de la Seguridad de los Productos de Consumo (*Consumer Product Safety Improvement Act*, CPSIA) prohibió permanentemente cualquier juguete o artículo de cuidado infantil que contuviera más del 0,1% de DEHP, DBP o BBP. Además, el artículo 108(b)(1) vetaba con carácter provisional cualquier juguete infantil que pudiera colocarse en la boca de un niño o un artículo de puericultura que contuviera más del 0,1% de DINP, DIDP o DNOP (US-CPSC, 2008). En 2017, la US-CPSC prohibió definitivamente el DINP en concentraciones superiores al 0,1% (1000 $\mu g \cdot g^{-1}$). También se restringió el uso de otros cuatro ftalatos (DIBP, DPENP, DHEXP y DCHP) en componentes de plástico de juguetes y artículos de puericultura (US-CPSC, 2017). En Japón, Canadá, Taiwán, Turquía, China y otros países, está en vigor una legislación similar con las mismas restricciones a los PAEs.

En la **Tabla 2** se resumen las diferentes normativas relativas a los PAEs en diferentes partes del mundo. Parece haber un consenso general sobre los límites de las concentraciones: toda la legislación sitúa el contenido máximo de seis ftalatos (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP y DNOP, solos o en conjunto) en un 0,1% en peso. Además, otros ftalatos, como DIHP, DMEP, DIPP, DPRP, DNHP, DCHP, DIBP y DNPP, también están restringidos para su uso en ciertos tipos de productos de consumo.

El control estricto de los ftalatos regulados por parte de las autoridades y los organismos reguladores es una tarea crítica por las siguientes razones:

(i) Aunque los ftalatos están estrictamente regulados en la mayoría de los países, siguen estando presentes en productos que todavía se utilizan y se seguirán utilizando durante mucho tiempo.

(ii) En algunos otros países, los PAEs siguen estando poco o nada reglamentados, y se siguen utilizando en la fabricación de cosméticos, juguetes a base de PVC, material escolar y productos textiles (Wang et al., 2019).

(iii) Debido a estas restricciones legales, los ftalatos prohibidos han sido reemplazados por otros ftalatos no regulados, mediante la simple estrategia de modificar los radicales R y R' (Dodson et al., 2012; Wang et al., 2018). Como consecuencia de esta sustitución, se ha observado una disminución en la producción de algunos PAEs (como el DBP y el DEHP) (Wang et al., 2018). Sin embargo, la exposición a estos nuevos PAEs debe ser evaluada, ya que los ftalatos sustitutos pueden tener propiedades tóxicas similares a las de los prohibidos. El control de estos compuestos en una amplia variedad de artículos y bienes de consumo es una tarea importante que debe llevarse a cabo utilizando metodologías analíticas precisas y adecuadas.

En el siguiente apartado, se describen los métodos analíticos disponibles para la determinación de PAEs en diferentes matrices y productos de consumo, incluidos los productos textiles.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Resumen de la normativa relativa a los PAEs en diferentes países del mundo.

País	Límite	Notas	Referencia legal
Unión Europea	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$de DEHP, DBP y BBP en el material plastificado de juguetes y artículos de puericultura; y 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$de DINP, DIDP y DNOP en el material plastificado de juguetes y artículos de puericultura que los niños pueden llevarse a la boca.	Reglamento Europeo 1907/2006/CE, en vigor desde 2007; y sus modificaciones 552/2009/CE, en vigor desde 2009, y 2015/326/UE, en vigor desde 2015.
	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	No se comercializará calzado cuando alguno de los siguientes ftalatos (DIHP, DMEP, DIPP, DNPP, DNHP, individualmente o en combinación con otros ftalatos) esté presente en concentraciones, medidas en material homogéneo, iguales o superiores a 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$.	Reglamento Europeo 1513/2018. (Modificación Anexo XVII del Reglamento REACH)
	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	No se utilizarán sustancias o mezclas cuando la concentración de cualquiera de los siguientes ftalatos (DEHP, DBP, BBP, DIBP, individualmente o en combinación con otros ftalatos) sea igual o superior al 0,1% en peso (1000 $\mu g \cdot g^{-1}$) del material plastificado, en juguetes y artículos de puericultura.	Reglamento Europeo (UE) 2005/2018. (Modificación Anexo XVII del Reglamento REACH)
Suiza	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$de DEHP, DBP y BBP en artículos de puericultura y 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$de DINP, DIDP y DNOP en aquellas partes que los niños pequeños pueden llevarse a la boca.	SR 817.023.41. Ordenanza sobre Artículos para el Contacto Humano, en vigor en 2005 y sus enmiendas RO 2006 5121, en vigor desde 2007; RO 2010 4763, en vigor desde 2010; y RO 2019 3405, vigente desde 2019.
Canadá	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	El vinilo de juguetes o artículos de puericultura no debe contener más de 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$de DEHP, DBP o BBP cuando se determine de acuerdo con un método que se ajuste a las buenas prácticas de laboratorio. El vinilo en cualquier parte de juguetes o artículos de puericultura que los niños menores de cuatro años puedan llevarse a la boca, no debe contener más de 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ de DINP, DIDP o DNOP cuando se determine de acuerdo con un método que se ajuste a las buenas prácticas de laboratorio.	Ley de Seguridad de Productos de Consumo de Canadá (S.C. 2010, c.21), en vigor desde 2011 hasta marzo de 2023 y Reglamento de Ftalatos (SOR/2016-188), en vigor desde 2016 hasta marzo de 2023.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Resumen de la normativa relativa a los PAEs en diferentes países del mundo (Continuación).

País	Límite	Notas	Referencia legal
Turquía	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	(a) DEHP, DBP y BBP están limitados en materiales plastificados utilizados para producir calzado. La suma de estos tres ftalatos no debe superar el valor límite del 0,1% (1000 $\mu g \cdot g^{-1}$). (b) El DINP, el DIDP y el DNOP también están limitados en los artículos de puericultura que los niños puedan llevarse a la boca. La suma de estos tres ftalatos no debe superar el 0,1% (1000 $\mu g \cdot g^{-1}$).	Reglamento sobre restricciones a la fabricación, comercialización y uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos (Official Gazette n.º 27092 de 26 de diciembre de 2008); y sus modificaciones: Official Gazette n.º 27687 de 29 de agosto de 2010, en vigor desde 2010; Official Gazette l n.º 27880 de 20 de marzo de 2011, en vigor desde 2011; y Official Gazette nº. 29182, de 21 de noviembre de 2014. Vigilancia del mercado y control del contenido de sustancias químicas peligrosas en algunos productos de consumo (Official Gazette n.º 29236 de 14 de enero de 2015). Comunicado sobre el control de las importaciones de determinados productos de consumo, seguridad de los productos e inspección: 2015/18 (Official Gazette n.º 29222 de 31 de diciembre de 2014). El Ministerio de Comercio de Turquía ha publicado una orden en Official Gazette n.º 31297 del 7 de noviembre de 2020 relativa a las inspecciones de importación de productos en Aduana.
China	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ de DEHP, DBP y BBP, y 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ de DINP, DIDP y DNOP en productos textiles recubiertos o estampados destinados a niños menores de 3 años.	GB 31701–2015 que cubre productos textiles para lactantes y niños. China ha emitido un nuevo estándar de producto FZ/T 08002–2022 (Productos textiles para recién nacidos). Además, una nueva norma nacional de producto, GB/T 41002–2022 (Especificaciones generales para estuches y bolsos para niños). Ambas normas están en vigor desde el 1 de octubre de 2022.
	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	(a) DEHP, DBP y BBP están limitados en calzado de niños menores de 14 años. (b) DINP, DIDP y DNOP, están limitados en zapatos de bebé. La suma de los ftalatos de los puntos a) y b) no debe superar el valor límite de 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$.	GB 30585–2014 Especificaciones técnicas de seguridad para calzado infantil.

Tabla 2. Resumen de la normativa relativa a los PAEs en diferentes países del mundo (Continuación).

País	Límite	Notas	Referencia legal
USA	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	Queda prohibida la producción, venta, distribución y comercio e importación de artículos, o partes de estos, diseñados o destinados a niños menores de 12 años que contengan concentraciones superiores al 0,1% (1000 $\mu g \cdot g^{-1}$) de DEHP, DBP, BBP, DINP, DIBP, DPP, DCHP y DNHP. Este límite se aplica a cada ftalato individual.	Sección 108 de la Ley de Mejora de la CPSIA de 2008 (Ley Pública 110−314; 15 U.S.C.2057c) y modificada por la Sección 5 de la CPSIA de 2011 (Ley Pública 112−28) y el Reglamento Final de 2018 (16 CFR parte 1307).
Egipto	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ de BBP, DBP, DEHP, DNOP, DIDP y DINP en prendas textiles. 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ para la suma de ftalatos en los productos de cuero sintético y en las partes de textiles y cuero sintético del calzado de cuero destinado a niños menores de 3 años. 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ para la suma de ftalatos (DEHP, DBP y BBP) en el material plastificado de los juguetes y productos de puericultura destinados a los niños y 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ para la suma de ftalatos (DIDP, DINP y DNOP) en el material plastificado de los juguetes y productos de puericultura que los niños puedan llevarse a la boca.	ES 7266/2011. Criterios de seguridad y salud y etiquetado de productos textiles. Parte 4: Ropa, en vigor desde 2011. ES 7322/2011. Normas de Seguridad e Higiene en Cuero, Productos y Partes de Cuero, vigentes desde 2011 ES 7562/2013. Restricción al Uso de Ftalatos y sus Derivados en Juguetes y Artículos de Puericultura, vigente desde 2013.
India	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ de BBP, DBP, DEHP, DNOP, DIDP y DINP en productos o materiales diseñados y claramente destinados a ser utilizados como juguetes por niños menores de 14 años.	IS 9873 (Parte 9): 2017. Ciertos ftalatos, ésteres en juguetes y productos para niños.
Emiratos Árabes, Bahréin, Arabia Saudí, Omán, Qatar, Kuwait y Yemen	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ para la suma de ftalatos (DINP, DNOP, DEHP, DIDP, BBP y DBP) en productos textiles y de cuero destinados a niños menores de 2 años.	GSO 1956/2009 Sustancias nocivas utilizadas en productos textiles, en vigor desde 2009.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Resumen de la normativa relativa a los PAEs en diferentes países del mundo (Continuación).

País	Límite	Notas	Referencia legal
Taiwan	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	Requisitos generales para la seguridad de los productos infantiles. Límites: 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ para la suma de ftalatos (DEP, DMP, DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP y DNOP) en las piezas plásticas de productos destinados a niños menores de 14 años, como ropa, calzado, toallas, ropa de cama y mochilas, entre otros. Zapatos de plástico. Límites: 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ para la suma de ftalatos (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP y DNOP) en zapatos de plástico con suela de goma o plástico. Zapatos casuales de piel. Límites: 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ para la suma de ftalatos (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP y DNOP) en el material plastificado de los zapatos de cuero con suela de goma o plástico. Zapatos de cuero. Límites: 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ para la suma de ftalatos (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP y DNOP) en el material plastificado de los zapatos de cuero con suela de cuero.	CNS 15503. Requisitos Generales de Seguridad de los Productos Infantiles, en vigor desde 2011. CNS 3478. Zapatos de plástico, en vigor desde 2009. Dos normas voluntarias de calzado, CNS 8634 (zapatos casuales de cuero) y CNS 10632 (zapatos de cuero), indican los requisitos químicos y de calidad básicos de los zapatos de cuero en el mercado de Taiwán. CNS 8634. Zapatos Casual de Cuero, vigentes desde 2011 CNS 10632. Zapatos de piel, vigentes desde 2011.
Japón	1000 $\mu g \cdot g^{-1}$	(1) El DBP, DEHP o BBP no deben estar contenidos en concentraciones superiores al 0,1% en peso (1000 $\mu g \cdot g^{-1}$) en el material plastificado de los juguetes. (2) El DIDP, el DINP o el DNOP no deben estar contenidos en concentraciones superiores al 0,1% en peso (1000 $\mu g \cdot g^{-1}$) en el material plastificado de los juguetes, según lo especificado en el artículo 78, párrafo 1 del reglamento de la Ley de Sanidad Alimentaria (este requisito se aplica solo a las partes que están destinadas a ser colocadas en la boca). (3) Los DINP no se utilizarán como materiales de juguetes en los que el componente principal sea resina a base de PVC (excepto las partes que están destinadas a entrar en contacto con la boca del bebé, según se define en el punto 2) como se especifica en el artículo 78, párrafo 1 de las normas de aplicación de la Ley de Saneamiento Alimentario.	Notificación n°336 de la Ley de Sanidad Alimentaria.

1.2.1.3 Metodologías analíticas para la determinación de ftalatos en productos textiles

En general, la determinación de PAEs en todo tipo de muestras requiere que se lleve a cabo una etapa de extracción antes de la medición instrumental para su cuantificación. Hasta hace poco, el método de extracción Soxhlet se utilizaba tradicionalmente para extraer PAEs de muestras sólidas. Sin embargo, en la última década, este método ha sido sustituido por otros más respetuosos con los principios de la química verde. Además, las novedosas estrategias de extracción son más rápidas, eficientes y con menor riesgo de contaminación (Net et al., 2015). La extracción líquido-líquido (*Liquid-liquid extraction*, LLE), que es uno de los métodos más utilizados, consiste en añadir un pequeño volumen de un disolvente orgánico (propanol, hexano u otro) a la muestra acuosa que contiene los PAEs, agitar el contenido y recoger los PAEs en la fase orgánica después de la decantación. La LLE es fácil de aplicar, pero requiere mucho tiempo y cantidades moderadas de disolventes orgánicos. Se han desarrollado otras alternativas a la LLE para miniaturizar el sistema de extracción: la microextracción líquido-líquido (*Liquid-liquid microextraction*, LLME) (Farahani et al., 2008) y la microextracción líquido-líquido dispersiva (*Dispersive liquid-liquid microextraction*, DLLME) (Xue et al., 2014).

Con frecuencia, también se ha usado la extracción en fase sólida (*Solid-phase extraction*, SPE), que es fácil de aplicar, ahorra tiempo y solventes y puede automatizarse (Salazar Beltrán et al., 2017). Los dispositivos típicos para separar y concentrar PAEs de muestras líquidas consisten en cartuchos (hechos de polietileno, polipropileno o politetrafluoroetileno, PTFE puro, por sus siglas en inglés *Polytetrafluoroethylene*) que contienen diferentes adsorbentes como octadecilsilano (*Octadecylsilane*, ODS ó C_{18}), relleno de equilibrio hidrofílico (*Hydrophilic-lipophilic balance*, HLB), LiChrolut RP_{18} y Lichrolut EN (Net et al., 2015). Además, se han utilizado otras variantes de SPE, como la SPE dispersiva (*Dispersive solid-phase extraction*, DSPE) y la SPE magnética (*Magnetic solid-phase extraction*, MSPE), para determinar ftalatos con adsorbentes más sofisticados basados en nanomateriales, como nanotubos de carbono, grafeno y otros. González-Sálamo et al. (2018) han desarrollado recientemente un procedimiento de SPE microdispersivo para la extracción de nueve ésteres de ácido ftálico en el que se utilizan nanotubos de carbono de pared múltiple como adsorbentes. En otro ejemplo de la aplicación de DSPE, Hu et al. (2022) midieron 16 ftalatos en sedimentos marinos. El rendimiento del procedimiento propuesto se comparó favorablemente con el de la extracción tradicional de Soxhlet. Por otro lado, también se ha utilizado la extracción magnética para la extracción de PAEs. Como ejemplo de nuevo adsorbente magnético se utilizó un polímero orgánico poroso magnético de o-hidroxiazobenceno (*Magnetic o-hydroxyazobenzene*, M-HAzo) para la preconcentración de ésteres de ftalato en zumos contenidos en botellas de plástico (Wu et al., 2021). La microextracción en fase sólida (*Solid-phase micro extraction*, SPME) y la extracción por adsorción con barras agitadoras (*Stir bar sorptive extraction*, SBSE) también se han utilizado para extraer los analitos en otros métodos de determinación de PAEs (Si et al., 2016).

La extracción asistida por microondas (*Microwave-assisted extraction*, MWAE) (Llompart et al., 2019; Shina et al., 2019) y la extracción ultrasónica (*Ultrasonic extraction*, USE) (Fernández-González et al., 2017; Hidalgo-Serrano et al., 2022) también se han empleado para extraer PAEs siguiendo los principios de la química analítica verde. Por último, la desorción térmica (*Thermal desorption*, TD) es una técnica de extracción que no necesita preparación de

la muestra, ya que la muestra se calienta para desorber los PAEs de las matrices sólidas. La técnica TD permite el análisis directo de la muestra con buena reproducibilidad y calidad de resultados (Net et al., 2015). Esta técnica se utiliza a menudo para cuantificar los PAEs en plásticos de envases de alimentos, cubiertos, platos y vasos desechables, y, para dispositivos médicos o juguetes de plástico (Ouchi et al., 2019; Wang et al., 2022).

Diferentes técnicas han sido aplicadas para la cuantificación de los ftalatos extraídos de diferentes tipos de muestras. Recientemente, se han utilizado sensores ópticos y electroquímicos basados en nanomateriales y polímeros impresos molecularmente (*Molecularly imprinted polymers*, MIPs) (Zhang et al., 2023a) y aptasensores (Chen et al., 2021) para detectar PAEs en muestras ambientales. La espectrometría Raman puede utilizarse para medir el DBP en los alimentos (Rong et al., 2021). Sin embargo, la cromatografía líquida de alta presión (*High-performance liquid chromatography*, HPLC), y, sobre todo, la cromatografía de gases-espectrometría de masas (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*, GC-MS) son las técnicas más utilizadas para determinar estos compuestos en diversas matrices (Wenzl, 2009), como alimentos (Panio et al., 2020), agua (Amritha et al., 2022), muestras ambientales (Hidalgo-Serrano et al., 2022), bienes de consumo (Khan y Jahangir, 2020) y otros tipos de muestras, incluidos los textiles (Alexander y Baxter, 2014; Gong et al., 2016; Tang et al., 2020). La cromatografía electrocinética micelar (*Micellar electrokinetic chromatography*, MEKC) se ha utilizado como alternativa a la HPLC y la GC. En este caso, se añaden diferentes tensioactivos, por ejemplo, desoxicolato de sodio (*Sodium deoxycholate,* SDC) al tampón de separación como una pseudofase estacionaria. En estas condiciones, se han determinado varios PAEs en perfumes (Pérez-Fernández et al., 2013). Sin embargo, varios autores destacan la escasa resolución y falta de sensibilidad de esta técnica en relación con las técnicas cromatográficas tradicionales de HPLC y GC.

En el caso concreto de la determinación de PAEs en muestras textiles, se utilizan enfoques analíticos ligeramente diferentes en función de si el análisis es para el control de ftalatos en la industria textil o con fines de investigación. Aunque la metodología utilizada en ambos casos se basa en GC-MS, en los laboratorios de control, las metodologías de extracción y cuantificación utilizadas son generalmente las especificadas en las normativas de Estados Unidos y de la Unión Europea: CPSC-CH-C1001-09.4 (US-CPSC, 2018) y EN ISO14389:2022 (ISO, 2022), respectivamente, o adaptaciones internas de estos métodos. Además de los descritos en la normativa oficial, en los estudios de investigación también se utilizan otros enfoques de extracción o diferentes condiciones cromatográficas.

En el caso del control de PAEs, las partes plastificadas se cortan en trozos pequeños, las piezas duras como botones, lentejuelas, etc. se muelen hasta obtener un polvo representativo y, en elementos recubiertos de metal o madera, se analiza el revestimiento o pintura tras rayar la superficie. Después de la etapa de preparación de la muestra, la extracción se basa en la solubilidad del PVC en tetrahidrofurano (*Tetrahydrofuran*, THF). La muestra textil (pesada con precisión) se trata con THF en un baño ultrasónico. Una vez que el polímero plástico se disuelve por completo, se precipita en un disolvente adecuado (n-hexano, acetonitrilo o metanol). La solución así obtenida se centrifuga y concentra, y, el extracto se diluye hasta un cierto volumen. Por último, en la etapa de cuantificación, los PAEs en el extracto se determinan mediante GC-MS, bajo las siguientes condiciones establecidas en las normas de la UE y de los EE.UU.: Columna, DB-5MS (comúnmente de 30 m x 0,25 mm ID x 0,25 µm) o equivalente; gas

portador, He (o H_2) a 1 mL·min^{-1}; volumen de inyección, 1 µL; temperatura de entrada, 290 °C; programa de horno, inicialmente 150 °C durante 1 min, rampa de 30 °C·min^{-1} a 280 ºC y rampa de 15 °C·min^{-1} a 310 °C; tiempo de espera final de 3 minutos o más. Las muestras se analizan tanto en el modo de escaneo completo (*Full scan,* SCAN) como en el modo de monitoreo selectivo de iones (*Selected ion monitoring*, SIM).

Desde 2019, se han realizado anualmente estudios interlaboratorio para comprobar la competencia para la medida de ftalatos en textiles por parte de laboratorios de control de la industria textil. En la edición de 2022, (Starink, 2022), 71 laboratorios de 27 países diferentes tuvieron que medir dieciséis PAEs individuales en muestras de algodón. La mitad de los participantes utilizaron el método conforme a los estándares normativos de la ISO14389 (la metodología oficial en la Unión Europea: ISO, 2022). Otro 25% utilizó el procedimiento según la norma CPSC-CH-C1001-09.4 (el método oficial en los EE. UU.: US-CPSC, 2018). El 25% restante de los participantes utilizaron métodos normativos desarrollados internamente que consistieron en adaptaciones de los dos estándares anteriores. Además, casi todos los participantes utilizaron agitación ultrasónica para la extracción de PAEs, con THF (o una mezcla de THF y otros) como disolvente extractor.

En la **Tabla 3** se resumen las características analíticas de los procedimientos de extracción y determinación para medir los PAEs en materiales textiles en la última década. En cuanto a la extracción, en varios casos se utilizó la extracción tradicional de Soxhlet con diclorometano. Sin embargo, este enfoque utiliza grandes volúmenes de disolventes y requiere mucho tiempo, ya que tarda entre 4 y 6 horas (Gong et al., 2014; Li et al., 2015; Gong et al., 2016; Negev et al., 2018). Por lo tanto, se suelen utilizar otras estrategias más respetuosas con los principios de la química verde: la extracción asistida por ultrasonidos (*Ultrasonic-assisted extraction*, UAE) y la extracción acelerada con solventes (*Accelerated solvent extraction*, ASE). La UAE consiste en aplicar energía ultrasónica (en forma de ondas) a través de un disolvente líquido en el que se encuentra la muestra textil sólida. La energía de las ondas ultrasónicas se transforma en una presión mecánica equivalente a varios miles de atmósferas, lo que facilita la extracción del componente deseado. Esta técnica es una alternativa atractiva porque es más barata y rápida, ya que extrae los PAEs en menos de 30 minutos. Los disolventes de extracción más comunes son hexano, diclorometano, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano o sus mezclas (Boor et al., 2015; Tang et al., 2020; Xie et al., 2022; Zhang et al., 2023b). ASE es una técnica de preparación de muestras que utiliza disolventes orgánicos a alta temperatura y presión para eliminar los componentes indeseables de la matriz de la muestra. En su trabajo, Saini et al. (2016) utilizaron con éxito ASE para extraer PAEs de diferentes tejidos textiles. El solvente utilizado fue una mezcla de hexano, diclorometano y acetona (2:1:1, *v/v*), y el extractor funcionó a 70 ºC y 1500 psi. Por último, otros investigadores (Xie et al., 2016) utilizaron un procedimiento de extracción basado en la solubilización de PVC en THF según el método de ensayo oficial de la US-CPSC.

En cuanto al procedimiento de cuantificación, la GC-MS es la técnica analítica de elección en todos los casos, y también se utilizan columnas capilares no polares (5%) difenil-(95%) dimetilpolisiloxano unidas y fase reticulada. Las condiciones cromatográficas y las del detector de espectrometría de masas (*Mass Spectrometry*, MS) fueron las mismas que en ISO14389:2022 (ISO, 2022) y CPSC-CH-C1001-09.4 (US-CPSC, 2018), descritas anteriormente. En la **Tabla 3**, también se resumen los procedimientos de análisis y el modo de

trabajo utilizado para la cuantificación de PAEs en los estudios de los últimos años. La única diferencia sustancial entre laboratorios parece ser el límite de detección (*Limit of detection*, LOD). En los estudios de control legal, un LOD en el rango de $\mu g \cdot g^{-1}$ (partes por millón, ppm) es suficiente, ya que los valores límite de los PAEs son del orden de 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$. Por el contrario, en trabajos de investigación que involucraron una posible exposición a ftalatos, especialmente en niños, los LOD estaban en el rango de $ng \cdot g^{-1}$ (partes por billón, ppb).

Tabla 3. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos textiles.

Tipo de muestra	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Ropa de protección personal de bombero (guantes, capuchas y abrigos)	BBP, DEHP, DEP, DBP, DNOP, y otro no detallado (6)	Límite de detección: en el rango de 0,2 a 0,9 $\mu g \cdot g^{-1}$ dependiendo del PAE y del tipo de ropa	Se proporciona orientación sobre la extracción y la limpieza (EPA 3600 y métodos relacionados), sin embargo, el tratamiento de la muestra y la extracción de PAEs no se detallan.	GC–MS Detalles no incluidos.	Alexander y Baxter, 2014
Toallitas para la piel	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	No disponible	Cada muestra fue extraída con diclorometano en un extractor Soxhlet (6h). Los extractos se concentraron a 25 mL, se filtraron, se llevaron a un volumen final de 0,3 mL y posterior determinación por GC–MS.	GC–MS Se utilizó una columna capilar de sílice fundida, HP–5MS (30 m x 0,25 mm ID x 0,25 µm), y se empleó He como gas portador a un caudal de 1,0 $mL \cdot min^{-1}$. Las Tª de inyector y fuente de iones: 280 y 250 ºC. El programa de temperatura del horno desde la temperatura inicial de 100 ºC durante 2 minutos incluyó una rampa de 10 $ºC \cdot min^{-1}$ hasta 300 ºC, que se mantuvo durante al menos 5 minutos. (Modos de escaneo y monitoreo selectivo de iones, SCAN y SIM)	Gong et al., 2014
Fundas de colchón de cuna para bebés y espuma	Ftalatos: DEHP, iso–DEHP, DINP, DMP, DBP, BBP (6) No ftalatos: DINCH, DEHA (2)	Límite de detección: 1,0 $mg \cdot g^{-1}$ en fundas y 0,1 $mg \cdot g^{-1}$ en espuma	Extracción por ultrasonidos con hexano (30 min). El extracto se concentró a 1 mL y se sometió a determinación por GC–MS.	GC–MS Se utilizó una columna capilar de sílice fundida, DB–5MS (30 m x 0,25 mm). El programa de temperatura desde la temperatura inicial del horno de 80ºC durante 0,5 minutos incluyó una rampa de 20 $ºC \cdot min^{-1}$ durante 8,5 min y luego rampa de 30 $ºC \cdot min^{-1}$ durante 2 minutos y se mantuvo al menos 9 minutos. (Modo de escaneo, SCAN)	Boor et al., 2015

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 3. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos textiles (Continuación).

Tipo de muestra	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Telas impermeables para bebés, lonas impermeables decoradas y textiles estampados	DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (7)	Límite de detección: DIBP 7 $\mu g \cdot L^{-1}$ DBP 26 $\mu g \cdot L^{-1}$ BBP 14 $\mu g \cdot L^{-1}$ DEHP 35 $\mu g \cdot L^{-1}$ DNOP 43 $\mu g \cdot L^{-1}$ DINP 82 $\mu g \cdot L^{-1}$ DIDP 82 $\mu g \cdot L^{-1}$	BS EN 15777–2009. Extracción en Soxhlet (4h) con 50 mL de n–hexano. El extracto se secó y concentró a 1 mL y posteriormente se sometió a determinación por GC–MS.	GC–MS Columna HP–5MS (30 m × 0,25 mm × 0,25 µm). El nitrógeno fue el gas portador a un caudal de 2.0 $mL \cdot min^{-1}$. Se inyectó 1 µL de muestra utilizando el modo *split* a 250 ºC. La temperatura de la interfaz GC–MS fue de 280 ºC. El programa de temperatura del horno se inició a 150 ºC durante 1 minuto, se aumentó a 250 ºC a 8 $ºC \cdot min^{-1}$, se aumentó a 290 ºC a 3 $ºC \cdot min^{-1}$ y se mantuvo durante seis minutos a 290 ºC. (Modo de escaneo, SCAN)	Li et al., 2015
Pantalones vaqueros	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	Límite de detección: en el rango de 0,10 a 0,52 $ng \cdot mL^{-1}$ para sus metabolitos	Las muestras se extrajeron en un extractor Soxhlet (4h) con 120 mL de diclorometano. Los extractos se concentraron hasta un volumen final de 0,3 mL y posteriormente se sometieron a determinación por GC–MS. (Detalles en Gong et al., 2014).	GC–MS Se utilizó una columna capilar de sílice fundida, HP–5MS (30 m x 0,25 mm ID x 0,25 µm), y se empleó He como gas portador a un caudal de 1,0 $mL \cdot min^{-1}$. La Tª del inyector y fuente de iones: 280 y 250 ºC. El programa de temperatura desde la temperatura inicial del horno de 100 ºC durante 2 minutos incluyó una rampa desde 10 $ºC \cdot min^{-1}$ hasta 300 ºC, que se mantuvo durante al menos 5 minutos. (Modos de escaneo y monitoreo selectivo de iones, SCAN y SIM) (Detalles en Gong et al., 2014).	Gong et al., 2016

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 3. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos textiles (Continuación).

Tipo de muestra	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Tejidos	DIBP, DBP, BBP, DEHP, DINP (5)	Límites de cuantificación: (en $ng \cdot dm^{-2}$ superficie plana del tejido) DIBP 0,50 DBP 0,49 BBP 0,89 DEHP 0,79 DINP 6,5	Las muestras se extrajeron con un extractor acelerado de solventes (70ºC y 1500 psi) con hexano, diclorometano y acetona (2:1:1 *v/v*).	GC–MS Se utilizó una columna DB–5MS (Agilent Technologies, 30 m x 0,25 mm de diámetro interno y 0,25 µm de espesor de película). En el caso de los ftalatos, el programa de temperatura del horno fue el siguiente: Inicial a 75 °C, y mantener durante 3 min, a 10 $°C \cdot min^{-1}$ hasta 320 °C y mantener durante 3 min. (Modo de escaneo no detallado)	Saini et al., 2016
Mochilas para niños	Ftalatos: DMP, DEP, DPP, DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (10) No ftalatos: ATBC, DEHA, DEHT, DINCH (4)	Los límites de cuantificación oscilaron entre 1,2 y 2,5 $mg \cdot g^{-1}$	El procedimiento de extracción se basa en la solubilidad del PVC en THF (es una modificación de la ISO, 2022 y US–CPSC, 2018). Las muestras fueron tratadas con THF. Después de la disolución total, el PVC se precipita con metanol. El extracto limpio se diluye con diclorometano y posteriormente se somete a determinación por GC–MS.	GC–MS Se utilizó una columna de sílice fundida (30 m× 0,25 mm× 0,5 µm, Restek Rxi–5Sil). La temperatura del horno se programó de 80 °C (mantener durante 2 min) a 200 °C a 20 $°C \cdot min^{-1}$, y luego se aumentó a 260 °C a 10 $°C \cdot min^{-1}$ y finalmente a 300 °C a 5 $°C \cdot min^{-1}$ (mantener durante 5 min). Se inyectó una alícuota de 2 µL de cada muestra en modo *splitless*. (Modo de escaneo no detallado)	Xie et al., 2016
Artículos de puericultura	DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (6)	Límite de detección: 15 $\mu g \cdot g^{-1}$ (0,0015% en peso)	EN 14372:2004. Extracción con éter dietílico en un extractor Soxhlet (6h.). Los extractos se sometieron a determinación por GC–MS.	GC–MS Detalles no incluidos.	Negev et al., 2018

Tabla 3. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos textiles (Continuación).

Tipo de muestra	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Ropa de algodón para bebés	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	Límite de detección: en el rango de 0,65 a 15 $ng \cdot g^{-1}$	Tres extracciones sucesivas con diclorometano (40 mL). Los extractos se mezclaron con 10 mL de hexano, se secaron y concentraron a 1 mL y posteriormente se sometieron a determinación por GC–MS.	GC–MS Columna HP–5MS (30 m × 0,25 mm × 0,25 µm), utilizando el siguiente programa de temperatura: 90 °C durante 1 min, 20 $°C \cdot min^{-1}$ a 210 °C, y mantenido durante 2 min, 25 $°C \cdot min^{-1}$ a 310 °C, y mantenido durante 1 min. Las temperaturas fueron de 150 °C, 230 °C y 280 °C para el cuadrupolo, la fuente de iones y la interfaz, respectivamente. (Modo de monitorización selectiva de iones, SIM)	Li et al., 2019
Ropa para niños en edad preescolar (calcetines, pantalones, camisas de manga corta y camisas de manga larga)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP, DNP (15)	Los límites de cuantificación oscilaron entre 0,0005 y 0,0043 $\mu g \cdot g^{-1}$	La extracción consistió en una modificación de la norma china GB/T 20388–2006. Las muestras se trataron con ultrasonidos (30 min) con una solución de acetona/hexano (1:1 *v*/*v*). Los extractos limpios se concentraron y disolvieron en n–hexano y posteriormente se sometieron a determinación por GC–MS.	GC–MS Se utilizó una columna capilar de sílice (HP–5MS, 30m × 0,25mm × 0,25 µm, Agilent). El programa de temperatura del horno de cromatografía de gases fue de 60 °C durante 1 min, aumentando a 220 °C a 20 $°C \cdot min^{-1}$, y se mantuvo durante 1 min, luego a 5 $°C \cdot min^{-1}$ hasta 280 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 min. Las temperaturas del inyector, la fuente de iones, la línea de transmisión y el cuadrupolo se mantuvieron a 250 °C, 230 °C, 280 °C y 230 °C, respectivamente. La fase móvil usada fue He a 1,0 $mL \cdot min^{-1}$. Se inyectaron alícuotas de 1 µL en el modo *splitless*. (Modo de monitorización selectiva de iones, SIM)	Tang et al., 2020

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 3. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos textiles (Continuación).

Tipo de muestra	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Mascarillas	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DPP, DHXP, DCHP, DEHP, DPHP, DNOP, DNP (12)	Límite de detección: en el rango de 4,8 a 26,5 $ng \cdot g^{-1}$	Las muestras se extrajeron dos veces con ultrasonidos (30 min) en 10 mL de diclorometano/acetato de etilo 1:1 *v/v*. El eluyente combinado se concentró a 0,5 mL y posteriormente se sometió a determinación por GC–MS.	GC–MS Se usó una columna capilar HP–5MS (30 m × 0,25 mm × 0,25 µm). Se empleó He como gas portador a un caudal de 1 $mL \cdot min^{-1}$. Las temperaturas del puerto de inyección de GC y de la línea de transferencia se mantuvieron a 290 ºC. La temperatura del horno fue la siguiente: 60 ºC durante 1 min, a 20 $ºC \cdot min^{-1}$ hasta 220 ºC, mantenido durante 1 min, a 5 $ºC \cdot min^{-1}$ hasta 250 ºC mantenido durante 1 min, a 20 $ºC \cdot min^{-1}$ hasta 290 ºC, mantenido durante 6 min, y finalmente se programó hasta 300 ºC a 10 $ºC \cdot min^{-1}$, mantenido durante 6 min. Las temperaturas para la fuente de iones y la región cuadrupolar se fijaron en 230 ºC y 150 ºC, respectivamente. (Modo de monitorización selectiva de iones, SIM)	Xie et al., 2022
Toallas faciales	DMP, DEP, DIBP, DBP, DEHP (5)	Límites de detección: DMP 0,2 $ng \cdot kg^{-1}$ DEP 0,2 $ng \cdot kg^{-1}$ DIBP 0,2 $ng \cdot kg^{-1}$ DBP 1,4 $ng \cdot kg^{-1}$ DEHP 3,7 $ng \cdot kg^{-1}$	Las muestras (0,5000 g) se extrajeron con una mezcla de n-hexano/acetona (1:1) usando ultrasonidos en dos etapas (30 y 20 minutos). Las soluciones de extracción se combinaron y concentraron casi a sequedad usando un concentrador rotatorio a 38 °C. El concentrado se transfirió a un tubo graduado, se diluyó con n-hexano, se filtró con una membrana de 0,22 µm y se almacenó en un vial ámbar de 1,5 mL para su análisis por GC-MS.	GC-MS La separación se realizó utilizando una columna capilar de sílice fundida (CD-5MS; 30 m × 0,25 mm de diámetro interior; espesor de película de 0,25 mm). La muestra (1 µL) se inyectó en una corriente dividida. Las temperaturas de la fuente de iones y del inyector fueron de 230 ºC y 280 ºC, respectivamente. La temperatura del horno se mantuvo a 40 ºC durante 2,0 min, se elevó a 180 ºC a 10 $ºC \cdot min^{-1}$ y posteriormente a 350 ºC a 12,5 $ºC \cdot min^{-1}$. La espectrometría de masas se realizó con una fuente de ionización por bombardeo electrónico (EI) y un detector de espectrometría de masas (MSD). (Modo de monitorización selectiva de iones, SIM)	Zhang et al., 2023b

1.2.1.4 Contenido de ftalatos en productos textiles

En la **Tabla 4** se resumen los datos obtenidos de diferentes estudios sobre el contenido de ftalatos determinados en productos textiles (telas, prendas de vestir y otros textiles relacionados) en los últimos diez años. En general, las concentraciones de los diversos PAEs se detectan en el rango $\mu g \cdot g^{-1}$ o $\mu g \cdot mL^{-1}$. En varios trabajos publicados, se ha observado un uso inadecuado de cifras significativas en la presentación de las concentraciones de los ftalatos determinados. Sin embargo, en el presente trabajo, el criterio aplicado fue citar las concentraciones de PAEs obtenidas de otros trabajos y otros autores de la misma manera que aparecen en el artículo original, es decir, con las mismas unidades y las mismas cifras significativas.

1.2.1.4.1 Productos textiles y afines destinados a niños

La mayoría de los trabajos revisados involucran la determinación de ftalatos en textiles y materiales relacionados que están destinados a ser utilizados por niños, ya que, las restricciones legales son más fuertes debido al alto impacto potencial de estos compuestos en los bebés. Por ejemplo, Li et al. (2019) estudiaron el contenido de seis ésteres de ftalatos (DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP y DEHP) en veinticuatro prendas de vestir de algodón infantil producidas en Harbin (China). El objetivo final fue estimar la ingesta diaria de PAEs a través de la absorción dérmica. Debido a la conocida ubicuidad de los PAEs, así como a la alta sensibilidad del procedimiento de determinación (LOD en el rango de 0,65 a 15 $ng \cdot g^{-1}$), todos los ftalatos analizados se detectaron en todas las muestras (tasa de detección del 100%). La concentración total de ftalatos osciló entre 2,29 y 51,9 $\mu g \cdot g^{-1}$ (mediana 4,15 $\mu g \cdot g^{-1}$). El DEHP fue el PAE más abundante, seguido del DBP y el DIBP. Sin embargo, las concentraciones máximas de estos tres PAEs fueron de 42,3, 13,3 y 10,1 $\mu g \cdot g^{-1}$, respectivamente, es decir, muy inferiores a los niveles máximos recomendados para los productos destinados a los niños (0,1% *w/w* o 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$). Las cantidades máximas de los ftalatos restantes fueron uno o dos órdenes de magnitud más bajas. Los resultados mostraron que la absorción dérmica es la principal vía de exposición a los ftalatos de la ropa de los niños y es más importante que la inhalación y la ingestión no dietética. Sin embargo, los autores señalaron que la medición de la exposición dérmica depende en gran medida de la fracción de la piel que se considera que está en contacto con la ropa.

En un reciente e interesante estudio, Tang et al. (2020) determinaron las concentraciones de 15 ftalatos (DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP y DNP) en prendas nuevas de ropa infantil (67) fabricadas en siete países asiáticos diferentes: China, Corea del Sur, India, Indonesia, Camboya, Bangladesh y Filipinas. El objetivo final del estudio fue evaluar la exposición dérmica a estos compuestos, así como los riesgos para la salud asociados. Se detectaron los 15 ftalatos en las muestras analizadas, y cinco de ellos (DEP, DBP, DIBP, BMPP y DEHP) se encontraron en todas las 67 muestras. Los ftalatos presentes con mayor frecuencia fueron DBP, DIBP y DEHP. La alta ocurrencia de PAEs en las muestras analizadas debe ser considerada en contexto, ya que las concentraciones observadas estuvieron en el rango $ng \cdot g^{-1}$ (es decir, 1000 veces más bajas que el nivel habitual de detección, en el rango $\mu g \cdot g^{-1}$) debido a la alta sensibilidad de la técnica analítica aplicada. La alta sensibilidad del análisis, junto con la ubicuidad de los PAEs, explica las tasas de detección particularmente altas de los ftalatos analizados. Sin embargo, las concentraciones de los seis ftalatos más abundantes (DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP y DNOP) fueron de 1,97 a 183

$\mu g \cdot g^{-1}$ y representaron la mayor proporción de la concentración total de PAEs en textiles en las diferentes regiones geográficas estudiadas. Además, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre países en cuanto a las concentraciones de al menos seis ftalatos. Se detectaron niveles más altos en la ropa de la India, y los resultados mostraron que el uso de los diferentes ftalatos varía significativamente en los diferentes países. Teniendo en cuenta el tipo de tela y ropa, se encontró que las mezclas de telas sintéticas y los calcetines contienen los niveles más altos de PAEs (posiblemente debido a los productos químicos utilizados en la producción de textiles elásticos utilizados en este tipo de ropa). De acuerdo con los cálculos de la exposición dérmica a los PAEs a través de la ropa, los autores concluyeron que, para los niños en edad preescolar, el riesgo reproductivo debido a los ftalatos excedía los niveles aceptables. Sin embargo, el riesgo cancerígeno de la exposición a la ropa fue bajo.

También se midieron concentraciones de ftalatos en otros tipos de textiles utilizados para fabricar productos infantiles (por ejemplo, fundas plastificadas, sábanas de nailon, colchones y cambiadores de bebés), que se espera que contengan mayores cantidades de PAEs debido a las características impermeables de la mayoría de estos tejidos. Se determinaron ftalatos y otros plastificantes en veinte fundas de colchón y espuma de cuna infantil nuevas y usadas procedentes de EE. UU. y Finlandia (Boor et al., 2015). Los colchones de cuna están protegidos con fundas impermeables delgadas y flexibles hechas de PVC (y, por lo tanto, contienen plastificantes). En estas muestras se analizaron diferentes ftalatos (DEHP, DINP, DBP, BBP y DMP), otros plastificantes no ftalatos, como el di(isononil) ciclohexano-1,2-dicarboxilato (*Di (isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate*, DINCH) y el di (2-etilhexil) adipato (*Di (2-ethylhexyl) adipate*, DEHA), así como retardantes de llama. De las fundas nuevas de colchón de cuna examinadas, el 85% contenía al menos un plastificante identificable en concentraciones superiores a 1 $mg \cdot g^{-1}$ (equivalente al 0,1% en peso). En las fundas usadas (muestras desde 2000 a 2010), el DINP fue el ftalato más comúnmente detectado, presente en más del 60% de las muestras, seguido del DEHP. Sin embargo, en fundas más recientes (a partir de 2011), DINCH fue el plastificante más comúnmente detectado. Esto confirma una tendencia general en el uso mundial de ftalatos (Boberg et al., 2011; Attina y Trasende, 2015), que se caracteriza por la sustitución paulatina del DEHP por el DINP, y, de este último por otros plastificantes no ftalatos como el DINCH. Boor et al., (2015) informaron de un contenido promedio total de PAEs en fundas de colchón nuevas y usadas del 13,5% y 15,0%, respectivamente. Además, el 60% de las muestras contenían más del 9% de PAEs en peso, y el 20% contenía más del 20% de PAEs en peso. Teniendo en cuenta los límites establecidos para los productos infantiles, nueve de las veinte fundas de colchón de cuna examinadas (45%) no cumplían con las normas de la UE y EE.UU.

Negev et al. (2018) analizaron el contenido de ftalatos en productos infantiles fabricados en Israel, incluidas sábanas de nailon (9), colchones (15) y cambiadores para bebés (11). En concreto, se ensayaron los seis primeros ftalatos regulados (DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP y DIDP) utilizando la metodología analítica europea para la determinación de PAEs en artículos de puericultura (EN14372:2004). Solo dos de ellos, DEHP y DINP, fueron detectados. Sin embargo, las concentraciones de ambos compuestos fueron muy altas en tres de las sábanas de nailon para bebés (valores en el rango de 0,18-9,99% en peso), en dos de los colchones (5,02-14,66%) y en cinco de los cambiadores de pañales (4,20-14,7%), superando el estándar del 0,1% en peso. Los mismos rangos de concentración fueron detectados por Li et al. (2015),

utilizando GC-MS después de la extracción de Soxhlet (ver detalles en la **Tabla 4**) para la determinación de siete PAEs (DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP y DIDP) en telas impermeables para bebés, lonas impermeables y textiles estampados (6). Se obtuvieron valores superiores al límite del 0,1% para el DEHP en telas para bebés (3,34%), para el DBP en lonas impermeables (1,16%), y, para el DINP en textiles estampados (5,16%). También se ensayaron otros materiales plastificados específicos destinados al uso infantil.

Xie et al. (2016) determinaron el contenido en peso de plastificantes en mochilas para niños (6) para calcular la transferencia desde las superficies del producto a las toallitas de algodón. El tereftalato de bis(2-etilhexilo) (*Di (2-ethylhexyl) terephthalate*, DEHT), isómero estructural del DEHP, fue el analito más comúnmente detectado, dominando la composición de plastificantes en cuatro mochilas (contenido promedio en el producto de cloruro de polivinilo en el rango de 5,38-25,5% en peso). El DIDP y el DEHP también mostraron valores altos, de hasta 17,1 y 5,77%, respectivamente.

En general, el contenido de PAEs fue muy superior en todos los materiales impermeables (fundas de colchón, sábanas de nailon, mochilas de plástico, etc.) que, en otras prendas textiles, superando los límites legales en varios casos. El impacto de la exposición dérmica debida a estos productos debe investigarse más a fondo en estudios que incluyan una distribución temporal y espacial más larga, así como un mayor número de muestras.

1.2.1.4.2 Ropa y tejidos para adultos

Relativamente pocos estudios han examinado las prendas de vestir y los tejidos que no están destinados específicamente a niños. Saini et al. (2016) determinaron las concentraciones de PAEs acumuladas en diferentes tejidos (y otros compuestos como retardantes de llama bromados y ésteres organofosforados) y su eliminación mediante lavado. En condiciones controladas, y después de 30 días, los tejidos de algodón y poliéster acumularon respectivamente 3475 y 1950 $ng \cdot dm^{-2}$ de ésteres de ftalato. Las concentraciones superficiales de ftalatos de bajo peso molecular en el tejido plano analizado fueron significativamente mayores en el algodón que en el poliéster. Esta diferencia se correlaciona inversamente con el coeficiente de partición n-octanol/agua (K_{OW}), y, además se observó una alta sorción de compuestos polares por el algodón polar.

En el caso de los ftalatos de alto peso molecular, no se detectaron diferencias entre algodón y poliéster. Sin embargo, el lavado eliminó entre el 50 y 100% de los ftalatos de bajo peso molecular (log K_{OW} 4-6) y sólo entre 0 y 35% de los ftalatos de alto peso molecular (log K_{OW}>8). Por lo tanto, se demostró que la ropa es un transportador eficiente de PAEs desde el interior al exterior a través de la absorción del aire y la liberación por lavado. Evidentemente, estos hallazgos tienen implicaciones en cuanto a la exposición dérmica a ftalatos, aunque la expresión de la concentración de PAEs en relación con el área del material impide la comparación directa de los hallazgos de diferentes estudios. No obstante, considerando la densidad reportada en el mismo estudio tanto para el algodón como para el poliéster (120 y 127 $g \cdot m^{-2}$, respectivamente), las concentraciones de todos los PAEs ensayados se encuentran en el rango de ppm (de 0,15 $\mu g \cdot g^{-1}$ para el DINP a 1,13 $\mu g \cdot g^{-1}$ para el DEHP en el algodón, y de 0,15 para el DINP a 0,86 $\mu g \cdot g^{-1}$ para el DEHP en poliéster), por debajo del estándar establecido de 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ en todos los casos y comparable a los niveles reportados anteriormente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 4. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos textiles en diferentes trabajos publicados.

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Ropa de protección personal de bombero (guantes, capuchas y abrigos) (6)	BBP, DEHP, DEP, DBP, DNOP, y otro no detallado (6)	Capuchas (3)	BBP n.d.–2,0 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 57,0–340 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP n.d. $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP n.d.–0,6 $\mu g \cdot g^{-1}$ DNOP n.d.–0,6 $\mu g \cdot g^{-1}$	Alexander y Baxter, 2014
		Abrigos (1)	BBP 8,0 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 220 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP n.d. $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP n.d. $\mu g \cdot g^{-1}$ DNOP 1,8 $\mu g \cdot g^{-1}$	
		Guantes (2)	BBP 0,4–7,3 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 1,4–1400 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 0,4–1,1 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,4–9,1 $\mu g \cdot g^{-1}$ DNOP 0,2–6,5 $\mu g \cdot g^{-1}$	
Toallitas para la piel (20)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	Frente	DIBP n.d.–452 $\mu g \cdot m^{-2}$ DBP n.d.–342 $\mu g \cdot m^{-2}$ DEHP 200–1445 $\mu g \cdot m^{-2}$	Gong et al., 2014
		Antebrazos	DIBP n.d.–119 $\mu g \cdot m^{-2}$ DBP 18–240 $\mu g \cdot m^{-2}$ DEHP 316–2110 $\mu g \cdot m^{-2}$	
		Manos	DIBP n.d.–947 $\mu g \cdot m^{-2}$ DBP n.d.–1865 $\mu g \cdot m^{-2}$ DEHP 566–12900 $\mu g \cdot m^{-2}$	
Fundas de colchón de cuna para bebés y espuma (20)	Ftalatos: DEHP, iso-DEHP, DINP, DMP, DBP, BBP (6) No ftalatos: DINCH, DEHA (2)	Cubierta externa Muestras nuevas (9)	DEHP 83,1–125,7 $mg \cdot g^{-1}$ iso-DEHP 276,5–352,5 $mg \cdot g^{-1}$ DINP n.d.–28,5 $mg \cdot g^{-1}$ DINCH 15,4–93,7 $mg \cdot g^{-1}$ DEHA n.d.–4,8 $mg \cdot g^{-1}$	Boor et al., 2015
		Espuma Muestras nuevas (9)	DEHP 0,5–4,2 $mg \cdot g^{-1}$ iso-DEHP n.d. $mg \cdot g^{-1}$ DINP n.d. $mg \cdot g^{-1}$ DINCH 0.1 $mg \cdot g^{-1}$ DEHA n.d. $mg \cdot g^{-1}$	

Tabla 4. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos textiles en diferentes trabajos publicados (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Fundas de colchón de cuna para bebés y espuma (20)	Ftalatos: DEHP, iso-DEHP, DINP, DMP, DBP, BBP (6) No ftalatos: DINCH, DEHA (2)	Cubierta externa Muestras usadas (11)	DEHP 3,3–43,2 $mg \cdot g^{-1}$ iso-DEHP n.d.–60,0 $mg \cdot g^{-1}$ DINP 40,9–306,2 $mg \cdot g^{-1}$ DINCH n.d.–103,1 $mg \cdot g^{-1}$ DEHA 2,5–53,9 $mg \cdot g^{-1}$	Boor et al., 2015
		Espuma Muestras usadas (11)	DEHP 0,4–10,6 $mg \cdot g^{-1}$ iso-DEHP n.d.–14,4 $mg \cdot g^{-1}$ DINP 0,6–63,6 $mg \cdot g^{-1}$ DINCH 0,1 $mg \cdot g^{-1}$ DEHA 0,1–0,4 $mg \cdot g^{-1}$	
Telas impermeables para bebés, lonas impermeables decoradas y textiles estampados (6)	DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (7)	Tejido impermeable para bebés	DEHP 33,4±2,29 $g \cdot kg^{-1}$	Li et al., 2015
		Lona impermeable	DBP 11,64±0,15 $g \cdot kg^{-1}$ DNOP 0,16±0.00 $g \cdot kg^{-1}$	
		Textiles estampados	DINP 51,6±0,65 $g \cdot kg^{-1}$	
Pantalones vaqueros (5)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	Pantorrilla	DMP 0,12–2,34 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 0,10–0,70 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 1,3–15,1 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 1,3–15 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 0,74–140 $\mu g \cdot g^{-1}$	Gong et al., 2016
		Muslo	DMP 0,15–7,7 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 0,11–0,58 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 2,5–38 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,8–15 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 3,3–690 $\mu g \cdot g^{-1}$	
Tejidos (20)	DIBP, DBP, BBP, DEHP, DINP (5)	Algodón de tejido liso (120 $g \cdot m^{-2}$, blanqueado, sin mercerizar)	DIBP 650±157 $ng \cdot dm^{-2}$ DBP 914±312 $ng \cdot dm^{-2}$ BBP 370±53 $ng \cdot dm^{-2}$ DEHP 1363±492 $ng \cdot dm^{-2}$ DINP 178±95 $ng \cdot dm^{-2}$	Saini et al., 2016
		Poliéster (127 $g \cdot m^{-2}$, popelín)	DIBP 70±14 $ng \cdot dm^{-2}$ DBP 179±38 $ng \cdot dm^{-2}$ BBP 421±125 $ng \cdot dm^{-2}$ DEHP 1091±460 $ng \cdot dm^{-2}$ DINP 187±62 $ng \cdot dm^{-2}$	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 4. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos textiles en diferentes trabajos publicados (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Mochilas para niños (6)	Ftalatos: DMP, DEP, DPP, DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (10) No ftalatos: ATBC, DEHA, DEHT, DINCH (4)	Parte frontal	DIBP 0,0035–0,0088% DBP 0,0050–0,0098% DEHP 0,0039–1,85% DINP n.d.–1,32% DIDP n.d.–17,1% ATBC 0,0022–0,0079% DEHA 0,0033–6,90% DEHT 0,024–23,9% DINCH n.d.–0,13%	Xie et al., 2016
		Parte trasera	DIBP 0,0048–0,0080% DBP 0,0068–0,0095% DEHP 0,0071–1,60% DINP 0,43–2,88% DIDP 0,13–10,3% ATBC 0,0021–0,0069% DEHA 0,044–7,04% DEHT 0,073–29,5% DINCH 0,063–0,087%	
		Parte inferior	DIBP 0,0028–0,0085% DBP 0,0043–0,011% DEHP 0,0081–5,77% DINP 0,12–5,57% DIDP 0,092–16,3% ATBC 0,0019–0,0022% DEHA 0,025–9,02% DEHT 0,020–23,0% DINCH n.d.–0,37%	
Artículos de puericultura (73)	DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (6)	Juguetes blandos que no sean de PVC (20)	DEHP 0,0015–14,65% DINP 0,002–19,25%	Negev et al., 2018
		Sábanas de nailon (9)		
		Colchones para bebés (15)		
		Cambiadores de pañales (11)		
		Sillas de alimentación, bañeras, delantales (18)		

Tabla 4. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos textiles en diferentes trabajos publicados (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Ropa de algodón para bebés (24)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	----	DMP 0,02–0,13 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 0,015– 0,10 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 0,27–10,1 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,62–13,3 $\mu g \cdot g^{-1}$ BBP 0,017–0,068 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 0,89–42,3 $\mu g \cdot g^{-1}$	Li et al., 2019
Ropa para niños en edad preescolar (calcetines, pantalones, camisas de manga corta y camisas de manga larga) (67)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP, DNP (15)	De China (14) De Corea del Sur (19) De India (18) De Indonesia (4) De Camboya (5) De Bangladesh (3) De Filipinas (4)	DMP <0,50–294 $ng \cdot g^{-1}$ DEP 26,5–810 $ng \cdot g^{-1}$ DIBP 116–12840 $ng \cdot g^{-1}$ DBP 195–11503 $ng \cdot g^{-1}$ DMEP <3,00–819 $ng \cdot g^{-1}$ BMPP 2,63–1569 $ng \cdot g^{-1}$ DEEP <0,68–2938 $ng \cdot g^{-1}$ DPP <0,49–1097 $ng \cdot g^{-1}$ DHXP 1,49–1248 $ng \cdot g^{-1}$ BBP <1,69–3713 $ng \cdot g^{-1}$ DBEP 1,00–9555 $ng \cdot g^{-1}$ DEHP 1123–25767 $ng \cdot g^{-1}$ DIDP <3,00–212 $ng \cdot g^{-1}$ DNOP <3,57–178069 $ng \cdot g^{-1}$ DNP <4,29–35862 $ng \cdot g^{-1}$	Tang et al., 2020
Mascarillas (56)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DPP, DHXP, DCHP, DEHP, DPHP, DNOP, DNP (12)	----	DMP n.d.–126 $ng \cdot g^{-1}$ DEP n.d.–1781 $ng \cdot g^{-1}$ DIBP n.d.–1447 $ng \cdot g^{-1}$ DBP n.d.–4783 $ng \cdot g^{-1}$ DMEP n.d.–252 $ng \cdot g^{-1}$ DPP n.d.–149 $ng \cdot g^{-1}$ DHXP n.d.–1402 $ng \cdot g^{-1}$ DEHP 37,4–36730 $ng \cdot g^{-1}$ DPHP n.d.–291 $ng \cdot g^{-1}$ DNOP n.d.–1252 $ng \cdot g^{-1}$ DNP n.d.–741 $ng \cdot g^{-1}$	Xie et al., 2022

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 4. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos textiles en diferentes trabajos publicados (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Toallas faciales (31)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DEHP (5)	Algodón (17)	DMP 30,54 $ng \cdot g^{-1}$ DEP 43,26 $ng \cdot g^{-1}$ DIBP 63,56 $ng \cdot g^{-1}$ DBP 150,2 $ng \cdot g^{-1}$ DEHP 122,7 $ng \cdot g^{-1}$	Zhang et al., 2023b
		No algodón (14)	DMP 23,68 $ng \cdot g^{-1}$ DEP 16,63 $ng \cdot g^{-1}$ DIBP 30,4 $ng \cdot g^{-1}$ DBP 103,7 $ng \cdot g^{-1}$ DEHP 80,25 $ng \cdot g^{-1}$	

Gong et al. (2016) investigaron el impacto de la ropa en la exposición dérmica a seis ftalatos (DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP y DEHP) en entornos reales, mediante la realización de dos tipos de experimentos. En el primero, se recolectaron muestras con hisopo de la piel de 11 adultos para examinar los niveles de ftalatos en dos lugares diferentes: piel desnuda (mano/frente) y partes del cuerpo cubiertas de ropa (brazo/espalda/pantorrilla). En el segundo experimento, se pidió a cinco adultos que usaran pantalones vaqueros recién lavados durante 1, 5 y 10 días, y se midieron los niveles de ftalatos en sus piernas en días seleccionados durante los tiempos asignados. Los niveles de ftalatos en los vaqueros también se midieron al final de cada experimento y nuevamente después del lavado. Los niveles de ftalatos medidos en los lugares del cuerpo cubiertos por la ropa fueron más bajos (aunque siguen siendo altos) que los de los lugares descubiertos. El DEHP, el DBP y el DIBP fueron los ftalatos más abundantes, detectados en el 80% de las zonas del cuerpo cubiertas por la ropa (el DEHP estaba presente en concentraciones mucho más altas que los otros dos). Los resultados demostraron que la ropa influye positivamente en la absorción dérmica, y, una de las conclusiones alcanzadas fue que la exposición a PAEs se subestimará en un factor de 2 a 5 si no se considera la absorción a través de las ubicaciones corporales cubiertas por la ropa. El DEHP también fue el ftalato más abundante en la ropa y estuvo presente en concentraciones mucho más altas que el DBP y el DIBP. Los niveles de ftalatos en los pantalones y en las piernas aumentaron con el tiempo que se usaron los vaqueros, como se esperaba, y el aumento fue mayor para DEHP, DBP y DIBP (los ftalatos con presiones de vapor más bajas). Sin embargo, los niveles en los vaqueros y en las piernas no se correlacionaron. Los autores sugieren que esto puede indicar que otras vías (por ejemplo, el contacto con el pijama o la ropa de cama) pueden contribuir al aumento de las concentraciones de ftalatos en las piernas. Por último, la evaluación de la eficacia del lavado en relación con la eliminación de ftalatos de los pantalones vaqueros mostró que las concentraciones de DMP, DEP, DIBP y DBP disminuyeron con el lavado, mientras que las de DEHP aumentaron en algunos casos. Los autores del estudio atribuyeron este hallazgo al contacto entre los pantalones y las fuentes de DEHP durante el lavado y/o el secado (como los envases de plástico de detergente, las superficies de plástico de las lavadoras, las rejillas de secado de plástico, así como el mismo aire). La eficacia de la eliminación de los PAEs de los pantalones vaqueros mediante el lavado aumentó con la disminución de la K_{OW}; los valores medianos oscilaron entre muy bajos (<5%) para el DEHP y muy altos (~75%) para el DMP. En este caso, los niveles detectados en los vaqueros analizados (tanto en la zona de la pantorrilla como en la del muslo) en los diferentes experimentos estaban en el rango de ppm. El DEHP fue el PAE detectado a concentraciones más altas, entre 0,74 y 690 $\mu g \cdot g^{-1}$.

También se determinaron las concentraciones de ftalatos en ropa de trabajo con características de protección especiales. Con el fin de evaluar los riesgos para la salud asociados con la exposición a los diésteres de ftalato, Alexander y Baxter (2014) analizaron la ropa de protección personal utilizada por los bomberos. Se midieron seis PAEs de acuerdo con el método EPA 8270E (US-EPA, 2014) para compuestos orgánicos semivolátiles basados en la determinación de GC-MS después de la extracción con cloruro de metileno. Se detectó DEHP en todas las muestras analizadas de capuchas de protección, abrigos y guantes estructurales. Las concentraciones oscilaron entre 0,5 $\mu g \cdot g^{-1}$ en los guantes sin usar y 1400 $\mu g \cdot g^{-1}$ en la superficie exterior de los guantes usados. Otros cuatro ftalatos (BBP, DEP, DBP y DNOP) se detectaron en algunas otras muestras, a concentraciones entre dos y tres órdenes de magnitud

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

inferiores. Los autores del estudio afirmaron que los niveles de exposición humana no se pueden deducir directamente de estas mediciones. Sin embargo, sugieren que la vía dérmica puede ser la principal vía de exposición al DEHP en los bomberos (dependiendo de la cantidad de tiempo que se usan los equipos de protección individual, la frecuencia de la limpieza de los mismos, la temperatura de la piel y otros potenciales factores).

1.2.1.4.3 Otros productos textiles

Los ftalatos también se han medido en otros textiles en contacto con la piel, como toallitas para la piel, toallas faciales y mascarillas, estas últimas especialmente desde la pandemia de COVID-19.

Gong et al. (2014) determinaron los niveles de seis ftalatos (DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP y DEHP) en toallitas para la piel (gasas de 8 cm x 8 cm) pasadas sobre la piel en la superficie de la frente, el antebrazo, el dorso de la mano y la palma de la mano en 20 participantes del estudio (10 hombres y 10 mujeres). También se consideraron factores influyentes como la zona del cuerpo, el momento de la toma de muestras y el lavado de manos para estimar la absorción dérmica en función de las concentraciones medidas. Los ftalatos detectados con mayor frecuencia fueron DEHP, DIBP y DBP. Las concentraciones de este primero fueron muy superiores a las de los otros dos (en el rango de 200-1445 $\mu g \cdot m^{-2}$ en la frente; 316-2110 $\mu g \cdot m^{-2}$ en los antebrazos; y 566-12900 $\mu g \cdot m^{-2}$ en las manos). Las concentraciones estuvieron claramente influenciadas por la parte del cuerpo (palma > dorso de la mano > antebrazo ≥ frente). La absorción dérmica total estimada de la superficie de la piel fue aproximadamente del 10-20% de la absorción total reportada para los adultos en China (Guo et al., 2011). Esto sugiere que la absorción dérmica contribuye significativamente a la absorción de estos ftalatos. Lavarse las manos con agua y jabón eliminó más del 50% de los ftalatos y, por lo tanto, puede contribuir a disminuir la exposición. Los niveles reportados en este trabajo se expresan en relación con el área superficial de la toallita, por lo que es difícil comparar los valores con otros en la literatura. En un estudio posterior, Saini et al. (2016) informaron que las concentraciones de ftalatos por superficie eran un orden de magnitud más bajas en algodón y poliéster que en otros tejidos.

Teniendo en cuenta el uso generalizado de mascarillas desde 2020 debido a la pandemia de COVID-19, Xie et al. (2022) estudiaron el uso de las mascarillas como fuente potencial de exposición a ftalatos en humanos. Se midieron un total de 12 ftalatos en 56 mascarillas de diferentes tipos producidas en varios países (China, Europa, Japón, Corea del Sur y Estados Unidos). Los PAEs se extrajeron de las muestras mediante doble extracción asistida por ultrasonidos con diclorometano y acetato de etilo (1:1) y, posterior cuantificación por GC-MS. Se detectaron once de los doce ftalatos en todas las muestras analizadas, y, el DEHP fue el PAE más frecuentemente detectado en todas las mascarillas, seguido del DBP y el DIBP. La concentración total de ftalatos osciló entre 0,115 y 37,7 $\mu g \cdot g^{-1}$. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre países, ni entre mascarillas diseñadas para adultos y para niños pequeños. Tras estimar la exposición a los ftalatos y evaluar el riesgo del uso de mascarillas, los autores concluyeron que el peligro de exposición a ftalatos por las mascarillas se encontraba en un nivel bajo de riesgo.

Zhang et al. (2023b) analizaron la exposición humana a los ftalatos mediante el uso de toallas faciales. Las muestras cortadas (31) se sometieron a una extracción ultrasónica con n-

hexano/acetona, se concentraron hasta casi la sequedad y se reconstituyeron con n-hexano hasta aproximadamente 1 mL. A continuación, se determinaron las concentraciones de 5 PAEs (DMP, DEP, DIBP, DBP y DEHP) en los extractos mediante GC-MS. Se descubrió que las toallas de limpieza de cara desempeñan un papel importante en la exposición dérmica a los ftalatos, ya que los PAEs de los productos de cuidado personal permanecieron en las toallas. La materia prima influye claramente en el contenido de ftalatos, y las toallas que son de algodón retuvieron concentraciones significativamente más altas de PAEs que las toallas de no algodón. El lavado con agua eliminó algunos PAEs; sin embargo, cuando las toallas se lavaron con detergente, las concentraciones de PAEs aumentaron. Los niveles medidos no se asociaron con riesgos para la salud después de una exposición a largo plazo.

1.2.1.5 Evaluación de los riesgos de exposición a ftalatos en productos textiles

En varios de los trabajos revisados, se utilizaron las concentraciones de los diferentes ftalatos en diversos productos textiles para estimar los riesgos para la salud asociados con la exposición a través de la absorción dérmica de los compuestos. La estimación de la vía dérmica es de interés para evaluar la exposición a PAEs, ya que los ftalatos en contacto con la piel pueden atravesar el estrato córneo/epidermis viable e ingresar a los capilares dérmicos a través de los lípidos de la superficie (Gong et al., 2014). Parece haber cierto consenso en cuanto a los modelos utilizados para estimar el riesgo a través de esta vía. La absorción diaria estimada (*Estimated daily intake*, *EDI*, expresada en µg/kg-BW/día) de los diferentes ftalatos de la ropa a través de la absorción dérmica se puede dividir en dos partes: a través de la ropa en contacto directo con la superficie de la piel ($EDI_{da\text{-}cont}$), y a través del espacio entre la ropa y la superficie de la piel ($EDI_{da\text{-}ag}$) (Li et al., 2019).

$$EDI_{da} = EDI_{da-cont} + EDI_{da-ag} \quad \textbf{(1)}$$

Tanto $EDI_{da\text{-}cont}$ como $EDI_{da\text{-}ag}$ se pueden calcular de la siguiente manera:

$$EDI_{da-cont} = \frac{C_{cl}\left(\frac{\mu g}{m^3}\right) \cdot K_{ssl-g}\left(\frac{m}{día}\right) \cdot K_{p-l}\left(\frac{m}{día}\right) \cdot SA\,(m^2) \cdot EF}{K_{cl-g}\left(\frac{m}{día}\right) \cdot BW(kg)} \cdot f \quad \textbf{(2)}$$

y

$$EDI_{da-ag} = \frac{C_{cl}\left(\frac{\mu g}{m^3}\right) \cdot K_{p-g}\left(\frac{m}{día}\right) \cdot SA\,(m^2) \cdot EF}{K_{cl-g}\left(\frac{m}{día}\right) \cdot BW(kg)} \cdot (1 - f) \quad \textbf{(3)}$$

donde C_{cl} son las concentraciones de ftalatos en la ropa; $K_{p\text{-}l}$ es el coeficiente de permeabilidad de la piel desde los lípidos de la superficie de la piel hasta los capilares dérmicos; *SA* es el área de contacto con la piel a través de la ropa; *EF* es la fracción de la duración de la exposición; *BW* es el peso corporal (*Body weight*) y *f* es la fracción del área de contacto con la piel. *K* es el coeficiente de partición entre dos fases y los subíndices *cl-ssl, ssl-g* y *cl-g* representan las fases entre los lípidos de la superficie de la piel y la ropa, entre los lípidos de la superficie de la piel

y la fase gaseosa (aire), y entre la ropa y la fase gaseosa (aire), respectivamente; y $K_{p\text{-}g}$ es el coeficiente de permeabilidad transdérmica del aire interior. Los valores y los supuestos utilizados en el cálculo pueden consultarse en detalle en la información de apoyo (*Supporting information*) del artículo de Li et al. (2019). En varios casos, también se consideró la absorción diaria estimada para lactantes a través de la ingesta (EDI_{ing}) de la ropa del lactante, y se calculó de la siguiente manera:

$$EDI_{ing} = \frac{C_{cl}\left(\frac{\mu g}{m^3}\right) \cdot MA\,(m^2) \cdot EF \cdot ER_{sal}}{BW(kg)} \qquad \textbf{(4)}$$

donde MA es el área de la boca, y ER_{sal} es el ratio de liberación de ftalatos desde la ropa de algodón hacia la saliva por día. Por lo tanto, la EDI total en este caso se calcula de la siguiente manera:

$$EDI_{total} = EDI_{da} + EDI_{ing} \qquad \textbf{(5)}$$

Para la evaluación de los riesgos para la salud, la evaluación del riesgo acumulativo se estimó generalmente a partir del índice de peligrosidad (*Hazard index, HI*), que es la suma del cociente de peligro individual (*Hazard quotient*, *HQ*) para cada ftalato considerado (US-EPA, 2004). Por lo tanto, para cada ftalato determinado, *i*:

$$HQ_i = \left(\frac{EDI_{da_i}}{Reference\ limit\ value_{da_i}} + \frac{EDI_{ing_i}}{Reference\ limit\ value_{ing_i}}\right) \cdot 10^{-3} \qquad \textbf{(6)}$$

y el *HI*, cuando se han determinado *n* ftalatos, se pueden estimar de la siguiente manera:

$$HI = \sum_{i=1}^{n} HQ_i \qquad \textbf{(7)}$$

Por último, en varios casos, el riesgo cancerígeno para los niños derivado de la ropa se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación (US-EPA, 2004; US-EPA, 2011a):

$$CR = \left(EDI_{da} \cdot SF_{da} \cdot EDI_{ing} \cdot SF_{ing}\right) \cdot ASF \cdot 10^{-6} \qquad \textbf{(8)}$$

donde la *CR* es la probabilidad de desarrollar cáncer como resultado de la exposición a los ftalatos (*Carcinogenic risk*). La *SF* es el factor de pendiente para la absorción e ingestión dérmica en mg/kg/día (que puede calcularse a partir del factor de pendiente para la exposición

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

oral, US-EPA, 2004; Li et al., 2018; Li et al., 2019), y, la *ASF* es un factor de sensibilidad a la edad.

En la **Tabla 5** se resumen los resultados del riesgo de exposición, en términos de absorción diaria estimada (*EDI*) y riesgo acumulado (*HI* y *CR*), reportados en los trabajos en los que se evaluaron estos indicadores. Cronológicamente, el primer intento de evaluar la exposición fue realizado por Alexander y Baxter (2014), quienes consideraron los niveles de varios ftalatos en el equipo de protección personal de los bomberos. Estos investigadores afirmaron que la exposición humana no se puede inferir de las concentraciones de PAEs en las prendas de equipos de protección personal, debido a la participación de otros factores que interactúan y que pueden modificar la dosis efectiva que finalmente llega a los órganos diana. Estos factores incluyen la temperatura de la piel y la frecuencia de lavado, la hora en que se usan las prendas, la limpieza de las prendas y la frecuencia cardíaca. Los investigadores finalmente concluyeron que la absorción dérmica también puede ser una vía importante de exposición en los bomberos. Sin embargo, el riesgo de exposición debe ser el objetivo de estudios más detallados.

El primer estudio en el que se estimó el transporte de PAEs entre la superficie de la piel y los capilares cutáneos es la investigación pionera realizada por Gong et al. (2014). En este estudio, se estimó la cantidad de PAEs absorbidos por vía transdérmica de los lípidos de la superficie de la piel (*Dermal absorption, DA*) a través del flujo de los lípidos de la superficie de la piel a los capilares dérmicos (*J*):

$$DA\ (\mu g/kg - BW/día) = \frac{J\ (\mu g/m^2/h) \cdot t_{exp}\left(\frac{h}{día}\right) \cdot A\ (m^2)}{BW\ (kg)} \quad \textbf{(9)}$$

$$J\ (\mu g/m^2/h) = K_{p_l}\left(\frac{m}{h}\right) \cdot C_l\left(\frac{\mu g}{m^3}\right) \quad \textbf{(10)}$$

donde K_{p_l} es el coeficiente de permeabilidad de los lípidos de la superficie de la piel a la sangre y es C_l es la concentración de ftalato en contacto con la superficie de la piel. t_{exp} es el tiempo de exposición, A es el área expuesta de la piel y BW es el peso corporal. Según este modelo, los niveles de absorción dérmica de DIBP, DBP y DEHP fueron de 0,48, 0,68 y 0,66 µg/kg-BW/día, respectivamente. Estos niveles son similares, pero ligeramente más altos, que los reportados para la absorción dérmica por otras fuentes (Guo y Kannan, 2011; Wang et al., 2014). Sin embargo, los autores reconocieron varias limitaciones en este estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra, el número limitado de ubicaciones corporales evaluadas y varios cálculos que podrían subestimar la absorción dérmica de ftalatos.

Li et al. (2019) aplicaron un modelo más sofisticado basado en las **Ecuaciones** de **(1)** a **(7)** para estimar la absorción diaria estimada y el riesgo para la salud derivado de la exposición infantil a los PAEs a través de la ropa de algodón. La *EDI* total de ftalatos, considerando tanto la absorción dérmica como la ingestión, osciló desde un valor de 388 a 9810 ng/kg-BW/día, con una media de 776 ng/kg-BW/día. Como se puede ver en los valores de media individuales para cada PAE en la **Tabla 5**, el DBP contribuyó más a la exposición en los lactantes. Se obtuvieron algunos resultados interesantes al comparar las dos rutas de exposición para la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

absorción dérmica. Los valores de ftalatos a través del contacto directo con la superficie de la piel $EDI_{da-cont}$ fueron aproximadamente 6 veces superiores a los correspondientes al espacio entre la superficie de la piel y la ropa EDI_{da-ag}. La contribución de la ingesta, EDI_{ing}, fue insignificante en relación con las otras dos vías, alcanzando valores medios que oscilaron entre $1{,}48 \cdot 10^{-5}$ y $3{,}82 \cdot 10^{-3}$ ng/kg-BW/día, es decir, 4-6 órdenes de magnitud inferiores. Estos resultados también se utilizaron para calcular el riesgo acumulado de exposición a DIBP, DBP y DEHP. La mediana de los valores de *HI* (valores inferiores a 1 se consideraron seguros, según Benson, 2009) se basaron en tres valores límite de referencia diferentes que oscilaron entre 0,060 y 0,0091; lo que sugiere que la exposición a los PAEs de la ropa de algodón para los lactantes se encuentra dentro de los niveles aceptables. También se evaluó el riesgo cancerígeno según la **Ecuación (8)** para BBP y DEHP. El cálculo del *CR* total para estos dos PAEs en la ropa de lactante arrojó valores en el rango de $1{,}57 \cdot 10^{-6}$ a $7{,}02 \cdot 10^{-5}$, con un valor medio de $5{,}60 \cdot 10^{-6}$. El DEHP fue el que más contribuyó (valores de *CR* 3 órdenes de magnitud mayores). Estos valores superaron el umbral de seguridad (se deben tener en cuenta los efectos potencialmente adversos cuando los valores de *CR* son superiores a $1 \cdot 10^{-6}$, según la US-EPA, 2018) e indican que la exposición al DEHP podría tener efectos en la salud de los niños.

Tang et al. (2020) estudiaron la exposición dérmica a 15 ftalatos en relación con la ropa infantil fabricada en varios países de Asia utilizando un modelo similar. DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP y DNOP representaron la mayor parte de la concentración total de los 15 PAEs determinados. Por lo tanto, se consideró la exposición dérmica a estos seis ftalatos. En la **Tabla 5** también se resumen los resultados de la *EDI* para la exposición conjunta a través de diferentes prendas de vestir (se consideró el valor medio de cada prenda) en los dos escenarios seleccionados según el tipo y número de artículos estudiados. Los resultados fueron similares a los reportados por Li et al. (2019). Además, en este estudio también se confirmó la importancia de la vía de exposición, ya que EDI_{ing} alcanzó valores 3-5 órdenes de magnitud inferiores a los asociados a la captación dérmica. La suma de *HQ* para el DBP y DEHP superó el nivel aceptable (1,0). Sin embargo, *HQ* para el DEHP indicó un bajo riesgo de cáncer.

Recientemente, se ha evaluado que las mascarillas son una fuente potencial de exposición a los ftalatos (Xie et al., 2022). En este estudio se consideraron doce PAEs, y las *EDIs* de ftalatos para 56 mascarillas de diferentes tipos oscilaron entre 3,71 y 639 ng/kg-BW/día, con un valor medio de 33,9 ng/kg-BW/día. El DEHP fue el PAE más abundante en cuanto a exposición a ftalatos (media 39,1%), seguido del DIBP (19,2%) y el DBP (16,2%). Teniendo en cuenta los valores máximos de *EDI* para los cinco PAEs más abundantes, éstos representaron respectivamente el 27,9%, 1,10%, 13,6%, 61,9% y 81,9% de la exposición total a ftalatos. Por lo tanto, las mascarillas pueden considerarse una fuente no despreciable de exposición a los ftalatos. De hecho, la estimación del riesgo mostró que los valores medios del índice de riesgo (*HI*) para adultos y niños pequeños eran, respectivamente, $7{,}08 \cdot 10^{-4}$ y $3{,}92 \cdot 10^{-3}$, muy por debajo de los niveles aceptables en términos de riesgos cancerígenos. Sin embargo, los valores acumulados de *CR* de la exposición a ftalatos para adultos y niños pequeños oscilaron entre $5{,}30 \cdot 10^{-7}$ y $1{,}45 \cdot 10^{-5}$ y entre $6{,}29 \cdot 10^{-8}$ y $4{,}26 \cdot 10^{-5}$. Los valores acumulados de *CR* para 50 muestras de mascarillas (que representan el 89,3% de las muestras totales) fueron superiores a $1 \cdot 10^{-6}$ (el nivel máximo de referencia). Por lo tanto, no se deben ignorar los posibles efectos cancerígenos de los ftalatos en las mascarillas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 5. Exposición a ftalatos y evaluación de riesgos para la salud en productos textiles.

Muestras (nº de muestras)	**Ftalatos considerados (nº de analitos)**	**Absorción diaria estimada (*EDI*) ng/kg–BW/día**	**Riesgo acumulativo (*HI* y *CR*)**	**Notas**	**Referencias**
Ropa de protección personal de bombero (6)	BBP, DEHP, DEP, DBP, DNOP, y otro no detallado (6)	No determinado	No determinado	Los autores afirmaron que la exposición humana no se puede inferir de las concentraciones de PAEs porque otros factores que interactúan (como la temperatura de la piel, el tiempo de uso, la frecuencia cardíaca, la frecuencia de la limpieza y el lavado de la piel) pueden modificar la dosis interna efectiva en los órganos diana.	Alexander y Baxter, 2014
Toallitas para la piel (20)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	*(Absorción dérmica)* DIBP $0{,}48{\cdot}10^{3}$ DBP $0{,}68{\cdot}10^{3}$ DEHP $0{,}66{\cdot}10^{3}$	No determinado	El cálculo de la absorción dérmica (*DA*) se ha realizado de acuerdo con la **Ecuación (9)**.	Gong et al., 2014
Ropa de algodón para bebés (24)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	*(EDI medio)* DMP 29 DEP 20 DIBP 256 DBP 296 BBP 0,41 DEHP 66,5	La mediana de *HI* (DIBP, DBP y DEHP) osciló entre 0,0066 y 0,060 según tres límites de referencia diferentes (EFSA, EPA y R_fD AA) *CR* (BBP y DEHP) osciló entre $1{,}57{\cdot}10^{-6}$ y $7{,}02{\cdot}10^{-5}$ (Mediana: $5{,}60{\cdot}10^{-6}$)	El cálculo de la ingesta diaria estimada (*EDI*) y el riesgo acumulado como índice de peligrosidad (*HI*) y riesgo carcinogénico (*CR*) se ha realizado de acuerdo con el modelo descrito en las **Ecuaciones (1)** a **(8)**.	Li et al., 2019
Ropa para niños en edad preescolar (67)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP, DNP (15)	*(EDI medio)* DMP 25,0–41,6 DEP 61,2–101 DIBP 249–428 DBP 123–260 BBP 1,17–0,991 DEHP 80,3–119	*HQ* (DBP y DEHP) por tipo de ítem estuvieron en el rango de 0,331–7,89 y 0,001–0,076, respectivamente. *CR* (DEHP) en los dos escenarios osciló entre 0,054 y 0,080.	La ingesta diaria estimada (*EDI*) y el riesgo acumulado como índice de peligrosidad (*HI*) y riesgo carcinogénico (*CR*) se calcularon de acuerdo con el modelo descrito en las **Ecuaciones (1)** a **(8)**.	Tang et al., 2020

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 5. Exposición a ftalatos y evaluación de riesgos para la salud en productos textiles (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos considerados (nº de analitos)	Absorción diaria estimada (*EDI*) ng/kg–BW/día	Riesgo acumulativo (*HI* y *CR*)	Notas	Referencias
Mascarillas (56)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DPP, DHXP, DCHP, DEHP, DPHP, DNOP, DNP (12)	*(EDI medio)* DMP 0,245 DEP 0,165 DIBP 5,29 DBP 5,20 DPP 0,580 DEHP 9,66 DPHP 1,19 DNOP 0,045 DNP 0,485	*HI* en el rango de $1{,}33\cdot10^{-4}$ a $3{,}17\cdot10^{-2}$ (Mediana: $9{,}5\cdot10^{-4}$) *CR* en el rango de $6{,}29\cdot10^{-8}$ a $4{,}26\cdot10^{-5}$ (Mediana: $2{,}77\cdot10^{-6}$)	La ingesta diaria estimada (*EDI*) y el riesgo acumulado como índice de peligrosidad (*HI*) y riesgo carcinogénico (*CR*) se calcularon de acuerdo con el modelo descrito en las **Ecuaciones (1)** a **(8)**.	Xie et al., 2022
Toallas faciales (31)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DEHP (5)	DMP<$1\cdot10^{-4}$ DEP<$1\cdot10^{-4}$ DIBP hasta $2\cdot10^{-4}$ DBP hasta $3\cdot10^{-4}$ DEHP hasta $8\cdot10^{-4}$	Mediana de *HI* = $7{,}33\cdot10^{-9}$ (Máximo $6{,}74\cdot10^{-8}$) *DCR* (DEHP) = $2{,}26\cdot10^{-12}$ (Máximo $1{,}22\cdot10^{-11}$)	La ingesta diaria estimada (*EDI*) y el riesgo acumulado como índice de peligrosidad (*HI*) y riesgo carcinogénico (*DCR*) se calcularon de acuerdo con el modelo descrito en las **Ecuaciones (1)** a **(8)**.	Zhang et al., 2023b

Finalmente, Zhang et al. (2023b) investigaron la exposición a PAEs en 24 voluntarios en relación con el uso de toallas faciales, hechas de algodón o de otros materiales, mediante el cálculo del riesgo de *EDI*, *HQ*, *HI* y riesgo de cáncer dérmico (*Dermic carcinogenic risk*, *DCR*). La *EDI* fue en todos los casos inferior a $8{,}0 \cdot 10^{-4}$ ng/kg-BW/día, y los valores se vieron afectados por diversos factores, entre ellos el sexo de los voluntarios (hombre o mujer), el peso y el material de la toalla. Los valores de *EDI* para varios PAEs fueron significativamente ($p<0.05$) más altos en las mujeres. Esto fue atribuido por los autores a una mayor variedad y uso más frecuente de productos de cuidado personal en las mujeres. Además, el menor *EDI* medio en función del peso se observó en voluntarios que pesaban más de 65 kg, lo que se explicó teniendo en cuenta el mayor efecto de dilución sobre la absorción de ftalatos en las personas más pesadas (véase US-EPA, 2011b). Como era de esperar, el material del que están hechas las toallas también influyó, y se encontró que la *EDI* de los PAEs fue significativamente más alta ($p<0.05$) en las toallas de microfibra que en las toallas de algodón. De hecho, los valores de *EDI* para la microfibra oscilaron entre 4 y 14 veces más altos que los del algodón, porque los PAEs se adhieren más fuertemente a la microfibra que al algodón. Se utilizó el método del índice de peligrosidad para estimar la exposición simultánea a los PAEs a través de toallas para la cara. Lógicamente, los valores de *HI* y *HQ* presentan los mismos factores de influencia que los *EDI*. La mediana del *HI* para los PAEs, $7{,}33 \cdot 10^{-9}$ (máximo $6{,}74 \cdot 10^{-8}$), fue muy inferior al valor seguro de *HI*=1. Los valores de *DCR* están en el rango 10^{-11}-10^{-12}, también mucho más bajos que el valor de 10^{-6} considerado seguro. Por lo tanto, los autores del estudio establecieron que el riesgo cancerígeno asociado con el uso de toallas faciales era bajo.

1.2.1.6 Consideraciones finales acerca de los ftalatos en productos textiles

Como ya se ha indicado, los ftalatos son una familia de compuestos químicos comúnmente utilizados como plastificantes en la fabricación de algunos textiles y prendas de vestir. Se sabe que tienen efectos potencialmente adversos en la salud humana (incluyendo alteración endocrina y toxicidad reproductiva). Por lo tanto, la evaluación y el control de los ftalatos en tejidos y ropa son de interés para minimizar los riesgos potenciales. Este tipo de análisis también ayuda a identificar prendas de vestir específicas que pueden contener altas concentraciones de ftalatos y anima a los fabricantes a reducir o eliminar estos ftalatos de sus productos promoviendo la producción de textiles más seguros y sostenibles. En esta parte de la Introducción, dedicada a los ftalatos en productos textiles y basada en los hallazgos publicados en más de 120 artículos, se consideró el uso de ftalatos como plastificantes en la industria textil y los posibles efectos adversos de estos compuestos en la salud. También se discutió críticamente la legislación relativa a los ftalatos, las metodologías analíticas utilizadas para extraer y determinar los PAEs, y, el análisis de los estudios que evalúan el contenido de ftalatos en la ropa y sus riesgos asociados.

De acuerdo con la información recogida en los trabajos publicados en la última década, se puede llegar a las siguientes conclusiones generales:

(i) Los distintos PAEs y el número de ellos analizados en los diferentes trabajos revisados fueron muy variables. En la mayoría de los estudios se determinaron todos o algunos de los 6 ftalatos que han sido regulados en los diferentes países (DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP y DIDP) (Alexander y Baxter, 2014; Li et al., 2015; Gong et al., 2016; Saini et al., 2016; Neguev et al., 2018; Li et al., 2019; Zhang et al., 2023b, entre otros). Cuando

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

las características del material ensayado indicaban que era aconsejable, se determinaron conjuntos más grandes de PAEs. Así, Boor et al. (2015) midieron nuevos compuestos (DINCH, DEHA, DMP y DBP), además de algunos de los ya mencionados, en fundas de colchón de cunas infantiles y espuma. Xie et al. (2016) determinaron tributilcitrato de acetilo (*Acetyl tributyl citrate*, ATBC), DEHA, DEHT y DINCH, además de DMP, DEP, DPP, DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP y DIDP, en diferentes partes de las mochilas infantiles. Tang et al. (2020) determinaron los niveles de 15 ftalatos diferentes (DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP y DNP) en diversas prendas de vestir para niños en edad preescolar producidas en varios países asiáticos. Finalmente, Xie et al. (2022) determinaron los niveles de 12 PAEs en mascarillas (DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DPP, DHXP, DCHP, DEHP, DPHP, DNOP y DNP). Se debe establecer un gran conjunto de PAEs para la futura vigilancia de textiles, ya que, debido al control legal de varios ftalatos en la mayoría de los países, los fabricantes están reemplazando los ftalatos prohibidos por otros ftalatos no regulados en los que se modifican los radicales R y R'.

(ii) Después de las diferentes consideraciones sobre los procedimientos de extracción y cuantificación de ftalatos, se puede llegar a dos conclusiones. Primeramente, a pesar de varias y ligeras diferencias en las cantidades de material, la preparación y extracción de la muestra y las condiciones de GC-MS, en la práctica, la mayoría de los laboratorios y grupos de investigación utilizan procedimientos analíticos muy similares. Por otro lado, en la mayoría de los laboratorios de control e investigación, no se han observado problemas con respecto a la determinación de PAEs a las concentraciones presentes en las muestras textiles. Por lo tanto, los procedimientos de tratamiento de muestras y las herramientas analíticas disponibles permiten la determinación de ftalatos con características analíticas apropiadas en muestras textiles. De acuerdo con estos hallazgos y considerando la homogeneidad en los tratamientos de las muestras y los métodos analíticos de cuantificación reportados en los diferentes trabajos, debería ser posible comparar los resultados proporcionados en muestras textiles por diferentes investigadores en diferentes estudios y en diferentes países.

(iii) Las concentraciones de PAEs detectadas en los diferentes estudios son también muy variables. En general, en la mayoría de los trabajos revisados, las concentraciones de casi todos los PAEs reportados estuvieron en el rango de $\mu g \cdot g^{-1}$ (ppm) (por ejemplo, en Alexander y Baxter, 2014; Gong et al., 2016; Li et al., 2019 y Zhang et al., 2023b). Sin embargo, en varios estudios, las concentraciones detectadas fueron tres órdenes de magnitud más altas, en el rango de $mg \cdot g^{-1}$, como, por ejemplo, en los estudios de Boor et al. (2015) y Neguev et al. (2018) sobre fundas de colchón y espumas para cunas infantiles y otros artículos de puericultura. Las características impermeables de estos productos pueden explicar los altos niveles de PAEs detectados. Resultados similares fueron obtenidos (en el mismo rango de $mg \cdot g^{-1}$) por Xie et al. (2016) para diferentes partes de mochilas infantiles, también fabricadas con materiales textiles impermeables. Xie et al. (2022) informaron niveles más bajos en mascarillas, con concentraciones de varios PAEs en el rango de $ng \cdot g^{1}$ (ppb).

(iv) El número de muestras analizadas en los estudios es generalmente pequeño. Son pocos los artículos revisados en los que se analizaron más de 50 muestras, y, en varios de ellos

el número fue inferior a 10. Esto puede explicarse por las características especiales de algunas muestras (por ejemplo, ropa ignífuga, espuma y fundas de colchón), lo que reduce la disponibilidad de muestras. Sin embargo, el pequeño número de muestras impide la generalización de los resultados. Además, dado que el origen geográfico de las muestras de ropa puede influir en el contenido de ftalatos (debido a las diferentes legislaciones), se deben realizar estudios en varios países diferentes. Sin embargo, casi la mitad de los estudios sobre prendas de vestir se realizan en prendas originarias de China y/o de países del sudeste asiático. Otro 30% se lleva a cabo en muestras de EE.UU., y el otro, en muestras de Israel y algunos países europeos. En consecuencia, se deben realizar estudios más amplios por separado (tanto en términos de número de muestras como en su distribución temporal y espacial), y, para los diferentes tipos de muestras: ropa de niños y adultos, así como para telas y otros materiales.

(v) El DEHP fue el PAE detectado en la concentración más alta en la mayoría de los estudios (ver **Tabla 4**). Este hallazgo es consistente con los datos que muestran que el DEHP es el PAE consumido en mayores cantidades por la industria en general, y, por la industria textil en particular (Wang y Qian, 2021). Además, el DEHP es también el PAE asociado con los valores más altos de *EDI* y riesgos para la salud (Gong et al., 2014; Li et al., 2019; Tang et al., 2020; Xie et al., 2022; Zhang et al., 2023b). No obstante, la sustitución gradual del DEHP por otros ftalatos como el DINP, el DIDP y el DPHP o DEHT, señalada por otros autores (Kataria et al., 2017), se puede observar en el hecho de que el DINP estaba presente en concentraciones más altas que el DEHP en varios estudios con colchones de cuna (Boor et al., 2015), textiles estampados (Li et al., 2015) y artículos de puericultura (Neguev et al., 2018). El DEHT también estaba presente en concentraciones más altas que el DEHP en las mochilas de los niños (Xie et al., 2016), lo que confirma la sustitución del DEHP por otros ftalatos u otros plastificantes (Qadeer et al., 2022). De nuevo, esto indica la necesidad de desarrollar métodos analíticos capaces de detectar todos los ftalatos, independientemente del tipo de cadenas R y R' incluidas. Para este fin, las técnicas analíticas de cromatografía de gases y líquidos acoplada a espectrometría de masas, basados en el barrido de iones precursores pueden ser opciones adecuadas. Este modo de funcionamiento permite la identificación de todos los iones precursores que pueden generar un determinado producto iónico, por lo que, todos los ftalatos se detectarían en el análisis correspondiente, independientemente de los radicales que contengan. El uso de estas metodologías analíticas y la aplicación de las reglamentaciones legislativas apropiadas pueden contribuir a un mejor control de los ftalatos en los productos textiles en el futuro.

(vi) Muy pocos estudios utilizaron las concentraciones de ftalatos para estimar los riesgos para la salud asociados con los PAEs en productos textiles en los últimos años (ver **Tabla 5**). Sin embargo, en el mismo período (véase apartado 1.1.5) se ha demostrado que la vía dérmica es una vía importante de exposición a los PAEs. Obviamente, se requiere más investigación en este campo para demostrar los efectos potenciales sobre la salud humana de la exposición a los ftalatos a través de esta vía. Después del estudio de Gong et al. (2014), en el que se estimó por primera vez la absorción dérmica, Li et al. (2019) propusieron un modelo de exposición basado en la absorción diaria estimada (*EDI*) y la evaluación del riesgo acumulado por índice de peligrosidad (*HI*) y cociente

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de peligrosidad (*HQ*). Este modelo ha sido aplicado por otros autores a otros productos textiles (Xie et al., 2022; Zhang et al., 2023b). Por lo tanto, parece que también en este caso existe cierto consenso en cuanto a los métodos de estimación de la exposición a los PAEs y la cuantificación de los riesgos asociados. Sin embargo, este modelo supone que la partición de ftalatos entre la ropa/aire en fase gaseosa y entre los lípidos de la superficie de la piel/aire en fase gaseosa alcanza un estado de equilibrio. Esto puede influir en la *EDI* obtenida (principalmente para ftalatos de mayor peso molecular, con tiempos de equilibrio más largos). Además, debido a la falta de datos disponibles, los valores de los diferentes coeficientes (como $K_{p\text{-}l}$, $K_{cl\text{-}g}$ y $K_{ssl\text{-}g}$) se estimaron bajo varias hipótesis o se derivaron de otras investigaciones, lo que puede dar lugar a una sobreestimación o subestimación de la *EDI*. Por otro lado, la comparación de los resultados de los diferentes estudios no es posible, ya que la *EDI* y los riesgos acumulativos se calcularon para diferentes números y tipos de PAEs. También se requiere más investigación para establecer los valores de estos coeficientes de partición. Además, son necesarias más investigaciones que impliquen la estimación de la exposición y los riesgos para la salud debidos a la presencia de PAEs en ropa y otros textiles. Sin embargo, dicha investigación debe llevarse a cabo de acuerdo con un protocolo acordado, es decir, determinando y considerando el mismo grupo de PAEs, en tipos de ropa similares y en diferentes países, a fin de producir resultados que puedan compararse válidamente.

(vii) Conjuntamente, en la exposición dérmica, es importante tener en cuenta que los ftalatos atraviesan la barrera lipídica de la superficie de la piel, y, por lo tanto, ingresan a los capilares dérmicos (Gong et al., 2014). El flujo desde la ropa a través del espacio entre la ropa y la piel a los lípidos en la superficie de la piel está directamente relacionado con el K_{OW} (coeficiente de partición de n-octanol/agua) de cada PAE. Dado que el K_{OW} es una medida de la relación entre la lipofilia y la hidrofilia de una sustancia (Ellington, 1999), la absorción de ftalatos con valores altos de este coeficiente de partición (alta solubilidad lipídica) es mayor porque estos compuestos pueden atravesar el compuesto viable del estrato córneo/epidermis y llegar a los capilares dérmicos con mayor facilidad. Por otro lado, los ftalatos con alto contenido de K_{OW} también son más difíciles de eliminar mediante lavado, dada su baja solubilidad en agua. Consiguientemente, el K_{OW} también puede ser una herramienta útil para seleccionar qué PAEs deben medirse. Por tanto, los estudios de detección futuros deben incluir una gama amplia de PAEs, con al menos los considerados por Tang et al. (2020).

(viii) El uso ubicuo de PAEs sintéticos ha creado grandes preocupaciones sobre los riesgos de estos compuestos para la salud humana y ambiental. La sustitución de ftalatos sintéticos por compuestos naturales o diferentes plastificantes de base natural, menos peligrosos y obtenidos de organismos vivos, es una línea de investigación prometedora que podría contribuir a reducir los efectos no deseados de éstos (Adeodato Vieira et al., 2011; Roy, 2020).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.2.2 Ftalatos en productos cosméticos

Los PAEs se han utilizado durante varias décadas como plastificantes en una variedad de productos cosméticos, pero, a pesar de los beneficios funcionales que los ftalatos aportan, su uso ha suscitado inquietudes debido a los riesgos potenciales para la salud asociados con estos compuestos (Celeiro et al., 2014, Kazemi et al., 2022). Los cosméticos se utilizan con los principales fines de limpiar, perfumar, alterar la apariencia, proteger o mantener la piel y corregir olores corporales. Por lo tanto, están diseñados para entrar en estrecho contacto con las capas externas del cuerpo humano (como la epidermis, el cabello, las uñas, etc., así como los dientes y la mucosa oral), lo que conduce a una exposición directa a los ftalatos contenidos en estas formulaciones. Numerosos estudios han relacionado ciertos ftalatos con alteraciones endocrinas (Domínguez et al, 2019; Wang et al., 2021), toxicidad reproductiva (Xie et al., 2019; Virant-Klun et al., 2022) y otros efectos adversos para la salud (Konieki et al., 2011; Puri et al., 2023). Como resultado, los gobiernos de diferentes países han impuesto restricciones al uso de ciertos ftalatos en cosméticos, implementadas por varias agencias de salud y organismos reguladores. Sin embargo, aunque existe una tendencia reciente y creciente hacia el desarrollo y consumo de cosméticos con formulaciones libres de ftalatos, en la práctica, los ftalatos continúan siendo ampliamente utilizados y su control es esencial.

La investigación científica sobre ftalatos en cosméticos es abundante y ha generado numerosos estudios y artículos. Diversos estudios, que incluyen investigaciones epidemiológicas, *in vitro* e *in vivo*, han analizado su presencia, mecanismos de acción y los posibles impactos a largo plazo en los consumidores. La literatura publicada refleja la importancia del tema, impulsando a organismos reguladores a revisar y actualizar normativas sobre el uso y control de ftalatos en cosméticos en diversos países. En resumen, la evaluación científica de los ftalatos en cosméticos es un área de alta relevancia que busca garantizar la seguridad de los productos y proteger la salud del consumidor, que, además, sean respetuosos con el medioambiente.

De forma análoga a lo anterior, en este apartado se abordan los aspectos más relevantes relacionados con el uso y la regulación de los ftalatos en cosméticos, así como las metodologías analíticas utilizadas para su detección y cuantificación. Igualmente, se realiza un análisis crítico de los estudios más recientes en los que se ha evaluado la presencia de estos compuestos en una amplia variedad de productos cosméticos, considerando sus posibles implicaciones para la salud humana. Tras la investigación realizada, dos nuevos manuscritos científicos fueron publicados: **Trabajo de investigación complementario II** y **Publicación III**, cuyo contenido se expone a lo largo de esta tesis y se incluyen al completo en los capítulos de Resultados correspondientes.

1.2.2.1 Aplicaciones de los ftalatos en productos cosméticos

En general, los ftalatos se incluyen en diferentes formulaciones de cosméticos con varios propósitos:

(i) Como fijadores de fragancias: utilizados para mejorar la estabilidad y longevidad de las fragancias en cosméticos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(ii) Como plastificantes (que hacen que los plásticos sean más flexibles y duraderos): utilizados en productos como el esmalte de uñas para mejorar la flexibilidad y prevenir el agrietamiento (Martín Pozo et al., 2021).

(iii) Como solventes: ayudando a disolver y dispersar otros ingredientes en lacas para el cabello y algunos productos para el cuidado de las uñas.

(iv) Como modificadores sensoriales: para mejorar la textura y el efecto de los cosméticos, aumentando la capacidad de esparcimiento, la suavidad y la experiencia sensorial general de los productos (Sánchez-Prado et al., 2011; Celeiro et al., 2014).

Hay que considerar también que la presencia de PAEs en cosméticos se puede deber a la migración desde plásticos u otros materiales plastificados que los contienen y que son utilizados para envasar los cosméticos, así como desde la maquinaria de envasado y equipos conectados, o, desde cualquier otro dispositivo o material que pueda contenerlos y que entre en contacto con los productos durante el proceso de fabricación (Edwards et al., 2022).

1.2.2.2 Legislación sobre los ftalatos en productos cosméticos

La legislación sobre ftalatos varía de un país a otro, pero existe un consenso general en cuanto a limitar su uso por sus posibles efectos sobre la salud humana, especialmente en la función endocrina y el desarrollo reproductivo. Aunque las regulaciones específicas pueden diferir en nombre o alcance, aquellos países que legislan sobre seguridad cosmética han impuesto restricciones o concentraciones máximas permitidas para determinados ftalatos en cosméticos. También se imponen obligaciones de etiquetado para estos productos, y, debe declararse la composición del producto.

En la Unión Europea, los ftalatos restringidos y los requisitos de etiquetado para los cosméticos se detallan en el Reglamento (CE) Nº 1223/2009 (European Parliament and the Council, 2009). Esta ley somete a los ftalatos a un estricto control, y, varios de estos compuestos han sido prohibidos como ingredientes en productos cosméticos y de cuidado personal debido a posibles efectos cancerígenos y mutagénicos sobre la salud humana: DBP, DMEP, DIPP, DNPP, BBP, DEHP, PIPP, DNOP y DMP, entre otros. Además, el Reglamento de registro, evaluación, autorización y restricción de sustancias y mezclas químicas (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*, REACH) (European Parliament and the Council, 2006) y el Reglamento (CE) Nº 1272/2008 (en adelante denominado CLP, acrónimo de clasificación, etiquetado y envasado por sus siglas en inglés, *Clasification, labelling and packaging*) (European Parliament and the Council, 2008) también son importantes en lo que respecta al control del uso de ftalatos. El primero regula las sustancias químicas, incluidos los ftalatos, exigiendo su registro, evaluación, autorización y restricción, asegurando la disponibilidad de datos de seguridad para contribuir al uso seguro de las sustancias químicas. Por otra parte, el reglamento CLP clasifica las sustancias como cancerígenas, mutágenas o tóxicas para la reproducción (Carcinógeno, mutágeno y reprotóxico, CMR) en función de las evaluaciones de la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas. Las sustancias CMR están prohibidas en general en los cosméticos por el Reglamento (CE) Nº 1223/2009 (European Parliament and the Council, 2009).

En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) no prohíbe expresamente el uso de ftalatos en productos cosméticos. No

obstante, supervisa su empleo bajo la legislación general sobre ingredientes seguros, exigiendo que los productos comercializados no sean adulterados ni mal etiquetados (FDA, 2022). Sin embargo, algunos estados aplican normativas más estrictas: por ejemplo, en California, la *Proposition 65* obliga a informar sobre la presencia de sustancias químicas identificadas como cancerígenas o tóxicas para la reproducción, entre las que se incluyen ciertos ftalatos como el DEHP, DBP y BBP (OEHHA, 2023).

En China, las autoridades sanitarias han actualizado recientemente su legislación sobre productos cosméticos. A través del Reglamento de Supervisión y Administración de Cosméticos (CSAR, 2021), se han prohibido o restringido determinados ftalatos en un intento de alinearse parcialmente con la normativa de la Unión Europea. En particular, se ha reforzado el control de ingredientes con posible toxicidad para la salud humana (NMPA, 2021).

Japón, por su parte, también prohíbe el uso de ciertos ftalatos en productos de cuidado personal, conforme a su legislación sobre productos químicos y seguridad cosmética. Si bien estas normativas no son completamente equivalentes a las europeas, reflejan un enfoque preventivo, particularmente en relación con sustancias clasificadas como disruptores endocrinos (MHLW, 2020).

1.2.2.3 Metodologías analíticas para la determinación de ftalatos en productos cosméticos

En general, la determinación de PAEs en la mayoría de las muestras de cosméticos son similares a las ya descritas para productos textiles, aunque se requiere un paso de extracción antes de la cuantificación (generalmente por GC-MS o LC-MS). Los detalles del procedimiento de extracción y la técnica de determinación utilizada en algunos de los artículos de investigación publicados hasta el momento se resumen en la **Tabla 6**. Se utilizaron diferentes procedimientos para extraer PAEs de los cosméticos. Asimismo, se utilizó la extracción líquido-líquido con agitación o tratamiento ultrasónico seguido (o no) de centrifugación con diferentes disolventes (Koniecki et al., 2011; Koo y Lee, 2004; Orsi et al., 2006; Guo y Kannan, 2013; Liu et al., 2018; Kim et al., 2020), en otros casos, la extracción se llevó a cabo mediante extracción en fase sólida (SPE) con C_{18} (Shen et al., 2007; Pérez-Fernández et al., 2013), extracción por dispersión de la matriz en fase sólida (*Matrix solid-phase dispersion*, MSPD) con columna de florisil (Llompart et al., 2013; Celeiro et al., 2014) o microextracción en fase sólida (SPME) con fibras de polidimetil-siloxano-divinilbenceno (*Polydimethyl-siloxane-divinylbenzene*, PDMS/DVB) (Al-Saleh y Elkhatib, 2016). Mostafa y Shaaban (2023) simplemente diluyeron las muestras de perfume con etanol como pretratamiento de la muestra.

En relación a la cuantificación, con la única excepción de Pérez-Fernández et al. (2013), que utilizaron cromatografía electrocinética micelar (MEKC) con detección UV, las técnicas más utilizadas para determinar PAEs en cosméticos son HPLC con diferentes detectores (Koo y Lee., 2004; Orsi et al., 2006; Liu et al., 2018; Shen et al., 2007; Hubinger, 2010) y GC-MS (Koniecki et al., 2011; Guo et al., 2013; Kim et al., 2020; Shen et al., 2007; Llompart et al., 2013; Al-Saleh y Elkhatib, 2016; Mostafa y Shaaban, 2013). En todos los casos, los valores analíticos de mérito de los métodos cromatográficos utilizados fueron suficientes para permitir la determinación exacta y precisa de PAEs en muestras de cosméticos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 6. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos cosméticos.

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Productos cosméticos y de cuidado personal (252)	DEP, DMP, DIBP, DBP, DEHP, BBP, DNOP, DMEP, DEEP, DOIP, DMPP, DPEP, DNHP, HEHP, DBEP, DCHP, DDCP, DUP (18)	DMP 0,5 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 0,5 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 0,1 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,1 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 0,5 $\mu g \cdot g^{-1}$	Se pesaron con precisión 0,4 g de muestra en un tubo de ensayo de 15 mL. Se añadieron alícuotas de 40 mg de tres estándares internos, DMP-d_4, DBP-d_4 y DEHP-d_4, a cada muestra. Para lociones, limpiadores de piel, champús y geles para el cabello, se utilizaron dos sistemas de disolventes diferentes para obtener altas recuperaciones de ftalatos de cadena corta (DMP y DBP) y de cadena larga (DEHP). También se utilizó agitación mecánica y centrifugación para mejorar el proceso de extracción. Al final de la extracción, se recogió la capa superior de disolvente orgánico transparente y se diluyó 10 veces antes del análisis instrumental.	GC-MS	Koniecki et al., 2011
Productos cosméticos (102)	DEHP, DEP, DBP, BBP (4)	DEHP 0,004 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEP 0,0005 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DBP 0,0005 $\mu g \cdot mL^{-1}$ BBP 0,0005 $\mu g \cdot mL^{-1}$	0,1 g de muestra fueron dopados con 2500 $ng \cdot mL^{-1}$ de DNHP como estándar interno. Esta mezcla se añadió a 10 mL de metanol, se agitó en un vórtex y se centrifugó (3000 rpm durante 15 min).	HPLC (detector no detallado)	Koo y Lee, 2004
Productos cosméticos para uñas (52)	DMP, DEP, DIBP, BBP, DBP, DEHP (6)	DMP 0,4 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEP 0,4 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DIBP 0,5 $\mu g \cdot mL^{-1}$ BBP 0,5 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DBP 0,5 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEHP 0,6 $\mu g \cdot mL^{-1}$	Se diluyeron alícuotas (0,100 g) de la muestra de cosméticos con etanol-agua 90:10 y se ultrasonicaron durante 15 minutos a 40 °C. Después de la centrifugación, se recogió una alícuota del sobrenadante transparente, se filtró y se inyectó en el cromatógrafo.	HPLC-DAD	Orsi et al, 2006
Productos cosméticos para uso adulto y cuidado del bebé (84)	DMP, DEP, BBP, DBP, DEHP (5)	LOQ en el rango de 1 a 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	Se pesó aproximadamente 1 g de muestra en un vaso de precipitados de 40 mL, se mezcló con aproximadamente 3 g de Celite y se transfirió a un tubo de extracción de 15 mL. La mezcla de muestra/Celite se cubrió con un disco de filtro y se compactó firmemente con una varilla agitadora; luego se añadió hexano. El extracto se pasó a través del disco filtrante por gravedad. Se recogió en un matraz volumétrico de 10 mL. En el caso de los desodorantes sólidos, la muestra se disolvió primero en hexano para crear una suspensión y luego se extrajo como anteriormente.	HPLC-UV	Hubinger, 2010

Tabla 6. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos cosméticos (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Productos de cuidado personal (PCP) (170)	DMP, DEP, DBP, DIBP, BBP, DEHP, DNHP, DCHP, DNOP (9)	DMP 2 $ng \cdot g^{-1}$ DEP 2 $ng \cdot g^{-1}$ DBP 2 $ng \cdot g^{-1}$ DIBP 2 $ng \cdot g^{-1}$ BBP 2 $ng \cdot g^{-1}$ DEHP 2 $ng \cdot g^{-1}$ DNHP 2 $ng \cdot g^{-1}$ DCHP 2 $ng \cdot g^{-1}$ DNOP 10 $ng \cdot g^{-1}$	Las muestras (0,05 g) se doparon con 500 ng de cada uno de los estándares internos de ftalato marcado con $-d_4$, se añadieron 2 mL de agua Milli-Q y se dejaron reposar durante la noche. Las muestras se extrajeron dos veces con alícuotas de 4 mL de éter metil terbutílico (*Methyl tert-butyl ether*, MTBE) mediante agitación durante 30 min, seguido de centrifugación a 4400 g durante 20 min. Los extractos combinados se dividieron en dos mitades iguales y se concentraron bajo corriente de nitrógeno; se reconstituyó con hexano para el análisis de ftalatos mediante GC-MS.	GC-MS	Guo y Kannan, 2013
Cosméticos simples (57)	DMP, DBP, DIDP (3)	Límite de detección: 5,1 $\mu mol \cdot kg^{-1}$ Límite de cuantificación: 9,2 $\mu mol \cdot kg^{-1}$ (PAEs totales determinados)	Las muestras (0,2 g) se pesaron en un vial de vidrio de 25 mL y se añadió 1 mL de n-hexano, 50 µL de 168 $\mu mol \cdot L^{-1}$ de PA-d_4 como patrón interno, 1 mL de etanol y 8 mL de 8 $mol \cdot L^{-1}$ de hidróxido potásico. El vial se tapó y se calentó a 80 ºC con agitación durante 15 min a 800 rpm. Se enfrió y se recogió descartando la fase superior de n-hexano y la capa intermedia coloreada. Se añadieron 10 mL de 6 $mol \cdot L^{-1}$ de ácido clorhídrico y la solución se mezcló y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Para la micro-extracción en fase líquida, se transfirieron 8 mL del hidrolizado ácido a un tubo de polipropileno de 10 mL que contenía 600 µL de fosfato de tributilo (*Tributyl phosphate*, TBP). El tubo se agitó durante 2 minutos y el líquido turbio uniformemente distribuido resultante se centrifugó a 6000 rpm durante 3 minutos. Luego, la fase superior de TBP (620 ± 20 µL) se transfirió a un vial de 1,5 mL y se mezcló con un volumen igual de metanol:agua (4:1, *v/v*). Después de la filtración a través de una membrana de 0,45 µm, la muestra se analizó por HPLC-MS/MS.	HPLC-MS/MS	Liu et al., 2018

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 6. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos cosméticos (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Productos cosméticos (100)	BBP, DBP, DEHP (3)	BBP 0,0006 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DBP 0,0005 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEHP 0,0007 $\mu g \cdot mL^{-1}$	Las muestras de cosméticos se prepararon añadiendo 1 g de cada cosmético a la mezcla de hexano/acetona y ajustando el volumen a 10 mL. A continuación, las muestras se dispersaron durante 1 h utilizando un ultrasonicador y se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min, y se recuperaron con precisión 5 mL del sobrenadante. Se añadió 1 mL de la solución estándar interna al sobrenadante y se añadió la mezcla de hexano/acetona para alcanzar un volumen final de 10 mL, que se utilizó como solución para el análisis.	GC–MS	Kim et al., 2020
Productos cosméticos (15)	DEP, DPP, DBP, BBP, DCHP, DEHP, DOP (7)	10,0–100,0 $\mu g \cdot kg^{-1}$	Extracción asistida por sonicación con metanol y limpieza con C_{18} SPE.	HPLC–DAD y GC–MS	Shen et al., 2007
Perfumes (15)	DMP, DEP, DAP, DPP, DBP, DPP, DCP, BBP, DEHP (9)	DMP 8,6 $mg \cdot L^{-1}$ DEP 8,6 $mg \cdot L^{-1}$ DAP 7,6 $mg \cdot L^{-1}$ DPP 7,8 $mg \cdot L^{-1}$ DBP 11,4 $mg \cdot L^{-1}$ DPP 7,1 $mg \cdot L^{-1}$ DCP 15,6 $mg \cdot L^{-1}$ BBP 10 $mg \cdot L^{-1}$ DEHP 19,2 $mg \cdot L^{-1}$	Se transfirieron 500 µL de perfume a un tubo de vidrio y se añadieron 10 mL de metanol, seguido de sonicación durante 30 min. Luego, la muestra se evaporó a sequedad y se redisolvió en 25 mL de metanol al 40% (*v*/*v*). Se utilizó la extracción en fase sólida (SPE) con un cartucho C_{18} para limpiar la muestra. El cartucho se acondicionó con 5 mL de metanol, 5 mL de agua y 5 mL de metanol al 40% (*v*/*v*). La muestra se cargó en la columna a una velocidad lenta y, después de la carga, la columna se lavó con 5 mL de metanol al 40% (*v*/*v*). Finalmente, los ftalatos se eluyeron con 5 mL de metanol y se inyectaron en el sistema de cromatografía electrocinética micelar.	MEKC–UV	Pérez–Fernández et al., 2013

Tabla 6. Características de los diferentes métodos utilizados para la determinación de PAEs en productos cosméticos (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Sensibilidad	Procedimiento de extracción	Técnica de cuantificación	Referencias
Muestras cosméticas (26)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DIPP, DPP, BBP, DIHP, DEHP, DCHP, DPHP, DOP, DINP, DIDP (15)	DMP 0,0025 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 0,053 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 0,081 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,080 $\mu g \cdot g^{-1}$ DMEP 0,0081 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIPP 0,0069 $\mu g \cdot g^{-1}$ DPP 0,0016 $\mu g \cdot g^{-1}$ BBP 0,0054 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIHP 0,050 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 0,082 $\mu g \cdot g^{-1}$ DCHP 0,0060 $\mu g \cdot g^{-1}$ DP HP 0,0014 $\mu g \cdot g^{-1}$ DOP 0,0051 $\mu g \cdot g^{-1}$ DINP 0,12 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIDP 0,30 $\mu g \cdot g^{-1}$	0,1 g de muestra se pesó en un vial de vidrio de 10 mL y se le añadieron 10 µL de patrón interno surrogado de DEHP–d_4 (2,5 $\mu g \cdot mL^{-1}$ en acetona). La muestra se mezcló suavemente con 0,2 g de un agente secante (sulfato de sodio anhidro, Na_2SO_4) y 0,4 g de sorbente dispersante (florisil) en un mortero de porcelana y se mezcla hasta obtener una mezcla homogénea (aproximadamente 5 min). La mezcla se transfirió a una pipeta Pasteur de vidrio (aproximadamente 150 mm), con una pequeña cantidad de lana de vidrio en el fondo, que contenía 0,1 g de florisil (para obtener un mayor grado de fraccionamiento y limpieza de la muestra). Las muestras se eluyeron por gravedad con 1 mL de acetato de etilo o hexano/acetona (1:1, *v*/*v*), recogiendo 1 mL de extracto final en un matraz volumétrico.	GC–MS	Llompart et al., 2013
Perfumes (47)	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	DEP 0,513 $\mu g \cdot L^{-1}$ DMP 0,514 $\mu g \cdot L^{-1}$ DBP 0,770 $\mu g \cdot L^{-1}$ BBP 0,455 $\mu g \cdot L^{-1}$ DEHP 0,629 $\mu g \cdot L^{-1}$	Las muestras se diluyeron 1:10 con agua desionizada. Para cada análisis, 10 mL de la muestra de perfume diluida se mezclaron con 6 µL de estándar interno (2 $\mu g \cdot L^{-1}$ de di–n–propilftalato–3,4,5,6–d_4 deuterado) y se colocaron en un vial de vidrio de 20 mL. Las muestras se mezclaron bien y luego se dejaron equilibrar durante 10 min a 40 °C. Luego, el vial de muestra se colocó en el agitador del muestreador automático CombiPAL. La SPME se realizó a 90 °C durante 13 min con agitación a 500 rpm. Los analitos se desorbieron térmicamente de la fibra SPME en la entrada del GC–MS.	GC–MS	Al–Saleh y Elkhatib, 2016
Perfumes (40)	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	DMP $1{,}9 \cdot 10^{-3}$ $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEP $1{,}5 \cdot 10^{-3}$ $\mu g \cdot mL^{-1}$ DBP $1{,}2 \cdot 10^{-3}$ $\mu g \cdot mL^{-1}$ BBP $2{,}1 \cdot 10^{-3}$ $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEHP $1{,}0 \cdot 10^{-3}$ $\mu g \cdot mL^{-1}$	Los perfumes se diluyeron en etanol (1:5). Se utilizó 1 µL para el análisis GC–MS.	GC–MS	Mostafa y Shaaban, 2023

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.2.2.4 Contenido de ftalatos en productos cosméticos

Las concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en cosméticos en otros trabajos publicados en los últimos años se resumen en la **Tabla 7**. Existe una gran diferencia en la cantidad de muestras ensayadas, los tipos de cosméticos analizados, y también el número y características de los PAEs determinados. Al igual que en el caso de los productos textiles, se aplica el mismo criterio de conservar las unidades y cifras significativas exactamente como se presentan en las fuentes originales.

Los niveles más elevados se encuentran en los cosméticos para uñas. Orsi et al. (2006) informaron de niveles de DEP, DBP y DEHP en esmaltes de uñas y quitaesmaltes de entre 0,3 y 3,0 % (*w/w*), lo que equivale a concentraciones de 3000 a 30000 $\mu g \cdot g^{-1}$. Otros autores también detectaron niveles elevados comparables en este tipo de muestras: Hubinger (2010) reportó concentraciones de DBP en productos de esmalte de uñas de 122–62607 $\mu g \cdot g^{-1}$, y, Koniecki et al. (2011) documentaron niveles de DBP en esmaltes de uñas en el rango de 3478–24304 $\mu g \cdot g^{-1}$. Mostafa y Shaaban (2023) detectaron concentraciones de DEP en perfumes en el rango de 0,35 hasta 5766 $\mu g \cdot mL^{-1}$. Sin embargo, otros investigadores hallaron niveles similares de PAEs en cosméticos que van desde no detectado (n.d.) hasta varios cientos de $\mu g \cdot g^{-1}$ o $\mu g \cdot mL^{-1}$: Llompart et al. (2013), en cosméticos con aclarado (*rinse-off*) y sin aclarado (*leave-on*), obtuvieron niveles comprendidos en el rango n.d.–357 $\mu g \cdot g^{-1}$, Kim et al. (2020) en 100 productos cosméticos de Corea del Sur en el intervalo n.d.-600 $\mu g \cdot mL^{-1}$, o, de nuevo Hubinger (2010), en productos para el cabello, lociones, jabones corporales, champús y cremas, de <10 a 316 $\mu g \cdot g^{-1}$. En general, la variabilidad en los niveles de ftalatos en cosméticos puede atribuirse a una combinación de factores relacionados con el tipo de cosmético, formulación, regulación, fabricación, almacenamiento y dinámica del mercado. Distintas formulaciones cosméticas pueden contener diferentes cantidades de ftalatos dependiendo de los ingredientes específicos y los procesos de fabricación utilizados. Algunas marcas pueden incluir concentraciones más altas de algunos ftalatos para mejorar las características del producto, mientras que otras pueden utilizar concentraciones más bajas o ingredientes alternativos. Además, en algunos casos, los requisitos regulatorios imponen límites a la concentración de ftalatos. En los EE. UU., la Unión Europea y otros países, el uso de ciertos ftalatos (como DBP, DEHP y BBP) está restringido, por lo que es probable que los cosméticos vendidos en algunos países tengan niveles de ftalatos más bajos que los que se venden en países con regulaciones menos estrictas. Además, el proceso de fabricación (materias primas, métodos de producción y medidas de control de calidad, entre otros), así como la edad del producto y las condiciones de almacenamiento, pueden influir en la concentración de ftalatos en el producto final. Finalmente, la reformulación de estos productos por parte de algunas marcas para reducir o eliminar los ftalatos en respuesta a las preocupaciones de los consumidores o la legislación regulatoria es otra posible causa de la variación observada.

En general, los ftalatos más frecuentemente utilizados en productos cosméticos (y que por lo tanto deberían ser los más comúnmente detectados) son los ftalatos de bajo peso molecular (LMW-PAEs) como DBP, DEP y DMP (ver, como ejemplo, Llompart et al., 2013). Estos LMW-PAEs se utilizan debido a su eficacia como disolventes en fragancias, ayudando a estabilizar e incluso dispersar el aroma. Además, ayudan a mejorar la textura de los artículos cosméticos, facilitando una aplicación más suave y una distribución uniforme sobre la piel.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Además, los LMW-PAEs, tienden a ser más rentables y de fácil acceso que otros ftalatos, lo que los hace atractivos para su inclusión en formulaciones cosméticas.

El uso de DEHP u otros ftalatos de alto peso molecular (HMW-PAEs) en productos cosméticos no es aconsejable debido a los potenciales riesgos para la salud asociados a la exposición prolongada, particularmente cuando se aplican directamente sobre la piel, así como, a la regulación restrictiva sobre su uso (Pagoni et al., 2022). Un claro ejemplo de este patrón de preponderancia de LMW sobre HMW-PAEs es reportado por Hubinger (2010), quien analizó 84 productos cosméticos diferentes para determinar el contenido de PAEs y encontró que DEP era el ftalato predominante, con niveles que iban desde no detectados hasta 36006 $\mu g \cdot g^{-1}$ (excepto para productos de esmalte de uñas en los que DBP fue el PAE más abundante, detectado en el rango de 122 a 62607 $\mu g \cdot g^{-1}$). Las concentraciones del resto de PAEs, incluido DEHP, fueron inferiores a 10 $\mu g \cdot g^{-1}$ en todos los casos. Koo y Lee (2004) detectaron concentraciones de DEP y DBP en perfumes, esmaltes de uñas y desodorantes en el rango de miles de $\mu g \cdot mL^{-1}$. Koniecki et al. (2011) informaron de resultados similares para concentraciones de estos dos LMW-PAEs, con valores máximos de 25542 $\mu g \cdot g^{-1}$ para DEP. Sin embargo, en este caso, también se detectaron altas concentraciones de DEHP (un HMW-PAE) en fragancias (hasta 521 $\mu g \cdot g^{-1}$) y esmaltes de uñas (hasta 1045 $\mu g \cdot g^{-1}$). Esta no es una situación aislada, ya que se ha detectado DEHP y se sigue detectando en numerosos estudios en los que se miden ftalatos en cosméticos. Orsi et al. (2006) detectaron altas concentraciones de DEP y DBP en diferentes cosméticos para uñas en el rango 0,7–3,0% (*w/w*), aunque estos autores también notaron concentraciones similares de DEHP de entre 1,0 y 1,7% (*w/w*). Llompart et al. (2013) detectaron DEP y DBP en rangos de 0,665–357 y 0,518–141 $\mu g \cdot g^{-1}$, respectivamente, en diferentes muestras cosméticas de diversos orígenes; sin embargo, también se encontraron altas concentraciones de DEHP (0,578–25,8 $\mu g \cdot g^{-1}$) en dicho estudio. Además, Al-Saleh y Elkhatib (2016) encontraron altas concentraciones de DEP en perfumes (el máximo de DEP fue 25270 $\mu g \cdot mL^{-1}$, y, el máximo de DMP fue 420 $\mu g \cdot mL^{-1}$). Sin embargo, estos autores también anunciaron concentraciones de DEHP de hasta 174 $\mu g \cdot mL^{-1}$. Finalmente, Mostafa y Shaaban (2023) también encontraron DEHP en el 95% de los 40 perfumes evaluados (en el rango de n.d. a 377,67 $\mu g \cdot mL^{-1}$), además de otros ftalatos LMW. Estos autores atribuyeron la presencia de DEHP en cosméticos a una posible contaminación durante la fabricación a partir de envases que contenían DEHP.

Por lo tanto, la prevalencia del DEHP como uno de los ftalatos detectados comúnmente en los cosméticos analizados plantea preocupaciones significativas. A pesar de que la legislación de la Unión Europea, Estados Unidos y otros países prohíbe su inclusión en productos cosméticos, el DEHP continúa detectándose y tiene dos orígenes potenciales:

(i) Su uso como plastificante para mejorar la flexibilidad y durabilidad de los cosméticos.

(ii) Como resultado de la posible contaminación de productos cosméticos a partir de películas y envases de plástico que contienen DEHP.

Como el DEHP sigue estando presente en los cosméticos (aunque las concentraciones han disminuido desde su restricción) y dados los conocidos riesgos para la salud asociados, como la alteración endocrina y la toxicidad reproductiva (Zhang et al., 2022), la presencia generalizada de este HMW-PAE en los cosméticos genera alarmas con respecto a la posible exposición del consumidor. Esto resalta la necesidad de un control y una regulación continuos,

enfatizando en la importancia de monitorear los niveles de ftalatos en productos de cuidado personal. Las autoridades y los organismos reguladores deberían considerar la implementación de controles y regulaciones más estrictos con respecto a los niveles de ftalatos en dichos productos.

Otros ftalatos ya se han utilizado o sin duda se utilizarán en los próximos años para sustituir a los compuestos actualmente regulados, con la sencilla estrategia de modificar los radicales de la cadena alcohólica. Hace más de diez años, en 2012, Dodson et al. (2012) ya señalaron esta tendencia tras un análisis de fragancias y de diferentes productos comerciales que conteniendo vinilo podrían, potencialmente, contener PAEs. En el caso de productos de vinilo, se detectó DEHP en concentraciones de hasta el 28%, mientras que en el grupo de muestras de fragancias/perfumes se encontraron concentraciones de hasta el 1,4% de DEP. También se han detectado otros tres ftalatos en varios productos: DCP, DINP y DNPP. Estos tres compuestos obviamente se han utilizado para sustituir a los ftalatos existentes y regulados (DBP, BBP y DEHP entre otros); sin embargo, los nuevos compuestos tienen propiedades de disrupción endocrina de potencia similar (DCP) o menor (DINP y DNPP) que los compuestos utilizados anteriormente. Más recientemente, Lee y Choi (2014) también señalaron que el DEHP ha sido reemplazado por el DINP y el DIDP, que se utilizan cada vez más como plastificantes. Estos autores indican que, considerando los niveles de exposición actuales, el DINP causará disrupción endocrina de manera similar al DEHP. Además, en relación con el DIDP, enfatizaron que la limitada información disponible sobre este ftalato impide una correcta evaluación de los efectos. Por lo tanto, la exposición a estos otros ftalatos emergentes debe evaluarse en detalle puesto que estos compuestos sustitutos pueden tener toxicidades similares a los compuestos ya prohibidos.

1.2.2.5 Evaluación de los riesgos de exposición a los ftalatos en productos cosméticos

En el caso de los cosméticos, al igual que ya se ha visto para productos textiles, se han empleado los niveles de PAEs medidos en estos productos con el fin de evaluar los riesgos que para la salud de las personas supone la exposición a cosméticos que contienen ftalatos. El proceso incluye diversas etapas: la identificación del peligro (los ftalatos) y la caracterización del mismo, la medida de la exposición y la estimación del riesgo (Dent et al., 2018; Eichler et al., 2019). Las etapas de identificación y caracterización del peligro ya han sido abordadas de forma adecuada en esta Introducción (ver apartado 1.2.1.5). Asimismo, como se mencionó anteriormente, ya se ha discutido el riesgo que representa la exposición a ftalatos para la salud humana, así como las metodologías analíticas disponibles para detectarlos; las cuales ofrecen buenos niveles de exactitud y precisión. En este caso, para la medida de la exposición, tal y como describe Kamrin (2009), se han empleado dos aproximaciones distintas:

(i) Modelizar la exposición a través de datos de concentración de PAEs en el cosmético, conociendo también el comportamiento y uso que las personas hacen del producto en cuestión.

(ii) Modelizar la exposición a través de información obtenida de datos de biomonitorización, en general, por medida directa de metabolitos de ftalatos en fluidos biológicos (orina, sangre, etc.).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 7. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos cosméticos en diferentes trabajos publicados.

Muestras (nº de muestras)	Origen	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Productos cosméticos y de cuidado personal (252)	Canadá	DEP, DMP, DIBP, DBP, DEHP, BBP, DNOP, DMEP, DEEP, DOIP, DMPP, DPEP, DNHP, HEHP, DBEP, DCHP, DDCP, DUP (18)	Fragancias (30)	DEP 0,6–25542 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 6,5–521 $\mu g \cdot g^{-1}$	Koniecki et al., 2011
			Productos para el cuidado del cabello (24)	DEP 0,8–1223 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Desodorantes (31)	DEP 7,3–3634 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Esmaltes de uñas (20)	DIBP n.d.–0,4 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 3478–24304 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 3,8–1045 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Lociones y cremas corporales (29)	DEP 12–5549 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP n.d.–4,1 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Limpiadores de la piel (20)	DEP 1,5–277 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 0,6–1 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 1,8–6,6 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP n.d.–30 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Productos para bebés (aceites, lociones, champús y cremas para pañales) (98)	DEP 0,8–2566 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,9–1,8 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP n.d.–15 $\mu g \cdot g^{-1}$	
Productos cosméticos (102)	Corea	DEHP, DEP, DBP, BBP (4)	Perfumes (42)	DEHP 0,7 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEP 3044 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DBP 444 $\mu g \cdot mL^{-1}$ BBP 1,6 $\mu g \cdot mL^{-1}$	Koo y Lee, 2004
			Esmaltes de uñas (21)	DEHP 1,6 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEP 1,6 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DBP 1671 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
			Productos para el cabello (31)	DEP 3,3 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
			Desodorantes (8)	DEP 1473 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
Productos cosméticos para uñas (52)	Unión Europea	DMP, DEP, DIBP, BBP, DBP, DEHP (6)	Esmaltes de uñas (27)	DEP 1,6–1,8 % (*w*/*w*); DBP 0,7–2,1 % (*w*/*w*); DEHP 0,3–1,4 % (*w*/*w*))	Orsi et al., 2006
			Removedores de laca (25)	DEP 2,0–3,0 % (*w*/*w*); DBP 1,0–1,5 % (*w*/*w*); DEHP 1,0–1,7 % (*w*/*w*)	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 7. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos cosméticos en diferentes trabajos publicados (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Origen	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Productos de cuidado personal (170)	Albany, NY, USA	DMP, DEP, DBP, DIBP, BBP, DEHP, DNHP, DCHP, DNOP (9)	Productos que se enjuagan (formulaciones a base de tensioactivos como champús, jabones corporales y gel de baño para bebés) (41)	DMP 0,02 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 159 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 0,04 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,05 $\mu g \cdot g^{-1}$ DNHP 0,02 $\mu g \cdot g^{-1}$ BBP 0,02 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 0,50 $\mu g \cdot g^{-1}$	Guo y Kannan, 2013
			Productos sin aclarado (109)	DMP 0,59 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 389 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 0,95 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 388 $\mu g \cdot g^{-1}$ DNHP 0,38 $\mu g \cdot g^{-1}$ BBP 0,80 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 2,99 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Productos para el cuidado del bebé (20)	DMP 0,06 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 4,12 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 0,01 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,02 $\mu g \cdot g^{-1}$ BBP 0,01 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 0,74 $\mu g \cdot g^{-1}$	
Cosméticos simples (57)	Shaanxi, China	DMP, DBP, DIDP (3)	Perfumes (15)	Total PAEs: n.d.–68377 $\mu mol \cdot kg^{-1}$	Liu et al., 2018
			Esmaltes de uñas (14)	Total PAEs: 88,9–65999 $\mu mol \cdot kg^{-1}$	
			Cosméticos aceitosos (11)	Total PAEs: n.d.–9038 $\mu mol \cdot kg^{-1}$	
			Cuidado líquido de la piel (9)	Total PAEs: n.d.–78,0 $\mu mol \cdot kg^{-1}$	
			Cosméticos en polvo (8)	Total PAEs: n.d.–83,1 $\mu mol \cdot kg^{-1}$	

Tabla 7. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos cosméticos en diferentes trabajos publicados (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Origen	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Productos cosméticos (100)	Suwon, Corea del Sur	BBP, DBP, DEHP (3)	Lociones corporales (10)	DEHP 0,76–2,50 $\mu g \cdot mL^{-1}$	Kim et al., 2020
			Jabones corporales (10)	DEHP 0,5–5,20 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
			Cremas faciales (10)	DEHP 0,35–2,88 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
			Agentes limpiadores en espuma (10)	DBP 2,00–5,70 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEHP 0,80–1,70 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
			Cremas de manos (10)	DEHP 0,57–1,60 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
			Manicuras (10)	BBP 2,40 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEHP 0,20–0,71 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
			Perfumes (30)	DBP 0,5 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEHP 0,1–600,00 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
			Cremas solares (10)	DEHP 0,25–6,26 $\mu g \cdot mL^{-1}$	
Productos cosméticos (15)	Diversos orígenes	DEP, DPP, DBP, BBP, DCHP, DEHP, DOP (7)	Lacas para el cabello	BBP n.d.–1,33 $mg \cdot kg^{-1}$ DBP n.d.–5289 $mg \cdot kg^{-1}$ DCHP n.d.–36,26 $mg \cdot kg^{-1}$ DEHP n.d.–115,2 $mg \cdot kg^{-1}$	Shen et al., 2007
			Perfumes		
			Desodorantes		
			Cremas		
			Lociones		
Perfumes (15)	Madrid España	DMP, DEP, DAP, DPP, DBP, DPP, DCP, BBP, DEHP (9)	Perfumes (15)	DMP n.d.–1207 $mg \cdot L^{-1}$ DEP n.d.–3115 $mg \cdot L^{-1}$ DAP n.d.–520 $mg \cdot L^{-1}$ DPP n.d.–331 $mg \cdot L^{-1}$ DCP 557–1496 $mg \cdot L^{-1}$	Pérez-Fernández et al., 2013

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 7. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos cosméticos en diferentes trabajos publicados (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Origen	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Muestras cosméticas (26)	Marcas internacionales compradas en España	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DIPP, DPP, BBP, DIHP, DEHP, DCHP, DPHP, DOP, DINP, DIDP (15)	Productos con aclarado (champús, jabones líquidos, acondicionadores y exfoliantes (7)	DEP 0,716–2,47 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIPP n.d.–0,154 $\mu g \cdot g^{-1}$	Llompart et al., 2013
			Productos sin aclarado (leches corporales, lociones hidratantes, bloqueador solar, crema de manos, crema antienvejecimiento, loción para después del afeitado y desodorantes) (19)	DMP 0,0904–0,374 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEP 0,665–357 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIBP 0,930–3,16 $\mu g \cdot g^{-1}$ DBP 0,518–141 $\mu g \cdot g^{-1}$ DMEP 0,406–12,6 $\mu g \cdot g^{-1}$ DIPP n.d.–0,0445 $\mu g \cdot g^{-1}$ DPP n.d.–0,447 $\mu g \cdot g^{-1}$ BBP 0,0616–0,472 $\mu g \cdot g^{-1}$ DEHP 0,578–25,8 $\mu g \cdot g^{-1}$ DPHP 0,499–2,36 $\mu g \cdot g^{-1}$ DOP n.d.–0,0842 $\mu g \cdot g^{-1}$ DINP 1,97–7,81 $\mu g \cdot g^{-1}$	
Perfumes (47)	Marcas internacionales de Arabia Saudita	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	Perfumes (47)	DEP 0,220–25270,370 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DMP 0,119–420,206 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DBP n.d.–0,6424 $\mu g \cdot mL^{-1}$ BBP 0.006–201,724 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEHP n.d.–174,786 $\mu g \cdot mL^{-1}$	Al-Saleh y Elkhatib, 2016
Perfumes (40)	Saudi Arabia	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	Perfumes (40)	DMP n.d.–60,00 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEP 0,35–5766,00 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DBP n.d.–66,00 $\mu g \cdot mL^{-1}$ BBP n.d.–22,50 $\mu g \cdot mL^{-1}$ DEHP n.d.–377,67 $\mu g \cdot mL^{-1}$	Mostafa y Shaaban, 2013
Productos cosméticos para uso adulto y cuidado del bebé (84)	Washington, D.C., USA	DMP, DEP, BBP, DBP, DEHP (5)	Productos de esmalte para uñas (24)	DBP 122–62607 $\mu g \cdot g^{-1}$ Otros PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	Hubinger, 2010
			Antitranspirantes o desodorantes (12)	DEP 164–2699 $\mu g \cdot g^{-1}$ Otros PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Perfumes (11)	DEP 1328–36006 $\mu g \cdot g^{-1}$ Otros PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Productos para el cabello (7)	DEP 80–316 $\mu g \cdot g^{-1}$ Otros PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	

Tabla 7. Concentraciones de ésteres de ftalato detectadas en productos cosméticos en diferentes trabajos publicados (Continuación).

Muestras (nº de muestras)	Origen	Ftalatos analizados (nº de analitos)	Tipo de muestra (nº de muestras)	Concentración (media o rango)	Referencias
Productos cosméticos para uso adulto y cuidado del bebé (84)	Washington, D.C., USA	DMP, DEP, BBP, DBP, DEHP (5)	Lociones (3)	DEP n.d.–133 $\mu g \cdot g^{-1}$ Otros PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	Hubinger, 2010
			Jabones corporales (2)	Total PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Champú (1)	Total PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Champús y jabón para bebés (13)	DEP 10–274 $\mu g \cdot g^{-1}$ Otros PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	
			Cremas, lociones y aceites para bebés (11)	DEP 114–234 $\mu g \cdot g^{-1}$ Otros PAEs < 10 $\mu g \cdot g^{-1}$	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.2.2.5.1 Medida de la exposición

Exposición mediante concentración de PAEs y hábitos de uso: Para la estimación de la exposición mediante este procedimiento es preciso, por una parte, conocer las concentraciones de los diferentes PAEs en los cosméticos empleados; las cuales se obtienen mediante su análisis químico con técnicas analíticas que proporcionen resultados con la adecuada exactitud y precisión. Por otra parte, es preciso disponer de conocimiento acerca de la cantidad y frecuencia de uso del cosmético por la población objetivo. Esta información suele obtenerse mediante encuestas en las que se inquiere sobre los hábitos de uso de los cosméticos en cuestión: tipo de producto, cantidad aplicada, frecuencia de empleo, etc.

Con la doble información de concentración y hábitos de uso de los cosméticos a evaluar, se obtiene la exposición mediante expresiones como la **Ecuación (11)**, o análogas (Koo y Lee, 2004, Koniecki et al., 2011; Lim et al., 2019):

$$DE(\mu g/kg\ BW/día) = \frac{C\left(\frac{\mu g}{g}\right)\cdot Q\left(\frac{g}{nº\ usos}\right)\cdot F\left(\frac{nº\ usos}{día}\right)\cdot RF\cdot A(\%)}{BW(kg)} \qquad \textbf{(11)}$$

donde *DE* es la exposición diaria (*Daily exposure*), *C* la concentración del PAE, *Q* la cantidad aplicada por cada uso, *F* la frecuencia de usos por día, *RF* es el factor de retención, *A* la absorción percutánea y *BW* el peso corporal. El factor de retención *RF* es un valor predeterminado que considera el enjuague y la dilución de los productos terminados al aplicarlos sobre la piel o el cabello húmedos (SCCNFP, 2002). El valor de *A*, la absorción percutánea, se estima para los diferentes productos, y, es la mayor fuente de incertidumbre en el cálculo de la *DE*. Si bien, la piel humana sigue siendo el mejor modelo para estudiar la permeación dérmica; la disponibilidad, el costo y las preocupaciones éticas pueden impedir o restringir su uso. Con el tiempo, se han ido desarrollado diversos modelos alternativos para sustituir la piel humana y que permiten calcular también factores de absorción percutánea como la membrana sintética, epidermis humana reconstruida in vitro o piel humana dermatomada (Olkowska y Gržnić, 2022; Olkowska, 2024).

Lim et al. (2019) propusieron el uso de la dosis de exposición agregada diaria (*Aggregated exposure dose*, AED) considerando que, para estimar la exposición real a una sustancia química, se debe considerar la exposición agregada de múltiples productos de consumo que pueden contenerla. En este caso, el cálculo de AED se realiza con la siguiente expresión, donde el subíndice i, indica los diferentes productos que contienen el PAE considerado.

$$AED(\mu g/kg\ BW/día) = \sum_{i=1}^{n} \frac{C_i\left(\frac{\mu g}{g}\right)\cdot Q_i\left(\frac{g}{nº\ usos}\right)\cdot F_i\left(\frac{nº\ usos}{día}\right)\cdot RF_i}{BW(kg)} \qquad \textbf{(12)}$$

Exposición mediante biomonitorización de metabolitos de PAEs: La segunda metodología de evaluación de la exposición es mediante biomonitorización, que proporciona mediciones directas de la cantidad de cada ftalato o metabolito de ftalato en fluidos corporales humanos (como orina y/o sangre) o bien en tejidos. Estos niveles en fluidos o tejidos deben traducirse en

exposiciones. Esta conversión requiere conocer la relación entre la magnitud de la exposición al ftalato y las cantidades de compuestos originales o metabolitos presentes en los fluidos. En los últimos años, la mayoría de las mediciones de biomonitorización se centraron en los metabolitos de ftalatos en lugar de en los compuestos originales. Debido a la importante falta de conocimiento sobre el metabolismo y el destino de los ftalatos, a menudo no está claro qué metabolito es el analito más apropiado para esta tarea, y, dado que la elección del metabolito puede influir significativamente en la estimación de la exposición, los valores de exposición publicados en la literatura varían significativamente cuando se basan en distintos metabolitos (Calafat y Needham, 2008). Una fuente adicional de incertidumbre es que la conversión de concentraciones en fluidos corporales a niveles de exposición se basa en datos recopilados de adultos y no está claro si éstos son aplicables a otros grupos de edad, especialmente bebés, niños y ancianos (Kamrin, 2009).

Con esta metodología, la estimación de la exposición se realiza mediante cálculos que involucran las concentraciones de los metabolitos en el fluido biológico correspondiente, además de un factor de conversión que relaciona el nivel en el fluido biológico con la exposición. Se emplea un modelo farmacocinético que utiliza los niveles urinarios del monoéster de ftalato para evaluar la exposición diaria (*DE*) de ftalatos en humanos (David, 2000; Koch et al., 2004). La ecuación es la siguiente:

$$DE(\mu g/kg\ BW/día) = \frac{ME\left(\frac{\mu g}{g}\right)\cdot CE(\mu g/kg/día)}{Fue\cdot 1000} \cdot \frac{MW_{PAE}\ (\frac{g}{mol})}{MW_{Met}\ (\frac{g}{mol})} \qquad \textbf{(13)}$$

donde *ME* es el nivel del PAE en la orina ajustado por el nivel de creatinina, *CE* es la excreción diaria de creatinina, *Fue* es el factor de conversión molar que relaciona la excreción urinaria del metabolito con la exposición al PAE, y MW_{PAE} y MW_{Met} son las masas moleculares del PAE considerado y su metabolito en el fluido biológico (Calafat y McKee 2006; Huang et al., 2018, Li et al., 2022).

1.2.2.5.2 Estimación del riesgo

Para la estimación del riesgo para la salud, la evaluación del riesgo se estima generalmente a partir del índice de peligro individual (HQ_i) para cada ftalato considerado *i* (US-EPA, 2004). Por lo tanto, para cada ftalato determinado, se calculó HQ_i de acuerdo con:

$$HQ_i = \frac{DE\ (\mu g/kg\ BW/día)}{Valor\ de\ referencia\ (TDI\ ó\ RfD)} \qquad \textbf{(14)}$$

donde *DE* es la exposición diaria, y el *Valor de referencia* es un valor de exposición máxima diaria proporcionada por organismos oficiales de control, que puede considerarse como la ingesta diaria tolerable (*Tolerable daily intake*, *TDI*) proporcionada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority,* EFSA) o bien la dosis de referencia (*Reference dose, RfD*) suministrada por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency,* US-EPA).

Para la estimación del global del riesgo para la salud, la evaluación del riesgo se estima generalmente a partir del índice de peligrosidad (*HI*), que es la suma del cociente de peligro individual (*HQ*) para cada ftalato considerado (US-EPA, 2004). Por lo tanto, para cada ftalato determinado *i*, el *HI*, cuando se han determinado *n* ftalatos, se calcula de la siguiente manera (Huang et al., 2018; Li et al., 2022):

$$HI = \sum_{i=1}^{n} HQ_i \qquad \textbf{(15)}$$

Diversos autores emplean también para la evaluación del riesgo el cálculo del margen de seguridad (*Margin of safety*, *MOS*) según la siguiente ecuación:

$$MOS = \frac{NOAEL}{DE} \qquad \textbf{(16)}$$

donde se compara el nivel sin efectos adversos observados (N*on-observable adverse effects level, NOAEL*) con la exposición diaria, *DE*. Los valores de *NOAEL* de los ftalatos investigados se identificaron en diversos estudios (EFSA, 2019), y, se considera que valores de *MOS* superiores a 100 son seguros (exposiciones al menos inferiores a 100 veces el valor de la dosis que no produce efectos observables en experimentación), mientras que los valores *MOS* inferiores a 100 indican la posibilidad de causar un riesgo para la salud de los consumidores (Mostafa y Shaaban, 2023).

1.2.2.5.3 Estudios sobre la evaluación de riesgos por exposición a ftalatos en productos cosméticos

Son mayoría los estudios de exposición y riesgo que hacen uso de la estrategia de concentración/hábito frente a los que emplean la biomonitorización. Un resumen de dichos estudios se recoge en la **Tabla 8**. Ejemplo del primer caso es el trabajo de Koo y Lee (2004), quienes determinaron DEHP, DEP, DBP y BBP mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en productos para el cabello, perfumes, desodorantes y esmaltes de uñas. Detectaron DBP en 19 de los 21 esmaltes de uñas y en 11 de los 42 perfumes, y, DEP en 24 de los 42 perfumes y en 2 de los 8 desodorantes. Con base en estos datos, se calcularon los índices de riesgo (*HI,* nivel de exposición diaria/nivel de regulación) en 0,0007 para DEHP, 0,012 para DEP y 0,347 para DBP. A partir de las concentraciones medidas se calculó la exposición en diversos escenarios usando un modelo como el indicado en la **Ecuación (11)**. Estos datos sugieren que la exposición estimada a ftalatos en los cosméticos mencionados es relativamente baja. Sin embargo, los niveles totales de exposición a diversas fuentes podrían ser mayores y requieren mayor investigación.

En el año 2009, Kamrin (2009) publicó una revisión en la que resumió las evaluaciones de los riesgos de ftalatos realizadas hasta la fecha (después de la prohibición del uso de DNOP, DIDP, DINP, BBP, DBP y DEHP por parte de la autoridades europeas y norteamericanas) y discutió a la luz de los resultados las implicaciones para la salud pública de las regulaciones promulgadas. El trabajo consideró tanto los estudios de biomonitorización e investigación

epidemiológica, como las evidencias obtenidas sobre animales de laboratorio. La conclusión es que el riesgo debido a la exposición a ftalatos es bajo. Sin embargo, el trabajo se centra en mayoritariamente en matrices no cosméticas, aunque considera la vía dérmica como una de las de mayor preocupación.

Koniecki et al. (2011) analizaron 252 productos, incluyendo 98 productos para el cuidado de bebés. Las muestras se extrajeron con diferentes disolventes orgánicos, según el tipo de producto, y posteriormente se analizaron mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC-MS). De los 18 ftalatos investigados, DEP, DMP, DIBP, DBP y DEHP fueron detectados. El DEP se detectó en casi todos los productos estudiados, con los niveles más altos (25542 $\mu g \cdot g^{-1}$, equivalente al 2,6%) en fragancias. El DBP se presentó principalmente en esmaltes de uñas, con la concentración más alta de 24304 $\mu g \cdot g^{-1}$ (2,4%). Los niveles de otros ftalatos detectados fueron generalmente bajos en estos productos. Con base en los valores obtenidos, se estimó la dosis diaria de exposición dérmica a cinco ftalatos para tres grupos de edad: mujeres adultas, niños pequeños (0,5–4 años) y lactantes (0–6 meses). Para mujeres adultas, se determinó una exposición diaria máxima de 78 µg/kg-BW/día para DEP. La exposición diaria máxima fue mucho menor para los otros cuatro ftalatos y en el caso DIBP ni siquiera se calculó debido a sus niveles tan bajos.

Para estimar la exposición real a una sustancia química, se debe considerar la exposición agregada de múltiples productos de consumo que contengan dicha sustancia. Bajo esta premisa, Lim et al. (2019) realizaron una evaluación de la exposición agregada a ftalatos basada en factores de exposición individuales y los patrones de uso simultáneo. Se compararon dos evaluaciones de la exposición agregada. Los factores de exposición para 31 productos cosméticos se recopilaron mediante entrevistas personales con una muestra de 1001 individuos de la población de Corea, y, las concentraciones de ftalatos en 214 productos cosméticos se analizaron mediante GC-MS. La dosis promedio de exposición agregada (*AED*) se determinó para DEHP, DBP y DEP y fue respectivamente de 0,68 ± 0,87, 1,08 ± 5,71 y 2,47 ± 9,05 µg/kg-BW/día. Los cosméticos que más contribuyeron a la *AED* basada en receptores fueron los productos para el cuidado de la piel y el cuerpo para el DEHP, los productos para el cuidado de las uñas para el DBP y los productos de fragancias y cuidado capilar para el DEP. El grupo de mujeres jóvenes mostró la mayor exposición. El método de evaluación de la exposición agregada basado en productos subestimó la exposición alta, pero sobreestimó la exposición promedio para el DBP y el DEP. El método de evaluación de la exposición agregada basado en receptores se utilizaría para determinar los grupos de alta exposición (Lim y Lee, 2020).

Kim et al. (2020) llevaron a cabo una evaluación de riesgos para tres tipos de ftalatos: (BBP, DBP y DEHP) contaminados accidentalmente en cosméticos. Se analizaron 100 productos de 8 tipos de cosméticos mediante GC-MS. Aplicando los valores máximos detectados de ftalatos, basados en los casos de exposición más desfavorables, se calculó su dosis de exposición sistémica (*Systemic exposure dose*, SED). El DEHP se identificó como el principal contaminante accidental de ftalatos (0,10–600 ppm) en los cosméticos, con una SED en el rango de $3{,}37 \cdot 10^{-9}$ a $3{,}75 \cdot 10^{-4}$ mg/kg-BW/día. En la evaluación de riesgos no relacionados con el cáncer, se estimó el margen de seguridad (*MOS*) que resulto de $1{,}28 \cdot 10^{4}$ a $1{,}42 \cdot 10^{9}$. Con base en los resultados, los niveles de ftalatos contaminantes no intencionales en los cosméticos se consideraron seguros.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 8. Exposición a ftalatos y evaluación de riesgos para la salud en productos cosméticos.

Muestras (nº de muestras)	Ftalatos considerados (nº de analitos)	Absorción diaria estimada (*EDI/DE/AED/SED*) µg/kg−BW/día	Riesgo acumulativo (*HI*)	Referencias
Productos cosméticos (102)	DEHP, DEP, DBP, BBP (4)	DEHP 0,005 DEP 24,879 DBP 3,935	DEHP 0,0007 DEP 0,012 DBP 0,347	Koo y Lee, 2004
Productos cosméticos y de cuidado personal (252)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP DMEP, DEEP, DOIP DMPP, DPEP, DNHP, HEHP, DBEP, DCHP, DDCP, DUP (18)	DEP 78 DEHP 0,82 DBP 0,36 DMP 0,03	No determinado	Koniecki et al., 2011
Productos cosméticos (31)	DEHP, DBP, DEP (3)	DEHP 0,68 ± 0,87 DBP 1,08 ± 5,71 DEP 2,47 ± 9,05	No determinado	Lim et al., 2019
Productos cosméticos (100)	BBP, DBP, DEHP (3)	BBP NC* a $1{,}14\cdot10^{-5}$ DBP NC a $6{,}25\cdot10^{-4}$ DEHP $3{,}37\cdot10^{-6}$ a 37,5	BBP NC a $4{,}39\cdot10^{9}$ DBP NC a $6{,}95\cdot10^{6}$ DEHP $1{,}28\cdot10^{4}$ a $1{,}42\cdot10^{9}$	Kim et al., 2020
Perfumes (40)	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	Hombres / Mujeres DMP 1,15 / 1,26 DEP 42,9 / 46,8 DBP 0,845 / 0,920 BBP 0,459 / 0,500 DEHP 3,11 / 3,39	Hombres / Mujeres DMP $5{,}20\cdot10^{-5}$ / $4{,}77\cdot10^{-5}$ DEP $3{,}49\cdot10^{-3}$ / $3{,}21\cdot10^{-3}$ DBP $5{,}92\cdot10^{-4}$ / $5{,}44\cdot10^{-4}$ BBP $1{,}09\cdot10^{-5}$ / $1{,}00\cdot10^{-5}$ DEHP $1{,}54\cdot10^{-3}$ / $1{,}42\cdot10^{-3}$	Mostafa y Shaaban, 2023
Muestras de orina (108)	Monoésteres de ftalato: Mono−2−etilhexil ftalato (MEHP) y monometil ftalato (MMP) (2)	Cosmética / Perfumería DEP−*Pre−shift* 2,56 / 1,49 DEP−*Post−shift* 2,51 / 4,47 DEHP−*Pre−shift* 13,9 / 17,1 DEHP−*Post−shift* 22,7 / 12,4 DBP−*Pre−shift* 6,85 / 6,34 DBP−*Post−shift* 9,18 / 6,18 BBP−*Pre−shift* 0,55 / 0,43 BBP−*Post−shift* 0,74 / 0,34	Cosmética / Perfumería *Hlanti−androgenic−Pre−shift* 0,920 / 0,977 *Hlanti−androgenic−Post−shift* 1,438 / 0,846 *Hlhepatic−Preshift* 0,697 / 0,856 *Hlhepatic−Postshift* 1,142 / 0,620	Huang et al., 2018

*NC: No Calculado.

Li et al. (2022) investigaron sobre una población de 328 mujeres en edad fértil en China, factores de contacto para 30 productos cosméticos. Estudiantes y oficinistas fueron las principales consumidoras de productos cosméticos de cuidado personal. Los índices de riesgo basados en *TDI* y *RfD* (HI_{TDI} y HI_{RfD}) de DEP, DBP y DEHP arrojaron valores inferiores a 1 (indicando uso seguro), sin embargo, estos autores concluyen que la exposición combinada a múltiples PAEs y su acumulación en el cuerpo femenino por el uso de habitual y continuado de cosméticos puede causar riesgos potenciales para la salud.

Mostafa y Shaaban (2023) emplearon GC-MS para investigar la presencia de ésteres de ftalato en diferentes marcas de perfumes comercializadas en Arabia Saudita. Se detectó DEP en todas las muestras analizadas, con una concentración máxima de 5766 $\mu g \cdot mL^{-1}$, y DEHP en la mayoría de las muestras analizadas (95%), con una concentración media de 55,92 $\mu g \cdot mL^{-1}$. La dosis de exposición sistémica, medida a concentraciones medias, osciló entre $4{,}59 \cdot 10^{-4}$ y $4{,}29 \cdot 10^{-2}$ (mg/kg-BW/día) y entre $5{,}00 \cdot 10^{-4}$ y $4{,}68 \cdot 10^{-2}$ (mg/kg-BW/día) para usuarios masculinos y femeninos, respectivamente. Además, también se evaluó el riesgo no cancerígeno de los ésteres de ftalato investigados y el riesgo cancerígeno del DEHP. Los valores de riesgo no cancerígeno de los ésteres de ftalato detectados fueron superiores a 100, lo que indica que es improbable que la exposición a estos ésteres de ftalato produzca efectos no cancerígenos para la salud de los consumidores. Sin embargo, a concentraciones máximas de DEHP, los valores de riesgo cancerígeno fueron de $5{,}49 \cdot 10^{-5}$ para usuarios masculinos y de $5{,}98 \cdot 10^{-5}$ para usuarios femeninos, lo que indica la posibilidad de que el DEHP presente niveles elevados de efectos cancerígenos para la salud.

Una revisión de casos en los que se usaron estrategias de biomonitorización para el estudio de la exposición y riesgo derivado de ftalatos puede verse en el trabajo de Calafat y McKee (2006). En dicho artículo se concluye que es preciso mejorar el conocimiento sobre los factores de conversión molar para relacionar la exposición externa a ftalatos con las concentraciones urinarias de metabolitos. Adicionalmente, es necesario tener en cuenta varios factores relevantes para la interpretación y comprensión de los datos de biomonitoreo, así como en la selección de los propios biomarcadores: el impacto del metabolismo de las sustancias químicas y la composición de la matriz, además de consideraciones de estabilidad temporal que pueden afectar a las concentraciones de los biomarcadores (Calafat y Needham, 2008).

Huang et al. (2018) evaluaron la exposición y el riesgo de ftalatos en el puesto (o ambiente) laboral de 23 vendedores de cosméticos, 4 de perfumes y 9 de ropa. En este trabajo, se llevaron a cabo análisis de 108 muestras de orina tomadas antes y después del turno de trabajo. En cada muestra se determinó el contenido de monoésteres de ftalato mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (*Liquid chromatography-mass spectrometry*, LC-MS). Se dispuso también de muestras de aire analizadas por GC-MS. Las características demográficas y la información sobre los escenarios de exposición se obtuvieron mediante cuestionarios. Los niveles medios de mono-2-etilhexil ftalato (*Mono-(2-ethylhexyl) phthalate*, MEHP) y mono-metil ftalato (*Mono-methyl phthalate*, MMP) en orina después del turno fueron significativamente superiores a los niveles correspondientes antes del turno en el grupo de vendedores de cosméticos (53,3 frente a 30,9 $\mu g \cdot g^{-1}$-creatinina para MEHP; 34,4 frente a 22,5 $\mu g \cdot g^{-1}$-creatinina para MMP; ambos $p<0{,}05$). Los niveles de MMP en orina después del turno fueron significativamente superiores a los niveles correspondientes antes del turno en el grupo de vendedores de perfumes (26,6 frente a 14,9 $\mu g \cdot g^{-1}$-creatinina, $p<0{,}05$). Las concentraciones

medias de DEP en el aire fueron en los grupos de vendedores de cosméticos (1,77 $\mu g \cdot m^{-3}$) y perfumes (1,75 $\mu g \cdot m^{-3}$), y de DEHP en el grupo de vendedores de perfumes (6,98 $\mu g \cdot m^{-3}$); todos superiores a las del grupo de vendedores de ropa (DEP: 0,89; DEHP: 2,16 $\mu g \cdot m^{-3}$). Más de la mitad de los dependientes de cosméticos y perfumes (70%) superaron el riesgo acumulado de exposición a ftalatos para el efecto antiandrogénico. Se concluyó que los trabajadores de cosméticos y perfumes presentaron un mayor riesgo de efectos reproductivos o hepáticos por la exposición a DBP, DEP y DEHP.

1.2.2.6 Consideraciones finales acerca de los ftalatos en productos cosméticos

La mayor concienciación de los consumidores y la defensa de productos cosméticos más seguros, junto con unos estándares regulatorios claros y estrictos, han llevado a la industria cosmética a priorizar la reducción o eliminación de ftalatos de sus formulaciones (Hubinger, 2010). Las siguientes conclusiones se pueden extraer de los resultados y hallazgos publicados previamente con relación a los ftalatos en cosmética:

(i) La normativa europea prohíbe la presencia de determinados PAEs en cosméticos (European Parliament and the Council, 2009); sin embargo, al emplear técnicas analíticas de alta sensibilidad y considerando la ubicuidad de los ftalatos, la mayoría de las muestras presentan detecciones, aunque en concentraciones extremadamente bajas. Al no existir un límite umbral regulado, los criterios adoptados por la industria para definir una muestra como positiva (y, en consecuencia, descartarla o reprocesarla antes de su comercialización) varían en función de los países, los fabricantes y otros factores sociosanitarios. Por ejemplo, en otras matrices como los textiles, los límites máximos permitidos se sitúan alrededor de 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$, mientras que, en el sector cosmético, los grandes fabricantes suelen trabajar con valores entre 1 y 5 $\mu g \cdot g^{-1}$. Por ello, considerar el valor inferior del intervalo (1 $\mu g \cdot g^{-1}$) como umbral a partir del cual se clasifica una muestra como positiva, resulta una opción coherente y razonable (SCCNFP, 2002; Sánchez-Prado et al., 2011).

(ii) La cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas en tándem ha demostrado ser una técnica analítica adecuada para la medición de ftalatos en muestras cosméticas (Shen et al., 2007).

(iii) La sustitución gradual de ftalatos prohibidos por otros no regulados (que también pueden tener efectos negativos sobre la salud humana) indica la necesidad de desarrollar métodos analíticos capaces de detectar todos los ftalatos, independientemente del tipo de cadenas R y R' incluidas. Este objetivo se puede lograr utilizando métodos de espectrometría basados en el escaneo de iones precursores. Por tanto, además de las ventajas de la detección mediante MS en tándem, en este caso concreto, la posibilidad de detectar cualquier PAE presente en el cosmético es la gran y principal ventaja de esta técnica en relación con otras diferentes como las indicadas en la **Tabla 6** (MEKC-UV, HPLC-DAD y GC-MS) (Shen et al., 2007; Pérez-Fernández et al., 2013).

(iv) El DBP y DEHP son los ftalatos más frecuentemente encontrados en productos cosméticos. Aunque la proporción de muestras positivas es relativamente baja en la mayor parte de los estudios llevados a cabo hasta el momento, una parte menor, pero significativa, presentó valores superiores a 1 $\mu g \cdot g^{-1}$, lo que además de implicaciones

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

para la salud del consumidor, tiene implicaciones económicas. En estos casos, los lotes afectados se retiran de la cadena comercial y deben someterse a un reprocesado (o ser descartados), lo que genera costes que podrían evitarse con una mejor gestión del proceso de producción (Orsi et al., 2006; Hubinger, 2010).

(v) Aunque los LMM-PAEs generalmente son los ftalatos que se utilizan preferiblemente en formulaciones cosméticas, en muchos estudios se han detectado altas concentraciones de HMM-PAEs (especialmente DEHP). La notable presencia persistente de este ftalato en muchas muestras de productos de cuidado personal indica la necesidad de un control más estricto en productos cosméticos (Orsi et al., 2006; Hubinger, 2010; Koniecki et al., 2011; Llompart et al., 2013).

(vi) Los estudios revisados muestran que, de forma individual, la exposición a ftalatos a través de productos cosméticos es relativamente baja. Sin embargo, al considerar la exposición agregada proveniente de múltiples fuentes (tanto de productos de uso cotidiano como de entornos laborales), se evidencia la necesidad de seguir profundizando en la evaluación del riesgo, especialmente en lo que respecta a posibles efectos antiandrogénicos, reproductivos, hepáticos y carcinogénicos (Calafat y Needham, 2008; Kamrin, 2009).

(vii) Es también reseñable que, en aquellos estudios en los que se determinaron niveles de PAEs en cosméticos, se encontró una gran variabilidad en las concentraciones detectadas, atribuible a la diversidad de tipos de productos y formulaciones evaluadas. En algunos casos (véase **Tabla 8**), las concentraciones más elevadas han evidenciado exposiciones significativas, que pueden conllevar riesgos androgénicos y carcinogénicos, particularmente en lo que se refiere a DBP y DEHP (Kim et al., 2020; Mostafa y Shaaban, 2023).

Por todo lo indicado, el control de los ftalatos en los productos cosméticos es esencial para garantizar un uso seguro, el cumplimiento de las regulaciones legales y el mantenimiento de la calidad del producto, así como, promover la transparencia y el uso informado por parte de los consumidores.

1.3 GENERALIDADES DE LAS TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE FTALATOS

La determinación de ftalatos con buenas figuras analíticas de mérito ha cobrado relevancia en diversas áreas, desde la seguridad alimentaria hasta el control ambiental, pasando por diferentes productos de consumo debido a la preocupación por sus posibles efectos adversos en la salud humana y el medioambiente, ya previamente revisados. En este contexto, las técnicas cromatográficas constituyen las herramientas analíticas más adecuadas y fundamentales en la detección y cuantificación de estos compuestos. La cromatografía, acoplada a la espectrometría de masas, es la técnica de elección para la medida de ftalatos; una técnica analítica híbrida de gran potencia, que integra la capacidad de separación de la cromatografía, ya sea en fase líquida

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

o gaseosa, con la alta sensibilidad y selectividad de la espectrometría de masas para detectar, identificar y cuantificar compuestos orgánicos y organometálicos (Snyder et al., 2010).

1.3.1 Técnicas cromatográficas

La cromatografía es una técnica analítica fundamental para separar, identificar y cuantificar componentes de mezclas complejas con características químicas similares, como lo son los ftalatos. Su principio básico radica en el establecimiento de las condiciones en las que los diferentes analitos se desplazan a través del sistema cromatográfico a velocidades diferentes, lo que permite que, a la salida de la columna, se encuentren lo suficientemente separados para permitir su detección y cuantificación independiente. Este proceso se lleva a cabo mediante dos componentes esenciales: una fase estacionaria situada en el interior de la columna, que retiene temporalmente los compuestos en función de sus interacciones fisicoquímicas, y, una fase móvil, que transporta los diferentes analitos a lo largo de la columna y de todo el sistema cromatográfico (Dass, 2007; Snyder et al., 2010).

En la cromatografía de gases (GC), la fase móvil es un gas inerte, como el helio, argón o nitrógeno. La muestra, que debe ser volátil o susceptible de volatilizarse sin sufrir descomposición, se inyecta en el sistema y se vaporiza. Posteriormente, el gas portador arrastra los compuestos a través de una columna que contiene una fase estacionaria, la cual puede estar constituida por un sólido o bien por un líquido adherido a las paredes internas de la columna, normalmente capilar y construida de sílice fundida, con una cubierta de poliamida. La separación de los componentes se basa en las diferentes interacciones con la fase estacionaria y en sus propiedades de volatilidad, lo que determina que cada analito eluya a un tiempo de retención distinto. Es importante destacar que la GC es especialmente adecuada para el análisis de compuestos orgánicos volátiles y semivolátiles, y que se utiliza en aplicaciones que van desde la petroquímica hasta el monitoreo ambiental. Para ampliar el rango de aplicación, cuando algunos compuestos no son suficientemente volátiles, se puede recurrir a una etapa de derivatización, que, aumenta su volatilidad o bien su estabilidad térmica. Los modos de inyección en GC, como el *split*, *splitless*, inyección en columna o mediante un programa de temperatura (*Programmed temperature vaporization*, PTV), permiten adaptar el método a las características específicas de la muestra, optimizando la sensibilidad y la precisión del análisis (Christian et al., 2013; Skoog et al., 2017). Un esquema básico del equipamiento de esta técnica de separación se presenta en la **Figura 5**.

Por otro lado, en la cromatografía líquida (LC), la fase móvil es un líquido que transporta la muestra a través de una columna empacada con la fase estacionaria. En este caso, la separación se basa en las interacciones diferenciales entre los analitos y las fases móvil y estacionaria. La LC puede configurarse en diferentes modos, como la fase normal o la fase reversa, dependiendo de la polaridad relativa de la fase estacionaria y la móvil. En la fase reversa, que es la más utilizada en aplicaciones analíticas modernas, la fase estacionaria es apolar (por ejemplo, columnas C_8 ó C_{18}) y la fase móvil está constituida por líquidos o mezclas de líquidos relativamente polares, lo que favorece la retención de compuestos apolares y permite separar eficazmente contaminantes ambientales y otros analitos de interés.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

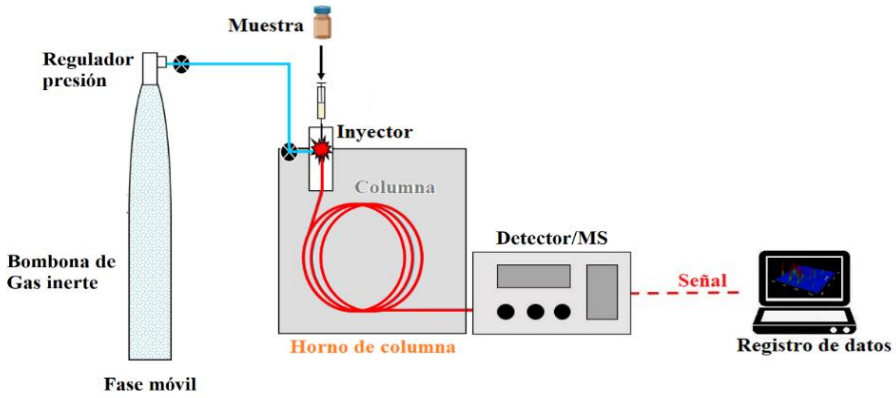


Figura 5. Esquema básico de funcionamiento de un GC.

La moderna variante avanzada de la LC es la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC por sus siglas en inglés *High Performance Liquid Chromatography*), que utiliza presiones elevadas para forzar el paso de la fase móvil a través de columnas con partículas de tamaño muy reducido; lo que mejora la eficiencia de la separación y reduce el tiempo de análisis. Incluso, la cromatografía líquida de ultra-alta eficacia (*Ultra-high performance liquid chromatography*, UHPLC) emplea partículas aún más pequeñas y presiones más altas, ofreciendo una resolución superior y picos cromatográficos más nítidos. Esta técnica es especialmente valiosa para el análisis de compuestos no volátiles, termolábiles o de alto peso molecular, como proteínas, péptidos y metabolitos, y se utiliza ampliamente en las industrias farmacéutica, alimentaria y biotecnológica (Harris, 2007; Skoog et al., 2017). La **Figura 6** presenta un diagrama simplificado que ilustra el equipamiento y principio operativo de esta técnica de separación.

Ambas técnicas, GC y LC, comparten el mismo fundamento básico de separación basado en la interacción diferencial de los analitos con una fase estacionaria y una fase móvil; sin embargo, difieren en la naturaleza de la fase móvil y en las condiciones operativas, lo que determina su idoneidad para distintos tipos de analitos y muestras. Mientras que la GC requiere que los compuestos sean volátiles o se puedan derivatizar para volatilizarlos y opera a temperaturas elevadas, la LC permite trabajar con muestras más complejas y con compuestos termolábiles, proporcionando así herramientas analíticas robustas y versátiles para el desarrollo de métodos de análisis en diversos campos de la química.

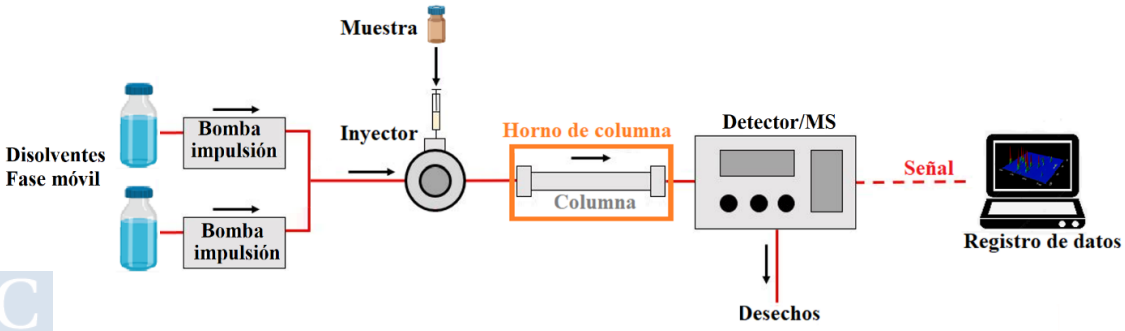


Figura 6. Esquema básico de funcionamiento de un LC.

La elección entre GC y LC depende de las propiedades fisicoquímicas de los analitos y de la matriz de la muestra, asegurando una separación eficiente y una detección precisa en diversos campos de la ciencia y la industria.

1.3.2 Espectrometría de masas

La espectrometría de masas es una técnica analítica instrumental de gran potencia y sensibilidad, fundamentada en la ionización de las moléculas y en la separación de los iones generados según su relación masa/carga (*m/z*) en un entorno de vacío. El esquema básico de la espectrometría de masas se compone de tres partes fundamentales y se sintetiza en la **Figura 7** (Dass, 2007).

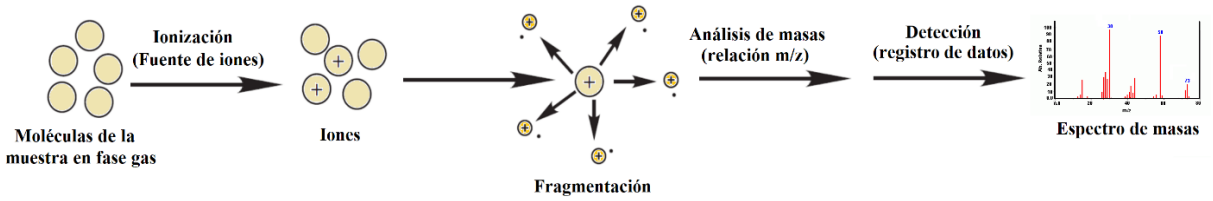


Figura 7. Esquema básico de funcionamiento de un espectrómetro de masas. Adaptado de Dass (2007).

La fuente de ionización es donde las moléculas de la muestra se transforman en iones. Dependiendo del método empleado (como la ionización por electrones, la ionización *electrospray*, o desorción/ionización por láser asistida por matriz, MALDI por sus siglas en inglés *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*, entre otros), las moléculas se ionizan sin fragmentarse excesivamente, permitiendo su posterior análisis. A continuación, los iones generados se dirigen hacia el analizador de masas. Aquí, mediante la aplicación de campos eléctricos y/o magnéticos, se separan los iones de acuerdo con su relación masa/carga. La configuración del analizador puede variar (por ejemplo, cuadrupolo, tiempo de vuelo, trampa de iones, etc.), pero el objetivo es obtener una separación precisa de los diferentes iones presentes en la muestra. Finalmente, los iones separados inciden en el detector, que convierte la señal iónica en una señal eléctrica. Esta señal se amplifica, procesa y registra digitalmente, generando el espectro de masas. En este espectro, cada pico representa un ion con una relación *m/z* determinada, y la intensidad de cada pico se correlaciona con la cantidad del ion presente, lo que permite tanto la identificación como la cuantificación de los compuestos analizados (Dass, 2007; De Hoffmann y Stroobant, 2007).

Esta técnica se utiliza tanto para el análisis cualitativo como cuantitativo de muestras, y su eficacia se potencia cuando se combina con métodos de separación previos, como la cromatografía. En su aplicación cualitativa, la espectrometría de masas facilita la identificación de sustancias mediante el análisis de los iones fragmentados resultantes de la descomposición de la molécula, lo que permite una caracterización estructural, así como la determinación precisa de la masa, y, ayuda a establecer la identificación del compuesto. En el ámbito cuantitativo, la intensidad de la señal iónica se relaciona directamente con la cantidad de sustancia presente en la muestra. Sin embargo, para obtener una cuantificación absoluta de alta calidad, es imprescindible contar con patrones de referencia y realizar una separación

cromatográfica previa (De Hoffman y Stroobant, 2007; Christian et al., 2013; Skoog et al., 2013).

1.3.2.1 Fuentes de ionización

La fuente de ionización es una parte esencial de la espectrometría de masas, ya que se encarga de convertir las moléculas neutras de la muestra en iones, permitiendo así su detección y análisis. Las fuentes de ionización varían según la técnica de separación previa, ya que en la cromatografía de gases y la cromatografía líquida se utilizan métodos adaptados a las propiedades fisicoquímicas de los analitos y a la naturaleza de la fase móvil.

En el caso de la GC, como ya se ha indicado, las muestras deben ser volátiles o derivatizadas para que puedan ser vaporizadas sin descomponerse y, la fuente de ionización más común en esta técnica es la ionización por impacto electrónico (*Electronic impact*, EI). En este método, se bombardea la muestra vaporizada con un haz de electrones de alta energía (usualmente de 70 eV), lo que genera iones y fragmentos característicos de cada molécula. La EI es altamente reproducible y produce espectros de fragmentación que son comparables con bibliotecas de espectros, lo que facilita la identificación de los compuestos (Skoog et al., 2017). Como ejemplo, se muestra en la siguiente figura, a la izquierda (**Figura 8A**) una imagen de la cámara frontal del analizador de un sistema de la serie 7000 de Agilent, mientras que a la derecha (**Figura 8B**), se presenta en detalle la fuente de iones de impacto electrónico de un Agilent 7000C con extractor.

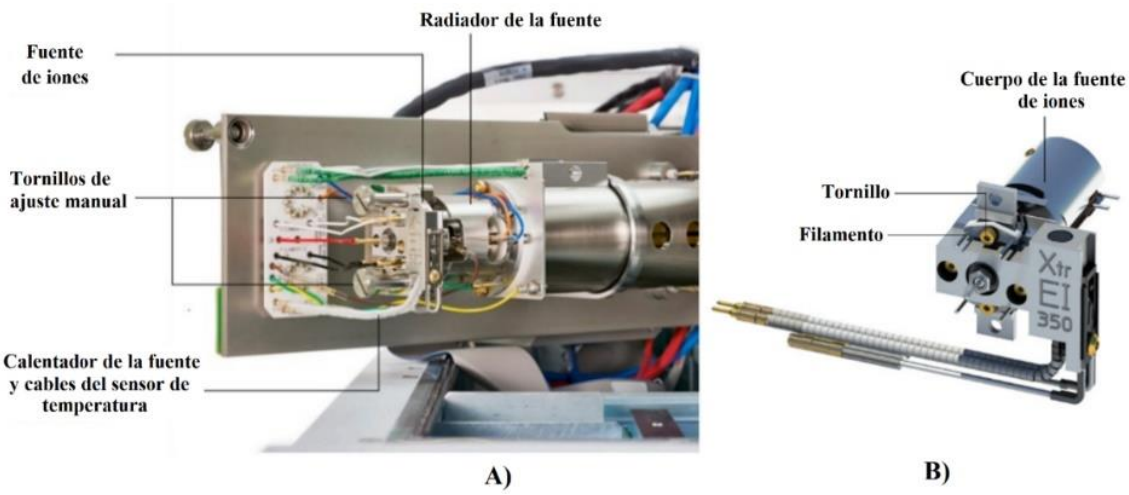


Figura 8. A) Cámara de analizador frontal en un sistema de la serie 7000 de Agilent. **B)** Fuente de iones EI XTR de Agilent 7000. Adaptado de Agilent (2017).

Otra técnica empleada en GC es la ionización química (*Chemical ionization*, CI), en la que se utiliza un gas reactivo (como metano o isobutano) para ionizar la muestra mediante colisiones más suaves, generando menor fragmentación y favoreciendo la obtención de iones moleculares intactos, lo que resulta útil para determinar la masa molecular exacta de los analitos (De Hoffmann y Stroobant, 2007).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Por otro lado, en la LC los analitos suelen ser menos volátiles y, en muchos casos, termolábiles. Esto requiere fuentes de ionización que operen a presiones atmosféricas (*Atmospheric pressure ionization*, API) o cercanas a ellas. De este tipo, la ionización por *electrospray* (*Electrospray ionization*, ESI) es la técnica más extendida en LC-MS. En la ESI, la disolución de la muestra se nebuliza en forma de pequeñas gotas al ser forzada a pasar a través de una aguja cargada eléctricamente. Al evaporarse el disolvente, se generan iones que entran en el analizador de masas. Este método es muy adecuado para compuestos polares y macromoléculas, ya que permite obtener iones en forma de aductos (por ejemplo, $[M+H]^+$ o $[M-H]^-$) con poca fragmentación, facilitando tanto el análisis cualitativo como cuantitativo (De Hoffmann y Stroobant, 2007). A modo de ejemplo, la **Figura 9A** muestra una fuente de iones Turbo V de SCIEX y en la **Figura 9B** se puede observar una sonda *TurboIonSpray* en la que se indican las distintas partes que la componen.

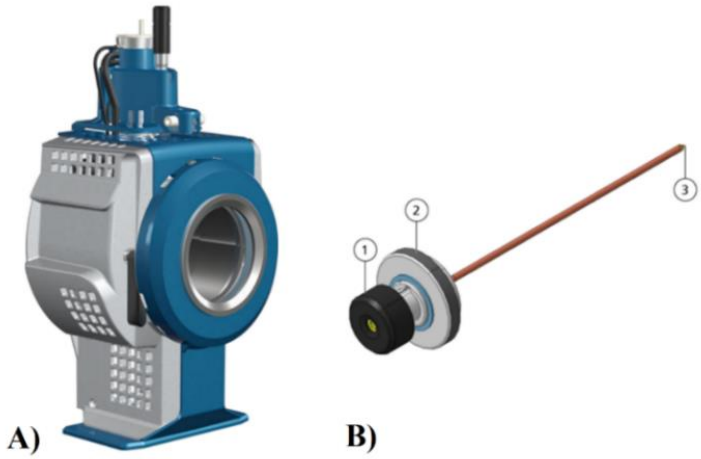


Figura 9. A) Fuente de iones Turbo V de SCIEX. **B)** Sonda *TurboIonSpray*. Adaptado de SCIEX (2022).

1: Tuerca de ajuste del electrodo (cuello negro) que ajusta la extensión de la punta del electrodo;
2: Anillo de retención que sujeta la sonda a la torre de sondeo del alojamiento de la fuente de iones;
3: Punta del electrodo a través de la cual las muestras se pulverizan en la zona de entrada de muestras de la fuente de iones.

Otra técnica común es la ionización química a presión atmosférica (*Atmospheric pressure chemical ionization*, APCI), que se utiliza principalmente para analitos menos polares. En la APCI, la solución se vaporiza en una cámara calentada y, mediante una fuente de radiación corona, se ionizan los analitos a través de reacciones químicas en fase gaseosa. Aunque es similar a la ESI en cuanto a la presión de operación, la APCI tiende a producir más fragmentación, lo que puede ser útil para el análisis estructural de algunos compuestos (Dass, 2007; De Hoffmann y Stroobant, 2007).

Estas técnicas de ionización adaptadas a las características de las muestras y a la técnica cromatográfica utilizada, permiten una amplia versatilidad en la identificación y cuantificación de una gran diversidad de compuestos. La elección entre EI, CI, ESI y APCI dependerá de factores como la volatilidad, polaridad, y estabilidad térmica de los analitos, así como del tipo de información que se requiera obtener, ya sea estructural o cuantitativa.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.3.2.2 Analizadores de masas

Los analizadores de masas son componentes esenciales en la espectrometría de masas, responsables de separar y analizar los iones generados en la fuente de ionización en función de su relación masa/carga (*m/z*). Entre los diferentes tipos de analizadores utilizados en la práctica analítica destacan varias configuraciones, cada una con características específicas en términos de resolución, sensibilidad, velocidad y rango de masas.

Uno de los analizadores más comunes es el cuadrupolo, que se puede encontrar en dos configuraciones principales: el cuadrupolo simple y el triple cuadrupolo.

El cuadrupolo simple está formado por cuatro electrodos cilíndricos como muestra la **Figura 10**. Funciona como un filtro de masa, permitiendo únicamente el paso de iones que posean una relación masa-carga específica. La base de la separación radica en el movimiento de los iones en campos eléctricos. Los electrodos opuestos se conectan a voltajes de corriente continua o directa (cd) y a voltajes de radiofrecuencia (rf). Mediante el ajuste preciso de estos voltajes, se genera una trayectoria estable que permite el tránsito de los iones con la relación *m/z* deseada hacia el detector. El espectro de masas se obtiene al variar los voltajes aplicados a los electrodos. Aunque este tipo de analizador ofrece un rendimiento relativamente alto, su resolución es limitada, siendo típicamente de 1 Da, lo cual resulta suficiente en muchas aplicaciones de espectrometría de masas elemental o cuando se utiliza como detector acoplado a técnicas cromatográficas, tanto de gases como de líquidos (De Hoffmann y Stroobant, 2007; Skoog et al., 2017).

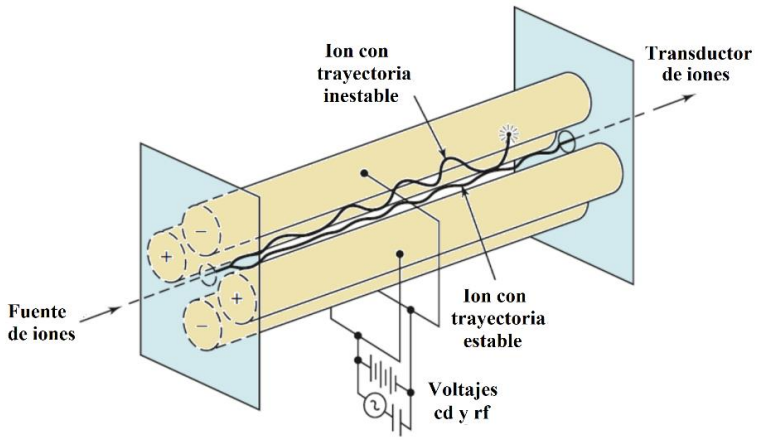


Figura 10. Funcionamiento del analizador de masas de cuadrupolo simple. Adaptado de Skoog et al. (2015).

En cambio, el triple cuadrupolo integra tres secciones de cuadrupolo dispuestas en serie (denominadas Q_1, Q_2 y Q_3) y habilita el análisis en tándem: *Tandem mass spectrometry*, MS/MS. El cuadrupolo Q_1 es un cuadrupolo de filtrado que clasifica los iones antes de que entren en la celda de colisión Q_2. La celda de colisión Q_2 es donde la energía interna de un ion aumenta mediante colisiones con moléculas de gas hasta el punto en que los enlaces moleculares se rompen y crean iones producto. Esta técnica permite diseñar experimentos que miden la relación *m/z* de los iones producto para determinar la composición de los iones primarios. Tras pasar por la celda de colisión Q_2, los iones entran en el cuadrupolo Q_3 para

USC DE COMPOSTELA

volver a filtrarse, permitiendo obtener un espectro de fragmentación característico; y de ahí, pasan al detector. Esta configuración incrementa significativamente la selectividad y sensibilidad del análisis, lo que resulta crucial para la identificación y cuantificación de compuestos en muestras complejas, como en aplicaciones farmacéuticas, ambientales y en estudios de metabolómica (De Hoffmann y Stroobant, 2007; Harris, 2007). Su configuración y la ruta iónica puede verse en la **Figura 11**.

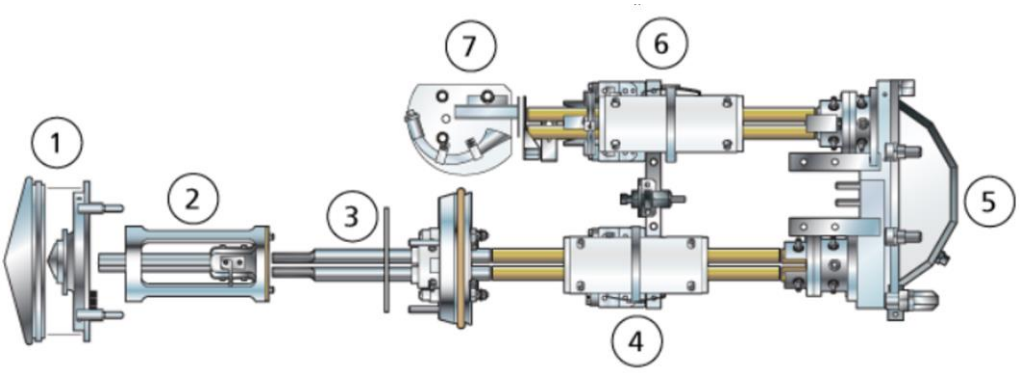


Figura 11. Configuración de un analizador de masas triple cuadrupolo. Adaptado de SCIEX (2021).

1: Placa de chapa y placa del orificio; **2**: Guía de iones de Q_{Jet}; **3**: Zona Q_0; **4**: Cuadrupolo Q_1; **5**: Celda de colisión Q_2; **6**: Cuadrupolo Q_3; **7**: Detector.

Además de los cuadrupolos, existen otros analizadores de masas. El analizador de tiempo de vuelo (*Time-of-flight*, TOF) acelera todos los iones a una energía cinética común y los separa en función del tiempo que tardan en recorrer un tubo de vuelo en condiciones de vacío. Dado que los iones más ligeros alcanzan velocidades mayores, se logran separaciones basadas en su *m/z*, lo que permite obtener espectros completos de manera rápida y con un amplio rango dinámico (Harris, 2007). Asimismo, las trampas de iones permiten capturar y retener los iones en campos eléctricos oscilantes, posibilitando la realización de múltiples etapas de fragmentación (MS^n) y facilitando estudios estructurales profundos de los compuestos analizados. Finalmente, los analizadores de alta resolución, como el *Orbitrap*, miden la frecuencia de oscilación de los iones en un campo electrostático, lo que se correlaciona directamente con su *m/z* y permite obtener una resolución espectral extremadamente alta, siendo esenciales para el análisis de muestras complejas con precisión milimétrica (De Hoffmann y Stroobant, 2007).

Cada uno de estos analizadores presenta ventajas y limitaciones específicas. Mientras que los cuadrupolos simples son adecuados para análisis de rutina, los triple cuadrupolos ofrecen una mayor selectividad y sensibilidad gracias a su capacidad de análisis en tándem. Por otro lado, los TOF, las trampas de iones y los sistemas *Orbitrap* son preferidos en aplicaciones que requieren un alto nivel de resolución y precisión, lo que permite abordar desafíos analíticos complejos.

1.3.2.3 Detectores

En cromatografía, los detectores son componentes clave que permiten transformar la señal analítica en datos cuantificables y cualitativos. Tanto en GC como en LC se emplean diversos

detectores, cada uno con características particulares que se adaptan a las propiedades de los analitos y a los objetivos del análisis.

1.3.2.3.1 Detectores en cromatografía de gases (GC)

Entre los detectores más comunes en la GC destaca el detector de ionización de llama (*Flame ionization detector*, FID). Este detector es altamente sensible a compuestos orgánicos, ya que cuantifica la cantidad de iones producidos durante la combustión de los analitos en una llama. La señal generada es proporcional a la cantidad de carbono presente en la muestra, lo que lo hace ideal para el análisis de hidrocarburos y compuestos orgánicos en general (Skoog et al., 2017).

Otro detector frecuente es el detector de captura electrónica (*Electron capture detector*, ECD), que resulta extremadamente sensible para compuestos electronegativos, tales como pesticidas y ciertos halogenados. Su funcionamiento se basa en la captura de electrones libres por parte de los analitos, lo que reduce la corriente eléctrica en el detector y permite obtener una señal de alta sensibilidad para estos compuestos (De Hoffmann y Stroobant, 2007).

El detector de conductividad térmica (*Thermal conductivity detector*, TCD) es otro dispositivo utilizado en la GC, aunque su sensibilidad es inferior a la del FID o ECD. El TCD mide los cambios en la conductividad térmica del gas portador al mezclarse con los analitos, siendo útil para detectar tanto compuestos orgánicos como inorgánicos, especialmente en aplicaciones donde se requiera un detector universal (Skoog et al., 2017).

Definitivamente, el acoplamiento de la GC con espectrometría de masas (GC-MS) en la que el espectrómetro ejerce de detector, se ha consolidado como una herramienta analítica muy poderosa, ya que combina la separación cromatográfica con la identificación estructural y cuantitativa basada en la relación masa/carga (*m/z*) de los iones generados (De Hoffmann y Stroobant, 2007).

1.3.2.3.2 Detectores en cromatografía de líquidos (LC)

En el campo de la LC, los detectores más utilizados incluyen los basados en absorción ultravioleta-visible (*Ultraviolet–visible*, UV-Vis). Los detectores UV-Vis son ampliamente aplicados en análisis rutinarios debido a su buena sensibilidad y a que muchos compuestos orgánicos presentan cromóforos que absorben en esta región. Los detectores de matriz de diodos (*Diode array detector*, DAD), más correctamente llamados detectores de fotodiodos en serie, ofrecen además la ventaja de registrar espectros completos, permitiendo la identificación y verificación de picos mediante el análisis de su firma espectral (Harris, 2007).

Otro tipo de detector empleado en LC es el de fluorescencia, que es extremadamente sensible para compuestos fluorescentes o para aquellos que han sido previamente marcados con un derivado fluorescente. Este detector resulta especialmente útil en aplicaciones biológicas y ambientales, donde se requiere detectar concentraciones muy bajas de analitos.

Asimismo, los detectores de dispersión de luz evaporativa (*Evaporative light-scattering detector*, ELSD) se utilizan para compuestos que no poseen cromóforos o que presentan baja absorción en el UV. El ELSD detecta los analitos basándose en la dispersión de la luz de partículas formadas después de la evaporación del disolvente, lo que lo hace compatible con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

una amplia gama de compuestos, aunque con una sensibilidad inferior a la de los detectores UV (Harris, 2007).

Sin embargo, y como en el caso de la GC, el acoplamiento de la LC con espectrometría de masas (LC-MS) se ha convertido en una técnica esencial, ya que combina la separación efectiva de la cromatografía líquida con la capacidad de identificación y cuantificación de la espectrometría de masas. Este acoplamiento es especialmente ventajoso para analizar compuestos termolábiles o no volátiles, permitiendo obtener información tanto estructural como cuantitativa (De Hoffmann y Stroobant, 2007; Snyder et al., 2010).

1.3.3 Acoplamiento de cromatografía y espectrometría de masas: modos de trabajo

La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) es una técnica ampliamente utilizada para la determinación de ftalatos. Este acoplamiento permite la separación eficiente de los ftalatos y su posterior identificación y cuantificación con alta sensibilidad y especificidad. Si bien las separaciones por GC se pueden aplicar a un rango más reducido de compuestos que la LC (esta es la razón de la creciente popularidad de la LC), la GC-MS aún presenta algunas ventajas sobre la LC-MS, como la mayor información espectral que proporciona la ionización electrónica (EI) en comparación con la ionización por ESI, y, la disponibilidad de bases de datos de EI-MS (McLafferty y Tureček, 1993; De Hoffmann y Stroobant, 2007).

En el acoplamiento GC-MS, el cromatógrafo de gases está equipado con una columna capilar y conectado directamente a un espectrómetro de masas. La fuente de ionización más común es la de ionización electrónica (EI), en la cual los compuestos separados en la columna cromatográfica son impactados por electrones de alta energía (~70 eV), generando iones moleculares $[M]^+$ que pueden fragmentarse en iones secundarios. Esta fragmentación genera un espectro de masas característico que facilita la identificación de los compuestos mediante comparación con bases de datos de referencia (McLafferty y Tureček, 1993).

Por otro lado, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) ha ganado una enorme popularidad en las últimas décadas debido a su capacidad de analizar una amplia gama de compuestos, incluidos aquellos de alto peso molecular y termolábiles, que no son adecuados para GC-MS. Uno de los mayores desafíos en la integración de LC y MS fue convertir las moléculas en fase líquida en iones en fase gaseosa sin degradación térmica y eliminando el disolvente antes de su entrada en la región de alto vacío del analizador de masas. Para ello, se desarrollaron procesos de ionización a presión atmosférica (API); que incluyen la ionización por *electrospray* (ESI) o la ionización química a presión atmosférica (APCI), ambas ya comentadas anteriormente (Dass, 2007; De Hoffmann y Stroobant, 2007).

En la espectrometría de masas, el análisis de los compuestos puede realizarse en distintos modos de adquisición, dependiendo de los objetivos del estudio y la configuración del espectrómetro:

- ***Modo de escaneo completo de masas*** (*Full scan*): Registra todos los iones en un amplio rango de relaciones masa/carga (*m/z*). Es útil para la identificación de compuestos desconocidos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

– ***Modo de monitorización de iones seleccionados*** (*Selected ion monitoring*, SIM): Se enfoca en la detección de iones específicos, aumentando la sensibilidad en la cuantificación.

La **Figura 12** representa gráficamente estos dos modos de trabajo que se pueden aplicar en espectrometría de masas en un cuadrupolo simple.

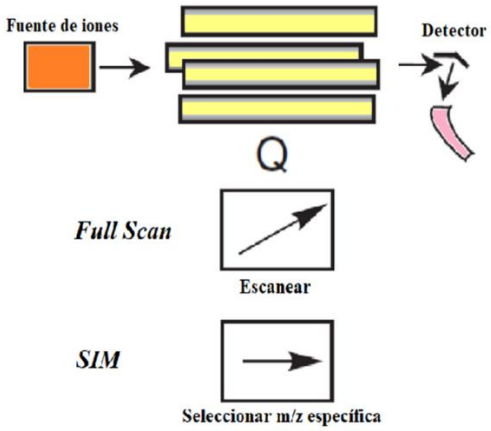


Figura 12. Representación gráfica de dos modos de trabajo de espectrometría de masas en simple cuadrupolo. Adaptado de Dass (2007).

1.3.3.1 Espectrometría de masas en tándem (MS/MS o MS²)

La espectrometría de masas en tándem (MS/MS) se ha convertido en una herramienta clave en el análisis de compuestos en matrices complejas. En esta técnica, los iones seleccionados en un primer análisis de masas son fragmentados y sometidos a un segundo análisis de masas, lo que permite una identificación y cuantificación mucho más selectiva. Se utilizan principalmente espectrómetros con triple cuadrupolo (también denominados QqQ) y trampas de iones, y se aplican diferentes modos de trabajo, que se explican gráficamente en la **Figura 13** (Dass, 2007; De Hoffmann y Stroobant, 2007; Skoog et al., 2017):

– ***Modo de selección de ion precursor*** (*Precursor ion scan*): Se escanea un rango de *m/z* en el primer cuadrupolo (Q_1), mientras que el tercer cuadrupolo (Q_3) filtra fragmentos característicos. Es útil en el análisis de compuestos con estructuras similares, como lípidos y metabolitos.

– ***Modo de selección de ion producto*** (*Product ion scan*): Se selecciona un ion precursor en Q_1, se fragmenta en Q_2 y se analizan los iones producto en Q_3. Se emplea para la elucidación estructural y el estudio de metabolitos.

– ***Modo de monitorización de reacciones múltiples*** (*Multiple reaction monitoring*, MRM): Se seleccionan pares de iones precursor-producto específicos para la cuantificación altamente selectiva. Es el modo más utilizado en bioanálisis y control de calidad farmacéutico por su alta sensibilidad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

– ***Modo de selección de ion neutro*** (*Neutral loss scan*): Permite identificar compuestos que pierden un fragmento neutro de masa específica, útil en el análisis de metabolitos con patrones de fragmentación similares.

El empleo de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) combinada con técnicas como LC o GC ha revolucionado la detección y cuantificación en análisis complejos, permitiendo la identificación de analitos en matrices complicadas con una alta sensibilidad (De Hoffmann y Stroobant, 2007). En particular, el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM) ha demostrado ser extremadamente eficaz, alcanzando límites de detección en el rango de femtogramos, lo que la ha consolidado como la técnica de detección de referencia en aplicaciones de bioanálisis, control de residuos y monitoreo ambiental (De Hoffmann y Stroobant, 2007; Skoog et al., 2017).

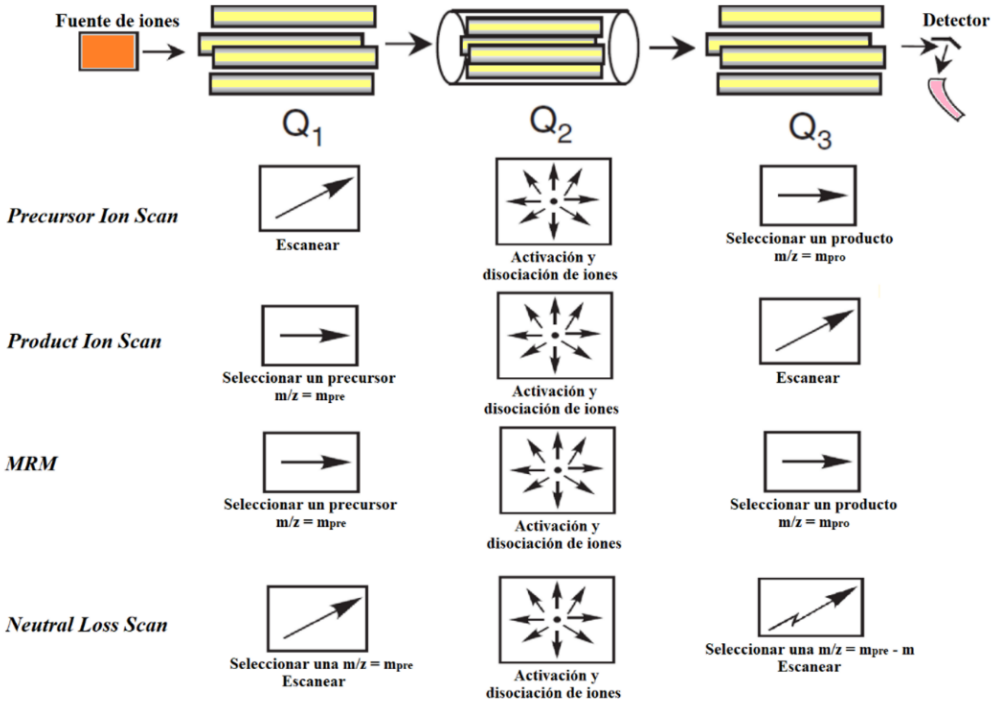


Figura 13. Representación gráfica de cuatro modos de trabajo de espectrometría de masas en tándem. Adaptado de Dass (2007).

En conclusión, la integración de GC y LC con MS ha posibilitado el desarrollo de métodos analíticos caracterizados por su alta precisión, sensibilidad y selectividad. Mientras que GC-MS sigue siendo la opción preferida para el análisis de compuestos volátiles y semivolátiles, LC-MS ha ampliado su campo de aplicación hacia compuestos no volátiles, biomoléculas y diversos contaminantes ambientales. En el ámbito de la espectrometría de masas, la aplicación de MS/MS se destaca como una de las estrategias más potentes para la identificación y cuantificación selectiva de analitos, siendo el modo MRM la opción más utilizada en análisis cuantitativos de alta precisión (De Hoffmann y Stroobant, 2007; Skoog et al., 2017).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.3.4 Nuevas aplicaciones en el análisis de ftalatos: detección rápida

La biomonitorización de ftalatos en productos derivados de plásticos, y en particular en textiles y cosméticos, es fundamental para proteger la salud del consumidor, dado que estos compuestos pueden migrar desde los materiales hacia la piel o el ambiente y, potencialmente, generar efectos adversos en la salud (Wormuth et al., 2006; Calafat y Needham, 2008). La utilización de tecnologías analíticas avanzadas, como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), permite la determinación simultánea de múltiples ftalatos regulados en un solo y rápido análisis, lo que facilita el control y seguimiento de su presencia en diversos productos (Xie et al., 2016; Li et al., 2019; Tang et al., 2020; entre otros).

En los últimos años, se ha evidenciado la introducción de nuevos ftalatos como sustitutos de los plastificantes tradicionalmente utilizados, cuyo uso está cada vez más restringido por la legislación europea y de otros países (Boor et al., 2015; Lie et al., 2015; Tang et al., 2020; Xie et al., 2022). Estos sustitutos se obtienen modificando los grupos laterales (radicales R y R') de los compuestos originales, lo que, en algunos casos, puede conllevar a perfiles de toxicidad similares a los de los ftalatos restringidos. Por ello, resulta imperativo estudiar tanto la presencia como la exposición a estos nuevos compuestos, ya que su impacto en la salud aún requiere una evaluación completa (Kamrin, 2009; Gong et al., 2016; Larsen y Butte, 2017; Kim et al., 2020).

Ante esta situación, el desarrollo de nuevas metodologías analíticas integradas se vuelve crucial. Dichas metodologías deben ser capaces de detectar y cuantificar cualquier ftalato presente en un único análisis rápido, sin importar las modificaciones en sus estructuras moleculares. Esto no solo mejora la eficiencia del monitoreo, sino que también garantiza que se cumplan los estándares de seguridad y contribuye al control, y, por tanto, a la minoración de la exposición a compuestos potencialmente dañinos (EFSA, 2019; Khan y Jahangir, 2020).

1.3.4.1 Fragmentación de los ésteres de ftalato

Yinon en 1988 (Yinon, 1988) estudió las vías de fragmentación espectral de masas de los ésteres de ftalato con cadenas laterales de alquilo. Estos PAEs generalmente se fragmentan de dos maneras: primero, a través de un reordenamiento de McLafferty que implica la transferencia de dos átomos de hidrógeno y la pérdida de $[R\text{-}2H]^-$; y segundo, a través de la escisión α (α - *cleavage)* del ion molecular, lo que lleva a la pérdida de $[OR]^-$. A partir de ahí, varias rutas posibles pueden producir anhídrido ftálico protonado, detectado en *m/z* 149 (según explican Yin et al.,2014). En la **Figura 14** se muestran estas dos vías de fragmentación de ftalatos.

En el caso del ftalato de dimetilo (DMP), la fragmentación es diferente. Su descomposición es más simple: se elimina un grupo metoxilo mediante escisión α, lo que da como resultado un pico de base en *m/z* 163. Con la activación por colisión, el ion en *m/z* 163 pierde otro grupo metoxilo, lo que produce un pico en *m/z* 133, que continúa fragmentándose aún más (véase **Figura 15**).

Desarrollos analíticos recientes han introducido nuevos métodos de detección no dirigidos que utilizan cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas para este propósito. En estos métodos, los escaneos de iones precursores son un tipo de modo de trabajo en espectrometría de masas en tándem (MS/MS), como ya se ha mencionado en el apartado anterior; donde el instrumento selecciona iones precursores (los iones producidos a partir del analito después de la ionización) y monitoriza iones producto específicos resultantes de la

fragmentación. En el caso de los ésteres de ftalato, el pico más intenso en su espectro de masas de ionización electrónica aparece típicamente en *m/z* 149, debido a la rápida formación y estabilidad de este ion particular. La única excepción es el ftalato de dimetilo, donde ambos grupos R son metilo (R = R' = -CH_3), y el pico base aparece en *m/z* 163 (George y Prest, 2002; Jeilani et al., 2010; Yin et al., 2014).

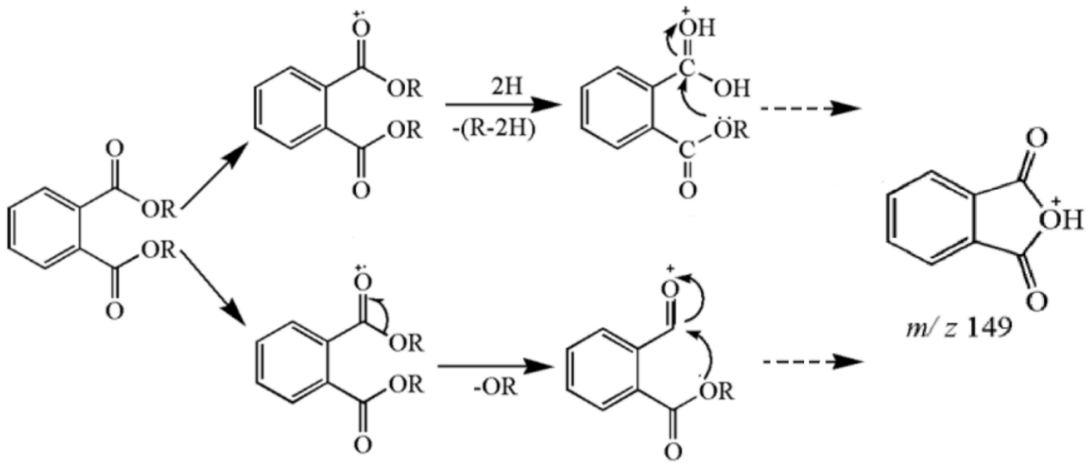


Figura 14. Vías de fragmentación espectral de masas de ésteres de ftalato de alquilo. Adatado de Yin et al. (2014).

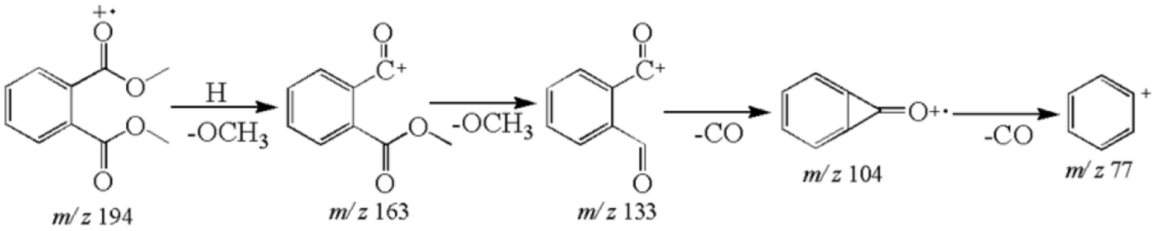


Figura 15. Fragmentación de DMP en GC-MS. Adaptado de Yin et al. (2014).

1.3.4.2 Modo de selección de ion precursor en LC-MS/MS para la determinación de ftalatos

El modo de selección de ion precursor (en adelante modo precursor) en LC-MS/MS representa una evolución analítica que permite aprovechar el conocimiento estructural obtenido previamente mediante otras técnicas. Estudios previos, como el de Yin et al. (2014), han demostrado que los ftalatos presentan patrones de fragmentación consistentes, generando iones producto característicos a *m/z* 149 y 163. Esta información es de gran valor, ya que posibilita configurar métodos en LC-MS/MS orientados a detectar estos fragmentos específicos. Esto resulta especialmente útil para identificar tanto ftalatos conocidos como nuevos sustitutos que, a pesar de presentar variaciones en sus grupos laterales, comparten la misma lógica de rotura.

Por tanto, aplicar este enfoque en LC-MS/MS permite mejorar significativamente la selectividad del análisis. Al centrar la detección en los iones hijos de *m/z* 149 y 163, se minimizan las interferencias provenientes de la matriz, logrando la detección a concentraciones

bajas de los analitos. Esta capacidad es crucial en campos como el control ambiental, el monitoreo de residuos y el bioanálisis; o, como el caso que nos ocupa, en materiales textiles u otros productos de consumo incluidos en los sectores industriales de la moda y la belleza, donde el control en la cuantificación de ftalatos es fundamental para evaluar la exposición y proteger la salud pública (De Hoffmann y Stroobant, 2007; Skoog et al., 2017).

Además, la flexibilidad metodológica que ofrece el modo precursor en LC-MS/MS permite el desarrollo de un único ensayo capaz de realizar el *screening* de múltiples ftalatos en matrices complejas. Al basarse en la detección de fragmentos comunes en lugar de depender únicamente del ion parental, se facilita la identificación de compuestos, incluso cuando éstos presentan modificaciones estructurales. Con ello, se complementan y amplían las capacidades analíticas de la GC-MS, que tradicionalmente es empleada en el análisis de compuestos volátiles y semivolátiles, extendiendo la aplicación a sustancias no volátiles y a nuevos ftalatos sustitutos.

En definitiva, la aplicación del modo precursor en LC-MS/MS, fundamentada en el conocimiento de fragmentación derivado de GC-MS, constituye una estrategia analítica robusta y versátil. Este enfoque no solo optimiza la detección y cuantificación de ftalatos, sino que también abre la posibilidad de implementar métodos más eficientes y precisos para el monitoreo de estos compuestos en diversas matrices, garantizando una mejor protección de la salud del consumidor y del medioambiente.

1.3.5 Consideraciones finales acerca de las técnicas analíticas empleadas para la determinación de ftalatos

Las técnicas cromatográficas acopladas a la espectrometría de masas constituyen métodos fundamentales para la determinación de ftalatos en diversas muestras, permitiendo alcanzar niveles de sensibilidad y selectividad muy elevados. Según Skoog et al. (2017) y Christian et al. (2013), estas técnicas combinan la capacidad de separación de la cromatografía con la potencia de detección y cuantificación de la espectrometría de masas, lo que resulta esencial para analizar compuestos presentes en trazas en matrices complejas.

(i) GC-MS ha sido históricamente una herramienta clave para el análisis de compuestos volátiles y semivolátiles, gracias a su habilidad para generar espectros de fragmentación reproducibles. Estudios clásicos como los de Yinon (1988) y McLafferty y Tureček (1993) han sentado las bases del entendimiento de los patrones de fragmentación de los ftalatos, lo que facilita la identificación de estos compuestos mediante iones característicos. Además, investigaciones posteriores (George y Prest, 2002; Yin et al., 2014) han perfeccionado estos métodos, aprovechando técnicas de ionización y estrategias de fragmentación que aumentan la capacidad para discriminar entre compuestos estructuralmente similares.

(ii) La evolución de la cromatografía líquida, especialmente a través de HPLC y LC-MS/MS, ha ampliado significativamente el espectro de compuestos que se pueden analizar. Snyder et al. (2010) destacan la capacidad de la LC para tratar muestras menos volátiles o que requieren condiciones de análisis más suaves, mientras que las contribuciones de De Hoffmann y Stroobant (2007) y Dass (2007) resaltan la importancia de la espectrometría de masas en tándem para mejorar la selectividad y sensibilidad en la detección de ftalatos. Estos avances permiten la detección de ftalatos incluso a niveles traza, lo cual es crucial

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

en estudios de toxicidad y control de calidad, como lo enfatizan Harris (2007) y las publicaciones de Skoog et al. (2013, 2015).

(iii) Al comparar estas metodologías con otras técnicas analíticas, como la espectroscopía UV-Vis o la espectroscopía infrarroja (*Fourier transform infra-red*, FTIR), se evidencia que las técnicas cromatográficas no solo permiten una separación efectiva de los ftalatos, sino también su identificación y cuantificación con mayor especificidad (Skoog et al., 2017; Christian et al., 2013). Aunque técnicas espectroscópicas pueden identificar grupos funcionales y aportar información estructural general, carecen de la capacidad para separar y medir con precisión compuestos de estructuras muy similares, lo que es fundamental en el análisis de ftalatos y sus sustitutos (Harris, 2007; De Hoffmann y Stroobant, 2007).

(iv) El modo precursor en LC-MS/MS posibilita el desarrollo de un único ensayo para el *screening* de múltiples ftalatos en matrices complejas mediante la detección de fragmentos comunes, lo que facilita la identificación de compuestos incluso ante modificaciones estructurales. Apoyándose en el conocimiento de fragmentación obtenido a través de GC-MS, la aplicación del modo precursor en LC-MS/MS constituye una estrategia robusta y versátil para optimizar la detección y cuantificación de ftalatos, posibilitando el desarrollo y uso de métodos más eficientes y precisos para su monitoreo en diversas matrices y favoreciendo, de este modo, una mejor protección de la salud del consumidor y del medioambiente (George y Prest, 2002; Jeilani et al., 2010; Yin et al., 2014).

En conclusión, la integración de métodos cromatográficos y de espectrometría de masas, respaldada por la solidez teórica y experimental de la literatura clásica y contemporánea, se configura como una estrategia apropiada y versátil para la determinación de ftalatos en diversos tipos de muestras. Asimismo, la implementación de nuevos modos de trabajo, que aprovechan características comunes para facilitar identificaciones rápidas, sin requerir grandes cantidades de patrones individuales, optimiza y reduce los costes del proceso. Este enfoque no solo garantiza elevados niveles de sensibilidad y selectividad, sino que además permite su aplicación en una amplia gama de matrices, asegurando la precisión y confiabilidad de los análisis en estudios ambientales, industriales y de control de calidad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las industrias de la moda y belleza, dos de los sectores con mayor crecimiento y proyección global, enfrentan hoy en día importantes desafíos en materia de seguridad química. En particular, la presencia en productos textiles y cosméticos de compuestos indeseados, como los ftalatos, ha despertado creciente preocupación debido a sus posibles efectos adversos sobre la salud humana y el medioambiente.

Los ftalatos son ampliamente utilizados como plastificantes para aportar flexibilidad, textura y durabilidad a materiales. Sin embargo, estudios científicos han evidenciado su potencial acción como disruptores endocrinos, su toxicidad reproductiva e incluso su posible relación con enfermedades cancerígenas. A pesar de estos riesgos, su presencia aún es común en numerosos productos de uso cotidiano.

El fenómeno global de la moda y el cuidado personal, potenciado por las redes sociales y el consumo rápido, ha incrementado la demanda de productos estéticamente atractivos, muchas veces sin una evaluación rigurosa de los compuestos que contienen. Este hecho subraya la necesidad de establecer estrategias eficaces de control, detección, y, en su caso, sustitución de dichas sustancias potencialmente peligrosas.

Hipótesis:

Los ftalatos están presentes de forma significativa en diferentes productos textiles y cosméticos. En un mercado globalizado, las distintas legislaciones en los diversos países (además de las posibles lagunas regulatorias) y las limitaciones en los sistemas de control, permiten la presencia de estos compuestos en los citados productos en concentraciones que podrían representar un riesgo potencial para la salud del consumidor y la sostenibilidad ambiental.

USC DE COMPOSTELA

Objetivo general:

Investigar la presencia y niveles de ftalatos en productos textiles y cosméticos para evaluar el grado de cumplimiento de las normativas aplicables, y, controlar el potencial impacto sanitario y ambiental de estos plastificantes. Adicionalmente, proponer soluciones de control que promuevan prácticas más seguras y sostenibles. Para alcanzar este objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

I. Realizar una exhaustiva revisión teórica sobre la situación actual de los ftalatos en la industria, abarcando sus formas de producción, usos prioritarios, métodos de análisis y control, así como el estado actual de la investigación en el área textil.

   Publicación vinculada: I

II. Llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre de los antecedentes en la determinación de ftalatos en textiles y cosméticos, y, sus potenciales efectos negativos sobre la salud humana y el medioambiente, con especial énfasis en su rol como disruptores endocrinos y su toxicidad reproductiva.

   Publicaciones vinculadas: I y III

III. Analizar comparativamente las legislaciones y normativas vigentes en diferentes países y regiones del mundo, identificando vacíos legales o inconsistencias que permitan la presencia de ftalatos en productos de uso cotidiano.

   Publicaciones vinculadas: I y III

IV. Identificar y cuantificar la presencia de ftalatos en un conjunto de muestras significativo de productos textiles mediante técnicas analíticas apropiadas y a lo largo de un periodo de tiempo representativo, con el objetivo de evaluar su prevalencia y evolución.

   Publicación vinculada: II

V. Investigar, desarrollar y evaluar métodos analíticos innovadores, eficaces para la detección rápida de ftalatos en productos textiles que permitan mejorar el control de ftalatos.

   Trabajo de investigación complementario vinculado: I

VI. Identificar y cuantificar la presencia de ftalatos en diferentes productos cosméticos, mediante técnicas analíticas apropiadas y a lo largo de un periodo de tiempo representativo, con el objetivo de evaluar su prevalencia y evolución.

   Publicación vinculada: III. Trabajo de investigación complementario vinculado: II

VII. Proponer estrategias de intervención orientadas al control de estos compuestos en la industria, incluyendo la identificación de alternativas eficaces que puedan ser adoptadas por los distintos actores del sector.

   Publicaciones vinculadas: I, II y III. Trabajos de investigación complementarios vinculados: I y II

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A través del desarrollo del presente estudio, se espera contribuir significativamente al conocimiento científico y técnico sobre los riesgos asociados a los ftalatos en las industrias de la moda y belleza. La implementación de controles eficientes y el desarrollo de métodos analíticos innovadores puede contribuir, junto con una adecuada actividad reguladora, al control de ftalatos y a la eventual minoración de su uso.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3 METODOLOGÍA GENERAL

En la presente Tesis Doctoral se desarrollaron y aplicaron diversos métodos analíticos y procesos de preparación a muestras de distinta naturaleza procedentes de las industrias de la moda y belleza. Cada uno de estos métodos fue optimizado y/o adaptado a partir de estudios previos o aplicando métodos normalizados, considerando las características particulares de las diferentes combinaciones de analitos y matrices. En los siguientes apartados, se presenta un resumen de las metodologías de preparación y extracción de muestras, los reactivos y aparatos empleados, así como las diferentes técnicas de determinación analíticas aplicadas en el análisis de las dos tipologías de productos susceptibles de un mayor control dentro estas industrias, y, que son estudiadas en este trabajo: textiles y cosméticos.

3.1 PRODUCTOS TEXTILES

En esta parte de la investigación, se llevó a cabo el estudio y la determinación de ftalatos en muestras textiles. Además, se desarrolló un método analítico alternativo para una rápida detección de ftalatos en textil empleando cromatografía líquida y aplicando un modo de trabajo diferente, el modo precursor, para el *screening* de estos analitos aprovechando su fragmentación común. Estos estudios dieron lugar a dos artículos de investigación y a un trabajo de investigación complementario, que se encuentran en su totalidad en los capítulos correspondientes de Resultados: **Publicación I, II** y **Trabajo de investigación complementario I**.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.1.1 Recolección y preparación de muestras

Como primer desarrollo práctico orientado a generar conocimiento real sobre el contenido de ftalatos en productos textiles, y que resultó en la **Publicación II**, se emplearon 4729 muestras textiles de diferentes clases que, durante un periodo de siete años, fueron enviadas a un laboratorio de control de calidad especializado en textiles y materiales afines en Lugo, España. Como ya se indicó en el capítulo de Introducción, la presencia de ftalatos en muestras textiles se debe a procesos de fabricación en los que se han utilizado productos químicos que contienen PAEs, o a procesos de contaminación por materiales que contienen estos compuestos. Existe riesgo de contaminación por PAEs en procesos que incorporan piezas y/o recubrimientos plásticos (incluyendo estampados) que contienen ftalatos como plastificantes; y, en procesos de pegado con adhesivos que contienen ftalatos. Para el control de productos textiles susceptibles de contener ftalatos (tanto en el producto final como en las materias primas en la etapa de preproducción), la industria textil envía distintos tipos de muestras a laboratorios especializados para su análisis. En el presente caso, las muestras recibidas en el laboratorio de control de calidad en el periodo 2014-2020 para el análisis de ftalatos procedían principalmente de empresas textiles con sede en países del sur de Europa y norte de África (España, 3756 muestras; Portugal, 895; y Marruecos, 54). Además, otras 24 muestras adicionales correspondieron a otros países europeos (Italia, Alemania y Francia). Es posible que el origen primario de algunos de estos materiales corresponda a otros países (como algunos asiáticos), pero esta información no estaba disponible en todos los casos. El número de muestras se distribuyó por año de la siguiente manera: 164 en 2014; 449 en 2015; 547 en 2016; 808 en 2017; 1321 en 2018; 912 en 2019; y 528 en 2020.

Algunos de los tipos de muestras empleados en la investigación se ilustran en la **Figura 16**.

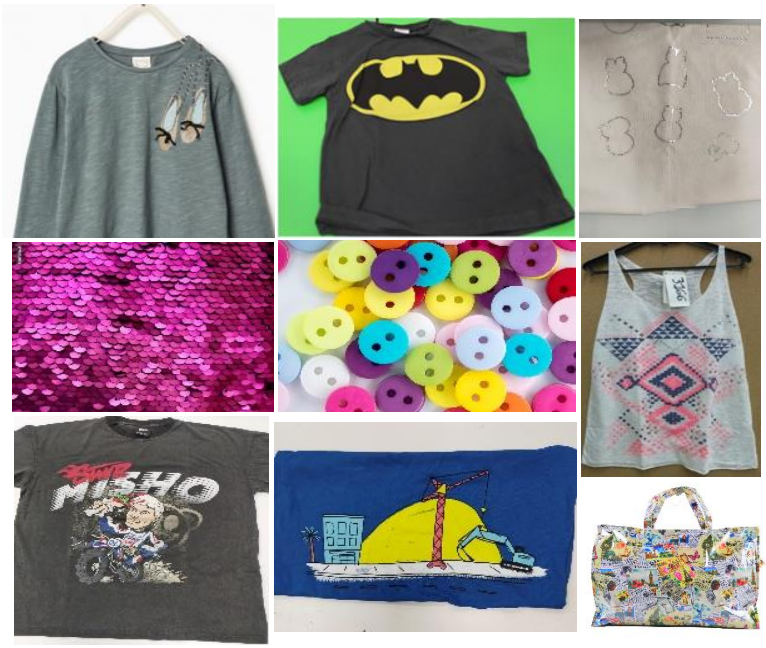


Figura 16. Ejemplos representativos de las muestras de productos textiles empleadas en este estudio.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Las muestras se dividieron en diez categorías (identificadas del 1 al 10) según su tipología. Categoría 1: abalorios, aros, cremalleras y similares acrílicos; Categoría 2: apliques y parches de aplique, etiquetas, pedrería y lentejuelas; Categoría 3: ropa de adultos; Categoría 4: ropa de bebé y las materias primas correspondientes; Categoría 5: tejidos y materias primas textiles; Categoría 6: calzado; Categoría 7: cinturones; Categoría 8: botones; Categoría 9: bolsos y carteras; y Categoría 10: textiles para el hogar (ropa de cama, mantelería y otros). El número de muestras en cada categoría en función de su origen se describen en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Descripción de las categorías de muestras de productos textiles en este estudio.

Categoría	Número de muestras	Descripción de la categoría	Muestras por origen			
			España	Portugal	Marruecos	Otros
1	176	Abalorios, aros y cremalleras de acrílico	122	54	----	----
2	341	Apliques y parches de apliques, etiquetas, pedrería y lentejuelas	231	109	----	1
3	1444	Ropa para adultos	1266	162	9	7
4	115	Ropa de bebé y sus materias primas	110	5	----	----
5	1946	Tejidos y materias primas textiles	1344	544	45	13
6	174	Zapatos, botas y zapatillas	173	----	----	1
7	26	Cinturones	26	----	----	----
8	259	Botones	243	16	----	----
9	75	Bolsos, carteras y otros artículos de piel sintética	72	1	----	2
10	173	Ropa de casa (Sábanas, fundas nórdicas, fundas de almohada, mantelería y toallas)	169	4	----	----
Total	**4729**		**3756**	**895**	**54**	**24**

Las muestras recibidas en el laboratorio fueron preparadas y analizadas de acuerdo con el procedimiento analítico oficial (descrito en detalle más adelante en el apartado 3.1.3 Procedimiento analítico) dentro de las 24–48 horas siguientes a su recepción en el laboratorio. El código, la fecha de recepción, el origen, la categoría, la descripción y las características de la muestra, los resultados de las determinaciones de ftalatos, así como cualquier otra información de interés, se almacenaron y trataron en un sistema de gestión de información de

USC DE COMPOSTELA

laboratorio (*Laboratory information management system*, LIMS). Esta estrategia proporcionó una base de datos de ftalatos con accesibilidad adecuada y rápida a los datos de contenido de ftalatos asociados con muestras, experimentos, flujos de trabajo de laboratorio e instrumentos utilizados, entre otros.

Para todas las muestras de las diez categorías definidas anteriormente, solo se analizaron las partes y/o componentes plastificados que pudiesen contener ftalatos (estampados posicionales, pastas posicionales, impresiones continuas, recubrimientos, adhesivos, piezas de plástico, etc.). Antes del análisis, las muestras se prepararon de acuerdo con el procedimiento de muestreo que establece el estándar de la Comisión de Seguridad de Productos del Consumidor de Estados Unidos (*Consumer Product Safety Commission,* CPSC) (US-CPSC, 2018). Brevemente, las partes plastificadas se cortaron en trozos pequeños de aproximadamente 1 mm^2 para eliminar el error potencial debido a la distribución desigual de contaminantes en la muestra. Cada parte del componente plastificado se consideró una muestra para el análisis. Los botones de plástico o plastificados (u otras partes similares como lentejuelas, flocados, purpurina, perlas u otros adornos plásticos) se molieron hasta obtener un polvo representativo para su análisis. Las piezas formadas de diferentes tipos de plástico se cortaron y las diferentes capas se separaron y se analizaron individualmente. En el caso de piezas de metal o madera revestidas de plástico, se raspó la superficie y se analizó el revestimiento o la pintura.

3.1.2 Reactivos y aparatos

Todos los disolventes utilizados fueron de grado cromatográfico y suministrados por Merck (Darmstadt, Alemania): tetrahidrofurano (THF), hexano, ciclohexano y metanol. El agua ultrapura se obtuvo de un sistema Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, USA).

Los patrones de DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP y DIDP se adquirieron a LGC Group (Middlesex, Reino Unido) y Sigma-Aldrich (Madrid, España). Como patrones internos se utilizaron benzoato de bencilo (*Benzyl benzoate*, BB) con CAS Nº. 120-51-4, obtenido de Scharlab (Barcelona, España), ftalato de butilbencilo deuterado (*Deuterated butylbenzyl phthalate*, BBP-d_4) con CAS Nº. 93951-88-3 y ftalato de di(2-etilhexilo) deuterado (*Deuterated di(2-ethylhexyl) phthalate*, DEHP-d_4) con CAS Nº. 93951-87-2, ambos proporcionados por Laboratorio CIFGA S.A. (Lugo, España).

La extracción de los analitos en THF se realizó en un baño de ultrasonidos (Ultrasons-HD de J.P. Selecta, Barcelona, España), ver **Figura 17**. Las determinaciones de ftalatos se llevaron a cabo utilizando un cromatógrafo de gases Agilent 7890B acoplado a un detector de espectrometría de masas de triple cuadrupolo serie 7000 (GC-MS/MS) de Agilent Technologies (Agilent, Santa Clara, CA, USA).



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 17. Baño ultrasonidos empleado para la extracción de ftalatos.

3.1.3 Procedimiento analítico

Los ftalatos se determinaron en muestras textiles siguiendo el método de referencia que establece la CPSC para analizar el contenido de ftalatos en juguetes y artículos de cuidado infantil cubiertos por la norma establecida en la sección 108 de la Ley de Mejora de la Seguridad de los Productos de Consumo y la parte 1307 del Título 16 del Código de Reglamentos Federales (US-CPSC, 2018). Dicho método, después de la fase previa de preparación de la muestra ya descrita, consistió en un procedimiento en dos etapas: extracción y determinación, cuyas condiciones se describen a continuación.

Extracción. En la primera etapa de extracción, la muestra preparada tal como se indicó en el apartado 3.1.1, se trató con THF y los polímeros disueltos se precipitaron con un segundo disolvente, en este caso, hexano. Se pesó con precisión una cantidad mínima de 0,05 ± 0,005 g de la muestra representativa en un vial transparente de 20 mL. Se añadió THF (5 mL para muestras inferiores a 0,05 g y, 10 mL para muestras superiores a 0,05 g, por cada 0,1 g de muestra) y la mezcla se sometió a sonicación en un baño de ultrasonidos durante al menos 30 minutos (o hasta 2 horas si el material no se disuelve correctamente). Por cada mililitro de extracto de muestra obtenido se añadieron 2 mL de hexano y se agitó vigorosamente durante al menos 30 segundos. La muestra se dejó reposar durante 30 minutos para permitir la precipitación del PVC. Una alícuota de la muestra se filtró a través de un filtro de 0,45 µm de diámetro de poro y 0,65 mL de la solución de muestra filtrada se transfirió a un vial al que se añadió 0,1 mL de la disolución de trabajo de estándar interno de 50 $mg \cdot L^{-1}$.

Determinación. En la segunda etapa de determinación, una alícuota de la solución obtenida se analizó por GC-MS/MS, utilizando el sistema de cromatógrafo y detector descritos anteriormente. Para todos los análisis se utilizó una columna capilar de sílice fundida, HP-5MS (30 m x 0,25 mm ID x 0,25 µm). Como gas portador se empleó helio a un caudal de 1,0 $mL \cdot min^{-1}$. La rampa de temperatura del horno comenzó a una temperatura inicial y tiempo de mantenimiento de 150 ºC durante 1 minuto, continuó una primera rampa de 30 $ºC \cdot min^{-1}$ a 280 ºC, una segunda rampa de 15 $ºC \cdot min^{-1}$ a 310 ºC y una isoterma final a 310 ºC durante 3 minutos. La fuente de iones de impacto electrónico (EI) funcionó a 70 eV y los analitos se cuantificaron en modo MRM. Las temperaturas del inyector, la fuente de iones, la línea de transmisión y el cuadrupolo se mantuvieron a 290 ºC, 230 ºC, 280 ºC y 150 ºC, respectivamente. Se inyectaron alícuotas de 1 µL en modo *split* 1:10. El cromatograma obtenido para una mezcla de patrones de los seis ftalatos regulados y los patrones internos empleados se recoge en la **Figura 18**.

La identificación de los analitos se realizó por comparación entre las señales obtenidas en las muestras y las de los estándares de calibración externa, basándose en la intensidad relativa de los iones característicos seleccionados. Para la cuantificación, se utilizó un método de calibración con patrón interno que permite corregir posibles variaciones en el proceso analítico. Se cuantificaron unicamente las muestras con valores mayores de 50 $\mu g \cdot g^{-1}$. La información completa con los tiempos de retención y las transiciones de cuantificación y confirmación para los diferentes ftalatos en las condiciones descritas se presentan en la **Tabla 10**.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

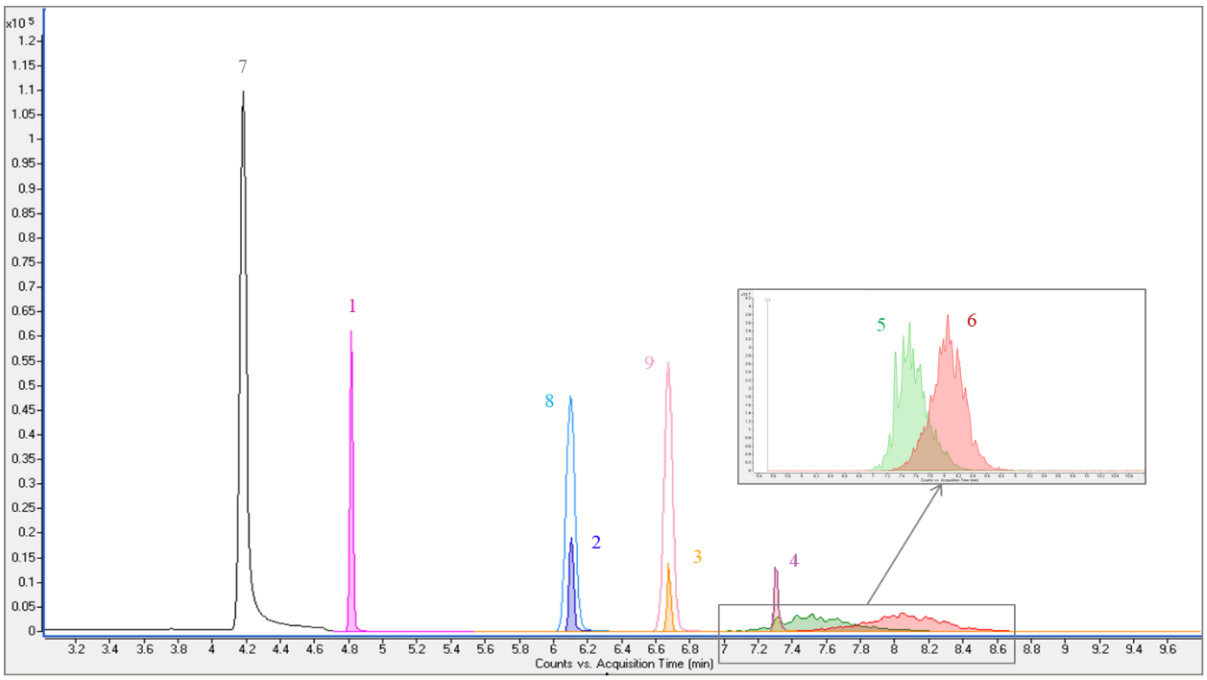


Figura 18. Cromatograma de una mezcla estándar de seis ftalatos con patrones internos.

1: DBP; **2**: BBP; **3**: DEHP; **4**: DNOP; **5**: DINP; **6**: DIDP; **7**: BB (PI); **8**: BBP-d_4 (PI); **9**: DEHP-d_4 (PI).

Tabla 10. Tiempos de retención y transiciones de cuantificación y confirmación para diferentes ftalatos y patrones internos según el método empleado (US-CPSC, 2018).

Identificación del pico	Analito	Patrón Interno (PI)	Tiempo de retención (min)	Transición de cuantificación (*m/z*)	Transición de confirmación (*m/z*)
1	DBP	BB	4,82	223 → 149	149 → 65
2	BBP	BBP-d_4	6,11	206 → 149	149 → 65
3	DEHP	DEHP-d_4	6,68	279 → 149	279 → 121
4	DNOP	BB	7,30	279 → 149	279 → 121
5	DINP	BB	7,51	293 → 149	293 → 121
6	DIDP	BB	8,05	307 → 149	307 → 121
7	BB (PI)	----	4,18	105 → 77	212 → 105
8	BBP-d_4 (PI)	----	6,10	153 → 69	210 → 153
9	DEHP-d_4 (PI)	----	6,67	153 → 69	171 → 153

3.1.4 Controles de calidad

Previamente a cada análisis, todo el material de laboratorio se limpió mediante sonicación con metanol durante 30 minutos y se determinó la concentración de fondo de ftalatos en el equipo, reactivos y disolventes, con el importante objetivo de minimizar la contaminación cruzada y reducir el elevado ruido de fondo en el análisis, dada la presencia generalizada y ubicuidad de estos compuestos.

Cada lote de muestras se procesó acompañado de sus controles de calidad de tanda, para los cuales se siguió el mismo proceso que las muestras. Éstos constan de: un blanco de método, como indicador de la calidad de los reactivos, el proceso analítico y la competencia del personal; un patrón extraído (Pex), que consiste en la adición de una concentración conocida sobre un blanco de muestra usando una disolución de trabajo que contiene todos los analitos y así poder evaluar la extracción; y, una matriz adicionada, en donde se dopa una matriz blanca de la misma manera que se llevó a cabo la adicción del Pex para valorar el posible efecto matriz en el análisis.

Las concentraciones de los seis ftalatos seleccionados se cuantificaron empleando una curva de calibración a diferentes concentraciones de los estándares. Las concentraciones teóricas de calibración empleadas fueron seis: 0,05; 0,10; 0,25; 0,50; 0,75 y 1 $mg \cdot L^{-1}$. El BB, BBP-d_4 y DEHP-d_4 se utilizaron como patrones internos según indica la **Tabla 10**. Las rectas de calibrado de los seis analitos analizados obtenidas en una de las tandas de análisis realizadas en el estudio se presentan en la **Figura 19**.

Los límites de detección (*Limit of detection*, LOD) y cuantificación (*Limit of quantification,* LOQ) para los seis ftalatos en textiles y plásticos se calcularon como tres y diez veces la desviación estándar del blanco respectivamente. Estos datos de validación se resumen en la **Tabla 11** para las dos matrices estudiadas, textil y plástico. La linealidad se evaluó inyectando estándares replicados en seis concentraciones en el rango de 50 a 3500 $\mu g \cdot g^{-1}$. Los seis ftalatos cumplieron la condición de linealidad, con R^2 (el cuadrado del coeficiente de correlación de Pearson) que oscilaba entre 0,9956 y 0,9999. La exactitud se verificó mediante estudios de recuperación con muestras dopadas a diferentes concentraciones de los seis ftalatos estudiados (también dentro del rango de 50 a 3500 $\mu g \cdot g^{-1}$), tanto en muestras textiles como en muestras de plástico. Para todos los ftalatos, la recuperación fue adecuada, en el rango de 81,2–121%. La precisión de las determinaciones se evaluó en términos de repetibilidad y reproducibilidad. Para el estudio de la repetibilidad, se llevaron a cabo seis determinaciones en las diferentes concentraciones en el mismo día con el mismo técnico de laboratorio, el mismo analista y en la misma matriz de muestra. Para el ensayo de reproducibilidad se realizaron once y diecisiete determinaciones por concentración (textil y plástico), a lo largo de varios días, en diferentes matrices y con diferentes operadores. Las desviaciones típicas relativas (*Relative standard deviation*, RSD) obtenidas estuvieron en el rango de 1,86–6,82%, y 4,40–10,4% para repetibilidad y reproducibilidad, respectivamente.

Las figuras analíticas de mérito del método se evaluaron además a través de la participación en dos ejercicios interlaboratorios al año con el fin de comprobar la adecuada capacidad para la determinación de ftalatos. Dichos ejercicios estuvieron organizados por el *Institute for Interlaboratory Studies* de los Países Bajos y se obtuvieron resultados satisfactorios en todos los casos.

Adicionalmente, la competencia técnica del laboratorio fue evaluada por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). En este caso, el procedimiento normalizado de trabajo y el método correspondiente fueron certificados según la norma ISO17025 por ENAC (ISO/IEC 17025, número de acreditación 1128/LE2140 para textiles y plásticos).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

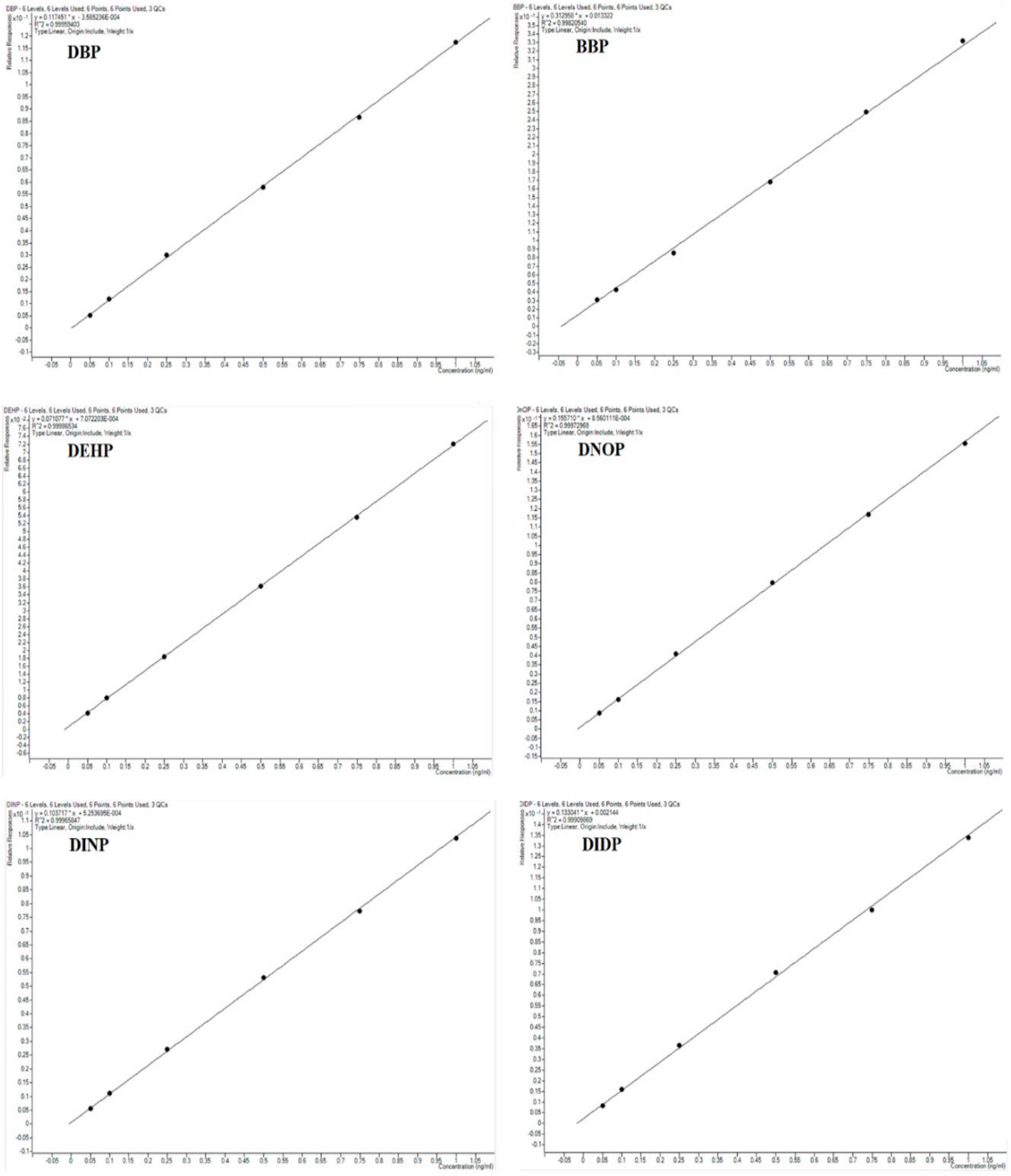


Figura 19. Rectas de calibrado de los seis ftalatos analizados en productos textiles.

Tabla 11. Datos analíticos de validación del método de determinación de ftalatos en productos textiles por GC-MS/MS.

		TEXTIL		PLÁSTICO	
Analito	**Recuperación (%)**	**LOD ($\mu g \cdot g^{-1}$)**	**LOQ ($\mu g \cdot g^{-1}$)**	**LOD ($\mu g \cdot g^{-1}$)**	**LOQ ($\mu g \cdot g^{-1}$)**
BBP	84,6-113	4,80	16,0	9,62	32,0
DBP	81,5-113	4,10	13,6	8,11	27,1
DEHP	85,1-121	5,91	19,6	11,7	39,2
DIDP	81,2-108	5,11	17,2	10,3	34,3
DINP	86,7-113	5,60	18,5	11,1	37,0
DNOP	93,9-120	4,52	15,2	9,12	30,3

3.1.5 Análisis de datos

Para realizar el estudio estadístico de los datos obtenidos, se preparó una matriz de datos X_{4729x6} que contiene las concentraciones de los seis ftalatos determinados en las 4729 muestras analizadas en el período de tiempo del 2014 al 2020, a partir de la información disponible en el LIMS del laboratorio. También se incluyó en la base de datos analítica información adicional que incluye variables de filtro como, el código de muestra, la categoría a la que pertenece cada muestra, el año de análisis, el país de origen, la identificación del fabricante, el número de PAEs detectados, la descripción detallada de cada muestra, y, otra información útil.

Los cálculos estadísticos y las salidas gráficas se llevaron a cabo utilizando Excel-365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), Statgraphics Centurion XVIII ver. 18.1.12 (Statistical Graphics, Rockville, MD, USA) e IBM SPSS para Windows ver. 27 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

3.1.6 Detección rápida de ftalatos mediante LC-MS/MS

Un reto ambicioso y prioritario de este trabajo fue el desarrollo de un método analítico capaz de identificar todos los ftalatos presentes en una muestra mediante un sólo análisis sencillo y rápido, respondiendo a una necesidad importante en el ámbito del control y monitoreo de estos compuestos. Como resultado, se obtuvo el método descrito en el **Trabajo de investigación complementario I**.

En esta parte del trabajo de investigación, se desarrolló un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para la detección rápida de cualquier ftalato presente en muestras textiles. Mediante el uso de escaneos de iones precursores (específicamente los iones precursores *m/z* 149 y 163 característicos de los ftalatos), el procedimiento garantiza la detección de cualquier PAE presente en la muestra. El método desarrollado se aplicó con éxito a diferentes muestras textiles y los resultados obtenidos fueron comparables a los del método oficial de cromatografía de gases (GC-MS/MS). El método LC-MS/MS propuesto proporciona una herramienta útil para la detección rápida de ftalatos en varios tipos de muestras, especialmente, de la industria textil.

USC DE COMPOSTELA

3.1.6.1 Recolección y preparación de muestras

Diez muestras textiles fueron analizadas comparativamente para la evaluación de esta innovadora metodología de análisis. Las muestras ensayadas consistieron en diversos materiales textiles y componentes de prendas (tanto productos terminados como materias primas) e incluyeron botones, pastas de impresión posicional multicolor, apliques, telas plásticas, lentejuelas, asas de bolsos y cinturones.

Todas estas muestras (procedentes de un laboratorio de control de calidad acreditado para monitorizar y verificar el cumplimiento del contenido legal de ftalatos en prendas textiles) fueron previamente analizadas según el método oficial, resultando en todas ellas concentraciones de ftalatos mayores de 50 $\mu g \cdot g^{-1}$. El proceso de recolección y preparación de estas muestras fue el mismo al aplicado en el apartado 3.1.1. y establece el estándar de CPSC (US-CPSC, 2018).

En este estudio, también se incluyeron cuatro muestras de prueba pertenecientes a ejercicios de interlaboratorio internacionales, en los que se evaluó la competencia del laboratorio para la determinación de ftalatos. Se trató de dos muestras líquidas de sustancias químicas utilizadas en la industria textil y dos muestras de materias primas textiles.

3.1.6.2 Reactivos y aparatos

En este desarrollo se usaron veinte ftalatos con la finalidad de verificar la capacidad de detección del método propuesto para esta familia de compuestos: BBP, DEHP, BOP, DBP, DCHP, DEP, DHP, DIBP, DIDP, DIHP, DINP, DIOP, DIPP, DMP, DNP, DNOP, DPP, DPRP, DUP y PIPP. Los estándares individuales para estos ésteres de ftalato se obtuvieron de LGC Group (Middlesex, Reino Unido), Sigma-Aldrich (Madrid, España) y Scharlab (Barcelona, España). Se utilizó una mezcla estándar de isómeros comercial para DIPP, PIPP y DPP de LGC Group. Siguiendo el mismo procedimiento que en el apartado 3.1.2, se emplearon como patrones internos para el análisis comparativo por cromatografía de gases el BB, obtenido de Scharlab, y el BBP-d_4 y el DEHP-d_4, ambos suministrados por Laboratorios CIFGA S.A. (Lugo, España).

Se prepararon disoluciones stock de 1000 $mg \cdot L^{-1}$ para cada ftalato individualmente en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano:acetonitrilo (1:2). A partir de esta, se prepararon las disoluciones de trabajo de concentraciones 100 $mg \cdot L^{-1}$, 10 $mg \cdot L^{-1}$ y 1 $mg \cdot L^{-1}$. Todos los disolventes utilizados de calidad cromatográfica se obtuvieron de Merck (Darmstadt, Alemania): tetrahidrofurano, hexano, acetonitrilo y metanol. El acetato de amonio, utilizado para preparar la fase móvil, también fue suministrado por Merck. El agua ultrapura se obtuvo a partir de un sistema Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, USA).

El método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem se desarrolló utilizando un sistema Shimadzu HPLC-LC-20ADXR (Shimadzu Corporation, Kioto, Japón) acoplado a un sistema SCIEX Triple Quadrupole 4500 (SCIEX, Framingham, MA, USA). Se utilizó un CTC PAL HTC-xt con un muestreador automático DLW (CTC Analytics, Zwingen, Suiza) para la inyección de la muestra. El software para la adquisición de datos fue Analyst (SCIEX) ver. 1.6.3 HF4, y los datos obtenidos se procesaron utilizando un sistema MultiQuant (SCIEX) ver. 3.0.3.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los resultados obtenidos por este nuevo método analítico se compararon con los hallados mediante la metodología oficial de cromatografía gaseosa. Para este último, las determinaciones sobre las mismas muestras se llevaron a cabo mediante un cromatógrafo de gases Agilent 7890B acoplado a un detector de espectrometría de masas Triple Quad 7000 C Series (GC-MS/MS) de Agilent Technologies (Agilent, Santa Clara, CA, USA).

Una fotografía de cada uno de los equipos empleados en este desarrollo se muestra en la **Figura 20**.



Figura 20. Fotografías de los equipos de espectrometría de masas empleados durante la investigación. A la izquierda, LC-MS/MS (Shimadzu HPLC-LC-20ADXR acoplado a un sistema SCIEX Triple Quadrupole 4500) y a la derecha, GC-MS/MS (Agilent 7890B acoplado a un detector de espectrometría de masas Triple Quad 7000 C Series de Agilent Technologies).

3.1.6.3 Procedimiento analítico

Las muestras analizadas por la nueva técnica de análisis desarrollada se extrajeron siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 3.1.3 para muestras textiles, utilizando acetonitrilo en lugar de hexano para la reprecipitación de cualquier polímero de PVC.

Después de diferentes etapas y tareas de caracterización y optimización del método LC-MS/MS, los resultados óptimos se obtuvieron en las siguientes condiciones: la separación mediante cromatografía líquida se realizó utilizando una columna Zorbax Eclipse XDB-C_{18} (150 x 2,1 mm, 5 µm). La fase móvil A y la fase móvil B fueron acetato de amonio 10 mM y acetonitrilo, respectivamente. El programa de gradiente utilizado, junto con otras condiciones cromatográficas, se presenta en la **Tabla 12**. Las disoluciones de lavado para el muestreador automático, tanto antes como después de la aspiración, fueron las siguientes: la disolución de lavado 1 consistió en una mezcla metanol:agua (90:10, *v/v*), y la disolución de lavado 2 fue una mezcla metanol:agua (80:20, *v/v*). La secuencia de lavado fueron dos lavados con la disolución 1 y dos lavados con la disolución 2, utilizando una velocidad de llenado de 5 $\mu L \cdot s^{-1}$. La velocidad de inyección fue de 25 $\mu L \cdot s^{-1}$, con un retraso previo y posterior a la inyección de 0,5 s.

El detector SCIEX Triple Quadrupole 4500 se utilizó en modo de iones precursores (*precursor ion mode*). La fuente Turbo V se utilizó con una sonda de ionización por *electrospray* (ESI) en polaridad positiva y los diferentes parámetros se optimizaron para lograr la máxima sensibilidad. En el escaneo de iones precursores, el primer cuadrupolo (Q_1) se

configuró para escanear un rango de masas objetivo amplio (de 150 a 800 Da), mientras que el segundo cuadrupolo (Q_2) funcionó como celda de colisión, y, el tercer cuadrupolo (Q_3) se configuró para transmitir iones con valores de *m/z* fijos (149 y 163). El detector registró todos los iones precursores en Q_1 que generaron un fragmento con la relación *m/z* especificado en Q_3. Este método permitió la detección selectiva de iones precursores que producen un ion producto constante y específico después de la ESI. Se monitorearon dos iones precursores selectivos para todos los analitos objetivo. En la **Figura 21** se presenta un esquema explicativo del funcionamiento del modo precursor.

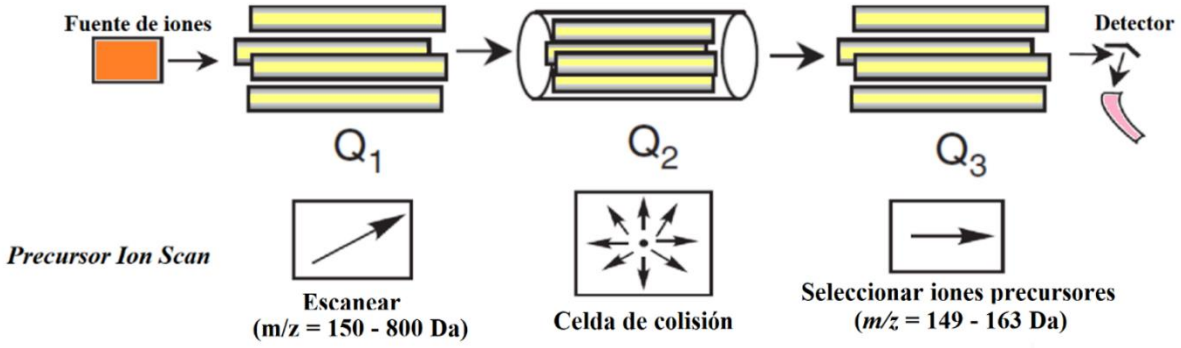


Figura 21. Modo de trabajo ion precursor usando LC-MS/MS.

Finalmente, las condiciones óptimas determinadas se resumen en la **Tabla 12**. Los resultados obtenidos en las muestras objetivo mediante esta nueva técnica son perfectamente comparables con los datos alcanzados según la metodología oficial basada en el análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

3.1.6.4 Controles de calidad

Dado que el presente trabajo se centra en el desarrollo de un método de *screening* rápido de ftalatos, se establecieron controles de calidad básicos pero fundamentales, con el fin de garantizar los resultados obtenidos. Como en todas las investigaciones, trabajos de laboratorio y análisis realizados a lo largo de esta tesis, se tomaron las precauciones necesarias para minimizar el ruido de fondo y evitar posibles contaminaciones por ftalatos, dada su ubicuidad en entornos analíticos.

Para verificar la selectividad del método, se evaluó que los fragmentos comunes seleccionados (con *m/z* 149 y 163) no generaran interferencias en la señal mediante el análisis de varias muestras blancas, confirmando la ausencia de ftalatos en estas condiciones.

Con el fin de calcular el límite de detección y el límite de cuantificación de este nuevo método rápido de cribado por LC-MS/MS, se prepararon muestras enriquecidas con concentraciones crecientes de ftalatos entre 0,01 y 0,5 $mg \cdot L^{-1}$. Para cada nivel de concentración se midió la relación señal/ruido (S/N) del analito con peor respuesta, determinando dicha relación S/N mediante un *script* específico del software Analyst.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 12. Condiciones de LC-MS/MS optimizadas para método de detección rápida.

Condiciones de LC							
Columna:	Zorbax Eclipse XDB-C_{18} de 150x2,1mm, 5 µm						
Temperatura de la columna:	25 ºC						
Volumen de inyección:	5 µL						
Temperatura del muestreador automático:	8ºC						
Fases móviles:	A: acetato de amonio 10 mM; B: acetonitrilo						
Tiempo de ejecución:	14 minutos						
Caudal:	0,4 mL·min $^{-1}$						
Gradiente:	Tiempo (min)	0,0	0,5	5,0	11,0	11,1	14,0
	% B	80	80	99	99	80	80
Condiciones MS/MS							
Tipo de escaneo:	Ion precursor (Pre)						
Velocidad de escaneo:	1000 Da·s^{-1}						
Polaridad:	Positivo						
Precursor de:	149 y 163 Da (dos experimentos)						
Rango de escaneo Q_1:	150 a 800 Da						
Parámetros de fuente/gas							
Fuente de iones:	*Turbo Spray*						
Gas de cortina (CUR):	35 psi						
Gas de colisión (CAD):	9						
Voltaje de pulverización de iones (IS):	4500 voltios						
Temperatura (TEM):	300 ºC						
Fuente de iones Gas 1 (GS1):	70 psi						
Fuente de iones Gas 2 (GS2):	50 psi						
Parámetros de los compuestos							
Potencial de desagrupación (DP):	40 voltios						
Potencial de entrada (EP):	10 voltios						
Energía de colisión (CE):	25 voltios						
Potencial de salida de celda de colisión (CXP):	10 voltios						

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(i) El LOD se definió como la concentración más baja que proporcionaba una S/N ≥ 3, identificada en 0,1 $mg \cdot L^{-1}$ cuando la señal del analito superaba tres veces el ruido de fondo.

(ii) El LOQ se estableció en la concentración mínima que alcanzaba una S/N ≥ 10, criterio habitual para asegurar una cuantificación precisa. En nuestro caso, el analito menos sensible logró S/N > 10 a 0,5 $mg \cdot L^{-1}$, por lo que este valor se adoptó como LOQ.

A partir del valor de LOD, se realizaron análisis complementarios hasta 1 $mg \cdot L^{-1}$, comprobando la linealidad de la respuesta y la reproducibilidad del método. De este modo, quedó definido un LOD de 0,1 $mg \cdot L^{-1}$ basado en el umbral de detección real del sistema y un LOQ de 0,5 $mg \cdot L^{-1}$, lo que garantiza una identificación confiable para todos los ftalatos verificados. Asimismo, aunque el objetivo del presente método no es la cuantificación de los analitos, sino su identificación, se construyeron curvas de calibración en diversos rangos de concentración para los 20 analitos verificados mediante el modo precursor. En todos los casos se obtuvieron coeficientes de regresión adecuados ($R^2 \geq 0,990$), lo que respalda la linealidad del método dentro del rango de trabajo.

Finalmente, para comprobar la capacidad de identificación del método, muestras reales con resultados positivos se analizaron comparativamente por esta metodología propuesta y mediante la técnica oficial de referencia, confirmando la concordancia entre ambos análisis.

3.2 PRODUCTOS COSMÉTICOS

En la presente tesis, también se llevó a cabo la determinación de ftalatos en productos cosméticos. Por razones analíticas, éstos se clasificaron en dos grupos: por un lado, los productos destinados a aportar aroma corporal, como colonias y perfumes; y, por otro, aquellos cosméticos con características específicas que modifican directamente la apariencia o el estado de la piel, las uñas o el cabello. Estos estudios dieron lugar a dos artículos de investigación, recogidos en los capítulos de Resultados correspondientes como **Trabajo de investigación complementario II** y **Publicación III**.

3.2.1 Productos cosméticos que aportan aroma corporal

3.2.1.1 Recolección y preparación de muestras

En este primer estudio de muestras de cosmética, que quedó plasmado en el **Trabajo de investigación complementario II**, se analizaron un total de 1147 muestras de productos cosméticos que aportan aroma corporal. El periodo de estudio fue de cinco años, del 2016 al 2020. Las muestras se clasificaron en cuatro tipos diferentes: agua de colonia (41), agua de *toilette* (789), fragancia (87) y perfume (230). Algunos de los tipos de muestras empleados en esta investigación se ilustran en la **Figura 22**.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Figura 22. Ejemplos representativos de las muestras de productos cosméticos que aportan aroma corporal empleadas en este estudio.

En todos los casos, las muestras fueron obtenidas directamente de los fabricantes o proveedores en sus envases originales y debidamente sellados (también enviadas al laboratorio). Se almacenaron en un ambiente oscuro y a temperatura controlada hasta su análisis. La mayoría de las muestras son de origen español, pero el conjunto también incluyó un número significativo de muestras de otros orígenes tal y como se detalla en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Descripción de las categorías de muestras de productos cosméticos que aportan aroma corporal en este estudio.

Categoría	Número de muestras	Descripción de la categoría	Muestras por origen								
			España	China	Francia	Italia	Holanda	Portugal	Turquía	Marruecos	Otros
1	41	Agua de colonia	30	----	----	----	----	----	----	----	11
2	789	Agua de *toilette*	372	11	15	1	2	5	3	----	380
3	87	Fragancia	65	----	3	----	----	1	----	----	18
4	230	Perfume	200	----	6	----	----	----	1	1	22
Total	**1147**		**667**	**11**	**24**	**1**	**2**	**6**	**4**	**1**	**431**

3.2.1.2 Reactivos y aparatos

Todos los disolventes utilizados fueron de grado cromatográfico y suministrados por Merck (Darmstadt, Alemania). El agua ultrapura se produjo utilizando un sistema Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, USA). Los estándares para los nueve diferentes ésteres de ftalato analizados se obtuvieron de LGC Group (Middlesex, Reino Unido), Sigma-Aldrich (Madrid, España) y Scharlab (Barcelona, España): BBP, DEHP, DNOP, DPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP y PIPP. Para DIPP, PIPP y DPP se utilizó una mezcla estándar de isómeros comercial con una concentración declarada en el certificado de análisis de PIPP (50%), DPP (25%) y DIPP (25%). El ftalato de di-n-octilo deuterado (*Deuterated di-n-octyl phthalate*, DNOP-d_4) con CAS Nº 93952-13-7 y el DEHP-d_4, ambos utilizados como patrones internos, fueron proporcionados por Laboratorios CIFGA S.A. (Lugo, España). El antraceno-d_{10}, con CAS Nº 1719-06-8, también utilizado como patrón interno, se adquirió de Sigma-Aldrich (Vallensbaek Strand, Dinamarca). Las determinaciones de ftalatos se realizaron utilizando un cromatógrafo de gases

Agilent 7890B acoplado a un detector espectrómetro de masas triple cuadrupolo serie 7000 (GC-MS/MS) de Agilent Technologies (Agilent, Santa Clara, CA, EE. UU.).

3.2.1.3 Procedimiento analítico

Los ftalatos en cosméticos, específicamente en este caso de perfumes y diversos tipos de colonias, se determinaron siguiendo la norma británica EN 16521:2014 (UNE, 2014). Brevemente:

Extracción. El procedimiento de extracción fue el siguiente: 1,0 mL de la muestra líquida se diluyó con acetato de etilo hasta un volumen total de 10 mL en un matraz aforado. A continuación, la solución resultante se filtró a través de un filtro de membrana polietersulfona (*Polyethersulfone*, PES) de 0,45 µm. Posteriormente, 980 µL de esta solución de muestra se mezclaron con 20 µL de una solución de trabajo de patrón interno de 50 $mg \cdot L^{-1}$ y se inyectaron en el sistema GC-MS/MS.

Determinación. La muestra preparada como se indicó anteriormente se inyectó directamente en el cromatógrafo de gases. La separación de los analitos se produjo en una columna capilar de sílice fundida HP-5MS (30 m × 0,25 mm de diámetro interior, 0,25 µm) utilizando un programa de gradiente de temperatura. A continuación, los analitos fueron separados e introducidos en la fuente de iones de impacto electrónico del espectrómetro de masas. Los iones generados fueron llevados al analizador del espectrómetro de masas, donde fueron seleccionados en base a la relación *m/z* y posteriormente cuantificados gracias al detector. La adquisición de señales por el equipo GC-MS/MS se realizó en modo MRM.

Las condiciones de trabajo utilizadas en el análisis se detallan en la **Tabla 14**, así como los tiempos de retención y las transiciones de cuantificación y cualificación de los analitos.

La identificación de los compuestos se llevó a cabo mediante la comparación de las señales obtenidas en las muestras con las correspondientes a los estándares de calibración externa, considerando la relación de intensidad de los iones característicos seleccionados. Se cuantificaron unicamente las muestras con valores mayores de 1 $\mu g \cdot g^{-1}$. La cuantificación se realizó utilizando un método de calibración con patrón interno. En este procedimiento, la corrección de la señal de los analitos se efectuó mediante el uso de antraceno-d_{10} como patrón interno general, a excepción de los compuestos DEHP y DNOP, cuya cuantificación se realizó utilizando sus correspondientes análogos deuterados como patrones internos específicos. Finalmente, siguiendo este procedimiento, se determinaron nueve ésteres de ftalato.

3.2.1.4 Controles de calidad

Las mediciones analíticas realizadas durante el estudio fueron sometidas a un riguroso control de calidad a lo largo de todo el periodo de análisis, siguiendo los mismos criterios establecidos previamente para las muestras textiles (véase el apartado 3.1.4.).

En este caso, la cuantificación de los nueve ftalatos seleccionados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem (GC-MS/MS), utilizando una curva de calibración de cinco niveles de concentración. Las concentraciones teóricas de los

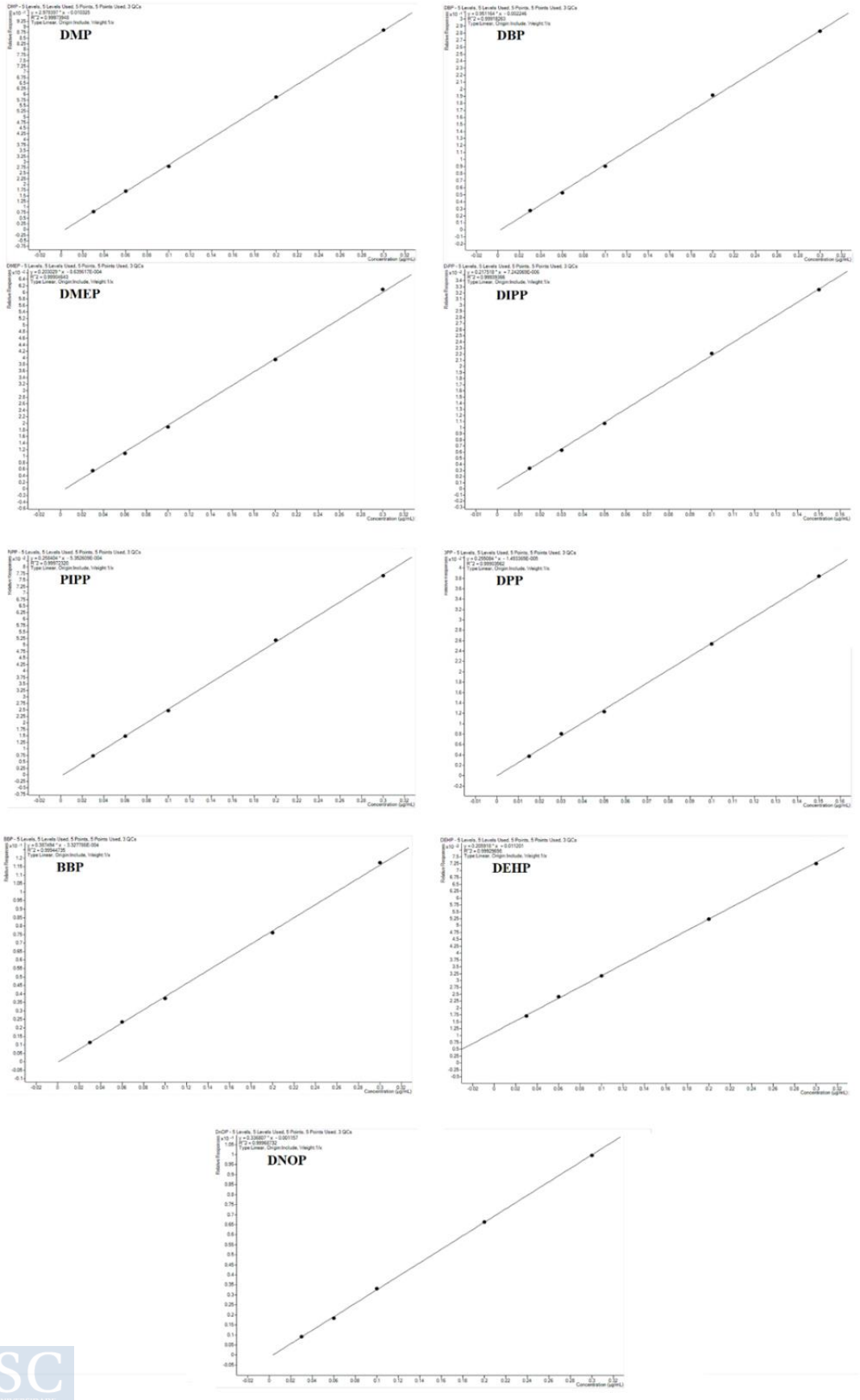
estándares empleados fueron 0,03; 0,06; 0,10; 0,20 y 0,30 $mg \cdot L^{-1}$, siendo la mitad para los compuestos DPP y DIPP. Como ejemplo representativo, en la **Figura 23** se muestran las rectas de calibración obtenidas en una de las tandas de análisis realizadas durante este trabajo para los nueve analitos evaluados.

Tabla 14. Condiciones experimentales de GC-MS/MS para análisis de cosmética.

Volumen de inyección	1,0 µL
Gas portador	1 $mL \cdot min^{-1}$, Helio (flujo constante)
Modo de inyección	*Split* 10:1 – Flujo de *split*: 10 $mL \cdot min^{-1}$
Temperatura de entrada	290 ºC
Rampa de temperatura	Inicial: 50 ºC (mantener 1 min) Rampa 1: 50 ºC a 190 ºC (20 $ºC \cdot min^{-1}$) Rampa 2: 190 ºC a 220 ºC (8 $ºC \cdot min^{-1}$) Rampa 3: 220 ºC a 310 ºC (30 $ºC \cdot min^{-1}$, mantener 2 min)
Tiempo total	16,75 minutos
Temperatura MSD	280 ºC
Modo MSD	Impacto electrónico (-70 eV)
Modo de adquisición	MRM
Temperatura del MS Quad	150 ºC (máx.: 200 °C)
Temperatura de la fuente MS	230 ºC (máx.: 250 °C)

Analito	Tiempo de retención (min)	Transición de cuantificación (*m/z*)	Transición de cualificación (*m/z*)
BBP	14,22	206-149	149-65, 149-93
DEHP	14,88	279-149	167-149, 279-93
DNOP	15,51	279-149	279-93
DPP	13,25	237-149	149-65, 149-93, 149-121
DBP	11,98	223-149	205-149
DIPP	12,75	237-149	149-65, 149-93, 149-121
DMEP	12,30	176-149	207-149
DMP	8,36	163-77	163-133
PIPP	13,00	237-149	149-65, 149-93, 149-121
Antraceno-d_{10} (PI)	10,68	188-160	188-186
DEHP-d_4 (PI)	14,87	171-153	153-69
DNOP-d_4 (PI)	15,45	283-153	283-125, 283-97

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 23. Rectas de calibrado de los nueve ftalatos analizados en productos cosméticos.

Para validar el procedimiento desarrollado, se realizaron análisis de muestras dopadas a tres niveles de concentración para los ftalatos estudiados. Los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) se calcularon de forma análoga a la empleada para las muestras textiles, considerando tres y diez veces la desviación estándar del blanco, respectivamente. Los resultados de validación se recogen en la **Tabla 15**.

La linealidad del método se evaluó mediante la inyección replicada de estándares en las cinco concentraciones indicadas dentro del rango de 0,03 a 0,3 $mg \cdot L^{-1}$. Todos los analitos cumplieron con el criterio de aceptación establecido, que requería un coeficiente de determinación (R^2) igual o superior a 0,995, obteniéndose valores entre 0,9954 y 0,9997.

La exactitud del método se comprobó mediante ensayos de recuperación realizados con muestras dopadas en diferentes niveles de concentración. Para todos los ftalatos analizados, la recuperación media se encontró dentro del intervalo aceptable del 80–120 %.

La precisión se evaluó en términos de repetibilidad y reproducibilidad. Para la repetibilidad, se realizaron cinco determinaciones por nivel de concentración en un mismo día, por un único analista y en la misma matriz. En cuanto a la reproducibilidad, se efectuaron veinticuatro determinaciones por concentración a lo largo de varios días, con diferentes matrices y operadores. Los valores de RSD obtenidos oscilaron entre 1,20–11,7 % para la repetibilidad y entre 9,20–15,7 % para la reproducibilidad.

Además, las figuras analíticas de mérito del método fueron evaluadas mediante la participación en dos ejercicios interlaboratorio anuales organizados por el *Institute for Interlaboratory Studies* (Países Bajos). En todos los casos, los resultados obtenidos fueron satisfactorios y respaldaron la capacidad del método para la determinación fiable de ftalatos.

La competencia técnica del laboratorio fue también reconocida por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), que certificó tanto el procedimiento normalizado como el método empleado conforme a la norma ISO/IEC 17025. La acreditación se otorgó bajo el número 1128/LE2473 específicamente para el análisis de perfumes.

Tabla 15. Datos analíticos de validación del método de determinación de ftalatos en perfumes por GC-MS/MS.

		PERFUMES	
Analito	**Recuperación (%)**	**LOD ($\mu g \cdot g^{-1}$)**	**LOQ ($\mu g \cdot g^{-1}$)**
BBP	80,4-112	0,15	0,51
DNOP	80,0-120	0,10	0,33
DPP	80,0-115	0,04	0,15
DBP	80,5-121	0,12	0,39
DIPP	83,3-119	0,09	0,31
DMEP	82,0-119	0,11	0,38
DMP	81,6-118	0,06	0,20
PIPP	80,1-118	0,04	0,14

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.2.1.5 Análisis de datos

Con el fin de llevar a cabo el análisis estadístico de los datos obtenidos, en esta ocasión se construyó una matriz de datos de dimensiones $X_{1147\times9}$, en la que se registraron las concentraciones de los nueve ftalatos determinados en el total de las 1147 muestras analizadas entre los años 2016 y 2020. La información fue extraída del sistema de gestión de información de laboratorio (LIMS) junto con otros datos relevantes para su estudio estadístico.

El procesamiento de los datos, así como la generación de resultados gráficos, se realizó utilizando los mismos programas que los listados para textil: Excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), Statgraphics Centurion XVIII, ver. 18.1.12 (Statistical Graphics, Rockville, MD, USA) e IBM SPSS Statistics para Windows, ver. 27 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

3.2.2 Otros productos cosméticos

3.2.2.1 Recolección y preparación de muestras

En un segundo estudio de muestras de cosmética, se analizaron 1110 muestras de productos cosméticos diferentes. En este caso, aquellos cosméticos con características específicas que modifican directamente la apariencia o el estado de la piel, las uñas o el cabello. El periodo temporal del estudio abarcó cinco años, del 2016 al 2020. La totalidad de la investigación fue documentada en la **Publicación III**.

La **Figura 24** presenta algunos ejemplos de las muestras más representativas analizadas.



Figura 24. Ejemplos representativos de las muestras de otros productos cosméticos empleadas en este estudio.

Las muestras se clasificaron en cinco categorías diferentes. La Categoría 1 (154) incluyó jabones, champús, geles de ducha y productos relacionados. La Categoría 2 (109) comprendió cremas, lociones para manos y cuerpo. La Categoría 3 (290) estuvo formada por brillos y lápices labiales. La Categoría 4 (241) consistió en muestras de esmaltes de uñas, y, finalmente, la Categoría 5 (316) incluyó maquillajes y otros cosméticos faciales para la piel (delineadores de ojos, sombras de ojos, bases de maquillaje, etc.). Las muestras fueron suministradas directamente por fabricantes o proveedores en sus envases originales, correctamente sellados. También se analizó un pequeño número de muestras de preproducción, proporcionadas en envases estériles (no el envase final). Todas las muestras se conservaron en oscuridad y a

temperatura controlada hasta su análisis, que se realizó generalmente en las 48 h siguientes a su recepción. La mayoría de las muestras eran de origen español (1005) y el resto (105) con origen en Francia. La distribución en cada una de las categorías se detalla en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Descripción de las categorías de muestras de otros productos cosméticos en este estudio.

Categoría	Número de muestras	Descripción de la categoría	Muestras por origen	
			España	Francia
1	154	Jabones, champús, geles de ducha y productos relacionados	147	7
2	109	Cremas, lociones para manos y cuerpo	97	12
3	290	Brillos y lápices labiales	241	49
4	241	Esmaltes de uñas	218	23
5	316	Maquillajes y otros cosméticos faciales para la piel	302	14
Total	**1110**		**1005**	**105**

3.2.2.2 Reactivos y aparatos

Los disolventes utilizados en este estudio fueron de grado cromatográfico (obtenidos de Merck, Darmstadt, Alemania). El agua ultrapura se obtuvo de un sistema de purificación MilliQ (Millipore, Bedford, MA, USA). Los estándares para los nueve ésteres de ftalato (BBP, DEHP, DNOP, DPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP y PIPP) se obtuvieron del Grupo LGC (Middlesex, Reino Unido), Sigma-Aldrich (Madrid, España) y Scharlab (Barcelona, España). La mezcla estándar de isómeros comercial con una concentración de PIPP (50%), DPP (25%) y DIPP (25%), también se empleó en este caso. El DNOP-d_4 y DEHP-d_4 se utilizaron como patrones internos en el análisis cromatográfico y fueron suministrados, junto con el BBP-d_4, utilizado como patrón interno surrogado, por Laboratorios CIFGA S.A. (Lugo, España). El antraceno-d_{10}, también utilizado como patrón interno, se obtuvo de Sigma-Aldrich (Val-lensbaek Strand, Dinamarca).

El análisis por GC-MS/MS de los nueve ftalatos se realizó en un cromatógrafo de gases Agilent modelo 7890B (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) y en un espectrómetro de masas en tándem Agilent 7000 C (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

3.2.2.3 Procedimiento analítico

Las muestras cosméticas se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito por Celeiro et al. (2014) y Llompart et al. (2013), con modificaciones menores (ver **Figura 25**).

Extracción. De forma resumida, se pesaron alícuotas de 0,1 g de muestra y se introdujeron en un mortero donde se añadieron: 0,2 g de sulfato de sodio anhidro, 0,4 g de florisil y 20 µL del patrón interno surrogado BBP-d_4 (50 $mg \cdot L^{-1}$). En caso de muestras líquidas, estas simplemente se mezclan con los reactivos. La mezcla se homogeneizó y se pasó a través de una

microcolumna de florisil. Los analitos se eluyeron con acetato de etilo y el extracto se filtró a través de un filtro de 0,45 µm. A la solución obtenida se le añadieron 10 µL del mix de patrón interno (50 $mg \cdot L^{-1}$), y se enrasó hasta el volumen final de 1 mL en un matraz volumétrico.

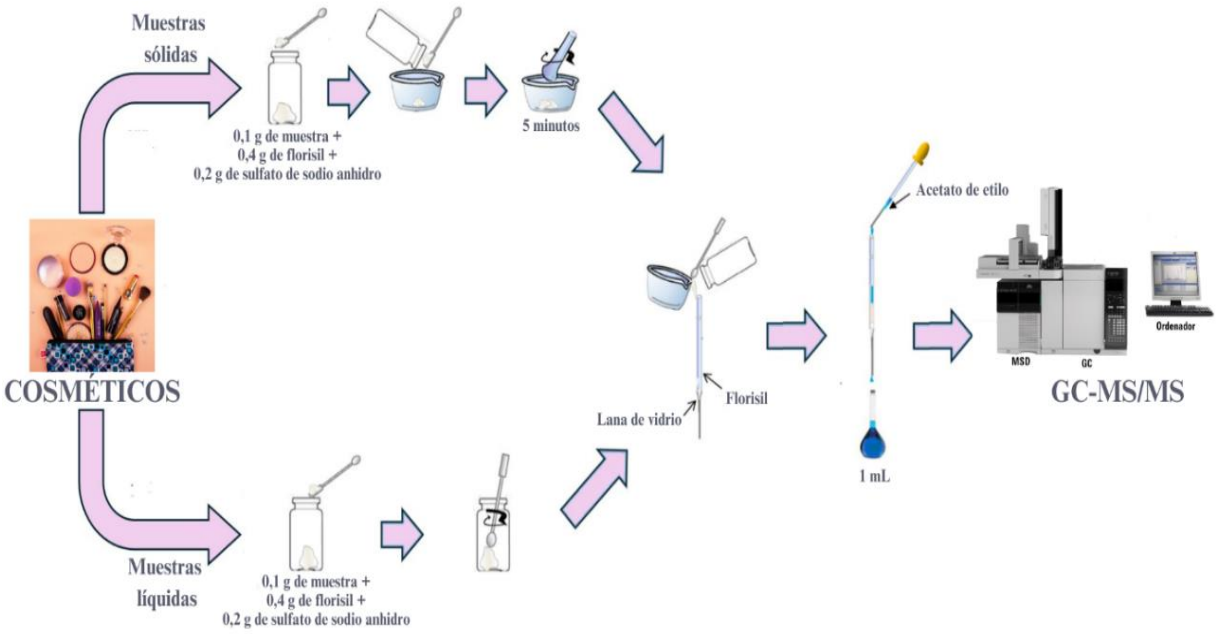


Figura 25. Procedimiento de extracción en muestras de cosmética. Adaptado de Celeiro et al. (2014).

Determinación. El extracto final se sometió al procedimiento de determinación por GC-MS/MS que se indica a continuación. Los ftalatos en diferentes muestras cosméticas se determinan habitualmente mediante GC-MS (Martín Pozo et al., 2021; Chisvert et al., 2018), y, en el caso del presente estudio, las medidas se llevaron a cabo siguiendo la Norma Europea 16521:2014 (UNE, 2014) con ligeras modificaciones. Las condiciones de trabajo son las mismas que las empleadas para productos que aportan aroma corporal en el apartado anterior 3.2.1.3. Brevemente, los analitos de las muestras preparadas fueron evaporados a altas temperaturas en la entrada del cromatógrafo de gases y pasaron a la columna cromatográfica. La separación tiene lugar en una columna capilar de sílice fundida (HP-5MS, 30 m × 0,25 mm, 0,25 µm). A continuación, los analitos separados entraron en la fuente de iones de impacto electrónico del espectrómetro de masas, y, los iones generados se transfirieron al analizador del espectrómetro de masas, donde se seleccionaron sobre la base de la relación *m/z* y se cuantificaron utilizando el detector. La adquisición de señales por el equipo de GC-MS/MS se realizó en modo MRM.

Las condiciones experimentales y el programa de gradiente de temperatura, el tiempo de retención para cada ftalato y estándar interno, y, las transiciones de calificación y cuantificación, corresponden a las mismas presentadas en la **Tabla 14**.

Siguiendo el mismo procedimiento de cuantificación que en el caso de productos que aportan aroma corporal, los nueve ésteres de ftalato objetivo se cuantificaron en todas las muestras de las cinco categorías de productos cosméticos consideradas.

3.2.2.4 Controles de calidad

Como en todos los análisis realizados con anterioridad, las mediciones analíticas se sometieron a un estricto proceso de control de calidad durante todo el período para garantizar la fiabilidad de los resultados. Tanto la precaución en la limpieza como los controles de tanda se realizan de la misma manera.

En esta ocasión, el laboratorio no está acreditado para este procesado de muestras ni se realizan interlaboratorios en este tipo de matrices. Por lo que, como la parte de determinación analítica es igual a la ejecutada en productos que aportan aroma corporal (analitos, equipos, parámetros de análisis, etc.), se lleva a cabo un pequeño estudio para evaluar el proceso de extracción:

(i) El LOD y el LOQ se calcularon como 3 y 10 veces la desviación estándar del blanco.
(ii) La exactitud se estudió a través de la recuperación analítica.
(iii) La reproducibilidad (en dos niveles de concentración diferentes) se calculó a partir de los resultados de un conjunto de las mismas muestras analizadas en nueve días diferentes por diferentes analistas.

Los resultados obtenidos para este estudio de validación del método se presentan en la **Tabla 17**.

Tabla 17. Datos analíticos de validación del método de determinación de ftalatos en otros productos cosméticos por GC-MS/MS.

Analito	Sensibilidad		Exactitud			Reproducibilidad			
	LOD ($\mu g \cdot g^{-1}$)	LOQ ($\mu g \cdot g^{-1}$)	Recuperación (%)			Nivel de concentración 0,1 $\mu g \cdot mL^{-1}$ (excepto DPP y DIPP: 0,05 $\mu g \cdot mL^{-1}$)		Nivel de concentración 0,3 $\mu g \cdot mL^{-1}$ (excepto DPP y DIPP: 0,15 $\mu g \cdot mL^{-1}$)	
			Media	Máx.	Mín.	Desviación estándar	RSD (%)	Desviación estándar	RSD (%)
DMP	0,02	0,07	93,8	99,3	90,5	$2,9 \cdot 10^{-3}$	2,93	$4,9 \cdot 10^{-3}$	1,65
PIPP	0,07	0,23	92,9	111	74,9	$2,6 \cdot 10^{-3}$	2,59	$5,4 \cdot 10^{-3}$	1,80
DPP	0,09	0,31	93,6	111	74,8	$1,9 \cdot 10^{-3}$	3,90	$2,4 \cdot 10^{-3}$	1,58
DBP	0,01	0,03	102	121	90,3	$4,2 \cdot 10^{-3}$	4,21	$5,4 \cdot 10^{-3}$	1,80
DMEP	0,09	0,29	86,5	112	77,9	$4,4 \cdot 10^{-3}$	4,37	$15 \cdot 10^{-3}$	5,04
DIPP	0,05	0,18	93,3	112	75,6	$1,7 \cdot 10^{-3}$	3,36	$2,6 \cdot 10^{-3}$	1,73
BBP	0,12	0,40	92,4	110	83,5	$2,8 \cdot 10^{-3}$	2,78	$6,1 \cdot 10^{-3}$	2,03
DEHP	0,50	1,66	113	139	91,4	$3,4 \cdot 10^{-3}$	3,44	$5,2 \cdot 10^{-3}$	1,75
DNOP	0,43	1,45	89,9	117	67,5	$5,6 \cdot 10^{-3}$	5,62	$5,5 \cdot 10^{-3}$	1,84

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.2.2.5 Análisis de datos

El análisis de datos se llevó a cabo siguiendo la misma metodología y las mismas herramientas informáticas que las previamente descritas en los apartados 3.1.5. y 3.2.1.5. Para este estudio, se construyó una matriz de datos de dimensiones $X_{1110\times9}$, en la que se registraron las concentraciones de nueve ftalatos determinados en un total de 1110 muestras analizadas entre los años 2016 y 2020.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4 RESULTADOS: TRABAJOS PUBLICADOS

Los resultados obtenidos en el marco de esta investigación doctoral se recogen en tres publicaciones científicas que cumplen los requisitos establecidos para la modalidad de tesis por compendio de publicaciones. Fueron aceptadas en revistas de reconocido prestigio nacional e internacional, sometidas a revisión por pares e indexadas en bases de datos de referencia como *Journal Citation Reports* y *Scopus*, lo que garantiza su calidad e impacto en la comunidad científica. Todas estas publicaciones se incluyen de forma íntegra en el presente capítulo, junto con el material complementario en su caso. Los resultados se presentan de manera diferenciada en función de la matriz analizada: por una parte, los productos textiles, y, por otra, los productos cosméticos. La discusión crítica e integrada de los hallazgos se desarrolla en el capítulo seis, dedicado a la Discusión General.

4.1 PRODUCTOS TEXTILES

El trabajo de investigación científica, tanto teórico como práctico, dedicado a productos textiles, dio lugar a dos publicaciones que se listan y se presentan al completo a continuación:

Publicación I: Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**. Phthalate esters in clothing: A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology,* 108, 104457. https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104457.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Publicación II: Aldegunde-Louzao, N., Pérez López, P., Lolo Aira, M., Herrero Latorre, C., **2023**. Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory. *Textile Research Journal,* 93(7–8): 1670–1685. https://doi.org/10.1177/00405175221135619.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PUBLICACIÓN I

PHATALATE ESTERS IN CLOTHING: A REVIEW

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**.
Environmental Toxicology and Pharmacology, 108, 104457.

https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104457.

Factor de impacto: 4,2 (2024 Journal Impact Factor)

Categoría: Pharmacology & Pharmacy

Posición: 75/352

Cuartil: Q1

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Environmental Toxicology and Pharmacology 108 (2024) 104457

Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/etap

Phthalate esters in clothing: A review

Natalia Aldegunde-Louzao [a], Manuel Lolo-Aira [b], Carlos Herrero-Latorre [a,*]

[a] Research Institute on Chemical and Biological Analysis, Analytical Chemistry Nutrition and Bromatology Department, Faculty of Sciences, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, Lugo 27002, Spain
[b] Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Avda. Benigno Rivera, 56, Lugo 27003, Spain

ARTICLE INFO

Edited by Ayse Basak Engin

Keywords:
Phthalates in clothing
Review
Legislation
Analytical methods
Exposure
Health risks

ABSTRACT

Phthalate esters (PAEs) are widely used as plasticizers to enhance the flexibility and durability of different consumer products, including clothing. However, concerns have been raised about the potential adverse health effects associated with the presence of phthalates in textiles, such as endocrine disruption, reproductive toxicity and potential carcinogenicity. Based on examination of more than 120 published articles, this paper presents a comprehensive review of studies concerning the phthalate content in clothing and other textile products, with special emphasis on those conducted in the last decade (2014–2023). The types and role of PAEs as plasticizers, the relevant legislation in different countries (emphasizing the importance of monitoring PAE levels in clothing to protect consumer health) and the analytical methods used for PAE determination are critically evaluated. The review also discusses the models used to evaluate exposure to PAEs and the associated health risks. Finally, the study limitations and challenges related to determining the phthalate contents of textile products are considered.

1. Introduction

Phthalates or phthalate esters are the ortho-di-esters of phthalic acid (PAE) with the general structure illustrated in Fig. 1A. Phthalates are used as plasticizers in the industrial fabrication of soft and flexible synthetic plastic polymers, especially polyvinyl chloride (PVC) (Tang et al., 2020). These compounds are also used in the preparation of adhesives, as well as in the manufacture of medical devices, personal care items, textile fabrics and other related textile plasticized products (Martínez et al., 2018). Consequently, PAEs appear in many plastic-based consumer and industrial products and, as they are not chemically bound to plastic polymers, they are widely released and disseminated in the environment (Gong et al., 2016).

Human exposure to phthalates can take place through different routes, including ingestion, inhalation and dermal absorption. The main sources of PAE uptake are food, personal care products, air, home furnishings, nutritional supplements, pharmaceuticals, medical devices and phthalate-containing surfaces or clothes in contact with skin (Chang et al., 2021). These types of phthalate exposure have been related to adverse effects on human health. Specifically, PAEs are considered endocrine disruptors (Wang and Qian, 2021), and some of them are classified as possible carcinogens by the US Environmental Protection Agency (US-EPA, 2007). Other studies have observed a relationship between exposure to PAEs and reproductive toxicity, with premature delivery in pregnant women and ovarian failure amongst the effects reported (Radke et al., 2018; Zhao et al., 2022). Negative effects on insulin and an increased risk of diabetes have also been reported (Dirinck et al., 2015; Radke et al., 2019). In the light of these effects, many countries have established severe restrictions through legislation aimed at controlling the use of phthalates. Different research studies have investigated the levels of these contaminants in different foods (Giuliani et al., 2020; Liu et al., 2020a, 2020b) and environmental matrices (Net et al., 2015a), considering the main routes of entry such as inhalation and ingestion (dietary and non-dietary). However, few studies have evaluated exposure to different levels of phthalates in clothing and the contribution of the dermal route, which has recently also been considered significant (Rovira and Domingo, 2019; Bu et al., 2021; Yao et al., 2022).

This paper presents a review of articles published in the last decade (2014–2023) concerning phthalate contents in textile materials. The objective of the review, which included more than 120 articles, was to provide an overview of the literature concerning the phthalate contents of textile and related products. Thus, findings regarding types of phthalates, exposure routes, analytical methods of determination, PAE concentrations determined in clothing and textile products were critically evaluated in relation to human exposure and potential impact on

* Corresponding author.
E-mail addresses: natalia.aldegunde@rai.usc.es (N. Aldegunde-Louzao), manuel.lolo@ams-lab.com (M. Lolo-Aira), carlos.herrero@usc.es (C. Herrero-Latorre).

https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104457
Received 4 October 2023; Accepted 21 April 2024
Available online 25 April 2024
1382-6689/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

human health.

1.1. Synthesis, classification and use of phthalates in the textile industry

1.1.1. Synthesis of phthalates

Phthalates can be obtained through the acid-catalyzed esterification of phthalic anhydride, with two molar equivalents of an alcohol or an alcohol blend. PVC first became commercially available in 1931, and the subsequent synthesis of DEHP in 1933 led to the rapid growth of the flexible PVC industry (Graham, 1973). Since then, PAEs have been widely used in PVC, and they are now present in a huge variety of consumer products. The total world production of PAEs has recently been estimated to be 6–8 million tons a year (Seyoum and Pradhan, 2019), with 80 % of this being used as plasticizers (Yang et al., 2015). The global market continues to rise, and DEHP is the PAE consumed in greatest quantity (3.07 million tons according to data from 2017) (Wang and Qian, 2021).

The PAEs used in the textile industry are obtained by synthesis. However, since 1967, more than 50 phthalate ester derivatives have been reported to be produced naturally by living systems, including algae, bacteria, fungi, actinomycetes and higher plants and animals (Roy, 2020). The naturally occurring PAEs share a structural similarity with their synthetic counterparts, although distinctions have been observed concerning ^{14}C abundance and bonding structure (Chen, 2004). Moreover, several studies exploring the natural synthesis of PAEs and the optimal conditions for their production from living organisms (Roy et al., 2006; Roy and Sen, 2013; Tian et al., 2016; Ortíz and Sansinenea, 2018) confirm the organic origin and unveil potential and promising avenues for production of environmentally friendly PAEs.

1.1.2. Classification of phthalates

PAEs are classified according to their molecular weight, into two different groups. The low-molecular-mass PAEs (LMM-PAEs) include phthalate esters in which the side chains are composed of 1–4 carbons, e.g. dimethyl phthalate (DMP), diethyl phthalate (DEP) and dibutyl phthalate (DBP) (See Fig. 1B). High-molecular mass PAEs (HMM-PAEs) are esters with side chains containing 5 or more atoms of carbon and include butyl benzyl phthalate (BBP), di(2-*n*-ethylhexyl) phthalate (DEHP), diisononyl phthalate (DINP), diisodecyl phthalate (DIDP) and di(n-octyl) phthalate (DNOP), among others (Fig. 1C). A non-exhaustive list of most common phthalates and their characteristics is presented in Table 1.

Although any alcohol can be used to produce a PAE, only the esters of the C1 to C13 alcohols are useful as plasticizers; the performance of each PAE is thus greatly influenced by the number of carbon atoms in the radicals. HMM phthalates obtained from alcohols with 7–13 carbon atoms are the best plasticizers, suitable for flexibilization of most PVCs. These compounds are known as primary plasticizers because they improve the elongation and softness of PVC-based plastics (Sastri, 2014). Phthalates with more than 13 carbon atoms in the radicals have poor compatibility for PVC applications; diisotridecyl phthalate (DITP) is the highest molecular weight (13 carbon atoms) phthalate used as a plasticizer. By contrast, plasticizers produced from alcohols with 4–6 carbon atoms are too volatile to be used by themselves. However, they can be combined with other compounds as secondary plasticizers because they are capable of enhancing flexibility at low temperatures. Among high molecular weight PAEs, DEHP is the most widely used as a plasticizer in PVC. DEHP is therefore present in all consumer products that are made from or include soft PVC parts in their composition. Other HMM-PAEs that are also used in the plastics industry for this task are DINP and DIDP (Larsen and Butte, 2017). Moreover, the addition of these HMM-PAEs greatly improves the durability of PVC. Thus, these compounds are used in the manufacture of industrial PVC-based products such as wires, cables, flooring, tarpaulin, wall coverings, synthetic leather and PVC patches (for clothing), roofing membranes and automotive materials (Chang et al., 2021).

Finally, LMM phthalates from alcohols with fewer than 4 carbon atoms are not used as plasticizers because undesirable vaporization occurs at the PVC processing temperatures (180–210 °C) (Krauskopf, 2009). Low molecular mass PAEs (such as DMP, DEP and DBP) are present in some solvents or carriers in perfumes, varnishes and coatings (Gong et al., 2014). They are also included in adhesives and epoxy resins, waxes, inks, pharmaceutical products, insecticide formulations and several types of cosmetics. Moreover, DMP and DEP yield slower evaporation of perfumes, increasing the duration of fragrances. Small amounts of DBP also enhance the anti-chipping properties of nail polish (Net et al., 2015a).

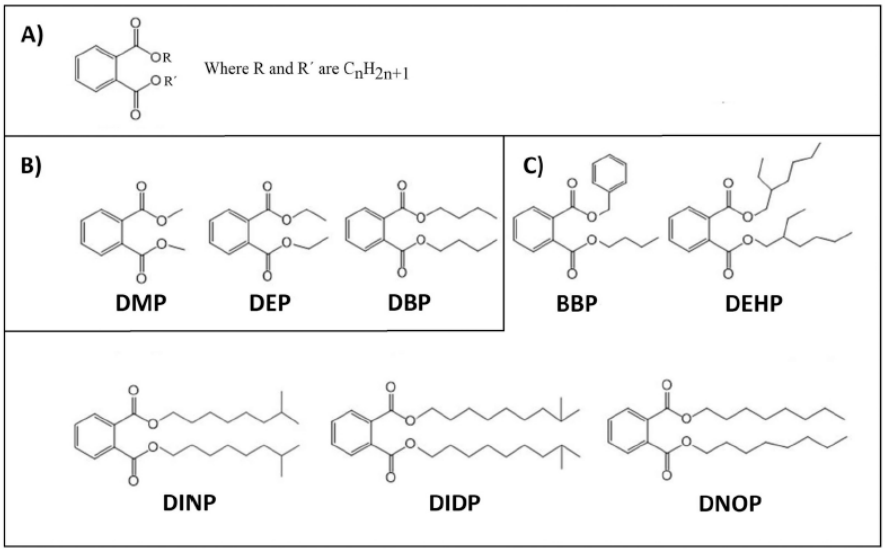


Fig. 1. A) General structure of ortho-phthalate esters; B) Examples of low-molecular-mass ortho-phthalate esters; C) Examples of high-molecular-mass ortho-phthalate esters.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 1
Characteristics of the most common phthalates.

Name	Abbreviation	Alcohol C number	Mol. Mass (g mol^{-1})	CAS No.
Butyl benzyl phthalate	BBP	4–7	312.36	85–68–7
Butyl cyclohexyl phthalate	BCP	4–6	304.38	84–64–0
Butyl decyl phthalate	BDP	4–10	362.5	89–19–0
Bis-4-methyl-2-penthyl phthalate	BMPP	6	334.36	146–50–9
Diallyl phthalate	DAP	3	246.26	131–17–9
Dibutoxy ethyl phthalate	DBEP	6	366.45	117–83–9
Di-n-butyl phthalate	DBP	4	278.34	84–74–2
Dicyclohexyl phthalate	DCP	6	330.42	84–61–7
Di-2-ethylhexyl phthalate	DEEP	4	310.34	605–54–9
Di(2-ethylhexyl) phthalate	DEHP	8	390.56	117–81–7
Bis(2-ethylhexyl) terephthalate	DEHT	8	390.60	6422–86–2
Diethyl phthalate	DEP	2	222.24	84–66–2
Diisobutyl phthalate	DIBP	4	278.34	84–69–5
Diisodecyl phthalate	DIDP	10	446.66	26761–40–0
Diisoheptyl phthalate	DIHPP	7	362.5	41451–28–9
Diisohexyl phthalate	DIHXP	6	334.45	146–50–9,
Diisononyl phthalate	DINP	9	418.61	28553–12–0
Diisooctyl phthalate	DIOP	8	390.56	27554–26–3
Diisotridecyl phthalate	DITP	13	530.82	68515–47–9
Diisoundecyl phthalate	DIUP	11	474.72	85507–79–5
Di-2-methoxyethyl phthalate	DMEP	3	282.29	117–82–8
Dimethyl phthalate	DMP	1	194.18	131–11–3
Di-n-hexyl phthalate	DNHP	6	334.45	84–75–3
Di(n-octyl) phthalate	DNOP	8	390.56	117–84–0
Di-n-nonyl phthalate	DNOP	9	418.6	84–76–4
Di-n-pentyl phthalate	DNPP	5	306.4	131–18–0
Di(2-propylheptyl) phthalate	DPHP	10	446.66	53306–54–0
Di-n-propyl phthalate	DPP	3	250.29	131–16–8
Ditridecyl phthalate	DTDP	13	530.82	119–06–2
Diundecyl phthalate	DUP	11	474.72	3648–20–2
n-Octyl n-decyl phthalate	ODP	8–10	418.61	119–07–3

1.1.3. Use of phthalates in the textile industry

Since the 1930 s, PAEs have been widely used as additives in plastics manufacturing, mainly as plasticizers in polyvinyl chloride (PVC), but also in polyethylene terephthalate (PET), rubber and styrene production. PAEs act by increasing the flexibility, transparency and durability of these polymers.

Phthalates have different applications in the textile industry, most of which are related to screen printing and coating of fabrics (Mohapatra and Gaonkar, 2021). The PVC used in these tasks must be softened before use, and phthalates are used for this purpose. Plasticizers are widely used in screen printing and coating fabrics, often making up around 30–60% of the total composition of the plastic part (Giuliani et al., 2020). In the specific case of the textile industry, three main sources of phthalates have been identified: (i) Processing chemicals containing phthalates. Dyes and textile inks, as well as printing plastisols, are common examples of materials containing phthalates employed in textile production; (ii) Raw materials and pre-production products treated with phthalates during their manufacture, such as plasticized fabrics, textile waterproof coatings and raincoats, synthetic leather, and rubber, among others; and (iii) The potential contamination of textile products by chemical impurities or additives contained in processing chemicals or water. In addition, the storage and/or packaging of textile products in contact with other materials that release phthalates (plastic packaging films, plastic containers and plastic labels) are other possible relevant sources (Rewe Group, 2018).

1.2. Phthalates as plasticizers

High molecular-mass phthalate esters are functional additives used as plasticizers in PVC production (Hahladakis et al., 2018). Approximately 90% of all plasticizers produced globally are used to provide flexibility to this synthetic polymer (Jamarani et al., 2018). This can be explained by the fact that PVC is highly compatible with numerous plasticizer structures at a relatively wide range of concentrations and different temperatures. Amongst plastic polymers, PVC is a particularly good candidate for plasticization because of the polarity, helical structure and balance of amorphous and crystalline regions in its molecular geometry.

Plastic polymers are interfused with plasticizers to increase their flexibility, transparency, workability and durability. This is achieved by lowering the glass transition temperature (T_g) to below the temperature at which the resulting flexible PVC will be used (Graham, 1973). The T_g can be lowered internally or externally. Internal plasticizers lower the glass transition temperature by "grafting" or covalently bonding softer monomers units to the polymer chain. By contrast, external plasticizers (such as DEHP) are simply mixed with the polymer at high temperature and do not establish covalent bonds (Jamarani et al., 2018). External plasticizers are the mostly commonly used because they are added after polymerization, which enables better adjustment of the final properties of the PVC obtained. In addition, as there is no reaction between the plasticizer and the polymer, the external process is more cost-effective. Chemically, the plasticizing capacity of PAEs has been explained by Herbert et al. (2017) (using the gel theory according to Doolittle, 1954) on the basis of attenuation of the Van der Waals forces between plastic polymers produced by the inclusion of PAEs between the polymer chains (See Fig. 2). The PVC produced under these conditions is a resistant but flexible elastomer, rather than a rigid solid.

Because of the absence of covalent bonding between the plasticizers and PVC, PAEs can migrate from the plastic and other consumer products in which they are used. Phthalates can be released from soft PVC plastic by surface contact, especially when mechanical pressure is applied (e.g. chewing on a PVC teether), as they are not strongly bound (Duty et al., 2003). Moreover, as PAEs are abundant in everyday products (cosmetics, building materials, car parts, liners, medical and pharmaceutical devices, food packaging, clothing and others such as children's toys, in which they are permitted to make up 1040% of the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

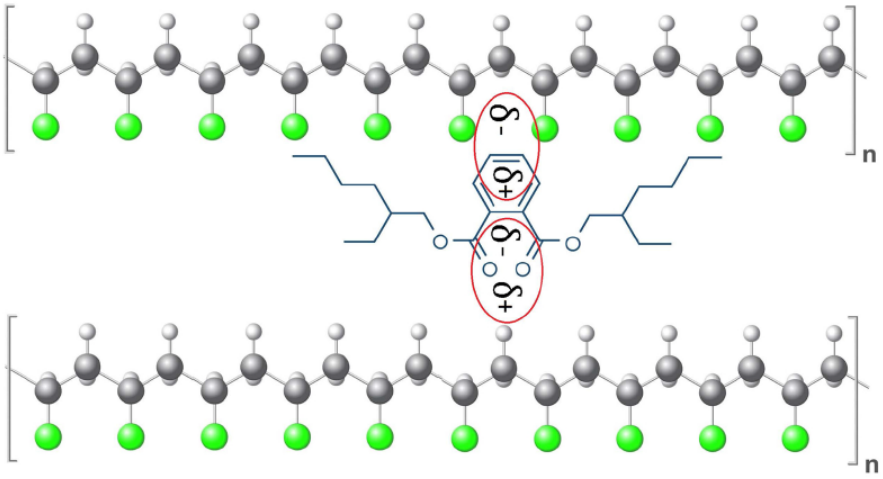


Fig. 2. Plasticization of PVC by DEHP. Adapted from Herbert et al. (2017).

total weight of the plastic), they are now widespread in all environmental compartments, in living organisms, especially humans (Xie et al., 2016). In short, PAEs are ubiquitous (Net et al., 2015b).

1.3. Exposure routes for PAEs in humans

Due to the ubiquity of these compounds, exposure of humans to PAEs takes place through multiple routes such as parenteral administration, inhalation, oral ingestion and dermal absorption. In addition, the main route can vary for each different PAE or PAE type (Wang et al., 2020; Chang et al., 2021).

Most plastic medical devices used for intravenous infusions, including blood bags and infusion tubes, as well as parenteral nutrition feed bags and nasogastric tubes, are manufactured using PVC containing PAEs. Thus, exposure through the parenteral route can take place in patients during blood infusions or administration of parenteral nutrition (Panneel et al., 2021; Saab et al., 2022).

As explained above, PAEs are semi-volatile compounds that are not covalently bound to polymeric plastic matrices. Therefore, inhalation exposure to PAEs occurs when phthalates are volatilized from PVC or other plastic polymers, nail polish, personal care products, etc. Due to the low vapour pressure of PAEs, high temperatures in ambient air favour the release of these compounds from PVC and plastic products to the atmosphere and the environment, and their subsequent adsorption onto indoor airborne particulate matter and surfaces. In a recent study, Wang et al. (2020) reported that dust inhalation is an important route of indoor exposure to PAEs in pre-school children in Beijing. Bu et al. (2016) studied the indoor phthalate concentration in residential apartments in Chongqing (China) and the implications for exposure in preschool children. Risk assessment revealed that exposure to DBP and DEHP surpassed child-specific levels for more than 90% of preschool children in this area.

In general, the oral route is considered the most important for most PAEs used in the industry as plasticizers, such as HMM-PAEs and particularly DEHP (Guo et al., 2012; Martínez et al., 2018; Bølling et al., 2020). Dietary exposure is an obvious consequence of the consumption of food and drinks contaminated with PAEs that have migrated from plastics or other plasticized materials used in the packaging (Alp and Yerlikaya, 2020; Perestrelo et al., 2021; Edwards et al., 2022). However, high concentrations of PAEs have been found in vegetables, crops and fruits produced in contaminated soils (Lü et al., 2018) and in greenhouses with plastic covers containing PAEs (Zhang et al., 2019).

In the past few years, researchers have suggested the importance of non-dietary routes of exposure/absorption and the need for more research on this topic, as dermal absorption may make a considerable contribution to phthalate exposure (Bu et al., 2018). Specifically, dermal exposure has received little attention, even though absorption is expected to take place through the skin, due to the highly lipophilic nature of PAEs. Recent *in vitro* studies (Zeng et al., 2019) have shown that the high dermal accessibility to different phthalates (especially DBP) indicate that the dermal route is important. In 2011, Kissel (2011) explained why dermal absorption was underestimated in the different studies because the exposure was assessed exclusively in terms of fractional absorption.

Other authors have also stated that the dermal route has been underestimated (Weschler and Nazaroff, 2012; Gong et al., 2016; Zhao et al., 2022), and several recent studies have considered the dermal route to be important in living environments (Bu et al., 2018, 2021; Yao et al., 2022). In addition, dermal exposure may reflect exposure from multiple sources, such as direct absorption from the gas phase, particle deposition and contact with contaminated surfaces such as clothing (Bu et al., 2018; Licina et al., 2019). Thus, dermal absorption of PAE through skin contact with clothing containing phthalates is an important route of exposure, with a particularly important impact on children (Rovira and Domingo, 2019). Therefore, this route should be studied in detail, with particular attention given to textile products in which phthalates have been used as plasticizers (e.g. clothing, fabrics and plastic parts, including buttons, coatings, stamped designs and plastisol prints).

1.4. Effects of PAEs on human health

Phthalates are bound to plastic polymers through van der Waals forces and hydrogen bonds. The weak bonding leads to the release of phthalates in most environmental media. Thus, humans are exposed to these compounds during the production and use of different products made or containing PVC, PET and other polymers, such as polyurethane, polystyrene and polybutadiene (Fromme et al., 2007). Potentially toxic, poorly biodegradable and lipophilic, PAEs have the capacity to accumulate in adipose tissue (Salazar Beltrán, 2019).

Humans exposure to PAEs mainly takes place through three pathways: inhalation, ingestion and dermal absorption (Zhao et al., 2022). Different studies have linked these types of exposure to potential adverse effects on human and animal health (Brassea-Pérez et al., 2011; Yue et al., 2022). Specifically, exposure to several PAEs has been associated with disruption of the endocrine system (Wang and Qian, 2021) and reproductive toxicity (Domínguez, 2019; Xie et al., 2019; Virant-Klun,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2022). PAEs can interfere with hormonal homeostasis because they are able to bind to molecular targets in the human body, producing different types of dysfunctions in children and adults (Katsikantami et al., 2016; Radke et al., 2019; Dong et al., 2022). In a recent review, Chang et al. (2021) observed a consistent association, demonstrated by epidemiological studies, between PAE exposure (particularly for DEHP and its metabolites) and a decrease in sperm quality in males. In fact, other studies also proved that BBP and DINP affect testosterone and semen quality parameters (Radke et al., 2018). However, these authors found there was insufficient evidence and a lack of consistency regarding the association between PAE exposure and cardiovascular diseases and other reproductive system-related diseases.

Other studies have shown that, even at low concentrations, PAEs can have teratogenic (Czubacka et al., 2021; Sedha et al., 2021), mutagenic (Szendi et al., 2018; Xue et al., 2021) and carcinogenic effects (Zuccarello et al., 2018; Mughees et al., 2022). High levels of DEHP urinary metabolites have been associated with a higher risk of thyroid cancer and benign thyroid nodules (Liu et al., 2020a, 2020b). Phthalates are already recognized as a risk for breast cancer (Srivastava et al., 2022). Recent studies have confirmed the positive correlation between phthalate exposure and increased breast cancer risk. More specifically, DBP and DEHP have been associated with increased risk of invasive breast cancer in Indian women, as well as with potential mutations in specific genes involved in the biosynthesis of steroid hormones, inflammation and chemical metabolism (Ahern et al., 2019; Crobeddu et al., 2019). Das et al. (2022) revealed a significant correlation between DBP and DEHP exposure and an elevated risk of invasive breast cancer in Indian women. These phthalates were linked to potential mutations in specific genes related to the biosynthesis of steroid hormones, inflammation and chemical metabolism. However, the researchers pointed out that the specific mechanisms through which phthalates induce mammary carcinogenesis are complex, remain unknown and should be the subject of further research.

Recently, Trasende et al. (2022) examined the association between urinary phthalate levels with all-cause and cause-specific (cardiovascular disease and cancer) mortality. The study involved a nationally representative cohort of 5030 adults (≥20 years) in the USA (2001–2010). The findings showed evidence of increased cardiovascular mortality related to HMW-PAE metabolites, especially DEHP metabolites. Given the adverse metabolic effects also associated with DINP and DIDP, further research is essential to assess the impact of these emerging PAEs, which have replaced DEHP in the last decade. This is particularly important due to the latency period of cardiovascular disease. In all cases, researchers highlight the need to control phthalate levels in the environment as well as in consumer products, and they recommend the introduction of more restrictive measures for the use of PAEs.

2. Phthalates in textile materials

Phthalates are extensively used in a variety of products and have potentially widespread and undesired effects on animal, human and environmental health. As a result, authorities and regulatory bodies have promulgated and approved appropriate legislative actions with the goal of reducing exposure to phthalates (particularly in groups who are especially sensitive to their effects, such as children). In addition, valuable and abundant research has been carried out in relation to the analytical methods used to measure phthalates and to determine the levels of these compounds in different biological, environmental and industrial matrices. However, very few articles have been published in recent years regarding the PAE contents in clothing and other textile products. The most notable aspects of the legislation on PAEs, as well as the analytical methodologies used to determine these compounds will be presented in this chapter. Moreover, a literature survey of recent studies in which phthalates have been determined in distinct textile products will be critically addressed in relation to the effects on human health.

2.1. Legislation on PAEs

Phthalates are considered toxic, on the basis of evidence summarized in the previous section, and strong limitations concerning their use have been included in European Union (EU) legislation. The PAEs considered most problematical are regulated by Regulation (EU) no. 1907/2006 (European Parliament and the Council, 2006) and its amendments, Regulation (EU) no. 552/2009 (European Union Commission, 2009) and Regulation (EU) no. 2015/326 (European Union Commission, 2015). Restrictions on the concentrations of six phthalates (BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP and DNOP) in plasticized and PVC materials, especially those aimed at children, have been established in the EU. The use of BBP, DBP and DEHP in PVC and other plasticized materials, as well as in all toys and childcare articles, is thus restricted. The use of DIDP, DINP and DNOP in clothes, toys and childcare articles which children can place in their mouths is also limited. In all cases, PAEs should not be present at concentrations higher than 1000 μg g^{-1} (equal to 0.1% by weight). More recently (in 2018), new legislation outlined in Regulation (EU) no 2018/1513 (European Union Commission, 2018) included other phthalates and extended the restriction to all articles and goods of consumption (including fashion items) that contain plastic parts. The maximum level of 1000 μg g^{-1} is maintained (individually or in combination with other previously regulated phthalates).

Comparable restrictions have been included in US legislation by the United States Consumer Product Safety Commission (US-CPSC). In 2008, section 108(a) of the Consumer Product Safety Improvement Act (CPSIA) permanently prohibited any children's toy or childcare article that contains more than 0.1% of DEHP, DBP or BBP. In addition, section 108(b)(1) prohibited on an interim basis any children's toy that can be placed in a child's mouth or childcare article containing more than 0.1% of DINP, DIDP or DNOP (US-CPSC, 2008). In 2017, the United States Consumer Product Safety Commission definitively banned DINP at concentrations higher than 0.1% (1000 mg kg^{-1}). Another four phthalates (DIBP, DPENP, DHEXP and DCHP) were also restricted for use in plastic component parts of toys and childcare articles (US-CPSC, 2017). Similar legislation with the same restrictions on PAEs is in force in Japan, Canada, Taiwan, Turkey, China and other countries.

The different regulations concerning PAEs in different parts of the world are summarised in Table 2. There seems to be general consensus regarding the limits of concentrations: all legislation situates the maximum content of six phthalates (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP and DNOP, alone or together) at 0.1% by weight. In addition, other phthalates, such as DIHP, DMEP, DIPP, DPP, DNHP, DCP, DIBP and DNPP, are also restricted for use in certain types of consumer products.

The strict control of regulated phthalates by authorities and regulatory bodies is a critical task for the following reasons: (i) Although phthalates are strictly regulated in most countries, they continue to be present in products that are still in use and will continue to be used for a long time; (ii) In some other countries, PAEs remain poorly or unregulated, and they continue to be used in the fabrication of cosmetics, PVC-based toys, school supplies and in textile products (Wang et al., 2019); and (iii) Due to these legal restrictions, the prohibited phthalates have been replaced by other non-regulated phthalates, by the simple strategy of modifying the R and R` radicals (Dodson et al., 2012; Wang et al., 2018). As a consequence of this replacement, a decrease in the production of some PAEs (such as DBP and DEHP) has been observed (Wang et al., 2018). However, exposure to these new PAEs must be evaluated because the substitute phthalates may have similar toxic properties as the banned ones (Aldegunde-Louzao et al., 2023). Controlling these compounds in a wide variety of articles and consumer goods is an important task that must be carried out using accurate, precise analytical methodologies. The analytical methods available for the determination of PAEs in consumer products are described in the next section.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 2
Summary of the regulations concerning PAEs in different countries worldwide.

Country	Limit	Notes	Legal reference
European Union	1000 mg kg^{-1}	1000 ppm of DEHP, DBP and BBP in the plasticized material of toys and childcare articles; and 1000 ppm of DINP, DIDP and DNOP in the plasticized material of toys and childcare articles that children can put in their mouths.	European Regulation 1907/2006/CE, in force since 2007; and its amendments 552/2009/CE, in force since 2009, and 2015/326/UE, in force since 2015.
	1000 mg kg^{-1}	Footwear will not be marketed when any of the following phthalates (DIHP, DMPE, DIPP, DPP, DNHP, individually or in combination with other phthalates) are present at concentrations, measured in homogeneous material, equal to or greater than 1000 mg kg^{-1}.	European Regulation 1513/2018. (Modification Annex XVII of REACH Regulation)
	1000 mg kg^{-1}	Substances or mixtures will not be used when the concentration of any of the following phthalates (DEHP, DBP, BBP, DIBP, individually or in combination with other phthalates) is equal to or greater than 0.1% by weight (1000 mg kg^{-1}) of the plasticized material, in toys and childcare articles.	European Regulation (EU) 2005/2018. (Modification Annex XVII of REACH Regulation)
Switzerland	1000 mg kg^{-1}	1000 ppm of DEHP, DBP and BBP in childcare articles and 1000 ppm of DINP, DIDP and DNOP in childcare articles that young children can put in their mouths.	SR 817.023.41. Ordinance on Articles for the Human Contact, effective 2005 and its amendments RO 2006 5121, in force since 2007; RO 2010 4763, in force since 2010; and RO 2019 3405, in force since 2019.
Canada	1000 mg kg^{-1}	The vinyl in a toy or childcare article must not contain more than 1000 mg kg^{-1} of DEHP, DBP or BBP when tested in accordance with a method that conforms to good laboratory practices. The vinyl in any part of a toy or childcare article that children under four years of age can put in their mouths, must not contain more than 1000 mg kg^{-1} of DINP, DIDP or DNOP when tested in accordance with a method conforming to good laboratory practices.	Canada Consumer Product Safety Act (S.C. 2010, c.21), in force from 2011 to March 2023 and Phthalates Regulations (SOR/2016–188), in force from 2016 to March 2023.
Turkey	1000 mg kg^{-1}	(a) DEHP, DBP and BBP are limited in plasticized materials used to produce footwear. The sum of these three phthalates must not exceed the limit value of 0.1% (1000 mg kg^{-1}). (b) DINP, DIDP and DNOP are also limited in childcare articles that children can put in their mouths. The sum of these three phthalates must not exceed of 0.1% (1000 mg kg^{-1}).	Regulation on Restrictions for the Manufacture, Marketing and Use of Certain Dangerous Substances & Preparations (Official Gazette No 27092 of 26 December 2008), in force since 2008; and its amendments: Official Gazette No 27687 of 29 August 2010, in force since 2010; Official Gazette No 27880 of 20 March 2011, in force since 2011; and Official Gazette No 29182 of 21 November 2014, in force since 2014. Market Surveillance and Control of Hazardous Chemicals Content in Some Consumer Products (Official Gazette No 29236 of 14 January 2015), in force since 2015. Communiqué on Import Controls for Certain Consumer Products, Product Safety and Inspection: 2015/18 (Official Gazette No 29222 of 31 December 2014), in force 2015. The Turkey Ministry of Trade has published an order in the Official Gazette No. 31297 on 7th November 2020 regarding the import inspections of products in the Customs to be into force on 01/01/21.
USA	1000 mg kg^{-1}	The production, sale, distribution in commerce and import of articles, or parts thereof, designed or intended for children under 12 years of age that contain concentrations greater than 0.1% (1000 mg kg^{-1}) of DEHP, DBP, BBP, DINP, DIBP, DPENP, DCHP and DNHP is prohibited. This limit applies to each individual phthalate.	Section 108 of the Consumer Product Safety Improvement Act (CPSIA) of 2008 (Public Law 110–314; 15 U.S.C.2057c) and modified by Section 5 of the CPSIA of 2011 (Public law 112–28) and the Final Rule of 2018 (16 CFR part 1307).
China	1000 mg kg^{-1}	1000 ppm of DEHP, DBP and BBP, and 1000 ppm of DINP, DIDP and DNOP in coated or printed textile products intended for children under 3 years of age.	GB 31701–2015 Covering Infant and Children's Textile Products. China has issued a new product standard FZ/T 08002–2022 (Textile products for newborn). In addition, a new national product standard, GB/T 41002–2022 (General specifications for children's cases and bags). Both standards are in force from October 1, 2022.
	1000. mg kg^{-1}	(a) DEHP, DBP, and BBP are limited in footwear for children under 14 years of age. (b) DINP, DIDP and DNOP, are limited in baby shoes. The sum of phthalates from both (a) and (b) must not exceed the limit value of 1000 mg kg^{-1}.	GB 30585–2014 Safety technical specifications for children's footwear.
Egypt	1000 mg kg^{-1}	1000 mg kg^{-1} of BBP, DBP, DEHP, DNOP, DIDP and DINP in textile garments. 1000 mg kg^{-1} for the sum of phthalates in synthetic leather products and in textile and synthetic leather parts of leather footwear intended for children under 3 years of age. 1000 mg kg^{-1} for the sum of phthalates (DEHP, DBP and BBP) in the plasticized material of toys and childcare products intended for children and 1000 mg kg^{-1} for the sum of phthalates (DIDP, DINP and DNOP) in the plasticized material of toys and childcare products that children can put in their mouths.	ES 7266/2011. Safety and Health Criteria and Labeling for Textile Products. Part 4: Clothes, in force since 2011. ES 7322/2011. Standards of Safety & Hygiene in Leather, Leather Products & Parts, in force since 2011 ES 7562/2013. Restriction on the Use of Phthalates and their Derivatives in Toys and Childcare Articles, in force since 2013.

(continued on next page)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 2 (*continued*)

Country	Limit	Notes	Legal reference
India	1000 mg kg^{-1}	1000 mg kg^{-1} of BBP, DBP, DEHP, DNOP, DIDP and DINP in products or materials designed or clearly intended, whether or not exclusively, for use in play by children under 14 years of age.	IS 9873 (Part 9): 2017. Certain phthalates esters in toys and children's products.
Taiwan	1000 mg kg^{-1}	General requirements for the safety of children's products. Limits: 1000 mg kg^{-1} for the sum of phthalates (DEP, DMP, DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP and DNOP) in the plastic parts of products intended for children under 14 years of age, such as clothing, footwear, towels, bedding and backpacks, among others. Plastic Shoes. Limits: 1000 mg kg^{-1} for the sum of phthalates (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP and DNOP) in plastic shoes with rubber or plastic soles. Leather Casual Shoes. Limits: 1000 mg kg^{-1} for the sum of phthalates (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP and DNOP) in the plasticized material of leather shoes with rubber or plastic soles. Leather Shoes. Limits: 1000 mg kg^{-1} for the sum of phthalates (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP and DNOP) in the plasticized material of leather shoes with leather soles.	CNS 15503. General Requirements for Safety of Children's Products, in force since 2011. CNS 3478. Plastic shoes, in force since 2009. Two voluntary footwear standards, CNS 8634 (Leather Casual Shoes) and CNS 10632 (Leather Shoes), indicate the basic chemical and quality requirements of leather shoes in the Taiwan market. CNS 8634. Leather Casual Shoes, in force since 2011 CNS 10632. Leather Shoes, in force since 2011.
Japan	1000 mg kg^{-1}	(1) DBP, DEHP or BBP shall not be contained at concentrations of greater than 0.1% by mass (1000 mg kg^{-1}) of the plasticized material in toys. (2) DIDP, DINP or DNOP shall not be contained at concentrations of greater than 0.1% by mass (1000 mg kg^{-1}) of the plasticized material in toys as specified in Article 78, Paragraph 1 of the regulation of the Food Sanitation Law (this requirement applies only to their parts that are intended to be placed in the mouth). (3) DINP shall not be used as toy materials in which the major component is PVC-based resin (except the parts that are intended to come in contact with infant's mouth, as defined in 2) as specified in Article 78, paragraph 1 of the enforcement regulations of the Food Sanitation Law.	Notification N° 336 of Food Sanitation Law.
United Arab Emirates, Bahrain, Saudi Arabia, Oman, Qatar, Kuwait and Yemen	1000 mg kg^{-1}	1000 mg kg^{-1} for the sum of phthalates (DINP, DNOP, DEHP, DIDP, BBP and DBP) in textile and leather products intended for children younger than 2 years.	GSO 1956/2009 Harmful substances used in textile products, in force since 2009.

2.2. Analytical methodologies for the determination of PAEs

In general, the determination of PAEs in all types of samples requires an extraction step to be carried out before the instrumental measurement for quantification. Until recently, the Soxhlet extraction method was traditionally used to extract PAEs from solid samples. However, in the last decade this method has been replaced by other approaches that are more respectful of the principles of green chemistry. In addition, the novel extraction strategies are faster and more efficient, with less risk of contamination (Net et al., 2015b). Liquid-liquid extraction (LLE) is one of the methods most commonly used. LLE consists of adding a small volume of an organic solvent (propanol, hexane or other) to the aqueous sample containing the PAEs, shaking the contents and collecting the PAEs in the organic phase after decantation. LLE is simple to apply, but time consuming and requires moderate amounts of organic solvents. Other alternatives to LLE have been developed to miniaturize the extraction system: liquid-liquid microextraction (LLME) (Farahani et al., 2008) and dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) (Xue et al., 2014).

Solid phase extraction (SPE) is also used because it is easy to apply, saves time and solvents and can be automated (Salazar-Beltrán et al., 2017). Typical devices for separating and concentrating PAEs from liquid samples consist of cartridges (made from polyethylene, polypropylene or pure PTFE) containing different sorbents such as octadecylsilane (OCS) C18, HLB, LiChrolut RP18 and Lichrolut EN (Net et al., 2015b). Moreover, other variants of SPE, such as dispersive SPE (DSPE) and magnetic SPE (MSPE), have been used to determine phthalates with more sophisticated sorbents based on nanomaterials such as carbon nanotubes, graphene and others. González-Sálamo et al. (2018) have recently developed a microdispersive SPE procedure for the extraction of nine phthalic acid esters in which multiwalled carbon nanotubes are used as sorbents. In another example of the application of DSPE, Hu et al. (2022) measured 16 phthalates in marine sediments. The performance of the proposed approach compared favourably with that of traditional Soxhlet extraction.

On the other hand, magnetic extraction has also been used for PAE extraction. A magnetic o-hydroxyazobenzene (M-HAzo) porous organic polymer was used as an example of new magnetic sorbent for the preconcentration of phthalate esters from juice contained in plastic bottles (Wu et al., 2021). Solid phase microextraction (SPME) and stir-bar sorptive extraction (SBSE) have also been used to extract the analytes in other PAE determination methods (Si et al., 2016).

Microwave-assisted extraction (MWAE) (Llompart et al., 2019; Sinha et al., 2019) and ultrasonic extraction (USE) (Fernández-González et al., 2017; Hidalgo-Serrano et al., 2022) have also been used to extract PAEs following the principles of green analytical chemistry. Finally, thermodesorption (TD) is an extraction technique that does not need sample preparation as the sample is heated to desorb PAEs from the solid matrices. The TD technique allows direct analysis of the sample with good reproductivity and data quality (Net et al., 2015b). The technique is often used for quantifying PAEs in plastics used in food packaging, disposable cutlery, plates and cups, and for the construction of medical devices or plastic toys (Ouchi et al., 2019; Wang et al., 2022).

Different techniques have been used to quantify phthalates extracted from different types of samples. Optical and electrochemical sensors based on nanomaterials and molecularly imprinted polymers (MIPs)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(Zhang et al., 2023a), and aptasensors (Chen et al., 2021) have recently been used to detect PAEs in environmental samples. Raman spectrometry can be used to measure DBP in foods (Rong et al., 2021). However, high pressure liquid chromatography (HPLC) and (above all) gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) are the techniques most commonly used to determine these compounds in diverse matrices (Wenzl, 2009), such as foods (Panio et al.; 2020), water (Amritha et al., 2022), environmental samples (Hidalgo-Serrano et al., 2022), consumer goods (Khan and Jahangir, 2020) and other types of samples, including textiles (Aldegunde-Louzao et al., 2023). Micellar electrokinetic chromatography (MEKC) has been used as an alternative to HPLC and GC. In this case, different surfactants, e.g. sodium deoxycholate (SDC), are added to the separation buffer as a pseudostationary phase. Under these conditions, several PAEs have been determined in perfumes (Pérez-Fernández et al., 2013). However, several authors highlight the poor resolution and lack of sensitivity of this technique relative to traditional HPLC and GC-based techniques.

In the specific case of the determination of PAEs in textile samples, slightly different analytical approaches are used depending on whether the analysis is for the control of phthalates in the textile industry or for research purposes. Although the methodology used in both cases is generally based on GC-MS, in control laboratories the extraction and quantification methodologies used are those specified in the USA and European Union regulations: CPSC-CH-C1001–09.4 (US-CPSC, 2018) and EN ISO14389:2022 (ISO, 2022), respectively, or in-house adaptations of these methods. In addition to those described in the official regulations, other extraction approaches or different chromatographic conditions are also used in research studies.

In the case of PAE control, the plasticized parts of the textile products possibly containing phthalates must be cut into small pieces of approximately 1 mm^2 to eliminate the potential error due to unequal distribution of pollutants in the sample. The hard parts (such as plastic or plasticized buttons, or other similar parts as sequins, flocks, glitter, pearls and other plastic ornaments) are milled/ground into a representative powder prior to analysis. For plastic coated-metal or coated-wood parts, the surface is scratched, and the coating or paint is assayed.

After the sample preparation step, extraction is based on the solubility of PVC in tetrahydrofuran (THF). The textile specimen sample (accurately weighed) is treated with THF in an ultrasonic bath. Once the plastic polymer is completely dissolved, it is precipitated in the appropriate solvent (n-hexane, acetonitrile or methanol). The solution thus obtained is centrifuged and concentrated, and the extract is diluted to a certain volume. Finally, in the quantification step, PAEs in the extract are determined by GC-MS, under the following conditions established in both EU and USA standards: Column, DB-5MS (commonly of 30 m x 0.25 mm ID x 0.25 μm); carrier gas, He (or H_2) at 1 mL min^{-1}; injection volume, 1 μL; inlet temperature, 290 °C; oven program, initially 150° C for 1 min, ramp 30 °C min^{-1} to 280 °C and ramp 15° C min^{-1} to 310 °C; final hold time 3 minutes or longer. Samples are analyzed both in full scan mode and in selective ion monitoring (SIM) mode.

Since 2019, interlaboratory studies have been conducted annually to test the proficiency for the measurement of phthalates in textile samples by control laboratories working for the textile industry. In the last edition, in 2022 (Starink, 2022), 71 laboratories in 27 different countries were required to measure sixteen individual PAEs in cotton samples. Half of the participants used the ISO14389 test method (the official methodology in the European Union: ISO, 2022). Another 25% used the CPSC-CH-C1001–09.4 test procedure (the official method in the USA: US-CPSC, 2018). The remaining 25% of participants used in-house developed test methods consisting of adaptations of the previous two tests. Moreover, almost all participants used the ultrasonic approach to PAE extraction, with THF or a THF mixture as extraction solvent.

The analytical characteristics of the extraction and determination procedures used to measure PAEs in textile materials in the last decade are summarized in Table 3. Regarding extraction, traditional Soxhlet extraction with dichloromethane was used in several cases. However, this approach uses large volumes of solvents and is time-consuming, taking between 4 and 6 hours (Gong et al., 2014, 2016; Li et al., 2015; Negev et al., 2018). Other strategies that are more respectful of the green chemistry principles are thus used: ultrasound-assisted extraction (UAE) and accelerated solvent extraction (ASE). UAE consists of applying ultrasonic energy (in the form of waves) through a liquid solvent in which the solid textile sample is located. The sonic energy of ultrasound waves is transformed into mechanical pressure equivalent to several thousand atmospheres, facilitating extraction of the desired component. UAE is an attractive alternative because it is cheaper and faster, extracting PAEs in less than 30 min. Common extraction solvents include hexane, dichloromethane, acetone, ethyl acetate and mixtures of these (Boor et al., 2015; Li et al., 2015; Tang et al., 2020; Xie et al., 2022; Zhang et al., 2023b). ASE is a sample preparation technique that uses organic solvents at high temperature and pressure to remove undesirable matrix components from the sample. In the case at hand, Saini et al. (2016) successfully used ASE to extract PAEs from different textile fabrics. The solvent used was a mixture of hexane, dichloromethane and acetone (2:1:1, v/v), and the extractor was operated at 70 °C and 1500 psi. Finally, other researchers (Xie et al., 2016 and Aldegunde-Louzao et al., 2023) used an extraction procedure based on the solubilization of PVC in THF according to the official US-CPSC test method.

Regarding the quantification procedure, GC-MS is the analytical technique of choice in all cases, and capillary non-polar columns (5%) diphenyl-(95%) dimethyl polysiloxane bonded and cross-linked phase are also used. The chromatographic conditions and those of the MS detector were the same as in ISO14389:2022 (ISO, 2022) and CPSC-CH-C1001–09.4 (US-CPSC, 2018), described above. The conditions reported and the MS scanning mode used for the quantification in each study are summarized in Table 3. The only substantial difference between laboratories appears to be the limit of detection (LOD). In several legal control studies, a LOD in the range of μg g^{-1} (ppm) is sufficient, as the limit values of PAEs is 0.1% (equivalent to 1000 μg g^{-1}). By contrast, in research studies involving potential exposure to phthalates, especially in children, the LOD was in the range of ng g^{-1} levels (ppb).

After these considerations concerning the extraction and quantification procedures, two conclusions can be reached: (i) Despite several slight differences in sample amounts, sample preparation and GC-MS conditions, in practice most laboratories and research groups use similar analytical procedures; and (ii) In most control and research laboratories, no problems regarding the determination of PAEs at the concentrations presents in textile samples have been noted. Thus, the sample treatment procedures and the analytical tools available enable the determination of phthalates with appropriate analytical figures of merit in textile samples. In accordance with these findings and considering the homogeneity in the sample treatments and analytical quantification methods reported in the different papers, it should be possible to compare the results provided in textile samples by different researchers in different studies and in different countries.

2.3. Phthalate content of textile products

Studies concerning phthalate contents determined in textile products (fabrics, clothing and other related textiles) in the last ten years are summarized in Table 4.

2.3.1. Textile and related products intended for children

Most of the papers reviewed involve the determination of phthalates in textiles and related materials that are intended for use by children, because legal restrictions are strongest due to the high potential impact of these compounds on infants. For example, Li et al. (2019) studied the contents of six phthalate esters (DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP and DEHP) in twenty-four items of infant cotton clothing produced in Harbin (China). The final objective was to estimate daily PAE intakes through via dermal absorption. Due to the well-known ubiquity of PAEs, as well

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3
Characteristics of the different methods used for the determination of PAEs in textile materials.

Sample Type	Phthalates analyzed (n)	Sensitivity	Extraction procedure	Quantification technique	Reference
Firefighter personal protective clothing (gloves, hood, and one coat wristlet)	BBP, DEHP, DEP, DBP, DNOP (5)	Detection limit in the range 0.2–0.9 μg g^{-1} depending on the PAE and clothing type	For semi-volatile organic compounds by GC-MS. Extraction and cleanup guidance is provided EPA 3600 and related methods (sample treatment and PAE extraction not detailed).	GC-MS Details not included.	Alexander and Baxter, (2014)
Skin wipes	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	Not available	Each sample was extracted with dichloromethane in a Soxhlet extractor (6 h). The extracts were concentrated to 25 mL, filtered, concentrated to a final volume of about 0.3 mL and subsequently subjected to determination by GC-MS	GC-MS A fused silica capillary column, HP-5MS (30 m x 0.25 mm ID x 0.25 μm) was used, and He was employed as carrier gas at a flow rate of 1.0 mL min^{-1}. Injector and ion source Tª 280 and 250 °C. The temperature program from the initial oven temperature of 100 °C for 2 minutes included a ramp from 10 °C min-1 up to 300 °C, which was maintained for at least 5 minutes. (Scan and Selective ion monitoring modes)	Gong et al., (2014)
Infant crib mattress covers and foam	DEHP, iso-DEHP, DINP, DINCH, DEHA, DMP, DBP, BBP (8)	Detection limit 1.0 mg g^{-1} in covers 0.1 mg g^{-1} in foam	Extraction via ultrasonication with hexane (30 min). The extract was concentrated to 1 mL and subsequently subjected to determination by GC-MS	GC-MS A fused silica capillary column, DB-5MS (30 m x 0.25 mm) was used. The temperature program from the initial oven temperature of 80 °C for 0.5 minutes included a ramp 20 °C min^{-1} for 8.5 min and then ramp 30 °C min^{-1} for 2 min and hold 9 min. (Full scan mode)	Boor et al., (2015)
Baby waterproof fabrics, decorated waterproof tarpaulins, and printed textiles	DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (7)	Detection limit 7 μg L^{-1} DIBP 26 μg L^{-1} DBP 14 μg L^{-1} BBP 35 μg L^{-1} DEHP 43 μg L^{-1} DNOP 82 μg L^{-1} DINP 82 μg L^{-1} DIDP	BS EN 15777–2009. Extraction in Soxhlet (4 h) with 50 mL of n-hexane. The extract was dried and concentrated to 1 mL and subsequently subjected to determination by GC-MS	GC-MS HP-5MS column (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm). Nitrogen was the carrier gas at a flow rate of 2.0 mL min^{-1}. 1 μL sample was injected using the split mode at 250 °C. The temperature of the GC-MS interface was 280 °C. The oven temperature program was initiated at 150 °C for 1 minute, increased to 250 °C at 8 °C min^{-1}, increased to 290 °C at 3 °C min^{-1}, and maintained for six minutes at 290 °C. (Full scan mode)	Li et al., (2015)
Jeans	DMP, DEP, DIBP, DBP, DEHP (5)	Detection limit in the range from 0.10 to 0.52 ng mL^{-1} for their metabolites	Samples were extracted in a Soxhlet extractor (4 h.) with 120 mL dichloromethane. Extracts were concentrated to a	GC-MS A fused silica capillary column, HP-5MS (30 m x 0.25 mm ID x 0.25 μm) was used, and He was	Gong et al., (2016)

(*continued on next page*)

Table 3 (*continued*)

Sample Type	Phthalates analyzed (n)		Sensitivity	Extraction procedure	Quantification technique	Reference
				final volume of 0.3 mL and subsequently subjected to determination by GC-MS. (Details in Gong et al., 2014).	employed as carrier gas at a flow rate of 1.0 mL min^{-1}. Injector and ion source T° 280 and 250 °C. The temperature program from the initial oven temperature of 100 °C for 2 minutes included a ramp from 10 °C min^{-1} up to 300 °C, which was maintained for at least 5 minutes. (Scan and selective ion monitoring modes) (Details in Gong et al., 2014).	
Fabrics	DEHP, DINP (5)	DIBP, DBP, BBP,	Quantification limits (in ng dm^{-2} planar surface area of fabric) 0.50 DIBP 0.49 DBP 0.89 BBP 0.79 DEHP 6.5 DINP	Samples were extracted with using an accelerated solvent extractor (70°C and 1500 psi) with hexane, dichloromethane and acetone (2:1:1 v/v).	GC-MS A column DB-5MS column (Agilent Technologies, 30 m x 0.25 mm i.d. and 0.25 μm film thickness) was used. For phthalates, the oven temperature program was as follow. Initial at 75 °C hold for 3 mins, 10 °C min^{-1} to 320 °C and hold for 3 min. (Electron ionization mode)	Saini et al., (2016)
Children's backpacks	(9)	DIBP, DBP, DEHP, DINP, ATBC, DEHA, DEHT, DINCH DIDP	The quantification limits ranged from 1.2 to 2.5 mg g^{-1}	The extraction procedure is based on the solubility of PVC in THF (is a variation of ISO, 2022and US-CPSC, 2018). Samples were treated with THF. After total dissolution, PVC is precipitated with methanol. The cleaned extract is diluted with dichloromethane and subsequently subjected to determination by GC-MS.	GC-MS A fused silica column (30 m× 0.25 mm× 0.5 μm, Restek Rxi-5Sil) was used. The oven temperature was programmed from 80 °C (hold for 2 min) to 200 °C at 20 °C min^{-1}, and then increased to 260 °C at 10 °C min^{-1} and finally to 300 °C at 5 °C min^{-1} (hold for 5 min). An aliquot of 2 μL of each sample was injected under splitless mode. (Electron ionization mode)	Xie et al., (2016)
Childcare items	DNOP, DINP, DIDP (6)	DBP, BBP, DEHP,	Detection limit 15 μg g^{-1} (0.0015% by mass)	EN 14372:2004. Extraction with diethyl ether in a Soxhlet extractor (6 h.). Extracts were subjected to determination by GC-MS	GC-MS Details not included.	Negev et al., (2018)
Infant cotton clothing	DBP, BBP, DEHP (6)	DMP, DEP, DIBP,	Detection limit in the range from 0.0006–0.015 μg g^{-1}	Three successive extractions with dichloromethane (40 mL). Extracts were mixed with 10 mL of hexane, dried and concentrated to 1 mL and subsequently subjected to determination by GC-MS	GC-MS HP-5MS column (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm), using the following temperature program: 90 °C for 1 min, 20 °C min^{-1} to 210 °C, and held for 2 min, 25 °C min^{-1} to 310 °C, and held for 1 min. The temperatures were 150 °C, 230 °C, and 280 °C for the quadrupole, ion source, and interface, respectively. (Selective ion monitoring mode)	Li et al., (2019)

(*continued on next page*)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3 (*continued*)

Sample Type	Phthalates analyzed (n)	Sensitivity	Extraction procedure	Quantification technique	Reference
Preschool children clothing (socks, trousers, short-sleeved shirts and long-sleeved shirts)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP, DNP (15)	The quantification limits ranged from 0.0005 to 0.0043 μg g^{-1}	Extraction consisted of a modification of the Chinese standard GB/T 20388–2006. Samples were ultrasonically treated (30 min.) with acetone/hexane solution (1:1 v/v). The cleaned extracts were concentrated and dissolved in n-hexane and subsequently subjected to determination by GC-MS.	GC-MS A silica capillary column (HP-5MS, 30 m × 0.25 mm ×0.25 μm, Agilent) was used. The gas chromatography oven temperature program was 60 °C for 1 min, increasing to 220 °C at 20 °C min^{-1}, and held for 1 min; and then at 5 °C min^{-1} to 280 °C; it was held at this temperature for 4 min. The injector, ion source, transmission line, and quadrupole temperatures were held at 250 °C, 230 °C, 280 °C, and 230 °C, respectively. He was the mobile phase at 1.0 mL min^{-1}. Aliquots of 1 μL were injected in the splitless mode. (Ion monitoring mode)	Tang et al., (2020)
Face masks	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DPP, DHXP, DCHP, DEHP, DPHP, DNOP, DNP (12)	Detection limit in the range 4.8–26.5 ng g^{-1}	Samples were extracted twice with ultrasonication (30 min) with 10 mL of dichloromethane/ethyl acetate 1:1 v/v. The combined eluent was concentrated to 0.5 mL and subsequently subjected to determination by GC-MS	GC-MS A HP-5MS capillary column (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm), was used. He a was used as carrier gas at a flow rate of 1 mL min^{-1}. Temperatures of GC injection port and transfer line were both kept at 290 °C. Oven temperature was as following: 60 °C for 1 min, 20 °C min^{-1} to 220 °C, held for 1 min, 5 °C min^{-1} to 250 °C held for 1 min, 20 °C min^{-1} to 290 °C, held for 6 min, and finally programmed to 300 °C at 10 °C min^{-1}, held for 6 min. Temperatures for the ion source and quadrupole region were set at 230 °C and 150 °C, respectively. (Selective ion monitoring mode)	Xie et al., (2022)
Textile and related materials	DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (6)	The quantification limits ranged from 13.6 to 19.6 μg g^{-1}	US-CPSC, (2018) test method. Samples were treated with THF and the dissolved PVC was precipitated with hexane. The cleaned extracts were concentrated and subsequently subjected to determination by GC-MS.	GC-MS A fused silica capillary column, DB-5MS (30 m x 0.25 mm ID x 0.25 μm) was used, and He was employed as carrier gas at a flow rate of 1.0 mL min^{-1}. The temperature program from the initial oven temperature and hold time of 150 °C for 1 minute, included a ramp 1 from 30 °C min^{-1}–280 °C, a ramp 2 from 15 °C min^{-1} to 310 °C, and a final hold time isotherm at 310 °C for at least 3 minutes. Aliquots of	Aldegunde-Louzao et al., (2023)

(*continued on next page*)

Table 3 (*continued*)

Sample Type	Phthalates analyzed (n)		Sensitivity	Extraction procedure	Quantification technique	Reference
Face towels (cotton)	(5)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DEHP	Detection limit 0.2 μg g^{-1} DMP 0.2 μg g^{-1} DEP 0.2 μg g^{-1} DIBP 1.4 μg g^{-1} DBP 3.7 μg g^{-1} DEHP	Extraction twice via ultrasonication with hexane/acetone 1:1 v/v (30 min). The combined extract was concentrated to 1 mL and subsequently subjected to determination by GC-MS	1 μL were injected in 20:1 split mode. (Full scan and selective ion monitoring modes) GC-MS A fused silica capillary column (CD-5MS; 30 m × 0.25 mm I.D.; 0.25 mm film thickness) was used. The sample (1 μL) was injected in a split stream. The ion source and inlet temperatures were 230 °C and 280 °C, respectively. The oven temperature was maintained at 40 °C for 2.0 min, raised to 180 °C at 10 °C min^{-1}, then further raised to 350 °C at 12.5 °C min^{-1}. (Selective ion monitoring mode)	Zhang et al., (2023b)

as the high sensitivity of the determination procedure (LOD in the range of 0.65–15 ng g^{-1}), all phthalates assayed were detected in all samples (100% detection rate). The total concentration of phthalates ranged from 2.29 to 51.9 μg g^{-1} (median 4.15 μg g^{-1}). DEHP was the most abundant PAE, followed by DBP and DIBP. However, the maximum concentrations of these three PAEs were 42.3, 13.3 and 10.1 μg g^{-1}, respectively, i.e. much lower than the maximum recommended levels for products intended for children (0.1% w/w or 1000 μg g^{-1}). The maximum amounts of the remaining phthalates were one or two orders of magnitude lower. The results showed that dermal absorption is the main route of exposure to phthalates from children's clothing and is more important than inhalation and non-dietary ingestion. However, the authors pointed out that measurement of dermal exposure is highly dependent on the skin fraction considered to be in contact with clothing.

In a recent interesting study, Tang et al. (2020) determined the concentrations of 15 phthalates (DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP and DNP) in new items of childrens clothing (n=67) manufactured in seven different Asian countries: China, South Korea, India, Indonesia, Cambodia, Bangladesh and the Philippines. The final objective of the study was to evaluate the dermal exposure to these compounds, as well as the associated health risks. All 15 phthalates were detected in the samples analyzed, and five (DEP, DBP, DIBP, BMPP and DEHP) were detected in all 67 samples. The phthalates present at highest frequencies were DBP, DIBP and DEHP. The high occurrence of PAEs in the samples analyzed must be considered in context, as the concentrations observed were in the ng g^{-1} range (i.e. 1000 times lower than the usual level of detection, in the μg g^{-1} range) owing to the high sensitivity of the analytical technique applied. The high sensitivity of the analysis, together with the ubiquity of PAEs, explains the particularly high detection rates of the phthalates analyzed. However, the concentrations of the six most abundant phthalates (DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP and DNOP) accounted from 1.97 to 183 μg g^{-1} and represented the highest proportion of the total PAE concentration in textiles in the different geographical regions studied. Moreover, statistically significant differences ($p<0.05$) between countries were observed regarding the concentrations of at least six phthalates. Higher levels were detected in clothing from India, and the results showed that the use of the different phthalates vary widely in the different countries. Considering the type of fabric and clothing, synthetic fabric blends and socks were found to contain the highest levels of PAEs (possibly due to the chemicals used in the production of elastic textiles used in this type of clothing). According to the calculations of PAE dermal exposure from clothing, the authors concluded that for preschool children, the reproductive risk due to phthalates exceeded acceptable levels. However, the carcinogenic risk from clothing exposure was low.

Aldegunde-Louzao et al., (2023) carried out a seven-year long screening study of the presence of six phthalates (BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP and DNOP) in more than 4700 different textile samples. These authors analyzed 114 samples of baby clothes and related raw materials, mainly originating from Spain and Portugal. The results in this subgroup demonstrated that all samples evaluated complied with the EU legislation. DEHP was detected in four samples (in a concentration range 180–970 μg g^{-1}, median 180 μg g^{-1}) and DINP in only one sample, at 70 μg g^{-1}. In the remaining 110 samples, the concentrations of the other PAE analyzed were below 0.005% in all cases. In general, in the papers reviewed, the concentrations of PAEs in infant clothes and in fabrics used in their manufacture were present at much lower levels than the legally allowed maximum limit of 1000 μg g^{-1}.

Phthalate concentrations have also been measured in other types of textiles used to make children's products (e.g. plasticized covers, nylon sheets, mattresses and baby changing tables/units), which are expected to contain higher amounts of PAEs due to the waterproof characteristics of most of the fabrics. Phthalates and other plasticizers were determined in twenty new and used infant crib mattress covers and foam from the USA and Finland (Boor et al., 2015). Crib mattresses are protected with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 4
Concentration of PAEs measured in different textile materials.

Sample Type (n° of samples)	Phthalates analyzed (n)	PAE levels detected		Reference
Firefighter's personal protective clothing (gloves, hood, and one coat wristlet) (6)	BBP, DEHP, DEP, DBP, DNOP (5)	Protective hoods (n = 3)	nd-2.0 μg g^{-1} BBP 57.0–340 μg g^{-1} DEHP n.d. μg g^{-1} DEP nd-0.6 μg g^{-1} DBP nd-0.6 μg g^{-1} DNOP	Alexander and Baxter, (2014)
		Coat (n=1)	8.0 μg g^{-1} BBP 220 μg g^{-1} DEHP n.d. μg g^{-1} DEP n.d. μg g^{-1} DBP 1.8 μg g^{-1} DNOP	
		Structural gloves (n=2)	0.4–7.3 μg g^{-1} BBP 1.4–1400 μg g^{-1} DEHP 0.4–1.1 μg g^{-1} DEP 0.4–9.1 μg g^{-1} DBP 0.2–6.5 μg g^{-1} DNOP	
Skin wipes (20)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	Forehead	nd-452 μg m^{-2} DIBP nd-342 μg m^{-2} DBP 200–1445 μg m^{-2} DEHP	Gong et al., (2014)
		Forearms	nd-119 μg m^{-2} DIBP 18–240 μg m^{-2} DBP 316–2110 μg m^{-2} DEHP	
		Hands	nd-947 μg m^{-2} DIBP nd-1865 μg m^{-2} DBP 566–12900 μg m^{-2} DEHP	
Infant crib mattress covers and foam (40)	DEHP, iso-DEHP, DINP, DINCH, DEHA, DMP, DBP, BBP (8)	Cover New samples (n=9)	83.1–125.7 mg g^{-1} DEHP 276.5–352.5 mg g^{-1} iso-DEHP nd-28.5 mg g^{-1} DINP 15.4–93.7 mg g^{-1} DINCH nd-4.8 mg g^{-1} DEHA	Boor et al., (2015)
		Foam New samples (n=9)	0.5–4.2 mg g^{-1} DEHP n.d. mg g^{-1} iso-DEHP n.d. mg g^{-1} DINP 0.1 mg g^{-1} DINCH n.d. mg g^{-1} DEHA	
		Cover Used samples (n=11)	3.3–43.2 mg g^{-1} DEHP nd-60.0 mg g^{-1} iso-DEHP 40.9–306.2 mg g^{-1} DINP nd-103.1 mg g^{-1} DINCH 2.5–53.9 mg g^{-1} DEHA	
		Foam Used samples (n=11)	0.4–10.6 mg g^{-1} DEHP nd-14.4 mg g^{-1} iso-DEHP 0.6–63.6 mg g^{-1} DINP 0.1 mg g^{-1} DINCH 0.1–0.4 mg g^{-1} DEHA	
Baby waterproof fabrics, decorated waterproof tarpaulins, and printed textiles (6)	DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (7)	Baby waterproof fabric Waterproof tarpaulin Printed textiles	33.4±2.29 g kg^{-1} DEHP 11.64±0.15 g kg^{-1} DBP 0.16±0.00 g kg^{-1} DNOP 51.6±0.65 g kg^{-1} DINP	Li et al., (2015)
Jeans (5)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DEHP (5)	Calf	0.12–2.34 μg g^{-1} DMP 0.10–0.70 μg g^{-1} DEP 1.3–15.1 μg g^{-1} DIBP 1.3–15 μg g^{-1} DBP 0.74–140 μg g^{-1} DEHP	Gong et al., (2016)
		Thigh	0.15–7.7 μg g^{-1} DMP 0.11–0.58 μg g^{-1} DEP 2.5–38 μg g^{-1} DIBP 0.8–15 μg g^{-1} DBP 3.3–690 μg g^{-1} DEHP	
Fabrics (20)	DIBP, DBP, BBP, DEHP, DINP (5)	Plain weave cotton (120 g m^{-2}, bleached, unmercerized)	650±157 ng dm^{-2} DIBP 914±312 ng dm^{-2} DBP 370±53 ng dm^{-2} BBP 1363±492 ng dm^{-2} DEHP 178±95 ng dm^{-2} DINP	Saini et al., (2016)
		Polyester (127 g m^{-2}, poplin)	70±14 ng dm^{-2} DIBP 179±38 ng dm^{-2} DBP 421±125 ng dm^{-2} BBP 1091±460 ng dm^{-2} DEHP 187±62 ng dm^{-2} DINP	
Children's backpacks (6)	DIBP, DBP, DEHP, DINP, ATBC, DEHA, DEHT, DINCH DIDP (9)	Front	0.0035–0.0088% DIBP 0.0050–0.0098% DBP 0.0039–1.85% DEHP	Xie et al., (2016)

(continued on next page)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 4 (*continued*)

Sample Type (n° of samples)	Phthalates analyzed (n)	PAE levels detected		Reference
			nd-1.32% DINP nd-17.1% DIDP 0.0022–0.0079% ATBC 0.0033–6.90% DEHA 0.024–23.9% DEHT nd-0.13% DINCH	
		Back	0.0048–0.0080% DIBP 0.0068–0.0095% DBP 0.0071–1.60% DEHP 0.43–2.88% DINP 0.13–10.3% DIDP 0.0021–0.0069% ATBC 0.044–7.04% DEHA 0.073–29.5% DEHT 0.063–0.087% DINCH	
			Bottom	
0.0028–0.0085% DIBP 0.0043–0.011% DBP 0.0081–5.77% DEHP 0.12–5.57% DINP 0.092–16.3% DIDP 0.0019–0.0022% ATBC 0.025–9.02% DEHA 0.020–23.0% DEHT nd-0.37% DINCH				
Childcare items (73)	DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (6)	Soft non-PVC toys (n=20) Nylon sheets (n=9) Baby mattresses (n=15) Diaper changing mats (n=11) Feeding chairs, baths, aprons (n=18)	0.0015–14.65% DEHP 0.002–19.25% DINP	Negev et al., (2018)
Infant's cotton clothing (24)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	0.02–0.13 μg g^{-1} DMP 0.015–0.10 μg g^{-1} DEP 0.27–10.1 μg g^{-1} DIBP 0.62–13.3 μg g^{-1} DBP 0.017–0.068 μg g^{-1} BBP 0.89–42.3 μg g^{-1} DEHP		Li et al., (2019)
Preschool children's clothing (socks, trousers, short-sleeved shirts, and long-sleeved shirts) (67)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP, DNP (15)	From China (n=14) From South Korea (n=19) From India (n=18) From Indonesia (n=4) From Cambodia (n=5) From Bangladesh (n=3) From Philippines (n=4)	<0.50–294 ng g^{-1} DMP 26.5–810 ng g^{-1} DEP 116–12840 ng g^{-1} DIBP 195–11503 ng g^{-1} DBP <3.00–819 ng g^{-1} DMEP 2.63–1569 ng g^{-1} BMPP <0.68–2938 ng g^{-1} DEEP <0.49–1097 ng g^{-1} DPP 1.49–1248 ng g^{-1} DHXP <1.69–3713 ng g^{-1} BBP 1.00–9555 ng g^{-1} DBEP 1123–25767 ng g^{-1} DEHP <3.00–212 ng g^{-1} DIDP <3.57–178069 ng g^{-1} DNOP <4.29–35862 ng g^{-1} DNP	Tang et al., (2020)
Face masks (56)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DPP, DHXP, DCHP, DEHP, DPHP, DNOP, DNP (12)	nd-126 ng g^{-1} DMP nd-1781 ng g^{-1} DEP nd-1447 ng g^{-1} DIBP nd-4783 ng g^{-1} DBP nd-252 ng g^{-1} DMEP nd-149 ng g^{-1} DPP nd-1402 ng g^{-1} DHXP 37.4–36730 ng g^{-1} DEHP nd-291 ng g^{-1} DPHP nd-1252 ng g^{-1} DNOP nd-741 ng g^{-1} DNP		Xie et al., (2022)
Textile and related materials (3435)	DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP (6)	Adult clothes (n=1437)	nd-0.061% BBP nd-0.044% DBP nd-0.083% DEHP nd DIDP nd-0.072% DINP nd DNOP	Aldegunde-Louzao et al., (2023)
		Baby clothes (n=114)	nd BBP nd DBP nd-0.097% DEHP nd DIDP	

(*continued on next page*)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 4 (*continued*)

Sample Type (n° of samples)	Phthalates analyzed (n)	PAE levels detected		Reference
			nd-0.007% DINP	
			nd-0.001% DNOP	
		Fabrics	nd-0.050% BBP	
		(*n*=1884)	nd-0.088% DBP	
			nd-0.066% DEHP	
			nd-0.046% DIDP	
			nd-0.092% DINP	
			nd DNOP	
Face towels	DMP, DEP, DIBP, DBP, DEHP	Cotton	30.54 ng g^{-1} DMP	Zhang et al., (2023b)
(31)	(5)	(*n*=17)	43.26 ng g^{-1} DEP	
			63.56 ng g^{-1} DIBP	
			150.2 ng g^{-1} DBP	
			122.7 ng g^{-1} DEHP	
		Non-Cotton	23.68 ng g^{-1} DMP	
		(*n*=14)	16.63 ng g^{-1} DEP	
			30.4 ng g^{-1} DIBP	
			103.7 ng g^{-1} DBP	
			80.25 ng g^{-1} DEHP	

thin, flexible waterproof covers made of PVC (and thus containing plasticizers). Different phthalates (DEHP, DINP, DBP, BBP and DMP), other non-phthalate plasticizers, such as 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid (DINCH) and bis (2-ethyhexyl) adipate (DEHA), and flame retardants were analyzed in these samples. Of the new crib mattress covers examined, 85% contained at least one identifiable plasticizer at concentrations above 1 mg g^{-1} (equivalent to 0.1% by weight). In used covers (samples from 2000 to 2010), DINP was the most commonly detected phthalate, present in more than 60% of the samples, followed by DEHP. However, in more recent covers (from 2011 onwards), DINCH was the plasticizer most commonly detected. This confirms a general trend in the worldwide use of phthalates (Boberg et al., 2011; Attina and Trasande, 2015 and Aldegunde-Louzao et al., 2023). The trend is characterized by the gradual replacement of DEHP by DINP and of the latter by other non-phthalate plasticizers such as DINCH. Boor et al., (2015) reported mean total PAE contents of new and used mattress covers of 13.5% and 15%, respectively. In addition, 60% of the samples contained more than 9% PAEs by weight, and 20% contained over 20% PAEs by weight. Considering the limits established for children's products, nine of the twenty (45%) crib mattress covers examined did not comply with EU and US standards.

Negev et al. (2018) analyzed the phthalate contents in children's products made in Israel, including nylon baby sheets (*n*=9), baby mattresses (*n*=15) and baby changing mats (*n*=11). Specifically, the six first regulated phthalates were assayed (DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP and DIDP) using the European analytical methodology for the determination of PAEs in childcare articles (EN14372:2004). Only two of these, DEHP and DINP, were detected. However, the concentrations of both compounds were very high in three of the nylon baby sheets (values in the range 0.18–9.99% by mass), in two of the baby mattresses (5.02–14.66%) and in five of the diaper-changing mats (4.20–14.65%), exceeding the 0.1%-by-mass standard. The same concentration ranges were detected by Li et al. (2015), using GC-MS after Soxhlet extraction (see details in Table 4) for the determination of seven PAEs (DIBP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP and DIDP) in waterproof baby fabrics, waterproof tarpaulins and printed textiles (*n*=6). Values higher than the 0.1% limit were obtained for DEHP in baby fabrics (3.34%) and waterproof tarpaulins (1.16%), and for DINP in printed textiles (5.16%). Other specific plasticized materials destined for children's use were also assayed.

Xie et al. (2016) determined the mass content of plasticizers in children's backpacks (*n*=6) to calculate mass transfer from the product surfaces to cotton wipes. Bis(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT) was the most common PAE detected, dominating the composition of plasticizers in four backpacks (average mass content in product polyvinyl chloride in the range 5.38–25.5%). DIDP and DEHP also exhibited high values, of up to 17.1 and 5.77%, respectively.

In general, the PAE contents were much higher in all of the waterproof materials (mattress covers, nylon sheets, plastic backpacks, etc.) than in other textile clothing, exceeding the legal limits in several cases. The impact of dermal exposure due to these products should be further investigated in studies including longer temporal and spatial distribution as well as larger numbers of samples.

2.3.2. *Adult clothing and fabrics*

Relatively few studies have examined clothing and fabrics destined for the manufacture of garments not specifically intended for children. Saini et al. (2016) determined the concentrations of PAEs (and other compounds such as brominated flame retardants and organophosphate esters) accumulated in clothing from the indoor air and their removal by laundering. Under controlled conditions, and after 30 days, cotton and polyester fabrics accumulated respectively 3475 and 1950 ng $dm^{-2}$of phthalate esters. Surface concentrations of low molecular weight phthalates in the planar fabric assayed were significantly higher in cotton than in polyester. This difference is inversely correlated with the n-octanol/water partition coefficient (K_{OW}), and high sorption of polar compounds by polar cotton was observed. For high molecular weight phthalates, no differences between cotton and polyester were detected. However, laundering removed 50–100% of low molecular weight phthalates (log K_{OW} 4–6) and 0–35% of high molecular weight phthalates (log K_{OW}>8) from cotton and polyester. Thus, clothing was demonstrated to be an efficient transporter of PAEs from indoors to outdoors via uptake from air and release by laundering. Evidently, these findings have implications regarding dermal exposure to phthalates, although expression of the concentration of PAEs relative to the area of the material impedes direct comparison of the findings of different studies. Nonetheless, considering the density reported in the same study for both cotton and polyester (120 and 127 g m^{-2}, respectively), the concentrations of all the PAEs assayed are in the ppm range (from 0.15 μg g^{-1} for DINP to 1.13 μg g^{-1} for DEHP in cotton, and from 0.15 for DINP to 0.86 μg g^{-1} for DEHP in polyester), below the established standard of 1000 μg g^{-1} in all cases and comparable to previously reported levels.

Gong et al. (2016) investigated the impact of clothing on dermal exposure to six phthalates (DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP and DEHP) in real environments, by conducting two types of experiments. In the first, skin swab samples were collected from 11 adults to examine the phthalate levels in two different locations: bare skin (hand/forehead) and clothing-covered body sites (arm/back/calf). In the second experiment, five adults were asked to wear newly washed jeans for 1, 5 and 10 days, and the phthalate levels on their legs were measured on selected days during the allotted times. The phthalate levels in the jeans were also measured at the end of each experiment and again after laundering. The phthalate levels measured on body locations covered by clothing

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

were lower (although still high) than those on uncovered locations. DEHP, DBP and DIBP were the most abundant phthalates detected in 80% body locations covered by clothing (DEHP was present at much higher concentrations than other two). The findings demonstrated that clothing positively influences dermal uptake, and one of the final conclusions was that PAE exposure will be underestimated by a factor of 2–5 if absorption through body locations covered by clothing is not considered. DEHP was also the most abundant phthalate in clothing and was present at much higher concentrations than DBP and DIBP. Phthalate levels in jeans and on legs increased with the time that the jeans were worn, as expected, and the increase was highest for DEHP, DBP and DIBP (the phthalates with lower vapour pressures). However, the levels in the jeans and on the legs were not correlated. The authors suggest that this may indicate that other pathways (e.g. contact with bedding or bedclothes) may contribute to increasing the phthalate concentrations on legs. Finally, evaluation of the efficiency of laundering regarding removal of phthalates from jeans showed that the concentrations of DMP, DEP, DIBP and DBP decreased with laundering, while those of DEHP increased in some cases. This finding was attributed by the study authors to contact between the jeans and sources of DEHP during washing and/or drying (such as detergent plastic containers, plastic surfaces of the washing machines, plastic drying racks, as well as the air itself). The efficiency of removal of PAEs from jeans by washing increased with decreasing K_{OW}; median values ranged from very low (<5%) for DEHP to very high (~75%) for DMP. In this case, the levels detected in the jeans analyzed (both on the calf and thigh areas) in the different experiments were in the ppm range. DEHP was the PAE detected at highest concentrations, of between 0.74 and 690 μg g^{-1}.

More recently, Aldegunde-Louzao et al. (2023) reported the results of a long-term screening study of 1437 samples of adult clothing as well as 1884 fabric samples of diverse origin in southern Europe and northern Africa. Phthalate concentrations were found to be much higher in fabrics than in adult clothing. DEHP was the PAE most commonly detected, in 14.7% of fabric samples (range 10–660 μg g^{-1}) and only in 1.32% of clothing samples (range 10–830 μg g^{-1}). DINP was the second most common phthalate, with a rate of detection of 7.02% in fabrics (range 10–920 μg g^{-1}) and only 0.97% in clothing (range 5–720 μg g^{-1}). The other PAEs assayed appeared in only a few cases.

Phthalate concentrations were also determined in work clothes with special protective characteristics. In order to evaluate the health risks associated with exposure to phthalate diesters, Alexander and Baxter (2014) analyzed personal protective clothing used by firefighters. Six PAEs were measured according to the EPA 8270E method (US-EPA, 2014) for semi-volatile organic compounds based on GC-MS determination after extraction with methylene chloride. DEHP was detected in all samples of hoods, coats and gloves analyzed. The concentrations ranged from 0.5 μg g^{-1} in unused cuff gloves to 1400 μg g^{-1} in the outer surface of used gloves. Another four phthalates (BBP, DEP, DBP and DNOP) were detected in some other samples, at concentrations between two and three orders of magnitude lower. The study authors stated the levels of human exposure cannot be deduced directly from these measurements. However, they suggest that the dermal route may be the major route of exposure to DEHP in firefighters (depending on the length of time the items are worn, skin and swatch temperatures and frequency of cleaning).

2.3.3. Other textile products

Phthalates have also been measured in other textiles in contact with the skin, such as skin wipes, face towels and face masks, especially since the COVID-19 pandemic.

Gong et al. (2014) determined the levels of six phthalates (DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP and DEHP) in skin wipes (8 cm×8 cm gauze pads) passed over the skin on the surface of the forehead, forearm, back-of-hand and palm in 20 study participants (10 male and 10 female). Influencing factors such as body location, time of sampling and handwashing were also considered in order to estimate dermal absorption based on the concentrations measured. The phthalates most frequently detected were DEHP, DIBP and DBP; the concentrations of the first were much higher than those of the other two (in the range 200–1445 μg m^{-2} on the forehead; 316–2110 μg m^{-2} on forearms; and 566–12900 μg m^{-2} on hands). The concentrations were clearly influenced by the body location (palm > back-of-hand > forearm ≥ forehead). The estimated total dermal absorption from the skin surface was roughly 10–20% of the total uptake reported for Chinese adults (Guo et al., 2011). This suggests that dermal absorption contributes significantly to the uptake of these phthalates. Washing hands with soap and water removed more than 50% of the phthalates and can thus contribute to decreasing phthalate exposure. The levels reported in this work are expressed relative to the surface area of the gauze pad, and it is therefore difficult to compare the values with others reported in the literature. In a later study, Saini et al. (2016) reported the concentrations of phthalates per surface area to be one order of magnitude lower in cotton and polyester than in other fabrics.

Considering the widespread use of face masks since 2020, due to the COVID-19 pandemic, Xie et al. (2022) studied the use of the masks as a potential source of exposure to phthalates in humans. A total of 12 phthalates were measured in 56 face masks of different types produced in several countries (China, Europe, Japan, South Korea, and USA). PAEs were extracted from samples through double ultrasonic-assisted extraction with dichloromethane and ethyl acetate (1:1) and subsequent quantification by GC-MS. Eleven of the twelve phthalates were detected in all the samples analyzed, and DEHP was the most frequently detected PAE in all masks, followed by DBP and DIBP. The total concentration of phthalates ranged from 0.115 to 37.7 μg g^{-1}. No statistically significant differences were detected between countries, nor between masks designed for adults and for toddlers. After estimation of phthalate exposure and the risk assessment for the use of masks, the authors concluded a hazard index of phthalate exposure from all masks to be an acceptable level of risk.

Zhang et al. (2023b) analyzed human exposure to phthalates via the use of face towels. Cut samples were subjected to ultrasonic extraction with n-hexane/acetone, concentrated to almost dryness and made up to approximately 1 mL with n-hexane. The concentrations of 5 PAEs (DMP, DEP, DIBP, DBP and DEHP) in the extracts were then determined by GC-MS. Face towels were found to play a significant role in dermal exposure to phthalates, as PAEs from personal care products remained on the towels. The raw material clearly influences the phthalate content, and coral velvet towels retained significantly higher concentrations of PAEs than cotton towels. Washing with water removed some PAEs; however, when the towels were washed with detergent, the concentrations of PAEs in face towels increased. The levels measured (ranging from up to 11.3 μg g^{-1}, with DBP the PAE present at highest concentration in towels) were not associated with health risks after long term exposure.

2.4. Evaluation of exposure risks

In several of the papers reviewed, the concentrations of the different phthalates in diverse textile products were used to estimate the health risks associated with exposure via dermal absorption of the compounds. Estimation of the dermal pathway is of interest in assessing PAE exposure, as phthalates in contact with skin can cross the viable stratum corneum/epidermis and enter the dermal capillaries via surface lipids (Gong et al., 2014). There seems to be some consensus regarding the models used to estimate risk through this route. The estimated daily uptake (EDI, expressed in μg/kg-bw/day) of the different phthalates from clothing through dermal absorption can be divided into two parts: through the clothing in direct contact with the skin surface ($EDI_{da\text{-}cont}$), and through the gap between clothing and the skin surface ($EDI_{da\text{-}ag}$) (Li et al., 2019).

$$EDI_{da} = EDI_{da-cont} + EDI_{da-ag} \quad (1)$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Both $EDI_{da\text{-}cont}$, and $EDI_{da\text{-}ag}$ can be calculated as follows:

$$EDI_{da-cont} = \frac{C_{cl} \cdot K_{ssl-g} \cdot K_{p-l} \cdot SA \cdot EF}{K_{cl-g} \cdot BW} \cdot f \quad (2)$$

and

$$EDI_{da-ag} = \frac{C_{cl} \cdot K_{p-g} \cdot SA \cdot EF}{K_{cl-g} \cdot BW} \cdot (1-f) \quad (3)$$

where C_{cl} is the phthalate concentrations in clothing, $K_{p\text{-}l}$ is the skin permeability coefficient from skin surface lipids to dermal capillaries, SA is skin contact area via clothing; EF is the fraction of exposure duration; BW is body weight, and f is the fraction of the skin contact area. K is the partition coefficient between two phases and the subscripts *cl-ssl*, *ssl-g* and *cl-g* represent the phases between clothing and skin surface lipids, between skin surface lipids and gas phase (air), and between clothing and gas phase (air), respectively; and $K_{p\text{-}g}$ is the indoor air transdermal permeability coefficient. The values and the assumptions used in the calculation can be consulted in detail in the Supporting Information of the paper by Li et al. (2019). In several cases, the EDI via ingestion (EDI_{ing}) for infant from infant clothing was also considered, and calculated as follows:

$$EDI_{ing} = \frac{C_{cl} \cdot MA \cdot EF \cdot ER_{sal}}{BW} \quad (4)$$

where MA is the mouthing area, and ER_{sal} is the eluted rates of phthalates in cotton clothing into saliva per day. Therefore, the total EDI is calculated as follows:

$$EDI_{total} = EDI_{da} + EDI_{ing} \quad (5)$$

For evaluation of health risks, the cumulative risk assessment was generally estimated from the hazard index (HI), which is the sum of individual hazard quotient (HQ) for each phthalate considered (US-EPA, 2004). Therefore, for each phthalate i determined,

$$HQ_i = \left(\frac{EDI_{dai}}{Reference\ limit\ value_{dai}} + \frac{EDI_{ing\,i}}{Reference\ limit\ value_{ing\,i}} \right) \cdot 10^{-3} \quad (6)$$

and HI, when n phthalates have been determined, can be estimated as follows:

$$HI = \sum_{i=1}^{n} HQ_i \quad (7)$$

Finally, in several cases, the carcinogenic risk for children from clothing was calculated according to the following equation (US-EPA, 2004, 2011):

$$CR = \left(EDI_{da} \cdot SF_{da} \cdot EDI_{ing} \cdot SF_{ing} \right) \cdot ASF \cdot 10^{-6} \quad (8)$$

where CR is the probability of developing cancer as a result of phthalate exposure, and SF is the slope factor for dermal absorption and ingestion (which can be calculated from the slope factor for oral exposure, US-EPA, 2004; Li et al., 2018; Li et al., 2019), and ASF is an age sensitivity factor.

The results for exposure risk, in terms of estimated daily intake (EDI) and cumulative risk (CR and HI), reported in the papers in which these indicators were evaluated are summarized in Table 5. Chronologically, the first attempt to assess exposure was made by Alexander and Baxter (2014), who considered the levels of several phthalates in the personal protective equipment of firefighters. These researchers concluded that human exposure cannot be inferred from the PAE concentrations in personal protective equipment garments, because of the involvement of other interacting factors that can modify the effective internal dose in target organs. These factors include skin temperature and washing frequency, time the garments are worn, garment cleaning and heart rates. The researchers finally concluded that dermal absorption may also be a major route of exposure in firefighters. However, the exposure risk should be the objective of further, more detailed studies.

The first study in which the PAE transport between skin surface and skin capillaries was estimated is the pioneering research conducted by (Gong et al., 2014). In this study, the amount of PAEs adsorbed transdermally from the skin surface lipids (DA) was estimated through the flux from the skin surface lipids to the dermal capillaries (J):

$$J = K_{p_l} \cdot C_l \quad (9)$$

$$DA = \frac{J \cdot t_{\exp} \cdot A}{BW} \quad (10)$$

where K_{p_l} is the permeability coefficient from skin surface lipids to blood and C_l is the concentration of phthalate in contact with skin surface, $t_{\exp}$ is the time of exposure, A is the exposed skin area, and BW is the body weight. According to this model, levels of dermal absorption of DIBP, DBP and DEHP were 0.48, 0.68 and 0.66 μg/kg-bw/day, respectively. These levels are similar, but slightly higher, than those reported for dermal absorption from other sources (Guo and Kannan, 2011; Wang et al., 2014). However, the authors recognized several limitations in this study, including the small sample size, the limited number of body locations evaluated and various calculations that would underestimate the dermal absorption of phthalates.

Li et al. (2019) applied a more sophisticated model based on Eqs. (1) to (7) to estimate the daily intake and the health risk derived from infant exposure to PAEs through cotton clothing. The total EDI of phthalates, considering both dermal absorption and ingestion, ranged from to 9810 ng/kg-bw/day, with a median value of 776 ng/kg-bw/day. As can be seen from the individual median values for each PAE in Table 5, DBP contributed most to exposure in infants. Some interesting results were obtained on comparing the two exposure routes for dermal absorption. The $EDI_{da-cont}$ values of phthalates through direct contact with the skin surface were approximately 6 times higher than those corresponding to the gap between skin surface and clothing EDI_{da-ag}. The contribution of ingestion EDI_{ing} was negligible relative to the other two routes, reaching median values ranging from 1.48×10^{-5} to 3.82×10^{-3} ng/kg-bw/day, i.e., 4–6 orders of magnitude lower. These results were also used to calculate the cumulative risk for exposure to DIBP, DBP and DEHP. Median HI values (values below 1 were considered safe, according to Benson, 2009) based on three different reference limit values ranging from 0.060 to 0.0091, suggesting that PAE exposure from cotton clothing for infants is within acceptable levels.

The carcinogenic risk was also evaluated according to Eq. (8) for BBP and DEHP. Calculation of the total CR for these two PAEs in infant clothing yielded values in the range 1.57×10^{-6} to 7.02×10^{-5}, with a median value of 5.60×10^{-6}. DEHP contributed the most (CR values 3 orders of magnitude greater). These values exceeded the safe threshold (potentially adverse effects must be considered when CR values are higher than 1×10^{-6}, according to US-EPA, 2018) and indicate that exposure to DEHP could have serious effects on children's health.

Tang et al. (2020) studied dermal exposure to 15 phthalates in relation to children's clothing manufactured in several countries in Asia and using a similar model. DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP and DNOP accounted for most of the total concentration of all of the 15 PAEs determined. Thus, dermal exposure to these six phthalates was considered. The results of EDI for the joint exposure through different items of clothing (the median value for each clothing item was considered) in the two scenarios selected according to the type and number of items studied are summarized in Table 5. The results were similar to those reported by Li et al. (2018). Moreover, the importance of the exposure route was also confirmed in this study, as EDI_{ing} reached values 3–5 orders of magnitude lower than those associated with dermal uptake. The summed HQ of DBP and DEHP for reproductive risk exceeded the acceptable level (1.0). However, the HQ of DEHP for carcinogenic risk indicated a low cancer risk.

Face masks were recently evaluated as a potential source of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 5
Phthalate exposure and health risk evaluation from clothing.

Sample Type (n° of samples)	Phthalates considered (n)	Estimated daily intake (EDI)	Cumulative risk (HI and CR)	Notes	Reference
Firefighter personal protective clothing (6)	BBP, DEHP, DEP, DBP, DNOP (5)	Not determined	Not determined	Authors stated that human exposure cannot be inferred from the PAE concentrations because other interacting factors (such as skin temperature, time of wear, heart rate, frequency of cleaning and skin washing) can modify the effective internal dose in target organs.	Alexander and Baxter, (2014)
Skin wipes (20)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	*(Dermal absorption)* DIBP 0.48 μg/kg-bw/day DBP 0.68 μg/kg-bw/day DEHP 0.66 μg/kg-bw/day	Not determined	Calculation of dermal absorption (*DA*) has been made according to Eq. (9)	Gong et al., (2014)
Infant's cotton clothing (24)	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP (6)	*(Median EDI)* DMP 29 ng/kg-bw/day DEP 20 ng/kg-bw/day DIBP 256 ng/kg-bw/day DBP 296 ng/kg-bw/day BBP 0.41 ng/kg-bw/day DEHP 66.5 ng/kg-bw/day	Median HI (DIBP, DBP and DEHP) ranged from 0.0066 to 0.060 according to three different reference limits (EFSA, EPA, and R_fD AA) CR (BBP and DEHP) ranged from 1.57×10^{-6} to 7.02×10^{-5} (Median: 5.60×10^{-6})	Calculation of estimated daily intake (EDI) and cumulative risk as hazard index (HI) and carcinogenic risk (CR) has been made according to the model described in Eqs. (1) to (8).	Li et al., (2019)
Preschool children's clothing (67)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP, DNP (15)	*(Median EDI)* DMP 25.0–41.6 ng/kg-bw/day DEP 61.2–101 ng/kg-bw/day DIBP 249–428 ng/kg-bw/day DBP 123–260 ng/kg-bw/day BBP 1.17–0.991 ng/kg-bw/day DEHP 80.3–119 ng/kg-bw/day	HQ (DBP and DEHP) by item type were in the range of 0.331–7.89 and 0.001–0.076, respectively. CR (DEHP) in the two scenarios ranged from 0.054 to 0.080.	Estimated daily intake (EDI) and cumulative risk as hazard index (HI) and carcinogenic risk (CR) were calculated according to the model described in Eqs. (1) to (8).	Tang et al., (2020)
Face masks (56)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DPP, DHXP, DCHP, DEHP, DPHP, DNOP, DNP (12)	*(Median EDI)* DMP 0.245 ng/kg-bw/day DEP 0.165 ng/kg-bw/day DIBP 5.29 ng/kg-bw/day DBP 5.20 ng/kg-bw/day DMEP 0.0 ng/kg-bw/day DPP 0.580 ng/kg-bw/day DHXP 0.0 ng/kg-bw/day DEHP 9.66 ng/kg-bw/day DPHP 1.19 ng/kg-bw/day DNOP 0.045 ng/kg-bw/day DNP 0.485 ng/kg-bw/day	HI in the range 1.33×10^{-4} to 3.17×10^{-2} (Median: 9.5×10^{-4}) CR in the range 6.29×10^{-8} to 4.26×10^{-5} (Median: 2.77×10^{-6})	Estimated daily intake (EDI) and cumulative risk as hazard index (HI) and carcinogenic risk (CR) were calculated according to the model described in Eqs. (1) to (8).	Xie et al., (2022)
Face towels (31)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DEHP (5)	DMP$<1\times10^{-4}$ ng/kg-bw/day DEP$<1\times10^{-4}$ ng/kg-bw/day DIBP up to 2×10^{-4} ng/kg-bw/day DBP up to 3×10^{-4} ng/kg-bw/day	Median HI = 7.33×10^{-9} (Maximum 6.74×10^{-8}) DCR (DEHP) = 2.26×10^{-12} (Maximum 1.22×10^{-11})	Estimated daily intake (EDI) and cumulative risk as hazard index (HI) and carcinogenic risk (CR) were calculated according to the model described in Eqs. (1) to (8).	Zhang et al., (2023b)

(*continued on next page*)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 5 (*continued*)

Sample Type (n° of samples)	Phthalates considered (n)	Estimated daily intake (EDI)	Cumulative risk (HI and CR)	Notes	Reference
		DEHP up to 8 $\times10^{-4}$ ng/kg-bw/day			

phthalate exposure (Xie et al., 2022). Twelve PAEs were considered in this study, and the EDIs of phthalates for 56 masks of different types ranged from 3.71 to 639 ng/kg-bw/day, with a median value of 33.9 ng/kg-bw/day. DEHP was the most abundant PAE regarding phthalate exposure (mean 39.1%), followed by DIBP (19.2%) and DBP (16.2%). Considering the maximum EDI values for the five most abundant PAEs, these accounted for respectively 27.9%, 1.10%, 13.6%, 61.9% and 81.9% of the total phthalate exposure. Thus, face masks can be considered a non-negligible source of phthalate exposure. In fact, estimation of the risk of phthalate exposure showed that the median hazard index (HI) values for adults and toddlers were respectively 7.08 $\times10^{-4}$ and 3.92 $\times10^{-3}$, well below acceptable levels in terms of carcinogenic risks. However, the cumulative CR values of phthalate exposure for adults and toddlers ranged from 5.30 $\times10^{-7}$ to 1.45 10^{-5} and from 6.29 $\times10^{-8}$ to 4.26 $\times10^{-5}$. Cumulative CR values for 50 mask samples (accounting for 89.3% of the mask samples) were higher than 1 $\times10^{-6}$ (the reference maximum level). Thus, the potential carcinogenic effects of phthalates from masks should not be ignored.

Finally, Zhang et al. (2023b) investigated PAE exposure in 24 volunteers in relation to the use of face towels, made of cotton or coral velvet, by calculating EDI, HQ, HI and dermal cancer risk (DCR). The EDIs were in all cases below 8.0 $\times10^{-4}$ ng/kg-bw/day, and the values were affected by diverse factors, including the gender of volunteers (male or female), weight and towel material. EDI values for several PAEs were significantly ($p<0.05$) higher in females. This was attributed by the authors to a greater variety and more frequent use of personal care products in females. In addition, the lowest mean EDI according to the weight was observed in volunteers weighing more than 65 kg, which was explained by considering the greater dilution effect on the absorption of phthalates in heavier people (See US-EPA, 2011b). As expected, the material the towels are made from was also an influencing factor, and the EDIs of PAEs were found to be significantly higher ($p<0.05$) in coral velvet than in cotton towels. In fact, EDI values for coral velvet ranged from 4- to 14-fold higher than those for cotton, because PAEs adhere more strongly to coral velvet than to cotton. The hazard index method was used to estimate simultaneous exposure to PAEs via face towels. Logically, HI and HQ values present the same influencing factors as EDIs. The median HI for PAEs, 7.33 $\times10^{-9}$ (maximum 6.74 $\times10^{-8}$), was much lower than the safe value of HI=1. The DCR values are in the range 10^{-11}-10^{-12}, also much lower than the value of 10^{-6} regarded as safe. The study authors thus established that the carcinogenic risk associated with the use of face towels was low.

3. Concluding remarks

Phthalates are a family of chemical compounds commonly used as plasticizers in the manufacture of some textiles and clothing. They are known to have potentially adverse effects on human health (including endocrine disruption and reproductive toxicity). Evaluation and control of phthalates in clothing is thus of interest to assess the potential risks. This type of analysis also helps to identify specific clothing items that may contain high concentrations of phthalates and encourages manufacturers to reduce or eliminate these phthalates from their products by promoting production of safer, more sustainable textiles. This review paper, based on the findings reported in more than 120 papers, considers the use of phthalates as plasticizers in the textile industry and the potential adverse effects of these compounds on health. The legislation concerning phthalates, the analytical methodologies used to extract and determine PAEs, and analysis of studies evaluating the PAE contents in clothing -and their associated risks- are also critically discussed.

According to the information reported in papers published in the last decade, the following general conclusions can be reached:

(i) Only some tens of studies have determined phthalates in clothing in the last decade. However, in the same period (see Section 1.3) the dermal route has been shown to be an important route of exposure to PAEs. Further research in this field is obviously required to demonstrate the potential effects on human health of exposure to phthalates through this pathway.

(ii) Variable numbers and types of PAEs were analyzed in the different papers reviewed. In most studies, all or some of 6 phthalates that have been regulated in the different countries (DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP and DIDP) were analyzed (Alexander and Baxter, 2014; Gong et al., 2014, 2016; Li et al., 2015; Saini et al., 2016; Negev et al., 2018; Li et al., 2019; Aldegunde-Louzao et al., 2023; Zhang et al., 2023b, among others). In other cases, larger sets of PAEs were assayed when the characteristics of the tested material indicated that this was advisable. Thus, Boor et al. (2015) measured other phthalates (DINCH, DEHA, DMP and DBP), in addition to the those already mentioned, in infant crib mattress covers and foam. Xie et al. (2016) determined ATBC (tributyl o-acetylcitrate), DEHA, DEHT and DINCH, in addition to DBP, DIBP, DEHP and DINP, in different parts of children's backpacks. Xie et al. (2022) determined the levels of 12 PAEs in face masks (DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DPP, DHXP, DCHP, DEHP, DPHP, DNOP and DNP). Finally, Tang et al., (2020) determined the levels of 15 different phthalates (DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, BMPP, DEEP, DPP, DHXP, BBP, DBEP, DEHP, DIDP, DNOP and DNP) in diverse items of preschool children's clothing produced in several Asian countries. A large set of PAEs should be established for future screening of clothing, as due to the legal control of several phthalates in most countries, textile manufacturers are replacing the prohibited phthalates with other non-regulated phthalates in which the R and R` radicals are modified. Moreover, in dermal exposure, phthalates pass the lipid barrier of the skin surface and thus enter the dermal capillaries (Gong et al., 2014). Flux from the clothing through the gap between clothing and skin to the lipids in the skin surface is directly related to the K_{OW} (n-octanol/water partition coefficient) of each PAE. As K_{OW} is a measure of the relationship between lipophilicity and hydrophilicity of a substance (Ellington, 1999), absorption of phthalates with high values of this partition coefficient (high lipid solubility) is greater because these compounds can cross the viable stratum corneum/epidermis composite and reach the dermal capillaries more easily. On the other hand, the high K_{OW} phthalates are also more difficult to remove by washing, given their low solubility in water. Thus, K_{OW} can also be a useful tool for selecting which PAEs should be measured. Thus, future screening studies should include an extended range of PAEs, including at least those considered by Tang et al. (2020).

(iii) The concentrations of PAEs detected in the different studies are very variable. In general, in most of the papers reviewed, the concentrations of almost all PAEs reported were in the μg g^{-1} range (ppm) (e.g. in Alexander and Baxter, 2014; Gong et al., 2016; Li et al., 2019; Aldegunde-Louzao et al., 2023 and Zhang

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

et al., 2023b). However, in several studies, the concentrations detected were three orders of magnitude higher, in the mg g^{-1} range, e.g. in the studies by Boor et al. (2015) and Negev et al. (2018) concerning foam and mattress covers for children's cribs, and other childcare items. The waterproof characteristics of these products may explain the high levels of PAEs detected. Similar results were obtained (in the same mg g^{-1} range) by Xie et al. (2016) for different parts of children's backpacks, also made from waterproof textile materials. Xie et al. (2022) reported lower levels in face masks, with concentrations of several PAEs in the range of ng g^{-1} (ppb). In addition, in studies analyzing both children's and adult clothing simultaneously (Aldegunde-Louzao et al., 2023), the detection rates for the different phthalates were lower in children's clothing than in clothing intended for adults, and in other textile products such as fabrics, or other related materials.

(iv) The number of samples analyzed in the studies is generally very small. Only 70 % of the papers reviewed analyzed more than 50 samples, and in several papers fewer than 10 samples were analyzed. This can be explained by the special characteristics of some samples (e.g. fireproof clothing, foam and mattress covers), which reduces the availability of samples. However, the small number of samples impedes generalization of the results. Finally, as the geographic origin of clothing samples can influence the phthalate content (due to the different legislation), studies should be carried out in several different countries. However, almost half of the studies on clothing are carried out on garments originating in China and/or various countries in Southeast Asia. Another 30% are carried out on samples from the USA, and the others on samples from Israel and some European countries. Consequently, larger studies (both in terms of number of samples and their temporal and spatial distribution) should be conducted separately for the different types of samples, for children's and adult clothing, as well as fabrics and other materials.

(v) DEHP was the PAE detected at the highest concentration in most studies (see Table 4) This finding is consistent with data showing that DEHP is the PAE consumed in greatest quantities by the industry in general, and by the textile industry in particular (Wang and Qian, 2021). In addition, DEHP is also the PAE associated with the highest EDIs values and health risks (Gong et al., 2014; Li et al., 2019; Tang et al., 2020; Xie et al., 2022; Zhang et al., 2023b). However, the gradual replacement of DEHP by other phthalates such as DINP, DIDP and DPHP or DEHT, noted by other authors (Kataria et al., 2017), can be observed in the fact that DINP was present at higher concentrations than DEHP in several studies involving crib mattresses (Boor et al., 2015), printed textiles (Li et al., 2015), textile fabrics (Aldegunde-Louzao et al., 2023) and childcare items (Negev et al., 2018). DEHT was also present at higher concentrations than DEHP in children's backpacks (Xie et al., 2016) confirming the replacement of DEHP by other phthalates or other plasticizers (Qadeer et al., 2022). This indicates the need to develop analytical methods capable of detecting all phthalates, irrespective of the type of R and R′ chains included. For this purpose, GC-MS/MS and LC-MS/MS procedures based on precursor ion scanning may be suitable options. This operational mode enables identification of all of the precursor ions that can generate a given ion product, and all phthalates would thus be detected in the corresponding analysis, regardless of the R and R′ chains they contain. Use of these analytical methodologies and implementation of the appropriate legislative regulations may contribute to better control of phthalates in textile products in the future.

(vi) Very few of the studies used the phthalate concentrations to estimate the health risks associated with PAEs in clothing (see Table 5). After the study by Gong et al. (2014), in which the dermal absorption was first estimated, Li et al. (2019) proposed an exposure model based on estimated daily intake (EDI) and cumulative risk assessment by hazard index (HI) and hazard quotient (HQ). This model has been applied by other authors to other textile products (Xie et al., 2022; Zhang et al., 2023b). It thus seems that here too there is some consensus regarding methods of estimating exposure to PAEs and quantifying the associated risks. However, this model assumes that phthalate partitioning between clothing/gas-phase air and between skin surface lipids/gas-phase air reaches a state of equilibrium. This can influence the EDIs obtained (mainly for higher molecular weight phthalates, with longer equilibrium times). Furthermore, due to the lack of available data, the values of the different coefficients (such as $K_{p-l}, K_{cl-g,}$ and K_{ssl-g}) were estimated under several assumptions or derived from other research, which may result in over- or underestimation of the EDIs. On the other hand, comparison of the results of the different studies is not possible as EDIs and cumulative risks were calculated for different numbers and types of PAEs. Further research is required to establish values for these partition coefficients. Moreover, further research involving estimation of exposure and health risks due to the presence of PAEs in clothing is also required. However, such research should be conducted according to an agreed protocol, i.e. by determining and considering the same group of PAEs, in similar types of clothing and in different countries, in order to produce results that can be validly compared.

(vii) The ubiquitous use of synthetic PAEs has created major concerns about the risks of these compounds for both human and environmental health. The replacement of synthetic phthalates with natural compounds or different natural-based plasticizers, less dangerous and obtained from living organisms, is a promising line of research that could contribute to reducing the unwanted effects (Adeodato Vieira et al., 2011; Roy, 2020).

Information on funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CRediT authorship contribution statement

Natalia Aldegunde-Louzao: Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing, Investigation, Methodology. **Manuel Lolo-Aira:** Writing – original draft, Writing – review & editing, Resources. **Carlos Herrero-Latorre:** Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing, Formal analysis, Project administration, Supervision.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data Availability

This is a review paper, all data in this paper are available from references used

References

Adeodato Vieira, M.G., Altenhofen da Silva, M., Oliveira dos Santos, L., Masumi Beppu, M., 2011. Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. Eur. Polym. J. 47, 254–263. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2010.12.011.

Ahern, T.P., Broe, A., Lash, T.L., Cronin-Fenton, D.P., Ulrichsen, S.P., Christiansen, P.M., Cole, B.F., Tamimi, R.M., Sørensen, H.T., Damkier, P., 2019. Phthalate exposure and breast cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. J. Clin. Oncol. 37, 1800–1809. https://doi.org/10.1200/JCO.18.02202.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Aldegunde-Louzao, N., Pérez López, P., Lolo Aira, M., Herrero-Latorre, C., 2023. Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory. Text. Res. J. 93, 1670–1685. https://doi.org/10.1177/00405175221135619.

Alexander, B.M., Baxter, C.S., 2014. Plasticizer contamination of firefighter personal protective clothing – A potential factor in increased health risks in firefighters. J. Occup. Environ. Hyg. 11, D43–D48. https://doi.org/10.1080/15459624.2013.877142.

Alp, A.C., Yerlikaya, P., 2020. Phthalate ester migration into food: effect of packaging material and time. Eur. Food Res. Technol. 246 (3), 425–435. https://doi.org/10.1007/s00217-019-03412-y.

Amritha, P.S., Vinod, V., Harathi, P.B., 2022. A critical review on extraction and analytical methods of phthalates in water and beverages. J. Chromatogr. A 1675, 463175. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463175.

Attina, T.M., Trasande, L., 2015. Association of exposure to di-2-Ethylhexylphthalate replacements with increased insulin resistance in adolescents from NHANES 2009–2012. J. Clin. Endocrinol. Metab. 100, 2640–2650. https://doi.org/10.1210/jc.2015-1686.

Benson, R., 2009. Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters-dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate. Regul. Toxicol. Pharmacol. 53, 90–101. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.11.005.

Boberg, J., Christiansen, S., Axelstad, M., Kledal, T.S., Vinggaard, A.M., Dalgaard, M., Nellemann, C., Hass, U., 2011. Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats. Reprod. Toxicol. 31, 200–209. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.11.001.

Bølling, A.K., Sripada, K., Becher, R., Bekö, G., 2020. Phthalate exposure and allergic diseases: Review of epidemiological and experimental evidence. Environ. Int. 139, 105706 https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105706.

Boor, B.E., Liang, Y., Crain, N.E., Järnström, H., Novoselac, A., Xu, Y., 2015. Identification of phthalate and alternative plasticizers, flame retardants, and unreacted isocyanates in infant crib mattress covers and foam. Environ. Sci. Technol. Lett. 2, 89–94. https://doi.org/10.1021/acs.estlett.5b00039.

Brassea-Pérez, E., Hernández-Camacho, C.J., Labrada-Martagón, V., Vázquez-Medina, J. P., Gaxiola-Robles, R., Zenteno-Savín, T., 2011. Oxidative stress induced by phthalates in mammals: State of the art and potential biomarkers. Environ. Res. 206, 112636 https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112636.

Bu, Z., Dong, C., Mmereki, D., Ye, Y., Cheng, Z., 2021. Modeled exposure to phthalates via inhalation and dermal pathway in children's sleeping environment: A preliminary study and its implications. Build. Simul. 14, 1785–1794. https://doi.org/10.1007/s12273-021-0769-8.

Bu, Z., Wang, J., Yu, W., Li, B., 2018. Dermal exposure to phthalates in home environment: Handwipes, influencing factors and implications. *Build. Environ.*133 1–7. https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2018.02.013.

Bu, Z., Zhang, Y., Mmereki, D., Yu, W., Li, B., 2016. Indoor phthalate concentration in residential apartments in Chongqing, China: Implications for preschool children's exposure and risk assessment. Atmos. Environ. 127, 34–45. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.12.010.

Chang, W.H., Herianto, S., Lee, C.C., Hung, H., Chen, H.L., 2021. The effects of phthalate ester exposure on human health: A review. Sci. Total Environ. 786, 147371 https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147371.

Chen, C.Y., 2004. Biosynthesis of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) from red alga-Bangia atropurpurea. Water Res 38, 1014–1018. https://doi.org/10.1016/j.watres.2003.11.029.

Chen, Y., Wang, Z., Liu, S., Zhao, G., 2021. A highly sensitive and group-targeting aptasensor for total phthalate determination in the environment. J. Hazard. Mater. 412, 125174 https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125174.

Crobeddu, B., Ferraris, E., Kolasa, E., Plante, I., 2019. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases proliferation of epithelial breast cancer cells through progesterone receptor dysregulation. Environ. Res. 173, 165173 https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.037.

Czubacka, E., Czerczak, S., Kupczewska-Dobecka, M., 2021. The overview of current evidence on the reproductive toxicity of dibutyl phthalate. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 34, 15–37. https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01658.

Das, A.K., Gogia, A., Garg, M., Elaiyaraja, A., Arambam, P., Mathur, S., Babu-Rajendran, R., Deo, S.V.S., Kumar, L., Das, B.C., Janardhanan, R., 2022. Urinary concentration of endocrine-disrupting phthalates and breast cancer risk in Indian women: A case-control study with a focus on mutations in phthalate-responsive genes. Cancer Epidemiol. 79, 102188 https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102188.

Dirinck, E., Dirtu, A.C., Geens, T., Covaci, A., Van Gaal, L., Jorens, P.G., 2015. Urinary phthalate metabolites are associated with insulin resistance in obese subjects. Environ. Res. 137, 419–423. https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.010.

Dodson, R.E., Nishioka, M., Standley, L.J., Perovich, L.J., Brody, J.G., Rudel, R.A., 2012. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. Environ. Health Perspect. 120, 935–943. https://doi.org/10.1289/ehp.1104052.

Domínguez, F., 2019. Phthalates and other endocrine-disrupting chemicals: The 21st century's plague for reproductive health. Fertil. Steril. 111, 885–886. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.029.

Dong, Y., Chen, L., Gao, D., Li, Y., Chen, M., Ma, T., Ma, Y., Liu, J., Zhang, Y., Ma, Q., Wang, X., Song, Y., Zou, Z., Ma, J., 2022. Endogenous sex hormones homeostasis disruption combined with exogenous phthalates exposure increase the risks of childhood high blood pressure: A cohort study in China. Environ. Int. 168, 107462 https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107462.

Doolittle, K.A., 1954. The Technology of Solvents and Plasticizers. John Wiley & Sons, New York.

Duty, S.M., Silva, J., Barr, D., Brock, J.W., Ryan, L., Chen, Z., Herrick, R.F., Christiani, D. C., Hauser, R., 2003. Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiol 14, 269–277. ⟨https://www.jstor.org/stable/3703846⟩.

Edwards, L., McCray, N.L., Van Noy, B.N., Yau, A., Geller, R.J., Adamkiewicz, G., Zota, A. R., 2022. Phthalate and novel plasticizer concentrations in food items from U.S. fast food chains: A preliminary analysis. J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 32, 366–373. https://doi.org/10.1038/s41370-021-00392-8.

Ellington, J.J., 1999. Octanol/Water partition coefficients and water solubilities of phthalate esters. J. Chem. Eng. Data 44, 1414–1418. https://doi.org/10.1021/je990149u.

European Parliament and the Council., 2006. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC. *Off. J. Eur. Union* L396: 30.12.2006. ⟨https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2006:396:TOC⟩.

European Union Commission., 2009. Regulation EU No 552/2009 of 22 June 2009 amending Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annex XVII. *Off. J. Eur. Union* L164/7: 26.6.2009. ⟨https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2009:164:TOC⟩.

European Union Commission, 2015. Regulation EU No 2015/326 of 2 March 2015 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) as regards polycyclic aromatic hydrocarbons and phthalates. *Off. J. Eur. Union* L58/43: 3.3.2015. ⟨https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2015:058:TOC⟩.

European Union Commission, 2018. Regulation EU No 2018/1513 of 10 October 2018 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) as regards certain substances classified as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction (CMR), category 1A or 1B. *Off. J. Eur. Union* L256/1: 12.10.2018. ⟨https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2018:256:TOC⟩.

Farahani, H., Ganjali, M.R., Dinarvand, R., Norouzi, P., 2008. Screening method for phthalate esters in water using liquid-phase microextraction based on the solidification of a floating organic micro drop combined with gas chromatography–mass spectrometry. Talanta 76, 718–723. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.03.002.

Fernández-González, V., Moscoso-Pérez, C., Muniategui-Lorenzo, S., López-Mahía, P., Prada-Rodríguez, D., 2017. Reliable, rapid and simple method for the analysis of phthalates in sediments by ultrasonic solvent extraction followed by head space-solid phase microextraction gas chromatography mass spectrometry determination. Talanta 162, 648–653. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.068.

Fromme, H., Gruber, L., Schlummer, M., Wolz, G., Bohmer, S., Angerer, J., Mayer, R., Liebl, B., Bolte, G., 2007. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: Results of the integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. Environ. Int. 33, 1012–1020. https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.05.006.

Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H., Reale, M., 2020. Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact. Int. J. Environ. Res. Public Health 17, 5655. https://doi.org/10.3390/ijerph17165655.

Gong, M., Weschler, C.J., Zhang, Y., 2016. Impact of clothing on dermal exposure to phthalates: Observations and insights from sampling both skin and clothing, 2016 Environ. Sci. Technol. 50, 4350–4357. https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00113.

Gong, M.Y., Zhang, Y.P., Weschler, C.J., 2014. Measurement of phthalates in skin wipes: Estimating exposure from dermal absorption. Environ. Sci. Technol. 48, 7428–7435. https://doi.org/10.1021/es501700u.

González-Sálamo, J., Hernández-Borges, J., Afonso, M.M., Rodríguez-Delgado, M.A., 2018. Determination of phthalates in beverages using multiwalled carbon nanotubes dispersive solid-phase extraction before HPLC-MS. J. Sep. Sci. 41, 2613–2622. https://doi.org/10.1002/jssc.201800192.

Graham, P.R., 1973. Phthalate esters plasticizers-Why and how they are used. Environ. Health Perspect. 3, 3–12. ⟨https://ehp.niehs.nih.gov/doi/pdf/10.1289/ehp.73033⟩.

Guo, Y., Kannan, K., 2011. Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. Environ. Sci. Technol. 45, 3788–3794. https://doi.org/10.1021/es2002106.

Guo, Y., Wu, Q., Kannan, K., 2011. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures. Environ. Int. 37, 893–898. https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.03.005.

Guo, Y., Zhang, Z., Liu, L., Li, Y., Ren, N., Kannan, K., 2012. occurrence and profiles of phthalates in foodstuffs from China and their implications for human exposure. J. Agr. Food Chem. 60 (27), 6913–6919. https://doi.org/10.1021/jf3021128.

Hahladakis, J.N., Velis, C.A., Weber, R., Iacovidou, E., Purnell, P., 2018. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. J. Hazard. Mat. 344, 179–199. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.10.014.

Herbert, C., De Andrade Lima, L., Gonçalves, C., 2017. Alternative to phthalate plasticizer for PVC/NBR formulation used in automotive fuel system with biodiesel, SAE Technical Paper. SAE Int. https://doi.org/10.4271/2017-01-0482.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Hidalgo-Serrano, M., Borrull, F., Marcé, R.M., Pocurull, E., 2022. Phthalate esters in marine ecosystems: Analytical methods, occurrence and distribution. TrAC, Trends Anal. Chem. 151, 116598 https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116598.

Hu, H., Li, T., Bao, J., Zhang, X., Sun, X., Xu, K., Liu, Q., Guo, Y., 2022. Determination of phthalates in marine sediments using ultrasonic extraction followed by dispersive solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. J. Chromatogr. Sci. 60, 207–216. https://doi.org/10.1093/chromsci/bmab080.

ISO., 2022. International Organization for Standardization. Textiles-Determination of the phthalate content-Tetrahydrofuran method (ISO Standard No. 14389). ⟨https://www.iso.org/standard/80463.html⟩.

Jamarani, R., Erythropel, H.C., Nicell, J.A., Leask, R.L., Marić, M., 2018. How green is your plasticizer? Polymers 10, 834. https://doi.org/10.3390/polym10080834.

Kataria, A., Levine, D., Wertenteil, S., Vento, S., Xue, J., Rajendiran, K., Kannan, K., Thurman, J.M., Morrison, D., Brody, D., Urbina, E., Attina, T., Trasande, T., Trachtman, H., 2017. Exposure to bisphenols and phthalates and association with oxidant stress, insulin resistance, and endothelial dysfunction in children. Pediatr. Res. 81, 857–864. https://doi.org/10.1038/pr.2017.16.

Katsikantami, I., Sifakis, S., Tzatzarakis, M.N., Vakonaki, E., Kalantzi, O.I., Tsatsakis, A. M., Rizos, A.K., 2016. A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. Environ. Int. 97, 212–236. https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.013.

Khan, U., Jahangir, M., 2020. Development of a new gas chromatographic-mass spectrometry method for the simultaneous analysis of all regulated phthalates in consumer goods. Int. J. Environ. Anal. Chem. 100, 1299–1308. https://doi.org/10.1080/03067319.2019.1651850.

Kissel, J.C., 2011. The mismeasure of dermal absorption. J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 21, 302–309. https://doi.org/10.1038/jes.2010.22.

Krauskopf, L.G., 2009. Plasticizers, in von Hans Zweifel, H., Maier, R.D. Schiller M. (Eds.), *Plastics additives handbook*. Verlag, Munich, Germany. pp. 485-513.

Larsen, S.T., Butte, W., 2017. Health and safety issues with plasticizers and plasticized materials. In: Wypych, G. (Ed.), *Handbook of Plasticizers* (Third edition). Chem Tec Publishing, Ontario, Canada, pp. 681–744.

Li, H.L., Ma, W.L., Liu, L.Y., Zhang, Z., Sverko, E., Zhang, Z.F., Song, W.W., Sun, Y., Li, Y. F., 2019. Phthalates in infant cotton clothing: occurrence and implications for human exposure. Sci. Total Environ. 683, 109–115. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.132.

Li, X.Y., Yang, Y.C., Cui, X., Li, S., Zhu, X.L., Tang, S.K., 2015. Determination of phthalate esters in textiles by solid phase extraction and gras chromatography-mass spectrometry. Anal. Lett. 48, 2544–2552. https://doi.org/10.1080/00032719.2015.1043665.

Li, J.F., Zhang, Z.Z., Ma, L.Y., Zhang, Y., Niu, Z.G., 2018. Implementation of USEPA RfD and SFO for improved risk assessment of organophosphate esters (organophosphate flame retardants and plasticizers). Environ. Int. 114, 21–26. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.027.

Licina, D., Morrison, G.C., Bekö, G., Weschler, C.J., Nazaroff, W.W., 2019. Clothing-mediated exposures to chemicals and particles. Environ. Sci. Technol. 53, 5559–5575. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b00272.

Liu, C., Deng, Y.L., Zheng, T.Z., Yan, G.P., Jiang, X.Q., Liu, E.N., Miao, X.P., Wang, L.Q., Jiang, M., Zeng, Q., 2020a. Urinary biomarkers of phthalates exposure and risks of thyroid cancer and benign nodule. J. Hazard. Mater. 383, 121189 https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121189.

Liu, J.M., Li, C.Y., Yang, F.E., Zhao, N., Lv, S.W., Liu, J.C., Chen, L.J., He, Z., Zhang, Y., Wang, S., 2020b. Assessment of migration regularity of phthalates from food packaging materials. Food Sci. Nutr. *8*, 5738–5747. https://doi.org/10.1002/fsn3.1863.

Llompart, M., Celeiro, M., Dagnac, T., 2019. Microwave-assisted extraction of pharmaceuticals, personal care products and industrial contaminants in the environment. TrAC, Trends Anal. Chem. 116, 136–150. https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.04.029.

Lü, H., Mo, C.H., Zhao, H.M., Xiang, L., Katsoyiannis, A., Li, Y.W., Cai, Q.Y., Wong, M.H., 2018. Soil contamination and sources of phthalates and its health risk in China: A review. Environ. Res. 164, 417-429. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.03.013.

Martínez, M.A., Rovira, J., Sharma, R.P., Nadal, M., Schuhmacher, M., Kumar, V., 2018. Comparing dietary and non-dietary source contribution of BPA and DEHP to prenatal exposure: A Catalonia (Spain) case study. Environ. Res. 166, 25–34. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.008.

Mohapatra, P., Gaonkar, O., 2021. An overview of toxic chemicals in textiles. Toxics Link, New Delhi. India, p. 18. ⟨https://www.researchgate.net/publication/358804949_AN_OVERVIEW_OF_TOXIC_CHEMICALS_IN_TEXTILES⟩.

Mughees, M., Chugh, H., Wajid, S., 2022. Mechanism of phthalate esters in the progression and development of breast cancer. Drug Chem. Toxicol. 45, 1021–1025. https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1802480.

Negev, M., Berman, T., Reicher, S., Sadeh, M., Ardi, R., 2018. Concentrations of trace metals, phthalates, bisphenol A and flame-retardants in toys and other children's products in Israel. Chemosphere 192, 217–224. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.132.

Net, S., Sempére, R., Delmont, A., Paluselli, A., Ouddané, B., 2015a. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. Environ. Sci. Technol. 49, 4019–4035. https://doi.org/10.1021/es505233b.

Net, S., Delmont, A., Sempére, R., Paluselli, A., Ouddané, B., 2015b. Reliable quantification of phthalates in environmental matrices (air, water, sludge, sediment and soil): A review. Sci. Total Environ. 515-516, 162–180. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.013.

Ortíz, A., Sansinenea, E., 2018. Di-2-ethyl hexyl phthalate may be a natural product, rather than a pollutant. J. Chem. 1–7. https://doi.org/10.1155/2018/6040814.

Ouchi, Y., Yanagisawa, H., Fujimaki, S., 2019. Evaluating phthalate contaminant migration using thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry (TD–GC–MS). Polymers 11, 683. https://doi.org/10.3390/polym11040683.

Panio, A., Corsarini, S.F., Bruno, A., Lasagni, M., Labra, M., Saliu, F., 2020. Determination of phthalates in fish fillets by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS): A comparison of direct immersion solid phase microextraction (SPME) versus ultrasonic assisted solvent extraction (UASE). Chemosphere 255, 127034. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127034.

Panneel, L., Malarvannan, G., Jorens, P.G., Covaci, A., Mulder, A., 2021. Plasticizers in the neonatal intensive care unit: A review on exposure sources and health hazards. Crit. Rev. Environ. Sci. Technol. 22, 39473972. https://doi.org/10.1080/10643389.2021.1970455.

Perestrelo, R., Silva, C.L., Algarra, M., Câmara, J.S., 2021. Evaluation of the occurrence of phthalates in plastic materials used in food packaging. Appl. Sci. 11, 2130. https://doi.org/10.3390/app11052130.

Pérez-Fernández, V., González, M.J., García, M.A., Marina, M.L., 2013. Separation of phthalates by cyclodextrin modified micellar electrokinetic chromatography: Quantitation in perfumes. Anal. Chim. Acta 782, 67–74. https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.03.072.

Qadeer, A., Kirsten, K.L., Ajmal, Z., Jiang, X., Zhao, X., 2022. Alternative plasticizers as emerging global environmental and health threat: another regrettable substitution? Environ. Sci. Technol. 56, 1482–1488. https://doi.org/10.1021/acs.est.1c08365.

Radke, E.G., Braun, J.M., Meeker, J.D., Cooper, G.S., 2018. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: a systematic review of the human epidemiological evidence. Environ. Int. 121, 764–793. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029.

Radke, E.G., Galizia, A., Thayer, K.A., Cooper, G.S., 2019. Phthalate exposure and metabolic effects: a systematic review of the human epidemiological evidence. Environ. Int. 132, 104768 https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.040.

Rewe Group, 2018. DETOX Program. Hazardous Substances Fact Sheet. Phthalates. ⟨https://www.rewe-group.com/content/uploads/2020/12/FS-Phthalates.pdf⟩.

Rong, Y., Ali, S., Ouyang, Q., Wang, L., Li, H., Chen, Q., 2021. Development of a bimodal sensor based on upconversion nanoparticles and surface-enhanced Raman for the sensitive determination of dibutyl phthalate in food. J. Food Compos. Anal. 100, 103929 https://doi.org/10.1016/j.jfca.2021.103929.

Rovira, J., Domingo, J.L., 2019. Human health risks due to exposure to inorganic and organic chemicals from textiles: A review. Environ. Res. 168, 6269. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.09.027.

Roy, R.N., 2020. Bioactive natural derivatives of phthalate ester. Crit. Rev. Biotechnol. 40, 1–17. https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1789838.

Roy, R.N., Laskar, S., Sen, S.K., 2006. Dibutyl phthalate, the bioactive compound produced by *Streptomyces albidoflavus* 321.2. Microbiol. Res. 161, 121–126. https://doi.org/10.1016/j.micres.2005.06.007.

Roy, R.N., Sen, S.K., 2013. Fermentation studies for the production of dibutyl phthalate, an ester bioactive compound from *Streptomyces albidoflavus* MTCC 3662 using low-priced substrates. Jordan J. Biol. Sci. 6, 177–181. https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1789838.

Saab, Y., Oueis, E., Mehanna, S., Nakad, Z., Stephan, R., Khnayzer, R.S., 2022. Risk assessment of phthalates and their metabolites in hospitalized patients: A focus on di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalates exposure from intravenous plastic bags. Toxics *10*, 357. https://doi.org/10.3390/toxics10070357.

Saini, A., Thaysen, C., Jantunen, L., McQueen, R.H., Diamond, M.L., 2016. From clothing to laundry water: investigating the fate of phthalates, brominated flame retardants, and organophosphate esters. Environ. Sci. Technol. 50, 9289–9297. https://doi.org/10.1021/acs.est.6b02038.

Salazar Beltrán, D., 2019. Determinación de ftalatos en PET, su grado de migración al agua y su degradación mediante fotocatálisis heterogénea (PhD Thesis). Universitat de les Illes Balears, p. 11. ⟨http://eprints.uanl.mx/id/eprint/21359⟩.

Salazar-Beltrán, D., Hinojosa-Reyes, L., Ruíz-Ruíz, E., Hernández-Ramírez, A., Guzmán-Mar, J.L., 2017. Determination of phthalates in bottled water by automated on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography with UV detection. Talanta 168, 291–297. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.03.060.

Sastri, V.R., 2014. Polymer additives used to enhance material properties for medical device applications. Plastics in Medical Devices. Elsevier, Amsterdam. https://doi.org/10.1016/B978-0-8155-2027-6.10005-4.

Sedha, S., Lee, H., Singh, S., Kumar, S., Jain, S., Ahmad, A., Bin Jardan, Y.A., Sonwal, S., Shukla, S., Simal-Gándara, J., Xiao, J., Huh, Y.S., Han, Y.K., Bajpai, V.K., 2021. Reproductive toxic potential of phthalate compounds - State of art review. Pharmacol. Res. 167, 105536 https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105536.

Seyoum, A., Pradhan, A., 2019. Effect of phthalates on development, reproduction, fat metabolism and lifespan in *Daphnia magna*. Sci. Total Environ. 654, 969–977. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.158.

Si, Q., Li, F., Gao, C., Wang, C., Wang, Z., Zhao, J., 2016. Detection of phthalate esters in seawater by stir bar sorptive extraction and gas chromatography–mass spectrometry. Mar. Pollut. Bull. 108, 163–170. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.04.034.

Sinha, P., Anshu, A.K., Tiwari, M., Ahmad, M.Y., 2019. Determination of PAEs in soil of municipal wards of Patna, India by microwave assisted extraction and LC-MS/MS. Soil Sediment Contam. 28, 162–170. https://doi.org/10.1080/15320383.2018.1553933.

Srivastava, A.K., Kumar, D., Singh, D., Rajesh Singh, R.K., 2022. Environmental exposures as xenoestrogens (bisphenol A and phthalates) enhance risk for breast cancer. Xenobiotics in Chemical Carcinogenesis. Academic Press, London, UK, pp. 197–215. Chapter 11.

Starink, R.J., 2022. Results of proficiency test. Phthalates in textile April 2022. Institute for Interlaboratory Studies, Spijkenisse, The Netherlands. ⟨https://www.iisnl.com/pdf/iis22T03%20Report.pdf⟩.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Szendi, K., Gyöngyi, Z., Kontár, Z., Gerencsér, G., Berényi, K., Hanzel, A., Fekete, J., Kovács, A., Varga, C., 2018. Mutagenicity and phthalate level of bottled water under different storage conditions. Expo. Health 10, 51–60. https://doi.org/10.1007/s12403-017-0246-x.

Tang, Z., Chai, M., Wang, Y., Cheng, J., 2020. Phthalates in preschool children's clothing manufactured in seven Asian countries: Occurrence, profiles and potential health risks. J. Hazard. Mater. 387, 121681 https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121681.

Tian, C.K., Ni, J.R., Chang, F., Liu, S., Xu, N., Sun, W., Xie, Y., Guo, Y., Ma, Y., Yang, Z., Dang, C., Huang, Y., Tian, Z., Wang, Y., 2016. Bio-Source of di-n-butyl phthalate production by filamentous fungi. Sci. Rep. 6, 19791 https://doi.org/10.1038/srep19791.

Trasende, L., Liu, B., Bao, W., 2022. Phthalates and attributable mortality: A population-based longitudinal cohort study and cost analysis. Environ. Pollut. 292 (Part A), 118021 https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118021.

US-CPSC., 2008. United States Consumer Product Safety Commission. Public Law 110-314-Aug. 14, 2008. ⟨https://www.cpsc.gov/s3fs-public/pdfs/blk_media_cpsia.pdf⟩,

US-CPSC, 2017. United States Consumer Product Safety Commission. Prohibition of children's toys and child care articles containing specified phthalates: Determinations regarding certain plastics. 16 CFR Part 130. ⟨https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2017-08-30/pdf/2017-18387.pdf⟩.

US-CPSC, 2018. United States Consumer Product Safety Commission. Directorate for Laboratory Sciences. Division of Chemistry. Test Method: CPSC-CH-C1001-09.4 Standard operating procedure for determination of phthalates. ⟨https://www.cpsc.gov/s3fs-public/CPSC-CH-C1001-09.4_Standard_Operating_Procedure_for_Determination_of_phthalates.pdf⟩.

US-EPA, 2004. Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment) (Final). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. ⟨https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part-e⟩.

US-EPA, 2007. Phthalates. TEACH chemical summary. Environmental Protection Agency, Washington, DC. ⟨https://www.epa.gov/expobox/exposure-factors-handbook-chapter-7⟩.

US-EPA, 2011. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. EPA/600/R-09/052F. ⟨https://cfpub.epa.gov/si/si_public_file_download.cfm?p_download_id=522996&Lab=NCEA⟩.

US-EPA, 2011b. Exposure factors handbook. Chapter 7: Dermal exposure factors. ⟨https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/efh-chapter07.pdf⟩.

US-EPA, 2014. Method 8270E (SW-846): Semivolatile Organic Compounds by Gas Chromatography/ Mass Spectrometry (GC-MS). Washington, DC. ⟨https://www.epa.gov/esam/epa-method-8270e-sw-846-semivolatile-organic-compounds-gas-chromatographymass-spectrometry-gc⟩.

US-EPA, 2018. Regional Screening Level (RSL) Summary Table. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. ⟨https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levelsrsls-generic-tables⟩.

Virant-Klun, I., Imamovic-Kumalic, S., Pinter, B., 2022. From oxidative stress to male infertility: review of the associations of endocrine-disrupting chemicals (Bisphenols, Phthalates, and Parabens) with human semen quality. Antioxidants 11, 1617. https://doi.org/10.3390/antiox11081617.

Wang, W., Jiang, D., Jin, L., Wang, P., Xu, F., Li, H., Ding, C.F., 2022. Quantitative analysis of Phthalate Esters by in-situ thermal desorption atmospheric pressure photoionization mass spectrometry using a dopant as the internal standard. Int. J. Mass Spectrom. 475, 116819 https://doi.org/10.1016/j.ijms.2022.116819.

Wang, W., Leung, A.O.W., Chu, L.H., Wong, M.H., 2018. Phthalates contamination in China: Status, trends and human exposure-with an emphasis on oral intake. Environ. Pollut. 238, 771–782. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.088.

Wang, Y., Qian, H., 2021. Phthalates and their impacts on human health. Healthcare 9, 603. https://doi.org/10.3390/healthcare9050603.

Wang, X., Tao, W., Xu, Y., Feng, J., Wang, F., 2014. Indoor phthalate concentration and exposure in residential and office buildings in Xi'an, China. Atmos. Environ. 87, 146–152. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.01.018.

Wang, L., Wu, Z., Gong, M., Xu, Y., Zhang, Y., 2020. Non-dietary exposure to phthalates for pre-school children in kindergarten in Beijing, China. Build. Environ. 167, 106438 https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2019.106438.

Wang, Y., Zhu, H., Kannan, K., 2019. A review of biomonitoring of phthalate exposures. Toxics 7, 21. https://doi.org/10.3390/toxics7020021.

Wenzl, T., 2009. Methods for the determination of phthalates in food. EUR 23682 EN. Luxembourg (Luxembourg): OPOCE, 2009. JRC49529. ⟨https://doi.org/10.2787/1406⟩.

Weschler, C.J., Nazaroff, W.W., 2012. SVOC exposure indoors: Fresh look at dermal pathways. Indoor Air 22, 356–377. https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2012.00772.x.

Wu, Q., Song, Y., Wang, Q., Liu, W., Hao, L., Wang, Z., Wang, C., 2021. Combination of magnetic solid-phase extraction and HPLC-UV for simultaneous determination of four phthalate esters in plastic bottled juice. Food Chem. 339, 127855 https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127855.

Xie, F., Chen, X., Weng, S., Xia, T., Sun, X., Luo, T., Li, P., 2019. Effects of two environmental endocrine disruptors di-n-butyl phthalate (DBP) and mono-n-butyl phthalate (MBP) on human sperm functions *in vitro*. Reprod. Toxicol. 83, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.10.011.

Xie, H., Han, W., Xie, Q., Xu, T., Zhu, M., Chen, J., 2022. Fase mask-A potential source of phthalate exposure for human. J. Hazard. Mater. 422, 126848 https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126848.

Xie, M., Wu, Y., Little, J.C., Marr, L.C., 2016. Phthalates and alternative plasticizers and potential for contact exposure from children's backpacks and toys. J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 26, 119–124. https://doi.org/10.1038/jes.2015.71.

Xue, L., Zhang, D., Wang, T., Wang, X.M., Du, X., 2014. Dispersive liquid–liquid microextraction followed by high performance liquid chromatography for determination of phthalic esters in environmental water samples. Anal. Methods 6, 1121–1127. https://doi.org/10.1039/C3AY41996G.

Xue, P., Zhao, Y., Zhao, D., Chi, M., Yin, Y., Xuan, Y., Wang, X., 2021. Mutagenicity, health risk, and disease burden of exposure to organic micropollutants in water from a drinking water treatment plant in the Yangtze River Delta, China. Ecotoxicol. Environ. Saf. 221, 112421 https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112421.

Yang, J., Li, Y., Wang, Y., Ruan, J., Zhang, J., Sun, C., 2015. Recent advances in analysis of phthalate esters in foods. TRAC, Trends Anal. Chem. 72, 10–26. https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.03.018.

Yao, J., Hu, M., Yuan, F., Ye, H., Xu, Z., Zhang, X., Qiu, G., Dong, C., Mmereki, D., Xu, Y., Zheng, Y., Bu, B., 2022. Exposure to phthalates in the sleeping microenvironment of university dormitories: A preliminary estimate based on skin wipe and dust sampling. Build. Environ. 218, 109135 https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2022.109135.

Yue, X., Wang, Y., Zhou, Q., Lyu, Y., He, Y., Tang, Z., 2022. Phthalates in soil and road dust from a large processing trade center of children's clothing: Occurrence, profiles and potential health risks. Process Saf. Environ. 162, 291–300. https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.04.031.

Zeng, D., Kang, Y., Chen, J., Li, A., Chen, W., Li, Z., He, L., Zhang, Q., Luo, J., Zeng, L., 2019. Dermal bioaccessibility of plasticizers in indoor dust and clothing. Sci. Total Environ. 672, 798–805. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.028.

Zhang, Y., Huang, B., Sabel, C.E., Thomsen, M., Gao, X., Zhong, M., Chen, Z., Feng, P., 2019. Oral intake exposure to phthalates in vegetables produced in plastic greenhouses and its health burden in Shaanxi province, China. Sci. Total Environ. 696, 133921 https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133921.

Zhang, C., Zhou, Ji-, Ma, T., Guo, W., Wei, D., Tan, Y., Deng, Y., 2023a. Advances in application of sensors for determination of phthalate esters. Chin. Chem. Lett. 34, 107670 https://doi.org/10.1016/j.cclet.2022.07.013.

Zhang, W., Zheng, N., Wang, S., Sun, S., An, Q., Li, X., Li, Z., Ji, Y., Li, Y., Pan, J., 2023b. Characteristics and health risks of population exposure to phthalates via the use of face towels. J. Environ. Sci. 130, 1–13. https://doi.org/10.1016/j.jes.2022.10.016.

Zhao, A., Wang, L., Pang, X., Liu, F., 2022. Phthalates in skin wipes: Distribution, sources, and exposure via dermal absorption. Environ. Res. 204, 112041 https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112041.

Zuccarello, P., Oliveri Conti, G., Cavallaro, F., Copat, C., Cristaldi, A., Fiore, M., Ferrante, M., 2018. Implication of dietary phthalates in breast cancer. A systematic review. Food Chem. Toxicol. 118, 667–674. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.011.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PUBLICACIÓN II

SEVEN-YEAR-LONG SCREENING OF PHTHALATE ESTERS IN CLOTHING AND TEXTILE PRODUCTS FROM A QUALITY CONTROL LABORATORY

Aldegunde-Louzao, N., Pérez López, P., Lolo Aira, M., Herrero Latorre, C., **2023**. *Textile Research Journal*, 93(7–8): 1670–1685.

https://doi.org/10.1177/00405175221135619.

Factor de impacto: 1,6 (2023 Journal Impact Factor)

Categoría: Materials science, textiles

Posición: 13/30

Cuartil: Q2

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Check for updates

Textile Research Journal

Original article

Textile Research Journal
2023, Vol. 93(7–8) 1670–1685
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/00405175221135619
journals.sagepub.com/home/trj
SAGE

Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory

Natalia Aldegunde-Louzao[1,2], Pablo Pérez López[2], Manuel Lolo Aira[2] and Carlos Herrero Latorre[1]

Abstract

The results of extensive yearly screening (2014–2020) of ortho-phthalate ester levels in textiles sent to a quality control laboratory by textile companies from southern European and northern African countries are presented. Six different regulated phthalates: benzyl butyl phthalate, di-butyl phthalate, di-(2-ethylhexyl) phthalate, di-iso-decyl phthalate, di-iso-nonyl phthalate and di-n-octyl phthalate, were measured in 4729 samples of textile materials from 10 different groups. Analyses were carried out according to the standard gas chromatography–mass spectroscopy procedure, as described by the US Consumer Product Safety Commission. The results revealed a high level of compliance with the European Union legislation (97.25%). In the group of noncompliant samples (total phthalate content >0.1% w/w), positive results were due to the presence of two or more phthalates in almost 60% of the cases. The phthalate esters most commonly detected were di-(2-ethylhexyl) phthalate, followed by di-iso-nonyl phthalate and di-butyl phthalate. In the group of compliant samples (total phthalate <0.1% w/w), the same frequency of occurrence was identified, but in this case most of the samples (almost 90%) contained only one phthalate. In addition, a growing tendency for a decrease in di-(2-ethylhexyl) phthalate levels and an increase in di-iso-nonyl phthalate and di-iso-decyl phthalate concentrations were detected throughout the study, due to replacement of the former by the latter in the use as a plasticizer. No significant differences between countries were noted with regard to the frequency or concentration of phthalates in the textile samples. The study findings contribute to advancing knowledge about the phthalate content of textiles and to evaluating and controlling the potential risks of exposure to these compounds.

Keywords

PAEs, screening 2014–2020, gas chromatography–mass spectroscopy (GC-MS), textile materials, quality control laboratory

Phthalate esters (PAEs), usually called phthalates, are the ortho-di-esters of phthalic acid (PAEs onwards). Their general structure is shown in Figure 1(a). These compounds have been used since the 1930s in diverse consumer products, including cosmetics, building materials, medical and pharmaceutical devices, clothing and others.[1] In the textile industry, PAEs are used as plasticizers, which are added to plastics to increase their flexibility, transparency, durability and longevity. In general, polyvinyl chloride (PVC) is one of most frequently used polymers for coating clothing and other textile components. However, PVC is a hard polymer, and softening agents are therefore added to produce flexible PVC that can be used in the textile industry.[2] PAEs are employed for this purpose, and in fact, in Europe PVC industries use around 85–90% of the global plasticizers production.[3,4] PAEs are also utilized in plastisol prints, polyester buttons, polyurethane coatings, other plasticized materials and in adhesives for textile use. Consequently, the risk of the presence of phthalates originates in the

[1]Instituto de Investigación en Análisis Químicas y Biológicas, Facultad de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, Lugo, Spain
[2]Chemical Analysis Division, Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Lugo, Spain

Corresponding author:
Carlos Herrero Latorre, Universidade de Santiago de Compostela, Facultad de Ciencias, Avda Alfonso X El Sabio, s/n, Lugo 27002, Spain.
Email: carlos.herrero@usc.es

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

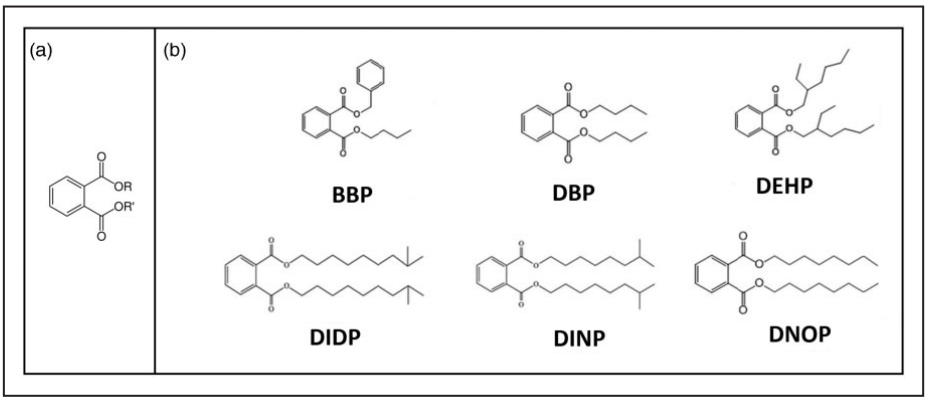


Figure 1. (a) General structure of ortho-phthalate esters, and (b) ortho-phthalate esters considered in this study.

manufacturing processes in which these products have been used.

PAEs are not chemically bound to the plastics to which they are added, and they can therefore be readily released to the environment.[5] Significant amounts of PAEs have been detected in the environment in waters and soils,[6,7] plastic packed foods[8] and clothing.[9] These compounds have also been detected in human tissues,[10] because PAEs are transmitted to humans by environmental exposure, by transfer through the food chain transfer, by dermal contact[11] or by inhalation.[12,13] PAEs are rapidly metabolized to monoesters and other metabolites, which are known to affect human health adversely. PAEs are considered endocrine disruptors,[14] and have been reported to cause reproductive and developmental problems in humans.[15,16] Several epidemiological studies have demonstrated a clear relationship between elevated levels of PAE metabolites in urine and breast cancer, preeclampsia and other diseases.[17–19.]

Skin contact with clothing containing phthalates is an important route of exposure, with a high impact on children.[20] Hence, the concentration of phthalates in manufactured textiles must be strictly controlled. Special attention should be paid to products in which chemical products containing phthalates have been used as plasticizers in plastic parts, coatings and stamped designs. Furthermore, clothing and accessories in which phthalate-based adhesives have been used should also be analyzed with particular care. Most textiles with printed PVC are directed at children who are growing and developing, and who therefore comprise the main group at risk of being affected by these endocrine-disrupting compounds.[21] Rigorous legislation has been implemented in different countries aimed at limiting PAE levels in consumer products, especially in those directed at children.

In the European Union and in regard to textile products, European regulation 1907/2006/CE,[22] and its amendments 552/2009/CE[23] and 2015/326/EU,[24] established limitations for the concentration of six phthalates in plasticized clothing materials, especially those aimed at children: benzyl butyl phthalate (BBP), CAS no. 85-68-7; di-butyl phthalate (DBP), CAS no. 84-74-2; di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), CAS no. 117-81-7; di-iso-decyl phthalate (DIDP), CAS no. 26761-40-0; di-iso-nonyl phthalate (DINP), CAS no. 28553-12-0, and di-n-octyl phthalate (DNOP), CAS no. 117-84-0 (see their structures in Figure 1(b)). More specifically, BBP, DBP and DEHP are restricted for use in PVC and other plasticized materials in all toys and childcare articles. In addition, DIDP, DINP and DNOP are also regulated for those clothing, toys and childcare articles which children are likely to place in their mouths. In both cases, the phthalates should not be present at concentrations above $1000\,\mu g\,g^{-1}$ (equivalent to 0.1% by weight). In 2018, the European legislation promulgated the Commission regulation 2018/1513,[25] which includes other phthalates and extended the scope of the restriction to all consumer items containing plastic parts, including fashion ones. A level of $1000\,\mu g\,g^{-1}$ is maintained (individually or in combination with other previous regulated phthalates).

In a similar way, in the USA in 2008, the Consumer Protection Safety Improvement Act forbade the use of three phthalates in the manufacture, sale, distribution and importation into the United States of any children's toy or childcare article that contained concentrations of more than 0.1% for BBP, DBP and DEHP. They created a temporary prohibition for another three phthalates (DINP, DIDP and DNOP) in toys and childcare articles that children are likely to place in their mouths.[26] In 2017, the United States Consumer Product Safety Commission (US-CPSC) definitively

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

banned DINP at concentrations higher than 0.1% and four other phthalates in accessible and specific plastic component parts of children's toys and childcare articles.[27] The interim restriction on the use of DIDP and DNOP was removed.

In relation to phthalate measurement procedures, the Division of Chemistry of the US-CPSC established on 1 April 2010 a standard operating procedure, CPSC-CH-C1001-09.3, for the determination of phthalates by an appropriate combination of an extraction step and subsequent analysis by gas chromatography–mass spectroscopy (GC-MS).[28] Since 2010 this suitable analytical method has been applied to most consumer products for determination of the six regulated phthalates (in several cases, minor adjustments could be necessary for products made from certain materials, and they should be based on a deep chemistry and materials science knowledge). From 2018, in response to changes in regulations on PAEs, some other phthalates were included in the new version of the CPSC act published in this year, CPSC-CH-C1001-09.4:[29] di-cyclohexyl phthalate (DCHP), CAS no. 84-61-7; di-iso-butyl phthalate (DIBP), CAS no. 84-69-5; di-n-hexyl phthalate (DNHP), CAS no. 84-75-3; and di-n-pentyl phthalate (DPP), CAS no. 131-18-0.

The main objective of this study was to assess compliance with both European and American legislation on the content of the first six regulated PAEs in textiles and related products evaluated by a textile-specialized quality control laboratory. For this goal, 4729 different textile samples sent to our laboratory in the period 2014–2020 from companies based in southern European and northern African countries (mainly Spain, Portugal and Morocco) were analyzed by means of the CPSC-CH-C1001 GC-MS method. The results of this long-time screening process with respect to the levels of BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP and DNOP in different textile samples are presented here. This study contributes to the correct control and safety of textile products manufactured in these countries as well as to increasing knowledge about phthalate contents and the potential exposures associated with these compounds in these types of samples.

Materials and methods

Sample collection

In this work, 4729 different textile samples were analyzed during a period of 7 years in a quality control laboratory specialized in textile and related materials, in Lugo, Spain. The presence of phthalates in textile samples is due to manufacturing processes in which chemicals containing PAEs have been used. There is a risk in processes that incorporate plastic parts and coatings (including prints) that contain phthalates as plasticizers; and in bonding processes with adhesives containing phthalates. For the control of textile products that are likely to contain phthalates (both the final product and the raw materials in the pre-production stage), the textile industry sends different types of samples to specialized laboratories for analysis. In the case at hand, samples sent to our quality control laboratory in the period 2014–2020 for phthalate analysis came mainly from textile companies based in countries in southern Europe and north Africa (Spain, 3756 samples; Portugal, 895; and Morocco, 54). In addition, 24 more samples corresponded to other European countries (Italy, Germany and France). However, it is possible that the primary origin of some of these materials corresponds to other countries (such as some Asian countries), but this information was not available in all cases. The numbers of samples were distributed by year as follows: 164 in 2014; 449 in 2015; 547 in 2016; 808 in 2017; 1321 in 2018; 912 in 2019; and 528 in 2020.

The samples were divided into 10 categories (marked from 1 to 10) according to their characteristics: category 1, acrylic pins, rings, zippers and similar; category 2, appliqués and appliqué patches, labels, rhinestones and sequins; category 3, adult clothes; category 4, baby clothes and the corresponding raw materials; category 5, raw fabric and textile materials; category 6, footwear; category 7, belts; category 8, buttons; category 9, bags and wallets; and category 10, home textiles (bedclothes, tablecloths and others). The number of samples in each class and a brief description of the sample category are included in Supplementary Table 1, in supporting information.

Samples received in our laboratory were prepared and analyzed according to the official analytical procedure (described in detail below in the Analytical procedures section) within 24–48 h of their reception in the laboratory. The code, date of reception, origin, category, description and characteristics of the sample, results of the phthalate determinations as well as any other information of interest were stored and treated in a laboratory information management system (LIMS). This strategy provided a phthalate database with adequate and fast accessibility to phthalate content data associated with samples, experiments, laboratory workflows, and instruments used, among others.

Reagents and apparatus

All solvents used were chromatography grade and were supplied by Merck (Darmstadt, Germany): tetrahydrofuran, hexane, cyclohexane and methanol. Ultrapure water was produced using a Milli-Q system (Millipore, Bedford, MA, USA).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Standards of DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP and DIDP were purchased from LGC Group (Middlesex, UK) and Sigma-Aldrich (Madrid, Spain). Benzyl benzoate (BB), obtained from Scharlab (Barcelona, Spain), and deuterated butyl benzyl phthalate (BBP-d4) and deuterated bis-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP-d4), both provided from Laboratorio CIFGA S.A. (Lugo, Spain), were used as internal standards.

Analyte extraction in tetrahydrofuran was performed in an ultrasonic bath (Ultrasons-HD from J.P. Selecta, Barcelona, Spain). Phthalate determinations were carried out using an Agilent 7890B gas chromatograph coupled to a 7000 Series Triple Quad Mass-Spectrometer detector (GC-MS/MS) from Agilent Technologies (Agilent, Santa Clara, CA, USA).

Analytical procedure

Phthalates were determined in textile samples following the US CPSC test method,[29] which consisted of a two-step extraction and determination procedure after a previous sample preparation phase, under the conditions briefly described below.

Sample preparation phase. For all samples of the previously defined 10 categories, only plasticized component parts that may contain phthalates were analyzed (positional prints, positional pastes, continuous prints, coatings, adhesive, plastic pieces, etc.). Before analysis, samples were prepared according to the sampling procedure for this test method. Briefly, the plasticized parts were cut into small pieces of approximately 1 mm^2 to eliminate the potential error due to unequal distribution of pollutants in the sample. Each plasticized component part was considered a sample for analysis. Plastic or plasticized buttons (or other similar parts such as sequins, flocks, glitter, pearls, or other plastic ornaments) were milled/ground into a representative powder for analysis.[29] Pieces made of different types of plastic were cut up, and the different layers were separated and analyzed individually. For plastic-coated metal or coated wood parts, the surface was scratched, and the coating or paint was tested (if applicable).

Extraction step. In this first extraction step, the sample prepared as indicated above was treated with tetrahydrofuran and the dissolved polymers were precipitated with a second solvent, hexane. A minimum amount of 0.05 ± 0.005 g of the representative sample was accurately weighed into a clear 20 mL head space vial. Tetrahydrofuran was added (5 mL for samples smaller than 0.05 g, and for samples larger than 0.05 g, 10 mL for each 0.1 g of sample) and the mixture was sonicated in an ultrasound bath for at least 30 min (or up to 2 h if material did not dissolve properly). One mL of the sample extract obtained was added to 2 mL of hexane and vortexed vigorously for at least 30 s, and the sample was left for 30 mins to allow precipitation of PVC. An aliquot of the sample was filtered through a 0.45 µm pore diameter filter, and 0.65 mL of the filtered sample solution was transferred to a vial to which 0.1 mL of internal standard working solution was added.

Determination step. In this second determination step, an aliquot of the solution obtained was analyzed by GC-MS/MS, using the chromatograph and detector system previously described. A fused silica capillary column, DB-5MS (30 m × 0.25 mm ID × 0.25 µm) was used for all analysis. Helium was utilized as carrier gas at a flow rate of 1.0 mL min^{-1}. The temperature program from the initial oven temperature and hold time of 150°C for 1 min included a ramp 1 from 30°C min^{-1} to 280°C, a ramp 2 from 15°C min^{-1} to 310°C, and a final hold time isotherm at 310°C for 3 min. The detector was operated in EI mode (70 eV), and the analytes were quantified in MRM mode. The injector, ion source, transmission line and quadrupole temperatures were held at, respectively, 290°C, 230°C, 280°C and 150°C. Aliquots of 1 µL were injected in split 1:10 mode. The chromatogram obtained for a mixture of the six phthalate and internal standards (Supplementary Figure 1) as well as the retention times and the quantification and confirmation transitions for the different phthalates under the conditions described (Supplementary Table 2) are presented in the supporting information file.

Quality control

Before analysis, all laboratory equipment was cleaned by sonication with methanol for 30 min, and the background concentration of phthalates in this equipment, reagents and solvents was determined. The concentrations of the six selected phthalates were quantified using the internal standard calibration method. BB (CAS no. 120-51-4), BBP-d4 (CAS no. 93951-88-3) and DEHP-d4 (CAS no. 93951-87-2) were used as internal standards. The limits of detection (LOD) and quantitation for the six phthalates in textile and plastic were calculated as, respectively, three and 10 times the standard deviation of the blank (summarized in Supplementary Table 3, in supporting information). Linearity was tested by injecting replicate standards at six concentrations ranging from 50 to 3500 µg g^{-1}. The six phthalates fulfilled the condition of linearity, with R^2 (the square of the Pearson's correlation coefficient) ranging from 0.9956 to 0.9999. Accuracy was tested by recovery studies, with samples spiked with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

different concentrations of the six phthalates studied (also from 50 to 3500 $\mu g\,g^{-1}$), both in textile and in plastic samples. For all phthalates, recovery was adequate in all cases, in the range 81.2–120.5%. The precision of the determinations was evaluated in terms of repeatability and reproducibility. For the test of repeatability, six determinations were carried out at the different concentrations on the same day with the same equipment, the same analyst and on the same sample matrix. For the test of reproducibility, 11 and 17 determinations were conducted per concentration, over several days, on different matrices and/or with different operators. The relative standard deviations were in the range 1.9–6.8%, and 4.4–10.4% for repeatability and reproducibility, respectively.

The results yielded by the analytical method employed were successfully validated by the quality assurance unit of the test laboratory. In this case, the standard operation procedure and the corresponding method were certified under ISO17025 standard by ENAC, the Spanish National Accreditation Body (ISO/IEC 17025, accreditation number 1128/LE2140 for textiles and plastics). The laboratory also participates in two interlaboratory exercises per year, organized by the Institute for Interlaboratory Studies (Spijkenisse, The Netherlands) in order to establish its capacity to determine phthalates. Satisfactory results were obtained in all cases.

Data analysis

A data matrix (X_{4729x6}) containing the concentrations of the six phthalates determined in the 4729 samples analyzed in the period 2014–2020 was prepared from the information available in the LIMS of the laboratory. Additional information including filter variables, such as the sample code, category to which each sample belongs, year of analysis, country of origin, manufacturer ID, number of PAEs detected, detailed description of each sample as well as other useful information, was also included in the analytical database.

Statistical calculations and graphical outputs were carried out using Excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), Statgraphics Centurion XVIII version 18.1.12 (Statistical Graphics, Rockville, MD, USA) and IBM SPSS for Windows version 27 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results and discussion

Three different groups of samples were considered for further evaluation based on the concentrations of PAEs in the 4729 samples determined. (a) Group 1 was composed of 130 non-compliant PAE-positive samples (PP-NCS) with a phthalate content greater than 0.1%. These samples do not comply with current European legislation and therefore had to be discarded. (b) Group 2 of PAE-positive compliant samples (PP-CS) comprised 475 samples with one or more PAE detection, but in which the total PAE concentration was lower than 0.1%. Samples from this second group comply with current EU regulations on phthalates and can therefore enter the commercial market. And finally, (c) group 3 was made up of the remaining 4124 PAE non-detected compliant samples (PND-CS) in which no PAEs were detected at concentrations higher than 0.005%. The three groups are described and discussed in detail in the following sections.

Group 1: PAE-positive noncompliant samples (PP-NCS)

In the EU legislation, the maximum permissible concentration of the six PAEs analyzed (BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP and DNOP) in clothing or related accessories coming into contact with human skin is 1000 $\mu g\,g^{-1}$ (0.1% w/w), individually or together. Therefore, the samples containing phthalate levels higher than 0.1% (individual or collectively) were considered PP-NCS. In total, 130 of the 4729 samples analyzed (i.e. 2.75% of the total) were identified as positive.

The phthalate content is clearly influenced by the type of textile sample in question. The levels of PAEs will potentially be higher in samples with plasticized patches, plastic-like decorations, leather laminates, or confections in which an adhesive containing phthalates has been used. Therefore, the samples were divided into the 10 different categories previously indicated.

In Figure 2, a bar graph is presented. For each category, the first blue bars represent the percentage of positive samples (samples in which at least one PAE was detected above the detection limit of 0.005%) compared with the total number of samples analyzed. The second bar beside it (inclined blue lines) shows the percentage of non-compliant samples (>0.1%) for each category in relation to the total samples analyzed. As it can be seen, in general, positive samples (in which any PAE has been detected) are lower than 1.5% in all cases, except for category 5 of raw materials. Noncompliant samples presented lower percentages for all categories. Less than 1.5% of the samples exhibited a total PAE concentration higher than 0.1%. The category with higher noncompliant levels was also the one corresponding to fabric and textile raw materials (because it is the category that clearly has a greater number of samples, representing 41.1% of the total samples). On the contrary, in category 8 (buttons) and in category 10 (home textiles) none of the analyzed samples presented levels of PAEs higher than 0.1%.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

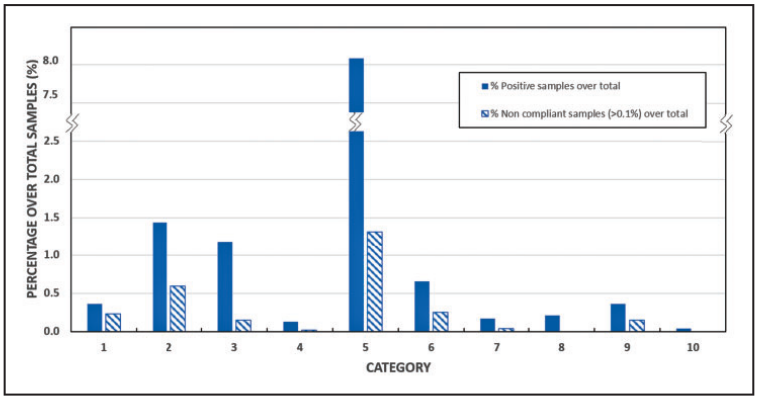


Figure 2. Bar chart showing the percentage of positive and noncompliant samples per category over total samples. (Codes: 1: Acrylic pins, rings, and zippers; 2: Appliques and applique patches, labels, rhinestones, and sequins; 3: Adult clothes; 4: Baby clothes and their raw materials; 5: Fabric and textile raw materials; 6: Shoes, boots, and slippers; 7: Belts; 8: Buttons; 9: Bags, wallets, and leather goods; 10: Home textiles).

Buttons and other plastic trims must be checked for phthalates and the occurrence of these compounds in this category was very low, the number of non-compliant samples in this category was zero: no values higher than 0.1% PAE were detected in any of the 259 button samples tested. This result can be explained by the fact that, in general, buttons do not need to be flexible and therefore, the use of phthalates in their production can be avoided. A similar result was obtained in the home textiles category, in which phthalates higher than 0.1% were not achieved in any of the 173 samples analyzed either. In both cases, the presence of small amounts of phthalates in these two groups of samples is a consequence of contamination processes and not of their use as plasticizers in production activities.

Furthermore, it is interesting to perform an analysis of the number of different phthalates detected in each sample to study the simultaneous appearance of the different PAEs. Of the 130 samples that belong to this group, only one PAE was detected in 54 of them; in another 55 two different phthalates were found, and in the remaining 21 samples three or more phthalates were detected. Thus, it is clear that the presence of two or more phthalates increases the probability that one sample may be non-compliant, in fact, nearly 60.0% of PP-NCS presented two or more phthalates. The main pattern observed in this group 1 was clearly multi-phthalate. Figure 3(a) represents, for group 1 of PP-NCS, the number of samples in which one, two, three, and four PAEs have been detected in relation to the number of samples in each category (first blue bar). Categories 1, 2, 3, 5, 6 and 9 are those that present a higher number of samples containing two or more phthalates, and these same categories agree, in general, with those that have higher percentages of positive samples within group 1 of the PP-NCS (as can be seen in Figure 2).

In the 55 samples containing two phthalates, three clear associations were detected. The DEHP–DINP pairing accounted for 23 positive samples, mainly in classes 5 and 2. DEHP–DBP accounted for 14 positive samples, only in categories 1 and 2, and finally, DINP–DIDP accounted for 13 unacceptable samples, all in category 5. In this case, DEHP, DINP and DBP were the three most abundantly occurring PAEs, and the simultaneous presence of two of these four phthalates explained 91% of the positives with two PAEs. DNOP and BBP only appeared in one sample each, in combination with, respectively, DINP and DBP. Three different PAEs were detected in 14 samples, mainly DEHP, DINP and DIDP, in classes 5 and 9. Finally, four PAEs were identified in seven positive samples, mainly containing DEHP, DINP, DIDP and DBP (in plastic-materials and artificial leather goods of categories 1, 2 and 9). None of the positive non-compliant samples contained more than four different phthalates.

In relation to the 54 samples that contained a single phthalate, DEHP and DBP occurred with the highest frequency (13 and 10), followed by DINP (seven) in class 5. In addition, DNOP was absent in all samples that contained a phthalate. Thus, as DNOP always appears associated with another PAE, perhaps its presence in these cases is due to contamination in the production process.

In summary, most of the PP-NCS were due to the presence of DEHP, followed by DINP and DBP. This finding is consistent with those reported by other authors who determined phthalates in textile samples from children's clothing,[30,31] in which DEHP is the phthalate most frequently detected. It has also been found that DIDP usually appears associated with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

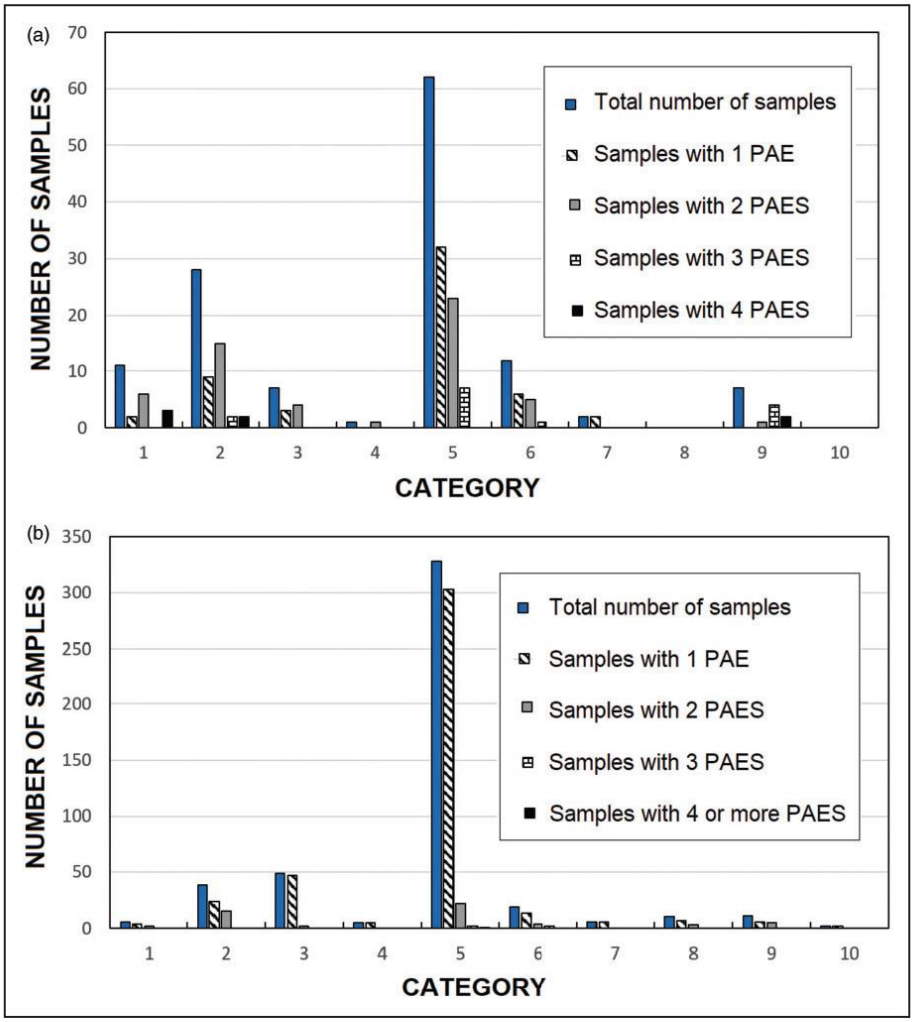


Figure 3. Number of samples containing one or more phthalates in each category. (a) Group 1 PAE-positive noncompliant samples (PP-NCS) and (b) group 2 PAE-positive compliant samples (PP-CS). (Codes: 1: Acrylic pins, rings, and zippers; 2: Appliques and applique patches, labels, rhinestones, and sequins; 3: Adult clothes; 4: Baby clothes and their raw materials; 5: Fabric and textile raw materials; 6: Shoes, boots, and slippers; 7: Belts; 8: Buttons; 9: Bags, wallets, and leather goods; 10: Home textiles).

DINP (indicating a similar origin). In fact, study of the correlations between PAEs in PP-NCS samples yielded very low R^2 values (<0.10) in all cases, except for DINP–DIDP, for which a high correlation of 0.79 demonstrated a clear association between these two high molecular-weight phthalates. This finding can be explained in two possible ways: (a) the commercial forms of DINP and DIDP contain a range of C_8 to C_{10} isomers with an overlap between the two substances;[32] and (b) the lack of complete purification after synthesis of the phthalates destined for industrial use (because the cost of purification would make the product too expensive) so that, in many cases DINP would appear together with DIDP.

In Table 1, the concentrations of the different six PAEs in the 10 categories established are presented. The concentrations of BBP and DNOP were null in most of the samples in group 1 (except in three and two samples, respectively). The absence of BBP and DNOP was also pointed out by Xie et al.[33] for the analysis of different parts (front, back and bottom) of backpacks, by Negev et al.[34] for different childcare items and by Li et al.[35] in waterproof fabrics and printed textiles. In all these works, the concentration of these two phthalates was lower than the limit of detection. These results may be expected for BBP, as this phthalate is mainly used in conveyor belts and in the automotive industry, or even in vinyl tile, caulks,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 1. Statistical data for group 1 of PAE-positive noncompliant samples (PP-NCS) by category (all results in % w/w)

Category	Count	Median	SD	RSD (%)	Range	Category	Count	Median	SD	RSD (%)	Range
BBP						DIDP					
1	0	–	–	–	–	1	3	0.017	0.007	50.0	0.006–0.019
2	0	–	–	–	–	2	4	0.351	0.166	638	0.017–0.351
3	0	–	–	–	–	3	0	–	–	–	–
4	0	–	–	–	–	4	0	–	–	–	–
5	3	0.127	0.150	73.5	0.108–0.378	5	18	0.078	0.273	128	0.013–1.131
6	0	–	–	–	–	6	0	–	–	–	–
7	0	–	–	–	–	7	0	–	–	–	–
8	0	–	–	–	–	8	0	–	–	–	–
9	0	–	–	–	–	9	5	0.232	0.149	71.3	0.016–0.350
10	0	–	–	–	–	10	0	–	–	–	–
DBP						DINP					
1	7	0.107	0.094	80.3	0.021–0.289	1	6	0.143	0.158	87.3	0.012–0.396
2	12	0.138	0.140	85.9	0.007–0.350	2	10	0.129	0.236	114	0.010–0.750
3	2	0.155	0.055	35.5	0.116–0.194	3	4	0.186	3.439	187	0.010–7.000
4	0	–	–	–	–	4	0	–	–	–	–
5	14	0.149	0.328	147	0.006–1.335	5	34	0.349	0.466	157	0.001–2.800
6	2	0.186	0.231	124	0.022–0.350	6	8	0.163	0.136	73.5	0.046–0.350
7	0	–	–	–	–	7	2	0.150	0.012	8.00	0.142–0.159
8	0	–	–	–	–	8	0	–	–	–	–
9	3	0.050	0.108	121	0.006–0.212	9	7	0.349	0.224	68.5	0.021–0.738
10	0	–	–	–	–	10	0	–	–	–	–
DEHP						DNOP					
1	10	0.350	0.169	63.5	0.033–0.350	1	0	–	–	–	–
2	2	0.214	6.359	303	0.032–27.35	2	2	0.124	0.077	62.1	0.070–0.179
3	3	0.181	0.111	74.0	0.028–0.243	3	0	–	–	–	–
4	0	–	–	–	–	4	0	–	–	–	–
5	29	0.350	0.526	117	0.017–2.329	5	0	–	–	–	–
6	9	0.200	10.87	282	0.093–32.74	6	0	–	–	–	–
7	0	–	–	–		7	0	–	–	–	–
8	0	–	–	–		8	0	–	–	–	–
9	7	0.350	0.886	132	0.205–2.674	9	0	–	–	–	–
10	0	–	–	–		10	0	–	–	–	–

BBP: benzyl butyl phthalate; DBP: di-butyl phthalate; DEHP: di-(2-ethylhexyl) phthalate; DIDP: di-iso-decyl phthalate; DINP: di-iso-nonyl phthalate; DNOP: di-n-octyl phthalate; PAE: phthalate ester; RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation.

adhesives or sealants, and it is only used in the textile industry to produce some types of artificial leather and some canvases.[36] However, in the case of DNOP, the lack of information about this PAE prevents us from reaching more specific conclusions. In 2010, the ECHA published a review[37] in which it alerted to the scarce knowledge on the uses for DNOP in Europe: 'The available information on current uses of DNOP in EU appears to be very limited and contradictory, compared to the other phthalates'. There are also no studies dedicated to DNOP exposure and the possible related risks. Therefore, although the presence of DNOP does not appear to be problematic from the point of view of the phthalate contents in textiles, research should be devoted to learning more about the industrial uses of this compound and other potential PAE substitutes of the ones actually employed and their potential risks associated with exposure.

In relation to the other PAEs analyzed, as previously indicated, DEHP and DINP are the most frequently occurring phthalates, followed by DBP, although differing greatly according to the category considered. The prevalence of these three PAEs (in this order) was also reported in other published works.[30,34,35] In the case at hand, in 130 positive samples in this group, DEHP, DINP and DBP occurred together at concentrations of up to 0.4% in classes 1 and 2, in which they are very commonly used in the manufacture of plastic materials used in pins and rings, as well as in applique patches, sequins and especially for lamination of labels. They were also detected in similar concentrations in categories 3 and 5 of adult clothing and textile and textile raw materials, respectively. However, the levels in category 4 of baby clothes were much lower, which is assessed as a favorable result due to the special risk of the child population for which they are intended.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Although these phthalates also appear in classes 6 (shoes, boots and slippers) and 9 (bags, wallets and synthetic leather goods), the combined presence of DINP and DIDP is noteworthy. This can be explained by the use of these two types of phthalates in the production of artificial leather, shoe soles and the adhesives used to fix the soles on footwear. This also contributes to explaining the afore-mentioned high correlation ($R^2 = 0.790$) between DIDP and DINP.

The levels detected in group 1 of PP-NCS for these other four PAEs were compared with those reported for different noncompliant samples evaluated by other authors such as Negev et al.[34] in children's products from Israel, Li et al.[35] in textiles from China, Pedersen and Hartmann[38] in different printed clothing from 19 countries around the world as well as Boor et al.[39] in foam and covers of crib mattresses from the USA and Finland. The detailed levels of the different analyzed phthalates in these and other works can be consulted in detail comparatively with those of this work in Supplementary Table 4, included in supporting information. Among the phthalates measured, the higher levels were clearly reported for DEHP and DINP achieving values up to 17.0% and 32.0%, respectively, in printed parts analyzed in Pedersen and Hartmann;[38] 14.7% and 19.2% for children's products in Negev et al.,[34] and 10.4% and 13.7% in covers of crib mattresses in Boor et al.[39] Other authors[35] reported lower levels, in printed textiles and waterproof fabric, 3.34% and 5.16% for DEHP and DINP, respectively. Maximum results in this work for these two phthalates were comparable, 32.8% and 7.00%, respectively. However, for the case of DIDP abnormally high values (17.1%) were found by Xie et al.[33] in backpacks, compared with those measured in this work.

We should emphasize here that our laboratory is an analytical control laboratory for the textile industry, so that the samples that do not pass this control for phthalates, and therefore do not comply with the applicable legislation, are considered non-compliant by the industry itself. These products are therefore either destroyed or reprocessed, but never reach the consumer in their current state. For this reason, they do not represent a source of exposure and potential risk to public health.

Group 2: PAE-positive compliant samples (PP-CS)

Group 2 comprises 475 samples with at least one or more PAEs detected at a level higher than 0.005%, but with a total PAE concentration below 0.1%. These samples comply with EU legislation and can therefore be used in production. As they can enter the market and reach consumers, they deserve special attention.

Regarding the number of PAEs detected per sample, the situation is clearly different from group 1 of PP-NCS. For group 2 of PP-CS, in most cases, only one phthalate was detected. In 417 of the 475 analyzed samples (i.e. 87.8%), only one PAE was identified per sample. This implies that the combined appearance of different PAEs is unusual, and the pattern for this group is monophthalate. The phthalate occurring at the highest frequency was DEHP (245 detections), followed by DINP (114) and DBP (40). The other phthalates appeared only on a few rare occasions, and DNOP was not detected in any of the samples (as in group 1). For the remaining group 2 samples containing two or more PAEs, the most common combination was DEHP–DINP (31), followed by DEHP–DBP (13) and DINP–DIDP (eight).

In relation to the number of different phthalates in each sample, in Figure 3(b) the number of distinct phthalates identified for the different categories in the samples of the PP-CS group is plotted as a bar chart. As can be seen, in most cases and unlike group 1 of PP-NCS, the samples of group 2 presented only one PAE. Clearly, there are more detections in the samples in which a single PAE appears. The case of class 5 is especially striking. In group 1 of PP-NCS, half of the samples contained two or more phthalates, while in group 2 of PP-CS, 98.4% of the samples in class 5 contained only one PAE. This may be explained by the fact that in the PP-NCS of group 1, with total PAE contents almost an order of magnitude higher (>0.1%), phthalates are additives used in the manufacture of sequins and patches, and in general in plasticized pieces. Thus, due to the lack of total purity, more than one type of phthalate appeared in most of the samples. In the present case, as the concentrations were much lower, the presence of a phthalate may be mainly due to contamination rather than to inclusion in the production system.

The descriptive statistics for the phthalate concentrations measured in the 10 categories considered for this PP-CS group 2 are summarized in Table 2. Examination of these data enabled us to reach the following conclusions. BBP and DNOP are present only in a few samples in categories 3, 5 and 6 at very low levels (with median lower than 0.009%). The most frequently occurring phthalates were DEHP and DINP followed by DBP. The highest concentrations of DEHP and DBP corresponded to category 1, and the high number of appearances of DEHP in category 5 textile fabrics was very remarkable, but always at low concentrations, generally below 0.010% (a similar situation occurs for DINP). In this group, no relationship

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 2. Statistical data for group 2 of PAE-positive compliant samples (PP-CS) by category (all results in % w/w)

Category	Count	Median	SD	RSD (%)	Range	Category	Count	Median	SD	RSD (%)	Range
BBP						DIDP					
1	0	–	–	–	–	1	1	0.006	–	–	–
2	0	–	–	–	–	2	2	0.064	0.005	7.81	0.060–0.068
3	7	0.009	0.020	133	0.005–0.061	3	0	–	–	–	–
4	0	v				4	0	–	–	–	–
5	8	0.009	0.015	100	0.001–0.050	5	14	0.015	0.012	80.0	0.001–0.046
6	1	0.008	–	–	–	6	0	–	–	–	–
7	0	–	–	–	–	7	0	–	–	–	–
8	0	–	–	–	–	8	1	0.006	–	–	–
9	0	–	–	–	–	9	0	–	–	–	–
10	0	–	–	–	–	10	0	–	–	–	–
DBP						DINP					
1	2	0.039	0.036	92.3	0.013–0.065	1	3	0.010	0.003	27.3	0.008–0.015
2	12	0.016	0.024	82.8	0.005–0.065	2	16	0.009	0.017	106	0.005–0.063
3	11	0.018	0.014	73.7	0.001–0.044	3	14	0.008	0.019	119	0.005–0.072
4	0	–	–	–	–	4	1	0.007	–	–	–
5	23	0.023	0.018	72.0	0.002–0.088	5	101	0.014	0.025	100	0.001–0.092
6	1	0.007	–	–	–	6	9	0.009	0.007	63.6	0.001–0.023
7	0	–	–	–	–	7	6	0.007	0.002	26.7	0.005–0.011
8	2	0.017	0.004	23.5	0.014–0.020	8	6	0.011	0.010	71.4	0.005–0.028
9	4	0.008	0.004	44.4	0.005–0.015	9	3	0.005	0.001	16.7	0.005–0.008
10	1	0.007	–		–	10	0	–	–	–	–
DEHP						DNOP					
1	2	0.048	0.028	58.3	0.028–0.068	1	0	–	–	–	–
2	27	0.023	0.024	82.8	0.005–0.085	2	0	–	–	–	–
3	19	0.015	0.021	87.5	0.001–0.083	3	0	–	–	–	–
4	4	0.018	0.040	111	0.018–0.097	4	0	–	–	–	–
5	212	0.010	0.014	87.5	0.001–0.066	5	1	0.001	–	–	–
6	15	0.011	0.020	105	0.001–0.059	6	0	–	–	–	–
7	0	–	–	–	–	7	0	–	–	–	–
8	4	0.012	0.005	34.5	0.011–0.022	8	0	–	–	–	–
9	7	0.011	0.029	112	0.005–0.073	9	0	–	–	–	–
10	1	0.007	–	–	–	10	0	–	–	–	–

BBP: benzyl butyl phthalate; DBP: di-butyl phthalate; DEHP: di-(2-ethylhexyl) phthalate; DIDP: di-iso-decyl phthalate; DINP: di-iso-nonyl phthalate; DNOP: di-n-octyl phthalate; PAE: phthalate ester; RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation.

between DINP and DIDP was found, nor between this pair of PAEs and the samples in categories 6 and 9.

Indeed, DINP only appeared in a few samples in these categories, and DIDP was not present in these. It is assumed that the combined presence of these two phthalates would in most situations result in a noncompliant sample that would be included in group 1, while if only DIDP was found, the low concentration of this would cause this sample to be included in group 2 of compliant samples, as in these cases.

In the cases of DEHP, DINP and DBP, the same relationships between categories as those already indicated for group 1 are maintained. However, this no longer applies to DIDP, thus explaining the lack of correlation between DINP and DIDP. In this case, the concentrations of BBP and DNOP were null or extremely low in the 475 samples in group 2.

Group 3: PAE non-detected compliant samples (PND-CS)

Group 3 of PND-CS is made up of the remaining 4124 samples, in which no phthalates were detected at concentrations higher than 0.005%. This group that includes the majority of the samples indicated correct performance regarding the use of PAEs by the textile industry in the countries considered.

In particular, and as the samples from groups 2 (PP-CS) and 3 (PND-CS) complied with the applicable legislation in both cases, it can be concluded that 97.25% of the samples analyzed (4599) had non-detected or PAE levels lower than those established by EU legal regulations. Therefore, from the point of view of comparing the achieved results with other studies for samples containing total PAE values lower than 0.1%, the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

joint results of groups 2 and 3 have been considered together. In Supplementary Table 4 in supporting information, the results for the concentration ranges for the different phthalates analyzed in this work are presented in comparison with other works in which different phthalates are determined (at lower levels than 0.1%) in infant cotton clothing,[40] firefighter protective hoods and coats,[41] cotton and polyester fabrics,[42] and recently, in face masks.[43] In all these works, the concentrations detected for all the PAEs assayed were in the range 10^{-4} to 10^{-7}% (except for DEHP), clearly below the limits established by law. The same result has been obtained in the present work, despite concentrations higher by an order of magnitude being detected exceptionally, the main part of the samples for these five PAEs were below the LOD. For DEHP, the values reported were higher, in the range 10^{-2} (in Alexander and Baxter study)[41] to 10^{-4} in infant clothing and fabrics[40,42] and 10^{-5}% in face masks.[43] In the present work in groups 2 and 3 DEHP ranged from <LOD to 9.7 10^{-2}%.

Year-by-year study

A year-by-year analysis of the levels of PAEs in the two groups 1 and 2 of PP-NCS and PP-CS was carried out to determine any potential temporal variations in the use of the different phthalates. Only DBP, DEHP and

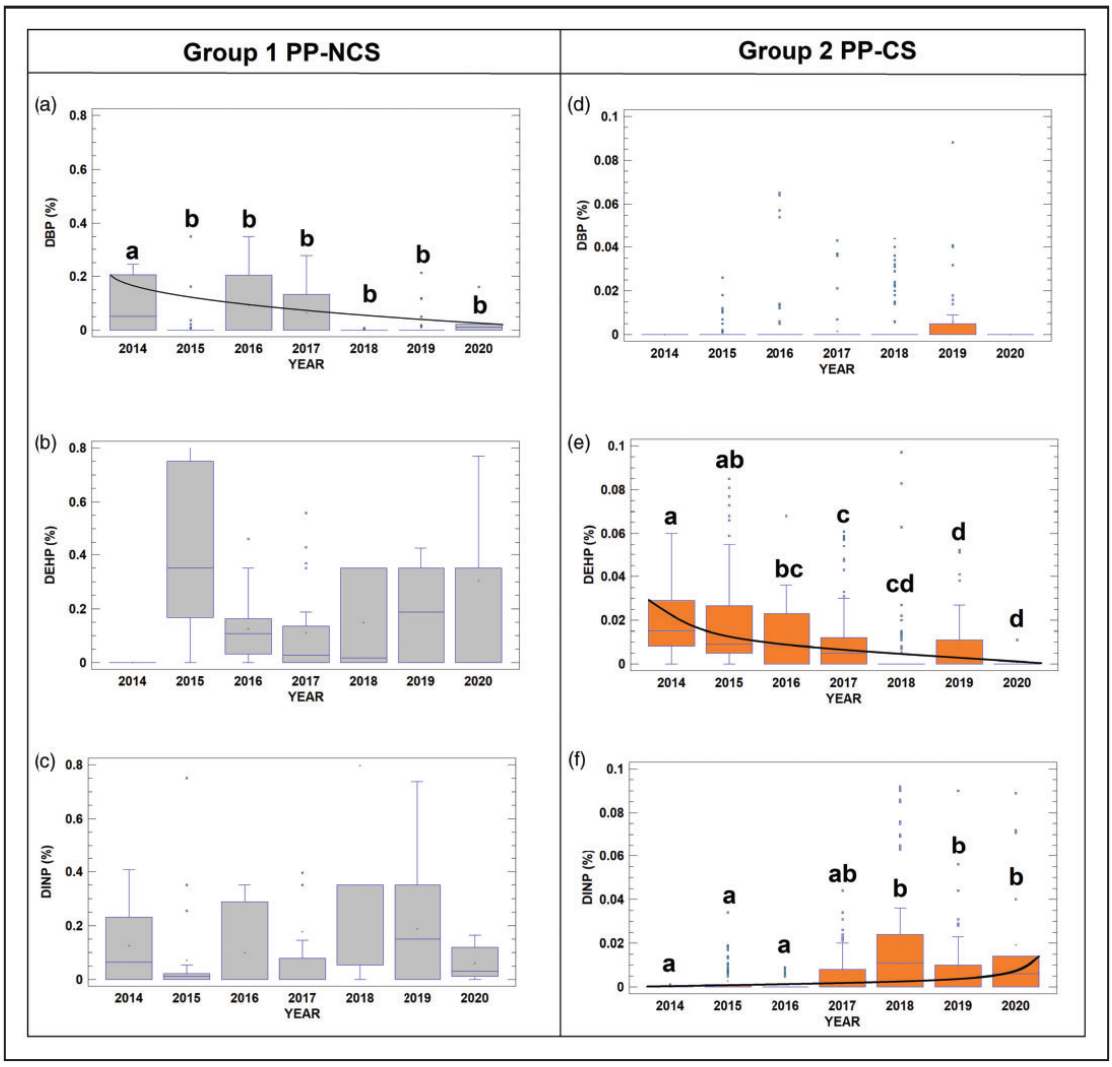


Figure 4. Year-by-year changes in di-butyl phthalate (DBP), di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-iso-nonyl phthalate (DINP) throughout the study. (a)–(c) Group 1 of phthalate ester (PAE)-positive non-compliant samples (PP-NCS); and (d)–(f) group 2 PAE-positive compliant samples (PP-CS). Different lowercase letters indicate statistically significant differences between years ($P < 0.05$).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DINP were considered, because of the low number of samples containing other PAEs. The results obtained in this part of the study produced some interesting results. The levels of the three phthalates for group 1 of PP-NCS were presented as box whisker plots for each year (Figure 4(a)–(c)). No apparent trend in DEHP and DINP concentrations was detected during the 7 years of the study.

In the case of DBP, a slight downward trend was found in the values of this phthalate. On the other hand, for these compounds in group 2 of PP-CS (Figure 4(d)–(f)), a clear tendency for a decrease in DEHP concentrations is observed (line in black on Figure 4(e)) and, by contrast, for DINP (black line on Figure 4(f)), the trend is towards higher concentrations.

In order to assess whether there are statistical differences in the concentrations of the phthalates studied depending on the year, a one-way analysis of variance (ANOVA) was used. In a second step, a post hoc Tukey test was also applied to determine which year means differ from the rest. ANOVA calculations demonstrated statistically significant differences ($P < 0.05$) for DBP in group 1, and DEHP and DINP in group 2. In these cases, the Tukey test applied confirmed the decreasing trends in DBP and DEHP, and the increasing trend in DINP previously commented on (see lowercase letters in Figure 4(a), (e) and (f) indicating statistically significant differences between years). This finding is consistent with the data from the European Council for Plasticizers and Intermediates (ECPI), indicating that DINP, DIDP and di-2-propylheptyl phthalate (DPHP) now account for the majority of the high production and use phthalates at the European (and global) level. Consumption of these three phthalates increased from 50% of total phthalate sales in Europe in 2001 to approximately 83% in 2010. This reveals that a market shift has taken place from DEHP towards DINP, DIDP and DPHP in the past decade.[4,32] Moreover, other authors in Germany,[44] the USA[45,46] and China[47] have noted this possibility in the past decade, as legislative activities have focused on bans for BBP, DBP and DEHP. Thus, the observed increase in the appearance of DINP and DIDP, as well as the reduction in the detection of DEHP and DBP, reflect the changes in the plasticizers used in the past few years by industry in general, and by the textile industry in particular.

Study by country

As explained in the sample description section, in the present work, the samples sent to the quality control laboratory for phthalate analysis came mainly from textile companies based in countries in southern Europe and north Africa. However, no information about the primary origin is available, and some of these clothes or raw materials could be manufactured in other countries. Despite this fact, it seems interesting

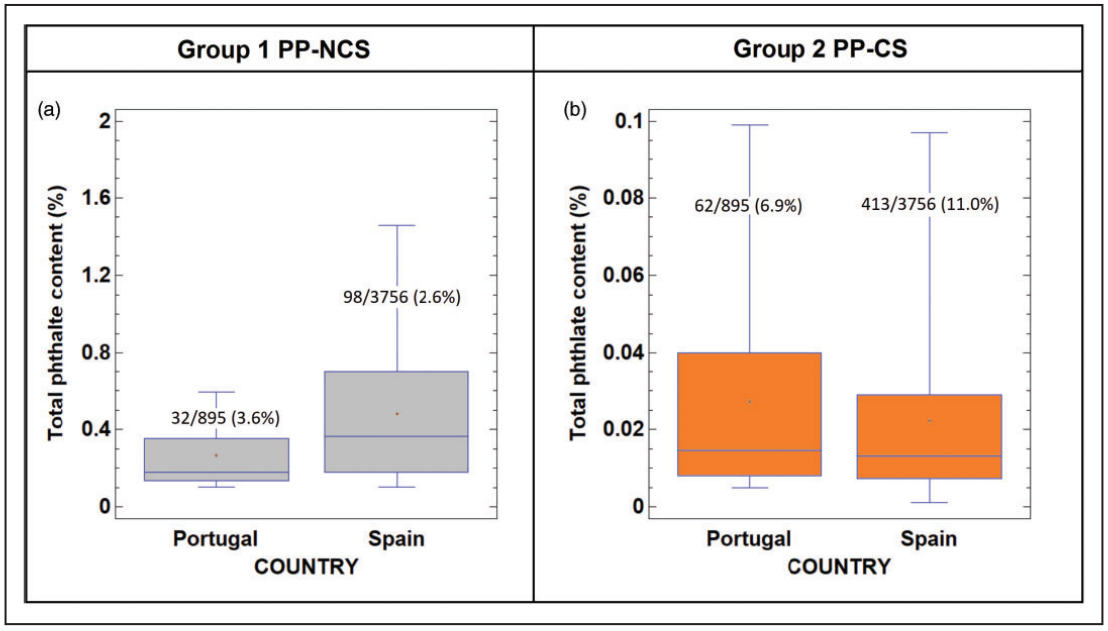


Figure 5. Box and whisker plots of the total concentration of phthalates according to the country of origin of the samples. (a) Group 1 of phthalate ester (PAE)-positive non-compliant samples (PP-NCS) and (b) group 2 PAE-positive compliant samples (PP-CS).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

to know if the textile operators of the countries that provide most of the samples to this study (Spain and Portugal achieving 98.4% of the total samples) finally produced products with comparable levels of PAEs, or if in any of them the performance in production or imports (if the samples come from a third country) made their levels higher.

In the case of Spain, the 3756 samples analyzed were obtained from 77 different textile companies distributed throughout the country; and in the case of Portugal, the 895 samples tested came from 59 different establishments. The number of PP-NCS in group 1 from Spain (98 of 3756) and Portugal (32 of 895) accounted, respectively, for 2.6% and 3.6% of the samples in each case. Although the percentage of positive samples was similar in both countries, the median values for the total content of phthalates is different, 0.195% and 0.372% in Portugal and Spain, respectively (as can be seen in Figure 5(a)). The total concentrations for both countries were compared by using a Wilcoxon–Mann–Whitney (WMW) nonparametric test, which showed that there is a statistically significant difference between the median total phthalate concentration among the two countries in group 1 of the PP-NCS. This implies that in group 1 non-compliant samples (those eliminated or reprocessed by the industry) levels of phthalates are slightly but significantly higher in Spain than in Portugal.

In the case of group 2 of PP-CS, a higher incidence in Spanish samples (413 of 3756; 11.0%) than in the Portuguese samples (92 of 895; 6.9%) was observed. However, despite the concentration of phthalates being slightly higher in Portuguese samples, 0.0145%, than in the Spanish samples, 0.0130% (as can be seen in Figure 5(b)), when a WMW test was applied as above, there was no statistically significant difference between the levels for the total content of phthalates in the two countries. This result revealed, in spite of minor differences in the frequency of occurrence and total content, equivalent performance of the manufacture (or import) of textiles for compliant samples regarding phthalate-based plasticizers in both countries.

Conclusions

In this study, the results of a 7-year-long screening (2014–2020) of phthalate esters in a large set of different textile samples from several countries (mainly from Spain and Portugal) are presented. Six different regulated phthalates, including BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP and DNOP, were analyzed by the GC/MS method developed by the US Consumer Product Safety Commission in 4729 samples from 10 different textile categories.

Three different groups of samples were identified as follows. Group 1 was composed of non-compliant PAE-positive samples (PP-NCS) with a phthalate content greater than 0.1%. Group 2 consisted of PAE-positive compliant samples (PP-CS) with one or more PAEs detected, but in which the total concentration of PAEs was lower than 0.1%. Group 3 was composed of PAE non-detected compliant samples (PND-CS). Group 1 of PP-NCS included 130 samples. The pattern for this non-compliant group is multiphthalate content: most samples of group 1 (60.0%) contained two or more different phthalates. The majority of the samples in these cases belonged to categories 1, 2, 3, 5, 6, and 9. Therefore, PP-NCS samples were thus associated with clothing that includes garments and/or fabrics with plastic ornaments or laminated patches, as well as footwear, and laminated or synthetic leather garments (such as bags, wallets and belts, among others). In these types of samples, different phthalates are used to give these plastic-based products the necessary flexibility. The most frequently appearing PAEs were DEHP, DINP and DBP, and a high correlation between DINP and DIDP was observed. Group 2 of PP-CS samples was composed of 475 samples. The pattern for this compliant group was monophthalate: 87.8% of the samples in this group presented only one phthalate. DEHP, DINP and DBP were the most frequent ones. The category with a high occurrence was raw materials and textile fabrics; however, despite the high number of appearances in this category, the concentration at which the phthalates are present was very low. Group 3 was made up of the 4124 remaining samples in which no PAEs were detected at concentrations higher than 0.005%. The study findings demonstrated that 97.25% of all the analyzed samples complied with PAE European regulations (total PAE content $<0.1\%$ w/w).

Two additional studies were carried out to examine the year-by-year changes and an intercountry comparison. In the first one, a clear tendency for DEHP and DBP contents to decrease and for DINP to increase was observed, in accordance with the increasing substitution of DEHP for DINP as the most commonly used plasticizer worldwide. The second study showed that there were no significant differences between countries regarding the number and concentration of phthalates in textiles manufactured in Spain and Portugal.

To the best of our knowledge, this is the first long-term study in the literature on PAE content in a large and significant set of textile samples, and therefore it is clear that it contributes to increase the knowledge about the occurrence of phthalates in the different products of the textile industry. However, it is necessary to indicate certain limitations inherent in this work. This study aimed to assess legislative compliance

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

regarding phthalates since 2014 and therefore only those six PAEs that were regulated at the beginning of the study by EU regulation 1907/2006/EC and amendments were included. It is evident that over the years other different PAEs have been used in the textile industry, and some others have been regulated over time. Therefore, new long-period studies should be carried out in the next few years including other phthalates already indicated in the new version of the CPSC, such as DCHP, DIBP, DNHP and DPP, among others.

Biomonitoring of phthalates in textile products after their control and prohibition results in relevant reductions of the population exposure to banned phthalates. For this task, GC-MS analytical techniques that allow simultaneous determination of the different regulated analytes in a single analysis are appropriate tools. However, other different phthalates have already been used or will undoubtedly be used in the coming years to replace currently regulated compounds, with the simple strategy of modifying the R and R´radicals. The exposure to these others need to be evaluated because the substitute phthalates have similar toxicities to the banned ones. Thus, it is important to develop methodologies that, also in a single analysis, can detect any phthalate, regardless of R and R′. For this purpose, LC-MS/MS procedures based on precursor ion scan could be an appropriate option. These new methodologies, in combination with the appropriate legislative regulations, may contribute in the future to a better control of phthalates in textile products.

Highlights

- Phthalate esters were determined in 4729 textile samples analyzed for a quality control laboratory.
- Results showed a high level of compliance with EU legislation on the phthalate content.
- Phthalates with the highest frequency of appearance were DEHP, DINP and DBP.
- A trend towards a decrease in DEHP and an increase in DINP levels was detected.
- No significant differences between countries (Spain and Portugal) were noted.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

ORCID iD

Carlos Herrero Latorre https://orcid.org/0000-0002-6217-8141

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Wang Y, Zhu H and Kannan K. A review of biomonitoring of phthalate exposures. *Toxics* 2019; 7: 21.
2. Koch HM and Angerer J. Phthalates: Biomarkers and human biomonitoring. In: Knudsen L and Merlo DF (eds) *Biomarkers and human biomonitoring*, Vol. 1. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2011, pp. 179–233.
3. De Smet D, Goetghals F, Demedts B, et al. Bio-based textile coatings and compositte. In: Galanakis CM (ed) *Products and Industries*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2020, pp. 389.
4. European Council for Plasticisers and Intermediates (ECPI). *Plasticisers. Plasticisers and Flexible PVC Information Centre*. 2011. See http://www.plasticisers.org/plasticisers. (2011, accessed 20 September 2021).
5. Lu C, Tang Z, Gao XX, et al. Computer-aided design of magnetic dummy molecularly imprinted polymers for solid-phase extraction of ten phthalates from food prior to their determination by GC-MS/MS. *Microchim Acta* 2018; 185: 373.
6. Bach C, Dauchy X, Chagnon MC, et al. Chemical compounds and toxicological assessments of drinking water stored in polyethylene terephthalate (PET) bottles: a source of controversy reviewed. *Water Res* 2012; 46: 571–583.
7. Ma TT, Christie P, Luo YM, et al. Phthalate esters contamination in soil and plants on agricultural land near an electronic waste recycling site. *Environ Geochem Health* 2013; 35: 465–476.
8. Cao XL. Phthalate esters in foods: sources, occurrence, and analytical methods. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2010; 9: 21–43.
9. Tang Z, Chai M, Wang Y, et al. Phthalates in preschool children's clothing manufactured in seven Asian countries: occurrence, profiles and potential health risks. *J Hazard Mater* 2020; 387: 121681.
10. Högberg J, Hanberg A, Berglund M, et al. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 334–339.
11. Gong M, Weschler CJ and Zhang Y. Impact of clothing on dermal exposure to phthalates: observations and insights from sampling both skin and clothing. *Environ Sci Technol* 2016; 50: 4350–4357.
12. Martínez MA, Rovira J, Prasad Sharma R, et al. Comparing dietary and non-dietary source contribution of BPA and DEHP to prenatal exposure: a Catalonia (Spain) case study. *Environ Res* 2018; 166: 25–34.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

13. Bu Z, Zhang Y, Mmereki D, et al. Indoor phthalate concentration in residential apartments in Chongqing, China: implications for preschool children's exposure and risk assessment. *Atmos Environ* 2016; 127: 34–45.
14. Rahman-Kabir E, Sharfin-Rahman M and Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015; 40: 241–258.
15. Matsumoto M, Hirata-Koizumi M and Ema M. Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regul Toxicol Pharmacol J* 2008; 50: 37–49.
16. Ji M, Li S, Zhang J, et al. The human health assessment to phthalate acid esters (PAEs) and potential probability prediction by chromophoric dissolved organic matter EEM-FRI fluorescence in Erlong Lake. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 1109.
17. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in Northern Mexico. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 539–544.
18. Cantonwine DE, Meeker JD, Ferguson KK, et al. Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites measured during pregnancy and risk of pre-eclampsia. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1651–1655.
19. Zuccarello P, Oliveri-Conti G, Cavallaro F, et al. Implication of dietary phthalates in breast cancer. A systematic review. *Food Chem Toxicol* 2018; 118: 667–674.
20. Kobrosly RW, Evans S, Miodovnik A, et al. Prenatal phthalate exposures and neurobehavioral development scores in 419 boys and girls at 6–10 years of age. *Environ. Health Perspect* 2014; 122: 521–528.
21. Rovira J and Domingo JL. Human health risks due to exposure to inorganic and organic chemical from textiles: a review. *Environ Res* 2019; 168: 62–69.
22. European Parliament and the Council. Regulation (EC) no. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) no. 793/93 and Commission Regulation (EC) no. 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC. *Official Journal of the European Union* 2006; L396: 30.12.2006.
23. EU Commission. Regulation EU no. 552/2009 of 22 June 2009 amending Regulation (EC) no. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annex XVII. *Official Journal of the European Union* 2009; L164/7: 26.6.2009.
24. EU Commission. Regulation EU no. 2015/326 of 2 March 2015 amending Annex XVII to Regulation (EC) no. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) as regards polycyclic aromatic hydrocarbons and phthalates. *Official Journal of the European Union* 2015; L58/43: 3.3.2015.
25. EU Commission. Regulation EU no. 2018/1513 of 10 October 2018 amending Annex XVII to Regulation (EC) no. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards certain substances classified as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction (CMR), category 1A or 1B. *Official Journal of the European Union* 2018; L256/1: 12.10.2018.
26. United States Consumer Product Safety Commission (US-CPSC). *Public Law 110-314*-Aug. 14, 2008. See https://www.cpsc.gov/s3fs-public/pdfs/blk_media_cpsia.pdf (2008, accessed 22 August 2021).
27. United States Consumer Product Safety Commission (US-CPSC). *Prohibition of Children's Toys and Child Care Articles Containing Specified Phthalates: Determinations Regarding Certain Plastics*. 16 CFR Part 130, 2017. See https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2017-08-30/pdf/2017-18387.pdf (2017, accessed 22 June 2021).
28. United States Consumer Product Safety Commission (US-CPSC). *Directorate for Laboratory Sciences. Division of Chemistry. Test Method: CPSC-CH-C1001-09.3 Standard Operating Procedure for Determination of Phthalates*. 2010. See https://www.cpsc.gov/s3fs-public/pdfs/blk_pdf_CPSC-CH-C1001-09.3.pdf (2010, accessed 22 June 2021).
29. United States Consumer Product Safety Commission (US-CPSC). *Directorate for Laboratory Sciences. Division of Chemistry. Test Method: CPSC-CH-C1001-09.4 Standard Operating Procedure for Determination of Phthalates*. 2018. See https://www.cpsc.gov/s3fs-public/CPSC-CH-C1001-09.4_Standard_Operating_Procedure_for_Determination_of_phthalates.pdf (2018, accessed 22 June 2021).
30. Tang Z, Chai M, Wang Y, et al. Phthalates in preschool children's clothing manufactured in seven Asian countries: occurrence, profiles and potential health risks. *J Hazard Mater* 2020; 387: 121681.
31. Li HL, Ma WL, Liu LY, et al. Phthalates in infant cotton clothing: occurrence and implications for human exposure. *Sci Total Environ* 2019; 683: 109–115.
32. European Chemicals Agency (ECHA). *Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to REACH Regulation (EC) no. 1907/2006*. Reference: European Chemicals Agency ECHA-13-R-07-EN. 2013. See https://echa.europa.eu/documents/10162/31b4067e-de40-4044-93e8-9c9ff1960715 (2013, accessed 21 September 2021).
33. Xie M, Wu Y, Little JC, et al. Phthalates and alternative plasticizers and potential for contact exposure from children's backpacks and toys. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016; 26: 119–124.
34. Negev M, Berman T, Reicher S, et al. Concentrations of trace metals, phthalates, bisphenol A and flame-retardants in toys and other children's products in Israel. *Chemosphere* 2018; 192: 217–224.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

35. Li XY, Yang YC, Cui X, et al. Determination of phthalate esters in textiles by solid phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Anal Lett* 2015; 48: 2544–2552.
36. Barakat R and Ko CMJ. Female antiandrogens. In: *Encyclopedia of Reproduction*. Amsterdam: Elsevier, 2018, pp. 748–752.
37. European Chemical Agency (ECHA). *Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex XVII to regulation (EC) no. 1907/2006 (REACH) review of new available information for di-n-octyl phthalate (DNOP) CASNO117-84-0 EINECS NO204-214-7-Review Report*. 2010. See https://Echa.Europa.Eu/Documents/10162/13641/Dnop_Echa_Review_Report_2010_6_En.Pdf/C3aeee95-2a29-40e1-88a5-C79a79cd2835 (2010, accessed 15 August 2021).
38. Pedersen H and Hartmann J. *Toxic children's wear by Disney – a worldwide investigation of hazardous chemicals in Disney clothes*. Greenpeace Report. Brussels: Greenpeace, 2004.
39. Boor BE, Liang Y, Neil E, et al. Identification of phthalate and alternative plasticizers, flame retardants, and unreacted isocyanates in infant crib mattress covers and foam. *Environ Sci Techno Lett* 2015; 2: 89–94.
40. Li HL, Ma WL, Liu LY, et al. Phthalates in infant cotton clothing: occurrence and implications for human exposure. *Sci Total Environ* 2019, 683: 109–115.
41. Alexander BM and Baxter CS. Plasticizer contamination of firefighter personal protective clothing – a potential factor in increased health risks in firefighters, *J Occup Environ Hyg* 2014; 11: D43–D48.
42. Saini A, Thaysen C, Jantunen L, et al. From clothing to laundry water: investigating the fate of phthalates, brominated flame retardants, and organophosphate esters. *Environ Sci Technol* 2016; 50: 9289−9297.
43. Xie H, Han W, Xie Q, et al. Face mask – a potential source of phthalate exposure for humans. *J Hazard Mat* 2022; 422: 126848.
44. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, et al. Assessing exposure to phthalates – the human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 7–31.
45. Shin HO, Dhar U, Calafat AM, et al. Temporal trends of exposure to phthalates and phthalate alternatives in California pregnant women during 2007–2013: comparison with other populations. *Environ Sci Technol* 2020; 54: 13157–13166.
46. Zota AR, Calafat AM and Woodruff TJ. Temporal trends in phthalate exposures: findings from the national health and nutrition examination survey, 2001–2010. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 235–241.
47. Wang W, Leung AOW, Chu LH, et al. Phthalates contamination in China: status, trends and human exposure-with emphasis on oral intake. *Environ Pollut* 2018; 238: 771–782.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

MATERIAL SUPLEMENTARIO:

SEVEN-YEAR-LONG SCREENING OF PHTHALATE ESTERS IN CLOTHING AND TEXTILE PRODUCTS FROM A QUALITY CONTROL LABORATORY

Aldegunde-Louzao, N., Pérez López, P., Lolo Aira, M., Herrero Latorre, C., **2023**. *Textile Research Journal,* 93(7–8): 1670–1685.

https://doi.org/10.1177/00405175221135619.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Supporting information

Table S1. Description of the textile sample categories in this study.

Category	Number of samples	Category description	Samples by origin			
			Spain	Portugal	Morocco	Others
1	176	Acrylic pins, rings, and zippers	122	54	-----	-----
2	341	Appliques and applique patches, labels, rhinestones, and sequins	231	109	-----	1
3	1444	Adult clothes	1266	162	9	7
4	115	Baby clothes and its raw materials	110	5	-----	-----
5	1946	Fabric and textile raw materials	1344	544	45	13
6	174	Shoes, boots, and slippers	173	-----	-----	1
7	26	Belts	26	-----	-----	-----
8	259	Buttons	243	16	-----	-----
9	75	Bags, wallets, and other synthetic leather goods	72	1	-----	2
10	173	House clothes (Sheets, Nordic covers, pillow covers, tablecloths, and towels)	169	4	-----	-----
Total	4729		3756	895	54	24

Table S2. Retention time and quantification and confirmation transitions for different phthalates and internal standards in the (US-CPSC, 2018) method.

Peak Identity	Analyte	Internal standard	Retention time (min)	Quantification transition (m/z)	Confirmation transition (m/z)
1	DBP	BB	4.817	223 → 149	149 → 65
2	BBP	BBP-d4	6.105	206 → 149	149 → 65
3	DEHP	DEHP-d4	6.676	279 → 149	279 → 121
4	DNOP	BB	7.300	279 → 149	279 → 121
5	DINP	BB	7.510	293 → 149	293 → 121
6	DIDP	BB	8.053	307 → 149	307 → 121
7	BB (IS*)	---	4.181	105 → 77	212 → 105
8	BBP-d4 (IS)	---	6.096	153 → 69	210 → 153
9	DEHP-d4 (IS)	---	6.670	153 → 69	171 → 153

*IS: Internal standard.

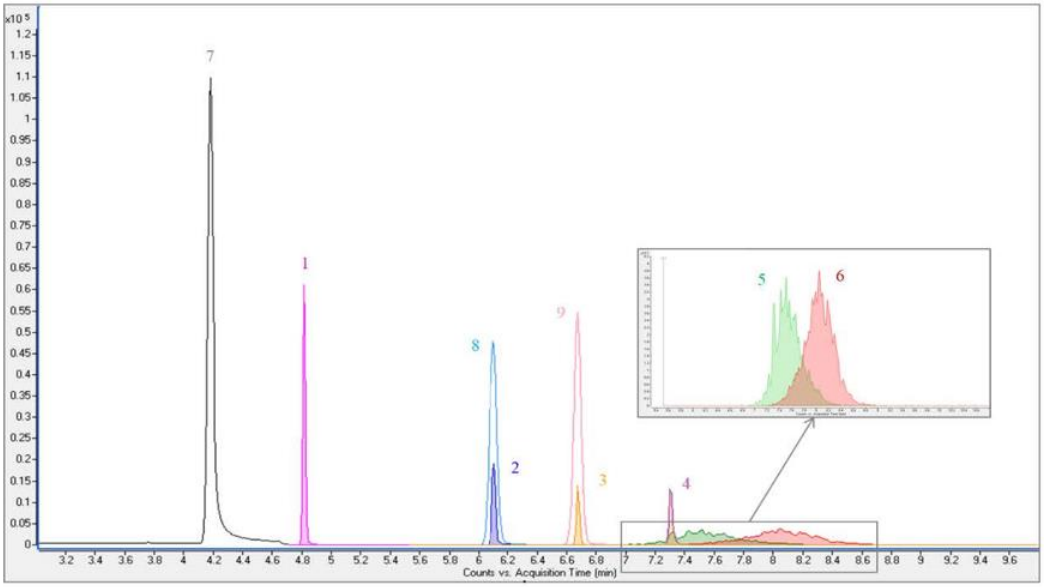


Figure S1. Chromatogram of a standard mixture of six phthalates with internal standards. 1: DBP; 2: BBP; 3: DEHP; 4: DNOP; 5: DINP; 6: DIDP; 7: BB (IS); 8: BBP-d4 (IS); 9: DEHP-d4 (IS).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table S3. Analytical figures of merit for the GC/MS determination method.

		TEXTILE		PLASTIC	
PAE	**Recovery (%)**	**LOD (mg L^{-1})**	**LOQ (mg L^{-1})**	**LOD (mg L^{-1})**	**LOQ (mg L^{-1})**
BBP	84.6-113.3	4.8	16.0	9.6	32.0
DBP	81.5-113.0	4.1	13.6	8.1	27.1
DEHP	85.1-120.5	5.9	19.6	11.7	39.2
DIDP	81.2-108.4	5.1	17.2	10.3	34.3
DINP	86.7-113.3	5.6	18.5	11.1	37.0
DNOP	93.9-120.0	4.5	15.2	9.1	30.3

Comparative study

There is plenty bibliography in which different phthalates are determined in several products, especially in plastic toys and childcare items. In the case of textile-type samples, the literature includes works specifically dedicated to plasticized or elastic textile fabrics, and especially to clothing with plastic-printed sections of garments. Nonetheless, comparisons of PAE levels in textile samples of different types are far from ideal. The great variability of the different types of textile samples, with different origins, different number and type of PAEs determined, different (and limited in certain cases) number of samples considered and even with diverse sample treatment and measurement procedures, makes strict comparison of results between different studies extremely difficult. With this caveat in mind, a comparative study of the different detected levels for the considered phthalates in textile and related samples in other works by different authors is presented here in Table S4 and commented in the text. All concentrations reported in the different studies included in the mentioned table have been converted to% w / w to facilitate the comparison.

For comparative purposes, the selection of bibliographic references included those papers on textile samples that present results for at least some of the 6 phthalates measured in this study, and that have been measured according to similar analytical and sample treatment procedures. Finally, studies in which PAEs were determined at ppb or sub-ppb levels have not been taken into account due to the quality control nature of our data as well as the ubiquitous presence of phthalates at these extremely low concentration levels.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table S4. Comparative study of the PAE levels in this work with other published papers (All results are in % w/w).

Sample type	n	BBP	DBP	DEHP	DIDP	DINP	DNOP	Ref.
Disney T-shirts, pyjamas and underwear	21	0.0005-2.20	0.0002-0.077	0.0001-17.0	0.21	0.100-32.0	-----	38
Backpack	3	<LOD	0.0043-0.011	0.044-5.77	0.092-17.1	0.43-5.57	<LOD	33
Childcare items	72	<LOD	<LOD	1.32	<LOD	6.74	<LOD	34
Nylon sheets	3	<LOD	<LOD	0.16 - 5.82	<LOD	9.99	<LOD	
Baby mattresses	15	<LOD	<LOD	5.02 - 14.7	<LOD	6.78	<LOD	
Diaper-changing mats	11	<LOD	<LOD	0.93 - 4.20	<LOD	7.01 - 19.2	<LOD	
Baby waterproof fabric	24	<LOD	<LOD	3.34	<LOD	<LOD	<LOD	35
Waterproof tarpaulin		<LOD	1.16	<LOD	<LOD	<LOD	0.016	
Printed textiles		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	5.16	<LOD	
Crib mattress	20							39
Foam		-----	-----	0.170-0.550	-----	<LOD-2.33	-----	
Cover		-----	-----	2.10-10.4	-----	2.85-13.7	-----	
Group 1 (non-compliant samples)	130	0.108-0.378	0.006-1.335	0.017-32.747	0.006-1.131	0.001-7.000	0.070-0.179	This work
Infant cotton clothing	24	$3.0\ 10^{-6}$	$1.2\ 10^{-4}$	$2.7\ 10^{-4}$	-----	-----	-----	40
Firefighter Protective hoods	3	$2.0\ 10^{-4}$	$6.0\ 10^{-5}$	$5.7\ 10^{-4} - 3.4\ 10^{-2}$	-----	-----	$6.0\ 10^{-5}$	41
Firefighter Coat	1	$8.0\ 10^{-4}$	<LOD	$5.0\ 10^{-5}$ -$2.2\ 10^{-2}$	-----	-----	$1.8\ 10^{-4}$	
Cotton and polyester fabrics	10	$3.1\ 10^{-5}$ -$3.3\ 10^{-5}$	$1.4\ 10^{-5}$ -$7.6\ 10^{-5}$	$8.6\ 10^{-5}$ -$1.1\ 10^{-4}$		$1.4\ 10^{-5}$		42
Face masks	56	-----	$3.2\ 10^{-5}$	$5.9\ 10^{-5}$	----	-----	$7.1\ 10^{-7}$	43
Groups 2 and 3 (compliant samples)	4599	<LOD-0.061	<LOD -0.088	<LOD -0.097	<LOD -0.068	<LOD -0.092	<LOD -0.001	This work

The concentrations of different papers have been converted to %. LOD: limit of detection.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4.2 PRODUCTOS COSMÉTICOS

Esta parte del trabajo de investigación, igualmente desarrollada desde una perspectiva teórica-práctica, pero, en esta ocasión centrada en productos cosméticos, dio lugar a una publicación que se detalla a continuación:

Publicación III: Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**. Phthalate esters in different types of cosmetic products: A five-year quality control survey. *Molecules,* 29 (20), 4823. https://doi.org/10.3390/molecules29204823.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PUBLICACIÓN III

PHTHALATE ESTERS IN DIFFERENT TYPES OF COSMETIC PRODUCTS: A FIVE-YEAR QUALITY CONTROL SURVEY

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**.
Molecules, 29 (20), 4823.
https://doi.org/10.3390/molecules29204823.

Factor de impacto: 4,6 (2024 Journal Impact Factor)
Categoría: Chemistry, multidisciplinary
Posición: 75/239
Cuartil: Q2

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

molecules

MDPI

Article

Phthalate Esters in Different Types of Cosmetic Products: A Five-Year Quality Control Survey

Natalia Aldegunde-Louzao [1], Manuel Lolo-Aira [2] and Carlos Herrero-Latorre [1,*]

[1] Aquatic One Health Research Center (ARCUS), Analytical Chemistry Nutrition and Bromatology Department, Faculty of Sciences, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, Spain; natalia.aldegunde@rai.usc.es

[2] Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Rúa do Vidro, 117D, 27003 Lugo, Spain; manuel.lolo@ams-lab.com

* Correspondence: carlos.herrero@usc.es

Abstract: Phthalate esters are commonly included in the formulations of cosmetics and related products in order to retain fragrance, enhance flexibility (i.e., by acting as plasticizers), facilitate the dissolution and dispersion of other ingredients, and improve the overall texture and sensory experience of the products. This study aimed to assess the presence and concentrations of phthalates in cosmetics by analyzing a comprehensive set of samples collected over a period of five years (2016–2020). The concentrations of nine different phthalate esters (BBP, DEHP, DNOP, DPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP and PIPP) in 1110 cosmetics samples from France and Spain were determined by gas chromatography–mass spectrometry. The samples were included in five categories: soaps and shampoos; hand and body creams; lip gloss and lipsticks; nail polish; and facial makeup and skincare products. Some of the samples (4.86%) contained at least one phthalate at concentrations above the threshold limit (1 μg mL^{-1}). Variable concentrations of different phthalates were determined in the 54 positive samples identified. DEHP was the most frequently detected phthalate, followed by DBP. The findings revealed different profiles according to the different categories of cosmetics and the phthalates detected in each. The results were critically compared with those obtained in various previous studies.

Keywords: phthalate esters; determination; GC-MS/MS; cosmetics; quality control

check for updates

Citation: Aldegunde-Louzao, N.; Lolo-Aira, M.; Herrero-Latorre, C. Phthalate Esters in Different Types of Cosmetic Products: A Five-Year Quality Control Survey. *Molecules* **2024**, *29*, 4823. https://doi.org/10.3390/molecules29204823

Academic Editor: Carsten Müller

Received: 10 September 2024
Revised: 4 October 2024
Accepted: 8 October 2024
Published: 11 October 2024

Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Phthalates or phthalate esters (PAEs) are the ortho-di-esters of phthalic acid with the general structure illustrated in Figure 1, where R and R′ represent C_nH_{2n+1} chains. PAEs have been used for several decades as plasticizers in a variety of products [1]. Phthalates are included in different formulations of cosmetics for several purposes: (i) as fragrance fixatives, used to improve the stability and longevity of fragrances in cosmetics; (ii) as plasticizers (which make plastics more flexible and durable), used in products like nail polish to enhance flexibility and prevent cracking [2]; (iii) as solvents, helping to dissolve and disperse other ingredients in hairsprays and some nail care products; (iv) and finally, to enhance the texture and feel of cosmetics, increasing the spreadability, smoothness and overall sensory experience of the products [3,4]. In addition, PAEs can also migrate from plastics or other plasticized materials used to package the cosmetics, as well as from the packaging machinery and connected equipment, or from any other device that comes into contact with the products during the manufacturing process [5].

Despite the previously commented upon functional benefits, the use of phthalates in cosmetics has raised concerns because some studies suggest that there are potential health risks associated with these compounds [4,6]. Cosmetics are used for the main purposes of cleaning, perfuming, altering appearance, protecting or maintaining skin, and correcting body odors. They are therefore designed to come into close contact with the external

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

layers of the human body (such as the epidermis, hair, nails, etc., as well as teeth and oral mucosa), which leads to direct exposure to phthalates contained in the formulations. Numerous studies have linked certain phthalates to endocrine disruption [7,8], reproductive toxicity [9,10] and other adverse health effects [11,12]. As a result, the governments of different countries have placed restrictions on the use of certain phthalates in cosmetics, implemented by various health agencies and regulatory bodies. However, although there is a recent and growing trend towards the development and consumption of cosmetics with phthalate-free formulations, in practice, phthalates continue to be widely used, and their control is essential.

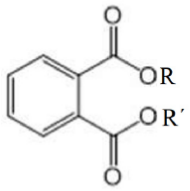


Figure 1. General structure of phthalates, where R and R′ are C_nH_{2n+1} chains.

Legislation on phthalates may vary depending on the country involved, but regulations in all countries have established limitations and maximum concentrations for certain phthalates in cosmetics. Labelling obligations are also imposed for these products, and the composition of the product must be declared. In the European Union, restricted phthalates and labelling requirements for cosmetics are detailed in EC Regulation 1223/2009 [13]. This law subjects phthalates to strict control, and several of these compounds have been banned as ingredients in cosmetics and personal care products due to possible carcinogenic and mutagenic effects on human health: dibutyl phthalate (DBP), bis(2-methoxyethyl) phthalate (DMEP), diisopentyl phthalate (DIPP), di-*n*-pentyl phthalate (DPP), benzyl butyl phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), *n*-pentyl isopentyl phthalate (PIPP), di-*n*-octyl phthalate (DNOP) and dimethyl phthalate (DMP), among others. Moreover, the REACH [14] and CLP regulations [15] are also important in regard to controlling the use of phthalates. The first one regulates chemicals, including phthalates, requiring their registration, evaluation, authorization and restriction, ensuring the availability of safety data for contributing to the safe use of chemicals. On the other hand, the CLP regulation classifies substances as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction (CMR) based on assessments by the European Chemicals Agency. CMR substances are generally banned in cosmetics by EC 1223/2009.

This paper presents the results of a five-year phthalate monitoring study (2016–2020) for cosmetics marketed in the European Union. A large sample of cosmetics from France and Spain, including shower gels, shampoo and soaps, hand and body creams and lotions, lipsticks, glitters and nail polishes, and facial make-up and skin cosmetics, were analyzed by gas chromatography to determine the presence and concentrations of nine different phthalates. The results obtained were critically compared with other published studies in which phthalates were determined in cosmetics.

2. Results

The cosmetics samples included in the five categories established were analyzed by GC-MS/MS to determine the concentrations of the nine phthalates following the procedure explained in Section 4.3. Legislation in Europe prohibits the presence of certain PAEs in cosmetics, but certainly, if highly sensitive analytical techniques are used (as is the case) and given the ubiquity of phthalates, they will be detected in most samples at extremely low concentrations. Since there is no regulated limit, the criteria used by the industry to consider a sample as positive (and therefore discard it or reprocess it before entering the market) depends on the different countries, the different manufacturers, and other social and health factors. The maximum limits allowed in other matrices, such as textiles, are

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

around 1000 μg mL^{-1}. In cosmetics, large manufacturers usually consider values between 1 and 5 μg mL^{-1}. In this work, the lowest value of the interval (1 μg mL^{-1}) was selected as the threshold from which the sample must be considered positive.

Phthalate esters were detected at concentrations above this threshold limit (1 μg mL^{-1}) in only 54 of the 1110 samples measured. Thus, positive samples represented 4.86% of the total, which is a low but significant percentage. The distribution of positive samples according to the different categories is summarized in Table 1.

Table 1. Summary of the PAE content in the analyzed samples according to the category considered.

Category			1	2	3	4	5	Total
Number of samples analyzed			154	109	290	241	316	1110
Number of positive samples *			6	12	21	4	11	54
% positive samples in the category			3.89	11.01	7.24	1.66	3.48	---
Amount of PAEs detected	Amount of PAEs	PAEs						
1 PAE	51	DEHP	5	12	20	2	8	47
		DBP	1	---	1	---	2	4
2 PAEs	2	DEHP	---	---	---	1	1	2
		DBP	---	---	---	1	1	2
4 PAEs	1	BBP	---	---	---	1	---	1
		DEHP	---	---	---	1	---	1
		DNOP	---	---	---	1	---	1
		DBP	---	---	---	1	---	1
Total samples	54				Total detections			59

* [Total PAE] > 1 μg mL^{-1}.

The percentage of positive samples was highest for category 2 (creams and body and hand lotions) and for category 3 (gloss and lipsticks), with 11.01 and 7.24% positive samples, respectively. This finding can be explained by considering that the addition of PAEs to this category of cosmetics enables fixation and enhancement of fragrance in lotions and creams and improves the absorption of other ingredients by the skin. Furthermore, the high percentage of positive samples in this category may also be due to the addition of PAEs with emollient properties to help to soften and moisturize the skin. In addition, these types of cosmetics are usually packaged in flexible plastic containers, which may lead to contamination of the product.

On the other hand, in category 3 cosmetics, the use of certain PAEs contributes, in addition to what has already been mentioned above, to the texture and consistency. The cosmetics in categories 2 and 3 therefore contain the highest amounts of PAEs. In category 4 and 5 cosmetics (nail polish and facial make-up, and eyeliners and eyeshadows, respectively), aroma fixation is not as critical as in the cosmetics in categories 1 and 2. PAE is added to nail polish (category 4) to prevent chipping and cracking of the product (by increasing the flexibility, consistency and durability of the polish). The percentage of positive samples in categories 4 and 5 was lower, with only 1.66 and 3.48% of positive samples, respectively.

Regarding the number of PAEs per sample, most of the cosmetics analyzed exhibited a monophthalate character (See Figure 2). Indeed, only one phthalate was detected in 51 of the 54 positive samples (94.4%). In these cases, DEHP appeared in 47 samples, while only DBP was detected in the remaining four samples. The simultaneous occurrence of two PAEs was observed in two other samples in categories 4 and 5, in both cases DEHP and DBP. The final positive sample was a nail polish (category 4), in which four different phthalates were identified: BBP, DEHP, DNOP and DBP. In this case, the presence of the phthalates was probably due to contamination during an inappropriate production process. The remaining PAEs considered (DPP, DIPP, DMEP, DMP and PIPP) were not detected in any of the samples at concentrations higher than 1 μg mL^{-1}. The number of phthalates detected

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

in each sample according to the type of cosmetic is shown in Table 1. In summary, different PAEs were detected 59 times, in 54 positive samples from a total of 1110 cosmetics analyzed.

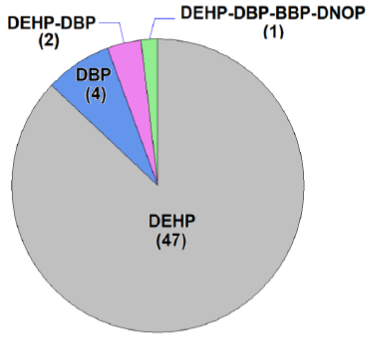


Figure 2. Pie chart of number of positive samples (n = 54) according to the type of phthalates detected (number of positive samples in parenthesis).

The concentrations of the different phthalates determined in positive samples in each of the cosmetic categories considered are summarized in Table 2. BBP and DNOP only appeared in a sample from category 4, together with DEHP and DBP, at concentrations in the range 1.50–2.70 μg mL^{-1}. DBP was present in seven samples, at concentrations in the range 1.0 to 6.0 μg mL^{-1}. In these cases, the low number of detections for these PAEs in all categories impedes establishment of any patterns. By contrast, DEHP was the most abundant PAE, being detected in all five categories of cosmetics analyzed.

Table 2. Distribution of the number and type of PAEs in the positive samples. All concentrations are given in μg mL^{-1}.

PAE	Category	1	2	3	4	5
BBP	Positive samples	---	---	---	1	
	Mean	---	---	---	1.50	
	Median	---	---	---	1.50	
	Range	---	---	---	---	
DEHP	Positive samples	5	12	20	4	9
	Mean	3.80	1.25	12.4	1.55	6.92
	Median	3.0	1.00	1.95	1.20	2.00
	Range	1.00–7.00	1.00–2.00	1.00–217	1.00–2.80	1.00–38.0
DBP	Positive samples	1	---	1	2	3
	Mean	1.00	---	1.50	1.35	2.90
	Median	1.00	---	1.50	1.35	2.90
	Range	---	---	---	1.00–1.70	1.00–6.00
DNOP	Positive samples	---	---	---	1	
	Mean	---	---	---	2.70	
	Median	---	---	---	2.70	
	Range	---	---	---	---	

The concentrations of DEHP in categories 3 and 5 were slightly higher than those in the other groups. Two samples in category 3 (a lipstick) and category 5 (a golden glitter eyeshadow) yielded very high concentrations of DEHP, probably (given the quantity reported) due to contamination of the sample in an inadequate production process, including poor fabrication practices, and/or use of contaminated packaging or raw materials.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Molecules **2024**, *29*, 4823

3. Discussion

A box and whisker plot of the total concentration of PAEs according to the different categories considered in this study is shown in Figure 3. High total values were obtained in classes 1 and 5 due to the previously commented upon influence of high DEHP levels in these classes. However, the one-way ANOVA indicated no significant difference ($p = 0.8912$) between the mean of the total PAE contents in the different categories. An ANOVA was also used to assess the potential impact of the sample origin and the year of analysis on the PAE total content. The results again indicated no significant difference ($p = 0.7987$) in the concentration of phthalates in relation to the country of origin. Thus, the phthalate contents of the samples from Spain and France were similar. This result was expected, as the same regulatory framework regarding the use and concentration of phthalates in cosmetics is applied in Spain and France. It therefore appears that manufacturers in both countries comply with the same regulations, resulting in comparable levels of phthalates in their products. This also implies that the manufacturing processes used by cosmetic companies in Spain and France are comparable, ensuring uniform PAE content control according to the European regulations. These findings probably also apply to other European countries applying standard EC 1223/2009.

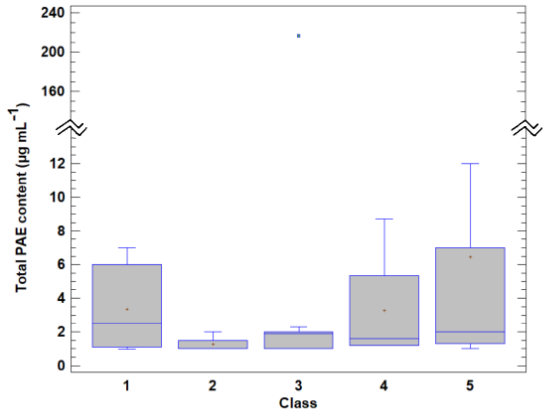


Figure 3. Box and whisker plot of the concentrations of DEHP according to the different categories of cosmetics considered in this study.

Regarding the year of production, if the highly contaminated lipstick sample from 2018 (with a DEHP content 217 µg mL^{-1}) is considered an outlier, the results also indicate no significant difference ($p = 0.1145$) in the total PAE contents between the different years of the study period (2016–2020). This finding suggests that cosmetic manufacturers have maintained consistent formulations over the years, including the use of similar ingredients, production processes and manufacturing practices regarding phthalate content. Maintenance of the regulatory framework regarding PAEs in cosmetics from 2009 to the present has also led manufacturers to adjust their formulations accordingly, with the levels of phthalates in cosmetics remaining relatively stable. The consistency or stability in phthalate levels in cosmetics over the years indicates that regulatory efforts to ensure product safety have not decisively influenced industrial practices. Therefore, continuous monitoring and research is essential to evaluate any possible future effects or trends in phthalate contents in cosmetics that could arise due to implementation of the current legislative framework.

The results of the present five-year survey were compared (regarding the method of determination and the concentrations detected) with previously reported findings regarding PAEs in cosmetics.

In general, in order to determine PAEs in most cosmetics samples, an extraction step is required before the instrumental measurement for quantification (generally by HPLC-MS or GC-MS). Details of the extraction procedure and the determination technique

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

used in the previously published papers are summarized in Table S1 in the Supplementary Materials. Different procedures were used to extract PAEs from cosmetics. Thus, liquid–liquid extraction with agitation or ultrasonic treatment followed (or not) by centrifugation was used with different solvents [11,16–20]; in other cases, extraction was carried out by solid phase extraction (SPE) with C18 [21,22], matrix solid-phase dispersion (MSPD) with florisil ([4,23] and this work) or solid phase micro-extraction (SPME) with polydimethylsiloxane-divinylbenzene (PDMS/DVB) fibers [24]. Mostafa and Shaaban [25] diluted perfume samples once with ethanol as a sample pretreatment.

In relation to the quantification technique, with the sole exception of Pérez-Fernández et al. (2013) [22], who used micellar electrokinetic chromatography (MEKC) with UV detection, the techniques most commonly used to determine PAEs in cosmetics are high-pressure liquid chromatography (HPLC) with different detectors [16,17,19,21,26] and gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS) ([11,18,20,21,23–25] and this work). In all cases, the analytical figures of merit of the liquid and gas chromatographic methods used were sensitive enough to enable exact, precise determination of phthalate esters in samples of different types of cosmetics.

The concentrations of phthalate esters detected in cosmetics in other papers published in recent years are summarized in Table 3. There is a large difference in the quantity of samples assayed, the types of cosmetics analyzed, and also the number and characteristics of PAEs determined. In general, the concentrations of the diverse PAEs are detected in the $\mu g\ g^{-1}$ or $\mu g\ mL^{-1}$ range. In several published works, an inadequate use of significant figures has been observed in the presentation of the concentrations of the determined phthalates. In the present paper, the criterion applied was to cite the concentrations of PAEs obtained from other works by other authors in the same way as they appear in the original work, that is, with the same units and the same significant figures.

The highest levels are found in nail cosmetics. Orsi et al. [17] reported DEP, DBP and DEHP levels in nail polish and nail polish removers between 0.7 and 3.0% (w/w), which is equivalent to concentrations of 7000 to 30,000 $\mu g\ g^{-1}$. Other authors also detected comparable high levels in this type of sample: Hubinger et al. [26] reported concentrations of DBP in nail enamel products of up to 122–62,607 $\mu g\ g^{-1}$, and Koniecki et al. [11] documented levels of DBP in nail polishes in the range 3478–24,304 $\mu g\ g^{-1}$. Mostafa and Shaaban [25] reported concentrations of DEP in perfumes in the range 0.35 up to 5766 $\mu g\ mL^{-1}$. However, other researchers detected similar levels of PAEs in cosmetics to those reported in the present study, ranging between not detected up to several hundreds of $\mu g\ g^{-1}$ or $\mu g\ mL^{-1}$: Llompart et al. [23] in rinse-off and leave-on cosmetics (levels comprised between n.d. and 357 $\mu g\ g^{-1}$), Kim et al. [20] in 100 cosmetic products from South Korea (n.d.–600 $\mu g\ mL^{-1}$), or Hubinger et al. [26] in hair products, lotions, body washes, shampoos and creams (from <10 to 316 $\mu g\ g^{-1}$). Overall, the variability in phthalate levels in cosmetics can be attributed to a combination of factors related to the type of cosmetic, formulation, regulation, manufacturing, storage and market dynamics. Different cosmetic formulations may contain different amounts of phthalates depending on the specific ingredients and manufacturing processes used. Some brands may include higher concentrations of some phthalates to enhance the characteristics of the product, while others may use lower concentrations or alternative ingredients. In addition, regulatory requirements impose limits on the concentration of phthalates. In the USA, European Union and other countries, the use of certain phthalates (such as DBP, DEHP and DEHP) is restricted, and cosmetics sold in some countries are therefore likely to have lower phthalate levels than those sold in countries with less stringent regulations. Moreover, the manufacturing process (raw materials, production methods and quality control measures, among others), as well as the product age and storage conditions can influence the concentration of phthalates in the final product. Finally, reformulation of these products by some brands to reduce or eliminate phthalates in response to consumer concerns or regulatory legislation is another possible cause of the variation observed.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

In general, the phthalates most frequently used in cosmetic products (and which should therefore be the most commonly detected) are low-molecular-weight phthalates (LMW-PAEs) such as DBP, DEP and DMP (see, as an example, reference [23]). These LMW-PAEs are used because of their effectiveness as solvents in fragrances, helping to stabilize and even disperse the aroma. In addition, they help to enhance the texture of cosmetic items, facilitating smoother application and uniform distribution on the skin. Furthermore, LMW-PAEs tend to be more cost-effective and easily accessible than other phthalates, making them attractive for inclusion in cosmetic formulations.

The use of DEHP or other high-molecular-weight phthalates (HMW-PAE) in cosmetic products is not advisable because of the potential health risks associated with prolonged exposure, particularly when applied directly on the skin, as well as restrictive regulation on its use [1,27]. A clear example of this pattern of preponderance of LMW over HMW-PAEs is reported by Hubinger [26], who analyzed 84 different cosmetic products to determine the PAE content and found that DEP was the predominant phthalate, with levels ranging from not detected to 36,006 μg g^{-1} (except for nail enamel products in which DBP was the most abundant PAE, detected in the range 122 to 62,607 μg g^{-1}). The concentrations of the remaining PAES, including DEHP, were below 10 μg g^{-1} in all cases. Koo and Lee [16] detected concentrations of DEP and DBP in perfumes, nail polish and deodorants in the range of thousands of μg mL^{-1}. Similar results were reported by Koniecki et al. [11] for concentrations of these two LMW-PAEs, with maximum values of 25,542 μg g^{-1} for DEP. However, in this case, high concentrations of DEHP (an HMW-PAE) were also detected in fragrances (up to 521 μg g^{-1}) and nail polishes (up to 1045 μg g^{-1}). This is not an isolated situation, as DEHP has been detected and continues to be detected in numerous studies in which phthalates are measured in cosmetics. Other examples of the presence of high levels of DEHP together with LMW phthalates (as in the present study) can also be given. Orsi et al. [17] detected high concentrations of DEP and DBP in different nail cosmetics in the range 0.7–3.0% (*w*/*w*), although these authors also noted similar concentrations of DEHP of between 1.0 and 1.7% (*w*/*w*). Llompart et al. [23] detected DEP and DBP in ranges of 0.665–357 and 0.518–141 μg g^{-1}, respectively, in different cosmetic samples of diverse origins; however, high concentrations of DEHP (0.578–25.8 μg g^{-1}) were also reported in these studies. Moreover, Al-Saleh and Elkhatib [24] reported high concentrations of DEP in perfumes (maximum DEP 25,270 μg mL^{-1}, and maximum DMP 420 μg mL^{-1}); nevertheless, these authors also reported concentrations of DEHP up to 174 μg mL^{-1}. In other recent work on colognes [28], higher concentrations of DEHP in eau de toilette and perfumes (n.d.–1785 μg mL^{-1}) than in other LWM-PAEs (such as DBP and DMP) were detected. Finally, Mostafa and Shaaban [25] also detected DEHP in 95% of the 47 perfumes evaluated (in the range n.d. to 377.67 μg mL^{-1}), in addition to other LNW phthalates. These authors attributed the presence of DEHP in cosmetics to potential contamination during manufacturing from containers containing DEHP.

Thus, the prevalence of DEHP as one of the commonly detected phthalates in the analyzed cosmetics raises significant concerns. Despite being prohibited for inclusion in cosmetics products by legislation in the European Union, USA and other countries, DEHP continues to be detected and has two potential origins: (i) its use as a plasticizer to enhance the flexibility and durability of cosmetics, and (ii) as a result of possible contamination of cosmetic products from plastic films and plastic containers containing DEHP. As DEHP remains present in cosmetics (although concentrations have decreased since its restriction) and given the known associated health risks, such as endocrine disruption and reproductive toxicity [29], the widespread presence of this HMW-PAE in cosmetics raises alarms regarding potential consumer exposure. This highlights the need for continued control and regulation, emphasizing the importance of monitoring phthalate levels in personal care products. Authorities and regulatory bodies should consider implementing stricter controls and regulations regarding phthalate levels in such products.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3. Concentrations of phthalate esters detected in cosmetics in different published papers.

Samples (*n*)	Origin of Samples	Phthalates Analyzed	Type of Sample (*n*)	Concentration (Mean or Range)	Ref.
Cosmetic and personal care products (*n* = 252)	Canada	DEP, DMP, DIBP, DBP, DEHP, BBP, DNOP, DMEP, DEEP, DOIP, DMPP, DPEP, DNHP, HEHP, DBEP, DCHP, DDCP, DUP (18)	Fragrances (*n* = 30)	DEP 0.6–25,542 μg g^{-1}; DEHP 6.5–521 μg g^{-1}	[11]
			Hair care products (*n* = 24)	DEP 0.8–1223 μg g^{-1}	
			Deodorants (*n* = 31)	DEP 7.3–3634 μg g^{-1}	
			Nail polishes (*n* = 20)	DIBP n.d.–0.4 μg g^{-1}; DBP 3478–24,304 μg g^{-1}; DEHP 3.8–1045 μg g^{-1}	
			Body lotions and body creams (*n* = 29)	DEP 12–5549 μg g^{-1}; DIBP n.d.–4.1 μg g^{-1}	
			Skin cleansers (*n* = 20)	DEP 1.5–277 μg g^{-1}; DIBP 0.6–1 μg g^{-1}; DBP 1.8–6.6 μg g^{-1}; DEHP n.d.–30 μg g^{-1}	
			Baby products (oils, lotions, shampoos and diaper creams) (*n* = 98)	DEP 0.8–2566 μg g^{-1}; DBP 0.9–1.8 μg g^{-1}; DEHP n.d.–15 μg g^{-1}	
Cosmetics products (*n* = 102)	Korea	DEHP, DEP, DBP, BBP (4)	Perfumes (*n* = 42)	DEHP 0.7 μg mL^{-1}; DEP 3044 μg mL^{-1}; DBP 444 μg mL^{-1}; BBP 1.6 μg mL^{-1}	[16]
			Nail polishes (*n* = 21)	DEHP 1.6 μg mL^{-1}; DEP 1.6 μg mL^{-1}; DBP 1671 μg mL^{-1}	
			Hair products (*n* = 31)	DEP 3.3 μg mL^{-1}	
			Deodorants (*n* = 8)	DEP 1473 μg mL^{-1}	
Nail cosmetic products (*n* = 52)	European Union	DMP, DEP, DIBP, BBP, DBP, DEHP (6)	Nail lacquers (*n* = 27)	DEP 1.6–1.8 % (*w*/*w*); DBP 0.7–2.1 % (*w*/*w*); DEHP 0.3–1.4 % (*w*/*w*))	[17]
			Lacquer removers (*n* = 25)	DEP 2.0–3.0 % (*w*/*w*); DBP 1.0–1.5 % (*w*/*w*); DEHP 1.0–1.7 % (*w*/*w*)	
Personal care products (*n* = 170)	Albany, NY, USA	DMP, DEP, DBP, DIBP, BBP, DEHP, DNHP, DCHP, DNOP (9)	Rinse-off products (surfactant-based formulations such as shampoos, body washes and baby wash) (*n* = 41)	DMP 0.02 μg g^{-1}; DEP 159 μg g^{-1}; DIBP 0.04 μg g^{-1}; DBP 0.05 μg g^{-1}; DNHP 0.02 μg g^{-1}; BBP 0.02 μg g^{-1}; DEHP 0.50 μg g^{-1}	[18]
			Leave-on products (*n* = 109)	DMP 0.59 μg g^{-1}; DEP 389 μg g^{-1}; DIBP 0.95 μg g^{-1}; DBP 388 μg g^{-1}; DNHP 0.38 μg g^{-1}; BBP 0.80 μg g^{-1}; DEHP 2.99 μg g^{-1}	
			Baby care products (*n* = 20)	DMP 0.06 μg g^{-1}; DEP 4.12 μg g^{-1}; DIBP 0.01 μg g^{-1}; DBP 0.02 μg g^{-1}; BBP 0.01 μg g^{-1}; DEHP 0.74 μg g^{-1}	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3. *Cont.*

Samples (*n*)	Origin of Samples	Phthalates Analyzed	Type of Sample (*n*)	Concentration (Mean or Range)	Ref.
Cosmetics samples (n = 57)	Shaanxi, China	DMP, DBP, DIDP (3)	Perfumes (n = 15)	Total PAE n.d.–68,377 μmol kg^{-1}	[19]
			Nail polishes (n = 14)	Total PAE 88.9–65,999 μmol kg^{-1}	
			Oily cosmetics (n = 11)	Total PAE n.d.–9038 μmol kg^{-1}	
			Liquid skin care (n = 9)	Total PAE n.d.–78.0 μmol kg^{-1}	
			Powder-based cosmetics (8)	Total PAE n.d.–83.1 μmol kg^{-1}	
Cometic products (n = 100)	Suwon, South Korea	BBP, DBP, DEHP (3)	Body lotions (n = 10)	DEHP 0.76–2.50 μg mL^{-1}	[20]
			Body washes (n = 10)	DEHP 0.5–5.20 μg mL^{-1}	
			Face creams (n = 10)	DEHP 0.35–2.88 μg mL^{-1}	
			Foam cleansing agents (n = 10)	DBP 2.00–5.70 μg mL^{-1}; DEHP 0.80–1.70 μg mL^{-1}	
			Hand creams (n = 10)	DEHP 0.57–1.60 μg mL^{-1}	
			Manicures (n = 10)	BBP 2.40 μg mL^{-1}; DEHP 0.20–0.71 μg mL^{-1}	
			Perfumes (n = 30)	DBP 0.5 μg mL^{-1}; DEHP 0.1–600.00 μg mL^{-1}	
			Sun creams (n = 10)	DEHP 0.25–6.26 μg mL^{-1}	
Cosmetic products (n = 15)	Random origin	DEP, DPP, DBP, BBP, DCHP, DEHP, DOP (7)	Hair sprays	BBP n.d.–1.33 mg kg^{-1}; DBP n.d.–5289 mg kg^{-1}; DCHP n.d.–36.26 mg kg^{-1}; DEHP n.d.–115.2 mg kg^{-1}	[21]
			Perfumes		
			Deodorants		
			Creams		
			Lotions		
Perfumes (n = 15)	Madrid Spain	DMP, DEP, DAP, DPP, DBP, DPP, DCP, BBP, DEHP (9)	Perfumes (n = 15)	DMP n.d.–1207 mg L^{-1}; DEP n.d.-3115 mg L^{-1}; DAP n.d.-520 mg L^{-1}; DPP n.d.–331 mg L^{-1}; DCP 557–1496 mg L^{-1}	[22]
Cosmetic samples (n = 26)	International brands purchased in Spain	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DIPP, DPP, BBP. DIHP, DEHP, DCHP, DPHP, DOP, DINP, DIDP (15)	Rinse-off products (shampoos, liquid soaps, hair conditioners and body scrub) (n = 7)	DEP 0.716–2.47 μg g^{-1}; DIPP n.d.–0.154 μg g^{-1}	[23]
			Leave-on products (body milks, moisturizing lotions, sun block, hands cream, anti-aging cream, aftershave and deodorants) (n = 19)	n.d.	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3. *Cont.*

Samples (*n*)	Origin of Samples	Phthalates Analyzed	Type of Sample (*n*)	Concentration (Mean or Range)	Ref.
Perfumes (*n* = 47)	International brands from Saudi Arabia	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	Perfumes (*n* = 47)	DEP 0.220–25,270.370 μg mL^{-1}; DMP 0.119–420.206 μg mL^{-1} DBP n.d.–0.6424 μg mL^{-1}; BBP 0.006–201.724 μg mL^{-1}; DEHP n.d.–174.786 μg mL^{-1}	[24]
Perfumes (*n* = 40)	Saudi Arabia	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	Perfumes (*n* = 40)	DMP n.d.–60.00 μg mL^{-1}; DEP 0.35–5766.00 μg mL^{-1}; DBP n.d.–66.00 μg mL^{-1}; BBP n.d.–22.50 μg mL^{-1}; DEHP n.d.–377.67 μg mL^{-1}	[25]
Adult-use and baby care cosmetic products (*n* = 84)	Washington, D.C., USA	DMP, DEP, BBP, DBP, DEHP (5)	Nail enamel products (*n* = 24)	DBP 122–62,607 μg g^{-1}; Other PAEs < 10 μg g^{-1}	[26]
			Antiperspirants or deodorants (*n* = 12)	DEP 164–2699 μg g^{-1}; Other PAEs < 10 μg g^{-1}	
			Perfumes (*n* = 11)	DEP 1328–36,006 μg g^{-1}; Other PAEs < 10 μg g^{-1}	
			Hair products (*n* = 7)	DEP 80–316 μg g^{-1}; Other PAEs < 10 μg g^{-1}	
			Lotions (*n* = 3)	DEP n.d.–133 μg g^{-1}; Other PAEs < 10 μg g^{-1}	
			Body washes (*n* = 2)	All PAEs < 10 μg g^{-1}	
			Shampoo (*n* = 1)	All PAEs < 10 μg g^{-1}	
			Baby shampoos and body washes (*n* = 13)	DEP 10–274 μg g^{-1}; Other PAEs < 10 μg g^{-1}	
			Baby creams, lotions and oils (*n* = 11)	DEP 114–234 μg g^{-1}; Other PAEs < 10 μg g^{-1}	
Colognes (*n* = 1147)	Spain and France	BBP, DEHP, DNOP, DPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP, PIPP (9)	Eau de cologne (*n* = 41)	n.d.	[28]
			Eau de toilette (*n* = 789)	DEHP n.d.–500 μg mL^{-1}; DBP n.d.–7 μg mL^{-1}; DMEP n.d.–6 μg mL^{-1}; DMP n.d.–2 μg mL^{-1}	
			Fragrance (*n* = 87)	DEHP n.d.–20 μg mL^{-1}; DMP n.d.–20 μg mL^{-1}	
			Perfume (*n* = 230)	DEHP n.d.–1785 μg mL^{-1}; DBP n.d.–21 μg mL^{-1}; DMEP n.d.–7 μg mL^{-1}; DMP n.d.–2 μg mL^{-1}	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3. *Cont.*

Samples (*n*)	Origin of Samples	Phthalates Analyzed	Type of Sample (*n*)	Concentration (Mean or Range)	Ref.
Cosmetic products (*n* = 1110)	France and Spain	BBP, DEHP, DNOP, DPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP, PIPP (9)	Soaps, shampoos, shower gels and related products (*n* = 154)	DEHP n.d.–7.00 μg mL^{-1}; DBP n.d.–1.00 μg mL^{-1}	[This Work]
			Creams, hand and body lotions (*n* = 109)	DEHP n.d.–2.00 μg mL^{-1}	
			Gloss and lipsticks (*n* = 290)	DEHP n.d.–217 μg mL^{-1}; DBP n.d.–1.50 μg mL^{-1}	
			Nail polish (*n* = 241)	BBP n.d.–1.50 μg mL^{-1}; DEHP n.d.–2.80 μg mL^{-1}; DBP n.d.–1.70 μg mL^{-1}; DNOP n.d.–2.70 μg mL^{-1}	
			Facial make-up and skin cosmetics (*n* = 316)	DEHP n.d.–38.0 μg mL^{-1}; DBP n.d.–6.00 μg mL^{-1}	

Other phthalates have already been used or will undoubtedly be used in the coming years to replace the currently regulated compounds, with the simple strategy of modifying the alcohol chain radicals. More than ten years ago in 2012, Dodson et al. [30] pointed out this tendency after an analysis of different "conventional" and "alternative" commercial vinyl and fragrance products that could potentially contain PAEs. In the example of vinyl, DEHP was detected at concentrations of up to 28%, while in the second group of fragrance/perfume compounds, concentrations of up to 1.4% DEP were reported. Another three phthalates have also been detected in various products: DCP, DINP and DPP. These three compounds have obviously been used to replace the existing, regulated phthalates (DBP, BBP and DEHP among others); however, the novel compounds have endocrine disruption properties of similar (DCP) or lower (DINP and DPP) potency than the previously used compounds. Aldegunde-Louzao et al. (2023) [31] detected the same trend in a seven-year study on textile products, in which it is evident that DEHP and DBP have been partially replaced by DINP. More recently, Lee and Choi [32] pointed out that DEHP has been replaced by DINP and DIDP, which are also increasingly used as plasticizers. These authors indicate that, considering current exposure levels, DINP will cause endocrine disruption in a similar way to DEHP. Furthermore, in relation to DIDP, these authors emphasized that the limited information available about this phthalate prevents correct evaluation of the effects. Thus, exposure to these other emerging phthalates must be assessed in detail because the compounds may have similar toxicities to already banned compounds.

4. Materials and Methods

4.1. Sample Collection

In the present study, 1110 different cosmetics samples were analyzed in a specialized quality control laboratory for textile and cosmetic products during the period 2016–2020. The samples were classified into five different categories. Category 1 (*n* = 154) included soaps, shampoos, shower gels and related products. Category 2 (*n* = 109) comprised creams, hand and body lotions. Category 3 (*n* = 290) comprised gloss and lipsticks. Category 4 (*n* = 241) consisted of nail polish samples. Finally, Category 5 (*n* = 316) included all facial make-up and skin cosmetics (including eyeliners, eyeshadows, make-up bases, etc.). The samples were supplied directly by manufacturers or large suppliers in their original, correctly sealed containers. A small number of pre-production samples, provided in sterile containers (not the final container), were also tested. All samples were preserved in darkness at a controlled temperature until analysis, which was generally carried out

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

within 48 h of receipt. Most of the samples were of Spanish origin (n = 1005), and the others (n = 105) were from France.

4.2. Reagents and Apparatus

All solvents used in this study were of chromatographic grade (obtained from Merck, Darmstadt, Germany). Ultrapure water was obtained from a Milli-Q purification system (Millipore, Bedford, MA, USA). Standards for the nine phthalate esters (BBP, DEHP, DNOP, DPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP and PIPP) were obtained from the LGC Group (Middlesex, UK), Sigma-Aldrich (Madrid, Spain) and Scharlab (Barcelona, Spain). Deuterated di-*n*-octyl phthalate (DNOP-d4) and deuterated bis-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP-d4) were used as internal standards in the chromatographic analysis and were supplied, along with deuterated benzyl butyl phthalate (BBP-d4), used as a surrogate, by Laboratorios CIFGA S.A. (Lugo, Spain). Anthracene-d10, also used as an internal standard, was obtained from Sigma-Aldrich (Vallensbaek Strand, Denmark). GC-MS/MS analysis of the nine phthalates was conducted with a gas chromatograph Agilent model 7890B (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) to an Agilent 7000 C tandem mass spectrometer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Statistical analysis was carried out with Statgraphics Centurion XVIII v.18.1.12 (Statistical Graphics Corporation, Rockville, MD, USA).

4.3. Analytical Procedure

The samples were prepared according to the procedure described by Celeiro et al. and Llompart et al. [4,23] with minor modifications. Briefly, 0.1 g aliquots of samples were weighed out and treated with 0.2 g of anhydrous sodium sulphate, before 0.4 g of florisil and 20 µL of the BBP-d4 surrogate internal standard (50 mg L^{-1}) were added. The mixture was homogenized and passed through a florisil microcolumn. The analytes were eluted with ethyl acetate, and the extract was filtered through a 0.45 µm filter. Ten µL of internal standard (50 mg L^{-1}) was added to the solution obtained, which was made up to the final volume in a 1 mL volumetric flask. This solution was subjected to the GC-MS/MS determination procedure described below.

Phthalates in different samples are commonly determined by GC-MS [2,33]. For the cosmetics in the present study, measurements were carried out following the European Standard 16521:2014 [34] with a few modifications. The detailed working conditions for analysis were reported in a previous paper [28]. Briefly, the analytes from the prepared samples were evaporated at high temperatures in the gas chromatograph inlet and placed in the chromatographic column. The analytes were separated on a fused silica capillary column (HP-5MS, 30 m × 0.25 mm ID 0.25 µm). The separated analytes were then placed in the electron impact ion source of the mass spectrometer, and the ions generated were transferred to the mass spectrometer analyzer, where they were selected on the basis of the m/z ratio and quantified using a detector. Signal acquisition by the GC-MS/MS equipment was conducted in multiple reaction monitoring (MRM) mode. The experimental conditions and temperature gradient program, the retention time for each phthalate and internal standard, and the qualification and quantification transitions are summarized in Table 4.

The analytes were identified by a comparison of the samples with external calibration standards, based on the relative signal obtained for the selected characteristic ions using MRM detection mode. The analytes were quantified by external calibration, with signal correction by means of internal standards. Following this procedure, the previously indicated nine phthalate esters were quantified in all samples of the five categories of cosmetics considered. The analytical measurements were subjected to a stringent quality control process throughout the measurement period to ensure the reliability of the results. In addition, our laboratory participated (with satisfactory results) in international interlaboratory exercises aimed at testing proficiency in determining phthalates in textile and related products organized by the Institute for Interlaboratory Studies, The Netherlands (Starink, 2022) [35]. In the case at hand, satisfactory analytical figures of merit were achieved. Data from the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

validation of the applied analytical method are presented in Table S2 in the Supplementary Materials.

Table 4. GC-MS/MS experimental conditions. Quantitation and confirmation of transitions for the analyzed PAEs and internal standards. Reprinted from Ref. [28].

Chromatographic Conditions			
Injection volume	1.0 µL		
Carrier gas	1 mL min^{-1}, Helium (constant flow)		
Injection mode	Split 10:1–Split flow: 10 mL min^{-1}		
Inlet temperature	290 °C		
Temperature ramp	Initial: 50 °C (hold 1 min) Ramp 1: 50 °C to 190 °C (20 °C min^{-1}) Ramp 2: 190 °C to 220 °C (8 °C min^{-1}) Ramp 3: 220 °C to 310 °C (30 °C min^{-1}, hold on 2 min)		
Total time	16.75 min		
MSD temperature	280 °C		
MSD mode	Electronic impact (−70 eV)		
Acquisition mode	MRM		
MS Quad temperature	150 °C (max: 200 °C)		
MS Source temperature	230 °C (max: 250 °C)		
Analyte	**Retention Time (min)**	**Quantification Transition (*m*/*z*)**	**Qualification Transition (*m*/*z*)**
BBP	14.22	206 → 149	149 → 65; 149 → 93
DEHP	14.88	279 → 149	167 → 149; 279 → 93
DNOP	15.51	279 → 149	279 → 93
DPP	13.25	237.2 → 149	149 → 65; 149 → 93;49 → 121
DBP	11.98	223 → 149	205 → 149
DIPP	12.75	237.2 → 149	149 → 65; 149 → 93; 149 → 121
DMEP	12.30	176 → 149	207 → 149
DMP	8.36	163 → 77	163 → 133
PIPP	13.00	237.2 → 149	149 → 65; 149 → 93; 149 → 121
Anthracene-d10	10.68	188 → 160	188 → 186
DEHP-d4	14.87	171 → 153	153 → 69
DNOP-d4	15.45	283 → 153	283 → 125; 283 → 97
BBP-d4	14.90	153 → 69	153 → 97

5. Conclusions

Increased consumer awareness and advocacy for safer cosmetic products, along with clear and strict regulatory standards, have led the cosmetics industry to prioritize the reduction in or removal of phthalates from their formulations. The present paper reports the results of a five-year quality control system aimed at verifying the phthalate content of a wide range of cosmetics samples from Spain and France. The following conclusions can be drawn from these results and their comparison with other previously published findings: (i) Gas chromatography combined with tandem mass spectrometry has proven to be a suitable analytical technique for the measurement of phthalates in cosmetic samples. Furthermore, the gradual replacement of banned phthalates by unregulated ones (which can also have negative effects on human health) indicates the need to develop analytical methods capable of detecting all phthalates, regardless of the type of R and R' chains included. This objective can be achieved using GC-MS/MS procedures based on precursor ion scanning. Therefore, in addition to the advantages of detection by tandem MS, in this specific case, the possibility of detecting any PAE present in the cosmetic is the great and main advantage of GC-MS/MS in relation to other different techniques such as those indicated in Table S1 (MECK-UV, HPLC-DAD and GC-MS). (ii) Non-compliant samples (in which the total phthalate content exceeded 1 µg mL^{-1}) represented 4.86% of the total of 1110 samples analyzed. Although the proportion of positive samples is relatively low,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

this figure is important as these batches are removed from the chain and must undergo reprocessing (or be discarded) before entering the market, which generates costs that could be avoided by better management of the production process. (iii) DEHP is the most frequently occurring phthalate, followed by DBP. No significant differences were found in the phthalate contents of the samples in relation to the country of origin (France or Spain) or to the year of sampling. (iv) Other studies in which PAE concentrations in cosmetics were determined reported a large variety of formulations and concerns, as in the present study. (v) Although LMM-PAEs are generally preferably used in cosmetic formulations, in the present and many previous studies, high concentrations of HMM-PAEs (especially DEHP) have been detected. (vi) The notable persistent presence of DEHP in many formulations indicates the need for stricter control of this type of product.

Therefore, the control of phthalates in cosmetic products is essential to ensure safe use, adherence to legal regulations and maintenance of product quality and also to promote transparency and informed use to consumers.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at https://www.mdpi.com/article/10.3390/molecules29204823/s1, Table S1: Characteristics of the analytical methods employed in the different works for the quantification of PAEs; Table S2: Data validation results of the GC-MS/MS method for the determination of phthalates in cosmetic samples.

Author Contributions: Conceptualization, N.A.-L. and C.H.-L.; methodology, N.A.-L.; validation, N.A.-L. and C.H.-L.; formal analysis, N.A.-L., M.L.-A. and C.H.-L.; investigation, N.A.-L.; resources, M.L.-A. and C.H.-L.; data curation, C.H.-L.; writing—original draft preparation, N.A.-L. and C.H.-L.; writing—review and editing, N.A.-L. and C.H.-L.; supervision, M.L.-A. and C.H.-L.; project administration, C.H.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors on request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Aldegunde-Louzao, N.; Lolo-Aira, M.; Herrero-Latorre, C. Phthalate esters in clothing: A review. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2024**, *108*, 104457. [CrossRef] [PubMed]
2. Martín Pozo, L.; Gómez-Regalado, M.C.; Moscoso-Ruíz, I.; Zafra-Gómez, A. Analytical methods for the determination of endocrine disrupting chemicals in cosmetics and personal care products: A review. *Talanta* **2021**, *234*, 122642. [CrossRef] [PubMed]
3. Sánchez-Prado, L.; Llompart, M.; Lamas, J.P.; García-Jares, C.; Lores, M. Multicomponent analytical methodology to control phthalates, synthetic musks, fragrance allergens and preservatives in perfumes. *Talanta* **2011**, *85*, 370–379. [CrossRef]
4. Celeiro, M.; Lamas, J.P.; Llompart, M.; García-Jares, C. In-vial micro-matrix solid phase dispersion for the analysis of fragrance allergens, preservatives, plasticizers and musks in cosmetics. *Cosmetics* **2014**, *1*, 171–201. [CrossRef]
5. Edwards, L.; McCray, N.L.; VanNoy, B.N.; Yau, A.; Geller, R.J.; Adamkiewicz, G.; Zota, A.R. Phthalate and novel plasticizer concentrations in food items from U.S. fast food chains: A preliminary analysis. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2022**, *32*, 366–373. [CrossRef]
6. Kazemi, Z.; Aboutaleb, E.; Shahsavani, A.; Kermani, M.; Kazemi, Z. Evaluation of pollutants in perfumes, colognes and health effects on the consumer: A systematic review. *J. Environ. Health Sci. Eng.* **2022**, *20*, 589–598. [CrossRef]
7. Domínguez, F. Phthalates and other endocrine-disrupting chemicals: The 21st century's plague for reproductive health. *Fertil. Steril.* **2019**, *111*, 885–886. [CrossRef]
8. Wang, Y.; Qian, H. Phthalates and their impacts on human health. *Healthcare* **2021**, *9*, 603. [CrossRef]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9. Xie, F.; Chen, X.; Weng, S.; Xia, T.; Sun, X.; Luo, T.; Li, P. Effects of two environmental endocrine disruptors di-n-butyl phthalate (DBP) and mono-n-butyl phthalate (MBP) on human sperm functions in vitro. *Reprod. Toxicol.* **2019**, *83*, 1–7. [CrossRef]
10. Virant-Klun, I.; Imamovic-Kumalic, S.; Pinter, B. From oxidative stress to male infertility: Review of the associations of endocrine-disrupting chemicals (Bisphenols, Phthalates, and Parabens) with human semen quality. *Antioxidants* **2022**, *11*, 1617. [CrossRef]
11. Koniecki, D.; Wang, R.; Moody, R.P.; Zhu, J. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environ. Res.* **2011**, *111*, 329–336. [CrossRef] [PubMed]
12. Puri, M.; Gandhi, K.; Kumar, M.S. The occurrence, fate, toxicity, and biodegradation of phthalate esters: An overview. *Water Environ. Res.* **2023**, *95*, e10832. [CrossRef] [PubMed]
13. European Union. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products (Recast). *Off. J. Eur. Union* **2009**, *L342*, 59–209. Available online: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/cosmetic_1223_2009_regulation_en_0.pdf (accessed on 1 July 2024).
14. European Union. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 Concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). *Off. J. Eur. Union* **2006**, *L396*, 1–849. Available online: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907 (accessed on 1 July 2024).
15. European Union. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures. *Off. J. Eur. Union* **2008**, *L353*, 1–1355. Available online: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272 (accessed on 1 July 2024).
16. Koo, H.J.; Lee, B.M. Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* **2004**, *67*, 1901–1914. [CrossRef]
17. Orsi, D.; Gagliardi, L.; Porrà, R.; Berri, S.; Chimenti, P.; Granese, A.; Carpani, I.; Tonelli, D. A environmentally friendly reversed-phase liquid chromatography method for phthalates determination in nail cosmetics. *Anal. Chim. Acta* **2006**, *555*, 238–241. [CrossRef]
18. Guo, Y.; Kannan, K. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 14442–144429. [CrossRef]
19. Liu, L.; Wang, Z.; Zhao, S.; Duan, J.; Tao, H.; Wang, W.; Liu, S. Determination of total phthalate in cosmetics using a simple three-phase sample preparation method. *Anal. Bioanal. Chem.* **2018**, *410*, 1323–1331. [CrossRef]
20. Kim, M.K.; Kim, K.B.; Yoon, S.; Kim, H.S.; Lee, B.M. Risk assessment of unintentional phthalates contaminants in cosmetics. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2020**, *115*, 104687. [CrossRef]
21. Shen, H.Y.; Jiang, H.L.; Mao, H.L.; Pan, G.; Zhou, L.; Cao, Y.F. Simultaneous determination of seven phthalates and four parabens in cosmetic products using HPLC-DAD and GC-MS methods. *J. Sep. Sci.* **2007**, *30*, 48–54. [CrossRef] [PubMed]
22. Pérez-Fernández, V.; González, M.J.; García, M.A.; Marina, M.L. Separation of phthalates by cyclodextrin modified micellar electrokinetic chromatography: Quantitation in perfumes. *Anal. Chim. Acta* **2013**, *782*, 67–74. [CrossRef] [PubMed]
23. Llompart, M.; Celeiro, M.; Lamas, J.P.; Sanchez-Prado, L.; Lores, M.; García-Jares, C. Analysis of plasticizers and synthetic musks in cosmetic and personal care products by matrix solid-phase dispersion gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **2013**, *1293*, 10–19. [CrossRef] [PubMed]
24. Al-Saleh, I.; Elkhatib, R. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2016**, *23*, 455–468. [CrossRef]
25. Mostafa, A.; Shaaban, H. GC-MS determination of undeclared phthalate esters in commercial fragrances: Occurrence, profiles and assessment of carcinogenic and non-carcinogenic risk associated with their consumption among adult consumers. *Molecules* **2023**, *28*, 1689. [CrossRef]
26. Hubinger, J.C. A survey of phthalate esters in consumer cosmetic products. *J. Cosmet. Sci.* **2010**, *61*, 457–465. [PubMed]
27. Pagoni, A.; Arvaniti, O.S.; Kalantzi, O.T. Exposure to phthalates from personal care products: Urinary levels and predictors of exposure. *Environ. Res.* **2022**, *212*, 113194. [CrossRef]
28. Aldegunde-Louzao, N.; Lolo-Aira, M.; Herrero-Latorre, C. Quality control in cosmetics: A five-year screening survey on the content of phthalates in colognes. *Chem. Proc.* **2023**, *14*, 12. [CrossRef]
29. Zhang, Y.; Lyu, L.; Tao, Y.; Ju, H.; Chen, J. Health risks of phthalates: A review of immunotoxicity. *Environ. Pollut.* **2022**, *313*, 120173. [CrossRef]
30. Dodson, R.E.; Nishioka, M.; Standley, L.J.; Perovich, L.J.; Green Brody, J.; Rudel, R.A. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ. Health Perspect.* **2012**, *120*, 935–943. [CrossRef]
31. Aldegunde-Louzao, N.; Lolo-Aira, M.; Herrero-Latorre, C. Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory. *Text. Res. J.* **2023**, *93*, 1670–1685. [CrossRef]
32. Lee, K.J.; Choi, K. Environmental occurrence, human exposure, and endocrine disruption of di-iso-nonyl phthalate and di-iso-decyl phthalate: A systematic review. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2024**, *54*, 603–640. [CrossRef]
33. Chisvert, A.; López-Nogueroles, M.; Miralles, P.; Salvador, A. Perfumes in cosmetics: Regulatory aspects and analytical methods. In *Analysis of Cosmetic Products*, 2nd ed.; Salvador, A., Chisvert, A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018; pp. 225–248. [CrossRef]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

34. *UNE EN 16521:2014*; Cosmetics, Analytical Methods. GC/MS Method for the Identification and Assay of 12 Phthalates in Cosmetic Samples Ready for Analytical Injection. European Committee for Standardization: Plzen, Czech Republic, 2014. Available online: https://www.en-standard.eu/une-en-16521-2014-cosmetics-analytical-methods-gc-ms-method-for-the-identification-and-assay-of-12-phthalates-in-cosmetic-samples-ready-for-analytical-injection/ (accessed on 29 July 2024).
35. Starink, R.J. *Results of Proficiency Test. Phthalates in Textile April 2022*; Institute for Interlaboratory Studies: Spijkenisse, The Netherlands, 2022; Available online: https://www.iisnl.com/pdf/iis22T03%20Report.pdf (accessed on 29 July 2024).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

MATERIAL SUPLEMENTARIO:

PHTHALATE ESTERS IN DIFFERENT TYPES OF COSMETIC PRODUCTS: A FIVE-YEAR QUALITY CONTROL SURVEY

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**.
Molecules, 29 (20), 4823.
https://doi.org/10.3390/molecules29204823.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table S1. Characteristics of the analytical methods employed in the different works for the quantification of PAEs.

Sample	Determined phthalates	LOD/LOQ	Extraction procedure	Quantification Technique	Reference
Cosmetic and personal care products (n=252)	DEP, DMP, DIBP, DBP, DEHP, BBP, DNOP, DMEP, DEEP, DOIP, DMPP, DPEP, DNHP, HEHP, DBEP, DCHP, DDCP, DUP (18)	DMP 0.5 μg g^{-1} DEP 0.5 μg g^{-1} DIBP 0.1 μg g^{-1} DBP 0.1 μg g^{-1} DEHP 0.5 μg g^{-1}	0.4 g of sample was accurately weighed into a 15 mL test tube. 40 mg aliquots of three internal standards, DMP-d4, DBP-d4 and DEHP-d4 were spiked into each sample. For lotions, skin cleansers, shampoos, and hair gels, two different solvent systems were used in order to obtain high recoveries of both short chain (DMP and DBP) and long chain (DEHP) phthalates. Mechanical shaking and centrifugation were also used to enhance the extraction process. At the end of extraction, the upper clear organic solvent layer was collected and diluted 10 times prior to instrumental analysis.	GC-MS	[11]
Cosmetics products (n=102)	DEHP, DEP, DBP, BBP (4)	DEHP 0.004 μg mL^{-1} DEP 0.0005 μg mL^{-1} DBP 0.0005 μg mL^{-1} BBP 0.0005 μg mL^{-1}	0.1 g of sample was spiked with 2500 ng mL^{-1} of DNHP as internal standard. This mixture was added to 10 mL methanol, vortexed, and centrifuged (3000 rpm for 15 min)	HPLC (detector not detailed)	[16]
Nail cosmetic products (n=52)	DMP, DEP, DIBP, BBP, DBP, DEHP (6)	DMP 0.4 μg mL^{-1} DEP 0.4 μg mL^{-1} DIBP 0.5 μg mL^{-1} BBP 0.5 μg mL^{-1} DBP 0.5 μg mL^{-1} DEHP 0.6 μg mL^{-1}	Aliquots (0.100 g) of the cosmetics sample were diluted with ethanol-water 90:10, and ultrasonicated for 15mm at 40 °C. After centrifugation, an aliquot of the clear supernatant was collected, filtered and injected in the chromatograph.	HPLC-DAD	[17]
Personal care products (PCPs) (n=170)	DMP, DEP, DBP, DIBP, BBP, DEHP, DNHP, DCHP, DNOP (9)	DMP 2 ng g^{-1} DEP 2 ng g^{-1} DBP 2 ng g^{-1} DIBP 2 ng g^{-1} BBP 2 ng g^{-1} DEHP 2 ng g^{-1} DNHP 2 ng g^{-1} DCHP 2 ng g^{-1} DNOP 10 ng g^{-1}	Samples (0.05 g) were extracted in a 12 mL glass tube. After fortification of samples with 500 ng each of d4- labeled phthalate internal standards, 2 mL of Milli-Q water was added and equilibrated overnight at room temperature. Samples were then extracted twice with 4 mL aliquots of methyl tert-butyl ether (MTBE) by shaking in an orbital shaker for 30 min, followed by centrifugation at 4400 g for 20 min. The combined extracts were divided into two equal halves and concentrated under a gentle stream of nitrogen; the solvent was reconstituted with hexane for analysis of phthalates by gas chromatography.	GC-MS	[18]
Cosmetics simples (n=57)	DMP, DBP, DIDP (3)	LOD 5.1 μmol kg^{-1} LOQ 9.2 μmol kg^{-1} (Total PAEs determined phthalic acid)	Samples (0.2 g) were weighed in a 25 mL glass vial followed by the addition of 1 mL n-hexane. 50 μL of 168 μmol L^{-1} PA-d4 (IS), 1 mL of ethanol, and 8 mL of 8 mol L^{-1} KOH. The vial was capped and heated at 80 °C with magnetic stirring for 15 min at 800 rpm. After cooling, the upper n-hexane phase and colored middle layer were collected and discarded. Ten mL of 6 mol L^{-1} HCl was then added, and the solution was mixed and allowed to cool to ambient temperature. For liquid phase micro-extraction, 8 mL of the acid hydrolysate was transferred to a 10 mL polypropylene tube containing 600 μL of TBP. The tube was shaken for 2 min, and the resulting uniformly distributed cloudy liquid was centrifuged at 6000 rpm for 3 min. The upper TBP phase (620 ± 20 μL) was then transferred to a 1.5 mL vial and mixed with an equal volume of methanol:water (4:1, v/v). After filtration through a 0.45-μm membrane, the sample was subjected to HPLC-MS/MS.	HPLC-MS/MS	[19]
Cosmetic products (n=100)	BBP, DBP, DEHP (3)	BBP 0.0006 μg mL^{-1} DBP 0.0005 μg mL^{-1} DEHP 0.0007 μg mL^{-1}	Cosmetics samples were prepared by adding 1 g of each cosmetic to the hexane/acetone mixture and adjusting the volume to 10 mL. Thereafter, samples were dispersed for 1 h using an ultrasonicator and centrifuged at 3000 rpm for 10 min, and 5 mL of the supernatant was accurately retrieved. One mL of the internal standard solution was added to the supernatant and the hexane/acetone mixture was added to reach a final volume of 10 mL, which was used as the cosmetic solution for analysis.	GC-MS	[20]
Cometic products (n=15)	DEP, DPP, DBP, BBP, DCHP, DEHP, DOP (7)	10.0 - 100.0 μg kg^{-1}	Sonication-assisted extraction with methanol and clean-up with C18 SPE.	HPLC-DAD and GC-MS	[21]
Perfumes (n=15)	DMP, DEP, DAP, DPP, DBP, DPP, DCP, BBP, DEHP (9)	DMP 8.6 mg L^{-1} DEP 8.6 mg L^{-1} DAP 7.6 mg L^{-1} DPP 7.8 mg L^{-1} DBP 11.4 mg L^{-1}	Five hundred μL of perfume was transferred in a glass tube and 10 mL of methanol was added following by sonication during 30 min. The sample was then evaporated to dryness and redissolved in 25 mL 40% (v/v) methanol. Solid phase extraction (SPE) with a C18 cartridge was used for clean-up of the sample. The cartridge was	MEKC-UV	[22]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

		DPP 7.1 mg L^{-1} DCP 15.6 mg L^{-1} BBP 10 mg L^{-1} DEHP 19.2 mg L^{-1}	conditioned with 5 mL methanol, 5 mL water and 5 mL 40% (v/v) methanol. The sample was loaded onto the column at a slow rate and after loading, the column was washed with 5 mL 40% (v/v) methanol. Finally, phthalates were eluted with 5 mL of methanol and injected into the micellar electrokinetic chromatography system.		
Real cosmetic samples, in both rinse-off and leave-on cosmetic formulations (n=26)	DMP, DEP, DIBP, DBP, DMEP, DIPP, DPP, BBP, DIHP, DEHP, DCHP, DPHP, DOP, DINP, DIDP (15)	DMP 0.0025 μg g^{-1} DEP 0.053 μg g^{-1} DIBP 0.081 μg g^{-1} DBP 0.080 μg g^{-1} DMEP 0.0081 μg g^{-1} DIPP 0.0069 μg g^{-1} DPP 0.0016 μg g^{-1} BBP 0.0054 μg g^{-1} DIHP 0.050 μg g^{-1} DEHP 0.082 μg g^{-1} DCHP 0.0060 μg g^{-1} DPHP 0.0014 μg g^{-1} DOP 0.0051 μg g^{-1} DINP 0.12 μg g^{-1} DIDP 0.30 μg g^{-1}	0.1 g of sample was weighed into a 10 mL glass vial and spiked with 10 μL of DEHP-d4 surrogate solution (2.5 μg mL^{-1} in acetone). The sample was gently blended with 0.2 g of a drying agent (anhydrous Na_2SO_4) and 0.4 g of dispersing sorbent (Florisil) in a porcelain mortar with a porcelain pestle until a homogeneous mixture was obtained (ca. 5 min). The mixture was transferred to a glass Pasteur pipette (approximately 150 mm), with a small amount of glass wool at the bottom, containing 0.1 g of Florisil (to obtain a further degree of fractionation and sample clean-up). The samples were eluted by gravity flow with 1mL ethyl acetate or hexane/acetone (1:1, v/v), collecting 1 mL of extract into a volumetric flask.	GC-MS	[23]
Perfumes (n=47)	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	DEP 0.513 μg L^{-1} DMP 0.514 μg L^{-1} DBP 0.770 μg L^{-1} BBP 0.455 μg L^{-1} DEHP 0.629 μg L^{-1}	Samples were diluted 1:10 with deionized water. For each analysis, 10 mL of the diluted perfume sample was spiked with 6 μL of internal standard (2 μg L^{-1} of deuterated di-n-propylphthalate-3,4,5,6-d4,) and placed in a 20-mL glass vial. The samples were mixed well and then left to equilibrate for 10 min at 40 °C. The sample vial was then moved to the CombiPAL autosampler agitator. SPME was conducted at 90 °C for 13 min with shaking at 500 rpm. The analytes were thermally desorbed from the SPME fiber into the GC-MS inlet.	GC-MS	[24]
Perfumes (n=40)	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP (5)	DMP 1.9 10^{-3} μg mL^{-1} DEP 1.510^{-3} μg mL^{-1} DBP 1.2 10^{-3} μg mL^{-1} BBP 2.1 10^{-3} μg mL^{-1} DEHP 1.0 10^{-3} μg mL^{-1}	Perfumes were diluted in ethanol (1:5). 1 μL was used for GC-MS analysis.	GC-MS	[25]
Adult-use and baby-care cosmetic products (n=84)	DMP, DEP, BBP, DBP, DEHP (5)	LOQ in the range 1 to 10 μg g^{-1}	Approximately 1 g of each test portion was weighed in a 40 mL beaker, mixed with about 3 g of Celite, and transferred to a 15 mL extraction tube. The sample/Celite mixture was covered with a filter disk and was compacted firmly with a stirring rod, and hexane was then passed through the filter disk by gravity flow. The extract was collected in a 10 mL volumetric flask. For solid deodorants, the sample was first dispersed in hexane to create slurry and then extracted as described above.	HPLC-UV	[26]
Colognes (n=1147)	BBP, DEHP, DNOP, DPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP, PIPP (9)	LOQ in the range 0.004 to 0.015 μg mL^{-1}	1.0 mL of the liquid sample was diluted with ethyl acetate to a total volume of 10 mL in a volumetric flask. The resulting solution was then filtered through a 0.45 μm syringe filter. Subsequently, 980 μL of this sample solution was mixed with 20 μL of a 50 mg L^{-1} internal standard working solution and injected into the GC-MS/MS system.	GC-MS/MS	[29]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table S2. Data validation results for the GC-MS/MS method for the determination of phthalates in cosmetic samples.

PAE	Sensitivity		Accuracy**			Reproducibility***			
	LOD* (µg mL^{-1})	LOQ* (µg mL^{-1})	Recovery (%)			Concentration level 0.1 µg mL^{-1} (except for DPP and DIPP: 0.05 µg mL^{-1})		Concentration level 0.3 µg mL^{-1} (except for DPP and DIPP: 0.15 µg mL^{-1})	
			Medium	Max	Min	Standard deviation	RSD (%)	Standard deviation	RSD (%)
DMP	2.0 10^{-3}	6.8 10^{-3}	93.84	99.28	90.54	2.9 10^{-3}	2.93	4.9 10^{-3}	1.65
PIPP	6.6 10^{-3}	22 10^{-3}	92.89	111.4	74.90	2.6 10^{-3}	2.59	5.4 10^{-3}	1.80
DPP	9.1 10^{-3}	31 10^{-3}	93.60	111.2	74.81	1.9 10^{-3}	3.90	2.4 10^{-3}	1.58
DBP	0.3 10^{-3}	1.0 10^{-3}	102.4	121.2	90.33	4.2 10^{-3}	4.21	5.4 10^{-3}	1.80
DMEP	8.5 10^{-3}	28 10^{-3}	86.52	112.1	77.90	4.4 10^{-3}	4.37	15 10^{-3}	5.04
DIPP	5.3 10^{-3}	18 10^{-3}	93.34	112.4	75.56	1.7 10^{-3}	3.36	2.6 10^{-3}	1.73
BBP	12 10^{-3}	39 10^{-3}	92.38	110.4	83.48	2.8 10^{-3}	2.78	6.1 10^{-3}	2.03
DEHP	49 10^{-3}	163 10^{-3}	113.0	139.1	91.43	3.4 10^{-3}	3.44	5.2 10^{-3}	1.75
DNOP	43 10^{-3}	142 10^{-3}	89.85	116.7	67.46	5.6 10^{-3}	5.62	5.5 10^{-3}	1.84

*: Limit of detection (LOD) and Limit of quantification (LOQ) were calculated as 3 and 10 times the standard deviation of the blank.

**: Accuracy was studied by means of spike recovery method.

***: Reproducibility was calculated from the results of the same samples (at two different concentration levels) analyzed in nine different days by different analysts.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5 RESULTADOS: TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN COMPLEMENTARIOS

En este apartado se exponen los resultados obtenidos en el marco de la investigación desarrollada, publicados en *Chemistry Proceedings* y presentados en la *27th y 28th International Electronic Conferences on Synthetic Organic Chemistry*, conferencias celebradas entre el 15 y el 30 de noviembre de 2023 y 2024. Dado que estas contribuciones no proceden de revistas indexadas, sino de publicaciones vinculadas a congresos electrónicos, se han incorporado de manera independiente, respetando su estructura original. Los resultados también se muestran diferenciados según la matriz analizada, productos textiles y productos cosméticos; y, del mismo modo, la discusión crítica e integrada de los mismos se aborda en el siguiente capítulo, dedicado a la Discusión General.

5.1 PRODUCTOS TEXTILES

A continuación, se presenta el primer trabajo complementario en el que se desarrolla un método analítico innovador para la detección rápida de ftalatos en productos textiles.

Trabajo de investigación complementario I: Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**. Fast phthalate detection in textile samples: A LC-MS/MS screening method using precursor ion scans. *Chemistry Proceedings*, 16, 1. https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20150.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN COMPLEMENTARIO I

FAST PHTHALATE DETECTION IN TEXTILE SAMPLES: A LC-MS/MS SCREENING METHOD USING PRECURSOR ION SCANS

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**.
Chemistry Proceedings, 16, 1.
https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20150.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

chemistry proceedings

MDPI

Proceeding Paper

Fast Phthalate Detection in Textile Samples: A LC-MS/MS Screening Method Using Precursor Ion Scans †

Natalia Aldegunde-Louzao [1,*], Manuel Lolo-Aira [2] and Carlos Herrero-Latorre [1]

[1] Aquatic One Health Research Center, Department of Analytical Chemistry, Nutrition and Bromatology, Faculty of Sciences, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela, 27001 Lugo, Spain; carlos.herrero@usc.es
[2] Applied Mass-Spectrometry Laboratory (AmsLab.), Rúa do Vidro, 117D, 27003 Lugo, Spain
* Correspondence: natalia.aldegunde@rai.usc.es
† Presented at the 28th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-28), 15–30 November 2024; Available online: https://sciforum.net/event/ecsoc-28.

Abstract: Phthalate esters (PAEs), commonly known as phthalates, are widely used as plasticizers in the textile industry to improve the flexibility, transparency, and durability of various materials. However, the potential adverse health effects associated with them (such as endocrine disruption, reproductive toxicity, and possible carcinogenicity) require strict control measures. In this work, a liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was developed to determine phthalates in textile samples. By using precursor ion scans (specifically the precursor ion 149, characteristic of phthalates), the procedure improved the specificity of the analysis. The developed method was successfully applied to different textile samples, and the results obtained were comparable to those from the official gas chromatography method (GC-MS/MS). The proposed method enables the rapid and effective detection of phthalates in quality control laboratories within the textile industry.

Keywords: LC-MS/MS; phthalates; precursor ion mode; quality control; textile industry

check for updates

Citation: Aldegunde-Louzao, N.; Lolo-Aira, M.; Herrero-Latorre, C. Fast Phthalate Detection in Textile Samples: A LC-MS/MS Screening Method Using Precursor Ion Scans. *Chem. Proc.* **2024**, *16*, 1. https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20150

Academic Editor: Julio A. Seijas

Published: 14 November 2024

Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Phthalate esters (PAEs) are ortho-di-esters of phthalic acid with a distinctive chemical structure involving two ester groups attached to the ortho positions of a benzene ring. This generic structure (see Figure 1a) can be modified by varying the alcohol radicals R and R′, resulting in numerous phthalate derivatives with diverse properties [1].

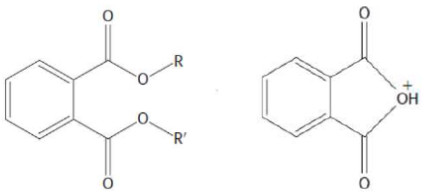


Figure 1. (**a**) General structure of ortho-phthalate esters (PAEs). (**b**) Structure of fragmentation ion of PAEs at m/z 149.

Phthalates are widely used as plasticizers in various PVC-based materials in the textile industry to enhance their flexibility, transparency, and durability. PVC is a naturally rigid polymer made flexible by the addition of phthalates, making it suitable for a range of textile applications, including clothing [2,3]. As a result, PAEs are present in many plastic-based

consumer and industrial products, and because phthalates are not chemically bound to plastic polymers, they are widely released and dispersed into the environment.

Exposure to PAEs has been associated with negative effects on human health. Specifically, PAEs are considered endocrine disruptors, and some are classified as possible carcinogens [4,5]. Dermal exposure, particularly through contact with textiles containing phthalates, is an important exposure route, especially for children, who are particularly vulnerable to these harmful effects [6]. Due to these adverse effects, most countries' legislation has imposed restrictions on the use of phthalates in various products and clothing (primarily those intended for children) and has defined mechanisms for their control [1].

Biomonitoring phthalates in plastic-based products in general, and textile products in particular, is an important task to protect consumer health. For this task, analytical technologies (such as GC-MS) enable the simultaneous determination of different regulated phthalates in a single, rapid analysis. Additionally, over the past decade, different phthalates have been used to replace the currently regulated compounds (simply modifying the R and R' radicals) [3]. Therefore, it is important to study the presence and exposure to these other PAEs, as the substitute phthalates are likely to have similar toxicities to those that are prohibited. Thus, it is crucial to develop methodologies capable of detecting and quantifying any phthalate in a single, rapid analysis, regardless of its R and R' radicals.

Recent developments have introduced novel non-targeted screening methods using liquid chromatography coupled with mass spectrometry for this purpose. In these methods, precursor ion scans are a type of scan mode in tandem mass spectrometry (MS/MS), where the instrument selects precursor ions (the ions produced from the analyte after ionization) and monitors for specific product ions resulting from fragmentation. In the case of phthalate esters, the most intense peak in their electron ionization mass spectrum typically appears at m/z 149, due to the rapid formation and stability of a particular ion, as illustrated in Figure 1b. The only exception is dimethyl phthalate, where both R groups are methyl (R = R' = $-CH_3$), and the base peak appears at m/z 163 [7,8].

Yinon, in 1988 [9], studied the mass spectral fragmentation pathways of phthalate esters with alkyl side chains. These PAEs generally fragment in two ways: first, through a McLafferty rearrangement, involving the transfer of two hydrogen atoms and the loss of $[R\text{-}2H]^-$; and second, through α-cleavage of the molecular ion, leading to the loss of $[OR]^-$. From there, several possible routes can produce protonated phthalic anhydride, detected at m/z 149 (as explained by Yin et al. in 2014 [10]). In the case of dimethyl phthalate, the fragmentation is different. Its breakdown is simpler: a methoxyl group is removed via α-cleavage, resulting in a base peak at m/z 163. With collision activation, the ion at m/z 163 loses another methoxyl group, producing a peak at m/z 133, which continues to fragment further.

The development and implementation of such advanced analytical techniques are essential for effectively monitoring phthalate levels, ensuring compliance with safety regulations, and protecting public health. By focusing on the characteristic m/z 149 and 163 ions, LC-MS/MS provides a robust tool for the rapid and precise detection of phthalates in various samples, including textiles and other consumer goods. This capability enhances regulatory compliance and helps mitigate potential health risks associated with phthalate exposure.

In the present work, a liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was developed for the screening of any phthalate present in textile samples. Using precursor ion scans (specifically the 149 and 163 m/z precursor ions characteristic of phthalates), the procedure ensures the detection of any PAE. The developed method was successfully applied to different textile samples, and the results obtained were comparable to those from the official gas chromatography method (GC-MS/MS). The proposed LC-MS/MS method provides a useful tool for the rapid detection of phthalates in various types of samples, especially from the textile industry.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. Material and Methods

2.1. Apparatus and Reagents

The liquid chromatography–tandem mass spectrometry method was developed using a Shimadzu HPLC-LC-20ADXR system (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) coupled with a SCIEX Triple Quadrupole 4500 system (SCIEX, Framingham, MA, USA). A CTC PAL HTC-xt with a DLW autosampler (CTC Analytics, Zwingen, Switzerland) was used for sample injection. Analyst software (SCIEX) version 1.6.3 HF4 was used for data acquisition, and LC-MS/MS data were processed using MultiQuant software (SCIEX) version 3.0.3.

For comparative analysis, a gas chromatographic analysis was performed using an Agilent 7890B gas chromatograph coupled to a 7000 C Series Triple Quad Mass-Spectrometer detector (GC-MS/MS) from Agilent Technologies (Agilent, Santa Clara, CA, USA).

Twenty phthalates were considered in this work to verify the reliability of the proposed screening method: benzyl butyl phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), butyl octyl phthalate (BOP), dibutyl phthalate (DBP), dicyclohexyl phthalate (DCHP), diethyl phthalate (DEP), dihexyl phthalate (DHP), diisobutyl phthalate (DIBP), diisodecyl phthalate (DIDP), diisoheptyl phthalate (DIHP), diisononyl phthalate (DINP), diisooctyl phthalate (DIOP), diisopentyl phthalate (DIPP), dimethyl phthalate (DMP), dinonyl phthalate (DNP), dioctyl phthalate (DNOP), dipentyl phthalate (DNPP), dipropyl phthalate (DPRP), diundecyl phthalate (DUP), and isopentyl pentyl phthalate (PIPP). Individual standards for phthalate esters were obtained from LGC Group (Middlesex, UK), Sigma-Aldrich (Madrid, Spain), and Scharlab (Barcelona, Spain). A commercial isomer standard mixture was used for DIPP, PIPP, and DNPP from LGC Group. Benzyl benzoate (BB), obtained from Scharlab, and deuterated butyl benzyl phthalate (BBP-d4) and deuterated bis-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP-d4), both supplied by Laboratorios CIFGA S.A. (Lugo, Spain), were used as internal standards. Stock solutions of 1000 mg/L for each phthalate were individually prepared in a solvent mixture of tetrahydrofuran:acetonitrile (1:2). Working solutions of 100 mg/L, 10 mg/L, and 1 mg/L were prepared from the stock solutions.

All solvents used for chromatography were obtained from Merck (Darmstadt, Germany): tetrahydrofuran, hexane, acetonitrile, and methanol. Ammonium acetate, used for preparing the mobile phase, was also from Merck. Ultra-pure water was produced using a Milli-Q system (Millipore, Bedford, MA, USA).

2.2. Samples and Sample Pretreatment

The 10 textile samples analyzed in this work consisted of various materials and garment components (both finished products and raw materials) and included buttons, multicolor positional printing pastes, appliqués, plastic fabrics, sequins, handles, and belts.

All of these samples were phthalate-positive and were obtained from a quality control laboratory accredited for monitoring and verifying compliance with legal phthalate content. This study also included four samples from interlaboratory tests for the determination of phthalates: two liquid samples of chemicals used in the textile industry and two samples of textile raw materials.

To compare the developed method with the official methodology for determining phthalates, all textile samples were analyzed using both methods. Samples were extracted following the procedure described in a previous paper [3], using acetonitrile instead of hexane for the re-precipitation of any PVC polymer, and the extracts were analyzed according to both the official test method from the United States Consumer Product Safety Commission (US-CPSC) [11] and the method developed in this work.

3. Results and Discussion

After taking the different steps for optimizing the LC-MS/MS method, the optimal results were summarized as follows.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.1. Liquid Chromatography Experimental Conditions

HPLC separation was performed using a Zorbax Eclipse XDB-C18 column (150 × 2.1 mm, 5 µm). Mobile phase A and mobile phase B were 10 mM ammonium acetate and acetonitrile, respectively. The gradient program used, along with other chromatographic conditions, is presented in Table 1.

Table 1. Optimized LC-MS/MS conditions.

LC Conditions							
Column:	Zorbax Eclipse XDB-C18 150 × 2.1 mm, 5 µm						
Column temperature:	25 °C						
Injection volume:	5 µL						
Autosampler temperature:	8 °C						
Mobile phases:	A: 10 mM ammonium acetate; B: acetonitrile						
Run time:	14 min						
Flow rate:	0.4 mL min^{-1}						
Gradient:	Time (min)	0.0	0.5	5.0	11.0	11.1	14.0
	%B	80	80	99	99	80	80
MS/MS Conditions							
Scan type:	Precursor Ion (Pre)						
Scan rate:	1000 Da s^{-1}						
Polarity:	Positive						
Precursor of:	149 and 163 Da (two experiments)						
Scan Q1 range:	150 to 800 Da						
Source/gas parameters							
Ion source:	Turbo Spray						
Curtain gas (CUR):	35 psi						
Collision gas (CAD):	9						
Ion spray voltage (IS):	4500 V						
Temperature (TEM):	300 °C						
Ion source gas 1 (GS1):	70 psi						
Ion source gas 2 (GS2):	50 psi						
Compound parameters							
Declustering potential (DP):	40 V						
Entrance Potencial (EP):	10 V						
Collision Energy (CE):	25 V						
Collision cell exit potential (CXP):	10 V						

The rinsing solutions for the autosampler, both before and after aspiration, were as follows: solvent 1 was methanol:water (90:10, v/v), and solvent 2 was methanol:water (80:20, v/v). The rinsing sequence consisted of two washes with solvent 1 and two washes with solvent 2, using a filling rate of 5 µL/s and one filling stroke. The injection rate was 25 µL/s, with a pre- and post-injection delay of 0.5 s.

3.2. Mass Spectrometry Experimental Conditions

The SCIEX Triple Quadrupole 4500 was operated in precursor ion mode. The Turbo V source was used with an Electrospray Ionization (ESI) probe in positive polarity, and parameters were optimized for maximum sensitivity.

In precursor ion scanning, the first quadrupole (Q1) was set to scan the target mass range, while quadrupole Q2 functioned as the collision cell, and the third quadrupole (Q3) was set to transmit ions with fixed m/z values (149 and 163). The detector recorded all precursor ions in Q1 that generated a fragment with the specified m/z in Q3. This method enabled the selective detection of precursor ions that produce a specific, constant product ion after ESI. Two selective precursor ions were monitored for all target analytes. The optimal conditions achieved are summarized in Table 1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3. Application

Under the conditions described above, the chromatograms of two sets of phthalate standards (at 0.5 μg mL^{-1} level) are presented in Figure 2. All PAEs were detected using the precursor ion scan at m/z 149, with the expected exception of the dimethyl phthalate peak, which appears at m/z 163, as previously mentioned.

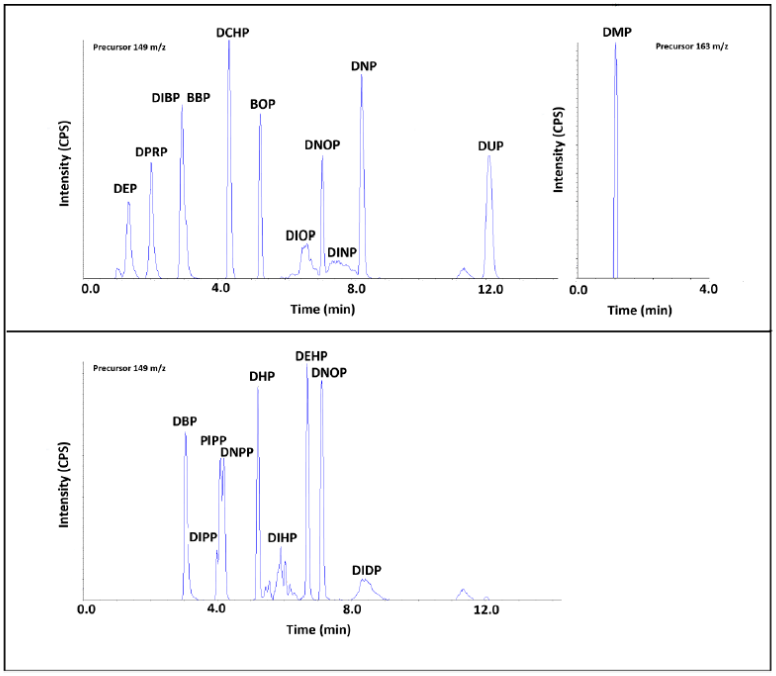


Figure 2. Chromatograms of two sets of PAE standards (0.5 μg mL^{-1}).

Textile samples were analyzed using both the developed method and the official method, yielding comparable results. Figure 3 displays the chromatogram obtained for a textile sample (the plastic handle of a handbag), which was found to be positive for four phthalates (DBP, DEHP, DINP, and DIDP) using the official method.

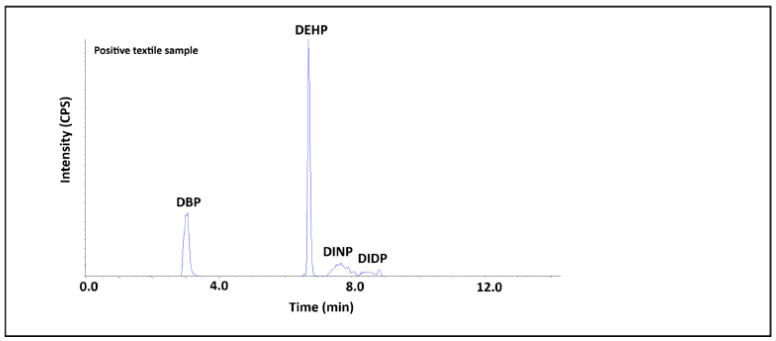


Figure 3. Chromatogram of a PAE-positive textile sample.

As shown, this new method is capable of detecting any PAE present in the sample. In fact, a peak from an unknown PAE (possibly an impurity in the standards mixture) appeared at the end of the chromatogram (11.3 min).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

In conclusion, the developed LC-MS/MS method is an appropriate alternative for screening PAEs in textile samples and is possibly applicable to other sectors.

Author Contributions: Conceptualization, N.A.-L. and C.H.-L.; methodology, N.A.-L.; validation, N.A.-L. and C.H.-L.; formal analysis, N.A.-L., M.L.-A. and C.H.-L.; investigation, N.A.-L.; resources, M.L.-A. and C.H.-L.; data curation, C.H.-L.; writing—original draft preparation, N.A.-L. and C.H.-L.; writing—review and editing, N.A.-L. and C.H.-L.; supervision, M.L.-A. and C.H.-L.; project administration, C.H.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Aldegunde-Louzao, N.; Lolo-Aira, M.; Herrero-Latorre, C. Phthalate esters in clothing: A review. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2024**, *108*, 104457. [CrossRef] [PubMed]
2. Tang, Z.; Chai, M.; Wang, Y.; Cheng, J. Phthalates in preschool children's clothing manufactured in seven Asian countries: Occurrence, profiles and potential health risks. *J. Hazard. Mater.* **2020**, *387*, 121681. [CrossRef]
3. Aldegunde-Louzao, N.; Pérez López, P.; Lolo Aira, M.; Herrero-Latorre, C. Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory. *Text. Res. J.* **2023**, *93*, 1670–1685. [CrossRef]
4. Gong, M.; Weschler, C.J.; Zhang, Y. Impact of clothing on dermal exposure to phthalates: Observations and insights from sampling both skin and clothing. *Environ. Sci. Technol.* **2016**, *50*, 4350–4357. [CrossRef] [PubMed]
5. Wang, Y.; Qian, H. Phthalates and their impacts on human health. *Healthcare* **2021**, *9*, 603. [CrossRef] [PubMed]
6. Rovira, J.; Domingo, J.L. Human health risks due to exposure to inorganic and organic chemicals from textiles: A review. *Environ. Res.* **2019**, *168*, 62–69. [CrossRef]
7. George, C.; Prest, H. Determination of phthalate esters by positive chemical ionization MS with retention-time locked GC. *LCGC N. Am.* **2002**, *20*, 142–151. Available online: https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/chroma/d36697377a4cddf74ac13acffc682edd8972ef7c.pdf/article-11099.pdf (accessed on 10 June 2024).
8. Jeilani, Y.A.; Cardelino, B.H.; Ibeanusi, V.M. Positive chemical ionization triple-quadrupole mass spectrometry and ab initio computational studies of the multi-pathway fragmentation of phthalates. *J. Mass Spectrom.* **2010**, *45*, 678–685. [CrossRef] [PubMed]
9. Yinon, J. Mass spectral fragmentation pathways in phthalate esters. A tandem mass spectrometric collision-induced dissociation study. *Org. Mass Spectrom.* **1988**, *23*, 755–759. [CrossRef]
10. Yin, P.; Chen, H.; Liu, X.; Wang, Q.; Jiang, Y.; Pan, R. Mass spectral fragmentation pathways of phthalate esters by gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Lett.* **2014**, *47*, 1579–1588. [CrossRef]
11. United States Consumer Product Safety Commission (US-CPSC). Directorate for Laboratory Sciences. Division of Chemistry. Test Method: CPSC-CH-C1001-09.4 Standard Operating Procedure for Determination of Phthalates. 2018. Available online: https://www.cpsc.gov/s3fs-public/CPSC-CH-C1001-09.4_Standard_Operating_Procedure_for_Determination_of_phthalates.pdf (accessed on 22 June 2024).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2 PRODUCTOS COSMÉTICOS

Este segundo trabajo de investigación complementario se centra en los productos cosméticos que aportan aroma corporal, exponiendo de manera teórico-práctica los valores reales de ftalatos presentes en estos productos de consumo que se aplican directamente sobre la piel.

Trabajo de investigación complementario II: Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2023**. Quality control in cosmetics: A five-year screening survey on the content of phthalates in colognes. *Chemistry Proceedings,* 14, 12. https://doi.org/10.3390/ecsoc-27-16118.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN COMPLEMENTARIO II

QUALITY CONTROL IN COSMETICS: A FIVE-YEAR SCREENING SURVEY ON THE CONTENT OF PHTHALATES IN COLOGNES

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2023**.
Chemistry Proceedings, 14, 12.
https://doi.org/10.3390/ecsoc-27-16118.



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

chemistry proceedings

MDPI

Proceeding Paper

Quality Control in Cosmetics: A Five-Year Screening Survey on the Content of Phthalates in Colognes †

Natalia Aldegunde-Louzao [1], Manuel Lolo-Aira [2] and Carlos Herrero-Latorre [1,*]

[1] Research Institute on Chemical and Biological Analysis, Analytical Chemistry Nutrition and Bromatology Department, Faculty of Sciences, University de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, Spain; natalia.aldegunde@rai.usc.es
[2] Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Avda. Benigno Rivera, 56, 27003 Lugo, Spain; manuel.lolo@ams-lab.com
* Correspondence: carlos.herrero@usc.es; Tel.: +34-982-240-64; Fax: +34-982-824-001
† Presented at the 27th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-27), 15–30 November 2023; Available online: https://ecsoc-27.sciforum.net/.

Abstract: Phthalate esters are used in colognes and other cosmetics and related products to maintain fragrance. Additionally, phthalates can dissolve and stabilize certain aroma ingredients and essential oils. The results of a five-year study (2016–2020) conducted in a quality control laboratory on the presence of phthalate esters in various cosmetic products are presented. A total of 1147 samples from four cologne categories: eau de toilette, eau de cologne, fragrance, and perfume were analyzed using gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS/MS) for the quantification of the nine different phthalate esters (BBP, DEHP, DNOP, DNPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP, and PIPP) in each category. The results revealed the absence of phthalates at concentrations above the threshold limit (1 μg mL^{-1}) in 95% of the samples analyzed. However, different levels of phthalates were detected in 57 samples, mainly DEHP and DBP. Our findings also demonstrate distinct phthalate profiles according to cologne type, with relevant variations among the four cologne categories analyzed.

Keywords: phthalate esters; colognes; determination; GC-MS/MS

check for updates

Citation: Aldegunde-Louzao, N.; Lolo-Aira, M.; Herrero-Latorre, C. Quality Control in Cosmetics: A Five-Year Screening Survey on the Content of Phthalates in Colognes. *Chem. Proc.* **2023**, *14*, 12. https://doi.org/10.3390/ecsoc-27-16118

Academic Editor: Julio A. Seijas

Published: 15 November 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Cosmetic products consist of substances or combinations of substances designed for contact with the outer layers of the human body (such as the epidermis, hair, nails, etc.) as well as teeth and oral mucous membranes. Cosmetics are used for the primary purposes of cleansing, perfuming, altering appearance, protecting, maintaining or correcting body odors. Due to their usage, products like colognes, perfumes, or fragrances expose humans to their components, potentially causing skin reactions, allergies, or other adverse effects. Some research has suggested that specific phthalates might lead to negative health impacts, such as endocrine disruption and reproductive toxicity [1,2]. Phthalates belong to a category of chemical compounds employed in the production of scented items like colognes and perfumes for various reasons [3,4]. Phthalates aid in maintaining and stabilizing fragrances within products, ensuring that the scent remains consistent and does not dissipate rapidly after application. The use of phthalates in the formulation can slow down the evaporation of volatile fragrance components, contributing to a longer-lasting scent on the skin. Moreover, these compounds facilitate the blending of essential oils and other fragrance ingredients, ensuring even distribution in the cologne solution.

Governments and regulatory bodies must ensure and guarantee the safety of cosmetic products, including colognes, fragrances, and perfumes. Therefore, regulatory agencies around the world place restrictions on the use of phthalates in cosmetic and personal care products. These regulations vary by country but generally include limitations on phthalate concentrations and labeling requirements. In the case of the European Union,

USC Universidade de Santiago de Compostela

EC regulation 1223/2009 details the prohibited or restricted substances in cosmetics, in addition to indicating the labeling requirements for these products [5]. Among the different categories of chemical products used as additives in perfumes or colognes, European regulations subject phthalates to especially strict monitoring. Six phthalates (dibutyl phthalate (DBP), bis(2-methoxyethyl) phthalate (DMEP), diisopentyl phthalate (DIPP), di-n-pentyl phthalate (DNPP), benzyl butyl phthalate (BBP), and bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), have been banned as ingredients in cosmetics and personal care products due to their possible carcinogenic and mutagenic effects on human health.

In this paper, we present the preliminary results of a five-year quality control screening (2016–2020) for phthalate content using GC-MS/MS in a large database of colognes, which includes 1147 samples, encompassing eau de cologne, eau de toilette, fragrances, and perfumes.

2. Material and Methods

2.1. Samples Collection and Sample Preparation

In this study, a total of 1147 cosmetic samples were analyzed in a quality control laboratory specialized in textiles, cosmetics, and related materials during the period of 2016–2020. The samples belong to four different categories: eau de cologne (n = 41), eau de toilette (n = 789), fragrance (n = 87), and perfume (n = 230). In all cases, samples were sourced directly from the manufacturers or suppliers in their original and properly sealed containers. They were stored in a dark and temperature-controlled environment until analysis. Most of the samples are of Spanish origin, but the sample set also included a significant number from France and Sweden.

2.2. Reagents and Apparatus

All solvents used were of chromatography grade and were supplied by Merck (Darmstadt, Germany). Ultra-pure water was produced using a Milli-Q system (Millipore, Bedford, MA, USA). Standards for the different phthalate esters analyzed were obtained from LGC Group (Middlesex, UK), Sigma-Aldrich (Madrid, Spain), and Scharlab (Barcelona, Spain). Deuterated di-n-octyl phthalate (DNOP-d4) and deuterated bis-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP-d4), both used as internal standards, were provided by Laboratorios CIFGA S.A. (Lugo, Spain). Anthracene-d10, also used as an internal standard, was purchased from Sigma-Aldrich (Vallensbaek Strand, Denmark). Phthalate determinations were carried out using an Agilent 7890B gas chromatograph coupled to a 7000 Series Triple Quad Mass Spectrometer detector (GC-MS/MS) from Agilent Technologies (Agilent, Santa Clara, CA, USA).

2.3. Analytical Procedure

Phthalates in cosmetics, specifically in perfume, were determined following the British Standard EN 16521:2014 [6]. Samples were prepared for analysis using the following procedure: 1.0 mL of the liquid sample was diluted with ethyl acetate to a total volume of 10 mL in a volumetric flask. The resulting solution was then filtered through a 0.45 µm syringe filter. Subsequently, 980 µL of this sample solution was mixed with 20 µL of a 50 mg L^{-1} internal standard working solution and injected into the GC-MS/MS system. The analytes present in the sample were evaporated in the inlet of the gas chromatograph at high temperatures and introduced into the chromatographic column. Separation of the analytes occurred on a fused silica capillary column HP-5MS (30 m × 0.25 mm ID, 0.25 µm) using a temperature gradient program. The analytes were then separated and introduced into the electron impact ion source of the mass spectrometry. The ions generated were introduced into the mass spectrometer analyzer, where they were selected based on the m/z ratio and subsequently quantified using a detector. Signal acquisition by the GC-MS/MS equipment was carried out in MRM mode. The working conditions used in the analysis are detailed in Table 1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 1. GC-MS/MS experimental conditions.

Injection volume	1.0 µL
Carrier gas	1 mL min^{-1}, Helium (constant flow)
Injection mode	Split 10:1—Split flow: 10 mL min^{-1}
Inlet temperature	290 °C
Temperature ramp	Initial: 50 °C (hold 1 min) Ramp 1: 50 °C to 190 °C (20 °C min^{-1}) Ramp 2: 190 °C to 220 °C (8 °C min^{-1}) Ramp 3: 220 °C to 310 °C (30 °C min^{-1}, hold on 2 min)
Total time	16.75 min
MSD temperature	280 °C
MSD mode	Electronic impact (−70 eV)
Acquisition mode	MRM
MS Quad temperature	150 °C (max: 200 °C)
MS Source temperature	230 °C (max: 250 °C)

Analyte	Retention time (min)	Quantification transition (m/z)	Qualification transition (m/z)
BBP	14.22	206–149	149–65, 149–93
DEHP	14.88	279–149	167–149, 279–93
DNOP	15.51	279–149	279–93
DNPP	13.25	237.2–149	149–65, 149–93, 149–121
DBP	11.98	223–149	205–149
DIPP	12.75	237.2–149	149–65, 149–93, 149–121
DMEP	12.30	176–149	207–149
DMP	8.36	163–77	163–133
PIPP	13.00	237.2–149	149–65, 149–93, 149–121
Anthracene-d10	10.68	188–160	188–186
DEHP-d4	14.87	171–153	153–69
DNOP-d4	15.45	283–153	283–125, 283–97

The analytes were quantified by comparing them to an external calibration curve while correcting for the signal of the internal standard. The identification of the analytes was carried out by comparing the samples against the external calibration standards based on the relative signal obtained for the selected characteristic ions using the MRM detection mode. Following this procedure, nine phthalate esters were determined: benzyl butyl phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di(n-octyl) phthalate (DNOP), di-n-pentyl phthalate (DNPP), dibutyl phthalate (DBP), diisopentyl phthalate (DIPP), bis(2-methoxyethyl) phthalate (DMEP), dimethyl phthalate (DMP), and isopentyl pentyl phthalate (PIPP).

The analytical measurements underwent a stringent quality control process throughout the measurement period to ensure the reliability of the obtained results.

3. Results and Discussion

The samples from the four categories (eau de cologne, eau de toilette, fragrance, and perfume) were analyzed for the content of the nine phthalates, as outlined in Section 2.3. For the 1147 samples measured, phthalate esters were only detected in concentrations higher than the LOD (1 µg mL^{-1}) in 57 samples, which represents 4.97% of the total. In 39 of these samples, only one phthalate was detected, while in the remaining 18, the simultaneous presence of two different phthalates was observed. None of the samples showed the presence of more than two phthalates. A summary of the positive analyzed samples (with phthalate content exceeding 1 µg mL^{-1}) can be found in Table 2. Depending on the type of samples analyzed, the number of positive results in each category was as follows: no sample showed any phthalate content in eau de cologne, 22 samples indicated the presence of phthalates in eau de toilette, nine samples in fragrance, and 26 in perfume, with the latter equally likely to have one or two phthalates detected. The percentage of positive samples in each category varies, increasing from the eau de cologne category,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

where no positive samples were detected, to the perfume category, where 11.30% of the samples exhibited some PAE.

Table 2. Summary of the analyzed samples.

	Eau Cologne	Eau Toilette	Fragrance	Perfume
Number of samples analyzed	41	789	87	230
Number of positive samples	0	22	9	26
% positive in the category	0	2.79	10.34	11.30

The frequency of the occurrence of different PAEs is summarized in Table 3. DEHP is the PAE that appears in the highest number of positive samples, with a total of 43 appearances (25 of them in samples containing a single PAE and 18 in samples containing two PAEs). DBP is the second most frequently detected phthalate, present in 22 out of the 57 positive samples (in 5 samples as the sole PAE and in 17 other samples containing two PAEs).

Table 3. Distribution of the number and type of PAEs in the positive samples.

	1 PAE (39 Samples)				2 PAEs (18 Samples)			
	Eau de Cologne	Eau de Toilette	Fragrance	Perfume	Eau de Cologne	Eau de Toilette	Fragrance	Perfume
BBP		-	-	-	-	-	-	-
DEHP	-	13	3	9	-	1	6	11
DNOP	-	-	-	-	-	-	-	-
DNPP	-	-	-	-	-	-	-	-
DBP	-	3	-	2	-	1	6	10
DIPP	-	-	-	-	-	-	-	-
DMEP	-	2	-	1	-	-	-	1
DMP	-	3	-	3	-	-	-	-
PIPP	-	-	-	-	-	-	-	-

DMP and DMEP are the other two PAEs detected in the analyzed samples, although their occurrence is much lower compared to DEHP and DBP. Specifically, DMP was detected in six positive samples, while DMEP was only found in four samples. It is noteworthy that in the 18 positive samples in which two different phthalates were detected, the combination in all cases was DEHP-DBP, except for one instance of DEHP-DMEP. The remaining PAEs considered (BBP, DNOP, DNPP, DIPP, and PIPP) were not detected in any of the samples analyzed.

Furthermore, when considering the percentage of positive samples within each category, a direct correlation is observed with the concentration of aromatic essence in each product. The percentage of positive samples relative to the total number of samples analyzed in each category is as follows: 0% for the eau de cologne category, 2.79% for the eau de toilette category, 10.34% for the fragrance category, and 11.30% in the case of the perfume category. This phenomenon can be explained by considering that the addition of PAEs allows for the fixation of aromas produced by the essences contained in the product. The essence content increases from eau de cologne (2–5%), eau de toilette (5–15%), and fragrance (15–20%), up to the highest value in perfume (20–30%). Additionally, this justifies the observation that the majority of samples containing two PAEs are fragrances (33.33%), especially perfumes (61.11%).

The concentration levels for each PAE in the 57 positive samples from the four categories are summarized in Table 4. As shown, DEHP is not only the PAE with the highest frequency of appearance but also the one found in the highest concentration, an order of magnitude higher than any other detected PAE. When considering different types of products, it is also observed (see Figure 1) that DEHP concentrations are higher in categories

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

with a higher percentage of aromatic essence. Consequently, higher concentrations were measured in perfumes, followed by fragrances and eau de cologne. A similar concentration pattern was observed for DBP. The other two detected phthalates (DMEP and DMP) were not commented upon due to the small number of samples in which these PAEs appeared. The results obtained presented comparable levels to those reported by Koniecki et al. [7] in fragrance samples and by Al-Saleh and Elkhatib [8] in branded perfumes. However, in the latter case, the frequency of appearance was reported as BBP > DMP > DEP > DEHP > DBP (using a different threshold limit of 0.1 μg mL^{-1} for BBP, DMP, and DBP).

Table 4. Distribution of the number and type of PAEs in the positive samples.

Category		DEHP	DBP	DMEP	DMP
Eau de toilette	Positive Samples	14	4	2	3
(*n* = 789)	Mean	64.0	4.1	5.0	2.0
	Standard Deviation	151	3.3	1.4	0.0
	Minimum	1.0	1.2	4.0	2.0
	Maximum	500	7.0	6.0	2.0
Fragrance	Positive Samples	9	6	0	0
(*n* = 87)	Mean	17	18	-	-
	Standard Deviation	5.7	4.4	-	-
	Minimum	5.0	9.0	-	-
	Maximum	20	20	-	-
Perfume	Positive Samples	20	12	2	3
(*n* = 230)	Mean	186	14	6.0	1.7
	Standard Deviation	412	7.6	1.4	0.6
	Minimum	1.0	1.0	5.0	1.0
	Maximum	1785	21	7.0	2.0

All concentrations in μg mL^{-1}.

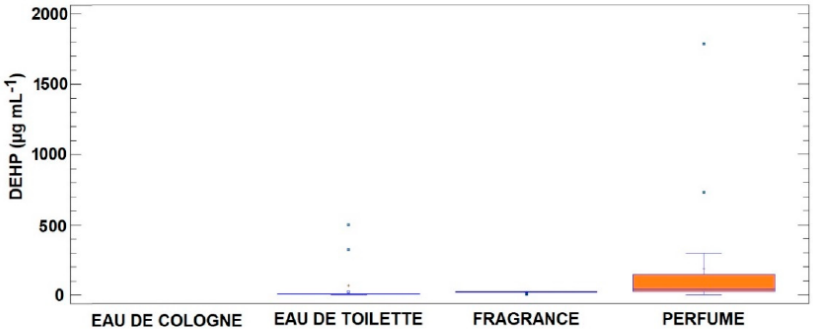


Figure 1. Box and whisker plot for the concentrations of DEHP according to the different categories considered in this study. All concentrations are in μg L^{-1}.

In addition, ANOVA studies were conducted to assess the potential impact of the sample's origin and the year of analysis on phthalate content. The results indicated that there are no significant differences (at a 95% confidence level) in the concentration of phthalates with respect to the country of origin and the year of analysis.

4. Conclusions

The results of a quality control system applied for five years to verify the phthalate content of a large set of samples from different types of colonies yielded the following conclusions. GC-MS/MS has been demonstrated as an appropriate analytical technique for the measurement of phthalates in cosmetic samples, particularly in different types of colonies. Moreover, the percentage of non-compliant samples with a total phthalate content greater than 1 μg mL^{-1} was 4.97% of the total samples analyzed. These batches

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

must be reprocessed before being marketed, with the consequent economic cost. In most of the samples, a single phthalate was detected, which was DEHP in most cases. The samples in which two phthalates appear correspond to the categories with the highest concentration of aromatic essence: fragrance and perfumes, which, in turn, also present the highest concentrations.

Finally, it is clear that the control of phthalates in cosmetic products is relevant to guaranteeing consumer safety, ensuring compliance with legal regulations, ensuring product quality and contributing to increasing transparency and informed use of cosmetics.

Author Contributions: Conceptualization, N.A.-L. and C.H.-L.; methodology, N.A.-L.; validation, N.A.-L. and C.H.-L.; formal analysis, N.A.-L., M.L.-A. and C.H.-L.; investigation, N.A.-L.; resources, M.L.-A. and C.H.-L.; data curation, C.H.-L.; writing—original draft preparation, N.A.-L. and C.H.-L.; writing—review and editing, N.A.-L. and C.H.-L.; supervision, M.L.-A. and C.H.-L.; project administration, C.H.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Kazemi, Z.; Aboutaleb, E.; Shahsavani, A.; Kermani, M.; Kazemi, Z. Evaluation of pollutants in perfumes, colognes and health effects on the consumer: A systematic review. *J. Environ. Health. Sci. Eng.* **2022**, *20*, 589–598. [CrossRef] [PubMed]
2. Chisvert, A.; López-Nogueroles, M.; Miralles, P.; Salvador, A. Perfumes in cosmetics: Regulatory aspects and analytical methods (Chapter 10). In *Analysis of Cosmetic Products*, 2nd ed.; Salvador, A., Chisvert, A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018; pp. 225–248. [CrossRef]
3. Sanchez-Prado, L.; Llompart, M.; Lamas, J.P.; García-Jares, C.; Lores, M. Multicomponent analytical methodology to control phthalates, synthetic musks, fragrance allergens and preservatives in perfumes. *Talanta* **2011**, *85*, 370–379. [CrossRef] [PubMed]
4. Celeiro, M.; Lamas, J.P.; Llompart, M.; García-Jares, C. In-vial micro-matrix solid phase dispersion for the analysis of fragrance allergens, preservatives, plasticizers and musks in cosmetics. *Cosmetics* **2014**, *1*, 171–201. [CrossRef]
5. European Union. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products (recast). *Off. J. Eur. Union* **2009**, *L342*, 59–209. Available online: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/cosmetic_1223_2009_regulation_en_0.pdf (accessed on 1 July 2023).
6. *EN 16521:2014*; Cosmetics, Analytical Methods. GC/MS Method for the Identification and Assay of 12 Phthalates in Cosmetic Samples Ready for Analytical Injection. European Committee for Standardization: Brussels, Belgium, 2014.
7. Koniecki, D.; Wang, R.; Moody, R.P.; Zhu, J. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environ. Res.* **2011**, *111*, 329–336. [CrossRef] [PubMed]
8. Al-Saleh, I.; Elkhatib, R. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2016**, *23*, 455–468. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6 DISCUSIÓN GENERAL

Esta Tesis Doctoral se desarrolló siguiendo un enfoque estructurado y progresivo, orientado a comprender, analizar y evaluar la presencia de ftalatos en productos de consumo cotidiano y su impacto potencial en la salud humana y el medioambiente. La investigación se articula en tres grandes bloques interrelacionados: el primero, centrado en el estudio general de los ftalatos y su contextualización; el segundo, enfocado a la determinación de su presencia real en productos textiles y cosméticos; y el tercero, orientado al desarrollo de herramientas analíticas para su detección eficaz. Esta secuencia permite abordar la problemática desde una visión global hasta un enfoque técnico-aplicado, construyendo el conocimiento desde la teoría hasta la práctica experimental. A modo de síntesis, el diagrama de flujo que se presenta en la **Figura 26** representa visualmente la evolución lógica del trabajo desarrollado.

El **primer bloque** de investigación se dedicó a la recopilación y análisis del conocimiento general sobre los ftalatos. Se abordaron aspectos fundamentales como su origen, síntesis, clasificación y uso como plastificantes en numerosos productos industriales. Se profundizó particularmente en su empleo en sectores como la moda y la belleza, donde se incluyen en materiales plásticos, recubrimientos textiles o fórmulas cosméticas, facilitando flexibilidad o permanencia del aroma. Asimismo, se revisaron sus vías de exposición en humanos; principalmente a través de la piel, inhalación o ingestión, así como su potencial efecto como disruptores endocrinos y su persistencia ambiental. Esta revisión crítica permitió identificar importantes vacíos en la literatura, especialmente en cuanto a datos reales de exposición y la eficacia de los marcos normativos vigentes. Los resultados de esta primera etapa dieron lugar a la **Publicación I**, una revisión exhaustiva del estado del arte sobre la presencia de ftalatos en productos textiles que sirvió de base para la orientación aplicada del resto del trabajo.

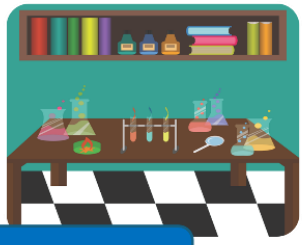
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Bloque 1: Estudio general y contextualización de los ftalatos

- Características, síntesis y clasificación
- Usos y aplicaciones como plastificantes
- Efectos sobre humanos y medioambiente

→ **Publicación I**



Bloque 2: Investigación teórica y empírica de los ftalatos en productos textiles y cosméticos

Textiles:
> 4700 muestras analizadas

Cosméticos:
> 2200 muestras analizadas

Estudio y revisión de datos previos: aplicaciones, legislación, metodología, contenido y evaluación de riesgos de exposición

Análisis estadístico de resultados obtenidos por categorías

→ **Publicaciones II y III**
Trabajo de investigación complementario II



Bloque 3: Desarrollo de herramientas analíticas innovadoras para detección rápida de ftalatos

- Generalidades de las técnicas analíticas: cromatografía, espectrometría de masas, acoplamiento, modos de trabajo, etc.
- Estudio de la fragmentación de los ftalatos y características comunes
- Optimización, desarrollo y verificación del método de detección rápida mediante LC-MS/MS en modo de trabajo: escaneo de iones precursores

→ **Trabajo de investigación complementario I**

Figura 26. Diagrama de flujo del trabajo de investigación realizado en la presente tesis.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El **segundo bloque** se centró en la investigación empírica de la determinación de ftalatos en productos reales de consumo (textiles y cosméticos), exponiendo de manera clara el proceso completo del estudio, desde la toma de muestras al análisis de datos final.

En el ámbito textil, más de 4700 muestras textiles de España y Portugal en su mayoría, enviadas por fabricantes y/o distribuidores de productos textiles a un laboratorio de control de calidad para la evaluación del cumplimiento legal en relación a los ftalatos entre los años 2014 y 2020 (abarcando prendas de uso cotidiano como ropa infantil, de adultos, ropa de hogar y tejidos) fueron analizadas para la determinación de los seis ftalatos regulados en ese momento (BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP y DNOP). A partir de estos análisis se identificaron patrones relevantes en cuanto a la persistencia de estos compuestos, incluso tras la entrada en vigor de regulaciones restrictivas como el Reglamento REACH. Esta investigación derivó en la **Publicación II**, que aporta datos representativos y actualizados sobre los ftalatos incluidos en los productos textiles a los que la población está expuesta.

De forma paralela, se desarrolló un estudio sobre productos cosméticos, en el que se analizaron más de 2200 muestras recolectadas entre los años 2016 y 2020; lo que permitió detectar la presencia significativa de ftalatos, especialmente DEHP y DBP, tanto en productos que aportan aroma corporal (como perfumes y colonias), así como en otros cosméticos (esmaltes de uñas, maquillaje y cremas, entre otros). Estos hallazgos, recogidos en el **Trabajo de investigación complementario II** y en la **Publicación III**, evidencian la necesidad de reforzar los controles, mejorar la gestión en la fabricación y aumentar la transparencia en el etiquetado; así como, llegar a acuerdos normativos en cuanto a límites permitidos y evitar el uso de estos compuestos como ingredientes en la fabricación de productos de consumo.

Los resultados de este bloque, por tanto, muestran una posible exposición continua del consumidor a ftalatos en productos textiles y cosméticos, y, refuerza la necesidad de mejorar tanto la legislación como las metodologías analíticas y los sistemas de control, con el fin de garantizar la seguridad del consumidor y la transparencia del mercado.

El **tercer bloque** de trabajo se orientó al conocimiento e innovación de las herramientas analíticas utilizadas para la detección de ftalatos. Tras revisar las metodologías existentes y evaluar sus características, se sopesaron sus ventajas, limitaciones y aplicabilidad en distintos tipos de muestras. A partir de esta revisión, además del conocimiento previo en cuanto a la fragmentación y características inherentes de los ftalatos, se desarrolló y verificó un nuevo método basado en cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), empleando un modo de trabajo de selección de iones precursores que permite la detección rápida y simultánea de ftalatos presentes en la muestra. Esta técnica, además de sensible y específica, tiene la ventaja de requerir una preparación de muestra mínima y un tiempo de análisis reducido, lo que la convierte en una opción viable para laboratorios de control rutinario y podría ser aplicable a otros sectores. Este desarrollo se presentó en el **Trabajo de investigación complementario I**, destacando su aplicabilidad práctica en el contexto de inspecciones de calidad o análisis de cumplimiento normativo.

La investigación recogida en esta tesis aporta información clave para comprender mejor la presencia de los ftalatos en los productos de consumo directamente relacionados con las industrias de la moda y belleza, y, las tendencias sociales actuales, así como sus posibles efectos adversos en la salud humana. En un contexto donde la sociedad demanda mayor transparencia y sostenibilidad, esta investigación proporciona datos esenciales para la toma de decisiones en

USC DE SANTIAGO

el ámbito regulatorio, industrial y académico en lo relativo a la presencia de ftalatos en las citadas industrias.

Tras esta introducción y contextualización general del trabajo, en el presente capítulo, se analizan y discuten de forma general los resultados de la investigación realizada, que dio lugar a las tres publicaciones y dos trabajos complementarios mencionados y que contribuyen al avance del conocimiento científico en este campo. Al igual que se hizo hasta ahora, se analizarán los trabajos de forma diferenciada por matriz.

6.1 PRODUCTOS TEXTILES

En primer lugar, se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva del estado actual del conocimiento científico sobre los ftalatos, para poner de manifiesto la magnitud del problema de su presencia en productos de consumo, y, su impacto en la salud de los organismos vivos y en el medioambiente, así como su relevancia socioeconómica, especialmente en la industria textil. Se han revisado más de 120 artículos científicos sobre el contenido de ftalatos en prendas de vestir y otros productos textiles, con especial atención a los estudios publicados en la última década (2014–2023). Los ftalatos son compuestos ampliamente utilizados como plastificantes en productos de consumo, como textiles y cosméticos, pero su posible toxicidad ha generado preocupaciones regulatorias y científicas. Por ello, analizar investigaciones previas facilita una mejor contextualización del tema y justifica la necesidad de nuevos estudios.

Se han identificado las principales líneas de investigación desarrolladas hasta la fecha, los hallazgos más relevantes y las lagunas de conocimiento que aún requieren más investigación en cuanto a la determinación de ftalatos en productos textiles. Además, se ha llevado a cabo un análisis crítico de las metodologías analíticas utilizadas para la detección y cuantificación de estos compuestos en diferentes matrices, con el objetivo de seleccionar las técnicas más adecuadas para su aplicación en la presente investigación. También se ha examinado la legislación vigente en distintos países del entorno, para conocer los límites regulatorios establecidos, las diferencias normativas existentes, y, la importancia del monitoreo y control de estos compuestos en productos de consumo. Este análisis normativo resulta esencial para garantizar la relevancia y aplicabilidad de los resultados obtenidos, especialmente en un contexto donde la regulación de sustancias químicas en la industria de cuidado personal y confección está en constante evolución.

El procedimiento analítico empleado en la mayor parte de los estudios consta de dos etapas, una primera de extracción, previa a la segunda de determinación instrumental. Se han aplicado diferentes sistemas de extracción, desde el clásico Soxhlet a los más recientes: extracción líquido-líquido, y, extracción en fase sólida (magnética y dispersiva). Para la cuantificación, se han aplicado diferentes técnicas instrumentales con el fin de determinar los ftalatos extraídos de diferentes muestras, como, por ejemplo, sensores ópticos y electroquímicos basados en nanomateriales y polímeros impresos molecularmente o espectroscopía Raman. Sin embargo, la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), y, sobre todo, la cromatografía de gases (GC) combinadas con la espectrometría de masas (MS) fueron las técnicas más habituales para determinar estos compuestos en diversas matrices, como alimentos, agua, muestras ambientales, bienes de consumo y otros tipos de muestras, incluidos los textiles.

En los trabajos revisados se detectó una gran variabilidad tanto en el número como en el tipo de ftalatos, y, se observó que, en muchos casos, se evaluaron únicamente los compuestos regulados, ignorando otros ftalatos alternativos que podrían estar siendo utilizados como sustitutos debido a las restricciones legislativas que afectan a los primeros.

Las concentraciones reportadas en los estudios varían ampliamente, encontrándose desde niveles bajos ($ng \cdot g^{-1}$) en productos como mascarillas, hasta concentraciones muy elevadas ($mg \cdot g^{-1}$) en textiles impermeables como mochilas infantiles o fundas de colchones. Además, los productos destinados a adultos tienden a presentar mayores niveles de ftalatos que los infantiles. DEHP ha sido el ftalato más comúnmente detectado y en mayores concentraciones, lo que concuerda con su uso extensivo en la industria textil. No obstante, se identifican señales claras de sustitución progresiva por compuestos como DINP, DIDP o DEHT, lo que plantea la necesidad de desarrollar métodos analíticos capaces de detectar una gama más amplia de ftalatos, más allá de los tradicionalmente regulados (principalmente BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP y DNOP).

Parece existir un cierto consenso en los límites máximos de ftalatos en textiles establecidos por la legislación en los diferentes países. En la mayor parte de los países en los que existe regulación al respecto, el valor máximo permitido de ftalatos (de forma individual o conjunta) se cifra en 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$, si bien, en general, la legislación hace solamente referencia a un número de ftalatos reducido, los seis antes citados.

A nivel metodológico, se subraya la utilidad del coeficiente de partición octanol/agua (K_{OW}) como criterio para seleccionar qué ftalatos deben analizarse, ya que los compuestos con mayor solubilidad lipídica tienden a absorberse con más facilidad por vía dérmica y son más persistentes sobre la superficie textil. Se destaca también que son pocas las investigaciones en las que se han cuantificado los riesgos para la salud humana derivados de la exposición dérmica a ftalatos mediante modelos que permiten evaluar la absorción diaria estimada (EDI) o los índices de riesgo acumulado, y, además, los resultados obtenidos en estos estudios no siempre son comparables entre sí por la falta de estandarización de metodologías y parámetros.

Esta revisión, también permitió constatar que, a pesar de que la exposición dérmica ha sido identificada como una vía relevante de entrada de ftalatos al organismo, los estudios que analizan su presencia en textiles son escasos, y, en general, limitados en número de muestras. Sólo el 30% de los estudios revisados analizó más de 50 muestras, y, en gran parte de ellos, el número fue inferior a 10. Además, en cuanto a la localización geográfica, en torno al 50% de los trabajos dedicados a ftalatos en textiles provienen de China, un 30% corresponden a Estados Unidos, y, las restantes, a ciertos países europeos e Israel. Tanto por el limitado número de muestras como por la concentración geográfica de los estudios, no parece posible, al menos a día de hoy, una generalización adecuada de los resultados.

De todo ello, se desprende la necesidad de llevar a cabo mayores esfuerzos en investigación y control sobre el contenido de ftalatos en textiles. Es preciso, además, optimizar el diseño metodológico con fines de armonización para poder comparar los resultados entre diferentes estudios en diferentes matrices textiles y distintos orígenes geográficos.

Finalmente, la revisión propone líneas de acción futuras, entre ellas, la necesidad de ampliar el número de estudios con una cobertura geográfica y temporal mayor, evaluar otros ftalatos además de los regulados (a ser posible en un único análisis), aplicar protocolos comunes

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

para evaluar la exposición y el riesgo, y, explorar alternativas más seguras como plastificantes de origen natural.

Esta fase inicial del trabajo dio lugar a la **Publicación I**, que se presentó al completo en el primer capítulo de Resultados.

Después de realizar una revisión integral del estado científico actual sobre los ftalatos, especialmente en el sector textil, se inició la primera parte experimental de la investigación, centrada en el análisis de muestras textiles reales, de cuyo trabajo resulta la **Publicación II**.

Es importante tener en cuenta que este estudio se desarrolla en un entorno industrial, específicamente en un laboratorio de control de calidad, lo que permite aprovechar tanto las avanzadas técnicas de análisis disponibles como la amplia variedad de muestras proporcionadas por empresas textiles en activo. En total, se analizaron 4729 muestras de materiales textiles enviadas por fabricantes y proveedores de países del sur de Europa y el norte de África. En todos los casos se determinó el contenido de ftalatos con el fin de conocer y verificar el cumplimiento de dichos productos respecto a los límites legales establecidos para los ftalatos en las diferentes normativas vigentes de aplicación. Se evaluó la presencia de los seis ftalatos regulados en la Unión Europea y Estados Unidos (BBP, DBP, DEHP, DIDP, DINP y DNOP), empleando una metodología basada en la cromatografía de gases-espectrometría de masas, de acuerdo con las directrices de la Comisión de Seguridad de Productos de Consumo de Estados Unidos. A lo largo del período de estudio (2014–2020), se midió el contenido de ftalatos en 10 categorías diferentes de materiales textiles que fueron las siguientes. Categoría 1: alfileres, anillas, cremalleras y similares de acrílico; categoría 2: apliques y parches, etiquetas, pedrería y lentejuelas; categoría 3: ropa de adulto; categoría 4: ropa de bebé y sus correspondientes materias primas; categoría 5: telas y materias primas textiles; categoría 6: calzado; categoría 7: cinturones; categoría 8: botones; categoría 9: bolsos y carteras; y categoría 10: textiles para el hogar (ropa de cama, mantelería y otros).

Las muestras analizadas se clasificaron en tres grupos según las concentraciones de ftalatos detectadas. El Grupo 1 consistió en 130 muestras no conformes, con un contenido de ftalatos superior al 0,1%, las cuales incumplían con la legislación europea actual y debieron ser descartadas y eliminadas del mercado, o bien reprocesadas. El Grupo 2 incluyó 475 muestras positivas para ftalatos, pero con una concentración total inferior al 0,1%, cumpliendo así con las normativas de la Unión Europea, por lo que, estas muestras pudieron comercializarse según los estándares vigentes. Finalmente, el Grupo 3 estuvo compuesto por 4124 muestras en las que no se detectaron ftalatos a concentraciones superiores al 0,005%, siendo igualmente conformes con la legislación vigente.

En la **Tabla 18**, se pueden encontrar valores estadísticos de interés en cuanto al estudio del contenido de ftalatos en productos textiles, diferenciado por categoría e indicando el número de muestras positivas para cada una de ellas, así como los analitos detectados, individualmente o en combinación.

Los resultados obtenidos mostraron un alto nivel de cumplimiento con la legislación de la Unión Europea, alcanzando un 97,3% de conformidad sobre el total de muestras testadas. Los niveles de ftalatos en las muestras textiles están claramente influenciados por el tipo de material analizado, en concreto, se observó que las muestras con parches plastificados, decoraciones plásticas, laminados de cuero o confecciones que contienen adhesivos fueron las que

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

presentaron los niveles más altos. En general, menos del 1,5% de las muestras analizadas de productos textiles presentaron niveles positivos de ftalatos. En cuanto a muestras no conformes (con contenidos de ftalatos superiores a 0,1%), la mayor proporción de inconformidades se encontró en la categoría 5 de materias primas textiles, representando el 47,7% del total. En las categorías de botones y textiles para el hogar, no se detectaron niveles de ftalatos superiores al 0,1% en ninguna de las muestras, lo que sugiere que la presencia de ftalatos en estos casos se debe a contaminaciones, ya que no se requieren para la flexibilidad de estos productos. Además, se evaluó la presencia simultánea de múltiples ftalatos. Como norma general, las muestras que contenían dos o más ftalatos incumplieron en mayor medida los límites legales establecidos, casi el 60%, siendo la combinación más frecuente de ftalatos DEHP, DINP y DBP. Las muestras con más de cuatro ftalatos fueron extremadamente raras. Este resultado demostró que las muestras textiles con más de un ftalato tienen una mayor probabilidad de no cumplir con los límites establecidos, siendo las categorías relacionadas con materiales plásticos y cuero artificial las que presentaron más combinaciones de ftalatos. En la **Figura 27** se pueden observar dos gráficas que presentan de una manera visual el número de muestras positivas por categoría y su contenido en ftalatos.

Tabla 18. Resumen del contenido de PAEs en las muestras de productos textiles analizadas según la categoría.

Categoría	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**Total**
Número de muestras analizadas	176	341	1444	115	1946	174	26	259	75	173	**4729**
Número de muestras positivas no conformes (Grupo 1) *	11	28	7	1	62	12	2	0	7	0	**130**
Número de muestras positivas conformes (Grupo 2) **	6	39	49	5	328	19	6	10	11	2	**475**
Número de muestras positivas (Grupo 1+2)	17	67	56	6	390	31	8	10	18	2	**605**
% Muestras positivas por categoría	9,66	19,65	3,88	5,22	20,04	17,82	30,77	3,86	24,00	1,14	**----**
Nº PAEs detectados	**Muestras positivas no conformes (Grupo 1) ***										
1 PAE	2	9	3	0	32	6	2	0	0	0	**54**
2 PAEs	6	15	4	1	23	5	0	0	1	0	**55**
3 PAEs	0	2	0	0	7	1	0	0	4	0	**14**
4 PAEs o más	3	2	0	0	0	0	0	0	2	0	**7**
Nº PAEs detectados	**Muestras positivas conformes (Grupo 2) ****										
1 PAE	4	24	47	5	303	13	6	7	6	2	**417**
2 PAEs	2	15	2	0	22	4	0	3	5	0	**53**
3 PAEs	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	**4**
4 PAEs o más	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	**1**

*: [Total PAE] ≥ 1000 μg·g^{-1}. **: 50 μg·g^{-1}≤ [Total PAE] ≤1000 μg·g^{-1}.

USC DE COMPOSTELA

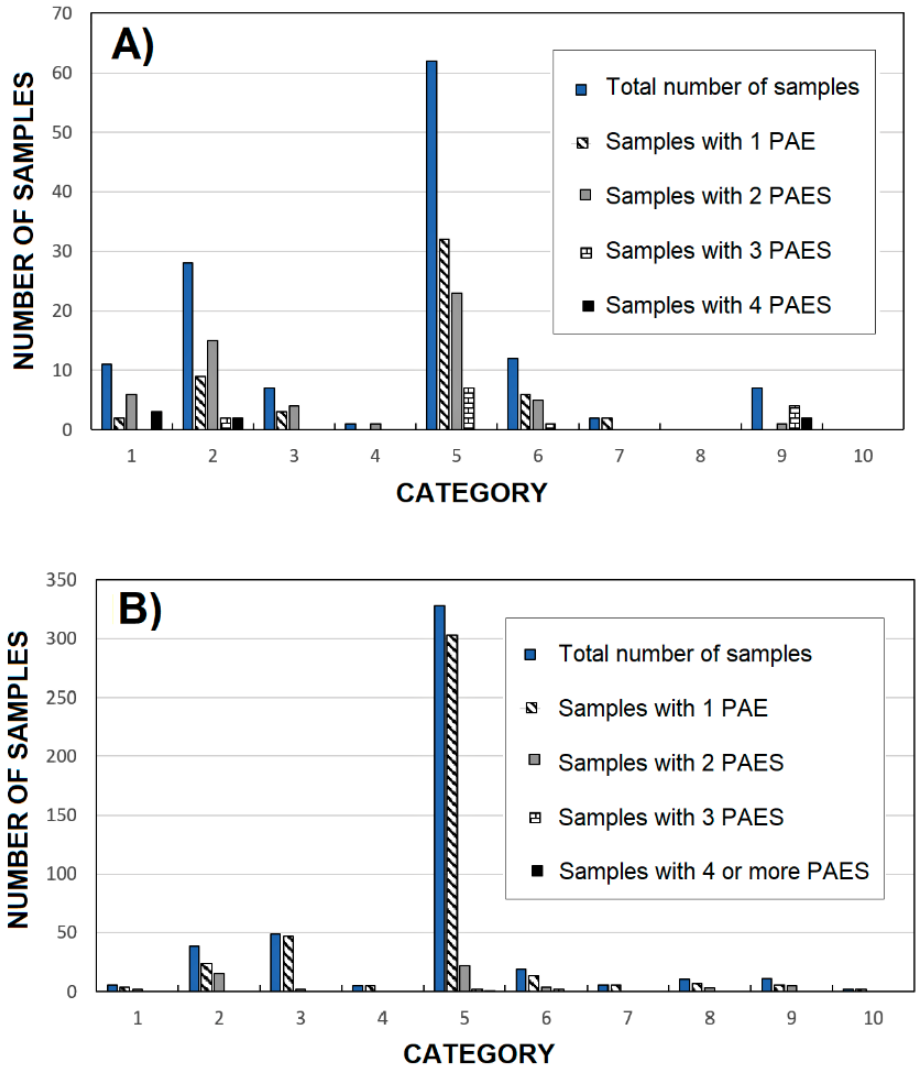


Figura 27. Número de muestras que contienen uno o más ftalatos en cada categoría. A) Muestras no conformes PAE-positivas del Grupo 1 y B) muestras conformes PAE-positivas del Grupo 2. Reproducida de **Publicación II**.

Categorías: **1**: Abalorios, aros y cremalleras de acrílico; **2**: Apliques y parches de apliques, etiquetas, pedrería y lentejuelas; **3**: Ropa de adultos; **4**: Ropa de bebé y sus materias primas; **5**: Tejidos y materias primas textiles; **6**: Zapatos, botas y zapatillas; **7**: Cinturones; **8**: Botones; **9**: Bolsos, carteras y otros artículos de piel sintética; **10**: Ropa de casa.

Además, el análisis de los resultados a lo largo de los diferentes años reveló una tendencia significativa en la sustitución de DEHP por otros compuestos no regulados, como el DINP y el DIDP; lo que sugiere un cambio en los plastificantes utilizados en la industria textil a lo largo del estudio. No se observaron diferencias relevantes entre los países en cuanto a la frecuencia o concentración de ftalatos en las muestras, lo que indica que las regulaciones y prácticas de producción y control son bastante homogéneas en la Unión Europea y sus proveedores.

Los hallazgos de este trabajo contribuyen a un mejor entendimiento del contenido de ftalatos en productos textiles y proporcionan una base sólida para evaluar los riesgos asociados con la exposición a estos compuestos. Este estudio no solo aportó información valiosa sobre la

situación actual del sector, sino que también facilitó el monitoreo y control de los niveles de ftalatos en la industria textil, en línea con las normativas de seguridad y salud pública.

Una vez analizada la situación del sector textil con relación a la presencia de ftalatos, tanto desde un enfoque teórico como a través del estudio de muestras reales, y, aprovechando los avances tecnológicos y las distintas técnicas analíticas disponibles, se desarrolló un método optimizado para el *screening* de cualquier tipo de ftalato mediante LC-MS/MS y se expone al completo en el **Trabajo de investigación complementario I**. Este método se basa en la similitud en la fragmentación de los iones en la fuente para la mayoría de los compuestos pertenecientes a esta familia, lo que permite mejorar la eficiencia y precisión en su detección y cuantificación.

Las técnicas cromatográficas acopladas a la espectrometría de masas representan el estándar de referencia en la determinación de ftalatos, al combinar la capacidad de separación de la cromatografía con la elevada sensibilidad y selectividad de la detección por espectrometría de masas. La GC-MS ha sido históricamente fundamental en el análisis de compuestos volátiles y semivolátiles, gracias a la solidez de sus espectros de fragmentación, lo que ha permitido identificar ftalatos y discriminar entre compuestos estructuralmente similares. Por su parte, los avances en HPLC y LC-MS/MS han ampliado el rango de compuestos analizables, especialmente aquellos menos volátiles o presentes en trazas, mejorando notablemente la precisión y sensibilidad en matrices complejas. En comparación con técnicas espectroscópicas como UV-Vis o FTIR, las metodologías cromatográficas destacan por su mayor especificidad, ya que permiten no solo identificar sino también cuantificar compuestos de estructuras muy próximas, algo esencial en el análisis de ftalatos y sus sustitutos.

En conjunto, la integración de cromatografía y espectrometría de masas se ha consolidado como una estrategia robusta, precisa y adaptable, que garantiza altos niveles de sensibilidad y selectividad, a la vez que optimiza recursos y costes. Su aplicabilidad en ámbitos ambientales, industriales y de control de calidad asegura resultados confiables y de gran relevancia para la protección de la salud y el medioambiente.

Un aporte clave de la LC-MS/MS es el modo precursor, que posibilita la detección simultánea de múltiples ftalatos a través de fragmentos comunes, optimizando así los ensayos de cribado. Esta estrategia, basada en el conocimiento previo de fragmentación obtenido en GC-MS, constituye una herramienta versátil y eficiente para el monitoreo en distintas matrices. Además, el uso de LC-MS/MS en el análisis de ftalatos en muestras textiles presenta ventajas significativas frente a GC-MS/MS, ya que, mientras que la cromatografía de gases requiere que las muestras sean volátiles, la técnica líquida permite analizar directamente matrices complejas, como los textiles, sin necesidad de una extensa preparación. Adicionalmente, operar a temperaturas más bajas reduce el riesgo de descomposición de compuestos sensibles, mejorando la precisión y sensibilidad de los resultados. Disponer de esta tecnología avanzada en el laboratorio de control de calidad optimiza el análisis de diversas matrices, acelera los tiempos de respuesta y garantiza el cumplimiento de las normativas vigentes en la industria textil.

Por tanto, teniendo en cuenta la información previa y la disponibilidad de equipamiento avanzado y adecuado, en esta parte del trabajo, se puso a punto un método de LC-MS/MS para la determinación de ftalatos en muestras textiles, utilizando barridos de iones precursores,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

específicamente el ion precursor 149 (y, excepcionalmente el 163), que mejora la especificidad del análisis.

Tras numerosas etapas de optimización y ajustes experimentales, se lograron establecer las condiciones cromatográficas y espectrométricas óptimas para la separación y detección de los analitos de interés mediante LC-MS/MS. Finalmente, se seleccionó una columna Zorbax Eclipse XDB-C_{18} (150 × 2,1 mm, 5 µm), un volumen de inyección de 5 µL y las fases móviles empleadas fueron: acetato amónico 10 mM (A) y acetonitrilo (B); con un programa de gradiente que se inició con un 80 % de fase orgánica, ascendió hasta el 99 % entre los 5 y 11 minutos, y, retornó al 80 % hasta completar un tiempo total de análisis de 14 minutos, con un flujo constante de 0,4 mL/min.

Dicha determinación se llevó a cabo en un espectrómetro de masas SCIEX Triple Cuadrupolo 4500, configurado en modo de iones precursores y polaridad positiva. El cuadrupolo Q1 se programó para escanear en el rango de 150 a 800 Da, mientras que el Q3 transmitió selectivamente los fragmentos correspondientes a m/z 149 y 163, lo que permitió la detección específica de los precursores que generaban dichos iones producto. La velocidad de escaneo fue de 1000 $Da \cdot s^{-1}$. La ionización se realizó mediante electrospray (ESI) en una fuente *Turbo Spray*, con los siguientes parámetros optimizados a: CUR 35 psi, CAD 9, IS 4500 V, TEM 300 °C, GS1 70 psi y GS2 50 psi. Los potenciales de la celda se ajustaron a DP 40 V, EP 10 V, CE 25 V y CXP 10 V, alcanzando así la máxima sensibilidad y selectividad en la detección.

Adicionalmente, para evitar contaminaciones y asegurar la reproducibilidad, se estableció un protocolo de enjuague del muestreador automático consistente en dos lavados con MeOH:agua (90:10) y dos lavados con MeOH:agua (80:20).

En conjunto, estas condiciones optimizadas permitieron obtener una separación cromatográfica eficiente y una detección selectiva y sensible de los analitos, consolidando el método como adecuado para los objetivos del presente estudio.

Con el fin de comprobar y demostrar que este nuevo método es capaz de detectar cualquier ftalato presente en la muestra en las condiciones analíticas descritas anteriormente (ver apartado 3.1.6 en el capítulo 3. Metodología General), se analizaron dos conjuntos de 20 estándares de ftalatos (a un nivel de 0,5 $\mu g \cdot mL^{-1}$). Los cromatogramas obtenidos se presentan en la **Figura 28**.

Los patrones se analizaron en dos lotes diferenciados con el fin de evitar solapamientos y posibles interferencias que pudieran dificultar la identificación individual de los ftalatos incluidos. Esta estrategia permitió confirmar que todos los compuestos eran detectables a través de sus respectivos iones precursores, ya que, todos los PAEs se encontraron utilizando el escaneo de iones precursores a *m/z* 149, con la excepción esperada del pico de ftalato de dimetilo (DMP). Este analito aparece a *m/z* 163 debido a una descomposición más simple del mismo. Adicionalmente, se verificó su identificación mediante el ion molecular (ion padre), correspondiente al peso molecular neutro del compuesto. De este mismo modo, se realizó un análisis individual para cada ftalato, y, así, corroborar la adecuada identificación de todos los analitos incluidos en el estudio.

El método desarrollado fue aplicado con éxito a diversas muestras de tipo textil, obteniendo resultados comparables a los del método oficial de GC-MS/MS, pero con la ventaja de una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mayor flexibilidad en el manejo de las muestras, una mayor celeridad en la obtención de resultados y la posibilidad de una rápida y sencilla identificación de todos los compuestos susceptibles de ser ftalatos en un solo análisis sin requerir un número limitado de patrones de referencia. La **Figura 29** muestra el cromatograma obtenido para una muestra textil (el asa de plástico de un bolso), que resultó con detección positiva, es decir, con concentraciones superiores a 50 $\mu g \cdot g^{-1}$ para cuatro ftalatos (DBP, DEHP, DINP y DIDP) según el método oficial y cuya detección se verifica con este nuevo método desarrollado en este trabajo.

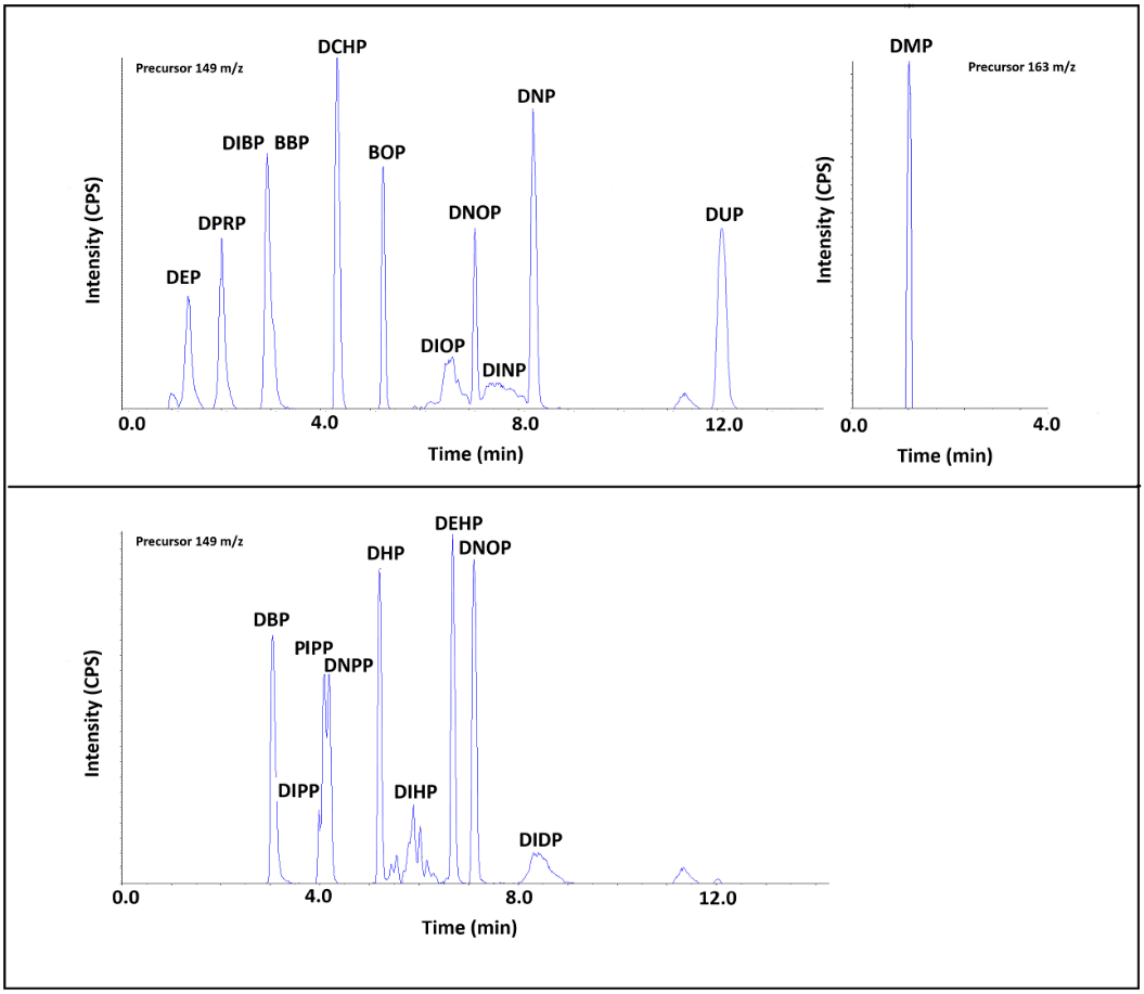


Figura 28. Cromatogramas de dos conjuntos de patrones de PAEs (0,5 $\mu g \cdot mL^{-1}$). Reproducida de **Trabajo de investigación complementario I**.

En conclusión, el método LC-MS/MS desarrollado es una alternativa apropiada para la detección de PAEs en muestras textiles y posiblemente sea de fácil aplicación a otros sectores. Actualmente, en el laboratorio, sigue en proceso el desarrollo, puesta a punto y validación de este método de *screening* por cromatografía líquida en otros equipos más modernos y versátiles, como un espectrómetro de masas SCIEX Triple Quad 5500 o un sistema TripleTOF 5600+, ambos acoplados a un cromatógrafo de líquidos Waters y una LC Agilent 1290 Infinity respectivamente, siguiendo condiciones similares a las de este primer desarrollo.

USC
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

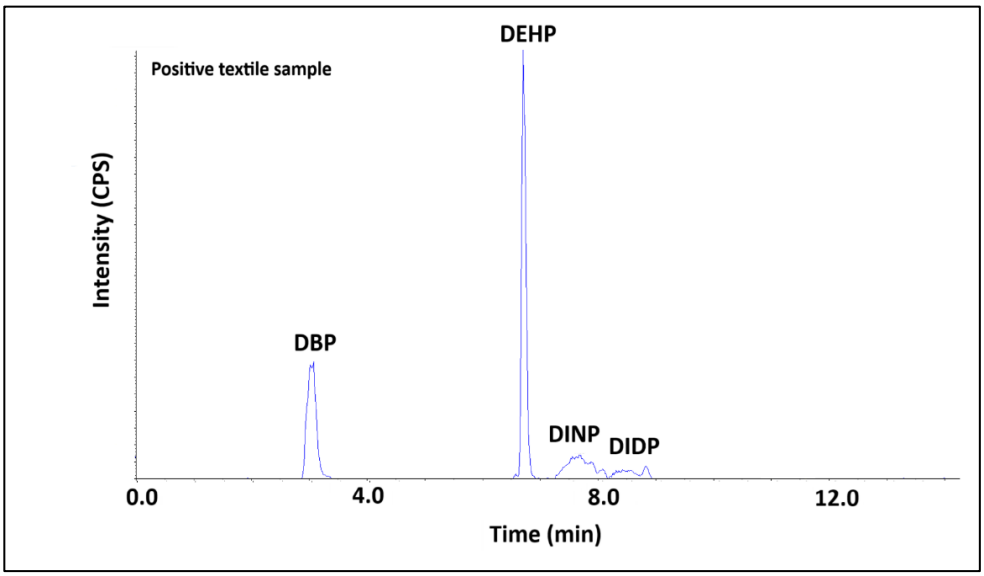


Figura 29. Cromatograma de una muestra textil positiva en ftalatos. Reproducida de **Trabajo de investigación complementario I.**

6.2 PRODUCTOS COSMÉTICOS

Los productos cosméticos constituyen una parte relevante de las industrias de la moda y belleza, ya que buscan realzar la apariencia, proyectar estilos, tendencias y expresiones de identidad de los usuarios. El maquillaje, los perfumes y otros productos de belleza complementan la forma de vestir, creando una imagen completa que responde a dinámicas de moda y de mercado, notablemente influidas por la cultura del consumo. Sin embargo, así como en el sector textil, se identificaron sustancias químicas que pueden representar riesgos para la salud de las personas y para el medioambiente, también en la cosmética existen componentes indeseables que pueden estar incluidos entre los propios ingredientes de los productos o bien migrar desde los envases de éstos: los ftalatos son un ejemplo evidente. Por ello, en la presente Tesis Doctoral, productos cosméticos de diferentes tipos también fueron objeto de estudio en cuanto a su contenido en ftalatos.

La creciente concienciación de los consumidores y la existencia de marcos regulatorios cada vez más estrictos han impulsado a la industria cosmética a reducir o eliminar los ftalatos de sus formulaciones. Sin embargo, los estudios revisados confirman que estos compuestos continúan detectándose, aunque en niveles generalmente bajos, debido a su ubicuidad y a la alta sensibilidad de las técnicas analíticas disponibles. La ausencia de un umbral regulado específico en cosméticos ha dado lugar a diferencias en los criterios aplicados por fabricantes y autoridades sanitarias, siendo razonable considerar el valor de 1 $\mu g \cdot g^{-1}$, como límite práctico de referencia.

En el plano metodológico, la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem, también se ha consolidado como técnica de elección para la determinación de ftalatos en cosméticos. Entre los ftalatos más frecuentes destacan DBP y DEHP, cuya detección en concentraciones superiores a 1 $\mu g \cdot g^{-1}$, aunque poco habitual, tiene implicaciones tanto para la salud del consumidor como para la viabilidad económica de los lotes afectados.

La persistencia de HMM-PAEs, en particular DEHP, refuerza la necesidad de controles más estrictos, pues su toxicidad y elevada detección en productos de cuidado personal resultan preocupantes. Aunque la exposición individual a través de cosméticos se considera baja, la exposición agregada procedente de múltiples fuentes incrementa el riesgo potencial de efectos adversos, entre ellos los antiandrogénicos, reproductivos, hepáticos y carcinogénicos. Además, la variabilidad observada entre diferentes tipos de productos y formulaciones sugiere que ciertos cosméticos pueden contribuir de manera significativa a la exposición total.

En conjunto, estos hallazgos encontrados a nivel teórico para este tipo de productos de consumo, objetivo del presente trabajo; ponen de relieve la necesidad de seguir avanzando en tres direcciones principales: (i) la armonización de criterios regulatorios y límites de referencia para garantizar coherencia entre países y fabricantes, (ii) el desarrollo de métodos analíticos más amplios que incluyan ftalatos regulados y no regulados, y, (iii) la evaluación del riesgo agregado considerando la multiplicidad de fuentes de exposición. Solo así será posible garantizar un mayor nivel de seguridad para los consumidores y reducir de manera efectiva la presencia de estos compuestos en los productos cosméticos.

Del mismo modo que para el caso textil, la investigación se desarrolló en el ámbito de un laboratorio de control de calidad, y, por lo tanto, a nivel práctico, se contó con un amplio y diverso repertorio de muestras de productos cosméticos proporcionadas por distintos fabricantes y proveedores con el fin de verificar el cumplimiento normativo respecto a la presencia y niveles de ftalatos. Con el objetivo de realizar un estudio exhaustivo y coherente frente a las diferentes matrices disponibles, se procedió a analizar las muestras en dos grandes grupos de manera independiente: por un lado, aquellos productos cosméticos que aportan aroma corporal como las colonias y perfumes, y por otro, el resto de cosmética. Fundamentalmente se consideró esta división debido al diferente pretratamiento de las muestras; en el caso de los productos de perfumería, la medida de los ftalatos se realiza de forma directa después de una dilución con acetato de etilo, sin embargo, en muestras más complejas fue necesario un procedimiento más tedioso para la extracción de los ftalatos usando una columna de florisil.

Por tanto, inicialmente, se procedió a categorizar, estudiar y analizar las muestras de productos cosméticos que aportan aroma corporal (incluyendo aguas de colonia, aguas de *toilette*, fragancias y perfumes), lo que dio lugar al **Trabajo de investigación complementario II**.

Los ésteres de ftalato se utilizan en colonias, perfumes y otros productos relacionados como fijadores de aroma y fragancia. Además, los ftalatos pueden disolver y estabilizar ciertos ingredientes aromáticos y aceites esenciales. En esta publicación se presentan los resultados de un estudio de cinco años (2016–2020) sobre la presencia de ftalatos en muestras de productos de perfumería. Se analizaron un total de 1147 muestras pertenecientes a las cuatro categorías antes indicadas (aguas de colonia, aguas de *toilette*, fragancias y perfumes) mediante GC-MS/MS para la cuantificación de nueve ésteres de ftalato diferentes (BBP, DEHP, DNOP, DPP, DBP, DIPP, DMEP, DMP y PIPP). Aunque la legislación europea prohíbe el uso de ciertos ftalatos, el empleo de técnicas muy sensibles y la ubicuidad de los mismos permite detectarlos en la mayoría de los productos a niveles extremadamente bajos. Dado que no existe un valor umbral de consenso, se adoptó como valor umbral de positividad 1 $\mu g \cdot g^{-1}$, cifra que usualmente consideran algunos grandes fabricantes como el máximo tolerable. Solo 57 muestras (4,97%) presentaron concentraciones superiores al valor umbral. En 39 de estas muestras se detectó un

USC UNIVERSIDADE

solo ftalato, mientras que en los 18 restantes se detectó la presencia de dos: DEHP-DBP en todos los casos, salvo en uno, donde la combinación encontrada fue DEHP-DMEP. El DEHP resultó ser el ftalato con mayor número de apariciones y en mayores concentraciones, seguido por el DBP; mientras que DMP y DMEP aparecieron también, pero con mucha menor incidencia. Los ftalatos restantes (BBP, DNOP, DPP, DIPP y PIPP) no fueron detectados en ninguna de las muestras analizadas. La **Tabla 19** resume el contenido de ftalatos detectados en estas muestras.

Tabla 19. Resumen del contenido de PAEs en las muestras de productos cosméticos que aportan aroma corporal analizadas según la categoría.

Categoría			Agua colonia	Agua *toilette*	Fragancia	Perfume	Total
Número de muestras analizadas			41	789	87	230	**1147**
Número de muestras positivas *			0	22	9	26	**57**
% Muestras positivas por categoría			0	2,79	10,34	11,30	**----**
Nº PAEs detectados	**Cantidad de PAEs**	**PAEs**					
1 PAE	39	DEHP	----	13	3	9	**25**
		DBP	----	3	----	2	**5**
		DMEP	----	2	----	1	**3**
		DMP	----	3	----	3	**6**
2 PAEs	18	DEHP	----	1	6	11	**18**
		DBP	----	1	6	10	**17**
		DMEP	----	----	----	1	**1**
Total de muestras	**57**				**Total de detecciones**		**75**

* [Total PAE] ≥ 1 μg·g^{-1}.

En cuanto a la proporción de muestras positivas, ésta aumentó en función del contenido de esencia aromática: 0% en aguas de colonia, 2,79% en aguas de *toilette*, 10,3% en fragancias y 11,3% en perfume. Este fenómeno se puede explicar considerando que la adición de PAEs permite la fijación de los aromas producidos por las esencias contenidas en el producto. El contenido de esencia aumenta desde agua de colonia (2–5%), agua de *toilette* (5–15%) y fragancia (15–20%), hasta el valor más alto en perfume (20–30%). Estos datos también justifican el hecho de que la mayoría de las muestras que contienen dos PAEs son fragancias (33,3%), y especialmente perfumes (61,1%).

Además, estudios ANOVA indicaron que ni el país de origen ni el año de análisis tuvieron una influencia estadísticamente significativa en la concentración de ftalatos.

Una vez estudiadas las muestras de cosméticos que proporcionan aroma de una manera más simple y sencilla, tanto a nivel de procedimiento analítico como en lo que se refiere a las diferentes categorías, se procedió a trabajar con el resto de las matrices: una serie de productos cosméticos variados que modifican directamente la apariencia o el estado de la piel, uñas o cabello. Los resultados obtenidos se presentaron en el artículo denominado como **Publicación III**.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A continuación, se recoge un breve resumen de los hallazgos más destacables. Se analizaron un total de 1100 muestras de cosméticos de cinco tipos: Categoría 1 (jabones, champús, geles de ducha y productos relacionados), Categoría 2 (cremas, lociones para manos y cuerpo), Categoría 3 (brillos y barras de labios), Categoría 4 (esmaltes de uñas) y Categoría 5 (maquillaje facial y los cosméticos para la piel como delineadores de ojos, sombras de ojos, bases de maquillaje, etc.). En todas las muestras, la determinación de los mismos nueve ftalatos que en el caso de los productos que aportan aroma corporal, se llevó a cabo mediante GC-MS/MS, y, se consideró también el mismo valor umbral de positividad. En la **Tabla 20** se presenta un resumen de los resultados obtenidos.

Tabla 20. Resumen del contenido de PAEs en las muestras de otros cosméticos analizadas según la categoría.

Categoría			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Número de muestras analizadas			154	109	290	241	316	**1110**
Número de muestras positivas *			6	12	21	4	11	**54**
% Muestras positivas por categoría			3,89	11,01	7,24	1,66	3,48	**----**
Nº PAEs detectados	**Cantidad de PAEs**	**PAEs**						
1 PAE	51	DEHP	5	12	20	2	8	**47**
		DBP	1	----	1	----	2	**4**
2 PAEs	2	DEHP	----	----	----	1	1	**2**
		DBP	----	----	----	1	1	**2**
4 PAEs	1	BBP	----	----	----	1	----	**1**
		DEHP	----	----	----	1	----	**1**
		DNOP	----	----	----	1	----	**1**
		DBP	----	----	----	1	----	**1**
Total de muestras	**54**				**Total de detecciones**			**59**

* [Total PAE] ≥ 1 μg·g^{-1}.

Del total de 1110 muestras, solo 54 (4,86%) presentaron concentraciones superiores al valor umbral de positividad considerado. Los cosméticos con mayor porcentaje de muestras positivas fueron la Categoría 2 de cremas y lociones corporales (11,0%) y la Categoría 3 de brillos y labiales (7,24%), probablemente debido a que en estos productos se añaden ftalatos para fijar fragancias, mejorar la absorción y conferir propiedades emolientes, además de posibles contaminaciones por envases plásticos. En contraste, las Categorías 1 de jabones y similares, 4 de esmaltes de uñas y 5 de maquillaje facial, presentaron porcentajes mucho menores (3,89%, 1,66% y 3,48%, respectivamente).

La gran mayoría de las muestras positivas (51 de 54) se debieron a la presencia de un solo ftalato, siendo el DEHP el más frecuente (47 muestras), seguido del DBP, detectado en 4 muestras. Solo en tres casos se encontraron combinaciones multiftalato, en dos muestras se detectaron DEHP y DBP, y, en un esmalte de uñas se identificaron cuatro ftalatos (BBP, DEHP, DNOP y DBP), probablemente por contaminación en el proceso de producción. Los otros ftalatos analizados (DPP, DIPP, DMEP, DMP y PIPP) no se detectaron a concentraciones superiores a 1 μg·g^{-1} en ninguna muestra. Una vez más, el DEHP fue el ftalato con mayor

frecuencia de aparición en todas las categorías, con concentraciones algo mayores en labiales y en maquillaje facial, donde en dos muestras se registraron valores excepcionalmente altos debido a posibles fallas en la fabricación o en el envasado.

En todos los casos, los estudios realizados en estos productos elegidos como objetivo y vinculados directamente a la industria de la estética personal, como son los materiales textiles y productos cosméticos, evidenciaron perfiles diferenciados en función de las diversas categorías analizadas y los ftalatos detectados en cada una de ellas. La comparación crítica de estos hallazgos con investigaciones previas refuerza la importancia de profundizar en el conocimiento del contenido de ftalatos en estos productos y, en consecuencia, de evaluar y controlar de manera efectiva los riesgos potenciales asociados a la exposición a dichos compuestos.

En conjunto, el trabajo ha permitido construir una visión integral del problema: desde el entendimiento de los ftalatos como compuestos ubicuos en la industria moderna, hasta la evaluación real de su presencia en productos de consumo, y, la propuesta de nuevas soluciones técnicas para su control. Las publicaciones derivadas de esta investigación reflejan tanto la amplitud como la profundidad del enfoque adoptado, y, constituyen una importante aportación tanto a nivel científico como técnico-regulatorio.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7 CONCLUSIONES

La presente Tesis Doctoral ofrece un análisis exhaustivo sobre la presencia, el comportamiento y el control de los ésteres de ftalato en productos textiles y cosméticos, dos sectores de alta relevancia económica y social en el actual contexto de las industrias de la moda y la belleza. Desde un enfoque integrador que combina la química analítica, la toxicología, la legislación comparada y la evaluación de riesgos, se desarrolló una investigación que dio lugar a tres publicaciones científicas y dos trabajos de investigación que articulan un recorrido completo desde la revisión crítica del estado del arte hasta la implementación de metodologías analíticas avanzadas y la formulación de recomendaciones regulatorias y prácticas.

El trabajo se estructuró en torno a un objetivo general, consistente en evaluar la presencia y niveles de ftalatos en productos textiles y cosméticos, ponderar su cumplimiento normativo y proponer estrategias de control; así como siete objetivos específicos, que han sido cumplidos satisfactoriamente en el marco de las publicaciones desarrolladas.

- **Revisión bibliográfica exhaustiva:** El estudio se inició con un análisis de más de 200 artículos científicos sobre los usos industriales, toxicidad y métodos analíticos relacionados tanto con los seis ftalatos regulados en textiles (DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP y DIDP), como aquellos no regulados o con plastificantes emergentes (DEHT, DPHP, DINCH o ATBC). Esta revisión incluyó también su presencia en productos cosméticos, donde algunos de estos compuestos se utilizan como fijadores o disolventes. Esta base teórica resultó esencial para justificar la pertinencia del trabajo y para detectar vacíos críticos, en particular, respecto a la exposición dérmica y la presencia de compuestos no regulados en matrices complejas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Objetivos I y II

Publicaciones vinculadas: I y III

– **Revisión comparativa de estándares internacionales:** Se realizó un análisis comparativo de los marcos regulatorios en la Unión Europea, Suiza, Estados Unidos, Canadá, China, India y otros países asiáticos, con el objetivo de identificar diferencias clave en la gestión del riesgo asociado a los ftalatos. Aunque se observa un cierto consenso en torno al límite de concentración permitido, habitualmente fijado en 1000 $\mu g \cdot g^{-1}$ (0,1% en peso), las discrepancias no radican tanto en los valores límite como en otros aspectos críticos del control regulatorio.

  En el sector textil, por ejemplo, las normativas no siempre contemplan los mismos analitos; algunos países regulan únicamente los seis ftalatos clásicos, mientras que otros incluyen un número mayor o menor de compuestos. Además, varían considerablemente en qué productos o partes del producto están sujetos a control, lo que puede dejar fuera de regulación elementos como recubrimientos, adornos o componentes internos. Suelen referirse de forma genérica a "artículos de consumo" o "textiles", sin precisar qué materiales o componentes (fibras, recubrimientos, adornos o accesorios) deben someterse a análisis.

  En el caso de los productos cosméticos, la situación es aún más preocupante, ya que en muchos países no se establecen límites cuantitativos específicos para ftalatos, a pesar de su carácter ubicuo y su potencial como disruptores endocrinos. La normativa cosmética impone una prohibición absoluta de un amplio paquete de ftalatos, pero no fija umbrales de tolerancia ni distingue entre trazas accidentales (inevitables por contaminación cruzada) y usos deliberados, ni adapta sus requisitos al diverso abanico de formulaciones (perfumes, cremas, maquillajes, etc.). Esto genera una situación de desprotección del consumidor, especialmente ante formulaciones complejas o etiquetados poco transparentes.

  Asimismo, se evidencia una falta de regulación o armonización respecto a los ftalatos emergentes o alternativos que, en muchos casos, están siendo utilizados como sustitutos de los compuestos restringidos, sin contar con una evaluación toxicológica completa ni con límites legales establecidos. Esta situación dificulta una vigilancia efectiva y plantea la necesidad urgente de adoptar enfoques más preventivos y amplios en la gestión del riesgo químico.

  Este análisis comparativo pone de manifiesto la necesidad de avanzar hacia criterios armonizados, tanto en el número y tipo de compuestos regulados como en los productos cubiertos y los métodos de control, con el fin de mejorar la protección del consumidor y garantizar un enfoque coherente en un mercado cada vez más globalizado.

  Objetivo III

  Publicaciones vinculadas: I y III

– **Identificación y cuantificación en muestras reales de los sectores textil y cosmético:** Se diseñó un plan experimental con más de 6900 muestras representativas de distintas tipologías de productos, marcas, orígenes geográficos y canales de distribución. Esta base constituye una de las más extensas recopiladas hasta la fecha.

  ▪ En el sector textil (**Publicación II**), un estudio longitudinal con 4729 muestras (2014–2020) reveló que el 97,3% cumplía con la normativa europea, aunque un

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2,70% de las mismas superó los límites legales establecidos. En términos generales, las muestras que presentaban la presencia simultánea de dos o más ftalatos fueron las que con mayor frecuencia superaron los límites legales, representando casi el 60% de los casos de incumplimiento. La combinación más común observada en estas muestras fue la de los ftalatos DEHP, DINP y DBP. Aunque el DEHP fue el compuesto más frecuente, se observó una importante presencia de otros ftalatos y una creciente incorporación de plastificantes alternativos, reflejo de una transición en los procesos industriales. Se detectó una mayor concentración de ftalatos en tejidos con acabados plásticos o vinílicos, y, se observaron incumplimientos puntuales de los límites establecidos, especialmente en artículos prefabricados. A pesar de estas normativas, los ftalatos regulados siguen presentes en productos textiles que permanecen en uso y, en algunos casos, continúan utilizándose en países con escasa regulación. Además, la sustitución de ftalatos prohibidos por compuestos no regulados, mediante modificaciones estructurales simples, plantea nuevos desafíos debido a su toxicidad potencialmente similar. Por ello, se subraya la importancia de mantener controles analíticos rigurosos capaces de detectar tanto ftalatos regulados como no regulados, asegurando así una evaluación integral del riesgo.

- En productos cosméticos (**Trabajo de investigación complementario II** y **Publicación III**), el análisis de 2257 muestras mostró que alrededor del 5% de las muestras en cada uno de los dos estudios diferenciados por matriz cosmética, superaron el límite umbral establecido por algunas marcas de importancia a nivel mundial de 1 $\mu g \cdot g^{-1}$, lo que obligó a su retirada o reprocesamiento, generando costes evitables. Los productos que aportan aroma corporal mostraron los porcentajes más altos de incumplimiento. En cosméticos de uso cotidiano destinados al cuidado estético personal, como cremas y labiales, se detectaron igualmente tasas preocupantes de presencia de PAEs. DEHP fue el ftalato más frecuentemente detectado, seguido por DBP, con mayores concentraciones en productos con alta carga aromática como colonias y perfumes o cremas y labiales. Aunque los ftalatos de bajo peso molecular son preferidos en formulaciones cosméticas, se constató una persistente presencia de ftalatos de alto peso molecular, lo que indica la necesidad de un control más estricto. Los resultados confirmaron la persistencia de ftalatos prohibidos y su sustitución por otros no regulados, lo que plantea nuevos riesgos toxicológicos. Además, no se encontraron diferencias significativas por país o año de muestreo, y, se subrayó la necesidad de métodos analíticos más amplios, como GC-MS/MS o LC-MS/MS con escaneo de iones precursores, para detectar tanto ftalatos regulados como no regulados con estructuras similares y potencialmente tóxicas.

Objetivos IV y VI

Publicaciones vinculadas: II y III. Trabajo de investigación complementario vinculado: II

- **Desarrollo de nuevas metodologías de cribado rápido:** Se desarrolló un método innovador basado en LC-MS/MS con barridos de iones precursores (*m/z* 149 y 163),

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

capaz de detectar simultáneamente múltiples ftalatos, incluso de bajo peso molecular como el DMP. Esta metodología mejoró la especificidad, redujo los tiempos de análisis respecto a técnicas convencionales como GC-MS/MS, y, fue verificada exitosamente en muestras reales. Este nuevo enfoque representa una solución rápida, eficaz, versátil y reproducible, con potencial de aplicación en otros sectores industriales más allá del textil.

Objetivo V

Trabajo de investigación complementario vinculado: I

- **Propuesta de estrategias de intervención:** A partir de los hallazgos obtenidos, se plantean propuestas tanto legislativas como técnicas, entre las que se incluyen: la armonización de los límites máximos permitidos, la ampliación del listado de sustancias reguladas, la estandarización de protocolos, la promoción de plastificantes alternativos menos tóxicos, el desarrollo de tecnologías de detección rápida y de metodologías analíticas accesibles, así como la difusión del conocimiento mediante campañas informativas dirigidas a fabricantes y consumidores.

  Estas estrategias tienen como objetivo fortalecer los mecanismos de vigilancia, reforzar el principio de precaución en productos con contacto directo con la piel o las mucosas, y facilitar la aplicación práctica de la normativa vigente.

  Objetivo VII

  Publicaciones vinculadas: I, II y III. Trabajos de investigación complementarios vinculados: I y II

Los resultados de esta tesis confirman la necesidad de reforzar el control de ftalatos en productos de uso cotidiano, así como de actualizar el marco normativo para abordar el creciente uso de plastificantes emergentes en los diferentes sectores. Si bien la mayoría de los productos analizados cumple con la legislación vigente, persisten desafíos significativos: la variabilidad en las concentraciones, la falta de trazabilidad de materias primas, y, la opacidad en la información disponible para el consumidor. También se constata una clara necesidad de armonizar los estándares legales a escala internacional para garantizar una protección eficaz en un contexto de mercado globalizado.

El conjunto de resultados obtenidos no solo aporta evidencia científica sobre la presencia de ftalatos en productos textiles y cosméticos, sino que también tiene implicaciones directas en salud pública, economía y sostenibilidad ambiental. Desde la perspectiva sanitaria, los datos reafirman que la exposición es continua y multifactorial, lo que hace necesario un enfoque preventivo más riguroso. En el plano económico, la sustitución de ftalatos por alternativas más seguras puede implicar costes adicionales para la industria, pero también abre oportunidades de innovación y diferenciación en mercados cada vez más orientados a la sostenibilidad.

Esta investigación también reconoce ciertas limitaciones. Entre ellas cabe destacar la cobertura geográfica limitada a ciertos mercados, la menor representación de determinados productos especialmente sensibles (como ropa de baño, ropa deportiva técnica o cremas y otros productos faciales de alta gama), y, la dificultad para extrapolar los datos obtenidos en

condiciones de laboratorio a escenarios reales de exposición humana. Además, la presencia de plastificantes alternativos fue abordada de forma incipiente, aunque se detecta una tendencia creciente en su uso como consecuencia de las restricciones impuestas a los ftalatos tradicionales. Por otro lado, sería de gran interés continuar trabajando en una validación y verificación más exhaustiva del método de cribado desarrollado, así como explorar su extrapolación a otras técnicas analíticas como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem (GC-MS/MS) o la incorporación de métodos de identificación más precisos, como los espectros de productos de información (EPI) en espectrometría de masas o la identificación basada en analizadores de tiempo de vuelo (TOF). Estas limitaciones no desvirtúan los logros alcanzados, sino que marcan el rumbo para futuras investigaciones orientadas a evaluar efectos acumulativos, estudiar el comportamiento ambiental de los PAEs, y avanzar en el desarrollo de tecnologías más sostenibles.

En definitiva, esta Tesis Doctoral aporta evidencia sólida sobre la presencia y el control de ftalatos en productos textiles y cosméticos, destacando su impacto sanitario, económico y ambiental, y, subrayando la necesidad de marcos normativos más armonizados y estrategias de producción sostenibles. Sus resultados, estrechamente vinculados a los Objetivos de Desarrollo Sostenible, invitan a repensar los modelos actuales de producción y consumo, impulsando la transición hacia materiales más seguros y procesos más responsables. Lejos de constituir un cierre, los aportes aquí presentados aspiran a servir como base sólida para el desarrollo de futuras políticas y líneas de investigación e innovaciones industriales comprometidas con una producción más segura, transparente y responsable.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8 REFERENCIAS

Adeodato Vieira, M.G., Altenhofen da Silva, M., Oliveira dos Santos, L., Masumi Beppu, M., **2011**. Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. *Eur. Polym. J.* 47, 254–263. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2010.12.011.

Agilent, **2013**. GC/MS triple cuadrupolo Agilent 7000C. Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA. https://www.agilent.com/chem/7000C. (último acceso 4 de abril 2025).

Agilent, **2017**. GC/MS de triple cuadrupolo Agilent 7000/7010. Manual de funcionamiento. G7003-95046. Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA. https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/G700395046_70X0_Operations.pdf. (último acceso 4 de abril 2025).

Ahern, T.P., Broe, A., Lash, T.L., Cronin-Fenton, D.P., Ulrichsen, S.P., Christiansen, P.M., Cole, B.F., Tamimi, R.M., Sørensen, H.T., Damkier, P., **2019**. Phthalate exposure and breast cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. *J. Clinical Oncol.* 37, 1800–1809. https://doi.org/10.1200/JCO.18.02202.

Alexander, B.M., Baxter, C.S., **2014**. Plasticizer contamination of firefighter personal protective clothing – A potential factor in increased health risks in firefighters. *J. Occup. Environ. Hyg.* 11, D43–D48. https://doi.org/10.1080/15459624.2013.877142.

Alp, A.C., Yerlikaya, P., **2020**. Phthalate ester migration into food: effect of packaging material and time. *Eur. Food Res. Technol.* 246, 425–435. https://doi.org/10.1007/s00217-019-03412-y.

Al-Saleh, I., Elkhatib, R., **2016**. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 23*, 455–468. https://doi.org/10.1007/s11356-015-5267-z.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Amritha, P.S., Vinod, V., Harathi, P.B., **2022**. A critical review on extraction and analytical methods of phthalates in water and beverages. *J. Chromatogr. A* 1675, 463175. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463175.

Attina, T.M., Trasande, L., **2015**. Association of exposure to di-2-Ethylhexylphthalate replacements with increased insulin resistance in adolescents from NHANES 2009–2012. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 2640–2650. https://doi.org/10.1210/jc.2015-1686.

Benjamin, S., Pradeep, S., Sarath Josh, M., Kumar, S., Masai, E., **2015**. A monograph on the remediation of hazardous phthalates. *J. Hazard. Mater.* 298, 58–72. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.05.004.

Benson, R., **2009**. Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters-dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 53, 90–101. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.11.005.

Boberg, J., Christiansen, S., Axelstad, M., Kledal, T.S., Vinggaard, A.M., Dalgaard, M., Nellemann, C., Hass, U., **2011**. Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats. *Reprod. Toxicol.* 31, 200–209. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.11.001.

Bølling, A.K., Sripada, K., Becher, R., Bekö, G., **2020**. Phthalate exposure and allergic diseases: Review of epidemiological and experimental evidence. *Environ. Int.* 139, 105706. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105706.

Boor, B.E., Liang, Y., Crain, N.E., Järnström, H., Novoselac, A., Xu, Y., **2015**. Identification of phthalate and alternative plasticizers, flame retardants, and unreacted isocyanates in infant crib mattress covers and foam. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 2, 89–94. https://doi.org/10.1021/acs.estlett.5b00039.

Brassea-Pérez, E., Hernández-Camacho, C.J., Labrada-Martagón, V., Vázquez-Medina, J.P., Gaxiola-Robles, R., Zenteno-Savín, T., **2011**. Oxidative stress induced by phthalates in mammals: State of the art and potential biomarkers. *Environ. Res.* 206, 112636. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112636.

Bu, Z., Dong, C., Mmereki, D. Ye, Y., Cheng, Z., **2021**. Modeled exposure to phthalates via inhalation and dermal pathway in children's sleeping environment: A preliminary study and its implications. *Build. Simul.* 14, 1785–1794. https://doi.org/10.1007/s12273-021-0769-8.

Bu, Z., Wang, J., Yu, W., Li, B., **2018**. Dermal exposure to phthalates in home environment: Handwipes, influencing factors and implications. *Build. Environ.* 133, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2018.02.013.

Bu, Z., Zhang, Y., Mmereki, D., Yu, W., Li, B., **2016**. Indoor phthalate concentration in residential apartments in Chongqing, China: Implications for preschool children's exposure and risk assessment, *Atmos. Environ.* 127, 34–45. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.12.010.

Calafat, A.M., McKee, R.H., **2006**. Integrating biomonitoring exposure data into the risk assessment process: phthalates [diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate] as a

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

case study. *Environ. Health Perspect.* 114, 1783–1789. https://doi.org/10.1289/ehp.9059.

Calafat, A.M., Needham, L.L., **2008**. Factors affecting the evaluation of biomonitoring data for human exposure assessment. *Int. J. Androl.* 31, 139–143. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00826.x.

Celeiro, M., Lamas, J.P., Llompart, M., García-Jares, C., **2014**. In-vial micro-matrix solid phase dispersion for the analysis of fragrance allergens, preservatives, plasticizers and musks in cosmetics. *Cosmetics* 1, 171–201. https://doi.org/10.3390/cosmetics1030171.

Chang, W.H., Herianto, S., Lee, C.C., Hung, H., Chen, H.L., **2021**. The effects of phthalate ester exposure on human health: A review. *Sci. Total Environ.* 786, 147371. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147371.

Chen, C.Y., **2004**. Biosynthesis of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) from red alga-Bangia atropurpurea. *Water Res.* 38, 1014–1018. https://doi.org/10.1016/j.watres.2003.11.029.

Chen, Y., Wang, Z., Liu, S., Zhao, G., **2021**. A highly sensitive and group-targeting aptasensor for total phthalate determination in the environment. *J. Hazard. Mater.* 412, 125174. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125174.

Christian, G.D., Dasgupta, P.K., Schug, K.A., **2013**. *Analytical Chemistry*, 7th ed., John Wiley & Sons, New York, USA.

Chisvert, A., López-Nogueroles, M., Miralles, P., Salvador, A., **2018**. Perfumes in cosmetics: Regulatory aspects and analytical methods. En *Analysis of Cosmetic Products,* 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, Holland. pp. 225–248. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63508-2.00010-2.

Crobeddu, B., Ferraris, E., Kolasa, E., Plante, I., **2019**. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases proliferation of epithelial breast cancer cells through progesterone receptor dysregulation. *Environ. Res.* 173, 165173. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.037.

Czubacka, E., Czerczak, S., Kupczewska-Dobecka, M., **2021**. The overview of current evidence on the reproductive toxicity of dibutyl phthalate. *International J. Occup. Med. Environ. Health* 34, 15–37. https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01658.

Data Bridge Market Research, **2022**. Mercado mundial de ftalato de dietilo: tendencias de la industria y pronóstico hasta 2030. https://www.databridgemarketresearch.com/es/reports/global-diethyl-phthalate-market?srsltid=AfmBOorMuFLprY5sJsCLDIRk6YV08K7Hi9jMwVEAN6KuvQWZUW0T3m3l&utm_source=chatgpt.com. (último acceso 1 abril de 2025).

Das, A.K., Gogia, A., Garg, M., Elaiyaraja, A., Arambam, P., Mathur, S., Babu-Rajendran, R., Deo, S.V.S., Kumar, L., Das, B.C., Janardhanan, R., **2022**. Urinary concentration of endocrine-disrupting phthalates and breast cancer risk in Indian women: A case-control study with a focus on mutations in phthalate-responsive genes. *Cancer Epidemiol.* 79, 102188. https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102188.

Dass, C., **2007**. *Fundamentals of Contemporary Mass Spectrometry*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

David, R.M. **2000**. Exposure to phthalate esters. *Environ. Health Perspect.* 108, A440. https://doi.org/10.1289/ehp.108-a440a.

De Hoffmann, E., Stroobant, V., **2007**. *Mass Spectrometry: Principles and Applications*, 3rd ed., John Wiley & Sons, Chichester, England.

Dent, M., Amaral, R., Amores Da Silva, P., Ansell, J., Boisleve, F., Hatao, M., Hirose, A., Kasai, Y., Kern, P., Kreiling, R., Milstein, S., Montemayor, B., Oliveira, J., Richarz, A., Taalman, R., Vaillancourt, E., Verma, R., Vieira O´Reilly Cabral Posada, N., Weiss, C., Kojima, H., Ansell, J., **2018**. Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetic ingredients. *Comput. Toxicol.* 7, 20–26. https://dx.doi.org/10.1016/j.comtox.2018.06.001.

Dirinck E., Dirtu, A.C., Geens T., Covaci A., Van Gaal L., Jorens, P.G., **2015**. Urinary phthalate metabolites are associated with insulin resistance in obese subjects, *Environ. Res.* 137, 419–423. https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.010.

Dodson, R.E., Nishioka, M., Standley, L.J., Perovich, L.J., Green Brody, J., Rudel, R.A., **2012**. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ. Health Perspect*. *120*, 935–943. https://doi.org/10.1289/ehp.1104052.

Domínguez, F., **2019**. Phthalates and other endocrine-disrupting chemicals: The 21st century's plague for reproductive health. *Fertil. Steril.* 111, 885–886. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.029.

Dong, Y., Chen, L., Gao, D., Li, Y., Chen, M., Ma, T., Ma, Y., Liu, J., Zhang, Y., Ma, Q., Wang, X., Song, Y., Zou, Z., Ma, J., **2022**. Endogenous sex hormones homeostasis disruption combined with exogenous phthalates exposure increase the risks of childhood high blood pressure: A cohort study in China. *Environ. Int.* 168, 107462. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107462.

Doolittle, K.A., **1954**. *The Technology of Solvents and Plasticizers*. John Wiley & Sons, New York, USA.

Duty, S.M., Silva, J., Barr, D., Brock, J.W., Ryan, L., Chen, Z, Herrick, R.F., Christiani, D.C., Hauser, R., **2003**. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiol.* 14, 269–277. https://www.jstor.org/stable/3703846.

Edwards, L., McCray, N.L., Van Noy, B.N., Yau, A., Geller, R.J., Adamkiewicz, G., Zota, A.R., **2022**. Phthalate and novel plasticizer concentrations in food items from U.S. fast food chains: A preliminary analysis. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol*. *32*, 366–373. https://doi.org/10.1038/s41370-021-00392-8.

EFSA., **2019**. Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP). Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *EFSA J.* 17, e05838. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5838.

Eichler, C.M.A., Cohen Hubal, E.A., Little, J.C., **2019**. Assessing human exposure to chemicals in materials, products and articles: The international risk management landscape for phthalates. *Environ. Sci. Technol.* 53, 13583–13597. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b03794.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Ellington, J.J., **1999**. Octanol/Water partition coefficients and water solubilities of phthalate esters. *J. Chem. Eng. Data* 44, 1414–1418. https://doi.org/10.1021/je990149u.

European Parliament and of the Council, **2006**. Regulation (EC) Nº 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 Concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). *Off. J. Eur. Union* 2006, *L396*, 1–849. https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907. (último acceso 1 de julio 2024).

European Parliament and of the Council, **2008.** Regulation (EC) Nº 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures. *Off. J. Eur. Union* L353, 1–1355. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272. (último acceso 1 de julio 2024).

European Parliament and the Council, **2009**. Regulation (EC) Nº 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products (Recast). *Off. J. Eur. Union* 2009, L342, 59209. https://health.ec.europa.eu/document/download/47f167ec-b5db-4ec9-9d12-3d807bf3e526_en. (último acceso 1 de julio 2024).

European Union Commission, **2009**. Regulation EU Nº 552/2009 of 22 June 2009 amending Regulation (EC) Nº 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annex XVII. *Off. J. Eur. Union* L164/7, 26.6.2009. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2009:164:TOC. (último acceso 1 de julio 2024).

European Union Commission, **2015**. Regulation EU Nº 2015/326 of 2 March 2015 amending Annex XVII to Regulation (EC) Nº 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) as regards polycyclic aromatic hydrocarbons and phthalates. *Off. J. Eur. Union* L58/43, 3.3.2015. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2015:058:TOC. (último acceso 1 de julio 2024).

European Union Commission, **2018**. Regulation EU Nº 2018/1513 of 10 October 2018 amending Annex XVII to Regulation (EC) Nº 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) as regards certain substances classified as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction (CMR), category 1A or 1B. *Off. J. Eur. Union* L256/1, 12.10.2018. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2018:256:TOC. (último acceso 1 de julio 2024).

Farahani, H., Ganjali, M.R., Dinarvand, R., Norouzi, P., **2008**. Screening method for phthalate esters in water using liquid-phase microextraction based on the solidification of a floating organic micro drop combined with gas chromatography-mass spectrometry. *Talanta* 76, 718-723. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.03.002

FDA, **2022**. Phthalates. U.S. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/food/food-additives-and-gras-ingredients-information-consumers/phthalates-food-packaging-and-food-contact-applications. (último acceso 15 de julio 2025).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Fernández-González, V., Moscoso-Pérez, C., Muniategui-Lorenzo S., López-Mahía, P., Prada-Rodríguez D., **2017**. Reliable, rapid and simple method for the analysis of phthalates in sediments by ultrasonic solvent extraction followed by head space-solid phase microextraction gas chromatography mass spectrometry determination. *Talanta* 162, 648–653. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.068.

Fortune Business Insights, **2025**. Plasticizers Market Size. Report ID: FBI104572. https://www.fortunebusinessinsights.com/plasticizers-market-104572. (último acceso 1 de abril de 2025).

Fromme, H., Gruber, L., Schlummer, M., Wolz, G., Bohmer, S., Angerer, J., Mayer, R., Liebl, B., Bolte G., **2007**. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: Results of the integrated exposure assessment survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ. Int.* 33, 1012–1020. https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.05.006.

George, C., Prest, H., **2002.** Determination of phthalate esters by positive chemical ionization MS with retention-time locked GC. *LCGC N. Am.*, 20, 142–151. https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/chroma/d36697377a4cddf74ac13acffc682edd8972ef7c.pdf/article-11099.pdf. (último acceso 10 de junio 2024).

Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H., Reale, M., **2020**. Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 5655. https://doi.org/10.3390/ijerph17165655.

Gong, M., Zhang, Y., Weschler, C.J., **2014**. Measurement of phthalates in skin wipes: estimating exposure from dermal absorption. *Environ. Sci. Technol.* 48, 7428–7435. http://doi.org/doi: 10.1021/es501700u.

Gong, M.: Weschler, C.J., Zhang, Y., **2016**. Impact of clothing on dermal exposure to phthalates: Observations and insights from sampling both skin and clothing. *Environ. Sci. Technol.* 2016, 50, 4350–4357. https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00113.

González-Sálamo, J., Hernández-Borges, J., Afonso, M.M., Rodríguez-Delgado, M.A., **2018**. Determination of phthalates in beverages using multiwalled carbon nanotubes dispersive solid-phase extraction before HPLC-MS. *J. Sep. Sci.* 41, 2613–2622. https://doi.org/10.1002/jssc.201800192.

Graham, P.R., **1973**. Phthalate esters plasticizers-Why and how they are used. *Environ. Health Perspect.* 3, 3–12. https://ehp.niehs.nih.gov/doi/pdf/10.1289/ehp.73033.

Guo, Y, Zhang, Z., Liu, L., Li, Y., Ren, N., Kannan, K., **2012**. Occurrence and profiles of phthalates in foodstuffs from China and their implications for human exposure. *J. Agr. Food Chem.* 60, 27, 6913–6919. https://doi.org/10.1021/jf3021128.

Guo, Y., Kannan, K., **2011**. Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. *Environ. Sci. Technol.* 45, 378-8-3794. https://doi.org/10.1021/es2002106.

Guo, Y., Kannan, K., **2013**. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. *Environ. Sci. Technol*. 47, 14442–144429. https://doi.org/10.1021/es4042034.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Guo, Y., Wu, Q., Kannan, K., **2011**. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures. *Environ. Int.* 37, 893–898. https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.03.005.

Hahladakis, J.N., Velis, C.A., Weber, R., Iacovidou, E., Purnell P., **2018**. An overview of chemical additives presents in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *J. Hazard. Mat.* 344, 179–199. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.10.014.

Harris, D.C., **2007**. *Quantitative Chemical Analysis*, 7th ed., W.H. Freeman and Company, New York, USA.

Herbert, C., De Andrade Lima, L., and Gonçalves, C., **2017**. Alternative to phthalate plasticizer for PVC/NBR formulation used in automotive fuel system with biodiesel, SAE Technical Paper 2017-01-0482, SAE International. https://doi.org/10.4271/2017-01-0482.

Hidalgo-Serrano, M., Borrull, F., Marcé, R.M., Pocurull, E., **2022**. Phthalate esters in marine ecosystems: Analytical methods, occurrence and distribution. *TrAC, Trends Anal. Chem.* 151, 116598. https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116598.

Hu, H., Li, T., Bao, J., Zhang, X., Sun, X., Xu, K., Liu, Q., Guo Y., **2022**. Determination of phthalates in marine sediments using ultrasonic extraction followed by dispersive solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. Sci.* 60, 207–216. https://doi.org/10.1093/chromsci/bmab080.

Huang, P.C., Tien, C.J., Sun, Y.M., Hsieh, C.Y., Lee, C.C., **2008**. Occurrence of phthalates in sediment and biota: relationship to aquatic factors and the biota-sediment accumulation factor. *Chemosphere* 73, 539–544. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.019.

Huang, P.C.; Liao, K.W.; Chang, J.W.; Chan, S.H.; Lee, C.C., **2018.** Characterization of phthalates exposure and risk for cosmetics and perfume salesclerks. *Environ. Pollut.* 233, 577–587. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.079.

Hubinger, J.C., **2010**. A survey of phthalate esters in consumer cosmetic products. *J. Cosmet. Sci*. *61*, 457–465. PMID: 21241635.

ISO, **2022**. International Organization for Standardization. Textiles-Determination of the phthalate content-Tetrahydrofuran method (ISO Standard Nº 14389). https://www.iso.org/standard/80463.html.

Jamarani, R., Erythropel, H.C., Nicell, J.A., Leask, R.L., Marić, M., **2018**. How green is your plasticizer? *Polymers* 10, 834. https://doi.org/10.3390/polym10080834.

Jeilani, Y.A.; Cardelino, B.H.; Ibeanusi, V.M., **2010**. Positive chemical ionization triple-quadrupole mass spectrometry and ab initio computational studies of the multi-pathway fragmentation of phthalates. *J. Mass Spectrom*, 45, 678–685. https://doi.org/10.1002/jms.1761.

Johnson, S., Saikia, N., Sahu, R., **2011**. Phthalates in toys available in Indian market. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 86, 621–626. https://doi.org/10.1007/s00128-011-0263-6.

Kamrin M. A., **2009**. Phthalate risks, phthalate regulation, and public health: a review. *J. Toxicol. Environ. Health B, Crit. Rev.* 12, 157–174. https://doi.org/10.1080/10937400902729226.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Kataria, A., Levine, D., Wertenteil, S., Vento, S., Xue, J., Rajendiran, K., Kannan, K., Thurman, J.M., Morrison, D., Brody, D., Urbina, E., Attina, T., Trasande, T., Trachtman, H., **2017**. Exposure to bisphenols and phthalates and association with oxidant stress, insulin resistance, and endothelial dysfunction in children. *Pediatr. Res.* 81, 857–864. https://doi.org/10.1038/pr.2017.16.

Katsikantami, I., Sifakis, S., Tzatzarakis, M.N., Vakonaki, E., Kalantzi, O.I., Tsatsakis, A.M., Rizos, A.K., **2016**. A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environ. Int.* 97, 212–236. https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.013.

Kazemi, Z., Aboutaleb, E., Shahsavani, A., Kermani, M., Kazemi, Z., **2022**. Evaluation of pollutants in perfumes, colognes and health effects on the consumer: A systematic review. *J. Environ. Health Sci. Eng*. 20, 589–598. https://doi.org/10.1007/s40201-021-00783-x.

Khan, U., Jahangir, M., **2020**. Development of a new gas chromatographic-mass spectrometry method for the simultaneous analysis of all regulated phthalates in consumer goods. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 100, 1299–1308. https://doi.org/10.1080/03067319.2019.1651850.

Kim, M.K., Kim, K.B., Yoon, S., Kim, H.S., Lee, B.M., **2020**. Risk assessment of unintentional phthalates contaminants in cosmetics. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. *115*, 104687. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104687.

Kissel, J.C., **2011**. The mismeasure of dermal absorption. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 21, 302–309. https://doi.org/10.1038/jes.2010.22.

Koch, H.M., Bolt, H.M., Angerer, J., **2004**. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Arch. Toxicol.* 78, 123–130. https://doi.org/10.1007/s00204-003-0522-3.

Koniecki, D., Wang, R., Moody, R.P., Zhu, J., **2011**. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environ. Res*. 111, 329–336. https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.01.013.

Koo, H.J., Lee, B.M., **2004**. Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 67, 1901–1914. https://doi.org/10.1080/15287390490513300.

Krauskopf, L.G., **2009**. Plasticizers. En von Hans Zweifel, H., Maier, R.D. Schiller M. (Eds.), *Plastics additives handbook*, Verlag, Munich, Germany. pp. 485-513.

Larsen, S.T., Butte, W., **2017**. Health and safety issues with plasticizers and plasticized materials. En Wypych, G. (Eds.), *Handbook of Plasticizers*, 3rd ed., Chem Tec Publishing, Ontario, Canada. pp. 681–744. http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-895198-50-8.50019-9.

Lee, K.J., Choi, K., **2024**. Environmental occurrence, human exposure, and endocrine disruption of di-iso-nonyl phthalate and di-iso-decyl phthalate: A systematic review. *Crit. Rev. Environ. Sci. Tec.* 54, 603–640. https://doi.org/10.1080/10643389.2023.2261815.

Li, H.L., Ma, W.L., Liu, L.Y., Zhang, Z., Sverko, E., Zhang, Z.F., Song, W.W., Sun, Y., Li, Y.F., **2019**. Phthalates in infant cotton clothing: occurrence and implications for human

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

exposure. *Sci. Total Environ.* 683, 109–115. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.132.

Li, J.F., Zhang, Z.Z., Ma, L.Y., Zhang, Y., Niu, Z.G., **2018**. Implementation of USEPA RfD and SFO for improved risk assessment of organophosphate esters (organophosphate flame retardants and plasticizers). *Environ. Int.* 114, 21–26. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.027.

Li, X.Y., Yang, Y.C., Cui, X., Li, S., Zhu, X.L., Tang, S.K., **2015**. Determination of phthalate esters in textiles by solid phase extraction and gras chromatography-mass spectrometry. *Anal. Lett.* 48, 2544–2552. https://doi.org/10.1080/00032719.2015.1043665.

Li, Y., Zheng, N., Li, Y., Li, P., Sun, S., Wang, S., Song, X., **2022**. Exposure of childbearing-aged female to phthalates through the use of personal care products in China: An assessment of absorption via dermal and its risk characterization. *Sci. Total Environ.* 807, 150980. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150980.

Licina, D., Morrison, G.C., Bekö, G., Weschler, C.J., Nazaroff, W.W., **2019**. Clothing-mediated exposures to chemicals and particles. *Environ. Sci. Technol.* 53, 5559-5575. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b00272.

Lim, M., Lee, K., **2020**. Aggregate exposure assessment using cosmetic co-use scenarios: II. Application and validation for phthalates. *Food Chem. Toxicol.* 144, 111583. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111583.

Lim, M., Park, J.Y., Lim, J.E., Moon, H.B., Lee, K., **2019**. Receptor-based aggregate exposure assessment of phthalates based on individual's simultaneous use of multiple cosmetic products. *Food Chem. Toxicol.* 127, 163–172. https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.03.031.

Liu, C., Deng, Y.L., Zheng, T.Z., Yan G, P., Jiang, X.Q., Liu, E.N., Miao, X.P., Wang, L.Q., Jiang, M., Zeng, Q., **2020a**. Urinary biomarkers of phthalates exposure and risks of thyroid cancer and benign nodule. *J. Hazard. Mater.* 383, 121189. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121189.

Liu, J.M., Li, C.Y., Yang, F.E., Zhao, N., Lv, S.W., Liu, J.C., Chen, L.J., He, Z., Zhang, Y., Wang, S., **2020b**. Assessment of migration regularity of phthalates from food packaging materials. *Food Sci. Nutr. 8*, 5738–5747. https://doi.org/10.1002/fsn3.1863.

Liu, L., Wang, Z., Zhao, S., Duan, J., Tao, H., Wang, W., Liu, S., **2018**. Determination of total phthalate in cosmetics using a simple three-phase sample preparation method. *Anal. Bioanal. Chem*. *410*, 1323–1331. https://doi.org/10.1007/s00216-017-0774-z.

Llompart, M., Celeiro, M., Dagnac, T., **2019**. Microwave-assisted extraction of pharmaceuticals, personal care products and industrial contaminants in the environment. *TrAC, Trends Anal. Chem.* 116, 136–150. https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.04.029.

Llompart, M., Celeiro, M., Lamas, J.P., Sánchez-Prado, L., Lores, M., García-Jares, C., **2013**. Analysis of plasticizers and synthetic musks in cosmetic and personal care products by matrix solid-phase dispersion gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. *1293*, 10–19. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.03.067.

Lorz, P. M., Towae, F. K., Enke, W., Jäckh, R., Bhargava, N., Hillesheim, W., **2007**. Phthalic Acid and Derivatives. En *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry,* Wiley VCH, Weinheim, Germany. pp.132–180. https://doi.org/10.1002/14356007.a20_181.pub2.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Lü, H., Mo, C.H., Zhao, H.M., Xiang, L., Katsoyiannis, A., Li, Y.W., Cai, Q.Y., Wong, M.H., **2018**. Soil contamination and sources of phthalates and its health risk in China: A review. *Environ. Res.* 164, 417–429. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.03.013.

Martín Pozo, L., Gómez-Regalado, M.C., Moscoso-Ruíz, I., Zafra-Gómez, A., **2021**. Analytical methods for the determination of endocrine disrupting chemicals in cosmetics and personal care products: A review. *Talanta 234*, 122642. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122642.

Martínez, M.A., Rovira, J., Sharma, R.P., Nadal, M., Schuhmacher, M., Kumar, V., **2018**. Comparing dietary and non-dietary source contribution of BPA and DEHP to prenatal exposure: A Catalonia (Spain) case study. *Environ. Res.* 166, 25–34. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.008.

McLafferty, F.W., Tureček, F., **1993**. *Interpretation of Mass Spectra*, 4th ed., University Science Books, Sausalito, CA, USA.

MHLW, **2020**. Pharmaceutical and Medical Device Act and Cosmetic Ingredient Standards. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/kigu/index_00003.html. (último acceso 15 de julio de 2025).

Mohapatra, P., Gaonkar, O., **2021**. An overview of toxic chemicals in textiles. Toxics Link for a Toxic Free World, New Delhi, India. pp. 1–48. https://www.researchgate.net/publication/358804949_AN_OVERVIEW_OF_TOXIC_CHEMICALS_IN_TEXTILES.

Mostafa, A., Shaaban, H., **2023**. GC-MS determination of undeclared phthalate esters in commercial fragrances: Occurrence, profiles and assessment of carcinogenic and non-carcinogenic risk associated with their consumption among adult consumers. *Molecules* 28, 1689. https://doi.org/10.3390/molecules28041689.

Mughees, M., Chugh, H., Wajid, S., **2022**. Mechanism of phthalate esters in the progression and development of breast cancer. *Drug Chem. Toxicol.* 45, 1021–1025. https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1802480.

Naveen K.V., Saravanakumar K., Zhang X., Sathiyaseelan A., Wang M.H., **2022**. Impact of environmental phthalate on human health and their bioremediation strategies using fungal cell factory. A review. *Environ. Res.* 214, 113781. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113781.

Negev, M., Berman, T., Reicher, S., Sadeh, M., Ardi, R., **2018**. Concentrations of trace metals, phthalates, bisphenol A and flame-retardants in toys and other children's products in Israel. *Chemosphere* 192, 217–224. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.132.

Net, S., Delmont, A., Sempére, R., Paluselli, A., Ouddané, B., **2015**. Reliable quantification of phthalates in environmental matrices (air, water, sludge, sediment and soil): A review. *Sci. Total Environ.* 515–516, 162–180. http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.013.

NMPA, **2021**. Regulations on Supervision and Administration of Cosmetics. China National Medical Products Administration. https://english.nmpa.gov.cn/index.html. (último acceso 15 de julio 2025).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

OEHHA, **2023**. Proposition 65 List of Chemicals. Office of Environmental Health Hazard Assessment. https://oehha.ca.gov/proposition-65.(último acceso 15 de julio 2025).

Olkowska, E., **2024**. Permeability of dimethyl phthalate through human skin models–Health risk assessment. *Expo. Health* 16, 369–376. https://doi.org/10.1007/s12403-023-00558-9.

Olkowska, E., Gržinić, G., **2022**. Skin models for dermal exposure assessment of phthalates. *Chemosphere* 295, 133909. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133909.

Orsi, D., Gagliardi, L., Porrà, R., Berri, S., Chimenti, P., Granese, A., Carpani, I., Tonelli, D., **2006**. A environmentally friendly reversed-phase liquid chromatography method for phthalates determination in nail cosmetics. *Anal. Chim. Acta* 555, 238–241. https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.09.029.

Ortíz, A., Sansinenea, E., **2018**. Di-2-ethyl hexyl phthalate may be a natural product, rather than a pollutant. *J. Chem.* 1–7, ID6040814. https://doi.org/10.1155/2018/6040814.

Ouchi, Y., Yanagisawa H., Fujimaki, S., **2019**. Evaluating phthalate contaminant migration using thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry (TD–GC–MS). *Polymers* 11, 683. https://doi.org/10.3390/polym11040683.

Pagoni, A., Arvaniti, O.S., Kalantzi, O.T., **2022**. Exposure to phthalates from personal care products: Urinary levels and predictors of exposure. *Environ. Res*. 212, 113194. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113194.

Panio, A., Corsarini, S.F., Bruno, A., Lasagni, M., Labra, M., Saliu, F., **2020**. Determination of phthalates in fish fillets by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS): A comparison of direct immersion solid phase microextraction (SPME) versus ultrasonic assisted solvent extraction (UASE). *Chemosphere* 255, 127034. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127034.

Panneel, L., Malarvannan, G., Jorens, P.G., Covaci, A., Mulder, A., **2021**. Plasticizers in the neonatal intensive care unit: A review on exposure sources and health hazards. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 22, 39473972. https://doi.org/10.1080/10643389.2021.1970455.

Perestrelo, R., Silva, C.L., Algarra, M., Câmara, J.S., **2021**. Evaluation of the occurrence of phthalates in plastic materials used in food packaging. *Appl. Sci.* 11, 2130. https://doi.org/10.3390/app11052130.

Pérez-Andrés, L., Díaz-Godínez, R., Luna-Suárez, S., Sánchez, C., **2017**. Characteristics and uses of phthalates. *Mex. J. Biotechnol.* 2, 145–154. https://doi.org/10.29267/mxjb.2017.2.1.145.

Pérez-Fernández, V., González, M.J., García, M.A., Marina, M.L., **2013**. Separation of phthalates by cyclodextrin modified micellar electrokinetic chromatography: Quantitation in perfumes. *Anal. Chim. Acta* 782, 67–74. https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.03.072.

Puri, M., Gandhi, K., Kumar, M.S., **2023**. The occurrence, fate, toxicity, and biodegradation of phthalate esters: An overview. *Water Environ. Res*. 95, e10832. https://doi.org/10.1002/wer.10832.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Qadeer, A., Kirsten, K.L, Ajmal, Z., Jiang, X., Zhao, X., **2022**. Alternative plasticizers as emerging global environmental and health threat: another regrettable substitution *Environ. Sci. Technol.* 56, 1482–1488. https://doi.org/10.1021/acs.est.1c08365.

Radke, E.G., Braun, J.M., Meeker, J.D., Cooper, G.S., **2018**. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ. Int.* 121, 764–793. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029.

Radke, E.G., Galizia, A., Thayer, K.A., Cooper, G.S., **2019**. Phthalate exposure and metabolic effects: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ. Int.* 132, 104768. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.040.

Rewe Group., **2018**. Phthalates. DETOX Program. *Hazardous Substances Fact Sheet.* https://www.rewe-group.com/content/uploads/2020/12/FS-Phthalates.pdf. (último acceso 4 de abril 2025).

Rong, Y., Ali, S., Ouyang, Q., Wang, L., Li, H., Chen, Q., **2021**. Development of a bimodal sensor based on upconversion nanoparticles and surface-enhanced Raman for the sensitive determination of dibutyl phthalate in food. *J. Food Compos. Anal.* 100, 103929. https://doi.org/10.1016/j.jfca.2021.103929.

Rovira, J., Domingo, J.L., **2019**. Human health risks due to exposure to inorganic and organic chemicals from textiles: A review. *Environ. Res.* 168, 6269. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.09.027.

Roy, R.N., **2020**. Bioactive natural derivatives of phthalate ester. *Crit. Rev. Biotechnol.* 40, 1–17. https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1789838.

Roy, R.N., Laskar, S., Sen, S.K., **2006**. Dibutyl phthalate, the bioactive compound produced by *Streptomyces albidoflavus* 321.2. *Microbiol. Res.* 161, 121–126. https://doi.org/10.1016/j.micres.2005.06.007.

Roy, R.N., Sen, S.K., **2013**. Fermentation studies for the production of dibutyl phthalate, an ester bioactive compound from *Streptomyces albidoflavus* MTCC 3662 using low-priced substrates. *Jordan J. Biol. Sci.* 6, 177–181. https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1789838.

Saab, Y., Oueis, E., Mehanna, S., Nakad, Z., Stephan, R., Khnayzer, R.S., **2022**. Risk assessment of phthalates and their metabolites in hospitalized patients: A focus on di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalates exposure from intravenous plastic bags. *Toxics* 10, 357. https://doi.org/10.3390/toxics10070357.

Saini, A., Thaysen, C., Jantunen, L., McQueen, R.H., Diamond M.L., **2016**. From clothing to laundry water: investigating the fate of phthalates, brominated flame retardants, and organophosphate esters. *Environ. Sci. Technol.* 50, 9289–9297. https://doi.org/10.1021/acs.est.6b02038.

Salazar Beltrán, D., **2019**. *Determinación de ftalatos en PET, su grado de migración al agua y su degradación mediante fotocatálisis heterogénea*. PhD Thesis. Universitat de les Illes Balears. pp. 11. http://eprints.uanl.mx/id/eprint/21359.

Salazar-Beltrán, D., Hinojosa-Reyes, L., Ruíz-Ruíz, E., Hernández-Ramírez, A. Guzmán-Mar, J.L., **2017**. Determination of phthalates in bottled water by automated on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography with UV detection. *Talanta* 168, 291–297. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.03.060.

Sánchez-Prado, L., Llompart, M., Lamas, J.P., García-Jares, C., Lores, M., **2011**. Multicomponent analytical methodology to control phthalates, synthetic musks, fragrance allergens and preservatives in perfumes. *Talanta 85*, 370–379. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.03.079.

Sastri, V.R., **2014**. Polymer additives used to enhance material properties for medical device applications. En *Plastics in Medical Devices*, Elsevier, Amsterdam, Holland. pp. 55–72. https://doi.org/10.1016/B978-0-8155-2027-6.10005-4.

SCCNFP, **2002**. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. Opinion on diethylphthalate in cosmetic products adopted during the 20th Plenary meeting of 4 June 2002, Brussels, SCCNFP/0411/01. Health and Consumer Protection Directorate General. European Commission. pp 36. https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_106.pdf. (último acceso 4 de mayo 2025).

SCIEX, **2021**. Serie de instrumentos 4500. Guía de usuario del sistema. AB Sciex Pte. Ltd., Woodlands, Singapore. https://sciex.com/content/dam/SCIEX/pdf/customer-docs/user-guide/4500-system-user-guide-es.pdf. (último acceso 4 de abril 2025).

SCIEX, **2022**. Fuente de iones Turbo V. Guía del operador. RUO-IDV-05-6147-ES-C. AB Sciex Pte. Ltd., Woodlands, Singapore. https://sciex.com/content/dam/SCIEX/pdf/customer-docs/operator-guide/turbo-v-operator-guide-es.pdf. (último acceso 4 de abril 2025).

Sedha, S., Lee, H., Singh, S., Kumar, S., Jain, S., Ahmad, A., Bin Jardan, Y.A., Sonwal, S., Shukla, S., Simal-Gándara, J., Xiao, J., Huh, Y.S., Han, Y.K., Bajpai, V.K., **2021**. Reproductive toxic potential of phthalate compounds-State of art review. *Pharmacol. Res.* 167, 105536. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105536.

Seyoum, A., Pradhan, A., **2019**. Effect of phthalates on development, reproduction, fat metabolism and lifespan in *Daphnia magna*. *Sci. Total Environ.* 654, 969–977. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.158.

Shen, H.Y., Jiang, H.L., Mao, H.L., Pan, G., Zhou, L., Cao, Y.F., **2007**. Simultaneous determination of seven phthalates and four parabens in cosmetic products using HPLC-DAD and GC-MS methods. *J. Sep. Sci*. 30, 48–54. https://doi.org/10.1002/jssc.200600215.

Si, Q., Li, F., Gao, C., Wang, C., Wang, Z., Zhao, J., **2016**. Detection of phthalate esters in seawater by stir bar sorptive extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Mar. Pollut. Bull.* 108, 163–170. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.04.034.

Sinha, P., Anshu, A.K., Tiwari, M., Ahmad, M.Y., **2019**. Determination of PAEs in soil of municipal wards of Patna, India by microwave assisted extraction and LC-MS/MS. *Soil Sediment Contamin.* 28, 162–170. https://doi.org/10.1080/15320383.2018.1553933.

Skoog, D.A., Holler, F.J., Crouch, S.R., **2017**. *Principles of Instrumental Analysis*, 7th ed., Cengage Learning, Boston, MA, USA.

Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J., Crouch, S.R., **2013**. *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 9th ed., Cengage learning, Belmont, CA, USA.

Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J., Crouch, S.R., **2015**. *Fundamentos de Química Analítica*, 9ª ed., Cengage Learning, México, D.F., México.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Snyder, L.R., Kirkland, J.J., Dolan, J.W., **2010**. *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 3rd ed., John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA.

Srivastava, A.K., Kumar, D., Singh, D., Rajesh Singh, R.K., **2022**. Environmental exposures as xenoestrogens (bisphenol A and phthalates) enhance risk for breast cancer. En *Xenobiotics in Chemical Carcinogenesis*, Academic Press, London, UK. pp. 197-215. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90560-2.00001-7.

Starink, R.J., **2022**. Results of proficiency test. Phthalates in textile April 2022. Institute for Interlaboratory Studies. Spijkenisse, The Netherlands. https://www.iisnl.com/pdf/iis22T03%20Report.pdf. (último acceso 9 de mayo 2024).

Szendi, K., Gyöngyi, Z., Kontár, Z Gerencsér, G., Berényi, K., Hanzel, A., Fekete, J., Kovács, A., Varga, C., **2018**. Mutagenicity and phthalate level of bottled water under different storage conditions. *Expos. Health* 10, 51–60. https://doi.org/10.1007/s12403-017-0246-x.

Tang, Z, Chai, M., Wang, Y., Cheng, J., **2020**. Phthalates in preschool children's clothing manufactured in seven Asian countries: Occurrence, profiles and potential health risks. *J. Hazard. Mater.* 387, 121681. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121681.

Tian, C.K, Ni, J.R., Chang, F., Liu, S., Xu, N., Sun, W., Xie, Y., Guo, Y., Ma, Y., Yang, Z., Dang, C., Huang, Y., Tian, Z., Wang, Y., **2016**. Bio-Source of di-n-butyl phthalate production by filamentous fungi. *Sci. Rep.* 6, 19791. https://doi.org/10.1038/srep19791.

Trasende, L., Liu, B., Bao, W., **2022**. Phthalates and attributable mortality: A population-based longitudinal cohort study and cost analysis. *Environ. Pollut.* 292, Part A, 118021. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118021.

UNE, **2014**. Norma EN 16521:2014; Cosmetics, Analytical Methods. GC/MS Method for the Identification and Assay of 12 Phthalates in Cosmetic Samples Ready for Analytical Injection. European Committee for Standardization: Plzen, Czech Republic. https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma?c=N0053647. (último acceso 29 de julio 2024).

US-CPSC, **2008**. United States Consumer Product Safety Commission. Public Law 110-314-Aug. 14, 2008. https://www.cpsc.gov/s3fs-public/pdfs/blk_media_cpsia.pdf. (último acceso 29 de agosto 2024).

US-CPSC, **2017**. United States Consumer Product Safety Commission. 6 CFR Part 1308, Docket Nº. CPSC–2016–0017. Prohibition of children's toys and child care articles containing specified phthalates: Determinations regarding certain plastics. *Federal Register* 82, 41163–41172. https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2017-08-30/pdf/2017-18387.pdf. (último acceso 29 de agosto 2024).

US-CPSC, **2018**. United States Consumer Product Safety Commission. Directorate for Laboratory Sciences. Division of Chemistry. Test Method: CPSC-CH-C1001-09.4 Standard operating procedure for determination of phthalates. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. https://www.cpsc.gov/s3fs-public/CPSC-CHC100109.4_Standard_Operating_Procedure_for_Determination_of_phthalates.pdf. (último acceso 29 de agosto 2024).

US-EPA, **2004**. Risk assessment guidance for superfund volume I: Human health evaluation manual (Part E, Supplemental guidance for dermal risk assessment) (Final). U.S.

Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part-e. (último acceso 29 de agosto 2024).

US-EPA, **2007**. Phthalates. TEACH chemical summary. Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. https://www.epa.gov/expobox/exposure-factors-handbook-chapter-7. (último acceso 29 de agosto 2024).

US-EPA, **2011a**. Exposure Factors Handbook: 2011 Edition. EPA/600/R-09/052F. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. https://cfpub.epa.gov/si/si_public_file_download.cfm?p_download_id=522996&Lab=NCEA. (último acceso 29 de agosto 2024).

US-EPA, **2011b**. Exposure Factors Handbook: 2011 Edition. Dermal exposure factors. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/efh-chapter07.pdf. (último acceso 29 de agosto 2024).

US-EPA, **2014**. Method 8270E (SW-846): Semivolatile organic compounds by gas chromatography/mass spectrometry (GC-MS). U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. https://www.epa.gov/esam/epa-method-8270e-sw-846-semivolatile-organic-compounds-gas-chromatographymass-spectrometry-gc. (último acceso 29 de agosto 2024).

US-EPA., **2018**. Regional Screening Level (RSL) Summary Table. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levelsrsls-generic-tables. (último acceso 29 de agosto 2024).

Virant-Klun, I., Imamovic-Kumalic, S., Pinter, B., **2022**. From oxidative stress to male infertility: Review of the associations of endocrine-disrupting chemicals (Bisphenols, Phthalates, and Parabens) with human semen quality. *Antioxidants* 11, 1617. https://doi.org/10.3390/antiox11081617.

Wang, L., Wu, Z., Gong, M., Xu, Y., Zhang, Y., **2020**. Non-dietary exposure to phthalates for pre-school children in kindergarten in Beijing, China. *Build. Environ.* 167, 106438. https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2019.106438.

Wang, W., Jiang, D., Jin, L., Wang, P., Xu, F., Li, H, Ding, C.F., **2022**. Quantitative analysis of Phthalate Esters by in-situ thermal desorption atmospheric pressure photoionization mass spectrometry using a dopant as the internal standard. *Int. J. Mass Spectrom.* 475, 116819. https://doi.org/10.1016/j.ijms.2022.116819.

Wang, W., Leung, A.O.W., Chu, L.H., Wong, M.H., **2018**. Phthalates contamination in China: Status, trends and human exposure-with an emphasis on oral intake. *Environ. Pollut.* 238, 771–782. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.088.

Wang, X., Tao, W., Xu, Y., Feng, J., Wang, F., **2014**. Indoor phthalate concentration and exposure in residential and office buildings in Xi'an, China. *Atmos. Environ.* 87, 146–152. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.01.018.

Wang, Y., Qian, H., **2021**. Phthalates and their impact on human health. *Healthcare* 9, 603. https://doi.org/10.3390/healthcare9050603.

Wang, Y., Zhu, H., Kannan, K., **2019**. A review of biomonitoring of phthalate exposures. *Toxics* 7, 21. https://doi.org/10.3390/toxics7020021.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Wenzl, T., **2009**. Methods for the determination of phthalates in food. EUR 23682 EN. European Commission. Joint Research Centre. Institute for Reference Materials and Measurements. Luxembourg. JRC49529. http://dx.doi.org/10.2787/1406.

Weschler, C.J., Nazaroff, W.W., **2012**. SVOC exposure indoors: Fresh look at dermal pathways. *Indoor Air* 22, 356–377. https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2012.00772.x.

Wise Guy Reports, **2024**. Informe de investigación de mercado global de ftalatos lineales. https://www.wiseguyreports.com/es/reports/linear-phthalates-market. (último acceso 7 de abril de 2025).

Wormuth, M., Scheringer, M., Vollenweider, M., Hungerbuhler, K., **2006**. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal.* 26, 803–824. https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x.

Wu, Q., Song, Y., Wang, Q., Liu, W., Hao, L., Wang, Z., Wang, C., **2021**. Combination of magnetic solid-phase extraction and HPLC-UV for simultaneous determination of four phthalate esters in plastic bottled juice. *Food Chem.* 339, 127855. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127855.

Xie, F., Chen, X., Weng, S., Xia, T., Sun, X., Luo, T., Li, P., **2019**. Effects of two environmental endocrine disruptors di-n-butyl phthalate (DBP) and mono-n-butyl phthalate (MBP) on human sperm functions *in vitro*. *Reprod. Toxicol.* 83, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.10.011.

Xie, H., Han, W., Xie, Q., Xu, T., Zhu, M., Chen, J., **2022**. Fase mask-A potential source of phthalate exposure for human. *J. Hazard. Mater.* 422, 126848. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126848.

Xie, M.: Wu, Y., Little, J.C., Marr, L.C., **2016**. Phthalates and alternative plasticizers and potential for contact exposure from children's backpacks and toys. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 26, 119–124. https://doi.org/10.1038/jes.2015.71.

Xue, L., Zhang, D., Wang, T., Wang, X.M., Du, X., **2014**. Dispersive liquid–liquid microextraction followed by high performance liquid chromatography for determination of phthalic esters in environmental water samples. *Anal. Methods* 6, 1121–1127. https://doi.org/10.1039/C3AY41996G.

Xue, P., Zhao, Y., Zhao, D., Chi, M., Yin, Y., Xuan, Y Wang, X., **2021**. Mutagenicity, health risk, and disease burden of exposure to organic micropollutants in water from a drinking water treatment plant in the Yangtze River Delta, China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 221, 112421. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112421.

Yang, J., Li, Y., Wang, Y., Ruan, J., Zhang, J., Sun, C., **2015**. Recent advances in analysis of phthalate esters in foods. *TRAC, Trends Anal. Chem.* 72, 10–26. https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.03.018.

Yaniv Shammai Net, S., Sempére, R., Delmont, A., Paluselli, A., Ouddané, B., **2015**. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *Environ. Sci. Technol.* 49, 4019–4035. https://doi.org/10.1021/es505233b.

Yao, J., Hu, M., Yuan, F., Ye, H., Xu, Z., Zhang, X., Qiu, G., Dong, C., Mmereki, D., Xu, Y., Zheng, Y., Bu, B., **2022**. Exposure to phthalates in the sleeping microenvironment of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

university dormitories: A preliminary estimate based on skin wipe and dust sampling. *Build. Environ.* 218, 109135. https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2022.109135.

Yin, P., Chen, H., Liu, X., Wang, Q., Jiang, Y., Pan, R., **2014**. Mass spectral fragmentation pathways of phthalate esters by gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Lett.* 47, 1579–1588. https://doi.org/10.1080/00032719.2013.879658.

Yinon, J., **1988**. Mass spectral fragmentation pathways in phthalate esters. A tandem mass spectrometric collision-induced dissociation study. *Org. Mass Spectrom*, 23, 755–759. https://doi.org/10.1002/oms.1210231104.

Yue, X., Wang Y., Zhou, Q., Lyu, Y., He, Y., Tang, Z., **2022**. Phthalates in soil and road dust from a large processing trade center of children's clothing: Occurrence, profiles and potential health risks. *Process Saf. Environ.* 162, 291–300. https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.04.031.

Zeng, D., Kang, Y., Chen, J., Li, A., Chen, W., Li, Z., He L., Zhang, Q., Luo, J., Zeng, L., **2019**. Dermal bioaccessibility of plasticizers in indoor dust and clothing. *Sci. Total Environ.* 672, 798–805. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.028.

Zhang, C, Zhou, Ji-, Ma, T.: Guo, W. Wei, D., Tan, Y., Deng, Y., **2023a**. Advances in application of sensors for determination of phthalate esters. *Chin. Chem. Lett.* 34, 107670. https://doi.org/10.1016/j.cclet.2022.07.013.

Zhang, W., Zheng, N., Wang, S., Sun, S., An, Q., Li, X., Li, Z., Ji, Y., Li, Y., Pan, J., **2023b**. Characteristics and health risks of population exposure to phthalates via the use of face towels. *J. Environ. Sci.* 130, 1–13. https://doi.org/10.1016/j.jes.2022.10.016.

Zhang, Y., Huang, B., Sabel, C.E., Thomsen, M., Gao, X., Zhong, M., Chen, Z., Feng, P., **2019**. Oral intake exposure to phthalates in vegetables produced in plastic greenhouses and its health burden in Shaanxi province, China. *Sci. Total Environ.* 696, 133921. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133921.

Zhang, Y., Lyu, L., Tao, Y., Ju, H., Chen, J., **2022**. Health risks of phthalates: A review of immunotoxicity. *Environ. Pollut*. 313, 120173. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120173.

Zhao, A., Wang, L., Pang, X., Liu F., **2022**. Phthalates in skin wipes: Distribution, sources, and exposure via dermal absorption. *Environ. Res.* 204, 112041. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112041.

Zuccarello, P., Oliveri Conti, G., Cavallaro, F., Copat, C., Cristaldi, A., Fiore, M., Ferrante, M., **2018**. Implication of dietary phthalates in breast cancer. A systematic review. *Food Chem. Toxicol*. 118, 667–674. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.011.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

9 ANEXO

9.1 LISTADO DE PUBLICACIONES, TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN COMPLEMENTARIOS, CONTRIBUCIÓN Y PERMISOS

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Publicación Nº:

I

Título publicación:

Phthalate esters in clothing: A review

Año publicación:

2024

Nombre y afiliación autoría:

Natalia Aldegunde-Louzao	Research Institute on Chemical and Biological Analysis, Analytical Chemistry Nutrition and Bromatology Department, Faculty of Sciences, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, Lugo 27002, Spain
Manuel Lolo-Aira	Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Avda. Benigno Rivera, 56, Lugo 27003, Spain
Carlos Herrero-Latorre	Research Institute on Chemical and Biological Analysis, Analytical Chemistry Nutrition and Bromatology Department, Faculty of Sciences, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, Lugo 27002, Spain

Nombre revista e indicadores de calidad:

Environmental Toxicology and Pharmacology

Factor de Impacto:	4,2 (2024 Journal Impact Factor)
Categoría:	PHARMACOLOGY & PHARMACY
Posición:	75/352
Cuartil:	Q1

DOI:

https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104457

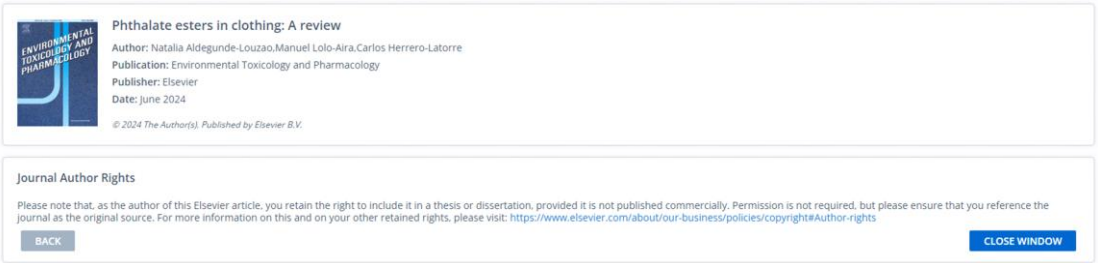
Cita completa:

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**.
Phthalate esters in clothing: A review.
Environ. Toxicol. Pharmacol. 108, 104457.
https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104457.

Contribución del doctorando:

El autor fue responsable de la conceptualización del estudio, así como del diseño de la metodología y la realización de la investigación. También llevó a cabo la redacción del borrador original y se encargó de la revisión y edición final del manuscrito.

Permiso de la editorial:



QR:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Publicación Nº:

II

Título publicación:

Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory

Año publicación:

2023

Nombre y afiliación autoría:

Natalia Aldegunde-Louzao	Instituto de Investigación en Análisis Químicas y Biológicas, Facultad de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, Lugo, Spain Chemical Analysis Division, Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Lugo, Spain
Pablo Pérez López	Chemical Analysis Division, Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Lugo, Spain
Manuel Lolo Aira	Chemical Analysis Division, Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Lugo, Spain
Carlos Herrero Latorre	Instituto de Investigación en Análisis Químicas y Biológicas, Facultad de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, Lugo, Spain

Nombre revista e indicadores de calidad:

Textile Research Journal

Factor de Impacto:	1,6 (2023 Journal Impact Factor)
Categoría:	MATERIALS SCIENCE, TEXTILES
Posición:	13/30
Cuartil:	Q2

DOI:

https://doi.org/10.1177/00405175221135619

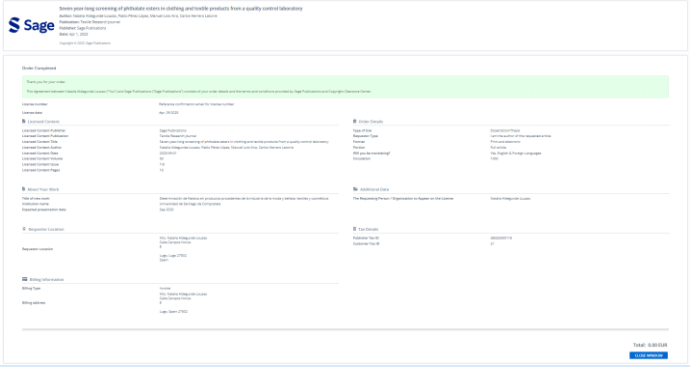
Cita completa:

Aldegunde-Louzao, N., Pérez López, P., Lolo Aira, M., Herrero Latorre, C., **2023**.
Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory.
Text. Res. J. 93, 1670–1685.
https://doi.org/10.1177/00405175221135619.

Contribución del doctorando:

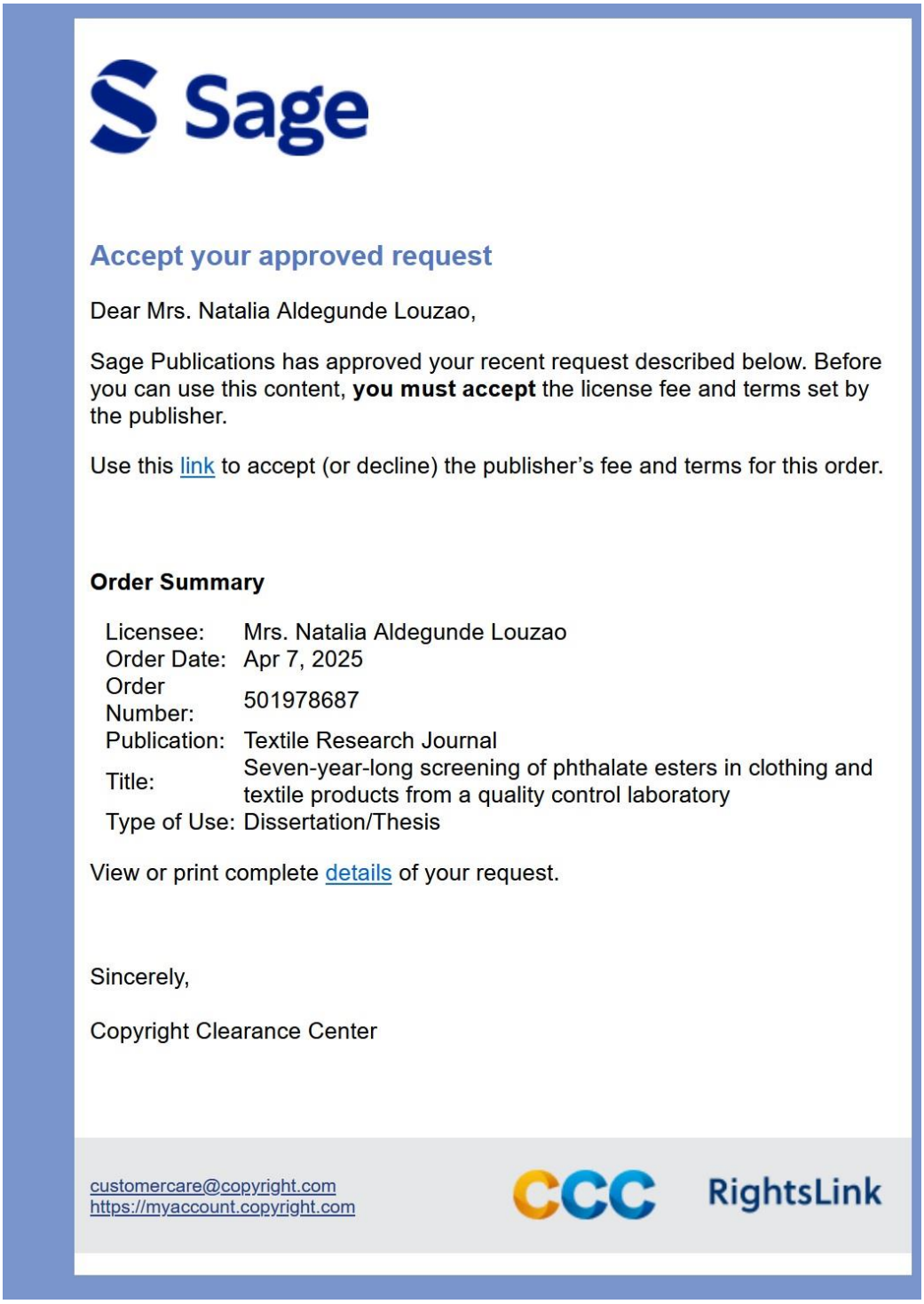
El autor fue responsable de la conceptualización del estudio, así como del diseño de la metodología y la realización de la investigación. También llevó a cabo la redacción del borrador original y se encargó de la revisión y edición final del manuscrito.

Permiso de la editorial (se adjunta permiso completo a continuación):



QR:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Sage

Accept your approved request

Dear Mrs. Natalia Aldegunde Louzao,

Sage Publications has approved your recent request described below. Before you can use this content, **you must accept** the license fee and terms set by the publisher.

Use this link to accept (or decline) the publisher's fee and terms for this order.

Order Summary

Licensee:	Mrs. Natalia Aldegunde Louzao
Order Date:	Apr 7, 2025
Order Number:	501978687
Publication:	Textile Research Journal
Title:	Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory
Type of Use:	Dissertation/Thesis

View or print complete details of your request.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

customercare@copyright.com
https://myaccount.copyright.com

CCC RightsLink

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

SAGE PUBLICATIONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Apr 22, 2025

This Agreement between Natalia Aldegunde Louzao ("You") and Sage Publications ("Sage Publications") consists of your license details and the terms and conditions provided by Sage Publications and Copyright Clearance Center.

The publisher has provided special terms related to this request that can be found at the end of the Publisher's Terms and Conditions.

License Number	6004751003843
License date	Apr 09, 2025
Licensed Content Publisher	Sage Publications
Licensed Content Publication	Textile Research Journal
Licensed Content Title	Seven-year-long screening of phthalate esters in clothing and textile products from a quality control laboratory
Licensed Content Author	Natalia Aldegunde-Louzao, Pablo Pérez López, Manuel Lolo Aira, Carlos Herrero Latorre
Licensed Content Date	Apr 1, 2023
Licensed Content Volume	93
Licensed Content Issue	7-8
Licensed Content Pages	16
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	I am the author of the requested article

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	Yes, English & Foreign Languages
Circulation	1000
Title of new work	Determinación de ftalatos en productos procedentes de la industria de la moda y belleza: textiles y cosméticos
Institution name	Universidad de Santiago de Compostela
Expected presentation date	Sep 2025
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Natalia Aldegunde Louzao
Requestor Location	Mrs. Natalia Aldegunde Louzao Lugo, Lugo 27002 Spain
Publisher Tax ID	GB232600116
Customer Tax ID	21
Billing Type	Invoice
Billing Address	Mrs. Natalia Aldegunde Louzao Lugo, Spain 27002
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sage Terms and Conditions for Permissions Administered Through RightsLink

You, the Requestor, are requesting to use the material specified in the permission request (the "Work"). Your agreement to the terms and conditions herein and completion of a permission request constitutes a Permission Request. You are in no way required to use the Work; however, should you decide not to use the Work after you complete this request, you agree to cancel your order through this website. Under the above conditions, and the following terms and conditions, permission to use Work ("Permission") is granted solely to you:

1. Sage reserves the right to revoke any Permission, at Sage's sole discretion, within two (2) business days of the request.
2. The number of copies ("Copies") for print use is defined as the total number of copies made for distribution or for repurposing, and the number of copies ("Copies") for electronic use is defined as the total number of viewers of the Work, recipients of copies of the Work, and individuals or entities who may have access to the Work. The Copies must not exceed the Copies as stated in the Permission Request.
3. Requests to post a full article on a website, internet, intranet, or any publicly accessible site must be submitted to the Publisher through the Sage Permissions Portal (https://sage-cloud.atlassian.net/servicedesk/customer/portal/10).
4. Permission is granted only for the type of use specified in the Permission Request. If any information pertaining to your Permission Request changes, you must cancel this request and resubmit a new request with the correct and current permission request information. Sage may exercise its right to revoke Permission, if Sage finds, in Sage's sole opinion, that the context in which you have used or repurposed the Work is considered libelous, in violation of any right of privacy, or otherwise unlawful; infringement or in violation of any copyright or other proprietary right of others; or can be construed to possibly cause harm or injury. You agree that use of Work will be professional, in the context of fact-based and generally acceptable professional practices.
5. Permission does not include the use within Custom Publishing Programs, and all use within such programs is explicitly prohibited.
6. Permission does not include use of the material within Massive Open Online Courses (MOOC's). For permission to include material in a MOOC, please contact Sage directly through the Sage Permissions Portal (https://sage-cloud.atlassian.net/servicedesk/customer/portal/10).
7. If your Permission Request includes the right to translate the Work, you agree that the translation of the material shall be made faithfully and accurately, and that abbreviations and/or alterations in the text and/or title of the Work shall be made only with Sage's prior the written consent. Requestor shall not own or acquire any copyright or other proprietary rights in the Work or any other material furnished by Sage, including without limitation translations or transcriptions thereof, all of which rights shall be owned by and/or are hereby assigned to Sage. Requestor shall indemnify Sage against any and all claims, including without limitation attorneys' fees and legal costs, that concern or relate to (a) inaccurate translation or transcription of the Work, (b) infringement claims arising out of the inclusion of material not furnished by Sage or (c) infringement or other claims asserted by anyone retained by Requestor to translate the Work. Requestor agrees that the name of the Author (s), Copyright Holder, and Publisher shall appear in due prominence on the title page of every copy of the translation and in all advertisements for the translation, and that the translation shall include: (1) the Work's original copyright notice and original American title, both in English, and (2) notice in granted translated language in identifying the Sage Publications as the original publisher and stating the translation is published by arrangement with Sage. The rights licensed to Requestor are not transferrable. The translated article reprint must

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

include the following disclaimer in English and in the language of the reprint: "While every effort has been made to ensure that the contents of this publication are factually correct, neither the authors nor the publisher accepts, and they hereby expressly exclude to the fullest extent permissible under applicable law, any and all liability arising from the contents published in this Article, including, without limitation, from any errors, omissions, inaccuracies in original or following translation, or for any consequences arising therefrom. Nothing in this notice shall exclude liability which may not be excluded by law. Approved product information should be reviewed before prescribing any subject medications."

8. Permission is granted for prospective use only, and does not apply to any use that has occurred prior to the date of the Permission Request.
9. Permission does not apply to any material (reprints, illustrations, figures, tables, etc.) not controlled by Sage. Requests for permission to re-use third-party material should be submitted to the original copyright holder, as indicated in the credit line for the materials.
10. Full acknowledgment of your source must appear in every copy of your work as follows:

    Author(s), Book/Journal Title (Journal Volume Number and Issue Number) pp. xx-xx. Copyright © YEAR by (Copyright Holder). Reprinted by Permission of Sage Publications

11. Unless specified in the request or by prior arrangement with Sage, payment is due from you within sixty (60) days after the completion of Permission.
12. It is assumed that the Requester is using the selection in question, and is subject to billing and collections procedures, unless otherwise noted.
13. Permission Requests for reuse of text excerpts shall not exceed 50% of a journal article's content.
14. No more than 20% of any one Sage book or journal issue may be reused at one time.

Other Terms and Conditions: This use is covered under SAGE's journal author reuse policy (https://us.sagepub.com/en-us/nam/journal-author-archiving-policies-and-re-use) which allows you to include the published version of your article (version 3) in your dissertation or thesis, which may be posted in an Institutional Repository or database. Please note that this permission does not cover any 3rd party material that may be found within the work. You must properly credit the original source, SAGE Publications, Inc., referencing the original publication and linking to the appropriate DOI where possible.

v4.06

Questions? customercare@copyright.com.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Publicación Nº:

III

Título publicación:

Phthalate Esters in Different Types of Cosmetic Products: A Five-Year Quality Control Survey

Año publicación:

2024

Nombre y afiliación autoría:

Natalia Aldegunde-Louzao	Aquatic One Health Research Center, Department of Analytical Chemistry, Nutrition and Bromatology, Faculty of Sciences, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela, 27001 Lugo, Spain
Manuel Lolo-Aira	Applied Mass-Spectrometry Laboratory (AmsLab.), Rúa do Vidro, 117D, 27003 Lugo, Spain
Carlos Herrero-Latorre	Aquatic One Health Research Center, Department of Analytical Chemistry, Nutrition and Bromatology, Faculty of Sciences, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela, 27001 Lugo, Spain

Nombre revista e indicadores de calidad:

Molecules

Factor de Impacto:	4,6 (2024 Journal Impact Factor)
Categoría:	CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY
Posición:	75/239
Cuartil:	Q2

DOI:

https://doi.org/10.3390/molecules29204823

Cita completa:

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**.
Phthalate Esters in Different Types of Cosmetic Products: A Five-Year Quality Control Survey.
Molecules , 29(20), 4823.
https://doi.org/10.3390/molecules29204823.

Contribución del doctorando:

El autor fue responsable de la conceptualización del estudio y del desarrollo de la metodología empleada. Además, llevó a cabo la validación del método, el análisis formal de los datos y la investigación experimental. También redactó el borrador original del manuscrito y realizó la revisión y edición final del mismo.

Permiso de la editorial:

MDPI Open Access Information and Policy

All articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license. This means:

- everyone has free and unlimited access to the full-text of *all* articles published in MDPI journals;
- everyone is free to re-use the published material if proper accreditation/citation of the original publication is given;
- open access publication is supported by the authors' institutes or research funding agencies by payment of a comparatively low Article Processing Charge (APC) for accepted articles.

Permissions

No special permission is required to reuse all or part of article published by MDPI, including figures and tables. For articles published under an open access Creative Common CC BY license, any part of the article may be reused without permission provided that the original article is clearly cited. Reuse of an article does not imply endorsement by the authors or MDPI. Furthermore, no special permission is required for authors to submit their work to external repositories. This policy extends to all versions of a paper: submitted, accepted, and published.

QR:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Trabajo de investigación complementario Nº:

I

Título trabajo:

Fast Phthalate Detection in Textile Samples: A LC-MS/MS Screening Method Using Precursor Ion Scans

Año publicación:

2024

Nombre y afiliación autoría:

Natalia Aldegunde-Louzao	Aquatic One Health Research Center, Department of Analytical Chemistry, Nutrition and Bromatology, Faculty of Sciences, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela, 27001 Lugo, Spain
Manuel Lolo-Aira	Applied Mass-Spectrometry Laboratory (AmsLab.), Rúa do Vidro, 117D, 27003 Lugo, Spain
Carlos Herrero-Latorre	Aquatic One Health Research Center, Department of Analytical Chemistry, Nutrition and Bromatology, Faculty of Sciences, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela, 27001 Lugo, Spain

Nombre revista:

Chemistry Proceedings

DOI:

https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20150

Cita completa:

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2024**.
Fast Phthalate Detection in Textile Samples: A LC-MS/MS Screening Method Using Precursor Ion Scans.
Chem. Proc. , 16(1), 1.
https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20150.

Contribución del doctorando:

El autor fue responsable de la conceptualización del estudio y del desarrollo de la metodología empleada. Además, llevó a cabo la validación del método, el análisis formal de los datos y la investigación experimental. También redactó el borrador original del manuscrito y realizó la revisión y edición final del mismo.

Permiso de la editorial:

MDPI Open Access Information and Policy

All articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license. This means:

- everyone has free and unlimited access to the full-text of *all* articles published in MDPI journals;
- everyone is free to re-use the published material if proper accreditation/citation of the original publication is given;
- open access publication is supported by the authors' institutes or research funding agencies by payment of a comparatively low Article Processing Charge (APC) for accepted articles.

Permissions

No special permission is required to reuse all or part of article published by MDPI, including figures and tables. For articles published under an open access Creative Common CC BY license, any part of the article may be reused without permission provided that the original article is clearly cited. Reuse of an article does not imply endorsement by the authors or MDPI. Furthermore, no special permission is required for authors to submit their work to external repositories. This policy extends to all versions of a paper: submitted, accepted, and published.

QR:

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Trabajo de investigación complementario Nº:

II

Título trabajo:

Quality Control in Cosmetics: A Five-Year Screening Survey on the Content of Phthalates in Colognes

Año publicación:

2023

Nombre y afiliación autoría:

Natalia Aldegunde-Louzao	Research Institute on Chemical and Biological Analysis, Analytical Chemistry Nutrition and Bromatology Department, Faculty of Sciences, University de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, Spain
Manuel Lolo-Aira	Applied Mass Spectrometry Laboratory (AMSlab), Avda. Benigno Rivera, 56, 27003 Lugo, Spain
Carlos Herrero-Latorre	Research Institute on Chemical and Biological Analysis, Analytical Chemistry Nutrition and Bromatology Department, Faculty of Sciences, University de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, Spain

Nombre revista:

Chemistry Proceedings

DOI:

https://doi.org/10.3390/ecsoc-27-16118

Cita completa:

Aldegunde-Louzao, N., Lolo-Aira, M., Herrero-Latorre, C., **2023**.
Quality Control in Cosmetics: A Five-Year Screening Survey on the Content of Phthalates in Colognes.
Chem. Proc. , 14(1), 12.
https://doi.org/10.3390/ecsoc-27-16118.

Contribución del doctorando:

El autor fue responsable de la conceptualización del estudio y del desarrollo de la metodología empleada. Además, llevó a cabo la validación del método, el análisis formal de los datos y la investigación experimental. También redactó el borrador original del manuscrito y realizó la revisión y edición final del mismo.

Permiso de la editorial:

MDPI Open Access Information and Policy

All articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license. This means:

- everyone has free and unlimited access to the full-text of *all* articles published in MDPI journals;
- everyone is free to re-use the published material if proper accreditation/citation of the original publication is given;
- open access publication is supported by the authors' institutes or research funding agencies by payment of a comparatively low Article Processing Charge (APC) for accepted articles.

Permissions

No special permission is required to reuse all or part of article published by MDPI, including figures and tables. For articles published under an open access Creative Common CC BY license, any part of the article may be reused without permission provided that the original article is clearly cited. Reuse of an article does not imply endorsement by the authors or MDPI. Furthermore, no special permission is required for authors to submit their work to external repositories. This policy extends to all versions of a paper: submitted, accepted, and published.

QR:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ATRIBUCIÓN DE FIGURAS

Todas las figuras y gráficos originales presentes en esta Tesis fueron elaborados por la doctoranda utilizando Chemdraw (versión 22.0), Microsoft® PowerPoint® (versión 2021) y Microsoft® Paint (versión 11.2504.451.0).

Los datos (figuras y tablas) procedentes de las publicaciones y trabajos de investigación incluidos en esta Tesis fueron mostrados o adaptados empleando el software mencionado anteriormente.

Los permisos de las revistas se incluyen en las tablas anteriores para cada una de las publicaciones y trabajos de investigación.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Los ftalatos representan un desafío significativo en las industrias de la moda y belleza, ya que son ampliamente utilizados en productos textiles y cosméticos para mejorar su flexibilidad, durabilidad y textura. Al no estar químicamente ligados a los materiales, se liberan fácilmente al ambiente, lo que aumenta la exposición humana por contacto, inhalación o ingestión. Aunque su uso es generalizado, preocupa su posible impacto en la salud, como la disrupción endocrina, toxicidad reproductiva y potencial carcinogénico. Esta tesis se centra en el estudio de estos compuestos y analiza más de 6900 muestras reales para entender la situación actual del sector, evaluar riesgos sanitarios y ambientales, y proponer métodos innovadores que fomenten prácticas más seguras y sostenibles.