

**DETERMINACIÓN DE BISFENOL A EN MAMILAS Y BIBERONES
COMERCIALIZADOS EN LA CIUDAD DE CARTAGENA DE INDIAS
UTILIZANDO CROMATOGRFÍA DE GASES ACOPLADO A
ESPECTROMETRÍA DE MASAS (GC/ MS)**

ENY JUDITH CERPA SAENZ



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
CARTAGENA DE INDIAS, D.T y C**

2019

**DETERMINACIÓN DE BISFENOL A EN MAMILAS Y BIBERONES
COMERCIALIZADOS EN LA CIUDAD DE CARTAGENA DE INDIAS
UTILIZANDO CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADO A
ESPECTROMETRÍA DE MASAS (GC/ MS)**

Autor:

ENY JUDITH CERPA SAENZ

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al

Título de:

Químico Farmacéutico

Director

WILSON MALDONADO ROJAS. Ph.D.

Línea de Investigación:

ECOTOXICOLOGIA

Grupo de Investigación:

**GRUPO DE QUÍMICA AMBIENTAL Y COMPUTACIONAL DE LA UNIVERSIDAD
DE CARTAGENA (GQAC)**



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
CARTAGENA DE INDIAS D.T. Y C.**

2019

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Director de trabajo de grado

CARTAGENA DE INDIAS, 2019

**La Universidad de Cartagena ni el jurado examinador, se hacen responsable
de los conceptos emitidos en este trabajo**

Agradecimientos

Primero quiero darle gracias a Dios por todo, porque definitivamente no existe un instante de mi vida en la que no lo haya sentido justamente a mi lado

A mis padres Enilda Sáenz y Dagoberto Cerpa por ser los mejores cómplices que como hija tuve para realizar este sueño

A mis hermanos Carlos, Denis, Cristián, Lina, Leonard y Pablo

A Yaleidys Blanco, mi cuñada, amiga, comadre y hermana

A mis firmes amigos (as), Wendy Zapata y María Camila Ortega, Danilo Pájaro, Keiner Arnedo

A mis evaluadoras porque definitivamente se convirtieron en un pilar muy importante con cada una de sus sugerencias y consejos

A mi tutor Dr. Wilson Maldonado por que definitivamente su carácter y paciencia me ayudaron a realizar este trabajo, pero también hicieron de mí una mejor persona

Al grupo de Química Ambiental y Computacional por brindarme la oportunidad de trabajar en un equipo de trabajo tan original como este, porque ahí conocí a grandes personas de una u otra manera me ayudaron en el desarrollo de mi trabajo, y en especial a su director Dr. Jesús Olivero

A todos mis docentes, porque ustedes son otro de esos importantes pilares que ayudaron a llegar hasta donde estoy

A la universidad de Cartagena, nuestra herencia.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	1
LISTA DE FIGURAS	2
ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2. MARCO TEORICO	9
2.1 Bisfenol A	9
2.2 Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS)	10
2.3 Mamila	11
2.4. Biberones	12
3. METODOLOGÍA	14
3.1.1 Preparación de las muestras y extracción por soxhlet.	15
3.1.2 Determinación de BPA en mamilas y biberones	16
3.2 Análisis de las muestras por Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC/MS)	17
3.2.1 Evaluación de los parámetros analíticos del método GC/MS.	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
4.1 Análisis de las muestras por Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC/MS) para la determinación de BPA.	19
4.2 Resultados de la fase posterior a los datos obtenidos en el tamizaje preliminar	26
5. CONCLUSIONES	32
6. RECOMENDACIONES	33
7. BIBLIOGRAFÍA	33

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valores de concentraciones y áreas bajo la curva, para la construcción de la curva de calibración	19
Tabla 2. Valores de áreas bajo la curva y concentraciones para el cálculo del porcentaje de recuperación.....	20
Tabla 3. Pesos moleculares (m/z) con sus respectivas estructuras del patrón de fragmentación del BAN utilizando GC/MS.....	22
Tabla 4. Determinación de la concentración de BPA en muestras de mamilas.	22
Tabla 5. Determinación de la concentración de BPA en muestras de biberones.	24
Tabla 6. Determinación de la concentración de BPA en las réplicas de la mamila F.	26
Tabla 7. Determinación de la concentración de BPA en las réplicas del biberón E.	27
Tabla 8. Valores de Áreas Bajo la Curva y concentraciones de BAN en las réplicas del biberón F.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mamila. Recuperado de https://chupetespersonalizados.com	12
Figura 2. Biberón. Recuperado de https:// www.sears.com	13
Figura 3. Mamilas comercializadas en almacenes locales, A), B), C), D) Y E), F), G), H), I), J), K), L), M), N). Elaborada por el autor.....	14
Figura 4. Biberones comercializados en almacenes locales, A), B), C), D), E), F), G), H), I). Elaborada por el autor.....	15
Figura 5. Esquema de preparación y extracción de BPA en los dos grupos de muestras. Elaborada por el autor	15
Figura 6. Esquema del proceso de derivatización de BPA. Elaborada por el autor	17
Figura 7. Curva de calibración para las soluciones estándares de BPA derivatizados.	19
Figura 8. Modo TIC de patrón de BPA derivatizados (A) y Full-scan del espectro de masa del BAN (B).....	21
Figura 9. Modo TIC (A) y Full-scan del espectro de masa del BAN en la mamila D (B)....	23
Figura 10. Modo TIC del BAN en la mamila F.....	24
Figura 11. Modo TIC (A) y Full-scan del espectro de masa de BAN en el biberón C (B). 25	
Figura 12. Modo TIC BAN en el biberón E.....	25
Figura 13. Modo TIC del BAN en el biberón F.....	26
Figura 14. Modelo de dos presentaciones comerciales de la marca E, y principales diferencias de estas. Elaborada por el autor.....	28
Figura 15. Presentaciones comerciales de la marca F, en las dos fases del estudio. Elaborada por el autor	29

ABREVIATURAS

BPA: Bisfenol A

EDC: Disruptores Endocrinos

PC: Policarbonato

BAN: Cianometil éter de Bisfenol A

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

GC/MS: Cromatografía de Gases Acoplado a Espectrometría de Masa

LDC: Limite de Cuantificación

LDD: límite de detección

SIM: Monitoreo de Ion Selectivo

TIC: Cromatograma de Ion Selectivo

RESUMEN

El Bisfenol A (BPA), es utilizado como aditivo en la producción de policarbonato (PC) para mejorar la elasticidad, flexibilidad, color, resistencia y durabilidad. El PC es utilizado para el diseño de diversos productos tales como, los biberones, y contenedores de alimentos. La presencia de BPA en este tipo de productos de uso común genera preocupación debido a sus efectos como disruptor endocrino, aun en bajas concentraciones, siendo los niños los más vulnerables a los efectos nocivos de este xenobiótico debido a factores como el alto consumo de alimentos por unidad de peso corporal, y al hecho de tener un sistema de desintoxicación inmaduro. En Colombia la Legislación Sanitaria Vigente (2012) lo consideró sustancia prohibida, en toda matriz plástica destinadas a estar en contacto con alimentos, debido a esto el objetivo del presente estudio fue la determinación de BPA en mamilas y biberones comercializados en Cartagena de Indias utilizando el método de derivatización con bromoacetonitrilo (BAN) y análisis por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS), para esto se utilizaron 14 marcas (mamilas y biberones), obteniendo como resultado que 2 marcas de mamilas y 3 de biberones tenían BPA, por encima de los límites establecidos por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Los resultados obtenidos en este trabajo permiten evidenciar la presencia de BPA en marcas evaluadas que son comercializadas en la ciudad de Cartagena de Indias, esta información puede servir como punto de partida para el desarrollo de propuestas encaminadas al monitoreo de BPA en productos plásticos comercializados en Colombia.

Palabras clave: Bisfenol A, disruptor endocrino, derivatización, CG/MS, mamilas, biberones.

1. INTRODUCCIÓN

Con el pasar del tiempo la preocupación por el uso de disruptores endocrinos (EDC) en matrices plásticas destinadas al contacto directo con los alimentos ha hecho necesario la realización de estudios que evalúen sus diversos mecanismos de disrupción y que conlleven a la prohibición de EDC como el Bisfenol A (BPA) (Tanaka et al., 2019).

El BPA, es utilizado como aditivo en la producción de policarbonato (Joiakim et al., 2019; Minatoya et al., 2017; Molina-Molina, Jiménez-díaz, Fernández, & Rodríguez-carrillo, 2019; Zimmers et al., 2014), para mejorar la elasticidad, flexibilidad, color, resistencia y durabilidad (Fasano, Bono-blay, Cirillo, Montuori, & Lacorte, 2012). Con estos plásticos se diseñan diversos utensilios, como por ejemplo, los biberones y mamilas (Malits et al., 2018)(Nam, Seo, & Kim, 2010) (García-Córcoles, Cipa, Rivas, & Vílchez, 2018) (Molina-Molina et al., 2019), los cuáles son utilizados para suministrar los alimentos a los niños (Celeiro, Lamas, Garcia-jares, & Llompart, 2015; Malits et al., 2018; Nam et al., 2010; Zhang et al., 2019). Su utilización genera preocupación debido a que dicho disruptor (Malits et al., 2018), tiene la capacidad de migrar bajo las condiciones adecuada desde los envases hacia los alimentos (Fasano et al., 2012). El BPA puede llegar al organismo utilizando diferentes vías de exposición: oral, inhalatoria y cutánea, pero sus niveles más altos se generan a través de la dieta (W. Chang, Liu, Chen, & Lee, 2019) (W. Chang et al., 2019; García-Córcoles et al., 2018; Malits et al., 2018;

Molina-Molina et al., 2019; Santonicola, 2018; Sebastián Mas*, 2017). La exposición a BPA en la población infantil, puede incrementarse por la liberación procedente de los procesos de limpieza a los que son sometidos los biberones y mamilas (Geens et al., 2012), debido a que las frecuentes y altas temperaturas de calentamiento conllevan a la hidrólisis del enlace éster que une las moléculas de BPA con el policarbonato, permitiendo la llegada de este a los alimentos (Arar & Alawi, 2019; Fasano et al., 2012; García-Córcoles et al., 2018; Joiakim et al., 2019; Nam et al., 2010) . Otros factores que puede favorecer la exposición de este xenobiótico es el alto consumo de alimentos por unidad de peso corporal, ya que existen estudios que han permitido evidenciar que las concentraciones urinarias de BPA en niños y adolescentes son más altas que en adultos (Malits et al., 2018)(Nan et al., 2019), sumado al hecho de tener un sistema de desintoxicación inmaduro (Abdi et al., 2015).

Adicionalmente, muchos estudios afirman que la exposición prenatal o infantil a BPA puede estar asociada a la hiperactividad, el autismo obesidad, y aumento de la presión arterial (Abdi et al., 2015; García-Córcoles et al., 2018; Nan et al., 2019; Zhang et al., 2019; Malits et al., 2018; Ali, Jaghbir, Salam, Al-kadamany, & Damsees, 2019; W. Chang et al., 2019; George, Sichilongo, Ramabulana, Madala, & Dubery, 2019; Montes-Grajales & Olivero-Verbel, 2013).

Las evidencias científicas sobre los diversos trastornos derivados por la exposición a este xenobiótico han permitido que países como Estados Unidos y Europa

prohíban del uso de BPA en vasos, biberones, mamilas y accesorios para bebés (Minatoya et al., 2017), aun cuando la FDA ha sostenido que los niveles $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal / día son seguros (FDA, 2014; Malits et al., 2018), mientras que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) estableció el valor de $4 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$, por todos la incertidumbres expuestas sobre el mecanismo de disrupción del BPA (Abdi et al., 2015; EFSA, 2017; Skledar & Mač, 2016). En Colombia, luego de las publicaciones realizadas por la EFSA, la Legislación Sanitaria Vigente lo considero sustancia prohibida, según numeral 5 del artículo 12 de la Resolución 4143 del 7 de diciembre de 2012, expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social (INVIMA, 2015), sin embargo se hace necesario realizar estudios que le permitan a la población Colombiana asegurarse de que los fabricantes de productos como los mamilas y biberones, están cumpliendo o no con la mencionada resolución, ya que en diferentes países a pesar de las prohibiciones, se han seguido realizando estudios que les han permitido identificar concentraciones tanto por debajo de los niveles normales como por encima de estos, lo cual también ha conllevado a relacionar la presencia de este xenobiótico con las incidencia de todas las patologías generadas a partir de sus mecanismos de disrupción (Ali et al., 2019; Liu et al., 2019; Nan et al., 2019), por lo anterior el presente trabajo se presenta con el objetivo de determinar Bisfenol A en mamilas y biberones comercializados en la ciudad de Cartagena de indias utilizando cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC/MS).

2. MARCO TEORICO

2.1 Bisfenol A

El bisfenol A (BPA) [4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano], es un compuesto de tipo fenólico, con un peso molecular de 228.291g/mol, de color blanco y de olor fenólico suave con resistencia al calor y a la electricidad. La primera síntesis del BPA fue realizada en 1981 por el químico ruso Aleksandr Dianin (Mas, Egido, & González, 2017), pero tanto sus propiedades y actividades estrogénicas fueron conocidas en 1930 lo cual lo clasifico como un disruptor endocrino (García, Gallego, & Font, 2015), el BPA tiene la capacidad de interactuar con una baja afinidad con los receptores α y β del estrógeno nuclear, con alta afinidad con los receptores de estrógeno de membrana y receptores gamma nuclear relacionado con el estrógeno (ERR- γ) (Landol et al., 2017; Liu et al., 2019). En principio se pensó que el BPA era un estrógeno relativamente débil, pero con las posteriores investigaciones se logró demostrar que podía alterar el sistema endocrino, incluso en concentraciones muy bajas (Molina-molina et al., 2019), esta capacidad de disrupción se da principalmente debido al parecido estructural del BPA, con las hormonas esteroideas (Aj et al., 2013). Dentro del grupo de Bisfenoles, el BPA es el ejemplar más representativo (Cipa et al., 2018), este compuesto se utiliza en la industria de los plásticos de policarbonato, el cual a su vez es utilizado para la fabricación de botellas de agua, envases de alimentos (latas y biberones), entre otros productos de consumo (Adoamnei et al., 2018; Ullah et al., 2018). El BPA como un compuesto con un alto nivel de producción anual superior a 2 millones de toneladas a nivel global (Aj et al., 2013). Por otro lado la producción anual de

plásticos en todo el mundo ha llegado a los 8300 millones de toneladas métricas con una acumulación ambiental del 80% (Gingrich et al., 2019; Ullah et al., 2018). La contaminación por este xenobiótico se hace persistente, a pesar de su rápida eliminación urinaria, la cual sucede gracias a que en el hígado, el BPA se conjuga con ácido glucurónico y en menor medida, con sulfato, generando BPA glucuronido y BPA-sulfato (Sivashanmugam, Mullainadhan, & Karundevi, 2017), ambos conjugados carecen de actividad biológica y se eliminan, sin embargo existen estudios que han permitido medir concentraciones de BPA en el suero, la orina, el líquido amniótico, el líquido folicular, la placenta y la leche materna de mujeres embarazadas, así como en el suero del cordón fetal (Isabel & Barraza-villarreal, 2018; Lee et al., 2018; Sarigiannis et al., 2019). Debido a las propiedades fisicoquímicas y la persistencia del BPA, algunos de sus estudios se han realizado haciendo uso de técnicas analíticas como la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC/MS) y la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS), las cuales han resultado idóneas para la evaluación de este xenobiótico en diferentes matrices (Correia-sá, Norberto, Delerue-matos, Calhau, & Domingues, 2018; Deviot et al., 2017; García-Córcoles et al., 2018; Huang et al., 2018; Marrugo, Pinedo, & Díez, 2015).

2.2 Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS)

La Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS), es una técnica utilizada para la separación de componentes volátiles, semivolátiles y que

presentan estabilidad a temperaturas de hasta 350-400°C. Su capacidad en cuanto a resoluciones, sensibilidad y tiempos de análisis cortos la han permitido posesionarse como una técnica de rutina usada en la mayoría de los laboratorios químicos, (García-Córcoles et al., 2018; Venisse et al., 2019). Mediante la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa permite lograr un aumento adicional en la sensibilidad y selectividad con el uso de la detección espectrométrica ya también se puede establecer la cantidad de componentes individuales presentes en una muestra, esto con el empleo de curvas de calibración de los correspondientes patrones. Para lograr este objetivo, se pueden utilizar diferentes detectores basados generalmente en la medida de una determinada propiedad física de los componentes a analizar (Leinen et al., 2019). Algunos de ellos son universales, mientras que otros resultan más selectivos y responden únicamente a algunos o solo uno de los componentes de una mezcla. Por lo que la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas puede resultar una herramienta analítica universal para la cuantificación de sustancias orgánicas si se registran el total de los iones generados (modo TIC) o bien un detector más específico cuando se seleccionan unos o solo un ion de masa determinada (modo SIM)(Arar & Alawi, 2019; C. Chang, Chou, & Lee, 2005).

2.3 Mamila

Las mamilas son accesorios fabricados con el objetivo de imitar el pecho de una madre, estas entra en contacto directo con la boca del bebe o del niño al momento de alimentarlos(US 2019 / 0099330 A1, 2019), **(Figura 1)**. Características como color, tamaño, grosor y flexibilidad pueden variar entre fabricantes, aunque las dos

última van direccionada a satisfacer necesidades como el tamaño de la boca y brindar resistencia estructural conforme a la edad, engrosamiento de las encías y al crecimiento de los dientes. Las mamilas se fabrican principalmente de silicona la cual se compone de polisiloxanos (US 9, 987, 197B2, 2018), al que se le añaden otro tipo de producto para mejorar las características anteriormente mencionadas, lo cual ya conllevado a realizar estudios con el fin de evaluar la presencia de xenobiótico con la capacidad de producir daños en la salud infantil, (Nepalia, Singh, Mathur, Kamath, & Pareek, 2018).



Figura 1. Mamila. Recuperado de <https://chupetespersonalizados.com>

2.4. Biberones

Los biberones son recipientes utilizados para el almacenamiento de las fórmulas infantiles, (US 2011/0006028A1, 2011) (**Figura 2**). Estos pueden clasificarse por sus diferentes tamaños presentes en el mercado, los cuales responden a la necesidad derivada de las edades de los niños y de su capacidad de alimentación,

ya que dicha característica responde al volumen que se pueda almacenar en estos, y la mayoría de veces se expresa en onzas (US 2011/0006028A1, 2011). Cuando un bebe o niño consume el contenido de su biberón este necesita ser lavado y esterilizado, por lo que es sometido a largos procesos de lavado, el cual consiste en ser sumergido en agua hirviendo durante varias horas o minutos, lo cual lo condiciona como un producto resiste al calor, por lo tanto estos son fabricado de policarbonato, el cual es un material plástico transparente y casi a prueba de roturas, pero al que se le fortalecen sus propiedades con la adición de sustancias químicas como el Bisfenol A para lograr la duración y flexibilidad del biberón (US 2018/0312427 A1, 2018). Aunque los biberones no están directamente en contacto con la boca, estos pueden representar una amenaza para la salud de los niños debido a las propiedades de sus materiales de fabricación (Ali et al., 2019; Covaci et al., 2015; Rodrigues et al., 2018).



Figura 2. Biberón. Recuperado de [https:// www.sears.com](https://www.sears.com).

3. METODOLOGÍA

3.1 Obtención de las muestras para el estudio de tamizaje

La primera fase del estudio se basó en la selección de 14 marcas (14 mamilas (Figura 3) y 9 biberones (Figura 4), las cuales fueron seleccionadas por muestreo aleatorio en almacenes de distribución local de la ciudad de Cartagena de Indias, el estudio preliminar (tamizaje) fue realizado con el objetivo de seleccionar las marcas que presentaran concentraciones de BPA que permitieran ser cuantificadas, y realizar un muestreo dirigido con un mayor número de muestras de las mismas.

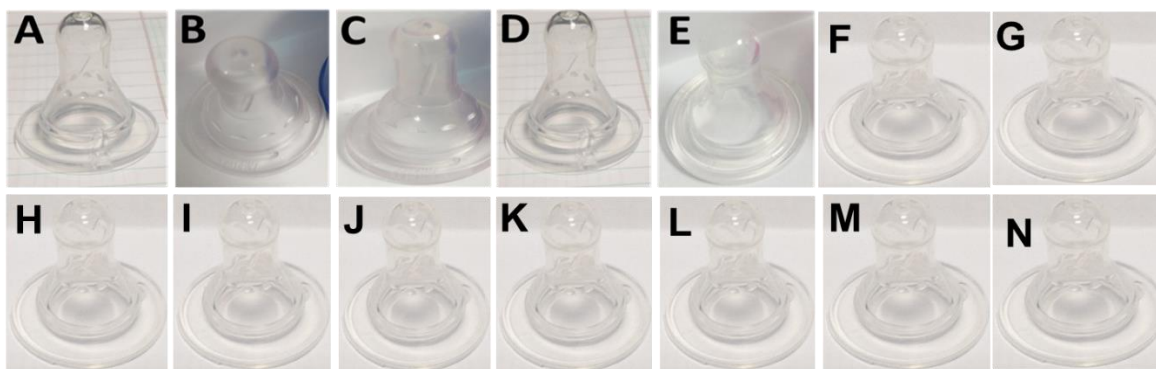


Figura 3. Mamilas comercializadas en almacenes locales, A), B), C), D) Y E), F), G), H), I), J), K), L), M), N). Elaborada por el autor





Figura 4. Biberones comercializados en almacenes locales, A), B), C), D), E), F), G), H), I). Elaborada por el autor

3.1.1 Preparación de las muestras y extracción por soxhlet.

Cada una de las muestras seleccionadas fueron cortadas completamente posteriormente se ubicaron en cartuchos de papel filtros, para la extracción por soxhlet (**Figura 5**), utilizando metanol como solvente de extracción.

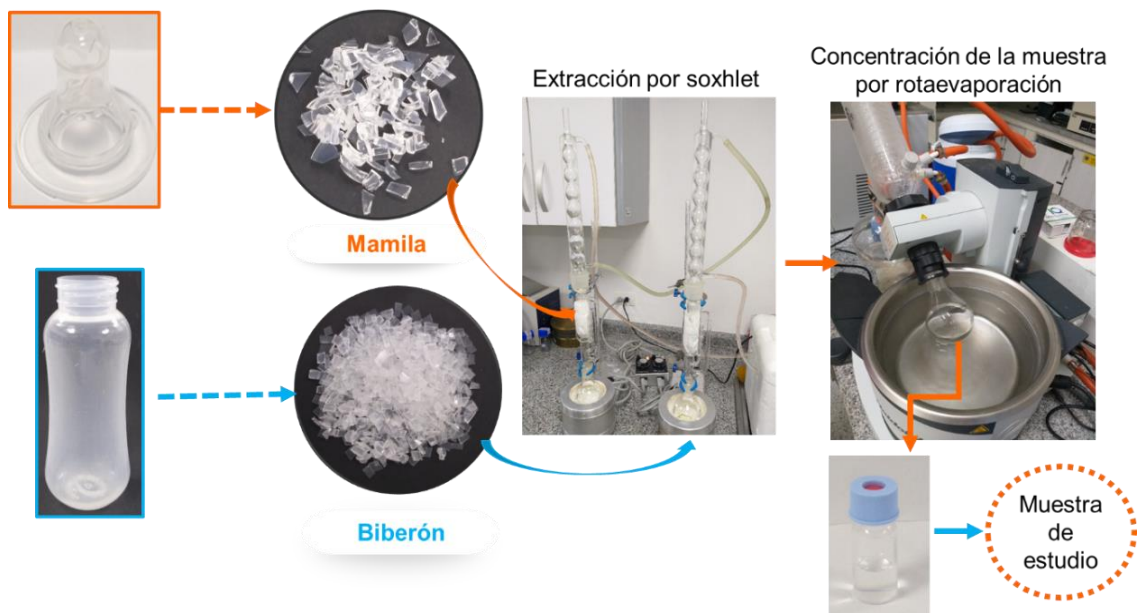


Figura 5. Esquema de preparación y extracción de BPA en los dos grupos de muestras. Elaborada por el autor

3.1.2 Determinación de BPA en mamilas y biberones

Para la cuantificación de BPA inicialmente se realizó la una derivatización de los patrones utilizados para la construcción de la curva de calibración por triplicado y este mismo procedimiento se aplicó a las muestras como se describe a continuación:

Se tomaron 500 μL de la solución estándar o de las muestras, dependiendo del caso, se adicionaron en un vial (1 mL) y se evaporó hasta sequedad total a temperatura de 65°C. El residuo se disolvió en 200 μl de acetona y se añadieron 20 μl de bromoacetonitrilo y 100 mg de K_2CO_3 , luego la solución se calentó a 60 ° C durante 60 minutos en un bloque calefactor (**Figura 6**). Después de enfriar a temperatura ambiente, se analizó 1 μL por GC-MS, haciendo uso del modo SIM (Monitoreo de Ion Selectivo) y TIC (Cromatograma de Iones Totales) (Szyrwi, Ko, Rykowska, Wasiak, & Lulek, 2007).

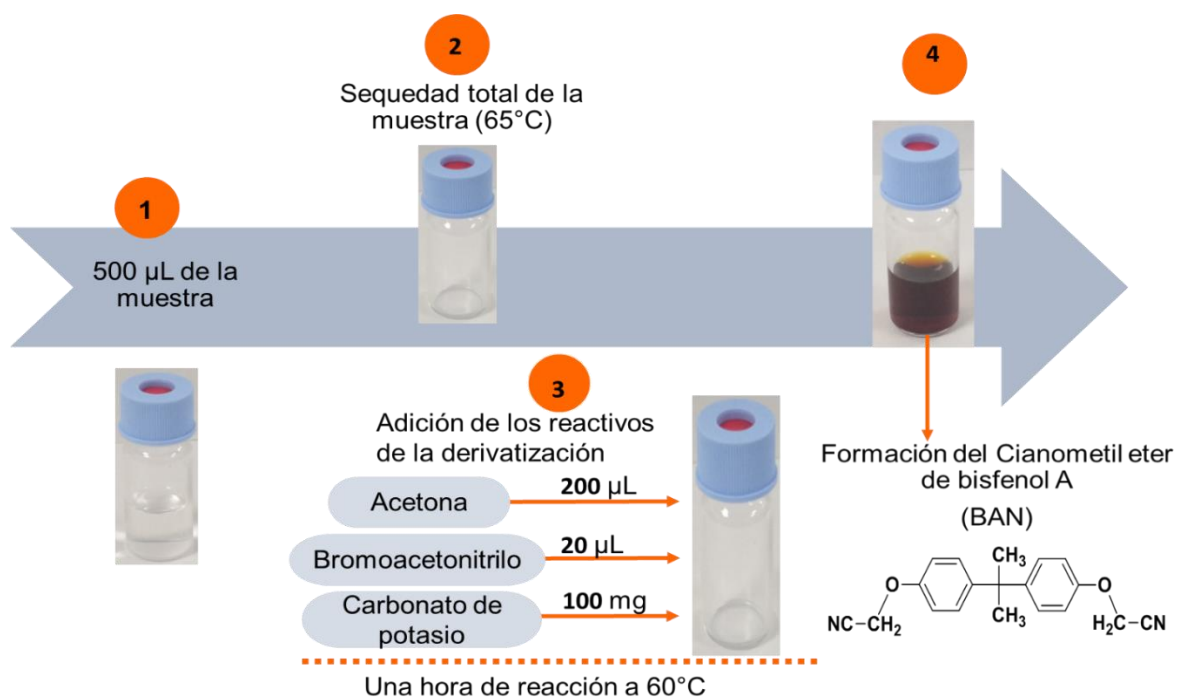


Figura 6. Esquema del proceso de derivatización de BPA. Elaborada por el autor

3.2 Análisis de las muestras por Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC/MS).

Para la cuantificación de la posible presencia BPA, los procedimientos se realizaron en el Laboratorio de Toxicología Ambiental de la Universidad de Cartagena. Para esto se utilizó un Cromatógrafo de Gases 7890A Agilent, acoplado a Espectrometría de Masas Agilent 5975C. Una columna capilar con fase estacionaria HP5 (5% fenil)-metilpolisiloxano) de 30 m X 0.25 mm i.d. de sílice fundida recubierta con 0.25 µm película, utilizada para la separación de los compuestos. El Helio se utilizó como gas portador a un caudal de 1 ml min⁻¹. El inyector fue operado en el modo splitless a 250 °C. La temperatura del horno se mantuvo a 150 °C durante 2 minutos y luego

se programó a 30° min⁻¹ hasta 270 °C, y se mantuvo durante 5 min. (Szyrwi et al., 2007).

3.2.1 Evaluación de los parámetros analíticos del método GC/MS.

El método analítico utilizado para la detección de BPA, se corroboró mediante parámetros de validación como linealidad (R^2), Límite de detección (LDD), Límite de cuantificación (LDC) y porcentaje de recuperación. Para esto se realizó una curva de calibración utilizando las siguientes cinco concentraciones de BPA en 0.0, 1.0, 2.0, 4.0 y 6.0 mg/L (preparación por triplicado) (**Tabla 1**). Para determinar la exactitud del método, fue realizado un ensayo para el cálculo del porcentaje de recuperación (Ecuación 1). Este análisis se realizó tomando 10 g de una muestra de las mamilas en estudio la cual fue sometida a extracción reportando un valor de área bajo la curva igual a cero, a esta muestra se le adicionaron 5 µL, de una solución de estándar de BPA de 2000 ppm, con el objetivo de obtener una concentración en los gramos de mamila de 1ppm. Este proceso fue realizado por triplicado (**Tabla 2**).

Ecuación 1. Cálculo del porcentaje de recuperación

$$\% \text{ de recuperacion} = \frac{\text{Valor Obtenido}}{\text{Valor esperado}} \times 100$$

El Límite de cuantificación (LDC), fue calculado midiendo cinco veces la concentración mínima que podía ser integrada de una manera reproducible (RSD < 10 %), y el Límite de detección (LDD) se fue obtenido mediante la medición de diez soluciones blancas (todos sin BPA), las cuales fueron sometidas al proceso de

derivatización descrito para muestras y estándares, de acuerdo a lo realizado en estudios por (Overmeire et al., 2019)

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Análisis de las muestras por Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC/MS) para la determinación de BPA.

La curva de calibración fue realizada graficando por regresión lineal el área bajo la curva del pico de analito con respecto a la concentración de los estándares de BPA preparadas. Obteniendo linealidad para todas las sustancias con un coeficientes de correlación ($R^2 > 0.99$) (Figura 7).

Tabla 1. Valores de concentraciones y áreas bajo la curva, para la construcción de la curva de calibración

Concentración de BPA (ppm)	ABC*
0.0	0
1.0	10457944
2.0	29500550
4.0	47623763
6.0	82687744

ABC*: área bajo la curva de mediciones por triplicado

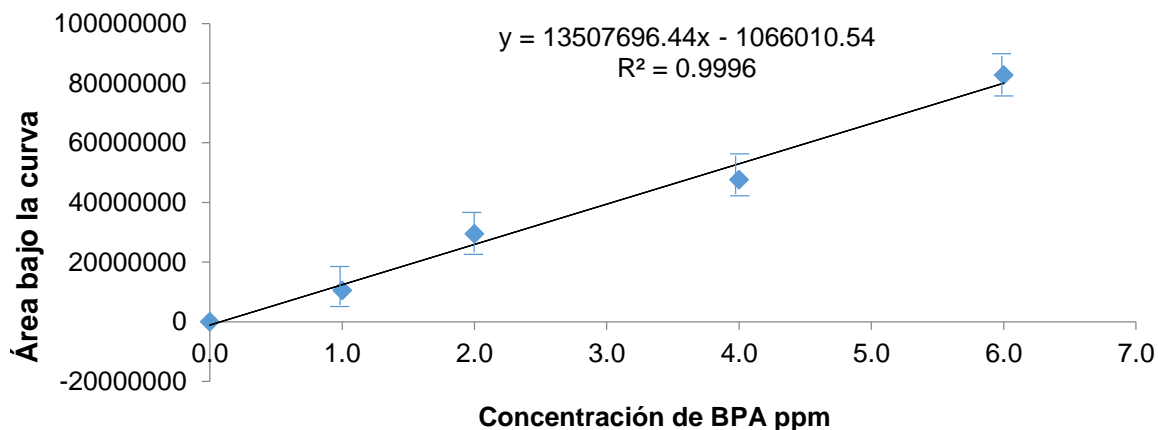


Figura 7. Curva de calibración para las soluciones estándares de BPA derivatizados.

En cuanto a los parámetros analíticos según lo reportado por Kawaguchi et al., (2004) y Park et al., (2018), el coeficiente de correlación igual a 0.9996, permite evidenciar la linealidad del método. En el caso del porcentaje de recuperación obtenido (**Tabla 2**) de 91.6 % (Coeficiente de variación CV de 2.5 %), este resultado es adecuado debido a que representa una buena aplicabilidad y exactitud del método analítico utilizado para la determinación de concentraciones a partir de un proceso de extracción del analito de interés, (Kawaguchi, Inoue, Yoshimura, Ito, & Sakui, 2004; Park, Park, Jeong, Choi, & Kim, 2018).

Adicionalmente los resultados de LDD, fue cero (0), y el LDC fue 0.01ppm.

Tabla 2. Valores de áreas bajo la curva y concentraciones para el cálculo del porcentaje de recuperación.

Replicas	Área bajo la curva	Concentración en la curva de calibración (ppm)	Peso (kg)	Volumen de Extracto (L)	Concentración BPA muestra (ppm)
1	59718623.40	4.52	0.01	0.002	0.904
2	62420162.73	4.71	0.01	0.002	0.942
3	59817084.15	4.51	0.01	0.002	0.901
Promedio de la concentración obtenida					0.916
Desviación estándar					0.022
% de recuperación:					91.6%
CV					2.5 %

Bajo las condiciones del método analítico GC-MS descrito anteriormente, se obtuvo como resultado un tiempo de retención de 9.381 min (**Figura 8**), para una solución estándar de BPA, lo cual permite evidenciar que el proceso de derivatización se llevó a cabo ya que este tiempo coincide con el tiempo reportado por Szyrwi et al., (2007), en el cual el BAN estuvo un tiempo de retención de 9.527 minutos.

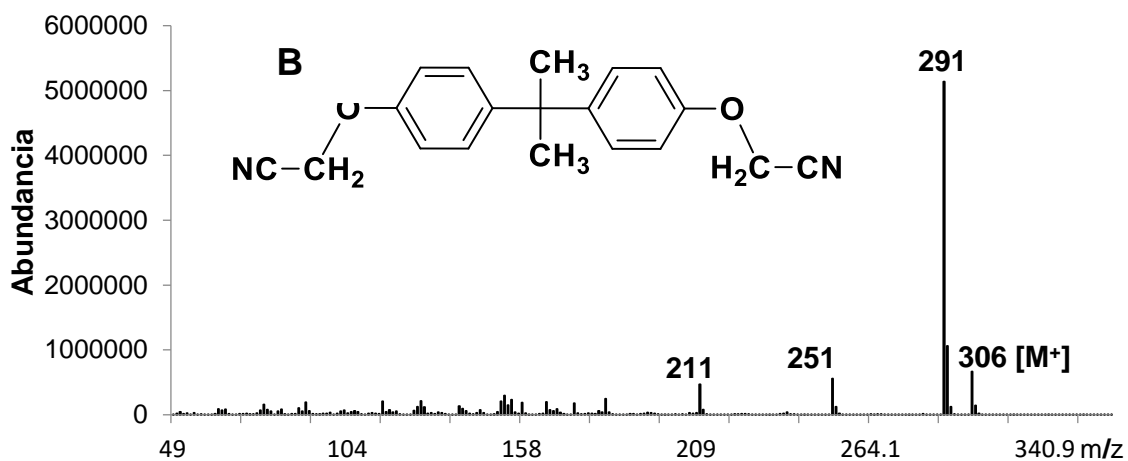
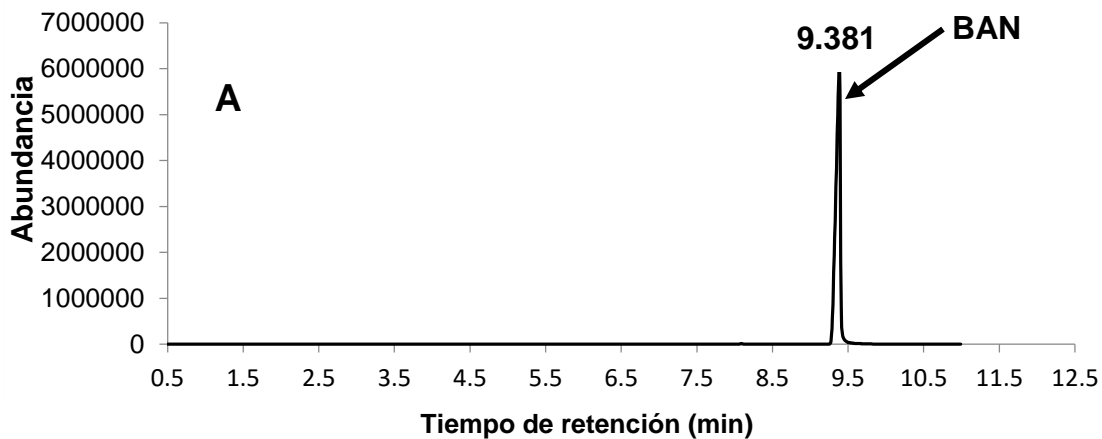


Figura 8. Modo TIC de patrón de BPA derivatizados (A) y Full-scan del espectro de masa del BAN (B).

En la Tabla 3, se observan los diferentes iones moleculares pertenecientes a la fragmentación del BAN, el ion molecular (m/z 306) y los iones de diagnóstico (m/z 211, 251 y 291). La formación del pico base (m/z 291) se lleva a cabo por la pérdida de un grupo CH_3 del ion molecular y los iones m/z 251 y 211 se generan a partir de la pérdida de uno y dos grupos CH_2CN , respectivamente, a partir del pico base, m/z 291, lo anterior también permite evidenciar la transformación del BPA en bis (Cianometil) éter, de acuerdo con lo reportado por (Szyrwi et al., 2007).

Tabla 3. Pesos moleculares (m/z) con sus respectivas estructuras del patrón de fragmentación del BAN utilizando GC/MS

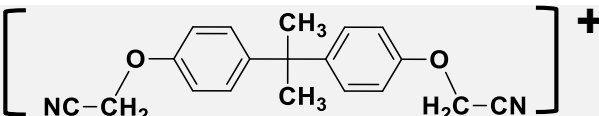
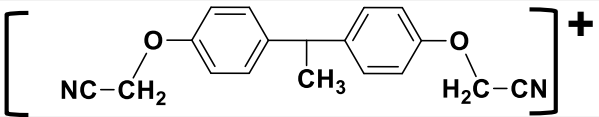
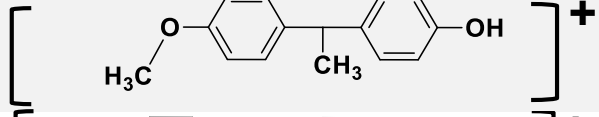
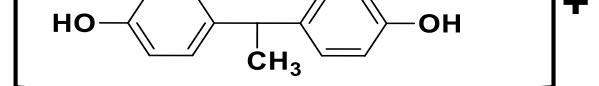
Pesos moleculares (m/z) del BAN utilizando GC/MS	Estructuras
306 [M ⁺]	
291	
251	
211	

Tabla 4. Determinación de la concentración de BPA en muestras de mamilas.

Muestra	ABC	Concentración en la curva (ppm)	Peso (kg)	Volumen de muestra (L)	Concentración BPA muestra (ppm)	Desviación estándar (SD)
Mamila A	N.I.	N.C.	0.0361	0.002	< LDC	
Mamila B	N.I.	N.C.	0.0363	0.002	< LDC	
Mamila C	N.I.	N.C.	0.0362	0.002	< LDC	
Mamila D	1726641	0.207	0.0263	0.002	0.016	0.001
Mamila E	N.I.	N.C.	0.0421	0.002	< LDC	
Mamila F	10101451	0.827	0.0491	0.002	0.034	0.001
Mamila G	N.I.	N.C.	0.0497	0.002	< LDC	
Mamila H	N.I.	N.C.	0.0500	0.002	< LDC	
Mamila I	N.I.	N.C.	0.0409	0.002	< LDC	
Mamila J	N.I.	N.C.	0.0474	0.002	< LDC	
Mamila K	N.I.	N.C.	0.0522	0.002	< LDC	
Mamila L	N.I.	N.C.	0.0485	0.002	< LDC	
Mamila M	N.I.	N.C.	0.0498	0.002	< LDC	
Mamila N	N.I.	N.C.	0.0488	0.002	< LDC	

N.I: Señal de área bajo la curva no integrable por el programa Agilent ChemStation. N.C.: No cuantificable con la curva de calibración. < LDC: Concentración menor que 0.01ppm.

Los Cromatograma de las muestras de mamilas que reportaron concentraciones de BPA cuantificables se encuentran en la figura 9, 10, respectivamente.

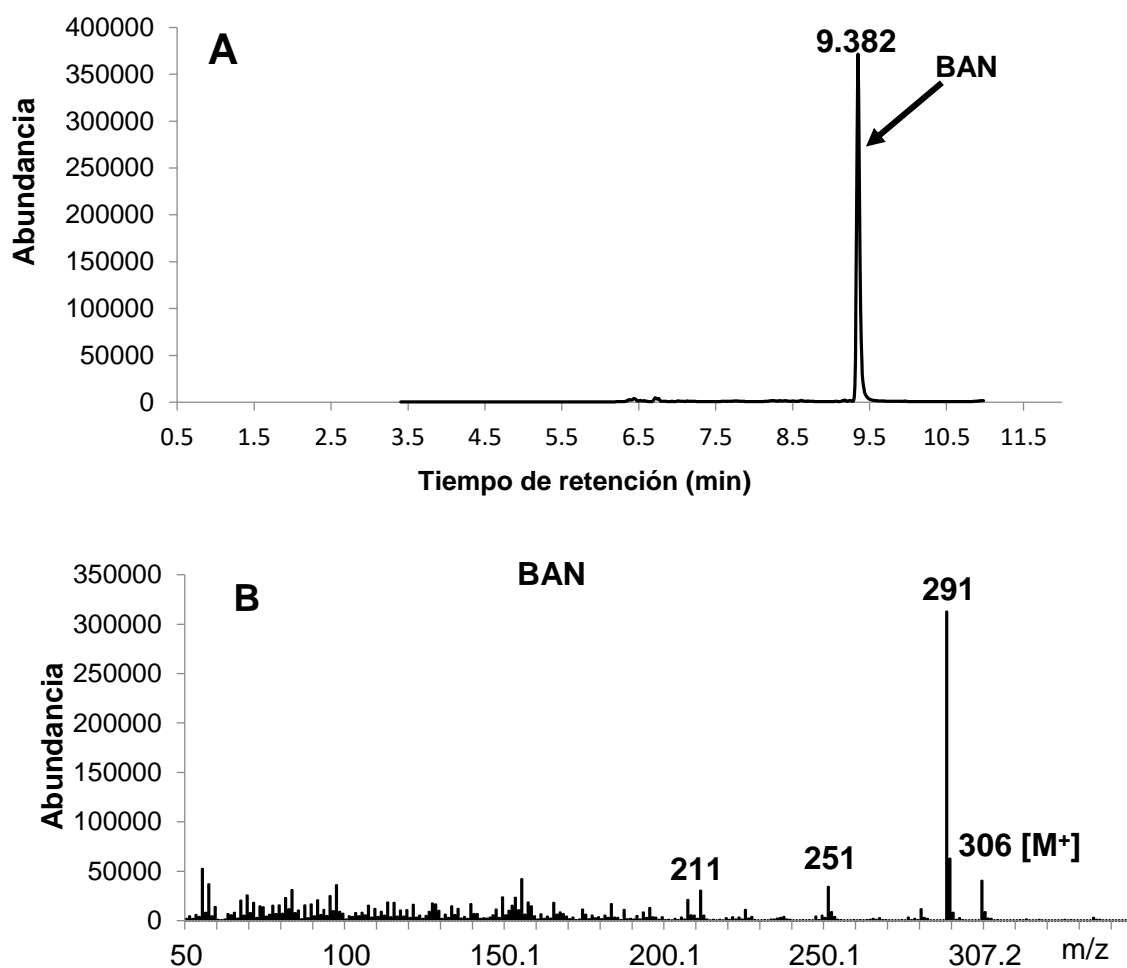


Figura 9. Modo TIC (A) y Full-scan del espectro de masa del BAN en la mamila D (B).

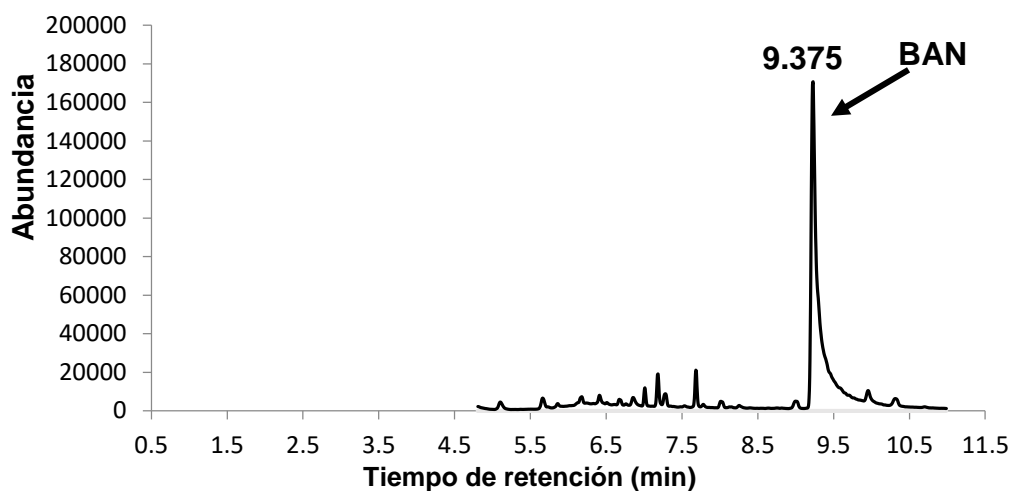


Figura 10. Modo TIC del BAN en la mamila F.

Tabla 5. Determinación de la concentración de BPA en muestras de biberones.

Muestra	ABC	Concentración en la curva (ppm)	Peso (kg)	Volumen de muestra (L)	Concentración BPA muestra (ppm)	Desviación estándar (SD)
Biberón A	N.I	N.C.	0.0257	0.002	< LDC	
Biberón B	N.I.	N.C.	0.0180	0.002	< LDC	
Biberón C	2671295 9	2.060	0.0144	0.002	0.286	0.002
Biberón D	N.I.	N.C.	0.0127	0.002	< LDC	
Biberón E	1623599	0.200	0.0308	0.002	0.013	0.001
Biberón F	4048153 2	3.080	0.0202	0.002	0.305	0.001
Biberón G	N.I.	N.C.	0.0352	0.002	< LDC	
Biberón H	N.I.	N.C.	0.0310	0.002	< LDC	
Biberón I	N.I.	N.C.	0.0311	0.002	< LDC	

ABC: área bajo la curva; N.I: Señal de área bajo la curva no integrable por el programa Agilent ChemStation; N.C.: No cuantificable con la curva de calibración. < LDC: Concentración menor que 0.01 ppm.

Los Cromatograma de las muestras de biberones que reportaron concentraciones de BPA cuantificables se encuentran en la figura 11, 12 y 13, respectivamente.

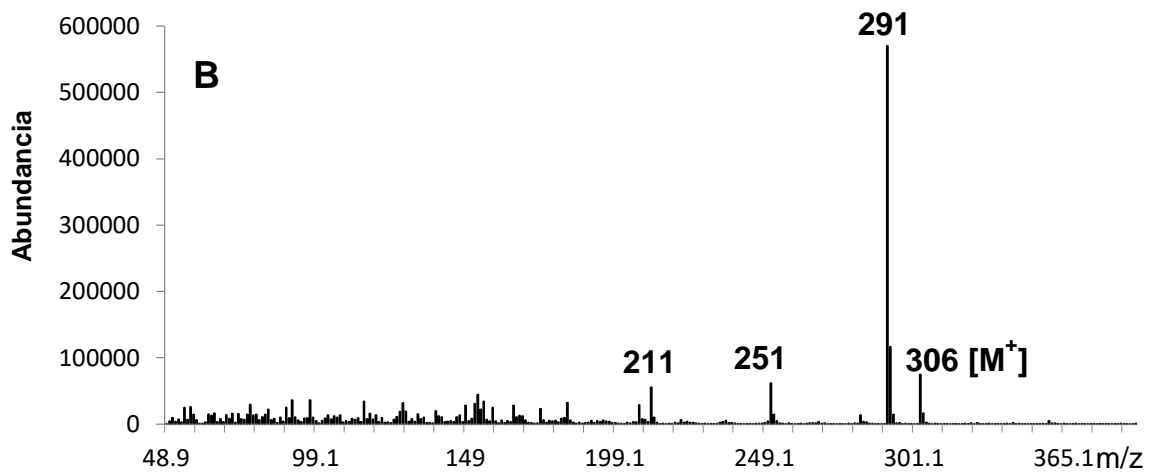
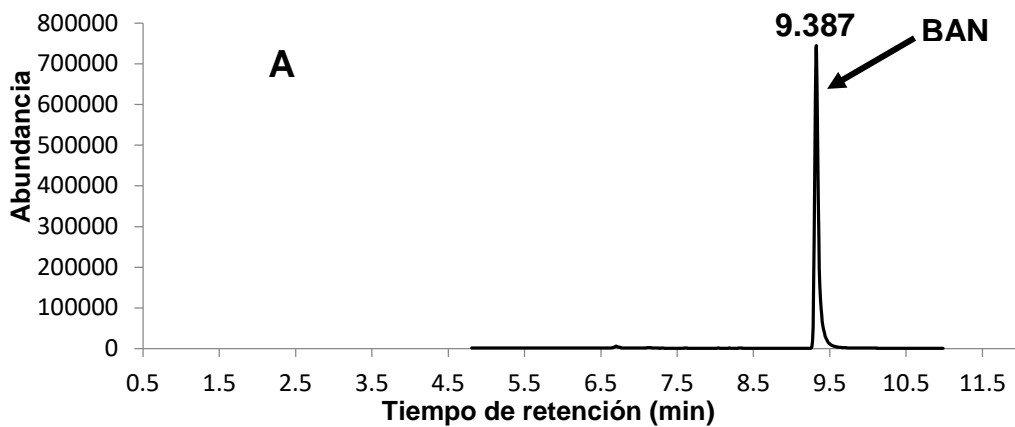


Figura 11. Modo TIC (A) y Full-scan del espectro de masa de BAN en el biberón C (B).

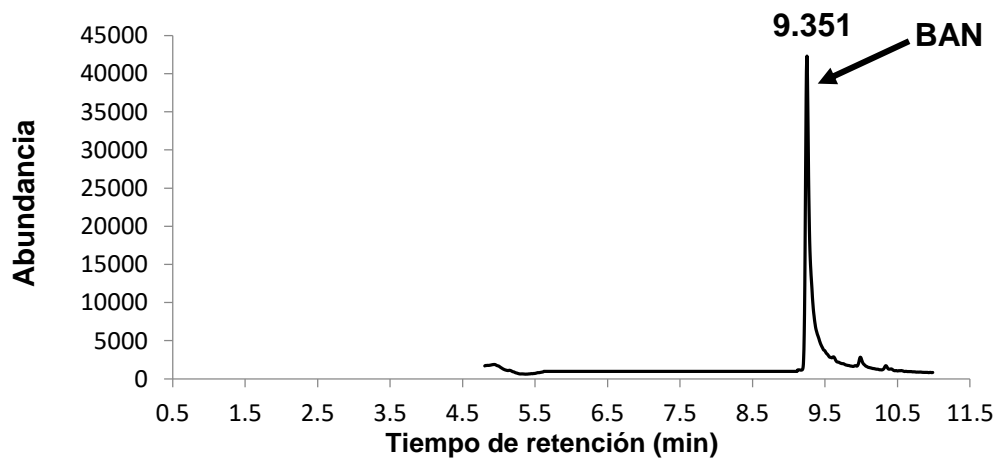


Figura 12. Modo TIC BAN en el biberón E.

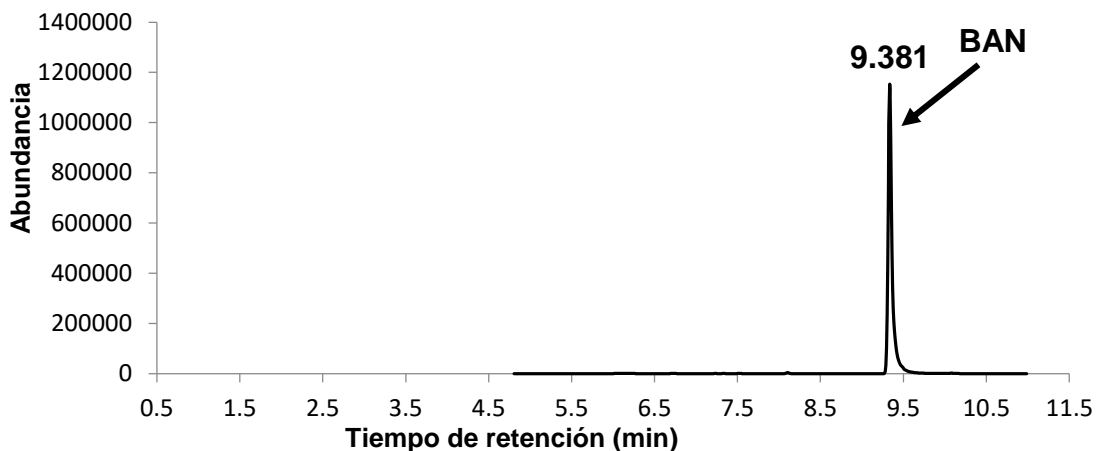


Figura 13. Modo TIC del BAN en el biberón F.

4.2 Resultados de la fase posterior a los datos obtenidos en el tamizaje preliminar

Para esta fase de acuerdo con los primeros resultados se seleccionó una marca de mamila y dos de biberones a las cuales se les realizó un nuevo muestreo con el objetivo de ampliar los resultados como se registra en la tabla 6, 7 y 8. Los procesos de análisis de las réplicas de cada marca se realizaron los mismos procesos de metodológicos descritos anteriormente.

Tabla 6. Determinación de la concentración de BPA en las réplicas de la mamila F.

Muestra	ABC	Concentración en la curva (ppm)	Peso (kg)	Volumen de muestra (L)	Concentración BPA muestra (ppm)
Réplica 1	N.I.	N.C.	0.0368	0.002	<LDC
Réplica 2	N.I.	N.C.	0.0368	0.002	<LDC
Réplica 3	N.I.	N.C.	0.0376	0.002	<LDC
Réplica 4	N.I.	N.C.	0.0389	0.002	<LDC
Réplica 5	N.I.	N.C.	0.0387	0.002	<LDC
Réplica 6	N.I.	N.C.	0.0368	0.002	<LDC
Réplica 7	N.I.	N.C.	0.0310	0.002	<LDC

Réplica 8 N.I. N.C. 0.0315 0.002 <LDC

ABC: área bajo la curva; N.I: Señal de área bajo la curva no integrable por el programa Agilent ChemStation; N.C.: No cuantificable con la curva de calibración. < LDC: Concentración menor que 0.01 ppm.

Para el caso de las réplicas de la mamila F, las concentraciones de BPA se encontraban por debajo del límite de cuantificación, lo cual podría deberse a la rotulación interna que manejan los almacenes de cadena, ya que se observó que para un mismo fabricante existen diferentes presentaciones del producto, pero según lo manifestado por los vendedores en algunos casos cuando estos llegan el almacén se encarga de generar una referencia interna, agrupándolos solo por valor económico y por no por el número del lote del fabricante.

Tabla 7. Determinación de la concentración de BPA en las réplicas del biberón E.

Muestra	ABC	Concentración en la curva (ppm)	Peso (Kg)	Volumen de muestra (L)	Concentración BPA muestra (ppm)
Réplica 1	N.I.	N.C.	0.0310	0.002	<LDC
Réplica 2	N.I.	N.C.	0.0311	0.002	<LDC
Réplica 3	N.I.	N.C.	0.0314	0.002	<LDC
Réplica 4	N.I.	N.C.	0.0355	0.002	<LDC
Réplica 5	N.I.	N.C.	0.0314	0.002	<LDC
Réplica 6	N.I.	N.C.	0.0310	0.002	<LDC
Réplica 7	N.I.	N.C.	0.0522	0.002	<LDC
Réplica 8	N.I.	N.C.	0.0485	0.002	<LDC

ABC: área bajo la curva; N.I: Señal de área bajo la curva no integrable por el programa Agilent ChemStation; N.C.: No cuantificable con la curva de calibración. < LDC: Concentración menor que 0.01 ppm.

En el caso de las réplicas del biberón E, ningún reporto concentraciones de BPA, cuantificables, sin embargo, existen anotaciones importantes que sucedieron con el transcurso de LA investigación.

Para la marca perteneciente al biberón E, se realizaron ocho réplicas, dos de estas fueron compradas en puntos de comercialización diferentes, pero en ambos casos la descripción de la referencia era la misma, sin embargo su presentación en cuanto a tamaño y diseño eran diferentes, **(Figura 14)**, para esta marca la muestra que reporto BPA durante el estudio preliminar, fue adquirida en el mismo sitio de las primeras seis réplicas, lo siguiente consistió en una revisión en las páginas web, de la marca E, en la cual se indicaba que la forma correcta de etiquetar sus productos es como lo indican la réplica 7 y 8 , y que sus precios son proporcionales en cuanto al tamaño y diseño, por lo tanto la inconsistencia entre las muestras de esta marca nos conllevó a pensar que cabe la posibilidad de que exista un fabricante que esté utilizando la marca de otro para comercializar sus productos.



Figura 14. Modelo de dos presentaciones comerciales de la marca E, y principales diferencias de estas. Elaborada por el autor

Tabla 8. Valores de Áreas Bajo la Curva y concentraciones de BAN en las réplicas del biberón F.

Muestra	ABC	Concentración en la curva (ppm)	Peso (Kg)	Volumen de muestra (L)	Concentración BPA muestra (ppm)
Réplica 1	N.I.	N.C.	0.0238	0.002	<LDC
Réplica 2	N.I.	N.C.	0.0238	0.002	<LDC
Réplica 3	N.I.	N.C.	0.0238	0.002	<LDC

ABC: área bajo la curva; N.I: Señal de área bajo la curva no integrable por el programa Agilent ChemStation; N.C.: No cuantificable con la curva de calibración. < LDC: Concentración menor que 0.01 ppm.

Para el caso del biberón F, en el estudio preliminar la muestra no contaba con ninguna leyenda que especificara que se encontraba libre de BPA, y esta es la marca que más concentración de BPA reporto. En cuanto al estudio para ampliar el número de muestras durante el segundo muestreo, en los puntos de comercialización los productos que respondían a la referencia de la marca F, habían sido sustituidos por una nueva presentación, la cual cuenta con la leyenda Libre de BPA, (Figura 15).



Muestra de la primera fase del estudio

Réplicas de la marca F, que presentaban la leyenda libre de BPA.

Figura 15. Presentaciones comerciales de la marca F, en las dos fases del estudio. Elaborada por el autor

Estos resultados pueden estar ligados al hecho de que el fabricante se haya acogido a la Legislación Sanitaria Vigente en Colombia. Sin embargo en estudios recientes se ha destacado el hecho de que algunos fabricantes, han dejado de usar BPA, y lo han reemplazado por sus diferentes análogos, con el objetivo de seguir manteniendo la calidad de sus productos (Covaci et al., 2015; Inadera, 2015; Xue, Kannan, Kumosani, & Al-malki, 2018), además en algunos casos los productos de este estudio registraban como lugares de fabricación países diferentes a Colombia.

Desde el año 2012, la Legislación Sanitaria Vigente Colombiana, menciona de forma explícita la prohibición de la presencia de BPA en matrices plásticas destinadas a estar con contacto con alimentos. Sin embargo esto no lo deja exento de las investigaciones para determinar su presencia o ausencia en productos plásticos (Gingrich et al., 2019; Ullah et al., 2018).

Los resultados preliminares arrojaron que dos muestras de mamilas y tres de los biberones. Presentaron concentraciones de BPA cuantificables con nuestro método analítico (> 0.01 ppm de BPA) lo cual genera preocupación teniendo en cuenta que en la resolución colombiana para estos productos el BPA no debe estar presente. Partiendo de lo anterior estos productos no deberían estar siendo comercializados. debido a que representan un riesgo para la salud de los niños (Abdi et al.. 2015; García-Córcoles et al.. 2018; Maia et al.. 2010; Nan et al.. 2019; Zhang et al.. 2019).

Es importante resaltar que en la mayoría de las muestras las concentraciones BPA estaban por debajo del límite de cuantificación, lo cual coincide con estudios como el realizado por Abdi et al., (2015) en el cual los resultados de la liberación de BPA

no alcanzaron los límites especificados para este xenobiótico a pesar de los métodos de extracción utilizados (Abdi et al.. 2015).

En nuestro caso fue optimizado el tiempo de extracción de BPA en matrices plásticas por el método de extracción Soxhlet usando metanol como solvente (2, 4 y 6 horas), evidenciando que la extracción del contenido de BPA total en las muestras fue para un tiempo de extracción de 4 horas a 65 °C. Lo anterior podría explicarse con los resultados de estudios similares que consideran que las concentraciones obtenidas durante las primeras fases de extracción pueden deberse a él BPA que está en la superficie de las botellas como consecuencia del proceso de fabricación y que para tener una mayor migración de este xenobiótico se debe realizar calentamiento durante largos periodos de tiempo con el objetivo de generar un constante ataque hidrolítico lo cual puede favorecer en gran medida la liberación del BPA. manifestando que entre mayor tiempo de calentamiento debido al constante proceso de limpieza a altas temperaturas como en el caso de los biberones la liberación de BPA será mayor (Sung et al.. 2010; Nam et al.. 2010;Arar & Alawi. 2019).

Sin embargo existen estudios que contradicen lo anterior como el realizado por Park et al., 2018. en el cual muestran que la migración de BPA se genera principalmente en las primeras fases de extracción, debido que al aumentar el número de extracciones las concentraciones disminuyen por la liberación desde la matriz de policarbonato hacia el solvente (Park et al., 2018).

Aunque en nuestro estudio las muestras presentaron valores de concentración por debajo del LDC, en la mayoría de estas se podía apreciar señal por encima del LDD. Sin embargo esta no fue integrada por el programa Agilent ChemStation. Lo anterior indica que las muestras contienen BPA, lo cual genera preocupación debido a que no está cumpliendo con la normatividad colombiana.

De acuerdo con Abdi et al., (2015), el hecho de no trabajar con un estándar interno en el ensayo de BPA se podría considerar como una limitación. Sin embargo, también se considera que este trabajo servirá para la posterior validación de un método para la cuantificación de BPA en matrices plásticas.

5. CONCLUSIONES

El desarrollo de nuevos métodos para el análisis de BPA, aumenta la probabilidad de monitorear la presencia de este xenobiótico en diferentes matrices, incluyendo productos plásticos que lo contengan. Como se evidencia en los resultados, el método de análisis de BPA en biberones y mamilas respondió de una manera similar al modelo tomado para el proceso de identificación de BPA por derivatización empleado en otros estudios, con resultados de linealidad y porcentaje de recuperación satisfactorios.

Dentro de los resultados obtenidos durante el estudio de tamizaje dos de las muestras de mamilas analizadas reportaron concentraciones de 0.016, 0.034 ppm de BPA. Adicionalmente, tres muestras de biberones presentaron valores de 0.286, 0.013 y 0.305 ppm de BPA; para ambos grupos de muestras los valores están por

encima del límite establecido por la EFSA, lo cual deja en manifiesto la preocupación, debido a que a pesar de tratarse de un muestreo en el que no se abarcaron todas las marcas disponibles en el mercado local, dentro de estas se contaran las concentraciones anteriormente mencionadas, lo que permite concluir que a pesar de los años en la que se estableció la legislación no todos los fabricantes se han acogido a esta.

6. RECOMENDACIONES

- Ampliar un mayor número de muestras para las marcas evaluadas, que permitan identificar si siguen presentando concentraciones de BPA.
- Realizar estudios de migración del BPA en mamilas y biberones para evaluar el riesgo de exposición a este xenobiótico.
- Validar el método aumentando la rigurosidad de los parámetros analíticos y empleando materiales de referencia certificados.
- Desarrollar propuestas de investigación encaminadas al monitoreo de BPA y sus análogos en otro tipo de productos plásticos.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abdi, Z., Mirlohi, M., Pourzamani, H., Malekpour, A., Amininoor, Z., & Reza, M. (2015). Assessment of Bisphenol A intake from polymeric baby bottles in formula-fed infants aged less than one year, 2, 1273–1280.

Adoamnei, E., Mendiola, J., Vela-soria, F., Fernández, M. F., Olea, N., Jørgensen, N., ... Torres-cantero, A. M. (2018). Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men. *Environmental Research*, 161(July 2017), 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.002>

Ali, M., Jaghbir, M., Salam, M., Al-kadamany, G., & Damsees, R. (2019). Testing baby bottles for the presence of residual and migrated bisphenol A.

Arar, S., & Alawi, M. (2019). A New Solvent Extraction Method with Gas Chromatography – Mass Spectrometry for Bisphenol A Determination in Canned Foods, 31(December 2017), 71–78. <https://doi.org/10.1556/1326.2017.00388>

Caldwell, G. (2011). *US 2011/0006028A1*. United States. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US20110006028?q=US+2011%2F0006028A1>

Celeiro, M., Lamas, J. P., Garcia-jares, C., & Llompart, M. (2015). Pressurized liquid extraction-gas chromatography-mass spectrometry analysis of fragrance allergens , musks , phthalates and preservatives in baby wipes &. *Journal of Chromatography A*, 1384, 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.01.049>

Chang, C., Chou, C., & Lee, M. (2005). Determining leaching of bisphenol A from plastic containers by solid-phase microextraction and gas chromatography – mass spectrometry &, 539, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.03.051>

Chang, W., Liu, S., Chen, H., & Lee, C. (2019). Dietary intake of 4-nonylphenol and bisphenol A in Taiwanese population : Integrated risk assessment based on probabilistic and sensitive approach *. *Environmental Pollution*, 244, 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.10.040>

Correia-sá, L., Norberto, S., Delerue-matos, C., Calhau, C., & Domingues, V. F. (2018). Micro-QuEChERS extraction coupled to GC – MS for a fast determination of Bisphenol A in human urine. *Journal of Chromatography B*, 1072(July 2017), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.10.060>

Covaci, A., Hond, E. Den, Geens, T., Govarts, E., Koppen, G., Frederiksen, H., ... Koch, H. M. (2015). Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states : Overall results and determinants of exposure. *Environmental Research*, 141, 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.008>

Deviot, M., Lachaise, I., Högg, C., Durner, J., Reichl, F., Atta, J., & Dursun, E. (2017). Bisphenol A release from an orthodontic resin composite : A GC / MS and LC / MS study. *Dental Materials*, 34(2), 341–354. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.11.018>

Eckhard, N. (2018). *US 9 , 987 , 197 B2*. United States.

EFSA. (2017). Bisphenol A. Retrieved from <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>

Fasano, E., Bono-blay, F., Cirillo, T., Montuori, P., & Lacorte, S. (2012). Migration of phthalates , alkylphenols , bisphenol A and di (2-ethylhexyl) adipate from food packaging. *Food Control*, 27(1), 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.03.005>

FDA. (2014). 2014 Updated safety assessment of Bisphenol A (BPA) for use in food contact applications., 8–12. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/90124/download>

García-Córcoles, M., Cipa, M., Rivas, A., & Vílchez, J. L. (2018). Determination of bisphenols with estrogenic activity in plastic packaged baby food samples using solid-liquid extraction and clean-up with dispersive sorbents followed by gas chromatography tandem mass spectrometry. *Talanta*, 178(April 2017), 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.09.067>

Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J., Goeyens, L., Lecomte, P., ... Pussemier, L. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY*, 50(10), 3725–3740. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.059>

George, M. J., Sichilongo, K. F., Ramabulana, T., Madala, N. E., & Dubery, I. A. (2019). Comparison of Soxhlet and reflux techniques for extraction and characterisation of potential endocrine-disrupting compounds from solid waste dumpsite soil.

Gingrich, J., Pu, Y., Ehrhardt, R., Karthikraj, R., Kannan, K., & Veiga-lopez, A. (2019). Chemosphere Toxicokinetics of bisphenol A , bisphenol S , and bisphenol F in a pregnancy sheep model. *Chemosphere*, 220, 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.109>

Huang, R., Liu, Z., Yin, H., Dang, Z., Wu, P., Zhu, N., & Lin, Z. (2018). Science of the Total Environment Bisphenol A concentrations in human urine , human intakes across six continents , and annual trends of average intakes in adult and child populations worldwide : A thorough literature review. *Science of the Total Environment*, 626, 971–981. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.144>

Inadera, H. (2015). Neurological Effects of Bisphenol A and its Analogues, 12. <https://doi.org/10.7150/ijms.13267>

INVIMA. (2015). PLAN NACIONAL SUBSECTORIAL DE VIGILANCIA Y CONTROL DE MIGRACION ALIMENTOS Y BEBIDAS DE CONSUMO HUMANO Grupo del Sistema de Análisis de Riesgos Químicos en Alimentos y Bebidas Dirección de Alimentos y Bebidas.

Isabel, S., & Barraza-villarreal, A. (2018). Exposición a Bisfenol A (BPA) en mujeres embarazadas y su relación con la obesidad en sus hijos : revisión sistemática their children ' s obesity : systematic review, 28. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v36n1a08>

Joiakim, A., Kaplan, D., Putt, D. A., Santos, J. M., Friedrich, K., Kim, S. H., & Kim, H. (2019). Bisphenol A (BPA) in liquid portions of canned foods obtained from domestic and Asian markets in the United States, 6–11. <https://doi.org/10.4103/ed.ed>

Kawaguchi, M., Inoue, K., Yoshimura, M., Ito, R., & Sakui, N. (2004). Determination of bisphenol A in river water and body fluid samples by stir bar sorptive extraction with in situ derivatization and thermal desorption-gas chromatography – mass spectrometry, 805, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.02.005>

Landol, A., Troisi, J., Cristina, M., Vitale, C., Barone, P., & Amboni, M. (2017). NeuroToxicology Bisphenol A glucuronidation in patients with Parkinson ' s disease, 63,

90–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.008>

Lee, J., Choi, K., Park, J., Moon, H., Choi, G., Jae, J., ... Kim, S. (2018). Science of the Total Environment Bisphenol A distribution in serum , urine , placenta , breast milk , and umbilical cord serum in a birth panel of mother – neonate pairs. *Science of the Total Environment*, 626, 1494–1501. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.042>

Leinen, L. J., Swenson, V. A., Juntunen, H. L., McKay, S. E., Hanlon, S. M. O., Videau, P., & Gaylor, M. O. (2019). Profiling Volatile Constituents of Homemade, 24, 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules24040660>

Liu, B., Lehmler, H., Sun, Y., Xu, G., Sun, Q., Snetselaar, L. G., & Wallace, R. B. (2019). Association of Bisphenol A and Its Substitutes , Bisphenol F and Bisphenol S , with Obesity in United States Children and Adolescents Study population, 59–67.

Maia, J., Manuel, J., Sendón, R., Bustos, J., Eugenia, M., Juan, J., & Paseiro, P. (2010). Effect of amines in the release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles. *Food Research International*, 43(5), 1283–1288. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.03.014>

Malits, J., Attina, T. M., Karthikraj, R., Kannan, K., Naidu, M., Furth, S., ... Trasande, L. (2018). Renal Function and exposure to Bisphenol A and phthalates in children with Chronic Kidney Disease. *Environmental Research*, 167(August), 575–582. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.08.006>

Marrugo, J., Pinedo, J., & Díez, S. (2015). Chemosphere Geochemistry of mercury in tropical swamps impacted by gold mining, 134, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.03.012>

Minatoya, M., Araki, A., Nakajima, S., Sasaki, S., Miyashita, C., & Yamazaki, K. (2017). Science of the Total Environment Cord blood BPA level and child neurodevelopment and behavioral problems : The Hokkaido Study on Environment and Children ' s Health, 608(July), 351–356. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.060>

Molina-Molina, J. M., Jiménez-díaz, I., Fernández, M. F., & Rodríguez-carrillo, A. (2019). Determination of bisphenol A and bisphenol S concentrations and assessment of estrogen- and anti-androgen-like activities in thermal paper receipts from Brazil , France , and Spain. *Environmental Research*, 170(September 2018), 406–415. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.046>

Montes-Grajales, D., & Olivero-Verbel, J. (2013). Computer-aided identification of novel protein targets of bisphenol A. *Toxicology Letters*, 222(3), 312–320. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.08.010>

Nam, S., Seo, Y., & Kim, M. (2010). Chemosphere Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*, 79(9), 949–952. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.02.049>

Nan, L., Papandonatos, G. D., Calafat, A. M., Yolton, K., Lanphear, B. P., Chen, A., & Braun, J. M. (2019). Identifying periods of susceptibility to the impact of phthalates on

children ' s cognitive abilities. *Environmental Research*, 172(February), 604–614.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.009>

Nepalia, A., Singh, A., Mathur, N., Kamath, R., & Pareek, S. (2018). Assessment of mutagenicity caused by popular baby foods and baby plastic- ware products: An imperative study using microbial bioassays and migration analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 162(July), 391–399.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.07.002>

Overmeire, I. Van, Vrijens, K., Nawrot, T., Nieuwenhuysse, A. Van, Loco, J. Van, & Reys, T. (2019). Simultaneous determination of parabens , bisphenols and alkylphenols in human placenta by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1121(May), 96–102.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.05.012>

Park, S., Park, S., Jeong, M., Choi, J. C., & Kim, M. (2018). Chemosphere Fast and simple determination and exposure assessment of bisphenol A , phenol , p - tert - butylphenol , and diphenylcarbonate transferred from polycarbonate food-contact materials to food simulants. *Chemosphere*, 203, 300–306.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.03.185>

Perrot, C., Jingwei, M., & Liu, G. (2018). *US 2018/0312427 A1*. United States.

Rodrigues, L., Nunes, L., Fontenele, T., Pereira, B., Telles, L., Leimig, R., ... Malheiro, D. (2018). ENDOCRINE DISRUPTORS : BISPENOL A AND ITS RELATION WITH OBESITY. *Am Int Mul J*, 2(4), 41–49.

ROEHRIG, P. (2019). *US 2019 / 0099330 A1*. United States.

Santonicola, S. (2018). Investigation on bisphenol A levels in human milk and dairy supply chain : A review, 114(February), 98–107.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.021>

Sarigiannis, D. A., Snoj, J., Mazej, D., Kosjek, T., Heath, E., Horvat, M., ... Karakitsios, S. P. (2019). Risk characterization of bisphenol-A in the Slovenian population starting from human biomonitoring data. *Environmental Research*, 170(August 2018), 293–300.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.056>

Sebastián Mas, J. E. y E. G.-P. (2017). Importancia del bisfenol A , una toxina urémica de origen exógeno , en el paciente en hemodiálisis The importance of bisphenol A , an uraemic toxin from exogenous sources , in haemodialysis patients Sebastián Mas * , Jesús Egido y Emilio González-Parra , 7(3), 229–234.
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.011>

Sivashanmugam, P., Mullainadhan, V., & Karundevi, B. (2017). Chemico-Biological Interactions Dose-dependent effect of Bisphenol-A on insulin signaling molecules in cardiac muscle of adult male rat. *Chemico-Biological Interactions*, 266, 10–16.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.01.022>

Skledar, D. G., & Mač, L. P. (2016). Bisphenol A and its analogs : Do their metabolites

have endocrine activity?, 47, 182–199. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.014>

Szyrwi, K., Ko, A., Rykowska, I., Wasiak, W., & Lulek, J. (2007). DERIVATIZATION AND GAS CHROMATOGRAPHY – LOW-RESOLUTION MASS SPECTROMETRY OF BISPENOL A, (18), 49–58.

Tanaka, T., Ono, Y., Hikiyama, N., Yoshida, A., Yamada, H., Higaki, S., ... Takada, T. (2019). Transcriptome analysis revealed bisphenol A and nonylphenol affect reproduction. *Reproductive Toxicology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.06.006>

Ullah, A., Pirzada, M., Jahan, S., Ullah, H., Shaheen, G., Rehman, H., ... Butt, M. A. (2018). Chemosphere Bisphenol A and its analogs bisphenol B , bisphenol F , and bisphenol S : Comparative in vitro and in vivo studies on the sperms and testicular tissues of rats. *Chemosphere*, 209, 508–516. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.089>

Venisse, N., Cambien, G., Robin, J., Rouillon, S., Nadeau, C., Charles, T., ... Dupuis, A. (2019). Talanta Development and validation of an LC – MS / MS method for the simultaneous determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in adipose. *Talanta*, 204(January), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.05.103>

Xue, J., Kannan, P., Kumosani, T. A., & Al-malki, A. L. (2018). Resin-based dental sealants as a source of human exposure to bisphenol analogues , bisphenol A diglycidyl ether , and its derivatives. *Environmental Research*, 162(November 2017), 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.12.011>

Zhang, S., Mo, J., Wang, Y., Ni, C., Li, X., Zhu, Q., & Ge, R. (2019). Chemico-Biological Interactions Endocrine disruptors of inhibiting testicular 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Chemico-Biological Interactions*, 303(February), 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.02.027>

Zimmers, S. M., Browne, E. P., Keefe, P. W. O., Anderton, D. L., Kramer, L., Reckhow, D. A., & Arcaro, K. F. (2014). Chemosphere Determination of free Bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of U . S . women using a sensitive LC / MS / MS method. *Chemosphere*, 104, 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.12.085>