

Nuevos Avances en el Análisis de Cosméticos Mediante Técnicas Cromatográficas

Carmen Garcia-Jares*

Maria Celeiro

Gerardo Alvarez-Rivera

J. Pablo Lamas

Eugenia Guerra

Marlene Vila

Marta Lores

María Llompert

Laboratorio de Investigación y Desarrollo
de Soluciones Analíticas (LIDSA).

Departamento de Química Analítica,
Nutrición y Bromatología. Facultad de
Química. Universidade de Santiago de
Compostela. Campus Vida, E-15782,
Santiago de Compostela, España

*carmen.garcia.jares@usc.es

Recibido: 17-06-2016

Aceito: 22-07-2016

Resumen

La industria cosmética constituye un sector en constante crecimiento y el consumo de productos cosméticos continúa en aumento. Para asegurar tanto la calidad como la seguridad de estos productos de cara al consumidor, en Europa el Reglamento EC No 1223/2009 establece las normas que deben cumplir todos los productos cosméticos comercializados. Es de esperar una evolución legislativa hacia criterios más restrictivos a medida que aumenten las evidencias científicas sobre la toxicidad de muchos componentes actuales de los productos cosméticos. Por tanto, es crítico desarrollar y disponer de métodos de acuerdo con los avances de la química analítica, capaces de detectar niveles traza de esos compuestos para controlar la calidad de las formulaciones y asegurar la salud de los consumidores. Las metodologías existentes para el control de cosméticos son en general escasas y obsoletas, por carecer de suficiente selectividad y/o sensibilidad. Incluso cuando los ingredientes cosméticos se encuentran a niveles altos de concentración, la sensibilidad es necesaria para asegurar que posibles compuestos prohibidos no se encuentren presentes a niveles traza. El principal problema que presentan las muestras cosméticas a la hora de abordar su análisis es la variedad y complejidad de matrices, y el elevado número de ingredientes pertenecientes a muy diversas familias químicas. Por tanto, la separación e identificación de los componentes de los cosméticos en metodologías multianalito requiere la utilización de técnicas cromatográficas con detectores selectivos, fundamentalmente la espectrometría de masas (MS). Por otra parte, es importante que las nuevas metodologías de análisis se basen en técnicas de extracción que permitan reducir el uso de reactivos y que abaraten los costes del análisis, que sean rápidas y preferiblemente automatizables para facilitar su transferencia a protocolos de análisis de rutina. En este artículo se presentan tres casos de estudio representativos del trabajo reciente de nuestro grupo de investigación en el análisis de cosméticos. Se han seleccionado varias metodologías que combinan las técnicas de preparación de muestra como la micro-matrix solid-phase dispersión (micro-MSPD) y la extracción con disolventes presurizados (PLE) con la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (MS) y espectrometría de masas en tándem (MS-MS) para el estudio de fragancias, conservantes y plastificantes, permitiendo el análisis simultáneo de cerca de 70 compuestos de muy diversas características químicas; así como con cromatografía líquida acoplada a MS-MS para el análisis de colorantes.

Palabras clave: cosméticos, regulación, técnicas cromatográficas, preparación de muestra, espectrometría de masas.

Abstract

The cosmetics industry is a sector in constant growing, and the consumption of cosmetic products continues increasing. To ensure both the quality and the safety of these products in the face of the consumer, European regulation EC No 1223 / 2009 lays down rules that should meet all the cosmetic products placed on the market. It can be expected a legislative evolution towards criteria more restrictive according to the increasing scientific evidence about the toxicity of many current components of cosmetics. Therefore, it is critical to develop and make available methods in accordance with advances in analytical chemistry, which can detect trace levels of these compounds to control the quality of formulations and ensure the health of consumers. The existing methodologies for the control of cosmetics are generally scarce and obsolete, lacking of sufficient selectivity and/or sensitivity. Even when the cosmetic ingredients are in high levels of concentration, sensitivity is required to ensure that possible prohibited compounds are not present at trace levels. The main problem presenting cosmetic samples in addressing its analysis is the variety and complexity of matrices, and the large number of very different chemical families' ingredients. Therefore, the separation and identification of cosmetics components in multianalyte methodologies require the use of chromatographic techniques with selective detectors, primarily mass spectrometry (MS). On the other hand, it is important that the new methods of analysis are based on extraction techniques that will reduce the use of reagents and that lowers the costs of analysis, which are fast and preferably automated to facilitate their transfer to routine analysis protocols. In this article three case studies representative of our research group recent work in the analysis of cosmetics are presented. We have selected several methodologies that combine techniques of sample preparation such as the micro-matrix solid-phase dispersion (micro-MSPD) and the pressurized liquid extraction (PLE) with gas chromatography coupled to MS and MS-MS for the study of fragrances, preservatives and plasticizers, allowing the simultaneous analysis of about 70 composes of very different chemical properties; as well as with liquid chromatography coupled to MS-MS for the analysis of dyes.

Keywords: cosmetics, regulation, chromatographic techniques, sample preparation, mass spectrometry.

1. Introducción

De acuerdo con la regulación vigente en la Unión Europea, un producto cosmético es “toda sustancia o mezcla destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales”^[1]. Estos productos pueden clasificarse en función de su forma cosmética (cremas, suspensiones, espumas, pastillas...), en función de su lugar de aplicación (sobre la piel, labios, ojos...) y además, la legislación distingue entre productos de permanencia o “*leave-on*” (destinados a permanecer en contacto prolongado con la piel, pelo o mucosas) y productos de aclarado o “*rinse-off*” (destinados a ser eliminados tras su aplicación sobre piel, pelo o mucosas).

La utilización de cosméticos para la higiene y la decoración se conoce desde hace más de 6000 años. Desde principios del siglo XX la industria cosmética ha

experimentado un crecimiento continuo y los cosméticos son empleados hoy en día por millones de personas en todo el mundo, constituyendo una parte importante de la balanza comercial en los países más industrializados, con Europa a la cabeza de este mercado seguida por Estados Unidos, China y Japón, respectivamente. El mercado europeo representa una tercera parte del total de las exportaciones. Concretamente, España se posiciona como quinta potencia europea con un volumen de producción de 6,4 billones de euros^[2].

Actualmente, en el mercado común europeo se comercializan más de 350.000 cosméticos, en los que intervienen unas 13.000 sustancias^[3]. Cada vez son más numerosos los estudios que evidencian que algunos de los compuestos químicos empleados en la formulación de estos productos pueden tener efectos negativos para la salud. Como ejemplo, se estima que un 1-3% de la población sufre alergia a los cosméticos. De hecho, en los últimos años ha crecido la preocupación por la seguridad de los ingredientes que pueden formar parte de

los productos cosméticos y de cuidado personal y cada vez más marcas ofrecen productos etiquetados como “*fragrance free*”, “*phthalate free*” o “*non-paraben product*”.

Para asegurar tanto la calidad como la seguridad de estos productos de cara al consumidor, se hace necesaria una legislación que unifique, regule y/o restrinja las sustancias que pueden contener. En Europa, actualmente, es el Reglamento EC No 1223/2009 el que establece “las normas que deben cumplir todos los productos cosméticos comercializados con objeto de velar por el funcionamiento del mercado interior y lograr un elevado nivel de protección de la salud humana”. Esta Regulación recoge en el Anexo II las sustancias que se encuentran completamente prohibidas para su uso en la formulación de cosméticos (actualmente en torno a 1370) y en el Anexo III las sustancias que se encuentran restringidas, según el uso del producto final (hoy en día unas 280). Además particularmente, se presentan 3 listas positivas para colorantes, conservantes y filtros solares (Anexos IV, V y VI, respectivamente) que pueden emplearse como ingredientes en la formulación de productos cosméticos.

2. Avances Metodológicos en el Análisis de Productos Cosméticos

Es evidente que el control analítico de los productos cosméticos requiere metodologías robustas y fiables que permitan la detección y cuantificación de todos los compuestos legislados, especialmente de aquellos prohibidos, y que además puedan ser aplicadas al amplio rango de productos que puede encontrar en el mercado, incluyendo los destinados a la población infantil, mucho más vulnerable frente a los potenciales efectos tóxicos de estas sustancias.

El principal problema que presentan las muestras cosméticas a la hora de abordar su análisis es la variedad y complejidad de matrices, y el elevado número de ingredientes pertenecientes a muy diversas familias químicas. Por tanto, la separación e

identificación de los componentes de los cosméticos en metodologías multianálito requiere la utilización de técnicas cromatográficas con detectores selectivos, fundamentalmente la espectrometría de masas (MS).

La etapa de preparación de muestra es fundamental en el caso del análisis de cosméticos ya que las muestras pueden presentarse en forma sólida, líquida, o viscosa, y las concentraciones de los compuestos de interés pueden abarcar niveles desde los pocos $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ hasta los $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$.

Las metodologías de análisis basadas en la simple dilución de las muestras en disolventes orgánicos no son adecuadas para la mayoría de las formas cosméticas disponibles hoy en día en el mercado, ya que buena parte de los componentes de la matriz no se solubilizan. Por otra parte, la introducción directa en el sistema cromatográfico de disoluciones complejas no es aceptable ya que es causa de contaminación e interferencias.

Las nuevas metodologías propuestas en los últimos años se basan en técnicas de extracción eficaces, que cumplen con los principios de la química analítica verde, y que tienden hacia la miniaturización. Tres de ellas, la dispersión de matriz en fase sólida (*matrix solid-phase dispersion*, MSPD), la extracción con líquidos presurizados (*pressurized liquid extraction*, PLE) y la microextracción en fase sólida (*solid-phase microextraction*, SPME), han sido elegidas por los autores en combinación con GC y LC.

La MSPD es empleada por su flexibilidad y selectividad, ya que ofrece una alta eficiencia y un bajo coste, permitiendo realizar simultáneamente la etapa de extracción de los analitos y la limpieza o “*clean up*” del extracto. En un procedimiento general, la muestra líquida, semisólida o sólida se mezcla en un mortero con un agente dispersante empleando un pistilo con el objetivo de conseguir una completa ruptura y dispersión de la muestra. En algunos casos se emplea un agente desecante (Na_2SO_4) lo que da lugar a un material finamente dividido y lo suficientemente seco para la posterior extracción. Una vez completada esta etapa, la

muestra se empaqueta en una columna (normalmente en un cuerpo de jeringa vacío) con una frita en su parte inferior. Una vez empaquetada la muestra, se coloca mediante compresión una segunda frita y por último se lleva a cabo la etapa de elución con el disolvente adecuado. Las principales ventajas de esta técnica es que el procedimiento analítico se simplifica, se elimina la formación de emulsiones, el consumo de disolventes es bajo y se mejora la eficacia de extracción ya que toda la muestra se expone al extractante. Esta técnica se ha empleado para el análisis de muestras complejas como las alimentarias^[4,5] y se ha aplicado con éxito para la extracción de varias familias de ingredientes cosméticos^[6-11], permitiendo trabajar en escala micro con mínimo consumo de muestra y de disolventes^[9-11].

La extracción con líquidos presurizados (PLE) es otra alternativa eficaz para la extracción de componentes de productos cosméticos. En la PLE se trabaja a presiones elevadas, por lo que los disolventes se encuentran en fase líquida a temperaturas superiores a su punto de ebullición pero ligeramente inferiores a su punto crítico, lo cual favorece la eficacia de extracción. Los principales parámetros que influyen en esta técnica son la temperatura y la presión^[12]. La temperatura tiene que ser lo suficientemente elevada como para favorecer la cinética de extracción, pero sin degradar los analitos, y la presión lo suficientemente elevada como para mantener el disolvente en estado líquido. Los autores han desarrollado metodologías analíticas utilizando la PLE seguida de GC o LC con detectores de MS para la determinación de filtros solares, fragancias, conservantes y otras sustancias potencialmente tóxicas en cosméticos de uso general y en productos de cuidado personal destinados a la población infantil^[13-16].

La microextracción en fase sólida (SPME)^[17] se basa en la extracción de los analitos de la matriz mediante una fibra de sílice fundida (químicamente inerte y estable a altas temperaturas) que está recubierta por un sorbente, en la mayoría de los casos polimérico, seguida por la desorción de los analitos en el cromatógrafo. En

la mayor parte de las aplicaciones, la SPME se combina con la determinación analítica mediante GC. Los autores han sido pioneros en la aplicación de la SPME al análisis de cosméticos^[18]. Mediante esta técnica se han obtenido perfiles de contaminación microbiana de cosméticos, consiguiendo un claro e importante avance sobre las metodologías convencionales de cultivo en placa^[19]. Y, finalmente, se ha trabajado con SPME para estudiar las reacciones de fotodegradación de varios tipos de ingredientes cosméticos, como los conservantes, o los filtros UV^[20].

En este artículo se presentan tres casos de estudio representativos del trabajo reciente de nuestro grupo de investigación en el análisis de cosméticos. Se han seleccionado varias metodologías que combinan las técnicas de preparación de muestra descritas anteriormente con la GC acoplada a MS y MS/MS para el estudio de fragancias, conservantes y plastificantes, permitiendo el análisis simultáneo de cerca de 70 compuestos de muy diversas características^[9-11,16]; y con LC-MS para el análisis de colorantes^[21].

3. Casos de Estudio

3.1. Desarrollo de métodos multianalito basados en μ MSPD y GC-MS(-MS)

El objetivo de estos trabajos fue el desarrollo de métodos de análisis rápidos y robustos que permitiesen el estudio simultáneo de un gran número de sustancias de diversa naturaleza química y que pudiesen ser de aplicación general a productos cosméticos y de cuidado personal.

Inicialmente se planteó el análisis simultáneo de dos familias de compuestos, los plastificantes (ftalatos y adipatos) y los almizcles sintéticos o *musks*. En esta primera aproximación, se consideraron un total de 30 compuestos: 15 ftalatos, 12 almizcles y 3 adipatos, de los cuales 10 estaban prohibidos y otros restringidos en su uso en productos cosméticos, debido a sus efectos nocivos para la salud (carcinogénicos y/o disruptores endocrinos). Ya que una de las familias estudiadas,

los ftalatos se encuentran presentes en todo el material plástico, así como en el aire, y para evitar problemas de contaminación durante el procedimiento de preparación de muestra, se decidió sustituir todo el material plástico por vidrio y mantenerlo escrupulosamente limpio y a alta temperatura (230°C) hasta su uso. De esta forma se evita la posibilidad de falsos positivos y sobreestimaciones de los analitos. Por lo tanto, se planteó por primera vez una versión miniaturizada de la clásica MSPD en pipetas Pasteur, obteniéndose un método de extracción acorde con los principios de la Química Verde, con un gasto mínimo de muestra (100 mg) y de disolventes orgánicos (1 mL), con una generación casi nula de residuos y de bajo coste ya que la extracción se lleva a cabo en pipetas Pasteur desechables. La optimización de los parámetros que pueden afectar a la eficacia de la extracción se llevó a cabo mediante diseños experimentales, estudiando simultáneamente tres factores: el tipo de muestra (*rinse-off* o *leave-on*), el volumen de muestra, y el disolvente orgánico empleado para la extracción. El análisis multivariado tiene en cuenta las posibles interacciones entre factores que pasarían desapercibidas mediante la optimización factor a factor. El posterior análisis mediante GC-MS permitió la separación e identificación de 30 compuestos en menos de 20 minutos^[9].

Posteriormente, se aplicó la μ MSPD al análisis simultáneo de fragancias y conservantes^[10]. Estos compuestos se utilizan masivamente en la formulación de cosméticos y muchos tienen un uso restringido. La regulación de las concentraciones máximas de muchos compuestos que forman parte de estas familias de ingredientes se encuentra en continua revisión debido a las crecientes evidencias sobre sus efectos nocivos.

En el caso concreto que se presenta aquí se consideraron 26 fragancias, las denominadas “alergénicas”, para las cuales la legislación europea exige su monitorización y criterios específicos de etiquetado cuando se emplean por encima de ciertas concentraciones, al ser consideradas como alérgenos de contacto y responsables de la mayor parte de alergias a los

cosméticos. Además, se planteó la inclusión en el estudio de 13 conservantes, incluyendo 7 parabenos de los cuales recientemente varios de ellos han sido prohibidos y para los demás las concentraciones máximas permitidas en el producto final han disminuido notablemente^[1] debido a su acción como disruptores endocrinos^[22,23].

Algunas condiciones experimentales tales como el tipo de dispersante y el tipo y volumen de disolvente de elución, se optimizaron empleando herramientas estadísticas, resultando óptimo el empleo de Florisil como dispersante de la muestra y la elución de los analitos con 1 mL de acetato de etilo. En este trabajo se hizo además una comparativa entre el empleo de MS y MS/MS. Con el empleo de un detector de triple cuadrupolo trabajando con transiciones selectivas se obtiene una mejora de la selectividad y sensibilidad analítica, lo que permite alcanzar unos límites de detección de hasta un orden de magnitud menores en algunos casos respecto al empleo de MS. Por otra parte, en este análisis simultáneo de fragancias alergénicas y conservantes se incluyó también una etapa de derivatización ya que muchos de los conservantes estudiados, incluyendo los parabenos, presentan grupos hidroxilo susceptibles de acetilarse. Con esta derivatización, se obtiene una mejora en la forma del pico, lo que permite una disminución en los límites de detección de estos compuestos.

Como se ha comentado previamente, la dispersión de la muestra se realiza de manera convencional en un mortero, lo que puede provocar la pérdida de compuestos muy volátiles. En nuestro caso se observaron recuperaciones muy bajas para las fragancias pineno y limoneno. Surgió entonces la idea de realizar la dispersión con ayuda de una varilla de vidrio en el propio vial en el que se pesa la muestra^[11]. De esta forma, se consigue el mismo grado de disgregación de la muestra, al mismo tiempo que se evitan pérdidas para los compuestos más volátiles y se acorta el proceso de extracción.

Finalmente, en las condiciones experimentales óptimas, se consiguió validar una metodología para el

análisis simultáneo en cosméticos y productos de higiene personal de cerca de 70 compuestos de muy diversa naturaleza química^[1], con límites de detección bajos, a nivel de ng g^{-1} , que permiten detectar la presencia de compuestos prohibidos incluso a niveles traza. En su aplicación a un amplio abanico de productos comerciales (cremas, lociones, barras de labios, desodorantes, etc) se encontró que algunos de ellos sobrepasaban la concentración máxima permitida fijada por el Reglamento EC No 1223/2009 para algunos compuestos^[1].

3.2. Desarrollo de un método para la determinación de fragancias, conservantes y plastificantes en toallitas infantiles mediante PLE-GC-MS

Este estudio se centró en el análisis de un tipo de producto destinado exclusivamente a la higiene y cuidado de la población infantil, las toallitas y el papel higiénico húmedos^[6]. Este colectivo es mucho más vulnerable que la población adulta a posibles sustancias tóxicas debido al desarrollo incompleto de su barrera epidérmica y a la inmadurez de su sistema inmune. Además, estos productos se aplican (hasta 16 unidades por día) sobre la zona genital, que a menudo se encuentra irritada y presenta un pH más elevado, por lo que la permeabilidad de la piel a las sustancias químicas se puede ver incrementada. Resulta llamativo que hasta el momento en el que se planteó este trabajo no existía en la bibliografía ninguna metodología para determinar fragancias, conservantes o plastificantes en este tipo de productos, a pesar de que muchas de estas sustancias están especialmente restringidas en la formulación de productos destinados a niños menores de 3 años.

Tanto las toallitas como el papel higiénico húmedo consisten en un soporte de celulosa impregnado en una loción, por lo que se propuso la PLE seguida de GC-MS como una técnica cómoda, rápida y eficaz para el análisis de 65 compuestos. En este caso, se hicieron una serie de pruebas para seleccionar tanto el sorbente que rellena la celda de extracción, como el disolvente de elución. Los mejores resultados se obtuvieron empleando arena como sorbente y, para el caso de los disolventes, tanto metanol

como acetonitrilo presentaron buenas eficacias, por lo que ambos fueron incluidos, junto con la temperatura y el tiempo de extracción, en un diseño experimental para optimizar las condiciones de extracción, que finalmente quedaron fijadas de la siguiente forma: 110°C durante 5 minutos, empleando metanol como disolvente.

Una vez optimizadas las condiciones de extracción, se llevó a cabo la validación del método propuesto, y por último el método se aplicó a 20 muestras de productos comerciales de distintas marcas para demostrar su idoneidad y para evaluar el grado de cumplimiento de la ley. En las muestras se encontraron 19 de las 26 fragancias alergénicas analizadas, entre las que destaca el limoneno por su elevada frecuencia (70% de las muestras). Entre los conservantes se detectó la presencia de fenoxietanol en todas las muestras, y se encontró en varias muestras los parabenos prohibidos de isopropilo, e isobutilo, y los parabenos de propilo y butilo, recientemente prohibidos en productos de permanencia destinados a la zona del pañal en niños de menos de tres años. Destaca también la presencia en varias muestras de los ftalatos prohibidos de dibutilo y de dietilhexilo.

3.3. Desarrollo de un método basado en μMSPD y LC-MS/MS para la determinación de colorantes en productos cosméticos

Los agentes colorantes se utilizan en las formulaciones cosméticas tanto para dar color al producto en sí como para colorear con fines decorativos la piel, las uñas o el cabello. En la EU los colorantes permitidos para su uso cosmético se encuentran en una lista positiva (Anexo IV) del reglamento^[1]. Los colorantes más utilizados son compuestos orgánicos de origen sintético lipo o hidrosolubles, siendo éstos últimos muy sensibles a la luz, el pH y a la presencia de agentes oxidantes o reductores.

Debido a la escasez de metodologías adecuadas y actualizadas para el control analítico de colorantes en cosméticos, los autores se centraron en el desarrollo de un método basado en μMSPD seguida de LC-MS/MS

para la determinación de colorantes hidrosolubles muy frecuentes en diferentes matrices cosméticas, incluyendo productos decorativos^[21]. Al igual que en los casos expuestos anteriormente, las condiciones experimentales de extracción mediante μ MSPD fueron optimizadas de manera multivariante mediante herramientas de diseño experimental. En este caso se estudiaron tres factores: el tipo de dispersante (Florisil o arena), el disolvente de elución (metanol, metanol/agua 1:1 y acetona), teniendo en cuenta su compatibilidad con la fase móvil utilizada en LC, y el volumen de elución (1, 2 o 5 mL). El análisis de los resultados obtenidos condujo a la selección de Florisil y 2 mL de metanol para llevar a cabo la elución de los compuestos.

Debido a la sensibilidad y selectividad de los detectores de MS/MS, en una primera aproximación se planteó la posibilidad de llevar a cabo la determinación de los compuestos de interés directamente mediante MS/MS, sin una etapa previa de separación cromatográfica, pero al analizar los resultados obtenidos se observaron efectos de matriz, y por tanto, se puso de manifiesto la necesidad de una etapa de separación previa a la detección por MS/MS. El método de LC-MS/MS permitió la separación de nueve colorantes en menos de 6 minutos. La validación del método mostró una excelente linealidad, así como precisión y exactitud. Finalmente, se aplicó a 24 cosméticos y productos de cuidado personal incluyendo muestras líquidas (champús, lociones) y sólidas y semisólidas (barras de labios, polvos de maquillaje, pastas de dientes, entre otras) para abarcar la amplia gama de productos disponibles en el mercado. En las muestras se encontraron siete de los colorantes analizados y más del 50% de los productos contenían al menos dos colorantes, siendo tartrazina el más frecuente.

4. Conclusiones

Es de esperar una evolución legislativa hacia criterios más restrictivos a medida que aumenten las evidencias científicas sobre la toxicidad de muchos componentes actuales de los productos cosméticos.

Por tanto, es crítico desarrollar y disponer de métodos robustos capaces de detectar niveles traza de esos compuestos para controlar la calidad de las formulaciones y asegurar la salud de los consumidores.

Para ello es importante que las nuevas metodologías de análisis se basen en técnicas de extracción “verdes” y miniaturizadas, que permitan reducir el uso de reactivos y que a su vez abaraten los costes del análisis, que sean rápidas y preferiblemente automatizables para facilitar su transferencia a protocolos de análisis de rutina. Por otra parte, el empleo de detectores de espectrometría de masas, especialmente trabajando en tándem MS/MS, permite un aumento de la selectividad y sensibilidad analítica, lo cual es especialmente útil a la hora de abordar el análisis de muestras complejas como los cosméticos y productos de cuidado personal^[24].

Aquí se han presentado brevemente varios ejemplos de procedimientos desarrollados por nuestro grupo de investigación que combinan técnicas de preparación de muestra como la micro-MSPD y la PLE con técnicas cromatográficas. Los detalles de estos trabajos y de otros sobre el control analítico de cosméticos realizados en el seno del grupo se encuentran en las referencias correspondientes fácilmente accesibles a través de la página web del grupo: <http://www.usc.es/es/investigacion/grupos/lidsa/>

Agradecimientos

Estos trabajos han sido financiados por los Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER) (2007-2013) y los proyectos CTQ2013-46545-P (Ministerio de Economía y Competitividad, España), UNST10-1E-491 (Programa de Infraestructura, Ministerio de Ciencia e Innovación, España) y GPC2014/035 (Programa de Consolidación de Grupos de Investigación, Xunta de Galicia).

References

- [1] Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast), in Off. J. Union L342/59, (2009).
- [2] Cosmetics Europe. The personal care association (CEAR). Annual report, 2013. Disponible en: <https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/annual-reports.html> (Enero 2016).
- [3] Salud y vida sana. Nueva normativa para el control de los cosméticos. Disponible en: <http://www.saludyvidasana.es/2013/09/nueva-normativa-para-el-control-de-los-cosmeticos/> (Enero 2016).
- [4] S.A. Barker, Applications of matrix solid-phase dispersion in food analysis, *J. Chromatogr. A*, 880 (2000) 63-68.
- [5] A.L. Capriotti, C. Cavaliere, P. Giansanti, R. Gubbiotti, R. Samperi, A. Laganà, Recent developments in matrix solid-phase dispersion extraction, *J. Chromatogr. A*, 1217 (2010) 2521-2532.
- [6] G. Alvarez-Rivera, T. Dagnac, M. Lores, C. Garcia-Jares, L. Sanchez-Prado, J.P. Lamas, M. Llompart, Determination of isothiazolinone preservatives in cosmetics and household products by matrix solid-phase dispersion followed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, 1270 (2012) 41-50.
- [7] L. Sanchez-Prado, G. Alvarez-Rivera, J.P. Lamas, M. Lores, C. Garcia-Jares, M. Llompart, Analysis of multi-class preservatives in leave-on and rinse-off cosmetics by matrix solid-phase dispersion, *Anal. Bioanal. Chem.*, 401 (2011) 3293-3304.
- [8] L. Sanchez-Prado, J.P. Lamas, G. Alvarez-Rivera, M. Lores, C. Garcia-Jares, M. Llompart, Determination of suspected fragrance allergens in cosmetics by matrix solid-phase dispersion gas chromatography-mass spectrometry analysis, *J. Chromatogr. A*, 1218 (2011) 5055-5062.
- [9] M. Llompart, M. Celeiro, J.P. Lamas, L. Sanchez-Prado, M. Lores, C. Garcia-Jares, 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 (2013) 10-19.
- [10] M. Celeiro, E. Guerra, J.P. Lamas, M. Lores, C. Garcia-Jares, M. Llompart, Development of a multianalyte method based on micro-matrix-solid-phase dispersion for the analysis of fragrance allergens and preservatives in personal care products, *J. Chromatogr. A*, 1344 (2014) 1-14.
- [11] M. Celeiro, J.P. Lamas, M. Llompart, C. Garcia-Jares, In-vial micro matrix solid-phase dispersion for the analysis of fragrance allergens, preservatives, plasticizers, and musks in cosmetics, *Cosmetics*, 1 (2014) 171.
- [12] B.E. Richter, B.A. Jones, J.L. Ezzell, N.L. Porter, N. Avdalovic, C. Pohl, Accelerated solvent extraction: a technique for sample preparation, *Anal. Chem.*, 68 (1996) 1033-1039.

- [13] M. Vila, J.P. Lamas, C. Garcia-Jares, T. Dagnac, M. Llompart, Optimization of an analytical methodology for the simultaneous determination of different classes of ultraviolet filters in cosmetics by pressurized liquid extraction–gas chromatography tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, 1405 (2015) 12-22.
- [14] J.P. Lamas, L. Sanchez-Prado, C. Garcia-Jares, M. Lores, M. Llompart, Development of a solid phase dispersion-pressurized liquid extraction method for the analysis of suspected fragrance allergens in leave-on cosmetics, *J. Chromatogr. A*, 1217 (2010) 8087-8094.
- [15] L. Sanchez-Prado, G. Alvarez-Rivera, J.P. Lamas, M. Llompart, M. Lores, C. Garcia-Jares, Content of suspected allergens and preservatives in marketed baby and child care products, *Anal. Methods*, 5 (2013) 416-427.
- [16] M. Celeiro, J.P. Lamas, C. Garcia-Jares, M. Llompart, Pressurized liquid extraction-gas chromatography-mass spectrometry analysis of fragrance allergens, musks, phthalates and preservatives in baby wipes, *J. Chromatogr. A*, 1384 (2015) 9-21.
- [17] J. Pawliszyn, Solid Phase Microextraction. Theory and Practice, in: J. Pawliszyn (Ed.), Wiley-VCH, New York, 1997.
- [18] G. Alvarez-Rivera, M. Vila, M. Lores, C. Garcia-Jares, M. Llompart, Development of a multi-preservative method based on solid-phase microextraction-gas chromatography-tandem mass spectrometry for cosmetic analysis, *J. Chromatogr. A*, 1339 (2014) 13-25.
- [19] G. Alvarez-Rivera, T. De Miguel, M. Llompart, C. Garcia-Jares, T.G. Villa, M. Lores, A novel outlook on detecting microbial contamination in cosmetic products: analysis of biomarker volatile compounds by solid-phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry, *Anal. Methods*, 5 (2013) 384-393.
- [20] G. Alvarez-Rivera, M. Llompart, C. Garcia-Jares, M. Lores, Identification of unwanted photoproducts of cosmetic preservatives in personal care products under ultraviolet-light using solid-phase microextraction and micro matrix solid-phase dispersion, *J. Chromatogr. A*, 1390 (2015) 1-12.
- [21] E. Guerra, M. Celeiro, J.P. Lamas, M. Llompart, C. Garcia-Jares, Determination of dyes in cosmetic products by micro-matrix solid phase dispersion and liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, 1415 (2015) 27-37.
- [22] A. Pop, B. Kiss, T. Drugan, J. Cherfan, F. Loghin, In vitro estrogenic/anti-estrogenic effects of certain food additives and cosmetic preservatives, *Farmacia*, 62 (2014) 863-873.
- [23] J. Xue, Q. Wu, S. Sakthivel, P.V. Pavithran, J.R. Vasukutty, K. Kannan, Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children, *Environ. Res*, 137 (2015) 120-128.
- [24] M. Lores, M. Llompart, G. Alvarez-Rivera, E. Guerra, M. Vila, M. Celeiro, J. P. Lamas, C. Garcia-Jares, Positive lists of cosmetic ingredients: Analytical methodology for regulatory and safety controls – A review. *Anal. Chim. Acta*, 915 (2016), 1-26.