

UNED

Facultad
de Ciencias

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA
QUÍMICA**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
MÓDULO DE QUÍMICA ANALÍTICA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA**

**IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE CONTAMINANTES
EN ALIMENTOS PROCEDENTES DE LOS ENVASES**

Autora: Janira Evelia Jaén Prado

Tutora: Pilar Fernández Hernández

FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA
JULIO 2022

ÍNDICE

Glosario de términos	1
Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción	6
2. Justificación y objetivos	8
3. Envase alimentario	9
3.1. Plásticos	10
3.2. Bioplásticos	11
3.3. Cartón y papel	12
3.4. Vidrio	12
3.5. Metal	13
4. Interacción envase-producto	14
4.1. Transferencia y migración	15
4.2. Partición	16
4.3. Difusión	16
4.4. Adsorción/desorción	18
4.5. Factores que afectan la migración	19
5. Clases de migrantes	21
5.1. Sustancias añadidas intencionalmente (IAS)	21
5.2. Sustancias no añadidas intencionalmente (NIAS)	22
6. Soluciones para el envasado de los alimentos	25
6.1. Sistemas de envasado activo (AP)	26
6.2. Sistemas de envases inteligentes (IP)	29
6.2.1. Los indicadores	30
6.2.2. Los sensores	31

6.2.3. Identificación por radiofrecuencia	34
7. Legislación	34
8. Evaluación de sustancias transferidas desde el envase	35
8.1. Ensayos de migración	35
8.2. Evaluación de NIAS	39
9. Metodología analítica para la determinación e identificación de sustancias migrantes ...	40
9.1. Tratamiento de muestra	40
9.2. Detección y cuantificación	42
9.2.1. Cromatografía de gases	42
9.2.2. Cromatografía líquida	42
9.3. Screening e identificación	45
10. Conclusiones	46
11. Bibliografía	47

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AP: Sistema de envases activos

APCI: Ionización química a presión atmosférica

APGC: Cromatografía de gases a presión atmosférica

APGC-Q-ToF: Cromatografía de gases a presión atmosférica acoplada a un detector de masa cuadrupolo-tiempo de vuelo

ASAP: Sonda de análisis de sólidos de presión atmosférica

BADGE: Bisfenol-A diglicidil éter

BHA: hidroxianisol butilado

BHT: Butilhidroxitolueno

CE: Alta energía de colisión

CN: Nanotubos de carbono

COV: orgánicos volátiles

DART: Análisis directo en tiempo real

DESI: Ionización por electropulverización de desorción

EI: Ionización electrónica

EM: Ondas electromagnéticas

EPS: Poliestireno expandido

ESI: Ionización por electrospray

FID: Detector de ionización de llama

GC: Cromatografía de gases

GC-MS (EI): Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas con ionización electrónica

GC-MS: Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas

GC-O: Cromatografía de gases- olfatometría

HDPE: Polietileno de alta densidad

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

HPLC-MS: Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas

HR: Alta resolución

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución

HS: Espacio de cabeza

IAS: Sustancias añadidas intencionalmente

ID: Identificación Automática

IP: Sistemas de envases inteligentes

IR: Infrarroja

IT: trampa de iones

KI: Índice de Kovat

LC: Cromatografía líquida

LDPE: Polietileno de baja densidad

LLE: Extracción de líquido-líquido

LLME: Microextracción de líquido

LOD: Límites de detección

MOAH: Hidrocarburos aromáticos de aceites minerales

MOH: Aceites minerales

MOSH: Hidrocarburos de aceites minerales

MS: Espectrometría de masas

NIAS: Sustancias no añadidas intencionalmente

NIST: Instituto Nacional de Normas y Tecnología

OM: Migración global

OML: Límite de migración global

PA: Poliamida

PAA: Aminas aromáticas primarias

PE: Polietileno

PET: Tereftalato de polietileno

PLA: Ácido poliláctico

POSH: Hidrocarburos saturados oligoméricos poliolefínicos

PP: Polipropileno

PS: Poliestireno

PVC: Cloruro de polivinilo

Q: Cuadrupolo

QSAR: Relaciones cuantitativas estructura-actividad

RFID: Identificación por radiofrecuencia

RI: Índice de retención

SAR: Relaciones estructura-actividad

SM: Migración específica

SML: Límite de migración específica

SPME: Microextracción en Fase Sólida

ToF: Tiempo de vuelo

TTC: Umbral de preocupación toxicológica

TTI: Sensores de tiempo y temperatura

UPLC: Cromatografía líquida de ultra rendimiento

UV: Ultravioleta

RESUMEN

Con la globalización y el desarrollo de nuevas tecnologías, los alimentos viajan a grandes distancias en diferentes tipos de envases, del campo a la ciudad, a otros países y continentes, por lo que las expectativas, en cuanto a la calidad del envase y sus funciones se hacen cada día más exigentes, lo que ha llevado a la industria alimentaria al desarrollo de nuevos sistemas de envasados, activos e inteligentes.

Es un hecho reconocido, que en los últimos años, la tecnología del envasado ha tenido numerosos avances; pero desde hace varias décadas, se ha demostrado que una gran cantidad de las sustancias contenidas en el envase migran a los alimentos, algunas de ellas son reconocidas por el fabricante, ya que son agregadas intencionalmente (IAS) y otras resultan de diversas reacciones químicas que tienen origen en el material del envase o de impurezas añadidas no intencionalmente durante su período de fabricación.

Ante esta problemática y el riesgo potencial que puede representar para los seres humanos, muchos químicos analíticos se han volcado a la tarea de identificar estas sustancias y sus estructuras, así como las cantidades presentes en los alimentos o simulantes alimenticios.

Como resultado existe una gran diversidad de enfoques y técnicas analíticas empleadas para evaluar estas sustancias. En este trabajo se presenta una recopilación bibliográfica de los tipos de envases empleados en la alimentación y sus posibles migraciones, las técnicas analíticas empleadas para identificar y estudiar estas sustancias haciendo énfasis en las técnicas cromatográficas con detección de masas por ser las más utilizadas en la determinación de los compuestos migrantes del envase al alimento.

ABSTRACT

With globalization and the development of new technologies, food travels great distances in different types of packaging from the countryside to the city, to other countries and continents, so expectations regarding the quality of the packaging and its functions they become more demanding every day, which has led the food industry to the development of new active and intelligent packaging systems.

It is a recognized fact that in recent years, packaging technology has made numerous advances; but for several decades, it has been shown that a large number of the substances contained in the packaging migrate to food, some of them are recognized by the manufacturer, since they are intentionally added (IAS) and others result from various chemical reactions that originate from the packaging material or from impurities added unintentionally during its manufacturing period.

Before this problem and the potential risk that it may represent for human beings; many analytical chemists have turned to the task of identifying these substances and their structures as well as the amounts present in food or food simulants.

As a result, there is a great diversity of approaches and analytical techniques used to evaluate these substances. This paper presents a bibliographic compilation of the types of containers used in food and their possible migrations, the analytical techniques used to identify and study these substances, emphasizing chromatographic techniques with mass detection as they are the most used in the determination of migrating compounds from the container to the food.

1. INTRODUCCIÓN

Los envases alimentarios tienen como propósito contener, conservar, transportar y proteger los alimentos de cualquier variación química o biológica, que pueda afectar sus propiedades organolépticas o la salud del consumidor.

El uso de envases alimentarios se remonta a los inicios de la humanidad, al momento en el que el hombre sintió la necesidad de emplear materiales para contener productos alimenticios. Los primeros envases fueron objetos del entorno natural, como las rocas, las pieles de animales, los troncos y las hojas de árboles; desde entonces el envase ha ido evolucionando con las necesidades alimenticias de las personas, con el descubrimiento de nuevos materiales (metales, madera, caucho, etc.) y la destreza humana para trabajar dichos materiales.

Así, cuando las necesidades del hombre requirieron almacenar y transportar los alimentos a corta distancia, se comenzaron a fabricar canastas a base de hierbas, pencas y ramas de árboles, recipientes metálicos, vasijas de barro y bolsas de pieles, entre otros.

El aumento de la población en las grandes ciudades dio lugar a la aparición de tiendas y supermercados que exigían una gran variedad de envases para la masificación, transporte y conservación de los alimentos, ocurrieron también innovaciones en la tecnología del envasado, que permitieron la conservación y comercialización a corto, mediano y largo plazo de algunos alimentos; junto a estos cambios, se inició la producción de envases a gran escala, para dar respuesta a la necesidad de la humanidad. Los envases de cartón o papel fueron los primeros en utilizarse con este propósito, sin embargo, no todos los alimentos podían ser envasados en estas clases de materiales.

Es importante señalar, que entre los aportes históricos más valiosos al desarrollo de los envases se encuentra: la fabricación de las primeras botellas de vidrio por los egipcios (siglo XV a.C.), el descubrimiento del papel por los chinos (siglo II a.C.), la introducción de la hojalata como material de envasado alimentario (siglo XVIII d.C.) y el descubrimiento del plástico (siglo XIX d.C.). Este último revolucionó la industria del envasado por su alta resistencia al calor, la humedad y a muchos productos químicos, así como su ligereza, propiedades que lo hacen ideal para contener alimentos tanto en estado líquido como sólido, y pronto se convirtió en un material de amplio uso¹.

En la actualidad, la fabricación de envases se ha convertido en un reto para los científicos e investigadores de la industria del envasado; ya que los consumidores se han vuelto más exigentes en cuanto a la presentación, versatilidad, diseño y resistencia del envase. Además, se espera que el envase ofrezca seguridad química y biológica al consumidor. Por otro lado, el envase debe ajustarse a las unidades de carga y protocolo de distribución del producto, a las operaciones de fabricación y envasado, a las normativas actuales, a la oferta del mercado, comunicar de manera sencilla, visible y comprensible las características del producto, debe ser atractivo al público, confiable, económico, accesible, de fácil manejo y amigable con el medio ambiente².

Los requisitos impuestos han llevado al desarrollo de envases activos que, mediante el uso de diferentes tecnologías y mecanismos de reacción, contrarrestan la acción de factores como la humedad, luz, temperatura, oxígeno, microorganismos, entre otros, que disminuyen la vida útil de los alimentos; y de envases inteligentes que emplean sensores e indicadores para monitorear la calidad de los alimentos^{3,4}.

A pesar de la evolución de los envases alimentarios, de las ventajas que ofrecen y de su compromiso con la seguridad alimentaria, estos pueden transferir sustancias potencialmente peligrosas a los alimentos, capaces de cambiar sus propiedades organolépticas generando el rechazo del consumidor o lo que es más grave, poniendo en riesgo la salud e incluso la vida humana.

Durante la fabricación del envase, en especial los plásticos, suelen agregarse sustancias añadidas intencionalmente (IAS) con el propósito de mejorar sus propiedades o pueden producirse sustancias no añadidas intencionalmente (NIAS) como resultado de procesos de degradación, reacciones químicas o impurezas del material, que en condiciones apropiadas pueden migrar a los alimentos⁵. La transferencia de estas sustancias puede darse por contacto directo con el alimento o por vía gaseosa y se encuentra afectada por una serie de factores, que incluyen el tipo de contacto, el tiempo de contacto, la temperatura del sistema, el tipo de materiales, la naturaleza del alimento y la concentración de la sustancia migrante, entre otros⁶.

Con el objeto de garantizar la seguridad del consumidor la legislación europea ha establecido límites a la migración global y específicas de sustancias que pueden ser peligrosas para la salud humana, y condiciones para la realización de ensayos de migración con simulantes de alimentos.

La identificación y determinación de estos compuestos es una tarea compleja, que requiere de poderosas técnicas de análisis, en especial para la identificación de las NIAS, ya que estas representan numerosas especies químicas de estructuras desconocidas, que no aparecen en las bibliotecas de espectros de masas ni se tiene datos sobre su toxicidad⁷.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva sobre la identificación y análisis de contaminantes en alimentos procedentes de los envases. En los primeros apartados se describen los materiales habitualmente empleados en la fabricación de envases alimentarios, como plásticos, bioplásticos, cartón o papel, vidrio y metales. Seguidamente se explican los distintos mecanismos de interacción entre el envase, los productos alimentarios y el medio que le rodea, haciendo énfasis en la migración o transferencia de masa del envase a los alimentos; se establece la diferencia entre IAS y NIAS, así como los orígenes, clasificación y evaluación de las NIAS, se detallan los nuevos sistemas de envasado activo e inteligente como una respuesta a la problemática actual del envasado; se presenta en forma general la legislación europea sobre envases alimentarios y la metodología analítica de uso regular empleada en la identificación y determinación de sustancias migrantes.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Por todo lo antes expuesto en la introducción, el objetivo general de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica sobre la metodología analítica empleada en la identificación y cuantificación de sustancias que migran del envase al alimento, incluyendo las pruebas de migración recomendadas por la legislación existente.

Objetivos específicos

- Reconocer los distintos tipos de envases, sus características y posibles NIAS.
- Proporcionar una descripción general sobre las nuevas soluciones del envasado de alimentos.
- Estudiar las distintas metodologías analíticas empleadas en la identificación y cuantificación de migrantes.
- Establecer el riesgo potencial de las NIAS para la salud humana.

3. ENVASE ALIMENTARIO

Como se ha mencionado, los alimentos se encuentran expuestos a la acción de diversos factores y contaminantes externos, que pueden producir una serie de cambios químicos en el alimento, que resultan en la alteración de sus propiedades organolépticas y que pueden incluso causar la pérdida del producto.

Los envases alimentarios tienen la finalidad de contener y proteger los alimentos del medio exterior, asegurando que llegue al consumidor en las mejores condiciones posibles. En la actualidad se pueden distinguir cuatro tipos de envases⁸:

- **Envase primario:** Se encuentra en contacto directo con el alimento. Proporciona la primera defensa y su función es proteger, contener y facilitar el almacenamiento; entre los ejemplos de envases primarios tenemos: latas, cajas de cartón, botellas, bolsas de plástico, etc.
- **Envase secundario:** Es diseñado para exhibir el producto en puntos de venta minoristas. Su función es brindar protección física al alimento y facilitar su distribución. Por ejemplo, las cajas de cartón corrugado que contienen varios envases primarios.
- **Envase terciario:** Tiene como misión introducir los envases secundarios al sistema de transporte. Como, por ejemplo, cajas de cartón corrugado envueltas en film estirable.
- **Envase cuaternario:** Utilizado comúnmente en el comercio interestatal o internacional, facilita el manejo de envases terciarios. Ejemplos: un contenedor metálico para trasladar la mercancía en barcos, trenes y camiones.

Entre los materiales más utilizados a nivel mundial en la fabricación de envases alimentarios se encuentran los plásticos, el cartón o papel, el metal y el vidrio. En la figura 1, se muestran los porcentajes de los materiales más empleados en el mercado mundial de envases, como puede observarse en primer lugar se encuentra el cartón o papel, seguido del plástico (rígido y flexible), luego el metal y finalmente el vidrio⁹.



Figura 1. Materiales empleados a nivel mundial en la fabricación de envases⁹.

3.1. PLÁSTICOS

Los plásticos son polímeros orgánicos formados a partir de reacciones de polimerización, policondensación, o poliadición de monómeros. Los plásticos más usados en la fabricación de envases son: polipropileno (PP), polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), poliestireno expandido (EPS), poliestireno (PS), el tereftalato de polietileno (PET), la poliamida (PA) y el cloruro de polivinilo (PVC) o plásticos multicapas, que son combinaciones de varios polímeros¹⁰.

Los plásticos presentan la ventaja de ser materiales económicos, livianos, fáciles de trabajar y moldear, duros, resistentes a los productos químicos, al agua y al impacto; sin embargo, su elevado tiempo de degradación contribuye con la contaminación del medio ambiente¹¹.

Los desechos de algunos materiales plásticos pueden ser recuperados mediante técnicas apropiadas de reciclaje¹¹. No obstante, durante el proceso de reciclaje algunos contaminantes pueden introducirse en el envase, tal es el caso de los compuestos aromatizantes detectados en envases de plástico, que provienen de aplicaciones previas del

envase, como cosméticos y agentes de limpieza, o del mal uso del envase por parte de los consumidores¹⁰.

3.2. BIOPLÁSTICOS

Los materiales bioplásticos surgen como una alternativa más amigable con el ambiente. Los bioplásticos son aplicados en una gran diversidad de productos incluyendo envases alimentarios y se espera que el uso de este material, conlleve a una disminución de los desechos debidos a los plásticos no degradables de origen petroquímico¹².

Los dos grupos más importantes de bioplásticos son los polímeros de base biológica y los plásticos biodegradables. Los polímeros de base biológica se derivan de la biomasa; y los plásticos biodegradables provienen de fuentes naturales o fósiles y se degradan por la acción de microorganismos¹³.

Los polímeros de base biológica pueden ser de diversas clases según su origen¹²:

- **Polímeros microbianos:** Sintetizados por diversas especies microbianas, a través de procesos de ingeniería metabólica. Los principales biopolímeros obtenidos de la fermentación microbianas son: polihidroxicanoatos, ácido poliláctico (PLA) y exopolisacáridos.
- **Polímeros a base de madera:** Son sintetizados a partir de polímeros vegetales como el almidón, la lignina o de la desintegración de cadenas de celulosas que se regeneran como películas bioplásticas que suelen mezclarse con plastificantes para mejorar la flexibilidad, la tenacidad y la baja permeabilidad al oxígeno.
- **Polímeros a base de proteínas:** Los más usuales se fabrican a base de colágeno, gelatina, gluten de trigo, proteína de soja o de suero.

Con el propósito de optimizar las propiedades técnicas de los materiales biodegradables se les suele agregar una serie de compuestos químicos como: plastificantes, antioxidantes, estabilizadores de luz y UV, agentes de liberación, agentes de reticulación, entre otros; que no deben alterar la capacidad de los materiales para biodegradarse ni causar daños en el ambiente ni en la salud del consumidor¹³.

3.3. CARTÓN Y PAPEL

Los materiales de cartón y papel se fabrican a partir de la fibra de celulosa, que puede ser virgen o reciclada. Estos materiales presentan ventajas como: versatilidad, resistencia y rigidez para garantizar la protección adecuada de algunos productos, facilidad para reciclar o formar composta, y cualidades estéticas que lo hacen atractivos al consumidor; pero no son apropiados para usos que impliquen contacto directo con productos húmedos ni para aquellos que requieran impermeabilidad, maleabilidad o transparencia^{14,15}. En estos casos materiales como el plástico, el metal, el vidrio o combinaciones de diferentes materiales pueden ser más funcionales¹⁵.

Aunque los materiales de plásticos son más resistentes y duraderos que los de cartón o papel en los últimos años la demanda por este tipo de materiales ha ido en aumento. Esto se debe en gran medida a que el cartón y el papel están hecho de materia prima renovable y además son fáciles de reciclar y por lo tanto, representan un impacto menos severo para el ambiente^{14,15}.

Si bien es cierto que el reciclaje disminuye la cantidad de residuos y contribuye con la conservación de los recursos naturales; también es un hecho, que una gran cantidad de sustancias nocivas para la salud capaces de migrar a los alimentos podrían estar presentes en los envases alimentarios fabricados con papel o cartón reciclado¹⁶.

Existen diversos tipos de sustancias químicas que podrían encontrarse en el papel o en el cartón como: aditivos añadidos durante la producción para mejorar sus propiedades mecánicas, tintas de impresión, adhesivos, disolventes, plastificantes, tensioactivos y pigmentos, entre otros; además, de los contaminantes adsorbidos durante su uso o gestión de residuos¹⁶. Por ello, cuando el cartón está destinado a ser utilizado como envase primario, es decir, en contacto directo con el alimento, se deben emplear barreras funcionales que impiden la transferencia de masa entre los alimentos y el envase¹⁴.

3.4. VIDRIO

Los vidrios comunes se producen mediante la fusión de arena silícea con otras sustancias como el carbonato cálcico, la cal y algunos metales empleados para mejorar sus propiedades mecánicas¹⁷.

Existen distintos tipos de vidrios, que se diferencian por su contenido químico y sus propiedades físicas. Entre los utilizados como envases alimentarios se encuentra el vidrio común (sódico-caustico) y el de borosilicato¹.

El vidrio de borosilicato es un tipo especial de vidrio, producido por óxidos de silicio y boro, que se utiliza principalmente en envases de laboratorio, pero también en envases alimentarios como las botellas ecológicas¹.

Entre las ventajas que presentan los materiales se encuentran: resistencia a las altas temperaturas y a los cambios atmosféricos, transparencia, impermeabilidad, maleabilidad, inercia química, reciclabilidad, estabilidad frente a la radiación ultravioleta, cualidades estéticas asociadas al lujo, limpieza y calidad, entre otras. Entre sus desventajas están: su fragilidad, ocupa un gran espacio, elevados costos para transportarlos debido a los cuidados que deben tenerse por su fragilidad y a su elevado peso, entre otras^{2,17}.

3.5. METAL

Por lo general, los envases metálicos están fabricados de aluminio y aleaciones de hierro (acero inoxidable), que se recubren con estaño, óxidos de cromo y en algunos casos con barnices¹⁷.

Entre los grandes problemas que ha presentado el uso de metales para envasar alimentos se encuentra su falta de compatibilidad con algunos alimentos. Por ejemplo, cuando los alimentos son sometidos a cambios térmicos, las proteínas termosensibles del alimento pueden reaccionar con el acero del envase y producir compuestos de azufre que se perciben como manchas negras o de color café, para solucionar este problema se usan barnices epoxi-fenolicos¹; y en el caso de alimentos con pH ácido podrían reaccionar con las latas de aluminio, se suelen proteger con una laca compatible con el producto a envasado^{1,2}.

Los materiales que comúnmente se emplean en la fabricación de estos envases son²:

- Lámina negra: Hecha de acero de bajo carbono reducido en frío, que se puede moldear con facilidad en recipientes tubulares de forma tubular, usado en charolas de cocina, cubetas para cerveza, entre otros.

- Lámina estañada: No es más que la lámina negra simple o doble con un recubrimiento electrolítico de estaño, es algunos envases y latas.
- Hojalata diferencial: Es una lámina con distintas composiciones de estaño en sus lados.
- Lámina cromada: Esta hecha de acero libre de estaño, suele usarse en la elaboración de tapas, corcholatas y fondos de latas, es resistente al calor.
- Láminas de aluminio: Son utilizadas en la fabricación de latas para bebidas, jugos, cervezas, bandejas, platillos, etc.

Los envases metálicos tienen la ventaja de ser termoestables, reciclables, impermeables, durable, impiden el paso de la luz, resistentes al calor y a la presión, su sellado hermético garantiza un tiempo de vida largo para el producto, entre otras; sin embargo, presentan las desventajas de ser susceptibles a la corrosión, ocupan gran espacio, no son transparentes, son materiales pesados y algunos de alto costo^{2,17}.

4. INTERACCIÓN ENVASE-PRODUCTO

Cuando el alimento es envasado ocurren interacciones entorno-envase- alimento (ver figura 2) que pueden afectar la calidad del producto envasado. Estas interacciones pueden ser de tres tipos^{18,19}:

- **Permeación:** Consiste en el paso de sustancias gaseosas o vapores a través del envase, que puede darse desde el entorno hacia el interior del envase o viceversa. Este proceso se realiza en tres etapas, adsorción y/o absorción de las moléculas sobre la pared del envase, seguido de su difusión en el material de envase, y posterior desorción en la pared opuesta del envase.
- **Sorción:** Este proceso permite la transferencia de sustancias desde el alimento o entorno al envase donde son retenidas. Este fenómeno es el causante de la retención del aroma, sabor, grasa o humedad del alimento por el material del envase. En algunos casos la sorción afecta gravemente el material del envase causando la pérdida de sus propiedades deseables.

- **Migración:** Es la transferencia de componentes del envase al alimento. Entre las sustancias químicas que podrían migrar a los alimentos se encuentran: monómeros del polímero, oligómeros, disolventes, plastificantes, colorantes, estabilizadores UV, antioxidantes y tintas de impresión, entre otros. La migración de sustancias a los alimentos podría degradar los alimentos o convertirse en un peligro para la salud del consumidor; aunque también puede ser utilizada para favorecer la vida útil del envase.

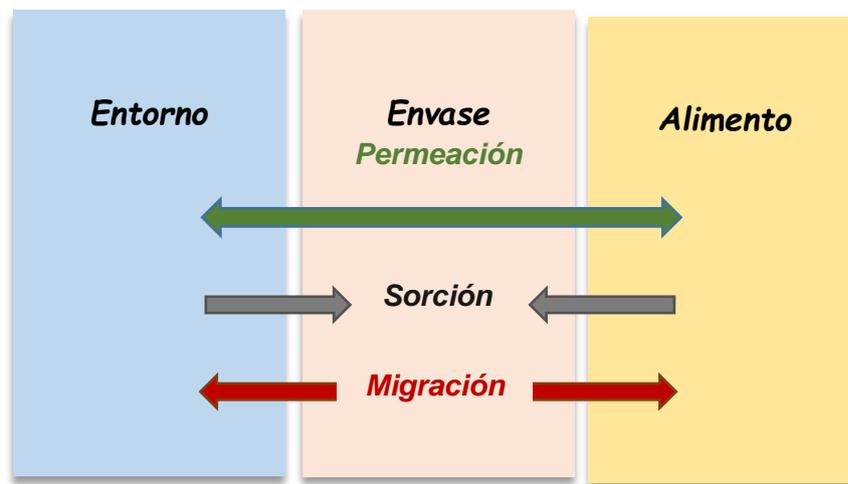


Figura 2. Interacciones entorno-envase-alimento.

Estas interacciones pueden ser desfavorables para el alimento, ya que pueden ocasionar cambios en el sabor, olor y textura del mismo o contaminar el alimento con sustancias tóxicas¹⁸; o bien, ser aprovechadas para incorporar o absorber sustancias en o desde el producto alimenticio, con el propósito de mantener o prolongar su vida útil, garantizando la calidad, seguridad e integridad del mismo, tal es el caso de los envases activos²⁰.

4.1. TRANSFERENCIA Y MIGRACIÓN

La migración es un proceso de transferencia de masa y es una de las interacciones más importante ya que resulta en la incorporación de sustancias químicas procedentes del envase a los alimentos²¹.

Generalmente, los procesos de migración están controlados por dos mecanismos: la difusión y la partición, en especial en el caso de los plásticos²². Sin embargo, en el caso de materiales porosos como el cartón o papel, la migración ocurre mediante una combinación de

procesos de adsorción y desorción en la fibra celulósica, acompañados de mecanismos de difusión en los poros gaseosos del papel o cartón²³.

4.2. PARTICIÓN

En el sistema envase/alimento, el coeficiente de partición es la relación entre la concentración de la especie migrante en ambas fases:

$$K = \frac{C_1}{C_2}$$

Donde K es el coeficiente de partición, C1 es la concentración del migrante en el envase y C2 es la concentración en el alimento. Cuando la constante K presenta un valor $\ggg 1$, el migrante tiene preferencia por el envase y tenderá a permanecer en el mismo, por lo tanto, la migración será baja. Por el contrario, cuando K tiene un valor $\lll 1$ la migración hacia el alimento se realiza con facilidad y en forma continua¹⁸.

4.3. DIFUSIÓN

La difusión es el mecanismo principal por el cual ocurre la migración y es causada por el movimiento aleatorio de partículas, en un material desde zonas de alta concentración a zonas de menor concentración. Este proceso puede describirse mediante la primera Ley de Fick:

$$J = -D \left(\frac{dC}{dx} \right)$$

Donde J ($\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$) es el flujo del migrante por unidad de área a través del material, D ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$) es el coeficiente de difusión y dC/dx es el gradiente de concentración del migrante a través de un espesor x (m) del material⁸.

Cuando la difusión provoca un cambio de la concentración con el tiempo, D se expresa mediante la segunda Ley de Fick:

$$\frac{dc}{dx} = D \left(\frac{d^2c}{dx^2} \right)$$

Esta ecuación se aplica cuando D es independiente de la concentración y la difusión se limita a la dirección x, como es el caso de los polímeros por encima de su temperatura de transición vítrea⁸.

La difusión es un proceso complejo que depende del peso molecular, forma y flexibilidad del compuesto migrante, así como de las características del material, la temperatura y el gradiente de concentración. Este proceso puede complicarse aún más cuando las moléculas del alimento penetran el envase alimentario, favoreciendo la tasa de difusión²⁴.

Según el coeficiente de difusión, la migración se puede clasificar en tres tipos distintos^{18,24}.

- **Tipo I:** “No migración”. El coeficiente de difusión se aproxima a cero; por lo tanto, la migración es mínima. Ejemplos: Aditivos combinados químicamente con el polímero (antioxidantes y residuos de catalizadores).
- **Tipo II:** “Migración controlada por el material del envase”. Las sustancias migrantes son transferidas desde el interior del polímero hacia la superficie en contacto independientemente de si el material se encuentra o no en contacto con el alimento. El coeficiente de difusión es constante y no depende del tiempo ni de la naturaleza o composición del alimento en contacto con el material.
- **Tipo III:** “Migración controlada por el alimento. La migración depende del contacto del envase con los alimentos, en consecuencia, la migración es insignificante cuando el envase no está en contacto con los alimentos. El alimento interactúa con el polímero cambiando su estructura física y la disposición molecular de la capa más cercana al alimento.

En la figura 3, se muestran los tres tipos de migración. La línea 1, representa la clase I cuando casi no hay migración; la línea 2, ilustra lo que ocurre cuando la migración es independiente del alimento, generalmente, primero se observa una fase lineal hasta alcanzar

un punto máximo, en el cual la migración se mantiene constante; y la línea 3 corresponde a la migración controlada por el alimento, que aumenta con el tiempo²³.

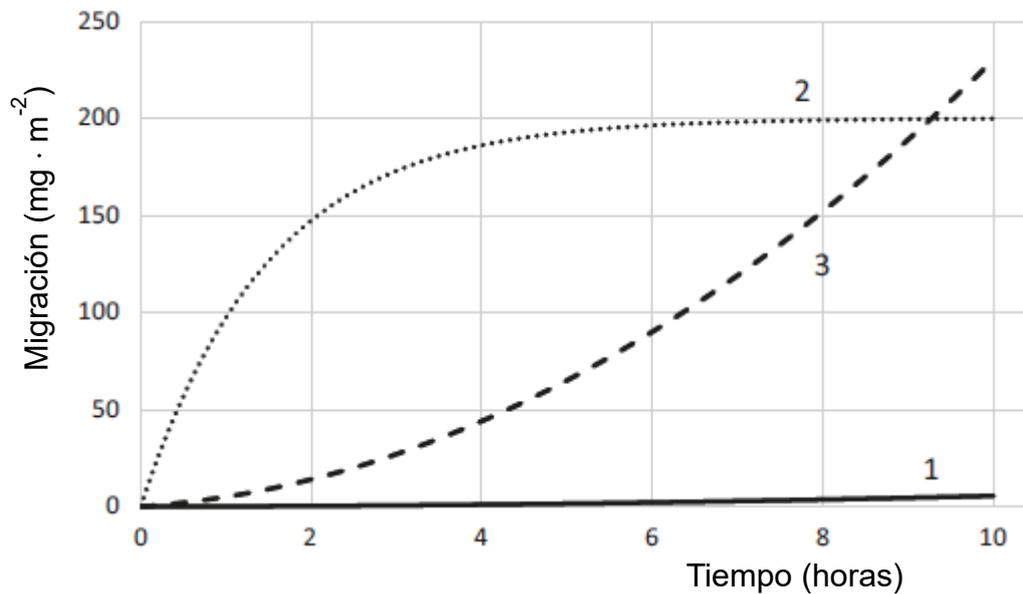


Figura 3. Tipos de migración: Sin migración (1), migración controlada por el material (2), migración controlada por el alimento (3)²³.

4.4. ADSORCIÓN/DESORCIÓN

Los procesos de adsorción/desorción que ocurren en la matriz del envase y en el alimento también constituyen mecanismos importantes por los cuales se lleva a cabo la migración.

La adsorción de un soluto sobre la superficie de un material a una temperatura determinada se describe a través de la ecuación de Freundlich

$$\frac{x}{m} = K_p * 1/n$$

Donde x es la masa del adsorbato (kg), m es la masa del adsorbente bajo presión (P), K y n son constantes. Esta transferencia de masa es controlada por el contacto del alimento con el material de envasado²⁵.

La adsorción desempeña un papel importante tanto en la migración de las sustancias por contacto directo, como en la transferencia de las sustancias volátiles que no requieren del

contacto directo entre el envase y el alimento, tal es el caso de la migración a los alimentos secos, donde el contacto directo es bajo, ya que esta transferencia se da en tres etapas: difusión o evaporación del migrante volátil, desorción y adsorción sobre el producto²⁵.

Este mecanismo también es importante para la migración de sustancias desde envases de cartón o papel a los alimentos. A diferencia del plástico donde el migrante se distribuye uniformemente en el polímero, el papel y el cartón está formado por estructuras porosas y heterogéneas. La movilidad del migrante, a través de la matriz celulósica se da a través de ciclos de desorción/evaporación y adsorción/condensación hasta lograr el equilibrio termodinámico²⁶.

4.5. FACTORES QUE AFECTAN LA MIGRACIÓN

La migración se encuentra dominada por varios factores, como:

- **La naturaleza química del alimento:** Las características físicas y químicas del alimento constituyen un factor primordial en la migración. Así, por ejemplo, numerosos estudios han demostrado que la migración se ve favorecida cuando los alimentos son ricos en materia grasa ^{27,28}.
- **Tiempo de contacto:** La migración de las sustancias desde el envase al alimento también está condicionada por la duración del contacto. Se ha establecido experimentalmente que la migración es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo del contacto y el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio esta inversamente correlacionado con la temperatura^{6,25}.
- **Tipo de contacto:** De acuerdo con el tipo de contacto la migración puede ser directa o indirecta. Cuando la transferencia es directa, el migrante pasa al alimento a través de los puntos de contacto entre el envase y el alimento, por ejemplo, la migración de aditivos de una caja de cartón a la pizza o de monómeros y plastificantes desde una bolsa plástica a los alimentos⁶. En el caso de la migración indirecta, la transferencia ocurre por vía gaseosa y la sustancia migrante debe ser de naturaleza volátil; es decir, debe tener una alta presión de vapor²⁹.

- **Naturaleza del material de envase:** El material utilizado para envasar el alimento afecta directamente a la tasa de migración. Estos materiales pueden ser agrupados en tres clases:
 - **Materiales impermeables:** Son materiales duros como metales, vidrio y cerámica, constituyen una barrera para el movimiento de los migrantes por lo cual no hay migración desde el interior y la migración ocurre solo en la superficie del material.
 - **Materiales permeables:** Tienen una resistencia limitada al movimiento molecular del migrante, por lo que la migración puede ser desde la superficie o desde el interior del material. Ejemplos: plásticos, cauchos y elastómeros.
 - **Materiales porosos:** Tienen una red de fibras heterogénea y grandes espacios de aires, facilitando la migración de sustancias de bajo peso molecular, como el papel y cartón³⁰. El grosor del material también afecta la tasa de migración, un material de envasado grueso resulta en una migración más lenta³¹.

- **Naturaleza y concentración del migrante:** Las características físicas y químicas del migrante desempeñan un rol significativo en la migración. La movilidad de estas sustancias dependerá del tamaño y forma de sus moléculas, y de su interacción con el material del envase³⁰. Así por ejemplo, las sustancias más volátiles migran con mayor rapidez y en niveles más altos que las más pesadas³²; además, se ha determinado que la tasa de migración aumenta con la concentración del analito en el envase⁶.

- **Temperatura del proceso:** La temperatura es un factor importante en la cinética de la migración. La tasa de migración es mayor con el aumento de la temperatura²⁸.

Es imprescindible, conocer los factores que condicionan la migración en los distintos materiales en contacto con alimentos para evitar en lo posible este fenómeno, seleccionando materiales que permitan conservar la calidad del alimento envasado durante su comercialización¹⁸.

5. CLASES DE MIGRANTES

Las sustancias que migran del envase al alimento suelen clasificarse en dos grupos: las añadidas intencionalmente y las no añadidas intencionalmente.

5.1. SUSTANCIAS AÑADIDAS INTENCIONALMENTE (IAS)

Las IAS son sustancias agregadas intencionalmente durante la fabricación del envase para mejorar sus propiedades⁵, aunque también pueden provenir de los adhesivos empleados en el envase³³ o de las tintas de impresión³⁴.

Como ejemplos de IAS se pueden mencionar⁶.

- Plastificantes empleados en los materiales plásticos para suavizar el producto y aumentar su flexibilización. Ejemplos: ésteres de ácido ftálico (ftalatos) y adípico.
- Residuos de disolventes empleados para preparar las tintas de impresión (éteres, ésteres, alcoholes y cetonas).
- Estabilizadores térmicos como los aceites vegetales epoxidados, que son utilizados para evitar que los materiales poliméricos se degraden cuando son sometidos a altas temperaturas.
- Aditivos deslizantes como las amidas a base de ácidos grasos, empleadas para reducir la fricción y evitar que las capas de polímeros se peguen o conglomeren.
- Estabilizadores de luz para mejorar la resistencia de los polímeros a la intemperie. Ejemplo: las aminas poliméricas impedidas estéricamente.
- Antioxidantes aplicados para evitar la oxidación del material polimérico y mejorar su estabilización, entre los más comunes se encuentran los Tinuvin e Irganox, aunque también suelen agregarse vitaminas A, C, E y sus derivados; al igual que algunos metales, como el selenio, indispensable para la actividad de las enzimas antioxidantes; fitoquímicos, como el glutatión y el ácido lipoico; y otros antioxidantes sintéticos, como por ejemplo, el hidroxianisol butilado (BHA) y el butilhidroxitolueno (BHT).
- Isocianatos empleados para producir poliuretanos y en algunos adhesivos para la preparación de envases para alimentos.

- Metales como el estaño, el aluminio, el plomo, el cromo, etc., usados en la fabricación de envases metálicos.
- Gases como el cloruro de vinilo empleado en la preparación de materiales de envasado a base de PVC, que puede filtrarse de las botellas de PVC y modificar las propiedades de los alimentos y provocar toxicidad.
- Dioxinas consideradas como compuestos altamente tóxicos y que son utilizadas en envases alimentarios de papel.
- Fotoiniciadores y agentes humectantes para mejorar la fluidez de tintes y pigmentos, como por ejemplo las benzofenonas, también consideradas carcinogénicas.

5.2. SUSTANCIAS NO AÑADIDAS INTENCIONALMENTE (NIAS)

Las NIAS no son agregadas intencionalmente y pueden tener diversos orígenes, como: la síntesis de los materiales o degradación de material, reacciones entre el material y los alimentos, productos de descomposición o impurezas de las IAS⁵.

En función de su origen las NIAS pueden agruparse en las que se producen como resultado de reacciones colaterales, las que provienen de la descomposición de los compuestos de fabricación (polímeros o aditivos) y las que se introducen como contaminantes durante la producción, almacenamiento y/o transporte del envase (ver figura 4). Gracias al desarrollo de las técnicas analíticas, cada vez se logra identificar más NIAS; sin embargo, aún no se ha podido evaluar el riesgo de todas estas sustancias ya que la estructura química de muchas de ellas, no ha podido elucidarse⁷.

En la figura 4, se muestran los orígenes y clasificación de las NIAS en dos distintas categorías. En la Categoría I, se encuentran cuatro grupos distintos de sustancias: las identificadas y evaluadas, las identificadas y no evaluadas, las detectadas y no evaluadas, y por últimos las que no han podido ser detectadas con los métodos analíticos empleados a la fecha. En la Categoría II, se presentan dos grupos de NIAS: en el primero, se encuentran las que pueden predecirse en base a las reacciones químicas, la experiencia del fabricante y las condiciones de uso, estas pueden identificarse y cuantificarse con facilidad; y en el segundo, se encuentran las no predecibles, estas requieren de métodos de detección no dirigidos para poder ser identificadas⁷.

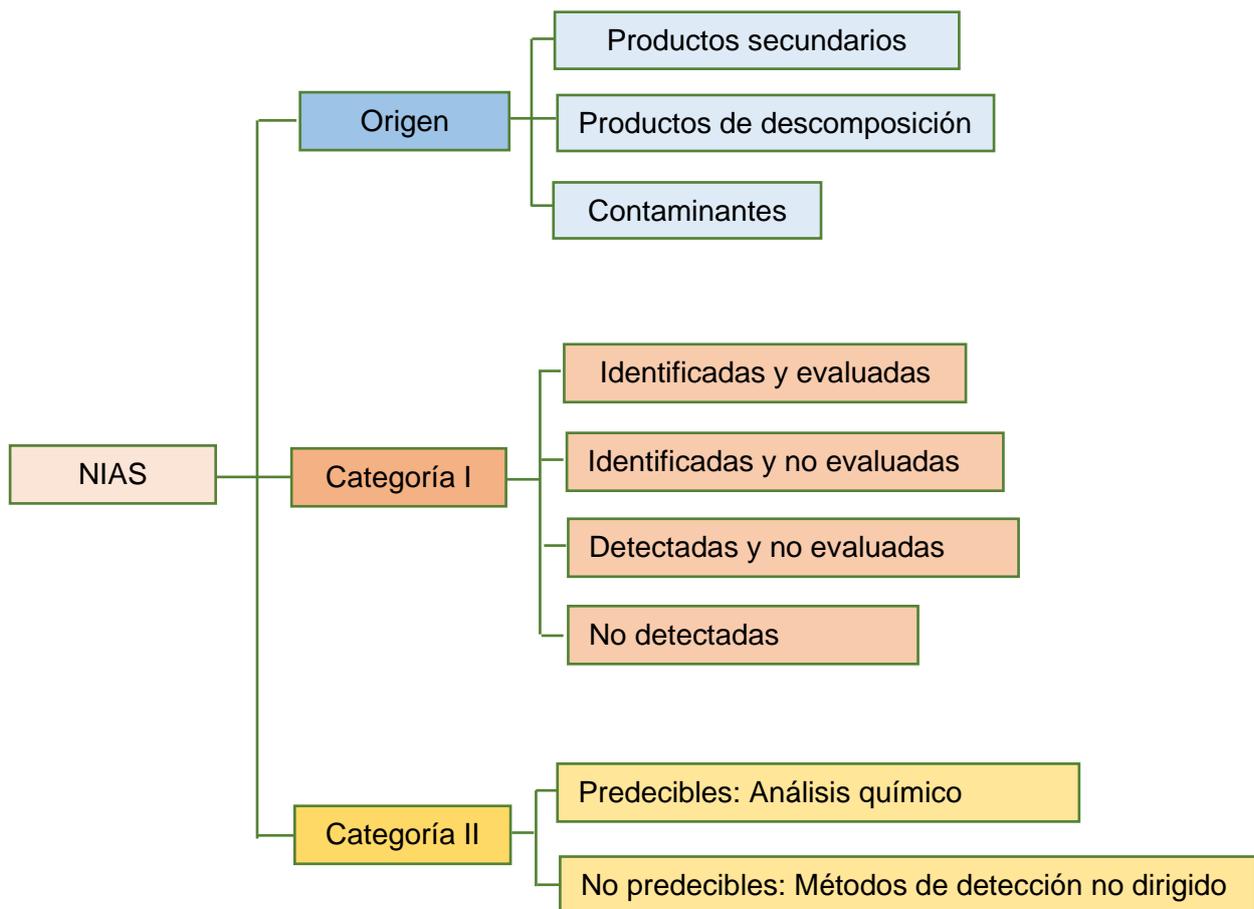


Figura 4. Esquema sobre los orígenes y las distintas categorías en las que se pueden clasificar las NIAS⁷.

Como ejemplos de algunas NIAS provenientes de envases alimentarios, podemos mencionar:

- Componentes no volátiles de tintas de impresión como colorantes (Solvent Red 49), plastificantes (dimetil sebacato, tributil o-acetil citrato), tensioactivos (SchercodineM, trietilenglicol caprilato) y productos de oxidación de aditivos de tinta (óxido de trifenilfosfina)³⁵.
- Aldehídos, cetonas, alcoholes, éteres, alcanos, ácidos orgánicos, entre otros, que afectan las propiedades organolépticas de los alimentos, produciendo olores (rancio, agrio, medicinal, verde, etc.) y sabores extraños^{36,37}. Estos compuestos se forman cuando los envases plásticos son sometidos a altas temperaturas, que propician la oxidación de componentes orgánicos del envase plástico.

- Compuestos olorosos que migran desde los adhesivos, como por ejemplo, el ácido butírico, ácido acético, butirato de metilo, 1-butanol y nonanal³⁸.
- Trimetilbencenos con olor a solvente y terpenos con olores a maderas en muestras de papel y cartón³⁹.
- Aldehídos insaturados y saturados, fenoles y lactonas reportados en materiales plásticos reciclados⁴⁰.
- Oligómeros que provienen de distintos polímeros utilizados en la elaboración de envases alimentarios, tales como tereftalato de polietileno, poliolefinas, poliésteres, poliamida o ácido poliláctico; entre otros^{41,42}. La cantidad total de oligómeros en los envases plásticos con potencial para migrar (pesos moleculares por debajo de los 1000 Da) es realmente significativa. Los oligómeros se encuentran presentes en los envases como resultado del proceso de fabricación del polímero o durante el almacenaje o contacto con el alimento⁴¹.
- Monómeros provenientes también de la fabricación de envases plásticos, como es el caso del estireno empleado en la producción del PS y que puede degradarse a óxido de estireno, mutagénico grave, que provoca irritación de la piel, los ojos y los pulmones, a la vez que suprime la actividad del sistema nervioso central⁶.
- Aceites minerales (MOH) detectado en envases alimentarios sobre todo de papel y cartón. Estos son una mezcla compleja de hidrocarburos aromáticos que pueden fraccionarse en hidrocarburos saturados (MOSH) e hidrocarburos aromáticos (MOAH) mayormente alquilados. Los MOH pueden llegar a los alimentos intencionalmente como es el caso de aditivos alimentarios que contienen aceites minerales, pero también, algunos MOH pueden considerarse NIAS cuando llegan a los alimentos de forma no intencional, como los que provienen de los combustibles fósiles, del alquitrán de la carretera, de solventes utilizados en tintas y adhesivos, etc.
- Aminas aromáticas primarias (PAA), como: 1,8-diazaciclotetradecano-2,9-diona, caprolactama, 1,8,15-triazacicloheneicosano-2,9,16-triona, 1,3-bis(isocianatometil)-ciclohexano, 1-cianodecano y 1,4-bis (isocianatometil)-ciclohexano, entre otras,

producidas por la reacción de isocianatos residuales con la humedad en adhesivos de poliuretano⁴³.

- Bisfenol-A diglicidil éter (BADGE) y sus derivados considerados como tóxicos que migran desde el recubrimiento en el interior de las latas a productos enlatados como mariscos, verduras, cerveza, refrescos, leche en polvo^{44,45}.
- Hidrocarburos saturados oligoméricos poliolefínicos (POSH) que consisten en mezclas de isómeros de hidrocarburos ramificados y cíclicos, provenientes de materiales de polietileno o polipropileno^{46,47}.
- Nitrosaminas consideradas como sustancias potencialmente genotóxicas cancerígenas que han sido encontradas en alimentos y bebidas, generalmente proveniente del cartón y el papel encerados⁶.

El medio ambiente también es una fuente importante de NIAS, numerosos compuestos presentes en el entorno pueden transferirse a los alimentos y contaminarlos, entre ellos podemos mencionar: naftalenos provenientes de insecticidas, peróxido de hidrógeno aplicado en la esterilización de envases asépticos de polipropileno y polietileno, clorofenoles empleados industrialmente para la producción de biocidas, fungicidas y herbicidas⁶.

6. SOLUCIONES PARA EL ENVASADO DE LOS ALIMENTOS

Los avances en las áreas científicas y tecnológicas, en conjunto con la globalización y las nuevas demandas de los consumidores han contribuido a la evolución de los sistemas de envasados.

La tendencia actual en la industria del embalaje es la producción y desarrollo de envases sostenibles, que cumplan con las siguientes características⁴:

- Beneficiosos, confiables y seguros para la salud del consumidor.
- Buen rendimiento y bajo costo.
- Que en su fabricación, transporte y reciclaje implique el uso de materiales y energías renovables.
- El uso de tecnologías de producción limpia y mejores prácticas.
- Fabricados con materiales saludables.

- Perfilados para optimizar materiales y energía.
- Capaz de recobrase y de ser reutilizado en otros ciclos biológicos y/o industriales.

Las demandas de los consumidores de alimentos de alta calidad también se han vuelto más exigentes, requieren alimentos sin aditivos, mínimamente procesados o no procesados, seguros, con vida útil larga.

Mientras que los envases clásicos constituyen barreras de protección pasiva para los alimentos las nuevas tecnologías han permitido la fabricación de envases que interactúan con los alimentos.

Los nuevos sistemas de envasado se pueden clasificar en dos tipos: sistemas de envasado activo (AP), fabricados intencionadamente para que interactuar con los alimentos; y los sistemas de envases inteligentes (IP), que informan al consumidor sobre los cambios concernientes a la calidad del alimentos⁴⁸.

6.1. SISTEMAS DE ENVASADO ACTIVO (AP)

Los sistemas de envasado activo se han desarrollado en los envases hechos con materiales plásticos. La figura 5 muestra las funciones que pueden darse en un envase activo.

Los sistemas AP pueden ser de dos clases²⁰:

- **Sistemas de liberación activa:** Emiten sustancias al alimento o a su entorno, ejemplo de estos son los liberadores de dióxido de carbono o antimicrobianos.
- **Sistemas de eliminación activa:** Absorben compuestos no deseados del alimento o su entorno, ejemplos absorbentes de oxígeno, humedad o etileno.

Generalmente los sistemas AP se agregan al envase en forma de bolsitas que presentan el riesgo de romperse accidentalmente y de ser ingeridas inconscientemente por el consumidor, además dichas bolsitas no son vistas con agrados por los consumidores de algunos países y puede que su adición al envasado requiera operaciones extras. Ante esta situación, se le han incorporado sustancias activas (a nanoescala) en la matriz polimérica de algunos envases plásticos, disminuyendo la cantidad de sustancia requerida, sin que se deteriore la calidad del material de envasado⁴⁹.

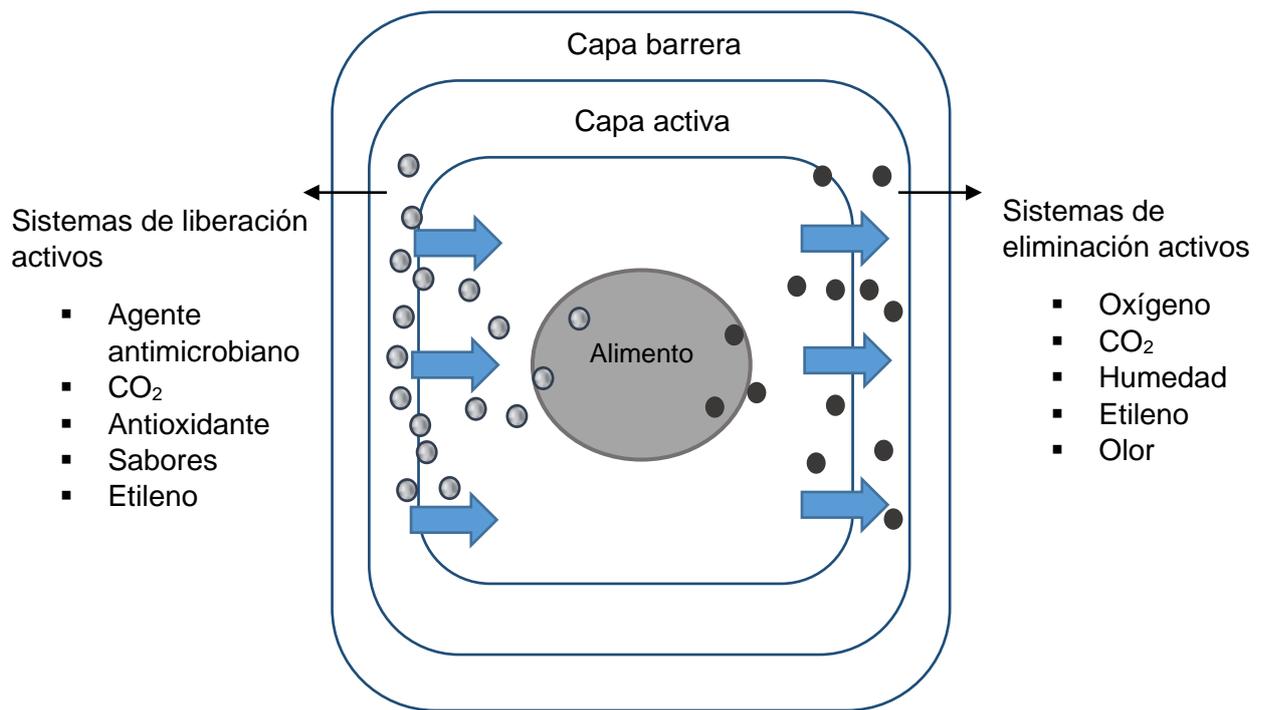


Figura 5. Ilustración de un envase activo⁴⁹.

Los envases activos presentan diferentes funciones o acciones que contribuyen a solucionar problemas que puedan influir en la calidad del alimento, entre estas tenemos⁴:

- **Eliminación de Oxígeno:** El oxígeno puede desencadenar o acelerar reacciones oxidativas y, por ende, contribuir con el deterioro de los alimentos, además, favorece el crecimiento de microorganismos aerobios y mohos. Las reacciones oxidativas son percibidas como malos olores y sabores, colores indeseables y disminución de la calidad nutricional. Para solucionar este problema se utilizan sustancias capaces de captar oxígeno, que pueden agregarse en el espacio de cabeza, en etiquetas o en el material del envase; entre las sustancias empleadas con este propósito se encuentran el óxido ferroso (el más utilizado), ácido ascórbico, sulfitos, catecol, colorantes fotosensibles, hidrocarburos no saturados, ligandos, y algunas enzimas (por ej. glucosa, oxidasa).
- **Eliminación y adición de dióxido de carbono:** La presencia de altas concentraciones de dióxido de carbono en los envases puede causar el deterioro de los alimentos y reducir su calidad, entre tanto, cantidades apropiadas de dióxido de

carbono pueden resultar en efectos beneficiosos, como la supresión del crecimiento microbiano en carnes frescas, queso y productos horneados, reducción de la tasa de respiración de los productos frescos, entre otros. El exceso de dióxido de carbono se elimina del envase por medio del uso de plásticos muy permeables, que tienden a aumentar su permeabilidad en función de la temperatura; y cuando es necesario se agrega en sobres y almohadillas absorbentes con bicarbonato, que se activa con la humedad liberando dióxido de carbono.

- **Control de humedad:** La pérdida de humedad puede provocar la desecación de algunos alimentos, por el contrario, el exceso de humedad puede causar el reblandecimiento de productos crujientes como las galletas o la absorción de humedad por productos higroscópicos. Para controlar la humedad en alimentos secos, se utilizan sustancias químicas desecantes como geles de sílice, arcillas naturales y óxido de calcio, y para los alimentos muy húmedos (carne, aves, frutas y verduras) se utilizan controladores de humedad internos. Los desecantes suelen agregarse en sobres porosos internos, en cartuchos de plásticos o se incorporan directamente en el material de embalaje. Los controladores de humedad contribuyen a mantener una humedad relativa óptima en el envase, que garantiza la calidad del producto y reduce el crecimiento microbiano, eliminan el agua de fusión de los alimentos congelados y los fluidos de las carnes, impiden la condensación de los productos frescos y ayudan a mantener el control de la tasa de oxidación de lípidos.
- **Reducción de microorganismo:** Para controlar la población de microorganismo se suelen incorporar agentes antimicrobianos en el material de envase que posteriormente son liberados lentamente en la superficie del producto o en forma de vapor. Entre los químicos empleados como antimicrobianos, tenemos: sales de plata, alcohol etílico adsorbido en sílice o zeolita, el dióxido de cloro que es altamente eficaz pero puede oscurecer las carnes y blanquear las verduras verdes, la nisina eficiente en contra de las bacterias grampositivas, algunos ácidos orgánicos (acético, benzoico, láctico, etc.), el isotiocianato de alilo que tiene fuertes efectos antimicrobiano y antimicótico, aceites esenciales (orégano, albahaca, clavo, carvacrol, timol, canela, etc.) y algunos óxidos metálicos.
- **Eliminación de etileno:** El etileno acelera la maduración y sobremaduración de los vegetales y se produce de forma natural durante la maduración del producto, por tanto, eliminar el etileno del entorno del envase favorece la extensión de la vida útil de los

alimentos frescos. Para la eliminación del etileno, por lo general, se añaden bolsitas que contienen permanganato de potasio, que reacciona con etileno produciendo acetato y etanol. También se suele eliminar por medio de adsorción en superficies activas como carbón activado o zeolita, que pueden incorporarse directamente al envase o añadirse mediante bolsitas.

- **Control de temperatura:** La temperatura de autocalentamiento o enfriamiento de algunos envases es controlada por medio de la provocación de cambios físicos o químicos. Este tipo de envases suele contener una cámara interna de autocalentamiento o enfriamiento, de tal forma que para autocalentar por ejemplo, latas plásticas de café, raciones militares o platos de comida para llevar dentro de la cámara interna se puede poner en contacto óxido de calcio o magnesio con agua para generar una reacción exotérmica que caliente el alimento; y para el autoenfriamiento se crea una reacción endotérmica, como la que ocurre cuando el nitrato de amonio o el cloruro de amonio se disuelven en agua. También se puede utilizar un proceso de enfriamiento evaporativo, en el cual la evaporación de un compuesto externo como el agua elimina el calor y enfría el producto.
- **Absorción de sabores y olores:** Para la absorción de sabores y olores no deseados, como componentes volátiles del envase, metabolitos de los alimentos, metabolitos microbianos o sabores desagradables de alimentos crudos, se emplean compuestos sulfurados, aminas obtenidas de la degradación de proteínas, aldehídos y cetonas provenientes de la oxidación de lípidos o de la glucólisis anaeróbica. Estos productos están disponibles en forma de películas, sobres, cintas/etiquetas y bandejas.
- **Mejoramiento de las propiedades de barrera:** Las propiedades barreras de los materiales de envasado ayudan a reducir la adsorción, desorción y difusión de gases y líquidos contribuyendo así a salvaguardar la calidad de los alimentos. Estas propiedades se mejoran combinando el material del envase con otros materiales que tienen altas propiedades de barrera.

6.2. SISTEMAS DE ENVASES INTELIGENTES (IP)

Los sistemas IP constan de dispositivos diseñados para ofrecer información sobre la calidad de los alimentos, que pueden incorporarse en el material del envase o adherirse en el interior o superficie del paquete para producir un cambio físico en el mismo^{3,4}.

Las tres tecnologías principales empleadas en la fabricación de los envases inteligentes son: indicadores, sensores y sistemas de identificación por radiofrecuencia (RFID)⁵⁰.

6.2.1. LOS INDICADORES

Los indicadores brindan información visual cualitativa inmediata sobre el producto envasado mediante la difusión de un colorante o mediante un viraje de color o de intensidad irreversible. Es importante señalar, que los indicadores no proporcionan información cuantitativa sobre concentraciones o temperatura ni almacenan datos de mediciones⁵⁰.

En el mercado se encuentran disponibles indicadores de tiempo y temperatura (TTI), indicadores de frescura, indicadores de gas, y tinta termocrómica, siendo los TTI los más comercializados⁵⁰.

Por lo general los TTI se presentan como etiquetas que se adhieren al envase y pueden estar basados en distintos procesos químicos o físicos, como, por ejemplo⁵¹:

- **Reacciones enzimáticas:** La hidrólisis enzimática de un sustrato lipídico libera protones causando un cambio de color en un indicador de pH que va de verde intenso a amarillo brillante o rojo naranja. Distintas combinaciones de enzima-sustrato pueden dar como resultado una variedad de respuestas en función de la temperatura.
- **Reacciones de polimerización:** El cambio de color en el indicador ocurre cuando la velocidad de la reacción de polimerización se incrementa como resultado de un aumento en la temperatura. Las etiquetas de este tipo constan de un polímero circular rodeado por un anillo de referencia, el círculo del polímero se oscurece con el aumento de la temperatura y la intensidad del color se compara con el color del anillo referencia.
- **Puntos de fusión:** En este caso, se utiliza un papel filtro saturado con sustancias químicas de determinados puntos de fusión y un colorante azul, cuando se alcanza la temperatura umbral, los compuestos se funden y el impacto de la temperatura se mide mediante el progreso del tinte azul.

- **Reacciones fotosensibles:** Se emplean como indicadores sustancias fotosensibles que cambian de color en un determinado lapso al compás de la temperatura.

De acuerdo con el tipo de información histórica que ofrezcan, los TTI pueden ser de dos tipos³:

- TTI de historial completo, almacenan la información sobre los cambios de temperatura en el tiempo y la respuesta del indicador se da en función de la temperatura, por ejemplo, un cambio de coloración. Este sistema es de uso común en alimentos congelados, como carnes y pescado, que requieren de bajas temperaturas durante su distribución.
- TTI de historial parcial, el cambio de color ocurre por encima de una determinada temperatura y por lo general solo indican si el producto está sometido a temperaturas muy brusca, algunos más sofisticados pueden proporcionar valores de temperatura y el tiempo que el alimento permaneció a esa temperatura.

Otros indicadores de gran utilidad son:

- **Los indicadores de frescura:** Proporcionan información sobre la calidad microbiológica del producto, mediante reacciones entre los metabolitos del crecimiento microbiano e indicadores incorporados en el envase.
- **Los indicadores de gases:** Ayudan a determinar la integridad del paquete mediante cambios colorimétricos producidos por alteraciones en las concentraciones de algunos gases (CO₂, O₂, vapor de agua, etc).
- **La tinta termocrómica:** Cambia de color cuando se expone a distintas temperaturas, este cambio puede ser reversible o irreversible, suele utilizarse para asegurarle a los consumidores que una bebida está fría o para alertarlos sobre temperaturas por encima del umbral del dolor.

6.2.2. LOS SENSORES

Las determinaciones con sensores representan una alternativa ante las técnicas analíticas destructivas, costosas y largas que se aplican para monitorear los alimentos y su

entorno. Sin embargo, es necesario superar algunos inconvenientes para poder ser comercializados a mayor escala, entre ellos⁵⁰:

- Reducir el tamaño y mejorar la flexibilidad
- Disminuir los costes producción
- Resistencia a las influencias ambientales
- Cumplir con las ordenanzas y reglamentos referentes a materiales en contacto con alimentos
- Asegurar la calidad de los alimentos y la seguridad del consumidor

En los últimos años se han empleado sensores químicos para darle seguimiento a la calidad de los alimentos y a la integridad del envase. Los sensores químicos cuentan con un receptor, que suele ser un recubrimiento químico selectivo que detecta la presencia, actividad, composición o concentración de sustancias específicas a través de un cambio en una propiedad del recubrimiento, que puede ser observada y convertida en una señal. Estos sensores sirven para monitorear distintos compuestos relacionados con el deterioro de los alimentos, tales como: compuestos orgánicos volátiles (COV) y moléculas de gases, como H₂, CO, NO₂, H₂S, NH₃, CO₂, CH₄, etc. Tienen la desventaja de requerir demasiada energía, por ejemplo, los que utilizan transductores semiconductores de óxido de metal para funcionar correctamente necesitan temperaturas entre 300- 600°C, otra desventaja es su rigidez que no permite su miniaturización⁵⁰.

La ardua investigación científica y tecnológica de nuestra época han hecho posible el desarrollo de una nueva generación de sensores más complejos basados en la electrónica impresa, la nanotecnología de carbono, la fotónica de silicio y la biotecnología⁵⁰:

- **La electrónica impresa:** Permite la impresión de circuitos electrónicos en sustratos flexibles (poliimida, PET, poliéster conductor transparente, acero, papel, etc.) por medio de técnicas de impresión convencionales, el huecograbado, el chorro de tinta y la serigrafía utilizando tintas eléctricamente funcionales. Se espera que esta tecnología innovadora sea de gran impacto.
- **Nanotecnología de carbono:** Los nanomateriales más utilizados han sido los de carbono (CN) (negro de carbón, grafeno, grafito, nanofibra y nanotubos). La alta superficie específica de los CN les brinda una alta sensibilidad junto con sus buenas propiedades eléctrica (alta densidad de corriente y de conductividad eléctricas) y sus

excelentes propiedades mecánicas (ligero y con alta flexibilidad) permite su utilización como receptor y transductor en los sensores químicos pudiendo ser aplicados a la detección de gases. El uso de nanomateriales ha permitido el desarrollo de sensores químicos con bajos límites de detección (LOD) y bajas temperaturas de funcionamiento.

- **Fotónica de silicio:** Ha permitido el desarrollo de transductores que generan una señal de salida óptica, que no requiere fuente de alimentación eléctrica y puede leerse o alimentarse mediante UV, visible o IR. Estos transductores están formados por circuitos ópticos integrados en semiconductor de silicio y su funcionamiento está basado en cambios en el índice de refracción.
- **Bioteología:** Los avances en biotecnología han permitido el uso de componentes biológicos (ADN, ARN, enzimas, fagos, anticuerpos o antígenos, orgánulos, microorganismos, etc.) como receptores en biosensores empleados para detectar sustancias químicas como azúcares, aminoácidos, alcoholes, lípidos, nucleótidos y medir alérgenos.

En la figura 6 se muestran imágenes de diferentes envases inteligentes metálicos y de plástico.



Figura 6. Ejemplos de envases inteligentes⁵².

6.2.3. IDENTIFICACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

La identificación por radiofrecuencia consiste en etiquetas electrónicas que almacenan y transmiten información inalámbrica para darle seguimiento al paquete. Ayuda a prevenir el fraude y a optimizar condiciones de transporte, manipulación y almacenamiento, se agrupa bajo este término a la tecnología de identificación automática (ID), códigos de barras, códigos QR, tintas magnéticas, biometría, etc. Los sistemas RFID típicos tienen un lector compuesto por un transmisor y/o un receptor que utiliza ondas electromagnéticas para comunicarse con la etiqueta RFID por medio de antenas; y la etiqueta RFID es un dispositivo formado por un microchip que se encuentra conectado a una antena y sirve para transportar datos^{3,50}.

Cabe señalar que el sistema AP y el sistema IP pueden funcionar juntos dando como resultado un envase inteligente, que da seguimiento a los cambios en el producto y su entorno, a la vez que regula estos cambios⁵⁰.

7. LEGISLACIÓN

En la Unión Europea, existe varias legislaciones que regulan a los materiales destinados a entrar en contacto con los alimentos. Estas legislaciones tienen por finalidad garantizar la seguridad alimentaria y se pueden clasificar en tres grupos: a) Reglamentos generales, que se aplican a todos los materiales y artículos; b) Reglamentos específicos, que se aplican a un tipo concreto de materiales; c) Los que regulan sustancias individuales ²⁵.

Entre los reglamentos generales se encuentra el Reglamento Marco (CE) 1935/2004 que deben cumplir todos los materiales y objetos destinados a entrar en contacto con alimentos. Este Reglamento Marco crea los fundamentos legales para asegurar que estos materiales no sean un peligro para la salud del consumidor ni que cambien en forma inaceptable la composición química de los alimentos ni sus características organolépticas ⁵³.

Otro reglamento general es el Reglamento (CE) 2023/2006 que obliga a la industria del envasado a mantener buenas prácticas de fabricación que aseguren la calidad y seguridad de los materiales en contacto con alimentos⁵⁴ (European Commission, 2006).

Los reglamentos específicos tienen el propósito de que se cumpla con el Reglamento Marco; sin embargo, la legislación existente regula a una minoría de los materiales en contacto con alimentos, por tanto, los materiales que aún no han sido legislados deben cumplir con la regulación general.

Los envases plásticos están regulados por el Reglamento (UE) 10/2011 que establece los requisitos específicos para materiales y artículos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos, proporciona un listado de sustancias autorizadas para su fabricación junto a los requisitos generales y específicos que deben cumplir, establece límites para la migración de dichas sustancias que incluyen a las NIAS y proporciona las condiciones para los ensayos de migración⁵⁵ que se comentarán más adelante. La migración desde los envases plásticos también está regulada por la Directiva de la Comisión 90/128/EEC33 que determina los límites para la migración específica de algunas sustancias y la migración de la totalidad de las sustancias (migración global)⁵⁶.

Como ejemplo de otras legislaciones específicas tenemos, el Reglamento (CE) No 282/2008 que regula los materiales y objetos de plástico reciclado destinados a entrar en contacto con los alimentos⁵⁷, el Reglamento (CE) No 450/2009 que se aplica a los materiales y objetos activos e inteligentes⁴⁸, el Reglamento (UE) No 284/2011 por el cual se establecen normas para los artículos plásticos de poliamida y melanina importados de China⁵⁸.

Ante la ausencia de normas para regular algunas sustancias y materiales, sectores privados como la asociación industrial Confederation of European Paper Industries y la Asociación Europea de Tinta de Impresión han elaborado documentos voluntarios y no vinculantes que proporcionan recomendaciones para cumplir con la legislación general^{59,60}.

8. EVALUACIÓN DE SUSTANCIAS TRANSFERIDAS DESDE EL ENVASE

8.1. ENSAYOS DE MIGRACIÓN

Los ensayos de migración se realizan con el propósito de identificar y/o determinar la cantidad de sustancias químicas que se transfieren del envase al alimento; sin embargo, debido a la complejidad de la matriz alimentaria, el reglamento (UE) 10/2011 estipula el uso de simulantes alimentarios (matrices más sencillas) para representar a los alimentos en los ensayos de migración. De acuerdo con lo planteado en el reglamento, los simulantes alimentarios son sustancias químicas con características fisicoquímicas similares a los alimentos, utilizadas para representar la transferencia de masa desde los plásticos a los alimentos⁵⁵.

En los materiales plásticos, los ensayos se realizan en las condiciones de tiempo, temperatura y simulantes alimentarios establecidos en el Reglamento EU/2011/10, considerando las peores condiciones previstas⁵⁵. En el caso de los materiales de papel y cartón se aplica la norma UNE-EN 14338⁶¹.

Cabe recordar los materiales, que a la fecha no se encuentren incluidos en la legislación armonizada de la Unión Europea, deben cumplir con los reglamentos generales, por este motivo los investigadores suelen aplicar las condiciones de Reglamento EU/2011/10 en los ensayos de migración de estos materiales no armonizados.

En la tabla 1, se presenta un listado de los simulantes alimentarios junto a su abreviatura y el tipo de alimentos que de acuerdo con sus propiedades físicas y química pueden representar.

Tabla 1. Simulantes alimentarios (Tabla modificada, tomada del Reglamento (UE) 10/2011⁵⁵)

Simulante	Abreviatura	Tipo de alimento
Etanol 10 % (v/v)	Simulante alimentario A	Simulante A, B y C: Alimentos con carácter hidrofílico, capaces de extraer sustancias hidrofílicas.
Ácido acético 3 % (w/v)	Simulante alimentario B	Simulante B: Alimentos con un pH inferior a 4,5. Simulante C: Alimentos con contenido de alcohol de hasta 20 %, y para alimentos con suficiente cantidad de ingredientes orgánicos que lo hagan ser más lipofílico.
Etanol 20 % (v/v)	Simulante alimentario C	
Etanol 50 % (v/v)	Simulante alimentario D1	Simulante D1 y D2: Alimentos con carácter lipofílico, capaces de extraer sustancias lipofílicas. Simulante D1: Alimentos con un grado alcohólico superior al 20 % y para aceite en emulsiones acuosas.
Aceite vegetal (*)	Simulante alimentario D2	Simulante D2: Alimentos que contengan grasas libres en la superficie.
Poli(óxido de 2,6-difenil- <i>p</i> -fenileno), tamaño de partícula 60-80 malla, tamaño de poro 200 nm.	Simulante alimentario E	Alimentos secos.

La legislación establece además que los ensayos de migración deben realizarse en las peores condiciones posible de tiempo y temperatura que puedan preverse según el uso del envase. En la Tabla 2, se presenta el tiempo que debe durar el ensayo de migración en función del tiempo que el alimento pasara en contacto con en el envase y en la Tabla 3, se muestran las temperaturas que deben aplicarse durante la realización del ensayo en función de las temperaturas en las que se usará el material

Tabla 2. Tiempo de contacto en las peores condiciones previsibles de uso. (Tomada del Reglamento (UE) 10/2011⁵⁵)

Tiempo de contacto	Duración del ensayo
$t \leq 5 \text{ min}$	5 min
$5 \text{ min} < t \leq 0,5 \text{ h}$	0.5 hora
$0.5 \text{ h} < t \leq 1 \text{ h}$	1 hora
$1 \text{ h} < t \leq 2 \text{ h}$	2 horas
$2 \text{ h} < t \leq 6 \text{ h}$	6 horas
$6 \text{ h} < t \leq 24 \text{ h}$	24 horas
$1 \text{ día} < t \leq 3 \text{ días}$	3 días
$3 \text{ días} < t \leq 30 \text{ días}$	10 días
Más de 30 días	Véanse las condiciones específicas

Tabla 3. Temperaturas de contacto en las peores condiciones previsibles de uso. (Tomada del Reglamento (UE) 10/2011⁵⁵)

Temperatura de contacto	Temperatura de ensayo
$T \leq 5 \text{ °C}$	5 °C
$5 \text{ °C} < T \leq 20 \text{ °C}$	20 °C
$20 \text{ °C} < T \leq 40 \text{ °C}$	40 °C
$40 \text{ °C} < T \leq 70 \text{ °C}$	70 °C
$70 \text{ °C} < T \leq 100 \text{ °C}$	100 °C o temperatura de reflujo
$100 \text{ °C} < T \leq 121 \text{ °C}$	121 °C (*)
$121 \text{ °C} < T \leq 130 \text{ °C}$	130 °C (*)
$130 \text{ °C} < T \leq 150 \text{ °C}$	150 °C (*)
$150 \text{ °C} < T < 175 \text{ °C}$	175 °C (*)
$T > 175 \text{ °C}$	Ajustar la temperatura a la temperatura real en el punto de contacto con el alimento (*)

El reglamento (UE) 10/2011 distingue entre dos tipos de migración:

- **La migración global (OM)** que determina la inercia de un material plástico para liberar las sustancias que lo componen y se calcula en base al contenido residual de las sustancias migrantes después de someter el envase a ensayos de migración en las condiciones de tiempo, temperatura y medio de ensayo (simulante alimentario) normalizadas para las peores condiciones previsibles de uso. La OM se determina calculando el contenido residual de las sustancias migrantes y no depende de la naturaleza de estas sustancias ni guarda relación con su toxicidad ⁵⁵.
- **La migración específica (SM)** se refiere a la transferencia de sustancias individuales, que pueden ser identificadas y/o cuantificadas en el alimento o simulante. La SM se expresan en mg de sustancia por kg de alimento (mg/kg) y se calculan por medio de ensayos de migración en las condiciones normalizadas.

El reglamento establece también los límites para la migración global y la específica; el límite de migración global (OML) se define como: “la cantidad máxima permitida de sustancias no volátiles liberadas desde un material u objeto en simulantes alimentarios”, en los materiales plásticos este límite se ha fijado en 10 mg dm^{-2} . Por otro lado, el límite de migración específica (SML) está definido como “cantidad máxima permitida de una sustancia dada liberada desde un material u objeto en alimentos o en simulantes alimentarios”⁵⁵.

A diferencia del OML, con el SML el legislador busca garantizar que el material no represente un peligro para el consumidor. El Reglamento estipula, además, que el fabricante es el responsable de garantizar que en las peores contextos previsibles estos materiales cumplan con los criterios estipulados.

Los SML de las sustancias autorizadas, es decir las IAS, en los envases plásticos aparecen en el anexo I del mismo reglamento y para las sustancias no autorizadas o desconocidas (NIAS), se ha establecido un límite máximo de 0.01 mg kg^{-1} de alimento y se enfatiza que las sustancias mutagénicas, carcinógenas o tóxicas para la reproducción no deben estar presentes en materiales u objetos destinados al contacto con alimentos⁵⁵.

8.2. EVALUACIÓN DE NIAS

Las NIAS están reguladas por Reglamento Marco (CE) 1935/2004 que estipula que los materiales en contacto con alimentos, no deben liberar sustancias en cantidades que puedan poner en riesgo para la salud de los seres humanos y están definidas por el reglamento (UE) 10/2011, que además señala que, aunque no es posible enumerar y considerar todas las NIAS, el fabricante tiene la responsabilidad de evaluar dentro de los principios científicos el peligro que estas sustancias puedan representar para la salud.

El Reglamento (UE) 2020/1245 por el que se modifica y corrige el Reglamento (UE) 10/2011 enfatiza que es el productor del envase el encargado de garantizar la seguridad del envase y recomienda 10 ppb como límite umbral para los ensayos de migración. La migración de sustancias no genotóxicas pueden considerarse segura debajo de este límite por lo que este tipo de ensayos debe estar acompañado con evaluaciones de genotoxicidad⁶².

Es importante señalar que ninguna de estas regulaciones brinda un consejo claro sobre la evaluación de riesgos de las NIAS, el peligro que pueden representar las mismas, se encuentra ligado a su estructura química y evidentemente la transferencia de información a través de la cadena de suministros facilitaría la identificación de las mismas⁷.

Basados en los datos de migración y consumo, se puede utilizar el método del margen de exposición (ME) para evaluar el riesgo de las NIAS total o parcialmente; pero, la exposición a las NIAS desconocidas no puede estimarse.

Para la evaluación de NIAS estructuralmente identificadas sin información toxicológica se han aplicado métodos *in silico*, es decir con simuladores informáticos, como las relaciones estructura-actividad (SAR), las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) y el umbral de preocupación toxicológica (TTC) que permiten la predicción cuantitativa de la actividad toxicológica^{7,63}. También se han realizado bioensayos para evaluar la genotoxicidad, la citotoxicidad y el potencial de algunas NIAS para actuar como disruptores endocrinos⁷.

Los modelos QSAR diseñados correlacionan la estructura química con la actividad biológica, son utilizados para predecir la genotoxicidad y para demostrar similitud en mecanismos de reacción. Estos modelos están disponibles en una amplia gama de software comerciales y de libre acceso⁶³.

El TTC es empleado para asignar umbrales de exposición humana a las NIAS, en base a sus estructuras químicas y los datos toxicológicos de sustancias químicas estructuralmente

relacionadas. Estos umbrales se establecen por debajo de aquellos donde exista una probabilidad muy baja de causar efectos adversos para la salud de los seres humanos.

Este método está fundamentado en las reglas de del modelo teórico de Cramer, que en relación a la estructura molecular de una sustancia, la clasifica en tres niveles de toxicidad y propone una ingesta diaria máxima⁶⁴:

- **Clase I** (baja toxicidad), ingesta máxima 1.8 mg Kg⁻¹.
- **Clase II** (toxicidad media), ingesta máxima 0.54 mg Kg⁻¹.
- **Clase III** (toxicidad alta), ingesta máxima 0.09 mg Kg⁻¹.

9. METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE SUSTANCIAS MIGRANTES

La determinación de las sustancias que migran del envase al alimento es un desafío para la química analítica, en especial las NIAS porque el proceso de identificación es más complejo y difícil debido a la diversidad de estructuras químicas e interacciones que pueden ocurrir en el material, aunado a la falta de estándares comerciales para confirmar y cuantificar estos analitos.

En general, toda determinación analítica requiere una etapa de tratamiento de muestra y otra de detección y cuantificación.

9.1. TRATAMIENTO DE MUESTRA

El tratamiento o preparación de las muestras como en todo análisis químico, es un paso fundamental para separar, concentrar y colocar el analito en una forma adecuada para ser medida a través de un método instrumental.

De acuerdo con el reglamento (UE) 10/2011 las sustancias migrantes pueden identificarse directamente en el material del envase o en el simulante alimenticio después del ensayo de migración. Sin embargo, dependiendo del analito que se quiere determinar se empleará una metodología de tratamiento de muestra adecuada. A continuación, se mencionan algunas de estas metodologías.

Generalmente, los investigadores utilizan las técnicas convencionales de tratamientos de muestras como la extracción líquido-líquido⁶⁵, la extracción en fase sólida⁶⁶, la extracción asistida por ultrasonido⁶⁷, extracción asistida por microondas⁶⁸, métodos Quechers⁶⁹, entre otras, también, suelen utilizar técnicas que requieren un menor tratamiento de muestra y que pueden acoplarse al análisis instrumental, por ejemplo, las técnicas de espacio de cabeza⁷⁰ y la microextracción en fase sólida⁷¹, entre otras.

Para los materiales y simulantes sólidos también se han empleado técnicas directas de desorción térmica, que no requieren pasos extras de separación ni tratamientos de muestra por lo que representan un análisis sencillo y rápido, como es el caso de la sonda de análisis de sólidos atmosféricos (ASAP), el análisis directo en tiempo real (DART) y la ionización por electropulverización de desorción (DESI), acoplados a espectrometría de masas (MS), y la espectrofotometría de fluorescencia de rayos X⁷.

En la figura 7 se muestra un esquema general de los procedimientos de tratamiento de muestras utilizados en este tipo de análisis.

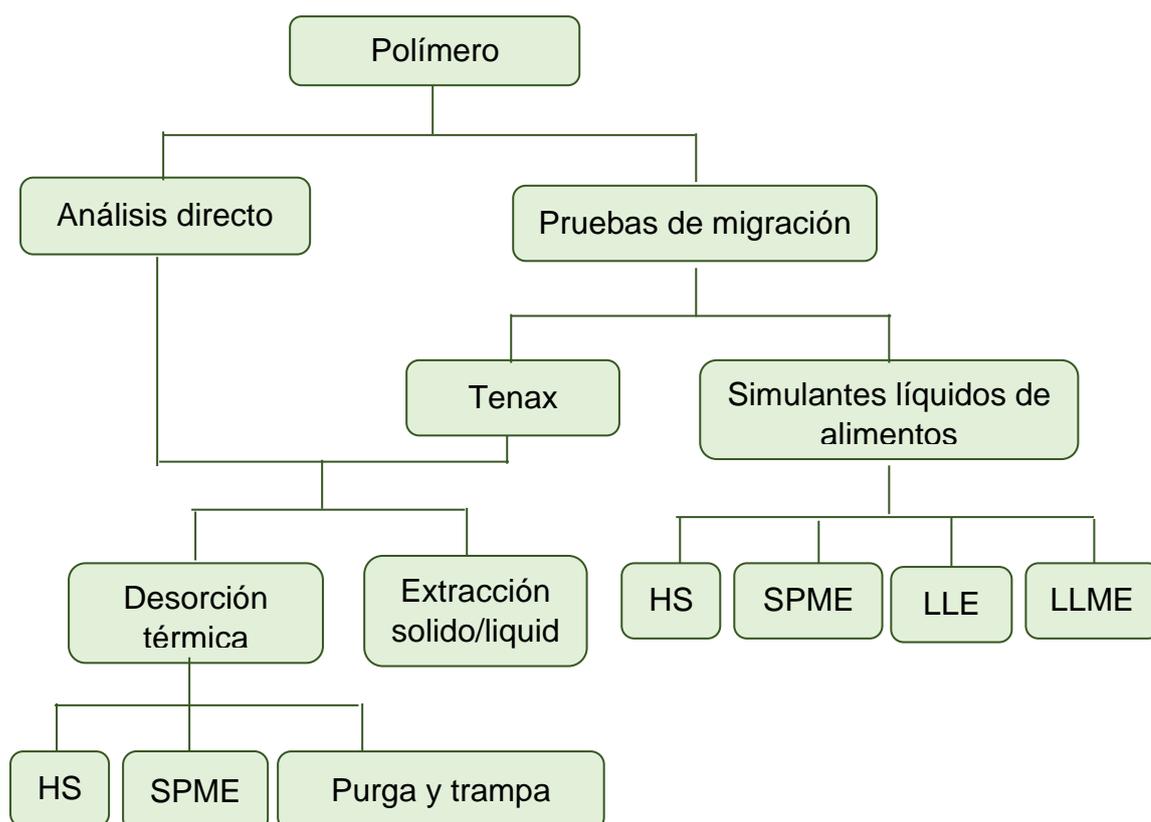


Figura 7. Esquema general de procedimientos de tratamiento de muestras. Espacio de cabeza (HS), Microextracción en Fase Sólida (SPME), Extracción de líquido-líquido (LLE), Microextracción de líquido-líquido (LLME)⁷².

9.2. DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Las técnicas cromatográficas se encuentran entre las técnicas de análisis más comunes para determinar sustancias migrantes. La selección de las técnicas cromatográfica está ligada a la volatilidad de las sustancias (volátiles, no volátiles o semivolátiles).

9.2.1. CROMATOGRAFÍA DE GASES

La cromatografía de gases con detección por espectrometría de masas (GC-MS) de impacto electrónico suele ser la más utilizada para identificar migrantes volátiles y semivolátiles. Los espectros obtenidos como resultado de la ionización electrónica se comparan con bibliotecas de MS como la NIST y las NIAS se identifican mediante la comparación de los espectros obtenidos experimentalmente con los reportados y se refuerzan con el uso de los índices de Kovats⁷³.

La alta energía que se aplica durante el impacto electrónico trae como resultado, que no en todos los espectros se observe el ion molecular, haciendo más difícil la asignación de las estructuras moleculares.

Cuando la identificación de las NIAS no es viable con GC-MS (EI), se puede emplear la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), como el tiempo de vuelo (ToF). El uso de la cromatografía de gases con ionización a presión atmosférica (APGC) acoplado a un espectrómetro de masas con analizador ToF, permite la obtención del ion molecular debido a que la ionización química es más suave⁷⁴.

Cuando los compuestos son odorosos se puede aplicar la GC-MS con un detector olfatométrico (GC-O). Esta técnica hace posible la detección de un compuesto por medio de la nariz humana. El uso de esta técnica está condicionado a que los compuestos odorantes sean de bajo punto de ebullición, bajo peso molecular y contengan un grupo osmóforo^{75,76}.

9.2.2. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA

El análisis de los migrantes no volátiles suele realizarse por cromatografía líquida de alta resolución con detector de masas (HPLC-MS) es una de las técnicas más usadas para el análisis de migrantes no volátiles. La identificación de NIAS por esta técnica es más compleja que por GC-MS debido a la diversidad de parámetros (condiciones experimentales de ionización, las fases móviles, las condiciones de la fuente de iones, los aditivos, etc.) que

deben ajustarse en esta técnica provocando cambios en los espectros, como resultado los espectros son menos reproducibles y existen pocas bases de datos bibliográficos. Por lo tanto, es necesario el uso de bibliotecas internas, bases de datos de compuestos y software especializado para identificar las NIAS⁷⁷.

La cromatografía líquida también puede utilizar diferentes analizadores de masa, como el cuadrupolo (Q), el de trampa de iones (IT) o de alta resolución (HR) como el TOF y el Orbitrap. El uso de UPLC (cromatografía líquida de ultra-alta resolución) acoplados a espectrómetro de masas tándem como el Q/ToF permiten la obtención de la masa exacta del ion precursor y de los fragmentos facilitando la elucidación estructural⁷³.

Para detectar el mayor número posible de compuestos deben optimizarse diferentes parámetros; la adquisición debe realizarse a baja y alta energía de colisión (CE), proporcionando así dos tipos de espectros de masas de los compuestos. Los espectros de baja energía proporcionan información sobre el ion precursor, y los espectros de alta energía proporcionan información sobre sus fragmentos. También, se deben verificar varias spoliati como la ionización electrospray (ESI) o la ionización química a presión atmosférica (APCI). La primera opción para analizar muestras desconocidas es usar la sonda ESI ya que proporciona un mayor grado de sensibilidad; otros parámetros para controlar y aumentar la sensibilidad son el voltaje de cono (V), el voltaje del capilar o la intensidad (A) de la descarga de corona. El intervalo de masa para el análisis general, se puede establecer entre 50 y 1000 Da ya que 1000 Da es el peso molecular máximo esperado para los migrantes⁷³.

Generalmente, los investigadores utilizan varias técnicas de análisis para aumentar la seguridad de los hallazgos y siempre que se pueda confirman la sustancia identificada con el estándar puro^{78,79}.

En la figura 8, se muestra un árbol de decisiones para orientar al analista en cuanto a la elección de la técnica más apropiada.

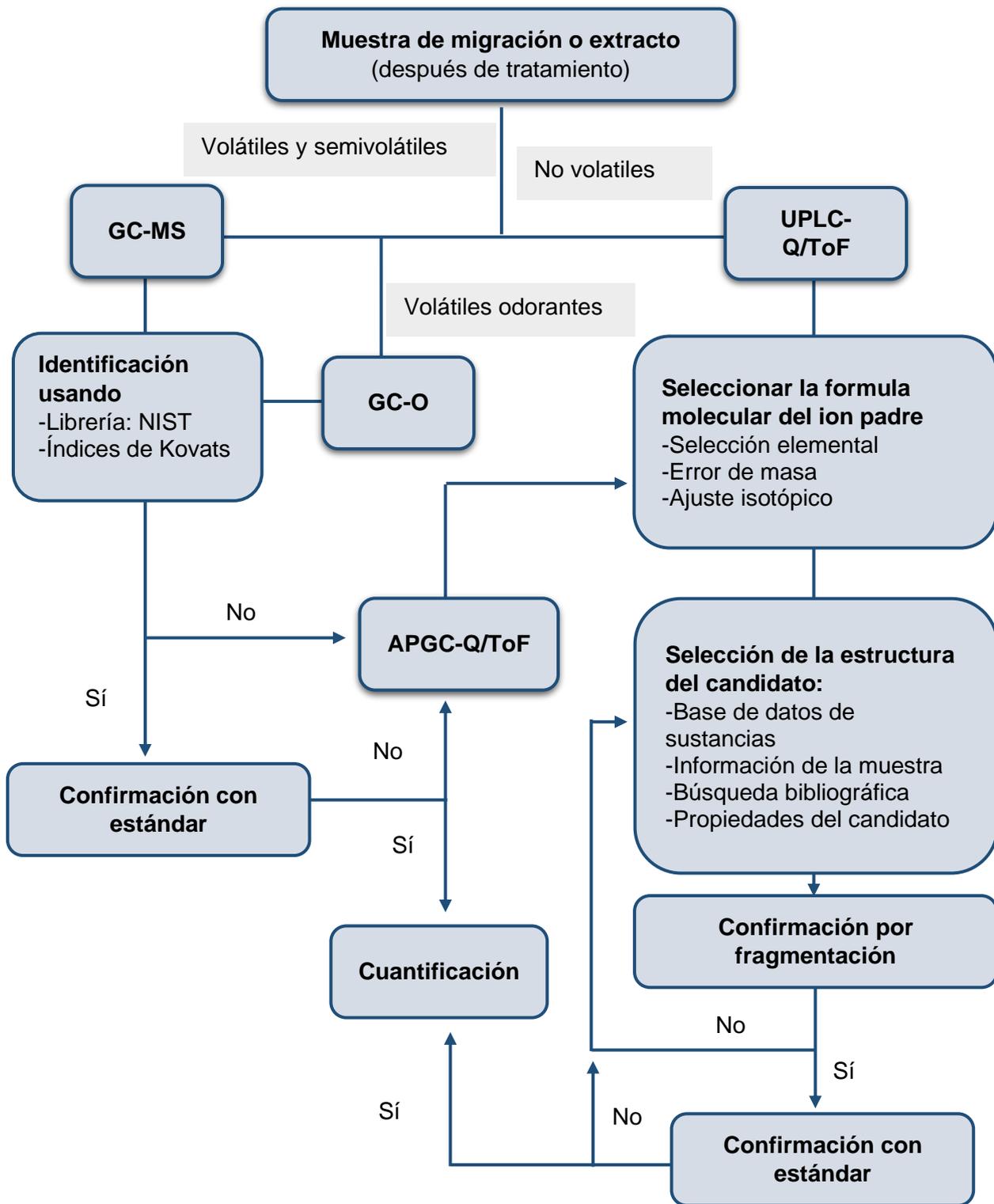


Figura 8. Esquema de enfoques analíticos para analizar NIAS⁷³.

9.3. SCREENING E IDENTIFICACIÓN

Comúnmente, el análisis de las sustancias migrantes en los laboratorios inicia en modo no dirigido o screening que permite obtener un panorama global de todas las sustancias en las muestras tanto las IAS como las NIAS.

El uso de técnicas cromatográficas acoplada a espectrometría de masa es muy útil en estos casos, al igual que el uso de instrumentos híbridos, que brindan mayor fiabilidad a la identificación como es el caso de GC-MS, APGC-QTOF, LC-MS (Q-TOF) y LC-MS (IT-TOF), al igual que la LC con trampa de iones-orbitrap⁷².

Para los análisis no dirigidos, es necesario ser muy cuidadoso en el procesamiento de los datos que incluye la detección de picos, la sustracción de compuestos presentes en los blancos de muestra, identificación de los componentes de la muestra por medio de la agrupación de isótopos, aductos, iones y fragmentos de una molécula, así como la búsqueda de información en bases de datos⁸⁰.

Un grupo de investigadores ha propuesto un sistema de cinco niveles de confianza para la identificación de sustancias desconocidas^{80,81}:

- **Nivel 1.** Estructuras confirmadas: Es el nivel de máxima confianza y corresponde a las sustancias cuyos espectros MS y tiempo de retención han sido confirmados por un estándar de referencia.
- **Nivel 2.** Estructura probable: Este nivel indica una coincidencia inequívoca del espectro con información encontrada en una biblioteca o literatura, pero el estándar de referencia no está disponible.
- **Nivel 3.** Candidatos provisionales: En este existen pruebas varias estructuras probables, pero la información no es suficiente para identificar una estructura específica.
- **Nivel 4.** Fórmula molecular clara: En este nivel solo se dispone de la fórmula molecular clara, asignada por información espectral, aducto e isotopo.
- **Nivel 5:** Solo se cuenta con la masa exacta (m/z) de la sustancia de interés.

Además, de identificar a los migrantes es importante cuantificarlos para cumplir con la legislación y garantizar la seguridad del consumidor. La cuantificación solo es posible cuando existen patrones de referencia con los cuales comparar el analito. Cuando el patrón no está comercialmente disponible puede realizarse una semicuantificación; es decir, se utilizan como estándares sustancias con estructuras químicas similares cuya fragmentación y comportamiento en espectrometría de masas sea similar al del analito⁷³.

Tras la separación con cromatografía de gases, el detector más utilizado es el de masas. Algunos laboratorios suelen usar un detector de ionización de llama (FID) para realizar la semicuantificación de sustancias volátiles o semivolátiles. En el caso de la cromatografía líquida, además del MS, la semicuantificación puede realizarse por UV para sustancias con cromóforos similares (Ejemplo, oligómeros de poliéster), detector de quimioluminiscencia de nitrógeno para sustancias que contienen N en su estructura, etc⁷³.

10. CONCLUSIONES

- En este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los envases empleados para los alimentos, así como la identificación de sustancias migrantes en los alimentos. Se han mostrado las distintas metodologías analíticas empleadas actualmente en la determinación de sustancias migrantes del envase a los alimentos o simulantes alimentarios.
- El uso de una metodología analítica apropiada fue determinante para la identificación de las sustancias migrantes, en la presente investigación
- Se han descrito algunas de las NIAS identificadas en los últimos años, gracias al desarrollo de poderosas técnicas analíticas.
- Queda mucho trabajo por realizar en esta área de la investigación analítica, porque falta una gran cantidad de NIAS por identificar y estructuras que elucidar.
- Es necesario que se realicen más bioensayos y estudios sobre la exposición de los humanos a las NIAS.

- La fabricación de envases activos e inteligentes, contribuyen con la seguridad alimentaria de la población a nivel mundial y minimizan los riesgos de contaminación alimentaria.
- Es importante continuar con la investigación y el desarrollo de envases activos e inteligentes que en el futuro podrían ser una de las soluciones, para controlar o detectar la migración de sustancias no deseadas a los alimentos.

11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Povea, I. Aptitud Sanitaria de Los Materiales de Envases y Embalaje y Su Interacción Con Los Alimentos. *Revista De La Universidad De La Salle Año 7, Vol. V-N°11* **2008**, 6 (12), 159.
- (2) Pérez, C. *EMPAQUES Y EMBALAJES*, Primera ed.; RED TERCER MILENIO S.C.: México.
- (3) Yucel, U. *Intelligent Packaging*; Elsevier, 2016. <https://doi.org/10.36997/ijusv-ess/2020.9.1.10>.
- (4) Brody, A. L.; Bugusu, B.; Han, J. H.; Sand, C. K.; McHugh, T. H. Innovative Food Packaging Solutions. *Journal of Food Science* **2008**, 73 (8). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00933.x>.
- (5) Peters, R. J. B.; Groeneveld, I.; Sanchez, P. L.; Gebbink, W.; Gersen, A.; de Nijs, M.; van Leeuwen, S. P. J. Review of Analytical Approaches for the Identification of Non-Intentionally Added Substances in Paper and Board Food Contact Materials. *Trends in Food Science and Technology* **2019**, 85 (December 2018), 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.12.010>.
- (6) Alamri, M. S.; Qasem, A. A. A.; Mohamed, A. A.; Hussain, S.; Ibraheem, M. A.; Shamlan, G.; Alqah, H. A.; Qasha, A. S. Food Packaging's Materials: A Food Safety Perspective. *Saudi Journal of Biological Sciences* **2021**, 28 (8), 4490–4499. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.047>.
- (7) Geueke, B. Dossier - Non-Intentionally Added Substances (NIAS). *Food Packaging Forum* **2018**, No. June, 7. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1265331>.
- (8) Robertson, G. L. *Food Packaging. Principles and Practice.*; New York, NY (USA), 2013.
- (9) All4Pack. MARKET KEY FIGURES, CHALLENGES &PERSPECTIVES OF

WORLDWIDE PACKAGING. *The new name of EMBALLAGE & MANUTENTION exhibitions* **2018**, 1–10.

- (10) Geueke, B.; Groh, K.; Muncke, J. Food Packaging in the Circular Economy: Overview of Chemical Safety Aspects for Commonly Used Materials. *Journal of Cleaner Production* **2018**, *193*, 491–505. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.05.005>.
- (11) Kumar, B.; Pundir, A.; Mehta, V.; Singh, B. P.; Solanki, R. A Review Paper on Plastic, It'S Variety, Current Scenario and It'S Waste Management. **2020**, *20* (October), 2020–2053.
- (12) Qamar, S. A.; Asgher, M.; Bilal, M.; Iqbal, H. M. N. Bio-Based Active Food Packaging Materials: Sustainable Alternative to Conventional Petrochemical-Based Packaging Materials. *Food Research International* **2020**, *137*, 109625. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109625>.
- (13) Geueke, B. Dossier - Bioplastics as Food Contact Materials. *Food Packaging Forum* **2014**, No. April, 1–8. <https://doi.org/10.5281/zenodo.33517>.
- (14) Ottenio, D.; Escabasse, J.-Y.; Podd, B. Packaging Materials 6: Paper and Board for Food Packaging Applications. *ILSI Europe Report Series* **2004**, 1–28.
- (15) Barker, T. Comparison of Carton and Plastic Packaging Sustainability. *Pro Carton* **2018**, No. May, 1–27.
- (16) Pivnenko, K.; Eriksson, E.; Astrup, T. F. Waste Paper for Recycling: Overview and Identification of Potentially Critical Substances. *Waste Management* **2014**, *45* (December 2017), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2015.02.028>.
- (17) Povea, I. El Envase Como Protector de Los Atributos de Calidad de Alimentos. *Alimentos Hoy* **2019**, *27* (47), 18–28.
- (18) Catalá, R.; Guevara, R. *Migración de Componentes y Residuos de Envases En Contacto Con Alimentos*; 2002.
- (19) Caner, C. Sorption Phenomena in Packaged Foods: Factors Affecting Sorption Processes in Package–Product Systems. *Packaging and Technology and Science* **2011**, *29* (January), 259–270. <https://doi.org/10.1002/pts>.
- (20) Yildirim, S.; Röcker, B.; Pettersen, M. K.; Nilsen-Nygaard, J.; Ayhan, Z.; Rutkaite, R.; Radusin, T.; Suminska, P.; Marcos, B.; Coma, V. Active Packaging Applications for Food. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **2018**, *17* (1), 165–199. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12322>.
- (21) Geueke, B.; Wagner, C. C.; Muncke, J. Food Contact Substances and Chemicals of Concern: A Comparison of Inventories. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* **2014**, *31* (8), 1438–1450. <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.931600>.

- (22) Simoneau, C. Food Contact Materials. In *Comprehensive analytical chemistry*.; 2008; Vol. 51, pp 733–773. [https://doi.org/10.1016/s0165-9936\(04\)00527-8](https://doi.org/10.1016/s0165-9936(04)00527-8).
- (23) Poças, F. Migration From Packaging and Food Contact Materials Into Foods. *Reference Module in Food Science* **2018**, 1–18. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100596-5.21460-1>.
- (24) Aurela, B. MIGRATION OF SUBSTANCES FROM PAPER AND BOARD FOOD PACKAGING MATERIALS MIGRATION OF SUBSTANCES FROM PAPER AND BOARD FOOD. **2001**, 1–70.
- (25) Arvanitoyannis, I. S.; Kotsanopoulos, K. V. Migration Phenomenon in Food Packaging. Food-Package Interactions, Mechanisms, Types of Migrants, Testing and Relative Legislation-A Review. *Food and Bioprocess Technology* **2014**, 7 (1), 21–36. <https://doi.org/10.1007/s11947-013-1106-8>.
- (26) Zülch, A.; Piringer, O. G. Measurement and Modelling of Migration from Paper and Board into Foodstuffs and Dry Food Simulants. *Food Additives and Contaminants* **2010**, 23 (september), 1–36.
- (27) Beldì, G.; Pastorelli, S.; Franchini, F.; Simoneau, C. Time- and Temperature-Dependent Migration Studies of Irganox 1076 from Plastics into Foods and Food Simulants. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* **2012**, 29 (5), 836–845. <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.649304>.
- (28) Triantafyllou, V. I.; Akrida-Demertzi, K.; Demertzis, P. G. A Study on the Migration of Organic Pollutants from Recycled Paperboard Packaging Materials to Solid Food Matrices. *Food Chemistry* **2007**, 101 (4), 1759–1768. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.02.023>.
- (29) Poças, F.; Oliveira, J. C.; Pereira, J. R.; Brandsch, R.; Hogg, T. Modelling Migration from Paper into a Food Simulant. *Food Control* **2011**, 22 (2), 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.07.028>.
- (30) Barnes, K.; Sinclair, R.; Watson, H. *Chemical Migration and Food Contact Material*; 2007; Vol. 7.
- (31) Nerín, C.; Contín, E.; Asensio, E. Kinetic Migration Studies Using Porapak as Solid-Food Simulant to Assess the Safety of Paper and Board as Food-Packaging Materials. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2007**, 387 (6), 2283–2288. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-1080-3>.
- (32) Jickells, S. M.; Poulin, J.; Mountfort, K. A.; Fernández-Ocaña, M. Migration of Contaminants by Gas Phase Transfer from Carton Board and Corrugated Board Box Secondary Packaging into Foods. *Food Additives and Contaminants* **2005**, 22 (8),

- 768–782. <https://doi.org/10.1080/02652030500151992>.
- (33) Vera, P.; Aznar, M.; Mercea, P.; Nerín, C. Study of Hotmelt Adhesives Used in Food Packaging Multilayer Laminates. Evaluation of the Main Factors Affecting Migration to Food. *Journal of Materials Chemistry* **2011**, *21* (2), 420–431. <https://doi.org/10.1039/c0jm02183k>.
- (34) Aznar, M.; Domeño, C.; Nerín, C.; Bosetti, O. Set-off of Non Volatile Compounds from Printing Inks in Food Packaging Materials and the Role of Lacquers to Avoid Migration. *Dyes and Pigments* **2015**, *114* (C), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.10.019>.
- (35) Aznar, M.; Alfaro, P.; Nerín, C.; Jones, E.; Riches, E. Progress in Mass Spectrometry for the Analysis of Set-off Phenomena in Plastic Food Packaging Materials. *Journal of Chromatography A* **2016**, *1453*, 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.05.032>.
- (36) AZNAR, M.; DOMEÑO, C.; OSORIO, J.; NERIN, C. Release of Volatile Compounds from Cooking Plastic Bags under Different Heating Sources. *Food Packaging and Shelf Life* **2020**, *26* (February), 100552. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2020.100552>.
- (37) Wrona, M.; Vera, P.; Pezo, D.; Nerín, C. Identification and Quantification of Odours from Oxobiodegradable Polyethylene Oxidised under a Free Radical Flow by Headspace Solid-Phase Microextraction Followed by Gas Chromatography-Olfactometry-Mass Spectrometry. *Talanta* **2017**, *172* (May), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.05.022>.
- (38) Vera, P.; Canellas, E.; Nerín, C. Identification of Non-Volatile Compounds and Their Migration from Hot Melt Adhesives Used in Food Packaging Materials Characterized by Ultra-Performance Liquid Chromatography Coupled to Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2013**, *405* (14), 4747–4754. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6881-6>.
- (39) Vera, P.; Canellas, E.; Nerín, C. Compounds Responsible for Off-Odors in Several Samples Composed by Polypropylene, Polyethylene, Paper and Cardboard Used as Food Packaging Materials. *Food Chemistry* **2020**, *309* (July 2019), 125792. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125792>.
- (40) Strangl, M.; Fell, T.; Schlummer, M.; Maeurer, A.; Buettner, A. Characterization of Odorous Contaminants in Post-Consumer Plastic Packaging Waste Using Multidimensional Gas Chromatographic Separation Coupled with Olfactometric Resolution. *Journal of Separation Science* **2017**, *40* (7), 1500–1507. <https://doi.org/10.1002/jssc.201601077>.
- (41) Hoppe, M.; de Voogt, P.; Franz, R. Identification and Quantification of Oligomers as

- Potential Migrants in Plastics Food Contact Materials with a Focus in Polycondensates - A Review. *Trends in Food Science and Technology* **2016**, *50*, 118–130. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.01.018>.
- (42) Ubeda, S.; Aznar, M.; Rosenmai, A. K.; Vinggaard, A. M.; Nerín, C. Migration Studies and Toxicity Evaluation of Cyclic Polyesters Oligomers from Food Packaging Adhesives. *Food Chemistry* **2020**, *311* (July 2019). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125918>.
- (43) Pezo, D.; Fedeli, M.; Bosetti, O.; Nerín, C. Aromatic Amines from Polyurethane Adhesives in Food Packaging: The Challenge of Identification and Pattern Recognition Using Quadrupole-Time of Flight-Mass Spectrometry. *Analytica Chimica Acta* **2012**, *756*, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.10.031>.
- (44) Lin, N.; Ma, D.; Liu, Z.; Wang, X.; Ma, L. Migration of Bisphenol A and Its Related Compounds in Canned Seafood and Dietary Exposure Estimation. *Food Quality and Safety* **2022**, *6* (January), 1–12. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyac006>.
- (45) Sendón García, R.; Paseiro Losada, P. Determination of Bisphenol A Diglycidyl Ether and Its Hydrolysis and Chlorohydroxy Derivatives by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A* **2004**, *1032* (1–2), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2003.10.039>.
- (46) Biedermann-Brem, S.; Kasprick, N.; Simat, T.; Grob, K. Migration of Polyolefin Oligomeric Saturated Hydrocarbons (POSH) into Food. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* **2012**, *29* (3), 449–460. <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.641164>.
- (47) Riquet, A. M.; Breyse, C.; Dahbi, L.; Loriot, C.; Severin, I.; Chagnon, M. C. The Consequences of Physical Post-Treatments (Microwave and Electron-Beam) on Food/Packaging Interactions: A Physicochemical and Toxicological Approach. *Food Chemistry* **2016**, *199*, 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.034>.
- (48) Comisión Europea. Reglamento (CE) N°450/2009. **2009**, 11.
- (49) Yildirim, S.; Röcker, B. Active Packaging. *Nanomaterials for Food Packaging: Materials, Processing Technologies, and Safety Issues* **2018**, 173–202. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-51271-8.00007-3>.
- (50) Vanderroost, M.; Ragaert, P.; Devlieghere, F.; De Meulenaer, B. Intelligent Food Packaging: The next Generation. *Trends in Food Science and Technology* **2014**, *39* (1), 47–62. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.06.009>.
- (51) Pavelková, A. Time Temperature Indicators as Devices Intelligent Packaging. *Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendelianae Brunensis* **2013**, *61* (1), 245–251. <https://doi.org/10.11118/actaun201361010245>.

- (52) Nešić, A.; Cabrera-Barjas, G.; Dimitrijević-Branković, S.; Davidović, S.; Radovanović, N.; Delattre, C. Prospect of Polysaccharide-Based Materials as Advanced Food Packaging. *Molecules* **2020**, *25* (1). <https://doi.org/10.3390/molecules25010135>.
- (53) European-Parliament. *Regulation (EC) No 1935/2004 of the European Parliament on Materials and Articles Intended to Come into Contact with Food*; 2004; pp 4–17.
- (54) European Commission. *Commission Regulation (EC) No 2023/2006 of 22 December 2006 on Good Manufacturing Practice for Materials and Articles Intended to Come into Contact with Food*; 2006; pp 2006–2009.
- (55) European Commission. *Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on Plastic Materials and Articles Intended to Come into Contact with Food*; 2011.
- (56) Comisión Europea. DIRECTIVA 93/9/CEE DE LA COMISIÓN De. **1993**, 26–32.
- (57) Comisión Europea. REGLAMENTO (CE) No 282/2008 DE LA COMISIÓN. *Diario Oficial de la Union Europea* **2008**, *16* (4), 488–495. <https://doi.org/10.1177/0959353506068784>.
- (58) Comisión Europea. REGLAMENTO (UE) N o 284/2011. *Diario Oficial de la Union Europea* **2011**, *2011* (3).
- (59) CEPI. Industry Guideline for the Compliance of Paper & Board Materials and Articles for Food Contact. **2012**, No. 2.
- (60) EupPIA. EuPIA Guideline on Printing Inks Applied to Food Contact Materials. **2020**, 2020 (July 2012).
- (61) AENOR. *UNE-EN 14338: Paper and Board Intended to Come into Contact with Foodstuffs - Conditions for Determination of Migration from Paper and Board Using Modified Polyphenylene Oxide (MPPO) as a Simulant*; 2004.
- (62) Comisión Europea. Reglamento (UE) N° 2020/1245. *Diario Oficial de la Union Europea* **2020**, 2–9.
- (63) Bolognesi, C.; F. Castoldi, A.; Crebelli, R.; Maurici, D.; Barthelemy, E.; W€olfle, D.; Volk, K.; Cattle, L. Genotoxicity Testing Approaches for the Safety Assessment of Substances Used in Food Contact Materials Prior to Their Authorization in the European Union. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **2010**, *405* (April), 391–405. <https://doi.org/10.1002/em>.
- (64) Cramer, G. M.; Ford, R. A.; Hall, R. L. Estimation of Toxic Hazard-A Decision Tree Approach. *Food and Cosmetics Toxicology* **1976**, *16* (3), 255–276. [https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(76\)80522-6](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(76)80522-6).
- (65) Ozaki, A.; Yamaguchi, Y.; Fujita, T.; Kuroda, K.; Endo, G. Safety Assessment of Paper and Board Food Packaging: Chemical Analysis and Genotoxicity of Possible Contaminants in Packaging. *Food Additives and Contaminants* **2005**, *22* (10), 1053–

1060. <https://doi.org/10.1080/02652030500090885>.
- (66) Jaén, J.; Domeño, C.; Nerín, C. Development of an Analytical Method for the Determination of Mineral Oil Aromatic Hydrocarbons (MOAH) from Printing Inks in Food Packaging. **2022**, 397 (March). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133745>.
- (67) Conchione, C.; Picon, C.; Bortolomeazzi, R.; Moret, S. Hydrocarbon Contaminants in Pizza Boxes from the Italian Market. *Food Packaging and Shelf Life* **2020**, 25 (February), 100535. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2020.100535>.
- (68) Moret, S.; Conchione, C.; Srbinovska, A.; Lucci, P. Microwave-Based Technique for Fast and Reliable Extraction of Organic Contaminants from Food, with a Special Focus on Hydrocarbon Contaminants. *Foods* **2019**, 8 (10). <https://doi.org/10.3390/foods8100503>.
- (69) Sanchis, Y.; Yusà, V.; Coscollà, C. Analytical Strategies for Organic Food Packaging Contaminants. *Journal of Chromatography A* **2017**, 1490, 22–46. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.01.076>.
- (70) Vera, P.; Uliaque, B.; Canellas, E.; Escudero, A.; Nerín, C. Identification and Quantification of Odorous Compounds from Adhesives Used in Food Packaging Materials by Headspace Solid Phase Extraction and Headspace Solid Phase Microextraction Coupled to Gas Chromatography – Olfactometry – Mass. *Analytica Chimica Acta* **2012**, 745, 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.07.045>.
- (71) Asensio, E.; Peiro, T.; Nerín, C. Determination the Set-off Migration of Ink in Cardboard-Cups Used in Coffee Vending Machines. *Food and Chemical Toxicology* **2019**, 130 (March), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.05.022>.
- (72) Nerin, C.; Alfaro, P.; Aznar, M.; Domeño, C. The Challenge of Identifying Non-Intentionally Added Substances from Food Packaging Materials: A Review. *Analytica Chimica Acta* **2013**, 775, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.02.028>.
- (73) Nerín, C.; Bourdoux, S.; Faust, B.; Gude, T.; Lesueur, C.; Simat, T.; Stoermer, A.; Van Hoek, E.; Oldring, P. Guidance in Selecting Analytical Techniques for Identification and Quantification of Non-Intentionally Added Substances (NIAS) in Food Contact Materials (FCMS). *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* **2022**, 39 (3), 620–643. <https://doi.org/10.1080/19440049.2021.2012599>.
- (74) Domeno, C.; Canellas, E.; Alfaro, P.; Rodriguez-Lafuente, A.; Nerin, C. Atmospheric Pressure Gas Chromatography with Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry for Simultaneous Detection and Quantification of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitro-Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Mosses. *Journal of Chromatography A* **2012**, 1252, 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.06.061>.

- (75) Piergiovanny, L.; Amoroso, L. Migration and Sensory Changes in Packaged Food Products. In *Food Contact Materials Analysis: Mass Spectrometry Techniques*; Suman, M., Ed.; 2019; p 100.
- (76) Song, H.; Liu, J. GC-O-MS Technique and Its Applications in Food Flavor Analysis. *Food Research International* **2018**, *114*, 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.037>.
- (77) Paseiro-Cerrato, R.; Dejager, L.; Begley, T. H. Additives, Inks and Other Migrant Substances in Food Contact Materials. In *Food Contact Materials Analysis: Mass Spectrometry Techniques*; Michele Suman, Ed.; 2019.
- (78) Su, Q. Z.; Vera, P.; Van de Wiele, C.; Nerín, C.; Lin, Q. B.; Zhong, H. N. Non-Target Screening of (Semi-)Volatiles in Food-Grade Polymers by Comparison of Atmospheric Pressure Gas Chromatography Quadrupole Time-of-Flight and Electron Ionization Mass Spectrometry. *Talanta* **2019**, *202* (April), 285–296. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.05.029>.
- (79) Canellas, E.; Vera, P.; Nerín, C. Atmospheric Pressure Gas Chromatography Coupled to Quadrupole-Time of Flight Mass Spectrometry as a Tool for Identification of Volatile Migrants from Autoadhesive Labels Used for Direct Food Contact. *Journal of Mass Spectrometry* **2014**, *49* (11), 1181–1190. <https://doi.org/10.1002/jms.3445>.
- (80) Hollender, J.; Schymanski, E. L.; Singer, H. P.; Ferguson, P. L. Nontarget Screening with High Resolution Mass Spectrometry in the Environment: Ready to Go? *Environmental Science and Technology* **2017**, *51* (20), 11505–11512. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b02184>.
- (81) Schymanski, E. L.; Jeon, J.; Gulde, R.; Fenner, K.; Ruff, M.; Singer, H. P.; Hollender, J. Identifying Small Molecules via High Resolution Mass Spectrometry: Communicating Confidence. *Environmental Science and Technology* **2014**, *48* (4), 2097–2098. <https://doi.org/10.1021/es5002105>.