



Un método por cromatografía de gases para la determinación de etanol en gel sanitizante de manos

A gas chromatography method for the determination of ethanol in hand sanitizing gel

Tammy Ulloa Esquivel

Universidad de Costa Rica, Sede de Occidente - Recinto Grecia, Grecia, Costa Rica

tammy.ulloa@ucr.ac.cr

<https://orcid.org/0009-0001-6694-8406>

Esteban Pérez López

Universidad de Costa Rica, Sede de Occidente - Recinto Grecia, Grecia, Costa Rica

esteban.perezlopez@ucr.ac.cr

<https://orcid.org/0000-0002-6379-7139>

Fecha de recepción: 22-4-2025

Fecha de aceptación: 4-11-2025

Resumen

La comercialización de sanitizantes para manos a base de etanol exige un control estricto de calidad respecto al contenido de alcohol presente en el producto, lo que requiere la aplicación de metodologías analíticas de laboratorio confiables que aseguren precisión y credibilidad en los resultados. El objetivo de esta investigación fue desarrollar un método cromatográfico para la cuantificación del etanol en geles sanitizantes de uso comercial. Para ello se realizaron diversas pruebas mediante cromatografía de gases con detector de ionización de llama y una columna de polietilenglicol, efectuando los ajustes necesarios y evaluando los principales parámetros de desempeño del método según las guías de validación establecidas. Los resultados demostraron que el método cumple con los criterios de aceptación relativos a la linealidad, repetibilidad, precisión intermedia y veracidad, lo que garantiza la confiabilidad de los resultados obtenidos y la seguridad del producto para la salud de los consumidores.

Palabras clave: alcohol en gel, cromatografía de gases, sanitizante, validación del método.

Abstract

The commercialization of ethanol-based hand sanitizers requires strict quality control regarding the alcohol content present in the product, which demands the application of reliable analytical laboratory methodologies to ensure accuracy and credibility of the results. The objective of this study was to develop a chromatographic method for the quantification of ethanol in commercially available hand sanitizing gels. Several tests were performed using gas chromatography with a flame ionization detector and a polyethylene glycol column, making the necessary adjustments and evaluating the main performance parameters of the method in accordance with established validation guidelines. The results demonstrated that the chromatographic method meets the acceptance criteria for key performance parameters such as linearity, repeatability, intermediate precision, and accuracy, thereby ensuring the reliability of the obtained results and the safety of the product for consumer health.

Keywords: alcohol gel, gas chromatography, sanitizer, method validation.

1. Introducción

El etanol o alcohol etílico (C_2H_6O) es un líquido incoloro y transparente, con un punto de ebullición de $78.5\text{ }^\circ\text{C}$, miscible con agua y con numerosos líquidos orgánicos. Se utiliza ampliamente en la industria, tanto en la elaboración de bebidas alcohólicas como en la química orgánica y la cromatografía, donde actúa como solvente y reactivo. Asimismo, tiene un uso extendido en la industria farmacéutica, en formulaciones como lociones o jarabes (Royal Society of Chemistry, 2013).

El etanol constituye, además, uno de los principios activos más empleados en productos destinados a la sanitización y desinfección de superficies, en concentraciones que oscilan entre el 40 % y el 70 % v/v (Park et al., 2015).

A raíz de la aparición del virus SARS-CoV-2 y de la necesidad de reducir su transmisión mediante la eliminación del agente en superficies, este compuesto ha sido incorporado en múltiples formulaciones sanitizantes, incluidas disoluciones sinérgicas con surfactantes aniónicos que han demostrado una elevada capacidad de inactivación viral (Jahromi et al., 2020).

El etanol se reconoce, de hecho, como uno de los agentes sanitizantes más eficaces frente a diversos coronavirus, con concentraciones comprendidas entre el 62 % y el 71 % y un tiempo de contacto de un minuto (Hulkower et al., 2011).

Dada la importancia de este compuesto en el contexto de la salud pública mundial y su utilización en la fabricación de diversos productos desinfectantes (entre ellos el gel hidroalcohólico para manos), resulta fundamental establecer mecanismos rigurosos de control y evaluación de la calidad. Dichos controles deben garantizar que el producto cumpla su función desinfectante y que no contenga cantidades nocivas de contaminantes, como benceno, metanol u otros compuestos potencialmente peligrosos (Dicken et al., 2020).

Relacionado con lo anterior, las principales metodologías empleadas por los investigadores para la cuantificación de etanol en alcoholes en gel incluyen la cromatografía de gases, la espectroscopía Raman y la espectroscopía infrarroja e infrarroja cercana. En algunos casos, estas técnicas se utilizan como métodos de comparación o verificación frente a otras metodologías menos precisas, como los alcoholímetros o las técnicas electroquímicas (Mengana-Trujillo *et al.*, 2022).

En particular, la cromatografía de gases (CG) es un método de separación que consta de dos fases: la fase móvil o gas de arrastre, que traslada los componentes volátiles de la muestra a lo largo de la columna cromatográfica, y la fase estacionaria, que se encuentra dentro de la columna y puede ser líquida, adherida químicamente a las paredes, o sólida. Esta fase estacionaria interactúa con los analitos según su afinidad, de modo que los compuestos más afines permanecen adsorbidos por más tiempo, mientras que los menos afines se desplazan con mayor rapidez, lo que permite su separación (Skoog *et al.*, 2018).

Dado que se trata de un método de separación de componentes en mezclas gaseosas, es necesario disponer de un mecanismo de detección e identificación de las sustancias separadas. Por esta razón, resulta común el uso del detector por ionización de llama (FID), el cual se basa en la detección de variaciones en la corriente eléctrica generadas por la ionización y formación de electrones a partir de los compuestos presentes en la muestra (Skoog *et al.*, 2018).

Diversas investigaciones recientes han empleado la cromatografía de gases para la cuantificación de etanol en productos sanitizantes. En Italia, Berardi *et al.* (2020) realizaron una extracción previa del etanol mediante mic extracción en fase sólida con espacio de cabeza (HS-SPME), utilizando una fibra de poliacrilato de $85\text{ }\mu\text{m}$. El método mostró buena linealidad y reproducibilidad, y permitió determinar que tres de los siete geles analizados no cumplían con la concentración mínima de etanol establecida

por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para una desinfección efectiva.

En Sudáfrica, Yusuf (2021) validó una metodología de CG/FID para la cuantificación de etanol, isopropanol y otros cinco alcoholes. Los resultados mostraron una excelente linealidad y revelaron que solo el 42 % de las 50 muestras analizadas cumplía con el mínimo de 70 % de etanol en su formulación.

De manera similar, Tse et al. (2021), en Canadá, evaluaron una metodología CG-FID con extracción previa de etanol mediante diclorometano en muestras de geles sanitizantes. El método presentó buena precisión, linealidad y recuperación, además de detectar contaminantes como acetaldehído, 1-propanol, acetato de etilo, 1-butanol e isobutanol. El contenido de etanol en las muestras comerciales analizadas varió entre 63 % y 90 % v/v.

En Ecuador, Merino (2022) cuantificó etanol, hidrolato de manzanilla y aceite esencial de naranja en geles sanitizantes mediante CG con detección por FID. El método presentó un buen desempeño en términos de linealidad y no mostró picos de interferencia ni traslapes. Los valores de concentración de etanol coincidieron entre ambos métodos aplicados: 70 % v/v mediante CG y entre 71.2 % y 73.8 % v/v mediante alcoholímetro.

En España, Vázquez et al. (2022) separaron y cuantificaron 60 componentes cosméticos en geles hidroalcohólicos utilizando CG acoplada a microextracción en fase sólida (SPME). Esta técnica consiste en exponer una fibra absorbente al vapor de la muestra líquida en el espacio denominado headspace (HS) durante un tiempo determinado y, posteriormente, introducirla en el sistema de CG con detección por espectrometría de masas (MS). El método fue optimizado y validado en cuanto a linealidad, porcentaje de recuperación, precisión, límite de detección y de cuantificación para los analitos estudiados. Cabe destacar que el método no presentó efecto de matriz y permitió detectar y cuantificar 39 de los componentes en muestras comerciales reales.

La CG ofrece la ventaja de poder aplicarse a un amplio rango de concentraciones. Un ejemplo de ello es el estudio de Govender et al. (2022), realizado en Durban, Sudáfrica, donde se evaluó la concentración de etanol en productos sanitizantes mediante CG/MS, en un rango de 60 % a 95 %. El método mostró un buen desempeño en términos de linealidad y límites de detección y cuantificación, además de identificar contaminantes como 1-propanol y acetato de etilo.

Por último, Majorani et al. (2022), en Roma, Italia, compararon el método HS/CG/MS con una técnica electroquímica basada en biosensores serigrafados modificados con alcohol oxidasa, con el fin de determinar la capacidad de cuantificación de etanol del método electroquímico. Los resultados obtenidos fueron estadísticamente equivalentes a los de la CG. Asimismo, la metodología cromatográfica presentó adecuados límites de detección y cuantificación, buena precisión intermedia, recuperación y linealidad. En las muestras comerciales analizadas, el promedio de concentración de etanol fue del 60 % v/v.

En Johannesburgo, Sudáfrica, Matatiele et al. (2022) evaluaron muestras comerciales de sanitizantes de manos previamente diluidas mediante la técnica de HS-CG/FID. El método mostró un buen desempeño en cuanto a linealidad y repetibilidad. Sin embargo, de los 94 sanitizantes analizados, el 41 % presentó menos del 60 % de alcohol en sus formulaciones. Además, se detectaron contaminantes tóxicos como acetato de etilo, 3-metil-1-butanol y metanol.

Abrigo et al. (2022), en Estados Unidos, emplearon HS-CG/MS para cuantificar etanol y doce impurezas volátiles en muestras de sanitizantes de manos. El método fue validado en términos de especificidad, linealidad, rango, precisión, límite de detección (LOD), límite de cuantificación (LOQ), robustez, estabilidad, integridad de dilución y recuperación de picos, obteniéndose resultados satisfactorios para todos los analitos. Se cuantificó el etanol en un rango de 71.5 % a 86.7 %, y se detectó la presencia de acetaldehído en las muestras analizadas.

En conjunto, los estudios revisados demuestran que la cromatografía de gases es una técnica capaz de alcanzar excelentes resultados en la evaluación de los parámetros de desempeño requeridos para la validación de métodos analíticos. Entre estos parámetros destacan la linealidad, con valores de R^2 entre 0.998 y 0.9999; la precisión, con desviaciones estándar relativas (RSD) inferiores al 5 % o al 10 %; la recuperación, con rangos de entre 80 % y 112 %; los límites de detección, entre 0.13 % y 0.17 %, o hasta 0.001 %; los límites de cuantificación, entre 0.44 % y 0.57 %, o hasta 0.1 ppm; y la precisión intermedia en diferentes días, con valores de RSD entre 2.1 % y 10.7 %.

En consecuencia, la cromatografía de gases se consolida como una metodología indicada para investigadores que requieren la más alta exactitud y precisión, especialmente en el análisis de componentes presentes en niveles de trazas o en amplios rangos de concentración, dado que la técnica permite abarcar ambas condiciones (Govender *et al.*, 2022; Vázquez *et al.*, 2022; Merino, 2022; Majorani *et al.*, 2022; Yusuf, 2021; Tse, Nelson y Reaney, 2021; Matatiele *et al.*, 2022; Berardi *et al.*, 2020; Ng *et al.*, 2021; Abrigo *et al.*, 2022; Sáenz *et al.*, 2021).

Cuando la técnica se emplea para la cuantificación de componentes mayoritarios en altas concentraciones, como el etanol en los geles sanitizantes, la CG presenta la ventaja de que el analito de interés no genera interferencias ni traslapes significativos en el cromatograma. Esto se debe a que el etanol produce el pico de mayor área y altura por encontrarse en una proporción predominante (Merino, 2022).

Por tanto, resulta indispensable garantizar la aplicación de una metodología de laboratorio confiable cuando se pretende realizar determinaciones analíticas para evaluar la calidad del contenido de etanol presente en los geles sanitizantes de uso comercial. Con este propósito, el presente trabajo de investigación tuvo como objetivo desarrollar y validar una metodología analítica mediante cromatografía de gases para la determinación de etanol en geles sanitizantes con contenido de este alcohol.

2. Materiales y métodos

En primera instancia, mediante pruebas exhaustivas de laboratorio, se acondicionó una metodología cromatográfica a partir del método propuesto por Pérez y Mora (2018) para el análisis de etanol en bebidas alcohólicas mediante cromatografía de gases con detector de ionización de llama y columna de polietilenglicol. Dicho método fue publicado en el Manual de Laboratorio de Técnicas Instrumentales de Análisis por la Editorial de la Sede de Occidente de la Universidad de Costa Rica. En el Cuadro 1, ubicado en el apartado de resultados, se presentan las condiciones iniciales del método original y los ajustes alcanzados tras las pruebas realizadas con geles hidroalcohólicos. Por tratarse de una investigación orientada al desarrollo de una metodología analítica de laboratorio, los detalles específicos del método final se derivan de los resultados obtenidos durante la experimentación.

Para la preparación de las muestras de gel hidroalcohólico, se pesó con una exactitud de 0.1 mg, en un matraz aforado de volumen apropiado, la cantidad necesaria del producto. Se consideró la cantidad equivalente de gel a una determinada concentración estimada de etanol, según lo indicado en la etiqueta comercial. Posteriormente, se disolvió el gel en agua destilada y se realizaron las diluciones requeridas hasta alcanzar la concentración de trabajo dentro del rango dinámico lineal definido entre 1.5 % y 4.0 % v/v.

Los estándares de trabajo se prepararon a partir de una disolución madre de etanol en agua destilada. A partir de esta se efectuaron las diluciones correspondientes para obtener no menos de cinco estándares dentro del rango de calibración establecido.

De manera puntual, se realizaron pruebas analíticas tanto con estándares como con muestras, con el propósito de prescindir del uso de un estándar interno o, en su defecto, emplear otro con menor tiempo de retención. Se efectuaron modificaciones en las temperaturas de la columna y del detector, en el flujo del gas de arrastre y se probó una columna

analítica alternativa con el fin de reducir el tiempo de retención. Asimismo, se evaluaron distintas estrategias de tratamiento de muestra, incluyendo destilación simple y análisis directo sin destilación.

Una vez ajustado el método para el análisis de etanol en matrices de gel sanitizante, se procedió a la validación de las condiciones cromatográficas y metodológicas, evaluando los parámetros de desempeño conforme a los lineamientos establecidos en la Guía para Validación de Métodos y Temas Relacionados de Eurachem (2016). Los parámetros considerados fueron: selectividad, intervalo de trabajo y linealidad, veracidad o sesgo, precisión (repetibilidad y precisión intermedia) y robustez.

Selectividad y especificidad. Para evaluar este parámetro se midieron un blanco, tres estándares de distinta concentración y al menos dos muestras comerciales aleatorias de gel sanitizante con etanol. Se analizaron los cromatogramas superpuestos con el fin de determinar si el método (incluyendo los procesos de extracción, separación y detección) es selectivo, es decir, si discrimina el analito de otros compuestos presentes en la muestra, y específico, en tanto responde únicamente a la naturaleza del analito, diferenciándolo de compuestos análogos o isómeros (Huerta, 2022).

Linealidad e intervalo de trabajo. Se prepararon y analizaron tres curvas de calibración, graficando y estimando el coeficiente de determinación (R^2) y la recta de mejor ajuste en cada una. Posteriormente, se superpusieron las tres curvas y se realizó el análisis de residuos junto con la prueba de homocedasticidad.

Veracidad. Se efectuaron lecturas de no menos de seis estándares de etanol enriquecidos con el analito y se estimó el porcentaje de recuperación correspondiente. El mismo procedimiento se aplicó a no menos de tres muestras de gel hidroalcohólico comercial.

Repetibilidad. Se prepararon tres estándares (bajo, medio y alto) dentro del rango de la curva de calibración, y cada uno se analizó no menos de seis veces. Se estimó el porcentaje de desviación estándar relativa (DSR %) en cada nivel de concentración.

Precisión intermedia. Este parámetro se evaluó variando el factor tiempo. En días diferentes se repitió el procedimiento aplicado en la prueba de repetibilidad para los estándares bajo, medio y alto. Posteriormente, se estimó el DSR % en cada nivel de concentración, considerando las mediciones efectuadas en días distintos.

Robustez. Para evaluar este parámetro se realizaron pruebas que involucraron la variable considerada más crítica en el análisis, la cual fue evaluada en dos condiciones: con estándar interno y sin estándar interno, siguiendo lo propuesto por Bedregal et al. (2007).

3. Resultados

En el Cuadro 1 se presentan los detalles de las condiciones metodológicas del método base utilizado como punto de partida para la investigación, así como los principales ajustes realizados durante el desarrollo experimental, en la transición hacia las condiciones definitivas que posteriormente fueron sometidas a validación.

Cuadro 1.

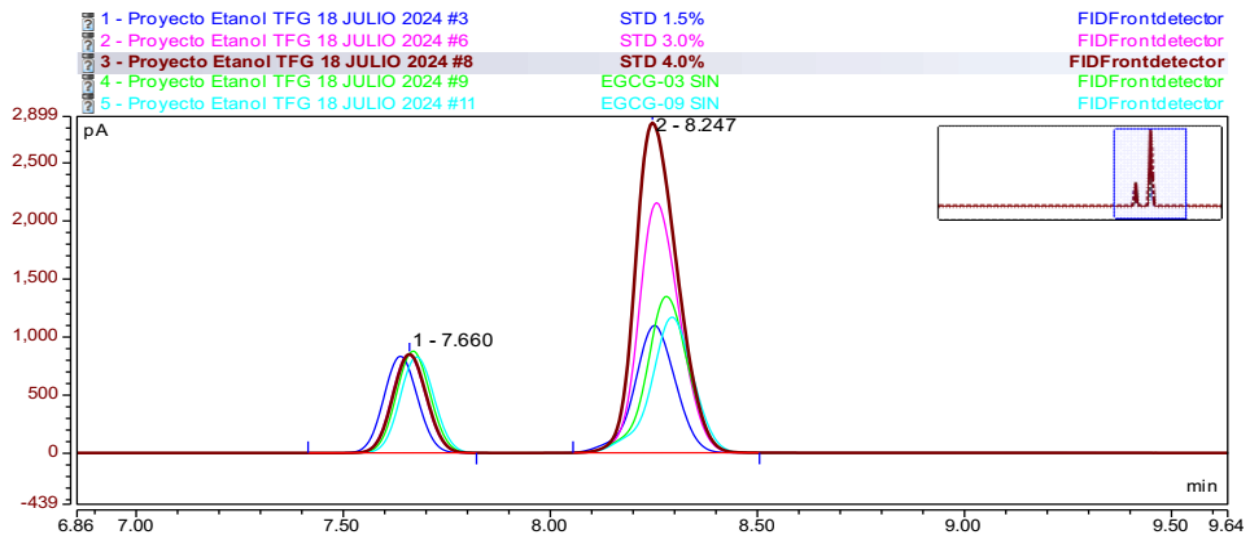
Modificaciones evaluadas a la metodología original y condiciones finales utilizadas en la validación de la nueva metodología.

Elemento cromato- gráfico	Condición		
	Inicial (Pérez y Mora, 2018)	Transición	Final
Columna	HP Innowax polietilenglicol 30 m x 0,53 mm x 1,0 μ m (temperatura máxima 260°C)	HP Innowax polietilenglicol 30 m x 0,53 mm x 1,0 μ m (temperatura máxima 260°C) Thermo Scientific TG-1301 MS 6% cianopropil, 94% fenil polisiloxano 30 m x 0,3 mm x 1,0 μ m (temperatura máxima 260°C)	HP Innowax polietilenglicol 30 m x 0,53 mm x 1,0 μ m (temperatura máxima 260°C)
Temperatura inyector (°C)	175	175	175
Temperatura columna (°C)	110	Aumentos de 10°C partiendo de 110 hasta 200°C, en algunos casos en conjunto con el flujo	110
Temperatura detector (°C)	200	230	230
Gas de arrastre	nitrógeno	nitrógeno	nitrógeno
Flujo (mL/min)	2,0	Aumentos de 0,5 desde 2,0-4,0 mL/min, en algunos casos en conjunto con la temperatura de la columna	2,0
Tipo detector	FID	FID	FID
Combustible	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno
Oxidante	Aire cero	Aire cero	Aire cero
Inyección automática (μ L)	1	1	1
Split %	5,0	5,0	5,0
Estándar Interno (SI)	N-butanol	Sin estándar	Acetona
Concentración SI %v/v	0,2	No aplica	1,0
Analito	Etanol	Etanol	Etanol
Concentración analito % v/v	0,5-3,0	1,0-3,5	1,5-4,0
Matriz	Bebidas alcohólicas	Gel hidroalcohólico	Gel hidroalcohólico
Tratamiento muestra	Dilución	Dilución, destilación simple	Dilución

En lo que respecta a la validación del método, en la Figura 1 se presentan los cromatogramas superpuestos utilizados para el análisis de selectividad y especificidad. En ellos se observa la resolución completa de los picos cromatográficos correspondientes al analito de interés y al estándar interno.

Figura 1.

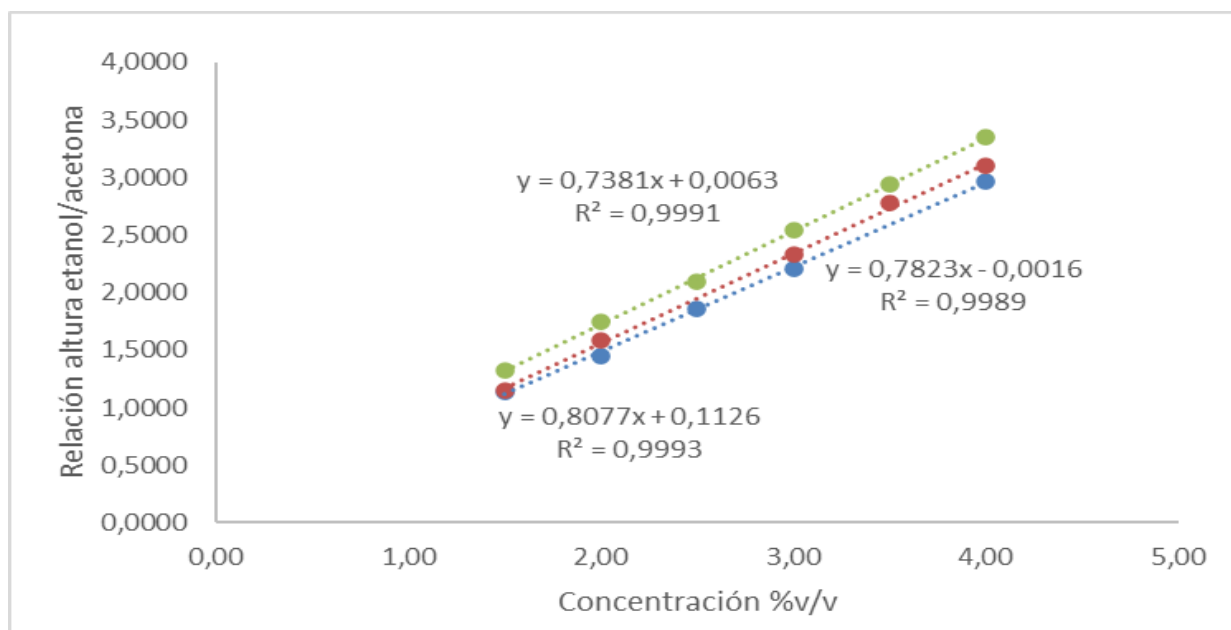
Cromatogramas de tres patrones de etanol en el rango de 1.5 % a 4.0 % v/v y dos muestras de gel hidroalcohólico superpuestos para la evaluación de la selectividad y la especificidad del método.



Seguidamente, en la Figura 2 se presentan las tres curvas de calibración utilizadas para la evaluación de la linealidad del método analítico, las cuales evidencian un comportamiento lineal independiente en cada una de ellas.

Figura 2.

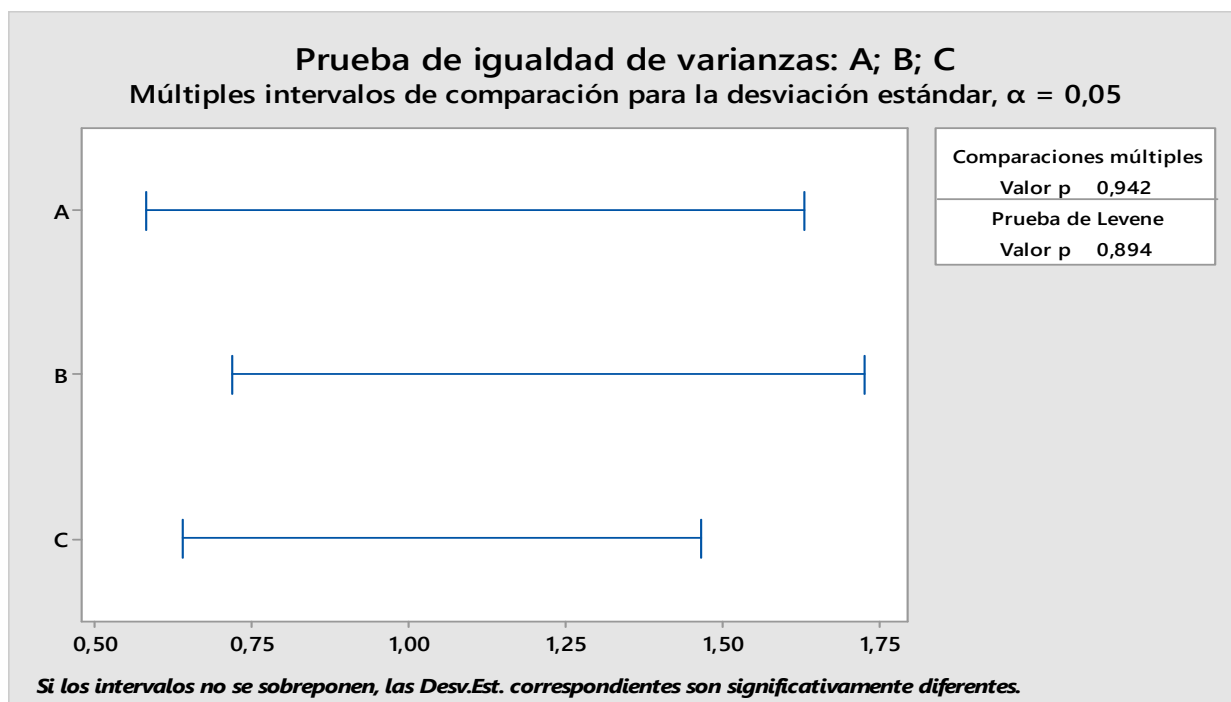
Curvas de calibración empleadas para evaluar la linealidad del método optimizado para la determinación de etanol en gel hidroalcohólico mediante cromatografía de gases (GC).



De igual forma, en la Figura 3 se presenta de manera gráfica el análisis de homogeneidad de varianzas derivado de la evaluación de la linealidad del método, evidenciándose un comportamiento homocedástico.

Figura 3.

Salida del software Minitab correspondiente a la prueba de igualdad de varianzas de Levene aplicada a las curvas de linealidad del método.



Por su parte, en lo referente a la repetibilidad del método, en el Cuadro 2 se incluyen los datos obtenidos para los tres niveles de concentración evaluados, en los cuales se registraron desviaciones estándar relativas no superiores al 3 %.

Cuadro 2.

Repetibilidad del método optimizado para la determinación de etanol en gel hidroalcohólico mediante cromatografía de gases (CG) en tres niveles de concentración.

Réplica	Baja (1.50 % v/v)	Media (3.00 % v/v)	Alta (4.00 % v/v)
1	1,43	2,93	4,01
2	1,49	2,94	4,11
3	1,46	3,02	3,92
4	1,48	2,98	3,82
5	1,48	2,94	3,95
6	1,47	3,07	3,77
7	1,51	3,03	3,93
8	1,52	2,98	3,80
Promedio	1,48	2,99	3,91
DSR%	1,86	1,69	3,00

En el caso de la precisión intermedia del método, en el Cuadro 3 se evidencian los resultados que se obtuvieron, los cuales oscilaron entre 1,39% y 2,69% de desvío estándar relativo.

Cuadro 3.

Precisión intermedia del método optimizado para etanol en gel hidroalcohólico por CG a tres niveles de concentración.

Réplica	Baja (1.50 % v/v)	Media (3.00 % v/v)	Alta (4.00 % v/v)
1	1,49	2,93	4,01
2	1,48	2,94	4,11
3	1,48	3,02	3,92
4	1,47	2,98	3,82
5	1,51	2,94	3,95
6	1,52	3,07	3,77
7	1,46	3,03	3,93
8	1,46	2,98	3,80
9	1,48	2,99	3,97
10	1,48	2,96	3,84
11	1,46	3,15	3,84
Promedio	1,48	3,00	3,90
DSR%	1,34	2,18	2,69

En cuanto a la validación del parámetro de veracidad, en el Cuadro 4 se presentan los resultados de recuperación, los cuales oscilaron entre 96.70 % y 106.45 % para los estándares, y entre 87.25 % y 104.60 % para las muestras de gel hidroalcohólico.

Cuadro 4.

Veracidad del método optimizado para etanol en gel hidroalcohólico por CG.

Réplicas	% de recuperación estándar al 1.5 %v/v	% de recuperación con muestras gel antiséptico
1	99,66	87,25
2	96,70	104,60
3	103,81	88,78
4	100,07	-
5	97,37	-

6	106,45	-
7	101,54	-
8	97,42	-
Promedio	100,38	93,54

Por último, en el caso del parámetro de robustez, en el Cuadro 5 se presentan los resultados obtenidos al comparar la cuantificación realizada sin estándar interno con aquella efectuada con estándar interno. Se obtuvieron desviaciones estándar relativas de 5.96 % y 6.67 %, respectivamente.

Cuadro 5.

Robustez del método optimizado para etanol en gel hidroalcohólico por CG y resultado de la prueba t pareada.

Réplicas	%v/v de etanol SIN ESTANDAR INTERNO	%v/v de etanol CON ESTANDAR INTERNO
1	54,04	51,37
2	49,41	49,50
3	56,62	44,82
4	51,33	52,20
Promedio	52,85	49,47
DSR%	5,96	6,67
Valor p	0,330	

4. Discusión

En relación con los resultados obtenidos durante la optimización y el desarrollo metodológico (Cuadro 1) para la determinación de etanol en gel sanitizante para manos, entre los principales hallazgos destaca la necesidad de incorporar acetona como estándar interno con el fin de estabilizar la variabilidad observada en la señal del pico cromatográfico del analito, situación común en los análisis realizados por cromatografía de gases. Los demás ajustes implementados, como las modificaciones en la temperatura de la columna, el flujo del gas de arrastre y el cambio de fase estacionaria, no produjeron los efectos esperados en la reducción del tiempo de retención del analito.

En condiciones instrumentales con alta susceptibilidad a variaciones, se recomienda el uso de herramientas cromatográficas como el estándar interno, ya que contribuyen a minimizar errores aleatorios y sistemáticos, incluyendo las fluctuaciones propias del método y los errores instrumentales (SCION Instruments, 2024). Se seleccionó acetona como estándar interno debido a su similitud estructural y volatilidad con el etanol, lo que le confiere un punto de ebullición cercano y evita interferencias en el tiempo total de análisis. Además, se utilizó una concentración de 1.0 %, lo suficientemente alta para garantizar estabilidad en la detección y reducir la variabilidad de la señal.

De acuerdo con SCION Instruments (2024), el estándar interno debe presentar un comportamiento similar al analito y no encontrarse presente en la matriz de la muestra, requisitos que se cumplieron en este caso. Así, se determinó que las condiciones óptimas para la cuantificación del etanol en geles antisépticos son las que se detallan en el Cuadro 1. Entre dichas condiciones se incluye el aumento de la temperatura del detector en 30 °C para facilitar su encendido y eliminar la condensación de agua (Agilent, 2023). Asimismo, se comprobó que las muestras de gel no requieren procesos de destilación, dado que no presentan interferencias cromatográficas.

En cuanto a la validación del método, los resultados de selectividad y especificidad (Figura 1) confirman que tanto las muestras como los patrones presentan un comportamiento cromatográfico adecuado. En el tiempo de retención correspondiente al analito no se observa ningún pico interferente, lo que demuestra la capacidad del método para cuantificar y diferenciar compuestos similares al etanol, como la acetona (Crubellati *et al.*, 2009). A pesar de que las muestras analizadas contienen matrices complejas con ingredientes variables, el método mostró una adecuada resolución de los picos y ausencia de interferencias, incluso con la adición del estándar interno.

Respecto a la linealidad del método (Figura 2), las tres curvas de calibración presentaron coeficientes de determinación (R^2) superiores al valor mínimo aceptado de 0.995 (Staaque *et al.*, 2021), lo cual confirma que el modelo lineal predice de manera confiable la relación entre la concentración del analito y la respuesta cromatográfica (Minitab, 2019). Esto valida el uso del método para cuantificar etanol en muestras de concentración desconocida mediante una relación proporcional entre la concentración y la altura del pico. Además, la Figura 3 evidencia estadísticamente la homogeneidad de varianzas entre las curvas de calibración, lo que indica un comportamiento homocedástico (Oddi *et al.*, 2020) y confirma que no se viola el supuesto de igualdad de varianzas requerido para la aplicación del modelo lineal.

En relación con la repetibilidad (Cuadro 2), se demostró que en los tres niveles de concentración evaluados (bajo, medio y alto dentro del rango lineal de trabajo) el método presenta una excelente precisión, cumpliendo con el criterio de aceptación de una desviación estándar relativa (DSR) igual o inferior al 10 % (Brandão *et al.*, 2022; Staaque *et al.*, 2021). El mayor grado de variabilidad observado fue de tan solo 3 %, correspondiente al estándar de mayor concentración, lo que evidencia una alta confiabilidad del método analítico.

De manera similar, la precisión intermedia (Cuadro 3), evaluada en dos días distintos y en tres niveles de concentración, mostró una variabilidad inferior al 3 %, cumpliendo con el criterio de aceptación de ≤ 10 % (Brandão *et al.*, 2022; Staaque *et al.*, 2021). Estos resultados confirman la estabilidad de la respuesta analítica y la reproducibilidad del método entre diferentes jornadas de trabajo.

En cuanto a la veracidad (Cuadro 4), los resultados de recuperación del analito en los patrones evidenciaron un desempeño sobresaliente, mientras que las muestras de gel mostraron una recuperación 6.5 % inferior a la esperada. Sin embargo, estos valores se mantienen dentro del rango de aceptación de 80 % a 110 % establecido para este parámetro (Ma-

jorani *et al.*, 2022), lo que demuestra que el método posee un desempeño adecuado incluso en matrices con variaciones de formulación.

Por último, en el análisis de robustez (Cuadro 5) se aplicó una prueba *t* pareada para comparar los resultados obtenidos con y sin el uso de estándar interno. El valor del estadístico ($p = 0.330$) fue superior al nivel de significancia $\alpha = 0.05$, por lo que se acepta la hipótesis nula que indica igualdad de medias entre ambos tratamientos, con un 95 % de confianza (Devore, 2008). Este resultado confirma que no existen diferencias significativas en la cuantificación de etanol con o sin estándar interno, aunque se recomienda su utilización para garantizar una mayor homogeneidad en las respuestas y minimizar las fluctuaciones propias del análisis por cromatografía de gases.

5. Agradecimientos

Se agradece a la Universidad de Costa Rica por el apoyo presupuestario brindado para la realización de la investigación que dio origen a este manuscrito, así como al Laboratorio de Química del Recinto de Grecia por facilitar el espacio y el equipamiento necesarios para la ejecución del proyecto.

6. Conclusiones

Se adecuó un nuevo método analítico mediante cromatografía de gases con detección por ionización de llama para la determinación de etanol en geles sanitizantes para manos, el cual permitirá evaluar la calidad de este tipo de productos de comercialización masiva de acuerdo con los criterios establecidos en el reglamento técnico correspondiente. Se determinó que la columna de polietilenglicol presenta un excelente desempeño para la determinación de etanol en geles antisépticos, debido a su comportamiento adecuado en términos de simetría y resolución cromatográfica. Asimismo, se demostró que el uso de acetona como estándar interno en el método desarrollado mejora la determinación del analito, ya que reduce la duración del análisis en comparación

con el uso de n-butanol del método base, y ofrece una menor variabilidad, una mejor resolución y una adecuada simetría.

La metodología desarrollada fue validada mediante la evaluación de los principales parámetros de desempeño establecidos para la cuantificación de un componente principal, entre ellos la linealidad ($R > 0.998$), la repetibilidad ($< 3\%$), la precisión intermedia ($< 3\%$), la exactitud ($> 93\%$ de recuperación), la selectividad y la robustez. Con la validación se comprobó que el método es capaz de cuantificar etanol en una amplia variedad de muestras de geles sanitizantes para manos, tanto con como sin el uso de estándar interno, lo que confirma su robustez, y sin verse afectado por el día de ejecución del análisis, lo que demuestra su precisión intermedia.

7. Referencias bibliográficas

- Abrigo, N., Ruzicka, C., Faustino, P., Stiber, N., NguyenPho, A., O'Connor, T., y Shakleya, D. (2022). Development and validation of a headspace GC-MS method to evaluate the interconversion of impurities and the product quality of liquid hand sanitizers. *AAPS Open*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/S41120-021-00049-8>
- Agilent. (2023). *Troubleshooting an FID not igniting*. <https://community.agilent.com/knowledge/gc-portal/kmp/gc-articles/kp103.troubleshooting-an-fid-not-igniting>
- Bello, V., Bodo, E., y Merlo, S. (2021). *Quality control of ethanol-based hand sanitizer gels in micro-opto-fluidic devices. 2021 Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO)*. <https://doi.org/10.1109/JLT.2020.3040488>
- Berardi, A., Cenci-Goga, B., Grispoli, L., Cossignani, L., y Perinelli, D. (2020). Analysis of commercial hand sanitisers amid COVID-19: Are we getting the products that we need? *AAPS PharmSciTech*, 21(7), 1–6. <https://doi.org/10.1208/S12249-020-01818-6>

- Brandão da Costa, B., Pereira El Haddad, L., Caleffo Piva Bigão, V., y Spinosa de Martinis, B. (2022). Quantifying ethanol in ethanol-based hand sanitizers by headspace gas chromatography with flame ionization detector (HS-GC/FID). *Journal of AOAC International*, 105(1), 11–18. <https://doi.org/10.1093/JAOACINT/QSAB121>
- Crubellati, R., y Di Risio, C. (2009). *Aspectos prácticos de la validación e incertidumbre en medidas*. Ciencia y Tecnología para el Desarrollo – CYTED. <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/items/28c3469f-95a1-417e-b095-084a48727674>
- Devore, J. (2008). *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias*. Cengage Learning.
- Dicken, R., Gallagher, T., y Perks, S. (2020). Overcoming the regulatory hurdles for the production of hand sanitizer for public health protection: The UK and US academic perspective. *ACS Chemical Health & Safety*, 27(4), 209–213. <https://doi.org/10.1021/ACS.CHAS.0C00065>
- Govender, K., Mdanda, S., Baijnath, S., Kruger, H., Govender, T., y Naicker, T. (2022). The analysis of alcohol content in hand sanitisers (in the Durban region) using gas chromatography-mass spectrometry during the COVID-19 pandemic. *South African Journal of Chemistry*, 76, 20–24. <https://doi.org/10.17159/0379-4350/2022/V76A04>
- Gupta, N., Rodriguez, J., y Yilmaz, H. (2021). Through-container quantitative analysis of hand sanitizers using spatially offset Raman spectroscopy. *Communications Chemistry*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/S42004-021-00563-6>
- Hulkower, R., Casanova, L., Rutala, W., Weber, D., y Sobsey, M. D. (2011). Inactivation of surrogate coronaviruses on hard surfaces by health care germicides. *American Journal of Infection Control*, 39(5), 401–407. <https://doi.org/10.1016/J.AJIC.2010.08.011>
- Jahromi, R., Mogharab, V., Jahromi, H., y Avazpour, A. (2020). Synergistic effects of anionic surfactants on coronavirus (SARS-CoV-2) virucidal efficiency of sanitizing fluids to fight COVID-19. *Food and Chemical Toxicology*, 145, 111702. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2020.111702>
- Kampf, G. (2018). Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. *Journal of Hospital Infection*, 98(4), 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.08.025>
- Majorani, C., Leoni, C., Micheli, L., Cancelliere, R., Famele, M., Lavallo, R., Ferranti, C., Palleschi, L., Fava, L., Draisci, R., y D’Illo, S. (2022). Monitoring of alcohol-based hand rubs in SARS-CoV-2 prevention by HS-GC/MS and electrochemical biosensor: A survey of commercial samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 214, 114694. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114694>
- Matatiele, P., Southon, B., Dabula, B., Marageni, T., Poongavanum, P., y Kgarebe, B. (2022). Assessment of quality of alcohol-based hand sanitizers used in Johannesburg area during the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/S41598-022-08117-Z>
- Mengana-Trujillo, A., Tejera-Cisneros, H., Más-Diego, S., y Córdova-Rodríguez, V. (2022). Selección de una técnica analítica para la determinación de la concentración de etanol. *Tecnología Química*, 42(3), 503–520. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-61852022000300503

- Merino, E. (2022). *Evaluación de la calidad de un gel antibacterial elaborado a partir de alcohol artesanal con hidrolato de manzanilla (Matricaria chamomilla) y aceite esencial de naranja (Citrus spp.)* [Tesis de licenciatura, Universidad Técnica de Ambato]. <http://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/34973/1/BQ%20314.pdf>
- Minitab. (2019). *Análisis de regresión: ¿Cómo puedo interpretar el R-cuadrado y evaluar la bondad de ajuste?* <https://blog.minitab.com/es/analisis-de-regresion-como-puedo-interpretar-el-r-cuadrado-y-evaluar-la-bondad-de-ajuste>
- Ng, J., Tay, F., Wray, P., Mohd Saberi, S., Ken Ting, K., Khor, S., y Chan, K., (2021). Inexpensive portable infrared device to detect and quantify alcohols in hand sanitizers for public health and safety. *Analytical Chemistry*, 93(45), 15015–15023. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c02652>
- Oddi, F., Míguez, F., Benedetti, G., y Garibaldi, L. (2020). Cuando la variabilidad varía: Heterocedasticidad y funciones de varianza. *Ecología Austral*, 30(3), 438–453. <https://doi.org/10.25260/EA.20.30.3.0.1131>
- Park, H., Ham, Y., Shin, K., Kim, Y., y Kim, T. (2015). Sanitizing effect of ethanol against biofilms formed by three Gram-negative pathogenic bacteria. *Current Microbiology*, 71(1), 70–75. <https://doi.org/10.1007/S00284-015-0828-4>
- Pasquini, C., Hespanhol, M., Cruz, K., y Pereira, A. (2020). Monitoring the quality of ethanol-based hand sanitizers by low-cost near-infrared spectroscopy. *Microchemical Journal*, 159, 105421. <https://doi.org/10.1016/J.MICROC.2020.105421>
- Royal Society of Chemistry. (2013). *Ethyl alcohol*. <https://www-rsc-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/Merck-Index/monograph/m5084/ethyl%20alcohol?q=authorize>
- Sáenz, L. de la T., Lardizábal-Gutiérrez, D., Estrada-Guel, I., y Paraguay-Delgado, F. (2021). Methanol detection in commercial sanitizing gels during the COVID-19 pandemic. *TECNO-CIENCIA Chihuahua*, 15(1), 16–25. <https://doi.org/10.54167/TECNOCIENCIA.V15I1.761>
- SCION Instruments. (2024). *Internal standards: What are they? How do I choose, use and benefit from them?* <https://scioninstruments.com/blog/internal-standards-what-are-they-how-do-i-choose-use-and-benefit-from-them/>
- Silva, A. da, Ribeiro, L., Vidal, R., Matos, W., y Lopes, G. (2021). A fast and low-cost approach to quality control of alcohol-based hand sanitizer using a portable near infrared spectrometer and chemometrics. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 29(3), 119–127. <https://doi.org/10.1177/0967033520987315>
- Skoog, D., Holler, J., y Crouch, S. (2018). *Principios de análisis instrumental*. Cengage Learning Editores.
- Staake, M., Goodson, F., Howe, G., Hudson-Davis, M., Loh, M., London, L., Agan, B., Gogley, J., Gammallo-Herrera, E., y Thomas-Cruse, K. (2021). Quantitation of methanol, ethanol and isopropanol in gel hand sanitizer products by gas chromatography-flame ionization detection (GC-FID). *FDA Science Forum*. <https://www.fda.gov/science-research/fda-science-forum/quantitation-methanol-ethanol-and-isopropanol-gel-hand-sanitizer-products-gas-chromatography-flame>
- Tse, T., Nelson, F., y Reaney, M. (2021). Analyses of commercially available alcohol-based hand rubs formulated with compliant and non-compliant ethanol. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3766). <https://doi.org/10.3390/ijerph18073766>

Vázquez, L., Celeiro, M., Castiñeira-Landeira, A., Dagnac, T., y Llompарт, M. (2022). Development of a solid phase microextraction gas chromatography tandem mass spectrometry methodology for the analysis of sixty personal care products in hydroalcoholic gels (hand sanitizers) in the context of COVID-19 pandemic. *Analytica Chimica Acta*, 1203, 339650. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339650>

Yusuf, A. (2021). Determination of alcohols in hand sanitisers: Are off-the-shelf hand sanitisers what they claim to be? *South African Journal of Science*, 117(11-12), Art. #9328. <https://doi.org/10.17159/sajs.2021/9328>