

Zastosowanie alkoholu etylowego w preparatach aptecznych

The use of ethyl alcohol in pharmaceutical preparations



dr Paweł Siudem

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

ORCID: 0000-0002-8674-3774

Nr art. Lek.202303.04 © P

■ **Słowa kluczowe:** etanol, rozpuszczalnik, dezynfekcja, COVID-19.

■ **Streszczenie:** Alkohol etylowy jest znany od wieków i nieodłącznie powiązany z produkcją leków. Wytwarzane niegdyś preparaty galenowe opierały się często na ekstrakcji surowców roślinnych wodnymi roztworami alkoholu. W dzisiejszych czasach rola etanolu nie ogranicza się wyłącznie do ekstrakcji substancji aktywnych z roślin leczniczych. W technologii postaci leku wykorzystuje się także etanol jako promotor wchłaniania, do oczyszczania substancji aktywnej, czy jako środek dezynfekcyjny. Ta ostatnia rola miała szczególne znaczenie podczas pandemii koronawirusa, co skutkowało powstaniem narodowej monografii etanolowego roztworu antyseptycznego do stosowania na skórę.

■ **Keywords:** ethanol, solvent, disinfection, COVID-19.

■ **Abstract:** Ethyl alcohol has been known for centuries and is strongly linked to the production of medicines. Formerly produced galenic preparations were often based on the extraction of plant raw materials with aqueous solutions of alcohol. Nowadays, the role of ethanol is not limited to the extraction of active substances from medicinal plants. In the drug form technology, ethanol is also used as an absorption promoter, for the purification of the active substance, or as a disinfectant. This role was of particular importance during the coronavirus pandemic, resulting in a national monograph of an ethanol antiseptic solution for use on the skin

■ Wprowadzenie

Etanol, nazywany potocznie również alkoholem lub alkoholem etylowym, to jeden z najpopularniejszych rozpuszczalników stosowanych w farmacji. Monografie dla bezwodnego etanolu (nie mniej niż 99,5%) i etanolu 96% zapisane są w Farmakopei Europejskiej. Etanol jest tam opisywany jako bezbarwna, przezroczysta, lotna, łatwopalna, higroskopijna ciecz; płonąca błękitnym, bezdymnym płomieniem. Etanol wrze w temperaturze 78°C i dobrze miesza się z wodą.

W zależności od stopnia uwodnienia w recepturze aptecznej wyróżnia się:

- etanol 70° (Ethanolum 70°, Aethanolum 70°, Spiritus Vini dilutus);
- etanol 96° (Ethanolum 96°, Aethanolum 96°, Alcohol 96°, Spiritus Vini, Spiritus Vini rectificatus, Spiritus 96°, Spiritus concentratus).

W lekach etanol stosuje się w szerokim zakresie stężeń. Może być użyty jako rozpuszczalnik składnika aromatyzującego leku doustnego (w ilości mniejszej niż 0,1 g w 5 ml; 2%). W płynach doustnych, w których etanol jest obecny jako środek konserwujący, może on być obecny w ilości ok. 0,5 g w 5 ml (10% wag./obj.).

Rzadziej występuje w wyższych stężeniach w lekach doustnych i pozajelitowych, gdy jest stosowany jako rozpuszczalnik. Ekspozycja na etanol z leków jest raczej niska i może być porównywalna do ilości, która może być spożywana z żywnością lub tylko niewielką ilością piwa lub wina. Istnieją jednak preparaty, przy stosowaniu których ekspozycja może być wyższa, na przykład we wlewach z paklitakselem dla dorosłego pacjenta można przyjąć aż 20 g etanolu, co odpowiada 1 lampce wina [1].

Etanol wykorzystuje się w różnych formach dawkowania na skórę (aerazol, roztwory do stosowania miejscowego, żele), gdzie jest stosowany jako promotor wchłaniania [2].

Jest również wykorzystywany w produktach działających miejscowo, takich jak lecznicze lakiery do paznokci, z których odparowuje, pozostawiając aktywną warstwę leczniczą.

Stosuje się go również w procesach takich jak powlekanie tabletek i oczyszczanie substancji czynnych przez krystalizację [3]. W takich przypadkach etanol jest odparowywany, mogą pozostać tylko śladowe ilości rozpuszczalnika.

Etanol może być stosowany też jako rozpuszczalnik do ekstrakcji w ziołowych produktach leczniczych (ekstrakty płynne i nalewki).

■ Zastosowania etanolu

Etanol jako promotor wchłaniania

Etanol i alkohol izopropylowy to dwa najpopularniejsze krótkołańcuchowe alkohole stosowane w produktach skórnych i przezskórnych. Etanol był wykorzystywany w plastrach transdermalnych z estradiolem jako współrozpuszczalnik i promotor wchłaniania [4].

Etanol lub mieszanina etanolu z wodą może wpływać na funkcje barierowe skóry przez szereg mechanizmów, jak upłynnianie lipidów, ekstrakcja lipidów, czy uporządkowanie lipidów, a także wpływ na keratynę [5].

Badano przenikanie ibuprofenu z mieszaniny etanolu i etanolu z wodą i zaobserwowano zwiększony przepływ z układów etanol/woda do warto-

ści granicznej 75% etanolu. Autorzy sugerowali, że etanol zwiększył przenikanie leku poprzez poprawienie rozpuszczalności ibuprofenu w skórze [6].

Działanie jako promotor wchłaniania wymaga kontaktu etanolu ze skórą. Gdy odparuje lub przeniknie przez skórę, nie może już wywierać wpływu na transport substancji czynnej. W plastrach z fentanylem obserwowano, że wyczerpanie zapasu etanolu ze zbiorniczka następowało wcześniej niż substancji czynnej [7].

Etanol jako rozpuszczalnik

Etanol jest stosowany jako popularny rozpuszczalnik do krystalizacji substancji aktywnych, jak również do ekstrakcji z surowców roślinnych. Wykorzystuje się zarówno to, że krystalizacja z etanolu umożliwia oczyszczenie wielu substancji aktywnych stosowanych w lekach, jak również właściwości przeciwdrobnoustrojowe są przydatne przy otrzymywaniu i stabilizowaniu trwałości ekstraktów roślinnych.

W jednym z badań przygotowywano ekstrakty z różnymi stężeniami etanolu z ośmiu gatunków roślin leczniczych (liść boldo, liść buchu, korzeń jeżówki, szyszki chmielu, korzeń lukrecji, korzeń mahonii, porost usnea i korzeń yerba mansa). Następnie zostały one przebadane pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej przeciwko czterem patogenom Gram-dodatnim i czterem Gram-ujemnym.

Ekstrakt otrzymany z chmielu wykazywał najsilniejszą aktywność przy 90% stężeniu etanolu. Ekstrakty z jeżówki nie prezentowały znaczącej aktywności przeciwbakteryjnej, podczas gdy usnea wykazywała silną aktywność przeciwko *S. epidermis* tylko przy 90% stężeniu etanolu. Z wyjątkiem ekstraktów z jeżówki i usnea ekstrakty roślinne silnie hamowały szczep MRSA.

Buchu, yerba mansa i mahonia wykazały wyższą aktywność na MRSA przy stężeniach etanolu 50% lub 70%. Pokazuje to, że aktywność przeciwbakteryjna badanych ekstraktów zależy od stężenia etanolu użytego w procedurze ekstrak-

cji. Stosunek mieszaniny etanol/woda stosowanej do ekstrakcji roślin leczniczych jest ważnym czynnikiem pozwalającym uzyskać optymalne działanie przeciwbakteryjne [8].

Etanol jest jednym z zalecanych rozpuszczalników w produkcji leków, również ze względów ekologicznych. Zgodnie z piątą zasadą Zielonej Chemii (*Green Chemistry*) ograniczenie ilości toksycznych odpadów można osiągnąć na dwa sposoby: przez zmniejszenie objętości rozpuszczalników i zastąpienie konwencjonalnych rozpuszczalników „zielonymi” – bezpiecznymi dla środowiska rozpuszczalnikami. Dlatego rozsądne jest rozważenie wody, wody z etanolem i etanolu jako głównych układów rozpuszczalników stosowanych w produkcji leków [9]. Z tych względów również najnowsze technologie, wykorzystujące algorytmy sieci neuronowych, tzw. *machine-learning* są wykorzystywane do przewidywania rozpuszczalności API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) w etanolu [10].

Etanol podczas pandemii COVID-19

Podczas gwałtownego rozprzestrzeniania się koronawirusa SARS-CoV-2 i wzrastających rygorów sanitarnych potrzebne było powszechne stosowanie środków dezynfekcyjnych. Badania wskazują, że wodne roztwory etanolu inaktywują koronawirusa. Stężenia etanolu od 62% do 80% były bardzo skuteczne w inaktywacji wysokich stężeń ludzkiego koronawirusa pozostawionych na powierzchni płytek, nawet przy kontakcie przez 15 sekund. Natomiast wysokie stężenia 95% odwadniają wirusa, umożliwiając przetrwanie formy zakaźnej i nie wykazują wysokiej skuteczności [11].

Wprowadzono również do Farmakopei Polskiej narodowej monografii *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum*, jako środek odkażający, który apteki mogą samodzielnie wykonywać na zasadach leku aptecznego. Preparat ten jest etanolowo-wodnym roztworem z dodatkiem glicerolu i nadtlenku wodoru (tabela 1).

Tabela 1. Skład preparatu *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum* wg monografii narodowej wprowadzonej do Farmakopei Polskiej XI

Składnik	Objętość
<i>Glycerolum</i> (85 per centum)	16,7 mL
<i>Hydrogenii peroxidum</i> (3 per centum)	41,7 mL
<i>Ethanolum</i> (96 per centum)	833,3 mL
<i>Aqua purificata</i>	ad 1000,0 mL

Podsumowanie

Alkohol etylowy jest bardzo ważnym składnikiem obecnym zarówno na etapie produkcji preparatów leczniczych, jak i wchodzącym w skład części produktów leczniczych. Stanowił nieodłączny element tradycyjnej preparatyki galenowej, a w dzisiejszych czasach ten nietoksyczny rozpuszczalnik spełniający założenia Zielonej Chemii jest wskazywany jako jeden z głównych rozpuszczalników stosowanych w przemyśle.

Nadesłano: 22-03-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Information for the package leaflet regarding ethanol used as an excipient in medicinal products for human use, EMA/CHMP/43486/2018.
- Williams, A. C., & Barry, B. W. (2012). Penetration enhancers. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 128-137.
- Grodowska, K., & Parczewski, A. (2010). Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*, 67(1).
- Lane, M. E. (2013). Skin penetration enhancers. *International journal of pharmaceutics*, 447(1-2), 12-21.
- Kurihara-Bergstrom, T., Knutson, K., DeNoble, L. J., & Goates, C. Y. (1990). Percutaneous absorption enhancement of an ionic molecule by ethanol-water systems in human skin. *Pharmaceutical research*, 7, 762-766.
- Watkinson, R. M., Herkenne, C., Guy, R. H., Hadgraft, J., Oliveira, G., & Lane, M. E. (2009). Influence of ethanol on the solubility, ionization and permeation characteristics of ibuprofen in silicone and human skin. *Skin pharmacology and physiology*, 22(1), 15-21.
- Lane, M. E. (2013). The transdermal delivery of fentanyl. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84(3), 449-455.
- Wendakoon, C., Calderon, P., & Gagnon, D. (2012). Evaluation of selected medicinal plants extracted in different ethanol concentrations for antibacterial activity against human pathogens. *Journal of Medicinally Active Plants*, 1(2), 60-68.
- Ma, Y., Sun, M., Liu, Y., Chen, M., Wu, S., Wang, M., ... & Gong, J. (2021). Design of spherical crystallization of active pharmaceutical ingredients via a highly efficient strategy: from screening to preparation. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 9(27), 9018-9032.
- Ma, Y., Gao, Z., Shi, P., Chen, M., Wu, S., Yang, C., ... & Gong, J. (2021). Machine learning-based solubility prediction and methodology evaluation of active pharmaceutical ingredients in industrial crystallization. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 1-13.
- Meyers, C., Kass, R., Goldenberg, D., Milici, J., Alam, S., & Robison, R. (2021). Ethanol and isopropanol inactivation of human coronavirus on hard surfaces. *Journal of Hospital Infection*, 107, 45-49.