МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ

ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ГОРЬКОГО

кафедра медицинской и фармацевтической химии

## КУРСОВАЯ РАБОТА

ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

на тему: **«Этиловый спирт в фармацевтической промышленности»**

Выполнила:

Студентка 4 курса, 5 группа

Россоловская А. П.

Научный руководитель: ассистент каф.

медицинской и фармацевтической

химии Романова Л.А.

Донецк 2006г.

**Содержание**

Вступление

1. Этанол
2. Этиловый спирт в фармацевтической промышленности
3. Хранение спирта и спиртосодержащих препаратов

Заключение

**Вступление**

Органические растворители объединяют группу химических соединений, находящихся обычно в жидкой фазе при температуре 0-250 °C, химически относительно инертных и отличающихся высокой испаряемостью. В химико-фармацевтической промышленности их используют в качестве растворителей и разбавителей, при экстрагировании, как реагенты в химических процессах. [2]

Стабилизаторы химических веществ используются в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных препаратов, к ним так же относятся и органические растворители. Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. Стабилизаторы этой группы угнетают процессы гидролитического или окислительно-восстановительного разложения лекарственных веществ. Противомикробные стабилизаторы (консерванты) используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия. [9]

Стабильность является важным показателем качества лекарственных средств, поскольку обеспечивает сохранность их терапевтических или профилактических свойств в системе распределения. С одной стороны она зависит от внешних факторов: температуры и влажности окружающего воздуха, условий обращения с препаратами, с другой – от химических и физических свойств фармацевтических субстанций, от состава (прописи), свойств вспомогательных веществ и условий изготовления дозированных лекарственных форм, особенностей их упаковочно-укупорочной системы. [1] Таким образом, стабильность препарата – это способность биологически активного вещества сохранять физико-химические, медико-биологические и фармакологические свойства в течение определенного времени с момента выпуска, называемого сроком хранения, предусмотренного нормативно-технической документацией. [9], [3]

Стабилизаторы могут замедлять или ускорять нежелательные химические реакции, создавать определенные значения pH растворов, повышать растворимость лекарственных веществ или удерживать их во взвешенном состоянии. Выбор стабилизатора, в первую очередь зависит от природы лекарственных веществ.

Среди требований, предъявляемых к стабилизаторам, можно отметить: терапевтическую индифферентность, хорошую растворимость в растворителе, эффективность в применяемых концентрациях, химическую чистоту и доступность. [3]

Рассмотрим один из органических растворителей, который используется в качестве стабилизатора для лекарственных средств – этиловый спирт.

**1. Этанол**

Химическое название**:** этиловый спирт, метилкарбинол, винный спирт, часто просто «спирт».

Формула:

С2H5OH или CH3—CH2—OH.

Молекула этанола:

 [4]

Фармакологическая группа**:** Антисептики и дезинфицирующие средства.

Характеристика**:** Прозрачная бесцветная подвижная, летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом. [12] Различают этиловый спирт 95, 90, 70 и 40 % -н ы й. Если концентрация спирта не указана, предусматривают 95 % -н ы й спирт. [6]

Свойства: Легко воспламеняется, горит синеватым бездымным пламенем.

|  |  |
| --- | --- |
| Молекулярная масса | 46,069 а.е.м. |
| Температура плавления | −114,15 °C |
| Температура кипения | 78,39 °C |
| Критическая точка | 241 °C (при давлении 6,3 МПа) |
| Растворимость | Смешивается во всех соотношениях с бензолом, водой, глицерином, диэтиловым эфиром, метанолом, уксусной кислотой, хлороформом |
| Показатель преломления | 1,3611 (температурный коэффициент показателя преломления 4,0•10-4, справедлив в интервале температур 10—30 °C) |

[4]

Фармакология:Фармакологическое действие – антисептическое, дезинфицирующее, местнораздражающее. Коагулирует белки. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и вирусов. Наибольший антисептический эффект на коже и слизистых достигается при использовании 70% растворов. Обладает дубящим действием на кожу и слизистые оболочки. [12]

При нанесении алкоголя на кожу или слизистые оболочки вначале ощущается холод, а затем жжение и появляется гиперемия. Чувство холода быстро сменяется жжением, а затем угнетением, что ведет к уменьшению болезненности и ослаблению чувствительности.

На слизистые оболочки алкоголь действует сильнее, чем на кожу. В слабых концентрациях (2—3%) он вызывает гиперемию слизистой оболочки ротовой полости и саливацию, а в желудке—гиперемию, умеренное жжение, усиление секреции желез. Переваривающая сила желудочного сока при слабых концентрациях алкоголя (1—2%) усиливается, а при больших концентрациях (20—30%) резко ослабевает. Усиление секреции желудочного сока наиболее значительно при 5—10%-ной концентрации алкоголя; при 20%-ной концентрации одновременно с понижением секреции увеличивается отделение слизи. Двигательные функции желудка и кишечника существенно не изменяются, и только от больших доз алкоголя может наступить замедление перистальтики.

В концентрированных растворах (70—90%) алкоголь вызывает сильное раздражение с выделением большого количества слизи, причем вполне возможно омертвение поверхностных слоев слизистой оболочки. При продолжительном употреблении алкоголя развивается гастроэнтерит с нарушением секреторной и моторной деятельности и резким ослаблением процессов пищеварения. [6]

Получение:

1. Известный с давних времён способ получения этанола — спиртовое брожение органических продуктов, содержащих сахара (свёкла и т. п.), в присутствии ферментов, например, зимазы – фермента дрожжей. [4]

Этиловый спирт – в фармацевтической промышленности применяется спирт, получаемый путем сбраживания крахмалсодержащего сырья – в основном, картофеля. Сброженное сусло содержит 8 – 10% спирта. Путем перегонки из нее получается спиртовой сырец, содержащий до 88% спирта. В спирте – сырце всегда содержатся примеси – 0,3 – 0,4%, которые ухудшают вкусовые качества спирта, придают ему неприятный запах и которые очень вредны для здоровья человека. К ним относятся летучие органические кислоты (уксусная, молочная, масляная); сивушные масла (высшие спирты – пропил, изобутил); эфиры (уксусно-этиловый, масляно-этиловый) и альдегиды (уксусный и другие). В связи с этим спирт - сырец подвергается многократной перегонки называемой ректификацией, в результате которой содержание примесей уменьшается в 300 раз. При этом дополнительно происходит укрепление спирта до 95 – 96%. [7]

Качество спирта-ректификата регламентируется ГФ Х и ГОСТом 5962-51. [3]

Аналогично выглядит переработка крахмала, картофеля, риса, кукурузы, древесины и прочее. Реакция эта довольно сложна, её схему можно выразить уравнением:

C6H12O6 → 2C2H6OH + 2CO2

Для получения этилового спирта издавна пользуются различными сахаристыми веществами, например, виноградным сахаром, или глюкозой, которая путем "брожения", вызываемого действием ферментов (энзимов), вырабатываемых дрожжевыми грибками, превращается в этиловый спирт.

С6Н12О6 → 2С2Н5ОН + 2СО2

В результате брожения получается раствор, содержащий не более 20% этанола, так как в более концентрированных растворах дрожжи обычно гибнут. Полученный таким образом этанол нуждается в очистке и концентрировании, обычно путем дистилляции.

2. В промышленности, наряду с первым способом, используют гидратацию этилена. Гидратацию можно вести по двум схемам:

а) прямая гидратация при температуре 300 °C, давлении 7 МПа, в качестве катализатора применяют ортофосфорную кислоту, нанесённую на силикагель, активированный уголь или асбест:

CH2=CH2 + H2O → C2H5OH

б) гидратация через стадию промежуточного эфира серной кислоты, с последующим его гидролизом (при температуре 80—90 °С и давлении 3,5 МПа):

CH2=CH2 + H2SO4 → CH3-CH2-OSO2OH

(образование этилсерной кислоты)

CH3-CH2-OSO2OH + H2O → C2H5OH + H2SO4

Эта реакция осложняется образованием диэтилового эфира. [4]

Применение**:** Для изготовление настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения — обтираний, компрессов. [12] Алкоголь входит в состав многих противочесоточных линиментов и употребляется как растворитель и вспомогательное средство при изготовлении фармацевтических препаратов. [6] Как обеззараживающее и подсушивающее средство, растворитель для лекарственных средств. Наряду с водой, является необходимым компонентом спиртных напитков (водка, виски, джин и др.). Растворитель для пищевых ароматизаторов.

Этанол может использоваться как топливо. Широко применяется как растворитель в лакокрасочной промышленности, в производстве товаров бытовой химии и многих других областях. [4]

Этиловый спирт, применяемый для технических целей, специально загрязняют дурно пахнущими веществами. Такой спирт называют денатуратом (для этого спирт подкрашивают, чтобы отличить его от чистого спирта).

Как наркотическое средство алкоголь назначают внутрь и внутривенно. Как болеутоляющее, противобродильное и антисептическое средство его назначают при остром расширении желудка, сильных бродильных процессах, судорожных коликах и атонии кишечника, а также как болеутоляющее средство при воспалении мозга, судорожном кашле, при чуме собак. [6]

Противопоказания: Гиперчувствительность.

Побочные действия**:** Угнетение ЦНС (нейротоксичный и психотропный эффект): действие на нервные стволы и тела нейронов. В последствии наблюдается снижение уровня психической активности, интеллекта, скорости психомоторных процессов, различные вегетативные нарушения. [2], [12]

**2. Этиловый спирт в фармацевтической промышленности**

А) Использование этанола в качестве экстрагента.

Изготовление лекарственных препаратов связано с применением различных жидкостей, необходимых для растворения или извлечения фармакологически активных веществ. В зависимости от назначения эти жидкие вещества могут быть растворителями или экстрагентами. [7]

Из органических растворителей наиболее часто применяется этанол при получении настоек, экстрактов и концентратов из лекарственного растительного сырья. Одновременно выполняет роль консерванта.

Если же экстрагент не удовлетворяет указанным требованиям, то смеси с другими веществами, например, спирт с водой, спирт с эфиром или с глицерином. Но необходимо помнить, что при смешивании воды и спирта наблюдается явлении контракции, заключающееся в уменьшении объема смеси против арифметической суммы исходных веществ: 50 л спирта + 50 л воды = 96,4 л смеси (чтобы получилось 100 л 54% об. спирта нужно взять 54 л спирта и 49,679 л воды). Поэтому разработаны таблицы для разведения спирта (приложение к ГФ Х). [7]

Спирт как экстрагент:

1. является хорошим растворителем многих соединений, которые не извлекаются водой, например, жиры, алкалоиды, хлорофилл, глюкозиды, эфирные масла, смолы и др.;
2. обладает антисептическими свойствами (в спиртоводных растворах более 20% не развиваются микроорганизмы и плесени);
3. чем крепче спирт, тем менее возможны в его средах гидролитические процессы. Спирт инактивирует ферменты;
4. достаточно летуч, поэтому спиртовые извлечения легко сгущаются и высушиваются до порошкообразных веществ. Для сохранения термолабильных веществ выпаривание и сушка проводятся под вакуумом;
5. значительно труднее, чем вода, проникает через стенки клеток, отнимая воду у белков и слизистых веществ, превращая их в осадки, закупоривающие поры клеток и тем самым ухудшающие диффузию. Чем ниже концентрация спирта, тем легче он проникает внутрь клеток.

Итак, спирт-экстрагент имеет более широкий диапазон извлечения БАВ, чем вода, причем его извлекающая способность зависит от концентрации. При экстрагировании этанолом в концентрации не менее 70% получают вытяжки, свободные от биополимеров (белков, слизей, пектинов).

Б) Использование спирта как неводного растворителя.

Все неводные растворители должны обладать различной растворяющей способностью, антигидролизными, стабилизирующими и бактерицидными свойствами. Одноатомные и многоатомные спирты применяются в качестве неводных растворителей во многих странах мира. Они смешиваются с водой, менеее вязки,чем масла, и обладают способностью растворять многие лекарственные субстанции.

Из одноатомных спиртов наибольшее распространение получил этиловый спирт. Его часто применяют в качестве компонента многих растворов для инъекций. В качестве со растворителя в смеси с водой он применяется для получения инъекционных растворов гидрокортизона, ряда сердечных препаратов: дигитоксина (50% спирта), мефеназина (25% спирта), дигоксина (10% спирта) и др.

Этиловый спирт используется как со растворитель и консервант в концентрации от 2 до 30% при изготовлении растворов сердечных глюкозидов: конваллятоксина, целанида, зризимина и строфантина К. Этиловый спирт включен в состав смешанных растворителей (используемых для приготовления инъекционных растворов) в Международную фармакопею 2-го издания и фармакопеи ряда зарубежных стран.

Этанол может применяться в качестве так называемого промежуточного растворителя. Этот технологический прием используется для приготовления растворов некоторых противоопухолевых препаратов, нерастворимых ни в воде, ни в маслах. С этой целью препараты растворяют в минимальном количестве этилового спирта, смешивают с оливковым маслом (получается эмульсия), затем спирт отгоняется под вакуумом и образуется масляный раствор.

Так же этиловый спирт используется в качестве вспомогательного вещества в мягких лекарственных формах, являясь гидрофильным растворителем.

В) Использование этанола в качестве вспомогательного вещества в производстве таблеток.

Для достижения необходимой силы сцепления при сравнительно небольших давлениях к таблетируемым веществам добавляют связывающие вещества. Заполняя межчастичное пространство, они увеличивают контактную поверхность частиц.

Спирт используется для гранулирования гигроскопичных порошков, чаще всего тогда, когда в состав массы для таблетирования входят сухие экстракты из лекарственного растительного сырья – эти вещества с водой и водными растворами образуют клейкую оплывающую, плохо гранулируемую массу. Концентрация применяемого спирта обычно тем выше, чем более гигроскопичен порошок.

В состав таблеток, получаемых формированием увлажненных масс (тритурационные) входят лекарственные и вспомогательные вещества. Порошкообразную смесь увлажняют этиловым спиртом (40-95%), он берется в точно определенном количестве до получения пластичной, но не вязкой массы. [3]

Г) Использование этанола в качестве консерванта.

Одна из причин снижения качества лекарственных средств – их микробная контаминация в процессе производства или применения, которая может привести к снижению терапевтического эффекта препаратов или развитию у больного различных заболеваний. Для этого в лекарственные препараты вводятся консерванты. [3] Консерванты являются ингибиторами роста тех микроорганизмов, которые попадают в лекарственные препараты. Они позволяют сохранить стерильность лекарственных препаратов или предельно допустимое число непатогенных микроорганизмов в нестерильных лекарственных препаратах. [9]

Так как этанол активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и вирусов, обладает антисептическим свойством и является бактерицидной средой, его часто применяют как антимикробный консервант. Вэмульсиях в количестве 10-20% от водной фазы, в галеновых и новогаленовых препаратах – до 20%. [10]

При необходимости расширения спектра антимикробного действия возможно применение комбинации консервантов, но в более низких концентрациях. [3]

**3. Хранение спирта и спиртосодержащих препаратов**

Хранение лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения регламентируются приказом МОЗ Украины № 44 от 16.03.1993 года, инструкциями про медицинское использование конкретных лекарств.

Спирт этиловый и препараты, которые содержат большое количество этанола относятся к легковоспламеняющимся веществам. Они могут размещаться и храниться только на складах временного хранения и складах, имеющих лицензии, предусмотренные Законом. [11] Общие требования к местам хранения спирта предусматривают наличие:

1. соответствующих документов, выданных Государственным комитетом Украины по надзору за охраной труда, органами Государственного пожарного надзора;
2. акта государственной комиссии о введении в эксплуатацию нововыстроенных спиртохранилищ;
3. средств (приборов) измерительной техники;
4. надлежащих условий для отдельного хранения, проведения инвентаризации и учета спирта;
5. соответствующих условий для проведения инвентаризации спирта;
6. автоматических систем противопожарной защиты и вентиляции. [5]

Их хранят в тщательно закупоренной, крепкой стеклянной или металлической таре для предотвращения испарения жидкости. Степень заполнения тары не больше 90% объема. Не допускается хранение легковоспламеняющихся веществ с минеральными кислотами (особенно с серной и азотной), сжиженными газами, легкогорючими веществами (растительным маслом, серой), неорганическими солями (калия перманганат), которые дают с органическими веществами взрывоопасные смеси.

Лекарственные препараты, содержащие небольшое количество спирта, хранят в зависимости от лекарственной формы, состава и физико-химических свойств.

Максимальный срок хранения стерильных лекарственных средств после первого вскрытия упаковки не должен превышать:

- 12 ч для иммунологических лекарственных средств;

- 24 ч при температуре от 2 до 8 °С для стерильные лекарственные средства, не содержащих консервантов, кроме случаев, когда подготовка/разведение (и т.д.) проводится в контролируемых асептических условиях;

- 28 суток для стерильных лекарственных средств, в состав которых входят антимикробные консерванты и/или антимикробные компоненты, а также для безводных лекарственных средств. [8]

**Заключение**

В заключении хотелось бы сказать, что в наше время находится широкое применение этилового спирта. Этанол часто используется в медицинской практике, в фармацевтической и других отраслях промышленности. Но необходимо помнить, что этиловый спирт, как и все остальные спирты оказывают негативное воздействие на организм.

В настоящее время разрабатывается много новых технологических процессов на основе использования этилового спирта как исходного продукта, поэтому значение его в фармацевтической промышленности нужных веществ и материалов будет всё более возрастать.

**Список литературы**

1. Отраслевой стандарт // Фарматека, 2000 г. №2. – С. 34-38
2. Таиров О.П. Физиолого-гигиенические проблемы применения спиртов и других органических растворителей в быту и на производстве // Гигиена и санитария, 1987 г. №3. – С. 67-69
3. Чуешов В.И. Производственная технология лекарств. – Харьков: МТК – Книга, 2002 г.