

N-Cyclohexylsulfamate 鹽形成에 의한 鎮咳劑와 抗히스타민劑의 物理的性質의 改良

高 鉉 起*

(Received June 10, 1965)

Hyun Kee Koh: Modification of Physical Properties of Certain
Antitussive and Antihistaminic Agents by Formation
of N-Cyclohexylsulfamate Salts.

The N-Cyclohexylsulfamic acid salts of four well known therapeutic agents were prepared. Salts of two of the compounds, ephedrine and diphenhydramine, were found to have great improved taste and increased solubility.

經口投藥에 있어서 考慮되어야 할 가장 重要한 點은 醫藥品の 溶解度와 味覺의 適應性이다. 이러한 點은 醫藥品을 錠劑나 錠劑로 하여 삼키게하는 投藥形式으로 使用된다면 큰 問題가 아니다. 그러나 醫藥品을 液劑, 씹어먹는錠劑, 트로치其他形式으로 投藥할 려고 할 境遇에는 큰 問題가 되는 것이다.

어떤 醫藥品은 大部分의 患者들이 싫어할만한 獨特한 맛이 없기때문에 味覺에 對한 問題는 提起되지 않고 있다. 또 大部分의 醫藥品은 그 醫藥品이 若干쓴맛이 있더라도 이것이 治療劑이며 味覺을 過히 건드리지 않기 때문에 大多數患者들은 그대로 使用하고 있다. 그러나 一般적으로 患者들은 治療劑가 입에 맞을 것을 期待하며 또한 要求하고 있다.

不快한 맛은 여러가지 方法으로 抑制 또는 改良되고 있는데 이것의 普通方法에는 醫藥品の 賢明한 選擇과 添加劑의 使用 등이 있다. Cook¹⁾는 醫藥品の 成功的 矯味에는 세가지가 있다고 하였다. 即 調和된 香味의 選擇, 效果的인 苦味隱蔽, 不快한맛이 있는 醫藥品을 鹽으로하여 입에 맞게 하는法 등이다. Entrekin 및 Becker²⁾는 quinine HCl의 苦味를 다음과 같은 方法을 使用하여 隱蔽할 수 있다고 하였다. 即 枸橼酸의 添加, 어떤시럽形式으로 한 다음 食鹽의 添加, 食糖濃度의 增加 및 粘度의 增加 등이다. Wesley³⁾는 味覺改良을 위하여 製藥業者들이 使用한 香料타일을 最近에 調查하였는데 香料를 果實과 非果實로 二大別하였으며 果實香料를 使用하는 傾向이 있다는 것을 알았으며 其中 72%는 單一香料이고 28%는 混合香料였다. 醫藥品原料로 使用되는 頻度는 다음 順으로 적어졌다⁴⁾. 即 櫻實>果實(어느果實이라고 밝혀지지 않는것)오렌지>딸기>포코레이트>薄荷. 苦味隱蔽의 技術的인 應用및 矯味技術로서 稀釋할때 嚴重한 制限을 加하지 않아도 되는 適當한 製품을 恒

* College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.

常製造할 수 있다. 그러나 滴劑와 같이 若干濃厚한 劑型으로 醫藥品을 投與하려고 할때는 一般의 味覺統制方法은 가끔 不適當하다. 이러한 境遇 溶解度의 限度를 考慮하면서 味覺의 問題를 다른 方法을 追求하지 않으면 안된다.

想像上으로 어떤 醫藥品의 獨特한 맛을 그 醫藥品과 鹽 또는 錯鹽을 形成시켜서 더맛이 좋은 醫藥品으로 改良할 수 있을 것이다. 이것은 다음 두가지中 어느한 가지로 成就할 수 있다. 即 無味한 不溶性化合物의 形成⁵⁾과 맛이 改良된 溶解性鹽의 形成이다. 前者는 不溶性이므로 溶液으로서의 用途를 妨害하므로 明白히 不利하다 이것에 反하여 맛이 改良된 溶解性鹽의 形成이 恒常하게 일어난다고는 할 수 없다.

여기서 著者が 發表하는 研究의 目的은 獨特하게 쓴 맛이 있는 아민系藥品을 溶解性이며 맛이 좋은 鹽을 形成하는데 있다. 4個의 有名한 治療劑가 이 研究를 위하여 選擇되었다. 即 鎮咳劑인 ephedrine, 抗히스타민劑인 diphenhydramine, 抗말라리아劑인 quinine 및 腸內防禦劑인 acrinol이다. 遊離鹽基로 된 上記醫藥品을 N-cyclohexylsulfamic acid와 反應시켜 各該當하는 鹽을 形成시켰다.

生成된 鹽에 對하여 다음과 같은 豫備苦味試驗을 하였다. 即 새 로만든 鹽과 普通使用되고 있는 鹽의 0.004 M 水溶液을 各各만들고 이 溶液에 對하여 6人1組로 하여 味覺試驗을 하였는데 그 結果 ephedrine과 diphenhydramine의 N-cyclohexylsulfamic acid의 鹽은 普通使用되는 鹽(ephedrine HCl, diphenhydramine HCl)보다 훨씬 쓴맛이 적어져서 맛이 좋아진데 反하여 quinine과 acrinol은 普通使用되는 鹽보다 쓴맛이 많이 減少되지 않았다. 그러므로 後者 두 化合物에 對하여는 더 考慮하지 않았으며 ephedrine N-cyclohexylsulfamate와 diphenhydramine N-cyclohexylsulfamate에 對하여는 더 研究調查하였다.

實 驗

鹽의 形成. —鹽을 形成시키는데 다음 方法을 使用하였다. 即 同mole의 N-cyclohexylsulfamic acid와 遊離아민을 圓底플래스크에 넣고 無水 EtOH를 N-cyclohexylsulfamic acid每 g當 4 ml의 比率로 넣는다. 이 混合物을 約1時間 還流시킨다음 原液量의 半까지 濃縮시킨다. 다음에 이것에 液量의 約3倍가량의 Et₂O을 넣어 冷却시킨다. 沈澱의 生成이 끝난다음 沈澱을 濾過하고 眞空中에서 乾燥시킨다.

實 驗 結 果

Ephedrine N-Cyclohexylsulfamate의 生成. —이 化合物은 白色針狀結晶性物質이며 本品 1g은 H₂O 8 ml에 녹는다. m.p. 165°. Anal. Calcd. for C₁₆H₂₂N₂O₄S: N, 8.11. Found: N(Kjeldahl), 8.10.

Infrared Spectra. —ephedrine N-cyclohexylsulfamate 및 同 mole 混合物인 ephedrine, N-cyclohexylsulfamic acid의 同一濃度에 對하여 infrared spectra를 KBr法으로 測定한바 그 spectra는 Fig. 1과 같다. 1350, 2050, 2250 cm⁻¹의 吸收 peak가 化合物에서는 나타났으나 混合物에서는 나타나지 않았다. 이것에 反하여 900, 940, 1540 cm⁻¹의 吸收 peak는 混合物에서는 나타났으나 化合物에서는 나타나지 않았다. 이 結果로 미루어보아 本物質은 混合物이 아님을 確認하였다.

Diphenhydramine N-Cyclohexylsulfamate의 生成. —이 化合物은 白色針狀結晶性物質이며 本品 1g은 물 45 ml에 녹는다. m.p. 130°. Anal. Calcd. for C₂₁H₃₄N₂O₄S: N, 6.44. Found: N(Kjeldahl), 6.40.

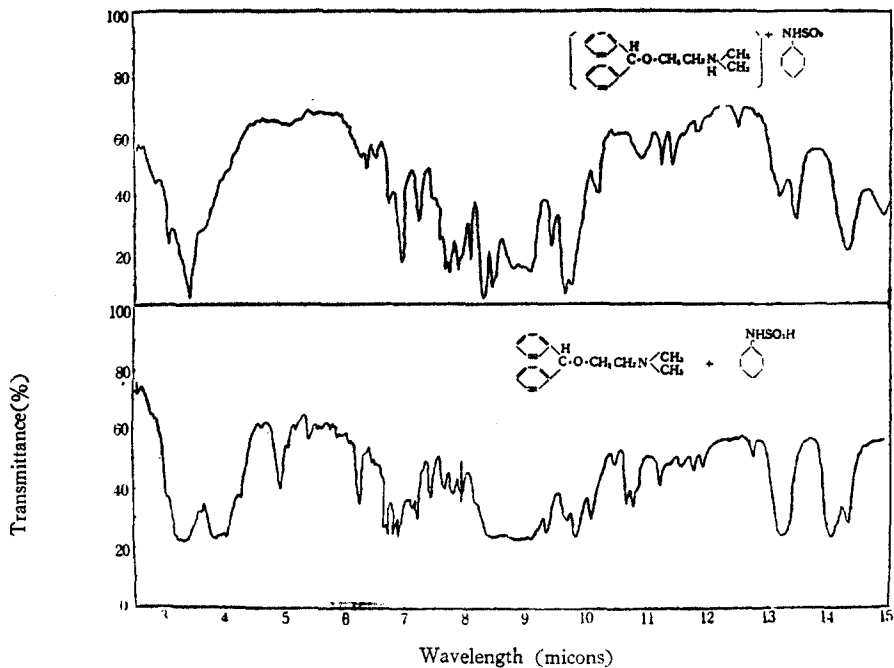


Fig 1.—Infrared spectra of ephedrine N-cyclohexylsulfamate and mixture of ephedrine HCl and N-cyclohexylsulfamic acid.

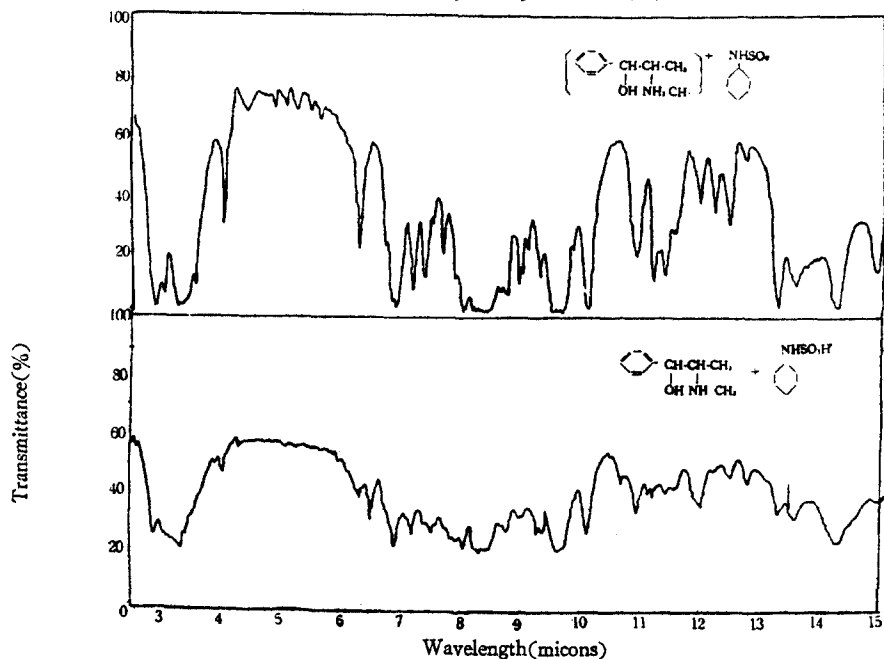


Fig 2.—Infrared spectra of diphenhydramine N-cyclohexylsulfamate and mixture of diphenhydramine HCl and N-cyclohexylsulfamic acid.

Infrared spectra.—diphenhydramine N-cyclohexylsulfamate 및 同 mole 混合物인 diphenhydramine, N-cyclohexylsulfamic acid 의 同一濃度에 對하여 infrared spectra 를 KBr 法으로 測定한바 그 spectra 는 Fig. 2 와 같다. 800, 1240 cm^{-1} 의 吸收 peak 가 化合物에서는 나타났으나 混合物에서는 나타나지 않았다. 이것에 反하여 710, 950, 2020 cm^{-1} 의 吸收 peak 는 混合物에서는 나타났으나 化合物에서는 나타나지 않았다. 이 結果는 本物質이 化合物이라는 點을 示唆 한다.

結 論

1. ephedrine 및 diphenhydramine 의 N-cyclohexylsulfamic acid 의 鹽을 製造하였으며 또 그 性質을 究明하였다.
2. 이 새로히 製造된 鹽은 普通使用되어 온 鹽보다 苦味가 훨씬減少되었다.

이 研究를 指導하여 주신 蔡東主教授에게 感謝드리며 infrared spectra 를 測定하여준 李康治研究官에게 謝意를 表한다.

REFERENCES

1. M. K. Cook, *Drug Cosmetic Ind.*, **76**, 624, 713 (1955).
2. D. N. Entrekin and C. H. Becker, *J. Pharm. Sci.* **43**, 693 (1954).
3. F. Wesley, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **20**, 91 (1959).
4. F. Wesley, *ibid.*, **18**, 674 (1957).
5. V. Lankin, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **78**, 191 (1951).