

## Zipeprol 內用液劑의 苦味矯正에 관한 研究

金 鍾 國 · 崔 漢 坤

서울대학교 藥學大學

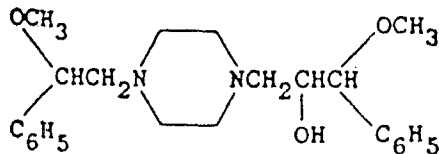
(Received February 3, 1987)

### The Mitigation of Bitterness of Zipeprol Solution

Chong-Kook Kim and Han-Gon Choi

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—Zipeprol, anti-tussive, is considerably bitter. Therefore, it is necessary to mitigate the bitterness in zipeprol syrup for children. In this experiment, it was attempted to mitigate the bitterness of zipeprol by means of polymers such as  $\beta$ -cyclodextrin, arabic gum, HPMC(hydroxypropyl methylcellulose), PEG 2000(polyethyleneglycol 2000), PVP(polyvinylpyrrolidone). Caffeine was used as the reference standard of bitterness. In the result of this experiment,  $\beta$ -cyclodextrin would mitigate the bitterness of zipeprol more largely than any other polymers. Arabic gum was the second choice which would mitigate the bitterness of zipeprol.



Scheme I

진해제로 인용되고 있는 zipeprol(Scheme I)은 상당한 苦味를 가지고 있는 藥物로서 시험劑로 製劑化 하여도 苦味 때문에 소아에게 投與하기가 매우 힘들다. zipeprol이 함유된 內用液劑의 處方을 設計하려면 苦味를 경감시키는 것이 제일 중요한 研究課題로 되어 있다.

苦味の 矯正方法으로는 polymer에 藥物을 吸着시키는 方法<sup>1)</sup>과 化學적으로 藥物의 構造를 일부 변경시키는 方法<sup>2),3)</sup>이 活用되고 있으나 본 연구에서는 製劑에 부형제로 사용되고 있는 水溶性 高分子化合物을 이용하여 zipeprol의 苦味를 경감시킬 수 있는 知見을 얻었기에 報告하고자 한다.

### 實驗 方法

實驗材料—Zipeprol(韓和 製藥)

Polyvinylpyrrolidone (PVP K-20, 독일 BASF)

Arabic gum(日本, 荒川化學)

Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC, 日本 Shin Etsu Co.)

Polyethyleneglycol(PEG) 2000(日本 Kishida chemical Co.)

$\beta$ -cyclodextrin(東京化學)을 사용하였으며 苦味の 대조물질로서 caffeine(Sigma Co.)을 사용하였다.

**實驗方法**—苦味 대조물질로 사용한 caffeine을 일정량씩 증류수에 용해시켜 0.33%, 0.66%, 1%, 1.33%, 1.66%(W/V)의 용액을 만들어 각 용액의 bitterness intensity를 1~5로 정하였다. 또한 zipeprol 0.01M 용액에  $\beta$ -cyclodextrin을 0.2%, 0.4%, 0.6%, 0.8%가 되도록 첨가하여 용액을 제조하였으며 나머지 polymer들은 각각 1%, 2%, 4%, 6%, 8%(W/V)가 되도록 첨가하여 용액을 조제하였다. 조제한 용액을 24시간 방치하여 zipeprol과 polymer가 결합하여 평형상태를 유지 하도록 한후, 15~17명의 시험대상자에게 무작위 순서로 이 혼합용액과 caffeine 용액의 쓴맛을 맛보게 하면서 쓴맛의 정도를 비교

측정하였다.<sup>5)</sup> 임의의 순서로 용액 1 ml을 혀의 뒤쪽에 넣고 5초 후 삼킨 뒤 쓴맛을 없애기 위하여 무미의 치즈나 빵을 소량 시험대상자에게 먹인 후 입안을 물로 세척하고 일정시간 경과 후 다시 쓴맛실험을 계속하였다. 이렇게 하여 측정 한 자료를 통계학적으로 처리하였다.

### 實驗結果 및 考察

Zepeprol의 쓴맛 경감에 대한 관능시험 결과는 caffeine의 bitterness 1(0.33%), 2(0.66%), 3

(1%), 4(1.33%), 5(1.66%)와 비교 하였을 때 Table I 및 II에 나타난 결과와 같다.

$\beta$ -cyclodextrin의 경우에는 다른 polymer의 1/10 정도만 첨가하여도 쓴맛을 동일한 정도 경감시킬 수 있다. Polymer 중에서는 arabic gum이 HPMC, PVP, PEG 2000 보다 쓴맛을 더욱 경감시키는 것을 알 수 있다.

Zepeprol은 piperazine를 가지고 있는 화합물로서 positive charge를 띠고 있다.  $\beta$ -cyclodextrin을 0.8%(W/V)되게 첨가 하였을 때 용액중의 이 두 화합물의 몰비는 거의 비슷하며 bitterness

Table I—Bitterness intensity of ripeprol- $\beta$ -cyclodextrin solution.

| Concentration(W/V%)   | 0.2               | 0.4               | 0.6               | 0.8               |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| $\beta$ -cyclodextrin | 3.42( $\pm$ 0.41) | 3.03( $\pm$ 0.34) | 3.00( $\pm$ 0.42) | 2.90( $\pm$ 0.72) |

Table II—Bitterness intensity of zipeprol-polymer solution

| Concentration(W/V%) | 1                 | 2                 | 4                 | 6                 | 8                 |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Arabic gum          | 3.73( $\pm$ 0.43) | 3.20( $\pm$ 0.28) | 3.00( $\pm$ 0.42) | 2.74( $\pm$ 0.25) | 2.52( $\pm$ 0.45) |
| HPMC                | 4.10( $\pm$ 0.42) | 3.24( $\pm$ 0.42) | 2.85( $\pm$ 0.43) | 2.84( $\pm$ 0.94) | 2.83( $\pm$ 1.00) |
| PEG 2000            | 3.95( $\pm$ 0.51) | 3.81( $\pm$ 0.62) | 3.20( $\pm$ 0.82) | 2.97( $\pm$ 0.83) | 2.94( $\pm$ 0.96) |
| PVP K-20            | 4.11( $\pm$ 0.45) | 3.93( $\pm$ 0.50) | 3.20( $\pm$ 0.74) | 3.15( $\pm$ 0.71) | 3.13( $\pm$ 0.95) |

Bitterness data: mean( $\pm$ standard deviation)

Bitterness intensity: 5 (1.66%), 4(1.33%), 3(1%) 2 (0.66%), 1(0.33% caffeine solution)

0.01M zipeprol solution was used.

intensity가 40% 이상 감소되는 것으로 보아 zipeprol이  $\beta$ -cyclodextrin에 包接되기 때문이라고 사료된다. Arabic gum은  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ,  $K^{+1}$  ion들을 함유하고 있는 복합 다당류로서<sup>6)</sup> 약한 negative charge를 띠고 있다. 따라서 중성인 HPMC, PEG 2000 및 positive charge를 띠고 있는 PVP보다 zipeprol과 쉽게 상호작용을 일으켜서 쓴맛을 더욱 경감시킨다고 사료된다.

Zepeprol를 액체로 체형화할 경우에는 host로 작용하여 inclusion complex를 형성시킬 수 있는  $\beta$ -cyclodextrin을 첨가하면 쓴 맛을 1/2 정도 경감시킬 수 있다. 그러나  $\beta$ -cyclodextrin은 자체의 용해도가 크지 않으므로 충분한 양을 첨가하기에는 어렵다. 경제성을 고려하면 arabic gum을 첨가하여 쓴맛을 경감시킬 수도 있다. Arabic gum

을 첨가 할 경우에는 점도가 증대 되므로 점성이 약물의 흐름에 크게 영향을 미치지 않는 농도범 위에서 사용하는 것이 바람직하다.

### 參 考 文 獻

- 1) Borodkin, S. and Sundberg, D.P.: Polycarboxylic acid ion exchange resin adsorbates for taste coverage in chewable tablets. *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1523 (1971).
- 2) Arai, S. Noguchi, M. Kurosawa, S. Kata H. and Fujimaki: M. Applying proteolytic enzymes on soybean 6. *J. Food Sci.*, **35**, 392(1970).
- 3) Sinkula, A.A.: Chemical modification of erythromycin. *J. Pharm. Sci.*, **63**, 842(1974).

- 
- 4) Emmons, D.B. McGugan W.A. and Elliott J.A.: Comparison of bitter flavor in cheese with quinine sulfate solutions. *J. Dairy Sci.*, **46**, 798(1963).
- 5) Sjostrom, L.B. Cairncross S.E. and Caul J.F.: Methodology of the flavor profile. *Food Technology*, 20(1957).
- 6) Davidson, R.L.: *Handbook of water-soluble gums and resins*, McGraw-Hill-Book Company (UK) Limited, 1982, cha. 8.