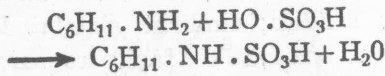


Siklamik Asid ve Tuzları

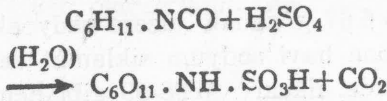
Hüsamettin Kutlu *

Siklamik asid (Sikloheksil N-sülfonik asit) ilk defa 1937 de L. F. Aldrich ve M. Sweda tarafından bulunmuştur ⁽¹⁾.

Maddenin sentezi için muhtelif metodlar mevcuttur. ilk sentez 1942 de sikloheksilaminin sülfonlanmasıyla yapılmıştır:



Aynı sene içinde sikloheksilozosiyatın sülfürik asitle muamelesine dayanan ikinci bir metod verilmiştir ⁽²⁾:



Siklomik asid, sikloheksilamonyum N-sikloheksil sülfonatın sülfürik asitli vasatta ısıtılması ⁽³⁾ veya sikloheksil sülfamoiloksisilan'ın hidroliziyle de hazırlanabilir ⁽⁴⁾.

Siklamatlar; siklamik asidin, alkali veya toprak alkali hidroksid veya karbonatlarıyla muamelesinden elde edilir. Asidin ağır metal tuzları da bilinmektedir.

Maddenin literatürde, klasik usuller yanında muhtelif fizikoşimik usullerle de gerek sentetik tad verici diğer maddelerle karışımlarında ve gerekse saf halde teşhis ve tayinine imkan veren metodlar mevcuttur ⁽⁵⁻¹⁹⁾.

Siklamik asidin bir ilaç olarak tedaviye girişi ^(20,21) kalsyum ve sodyum tuzları ve iki preparatının sırasıyla 1960 USP ve USNF'e alınmasıyla başlar. İlaç bundan sonra, asid veya tuzları halinde Japon, 1965 Fransız ve 1968 İngiliz farmakopelerinde ^(22,23) yer almıştır; kodeksimiz-

de galenik veya formasötik bir şekli yoktur. Bu maddeler için farmakopelerin istediği kalite ve kantite standartlar birbirine yakındır:

Siklamik asid. Kurutulmuş madde ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$) üzerinden hesaplandığında, % 98.0 dan az olmamalıdır. Beyaz, kokusuz, önce asit müteakiben tatlı lezzette kristal veya kristalimsi tozdur. Eriyikleri kuvvetli asiddir. 7.5 k suda, 3 k etanolde, 7 k aseton- da, 250 k kloroformda, 12 k gliserol- de, 4 k propilenglikolde çözünür, sabit yağlarda çözünmez. Asitli eriyiklerinde, nitrit iyonlarıyla geçimsizdir.

Siklamik asid, seyreltik eriyikleri şekerden 27 defa daha tatlı olan sentetik bir tad vericidir; tuzları halinde de kullanılabilir. % 0.2 lik sulu eriyikleri, % 0.3 lük sulu sitrik asid eriyiğiyle aynı ekşilliktedir.

Sodyum siklamat. Kurutulmuş madde üzerinden hesaplanmak şartıyla ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NaNO}_3\text{S}$) % 98.0 dan az, % 101.0 dden fazla olmamalıdır. Beyaz, kokusuz, seyreltik eriyiklerinde dahi bariz tatlı lezzette kristal veya kristalimsi tozdur. 5 k suda, 250 k etanolde ve 25 k propilenglikolde çözünür. Benzen, eter ve kloroformda çözünmez. Eriyikleri nötrdür, 2 - 10 pH arasında ısı, ışık ve hava tesirlerine karşı dayanıklıdır. % 0.17 den daha derişik eriyikleri şekerden 30 defa daha tatlı olmakla beraber, bu özellik yüksek konsantrasyonlarda azalır.

Kalsyum siklamat. Kurutulmuş madde ($\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{CaN}_2\text{O}_6\text{S}_2$) üzerinden

* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, İstanbul.

hesaplandığında % 98.0 den az ve % 101.0 den çok olmalıdır; kalsiyum miktarı ise %9.7 ile % 10.3 arasındadır. 4 k suda, 50 k etanolde ve 1.5 k propilenglikolde çözünür. Kalsiyum iyonun reaksiyonları dışında bütün özellikleri, sodyum siklamantinkine benzer.

İlaç sanayiinde kullanılışı.

İngiltere ve İskoçya'da yürürlüğe giren Tatlı İçkiler Kanunu ile (sırasıyla 1964 (S. 1 1964: no. 760 ve 1964 (S. 1 1964: no. 767)) tuzları da dahil olmak üzere siklamik asidin, meşrubat ve yiyecek maddeleri içinde sentetik tat verici olarak kullanılmasına müsaade edilmiştir. İlaçın maksimum ve minimum dozları, şekerle karışık olarak da aynı gayelerle kullanılabilir.

Siklamatların yiyecek ve içeceklerde % 0.5 ve daha fazla olduğu hallerde; ilâcın hoş gitmeyen acımsı lezzeti ortaya çıkar ki bu hal, muhtelif tampon maddeler kullanılarak giderilebilir. Meselâ: 10 k sodyum siklamat ve buna tekabül eden sakkarin tuzunun 1 kısmı karıştırılmış; karışımın toplam ağırlığa eşit miktardaki şekerden daha tatlı ve acımsı lezzetinin de teker teker herbirinininkinden daha az olduğu ve ancak yüksek konsantrasyonlarda hissedilebildiği gösterilmiştir (24-27).

Siklamatlar; içinde buldukları gıdaların ısıtılmasına, pişirilmesine, kızartılmasına, dondurulmasına, asid veya alkali şartlardaki kaynamalarına, konserve edilmesine tad değerini kaybetmeksizin mukavim oldukları halde (28); sulu etanollü eriyiklerde oldukça kolay parçalanır (29). Gıda ve ilaç sanayii dışında, sentetik siğaralar içine de konmaktadır.

Tedavide kullanılışı.

Siklamatik asid ve siklamatlar birçok memleketlerde, halen gıda ve

ilaç sanayiinde, şeker hastaları için sentetik tad verici madde olarak kullanılmaktadır. Geçmiş senelere ait araştırmalarda, ilâcın günlük dozlarında akut ve kronik bir zehirlenme yapmadığı tesbit edilmişse de yüksek dozlarda uzun müddet alınması halinde doğabilecek mahzurları tesbiti, sonraki çalışmalara bırakılmıştır^(30,31). Yüksek dozlar, öncelikle laksatif tesir göstermiş ve bu yan tesir, alınan günlük dozun ayarlanmasıyla kolayca bertaraf edilmiştir. Yine araştırmalarla, değişmemiş olarak ilâcın % 40 mın idrarla, % 60 mın da dışkıyla atıldığı; sindirim sistemindeki normal enzimatik faaliyete zararlı olmadığı gösterilmiştir⁽³²⁾.

Son senelerde deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda; köpeklere 200-1000 mg/kg ve farelere 0.7 - 6.67 g olmak üzere radyoaktif karbon havi sodyum siklamat verildiğinde, ilâcın % 98-99 gibi hemen tamamının idrar veya dışkıyla atıldığı gösterilmiştir⁽³³⁾. Yine ilâcın % 2 den konsantrasyonun preparatlarının farelere deri altından günlük 1 g/kg, köpeklere ise ağızdan 4 g/kg olarak verilmesi, defekasyonun yavaşlamasından başka toksik bir tesir göstermemiştir⁽³⁴⁾.

Daha yeni olarak sodyum siklamatin, dokularda invitro kromozom sayısını azalttığı⁽³⁵⁾, fakat 0.01 M veya daha seyreltik çözeltilerde DNA, LNA veya protein sentezinde tesirli olmadığı belirtilmiştir⁽³⁶⁾. Tavuk yumurtası embriyonu üzerindeki araştırmalarda, ilâcın küçük dozlarının enjeksiyonunda dahi, canlının böbrek ve karaciğerinde tahribat, mevzii kanamalar ve gelişiminde anormallik yaptığı iddia edilmişse de⁽³⁷⁾, aynı yolda müteakip araştırmalar bu neticeyi doğrulamamıştır^(38,39).

Sonuç

Literatüre göre siklamik asid ve tuzları, tedaviden kaldırılmalarını

gerektirecek nitelikte kati zararlı tesiri halen tesbit edilememiş sentetik tad verici maddelerdir. Bununla beraber, yapı itibariyle azotlu siklik bir hidrokarbon olduğu gözönünde tutularak; uzun müddet alındığında bünyede bazı yan tesirlerinin olabileceği ve bunun için tedavi gayeleri dışında yiyecek ve içeceklerde tad verici madde olarak kullanılmalarının asla doğru olmayacağı unutulmamalıdır. Kalori değeri olmadığı için; şekerden 400 defa daha tatlı olan sakkarine metalik acı lezzetinin daha az, tedavide kullanabilme imkânının daha çok, tatlandırma dozunun daha kolay temin ve daha ucuz olması bakımından tercih edilebilir. Yüksek dozlarda laksatif tesirde olmak üzere, basit Diabet Mellitus'a günlük doz 1.5 g olarak kullanılır.

Literatür

- 1) Bernard E. Scharr, *Chemistry* 41 (3), 18-21 (1968) (Eng.). cf: CA. 68, 84205 (1968).
- 2) Thomson, U.S. pat. 2, 238, 617 (1942); cf: Merck Index, p. 310 (1960).
- 3) Abbot Lab. Brit. 1, 068, 819, (Cl. C 07 c), May 17, 1967; U.S. Appl. April 27, 1965; 3 pp. cf: CA. 67, 73231 (1967).
- 4) Anderson, Robert, C., Guicciardi, Fabrizio, F., Jack James; Brit. 1. 110, 846 (Cl. C 07 f), 24 Apr. 1968, Appl. 13 may 1966; 5 pp. cf: CA. 68, 66980(1968).
- 5) Hiroyuki Mima, Japan, 8125-55, Nov. 10. cf: CA. 51, P 18338 (1957).
- 6) W. Kamp, Prahm. Weekblad 101 (3), 57-61 (1966) (Eng.). cf: CA. 64, 14030 (1966).
- 7) M.L. Richardson, *Talanta* 14 (3), 385-91 (1967) (Eng.). cf. CA. 66, 104038 (1967).
- 8) Masaya Kamijo, Taro Kawamura and Tetsuo Inove, *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 7 (4), 343-8 (1966) (Eng.). cf: CA. 66, 114628 (1967).
- 9) Yoshio Kurayuki, Yasuhiso Mizunoya and Hisashi Kojima, *Yakugaku Zasshi* 86 (10), 890-3 (1966) (Japan). cf: CA. 66, 10049 (1967).
- 10) Yuroku Yamamoto, Takahiro Kumamaru, Yasuhisa Hayashi, Taro Kobayashi and Ryoichi Tanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 15 (9), 1437-9 (1967) (Eng.). cf: CA. 67, 111501 (1967).
- 11) S.C. Lee, Hua Hsueh 1966 (3), 117-20 (Ch.). cf: CA. 67, 42602 (1967).
- 12) A. Jean Shenton and R.M. Jhonson, *Chem. Ind. (London)*, 1967 (9), 364 (Eng.). cf: CA. 67, 21472 (1967).
- 13) Inczedy, Yanos, Pastzler, Eva, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 1968, 56 (1), 9-14 (Eng.). cf: CA. 68, 41022 (1968).
- 14) Kojima Shoji, Ichibangase Hisashi, *Yakuzaigaku* 1966, 26 (1), 46-9. cf: CA. 68, 80238 (1968).
- 15) *Ibid* 26 (2), 115-17. cf: CA. 70 (1), 2486 (1968).
- 16) Woidich, H., Gnauer, H., Galinovsky, E., *Z. Lebensm. - Unters. - Forsch.* 1969. 139 (3), 142-6 (Ger.). cf: CA. 70, 95515 (1969).
- 17) Korbelaç, Trean, Bartlett, Joseph, N., *J. Chromatog.* 1969 1 (1), 124 (Eng.).
- 18) Korbelaç, Trean, *J. Ass. Offic. Anal. Chem.* 1969, 52 (3), 847-91 (Eng.). cf: CA. 71, 11795 (1969).
- 19) Yoshioka, Masaaki; Fukuyama, Tadao; Sato, Madoka; Fujito, Eiichiro; *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 1969. 10 (1), 43-6 (Japan). cf: CA. 71, 37537 (1969).
- 20) The United States Pharmacopeia XVI, p. 115.
- 21) The United States National Formulary XI, p. 333.
- 22) *Pharmacopée Française*, VIII. edition, p. 1017.
- 23) *British Pharmacopeia*, pp. 145, 267, 909 (1968).
- 24) R. G. Todd, *Extra Pharmacopeia Martindale*, pp. 507, 512, 25 th ed. (1955). *Pharmaceutical Press (London, 1967)*.
- 25) Rheinlaender, Alfred, P., *Ger.* 1,226, 623 (Cl. A 231), 18 Apr 1968, Appl. 28 Aug. 1965; 2 pp. cf: CA. 70, 56481 (1969).
- 26) Vincent et al., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 44, 442 (1955).
- 27) Sankyo Co. Ltd. *Fr.* 1, 461, 283 (Cl. A 23 L), Dec. 2, 1966; *Japan. Appl.* Dec. 26, 1964; 4 pp. cf: *JCA.* 67, 31767 (1967).
- 28) Marion, E.; Howard, M. D., *Modern Drug Encyclopedia and Therapedia and Therapeutic Index* p. 920, 5 th ed., *Drug Publications Inc., (New York, 1952)*.

- 29) Talmage, Joseph M., Chafetz, Lester., Elefant, Milton., J. Pharm. Sci. 1968, 57 (6), 1073-4 (Eng.).
- 30) Richards et al., J. Am. Pharm. Assoc. 40, 1 (1951).
- 31) Fitzhung and Nelson, Fed. Proc. 9, 272 (1950). cf: The Dispensatory of the United States of America, 25 th ed. p. 1660, J. B. Lippincott Company
- 32) The Dispensatory of the United States of America, 25 th ed., p. 1660, J. B. Lippincott Company (1955).
- 33) Jonathan P. Miller, L. E. Michael Crawwford, Robert C. Sonders and Earl V. Cardinal, Biochem. Biophys. Res. Comm. 25 (2), 153-7 (1966) (Eng.). cf: CA. 66, 1249 (1967).
- 34) Taylor, J. D.; Richards, R. K.; Wiegand, R. G.; Weinberg, M. S., Food Cosmet. Toxicol. 1968, 6 (3), 313-127 (Eng.). cf: CA. 69, 104796 (1969).
- 35) Stone, David; Lamson, E.; Chang, Y. S.; Pickering, K. W. Science 1969, 164 (3879), 568-9 (Eng.).
- 36) Volm, Manfred; Gorttler Kl., Arch. Toxikol. 1969, 24 (4), 304-8 (Ger.). cf: CA. 71, 28860 (1969).
- 37) Ghiani, Pietro; Accame Muratori, Rosanna Ind. Soc. Ital. 1968, 61 (7-8), 195-204 (Italy.). cf: CA. 71, 28861 (1969).
- 38) Lorke, Dietrich, Arneim.-Forsh. 1969, 19 (6), 920-2 (Ger.). cf: CA. 71, 59117 (1969).
- 39) Ibid 19 (6), 923-5 (Ger.). cf: CA. 71, 59118 (1969).