

懸濁液중 Mebendazole 의 安定性

韓寬燮 · 龍群鎬 · 金吉洙 · 許永焄

國立保健研究院

(Received December 10, 1975)

Kwan Sub Han, Kun Ho Yong, Kil Soo Kim and Young Hun Heur
(National Institute of Health, Seoul 120): A Stability of Mebendazole in Suspensions

Abstract—The stability of a newly introduced anthelmintic, mebendazole, in sweetened and aqueous suspension was tested by the accelerated temperature method and the effect of pH on the stability of mebendazole was studied. Mebendazole in aqueous and sweetened suspension was very stable at the pH range from 4 to 8.

最近 廣範圍 驅虫劑로서 開發되어 널리 사용되고 있는 mebendazole, 즉 methyl-*N*-[5(6)-benzoyl-2-benzimidazolyl] carbamate, C₁₆H₁₃N₃O₃(分子量: 295.29) (Fig. 1)은 白色 내지 微黃色의 無晶形 가루약으로서 약 300° 에서 分解한다¹⁾.

이 化合物은 formic acid 에는 잘 溶解하고 benzaldehyde 에 녹고 dimethylsulfoxide 나 물 및 大部分의 有機溶媒에는 거의 녹지 않으며 吸濕性이 없고 空氣中에서 安定한 物質이며, 固形劑인 錠劑로서 蛔虫, 蟯虫, 條虫 및 十二指腸虫 등의 驅虫에 아주 優秀한 效果를 얻을 수 있었다²⁻⁴⁾.

그러나 mebendazole 은 非水溶性으로 아직까지는 小兒등에 投與하기 便利한 水懸濁液에서의 安定性에 對하여 研究된바 없어, 보다 服用이 簡便한 加糖懸濁劑로서의 劑形開發을 爲한 基礎研究로서 水懸濁液 및 加糖懸濁液에서의 安定性을 虐待試驗法을 適用하여 究明하였으며 水液製劑의 pH 變化에 따른 安定性, 즉 pH profile 에 對하여 研究檢討하였다⁵⁾.

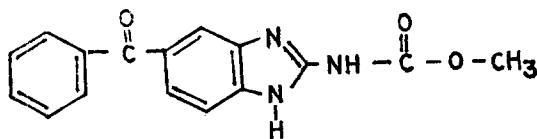


Fig. 1—Chemical structure of mebendazole.

實 驗

標準處方——水懸濁液으로서의 標準處方은 mebendazole 100 mg, carboxymethylcellulose sodium 100 mg, glycerine 200 mg, ethylparaben 2 mg, butylparaben 2 mg, Tween 20 mg, soluble saccharin 5mg, tartrazine 0.1 mg, cherry essence 5 mg 및 pineapple essence 3 mg 을 取하여 緩衝溶液(pH 6.0) 10 ml 를 加하여 잘 混合하여 使用한다.

加糖懸濁液으로서의 標準處方은 mebendazole 100 mg, carboxymethylcellulose-natrium 80 mg, glycerine 200 mg, sorbitol 1000 mg, ethylparaben 2 mg, butylparaben 0.2 mg, Tween 20 20 mg, tartrazine 0.1 mg, soluble saccharine 5 mg 및 pineapple essence 3 mg 을 取하여 緩衝溶液(pH 6.0) 10 ml 을 加하여 잘 混合하여 使用한다.

Mebendazole 의 定量法——Mebendazole 標準品 約 50 mg 을 精밀히 取하여 formic acid 20 ml 를 加하여 溶解하고 물을 加하여 正確히 50 ml 로 하여 混和한다. 이液 0.5 ml 를 正確히 取하여 N-HCl 10 ml 를 加하고 isopropyl alcohol 을 加하여 全量을 正確히 100 ml 로 하여 標準溶液으로 한다.

前述한 水懸濁液 및 加糖懸濁液의 標準處方に 對하여 mebendazole 로서 약 50 mg 에 對應하는 量은 正確히 取하여 glass filter (G4)를 使用하여 吸引濾過하여 沈澱을 물 10 ml 씩 3회 洗滌하고 殘渣에 formic acid 20 ml 를 加하여 溶解하고 以下 上記 標準溶液에서와 같이 造作하여 試料溶液으로 한다.

따로 formic acid 0.2 ml 및 N-HCl 10 ml 를 取하여 여기에 isopropylalcohol 을 加하여 全量을 100 ml 로 하고 空試驗液으로 한다.

標準溶液 및 試料溶液을 波長 236 mμ, 層長 10 mm 에서 空試驗液을 對照로 吸光度를 測定하여 計算한다.

水懸濁液 및 加糖懸濁液에서의 安定性試驗——標準處方に 對하여 30°, 40° 및 50°에서 15日 동안 放置하여 1日 3日 5日 10日 15日 間隔으로 꺼내어 前述한 定量法에서와 같이 定量한다.

pH 에 대한 變化——Clark-Lubs 緩衝液 (pH 1~11)에서의 水懸濁液에 對하여 50°에서 10日 間 貯藏하여 定量法에서와 같이 定量한다.

結 果 및 考 察

定量法 檢討——Mebendazole 標準品에 對하여 各 濃度別로 上記 定量法으로 定量하여 檢量線을 作成할때 Fig. 2에서와 같이 直線을 나타내었으며 本 實驗에서는 吸光度가 約 0.4인 50 μg/ml 의 濃度에서 施行하였다.

前述한 水懸濁液 및 加糖懸濁의 液標準處方に 對하여 本 定量法에 따른 recovery test 의 結果는 Table I에서와 같이 標準偏差 2.54%內로 아주 優秀한 結果를 얻을 수 있었다.

水懸濁液 및 加糖懸濁液에서의 安定性——虐待試驗 結果는 Table II 및 Table III에서와 같으며 水懸濁液 및 加糖懸濁液은 다같이 時間에 따른 變化를 觀察할 수 없었다.

pH 에 對한 變化——Table IV에서와 같으며 反應速度定數 (K)의 代數値와 pH 와의 關係를 Arrhenius plot 하여 pH profile 을 求하여 보면 Fig. 3에서와 같으며 즉 pH 4~8에서는 거의 分解를 認定할 수 없어 安定性이 높으며 pH 4以下와 pH 10 以上에서는 急速히 分解된다는 것을 알 수 있다.

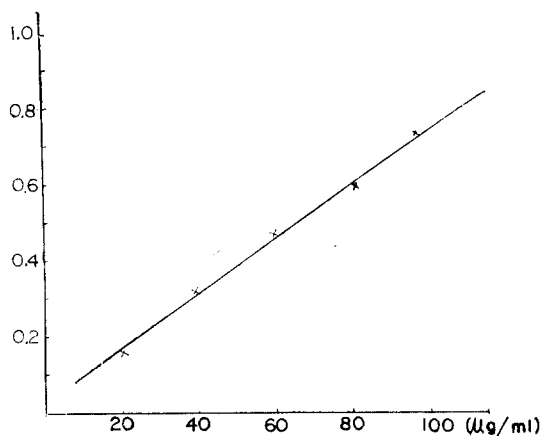


Fig. 2—Calibration curve of mebendazole.

Table I—Recovery data of mebendazole in aqueous and sweetened suspension

No. of tests	Found(%)	
	Aqueous susp.	sweetened susp.
1	100.5	96.8
2	103.1	100.2
3	97.6	101.7
4	100.2	98.5
5	96.7	102.3
Mean	99.6	99.9
St. dev.	2.54	2.32

Table II—Recovery data of mebendazole in aqueous suspension

Temp(°C)	Residual concentration(%)				
	1	3	5	10	15 days
30	101.1	100.5	98.9	102.5	101.1
	99.6	101.1	99.2	101.6	99.5
	99.8	99.4	102.1	99.4	98.5
40	102.5	99.8	101.1	99.5	100.3
	101.1	101.3	100.91	101.2	98.6
	99.6	102.7	100.2	100.9	99.2
60	101.4	101.2	100.2	99.5	101.1
	100.8	100.6	100.1	99.7	100.4

Table III—Recovery data of mebendazole in sweetened suspension

Temp(°C)	Residual concentration(%)				
	1	3	5	10	15 days
30	101.6	100.3	99.2	98.6	102.5
	99.5	101.1	102.1	100.2	99.5
	99.2	99.8	99.7	100.5	100.9
40	101.3	99.4	100.6	101.1	98.9
	100.5	99.6	99.4	100.9	99.3
	100.3	100.3	100.2	100.3	102.3
50	99.7	101.2	102.5	99.8	100.3
	99.2	101.4	100.3	99.9	99.6
	100.4	99.8	100.4	100.3	99.7

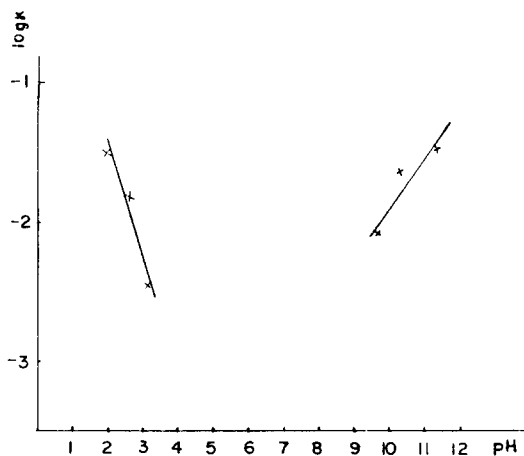


Fig. 3—pH profile of mebendazole.

Table IV—Degradation of mebendazole by pH

pH	Residual percentage				Mean	pH	Residual percentage				Mean
2.0	72.5	70.0	71.6	71.4	71.4	9.0	99.7	99.7	101.8	100.4	
2.5	83.5	85.8	85.3	84.9	84.9	9.5	92.5	94.1	92.6	93.1	
3.0	96.4	95.2	93.5	95.7	95.7	10.0	81.2	79.5	79.6	80.1	
4.0	98.9	99.5	101.6	100.0	100.0	11.0	67.5	64.3	69.3	65.0	
6.0	101.1	99.5	102.2	101.8	101.8						

結 論

上記 結果 및 考察을 綜合하면 다음과 같은 結論을 얻을 수 있다.

1. 虐待試驗에 의한 試驗에서와 같이 水懸濁液 및 加糖懸濁液에서나 공히 安定하며
2. pH profile에서와 같이 pH 4~8範圍에서 安定성이 크며 劑形化할때의 pH는 4~8範圍가 가장 適合하다는 것을 알 수 있다.

文 獻

1. J.P. Brugmans and H. L. Lauwers, *J.A.M.A.*, 217, 3 (1971).
2. E.C. Faust and P.F. Russel, *Craig and Fanst's Clinical Parasitology*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1964.
3. A.C. Cuckler and K.C., Mezey, *Arzneim. Forschung*, 16, 411 (1966).
4. Bijlmer, *J. Parasit.*, 32, 359 (1946).
5. A. N. Martin, *Physical Pharmacy*, Lea & Febiger, 1969.