



Doctoral Thesis

Tablettenhilfsstoffe als Einflussgrößen auf die Stabilität eines Wirkstoffes(SiO₂, CaHPO₄, MgO/Nitrazepam)

Author(s):

Loewe, Werner

Publication Date:

1974

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000131836> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

**TABLETTENHILFSSTOFFE ALS EINFLUSSGRÖSSEN
AUF DIE STABILITÄT EINES WIRKSTOFFES
(SiO₂, CaHPO₄, MgO/Nitrazepam)**

ABHANDLUNG
zur Erlangung
des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften
der
**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH**

vorgelegt von
WERNER LOEWE
eidg. dipl. Apotheker
geboren am 23. Oktober 1942
von Wädenswil (Kt. Zürich)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. P. P. Speiser, Referent
PD. Dr. M. Soliva, Korreferent

aku-Fotodruck Zürich
1974

2. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

DRS-Spektren von Nitrazepam mit MgO, gefälltter Kieselsäure und $\text{CaHPO}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$ ergaben im Gegensatz zu anderen gebräuchlichen Tablettenhilfsstoffen deutliche Hinweise auf mögliche Instabilitäten. Accelerierte Stabilitätsteste bestätigten für CaHPO_4 - und SiO_2 -haltige Tabletten die erwarteten Veränderungen.

Nitrazepam wird bereits beim Mischen mit MgO zersetzt. Eine CaHPO_4 - (6.6 %), 3 Kieselsäure-Chargen (3.5, 7, 14 %) und die ungeformte Reinsubstanz als Kontrolle wurden untersucht.

Die Belastung der Tabletten erfolgte bei 45 bzw. 60°C sowie bei 47 und 87 % relativer Feuchtigkeit in allen Kombinationen.

In sämtlichen untersuchten Tabletten wurde Nitrazepam (N) zu seinem Isomeren 3-Amino-6-nitro-4-phenylcarbostyryl (C) und dem Hydrolyseprodukt 2-Amino-5-nitrobenzophenon (B) zersetzt, in den feuchten Klimata der SiO_2 -haltigen Zubereitungen entstand infolge Chemisorption zusätzlich ein Produkt Δ . Ueber 8 Monate war die Reinsubstanz stabil und die CaHPO_4 -haltigen Tabletten zeigten nur geringen Degradationsgrad, während in den Kieselsäure-Chargen der Wirkstoff in Abhängigkeit des SiO_2 -Gehaltes pro Tablette und den Lagerungsbedingungen teils stark, im Extremfall praktisch vollständig zersetzt wurde. Ein Niveau, d. h. ein gleichbleibender Gehalt an Carbostyryl-derivat nach schneller Anfangsphase, wird in allen SiO_2 -haltigen Tablettenchargen bei 60°C/87 % rel. Feuchte und für die Tabletten mit 14 % Kieselsäure unter den Konditionen 45°C/87 % rel. Feuchte erreicht. Die Höhe des Niveaus ist, unabhängig vom Kieselsäuregehalt der Tabletten, konstant (5.5 Mol%), die Bildungsgeschwindigkeit

in der Anfangsphase nimmt mit steigendem SiO_2 -Gehalt pro Tablette zu.

Die Bildung der Verbindung B entsteht nach dem allgemeinen Mechanismus einer Hydrolyse in wässriger Phase (moisture layer).

Das Isomere C bildet sich nach unserer Vorstellung an der Oberfläche von Nitrazepam. Die Anwesenheit von SiO_2 ist für die vermehrte und schnelle Bildung von C notwendig. Zudem ermöglicht die Kieselsäure als Reaktionspartner die Entstehung des Produktes Δ mit einer Zwischenstufe zum Hydrolyseprodukt des Nitrazepams.

Während die Stabilitätsvoraussagen für die komplexen, Adsorbentien enthaltenden Tabletten nicht ohne weiteres möglich sind, ist die Annahme für eine Degradation nach pseudonullter Ordnung und eine darauf basierende Stabilitätsprognose für das einfachere, heterogen-trockene System mit CaHPO_4 vertretbar.