



Doctoral Thesis

## **Tablettenhilfsstoffe als Einflussgrößen auf die Stabilität eines Wirkstoffes(SiO-2, CaHPO-4, 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  
(SiO<sub>2</sub>, CaHPO<sub>4</sub>, 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  $\text{CaHPO}_4$ - und  $\text{SiO}_2$ -haltige Tabletten die erwarteten Veränderungen.

Nitrazepam wird bereits beim Mischen mit MgO zersetzt. Eine  $\text{CaHPO}_4$ - (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  $\text{SiO}_2$ -haltigen Zubereitungen entstand infolge Chemisorption zusätzlich ein Produkt  $\Delta$ . Ueber 8 Monate war die Reinsubstanz stabil und die  $\text{CaHPO}_4$ -haltigen Tabletten zeigten nur geringen Degradationsgrad, während in den Kieselsäure-Chargen der Wirkstoff in Abhängigkeit des  $\text{SiO}_2$ -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  $\text{SiO}_2$ -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  $\text{SiO}_2$ -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  $\text{SiO}_2$  ist für die vermehrte und schnelle Bildung von C notwendig. Zudem ermöglicht die Kieselsäure als Reaktionspartner die Entstehung des Produktes  $\Delta$  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  $\text{CaHPO}_4$  vertretbar.