ETH zürich

ETH Library

Tablettenhilfsstoffe als Einflussgrössen auf die Stabilität eines Wirkstoffes(SiO-2, CaHPO-4, MgO/Nitrazepam)

Doctoral Thesis

Author(s):
Loewe, Werner

Publication date:
1974

Permanent link:
https://doi.org/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.

Diss. Nr. 5188

TABLETTENHILFSSTOFFE ALS EINFLUSSGRÖSSEN AUF DIE STABILITÄT EINES WIRKSTOFFES (SiO_2, $CaHPO_4$, 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, gefällter Kieselsäure und $CaHPO_4$+ 2 H_2O 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-phenylcarbostyril (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 Carbostyrilderivat 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 <u>Höhe</u> des Niveaus ist, unabhängig vom Kieselsäuregehalt der Tabletten, konstant (5.5 Mol%), die <u>Bildungsgeschwindigkeit</u>

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 $\triangle$ 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.