

# Morselle und Tablette: Feste Arzneiformen

Ausstellungstexte zum Herunterladen

Nutzung: Nur für nicht-kommerzielle Zwecke, Copyright ist anzugeben

Copyright

Deutsches Apotheken-Museum

Schloss Heidelberg, D-69117 Heidelberg

Telefon: (0049) - (0) 62 21 - 2 58 80

Telefax: (0049) - (0) 62 21 - 18 17 62

E-Mail: [info@deutsches-apotheken-museum.de](mailto:info@deutsches-apotheken-museum.de)

Internet: [www.deutsches-apotheken-museum.de](http://www.deutsches-apotheken-museum.de)

## Konzept und Inhalte

Deutsches Apotheken-Museum

Dr. Elisabeth Huwer

Dr. Claudia Sachße

## Gestaltung und Umsetzung

ID Kommunikation



## Morselle & Tablette: Feste Arzneiformen

Um eine wirkungsvolle Arznei zu erhalten, reicht es nicht, dem Körper einen Wirkstoff auf beliebige Art zuzuführen – die Art der Verabreichung ist so wichtig wie der Wirkstoff selbst. Medikamente müssen sinnvoll zusammengesetzt und fachgerecht hergestellt werden, damit sie sicher mit vorhersehbarer Wirkung angewendet werden können.

Die „Galenik“ befasst sich mit der Zubereitung und Art der Verabreichung von Arzneidrogen. Eugen Dieterich (1840-1904) gilt als Begründer der Pharmazeutischen Technologie.

Im Laufe der Zeit haben sich viele unterschiedliche Zubereitungsmethoden von Arzneien ausgebildet. Viele dürfen als Vorläufer moderner Präparate gelten. Prinzipiell unterscheidet man feste, halbfeste und flüssige Arzneien.

Die zahlreichen Varianten fester Arzneiformen sind in der Regel innerlich anzuwenden. Nur selten werden sie äußerlich aufgetragen.

Das Pulver aus fein zerriebenen Drogen ist die ursprünglichste Arzneiform. Als einzeldosierte, direkt verabreichte Arznei hat es heute nur geringe Bedeutung, ist aber Grundlage für viele weitere Arzneimittel. Früher wurde es mit Flüssigkeit zu einem Teig und zu runden Pillen, Pastillen, Trochisci (Zeltlein), Confect oder Morsellen verarbeitet.

Die lang bekannten kugelförmigen Pillen wurden mit der Entwicklung manueller und maschineller Pressen durch die Tabletten abgelöst: Im jüngeren 19. Jh. kamen sie als wichtiger Bestandteil der Arzneiformen hinzu und sind die erste Form komprimierter Arzneimittel. Wenig älter ist die pulvergefüllte Kapsel, seit ca. 150 Jahren bekannt. Relativ jüngere Arzneiformen sind auch Granulate, Dragees und Filmtabletten.



© ABDA 2009

Pulver

Pillen

Confect und Morsellen

Tabletten

– historische Entwicklung

– Hilfsstoffe heute

Kapseln

Dragees und Filmtabletten

Granulate



# Pulver

Pulver sind allgemein stark zerkleinerte Substanzen. Im Fachjargon nennt man sie „Haufwerke“ aus festen, losen, trockenen und meist feinkörnigen Teilchen. Fein verriebene Arzneipflanzen, Mineralien, Chemikalien oder Extrakte wurden als einfache oder aus mehreren Zutaten zusammengesetzte Arzneypulver eingenommen. Dies ist die einfachste und direkteste Art der Verabreichung des Arzneywirkstoffes. Mit geeigneten Hilfsstoffen und Techniken konnten sie zu spezialisierten Arzneyformen verarbeitet werden.

Als Puder gelten feinste Pulver mit einer Partikelgröße unter 100 Mikrometer – weniger als ein Tausendstel Millimeter. Sie dienen zur äußerlichen Anwendung mit Talk, Zinkoxid oder Stärke als Trägerstoff. Sie sind jedoch auch Ausgangsmaterial für weitere Arzneyformen.

In der Materialkammer der Apotheken standen zum Zerkleinern der Rohstoffe ursprünglich Mörser und Reibschalen bereit. Für den größeren Bedarf wurden Maschinen wie bspw. Mühlen entwickelt: In „Petit's verbesserter Pulverisiermaschine“ wurde grob zerkleinertes Ausgangsmaterial zusammen mit 1600 kleinen Eisenkugeln in die Metalltrommel gegeben. Durch Drehen der Trommel zerrieben die Kugeln die Substanzen zu feinstem Pulver.



Pulverisiermaschine aus der Marien-Apotheke in Landsberg/Lech (frühes 19. Jh., aufgestellt in Raum 5)

Pulverbriefchen mit Aufbewahrungsschachteln (Ende 19. /Anf. 20. Jh.)



Gefäße mit zu Pulver verarbeiteten Rohstoffen aus dem Karmelitenkloster Schongau (ca. 1730)

# Pillen

Runde, handgeformte Pillen (lat. pilulae; Bällchen) hatten seit der Antike größte Bedeutung als Arzneiform.

Pillen wurden aus pulverisierten Wirkstoffen und einem neutralen Bindemittel wie z.B. Harzen (Myrrhe, Mastix) hergestellt. Um eine geschmeidige Pillenmasse zu erlangen, mischte man Rosenwasser, Weinessig oder Pflanzensäfte bei. Aus der fertigen zähen Pillenmasse wurde ein schnur-förmiger „Pillenstrang“ gerollt, von dem man gleich große Teile abtrennte und mit den Fingern zu kleinen Kügelchen formte. Manuell geformte Pillen galten als Meisterstück der Apothekerkunst. Ihnen verdankte der Apotheker seinen Spitznamen als „Pillendreher“.

Seit dem 17. Jh. half das „Pillensignet“ (Pillenkamm): Die Abdrücke der Zacken markierten die Schnittstellen auf dem Pillenstrang. Damit konnten gleich große Mengen abgeteilt und zu annähernd gleichgewichtigen Kügelchen geformt werden. Im späten 18. Jh. vereinfachte die „Pillenmaschine“ das Abtrennen und Runden der Pillen erheblich. Der Pillenstrang liegt auf dem ins Brett eingelassenen, gezackten Abteiler-Unterteil auf. Der Strang wird mit dem quer über dem Gerät liegenden Abteiler-Oberteil in gleich große Stücke getrennt. Die dabei entstehenden, noch etwas unförmigen Pillen werden in den unteren Teil des Brettes geschoben und anschließend mit einem stempelförmigen Roulierer gerundet.

Eine Pillenstrangpresse erlaubte es zudem, mehrere Stränge der Arzneimasse auch in unterschiedlicher Stärke gleichzeitig auszupressen. Das ersparte mühsames Rollen der Pillenstränge von Hand.



Pillenstrangpresse Auspressen verschieden breiter Pillenstränge (19. Jh.)



Pillenmaschine und Hilfsmittel zur Herstellung (19. Jh.)

Zur Geschmacksverbesserung dienten Überzüge aus Zuckersirup, Honig, Gummi arabicum oder Bärlappsporen (Lycopodium). Ein Gold- oder Silberüberzug, so nahm man an, sollte die Heilwirkung steigern. Im 19. Jh. kamen Überzüge aus magensaftresistentem Kollodium bzw. Keratin hinzu – erste Ansätze einer gesteuerten Freisetzung der Wirkstoffe im Körper.

## Confect und Morsellen

Setzte man den gepulverten Rohstoffen klebrige Flüssigkeiten zu, ließ sich ein gießbares bis teigförmiges Gemisch bereiten. Auf kalte Steinplatten getropft, erstarrte es zu halbrunden Rotulae oder spitzkegeligen Trochisci (Zeltchen). Aus flach ausgerolltem Teig stach man Pastillen. Der Pastillenstecher sorgte oft für eine dekorative Oberfläche.

Aus dem Orient kamen mit den Kreuzzügen Rezepte für „Confect“ und Zubereitungen aus Kräutern und Zucker nach Europa. Je nach Zusammensetzung galt Confect (lat. conficere: anfertigen) als Arznei oder einfach als köstliche Süßigkeit aus Mandeln oder Früchten und Honig. Mit Zucker überzogen und mit Fruchtsäften bunt eingefärbt wurde es in verzierten Modellen zubereitet. Cacao finden wir bspw. als „Schokoladenzeltchen“ noch bis ins 19. Jh. in den Arzneibüchern.

„Conservae“ bestanden aus Frischdrogen, oft Rosenblüten oder Früchten, die durch Zucker oder Honig konserviert und an der Sonne getrocknet wurden.

Aus einem eingekochten Gemisch von grob gepulverten Drogen und Zucker entstanden „Morsellen“, kleine Bissen. Die Masse wurde in lange, rechteckige Holzformen gegossen und erhärtete. Quaderförmige Stücke wurden dann mit dem Messer abgeteilt.

Seit dem 15. Jh. sind Confect und Morsellen in der Arzneibüchern v.a. als verdauungsfördernd aufgeführt. Bis ins 19. Jh. war Arzneiconfect in Gebrauch. Als Süßigkeit ohne arzneiliche Wirkung werden sie heute noch in Apotheken v.a. zur Weihnachtszeit angefertigt.



Confect-Model aus glasierter Irdenware und Morsellen

Gießform für Schokolade, Kakaobohnen und Gefäß für Kakaobutter (19. Jh.)



# Tabletten

Mit der Tablette kam die erste feste, einzel dosierte Arzneiform auf, die industriell in großen Mengen hergestellt werden konnte.

Tabletten bestehen aus dem oder den Wirkstoffen, dem Trägerstoff und eventuellen Hilfsstoffen. Exakt dosierte Wirkstoffe werden hierfür neutralen, pulverförmigen Trägerstoffen (bspw. Milchzucker, Stärke, Talkum oder coprozessierte Hilfsstoffe z. Bsp. Ludipress®) zugesetzt. Diese Mischung wird in Pressen unter hohem Druck geformt und zu festen Stücken komprimiert.

Die Herstellung erfolgt in handbetriebenen Pressen, „Exzenterpressen“ und Rundläufern. Rundläufer sind v.a. heute im Einsatz und erlauben die Herstellung von bis zu 1 Million Tabletten je Stunde.

Eine Tablette muss jedoch nicht nur die nötigen Wirkstoffe enthalten – an sie werden hohe Anforderungen gestellt. Die Stücke müssen eine ausreichende Festigkeit aufweisen für Produktion, Transport und Lagerung. Doch sollen sie auch bei Gebrauch im Wasser bald und gezielt zerfallen. Die Vorteile dieser Arzneiform sind deutlich: die effiziente Herstellung, gute Gewichts- und Wirkstoffmengenkonstanz, gute Lager- und Transportmöglichkeiten sowie die einfache Einnahme.

Es gibt verschiedene Formen von Tabletten: ohne oder mit Überzug (s. Drageés und Filmtabletten), Brausetabletten, Tabs zur Herstellung einer Lösung oder als Suspension (Aufschwemmung) zum Einnehmen oder auch zum Lutschen.



Handtablettenpresse mit Hebelprinzip, Fa. Robert Liebau, Chemnitz (ca. 1930)

Röhrchen für "Bullrich-Tabletten", um 1900

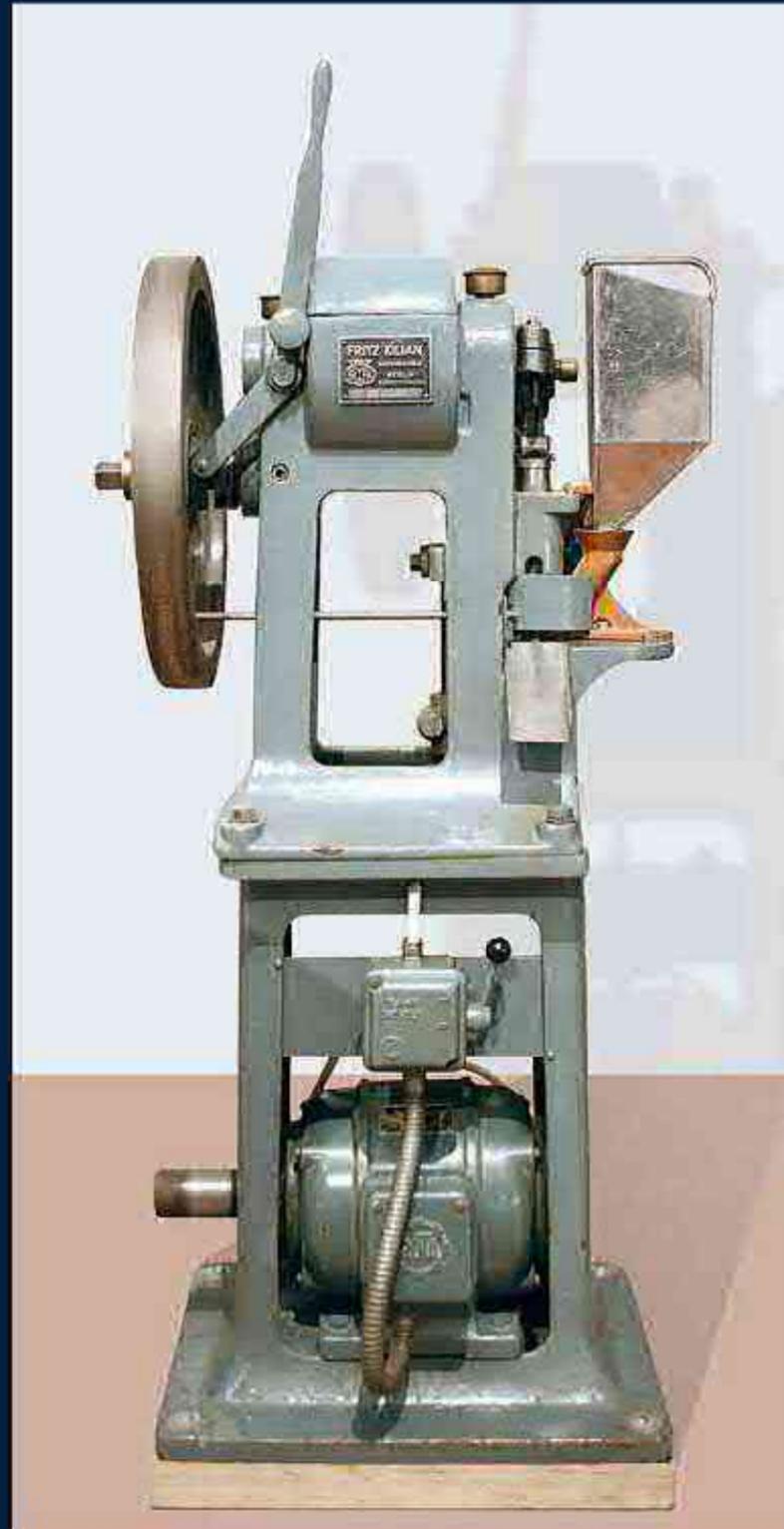


## Tabletten – historische Entwicklung

Über Jahrhunderte war die runde Pille die häufigste Arzneiform – von Hand gerollt oder mit kleinen Maschinen gefertigt. Im Zuge der Industrialisierung suchte man vergeblich nach Möglichkeiten, größere Mengen davon zu produzieren. Erst die Erfindung der Tablette machte es möglich.

1843 patentierte der Brite William Brockedon (1787–1854) formgepresste „shaping pills“ nach dem Vorbild von Komprimaten wie Ziegel oder Briketts. Die Firma Burroughs & Wellcome patentierte sie 1883/84 als „tablet“ bzw. „tabloid“ aus den Worten Tablette und Alkaloid. In Deutschland setzte erstmals 1874 Isidor Rosenthal (1836–1915) diese Arzneiform ein, in eisernen Matrizen einzeln durch Hammerschlag erzeugt.

Die massenhafte Herstellung wurde in den 1880er Jahren möglich durch die Einführung von Tablettiermaschinen. In Deutschland waren Hennig & Martin (Leipzig) und Fritz Kilian (Berlin) marktbestimmend in der Pressenherstellung: Ein selbsttätig abgemessenes Volumen des pulverförmigen Arzneimittels gelangt aus einem Fülltrichter in die Matrize, wird zwischen zwei Stempeln zusammengepresst, durch Walzen verdichtet und als fertige Tablette hinausgeschoben. Große Maschinen produzierten 80.000 Stück pro Stunde. Seit 1920 schrieb bspw. die Preussische Apothekenbetriebsordnung den Einsatz von Tablettiermaschinen in der Apotheke vor. Es gab jedoch auch Handgeräte, mit denen man bis zu 1500 Stück am Tag pressen konnte.



Exzentertablettiermaschine mit Elektromotor (AEG Rota) und Fülltrichter, Fa. Kilian, Berlin (ca. 1960)



Handtablettenpresse mit Stahlzylinder und zwei Stempelstücken (Anfang 20. Jh.)

## Tabletten heute: Hilfsstoffe

„Ein Wirkstoff allein macht noch keine Arznei“. Die wenigsten lassen sich direkt zu einer Tablette pressen oder in einer Flüssigkeit lösen. Erst in Kombination mit Hilfsstoffen entsteht ein funktionsfähiges Arzneimittel. Wirk- und Hilfsstoffe müssen medizinisch bedingten Anforderungen genügen und in großen Mengen gut zu verarbeiten sein.

Hilfsstoffe haben eine Trägerfunktion, erhöhen die Stabilität der Arzneiform und können die Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels steuern. Dem Pulvergemisch zugesetzt, sorgen sie dafür, dass der Wirkstoff optimal an den Wirkort gelangt und dort freigesetzt wird. Sie beeinflussen die Eigenschaften des Pulvers bei der Tablettierung und das Verhalten der Tablette im Verdauungstrakt und die Wirkstofffreigabe (bspw. magensaftresistente Tabletten, Retard- oder Depot-Tabletten mit verzögerter bzw. gestaffelter Wirkstoff-Freisetzung).

Die BASF SE Ludwigshafen zählt zu den größten Herstellern von Pharmahilfsstoffen weltweit. Viele Unternehmen nutzen sie in ihren Produktionsbereichen. Der dort produzierte Tablettengrundstoff Ludipress® ist Grundlage für viele Tabletten, die wir einnehmen. Er besteht aus Milchzucker, dem Bindemittel Kollidon® 30 und dem Sprengmittel Kollidon® CL.

Tabletten erhalten oft einen zusätzlichen Überzug, ein „Coating“. Neben Schutzüberzügen können Polymere eine weitere Funktionalität erzielen: Magensaftresistenz, Geschmacksmaskierung und gesteuerte Wirkstofffreisetzung. Früher wurden Tabletten meist mit Zuckerlösungen überzogen (Dragée). Heute kommen vor allem Polymere zum Einsatz: aus gleichartigen Bausteinen bestehende Molekülketten, bspw. Kollicoat® IR. Polymerüberzüge sind weit kostengünstiger und zeitsparender herzustellen als ein Zuckerüberzug. (Quelle: Media Relations BASF-Gruppe)



Test in der Produktion von Sprengmitteln. (© Bühler/BASF 2008)

Kollidon® ist ein Binde- und Sprengmittel auf der Grundlage von Polyvinylpyrrolidone (PVP) (Pressefoto BASF)



**Gängige Hilfsstoffe sind u.a. folgende:**

### Füllstoffe

sind neutrale und formstabile Trägerstoffe, bspw. Milchzucker, Laktose oder Cellulosepulver.

### Bindemittel

verbinden die einzelnen Einsatzstoffe in der Tablette und optimieren die Partikelhaftung beim Pressen zu haltbaren Tabletten (Trockenbindemittel: Zucker, microcristalline Cellulose, Kollidon® VA 64 Fine)

### Fließmittel

bspw. Siliciumdioxid und Talkum, verbessern die Fließeigenschaft des Pulvers bei der Tablettierung.

### Schmiermittel

optimieren das Verpressen. Sie verringern die Reibung zwischen Tablette und Matrize. (Lutrol® F68, Magnesiumstearat)

### Granulierung

Bei der Granulierung wird Pulver zu Körnchen agglomeriert. Das sorgt für eine bessere Fließ- und Haftfähigkeit der Pulvermasse beim Tablettieren, verhindert Entmischungstendenzen der einzelnen Bestandteile und gewährleistet dadurch eine Gleichförmigkeit des Gehalts. Hierfür werden Trockenbindemittel und Bindemittellösungen in der Feuchtgranulation eingesetzt (Kollidon® 30, Kollidon® 90 und Kollidon® VA 64).

### Gleitstoffe

dienen zur Formtrennung (Magnesiumstearat).

### Sprengmittel

sind mit Wasser quellende Stoffe oder Stärke. Sie kontrollieren und optimieren das Zerfallen der Tablette und die Freisetzung der Wirkstoffe im Magen-Darm-Trakt (z.B. Kollidon® CL).

### Coating

Das Coating (Überzug) reguliert die Wirkstofffreisetzung, erleichtert die Einnahme durch eine glatte Oberflächenstruktur und verschiedene Farben helfen dem Patienten bei der Unterscheidung. Des Weiteren kann der Überzug, je nach Auswahl des filmbildenden Polymers, die Wirkstofffreisetzung regulieren und den Geschmack des Arzneimittels maskieren.

Weitere Bestandteile sind bspw. Geschmackskorrigentien, Farbstoffe, Weichmacher, Feuchthaltemittel (Sorbit, Glycerol) und Trockenmittel (hochdisperse Kieselsäure).

# Kapseln

Im 19. Jh. begann man, die oft bitteren Arzneistoffe mit einer neutral schmeckenden Hülle zu versehen.

In den 1830er Jahren wurden von Apothekern verschiedene Arten von Gelatinekapseln entwickelt und mit einzeldosierten, fetten oder öligen Arzneistoffen gefüllt.

Um 1870 kamen schüsselförmige Kapseln aus Oblatenteig auf. Sie bestanden aus Weizenstärke und Weizenmehl (Capsulae amylaceae) und dienten ausschließlich für pulverförmige Arzneien. Mit Verschlussapparaten für genormte Größen wurden sie in den Apotheken befüllt. Wegen hoher Feuchtigkeitsempfindlichkeit und schlechter Zerfallseigenschaften werden sie heute nicht mehr verwendet.

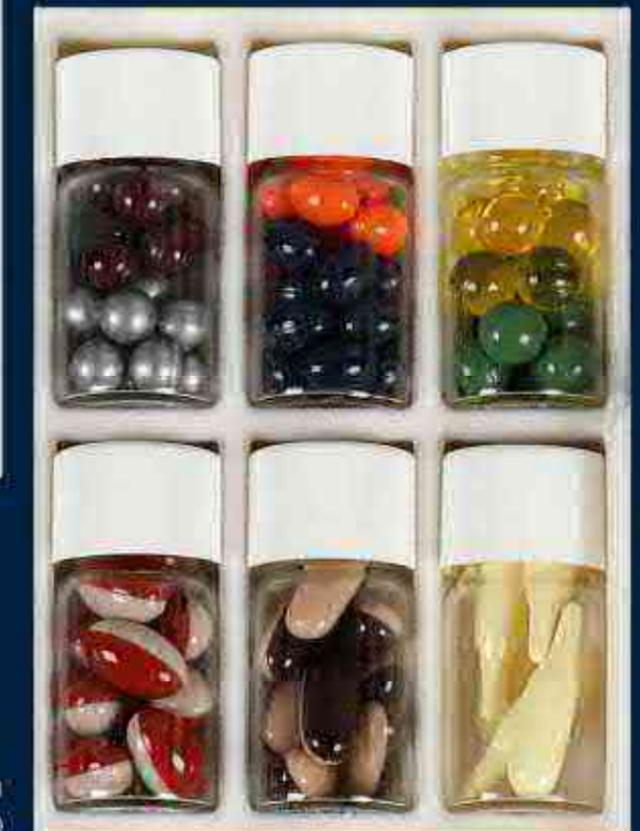
Noch heute besteht die Hülle von Kapseln meist aus Gelatine. Die Hülle wird mit Lebensmittelfarbe eingefärbt und schützt so die Wirkstoffe vor Licht und erleichtert die Identifizierung.

Hartgelatinekapseln sind vorgefertigte, ineinander steckbare Hohlformen. Ein Rillen-Nocken-Mechanismus verhindert das ungewollte Öffnen der Kapsel. Sie bestehen aus reiner Gelatine und enthalten v.a. feste Arzneiformen wie Pulver, Granulat oder Mikrokapseln. Sie sind leicht zu befüllen und zu verschließen. Solche Kapseln werden nicht nur industriell, sondern auch heute noch in Apotheken befüllt.

Weichkapseln haben eine dickere Hülle, sind elastischer und enthalten Weichmacher wie Glycerol oder Sorbitol. Weichkapseln werden in einem Arbeitsgang geformt, gefüllt und luftfrei verschlossen. Sie enthalten meist flüssige oder halb-feste Wirkstoffe und werden industriell hergestellt.



Apparat zur Füllung von Oblatenkapseln, Österreich/Ungarn (ca. 1900)



Produktmuster für Weichgelatinekapseln R.P. Scherer, ca. 1980-90

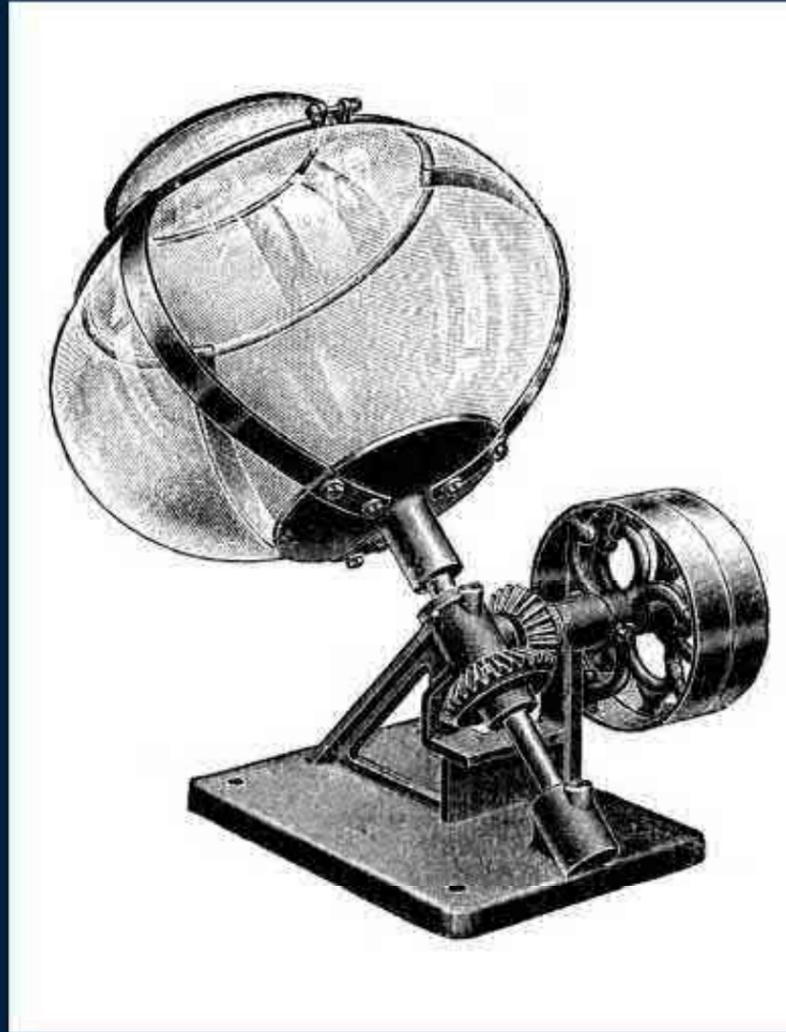
## Dragees und Filmtabletten

Im 19. Jh. wurde das Dragee als neue Arzneiform entwickelt. Die Technik wurde dem Konditorenhandwerk entlehnt. Fertig gedrehte Pillen wurden in rundbodige, an der Decke freischwiegend aufgehängte Gefäße gegeben, mit Gummi arabicum befeuchtet und mit feinst gepulvertem Zucker bestreut. Durch Hin- und Herschwingen des Gefäßes von Hand wurden die Pillen gleichmäßig mit mehreren Schichten von Zucker überzogen. Der im Zuge der Industrialisierung entwickelte, schräg stehende, maschinell rotierende Dragierkessel ermöglichte die Herstellung großer Mengen auch in der Apotheke.

Diese heute geläufige und problemlos einzunehmende Arzneiform ist jedoch mit mehreren Arbeitsdurchgängen und Schichtaufträgen aufwändig in der Herstellung. Heute besteht der Überzug von dragierten Tabletten aus Zuckerlösung, Zuckersirup oder Schellack. Die glatte Oberfläche erleichtert die Einnahme, verdeckt schlechten Geschmack oder Geruch und schützt empfindliche Wirkstoffe vor äußeren Einflüssen wie Licht und Sauerstoff.

Sehr viel zeitsparender sind Filmtabletten (Coatings). Der Überzug besteht hier aus einer einzigen hauchdünnen, durchgehenden Polymer-Schicht. Seit den 1930er Jahren kennt man sie, doch erst seit den 1950er Jahren wird diese Technik industriell angewendet.

Filmüberzüge werden zur Schutzfunktion gegen Feuchte, Licht und Abrieb sowie zur Geschmacksmaskierung eingesetzt. Außerdem können sie die Wirkstoff-Freisetzung so regulieren, dass die Tablette sich erst nach der Magenpassage auflöst (Kollicoat® MAE), die Wirkstoff-Freigabe zu bestimmter Zeit oder gleichmäßig über einen langen Zeitraum erfolgt (Retard-Wirkung, Kollicoat® SR 30D).



Dragierkessel für maschinellen Antrieb  
in Hermann Thoms' „Handbuch der Pharmazie“ (1924)

Coating von Tabletten  
im Trommelcoater (BASF)

## Granulate

Pulvermischungen können durch Granulation in größere Partikel überführt werden. Man unterscheidet die Nass- und Trockengranulierung. Die Granulation kann durch ein Lösemittel, das einen Bestandteil der Rezeptur auflöst und dadurch die Pulverpartikel verklebt, oder durch eine Polymerlösung (z. B. Kollidon®30 oder Kollidon® VA 64) erfolgen. Bei der Trockengranulierung werden Pulver zu Briketts oder Schülpen komprimiert und anschliessend zerkleinert.

Als Arzneiform können Granulate direkt oder in Kapseln abgefüllt eingesetzt werden. In der pharmazeutischen Industrie dienen sie als Zwischenprodukt in der Tablettenproduktion, da Granulate gute Fließeigenschaften während der Tablettierung aufweisen und die Festigkeit der Tabletten verbessern. Bei niedrigdosierten Wirkstoffen verhindert die Granulation Entmischungstendenzen während des Tablettiervorgangs und gewährleistet die Gleichförmigkeit des Gehalts und der Masse der finalen Tabletten.



Ibuprofen DC85 in Pulverform (oben) und granuliert (unten) (BASF)

