

Globuli sacchari

Eine homöopathische Arzneiform

Die Homöopathie kennt eine Reihe verschiedener Arzneiformen, unter denen die Streukügelchen oder Globuli als einzigartig herausragen. Hahnemann, der Begründer der Homöopathie, bevorzugte sie später gar als ausschließliche Darreichungsform. Auf die als „unarzneilich“, neutral oder inert bezeichneten Saccharosekügelchen oder Globuli sacchari können nahezu alle homöopathischen Arzneisubstanzen mit den verschie-

denen Potenzen übertragen werden. Dies geschieht entweder durch Imprägnierung mit flüssigen, äthanolischen Dilutionen (Streukügelchen [1]) oder durch Umhüllung mit flüssigen oder festen Zubereitungen und Zuckersirup (Globuli velati [2]). Auch andere nahestehende Therapierichtungen wie die anthroposophische Medizin bedienen sich dieser Arzneiform. Der vorliegende Beitrag beschäftigt sich mit Globuli sacchari aus der Sicht eines Herstellers [3].

Zulässige Ausgangsstoffe und ihre Anforderungen

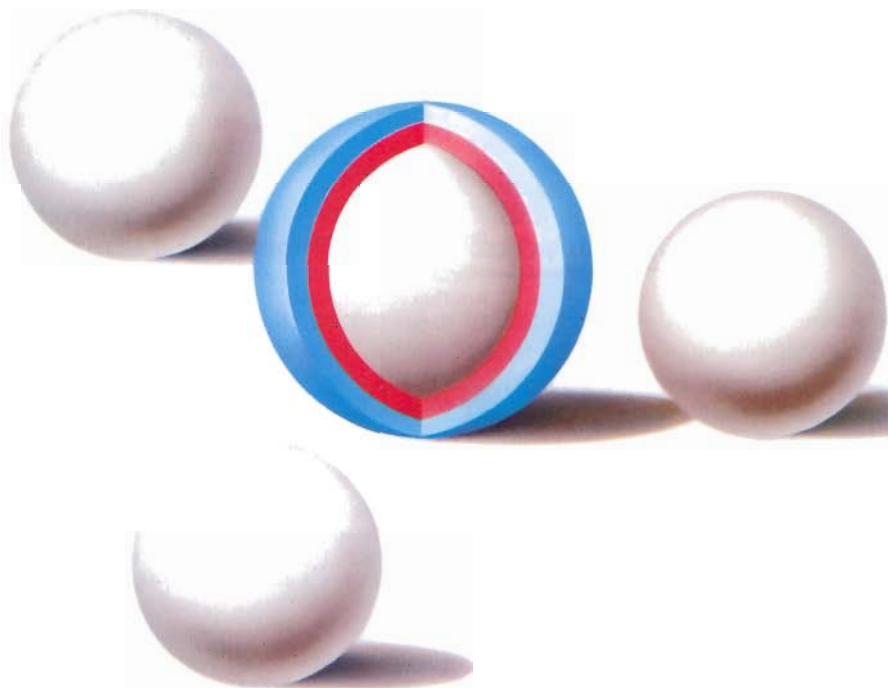
Eine Beschreibung der Herstellung von Zucker-Streukügelchen findet sich in Hahnemanns „Organon der Heilkunst“:

„Man läßt sie unter seinen Augen vom Zuckerbäcker aus Stärke-Mehl und Rohr-Zucker verfertigen“ [4].

Aus dieser Formulierung schließen manche Homöopathen, daß Globuli aus eben diesen beiden Ausgangsstoffen bestehen müssen, und zwar im Verhältnis von etwa 5:1 („Globuli nach den Angaben Hahnemanns“). Bestätigung findet diese Annahme durch Untersuchungen anhand noch vorhandener Globuli aus Hahnemanns Vermächtnis [5, 6].

Bei strenger Auslegung dürften nur die zu Lebzeiten Hahnemanns beim Zuckerbäcker gebräuchlichen Rohstoffe, nämlich Weizen- und Roggenstärke sowie Rohrzucker, eingesetzt werden. Die Stärkeart ließe sich mikroskopisch eindeutig identifizieren, eine Unterscheidung zwischen Zucker aus Zuckerrohr oder Zuckerrüben gestaltet sich bei dem hohen Raffinationsgrad offizineller Saccharose hingegen schwierig. Während bei unreineren Sorten noch das Kalium/Natrium-Verhältnis in der Asche eine Aussage zuließ [7], ist bei hochreiner Saccharose nur noch eine $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ -Isotopenanalyse aussagekräftig [8]. Da jedoch nicht anzunehmen ist, daß Hahnemann die Formulierungen zur Abgrenzung von anderen Stärke- und Zuckerprovenienzen, sondern eher aus Gründen der allgemeinen Verfügbarkeit gewählt hat, sind auch andere Lebensmittelstärken wie Maisstärke und anstelle des Rohrzuckers auch Rübenzucker als zulässig anerkannt.

Von Detlef Werner, Tornesch



Tab. 1: Prüfungen aufgrund der DAB 1996-Monographie für Saccharose.

Prüfkriterium	Methode
Identität	IR-Spektroskopie ¹
Aussehen der Lösung	Kolorimetrie
Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen	Grenzprüfung gegen Phenolphthalein
Leitfähigkeit	Konduktometrie ²
Spezifische Drehung	Polarimetrie
Glucose und Invertzucker	Grenzprüfung mit Methyleneblau ³
Sulfit	Grenzprüfung mit Schiff's Reagenz ⁴
Blei	Atomabsorptionsspektroskopie
Trocknungsverlust	Thermogravimetrie ⁵

Anmerkungen:

1. Bei entsprechender apparativer Ausrüstung des Prüflabors ist diese Identitätsprüfung schneller als die alternativ vorgeschriebene Dünnschichtchromatographie plus Fehlingsche Reaktion nach Hydrolyse.
2. Die Leitfähigkeitsmessung ersetzt ab DAB 1996 die frühere Sulfatasche, die aufgrund der geringen Aschegehalte von Raffinadezucker methodische Probleme aufgeworfen hat. Die „Leitfähigkeitsasche“ ist übrigens eine seit langem bewährte Methode in der Zuckeranalytik [12].
3. Bezüglich dieser Anforderung müssen gewisse Zugeständnisse an die Herstellungstechnik gemacht werden. Je nach Verfahrensweise wird die Saccharose nämlich einer thermischen Behandlung ausgesetzt, wobei als Inversionsprodukte Glucose und Fructose in Spuren entstehen können. Gegebenenfalls müssen etwas weitere Toleranzen festgelegt werden, z. B. durch Erhöhung der Konzentration der verwendeten Methyleneblaulösung auf 0,5%.
4. Sulfit kann aus der Prozeßstufe der Sulfitation bei der Zuckergewinnung stammen [13].
5. Der Wassergehalt ist insbesondere für die Globuli sacchari ein wichtiger Qualitätsparameter. Bei zu hohen Gehalten kann es in Abhängigkeit von Temperaturschwankungen zu Agglomerationen [14] und einem „Glasiswerden“ der matten Globuli kommen. Angesichts der üblicherweise niedrigen Gehalte bevorzugen wir eine Karl-Fischer-Titration (Lösung in Formamid/Methanol und Titration bei 50 °C) anstelle der Bestimmung des Trocknungsverlustes im Trockenschrank.

Allerdings ist die beschriebene Ableitung auf der Grundlage der 6. Auflage des „Organons der Heilkunst“ nicht unumstritten. In früheren Auflagen fehlt dieser Herstellungshinweis, und stets bediente sich Hahnemann der Bezeichnung Zucker-Streukügelchen. Durch entsprechende Formulierungen in den homöopathischen Pharmakopöen [9, 10] („Globuli sacchari“) hat sich die Auffassung durchgesetzt, daß Globuli sacchari ausschließlich aus Saccharose bestehen dürfen. Weitestgehende Vorstellungen in diese Richtung fordern sogar, daß Globuli sacchari der Monographie Saccharose des Deutschen Arzneibuches [11] zu genügen haben. Damit ergibt sich neben den noch zu erwähnenden Globuli-spezifischen Untersuchungen der in Tabelle 1 aufgelistete Prüfumfang.

Die Herstellung von Globuli ausschließlich aus Saccharose stellt eine verfahrenstechnische Herausforderung dar. Der Einsatz geringer Anteile an Bindemitteln würde nicht nur den Produktionsprozeß vereinfachen, sondern auch eine höhere Porosität der Globuli und damit eine bessere Aufnahmefähigkeit bei der späteren Imprägnierung ermöglichen. In Frage kämen einerseits Feuchthaltemittel wie Glucosesirup oder Invertzucker, andererseits echte Verdickungsmittel wie Gummi arabi-

cum oder Gelatine. Es besteht aber der allgemeine Konsens, daß solche Zusätze unzulässig sind.

In der Französischen Pharmakopöe [15] wird neben Saccharose auch Lactose oder eine Mischung aus beiden Komponenten zugelassen. Da aber für beide Ausgangsstoffe eine Identitätsreaktion vorgeschrieben wird, sind bei strenger Auslegung nur Globuli aus einer Mischung beider zulässig. Lactose (Milchzucker) ist ein in der Homöopathie gebräuchlicher Ausgangsstoff, der vor allem zur Herstellung von Triturationen eingesetzt wird. In der französischen Homöopathie werden daher Globuli dieser Zusammensetzung (übrigens auch ohne jeglichen Bindemittelzusatz) verwendet.

Die Verordnungsweise der Globuli bedingt, daß ein Kontakt der Zähne mit der kariogenen Saccharose erfolgt. Manche Homöopathen sehen dies als kritisch an und verlangen „zuckerfreie“ Globuli. Hierfür wurden Globuli aus Xylit oder einer Mischung aus Xylit mit Calciumcarbonat entwickelt, die keine Saccharose mehr enthalten. Ihr Einsatz ist aber auf Spezialanwendungen beschränkt.

Vollständigkeitshalber sei noch erwähnt, daß für die Herstellung von Globuli in jedem Fall auch Wasser erforderlich ist (zur Bereitung von Zuk-

kerlösungen), das somit, obwohl es im Herstellungsverfahren wieder entfernt wird, einen Ausgangsstoff darstellt.

Es versteht sich von selbst, daß alle genannten Stoffe den Anforderungen der gültigen Pharmakopöen zu genügen haben.

Die Größe der Globuli

In Hahnemanns Schriften finden sich an verschiedenen Stellen Angaben zur Größe der Globuli. Zunächst ist erwähnt:

„Am zweckmäßigsten bedient man sich hierzu feiner Zucker-Streukügelchen, von der Größe des Mohnsamens“ [16].

Diese Vorgabe ist wegen der Variabilität der Mohnsamen in Größe und Masse relativ ungenau (Tausendkorngewicht: 0,3–0,6 g) [17]. Später folgen präzisere Angaben [18, 19, 20]. Erläuternd muß erklärt werden, daß die Stückzahl auf die damals gebräuchliche Gewichtseinheit Gran bezogen wurde (1 Medizinalpfund = 12 Unzen = 96 Drachmen = 288 Skrupel = 5760 Gran). Problematisch ist, daß das Medizinalpfund je nach Region und Zeitpunkt ein unterschiedliches tatsächliches Gewicht besaß. Vereinfachend oft

Dr. Detlef Werner (Jg. 1958) studierte Pharmazie und Lebensmittelchemie an der Universität Hamburg. Approbation 1982, Promotion 1985 bei Prof. Dr. Kreutzkamp in Pharmazeutischer Chemie. Seit 1986 Leiter des Qualitätsmanagements in der Firma Hanns G. Werner GmbH + Co. 1993 Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik. Nebenberufliche Tätigkeit als Herstellungs- und Kontrolleur in pharmazeutischen Unternehmen.



Arbeitsschwerpunkt: Entwicklung und Optimierung von Analysemethoden zur Charakterisierung vor allem der technologischen, biopharmazeutischen und mikrobiologischen Eigenschaften von Globuli und Neutralpellets.

Anschrift: Dr. Detlef Werner, c/o Hanns G. Werner GmbH + Co., Hafensstraße 9, 25436 Tornesch

Tab. 2: Globuligrößen nach Hahnemann (zum besseren Vergleich mit den heutigen Größen sind die Werte auf Gramm umgerechnet).

Anzahl pro Gran	Anzahl pro 1 g (berechnet)	Masse eines Globulus
300	4839	0,21 mg
200	3226	0,31 mg
100	1613	0,62 mg
50	806	1,24 mg
20	323	3,10 mg
10	161	6,20 mg

Tab. 3: Globuligrößen nach HAB 1.

Größe	Anzahl pro 1 g	Masse eines Globulus
1	470–530	2,0 mg
2	220–280	4,0 mg
3	110–130	8,3 mg
4	70–90	12,5 mg
5	40–50	22,2 mg
6	22–28	40,0 mg
7	10	100,0 mg
8	5	200,0 mg
9	3	333,3 mg
10	2	500,0 mg

Tab. 4: Globuli der Pharmacopée Française.

Sorte	Masse pro Stück	Anzahl pro 1 g
Granules inertes	50 mg	20
Globules inertes	3–5 mg	200–333

mit 60 mg gleichgesetzt, betrug das Gran im von Hahnemann verwendete Nürnberger Apothekergewicht etwa 62 mg (1 Pfund = 357,8436 g) [21]. Zusammenfassend können somit die in Tabelle 2 genannten Größen aufgezählt werden.

Für die LM-Potenzen bevorzugte Hahnemann die Größe 100 Stück pro Gran [22, 23].

Das deutsche Homöopathische Arzneibuch unterscheidet zehn Größen, die größtenteils über denen Hahnemanns liegen (Tab. 3). In Deutschland werden für Globuli in der Dezimal- und Centesimalpotenz die Größen 3 und 5 bevorzugt, für LM-Potenzen hingegen die Größe 1 [24].

Das Französische Arzneibuch wiederum unterscheidet nur zwei Größen (Tab. 4).

Tab. 5: Eigenschaften der Globuli in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren (Aufbaugranulation bzw. Dragierung).

Merkmal	Aufbaugranulation	Dragierung
Porosität	hoch	gering
Bruchfestigkeit	gering	hoch
Oberflächenstruktur	rauh	glatt
Art der Flüssigkeitsaufnahme bei der Imprägnierung	Einsaugen in Poren infolge von Kapillarkräften	oberflächennaher Verbleib, Umhüllung

Ein grundsätzliches Problem bei der Festlegung der Globuligröße durch die Stückzahl pro Gramm ist, daß damit die Masse des einzelnen Globulus und vor allem ihre Streuung nicht festgelegt ist. Eine breite Verteilung der Einzelmassen kann bei Auszählung eines Gramms dieselbe Stückzahl ergeben wie eine enge Verteilung. Aus diesem Grund ist eine zusätzliche Anforderung an das Streumaß erforderlich. Dies kann beispielsweise durch eine Siebanalyse und die Forderung von Mindestgehalten in einer Sollfraktion erfolgen (z. B. „min. 90% zwischen 2500 und 3150 µm“).

Das bereits zitierte Französische Arzneibuch läßt auf Gewichtseinheitlichkeit („Uniformité de masse“) wie folgt prüfen: 20 Globuli werden einzeln gewogen. Von dem daraus berechneten Mittelwert dürfen maximal 5 Einzelgewichte um mehr als 10% abweichen, aber keines um mehr als 20%. Da 20 Globuli für eine größere Charge wenig repräsentativ sind, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Homogenität der Charge,
- Anzahl Prüfungen an Chargengröße angepaßt,
- Auswahl der einzelnen Globuli streng zufällig.

Form, Struktur und Oberfläche der Globuli

Angestrebt wird eine ideale Kugelform der Globuli. Allerdings darf nicht verkannt werden, daß aufgrund begrenzter technischer Möglichkeiten zu Hahnemanns Zeiten die Globuliform relativ unregelmäßig ausgefallen ist [25]. Die sphärische Gleichförmigkeit ist aber eine wichtige Voraussetzung für die Erzielung einer ausreichenden Gehaltseinheitlichkeit bei der Herstellung arzneilicher Globuli, die in den letzten Jahren in den Blickpunkt des Interesse gerückt ist [26, 27]. Bei der Imprägnierung mit alkoholischen Potenzen wird jeder Globulus entsprechend seiner

Oberfläche benetzt. Nur bei gleicher, reproduzierbarer Oberfläche gelingt die Verteilung auch gleichmäßig über alle Globuli.

Außerdem erfolgt die Verabreichung einzelner Globuli vor allem aus hygienischen Gründen zunehmend aus Dosierspendern mit unterschiedlichen Mechanismen, die jedoch alle eine gleichmäßige Größe und Form der Globuli erfordern. Neben unförmigen, z. B. ovalen oder durch Bruch zerkleinerten Globuli stören vor allem miteinander verklebte Kügelchen (je nach Größenverhältnissen „Zwillingsbildungen“ oder „Aufsetzer“ genannt), die während der Herstellung entstehen können. Viele Spezifikationen begrenzen daher die Anteile solcher abweichender Globuli.

Die Struktur der Masse und Oberfläche ist ein weiterer wichtiger Qualitätsparameter in diesem Zusammenhang, denn sie bedingen die Aufnahmefähigkeit der Globuli. In Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren lassen sich zwei Grundtypen von Globuli sacchari unterscheiden (Tab. 5). Allerdings ist zu berücksichtigen, daß in der Realität (z. B. durch eine gezielte Nachbearbeitung) oft Zustände zwischen diesen beiden Extremen vorliegen. Anschaulich zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen die kristallinen Strukturen der Globulioberfläche vor und nach Imprägnierung [28].

Das Verhalten der Globuli bei der Imprägnierung kann experimentell ermittelt werden. Bei den Vorschriften handelt es sich oft um bewährte „Hausmethoden“, so bei der Anfärbung mit Methylenblau oder Rote-Bete-Saft. Die Vorgehensweise entspricht dabei möglichst genau der späteren Imprägnierung, durch die Eigenfarbe des verwendeten Farbstoffes kann die Gleichmäßigkeit der Aufnahme aber sofort eingeschätzt werden.

Die Französische Pharmakopöe schreibt eine aufwendigere, aber besser quantifizierbare Methode vor („Imprégnation“): Die Globuli werden mit ei-

ner äthanolischen Pikrinsäure-Lösung imprägniert. Anschließend wird der Gehalt von 10 Proben à 5 g spektral-photometrisch überprüft. Der Mittelwert der Resultate darf 90% des theoretischen Wertes nicht unterschreiten. Damit wird der Wirkstoffverlust an den Wandungen der Herstellungsgeräte berücksichtigt, aber zugleich auch limitiert. Eine Anforderung an die Streuung der Einzelwerte fehlt.

Globuli in der Apothekenrezeptur

Die Herstellung arzneilicher Globuli erfolgt heute größtenteils industriell, und ein breites Sortiment an Wirkstoffen und Potenzen mehrerer Hersteller steht zur Verfügung. Die homöopathische Heilkunde zeichnet sich aber gerade auch durch eine individuelle und fallorientierte Therapie aus. Damit besteht Bedarf an rezepturmäßig ausgeführten Verordnungen, und dies ist eine Chance für die Offizin. Die Imprägnierung von Globuli sacchari ist durchaus mit einfachen Mitteln in der Apotheke möglich; entsprechende Anleitungen finden sich in der aktuellen Literatur [29].

Literatur

- [1] Homöopathisches Arzneibuch. 1. Ausgabe 1978 (HAB 1). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1978. Hier: Vorschrift 10.
- [2] HAB 1. 4. Nachtrag 1985. Vorschriften 39a bis c.
- [3] Firma Hanns G. Werner GmbH + Co., Hafensstraße 9, 25436 Tornesch.
- [4] Hahnemann, S.: Organon der Heilkunst. 4. Nachdruck der 6. Auflage (Leipzig 1921). Karl F. Haug Verlag, Heidelberg 1995. Hier: Fußnote zu § 270.
- [5] Barthel, P.: Das Vermächtnis Hahnemanns – die Qualität der homöopathischen Arznei. Zeitschrift für klassische Homöopathie 37 (3), 108 (1993).
- [6] Meilhammer, B., et al.: Globuli aus Hahnemanns Hausapotheke. Dtsch Apoth. Ztg. 134 (17), 1543 (1994).
- [7] Fincke, A.: Zucker und Zuckerwaren. Verlag A.W. Hayn's Erben, Berlin 1957.
- [8] Christoph, N.: Einsatz der ^2H , ^{13}C , ^{14}C - und ^{18}O -Isotopenanalytik in der Lebensmittel- und Weinüberwachung. Lebensmittelchemie 48 (4), 87 (1994).
- [9] Schwabe, W.: Homöopathisches Arzneibuch. 2. Auflage. Schwabe-Verlag, Leipzig 1934.
- [10] HAB 1. Allgemeine Bestimmungen zu Arzneiträgern und Hilfsstoffen.
- [11] Deutsches Arzneibuch 1996. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1996.
- [12] International Commission for Uniform Methods of Sugar Analysis (ICUMSA): Proc. 14th Session ICUMSA. 88 (1966).
- [13] Hoffmann, H., et al.: Zucker und Zuckerwaren. Verlag Paul Parey, Berlin 1985.
- [14] Werner, D.: An Evaluation of the Sorption Characteristics of Pellets – A Valuable Instrument for Stability Considerations. Pharm. Techn. Eur. 8 (9), 30 (1996).
- [15] Pharmacopée Française, 10. ed., Paris 1989.
- [16] Hahnemann, S.: Organon der Heilkunst. 4. Auflage. Dresden/Leipzig 1829. Hier: Fußnote zu § 283.
- [17] Brouwer, W., A. Stählin: Handbuch der Samenkunde. 2. Auflage. DLG-Verlag, Frankfurt 1975.
- [18] Hahnemann, S.: Reine Arzneimittellehre. 3. Auflage. Dresden/Leipzig 1830/1833.
- [19] Hahnemann, S.: Organon der Heilkunst. 5. Auflage. Dresden/Leipzig 1833.
- [20] Hahnemann, S.: Die chronischen Krankheiten. 2. Auflage. Dresden/Leipzig 1835–1839.
- [21] Vogel, O.: Preußische Medizinalgewichte. Geschichte der Pharmazie 48 (1), 6 (1996).
- [22] Grimm, A.: Was sind eigentlich LM-Potenzen bzw. Q-Potenzen? Dtsch. Apoth. Ztg. 124 (12), 591 (1984).
- [23] Barthel, P.: Das Vermächtnis Hahnemanns – die Fünfzigtausender Potenzen. Allgemeine Homöopathische Zeitung 235, 47 (1990).
- [24] Bröse, R.: Homöopathische Pharmazie. Dtsch. Apoth. Ztg. 126 (16), 775 (1986).
- [25] Meilhammer, B., a. a. O. [6].
- [26] Sakmann, A.: Homöopathische Streukügelchen – Einheitlichkeit des Gehaltes? Dtsch. Apoth. Ztg. 128 (25), 1311 (1988) und 129 (13), 624 (1989).
- [27] Beyer, A., H. J. Schöpfer: Homöopathische Streukügelchen – Resultate der Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit. Dtsch. Apoth. Ztg. 134 (49), 4893 (1994).
- [28] Sakmann, A.: Homöopathische Streukügelchen – 3. Mitteilung. Dtsch. Apoth. Ztg. 130 (3), 130 (1990).
- [29] Sonntag, R. J., G. Lang: Homöopathie in der Apotheke. Barthel & Barthel Verlag, Berg 1993.

Globuli sacchari - A homoeopathic drug form

In homoeopathy a number of different drug forms is known, among which pillules or globuli are outstandingly unique. Hahnemann, the founder of homoeopathy, even preferred them as exclusive form of administering. The little spheres of sucrose (also called globuli sacchari), described as “non-medicinal”, neutral, or inert, can be used to prepare almost any homoeopathic drug with various potencies. This is done by impregnation with liquid ethanolic dilutions (globuli sacchari¹) or by encasing with liquid or solid preparations and sugar syrup (globuli velati²). Other related forms of therapy such as anthroposophical medicine also use this drug form. This article deals with globuli sacchari as starting material and the specific characteristics of its preparation and testing from a manufacturer’s point of view³.

Permitted starting materials – various forms of therapy and its different requirements

In Hahnemann’s “Organon of Medicine”, a description for the preparation of globuli can be found:

*“They are prepared under supervision by the confectioner from starch and sugar ...”.*⁴

From this wording some homoeopaths conclude that globuli must consist of these two starting materials – in a ratio of about 5:1 (“globuli according to the description by Hahnemann”). This hypothesis is confirmed by examination of still existing globuli from Hahnemann’s bequest^{5,6}. Strictly interpreted, only raw materials which were commonly used by the confectioners at Hahnemann’s times, i.e. wheat and rye starch, and cane sugar, may be used. The type of starch can be unambiguously identified by microscope, whereas the distinction between sugars made from sugar cane or from sugar beet is difficult because of the high degree of refining of officinal sucrose. While for more impure types the ratio of potassium/sodium in the ash allowed an evaluation⁷, in the case of highly pure sucrose only a ¹³C/¹²C isotopic analysis can reveal the origin definitely⁸. Since it can not be assumed that Hahnemann has established the formulations to delimitate starches and sugars of other proveniences rather than for reasons of general availability, other food starches such as corn starch and cane sugar instead of beet sugar are considered permissible as well.

However, based on the 6th edition of the “Organon of Medicine”, the mentioned conclusion is not undisputed. Earlier editions lack this information for the preparation and Hahnemann constantly used the term sugar globuli. Based on corresponding formulations in the homoeopathic pharmacopoeias^{9,10} (“globuli sacchari”), the opinion that sugar globuli have to consist exclusively of sucrose has succeeded. The most far-reaching ideas in this direction even demand that globuli sacchari have to comply with the monograph “Sucrose” of the European Pharmacopoeia (Ph.Eur.)¹¹. In addition to the globuli-specific examinations to be discussed later, this results in the following scope of tests (table 1).

Table 1:

Tests based on the monograph "Sucrose" of the Ph.Eur. 2002

Parameter	Method
Identification	IR spectroscopy [1]
Appearance of solution	Colorimetry
Acidity or alkalinity	Limit test using phenolphthalein
Conductivity	Conductometry [2]
Specific optical rotation	Polarimetry
Glucose and invert sugar	Limit test using methylene blue [3]
Sulfites	Limit test using Schiff's reagent [4]
Lead	Atomic absorption spectroscopy
Loss on drying	Thermogravimetry [5]

Remarks

- [1] With the corresponding equipment in the testing laboratory, this identity test is more rapid than the alternatively stipulated thin-layer chromatography plus Fehling's reaction after hydrolysis.
- [2] The measurement of conductivity replaces the former sulphated ash method which has shown methodical problems caused by the low ash contents of refined sugar. Besides, the "conductometric ash determination" is since long a reliable method in sugar analyses¹².
- [3] With regard to this requirement, certain concessions to the preparation technique must be made. Depending on the procedure, sucrose is subjected to a thermal treatment during which glucose and fructose may be formed in trace amounts as inversion products. If necessary, wider tolerances have to be set, e.g. by increasing the concentration of the used methylene blue solution to 0.5%.
- [4] Sulphite may arise from the sulphitation processing stage in sugar production¹³.
- [5] The water content is an important quality parameter particularly for the sugar globuli. Depending on temperature variations, too much water might cause agglomerations¹⁴ and the dull globuli may turn "glassy". In face of the usually low contents, we prefer a Karl Fischer titration (solution in formamide/ethanol and titration at 50 °C) instead of the determination of the weight loss in the drying oven.

The preparation of globuli exclusively from sucrose is a challenge to process engineering. The use of low portions of binding agents would not only simplify the production process, but would also allow for a higher porosity of the globuli and thus an increased absorptivity during the following impregnation. Either humectants such as glucose syrup or invert sugar or thickening agents such as gum arabic or gelatine would be possible. But there is a general agreement that use of such additives is not permitted.

In the French Pharmacopoeia¹⁵, apart from sucrose, lactose ("milk sugar") or a mixture of both sugars is permitted. Because an identification reaction is required for both starting materials, only globuli made from a mixture of both are permitted according to a strict interpretation. Lactose is a common starting material in homoeopathy which is used particularly for the preparation of triturations. Therefore, globuli

of this composition are used in the French homoeopathy (by the way without any added binding agents as well).

The way of administering globuli brings the teeth into contact with the cariogenic sucrose. Some homoeopaths consider this as critical and demand "sugar-free" globuli, especially if children are the consumers. Globuli made of xylitol or a mixture of xylitol and calcium carbonate, which do not contain sucrose any more, have therefore been developed. Their use, however, is limited to specific applications.

For the sake of completeness, it shall be mentioned that for the preparation of globuli water is always required (for the preparation of sugar solutions) and thus, although being removed during the production process, is considered to be a starting material.

It is obvious that all mentioned substances must comply with the requirements of the respective pharmacopoeias.

The size of the globuli – an assortment of large diversity for a distinct therapy

In Hahnemann's writings, information on the size of the globuli can be found in several passages. First it is said:

*„ It is most convenient to employ fine sugar globuli of the size of poppy seeds ... “*¹⁶

Due to the variability of poppy seed's size and mass, this guideline is quite vague (thousand grain weight: 0.3 - 0.6 g)¹⁷. More precise data will follow^{18,19,20} later. It shall be clarified that the number of globuli was related to the weight unit "grain" which was in use at that time (1 apothecaries' pound = 12 ounces = 96 drachms = 288 scruples = 5760 grains). It is a problem that depending on the region and time, the apothecaries' pound had different real weights. Simplifying calculated as 60 mg, the Nuremberg apothecaries' weight used by Hahnemann was equal to 357.8436 g per pound and, hence, one grain equal to 62 mg²¹. Table 2 shows a summary on the globuli's sizes. For a better comparison with the globuli in use today, the table also contains the values calculated in g.

Table 2:

Sizes of globuli according to Hahnemann

Number of globuli per grain	Number of globuli per g (calculated)	Mass of one globulus in mg
300	4,839	0.21
200	3,226	0.31
100	1,613	0.62
50	806	1.24
20	323	3.10
10	161	6.20

For the LM potencies^{22,23}, Hahnemann preferred globuli corresponding to the size of 100 globuli per grain.

The German Pharmacopoeia of Homoeopathy (HAB) distinguishes ten sizes which are mainly larger than Hahnemann's sizes (table 3).

Table 3:

Globule sizes according to the German HAB 2001

Size	Globuli per 1 g	Average mass of one globulus
1	470 - 530	2.0 mg
2	220 - 280	4.0 mg
3	110 - 130	8.3 mg
4	70 - 90	12.5 mg
5	40 - 50	22.2 mg
6	22 - 28	40.0 mg
7	10	100.0 mg
8	5	200.0 mg
9	3	333.3 mg
10	2	500.0 mg

In Germany, the sizes 3 and 5 are preferred for the decimal and centesimal potencies; size 1 is preferred for LM potencies²⁴.

The French Pharmacopoeia, on the other hand, distinguishes only two sizes (table 4).

Table 4:

Globuli of the French Pharmacopoeia

Type	Mass of one globulus	Globuli per g
Granules inertes	50 mg	20
Globules inertes	3 - 5 mg	200 - 333

It is a general problem that when determining the globuli's size by the number of globuli per g, the mass of the individual globulus and especially the mass distribution can not be determined. When counting one gram, the same number of globuli can have either a wide or narrow mass distribution. For this reason it is required to determine the deviation by applying e.g. sieve analysis and by requesting certain minimum sizes in a nominal fraction (e.g. at least 90% between 2,500 and 3,150 µm).

The already mentioned French Pharmacopoeia demands tests for uniformity of weight ("Uniformité de masse") to be realized as follows: Twenty globuli are weighed individually. From the mean value

calculated thereof, a maximum number of 5 single weights may differ for more than 10%, but none for more than 20%. As twenty globuli are not really representative for a larger batch, the following standards must also be fulfilled:

- Homogeneity of the batch
- Number of tests adapted to the batch size
- Selection of single globuli strictly by random.

Shape, structure and surface of the globuli as parameters for a uniform impregnation

The ideal spherical shape of the globuli is the aim. However, it must not be forgotten that due to restricted technical possibilities in Hahnemann's times, the shapes of the globuli were quite irregular²⁵. But the spherical uniformity is an important condition for achieving a sufficient uniformity in content in the preparation of medicinal globuli which has come into the focus of interest in recent years^{26,27}. In the impregnation with alcoholic potencies, each globulus is wetted according to its surface area. The distribution is uniform over all globuli only if they have the same, reproducible surface area.

Additionally because of hygienic reasons, single globuli are increasingly administered by use of dispensers with different mechanisms; all of them requiring a uniform size and shape of the globuli. Besides misshapen, e.g. oval or broken globuli, especially globuli adhering to each other (depending on the size ratio called "twin formations" or "riders") are undesirable. Therefore, many specifications establish limiting values for the amount of such differing globuli.

Another important quality parameter in this connection is the structure of the mass and surface, because they determine the globuli's absorptivity. Depending on the preparation method, two basic types of sugar globuli can be distinguished (table 5):

Table 5:
Properties of globuli depending on the preparation method

Preparation method	Granulation	Pan-coating
Porosity	high	low
Hardness	low	high
Surface structure	rough	even
Way of liquid absorption in impregnating	Wicking into pores by capillary forces	Stays near the surface, encasing

It must however been taken into consideration that in practice often certain states between these extremes can be achieved (e.g. through a directed post processing). Scanning electron microscope images demonstrate the crystalline structures of the globuli's surface before and after impregnation²⁸. The globuli's behaviour during the impregnation can be determined experimentally. The instructions are often proven "in-house methods", such as the colouring with methylene blue or red-beet juice. The

procedure shall correspond to the posterior impregnation as exactly as possible. The uniformity of absorption can be evaluated immediately through the applied colourant's inherent colour.

The French Pharmacopoeia requires a more complex but better quantifiable method (Imprégnation): The globuli are impregnated with an ethanolic picric acid solution. Subsequently, the content of 10 samples of 5 g is verified spectrophotometrically. The mean value of the results must not be less than 90% of the theoretical value. Thus, the loss of active agent at the walls of the equipment used for preparation is taken into account and limited at the same time. No requirements are established with regard to the deviation of the individual values.

Production of medicinal globuli – chances for the pharmacist's formulation

Today, medicinal globuli are mainly produced industrially and several manufacturers provide a wide assortment of active agents and potencies. However, the homoeopathic healing art distinguishes itself by the individual and case-specific therapy. For this reason, there is a demand for drug formulations based on prescriptions – this is a chance for the pharmacy. The impregnation of globuli sacchari is possible by simple means in the pharmacy and there are corresponding instructions available in the relevant literature.²⁹

Dr. Detlef Werner, Pharmacist

Hanns G. Werner GmbH + Co.

Hafenstraße 9, D-25436 Tornesch

References

The entire text of Hahnemann's "Organon of Medicine" in English language is available on the Internet

<http://www.homeopathyhome.com/reference/organon/organon.html>

or as download in Word format under

http://www.homeopathyhome.com/reference/books_download.shtml

- ¹ Der Bundesminister für Gesundheit: Homöopathisches Arzneibuch 2001, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2001. Here: Manufacturing Rule No. 10 „Globuli“.
- ² Der Bundesminister für (2001), as already quoted; Here: Manufacturing Rules No. 39 a to c "Globuli velati".
- ³ Hanns G. Werner GmbH + Co., Hafenstraße 9, D-25436 Tornesch.
- ⁴ Hahnemann, S.: Organon der Heilkunst; 4. Nachdruck der 6. Auflage (Leipzig 1921), Karl F. Haug Verlag, Heidelberg, 1995. Here: Footnote to § 270.
- ⁵ Barthel, P.: Das Vermächtnis Hahnemanns - die Qualität der homöopathischen Arznei; Zeitschrift für klassische Homöopathie 37 (3), 108 (1993).
- ⁶ Meilhammer, B.; Paper, H.D.; Franz, G.; Jütte, R.: Globuli aus Hahnemanns Hausapotheke; Deutsche Apotheker Zeitung 134 (17), 1543 (1994).
- ⁷ Fincke, A.: Zucker und Zuckerwaren; Verlag A.W. Hayn's Erben, Berlin 1957.
- ⁸ Christoph, N.: Einsatz der ²H-, ¹³C-, ¹⁴C- und ¹⁸O-Isotopenanalytik in der Lebensmittel- und Weinüberwachung; Lebensmittelchemie 48 (4), 87 (1994).
- ⁹ Schwabe, W.: Homöopathisches Arzneibuch, 2. Auflage, Schwabe-Verlag, Leipzig 1934.
- ¹⁰ Der Bundesminister für Gesundheit (2001), as already quoted; Here: Global Rules for Raw Materials.
- ¹¹ European Directorate for the Quality of Medicines: European Pharmacopoeia 4.3 (2003); Council of Europe, Strasbourg 2002.
- ¹² International Commission for Uniform Methods of Sugar Analysis (ICUMSA): Proc. 14th Session ICUMSA, 88 (1966).
- ¹³ Hoffmann, H., Mauch, W. und Untze, W.: Zucker und Zuckerwaren; Verlag Paul Parey, Berlin 1985.
- ¹⁴ Werner, D.: An Evaluation of the Sorption Characteristics of Pellets - A Valuable Instrument for Stability Considerations; Pharm. Techn. Eur. 8 (9), 30 (1996).
- ¹⁵ Commission Nationale de Pharmacopée: Pharmacopée Française, 10. Ausgabe, Paris 1989.
- ¹⁶ Hahnemann, S.: Organon der Heilkunst; 4. Auflage, Dresden/Leipzig 1829. Hier: Fußnote zu § 283.
- ¹⁷ Brouwer, W. und Stählin, A.: Handbuch der Samenkunde; DLG-Verlag, Frankfurt, 2. Auflage 1975.
- ¹⁸ Hahnemann, S.: Reine Arzneimittellehre; 3. Auflage, Dresden/Leipzig 1830/1833.
- ¹⁹ Hahnemann, S.: Organon der Heilkunst; 5. Auflage, Dresden/Leipzig 1833.
- ²⁰ Hahnemann, S.: Die chronischen Krankheiten; 2. Auflage, Dresden/Leipzig 1835-1839.
- ²¹ Vogel, O.: Preußische Medizinalgewichte; Geschichte der Pharmazie 48 (1), 6 (1996).
- ²² Grimm, A.: Was sind eigentlich LM-Potenzen bzw. Q-Potenzen?; Deutsche Apotheker Zeitung 124 (12), 591 (1984).
- ²³ Barthel, P.: Das Vermächtnis Hahnemanns - die Fünfzigtausender Potenzen; Allgemeine Homöopathische Zeitung 235, 47 (1990).
- ²⁴ Bröse, R.: Homöopathische Pharmazie; Deutsche Apotheker Zeitung 126 (16), 775 (1986).
- ²⁵ Meilhammer, B. u.a. (1994), see [6]
- ²⁶ Sakmann, A.: Homöopathische Streukügelchen - Einheitlichkeit des Gehaltes?; Deutsche Apotheker Zeitung 128 (25), 1311 (1988) und 129 (13), 624 (1989).
- ²⁷ Beyer, A., Schöpfer, H.J.: Homöopathische Streukügelchen - Resultate der Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit; Deutsche Apotheker Zeitung 134 (49), 4893 (1994).
- ²⁸ Sakmann, A.: Homöopathische Streukügelchen - 3. Mitteilung; Deutsche Apotheker Zeitung 130 (3), 130 (1990).
- ²⁹ Sonntag, R.J. und Lang, G.: Homöopathie in der Apotheke; Barthel & Barthel Verlag, Berg 1993.