



# La CCM dans le développement phytochimique pour les médicaments à base de plantes en homéopathie

# SOMMAIRE

-  **Boiron**
-  **Le médicament homéopathique**
-  **Le développement phytochimique**
-  **Intérêt de La CCM: exemples**
-  **Conclusions**



# BOIRON



- 🔧 **CA 2008: 467 millions €**
- 🔧 **Le Groupe Boiron compte 3900 salariés, dont 2800 en France.**
- 🔧 **4 sites de production, dont 2 en région lyonnaise.**
- 🔧 **Boiron possède 32 établissements de distribution en France métropolitaine et 18 filiales à l'Outre-mer ou à l'étranger.**

# Le laboratoire de développement

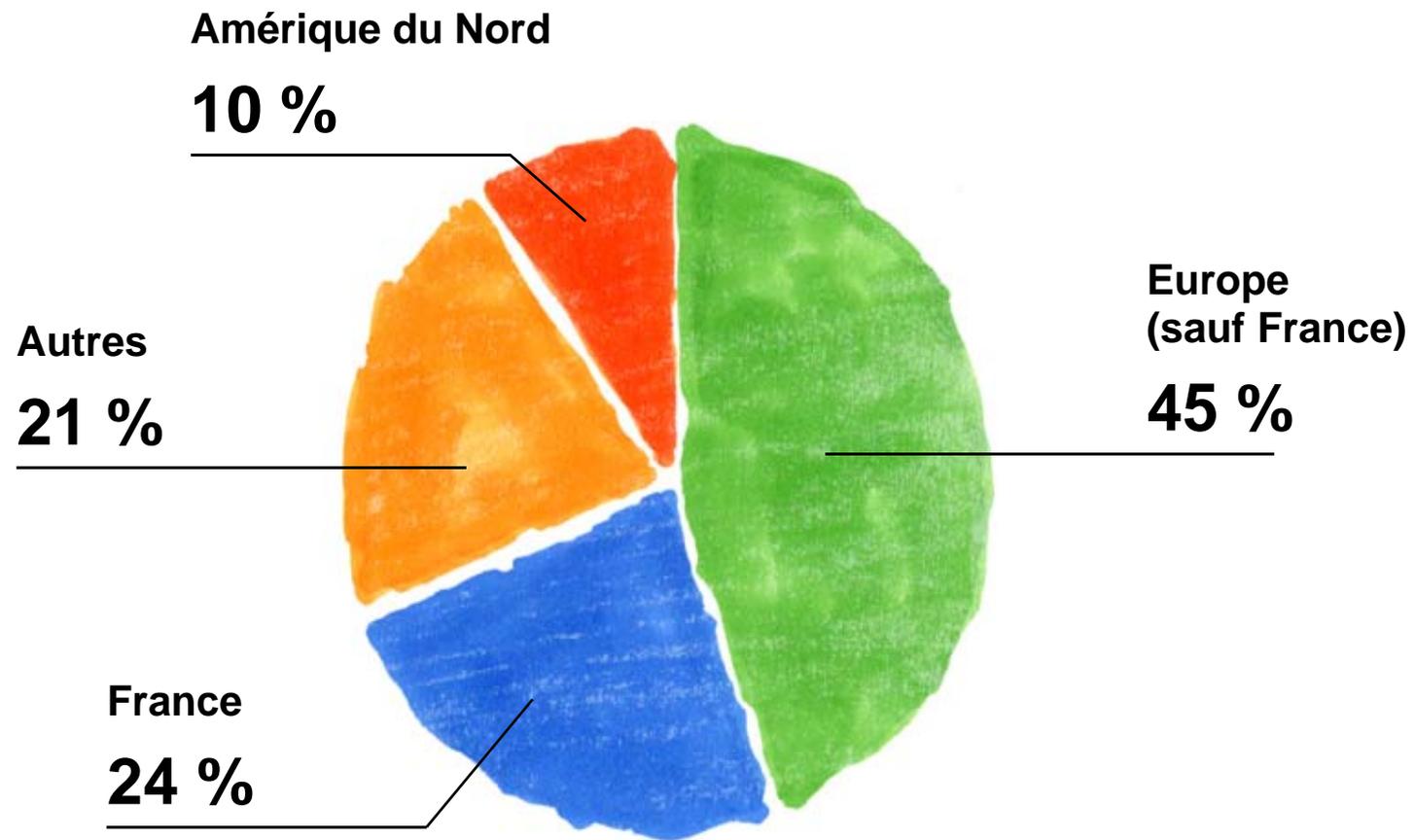


12 personnes, dont  
6 techniciens,  
2 assistantes,  
1 pharmacien,  
1 ingénieur chimiste,  
3 pharmacognostes  
(accueil d'un ou 2 stagiaires).

# Le médicament homéopathique



# L'homéopathie dans le monde



0,3 % du marché mondial du médicament

# Les étapes de fabrication du médicament homéopathique

- 1 Substances de base :  
végétales, animales, minérales et chimiques
- 2 Teinture mère
- 3 Dilution - Dynamisation
- 4 Supports neutres  
(globules ou granules)
- 5 Imprégnation
- 6 Conditionnement

# Les substances de base

**3 000 substances**

---



✚ 1 200 substances végétales



✚ 300 substances d'origine animale

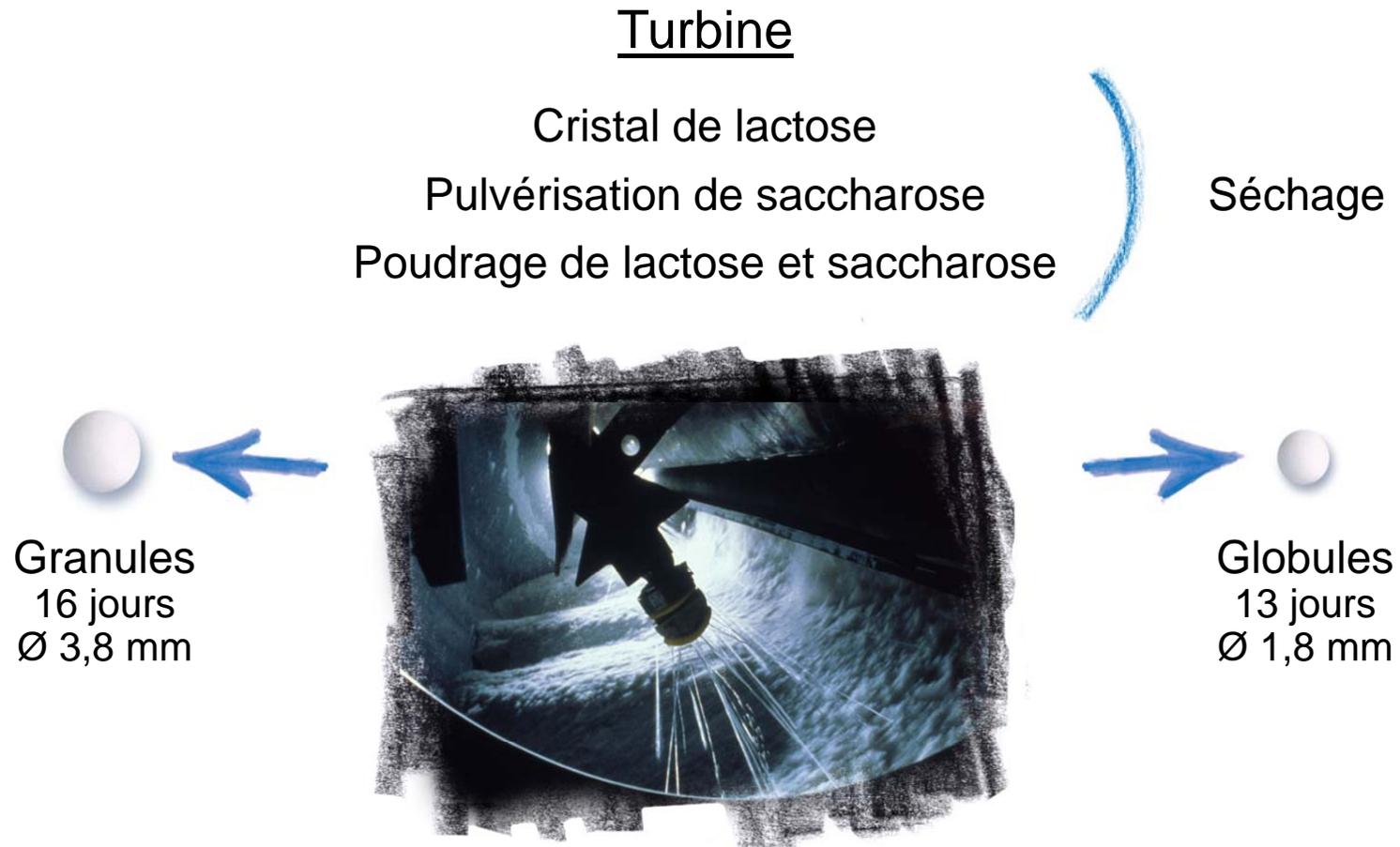


✚ 1 500 souches chimiques ou minérales



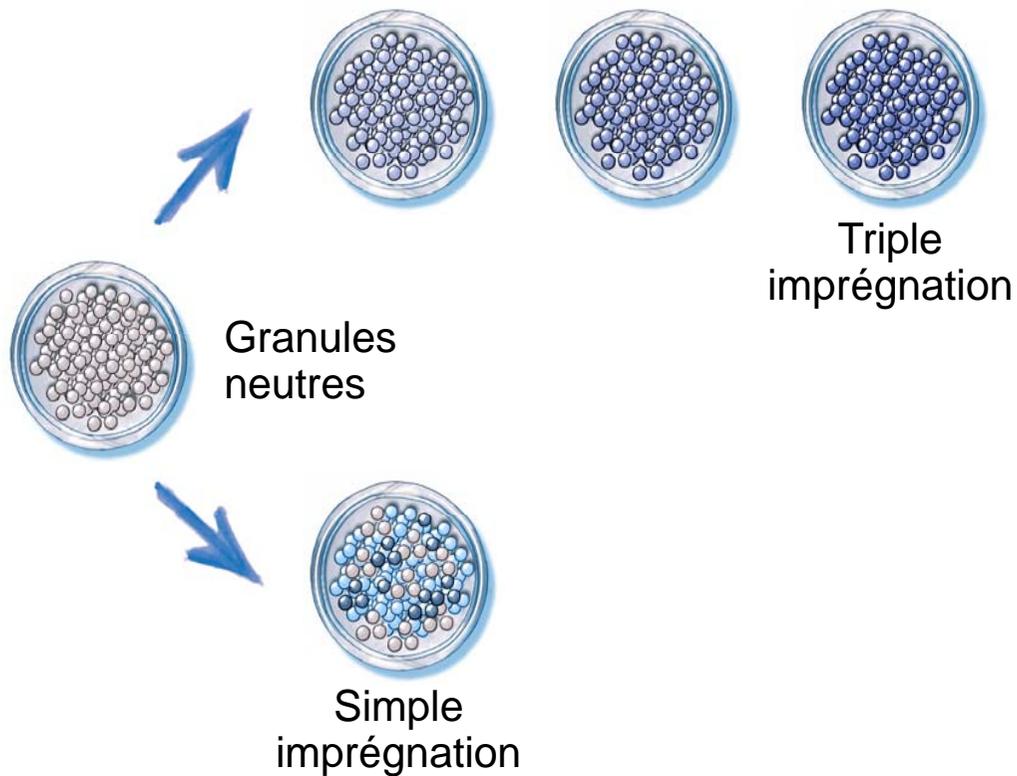
# La fabrication des granules et des globules neutres

## Principe de dragéification



# La triple imprégnation (Brevet BOIRON)

**3 cycles identiques pilotés  
par automates programmables**



# CONTEXTE REGLEMENTAIRE



## Calendrier de révision de l'Afssaps 2000-2015

Mise en place d'un groupe de travail à l'AFSSAPS pour l'évaluation des dossiers (1998-1999)

- universitaires: botanique - pharmacognosie, galénique, toxicologie, chimie analytique
- médecins homéopathes
- représentants de l'administration

# CONTEXTE REGLEMENTAIRE



**(50 dossiers tous les 6 mois)**

- Dossiers « souches » (1163)
  - décrites dans la Pharmacopée française
  - non décrites dans la Ph. fr.
- Dossiers « formes galéniques » (9)
- Dossiers « spécialités » (70)



# Quels statuts juridiques ?

## 2 types d'autorisations :

1. Enregistrement simplifié
2. Autorisation de mise sur le marché



# MONOGRAPHIES DE CONTRÔLE

## «Matières premières d'origine végétale»

● Boiron: 1200 monographies

● 200 inscrites dans une pharmacopée  
(Boiron propose 80% de monographies de la  
Ph. Fr.)

# MONOGRAPHIES DE CONTRÔLE



**Matières premières d'origine végétale**

---

## **Monographie type**

1- Définition:

- plante ou partie de plante
- nom scientifique et synonyme(s)

2- Caractères organoleptiques

3- Identification

# Matières premières d'origine végétale

## Monographie type

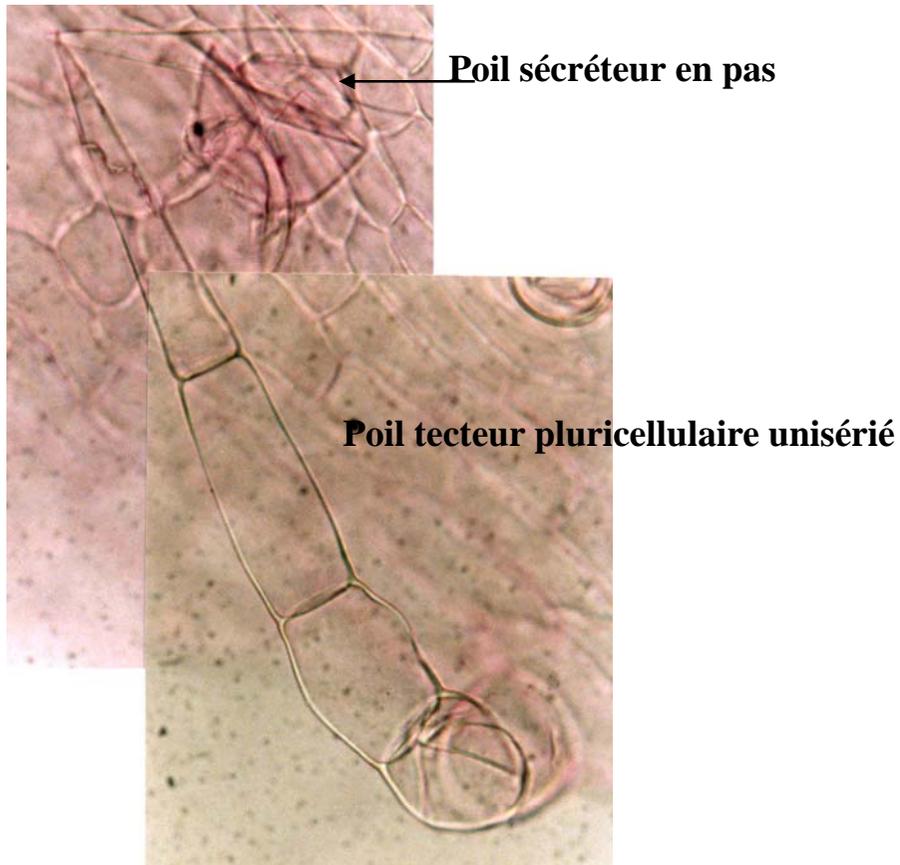
### Identification botanique

1. Macroscopique
2. Microscopique
3. Falsification ou espèces voisines



# Identification botanique

## 2. Microscopique



*Arnica montana* L.

Poil sécréteur pied pluricellulaire bisérié surmonté d'une tête arrondie pluricellulaire

This block contains a microscopic image of *Calendula officinalis* L. showing a secretory hair with a label: "Poil sécréteur pied pluricellulaire bisérié surmonté d'une tête arrondie pluricellulaire".

*Calendula officinalis* L.

# Identification botanique

## 3. Falsification ou espèces voisines

ex. *Clematis erecta* (tiges creuses à l'intérieur, folioles pointues, vertes en dessus et glauques en dessous)

*C. vitalba* (tiges pleines et fleurs à sépales tomenteux sur les 2 faces)



# Développement phytochimique



**Fingerprint**



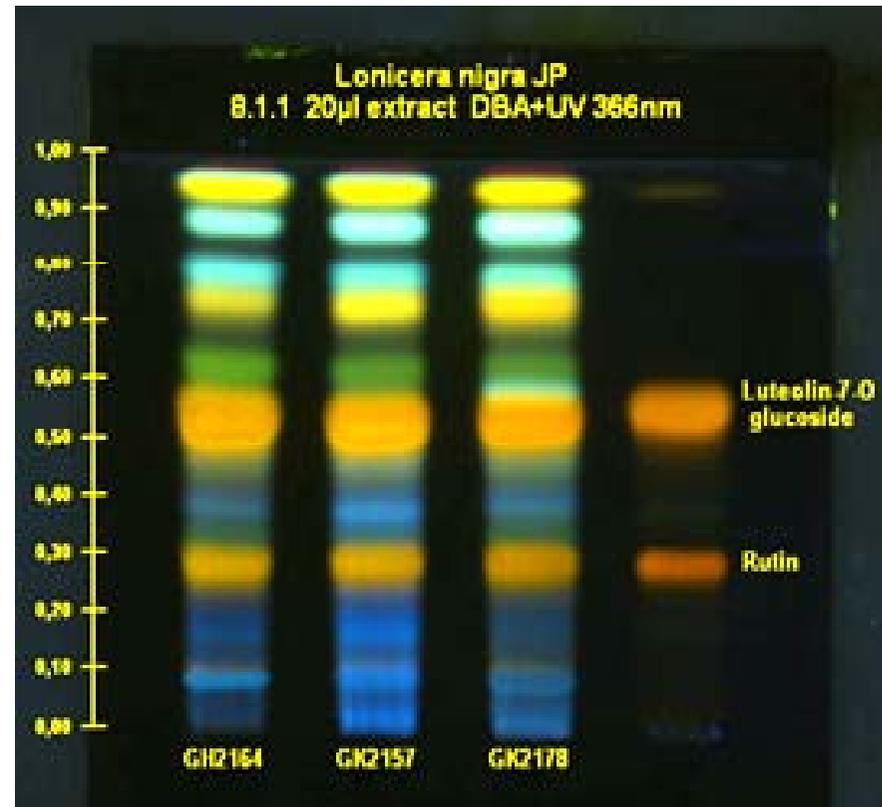
## **Intérêt de La CCM: exemples**

- **Identification**
- **Recherche de falsifications**
- **Dosage semi-quantitatif par densitométrie**

# Développement phytochimique

## Intérêt de La CCM: exemples

### Identification

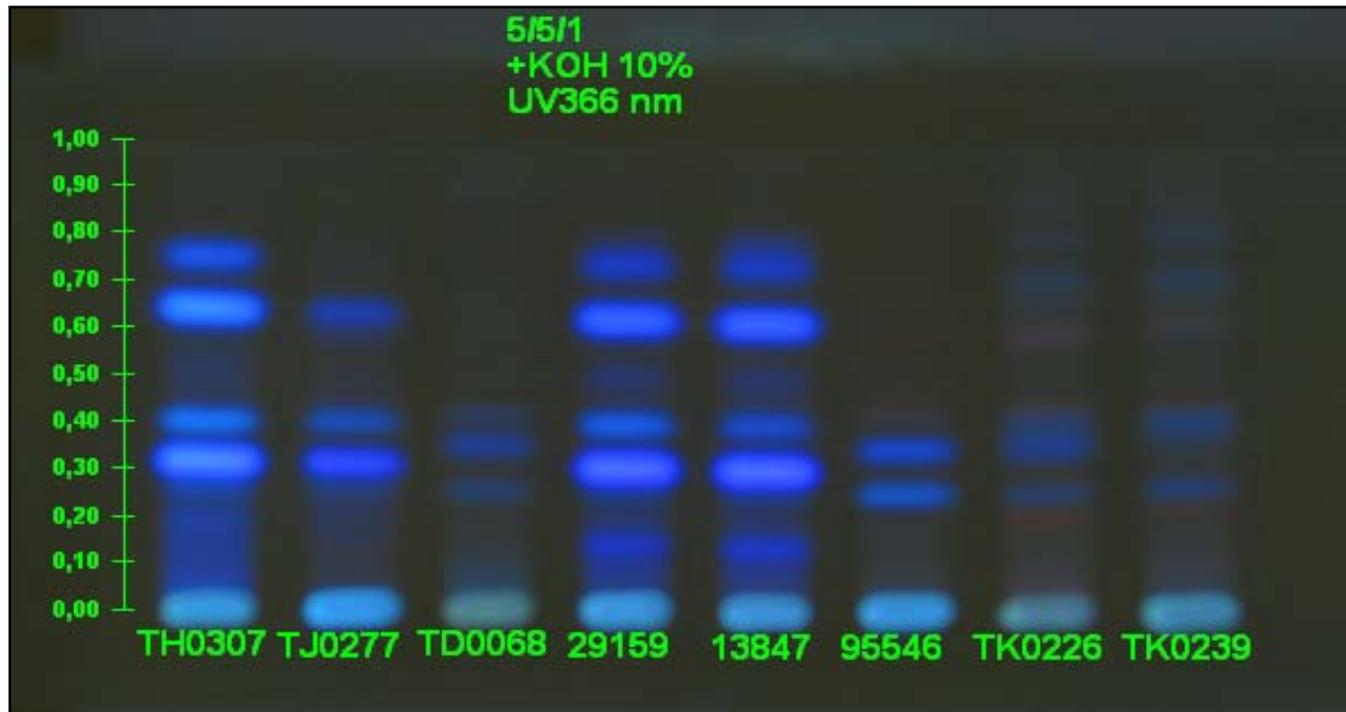


Flavonoides: variations minimales sur 3 ans de TM<sub>20</sub>

# Développement phytochimique

## Identification

Intérêt de La CCM: exemples



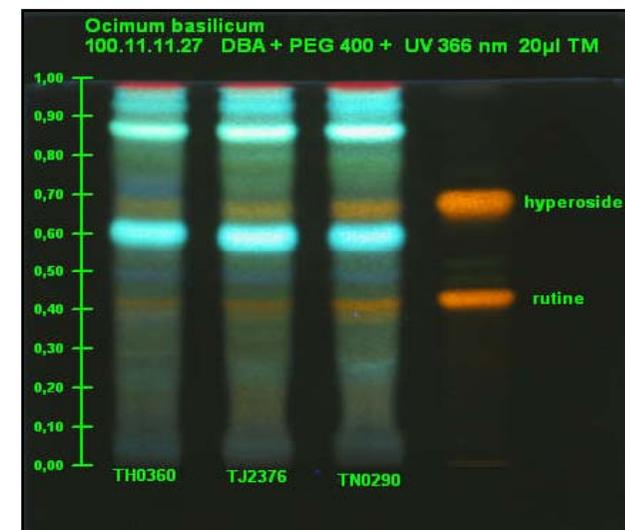
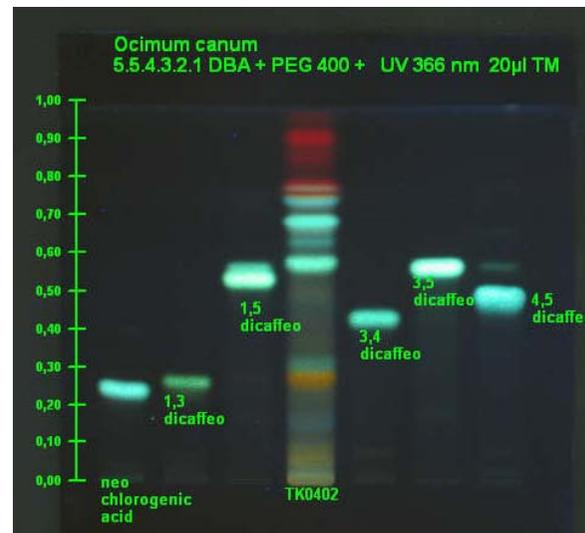
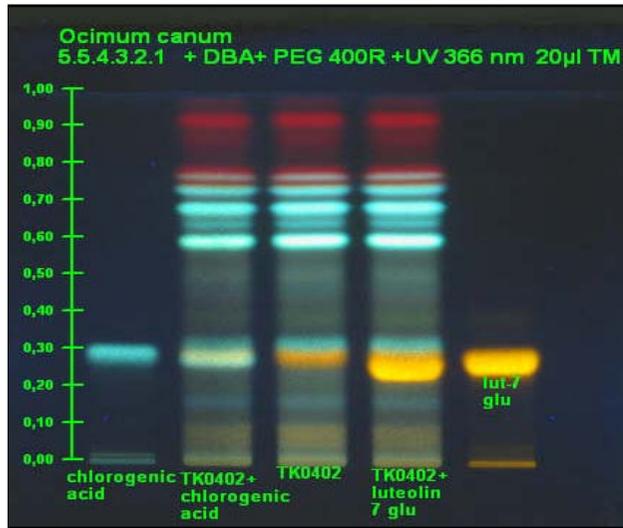
Coumarines: variations sur plusieurs années ans de TM

# Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

## Identification

Flavonoïdes et acides phénols



*Ocimum canum*

*Ocimum basilicum*: 3 lots homogènes sur 3 ans



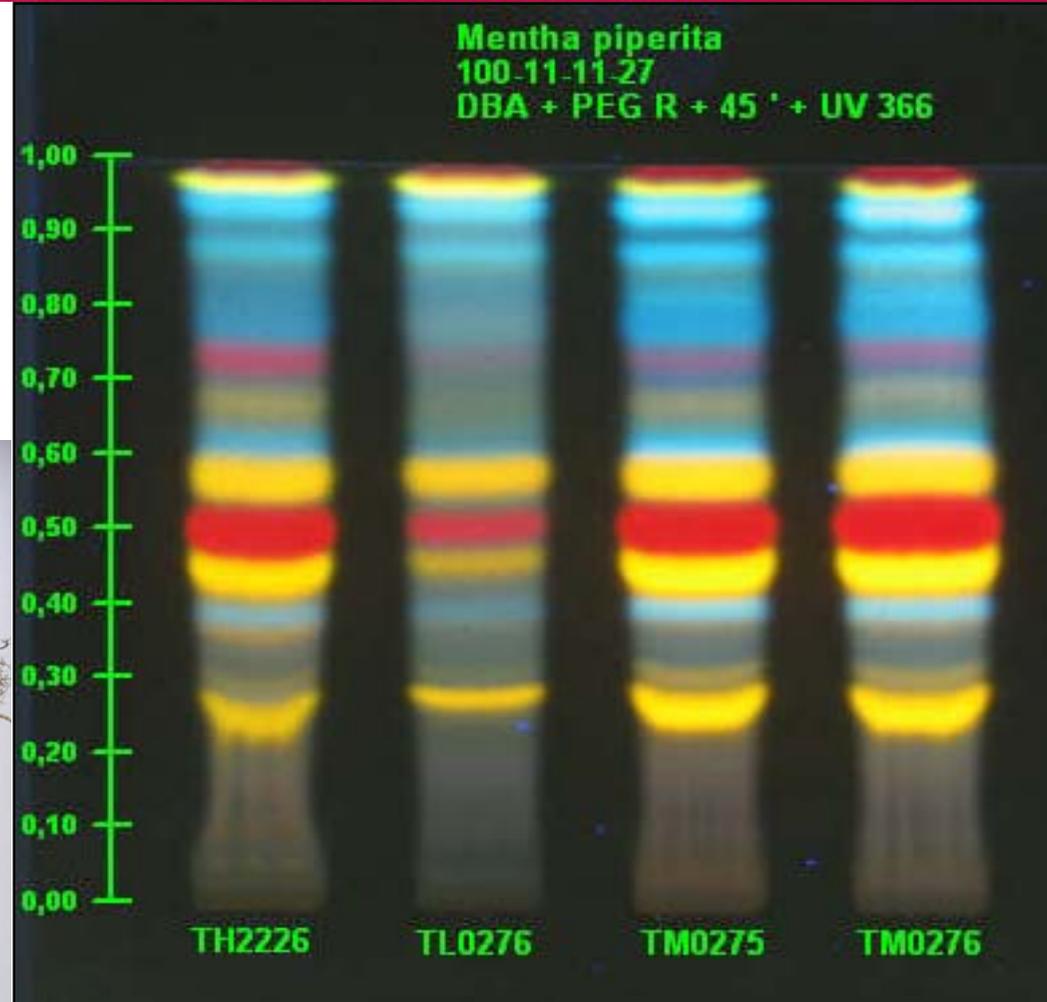
# Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

## Identification

Flavonoïdes et acides phénols

*Mentha piperita*



Homogénéité annuelle

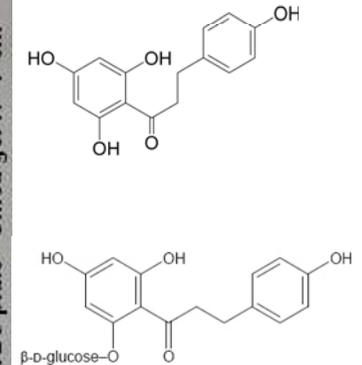
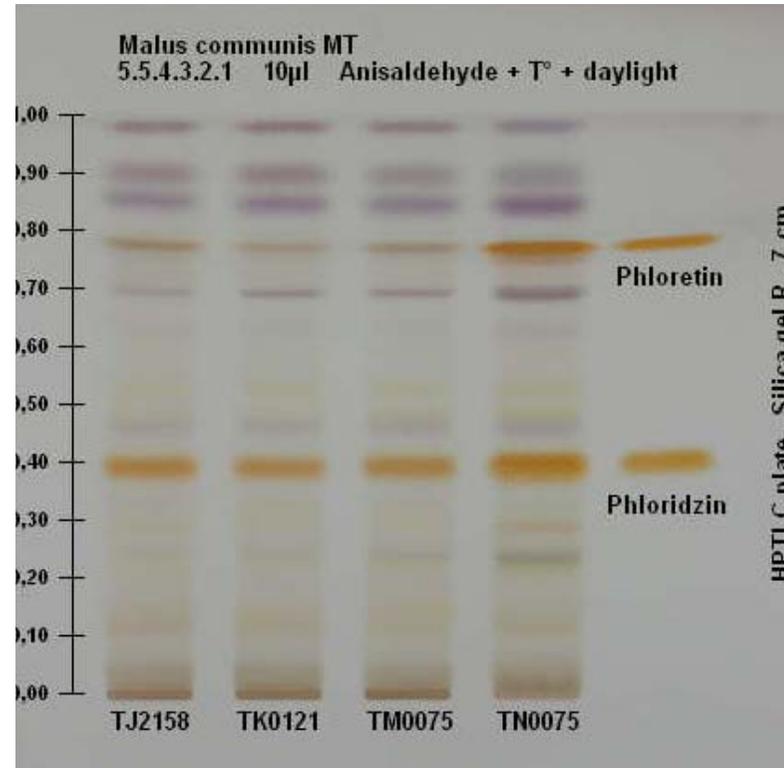
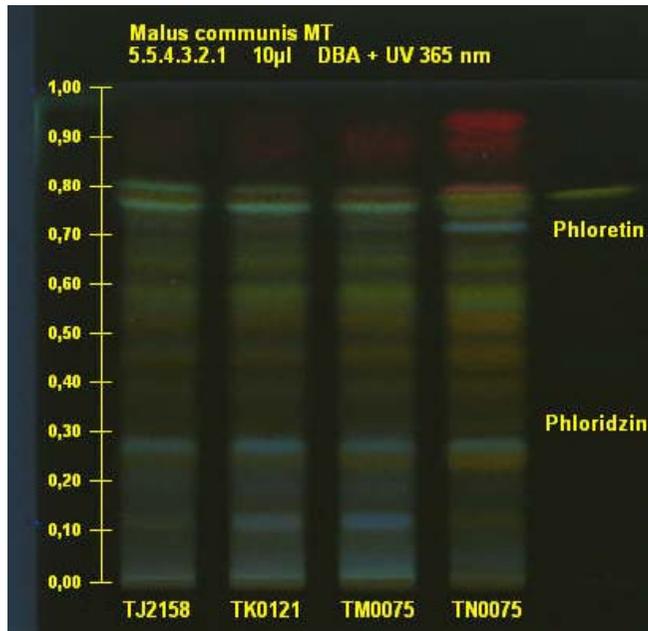
# Développement phytochimique

## Identification

Intérêt de La CCM: exemples

Flavonoïdes

### *Malus communis*



Révélation originale des  
Dihydrochalcones

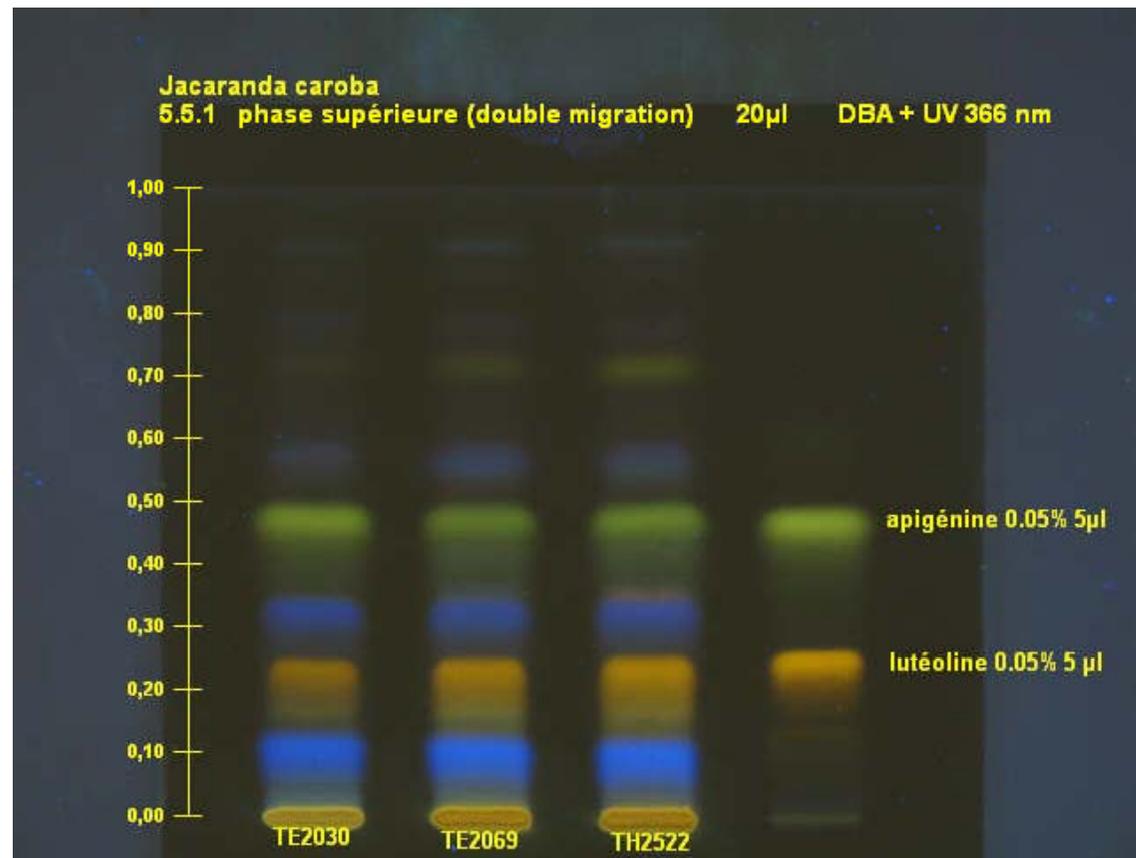


# Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

***Jacaranda***: Double migration avec solvant original, les solvants habituels font migrer les Polyphénols au front du solvant



25

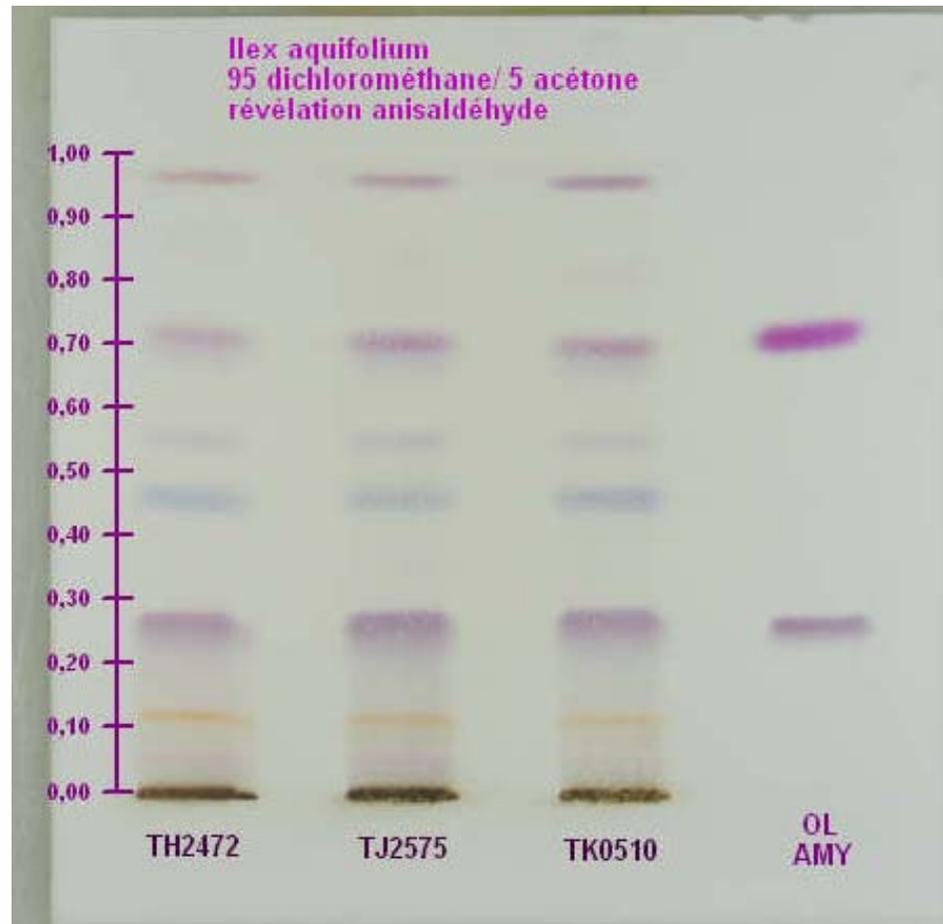
Flavonoïdes et acides phénols lots homogènes

# Développement phytochimique

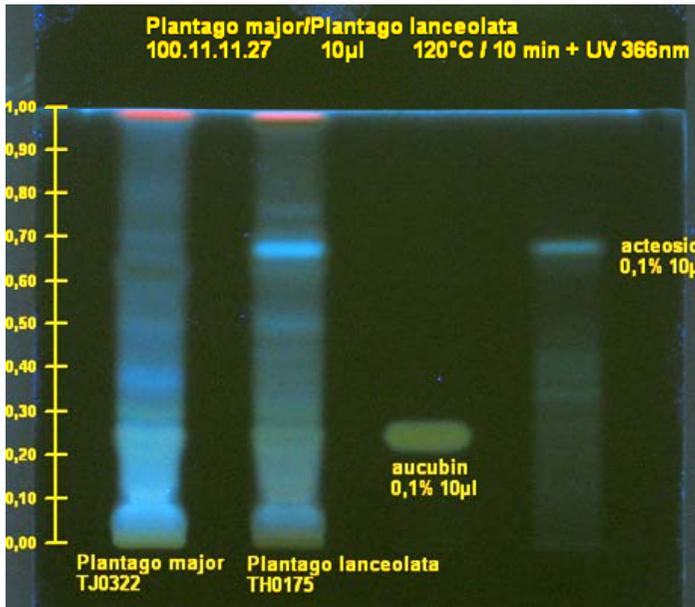
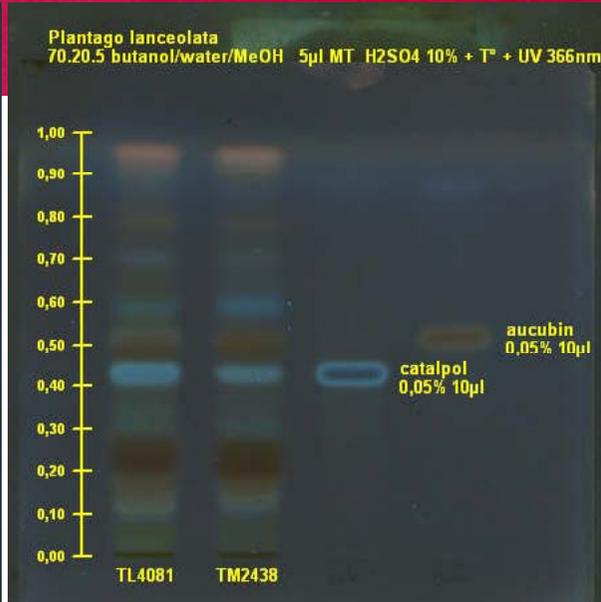
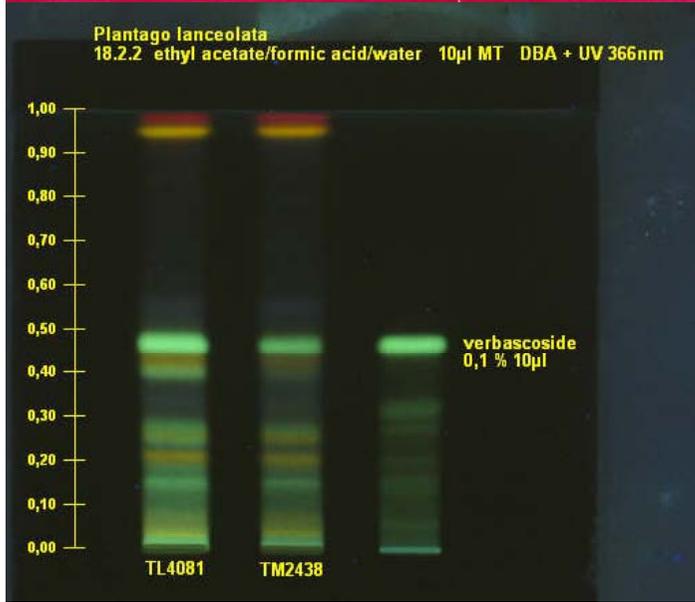
Intérêt de La CCM: exemples

Identification

## *Ilex aquifolium*



Triterpènes



*Plantago lanceolata*

*P. major*

Verbascoside et Iridoïdes

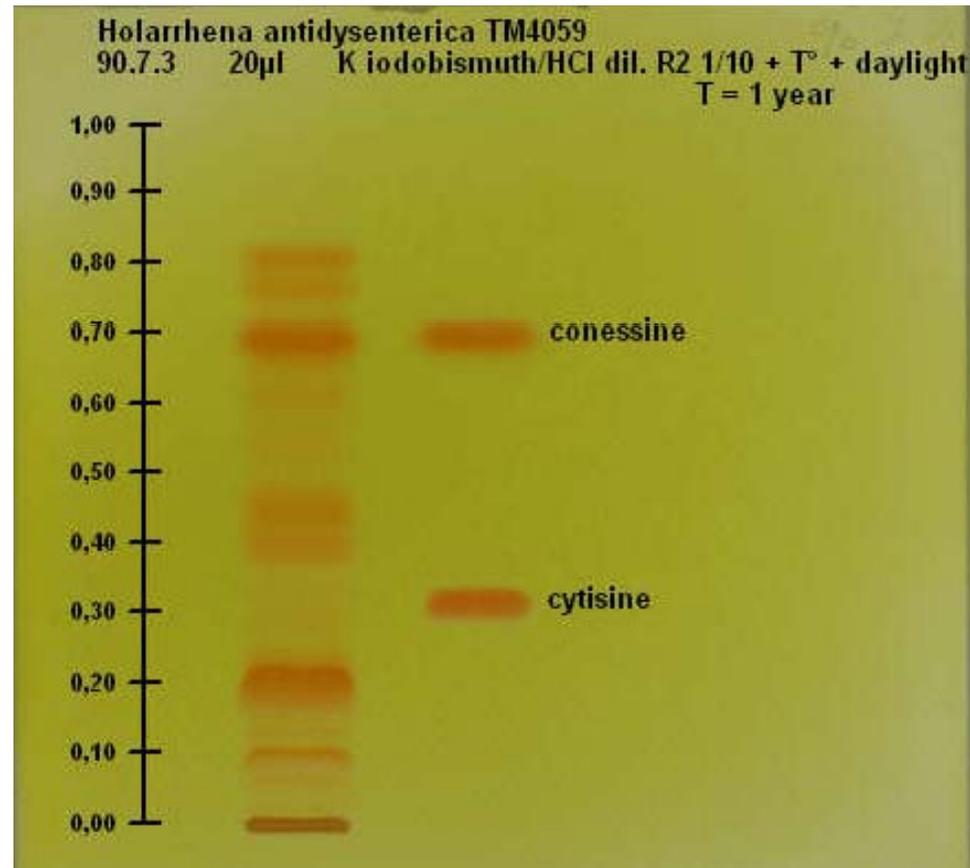


# Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

## *HOLARRHENA ANTIDYSENERICA*



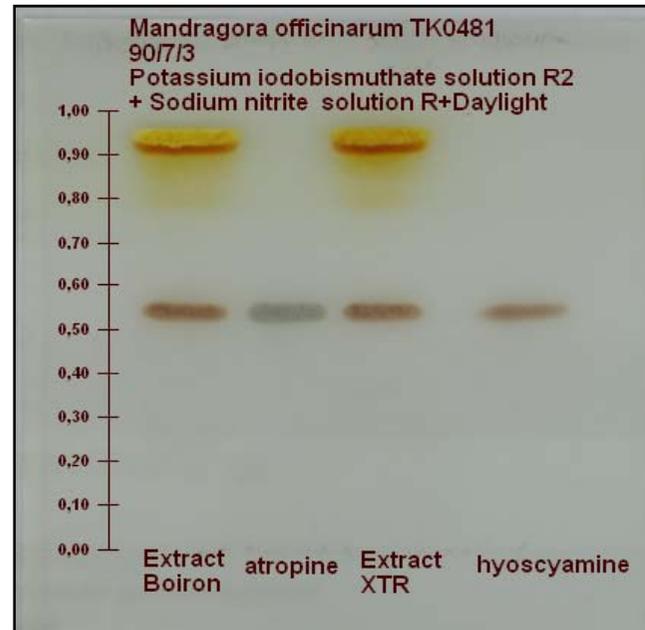
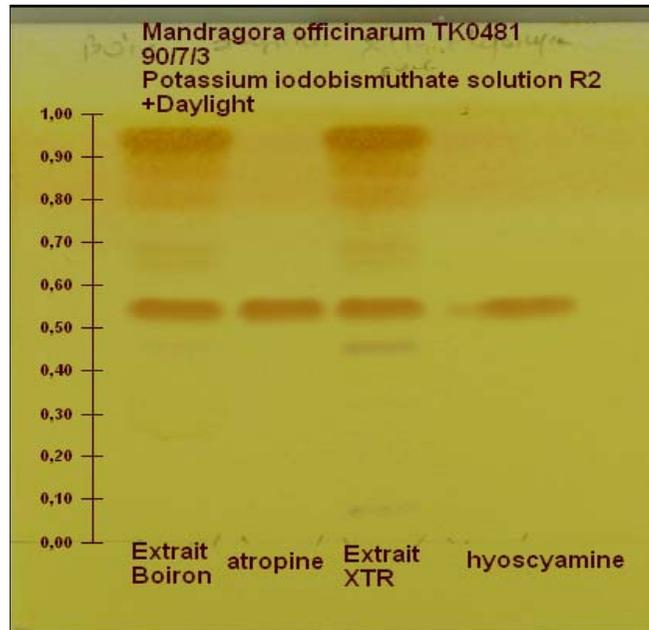
CONESSINE ET ALCALOIDES

# Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

## *Mandragora officinalis*



Atropine et hyoscyamine CCM difficile à réaliser

# Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

Lupulones (en bleu)

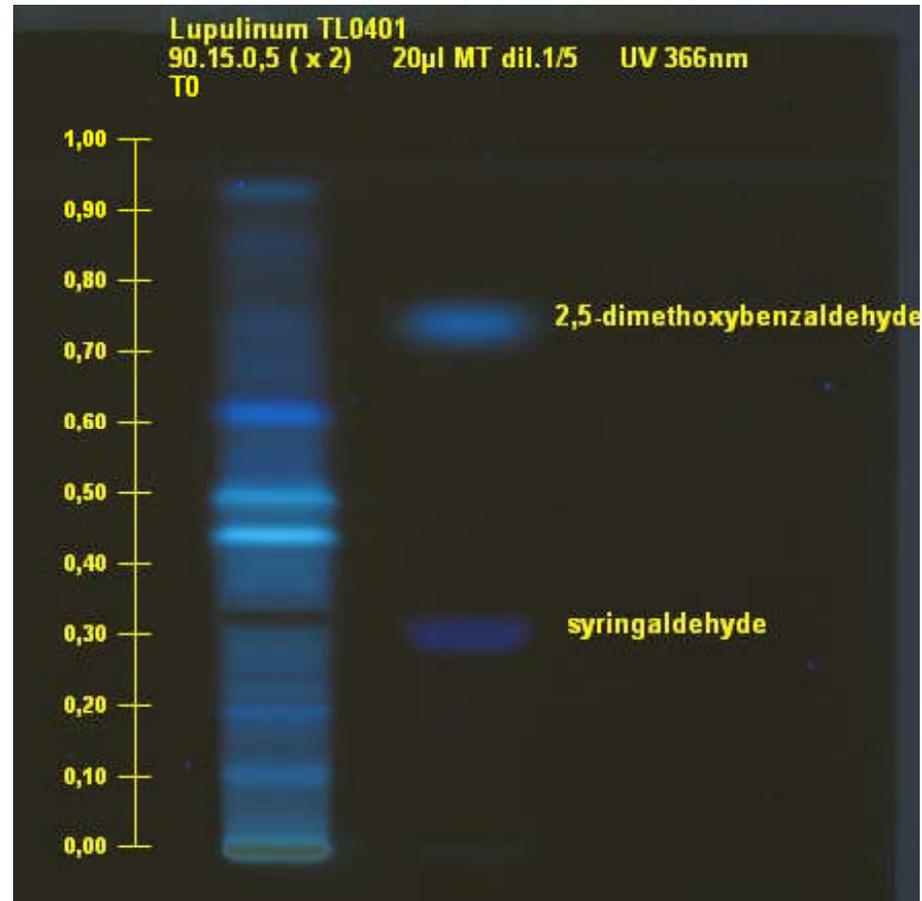
*Humulus lupulus*: Lupulones

**Xanthohumol** (bande **foncée** dans le tiers inférieur).

Solvant original: 90.15.0,5 (n-heptane/isopropanol/acide formique anhydre)

**avec double migration**

Les solvants habituels ne font presque pas migré ces composés



# Recherche d'hétérosides cardiotoniques

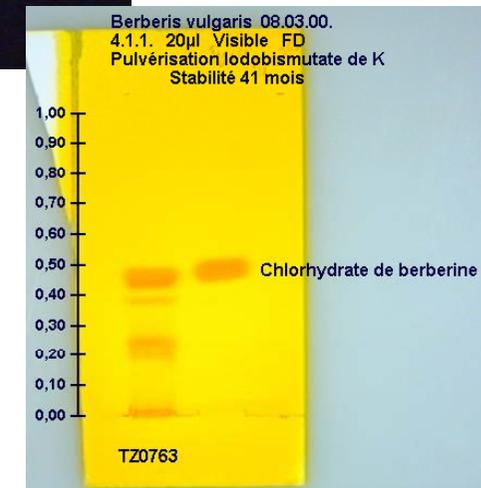
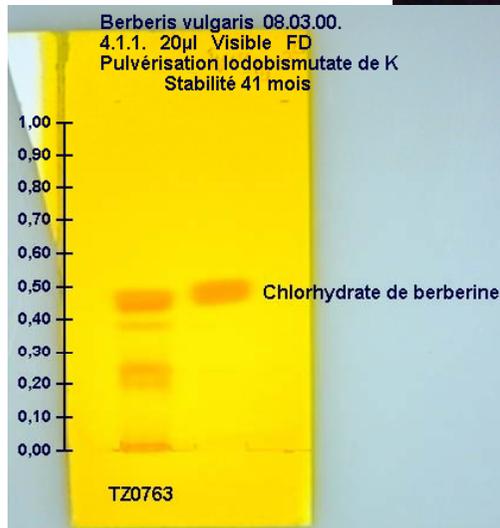
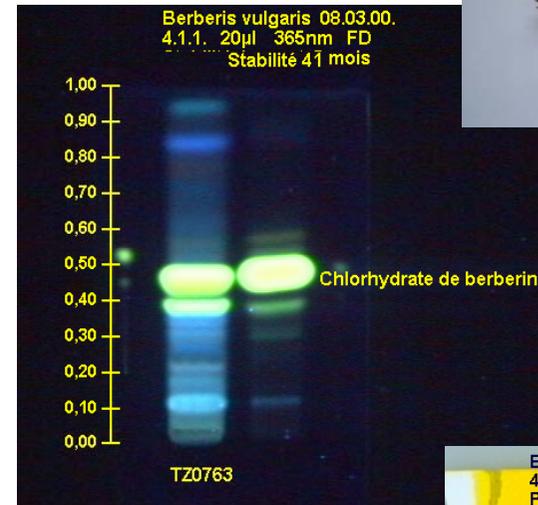
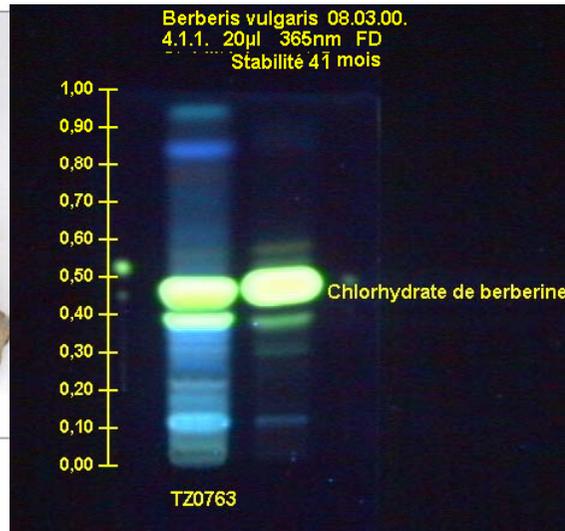
## *Linaria vulgaris*



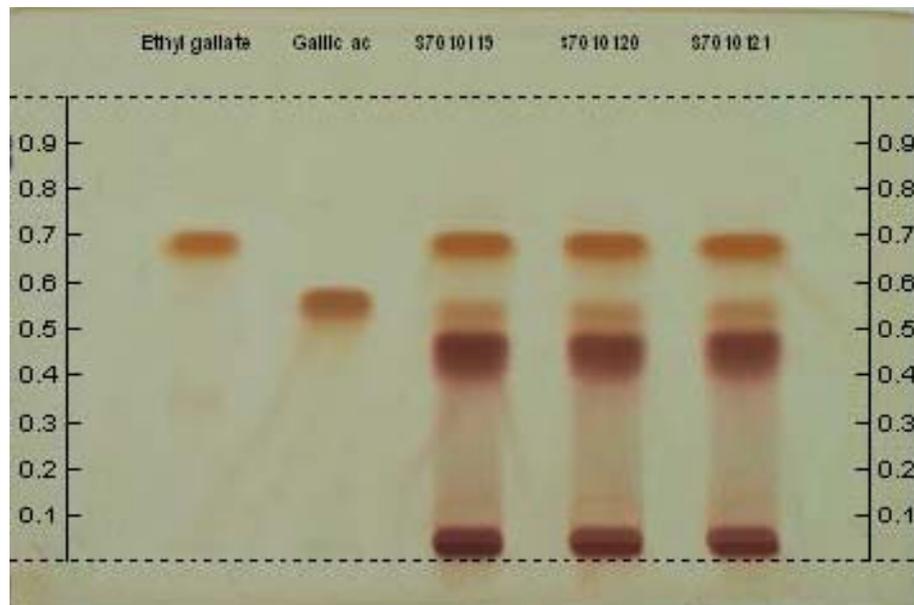
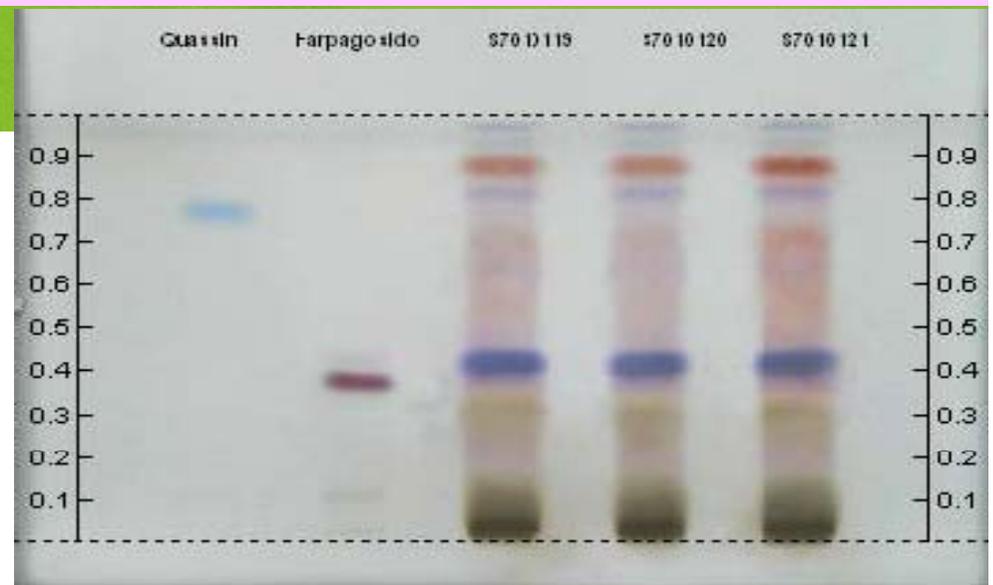
# Identification

## Falsification ou espèces voisines

ex. l'écorce de racine de *Berberis aquifolium* (fruit noir)  
et de *B. vulgaris* (fruit rouge)!!!



# CCM : étude de stabilité

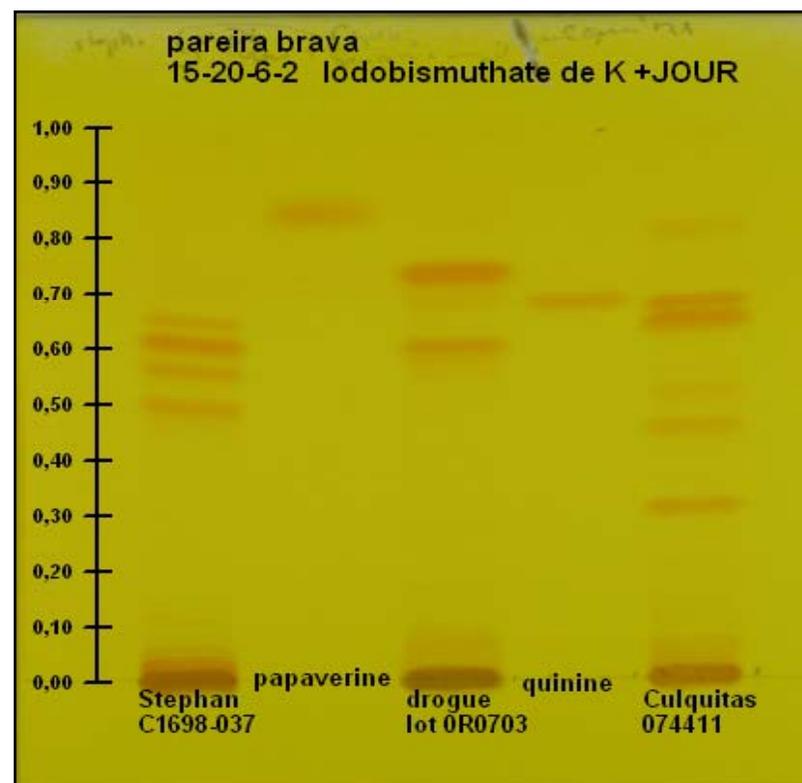
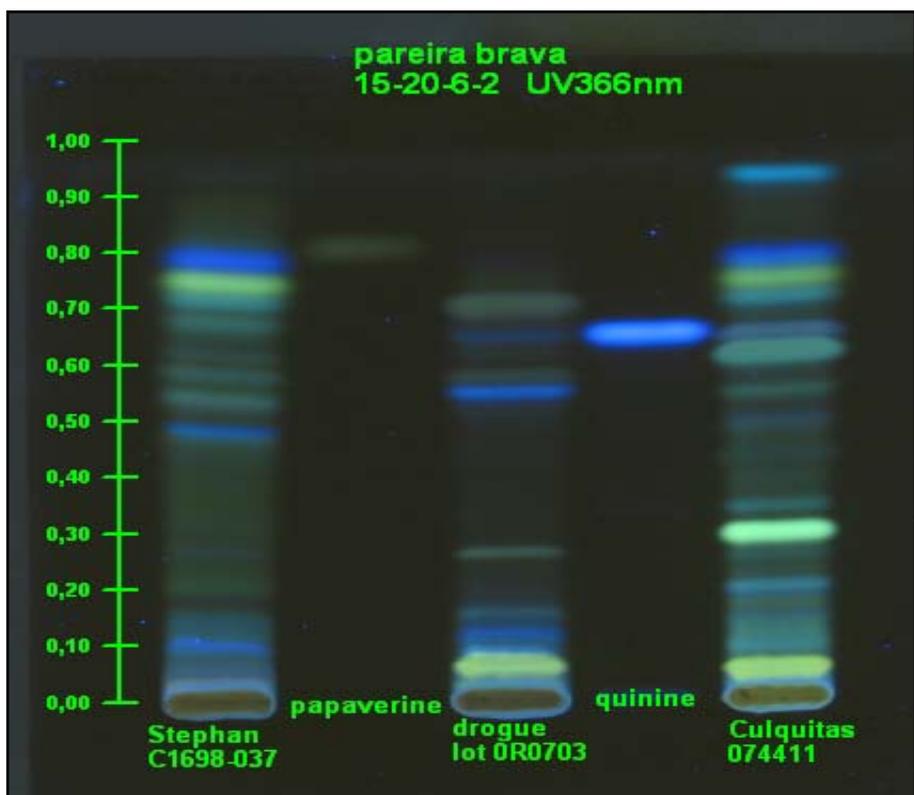


# Recherche d'une matière première végétale

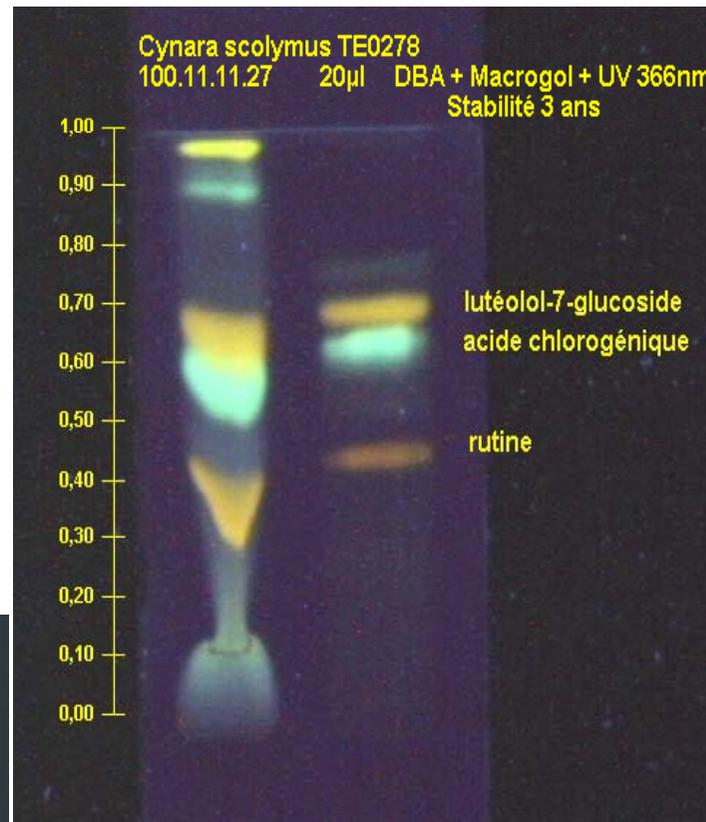
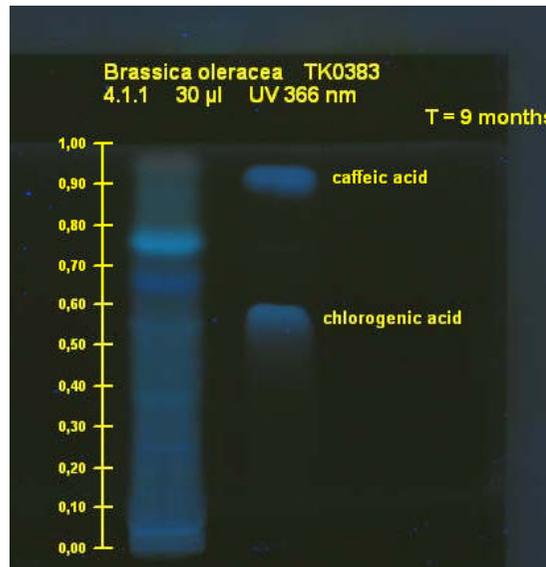
## Identification et établissement de normes de qualité pour la CCM

### Problématiques et limites

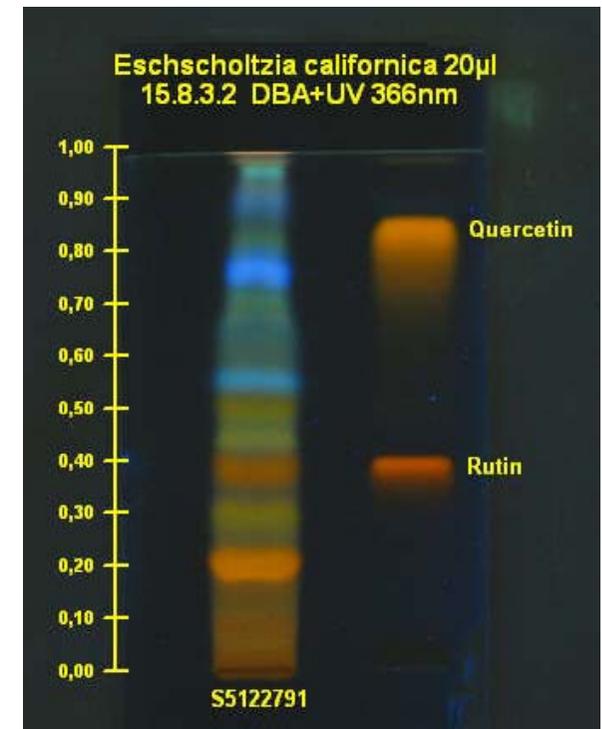
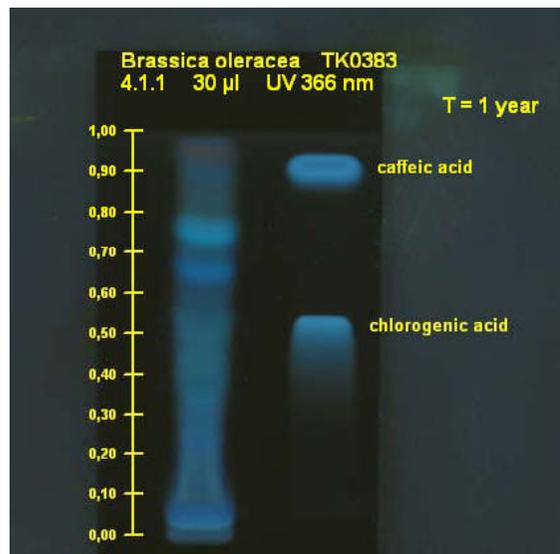
*Ex. Pareira brava*



# CCM : problématiques, limites, non-reproductibilité en étude de stabilité

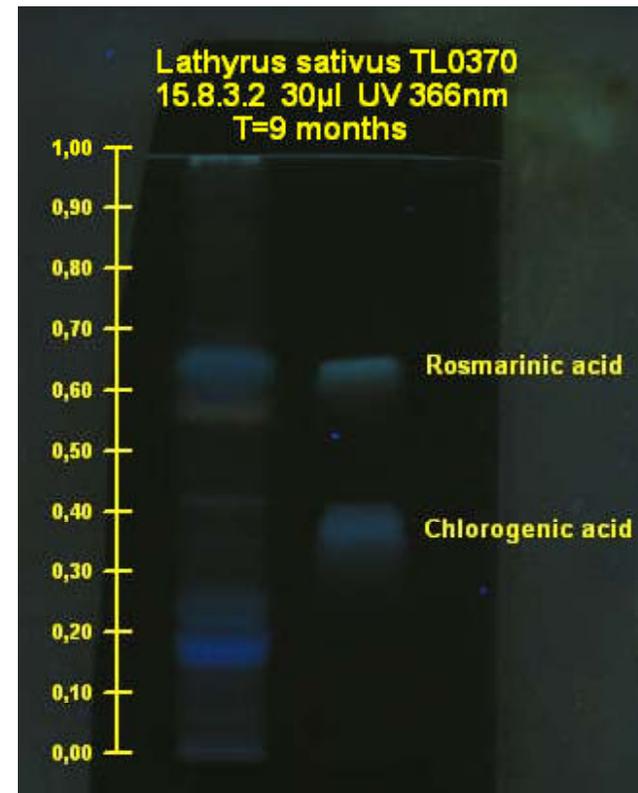
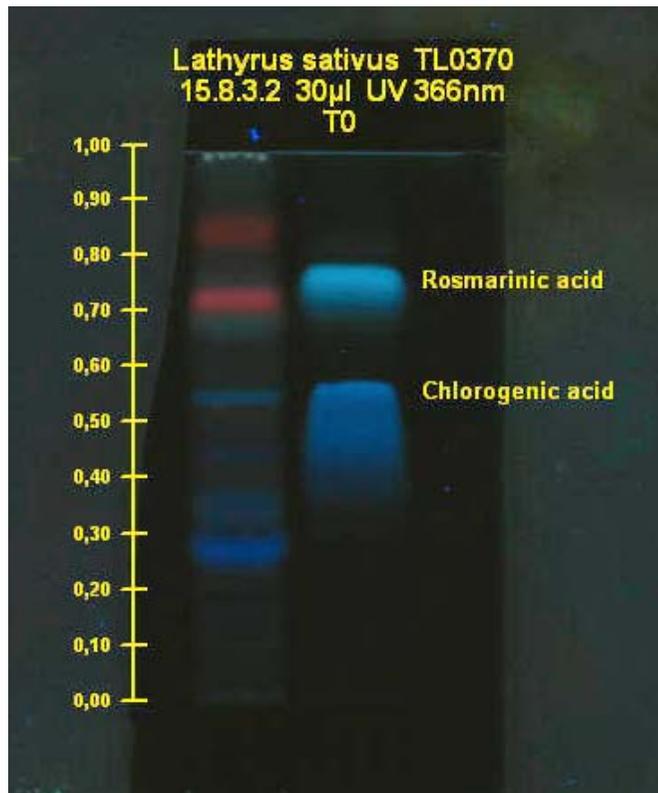


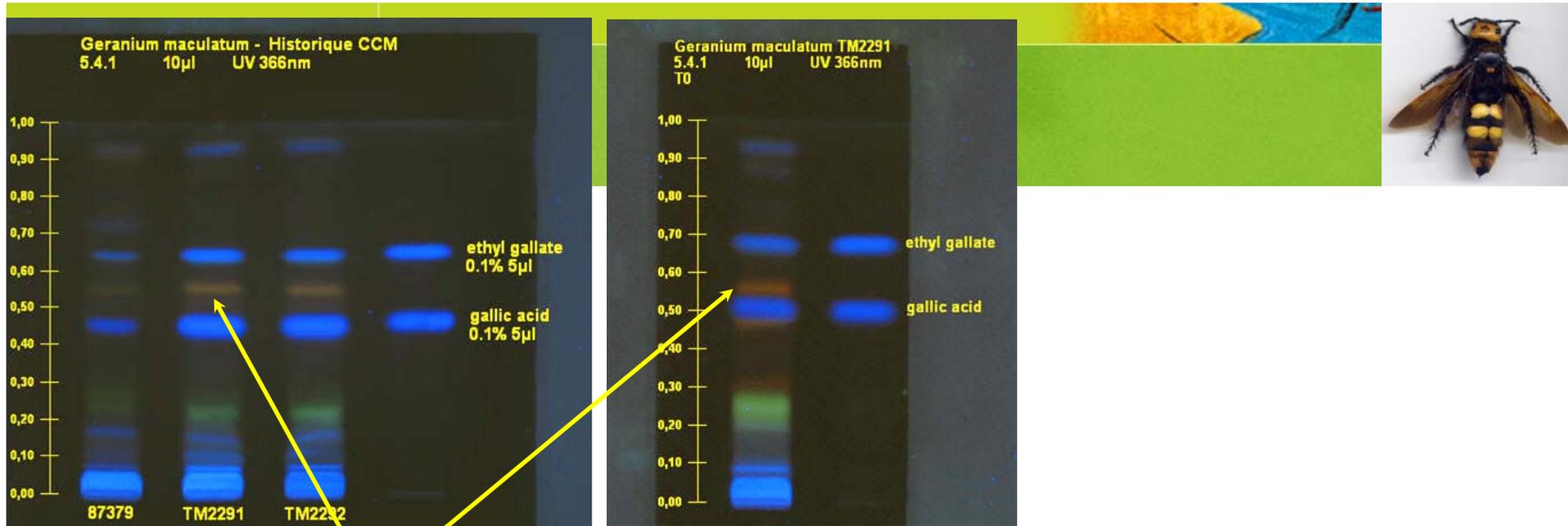
Migration en cheminée et atténuation de couleurs



CCM : problématiques, limites, non-reproductibilité en étude de stabilité

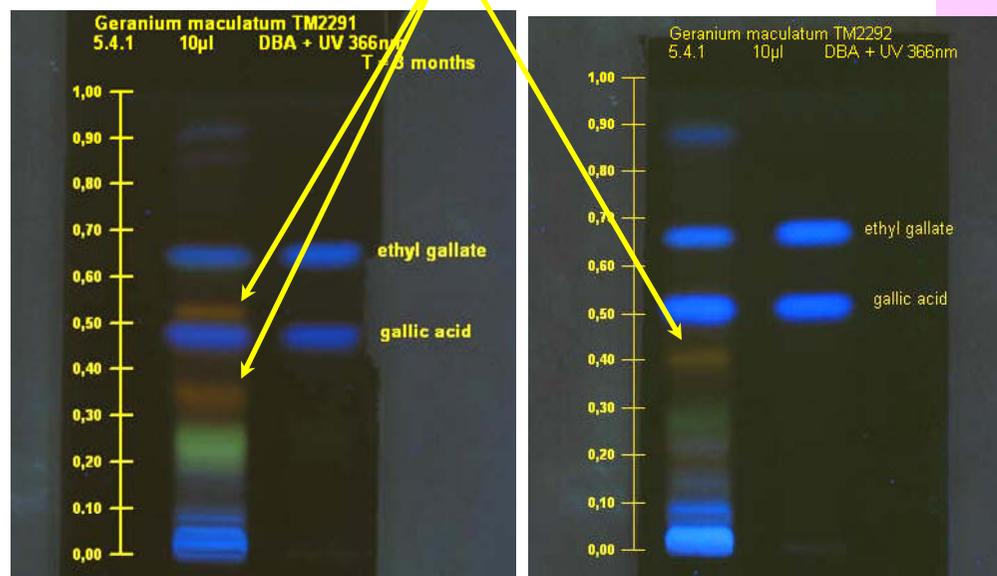
## Atténuation des couleurs





CCM : problématiques, limites, non-reproductibilité en étude de stabilité

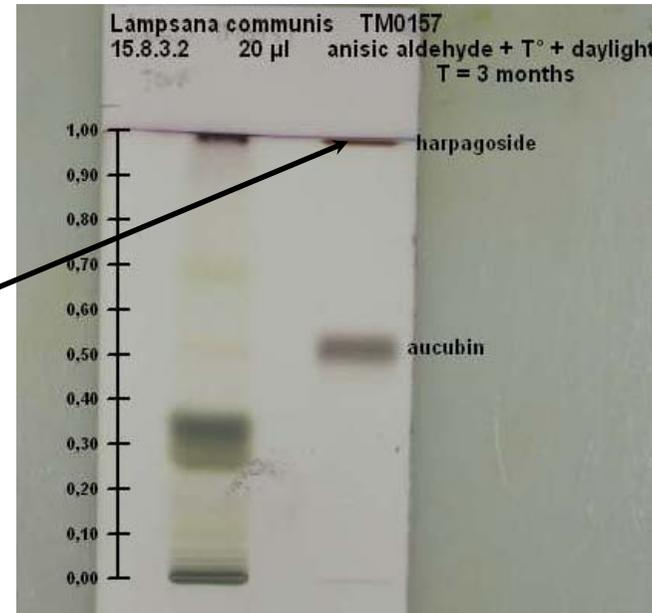
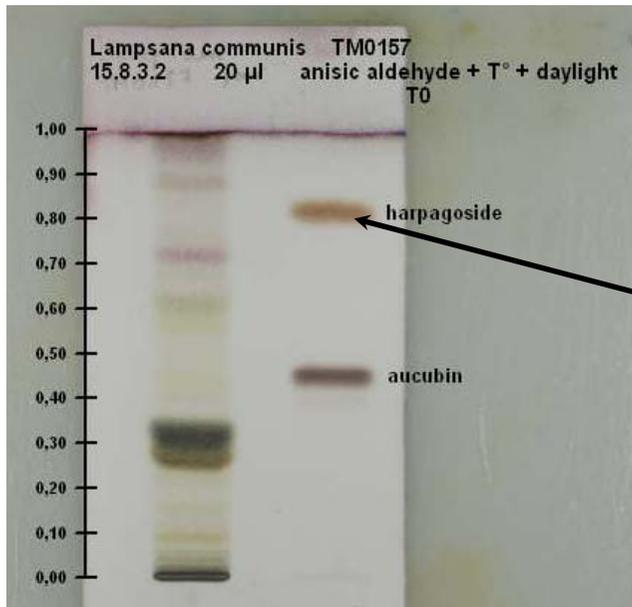
## Variations de Rf



CCM : problématiques, limites, non-reproductibilité en étude de stabilité



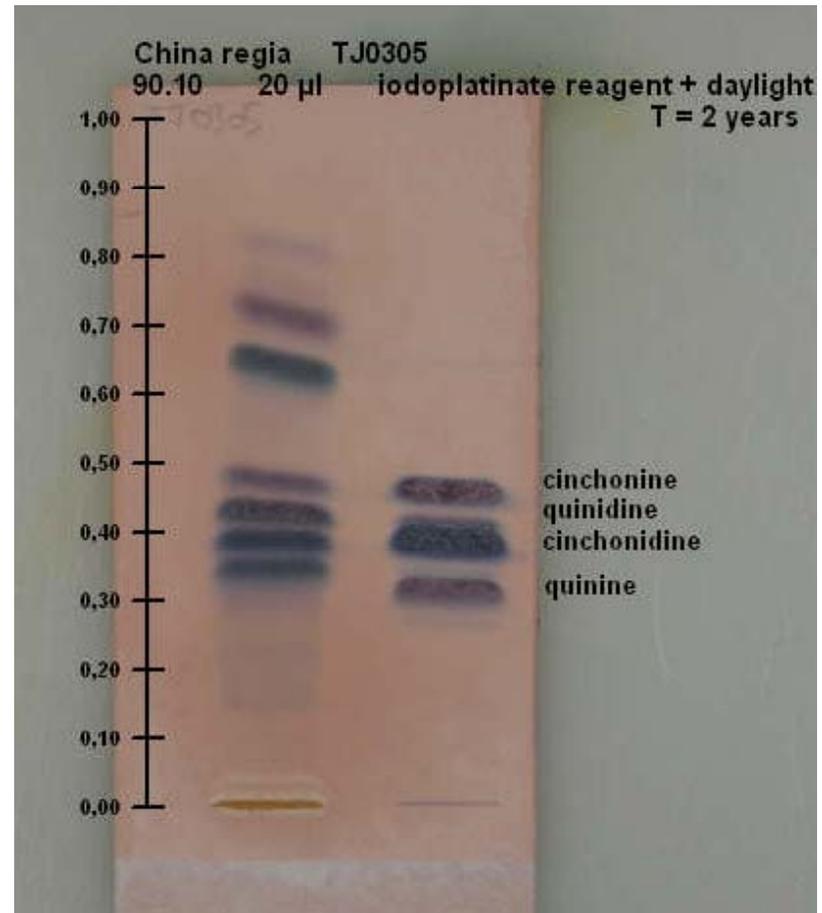
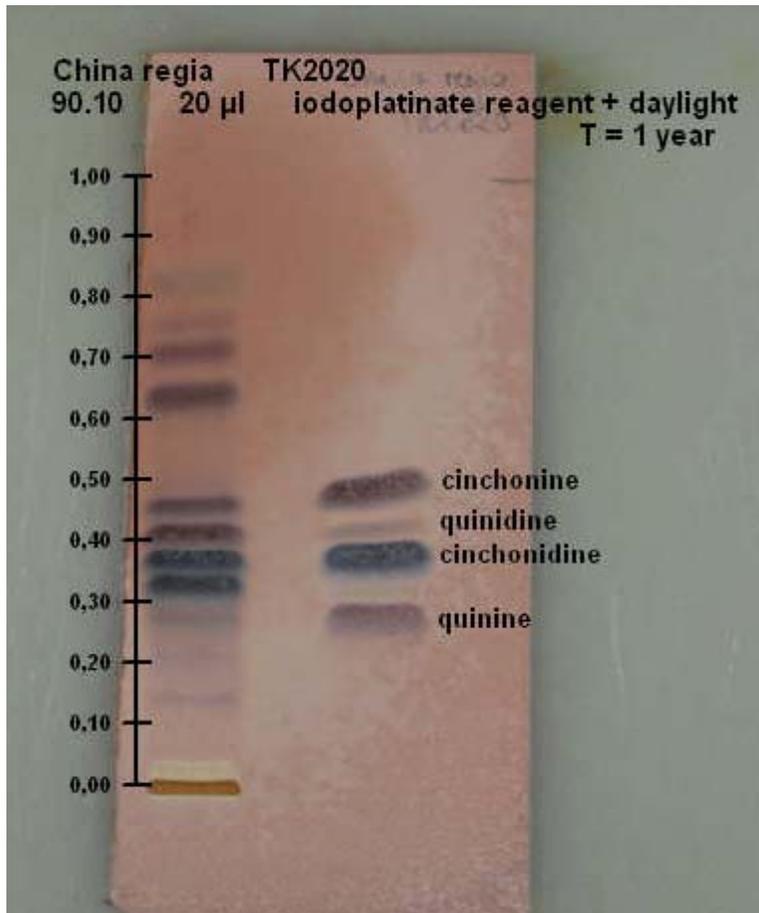
## Variations de Rf



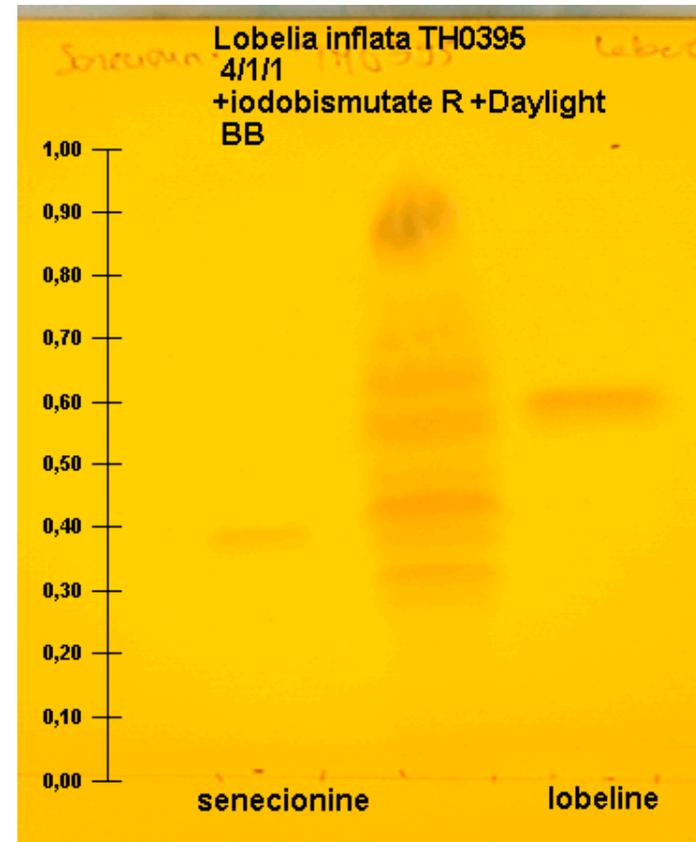
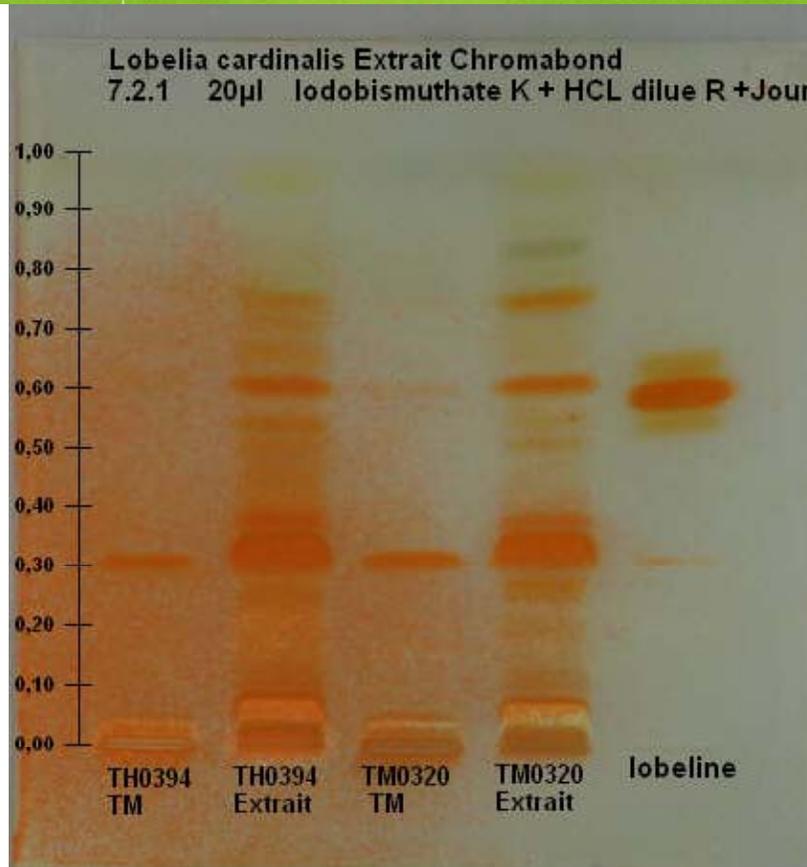
CCM : problématiques, limites, non-reproductibilité en étude de stabilité



## Migration oblique



# Pulvérisation!



# Développement phytochimique

## Dosage semi-quantitatif par densitométrie



### *Angelica archangelica*

Image under UV 254 nm

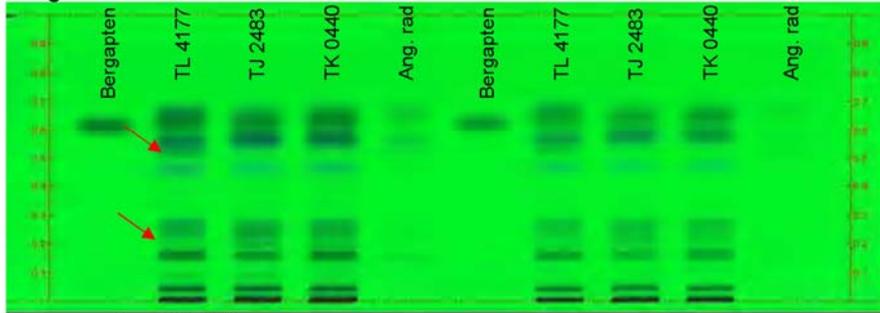


Image under UV 366 nm



Acétone / dichlorométhane 1/19

Image of derivatized plate WRT



Image of derivatized plate UV 366 nm



Pulvérisation d'acide sulfurique

Dosage des coumarines dans 3 teintures mères de *Angelica archangelica* avec le Bergaptène comme témoin

# Développement phytochimique

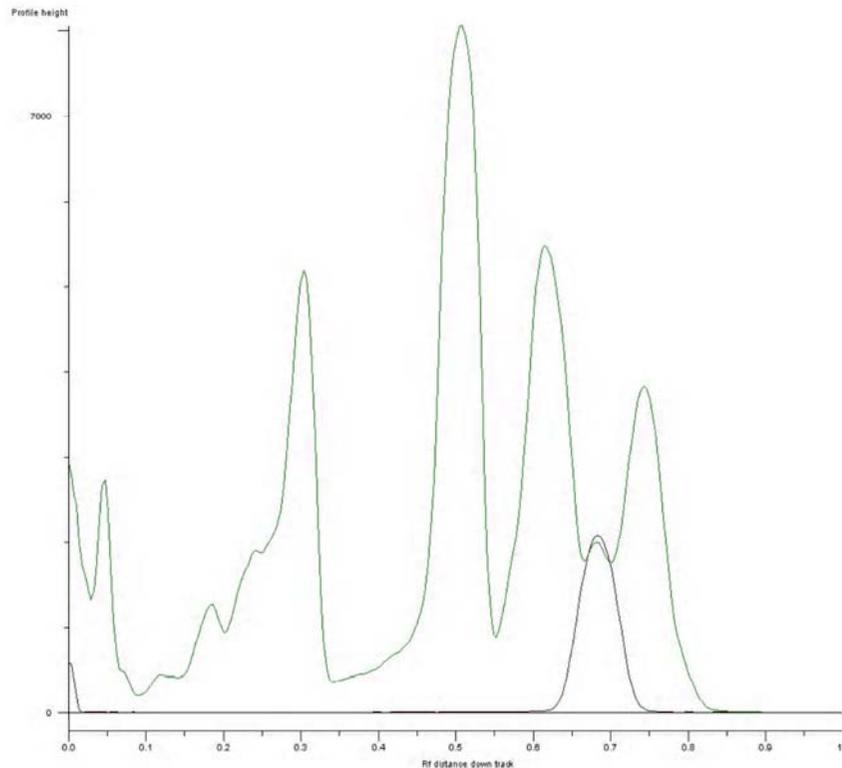
## Dosage semi-quantitatif par densitométrie

### Profil densitométrique de *Angelica archangelica*

Profile comparison (Videoscan analysis of image under UV 366nm)

Green: sample TL 4177 (track 2)

Black: Bergapten standard (track 1)



Vert: TM *Angelica archangelica*

Noir: témoin de Bergapten

Le Bergaptène et les autres composés ne sont pas bien séparés les uns des autres.

La méthode manque de sélectivité et ne peut donc pas aboutir à une quantification ou semi-quantification des coumarines.

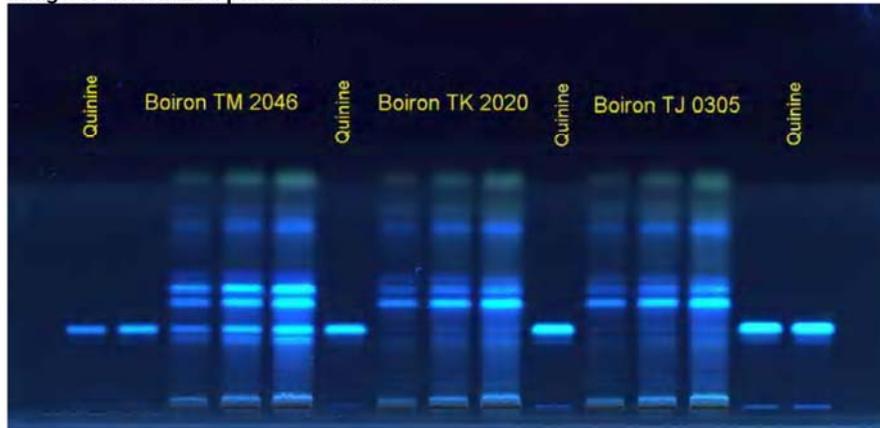
# Développement phytochimique

## Dosage semi-quantitatif par densitométrie



### *China regia: quinquina*

Image of derivatized plate UV 366 nm

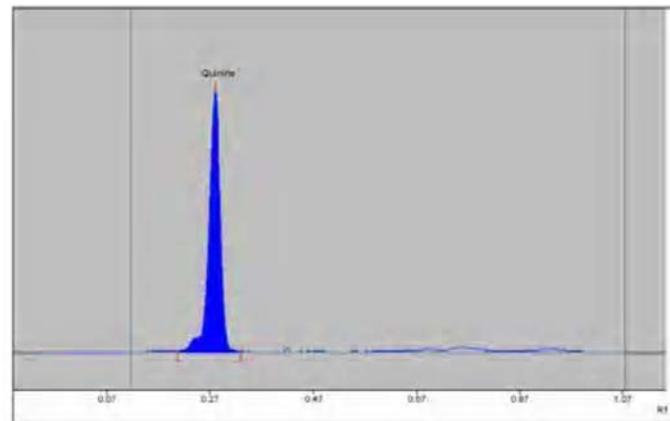


Diéthylamine / dichlorométhane 1/9

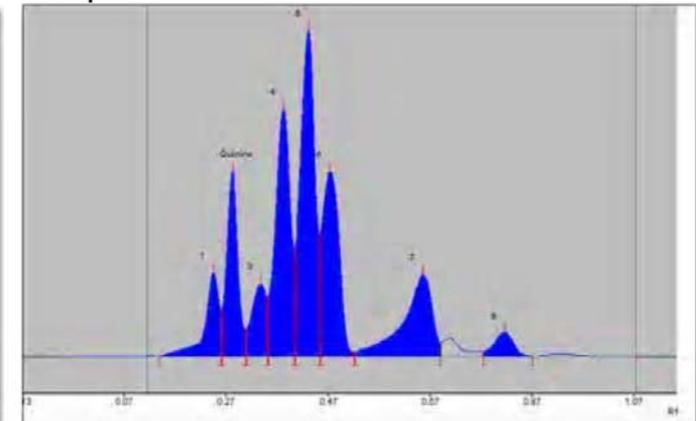
Dosage des alcaloïdes dans la teinture mère de *China regia* avec la quinine comme témoin

Profils densitométriques à 313 nm avec une lampe au Hg en fluorescence

Standard track 1



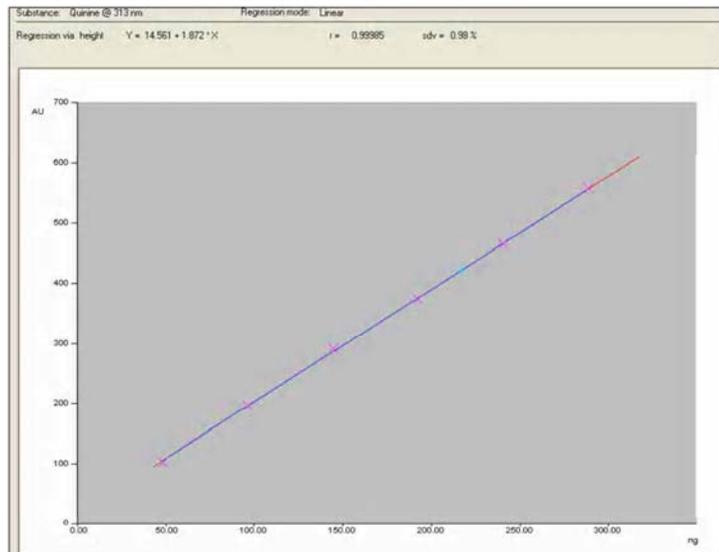
Sample Boiron TM2046



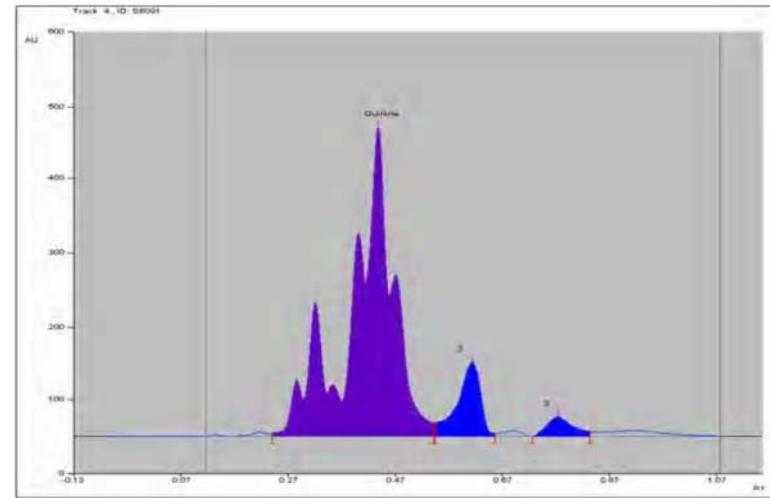
# Développement phytochimique

## Dosage semi-quantitatif par densitométrie

### Linéarité de la quinine



### Dosage des alcaloïdes totaux



L'analyse densitométrique a permis un dosage semi-quantitatif des alcaloïdes totaux exprimés en quinine.

L'absorption/fluorescence des alcaloïdes est différente et les résultats obtenus seraient donc approximatifs.

# Conclusions: intérêts de la CCM



Méthode simple, rapide et économique



Identification de plusieurs groupes phytochimiques



Recherche de falsifications



Dosage semi quantitatif



Étude de stabilité



# MERCI

