








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**

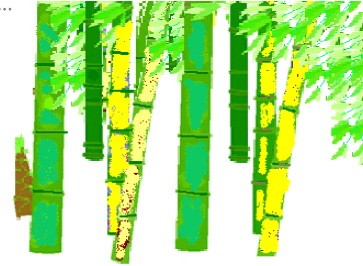


BOIRON



- 🔧 **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

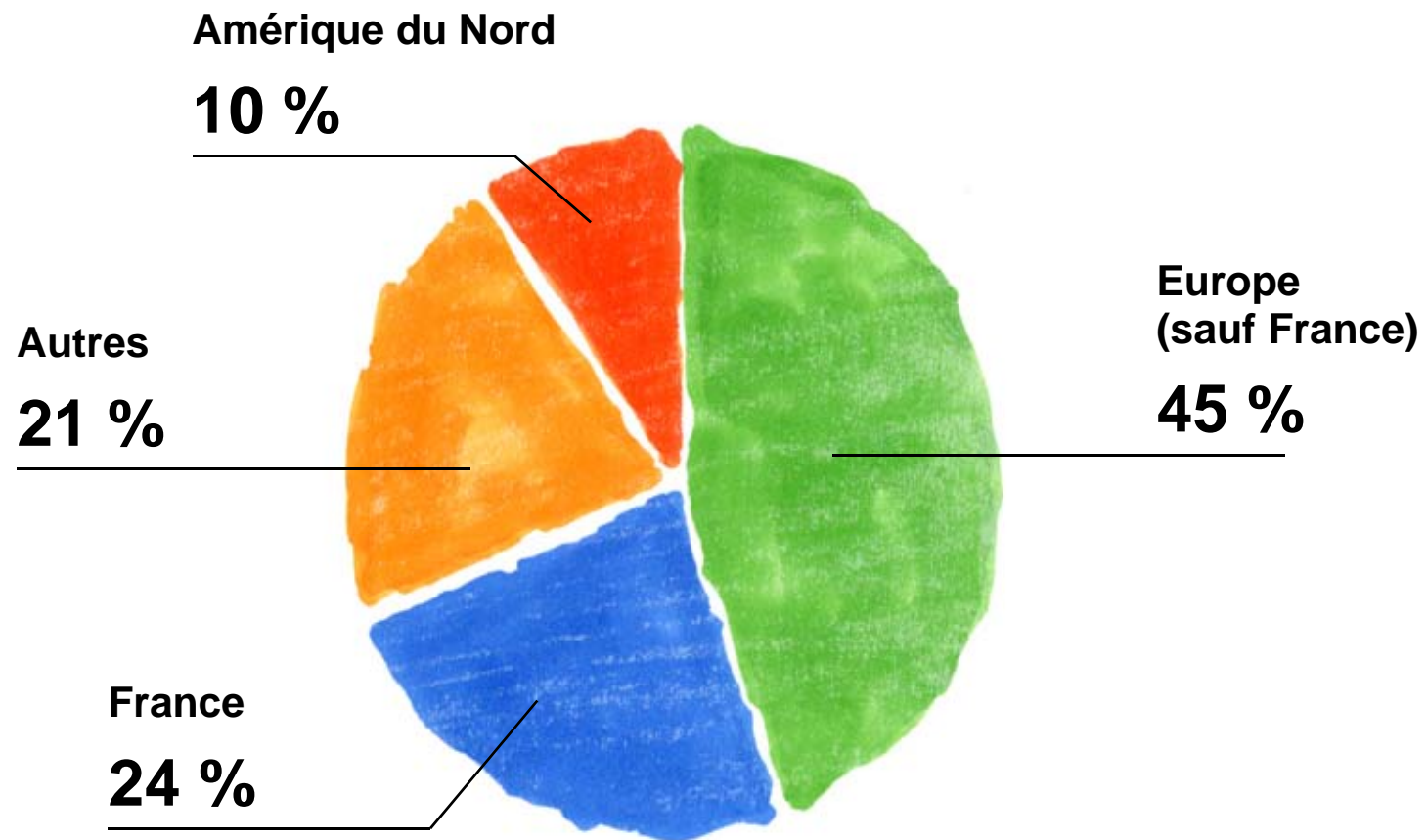


12 personnes, dont
6 techniciens,
2 assistantes,
1 pharmacien,
1 ingénieur chimiste,
3 pharmacognostes
(accueil d'un ou 2 stagiaires).

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

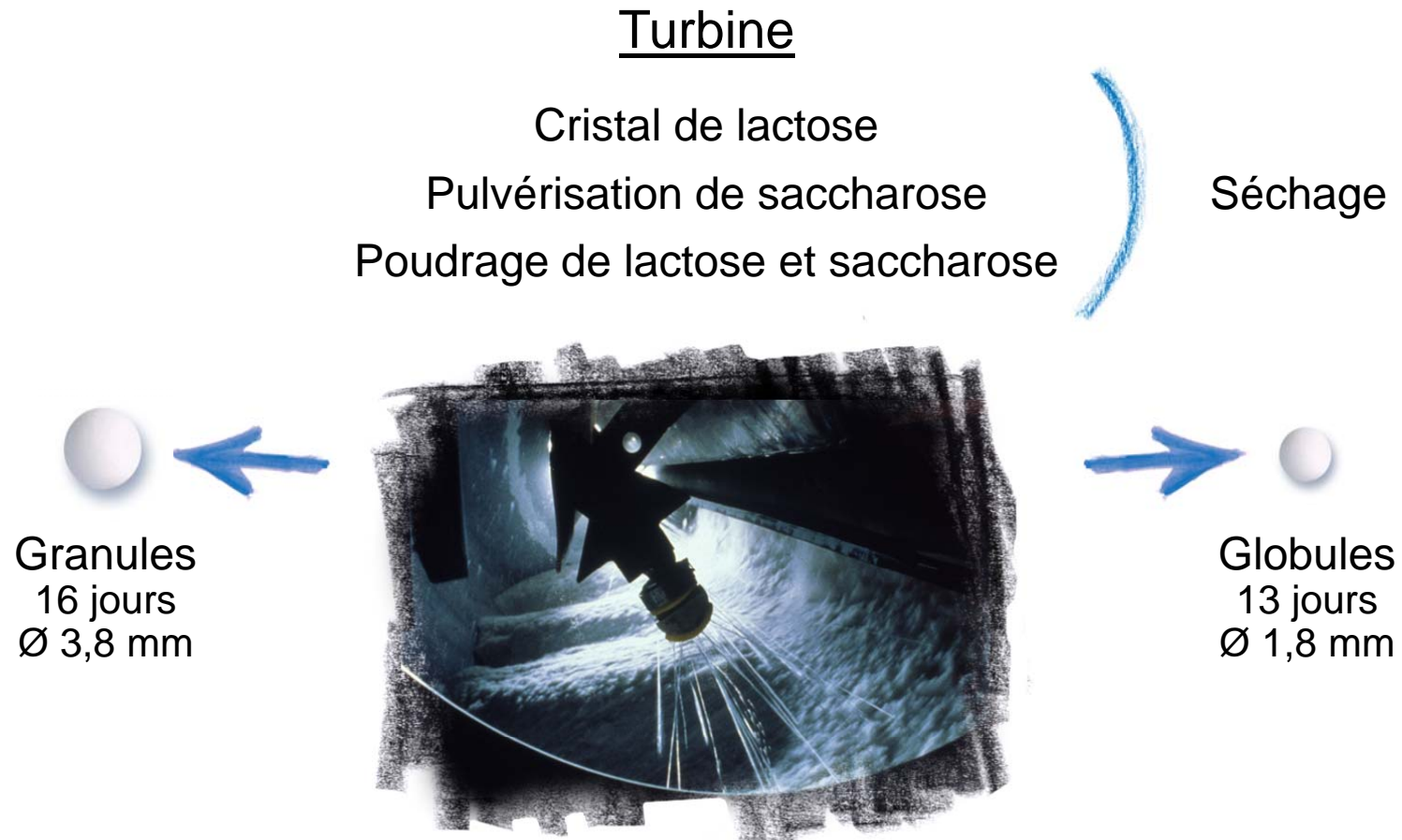


✚ 1 500 souches chimiques ou minérales



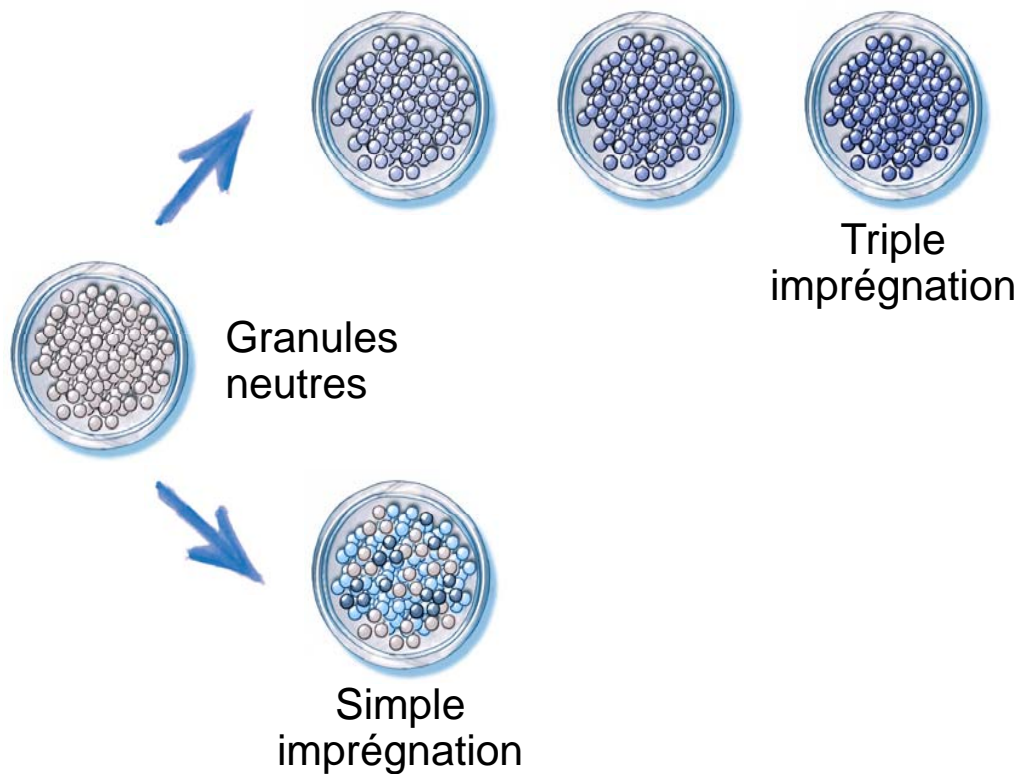
La fabrication des granules et des globules neutres

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

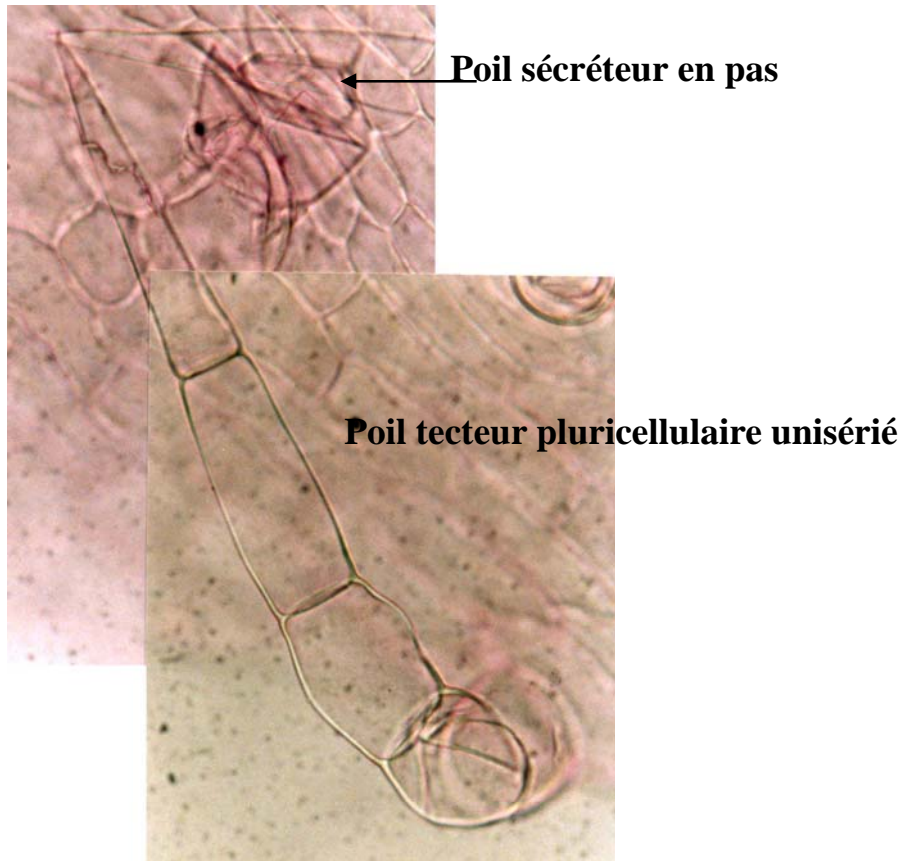
Identification botanique

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

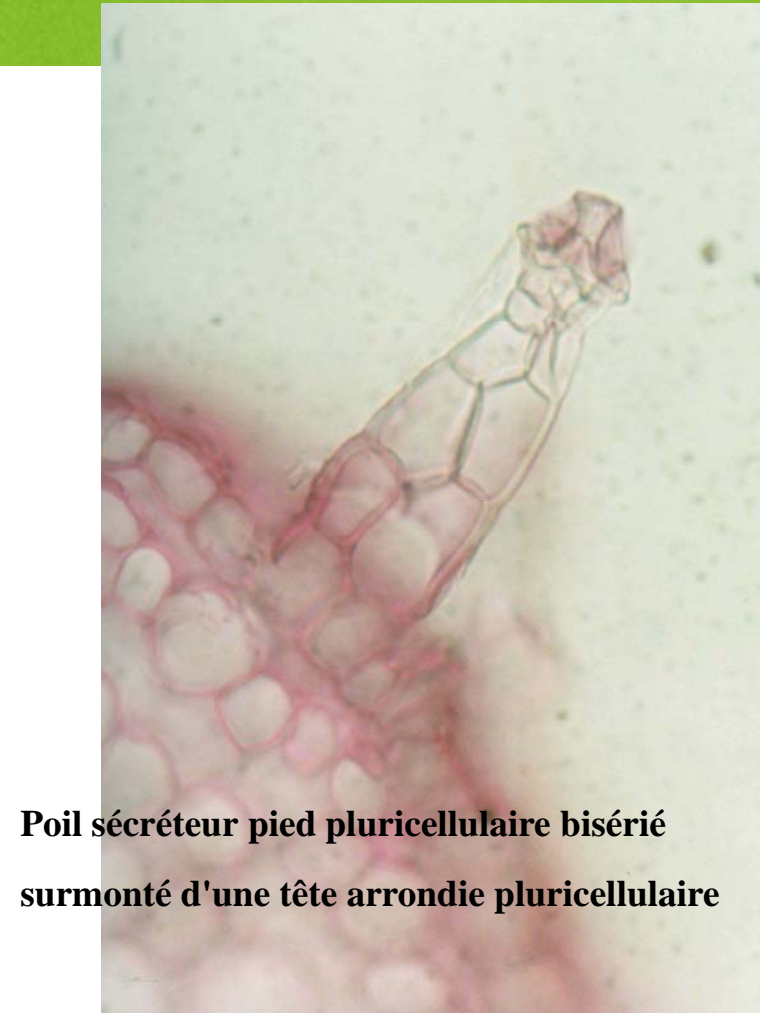


Identification botanique

2. Microscopique



Arnica montana L.



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



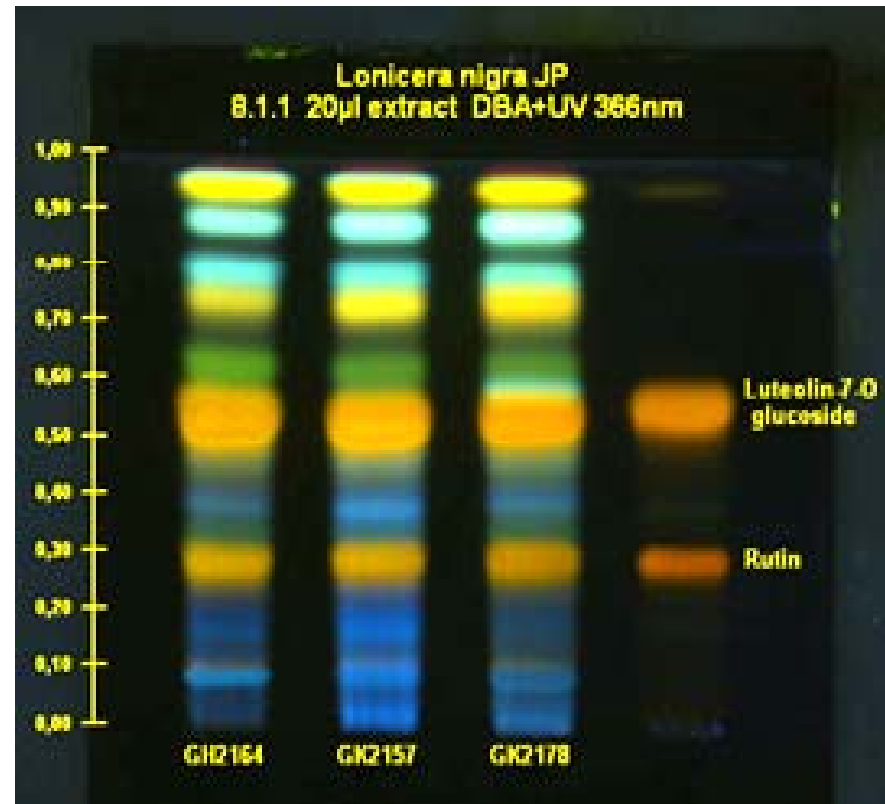
Intérêt de La CCM: exemples

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

Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

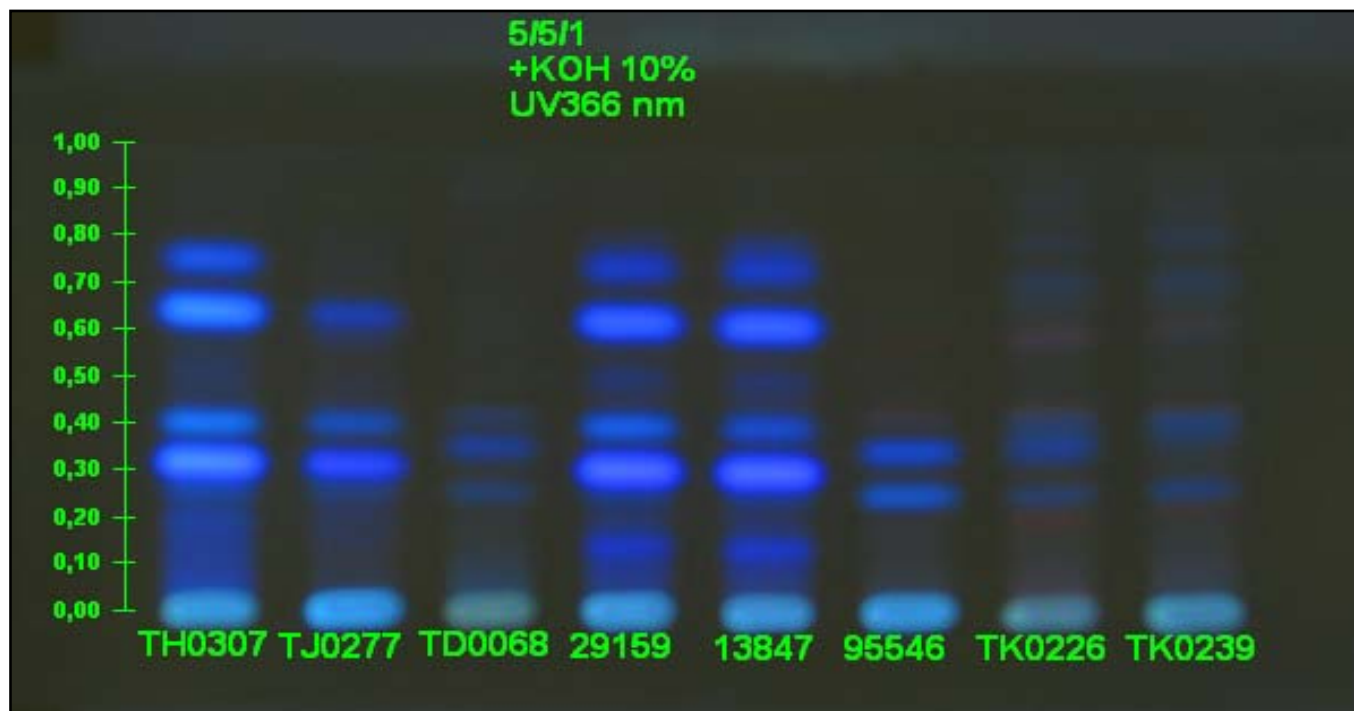


Flavonoides: variations minimales sur 3 ans de TM₂₀

Développement phytochimique

Identification

Intérêt de La CCM: exemples



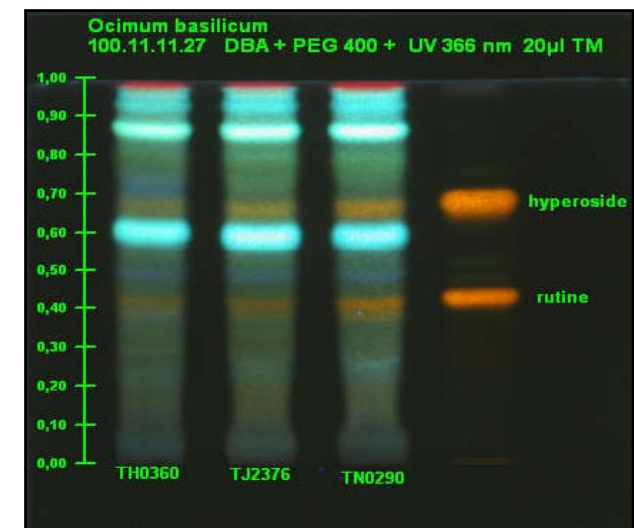
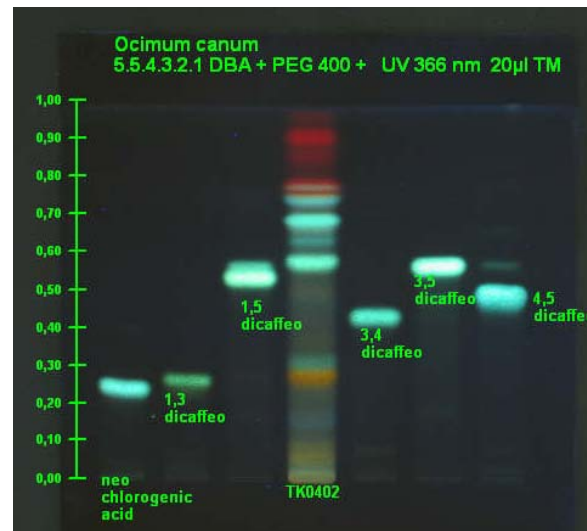
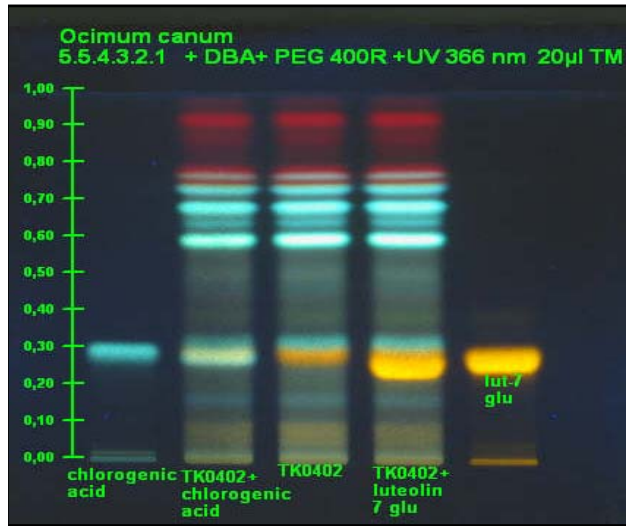
Coumarines: variations sur plusieurs années ans de TM

Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

Flavonoïdes et acides phénols



Ocimum canum

Ocimum basilicum: 3 lots homogènes sur 3 ans



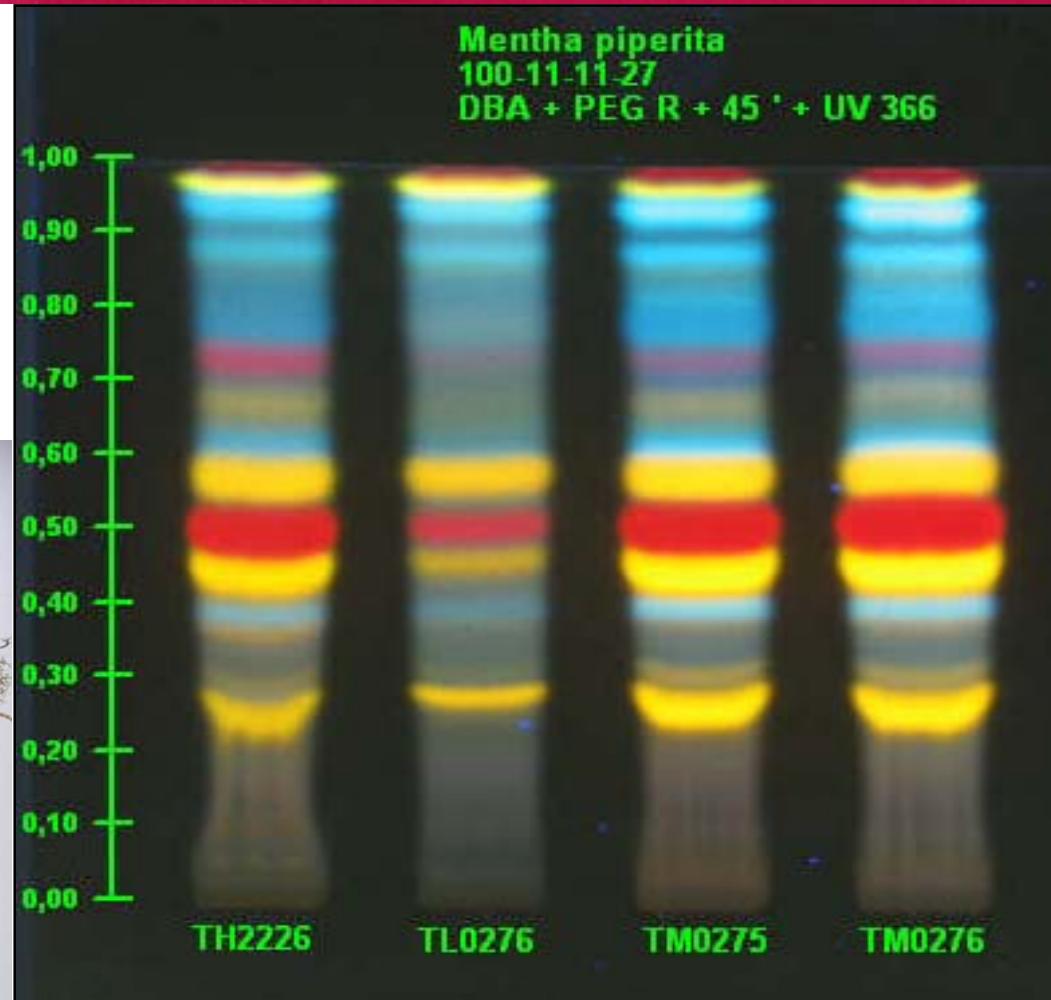
Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

Flavonoïdes et acides phénols

Mentha piperita



Homogénéité annuelle

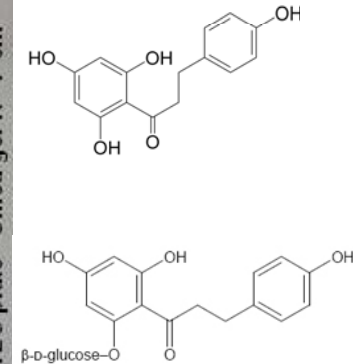
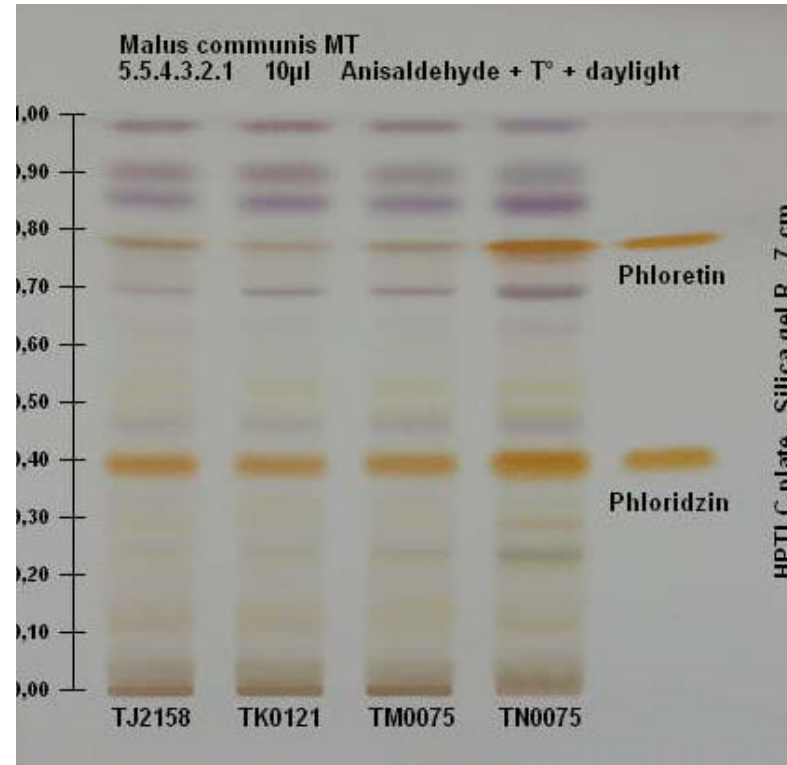
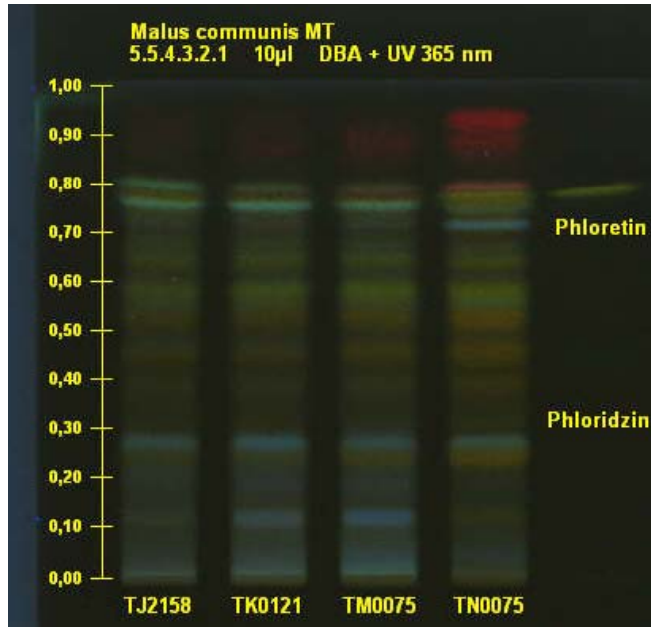
Développement phytochimique

Identification

Intérêt de La CCM: exemples

Flavonoïdes

Malus communis



Révélation originale des
Dihydrochalcones

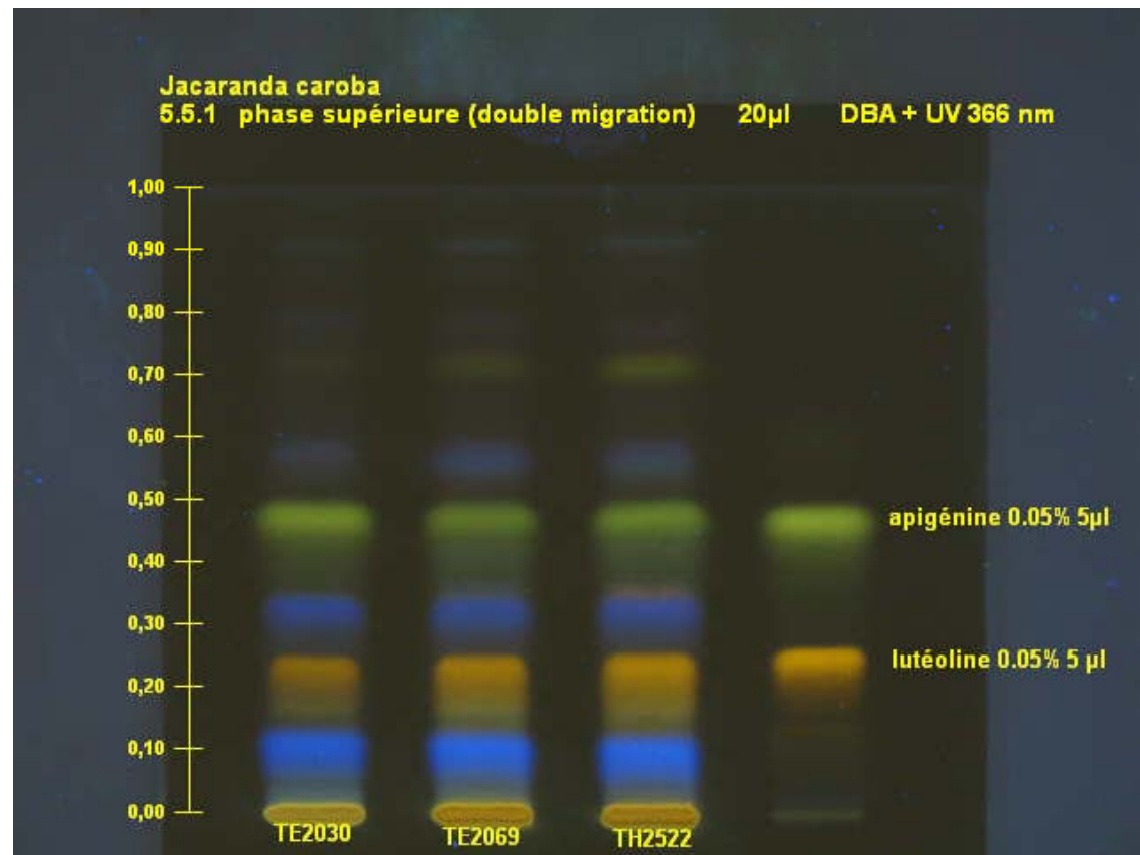


Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

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



25

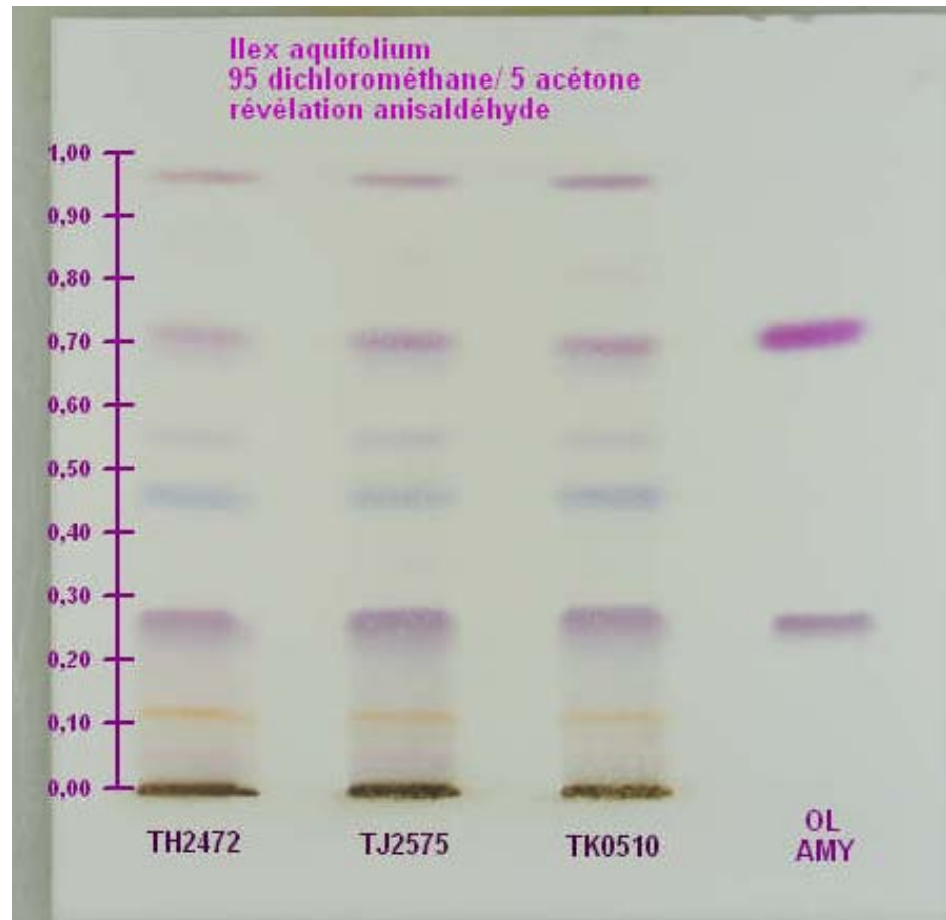
Flavonoïdes et acides phénols lots homogènes

Développement phytochimique

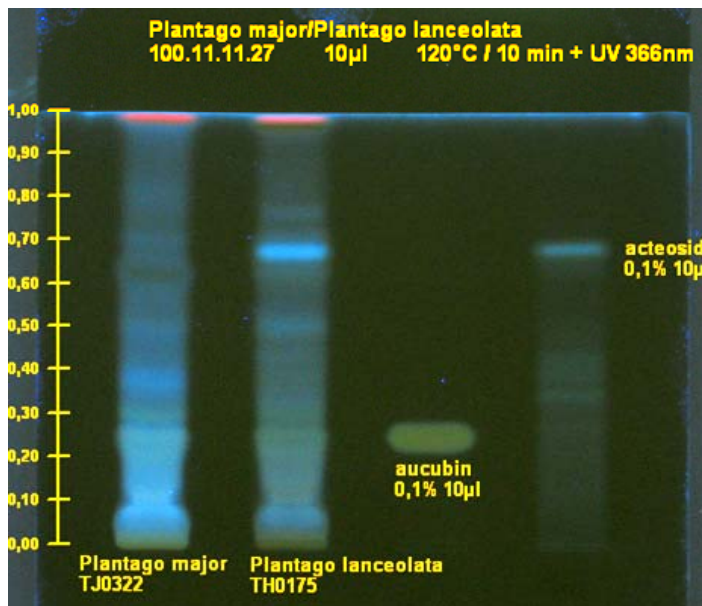
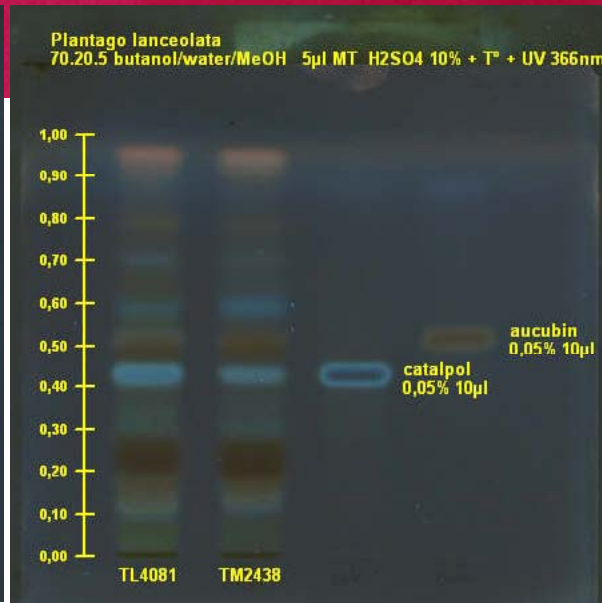
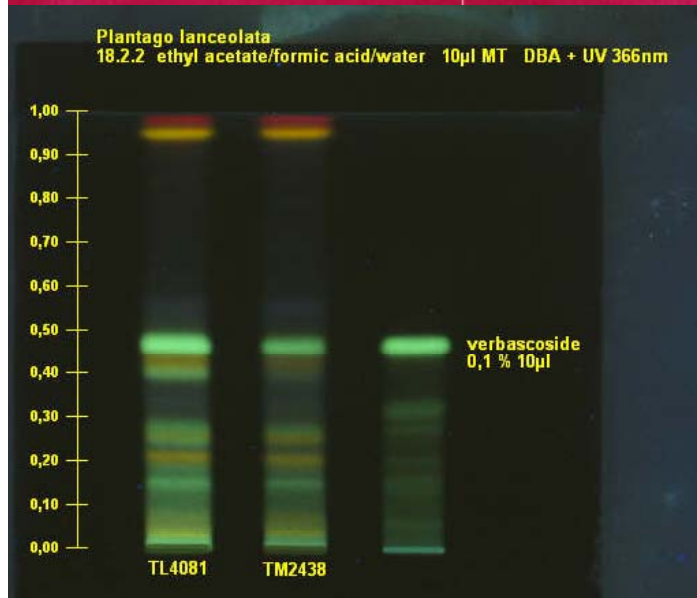
Intérêt de La CCM: exemples

Identification

Ilex aquifolium



Triterpènes



Plantago lanceolata

P. major

Verbascoside et Iridoïdes

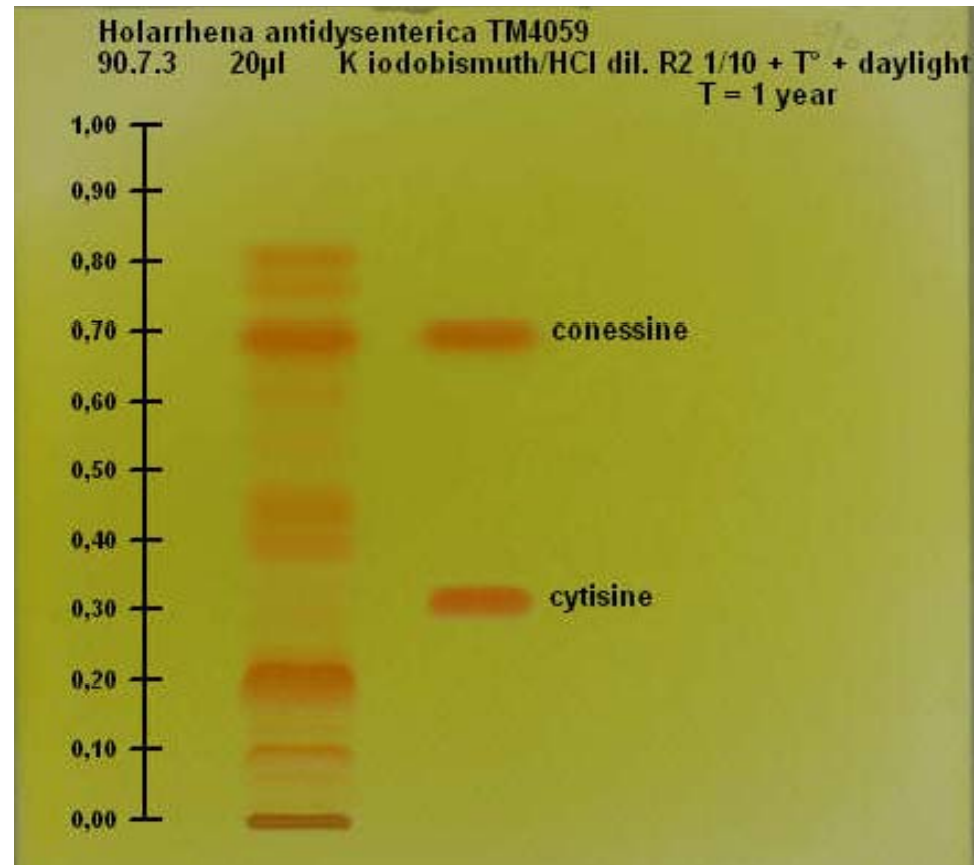


Développement phytochimique

Intérêt de La CCM: exemples

Identification

HOLARRHENA ANTIDYSENERICA



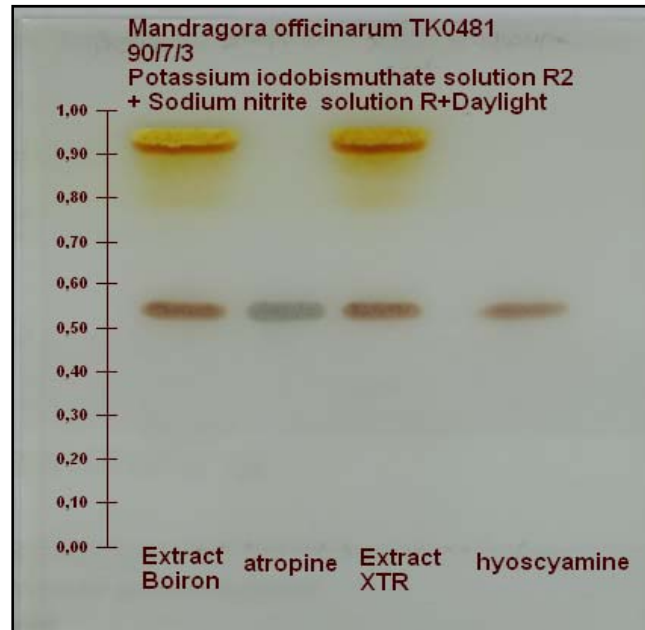
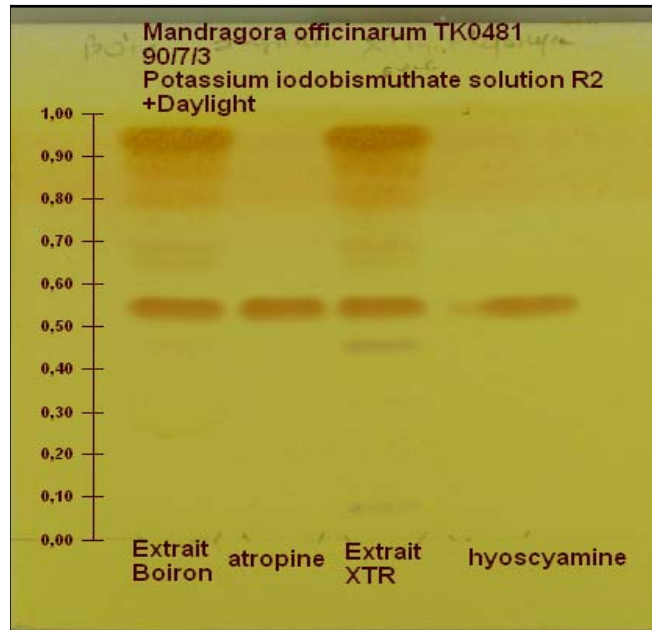
CONESSINE ET ALCALOIDES

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)

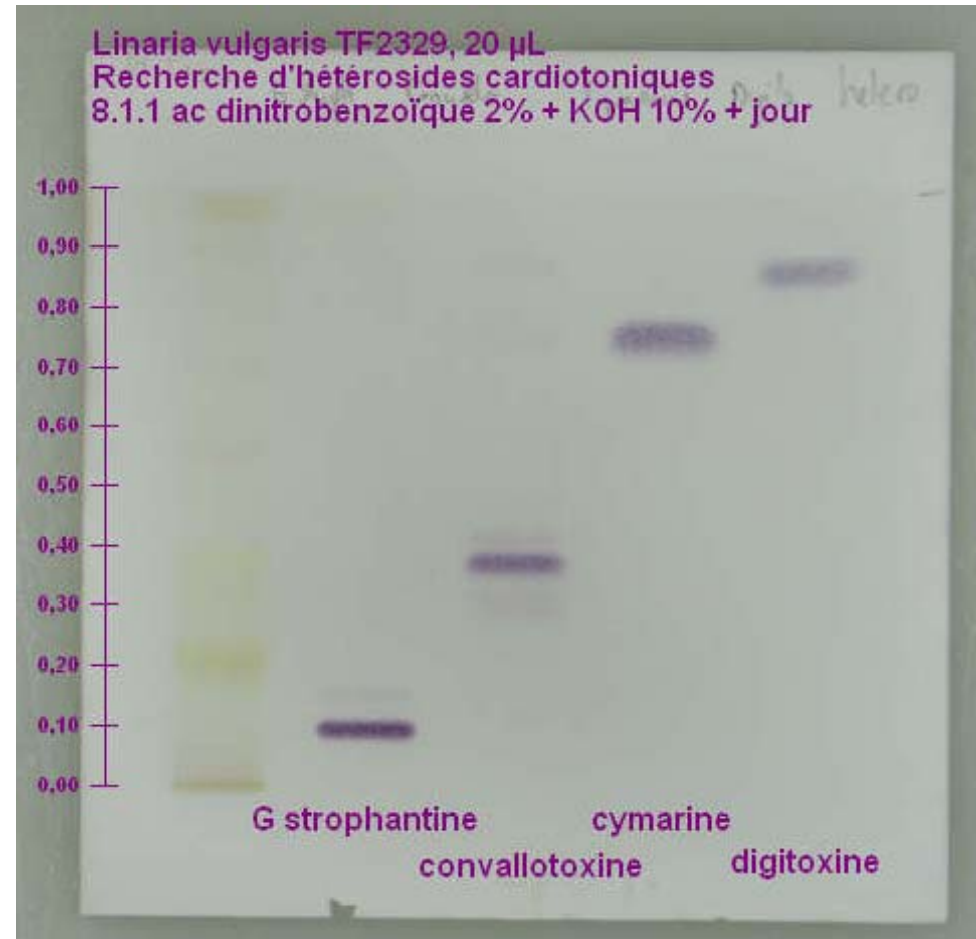
avec double migration

Les solvants habituels ne font presque pas migré ces composés



Recherche d'hétérosides cardiotoniques

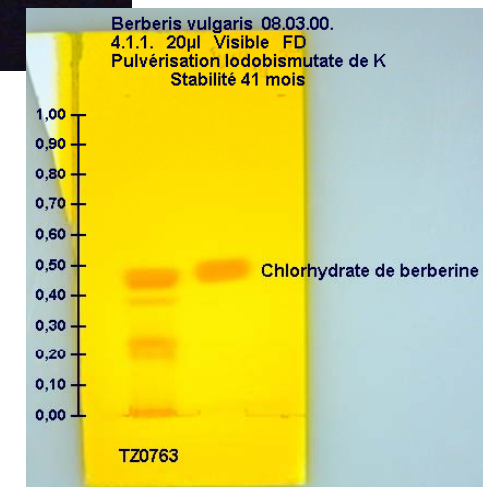
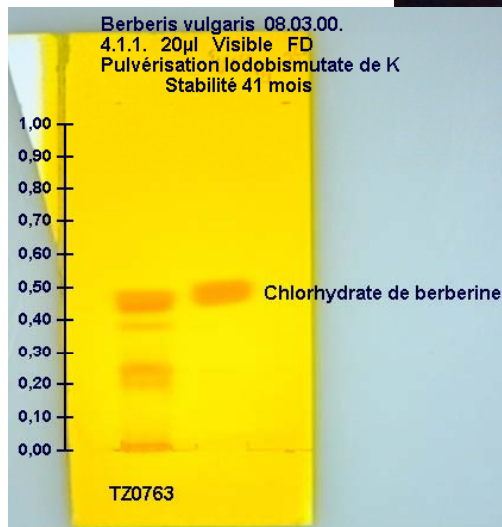
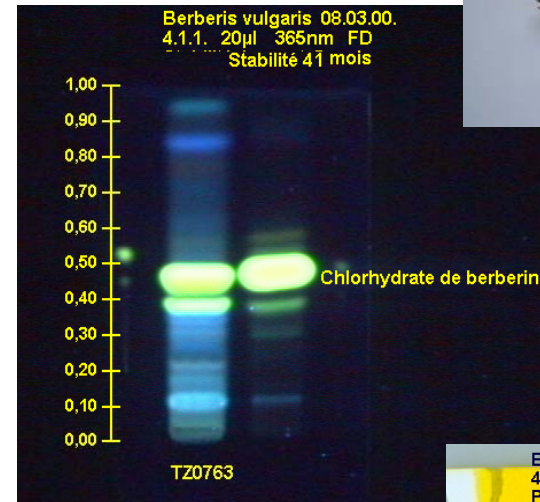
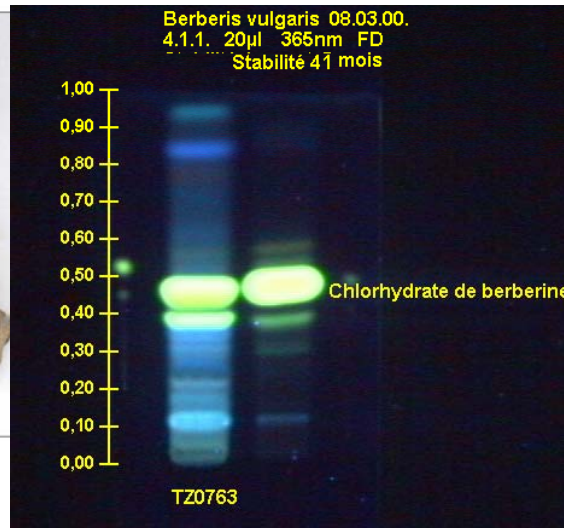
Linaria vulgaris



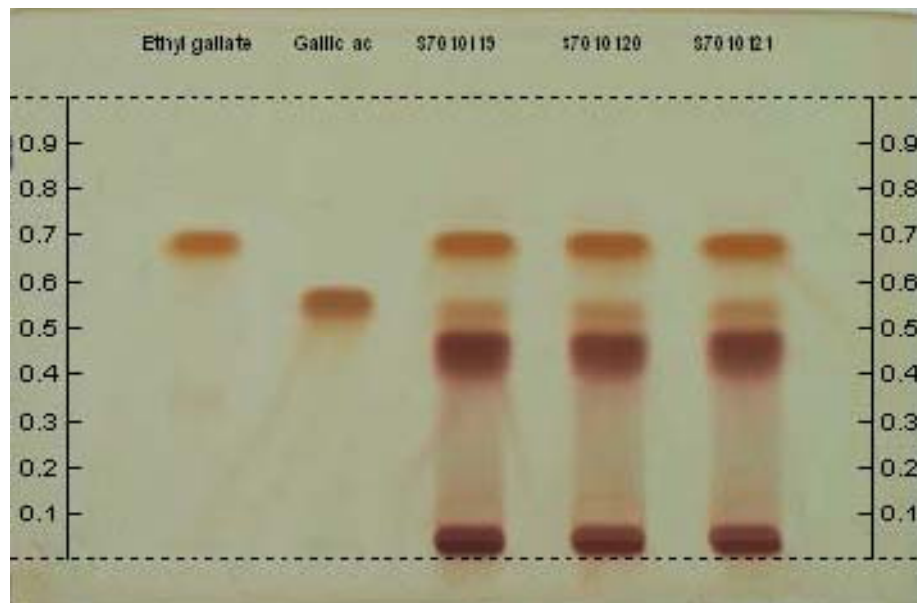
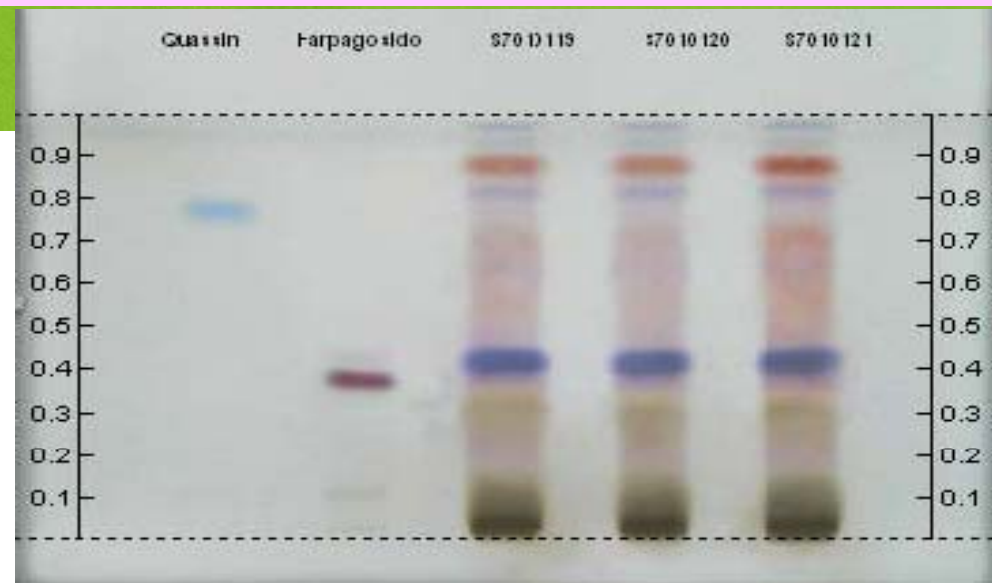
Identification

Falsification ou espèces voisines

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



CCM : étude de stabilité

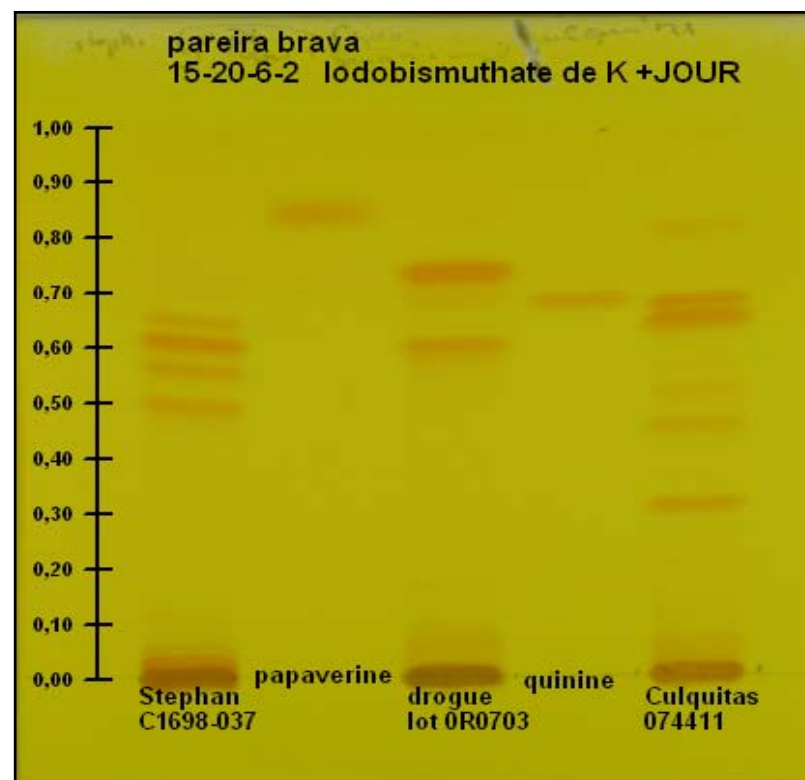
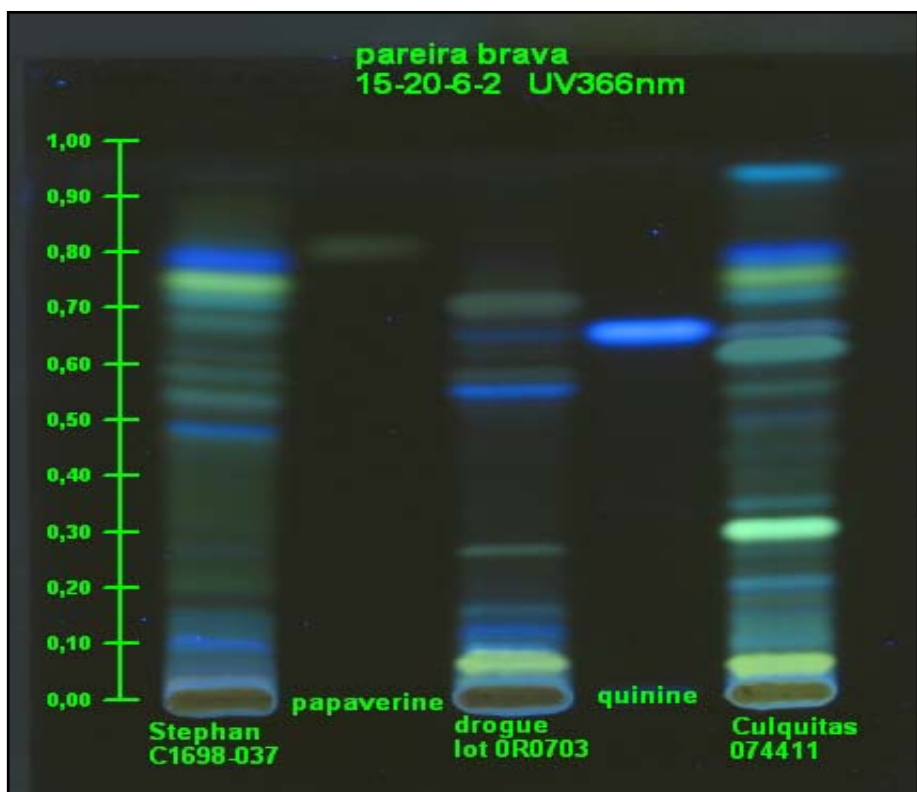


Recherche d'une matière première végétale

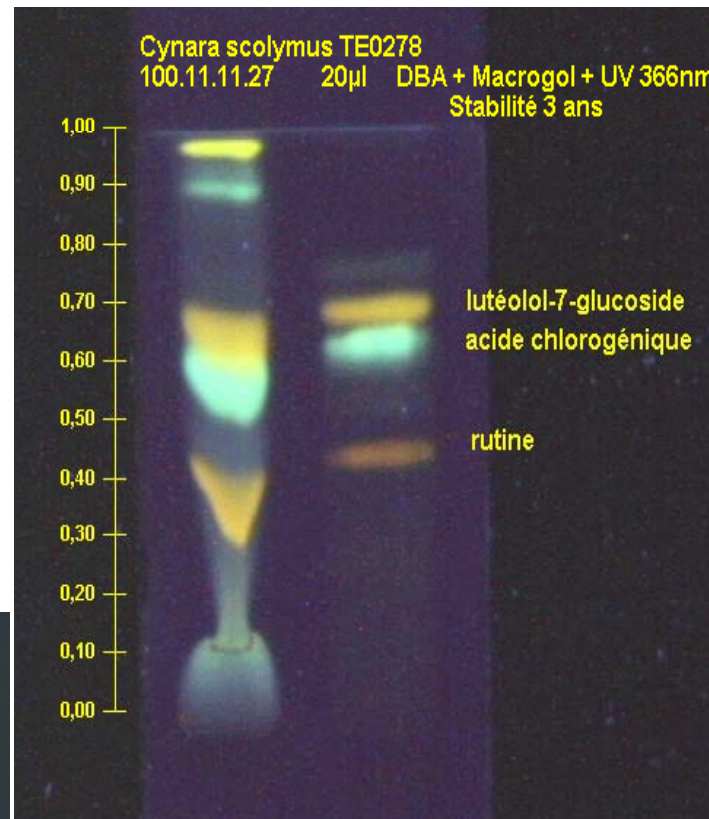
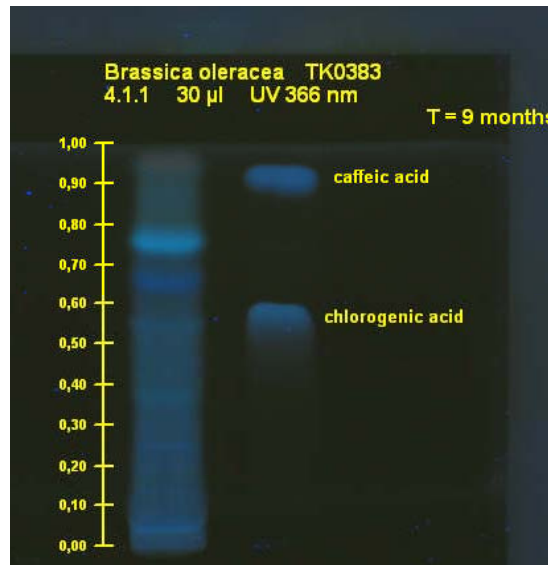
Identification et établissement de normes de qualité pour la CCM

Problématiques et limites

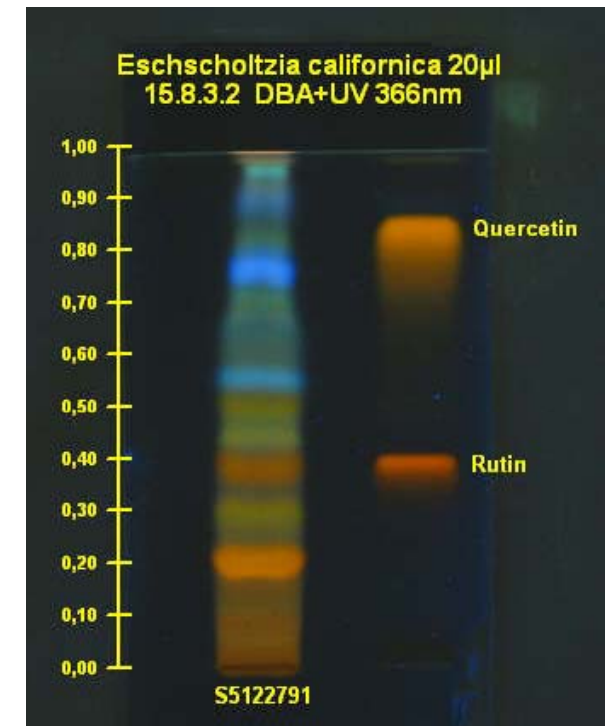
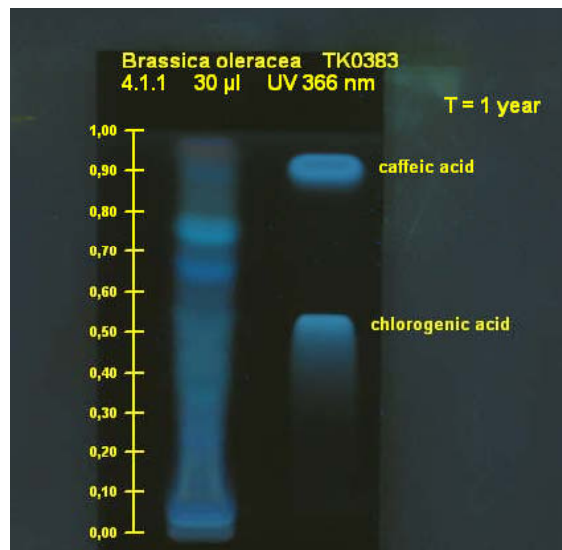
Ex. Pareira brava



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

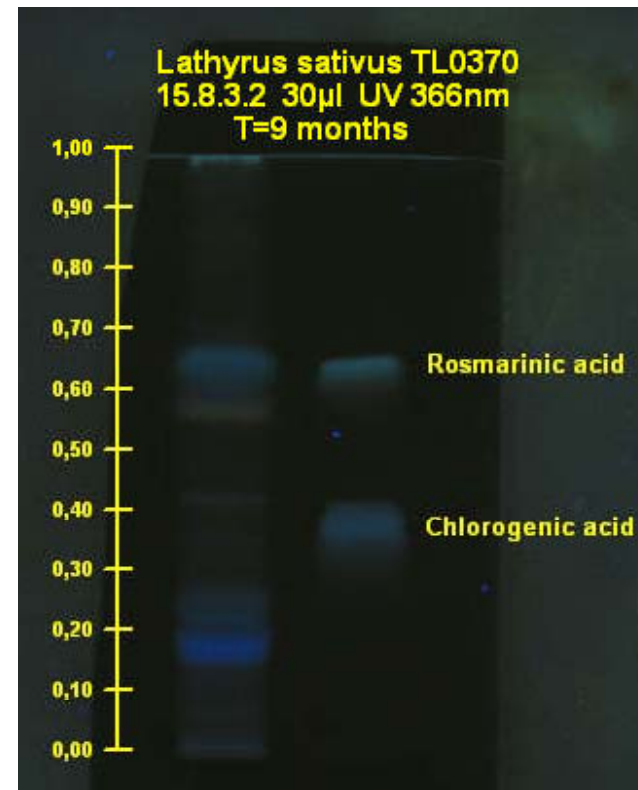
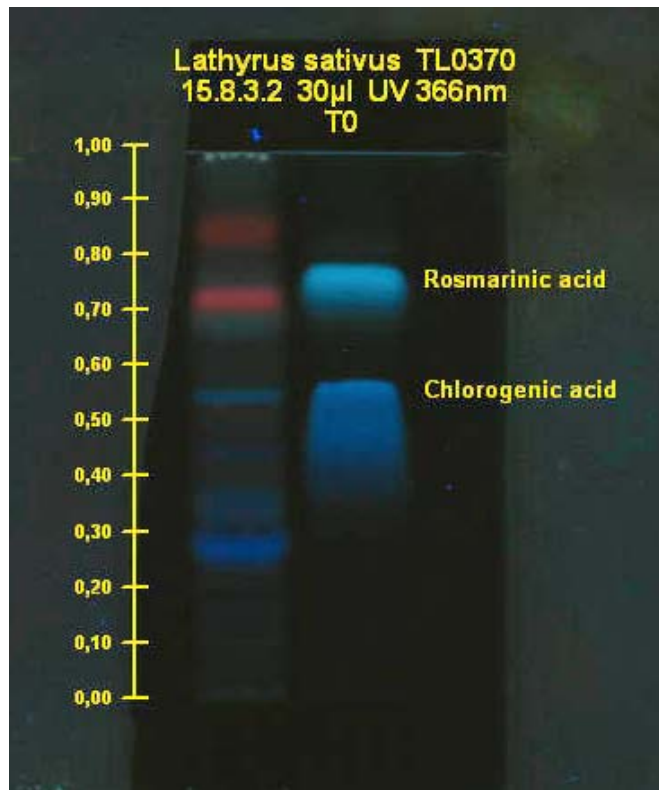


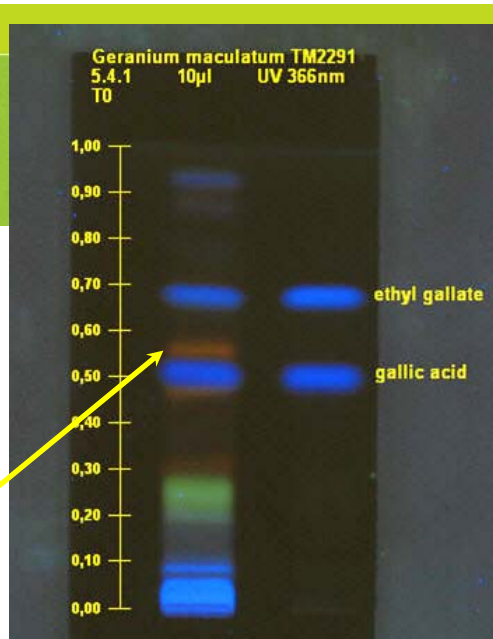
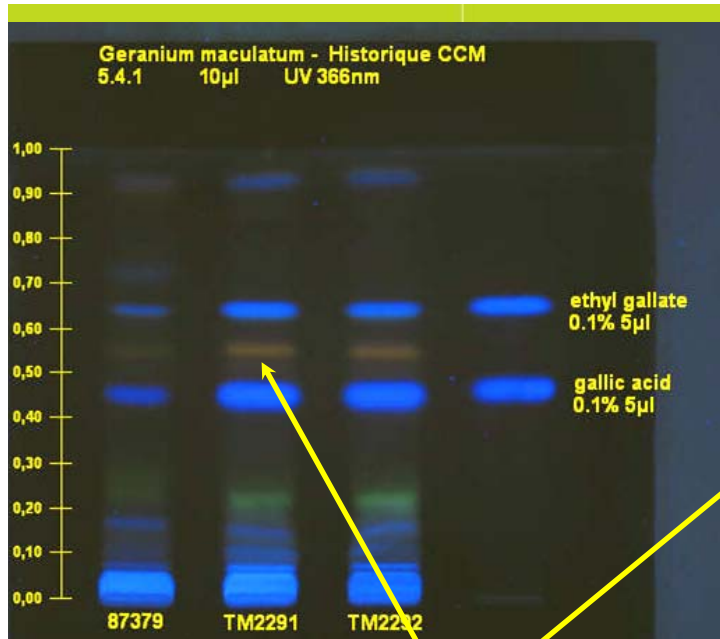
Migration en cheminée et atténuation de couleurs



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

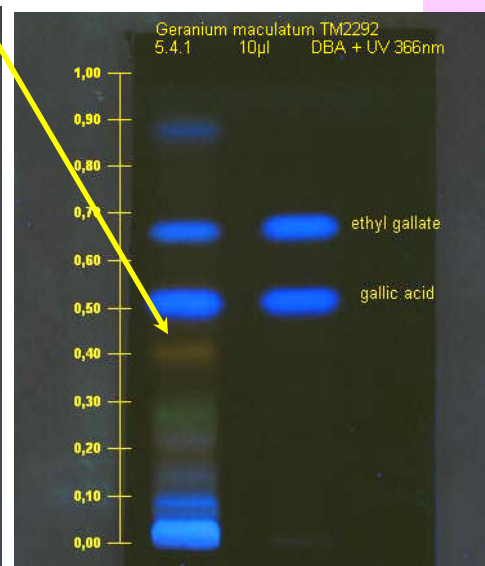
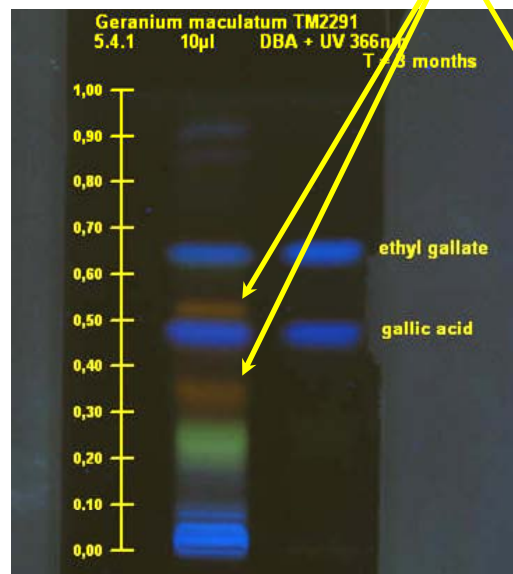
Atténuation des couleurs





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

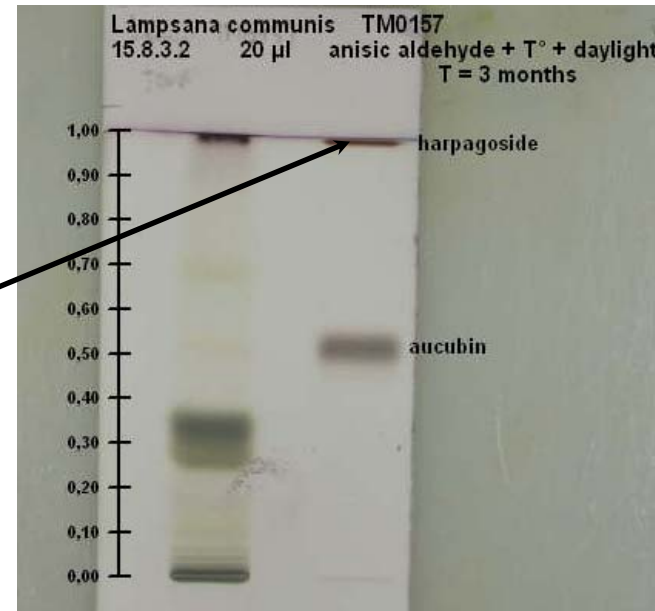
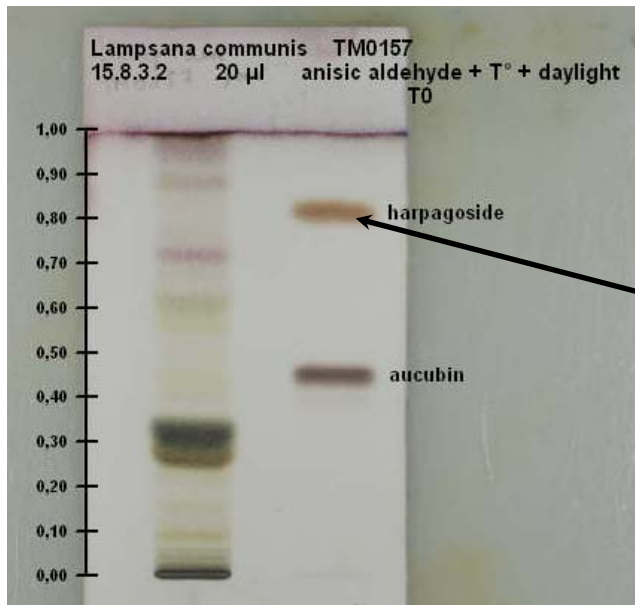
Variations de Rf



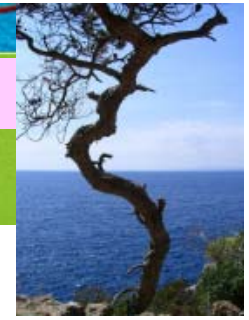
CCM : problématiques, limites, non-reproductibilité en étude de stabilité



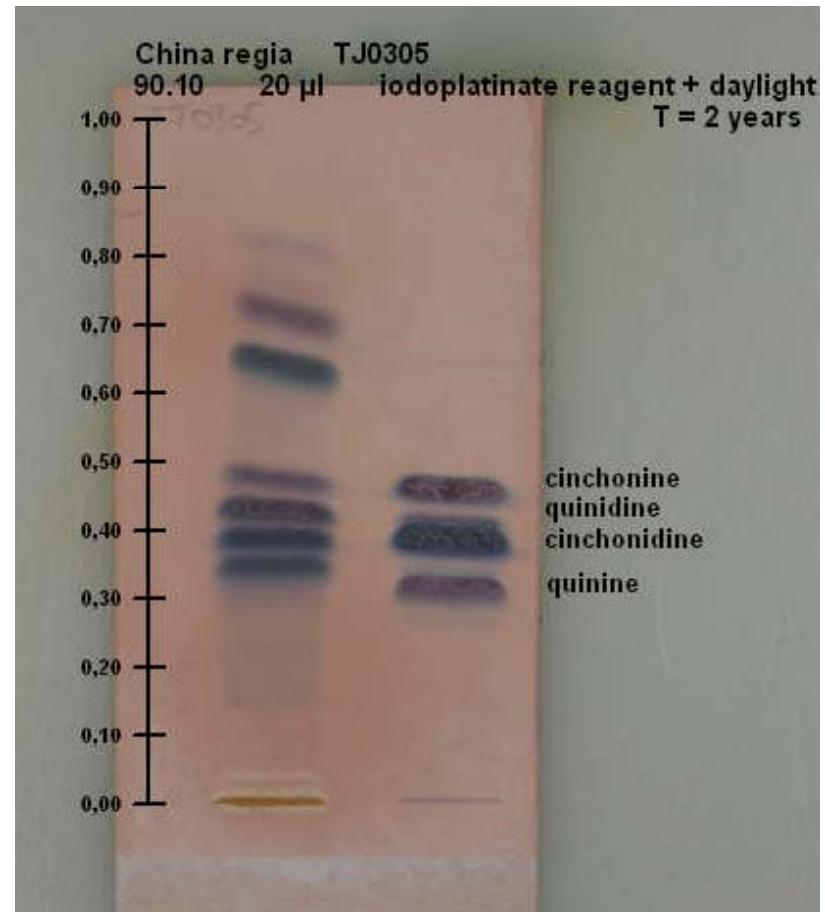
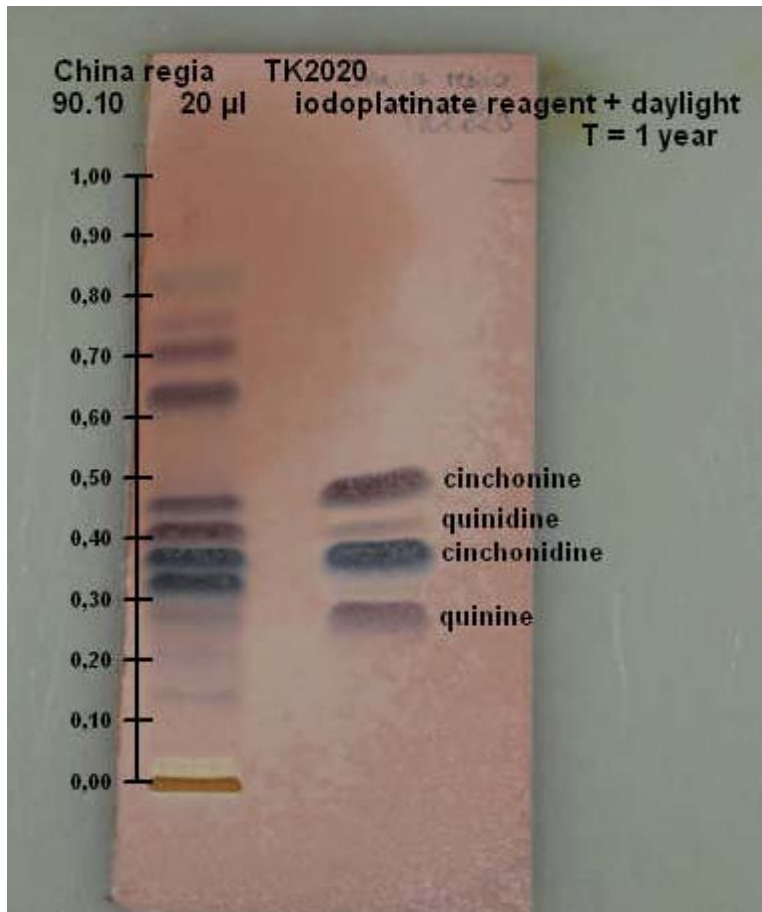
Variations de Rf



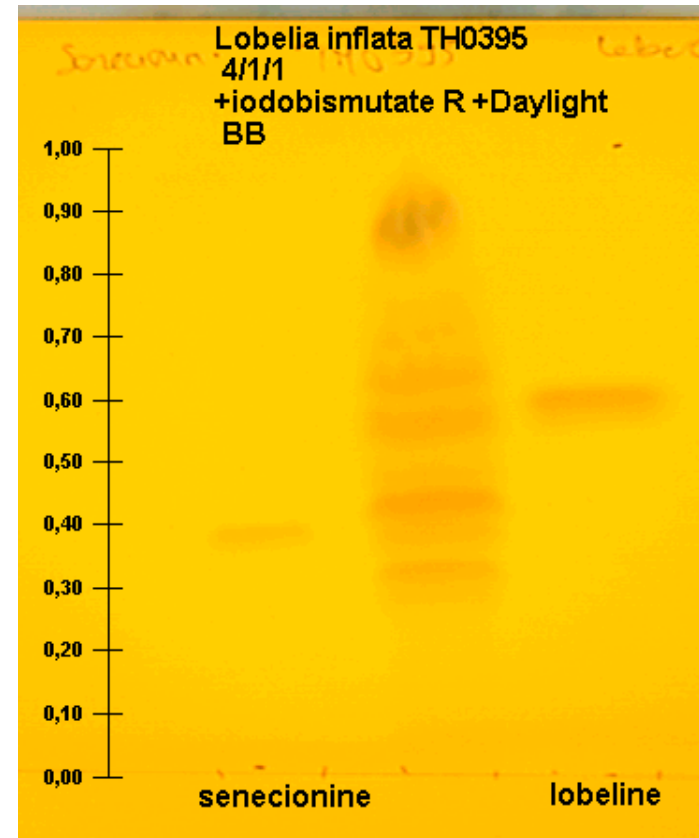
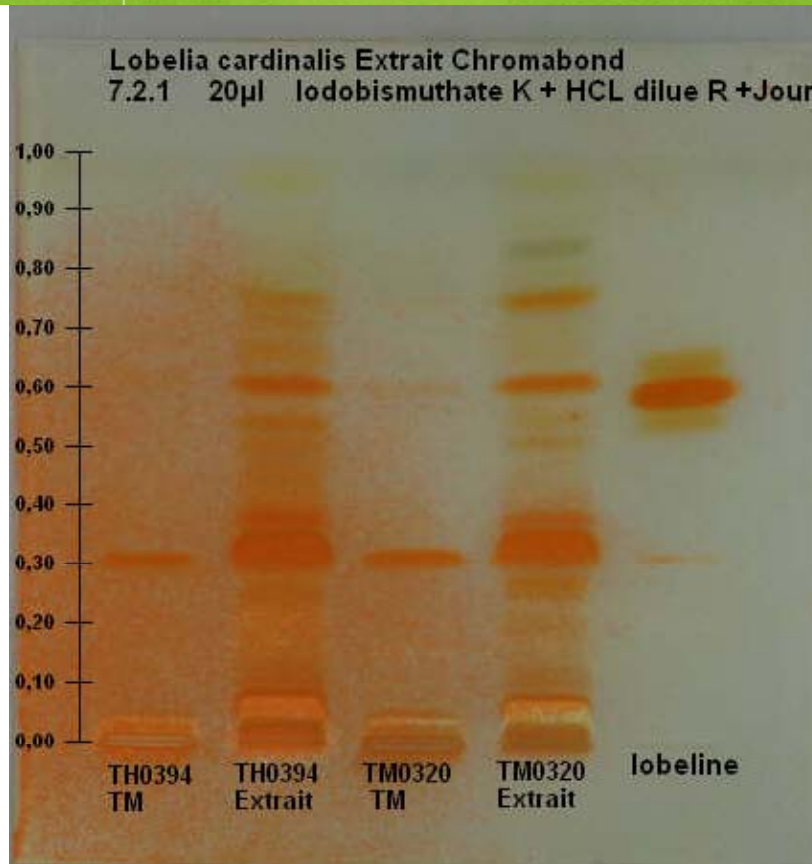
CCM : problématiques, limites, non-reproductibilité en étude de stabilité



Migration oblique



Pulvérisation!



Développement phytochimique

Dosage semi-quantitatif par densitométrie



Angelica archangelica

Image under UV 254 nm

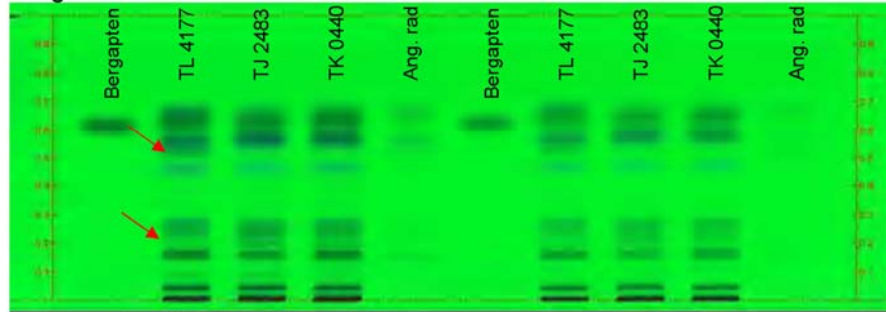


Image under UV 366 nm



Acétone / dichlorométhane 1/19

Image of derivatized plate WRT



Image of derivatized plate UV 366 nm



Pulvérisation d'acide sulfurique

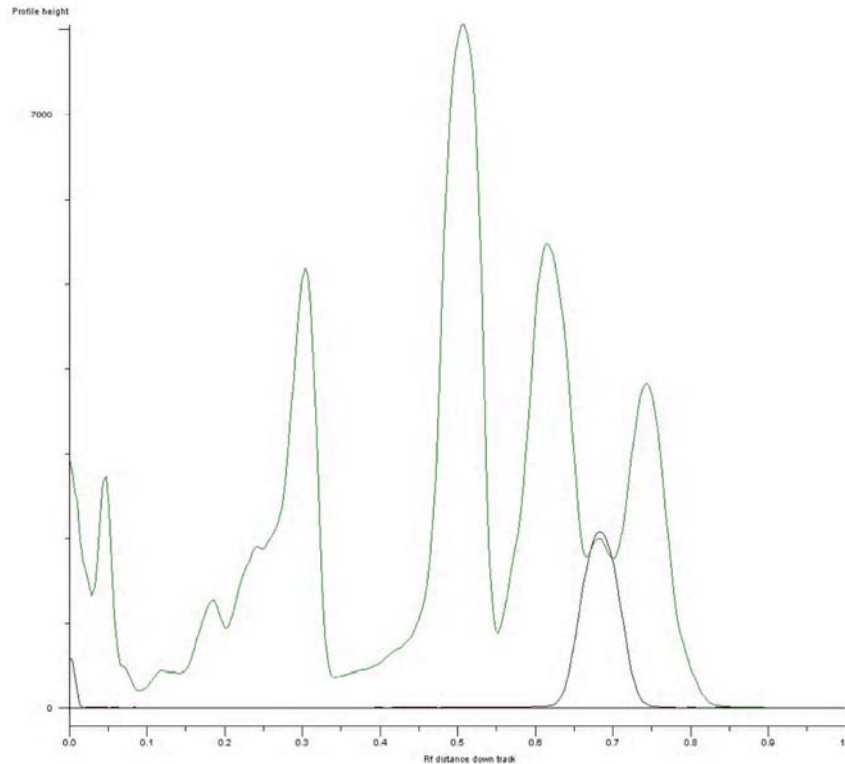
Dosage des coumarines dans 3 teintures mères de *Angelica archangelica* avec le Bergaptène comme témoin

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.

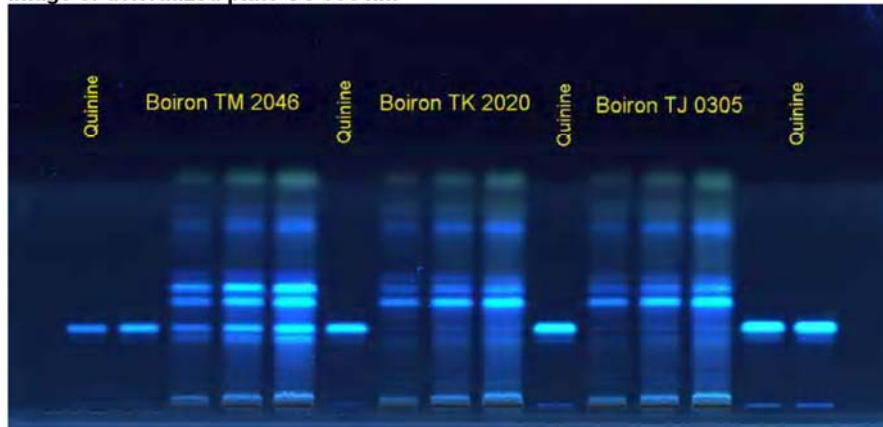
Développement phytochimique

Dosage semi-quantitatif par densitométrie



China regia: quinquina

Image of derivatized plate UV 366 nm

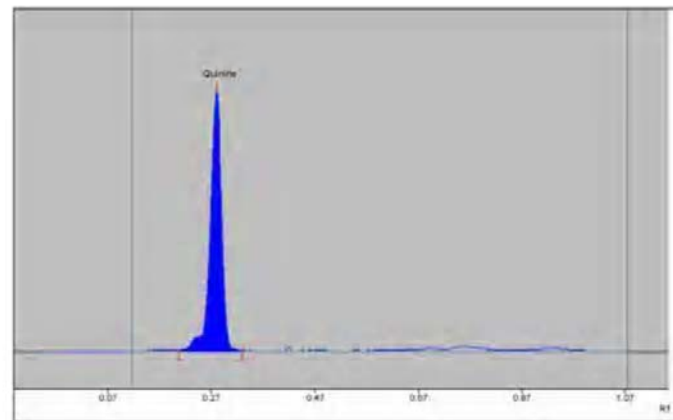


Diéthylamine / dichlorométhane 1/9

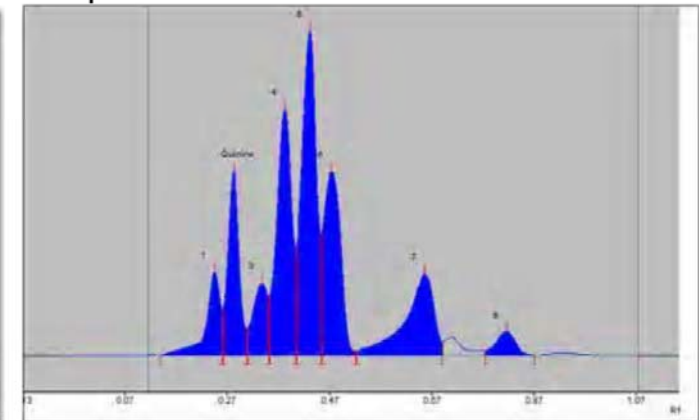
Dosage des alcaloïdes dans la teinture mère de *China regia* avec la quinine comme témoin

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

Standard track 1



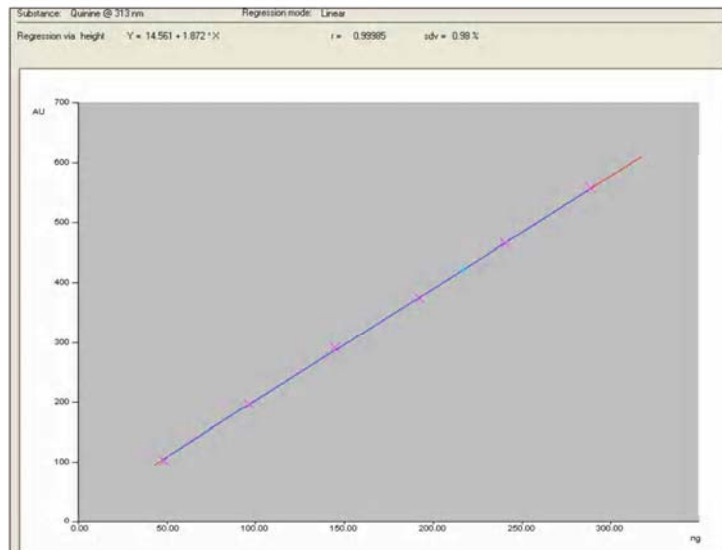
Sample Boiron TM2046



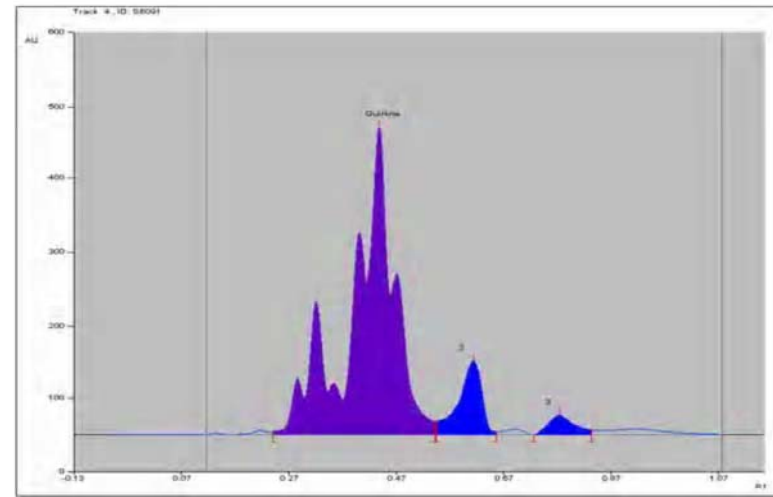
Développement phytochimique

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

