

QUALITÉ PHARMACEUTIQUE DES PLANTES MÉDICINALES ET PRODUITS DÉRIVÉS

Monographies et critères de contrôle analytiques



*Bernard Weniger - Maître de conférences
Pharmacognosie et Molécules Naturelles Bioactives
UMR Uds-CNRS 7200, Laboratoire d'Innovation Thérapeutique
Faculté de Pharmacie - Université de Strasbourg*

PLAN DU COURS

1. Les différents types de monographies
2. Diversité et variabilité des drogues végétales
3. Substances végétales et préparations à partir de plantes
4. Contenu technique des monographies
5. Normes générales en terme de contamination

TYPES DE MONOGRAPHIES DE DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS

- Monographies d'usage
- Monographies thérapeutiques
- Monographies mixtes
- Monographies concernant la sécurité d'emploi
- Monographie de l'HMPC (EMEA)
- Monographies analytiques

MONOGRAPHIES D'USAGE

- Recensement d'usages locaux ou régionaux de plantes médicinales
- Contenu porte sur :
 - identité taxonomique de l'espèce
 - énumération des synonymies existantes
 - recensement des noms vernaculaires
 - description botanique
 - répartition géographique
 - usages traditionnels en thérapeutique populaire

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE D'USAGE (ACCT, 1988)

ASTERACEES

Erigeron floribundus (H. B. et K.) Sch.

In Bull. Soc. Bot. Fr. 12 : 81 (1865) ; F.W.T.A.2, 2: 253 (1963)

Noms vernaculaires :

Bakoukouya : foumoudia

Kikongo : foumoudia bakouyo

Plante herbacée, bisannuelle ou pérenne, à tige raide, atteignant près de 2 m de haut. Feuilles linéaires lancéolées d'environ 12 cm de long sur 1 cm de large. Inflorescences en tête de la plante; panicules de corymbes jaunâtres portant des capitules de fleurs radiées; bractées imbriquées, étroites; fleurs marginales femelles, fertiles, à corolle jaunâtre, ligule étroite; fleurs internes hermaphrodites fertiles à corolle tubuleuse à 4 ou 5 lobes. Fruits: akènes pubescents surmontés d'une aigrette de nombreuses soies capillaires, fragiles.

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE D'USAGE (ACCT, 1988)

Le décocté aqueux des feuilles est antalgique per-os, dans les gastralgies et les algies dentaires.

Le suc de la feuille fraîche écrasée est utilisé en instillations nasales pour calmer la céphalgie.

En cas de morsure de serpent, la feuille fraîche écrasée est appliquée sur la partie mordue.



Erigeron floribundus

MONOGRAPHIES THÉRAPEUTIQUES

Résumé des connaissances chimiques, biologiques, cliniques et thérapeutiques d'un produit de santé

Comportent en général les rubriques suivantes :

- définition du produit: molécule, plante, phytomédicament
- constituants chimiques principaux
- usages et indications thérapeutiques
- posologie et formes d'administration
- contre-indications, effets secondaires, interactions
- propriétés pharmacologiques
- aspects toxicologiques

Peuvent être synthétiques ou détaillées

EXEMPLES DE MODÈLES DE MONOGRAPHIES THÉRAPEUTIQUES

Commission E

Crée en 1978 par gouvernement allemand pour réviser les phytomédicaments du marché

Panel interdisciplinaire d'experts

380 monographies de plantes médicinales ou de combinaisons de plantes médicinales

Doctrines de la "preuve absolue" pour l'innocuité

Doctrines de la "certitude raisonnable" au chapitre de l'efficacité

Monographies positives et négatives, à caractère réglementaire

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE (COMMISSION E)

Calendulae flos (Souci)

(Monographie de la Commission E publiée le 16 mars 1986)

→ Définition : Calendulae flos, fleur de souci

Composition de la drogue :

Le souci est constitué par la fleur séchée entière, ou par les fleurs ligulées séchées de *Calendula officinalis* L. (Fam. Asteracées).

La drogue contient des hétérosides triterpéniques et des aglycones, ainsi que des caroténoïdes et une huile essentielle.

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE (COMMISSION E)

Usage

Interne en usage topique: inflammation de la muqueuse orale et pharyngée

Externe: Plaies difficiles à cicatriser, ulcère de la jambe.

Contre-indications

Aucune contre-indication connue.

Effets secondaires

Aucun effet secondaire connu.

Interactions avec d'autres médicaments

Aucune interaction connue.


EXEMPLES DE MODÈLES DE MONOGRAPHIES THÉRAPEUTIQUES

ESCOP

European Scientific Cooperative on Phytotherapy

Crée en 1989 avec comme objectifs :

- améliorer connaissance phytomédicaments
- harmoniser leur statut au niveau européen

Deuxième édition, revue et corrigée, est parue en 2003 avec les monographies de type RCP  standardisé de 80 plantes

Nouveau tome en parution

Pas de caractère réglementaire

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE (ESCOP)

Calendulae Flos Calendula flower

DEFINITION

Calendula flower consists of the dried ligulate florets or of the dried composite flowers of *Calendula officinalis* L.

The material complies with the Pharmacopée Française. Fresh material may also be used provided that when dried it complies with the Pharmacopée Française.

CONSTITUENTS

Triterpenoids (oleanolic acid glycosides) and triterpene alcohols, sesquiterpenoids, carotenoids, flavonoids based upon quercetin and isorhamnetin, polysaccharides and sterols e.g. faradiol monoester

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE (ESCOPI)

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic indications :

Inflammations of the skin and mucosa, as an aid to wound healing.

Posology and method of administration :

Dosage :

Infusion for topical application: 1-2 g / 150 ml.

External use: extract in 40% alcohol or tincture 1:5 in 90% alcohol.

Treatment of wounds: the tincture is applied as such; for compresses the tincture is diluted at least 1:3 with freshly boiled water. Ointment: 2-5 %.

Method of administration :

For topical application.

Duration of administration :

No restriction.

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE (ESCOP)

Contra-indications :

Known sensitivity to members of the Compositae family.

Interaction with other medicaments :

None reported.

Pregnancy and lactation :

No data available.

Effects on ability to drive and use machines :

Not relevant.

Undesirable effects :

Weak skin sensitisation has been shown experimentally but there are no clearly recorded cases of contact dermatitis.

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE (ES COP)

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

In vitro experiments

In vivo experiments

Pharmacokinetic properties

Preclinical safety data

Acute toxicity

Chronic toxicity

Mutagenicity

Sensitizing potential_

COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *POLYPODIUM VULGARE L.*, RHIZOMA

Traditional use

- a) Traditional herbal medicinal product used as an expectorant in cough and cold.
- b) Traditional herbal medicinal product for short-term use in cases of occasional constipation.

The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based upon long-standing use.

Indication a)

Comminuted herbal substance for tea preparation.
Dried polypody rhizome: 4-5 g 3- 4 times daily

Indication b)

Comminuted herbal substance for tea preparation
Dried polypody rhizome: 14-30 g daily

The use is not recommended in children under 12 years of age (see section 4.4 ‘Special warnings and precautions for use’).

Duration of use

Not to be taken for more than 1 week.
If the symptoms persist during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.

Method of administration

Oral use.

The use is not recommended in children under 12 years of age due to lack of adequate data.

When dyspnoea, fever or purulent sputum occurs, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.

Safety during pregnancy and lactation has not been established.

In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.

MONOGRAPHIES MIXTES

Combinaison part. analytique et part. thérapeutique
ou part. usages et part. thérapeutique :

Monographies de plantes de l'OMS

Caractéristiques botaniques, répartition
Principaux constituants chimiques actifs
Contrôle qualité: identité, essais et dosage
Données pharmacologiques et cliniques
Contre-indications et interactions possibles
Posologie et formes d'administration

Monographies TRAMIL

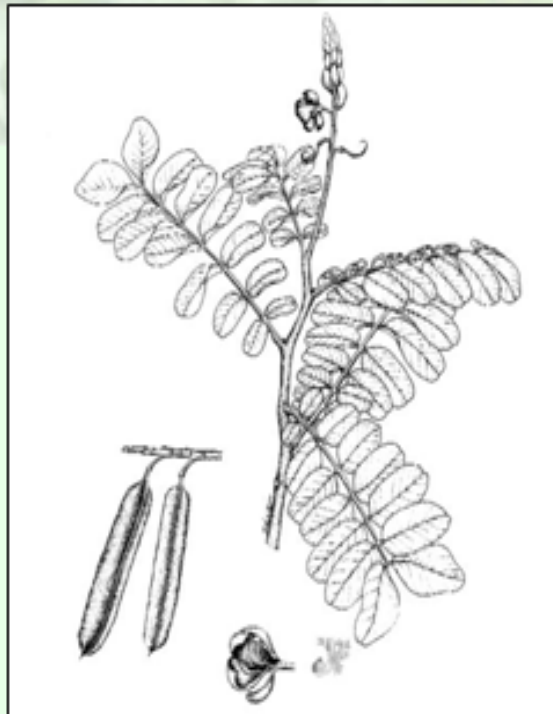
Description botanique, répartition, usages traditionnels
Constituants chimiques
Données pharmacologiques et toxicologiques
Recommandations d'usage

Pharmacopée Végétale Caraïbienne

Senna alata

FABACEAE

Senna alata (L.) Roxb.
= *Cassia alata* L.



Noms vernaculaires

Guatemala :	barajo
Martinique :	kasyalata
Rép. Dominicaine :	guajabo
Saint Vincent :	river grava, river senna
Vénézuela :	tarantantán

autres noms créoles : bwa dartre, datyé, kas pyant, zèb a dat

Distribution géographique

Originnaire d'Amérique tropicale, cultivée sous les tropiques de l'Ancien Monde.

Description botanique

Arbuste pouvant atteindre 3 m de haut. Feuilles paripennées pouvant atteindre 70 cm de long; folioles de 6 à 14 paires, oblongs à obovés de 4 à 15 cm, émarginés. Grappes terminales avec de nombreuses fleurs de couleur jaune doré; sépales légèrement différents entre eux; 5 pétales presque égaux en forme d'ongle. Gousse aplatie linéaire avec 4 larges ailettes crénelées; graine couleur café foncé à noires.

Vouchers : Delens, 138, VEN
Longuefosse & Nossin, 36, HAVPMC
Girón, 154, CFEH
Jiménez, 3528, JBSD
Balland, 44, HVB



Pharmacopée Végétale Caraïbienne

Senna alata

Emplois traditionnels significatifs TRAMIL

- affections cutanées : feuille, jus, application locale¹
feuille, macération aqueuse, bains¹⁻²
- boutons : feuille, macération aqueuse, bains³
- champignons (mycose interdigitale) : feuille, écrasée, cataplasme²
- taches sur la peau (pityriasis versicolor) : feuille, jus, application locale⁴
- teigne : feuille fraîche, écrasée avec du sel, application locale⁵

Recommandations

Selon l'information disponible :

L'emploi contre les affections de la peau, les taches sur la peau (pityriasis versicolor), la teigne et les champignons (mycose interdigitale) est classé REC sur la base de l'usage significatif traditionnel documenté par les enquêtes TRAMIL, les études de toxicité, la validation et l'information scientifique publiée.

Si l'état du patient se détériore, ou si les symptômes durent plus de 5 jours, consulter un médecin.

Toute application doit se conformer à de strictes mesures d'hygiène, pour éviter la contamination ou une infection supplémentaire.

Chimie

La feuille contient des anthraquinones : aloé-émodyne, acide chrysophanique, rhéïne⁶⁻⁷, dihydroxyméthylantraquinone; des tanins⁸, mais pas de saponines⁹.

Le fruit contient des alcaloïdes¹⁰; la feuille et la fleur ne contiennent pas de leucoanthocyanines⁹.

La plante contient des dérivés anthracéniques d'aloé-émodyne et de rhéïne¹¹.

Activités biologiques

Travail TRAMIL¹²

Les extraits aqueux (10%) et hydroalcoolique (95%) de feuille fraîche, *in vitro*, ont été évalués sur *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*; *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus niger*, *Microsporum canis* et *Candida albicans*. L'extrait aqueux n'a inhibé la croissance d'aucune souche. L'extrait hydroalcoolique a eu une action sur tous les micro-organismes étudiés, spécialement *Trichophyton rubrum* (100%), *Microsporum canis* (83%) et *Aspergillus niger* (51.6%).

Pharmacopée Végétale Caraïbienne

Senna alata

Activités biologiques (suite)

Le jus de plante entière a été inactif *in vitro* sur *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* et *Saccharomyces cerevisiae*¹³.

L'extrait de feuille séchée *in vitro*, face à *Staphylococcus aureus* (souches sensibles et résistantes à la pénicilline) et à *Pseudomonas aeruginosa*, isolés de sécrétions et par grattage de la peau de patients a eu une action antibactérienne. Autres bactéries sensibles : *Streptomyces pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Serratia marcescens*¹⁴.

L'infusion de jeune feuille séchée *in vitro* (5%) a totalement inhibé la croissance de *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Microsporum canis*, *M. gypseum* et *Epidermophyton floccosum inguinalis*, mais elle n'a pas été active à 2,5%¹⁵. Ces mêmes extraits (2,5 et 5%) n'ont pas inhibé la croissance de *Candida tropicalis*, *C. albicans* ni de *Cryptococcus neoformans*¹⁶.

L'extrait hydroalcoolique (35%) de feuille séchée (10%), *in vitro*, n'a pas eu d'action sur *Neisseria gonorrhoea*¹⁷.

Les décoctions de feuille, d'écorce de la tige et de la racine (1 mL) *in vitro*, ont été inactives devant *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *M. canis* et *Trichophyton mentagrophytes*¹⁵.

L'extrait éthanolique sec de feuille appliqué en pommade (10% en base polyéthylenglicol) sur peau de lapin, a montré une action cicatrisante¹⁸.

L'extrait aqueux de feuille appliqué localement (en concentration de 100, 90 et 80% selon la zone corporelle) sur l'être humain atteint de pityriasis versicolor, a éliminé le champignon *Malassezia furfur* cause de la maladie¹⁹.

On a attribué à l'extrait hydroalcoolique (50%) de feuille séchée une action antihistaminique²⁰.

Pharmacopée Végétale Caraïbienne

Senna alata

Toxicité

Travail TRAMIL²¹

La décoction de feuille fraîche (30%) (rendement de l'extrait 13,6 mg/mL) a été administrée oralement, à une dose unique de 6154 mg de matière végétale/kg de poids corporel (volume maximum 2 mL/100 g), à 6 rats Sprague Dawley (3 mâles et 3 femelles). Le contrôle a été réalisé avec de l'eau distillée sur un même nombre d'animaux de caractéristiques identiques. Ils ont fait l'objet d'une période d'observation de 24 heures, prolongée pendant 14 jours. Il n'a pas été constaté de mort ni de signes cliniques adverses; les études histopathologiques n'ont mis en évidence aucune lésion organique. L'extrait n'a pas montré de toxicité dans cet essai.

Travail TRAMIL²²

L'extrait aqueux de feuille fraîche (20%) obtenu par macération pendant 1 heure, a été appliqué en doses de 0,6 mL, sur une surface d'à peu près 6 cm² de peau à 3 lapins albinos mâles Nouvelle Zélande. Au bout de 4 heures on a retiré le patch et mesuré l'érythème et l'oedème 24, 48 et 72 heures après : il n'a été remarqué aucun signe clinique adverse, de sorte que cette application a été classée dans la catégorie non irritante.

L'extrait hydroalcoolique de feuille, administré par voie orale et sous-cutanée à la souris (10 g de plante séchée/kg) n'a pas montré de signes évidents de toxicité²³.

L'extrait hydroalcoolique (30%) de feuillage, administré en concentrations de 0,50 à 2,91 mg de solides totaux/mL, lors de l'essai *in vitro* avec *Aspergillus nidulans* D30 (ségrégation mytotique) et en doses de 0,60, 1,21, 2,43 et 1313, 2625, 5250 mg/kg lors de l'expérience *in vivo* d'induction de micronoyaux, n'a pas montré d'activité mutagène²⁴.

On ne dispose pas d'information permettant de garantir l'innocuité de son emploi en application locale sur des enfants, ni sur des femmes enceintes ou allaitantes.

Préparation et dosage

Contre les affections cutanées et les boutons :

Hacher menu 50 grammes de feuille (15-20 folioles) et les ajouter à 1 litre (4 tasses) d'eau bouillante. Laisser reposer pendant 12 heures. Laver la zone affectée 2-3 fois par jour³. Il s'agit là d'une préparation labile, qui doit donc toujours être conservée réfrigérée, et pendant 24 heures au maximum.

Contre la teigne et les champignons (mycose interdigitale) :

Nettoyer la lésion à l'eau bouillie et au savon. Laver soigneusement la feuille avant de l'écraser, appliquer 5 grammes (1 petite cuillerée) de matière végétale sur la peau de la zone affectée. Recouvrir avec une compresse ou un linge propre et changer 3-4 fois par jour.

Pharmacopée Végétale Caraïbienne

RÉFÉRENCES

Senna alata



- 1 DELENS M, 1990-92
Encuesta TRAMIL. Centro al Servicio de la Acción Popular CESAP, Caracas, Venezuela.
- 2 LONGUEFOSSE JL, NOSSIN E, 1990-95
Enquête TRAMIL. Association pour la valorisation des plantes médicinales de la Caraïbe AVPMC, Fort de France, Martinique.
- 3 GIRON L, 1988
Encuesta TRAMIL (Costa atlántica). Centro Mesoamericano de Tecnología CEMAT, Guatemala, Guatemala.
- 4 CASTILLO D, RODRIGUEZ S, DE LOS SANTOS C, BELEN A, 2003
Encuesta TRAMIL-GEF, región Este. Dep. de Botánica, Jardín Botánico Nacional, Santo Domingo, República Dominicana.
- 5 BALLAND V, GLASGOW A, SPRINGER F, GAYMES G, 2004
TRAMIL survey. enda-caribbean, IICA, UAG & U.PARIS XI, Saint Vincent.
- 6 HARRISON J, GARRO C, 1977
Study on anthraquinone derivatives from *Cassia alata* L. (Leguminosae). Rev Per Bioquim 1(1):31-33.
- 7 MULCHANDANI N, HASSARAJANI S, 1975
Isolation of 1,3,8-trihydroxy-2-methylantraquinone from *Cassia alata* (leaves). Phytochemistry 14:2728b.
- 8 HAUPTMANN H, NAZARIO L, 1950
Some constituents of the leaves of *Cassia alata*. J Am Chem Soc 72:1492-1495.
- 9 RAO C, SUBHASHINI G, 1986
Saponins & leucoanthocyanins in *Cassia* L. Curr Sci 55(6):320-321.
- 10 SMOLENSKI S, SILINIS H, FARNSWORTH N, 1975
Alkaloid screening. Lloydia 38(3):225-255.
- 11 RAI M, UPADHYAY S, 1988
Screening of medicinal plants of Chindwara district against *Trychophyton mentagrophytes*: a causal organism of *Tinea pedis*. Hindustan Antibiot Bull 30(1/2):33-36.

MONOGRAPHIES CONCERNANT LA SÉCURITÉ D'EMPLOI (AFSSAPS)

S'assurer de la sécurité d'emploi d'une plante médicinale pour statuer sur son utilisation d'un point de vue réglementaire

Exemple ➔ monographies de type AFFSAPS visant à l'inscription d'une plante médicinale sur les listes de la Pharmacopée française

FORMAT DE MONOGRAPHIE

TYPE AFFSAPS

1. Éléments de botanique

- 1.1. Noms scientifiques et famille
- 1.2. Noms usuels et vernaculaires
- 1.3. Partie utilisée
- 1.4. Origine géographique
- 1.5. Monographies disponibles
- 1.6. Risques de falsifications

2. Constituants chimiques

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS

3. Pharmacologie

- 3.1. Pharmacologie humaine
- 3.2. Pharmacologie expérimentale in vivo
- 3.3. Pharmacologie expérimentale in vitro
- 3.4. Éléments de pharmacocinétique

4. Toxicologie

- 4.1. Symptomatologie décrite
 - 4. 1. 1. Chez l'animal
 - 4. 1. 2. Chez l'homme
- 4.2. Données de pharmacovigilance disponibles
- 4.3. Surdose

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS

5. Conditions habituelles d'emploi

6. Identification des points d'alerte

6.1. Toxicité avérée ou potentielle des constituants

6.1.1. Mutagénicité

6.1.2. Cancérogénicité

6.1.3. Tératogénicité

6.1.4. Allergénicité

6.1.5. Présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques

6. 2. Effets secondaires éventuels

6. 3. Contre-indications éventuelles

6. 4. Interactions médicamenteuses

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE TYPE

AFFSAPS : SENNA ALATA

1. Éléments de botanique

1.1. Nom scientifique : *Senna alata* (L.) Roxb.

1.2. Synonymes

Cassia alata (L.)

Cassia bracteata L. F.

Herpetica alata (L.) Raf.

Cassia rumphiana (DC.) Bojer

Cassia herpetica Jacq.

1.3. Famille

Famille : *Leguminosae*

Sous-familles : *Fabaceae*, *Caesalpinaceae*



EXEMPLE DE MONOGRAPHIE TYPE

AFFSAPS: SENNA ALATA

1.4. Noms vernaculaires

Ringworm cassia/Golden candle : pays anglophones.

Guajavo : Espagne.

Ketepeng kepo : Indonésie.

Datyé, herbe à dartre, zèb a dat : Antilles françaises.

Christmas candle, impetigo bush : Barbade.

Daisy, desay, ringworm shrub : Dominique.

Boisdartre, cassialata : Guyane.

Ringwor shrub : Jamaïque.

Casi alada, guajavo, talantalàn, talantro : Porto Rico.

Candle stick, desay, impetigo bush, wild senna : Trinidad.

Tarantantàn : Vénézuéla.

Akapulko : Philippines

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE TYPE

AFFSAPS: SENNA ALATA

1.5. Description

Arbuste de 1 à 3 m, à feuilles composées longues de 30 à 70 cm, comportant 6 à 14 paires de folioles obovales, arrondies à chaque extrémité, chacune longue de 5 à 17 cm et larges de 2 à 9 cm.

Les inflorescences sont terminales, en grappes de fleurs jaunes. A maturité, ses fruits noirs comportent des graines anguleuses, disposées transversalement dans la gousse.

La multiplication se fait par graines et la floraison a lieu de novembre à janvier. Toutes les parties de la plante présentent une odeur désagréable.

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE TYPE

AFFSAPS: SENNA ALATA

1.6. Parties utilisées

Feuilles et parties aériennes

1.7. Origine géographique

Espèce pantropicale très commune dans les zones ouvertes, *Senna alata* fut introduite aux Antilles à partir du bassin de l'Orénoque, son pays d'origine. Elle est fréquente surtout dans les endroits humides à une altitude supérieure à 500 m.

1.8. Monographies disponibles

Senna alata possède une monographie d'usage dans la Pharmacopée Végétale Caribéenne TRAMIL. Il existe une monographie de *Senna alata* dans la Pharmacopée Lao décrivant les propriétés purgatives de l'écorce et du fruit et les utilisations médicinales traditionnelles.

Exemple de monographie type AFFSAPS: Senna alata

2. Constituants chimiques

2.1. Sennosides A, B, C et D

2.2. Autres anthraquinones

Aloe-émodol

Rhéïne

Emodol

Alatonal

Chrysophanol

Isochrysophanol

Aloe-émodol-8-*O*- β -D-glucoside

Physcion

1,5-dihydroxy-2-méthylanthraquinone

5-hydroxy-2-méthylanthraquinone-1-*O*-rutinoside

4,5-dihydroxy-2-hydroxyméthylanthraquinone

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE

AFFSAPS: SENNA ALATA

2. 3. Anthrones

Alarone

4,5-dihydroxy-1-hydroxyméthylanthrone

2. 4. Flavonoïdes

Kaempférol

Lutéoline

Kaempférol-3-*O*-sophoroside

Kaempférol-3-*O*-gentiobioside

2. 5. Stérols

β -Sitostérol

Daucostérol

2. 6. Coumarine

Dalbergine

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS:

SENNA ALATA

3. Pharmacologie

3.1. *Pharmacoclinique humaine*

Une étude clinique a évalué l'efficacité des feuilles de *Senna alata* contre la constipation par rapport à un autre laxatif (sulfate et carbonate Mg) et un placebo chez 80 patients.

Une infusion contenant 0,04 g de dérivés hydroxyanthracéniques administrée *per os* se montre active sans montrer d'effets secondaires. Les auteurs concluent que les feuilles de *Senna alata* peuvent être utilisées occasionnellement, sans risque, comme laxatif.

L'efficacité thérapeutique d'un extrait de feuille (solvant non spécifié) de *Senna alata* contre le *Tinea versicolor* a été évaluée chez l'homme sur des individus âgés de 16 à 60 ans. Appliqué à des concentrations variables selon la zone infectée, l'extrait montre des propriétés antifongiques et permet l'élimination de *Malassezia furfur*, responsable de la pathologie.

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNA ALATA

3.2. *Pharmacologie expérimentale in vivo*

Un extrait de feuille de *Senna alata* (solvant non spécifié) incorporé à une concentration de 10% à une pommade à base de polyéthylène glycol montre des propriétés cicatrisantes chez le lapin.

Un extrait alcoolique de feuille de *Senna alata* montre un effet anti-inflammatoire significatif chez le rat dans l'œdème induit par injection de carragénine dans la patte postérieure et dans l'inflammation induite par implantation de boules de coton au niveau de l'aîne et de l'aisselle.

A la dose de 15 mg/kg, un extrait de feuille de *Senna alata* (solvant non spécifié) montre des activités cholérétiques *in vivo* chez le rat.

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNALATA

3.3. *Pharmacologie expérimentale in vitro*

Les extraits de feuilles, fleurs, tiges et racines de *Senna alata* montrent une activité antibactérienne *in vitro* sur les micro-organismes suivants :

- *Bacillus cereus*, *B. coagulans*, *B. megaterium*, *B. subtilis*
- *Micrococcus luteus*, *M. roseus*
- *Staphylococcus albus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*
- *Streptococcus faecalis*, *St. pneumoniae*, *St. mutans*
- *Agrobacterium tumefaciens*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Salmonella typhi*, *S. typhimurium*

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNALATA

3.3. Pharmacologie expérimentale *in vitro* (suite)

Les extraits de feuilles, fleurs, tiges et racines de *Senna alata* montrent une activité antifongique *in vitro* sur les micro-organismes suivants :

- *Trichomonas vaginalis*
- *Aspergillus niger*
- *Candida albicans*, *C. tropicalis*
- *Trichophyton mentagrophytes*

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNALATA

3.4. *Éléments de pharmacocinétique*

Les dihydroxyanthraquinones naturelles sont absorbées au niveau du duodénum.

Les hétérosides, qui sont des prodrogues, ne sont ni absorbés, ni scindés sur le trajet gastrointestinal, mais dégradés au niveau du colon en rhéinanthrone.

La biodisponibilité de ce dernier métabolite est très faible. Des études chez l'animal révèlent que plus de 90% de rhéinanthrone transite par le colon pour être excrétée sous forme polymérisée et que seul 5% passe par les urines.

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNALATA

4. Toxicologie

4.1. *Symptomatologie décrite*

4.1.1. Chez l'animal

Un extrait aqueux de feuille de *Senna alata*, administré par voie I.P. à des doses comprises entre 100 et 2000 mg/kg chez la souris, ne provoque aucun changement comportemental chez les animaux traités. Aucune mortalité n'est observée pour les doses utilisées.

L'adjonction de feuilles sèches dans l'alimentation du rat sur une période de 4 semaines (10% de la diète) montre la présence de modifications histopathologiques légères (lésions intestinales et rénales).

4.1.2. Chez l'homme

L'aloé-émodol et l'émodol, deux hydroxyanthraquinones présentes dans la plante, montrent un éventuel risque génotoxique ou cancéro-génétique pour l'homme.

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE

AFFSAPS: SENNA ALATA

4.2. *Données de pharmacovigilance*

L'espèce est mentionnée comme toxique sur le site de la FDA.

A noter que la liste figurant sur ce site constitue uniquement un outil de vigilance préliminaire, n'apportant pas de conclusions définitives sur la sûreté d'emploi ou la toxicité des espèces citées.

4.3. *Surdosage*

A la dose de 100 mg/kg, un extrait de feuille (voie d'administration non spécifiée) s'est avéré mortel chez le rat lors d'une étude de l'activité cholérétique.

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNALATA

5. Utilisations traditionnelles

Dans la Caraïbe, le jus de feuille fraîche et la décoction de 40 g de poudre de feuille sèche dans 1 litre d'eau sont utilisés pour le traitement des mycoses et des infections cutanées. En décoction et par voie orale, les feuilles sont employées pour traiter la constipation, l'inflammation et les maladies hépatiques.

En Inde, les feuilles et l'écorce de *Senna alata* sont utilisés en cataplasmes, pommades et bains pour traiter les maladies de peau telles que la teigne, l'herpès et l'eczéma.

En Malaisie, l'extrait de feuille de *Senna alata* est utilisé pour le traitement des infections causées par les teignes.

En Afrique de l'ouest, *Senna alata* possède une réputation de laxatif. En Côte d'Ivoire, la plante est utilisée pour traiter les infections bactériennes causées par *Escherichia coli* et les infections fongiques causées par des dermatophytes.

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNALATA

6. Identification des points d'alerte

6.1. *Toxicité avérée ou potentielle des constituants*

6.1.1. Mutagénicité

Des essais *in vitro* ont permis de déterminer une activité génotoxique de l'aloé-émodol et de l'émodol. Ces anthraquinones induisent une mutation tk sur des cellules lymphomes L5178Y issues de souris.

6.1.2. Cancérogénicité

Absence de données.

6.1.3. Tératogénicité

Absence de données.

6.1.4. Allergénicité

Absence de données.

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNALATA

6.2. *Effets secondaires éventuels*

L'utilisation prolongée de plantes laxatives à dérivés anthracéniques peut conduire à une perte d'électrolytes, en particulier d'ions K^+ , à un hyperaldostéronisme, une albuminurie, une hématurie, à l'inhibition de la motilité intestinale et à une fragilité musculaire. Dans des cas rares, elle peut occasionner des arythmies, des néphropathies, des oedèmes et une accélération de la déminéralisation osseuse.

6.3. *Contre-indications éventuelles*

Les plantes laxatives à dérivés anthracéniques ne doivent pas être administrées en cas d'occlusion intestinale, d'inflammation intestinale aiguë, de maladie de Crohn, d'appendicite ou de douleurs abdominales d'origine inconnue. Leur administration est contre-indiquée pour les enfants de moins de 10 ans. Elle est déconseillée chez les enfants de 10 à 15 ans ainsi qu'en cas de grossesse et pendant l'allaitement.

FORMAT DE MONOGRAPHIE TYPE AFFSAPS: SENNALATA

6.4. *Interactions médicamenteuses*

L'association de laxatifs avec des médicaments susceptibles de provoquer des troubles du rythme cardiaque est déconseillée.

L'association avec les digitaliques, les diurétiques hypokaliémisants ou les corticoïdes nécessite des précautions d'emploi (surveillance de la kaliémie). Effets indésirables : possibilités de diarrhées, de douleurs abdominales, d'hypokaliémie, de coloration anormale des urines.

En cas d'utilisation chronique ou d'abus, une perte de potassium peut potentialiser l'effet des hétérosides cardiotoniques et interférer avec les traitements anti-arythmiques.

MONOGRAPHIES COMMUNAUTAIRES DE L'HMPC (EMEA)

Finalité des monographies :

- ❑ Utilisation des éléments des monographies par un demandeur d'AMM (“well-established use”) ou d'enregistrement (“traditional use”) auprès des autorités nationales
- ❑ Même si celles-ci ne sont pas “obligées” d'accepter le contenu des monographies, tout refus doit être dûment justifié, car l'objectif est l'harmonisation des procédures au niveau européen

COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *POLYPODIUM VULGARE* L., RHIZOMA

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

To be specified for the individual finished product.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION²

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
	<p>With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p><i>Polypodium vulgare</i> L., rhizoma (polypody rhizome)</p> <p>i) Herbal substance Not applicable</p> <p>ii) Herbal preparations Comminuted herbal substance for tea preparation</p>

3. PHARMACEUTICAL FORM

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
	<p>Herbal preparations in solid dosage forms for oral use.</p> <p>The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.</p>

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

Well-established use

Traditional use

- a) Traditional herbal medicinal product used as an expectorant in cough and cold.
- b) Traditional herbal medicinal product for short-term use in cases of occasional constipation.

The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based upon long-standing use.

4.2. Posology and method of administration

Well-established use

Traditional use

Posology

Adolescents over 12 years of age, adults, elderly

Indication a)

Comminuted herbal substance for tea preparation.
Dried polypody rhizome: 4-5 g 3- 4 times daily

Indication b)

Comminuted herbal substance for tea preparation
Dried polypody rhizome: 14-30 g daily

The use is not recommended in children under 12 years of age (see section 4.4 ‘Special warnings and precautions for use’).

Duration of use

Not to be taken for more than 1 week.
If the symptoms persist during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.

Method of administration

Oral use.

4.3. Contraindications

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
	Hypersensitivity to the active substance.

4.4. Special warnings and precautions for use

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
	<p>The use is not recommended in children under 12 years of age due to lack of adequate data.</p> <p>When dyspnoea, fever or purulent sputum occurs, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p>

4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
	None reported.

4.6. Pregnancy and lactation

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u> Safety during pregnancy and lactation has not been established. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.
-----------------------------	--

4.7. Effects on ability to drive and use machines

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u> No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.
-----------------------------	--

4.8. Undesirable effects

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u> Indication a) Mild laxative effect when used in cough and cold. The frequency is not known. Indication b) None known. If other adverse reactions not mentioned above occur, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.
-----------------------------	--

4.9 Overdose

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u> No case of overdose has been reported.
-----------------------------	--

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u> Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.
-----------------------------	--

5.2. Pharmacokinetic properties

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u> Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.
-----------------------------	--

5.3. Preclinical safety data

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u> Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended, unless necessary for the safe use of the product. Tests on reproductive toxicity, genotoxicity and carcinogenicity have not been performed.
-----------------------------	---

MONOGRAPHIES ANALYTIQUES

De type normatif ➔ Pharmacopée française ou européenne

Traitent de la qualité des substances végétales médicinales et préparations à base de plantes

Rubriques concernant l'identification, la pureté et le dosage

Pas d'indications thérapeutiques

MONOGRAPHIES ANALYTIQUES

1. Définition :

- Dénomination scientifique : binôme latin
- Partie utilisée (subst. végétale)
- Teneur

2. Identification : macroscopie, microscopie, CCM

3. Essais : perte en eau, cendres, éléments étrangers...

4. Dosage

DIVERSITÉ ET VARIABILITÉ DES DROGUES MÉDICINALES

□ Diversité chimique

➤ Diversité interspécifique :

Existence de genres homogènes (*Gentiana*) ou non (*Salvia*)



DIVERSITÉ ET VARIABILITÉ DES PLANTES MÉDICINALES

□ Diversité chimique (suite)

➤ Diversité intraspécifique

- Une espèce ➔ profil chimique propre (quelques exceptions comme chez *Cassia - Senna* ?)
- Existence de ss-espèces et variétés pouvant présenter des différences génétiques à l'origine de différences chimiques et/ou morphologiques :
 - ✓ sous-espèces: entités génétiquement distinctes mais interfertiles isolés géographiquement ou écologiquement les unes des autres
 - variétés: entités génétiquement distinctes mais interfertiles et pouvant croître ensemble

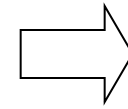
DIVERSITÉ ET VARIABILITÉ DES PLANTES MÉDICINALES

□ Diversité chimique (suite)

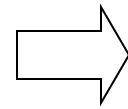
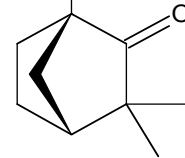
- Chez les plantes aromatique, teneur et composition en huile essentielle peuvent fluctuer sous la dépendance de facteurs génétiques, sans modification des caractères morphologiques ➔ chémotypes
- Cas du thym (*Thymus vulgaris*) ➔ huiles essentielles à carvacrol, ou à géraniol, linalol, α -terpinéol, cinéole ..



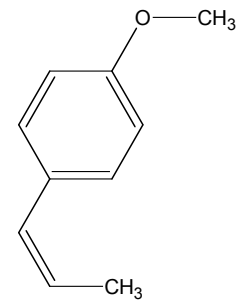
DIVERSITÉ ET VARIABILITÉ DES PLANTES MÉDICINALES



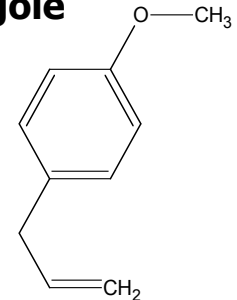
camphre



anéthole



estragole



DIVERSITÉ ET VARIABILITÉ DES PLANTES MÉDICINALES

□ Variabilité végétale :

- Variations saisonnières :
en fonction du cycle végétatif
- Variations journalières et même horaires
 - ➔ H.E. de menthe, alcaloïdes belladone



DIVERSITÉ ET VARIABILITÉ DES PLANTES MÉDICINALES

□ Variabilité végétale

- Variations dues à des facteurs extrinsèques
 - altitude, nature du sol, ensoleillement
 - période de récolte
 - caractère sauvage ou cultivé : exemple du ginseng sauvage ou cultivé
- Variations dues aux conditions de séchage, de stockage, mode de débactérisation ...

COMMENT CONTRÔLER LES DROGUES VÉGÉTALES ET LES PRÉPARATIONS À PARTIR DE PLANTES ?

❑ Identité botanique

- examen organoleptique
- examen macroscopique
- examen microscopique de la drogue végétale pulvérisée
- chromatographie sur couche mince

❑ Contrôles de qualité

- essais (pureté, teneur en eau, cendres ...)
- dosage des constituants actifs



MONOGRAPHIES ANALYTIQUES

PHARMACOPEES FRANCAISE ET EUROPEENNE

- ❑ Existence de **monographies générales** : plantes pour tisanes, drogues végétales, préparations à base de plantes, poudres titrées, extraits quantifiés, extraits standardisés ...)
- ❑ **Monographies particulières** → les drogues végétales et préparations à base de plantes d'usage pharmaceutique les plus utilisées par les fabricants de phytomédicaments
- ❑ Toutes les drogues végétales et préparations à base de plantes utilisées en pharmacie n'ont pas de monographies analytiques !

MONOGRAPHIES ANALYTIQUES DES PHARMACOPEES FRANCAISE ET EUROPEENNE

- Rôle de ces monographies analytiques particulières ➡ préciser les **caractéristiques spécifiques** du produit (drogue végétale ou préparation à base de plantes) afin de définir une **qualité pharmaceutique**
- Les monographies de drogues végétales ou de préparations à base de plantes des pharmacopées française et européenne constituent une **référence incontournable** dans les dossiers d'AMM et dans le contrôle de qualité de routine.

DROGUES VÉGÉTALES

Plantae medicinales (01/2008:1433)

□ Définition

- Les drogues végétales sont des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais.
- Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des substances végétales.
- Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique botanique selon le système binomial (genre, espèce, variété, auteur).

DROGUES VÉGÉTALES

Plantae medicinales (01/2008:1433)

□ Production

- Drogues végétales → obtenues à partir de plantes cultivées ou sauvages. Des conditions appropriées de collecte, de culture, de récolte, de séchage, de fragmentation et de stockage sont essentielles pour garantir leur qualité.
- Les drogues végétales sont dans la mesure du possible exemptes d'impuretés telles que terre, poussière, souillure ou autre contaminant (par exemple contamination fongique ou animale). Elles ne présentent pas de signe de pourriture.
- Dans le cas où un traitement décontaminant a été utilisé, il est nécessaire de montrer qu'il n'altère pas les constituants de la plante et qu'il ne laisse pas de résidus nocifs. L'emploi d'oxyde d'éthylène est interdit pour la décontamination des drogues végétales.

DROGUES VÉGÉTALES

Plantae medicinales (01/2008:1433)

☐ Identification

Elles sont identifiées par leur description macroscopique, microscopique et tout essai complémentaire éventuellement requis (par exemple un essai par chromatographie sur couche mince).

☐ Essai

Éléments étrangers (2.8.2). Effectuez une recherche des éléments étrangers, sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée. La teneur en éléments étrangers est au maximum de 2 pour cent *m/m*, sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée.

Perte à la dessiccation (2.2.32). Déterminez la perte à la dessiccation, sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée.

DROGUES VÉGÉTALES

Plantae medicinales (01/2008:1433)

□ Essai (suite)

Eau (2.2.13). Pour les drogues végétales ayant une teneur élevée en huile essentielle, un essai de teneur en eau peut être effectué au lieu d'un essai de perte à la dessiccation.

Pesticides (2.8.13). Les drogues végétales satisfont aux exigences en matière de résidus de pesticides. Ces exigences prennent en compte la nature de la plante, si nécessaire la préparation à laquelle la plante est éventuellement destinée ainsi que, si disponible, la connaissance de l'historique complet du traitement du lot de la plante.

Contamination microbienne : les critères d'acceptation pour les médicaments à base de plantes se trouvent au chap. 5.1.4 (*Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques*) et 5.1.8 (*Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral*)

DROGUES VÉGÉTALES

Plantae medicinales (01/2008:1433)

□ Essai (suite)

Dans les cas appropriés, les drogues végétales satisfont à d'autres essais, comme par exemple les essais suivants :

Cendres totales (2.4.16).

Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1).

Indice de gonflement (2.8.4).

Indice d'amertume (2.8.15).

Métaux lourds : le risque de contamination des drogues végétales par des métaux lourds doit être envisagé. Si une monographie ne prescrit pas de limites pour les métaux lourds, de telles limites peuvent être exigées dans les cas justifiés.

Aflatoxines (2.8.18). Quand cela est nécessaire, une limite pour les aflatoxines peut être exigée.

Contamination radioactive : il peut y a lieu de considérer le risque de contamination radioactive.

DROGUES VÉGÉTALES

Plantae medicinales (01/2008:1433)

Dosage

Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les drogues végétales sont dosées par une méthode appropriée.

Conservation

A l'abri de la lumière

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE PLANTES MÉDICINALES : SCHÉMA GÉNÉRAL

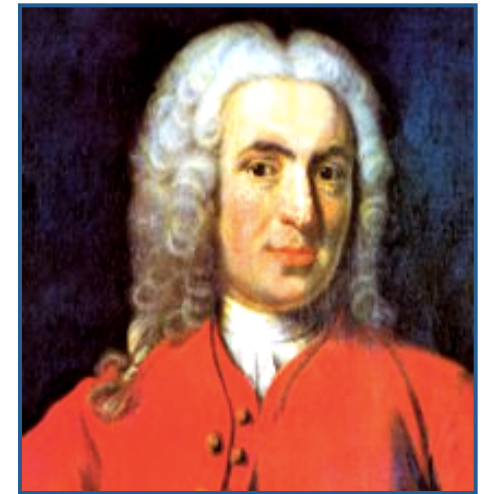
1. Dénomination scientifique
2. Partie utilisée (drogue végétale)
3. Caractéristiques organoleptiques
4. Identité
5. Essais
6. Dosage

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE PLANTES MÉDICINALES : SCHÉMA GÉNÉRAL

1. **Dénomination scientifique**
2. **Partie utilisée (drogue végétale)**
3. **Caractéristiques organoleptiques**
4. **Identité**
5. **Essais**
6. **Dosage**

DÉNOMINATION SCIENTIFIQUE

- Fondée sur le système de classification linnéen
- Genre et espèce (binôme latin)
- Suivi du nom / abréviation du botaniste responsable de la 1^{ère} description (évent. autres)
- Eventuellement sous-espèce ou variété



C. von Linné

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES MÉDICINALES : SCHÉMA GÉNÉRAL

1. Dénomination scientifique
2. Partie utilisée (drogue végétale)
3. Caractéristiques organoleptique
4. Identité
5. Essais
6. Dosage

EXEMPLES DE DROGUES VÉGÉTALES

- Feuille et sommité (herbe): *Verbenae herba* (*Verbena officinalis* L.)
- Bois: *Quassiae lignum* (*Quassia amara* L.)
- Feuille ou foliole: *Boldo folium* (*Peumus boldus* Molina)
- Ecorce: *Cinchonae cortex* (*Cinchona pubescens* Vahl)
- Inflorescence et fleur: *Matricariae flos* (*Matricaria recutita* L.)
- Fruit: *Anisi fructus* (*Pimpinella anisum* L.)
- Semence: *Linum semen* (*Linum usitatissimum* L.)
- Organe souterrain: *Valerianiae radix* (*Valeriana officinalis* L.)

PRÉPARATIONS À PARTIR DE PLANTES (01/2008:1434)

- Poudre totale titrée : ipéca (racine), belladone (feuille) ..
- Teintures : obtenues par macération ou percolation : gentiane (racine), arnica (fleur) ..
- Huiles essentielles (01/2008:2098) : menthe, sauge, thym, coriandre, cannelle, eucalyptus, fenouil ..
- Huiles et cires : huile de maïs, huile d'olive, cire de carnauba (*Copernicia cerifera*) ..
- Résines et gommés : baume de tolu (*Myroxylon balsamum*) , benjoin du Laos (*Styrax tonkinensis*) ..

PRÉPARATIONS À PARTIR DE PLANTES (01/2008:1434)

- **Extraits** (04/2008:0765) : fluides, semi-solides ou solides (extraits secs) obtenus à partir de substances végétales généralement à l'état sec :
- ✓ **Extraits titrés** → ajustés à une teneur donnée (minimum, fourchette) en **constituants à activité connue** par ajout d'une substance inerte ou par mélange de lots d'extraits :
 - extrait fluide titré de quinquina (écorce)
 - extrait sec titré de belladone (feuille) ..
 - ✓ **Extraits quantifiés** → ajustés à une fourchette définie de constituants par mélange de lots d'extraits :
 - extrait fluide quantifié d'aubépine (feuille + fleur)
 - extrait sec quantifié de millepertuis (parties aériennes) ..

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES MÉDICINALES : SCHÉMA GÉNÉRAL

1. Dénomination scientifique
2. Partie utilisée (drogue végétale)
3. Caractéristiques organoleptiques
4. Identité
5. Essais
6. Dosage

CARACTÉRISTIQUES ORGANOLEPTIQUES

- **Forme générale et couleur de la drogue**
- **Odeur et saveur**
- **Texture**
- **Particularités :**
 - degré de pureté: moisissures, éléments étrangers
 - adultérations: humidité, drogue épuisée
 - falsifications ou substitutions (volontaires ou non)

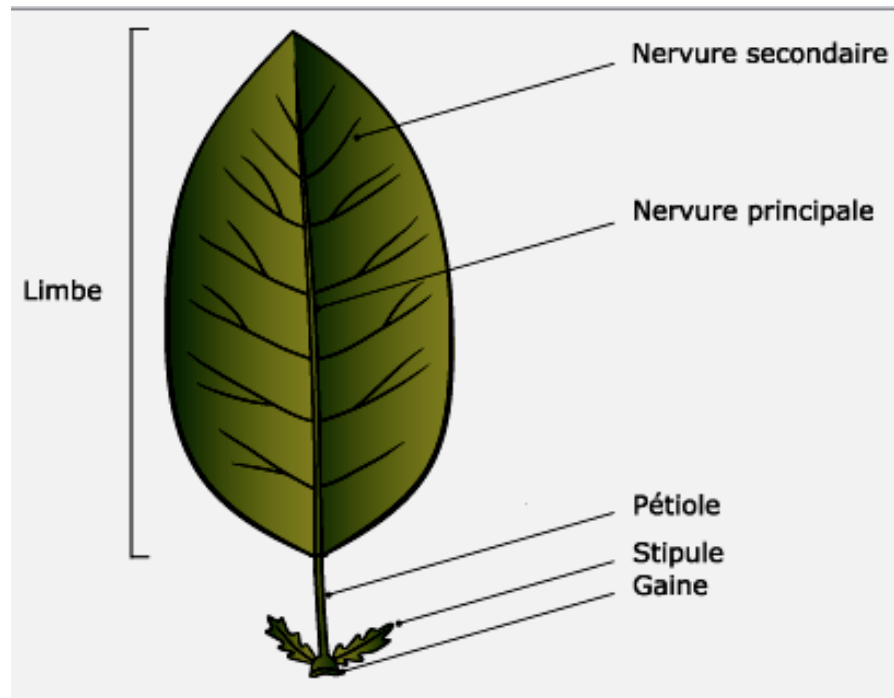
CARACTÉRISTIQUES ORGANOLEPTIQUES

Forme générale → peut être très caractéristique



CARACTÉRISTIQUES ORGANOLEPTIQUES

Morphologie générale :



CARACTÉRISTIQUES ORGANOLEPTIQUES

Forme générale :

→ Feuille et sommité (herbe)

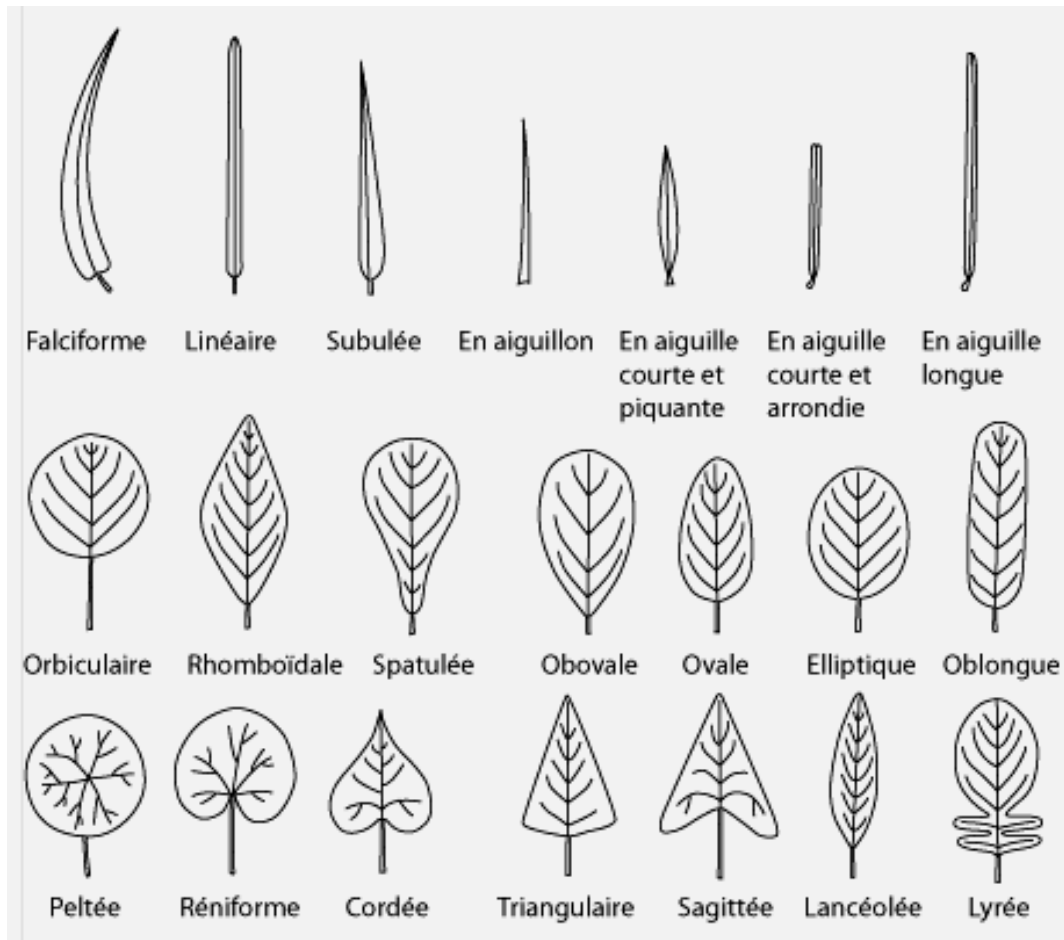
- tige: forme, couleur, présence poils, noeuds
- organisation foliaire (si drogue entière)


















→ Feuille

- présence de pétioles ou de stipules
- types de nervures
- caractéristiques du limbe

CARACTÉRISTIQUES ORGANOLEPTIQUES

Différentes formes du limbe :



	FEUILLES SIMPLES	FEUILLES COMPOSEES					
FEUILLES PENNINERVES	 entière	 dentée	 crénelée	 composée-imparipennée			
	 pinnatilobée	 pinnatifide	 pinnatipartite	 pinnatiséquée	 composée-paripennée		
FEUILLES PALMATINERVES	 sinuée	 palmatilobée	 palmatifide	 palmatipartite	 palmatiséquée	 composée-trifoliée	 composée-palmée
	 pédalée						

Caractérisation des feuilles selon leur nervation et leur marge

Sommet du limbe



cirrheuse
pointe enroulée



aristée
arête terminale



acuminée
pointe fine



aiguë
pointe rétrécie



mucronée
pointe courte



obtus
somm



émarginée
somm

Base du limbe



obtus
base arrondie



cunéiforme
forme de coin



auriculée
avec deux oreillettes



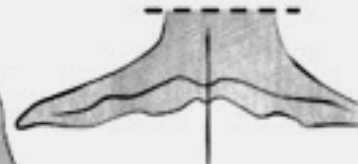
tronquée
coupée transversalement



cordée
forme de cœur



sagittée
forme de flèche



hastée
forme de fer de lance

Caractérisation des feuilles selon la forme du sommet et la base du limbe

CARACTÉRISTIQUES ORGANOLEPTIQUES

→ Ecorce

- origine: tronc, rameau, racine
- aspect de la surface externe et interne
- fracture

→ Bois

- duramen et albura

→ Organes souterrains

- taille, forme, couleur
- consistance, présence de rides

CARACTÉRISTIQUES ORGANOLEPTIQUES

→ Couleur :

- permet de différencier des drogues voisines
- signe de mauvaises conditions de séchage ou de mauvaise conservation

→ Odeur et saveur :

- permet de caractériser certaines familles bien caractéristiques

→ Texture : molle, rugueuse, coriace ..

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES MÉDICINALES: SCHÉMA GÉNÉRAL

1. Dénomination scientifique
2. Partie utilisée (drogue végétale)
3. Caractéristiques organoleptiques
4. **Identité**
5. Essais
6. Dosage

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES MÉDICINALES

☐ Identité :

- Caractéristiques botaniques macroscopiques
- Caractéristiques botaniques microscopiques
- Réactions chimiques d'identité
- Techniques d'identification chromatographique

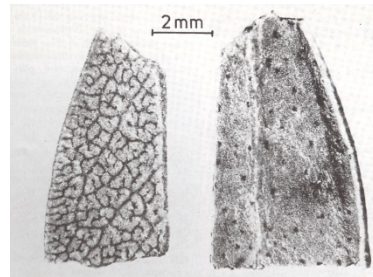
CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MACROSCOPIQUES

- Permet d'affiner le premier examen visuel
- Nécessite une loupe, du papier blanc, un échantillon de drogue
- Recherche des éléments distinctifs les plus importants

CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MACROSCOPIQUES

➤ Feuille : détails des nervures, poils, bord ...

- Détail des nervures : différenciation entre feuille de busserole et de myrtille :



- Présence d'éléments sécréteurs : cellules sécrétrices de la feuille de serpolet :



CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MACROSCOPIQUES

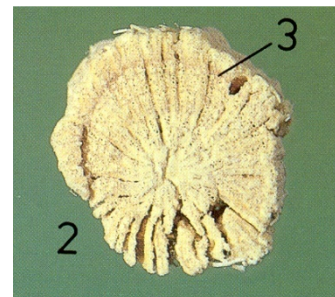
➤ Tige :

- Présence lenticelles ou grands poils : exemple des poils de la tige de l'agripaume :



➤ Racine :

- Forme rayons médullaires : exemple de la racine de réglisse



SUBSTITUTIONS OU FALSIFICATIONS : INTÉRÊT DE L'ANALYSE MACROSCOPIQUE

Badiane du Japon
(*Illicium religiosum*)



- follicules disposés en étoile irrégulière
- couleur jaune brun
- odeur résineuse et camphrée
- pointe recourbée en bec pointu
- columelle assez courte
- Pédicelle claviforme rectiligne et non épaissi

Lactones sesquiterpéniques
toxiques: anisatine et dérivés

SUBSTITUTIONS AVEC DES DROGUES DE QUALITÉ MOINDRE

Cannelle de Chine

Cannelle de Chine
(*Cinnamomum cassia*)



- fragments plus épais
- odeur moins fine
- présence de suber et de paquets de cellules scléreuses

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES MÉDICINALES

□ Identité

- Caractéristiques botaniques macroscopiques
- Caractéristiques botaniques microscopiques
- Réactions chimiques d'identité
- Techniques d'identification chromatographique

CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MICROSCOPIQUES

→ Nécessite :

- un microscope
- des lames et lamelles
- des réactifs de coloration

→ Coupe d'organe :

- n'est réalisée qu'en cas de doute sur l'identité botanique de la drogue
- coupes transversales ou longitudinales
- coloration au réactif carmino-vert

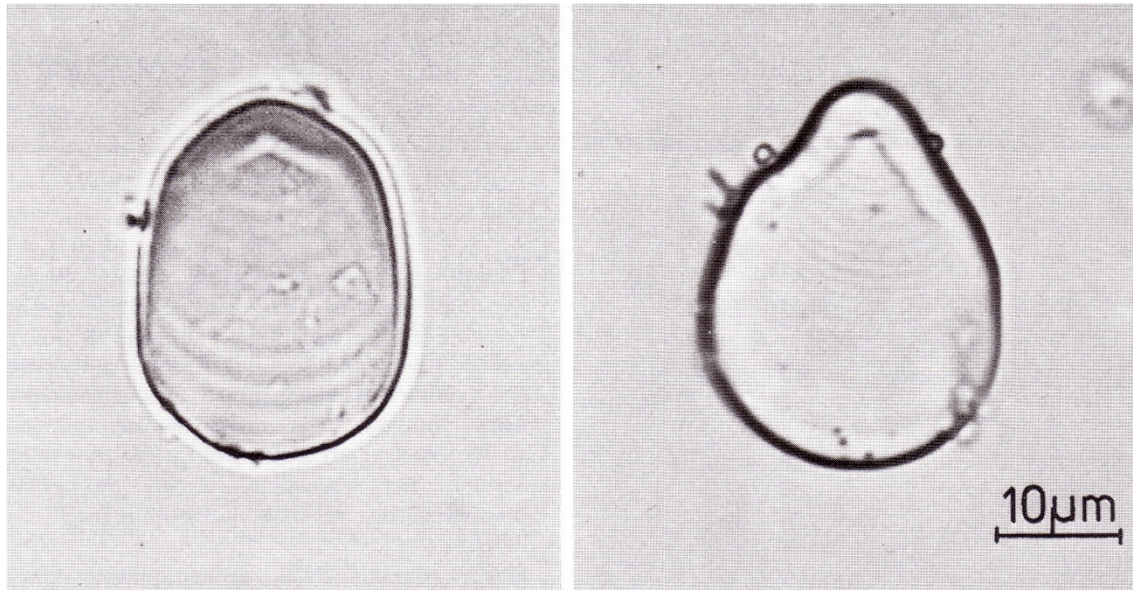
CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MICROSCOPIQUES

- Sur la drogue pulvérisée
 - réactifs utilisés : hydrate de chloral ou réactif lactique
 - objectifs 4X, 10X et 40X
- Est vérifiée la présence ou l'absence de :
 - amidon
 - poils tecteurs ou sécréteurs, de forme et taille caractéristique
 - inclusions minérales, généralement d'oxalate de Ca (prismes, macles, aiguilles, raphides, cellules à sable)
 - appareil sécréteur interne
 - caractéristiques des stomates

CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MICROSCOPIQUES : AMIDON

➤ Exemple :

Amidon à grains mammiformes et à hile excentré des
Zingibéracées



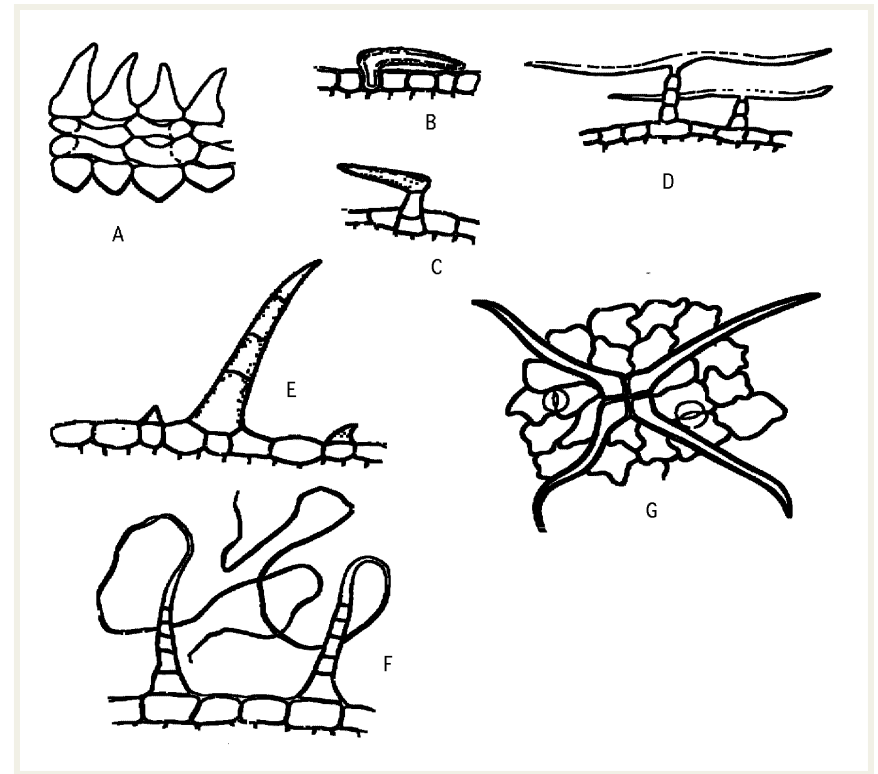
CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MICROSCOPIQUES : POILS TECTEURS

➤ Unicellulaires:

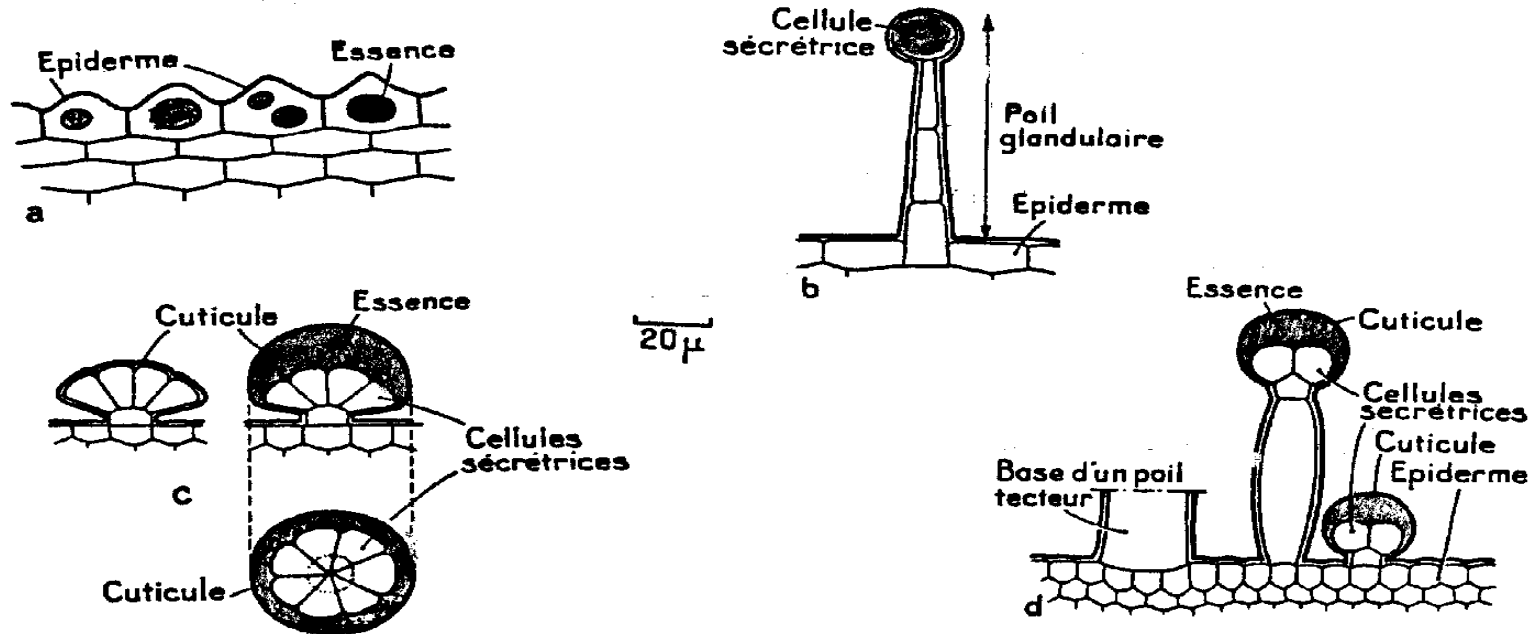
- papille : Violette fig. A
- arqué : Séné fig. B
- coudé : Thym fig. C

➤ Pluricellulaires:

- en T : Absinthe fig. D
- dressé : Mélisse fig. E
- en fouet : Tussilage fig. F
- en étoile : Mauve fig. G



CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MICROSCOPIQUES : POILS SÉCRÉTEURS



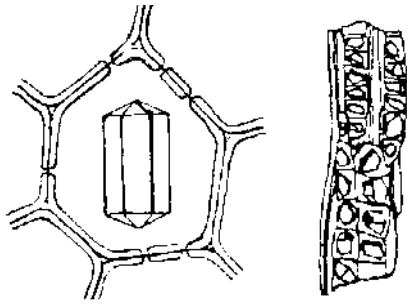
a : épiderme sécréteur d'un pétale de rose

b : poil sécréteur de l'épiderme d'une feuille de *Pelargonium*

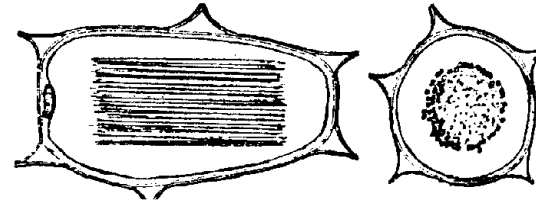
c : poil glandulaire d'une feuille de lavande (*Lavandula officinalis*)

d : poils sécréteurs de la tige de la balotte (*Ballota foetida*)

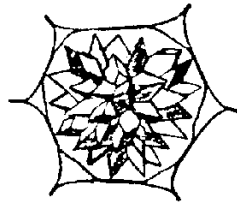
CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MICROSCOPIQUES : INCLUSIONS MINÉRALES



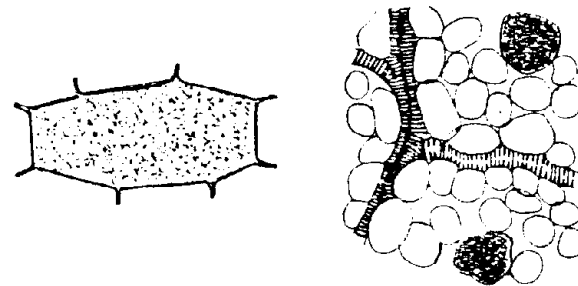
prisme



raphide

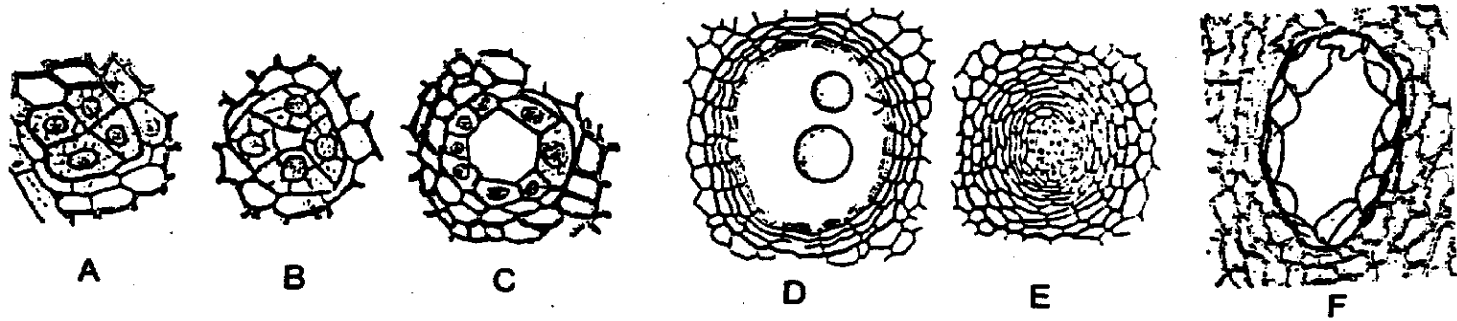


macule



cellule à sable

CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MICROSCOPIQUES: APP. SÉCRÉTEUR INTERNE

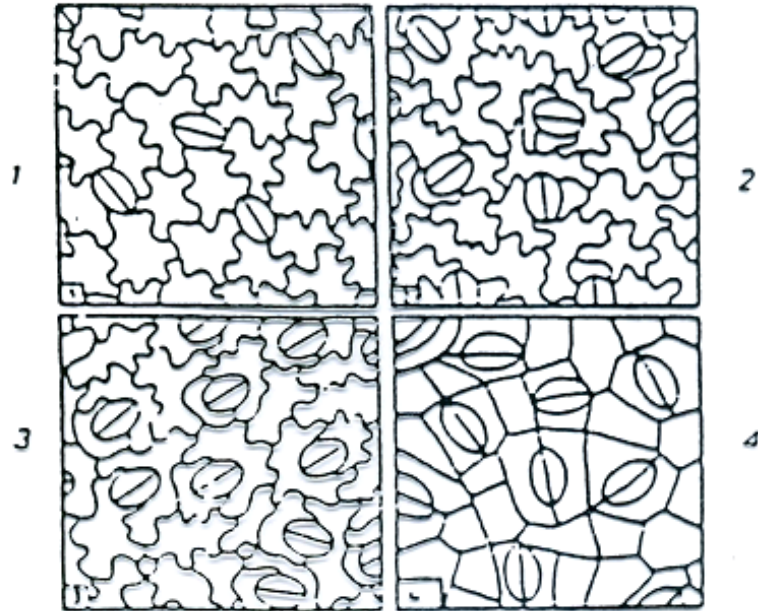


Poches :
- schizogènes (fig. A-C, *Eucalyptus*)
- schizolysigènes (fig. D-E, *Citrus*)

Cellules isolées : cellules à essence du *Boldo* (fig. F)

CARACTÉRISTIQUES BOTANIQUES MICROSCOPIQUES: STOMATES ET INDICE STOMATIQUE (2.8.3.)

1. Anomocytiques
2. Anisocytiques
3. Diacytiques
4. Paracytiques



$$\text{INDICE STOMATIQUE} = 100 \times S / E \times S$$

S = nombre de stomates pour une surface de feuille donnée,

E = nombre de cellules épidermiques (trichomes inclus) pour une même surface de feuille.

Pour chaque échantillon de feuilles, calculez la moyenne de 10 déterminations au moins.

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES MÉDICINALES

□ Identité

- ✓ Caractéristiques botaniques macroscopiques
- ✓ Caractéristiques botaniques microscopiques
- ✓ Réactions chimiques d'identité
- ✓ Techniques d'identification chromatographique

RÉACTIONS CHIMIQUES D'IDENTITÉ

- Réactions spécifiques à une drogue végétale ou à un ensemble de drogues végétales de composition chimique voisine
- Réactions de coloration ou précipitation au moyen de réactifs appropriés
- Essais particuliers de fluorescence ou de micro-sublimation

RÉACTIONS CHIMIQUES D'IDENTITÉ

→ Réactions colorées

- Dérivés anthracéniques ➔ coloration orange en solution alcaline aqueuse (séné)
- Flavonoïdes (présence de fonctions phénoliques) ➔ coloration bleue ou verte avec Cl_3Fe

→ Fluorescence

- Coumarines ➔ fluorescence bleue intense en U.V. (366 nm)

→ Précipitation

- Sels d'alcaloïdes + complexes iodés de métaux lourds ➔ précipités colorés caractéristiques

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES VÉGÉTALES

□ Identité

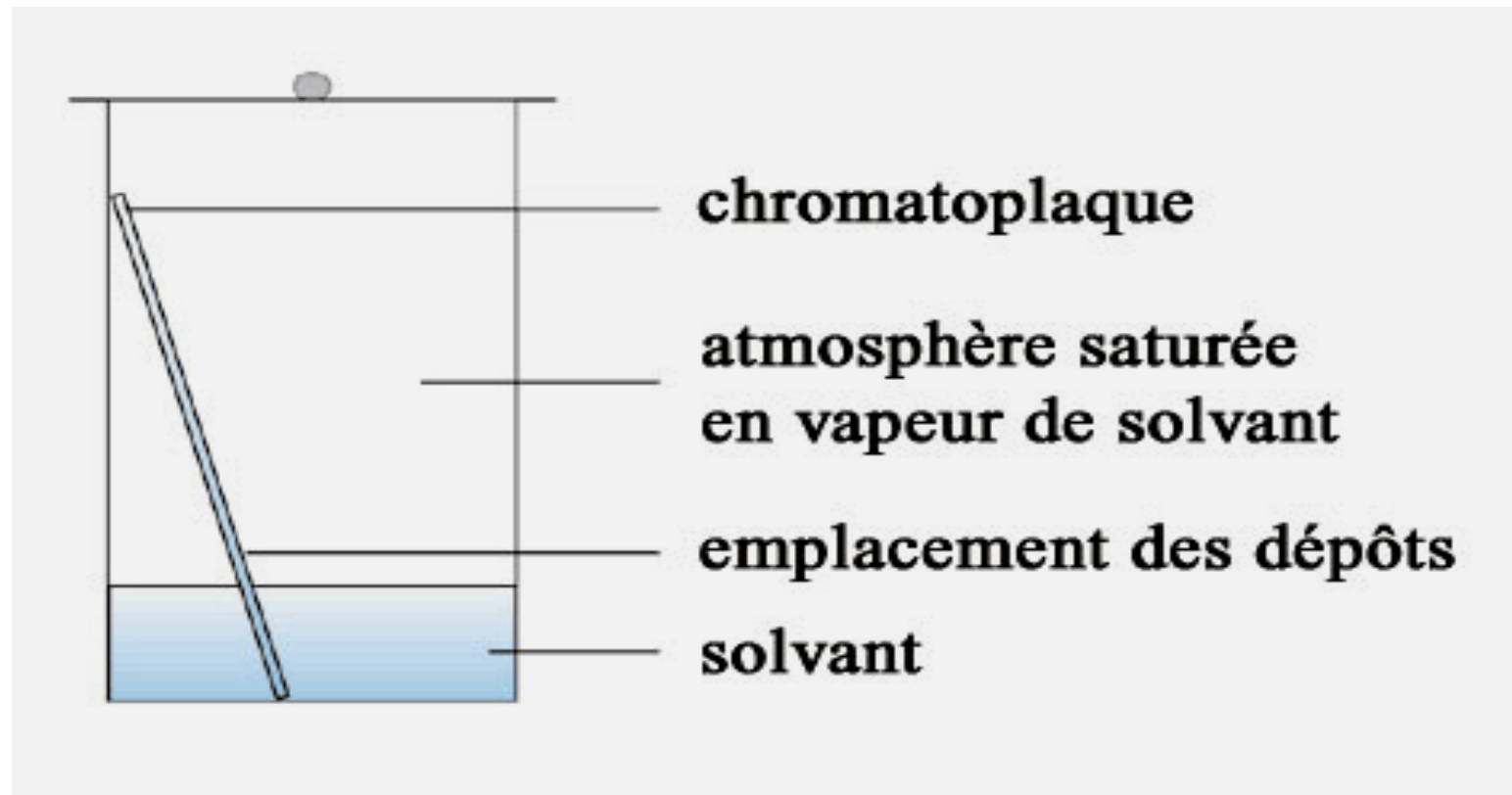
- Caractéristiques botaniques macroscopiques
- Caractéristiques botaniques microscopiques
- Réactions chimiques d'identité
- Techniques d'identification chromatographique

ESSAIS D'IDENTITÉ

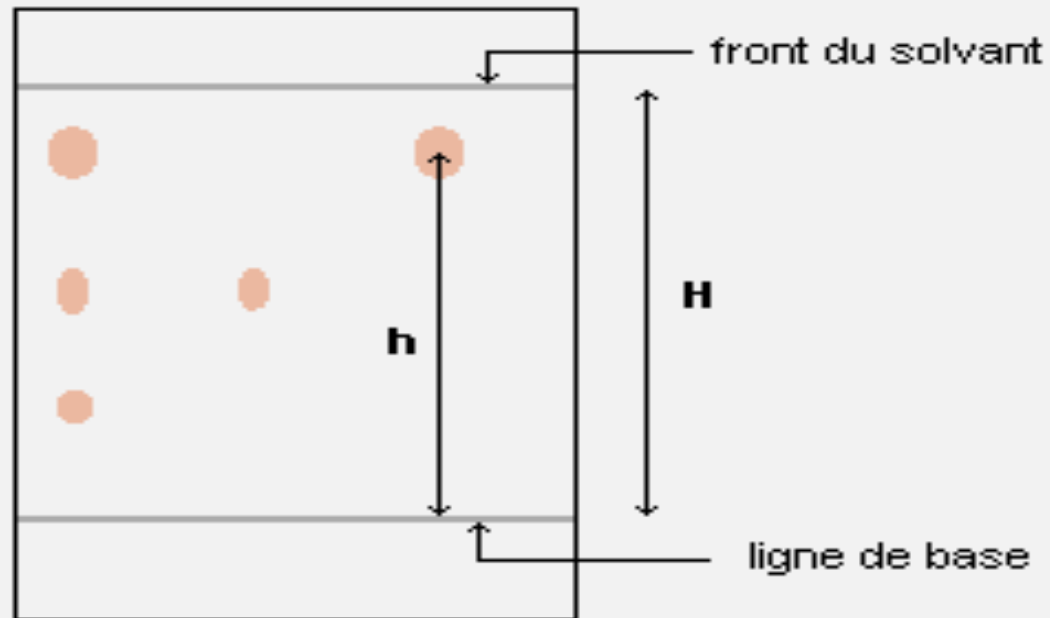
CHROMATOGRAPHIQUE

- ❑ Chromatographie en couche mince (CCM)
 - technique de référence dans les monographies analytiques de la plupart des pharmacopées
 - simple, économique, nécessite peu d'espace
 - révélation en UV ou à l'aide de réactifs adéquats
 - permet l'identification et le contrôle des principaux principes actifs végétaux : terpénoïdes, polyphénols, alcaloïdes, coumarines, hétérosides ...
 - permet également de vérifier l'absence de constituants :
(ex : absence de bisdéméthoxycurcumine chez *Curcuma xanthorrhiza*)

ESSAIS D'IDENTITÉ CHROMATOGRAPHIQUE



ESSAIS D'IDENTITÉ CHROMATOGRAPHIQUE



**Chromatogramme
après révélation**

IDENTITÉ CHROMATOGRAPHIQUE : REPRÉSENTATION DANS LES MONOGRAPHIES

Haut de la plaque	
bande rose	bande brune
	bande rose
	bande brun orangé
bande rosée	bande rosée
_____	_____
bande rose	bande brun rosé
bande brune bande brun rosé	bande brune bande brun rosé
bande jaune	bande jaune
_____	_____
bande brun rosé	bande rosée
Solution témoin	Solution à examiner

ESSAIS D'IDENTITÉ CHROMATOGRAPHIQUE

Choix des témoins :

➤ Composant majeur de la drogue

- eugénol du clou de girofle
- carvone du carvi

➤ Plusieurs substances (présence caractéristique)

- acide chlorogénique + ac. caféique + rutine → souci
- anéthole + huile d'olive → fruit anis (anéthole + triglycérides)

➤ Extrait témoin (séné)

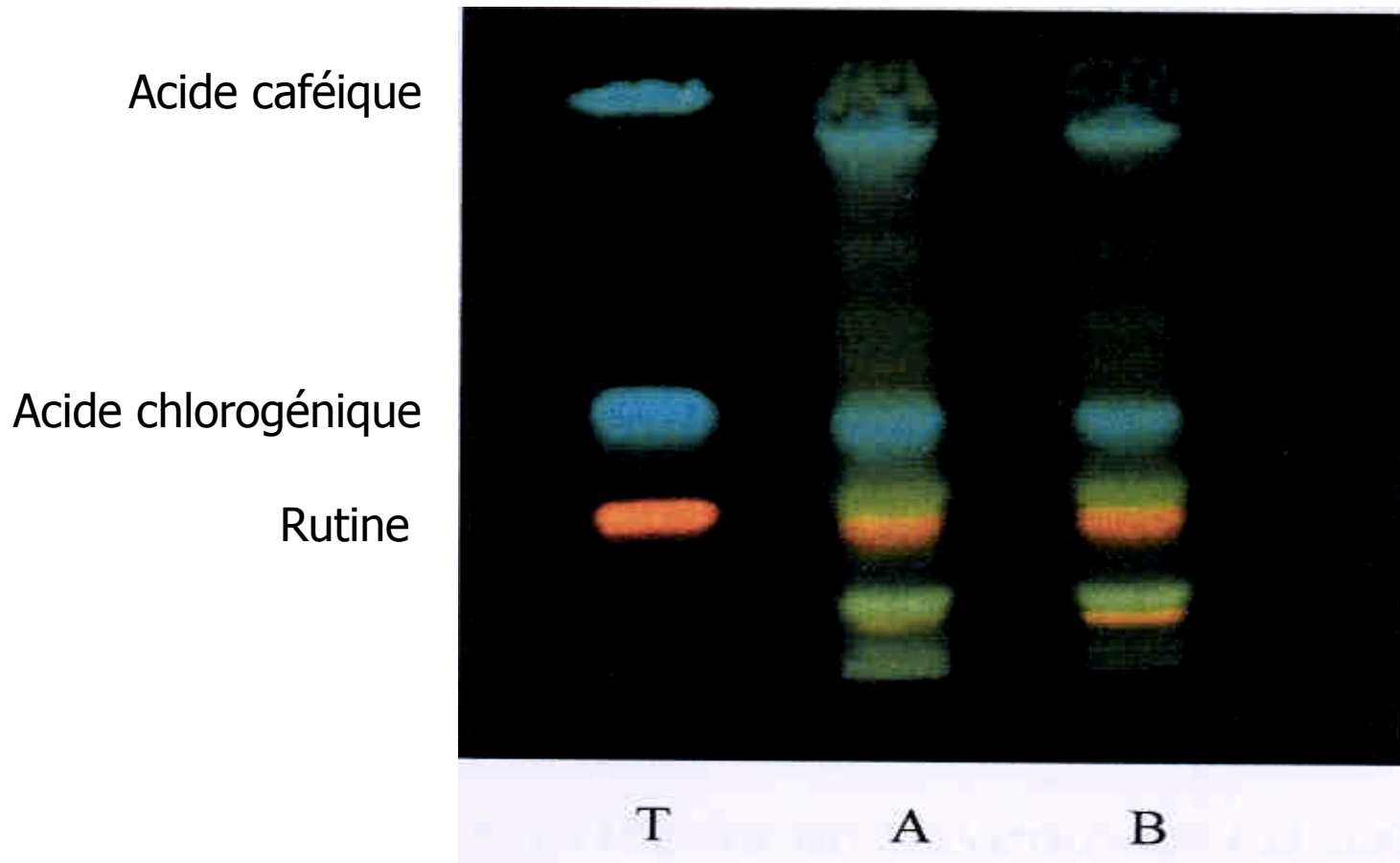
➤ Composé non contenu dans la plante

- choisie pour son comportement chromatographique
(migration phénazone = amarogentine de la racine de gentiane)



ESSAIS D'IDENTITÉ CHROMATOGRAPHIQUE

CCM du souci (*Calendula officinalis*)

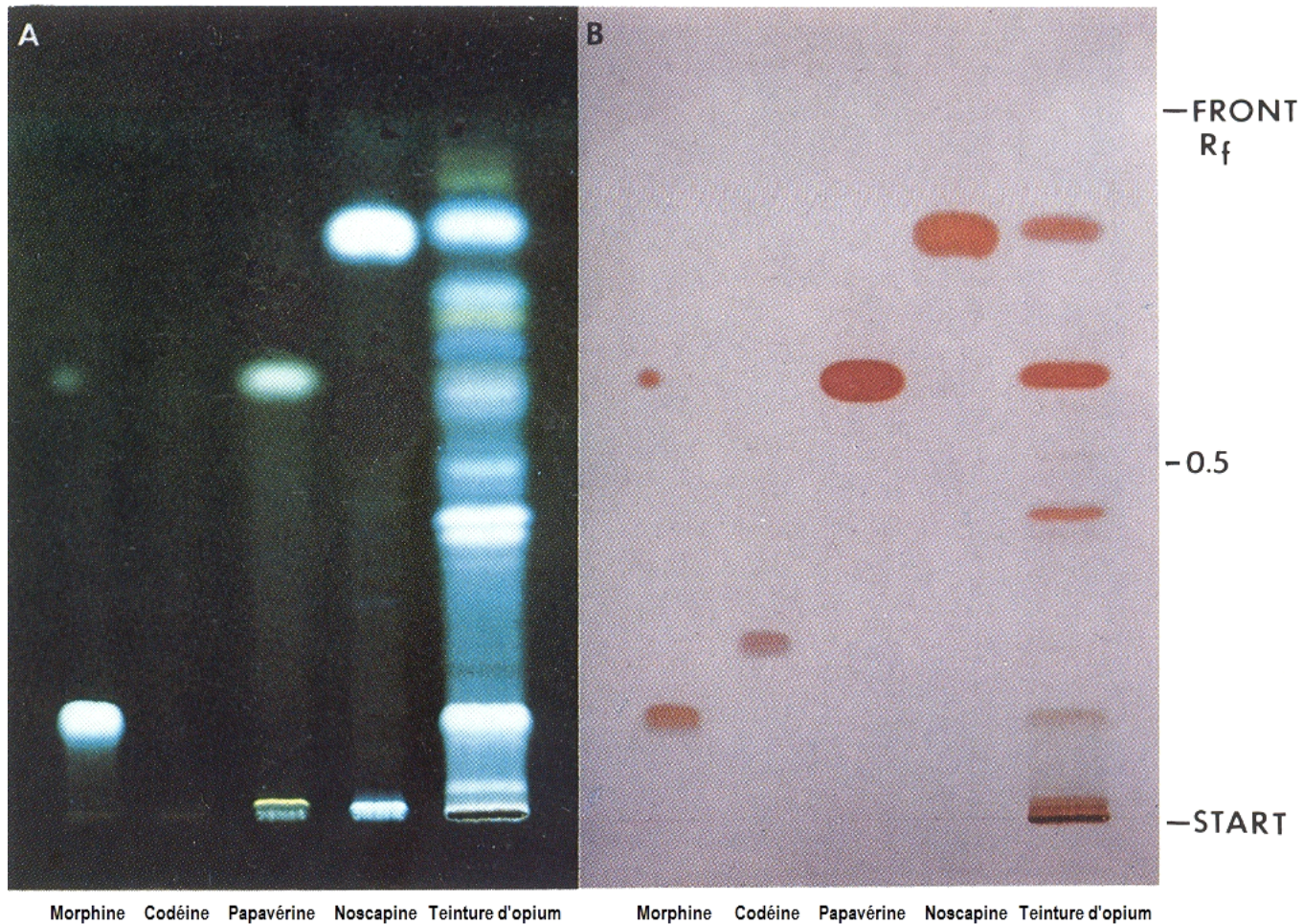


ESSAIS D'IDENTITÉ CHROMATOGRAPHIQUE

Révélation des chromatogrammes :

- Par lampe UV: 254 (extinction fluorescence) et 365 nm
- Réactifs de révélation par pulvérisation:
 - Iodoplatinate K ou réactif de Dragendorff (alcaloïdes)
 - $AlCl_3$ → flavonoïdes (exaltation de la fluorescence)
 - Réactif de Neu (NP/PEG) → flavonoïdes et polyphénols
 - Chlorure ferrique → polyphénols, tanins
 - Potasse alcoolique → dérivés anthracéniques
 - HE, dérivés terpéniques → vanilline sulfurique (105°C)

ESSAIS D'IDENTITÉ CHROMATOGRAPHIQUE : EXEMPLE DE L'OPIUM



Morphine Codéine Papavérine Noscapine Teinture d'opium

UV- 365 nm

Morphine Codéine Papavérine Noscapine Teinture d'opium

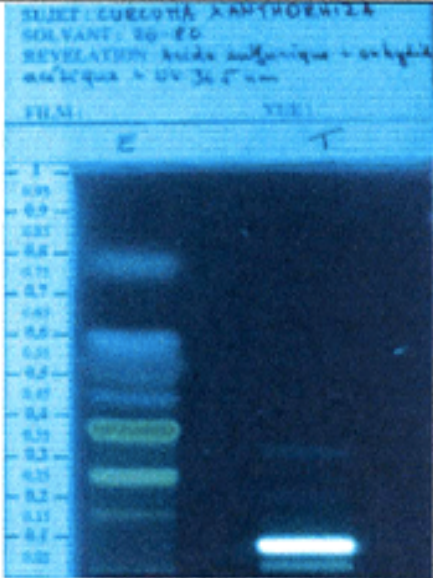
après pulvérisation du réactif de Dragendorff

ESSAIS D'IDENTITÉ CHROMATOGRAPHIQUE

Vérification de l'absence d'un constituant :

Absence de la bisdéméthoxycurcumine chez *Curcuma xanthorrhiza*
(présente chez *C. domestica*)

Examen en lumière UV 365 nm

	Normes		
	<i>Haut de la plaque</i>		
	<p>Le chromatogramme ne présente pas de bande de fluorescence rouge-jaune (<i>bisdéméthoxycurcumine</i>) légèrement au-dessus de la bande due au témoin.</p>	<p>Bande de fluorescence bleu-vert (<i>fluorescéine</i>)</p>	
Essai	Témoin	<i>Solution à examiner</i>	<i>Solution témoin</i>
<i>Solvant de migration : Toluène, Acide acétique glacial (80 -20 v/v)</i>			

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES MÉDICINALES : SCHÉMA GÉNÉRAL

1. Dénomination scientifique
2. Partie utilisée (drogue végétale)
3. Caractéristiques organoleptiques
4. Identité
5. Essais
6. Dosage

ESSAIS APPLIQUÉS AUX DROGUES VÉGÉTALES

- La méthodologie des différents essais est définie dans le chapitre 2. « Méthodes analytiques » de la Pharmacopée Européenne en vigueur
- Pour chaque essai, les valeurs garantissant la qualité pharmaceutique d'une drogue végétale ou d'une préparation donnée sont indiquées dans la monographie concernée
- En l'absence d'indication particulière pour un essai donné, la valeur à retenir correspond à celle définie dans la méthode générale (ex : éléments étrangers $\leq 2\%$..)

ESSAIS APPLIQUÉS AUX DROGUES VÉGÉTALES

- ❑ Essais généraux s'appliquant à l'ensemble des drogues végétales médicinales
 - Perte à la dessiccation (2.2.32.)
 - Éléments étrangers (2.8.2.)
 - Détermination des cendres totales (2.4.16.)

PERTE À LA DESSICCATION (2.2.32.)

- Informe sur les conditions de séchage et de conservation de la drogue
- Méthode choisie selon la nature de la substance végétale :
 - Etuve (à 105 °C pendant 2 heures)
 - par entraînement azéotropique pour les plantes à principes volatils (solvant : toluène)

DÉTERMINATION DES ÉLÉMENTS ÉTRANGERS (2.8.2.)

- Les éléments étrangers consistent en :
 - *Organes étrangers* : proviennent de la même source végétale, mais ne correspondent pas à la drogue (ex : présence de fruits quand la drogue est la fleur)
 - *Matières étrangères* : matières d'origine végétale ou minérale ne provenant pas de la même source (ex : cailloux, fibres, coquilles d'escargots ...)
- Limite définie par défaut : $\leq 2 \%$

L'essai n'est indiqué dans une monographie donnée que si la valeur imposée est différente de la valeur indiquée ci-dessus

DÉTERMINATION DES CENDRES TOTALES (2.4.16)

Fournit une indication sur la propreté de la drogue et l'usage d'engrais pour sa culture

Méthode générale :

- La drogue est incinérée doucement au rouge, sans dépasser les 800 °C, dans un four à moufle
- La pesée est effectuée une fois les cendres blanches
- Les limites autorisées sont définies dans chaque monographie analytique (pas de valeur générale)

ESSAIS APPLIQUÉS AUX DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS

- ❑ Essais s'appliquant spécifiquement à certaines drogues végétales ou préparations :
 - Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1.)
 - Indice de gonflement ↔ plantes à mucilages (2.8.4.)
 - Présence d'eau dans l'huile essentielle (2.8.5.)
 - Indice d'amertume (2.8.15.)
 - Perte à la dessiccation des extraits (2.8.17.)

.....

CONTENU DES MONOGRAPHIES DE DROGUES VÉGÉTALES : SCHÉMA GÉNÉRAL

1. Dénomination scientifique
2. Partie utilisée (drogue végétale)
3. Caractéristiques organoleptiques
4. Identité
5. Essais
6. Dosage

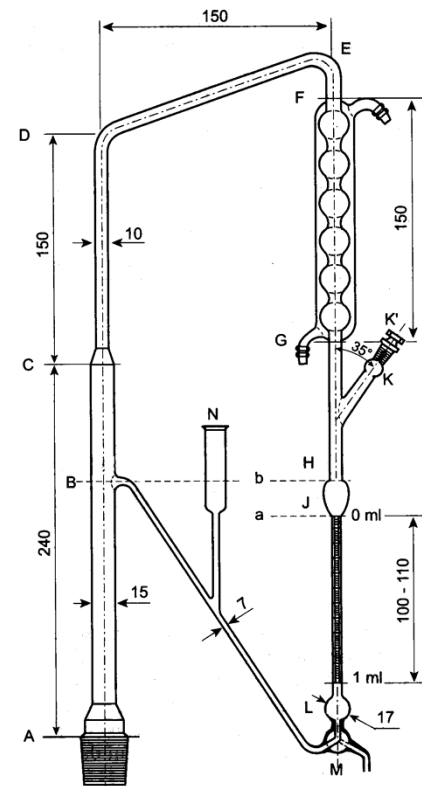
DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

- Méthodes particulières (drogues végétales)
 - détermination de la teneur en huile essentielle
 - dosage des tanins ...
- Méthodes volumétriques
- Méthodes spectrophotométriques
- Chromatographie en Phase Gazeuse
- Chromatographie Liquide

DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

➤ Drogues à huile essentielle

- dosage par entraînement à la vapeur d'eau au moyen d'un appareillage spécial
- pour chaque drogue, la procédure précise et la teneur minimale requise est définie dans la monographie



DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

➤ Drogues à tanins

- On utilise la propriété particulière des tanins de pouvoir se combiner avec la poudre de peau :
valeur du dosage des polyphénols totaux, diminuée de la valeur des polyphénols non combinés avec peau (flavonoïdes)
- Exemples :
 - ✓ feuille d'hamamélis
 - ✓ racine de ratanhia

DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

MÉTHODES VOLUMÉTRIQUES

Dosage par acidimétrie des alcaloïdes :

Dissolution des alcaloïdes totaux dans un excès d'acide titré et dosage en retour au moyen d'une base titrée, en présence d'un indicateur coloré

- ➔ *Ipecacuanha radix* (ipecacuanha)
- ➔ *Belladonna folium* (belladonne)
- ➔ *Hyoscyami folium* (jusquiame)

et leurs préparations (extraits, poudres, teintures)

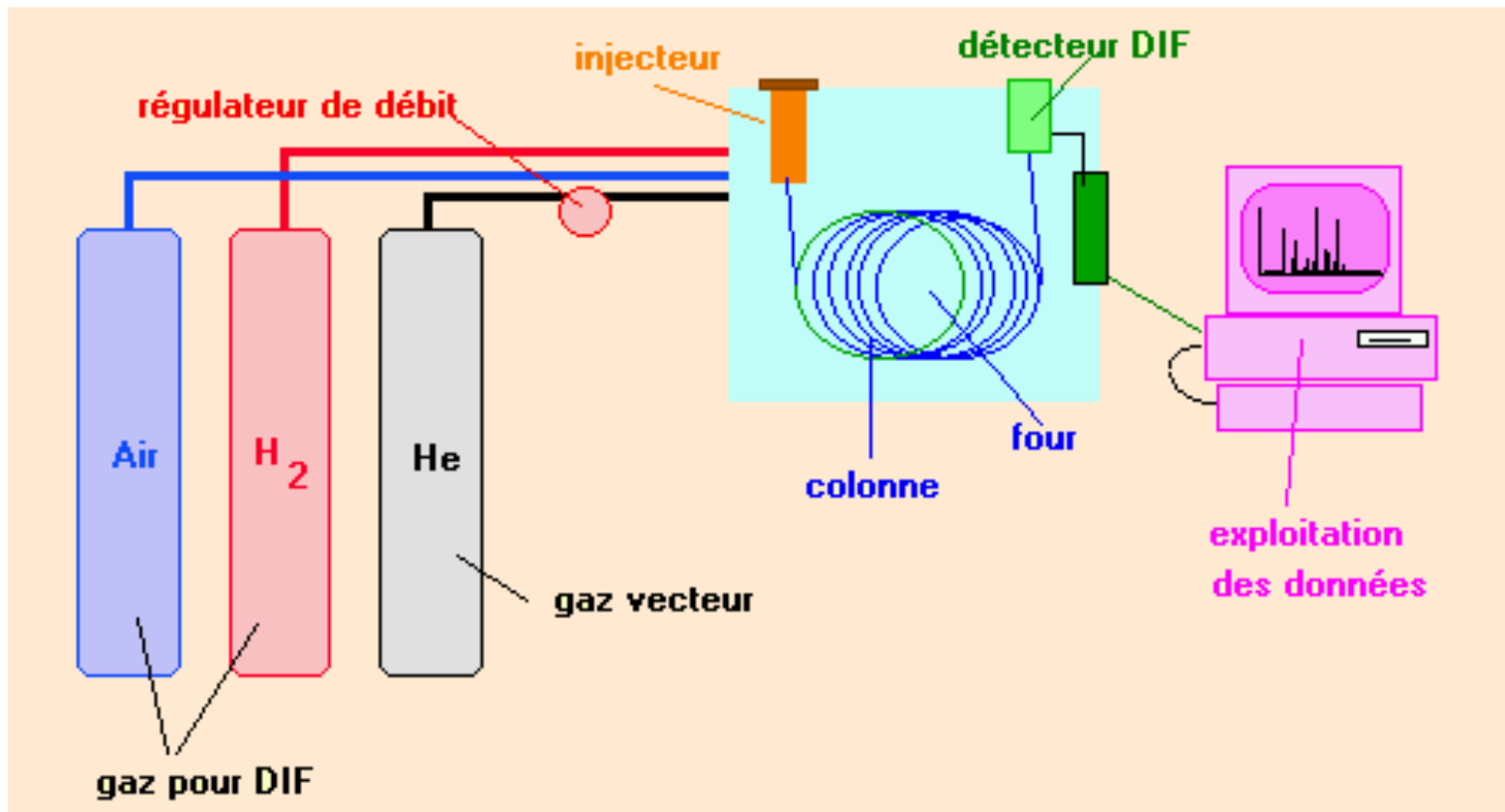
DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

MÉTHODES SPECTROPHOTOMÉTRIQUES UV ou visible

- Cas de nombreuses drogues et préparations
 - Flavonoïdes (ac. borique, acétique, formique, oxalique, 410 nm)
 - ✓ feuille et fleur d'aubépine + extraits fluide et sec d'aubépine
 - Anthraquinones (acétate Mg, 512 nm)
 - ✓ aloès du Cap (suc)
 - ✓ écorce de cascara + extrait sec de cascara
 - Hétérosides cardiotoniques (ac. dinitrobenzoïque, 540 nm)
 - ✓ feuille de digitale pourprée

DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE



DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE

Monographies de substances volatiles

Monographies d'huiles essentielles

les profils chimiques obtenus dans des conditions opératoires spécifiques sont caractéristiques

cas des huiles essentielles de menthe, anis, lavande ..

exceptions :

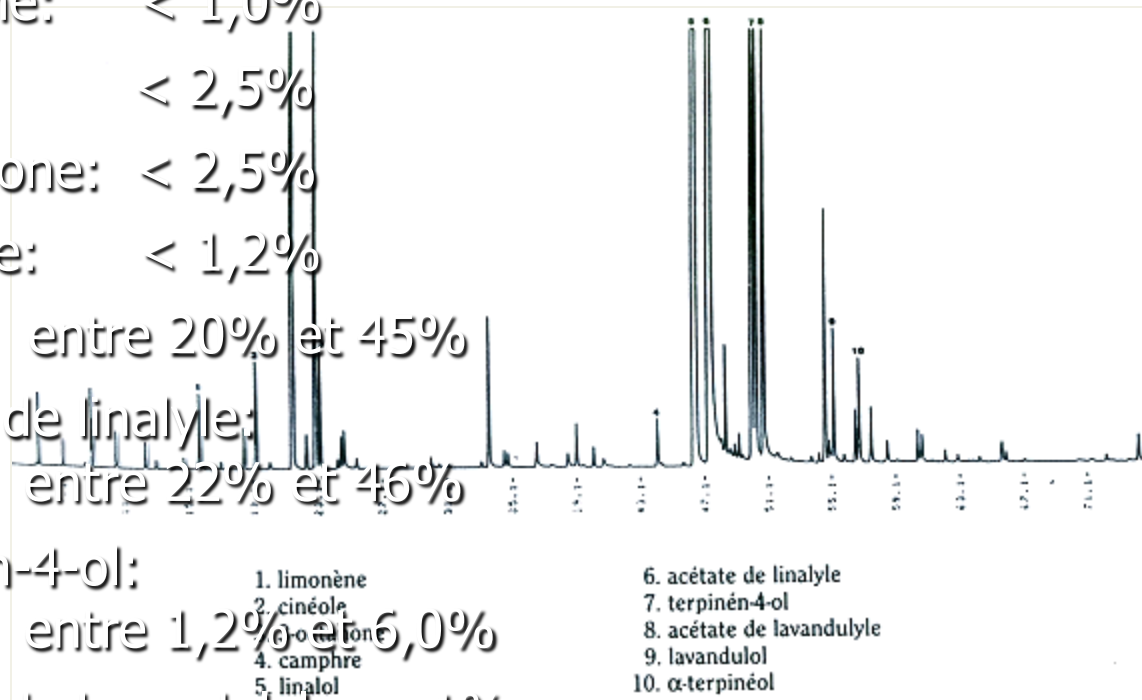
H.E. eucalyptus (dosage du 1,8-cinéole)

H.E. de citron (détermination des dérivés carbonylés)

CHROMATOGRAMME DE L'HUILE ESSENTIELLE DE LAVANDE

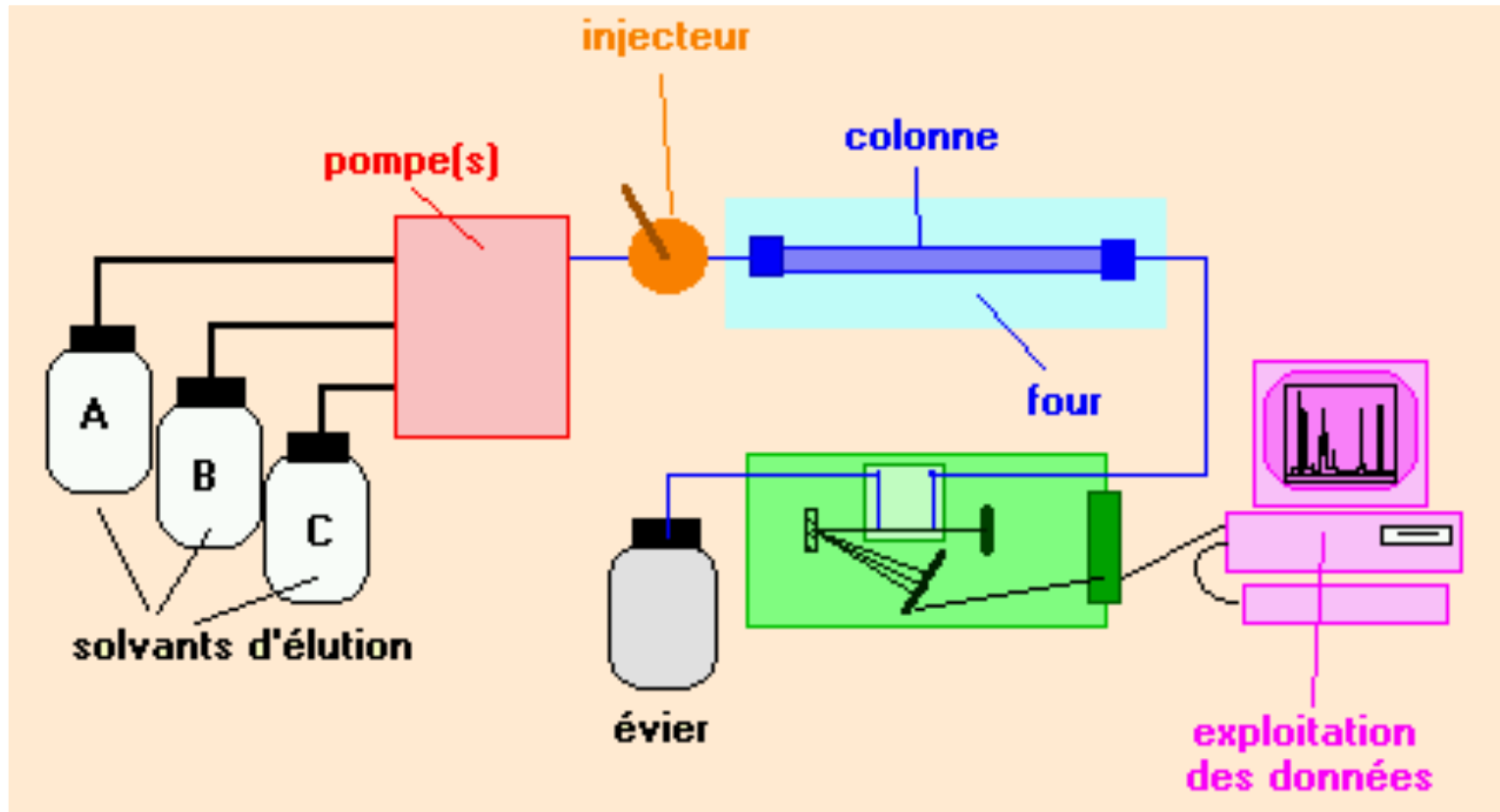
Valeurs imposées

- Limonène: < 1,0%
- Cinéole: < 2,5%
- 3-Octanone: < 2,5%
- Camphre: < 1,2%
- Linalol: entre 20% et 45%
- Acétate de linalyle: entre 22% et 46%
- Terpinèn-4-ol: entre 1,2% et 6,0%
- Acétate de lavandulyle: > 1%
- Lavandulol: > 0,1%
- Alfa-terpinéol: < 2,0%



DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE



DOSAGE DES DROGUES VÉGÉTALES ET DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE

- Constituants non volatils : alcaloïdes, hétérosides, sucres, stéroïdes, vitamines ...
- Utilisation fréquente de substances de référence absentes de la drogue (standard interne) ➔ identification par positionnement des constituants principaux
- Monographie de la racine de valériane ➔ deux dosages demandés :
 - détermination de la teneur en huile essentielle
 - détermination de la teneur en acides sesquiterpéniques

NORMES GÉNÉRALES POUR LES PROBLÈMES DE CONTAMINATION

- Résidus de pesticides
- Contamination microbiologique
- Métaux lourds
- Aflatoxines
- Contamination radioactive

CONTAMINATION PAR RÉSIDUS DE PESTICIDES

Pharmacopée européenne : chap. 2.8.13

- Pesticide : toute substance destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs et les espèces indésirables de plantes et d'animaux causant se montrant nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la mise sur le marché de drogues végétales
- Comprend les régulateurs de croissance des plantes, les défoliants, les agents de dessiccation ainsi que les substances appliquées sur les cultures, soit avant, soit après la récolte pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport
- Le contrôle s'applique aux drogues végétales ainsi qu'aux préparations à base de drogues végétales

CONTAMINATION PAR RÉSIDUS DE PESTICIDES

Pharmacopée européenne : chap. 2.8.13

- Définition des méthodes d'analyse et des limites de tolérance pour ~ 70 pesticides parmi les plus courants (tableau 2.8.13.-1)
- Si le pesticide utilisé ne se trouve pas dans cette liste ➡ se référer aux listes des directives européennes concernant les produits alimentaires (règlement CE 396/2005, + annexes et mises à jour successives)
- Si le pesticide ne se trouve pas dans les listes précédentes ➡ la tolérance est calculée tenant tenant compte de la dose journalière admissible de pesticide (FAO/OMS), du poids corporel et de la consommation journalière estimée

CONTAMINATION PAR RÉSIDUS DE PESTICIDES

Tableau 2.8.13.-1

Substance	Limite (mg/kg)				
Acéphate	0,1	Endosulfan (somme des isomères et sulfate d'endosulfan)	3	Monocrotophos	0,1
Alachlor	0,05	Endrine	0,05	Parathion-éthyle et paraoxon-éthyle (somme)	0,5
Aldrine et dieldrine (somme)	0,05	Ethion	2	Parathion-méthyle et paraoxon-méthyle (somme)	0,2
Azinphos-éthyle	0,1	Etrimphos	0,05	Pendiméthaline	0,1
Azinphos-méthyle	1	Fenchlorphos (somme de fenchlorphos et fenchlorphos-oxon)	0,1	Pentachloranisol	0,01
Bromure, inorganique (calculé en ion bromure)	50	Fenitrothion	0,5	Perméthrine (somme des isomères)	1
Bromophos-éthyle	0,05	Fenpropathrine	0,03	Phosalone	0,1
Bromophos-méthyle	0,05	Fensulfothion (somme de fensulfothion, fensulfothion-oxon, fensulfothion-oxon-sulfone et fensulfothion-sulfone)	0,05	Phosmet	0,05
Bromopropylate	3	Fenthion (somme de fenthion, fenthion-oxon, fenthion-oxon-sulfone, fenthion-oxon-sulfoxyde, fenthion-sulfone et fenthion-sulfoxyde)	0,05	Pipéronyl butoxyde	3
Chlordane (somme de <i>cis</i> -, <i>trans</i> - et oxychlordane)	0,05	Fenvalérate	1,5	Pirimiphos-éthyle	0,05
Chlorfenvinphos	0,5	Fluecytrinate	0,05	Pirimiphos-méthyle (somme de pirimiphos-méthyle et <i>N</i> -déséthyl-pirimiphos-méthyle)	4
Chlorpyrifos-éthyle	0,2	τ -Fluvalinate	0,05	Procymidone	0,1
Chlorpyrifos-méthyle	0,1	Fonophos	0,05	Profénophos	0,1
Chlorthal-diméthyle	0,01	Heptachlore (somme d'heptachlore, <i>cis</i> -heptachlore-époxyde et <i>trans</i> -heptachlore-époxyde)	0,05	Prothiophos	0,05
Cyfluthrine (somme)	0,1	Hexachlorobenzène	0,1	Pyrètres (somme de cinérine I, cinérine II, jasmoline I, jasmoline II, pyrèthrine I et pyrèthrine II)	3
λ -Cyhalothrine	1	Hexachlorocyclohexane (somme des isomères α -, β -, δ - et ϵ)	0,3	Quinalphos	0,05
Cyperméthrine (et isomères)	1	Lindane (γ -hexachlorocyclohexane)	0,6	Quintozène (somme de quintozène, pentachloraniline et pentachlorophénysulfure de méthyle)	1
DDT (somme de <i>o,p'</i> -DDE, <i>p,p'</i> -DDE, <i>o,p'</i> -DDT, <i>p,p'</i> -DDT, <i>o,p'</i> -TDE et <i>p,p'</i> -TDE)	1	Malathion et malaoxon (somme)	1	S-421	0,02
Deltaméthrine	0,5	Mécarbam	0,05	Tecnazène	0,05
Diazinon	0,5	Méthacriphos	0,05	Tétradifon	0,3
Dichlofluanide	0,1	Méthamidophos	0,05	Vinclozoline	0,4
Dichlorvos	1	Méthidathion	0,2		
Dicofol	0,5	Méthoxychlore	0,05		
Diméthoate et ométhoate (somme)	0,1	Mirex	0,01		
Dithiocarbamates (exprimés en CS ₂)	2				

CONTAMINATION PAR RÉSIDUS DE PESTICIDES

Les limites applicables aux pesticides qui ne figurent ni dans le tableau 2.8.13.-1 ni dans les textes de l'Union Européenne sont calculées à l'aide des expressions suivantes :

Préparations à partir de drogues végétales

Drogues végétales

$$\frac{DJA \times M}{MDD_{HD} \times 100}$$

- DJA* = dose journalière admissible de la FAO/OMS, en milligrammes par kilogramme de masse corporelle,
M = masse corporelle en kilogrammes (60 kg),
MDD_{HD} = consommation journalière de la drogue végétale, en kilogrammes.

Si $RDE \leq 10$:

$$LMR_{HD} \times RDE$$

Si $RDE > 10$:

$$\frac{DJA \times M}{MDD_{HP} \times 100}$$

- LMR_{HD}* = limite maximale de résidus de pesticides dans la drogue végétale, comme indiqué dans le tableau 2.8.13.-1 ou dans les textes de l'Union Européenne ou calculé en utilisant l'expression mentionnée ci-dessus,
RDE = rapport drogue/extrait c'est-à-dire le rapport de la quantité de drogue végétale utilisée pour la fabrication de la préparation à base de drogues végétales et la quantité de préparation à base de drogues végétales obtenue,
MDD_{HP} = posologie journalière de la préparation à base de drogues végétales, en kilogrammes.

CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE

(nouvelles normes depuis 2010 : Ph. Eur. 6.8)

Critères d'acceptation définis dans les chap. 5.1.4. et 5.1.8. (*médicaments à base de plantes pour usage oral*)

➤ **Germes aérobies viables totaux** (méthodes au chapitre 2.6.12)

dénombrement des **germes aérobies totaux (DGAT)**

dénombrement des **levures/moisissures totales (DMLT)**


(milieu Sabouraud agar avec antibiotiques ↔ bactéries présentes)

➤ **Microorganismes spécifiés** (méthode au chapitre 2.6.13)

E. coli et bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires
(méthode du « nombre le plus probable »)

- **Salmonelles** (essais de confirmation si suspicion)

Tableau 5.1.4.-1. – Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles

Voie d'administration	DGAT (UFC/g ou UFC/ml)	DMLT (UFC/g ou UFC/ml)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparations non aqueuses <i>sauf plantes</i>	 10 ³	10 ²	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml)
Voie orale : préparations aqueuses	10 ²	10 ¹	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml)
Voie rectale	10 ³	10 ²	-
Voie buccale Voie gingivale Voie cutanée Voie nasale Voie auriculaire	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml)
Voie vaginale	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Candida albicans</i> (1 g ou 1 ml)
Voie transdermique (limites pour un dispositif transdermique, film protecteur et support compris)	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 dispositif) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 dispositif)
Inhalation (des exigences spécifiques s'appliquent aux préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs)	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml) Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 ml)
Disposition spéciale de la Ph. Eur. pour les préparations pour administration par voie orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale), lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'Autorité compétente admet une DGAT des matières premières supérieure à 10 ³ UFC par gramme ou par millilitre.	10 ⁴	10 ²	Au maximum 10 ² UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 ml) Absence de salmonelles (10 g ou 10 ml) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml)

5.1.8. QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES POUR USAGE ORAL



A. Médicaments à base de plantes contenant des drogues végétales, avec ou sans excipients, qui sont destinés à la préparation d'infusions ou décoctions avec de l'eau bouillante (exemple : tisanes avec ou sans aromatisants)

DGAT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^7 UFC/g Nombre maximum admissible : 50 000 000 UFC/g
DMLT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^5 UFC/g Nombre maximum admissible : 500 000 UFC/g
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Critère d'acceptation : 10^3 UFC/g
Salmonelles (2.6.31)	Absence (25 g)

B. Médicaments à base de plantes contenant, par exemple, des extraits et/ou des drogues végétales, avec ou sans excipients, dont le procédé de production (par exemple par extraction) ou le cas échéant, dans le cas des drogues végétales, de prétraitement permet de réduire le nombre de microorganismes présents jusqu'à un niveau inférieur aux critères spécifiés pour la catégorie

DGAT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^4 UFC/g ou UFC/ml Nombre maximum admissible : 50 000 UFC/g ou UFC/ml
DMLT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^2 UFC/g ou UFC/ml Nombre maximum admissible : 500 UFC/g ou UFC/ml
Bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (2.6.31)	Critère d'acceptation : 10^2 UFC/g ou UFC/ml
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Absence (1 g ou 1 ml)
Salmonelles (2.6.31)	Absence (25 g ou 25 ml)

5.1.8. QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES POUR USAGE ORAL

C. Médicaments à base de plantes contenant, par exemple, des extraits et/ou des drogues végétales, avec ou sans excipients, dont il peut être démontré que le procédé de production (par exemple par extraction à l'éthanol de faible concentration ou à l'eau non bouillante, ou par concentration à basse température) ou, dans le cas des drogues végétales, de prétraitement ne permet pas de réduire suffisamment le nombre de microorganismes présents pour satisfaire aux critères spécifiés pour la catégorie B

DGAT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^5 UFC/g ou UFC/ml Nombre maximum admissible : 500 000 UFC/g ou UFC/ml
DMLT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^4 UFC/g ou UFC/ml Nombre maximum admissible : 50 000 UFC/g ou UFC/ml
Bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (2.6.31)	Critère d'acceptation : 10^4 UFC/g ou UFC/ml
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Absence (1 g ou 1 ml)
Salmonelles (2.6.31)	Absence (25 g ou 25 ml)

Il est admis que, pour certains médicaments à base de plantes, les critères indiqués ci-dessus sous A, B, C pour le DGAT, le DMLT et les bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires sont impossibles à satisfaire en raison du niveau usuel de contamination microbienne. Des critères d'acceptation plus élevés peuvent alors être appliqués sur la base d'une évaluation du risque prenant en compte la caractérisation qualitative et quantitative de la biocharge et l'usage auquel est destiné le médicament considéré.

MÉTAUX LOURDS DANS LES DROGUES VÉGÉTALES ET DANS LES HUILES GRASSES (2.4.27.)

□ N.B. : révision en cours



seront incluses
(Phar. Eur. 7.1)

AFLATOXINES DANS LES DROGUES VÉGÉTALES (2.8.18.)

Aflatoxines



AFLATOXINES DANS LES DROGUES VÉGÉTALES (2.8.18.)



- Sauf indication contraire dans la monographie, la teneur en aflatoxine B₁ des drogues végétales est au maximum de 2 µg/kg
- L'Autorité compétente peut également exiger que la teneur totale en aflatoxines B₁, B₂, G₁ et G₂ satisfasse à une limite de 4 µg/kg

CONTAMINATION RADIOACTIVE

- Dans certaines circonstances particulières, il y a lieu de considérer le risque de contamination radioactive
- Pas de normes spécifiques pour les drogues médicinales
- La réglementation actuelle reprend celle des aliments : ≤ 600 Becquerels / kg
- La détermination est réalisée par spectrométrie d'émission gamma, ou au moyen d'un becquerelmètre

EXEMPLE DE MONOGRAPHIE DE DROGUE MÉDICINALE : LE FRUIT D'ANIS



LE FRUIT D'ANIS

MONOGRAPHIE PHARMACOPEE EUROPÉENNE

ANIS (FRUIT D')

Anisi fructus

DÉFINITION

Le fruit d'anis est constitué par le diakène entier sec de *Pimpinella anisum* L. Il contient au minimum 20 ml/kg d'huile essentielle.

CARACTÈRES

Le fruit d'anis a une odeur rappelant l'anéthole.

Le fruit est un diakène, généralement entier, souvent encore muni d'un petit fragment de pédoncule mince, rigide et légèrement arqué.

Il présente les caractères macroscopiques et microscopiques décrits aux identifications A et B.

LE FRUIT D'ANIS

MONOGRAPHIE PHARMACOPEE EUROPEENNE

 01/2008:0262

ANIS (FRUIT D')

Anisi fructus

DÉFINITION

Diakène entier sec de *Pimpinella anisum* L.

Teneur : au minimum 20 ml/kg d'huile essentielle.


CARACTÈRES

Odeur rappelant l'anéthole.

Le fruit est un diakène, généralement entier, souvent encore muni d'un petit fragment de pédoncule mince, rigide et légèrement arqué.

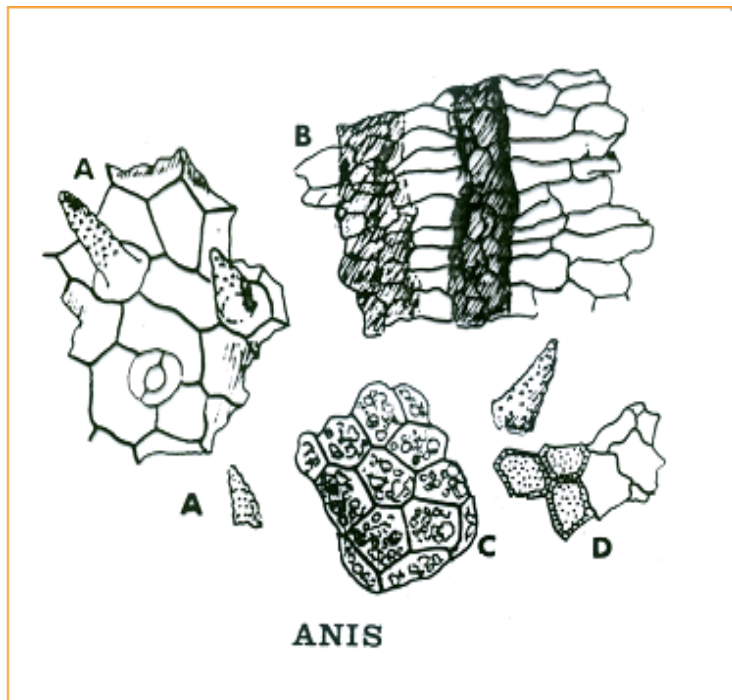
IDENTIFICATION

A. Le diakène, ovoïde ou piriforme, un peu comprimé sur les côtés, est vert-jaune ou gris-vert ; il a une longueur de 3-5 mm et une largeur d'au maximum 3 mm ; il est surmonté d'un stylopede à 2 styles courts et réfléchis. Les méricarpes, attachés par le sommet à l'extrémité du carpophore, présentent une face commissurale plane et une face dorsale convexe ; cette dernière est recouverte de poils courts, verruqueux, visibles à la loupe ; le fruit est parcouru longitudinalement par 5 côtes primaires, 3 dorsales et 2 commissurales, peu proéminentes, de couleur plus claire.

 B. Réduisez le fruit d'anis en poudre (355) (2.9.12). La poudre est jaune-vert ou vert-brun. Examinez au microscope en utilisant de la *solution d'hydrate de chloral R*. La poudre présente les éléments suivants : des poils entiers ou fragmentés, la plupart unicellulaires, parfois recourbés, à pointe émoussée, à cuticule verruqueuse ; des fragments d'épiderme à cuticule striée, de rares stomates anomocytiques (2.8.3) ; des fragments de nombreux canaux sécréteurs à ramifications étroites ; des fragments d'albumen avec grains d'aleurone et macles d'oxalate de calcium ; des cellules sclérifiées allongées de la face commissurale ; des paquets de fibres sclérifiées du carpophore et du pédoncule. La poudre ne contient pas d'amidon.

LE FRUIT D'ANIS

MONOGRAPHIE PHARMACOPEE EUROPÉENNE



- A. Poils unicellulaires, à pointe émoussée et cuticule verruqueuse
- B. Fragments de parenchyme avec nombreux canaux sécréteurs à contenu foncé
- C. Fragments d'albumen avec grains d'aleurone et macles d'oxalate de calcium
- D. Paquets de fibres sclérifiées

LE FRUIT D'ANIS

MONOGRAPHIE PHARMACOPEE EUROPÉENNE

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Agitez 0,10 g de fruit d'anis pulvérisé (1500) avec 2 ml de *chlorure de méthylène R* pendant 15 min. Filtrez et évaporez à siccité le filtrat avec précaution au bain-marie à 60 °C. Reprenez le résidu par 0,5 ml de *toluène R*.

Solution témoin. Dissolvez 3 µl d'*anéthole R* et 40 µl d'*huile d'olive R* dans 1 ml de *toluène R*.

Plaque : plaque au gel de silice *GF₂₅₄ pour CCM R*.

Phase mobile : *toluène R*.

Dépôt : 2 µl et 3 µl de solution à examiner, puis 1 µl, 2 µl et 3 µl de solution témoin, à 2 cm de distance.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

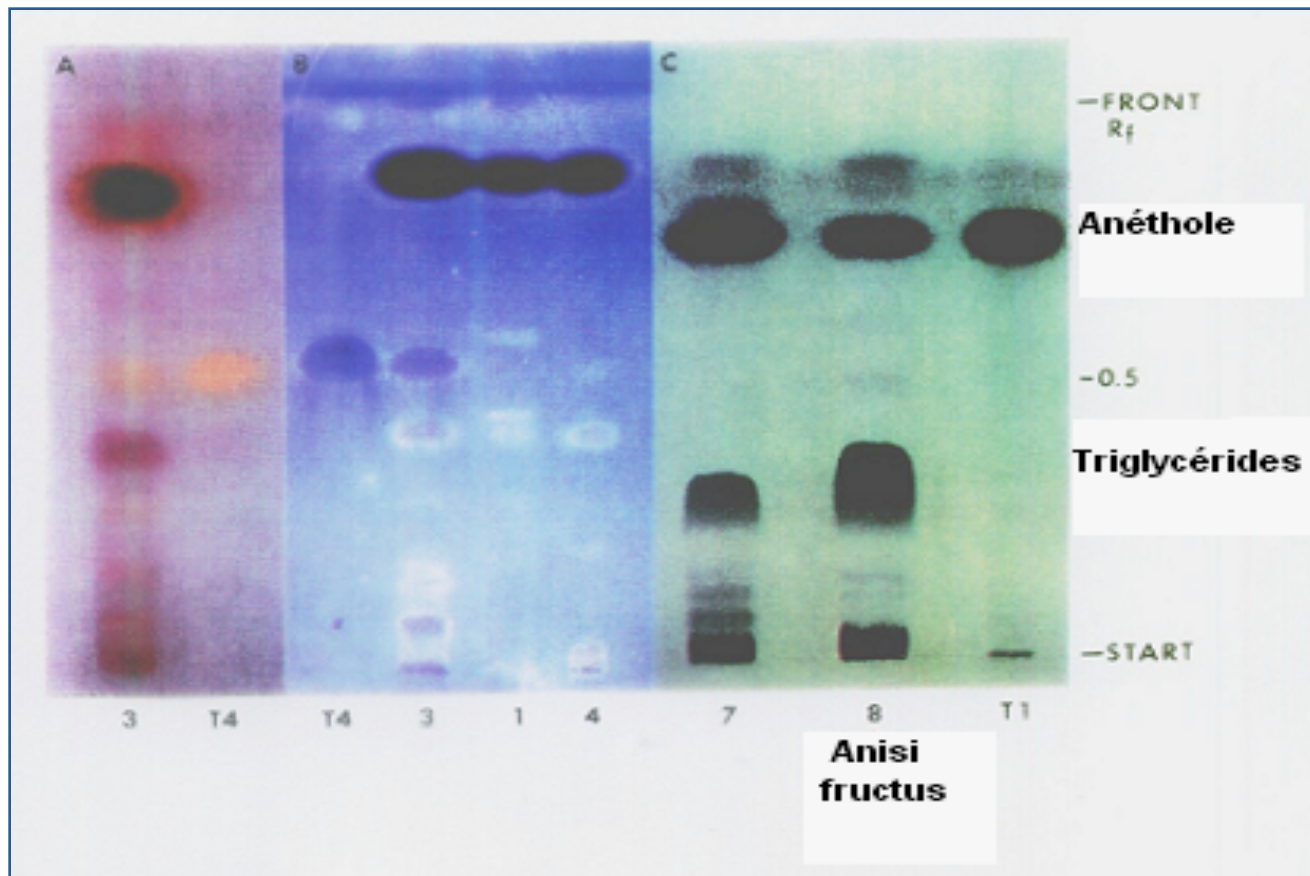
Résultats A : les chromatogrammes présentent, sur un fond clair, au milieu de la plaque, une tache d'atténuation de fluorescence (anéthole).

Détection B : pulvérissez, pour une plaque de 200 mm de côté, 10 ml d'une solution récemment préparée d'*acide phosphomolybdique R* à 200 g/l dans l'*éthanol à 96 pour cent R*, puis chauffez à 120 °C pendant 5 min.

Résultats B : les taches dues à l'anéthole apparaissent en bleu sur fond jaune. La dimension de la tache due à l'anéthole dans le chromatogramme obtenu avec 2 µl de solution à examiner est comprise entre les dimensions des taches correspondantes dans les chromatogrammes obtenus avec 1 µl et 3 µl de solution témoin. Les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner présentent dans leur tiers inférieur une tache bleue (triglycérides) semblable quant à sa position à celle de la tache dans le tiers inférieur des chromatogrammes obtenus avec la solution témoin (triglycérides de l'huile d'olive).

LE FRUIT D'ANIS

MONOGRAPHIE PHARMACOPEE EUROPEENNE



LE FRUIT D'ANIS

MONOGRAPHIE PHARMACOPEE EUROPEENNE

ESSAI

Eau (2.2.13) : au maximum 70 ml/kg, déterminé sur 20,0 g de fruit d'anis pulvérisé.

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 12,0 pour cent.

Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1) : au maximum 2,5 pour cent.

DOSAGE

Effectuez la détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales (2.8.12). Utilisez 10,0 g de fruit d'anis réduit en poudre grossière immédiatement avant la détermination, un ballon de 250 ml et 100 ml d'eau R comme liquide d'entraînement. Introduisez 0,50 ml de xylène R dans le tube gradué. Distillez à un débit de 2,5-3,5 ml/min pendant 2 h.

DARTRIER (FOLIOLE DE)

Sennae alatae folium

DÉFINITION

Foliole séchée de *Senna alata* (L.) Roxb. (*Cassia alata* L.).

Teneur : au minimum 1,0 pour cent d'hétérosides hydroxyanthracéniques, calculés en sennoside B ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) par rapport à la drogue desséchée.

IDENTIFICATION

- A. La foliole, dont la couleur varie du vert clair au vert brun, est mince, fragile, oblongue, arrondie ou rétuse au sommet, subtronquée à la base, subsessile, généralement d'une longueur de 50 mm à 170 mm et d'une largeur de 20 mm à 90 mm. Le limbe est légèrement ondulé et présente une nervation pennée.
- B. Réduisez la foliole de dartrier en poudre (355). La poudre est vert clair. Examinez au microscope en utilisant de la *solution d'hydrate de chloral R*. La poudre présente les éléments suivants: fragments de l'épiderme supérieur, à cellules polygonales et stomates de type paracytique (2.8.3) à deux cellules de tailles nettement différentes, souvent accompagnées de parenchyme palissadique ; fragments de l'épiderme inférieur comprenant des cellules lobées présentant chacune une papille, des stomates de type paracytique et des poils tecteurs unicellulaires, à paroi verruqueuse, dressés, coniques; poils tecteurs, isolés ; amas de fibres lignifiées accompagnées de tube oxalifères.

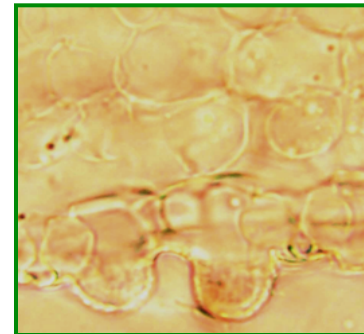
DESCRIPTION MICROSCOPIQUE DE SENNA ALATA

Cellules épidermiques polygonales
à stomates de type paracytique

Poils tecteurs unicellulaires, à
paroi verruqueuse, dressés,
coniques

Poils unicellulaires coniques en
forme de pistolet

Epaississement en promontoire
de la cuticule des cellules de
l' épiderme inférieur (\neq séné)



C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27)

Solution à examiner. Chauffez à ébullition 0,5 g de feuilles de *Senna alata* pulvérisée et tamisée (180) avec 5 ml d'un mélange à volumes égaux d'*alcool R* et d'*eau R*. Centrifugez. Utilisez le liquide surnageant

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*extrait de séné SCR* dans 1 ml d'un mélange à volumes égaux d'*alcool R* et d'*eau R* (il persiste un faible résidu).

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

Phase mobile : acétique glacial R, eau R, acétate d'éthyle R, propanol R (1:30:40:40 V/V/V/V).

Dépôt : 10 µl, de chaque solution, en bandes.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

*Détection : pulvériser une solution d'acide nitrique R à 20 pour cent V/V et chauffez à 120 °C pendant 10 min. Laissez refroidir. Pulvériser une solution d'hydroxyde de potassium R à 5 pour cent m/V dans l'*alcool à 50 pour cent V/V R* jusqu'à apparition des bandes.*

Séchage : à l'air

Résultats : voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de faible intensité peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Une bande rose	Une bande brune Une bande rose
Une bande rosée	Une bande brun-orangé Une bande rosée
-----	-----
Une bande rose Une bande brune Une bande brun-rosé Une bande jaune	Une bande brun-rosé Une bande brune Une bande brun-rosé Une bande jaune
-----	-----
Une bande brun-rosé	Une bande rosée
Solution témoin	Solution à examiner

PROFIL CHROMATOGRAPHIQUE DE SENNA ALATA

Examen dans le visible après révélation
avec KOH

Nature des dépôts :

Extrait de Séné SCR

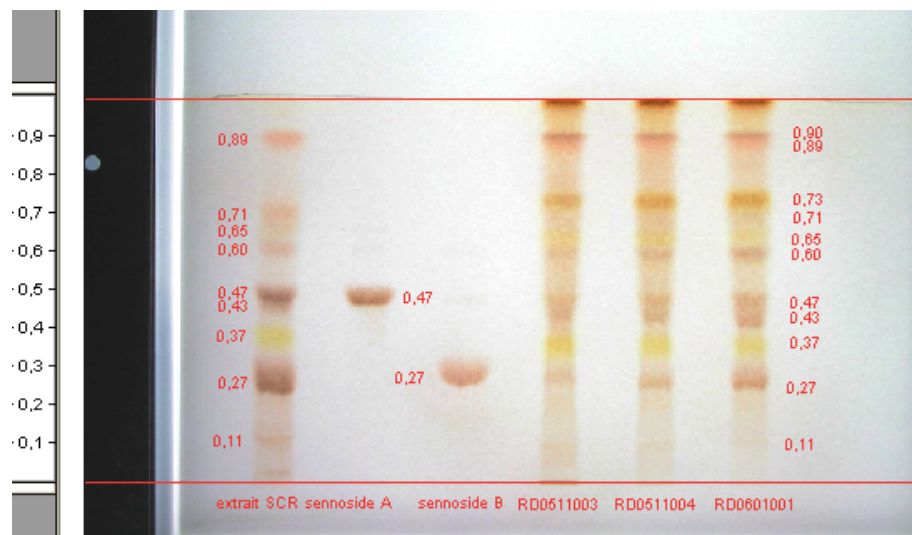
Sennoside A

Sennoside B

Senna alata RD0511003

Senna alata RD0511004

Senna alata RD0601001



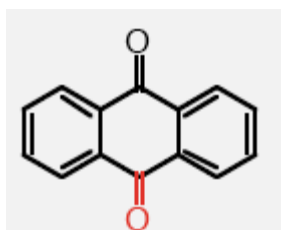
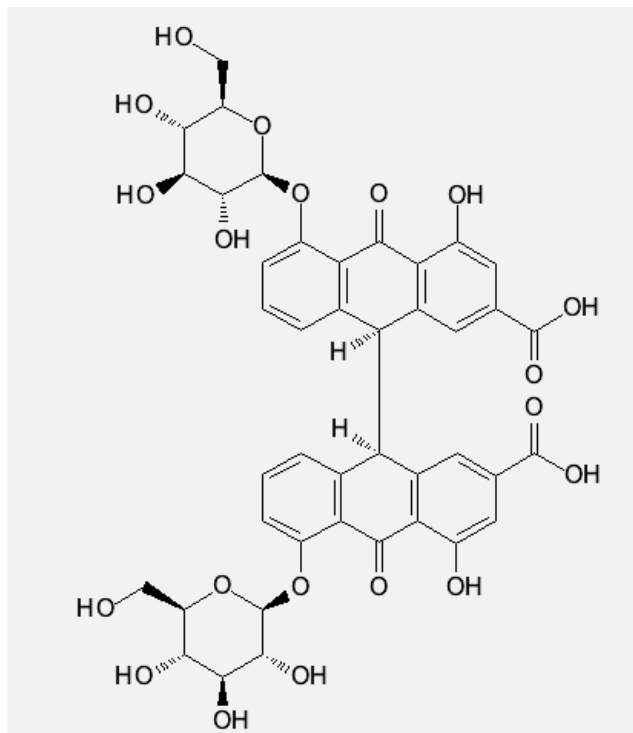
ESSAI

Cassia senna et **Cassia angustifolia**. La présence de mésophylle bifacial et celle de poils tecteurs à paroi échinulée, recourbés, dits « en pistolet », ainsi que l'absence de poils coniques dressés à paroi échinulée laissent supposer la présence de *Cassia angustifolia* (Vahl) Batka et/ou *Cassia senna* L.

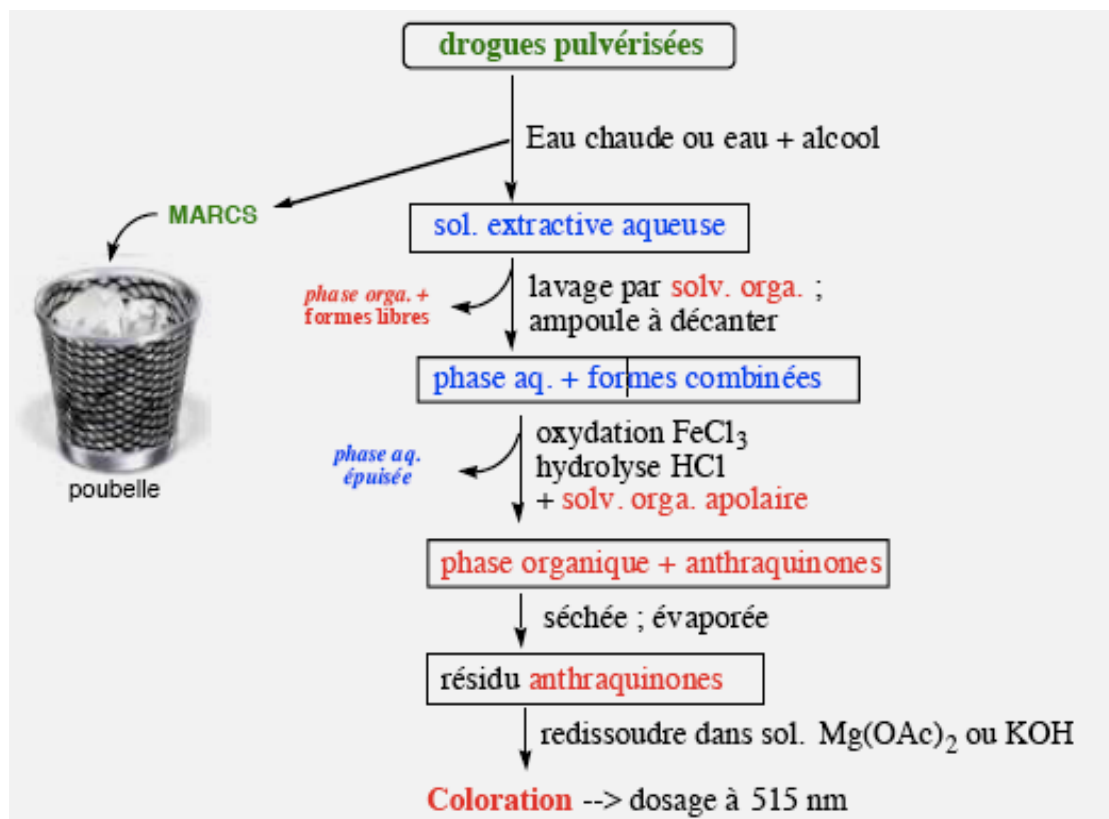
Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 8,0 pour cent déterminé à l'étuve à 100-105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de drogue pulvérisée (355).

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 10,0 pour cent.

Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1). Le taux des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique n'est pas supérieur à 1,0 pour cent.



anthraquinone



DOSAGE

Effectuez le dosage à l'abri d'une lumière vive.

Dans un ballon de 100 ml, introduisez 0,50 g de foliole de dartrier pulvérisée (180). Ajoutez 30,0 ml d'eau R, mélangez et pesez. Placez le ballon dans un bain marie et chauffez à reflux pendant 15 min. Laissez refroidir, pesez et rétablissez la masse avec de l'eau R. Centrifugez. Dans une ampoule à décantation de 150 ml, introduisez 20,0 ml du liquide surnageant et ajoutez 0,1 ml d'acide chlorhydrique dilué R. Agitez avec 3 fois 15 ml de chloroforme R. Laissez décanter et éliminez la couche chloroformique. Ajoutez 0,10 g de bicarbonate de sodium R et agitez pendant 3 min. Centrifugez et introduisez 10,0 ml du liquide surnageant dans un ballon de 100 ml à fond rond et à col rodé. Ajoutez 20 ml de solution de chlorure ferrique R1 et mélangez. Placez le ballon dans un bain-marie de façon que le niveau de l'eau soit au-dessus de celui du liquide dans le ballon et chauffez à reflux pendant 20 min. Ajoutez 1 ml d'acide chlorhydrique R, prolongez le chauffage pendant 20 min en agitant fréquemment jusqu'à dissolution du précipité et refroidissez. Dans une ampoule à décantation, introduisez le mélange. Agitez avec 3 fois 25 ml d'éther R utilisé au préalable pour rincer le ballon. Réunissez les 3 solutions étherées et lavez avec 2 fois 15 ml d'eau R. Dans un ballon jaugé, introduisez la couche étherée et complétez à 100,0 ml avec de l'éther R. Evaporez soigneusement à siccité 10,0 ml de solution étherée et dissolvez le résidu dans 10,0 ml d'une solution d'acétate de magnésium R à 0,5 pour cent m/V dans du méthanol R. Mesurez l'absorbance (2.2.25) à 515 nm en utilisant du méthanol R comme liquide de compensation.

Calculez la teneur pour cent en sennoside B à l'aide de l'expression :

$$\frac{A \times 1,25}{m}$$

en prenant 240 comme valeur de l'absorbance spécifique.

A = absorbance à 515 nm,

m = masse de la prise d'essai en grammes.

Exemple de l'écorce de quinquina (Ph. Eur 6^{ème} éd.)

07/2008:0174

QUINQUINA

Cinchonae cortex

DÉFINITION

Ecorce séchée, entière ou fragmentée, de *Cinchona pubescens* Vahl (*Cinchona succirubra* Pav.), de *Cinchona calisaya* Wedd. ou de *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trimen ou de leurs variétés ou de leurs hybrides.

Teneur : au minimum 6,5 pour cent d'alcaloïdes totaux dont 30 pour cent à 60 pour cent sont constitués par des alcaloïdes du type de la quinine (drogue desséchée).

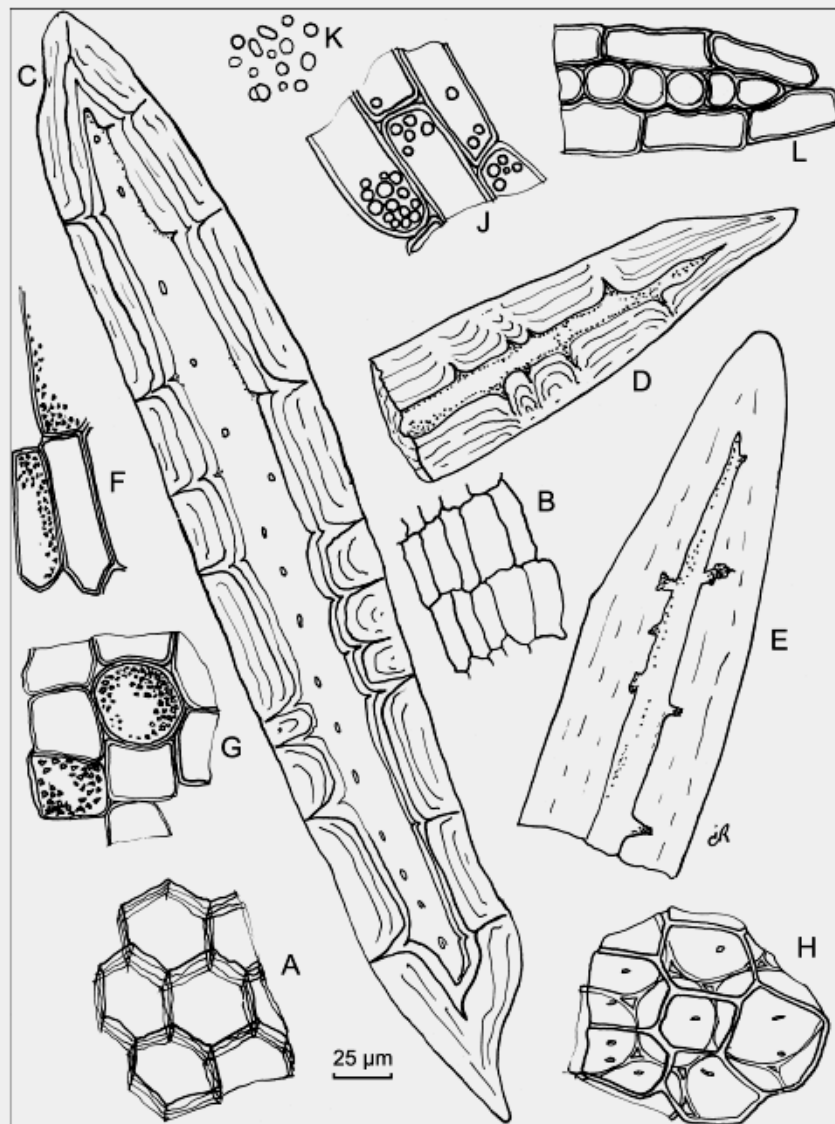
CARACTÈRES

Saveur extrêmement amère et quelque peu astringente.

IDENTIFICATION

A. L'écorce de tige et des branches se présente en fragments tuyautés ou courbés d'une épaisseur de 2-6 mm ; la surface externe est terne, gris-brun ou grise et fréquemment garnie de lichens ; elle est habituellement rugueuse et fissurée transversalement, sillonnée ou ridée longitudinalement ; certaines variétés présentent une exfoliation de l'écorce externe ; la surface interne qui est striée, est brun-rouge foncé ; la cassure est courte dans les couches extérieures et fibreuse dans les couches intérieures.

B. Réduisez le quinquina en poudre (355) (2.9.12). La poudre est brun-rouge. Examinez au microscope en utilisant de la *solution d'hydrate de chloral R*. La poudre présente les éléments suivants : des cellules de suber à parois minces, remplies de masses brun-rouge ; des fibres libériennes striées, jaunes, fusiformes, à parois très épaisses, à lumen irrégulier, pouvant atteindre un diamètre de 90 µm et une longueur de 1300 µm, avec des canalicules très visibles et infundibuliformes ; des idioblastes parenchymateux, remplis de microprismes d'oxalate de calcium ; des amas de parenchyme libérien à cellules à parois fines. Examinez au microscope en utilisant une solution de *glycérol R* à 50 pour cent V/V. La poudre présente un petit nombre de grains d'amidon d'un diamètre de 6-10 µm, le plus souvent simple mais occasionnellement à 2 ou 3 éléments.



A, B. Suber, vu de face (A) et vu en section transversale (B)

C, D, E. Fibres libériennes

F, G. Idioblastes parenchymateux remplis de microprismes d'oxalate de calcium

J. Cellules parenchymateuses contenant des grains d'amidon

K. Grains d'amidon

L. Parenchyme libérien avec rayon médullaire en section tangentielle

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dans un tube à essai contenant 0,10 g de quinquina pulvérisé (180) (2.9.12), ajoutez 0,1 ml d'ammoniaque concentrée R et 5 ml de chlorure de méthylène R. Agitez énergiquement à plusieurs reprises pendant 30 min et filtrez. Evaporez le filtrat au bain-marie à siccité et dissolvez le résidu dans 1 ml d'éthanol anhydre R.

Solution témoin. Dissolvez 17,5 mg de quinine R, 2,5 mg de quinidine R, 10 mg de cinchonine R et 10 mg de cinchonidine R dans 5 ml d'éthanol anhydre R.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

Phase mobile : diéthylamine R, acétate d'éthyle R, toluène R (10:20:70 V/V/V).

Dépôt : 10 µl, en bandes.

Développement : 2 fois sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à 100-105 °C puis laissez refroidir.

Détection A : pulvérisez de l'acide formique anhydre R et laissez sécher à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats A : voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de fluorescence sont présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Quinidine : une bande de nette fluorescence bleue	Une bande de nette fluorescence bleue (quinidine)
Quinine : une bande de nette fluorescence bleue	Une bande de nette fluorescence bleue (quinine)
Solution témoin	Solution à examiner

Détection B : pulvérisez du réactif à l'iodoplatinate R.

Résultats B : voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de fluorescence sont présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Cinchonine : une bande violette virant au gris-violet	Une bande violette virant au gris-violet (cinchonine)
Quinidine : une bande violette virant au gris-violet	Une bande violette virant au gris-violet (quinidine)
Cinchonidine : une bande bleu foncé intense	Une bande bleu foncé intense (cinchonidine)
Quinine : une bande violette virant au gris-violet	Une bande violette virant au gris-violet (quinine)
Solution témoin	Solution à examiner

quinine

cinchonine

quinidine

cinchonidine

ESSAI

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 6,0 pour cent.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 10 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12).

DOSAGE

Solution à examiner. Dans une fiole conique de 250 ml, ajoutez à 1,000 g de quinquina pulvérisé (180) (2.9.12), 10 ml d'eau R et 7 ml d'acide chlorhydrique dilué R et mélangez. Chauffez dans un bain-marie pendant 30 min, laissez refroidir et ajoutez 25 ml de chlorure de méthylène R, 50 ml d'éther R et 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium R à 200 g/l. Agitez le mélange fréquemment pendant 30 min, ajoutez 3 g de gomme adragante R pulvérisée et agitez jusqu'à ce que le mélange soit limpide. Filtrez sur un tampon de coton absorbant, puis rincez la fiole et le coton avec 5 fois 20 ml d'un mélange de 1 volume de chlorure de méthylène R et de 2 volumes d'éther R. Réunissez le filtrat et les liquides de rinçage, évaporez à siccité et dissolvez le résidu dans 10,0 ml d'éthanol anhydre R. Prélevez 5,0 ml de solution, évaporez à siccité et reprenez le résidu par l'acide chlorhydrique 0,1 M. Complétez à 1000,0 ml avec de l'acide chlorhydrique 0,1 M.

Solutions témoins. Dissolvez séparément 30,0 mg de quinine R et 30,0 mg de cinchonine R dans de l'acide chlorhydrique 0,1 M et complétez à 1000,0 ml avec le même acide.

Mesurez l'absorbance (2.2.25) des 3 solutions à 316 nm et à 348 nm en utilisant l'acide chlorhydrique 0,1 M comme liquide de compensation.

Calculez la teneur pour cent en alcaloïdes à l'aide des équations suivantes :

$$x = \frac{[A_{316} \times A_{348c}] - [A_{316c} \times A_{348}]}{[A_{316q} \times A_{348c}] - [A_{316c} \times A_{348q}]} \times \frac{100}{m} \times \frac{2}{1000}$$

$$y = \frac{[A_{316} \times A_{348q}] - [A_{316q} \times A_{348}]}{[A_{316c} \times A_{348q}] - [A_{316q} \times A_{348c}]} \times \frac{100}{m} \times \frac{2}{1000}$$

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

x = teneur pour cent en alcaloïdes du type quinine,

y = teneur pour cent en alcaloïdes du type cinchonine,

A_{316} = absorbance mesurée à 316 nm de la solution à examiner,

A_{348} = absorbance mesurée à 348 nm de la solution à examiner,

A_{316c} = absorbance mesurée à 316 nm de la solution témoin renfermant la cinchonine, rapportée à la concentration de 1 mg/1000 ml,

A_{316q} = absorbance mesurée à 316 nm de la solution témoin renfermant la quinine, rapportée à la concentration de 1 mg/1000 ml,

A_{348c} = absorbance mesurée à 348 nm de la solution témoin renfermant la cinchonine, rapportée à la concentration de 1 mg/1000 ml,

A_{348q} = absorbance mesurée à 348 nm de la solution témoin renfermant la quinine, rapportée à la concentration de 1 mg/1000 ml.

Calculez la teneur en alcaloïdes totaux ($x + y$) et la teneur relative en alcaloïdes du type quinine à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100x}{x + y}$$

QUINQUINA (EXTRAIT FLUIDE TITRÉ DE)

Cinchonae extractum fluidum normatum

DÉFINITION

Extrait fluide produit à partir de *Quinquina* (0174).

Teneur : au minimum 4,0 pour cent et au maximum 5,0 pour cent d'alcaloïdes totaux dont 30 pour cent à 60 pour cent d'alcaloïdes du type de la quinine ($C_{20}H_{24}N_2O_2$; M_r 324,4).

PRODUCTION

L'extrait fluide titré de quinquina est produit à partir de la drogue végétale par une méthode appropriée en utilisant :

- l'éthanol de 30 pour cent *V/V* à 90 pour cent *V/V* ou,
- le mélange acide chlorhydrique dilué, éthanol à 96 pour cent *V/V*, glycérol, eau (1:2:5:20 *V/V*).

CARACTÈRES

Aspect : liquide rouge-brun.

L'extrait à examiner présente une saveur amère et astringente.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Diluez 1 ml d'extrait à examiner dans 1 ml d'éthanol anhydre *R*.

Solution témoin. Dissolvez 2,5 mg de *quinidine R*, 10 mg de *cinchonidine R*, 10 mg de *cinchonine R* et 17,5 mg de *quinine R* dans 5 ml d'éthanol anhydre *R*.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM *R* (5-40 μ m) [ou plaque au gel de silice pour CCM *R* (2-10 μ m)].

Phase mobile : diéthylamine, acétate d'éthyle *R*, toluène *R* (10:20:70 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μ l [ou 2 μ l] en bandes.

Développement : 2 fois, sur un parcours de 15 cm [ou 6 cm].

Séchage : à 100-105 °C, puis laissez refroidir.

Résultats A : voir ci-dessous la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de fluorescence peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Quinidine : une bande de nette fluorescence bleue	Une bande de nette fluorescence bleue (quinidine)
Quinine : une bande de nette fluorescence bleue	Une bande de nette fluorescence bleue (quinine)
Solution témoin	Solution à examiner

Détection B : pulvérisez du réactif à l'iodoplatinate R.

Résultats B : voir ci-dessous la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Cinchonine : une bande grise-violette	Une bande grise-violette (cinchonine)
Quinidine : une bande grise-violette	Une bande grise-violette (quinidine)
Cinchonidine : une bande bleu foncé intense	Une bande bleu foncé intense (cinchonidine)
Quinine : une bande grise-violette	Une bande grise-violette (quinine)
Solution témoin	Solution à examiner

Calculez la teneur pour cent en alcaloïdes à l'aide des équations suivantes :

$$n_1 = \frac{[A_1 \times A_{2a}] - [A_{1a} \times A_2]}{[A_{1b} \times A_{2a}] - [A_{1a} \times A_{2b}]} \times \frac{100}{m} \times \frac{2}{1000}$$

$$n_2 = \frac{[A_1 \times A_{2b}] - [A_{1b} \times A_2]}{[A_{1a} \times A_{2b}] - [A_{1b} \times A_{2a}]} \times \frac{100}{m} \times \frac{2}{1000}$$

- m = masse de la prise d'essai, en grammes,
 n_1 = teneur pour cent en alcaloïdes du type quinine,
 n_2 = teneur pour cent en alcaloïdes du type cinchonine,
 A_1 = absorbance mesurée à 316 nm de la solution à examiner,
 A_2 = absorbance mesurée à 348 nm de la solution à examiner,
 A_{1a} = absorbance mesurée à 316 nm de la solution témoin (a), rapportée à la concentration de 1 mg/1000 ml,

A_{1b} = absorbance mesurée à 316 nm de la solution témoin (b), rapportée à la concentration de 1 mg/1000 ml,

A_{2a} = absorbance mesurée à 348 nm de la solution témoin (a), rapportée à la concentration de 1 mg/1000 ml,

A_{2b} = absorbance mesurée à 348 nm de la solution témoin (b), rapportée à la concentration de 1 mg/1000 ml.

Calculez la teneur en alcaloïdes totaux ($n_1 + n_2$) et la teneur relative en alcaloïdes du type quinine à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{n_1 \times 100}{n_1 + n_2}$$

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la composition en solvants utilisés pour la production.