

Phytotherapie • Phytothérapie

M. Tobler
H. Krienbühl
M. Egger
C. Maurer
U. Bühler

Caractéristiques d'extraits totaux de plantes fraîches

1re partie: Résultats des analyses

Des produits provenant de la même récolte ont été analysés par paires (macéré alcool-eau de plantes fraîches et de plantes séchées de la même récolte, ajusté de telle manière que la quantité de drogue corresponde au poids de produit).

Les plantes ont été choisies de manière à donner un aperçu de divers groupes de principes actifs.

Mode opératoire

Préparation du macéré

Environ 2 kg de plantes fraîches sont divisés en deux parts égales. Une part est séchée à 40 °C pendant 24 h dans un séchoir. L'autre part est utilisée immédiatement. Les drogues fraîches et séchées sont hachées à l'aide d'un Mado-Blitz type MTK 560 (1 cm) et mélangées à un volume correspondant d'éthanol à 96% v/v et d'eau. La préparation suit les prescriptions de HAB 1, §§ 2a ou 3a pour les plantes fraîches, 4a pour les plantes séchées. Le rapport drogue/solvant pour les deux macérés est d'environ 1/10. Les préparations sont agitées dans des flacons de verre brun pendant 10 min 5 fois par jour pendant 12 jours (Janke et Kunkel RW 10 DZM). Elles sont ensuite exprimées (Hafico, capacité 5 l, 450 bar) et filtrées dans un filtre plissé.

En accord avec sa conception holistique naturelle, le docteur h.c. Alfred Vogel, souhaite employer, pour l'élaboration de ses médicaments, des plantes aussi peu transformées que possible. Des observations minutieuses et l'expérience lui ont apporté la conviction que les préparations à base de plantes fraîches étaient supérieures à celles tirées de plantes séchées. «Leur action est plus profonde et leur rayon d'action sur le patient est plus grand», dit le docteur Vogel. Cette notion est confirmée par des analyses comparatives poussées, qui ont établi à maintes reprises la supériorité des préparations obtenues à partir de plantes fraîches sur celles obtenues à partir de plantes séchées en ce qui concerne leur teneur en principes actifs. Les résultats de quelques-unes de ces analyses sont décrits dans le présent article (1re partie).

La 2e partie de l'article sera consacrée à la description détaillée de la normalisation globale, critère qualitatif essentiel des spécialités de phytothérapie de Bioforce.

Echinaceae purpureae herba

Préparation de l'échantillon

5,0 g de macéré sont mélangés avec 5,0 ml de solution-étalon interne (4,0 mg de 4-hydroxybenzoate de propyle/100 ml d'éthanol à 0% v/v et dilués à 100,0 ml avec de l'éthanol à 20% v/v). Environ 5 ml sont filtrés sur membrane (0,45 µm).

Conditions HPLC

La séparation des dérivés de l'acide caféique et des alcoylamides est réalisée sur une colonne Lichrosorb RP18 (7 µm, 250 × 4 mm) (Merck). Phase mobile: acétonitrile (solvant A) et eau/acide phosphorique 100/1 (solvant B). Le gradient linéaire commence à 15% de A, passe à 80% de A en 30 min à un débit de 1,0 ml/min et reste à 80% de A pendant 5 min. On injecte un volume de 20 µl. La détection se fait à 254 nm. La teneur est calculée

à l'aide des facteurs de réponse (acide caféique 2,79; acide dodéca 2E, 4E, 8Z, 10E/Z-tetraène isobutylamide 2,72). L'acide chicorique est calculé en acide caféique.

Crataegi fructus

Teneur en procyanidines et phénols

2,0 ml de macéré sont dilués à 100,0 ml avec du méthanol à 10% v/v (= solution-stock). Pour le dosage de la procyanidine, on place 5,0 ml de solution-stock sur une cartouche RP-18 (Baker 7020-03), on rince avec 3 ml de méthanol à 10% v/v, on élue avec 6 ml de méthanol à 50% v/v dans un ballon jaugé de 10 ml puis on remplit jusqu'à la marque avec du méthanol à 50% v/v. Pour le dosage des phénols totaux, on dilue 5,0 ml de la solution-stock à 10,0 ml avec du méthanol à 50% v/v.

Pour le dosage photométrique,

2,0 ml de la solution à analyser sont mélangés avec 10 ml d'éthanol à 25%, 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu (Fluka), 10 ml de carbonate de sodium à 17% et dilués avec de l'eau à 25,0 ml. L'extinction de la solution centrifugée est mesurée à 750 nm au bout de 25 min et comparée à un «blanc» préparé avec 2,0 ml de méthanol. La teneur, calculée au moyen du coefficient d'extinction molaire (1250), est indiquée en épicatechine.

Teneur en procyanidines (stabilité)

Les procyanidines sont séparées sur une colonne en verre avec 2,5 g de polyamide au lieu de la cartouche RP-18. Les flavonoïdes sont séparés avec 3 × 25 ml d'éthanol à 50% v/v et les procyanidines sont éluées avec 3 × 25 ml de diméthylformamide. Le dosage se fait également par photométrie avec le réactif de Folin-Ciocalteu.

Symphyti officinalis radix

Préparation de l'échantillon

a) Allantoïne (HPLC)

5,0 g de macéré sont dilués à 100,0 ml avec de l'éthanol à 96% v/v et filtrés à l'aide d'un filtre plissé. Environ 5 ml sont filtrés sur membrane (0,45 µm).

b) Alcaloïdes pyrrolizidiniques (densitométrie)

10,0 g de macéré sont traités selon la méthode de U. Zweifel et J. Lüthy [1].

Conditions

a) HPLC

La séparation de l'allantoïne est faite sur une colonne Lichrosorb NH2 (7 µm, 250 × 4 mm) (Merck). Phase mobile: acétonitrile/eau 90/10 pour un débit de 1 ml/min. On injecte un volume de 20 µl. La détection se fait à 200 nm. La teneur est calculée par rapport à une solution-étalon externe (1,25 mg d'allantoïne/100 ml d'éthanol à 96% v/v).

b) Densitométrie

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont dosés selon la méthode de Zweifel/Lüthy [1] à l'aide du TLC

Scanner II de CAMAG. La teneur est calculée par rapport à une solution-étalon externe (10,0 mg de sénéciphylline/25 ml de méthanol).

c) Viscosité

La viscosité est déterminée à 20 °C au moyen d'un viscosimètre capillaire selon Ph.Eur.II.

Valerianae officinalis radix

Préparation de l'échantillon

a) Dérivés de l'acide valérique (HPLC)

5,0 ml de macéré sont mélangés avec 2,0 ml de solution-étalon interne (50,0 mg de biphényle/100 ml d'éthanol à 96% v/v et dilués à 50,0 ml avec de l'éthanol à 50% v/v. Environ 5 ml sont filtrés sur membrane (0,45 µm).

b) Huiles essentielles (CG)

10,0 g de macéré sont mélangés dans un entonnoir à séparation avec 50 ml d'eau et 2,0 ml de solution-étalon interne (50,0 mg de thymol/100 ml d'éthanol à 96% v/v). On extrait ensuite trois fois avec 10 ml d'hexane. Les phases réunies sont centrifugées et constituent la solution à analyser.

Conditions

a) HPLC

Les dérivés de l'acide valérique sont séparés sur une colonne Lichrosorb RP18 (7 µm, 250 × 4 mm) (Merck). Phase mobile: méthanol/acétonitrile 40/60 (solvant A) et eau/acide phosphorique 100/1 (solvant B). Le gradient linéaire commence à 60% de A, migre à 80% de A en 10 min pour un débit de 1,0 ml/min et reste à 80% A pendant 5 min. On injecte 20 µl. La détection se fait à 225 nm. La teneur est calculée selon la littérature [2] au moyen des facteurs de réponse (acide acétoxyvalérique 0,72, acide valérique 0,57, valérénal 0,53).

b) CG

Les huiles essentielles sont séparées sur une colonne capillaire de Carbowax CW-20 (l = 25 m, diamètre 0,32 mm, d.f. = 0,25 µm) de Macherey + Nagel. Phase gazeuse:

hydrogène à la pression de 0,4 bar ($t_0 = 0,8$ min). Le gradient de température commence à 50 °C où il reste pendant 5 min, pour augmenter immédiatement à 100 °C puis, à raison de 4 °C/min, à 200 °C, où il reste 10 min. On injecte 1 µl à l'aide d'une tête d'injection PTV (50–150 °C, 5 s) à un split de 1/27. La détection se fait à 250 °C par FID. La teneur (somme de tous les pics) est calculée en thymol.

Achilleae millefolii herba

Préparation de l'échantillon

10,0 g de macéré, 2,0 ml de solution-étalon interne (thymol) et 50 ml d'eau sont versés dans un entonnoir à séparation. On extrait ensuite quatre fois avec de l'hexane. Les phases réunies sont centrifugées et constituent la solution à analyser.

Conditions CG

Les huiles essentielles sont séparées sur une colonne capillaire SE-54 (l = 25 m, diamètre 0,32 mm, d.f. 0,25 µm) de Macherey + Nagel. Phase gazeuse: hydrogène à la pression de 0,4 bar ($t_0 = 0,7$ min). Le gradient de température commence à 50 °C, augmente ensuite à raison de 5 °C/min à 200 °C, puis passe immédiatement à 240 °C, où il reste pendant 10 min. On injecte 1 µl au moyen d'une tête d'injection PTV (50–200 °C, 5 s) à un split de 1/27. La détection se fait à 250 °C par FID. La teneur (somme de tous les pics) est calculée en thymol.

Hyperici perforati summitates cum floribus

Préparation de l'échantillon

a) HPLC

2,0 ml de macéré sont mélangés à 2,0 ml de solution-étalon interne (15,0 mg de xanthone/50,0 ml de méthanol) et dilués à 50,0 ml avec du méthanol à 50% v/v. Environ 5 ml de cette solution sont filtrés sur membrane (0,45 µm).

b) Spectroscopie

5,0 ml de macéré sont dilués à 50,0 ml avec du méthanol. 5,0 ml

de cette solution sont dilués à 20,0 ml et filtrés sur membrane (0,45 µm).

Conditions HPLC

Les glucosides flavoniques, les aglycones et les dérivés de l'hypéricine sont séparés sur une colonne Superspher 100 RP18 (4 µm, 250 × 4 mm) (Merck). Phase mobile: acétonitrile/méthanol/tétrahydrofurane/acide phosphorique dans le rapport 50/30/20/1 (solvant A) et eau/acide phosphorique dans le rapport 100/1 (solvant B). Le gradient linéaire commence à 20% de A, passe à 100% de A en 30 min à un débit de 0,8 ml/min, et reste pendant 5 min à 100% de A. On injecte 20 µl. La détection se fait à 320 nm. La teneur est calculée au moyen de facteurs de réponse déterminés auparavant par rapport au rutoside (1,18), à la quercétine 2 H₂O (0,84) et l'hypéricine (0,44). Les glucosides flavoniques (rutoside, hyperoside, isoquercitrine, quercitrine et deux flavonoïdes inconnus) sont calculés en rutoside, les aglycones (quercétine, biapigénène) en quercétine 2 H₂O et les dérivés dianthroniques (pseudohypéricine, hypéricine) en hypéricine.

Spectroscopie

La solution à analyser est dosée par rapport au méthanol avec une cuvette de 1 cm. On mesure le spectre dans la zone de 400–700 nm et l'absorption à 590 nm en traçant une tangente (630, 520 nm). La teneur est calculée par le coefficient d'absorption spécifique de 718 [3].

Betulae pendulae folium

Préparation de l'échantillon

2,0 g du macéré sont dilués à 100,0 ml avec du méthanol à 20% v/v. Environ 5 ml sont filtrés sur membrane (0,45 µm).

Conditions HPLC

Les flavonoïdes sont séparés sur une colonne Lichrosorb RP18 (7 µm, 250 × 4 mm) (Merck). Phase mobile: acétonitrile (solvant A) et eau/acide phosphorique dans un rapport de 100/1 (solvant B). Le

gradient linéaire commence à 15% de A et passe en 30 min à 50% de A à un débit de 1 ml/min et reste pendant 5 min à 50% de A. On injecte 20 µl. La détection se fait à 360 nm. La teneur est calculée par rapport à une solution-étalon externe (hyperoside).

Cynarae scolymi herba

Indice d'amertume

Déterminé selon DAB10.

Teneur en cynaropicrine

45,0 g de macéré sont titrés selon la méthode de Schneider et Thiele [4]. La teneur en substances amères est calculée en cynaropicrine.

Résultats des analyses comparatives

Echinaceae purpureae herba

Comme le montre la figure 1, le produit tiré d'echinaceae purpureae herba fraîche contient environ trois fois plus d'alcoylamides que le produit obtenu à partir de plantes séchées. Or les alcoylamides jouent un rôle essentiel dans l'action immunostimulante [5].

L'acide chicorique, présent à des concentrations à peu près égales dans les deux produits, est également évoqué à ce propos. Comme les alcoylamides sont relativement volatiles, une large proportion est perdue au cours du séchage de la plante.

Crataegi fructus

Les procyanidines oligomères sont présentes à des concentrations voisines dans les deux produits. Cependant, elles ne sont stables que dans le produit tiré de plantes fraîches (fig. 2, 3). La stabilité est un critère de qualité important et, en définitive, elle est la mesure de la constance de l'activité du produit.

Des essais pharmacologiques et cliniques poussés ont établi que l'effet bénéfique de crataegi fructus lors d'une baisse des performances cardiaques devait être attribué aux procyanidines oligomères et aux flavonoïdes [6].

Nous n'avons pas trouvé d'explication à la diminution des procyanidines dans les trois préparations tirées de baies séchées et dans une préparation obtenue à partir de baies congelées. Les trois extraits élaborés à partir de baies fraîches sont stables.

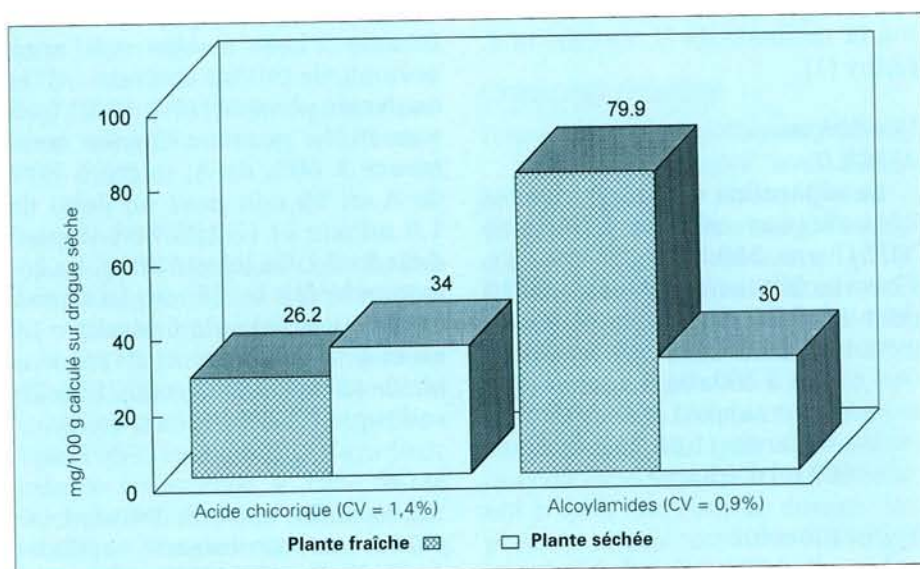


Fig. 1. Comparaison entre la plante fraîche et la plante séchée: echinaceae purpureae herba (Echinaforce)

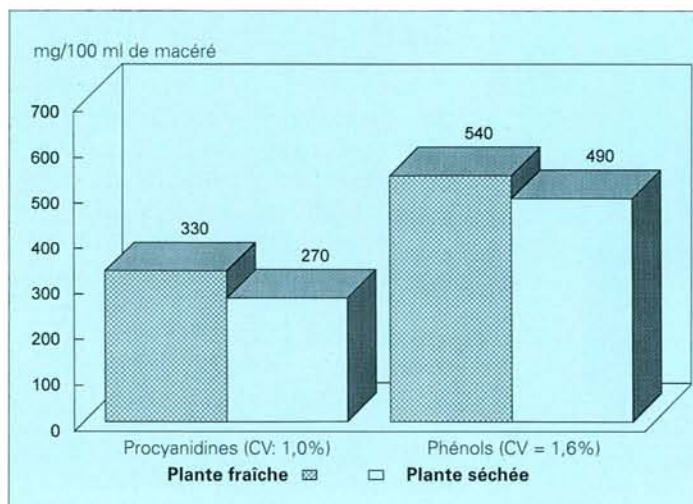


Fig. 2. Comparaison entre la plante fraîche et la plante séchée: crataegi oxyacanthae e monogynae fructus (Crataegisan)

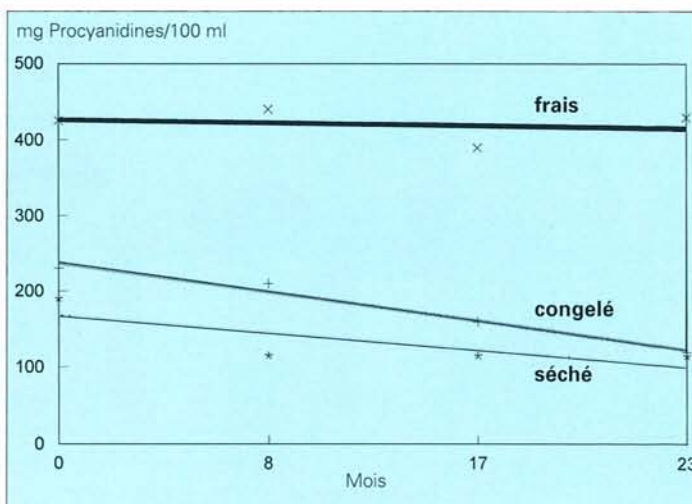


Fig. 3. Stabilité de diverses charges de baies de Crataegus: **frais** = 3 charges de baies fraîches, **congelé** = 1 charge tirée de baies congelées, **séché** = 3 charges tirées de baies séchées.

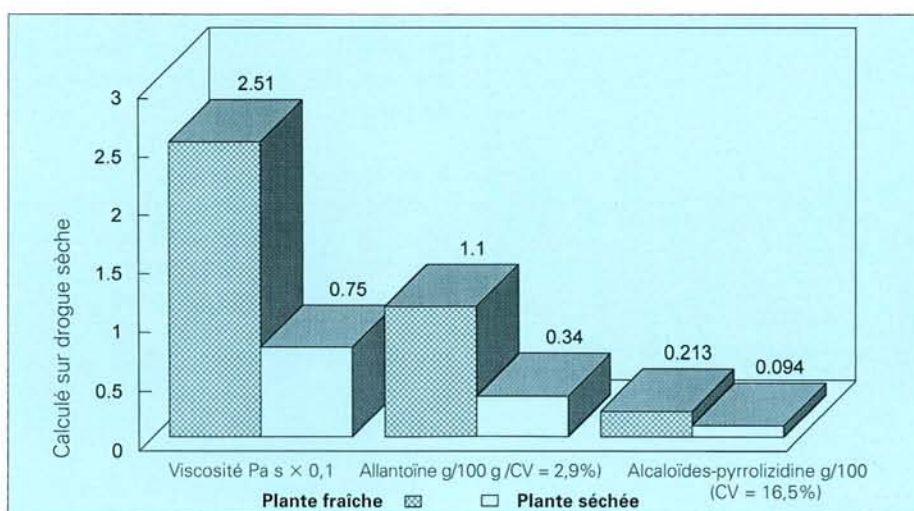


Fig. 4. Comparaison entre la plante fraîche et la plante séchée: symphyti officinalis radix (Symphosan)

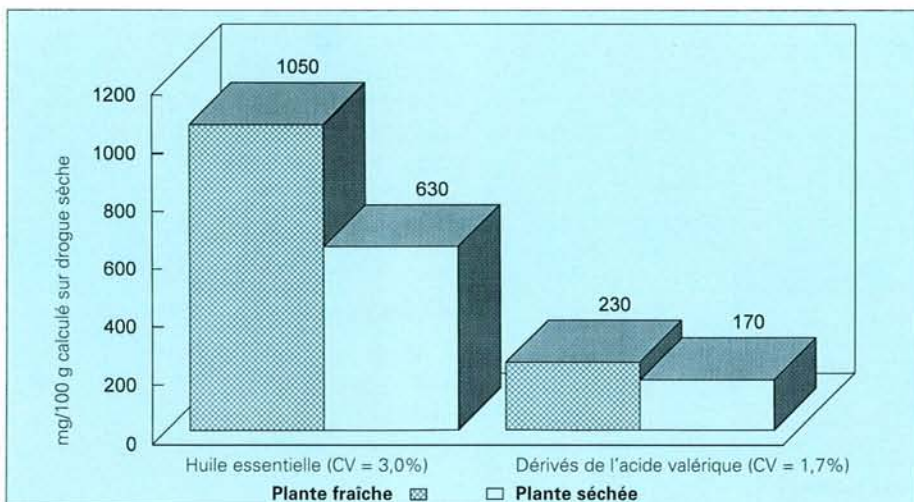


Fig. 5. Comparaison entre la plante fraîche et la plante séchée: valerianae officinalis radix (Dormeasan)

Symphyti officinalis radix

La teneur en allantoin et la viscosité (teneur en mucilages $\rightarrow$ polyfructosanes) sont environ trois fois plus élevées dans le produit tiré de la plante fraîche (fig. 4). L'allantoin favorise la cicatrisation et accélère la régénération cellulaire. Les mucilages exercent un effet adoucissant local [7]. Des quantités importantes d'alcaloïdes à noyau pyrrolizidinique, indésirables, sont également extraites de la racine fraîche mais sont ensuite éliminées du produit.

Dans cet exemple, l'extraction des grosses molécules à travers les parois cellulaires intactes de la plante fraîche est très rapide et efficace.

Valerianae officinalis radix

Le produit tiré de la racine séchée ne contient qu'environ les deux tiers des concentrations en dérivés d'huile essentielle et d'acide valérique mesurées dans le produit élaboré à partir de plantes fraîches (fig. 5).

Toutefois, dans le cas de la racine de valériane, la question des principes actifs n'est pas encore clarifiée. À côté des sesquiterpènes et des valépotriates (instables), c'est probablement à l'huile essentielle qu'il convient d'attribuer l'activité [8].

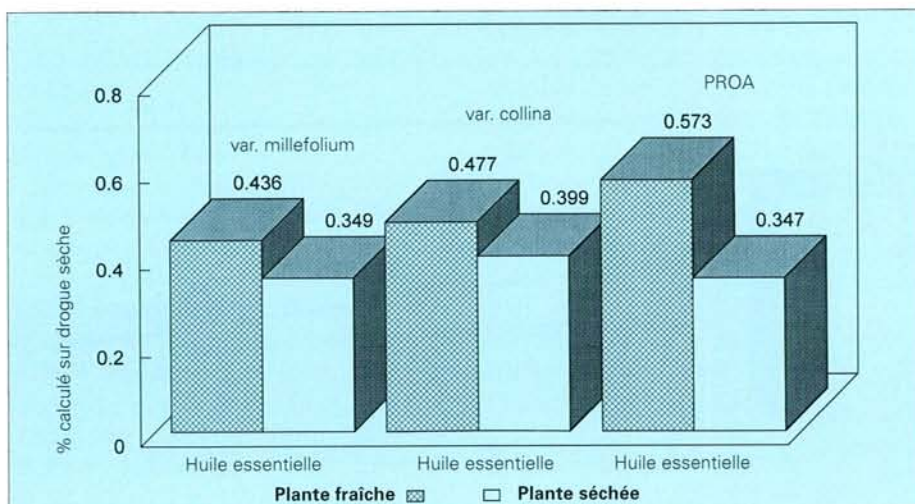


Fig. 6. Comparaison entre la plante fraîche et la plante séchée: trois variétés de millefeuille (Gastrosan)

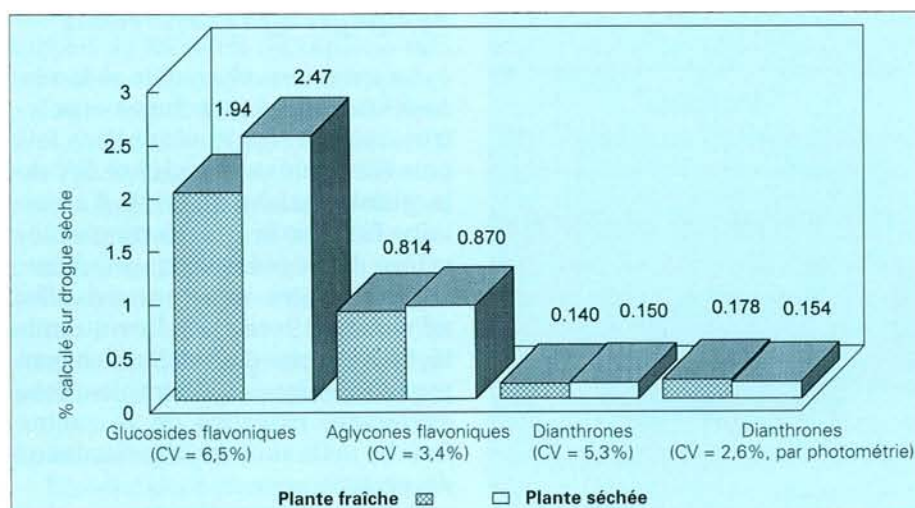


Fig. 7. Comparaison entre la plante fraîche et la plante séchée: Hyperici perforati summitates cum floribus (extrait éthanolique) (Hyperiforce)

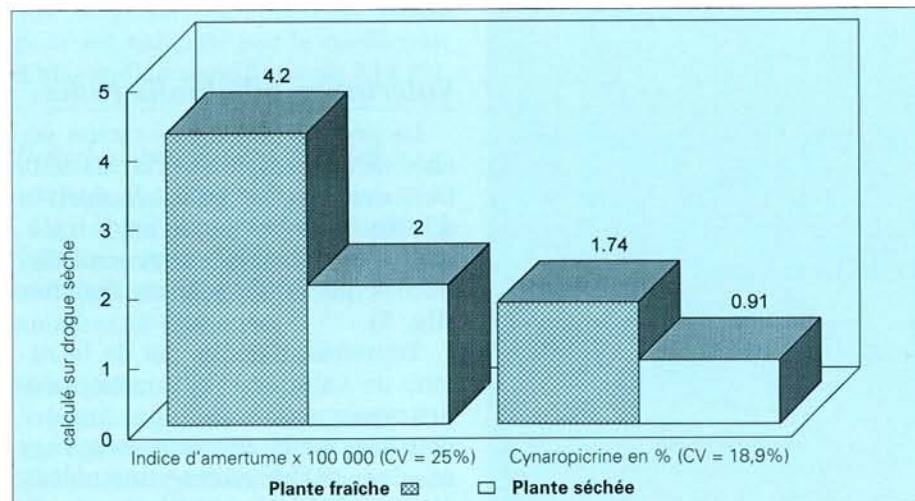


Fig. 8. Comparaison entre la plante fraîche et la plante séchée: cynarae scolymi herba (Boldocynara)

Achilleae millefolii herba

La teneur en huile essentielle des produits obtenus à partir de plantes fraîches de trois variétés de millefeuille est supérieure d'environ 20% au produit tiré de plantes séchées. L'activité du millefeuille en cas de manque d'appétit et de troubles dyspeptiques est attribuée surtout à l'huile essentielle.

Hyperici perforati summitates cum floribus

• Extraits éthanoliques

Leurs teneurs en dérivés de l'hypéricine (dianthrone) et en aglycones flavoniques sont comparables. Le produit tiré des sommités fleuries séchées contient environ 20% de glucosides flavoniques de plus.

• Extraits huileux

Seul le produit tiré de plantes fraîches renferme des quantités décelables de constituants lipophiles analogues à l'hypéricine.

Son activité sur les dépressions névrotiques légères, à côté des flavonoïdes, est attribuée principalement à l'hypéricine [9].

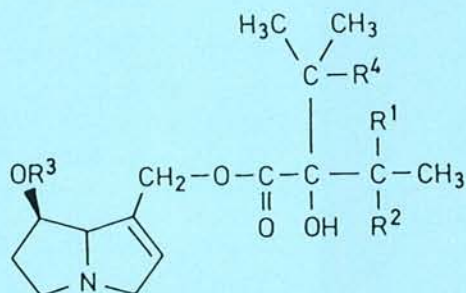
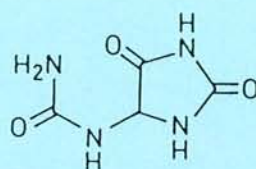
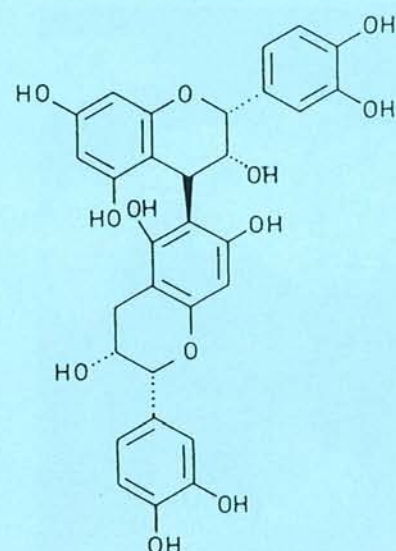
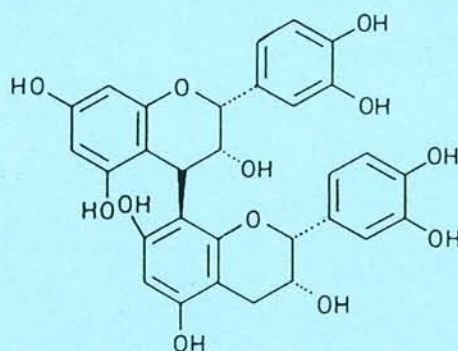
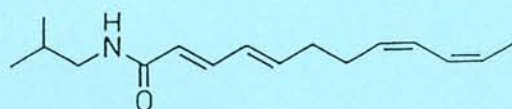
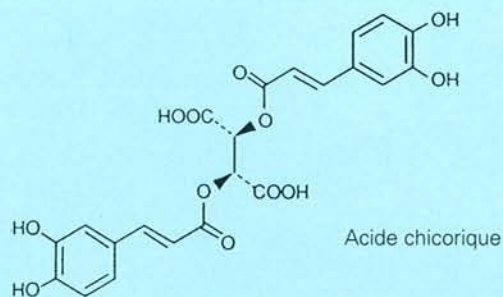
Dans la majeure partie des comparaisons entre les produits tirés de plantes fraîches et ceux tirés de plantes séchées, les glucosides flavoniques ont été les seuls constituants à être présents en concentration égale ou supérieure dans les produits tirés de plantes séchées. Il conviendra d'étudier pour chaque plante s'il se produit une dégradation enzymatique de glucose au cours de l'élaboration des plantes fraîches.

Betulae pendulae folium

Son activité diurétique confirmée est certainement due principalement aux flavonoïdes. Dans ce cas, les deux produits sont équivalents.

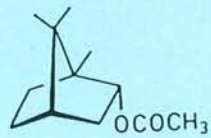
Cynarae scolymi herba

La teneur en cynaropicrine (prin-

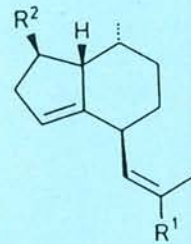




Valeriana officinalis L. s. str.
Valériane



Acétate de bornyle



Valérénal:

Acide valérique:

Acide acétoxyvalérique:

$R^1 = \text{CHO}$

$R^1 = \text{COOH}$

$R^1 = \text{COOH}$

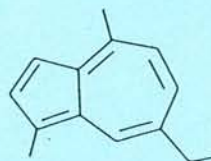
$R^2 = \text{H}$

$R^2 = \text{H}$

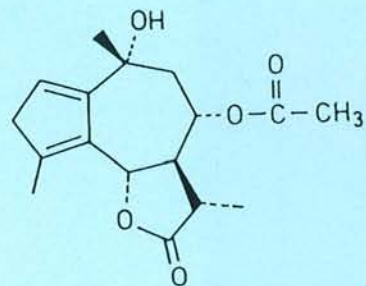
$R^2 = \text{OCOCH}_3$



Achillea millefolium L. s. str.
Millefeuille



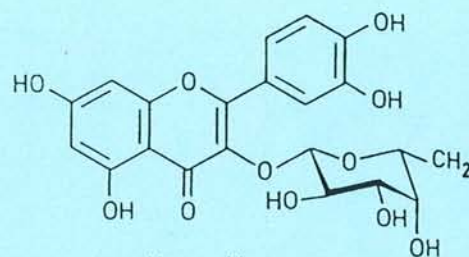
Chamazulène



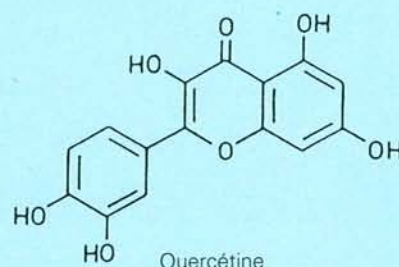
Achillicine



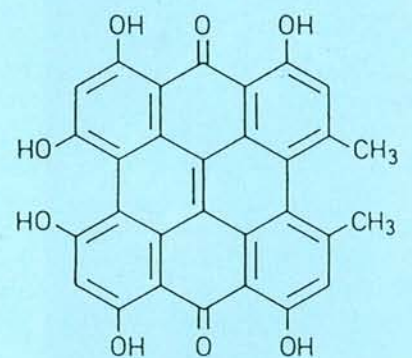
Hypericum perforatum L.
Millepertuis



Hyperoside



Quercétine

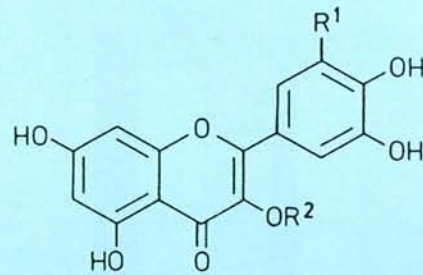


Hypéricine

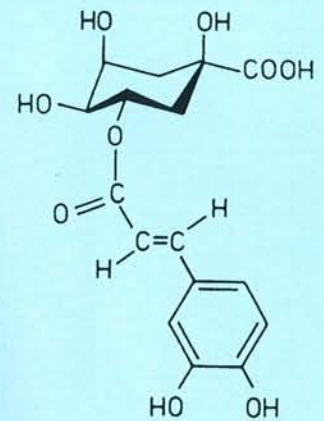


Betula pendula ROTH
Bouleau pleureur

Flavonoïdes



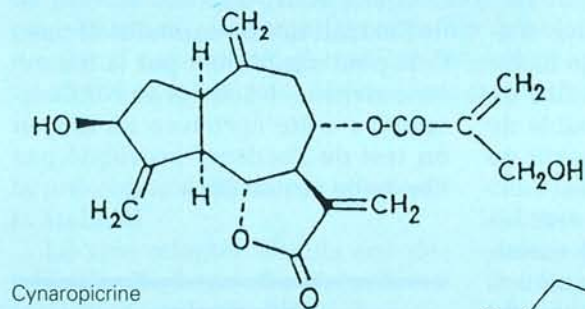
Quercétine: $R^1 = H$, $R^2 = H$
 Hyperoside: $R^1 = H$, $R^2 = \text{Galactosyle}$
 Quercitrine: $R^1 = H$, $R^2 = \text{Rhamnosyle}$
 Digalactoside de myricétine: $R^1 = OH$, $R^2 = \text{Digalactosyle}$



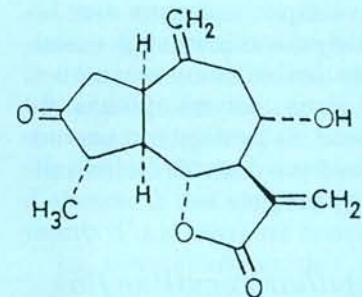
Acide chlorogénique



Cynara scolymus L.
Artichaut



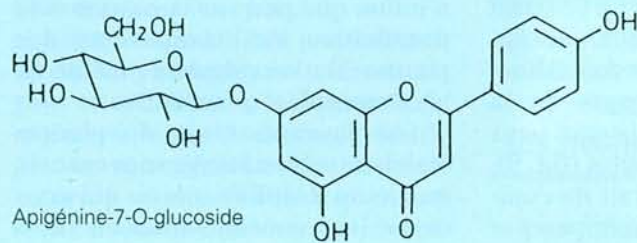
Cynaropicrine



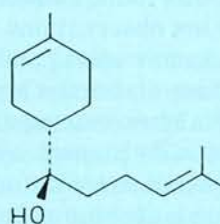
Grosheimine



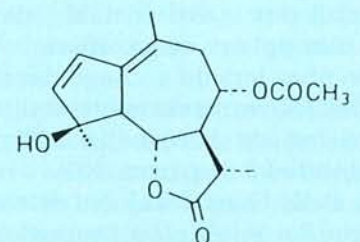
Chamomilla recutita (L.) RAUSCHERT
Matricaire (camomille allemande)



Apigénine-7-O-glucoside



(-)- α -bisabolol



Matricine

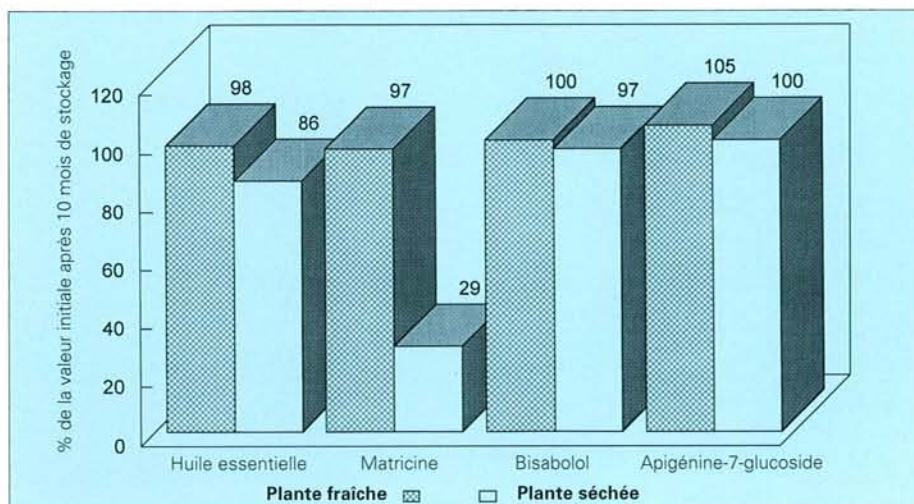


Fig. 9. Comparaison entre la plante fraîche et la plante séchée: *chamomillae recutitae flos* (Bio-force Crème)

cipe amer) ainsi que l'indice d'amertume obtenu par dosage biologique (Ph.Eur.) du produit tiré de la plante fraîche sont le double de ceux du produit élaboré à partir de la plante séchée (fig. 8).

Les principes agissant sur les troubles dyspeptiques sont essentiellement les substances amères. En stimulant des récepteurs du site gustatif, ils provoquent une activation réflexe des sécrétions salivaire et gastrique.

Chamomillae recutitae flos

Cette comparaison entre plantes fraîches et plantes séchées a été effectuée par R. Carle [10]:

La stabilité, mesurée sur 10 mois, montre que dans le cas de l'extrait de capitules séchés il fallait accepter une perte de 70% de matricine. Par contre, aucune chute de la concentration n'a été observé pour l'extrait de plantes fraîches (fig. 9).

L'instabilité de l'extrait de capitules séchés ne s'explique pas par une dégradation oxydative car l'extrait est aussi instable dans une atmosphère de gaz inerte.

De plus, lors du séchage des capitules, on constate une perte en matricine de l'ordre de 50% et d' α -bisabolol d'environ 30%.

R. Della Loggia et al. ont démontré que l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de plantes fraîches était deux fois plus élevée que celle

de l'extrait tiré de capitules séchés. Cela peut s'expliquer par la teneur en matricine. L'activité anti-inflammatoire a été éprouvée au moyen du test de l'oedème provoqué par l'huile de croton [11].

Discussion

Les résultats montrent que l'extraction directe à partir de plantes fraîchement cueillies préserve leurs constituants. Au cours du séchage des plantes, une proportion importante (pas uniquement les principes volatiles) est souvent perdue. Si, en règle générale, le séchage n'influe que peu sur la nature et la distribution des composants des plantes, il n'en est pas de même de la composition quantitative.

Les produits tirés de plantes fraîches obtiennent souvent de meilleurs résultats en ce qui concerne leur concentration en principes actifs connus à ce jour (quelquefois aussi leur stabilité). Cela confirme les observations d'Alfred Vogel, à savoir que l'activité des préparations élaborées à partir de plantes fraîches est supérieure à celles tirées de plantes séchées. Il est intéressant aussi de noter à ce propos que les teintures-mères utilisées en homéopathie sont, dans la mesure du possible, toujours

élaborées à partir de plantes fraîches.

Il n'y a pas d'explication simple à la meilleure stabilité des procyanidines de l'extrait de *Crataegus*, à la meilleure solubilité des analogues lipophiles de l'hypéricine contenus dans l'extrait huileux de millepertuis et à la teneur plus élevée en principes amers de l'extrait de *Cynara* tirés de plantes fraîches. Ces différences pourraient être dues à l'absence de certains principes adjuvants dans les produits à base de plantes séchées. On sait depuis longtemps que les principes adjuvants, comme par exemple les flavonoïdes, les tanins, les saponines, les mucilages, exercent une influence (positive ou négative) sur l'activité, la solubilité et la biodisponibilité des médicaments de phytothérapie: ainsi une tasse de café ne produit pas le même effet que la quantité correspondante de caféine et l'effet de l'atropine est différent de celui de l'extrait de beladone, tout comme l'effet du sennoside est différent de celui de l'extrait de séné, etc.

Pour décider si un médicament doit être élaboré à partir de plantes fraîches ou séchées, il convient de tirer au clair, pour chaque plante, un certain nombre d'aspects:

- Différences sur le plan analytique si l'on prend en compte plusieurs charges de différentes années?
- Des transformations enzymatiques ou autres ont-elles lieu au cours du séchage ou de l'extraction?
- Existe-t-il une différence entre les produits à base de plantes fraîches et ceux tirés de plantes séchées en ce qui concerne la stabilité?

Une normalisation (ajustement à des concentrations définies en principes actifs) des extraits et des spécialités pharmaceutiques n'est possible que lorsque tous les constituants actifs de la plante utilisée sont connus. Les autres constituants sont alors totalement négligés, bien que la phytothérapie les considère comme des compléments essentiels des principes actifs.

L'analyse d'un principe actif majeur (constituant caractéristique de la plante, présent en concentration suffisante) est considérée comme un moyen de définir la qualité; cependant, si cette analyse fournit des renseignements significatifs du point de vue de la qualité pharmaceutique, elle n'a en général pas de relation avec la qualité thérapeutique. Il en va comme des empreintes génétiques et des procédés de fabrication standardisés (validés) qui eux aussi restent des outils imparfaits.

Dans ces conditions, la normalisation des médicaments de phytothérapie devrait également tenir compte des substances secondaires présentes dans les plantes médicinales et les extraits, qui très souvent sont la base du champ thérapeutique des médicaments de phytothérapie [12].

Il existe une difficulté supplémentaire qu'il convient de ne pas oublier: d'une part, la composition originale d'un médicament peut se trouver modifiée au cours du processus de fabrication et d'autre part

Dans la première partie de cet exposé, les teneurs en principes actifs des produits tirés de plantes fraîches ont été comparées à celles des produits à base de plantes séchées. Nous y rapportons les résultats d'analyses effectuées pour diverses plantes et groupes de principes actifs très différents. La deuxième partie décrit de manière détaillée la normalisation globale, principe de qualité essentiel des médicaments de pharmacothérapie de Bioforce.

la présentation galénique influe sur la stabilité.

La voie adoptée depuis des années par Bioforce afin d'améliorer cette situation est décrite ci-dessous.

La culture biologique contrôlée

La normalisation des médicaments de phytothérapie devrait débuter avec la matière première, en l'occurrence les plantes médicinales, qui aujourd'hui proviennent de cultures biologiques (moins chargées en substances toxiques) et de moins en moins de la cueillette de plantes sauvages. Les instances de contrôle suisses (VSBLO) qui assurent le contrôle permanent de nos cultures biologiques sont reconnues officiellement par l'Union européenne.

Pour la production à grande échelle, un nombre important d'essais d'acclimatation et de culture sont nécessaires. Bioforce a acquis un know-how étendu également dans la culture de plantes peu courantes, pour la culture desquelles la littérature ne fournit encore au-

cune instruction. L'utilisation de nos propres semences, la sélection soignée de terrains adaptés de par la nature des sols (loin de la circulation et de l'industrie) et le choix du moment optimal de récolte, déterminé au fil des ans, permettent d'aboutir à des teneurs en constituants d'une certaine constance.

La normalisation des médicaments de phytothérapie est favorisée par une culture biologique contrôlée (tableau 1).

Un processus de fabrication contrôlé qui préserve les propriétés des plantes

Le schéma de la figure 10 compare le processus de fabrication adopté pour les plantes fraîches à celui utilisé pour les plantes séchées.

L'infrastructure de production est implantée de telle sorte que les cultures soient aussi proches que possible du site de transformation. Il est ainsi possible de procéder immédiatement à l'extraction éthyl-lique des constituants des plantes

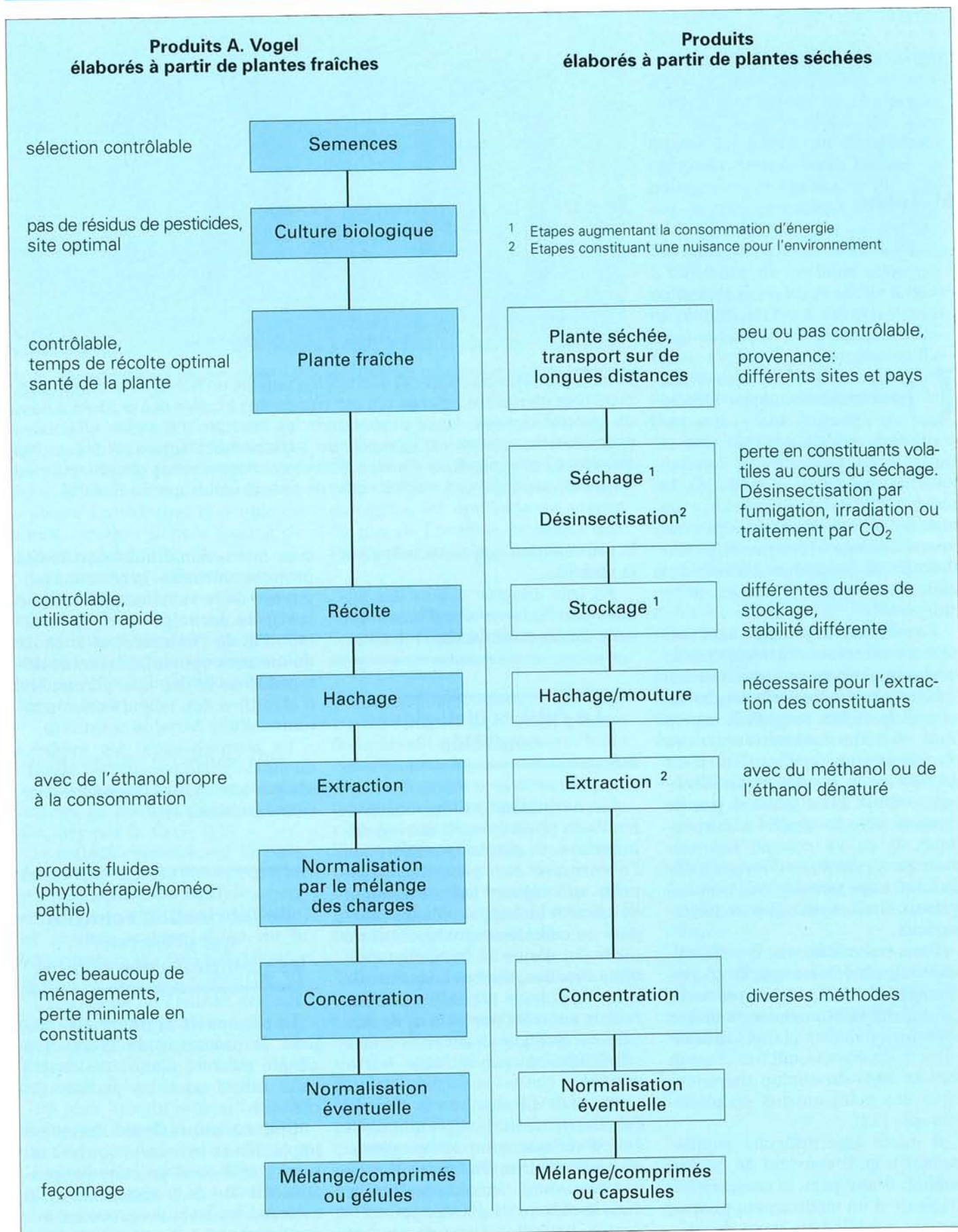


Fig. 10. Comparaison des processus de fabrication: plantes fraîches et plantes séchées.

fraîchement récoltées. Les pertes en constituants sont minimales et il n'est pas nécessaire de désinsectiser les plantes. Les procédés d'extraction sont optimisés de manière à conserver un spectre aussi large que possible des constituants de la plante.

Comme le montre le schéma (fig. 10), le processus de fabrication préserve l'environnement (tableau 2).

Le mélange de diverses charges de macéré ou d'extrait pour les réunir en de grandes charges homogènes (p. ex. en réunissant des charges individuelles en des charges annuelles) permet d'accroître encore cette «uniformisation». L'exemple du macéré d'*Hypericum* démontre combien cette normalisation obtenue par un mélange des charges peut être efficace (fig. 11). Par ailleurs, nous avons analysé 100 charges de macéré d'*Hypericum* (plantes sauvages) pendant 5 ans:

les hachures claires et foncées des deux profils de qualité superposés montrent l'amplitude possible des variations des groupes de constituants analysés. Plus la surface est grande, plus la concentration des constituants varie. Les hachures claires montrent les variations dans la composition des constituants d'une charge à l'autre. Les variations relativement grandes des constituants des charges individuelles font apparaître les problèmes posés par l'utilisation de plantes sauvages.

Comme il est très probable que leur effet chez l'homme présente des variations de même amplitude, l'utilisation de charges individuelles de macéré d'*Hypericum* (plantes sauvages) entraînerait de très grandes différences de qualité et d'activité. En combinant une vingtaine de charges en une charge annuelle (hachures foncées), on parvient à considérablement diminuer ces variations qualitatives.

Le schéma de fabrication montre par ailleurs comment toutes ses étapes, depuis la qualité des semences et de la plante, sa cueillette

- Emploi de l'espèce correcte
- Origine des semences et des plantes connue
- Conditions de culture et périodes de récolte connues
- Plus faible amplitude des variations des constituants d'une charge à l'autre en comparaison de plantes sauvages ou de plantes provenant de drogues du commerce
- Rapports des teneurs en différents constituants toujours similaires
- Plus faible teneur en métaux lourds et pesticides: la réglementation sévère s'appliquant aux produits alimentaires (CH) et les directives relatives aux teneurs maximales en pesticides (D) sont respectées déjà au niveau de la plante. Les chiffres pour le plomb et le cadmium sont de 3 à 5 fois inférieurs à ceux des plantes disponibles dans le commerce.

Tab. 1. La culture biologique contrôlée contribue à la normalisation

- Transport des plantes fraîches sur de petites distances
- Pas de séchage
- Pas de désinsectisation
- Pas de broyage
- Pas de solvants toxiques

Tab. 2. Critères significatifs pour l'environnement

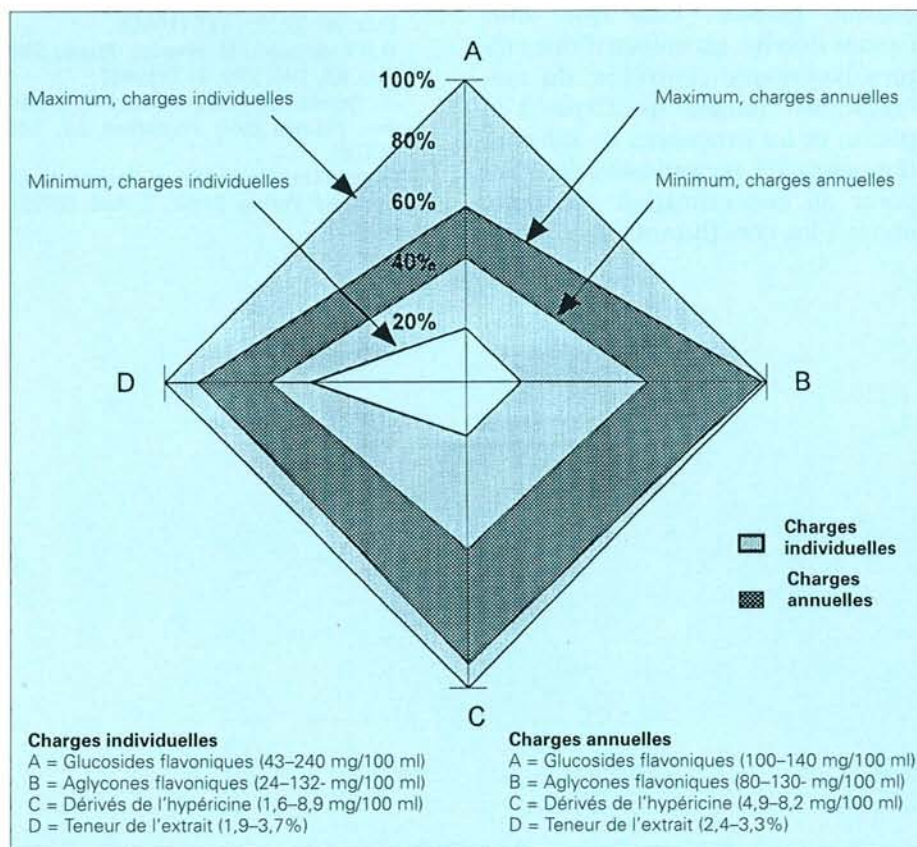


Fig. 11. *Hypericum perforatum* 1986–1991: le mélange des charges contribue à la normalisation

et sa transformation jusqu'à l'obtention du produit fini, font l'objet d'une surveillance sans faille. De plus, chaque vérification analytique est doublée d'un contrôle effectué par le personnel du jardin et de la production. Souvent, des défauts de qualité (dus à la grêle, aux insectes, etc.) sont décelés avec plus de sûreté par l'oeil exercé de notre collaborateur que ne le pourrait l'analyse d'un macéré végétal. Comme la genèse des produits est connue dans le moindre détail, leur qualité peut être garantie.

La normalisation de médicaments de phytothérapie est favorisée par l'optimalisation de l'infrastructure de production et du processus de fabrication contrôlé (tableau 3).

Résumé

Une normalisation limitée à un seul principe actif ou à un seul groupe de principes actifs porte en elle le danger d'une forte variation des autres constituants. La normalisation globale, telle que nous l'avons décrite, au moyen d'une culture biologique contrôlée, du mélange des charges spécifique à la plante et un processus de fabrication surveillé garantissent des rapports de concentration constants de tous les constituants.

- Déroulement de la récolte contrôlable
- Extraction rapide des plantes fraîches grâce un trajet court (pas de désinsectisation, pas de pertes en constituants)
- Mélange de charges individuelles
- Connaissance de la genèse du produit, de la semence au médicament, permettant un contrôle sans faille de la qualité et de la fabrication.

Tab. 3. Contribution à la normalisation grâce à l'optimalisation de l'infrastructure de production et du contrôle de la fabrication.

Bibliographie

- [1] U. Zweifel, J. Lüthy, *Pharm. Acta Helv.* Nr. 5-6, 1990
- [2] R. Hänsel, J. Schulz, Valerensäuren und Valerenal als Leitstoffe des offiziellen Baldrians, *Deutsche Apotheker Zeitung* 122, 5, 215-219 (1982)
- [3] Deutscher Arzneimittelcodex, 1986
- [4] G. Schneider, K. Thiele, Eigenschaften und Bestimmung des Artischocken-Bitterstoffes Cynaropicrin, *Planta Medica* Vol. 25, 149-157 (1974)
- [5] R. Bauer, H. Wagner, *Echinacea*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1990, S. 132
R. Bauer, *Deutsche Apotheker Zeitung* 134, 2, 94-103 (1994)
- [6] M. Wichtl, *Teedrogen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2. Aufl. (1989), S. 523
F. Occhinto et al., *Plantae méd. Phytothér.* 20, 37; 52; 115 (1986)
H.P.T. Ammon, M. Händel, *Planta Medica* 43, 105; 209; 313 (1981)
A. Beretz, M. Haag-Berrurier, R. Anton, *Plantae méd. Phytothér.* 12, 305 (1978)
Hagers Handbuch, Bd. 4, *Drogen A - D*, Springer-Verlag, Berlin, 5. Aufl. (1992), S. 1050
- [7] Steinegger/Hänsel, *Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie*, Springer-Verlag, Berlin, 5. Aufl. (1992), S. 714
- [8] H. Becker, J. Reichling, *Deutsche Apotheker Zeitung* 121, 1185 (1981)
Steinegger/Hänsel, *Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie*, Springer-Verlag, Berlin, 5. Aufl. (1992), S. 671
G. Buchbauer, G. Jäger et al., *Pharmazie* 47, 620-622 (1992)
- [9] M. Wichtl, *Teedrogen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2. Aufl. (1989), S. 258
J. Hölzl, *Zeitschrift für Phytotherapie* 14, 255-264 (1993)
- [10] R. Carle, B. Dölle, *Planta Medica* 55, 540 (1989)
- [11] M. Wichtl, *Schweiz. Apotheker Zeitung* 128, 21, 631 (1990)
- [12] V. Fintelmann, H. G. Menssen, *Gegenwart und Zukunft einer modernen Phytotherapie (Spezialistentreffen Dezember 1987)*

Pour les auteurs:

Martin Tobler, chim. dipl.
Bioforce AG
CH-9325 Roggwil TG