

FABRICATION DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

Principe

Compte tenu de leur nature souvent complexe et variable, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance particulière dans la fabrication des médicaments à base de plantes.

La matière première utilisée pour la fabrication d'un médicament à base de plantes¹ peut être une plante médicinale, une substance végétale² ou une préparation à base de plantes¹. La substance végétale doit être de qualité appropriée et des données justificatives doivent être fournies au fabricant du médicament/préparation à base de plantes. Assurer une qualité reproductible de la substance végétale peut exiger des informations détaillées sur la production agricole. La sélection des graines, la culture et les conditions de récolte sont des aspects importants de la qualité de la substance végétale et peuvent avoir une influence sur l'uniformité du produit fini. Les recommandations sur un système d'assurance de la qualité approprié pour les bonnes pratiques d'agriculture et de récolte sont fournies dans le document d'orientation du Comité des médicaments à base de plantes (HMPC): « Lignes directrices concernant les bonnes pratiques agricoles et de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale » (appelée par son acronyme anglais GACP au sein de ce présent document).

Cette annexe s'applique à toutes les matières premières végétales : plantes médicinales, substances végétales, ou préparations à base de plantes.

¹ Dans toute l'annexe et sauf précision contraire, les termes « médicaments/préparations à base de plantes » incluent les préparations et les médicaments traditionnels à base de plantes

² Les termes « substance végétale » et « préparation à base de plantes », tels qu'ils sont définis dans la Directive 2004/24/CE sont considérés comme respectivement équivalents aux termes « drogue végétale » et « préparation à base de drogues végétales » de la Pharmacopée Européenne

Tableau illustrant l'application des Bonnes Pratiques à la fabrication des médicaments à base de plantes³.

Activité	GACP⁴	Partie II du Guide BPF[†]	Partie I du Guide BPF[†]
Culture, récolte et cueillette des plantes, algues, champignons et lichens, et collecte d'exsudats.			
Coupe et séchage des plantes, algues, champignons, lichens et exsudats. *			
Expression des plantes et distillation. **			
Division, traitement des exsudats, extraction des plantes, fractionnement, purification, concentration ou fermentation des substances végétales.			
Opérations ultérieures destinées à la mise en forme galénique incluant le conditionnement en tant que médicament.			

†Note explicative.

La classification BPF du matériel végétal dépend de l'utilisation qui en est faite par le titulaire de l'autorisation de fabrication. La matière peut être classée comme une substance active, un produit intermédiaire ou un produit fini. Il est de la responsabilité du fabricant du médicament de s'assurer que la classification BPF appropriée est appliquée.

* Les fabricants doivent s'assurer que ces opérations sont effectuées conformément aux enregistrements et autorisations de mise sur le marché. Pour les étapes initiales ayant lieu en extérieur, et selon ce qui est justifié par l'enregistrement ou l'autorisation de mise sur le marché, les GACP sont applicables. Les BPF s'appliquent aux étapes ultérieures de coupe et de séchage.

** Concernant les opérations d'expression des plantes et de distillation, dans le cas où il est nécessaire que ces activités fassent partie intégrante de la récolte en vue de maintenir la qualité du produit dans les limites des spécifications approuvées, il est acceptable qu'elles soient effectuées en extérieur, à condition que la culture soit conforme aux GACP. Cette possibilité doit cependant être considérée comme exceptionnelle, et justifiée dans les dossiers d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché. Pour les opérations effectuées en extérieur, il convient de s'assurer d'une documentation, d'un contrôle et d'une validation appropriés, selon les principes des BPF. Les autorités réglementaires peuvent effectuer des inspections BPF de ces activités afin d'en évaluer la conformité.

³ Ce tableau développe en détail la section végétale du Tableau I dans la partie II du guide BPF

⁴ Tel que publié par l'Agence européenne du médicament EMA

Locaux et matériel

Zones de stockage

1. Les substances végétales doivent être stockées dans des zones séparées. La zone de stockage doit disposer d'un équipement de protection contre l'entrée d'insectes ou d'autres animaux, spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour empêcher la prolifération de ces animaux et des micro-organismes introduits avec la substance végétale, la fermentation ou la croissance des moisissures et les contaminations croisées. Différentes zones fermées doivent être utilisées pour les substances végétales en quarantaine et pour celles qui sont déjà acceptées.
2. La zone de stockage doit être bien ventilée et les contenants doivent être disposés de manière à permettre à l'air de circuler librement.
3. Une attention particulière doit être accordée à la propreté et à l'entretien des zones de stockage, particulièrement lorsque de la poussière est générée.
4. Le stockage des substances végétales et des préparations à base de plantes peut nécessiter des conditions spéciales d'humidité, de température ou de protection contre la lumière ; ces conditions doivent être définies et surveillées.

Zone de production

5. Des dispositions particulières telles que, par exemple, une extraction d'air, des locaux dédiés, etc., doivent être mises en œuvre durant les opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange et les opérations de traitement, des substances végétales et des préparations à base de plantes, susceptibles de générer des poussières en vue de faciliter le nettoyage et d'éviter une contamination croisée.

Équipement

6. Les équipements, les matériels filtrants, etc. utilisés au cours du procédé de fabrication doivent être compatibles avec le solvant d'extraction afin d'empêcher toute libération ou absorption indésirable de substance susceptible d'avoir un impact sur le produit.

Documentation

Spécifications pour les matières premières

7. Les fabricants de médicaments à base de plantes doivent s'assurer qu'ils n'utilisent que des matières premières d'origine végétale fabriquées conformément aux BPF et aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché. Une documentation complète sur les audits des fournisseurs de matières premières d'origine végétale, effectués par ou au nom du fabricant de médicaments à base de plantes, doit être disponible. La traçabilité de la substance active est fondamentale à la qualité de la matière première. Le fabricant doit

s'assurer que les fournisseurs de la substance/préparation à base de plantes sont en conformité avec les GACP.

8. Pour répondre aux exigences relatives aux spécifications décrites dans le chapitre 4 du guide des BPF, la documentation pour les substances végétales/préparations à base de plantes doit inclure :

- le nom scientifique de la plante, selon le système à deux mots (genre, espèce, sous- espèce/variété et le nom de l'auteur de la classification, ex. Linné), ainsi que d'autres informations importantes si nécessaire telles le nom du cultivar et le chémotype ;
- les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine, et le cas échéant, culture, période et procédures de récolte/cueillette, pesticides éventuels utilisés, contamination radioactive possible, etc.) ;
- la(les) partie(s) utilisée(s) de la plante ;
- le système de séchage utilisé le cas échéant ;
- la description de la substance végétale et de ses caractéristiques macro et microscopiques ;
- les tests d'identification appropriés incluant, s'il y a lieu, des tests d'identification sur les composants ayant une activité thérapeutique connue ou sur les traceurs. Des tests discriminants spécifiques sont requis pour les substances végétales susceptibles d'être altérées/substituées. Un spécimen authentique de référence doit être disponible à des fins d'identification ;
- la teneur en eau des substances végétales, déterminée conformément à la Pharmacopée européenne ;
- le dosage des composants ayant une activité thérapeutique connue, ou, s'il y a lieu, des traceurs ; les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par des pesticides et les limites admises conformément aux méthodes de la Pharmacopée européenne, ou en leur absence, à une méthode validée appropriée, sauf justification contraire ;
- les contrôles pour détecter les éventuelles contaminations fongiques et/ou microbiennes, y compris les aflatoxines, et autres mycotoxines, les infestations parasitaires et limites admises, selon ce qui est approprié ;
- les essais pour rechercher les métaux toxiques, ainsi que les contaminants et produits de falsification éventuels, le cas échéant ;
- les essais de recherche de matières étrangères, le cas échéant ;
- et tout autre essai supplémentaire exigé par la monographie générale sur les substances végétales de la Pharmacopée européenne, ou, le cas échéant, la monographie spécifique à la substance végétale.

Tout traitement destiné à réduire la contamination fongique et/ou microbienne ou toute autre infestation doit être documenté. Les spécifications et procédures doivent être disponibles et inclure des données sur le traitement, les contrôles et les limites de résidus.

Instructions relatives au traitement

9. Les instructions relatives au traitement doivent décrire les différentes opérations effectuées sur la substance végétale – comme, par exemple, le nettoyage, le séchage, le broyage et le tamisage – et inclure le temps et les températures de la phase de séchage

ainsi que les méthodes utilisées pour le contrôle de la taille des fragments et des particules.

10. En particulier, des instructions et des enregistrements doivent permettre de s'assurer que chaque contenant de substances végétales est soigneusement examiné afin de détecter toute altération/substitution ou présence de matière étrangère, telle que des fragments de métaux ou de verre, des parties ou excréments d'animaux, des pierres, du sable, etc., de la pourriture et de signes de décomposition.

11. Les instructions relatives au traitement doivent aussi décrire le tamisage de sécurité ou tout autre méthode utilisée pour éliminer les matières étrangères, et décrire les procédures adéquates mises en œuvre pour le nettoyage/sélection des matières végétales brutes préalablement au stockage de la substance végétale approuvée ou préalablement au début de la fabrication.

12. En ce qui concerne la fabrication d'une préparation à base de plantes, les instructions doivent comporter des indications relatives au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description de toutes les étapes de concentration et des méthodes utilisées.

Contrôle de la qualité

Echantillonnage

13. Etant donné que les plantes médicinales/substances végétales sont par nature hétérogènes, leur échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant l'expertise nécessaire. Chaque lot doit être identifié par une documentation propre qui s'y rapporte.

14. Un échantillon de référence de la matière végétale est nécessaire, particulièrement dans les cas où la substance végétale n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne ou dans une autre Pharmacopée d'un Etat membre. Les échantillons de la matière végétale non pulvérisée sont requis dans le cas où des poudres sont mises en œuvres.

15. Le personnel du contrôle de la qualité doivent avoir une expertise et une expérience spécifiques au regard des substances végétales, des préparations à base de plantes et/ou des médicaments à base de plantes afin de pouvoir procéder aux tests d'identification et de déceler les cas d'altération, la présence d'une croissance fongique, les infestations, l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes à l'état brut, etc.

16. L'identité et la qualité des substances végétales, des préparations à base de plantes et des médicaments à base de plantes doivent être déterminées en accord avec les lignes directrices européennes actuelles pertinentes relatives à la qualité et aux spécifications des médicaments à base de plantes et des médicaments traditionnels à base de plantes, et le cas échéant, avec les monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne.