

Annexe 7
Fabrication des médicaments à 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 mise en œuvre 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. Des informations détaillées sur la production agricole peuvent être nécessaires afin d'assurer une qualité reproductible de la substance végétale. La sélection des graines, la culture et les conditions de récolte sont des aspects importants pour s'assurer en permanence de la qualité de la substance végétale et *in fine* du produit fini. Les recommandations sur un système approprié d'assurance de la qualité 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) : « *Ligne directrice concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques 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 médicaments traditionnels et aux préparations 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 » (monographie 1433) et « préparation à base de drogues végétales » (monographie 1434) de la Pharmacopée Européenne

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

Activité	GACP ⁴	Partie II du Guide BPF [†]	Partie I du Guide BPF [†]
Culture, récolte et cueillette des plantes, algues, champignons et lichens ; 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 (dont 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. Il peut ainsi être classé 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.

** Dans le cas où il est nécessaire – d'un point de vue du maintien de la qualité du produit dans les limites des spécifications approuvées – que les opérations d'expression et de distillation des plantes fassent partie intégrante de la récolte, 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 donc justifiée au sein des dossiers d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché. En ce qui concerne 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, et ce, 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 ;
 - 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, notamment 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 assurées et surveillées.

Zone de production

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

Matériel

6. Les équipements, les matériels filtrants, etc. utilisés au cours du procédé de fabrication doivent être compatibles avec le solvant d'extraction et ce, 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 ou aux enregistrements. 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. Ces informations relatives à la substance active sont en effet fondamentales 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/ préparations à base de plantes doit comporter :

- le nom scientifique de la plante, selon le système à deux mots (genre, espèce, sous-espèce/ variété et auteur, e.g. 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 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 portant, s'il y a lieu, sur les composants ayant une activité thérapeutique connue ou les traceurs. De plus, 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, déterminée conformément à la Pharmacopée européenne ;
- le dosage des composants ayant une activité thérapeutique connue, ou, s'il y a lieu, des traceurs ainsi que 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, d'une part décrire les différentes opérations effectuées sur la substance végétale – comme, par exemple, le nettoyage, le séchage, le broyage et le tamisage – et, d'autre part indiquer 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, et ce, afin de détecter toute altération/ substitution ou présence de matière étrangère – telle que des fragments de métaux ou de verre, des parties d'organes ou de sécrétions animales, des pierres, du sable, etc. – de rouille et de signes de décomposition.

- 162
163 11. Les instructions de traitement doivent aussi décrire le tamisage de sécurité – ou tout autre
164 méthode utilisée pour éliminer les matières étrangères – et les procédures adéquates mises
165 en œuvre pour le nettoyage/ la sélection des plantes ou matières végétales brutes
166 préalablement au stockage de la substance végétale approuvée ou à la fabrication.
167
168 12. En ce qui concerne la fabrication d'une préparation à base de plantes, les instructions
169 doivent comporter des indications relatives au véhicule ou au solvant, à la durée et à la
170 température d'extraction et une description de toutes les étapes de concentration et des
171 méthodes utilisées.
172

173 **Contrôle de la qualité**

174 **Echantillonnage**

- 175
176
177 13. Etant donné que les plantes médicinales/ substances végétales sont par nature hétérogènes,
178 leur échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant
179 l'expertise nécessaire. Chaque lot doit être identifié par la documentation qui s'y rapporte.
180
181 14. Un échantillon de référence de la plante ou de la matière végétale brute est nécessaire,
182 notamment dans les cas où la substance végétale n'est pas décrite dans la Pharmacopée
183 européenne ou bien dans une autre Pharmacopée d'un Etat membre. Les échantillons de la
184 plante ou de la matière végétale brute non pulvérisée sont requis dans le cas où des poudres
185 soient mises en œuvres.
186
187 15. Les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent avoir une expertise et une
188 expérience spécifiques au regard des substances végétales, des préparations à base de
189 plantes et/ ou des médicaments à base de plantes et ce, afin de pouvoir procéder aux tests
190 d'identification, de reconnaître les cas d'altération, de relever la présence d'une croissance
191 fongique, de repérer les infestations, de déceler l'absence d'uniformité d'une livraison de
192 plantes à l'état brut, etc.
193
194 16. L'identité et la qualité des substances végétales, des préparations à base de plantes et des
195 médicaments à base de plantes doivent être contrôlées en conformité avec les orientations
196 européennes actuelles pertinentes relatives à la qualité et aux spécifications des
197 médicaments à base de plantes et des médicaments traditionnels à base de plantes, et le cas
198 échéant, avec les monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne.
199