

Avis mis en ligne le 10/01/2022

**Avis d'instruction de projets de monographies
de la Pharmacopée française, 11^e édition (notes techniques Pro Pharmacopoea)**

Sont soumis à enquête publique pour instruction les projets de monographies énumérés ci-dessous :

N° 1278 : Eponge torréfiée PPH, *Spongia tosta* PPH (rév.) ;

N° 1279 : Sabal PPH, *Sabal serrulata* PPH (rév.) ;

N° 1280 : Rhubarbe PPH, *Rheum PPP* (rév.) ;

N° 1281 : Mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales ;

N° 1282 : Mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales ;

N° 1283 : Mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales ;

N° 1284 : Pulsatilla PPH (rév.).

Pendant toute la durée de l'enquête publique et dans un délai de trois mois à compter de la date de publication du présent avis sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les projets de notes techniques Pro Pharmacopoea (NTPP) sont disponibles sur le site internet de l'ANSM, dans la [Rubrique Documents de référence/Référentiels et Listes/Pharmacopée/Commenter les textes en enquête publique/Avis d'instruction de projet de textes](#)

Les observations devront être envoyées à l'ANSM (Direction des Métiers Scientifiques, Pôle 2 Pharmacopée, qualité pharmaceutique des Médicaments chimiques, homéopathiques, à base de plantes et préparations) 143-147, boulevard Anatole France-93285 Saint-Denis Cedex, à l'adresse électronique suivante :

contactspharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr ou pharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr

2

3 **NOTE RELATIVE A LA MONOGRAPHIE**

4 *Précision du nom scientifique.*

5 *Révision de l'identification par CCM et ajout des conditions CCMHP.*

6 *Révision de la rubrique production avec une note de bas de page précisant la méthode de*

7 *torréfaction.*

8 *Diminution de la teneur en iode pour l'harmoniser avec celle de la Pharmacopée allemande (HAB).*

9

10

11

12 **ÉPONGE TORRÉFIÉE**

13 **POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

14

15 **SPONGIA TOSTA**

16 **POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

17 ***Spongia tosta ad praeparationes homoeopathicas***

18

19

20

21 **DÉFINITION**

22

23 Poudre fine brun foncé ou noirâtre obtenue à partir d'animaux du genre *Euspongia*

24 principalement *Euspongia officinalis* L. (= *Spongia officinalis* L.)

25

26 *Teneur* : au minimum 0,30 pour cent *m/m* d'iode (*A_r* 126,9) (drogue desséchée).

27

28

29 **PRODUCTION**

30

31 Torréfiez selon un procédé approprié¹ les éponges non lavées puis écrasez au mortier et

32 tamisez (710).

33

34 **IDENTIFICATION**

35

36 Avant torréfaction : animaux rouges, rougeâtres ou bruns, sans symétrie définie, ni

37 organes différenciés de 10 à 30 cm environ de forme variable, massive et arrondie ou en

38 forme de coupe ou lobée ; Corps garnis de spicules de formes diverses formant des

39 mailles et des boucles souples et résistantes percés de pores inhalant très fins et de pores

40 exhalant plus larges ; à consistance élastique et résistante ; gonflant dans l'eau.

41 Après torréfaction et tamisage, poudre fine brun foncé ou noirâtre.

42

¹ 200 °C - 300 °C au four pendant 20 min ou 170 °C – 200 °C par chauffage à la flamme pendant 10 min

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

43

44 Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

45

46 *Solution à examiner.* A 1 g d'éponge torréfiée pulvérisée (710), ajoutez 3 mL d'éthanol R à
47 60 pour cent V/V. Filtrez si nécessaire.

48

49 *Solution témoin.* Dissolvez 5 mg de fraxine R dans 20 mL d'éthanol à 96 pour cent R et 5
50 mg d'ombelliférone R dans 100 mL d'éthanol à 96 pour cent R. Ajoutez 10 mL de solution
51 d'ombelliférone aux 10 mL de solution de fraxine.

52

53 *Plaque :* plaque au gel de silice pour CCM R (5-40 µm) [ou plaque au gel de silice pour
54 CCM R (2-10 µm)]

55

56 *Phase mobile :* ammoniacque concentrée R, acétone R, isopropanol R (10 :20 :20 V/V).

57

58 *Dépôt :* 30 µl [ou 10 µl], en bandes.

59

60 *Développement :* sur un parcours de 10 cm [ou 7 cm].

61

62 *Séchage :* à l'air

63

64 *Détection :* Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

65

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

70

| Haut de la plaque | |
|---------------------------------|----------------------------|
| Ombelliférone : une bande bleue | Une bande bleue |
| --- | --- |
| | Une bande bleue |
| | Une à trois bandes bleues |
| --- | --- |
| Fraxine : Une bande bleue | |
| Solution témoin | Solution à examiner |

71

72

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

73

74 DOSAGE

75

76 Mélangez 0,20 g de la drogue pulvérisée (*Spongia tosta/Spongia officinalis*) dans un creuset
77 haut avec 5 g d'*hydroxyde de potassium R* et 6 mL d'*eau R*, bien mélangez et chauffez
78 uniformément au bec bunsen. Ne pas évaporer à sec. Après ajout de 2 g de *carbonate de*
79 *potassium R*, bien mélangez et laissez le mélange sécher lentement. Chauffez ensuite plus
80 fortement le mélange en veillant à ce que le matériau ne s'enflamme pas. Calcinez le
81 mélange pendant 10 minutes à 600 °C jusqu'à obtention d'une masse fondue lisse.

82 Après refroidissement du creuset, mélangez le contenu avec 20 mL d'*eau R* et portez à
83 ébullition avec précaution. Filtrez le mélange encore chaud sur filtre plissé dans un
84 erlenmeyer de 250 mL. Traitez le résidu restant dans le creuset à 4 reprises avec 20 mL
85 d'*eau R* de la même manière. Rincez le creuset et le filtre avec 50 mL d'*eau R* chaude. Le
86 filtrat doit être transparent et incolore.

87 Après ajout de 0,2 g de *solution d'orange de méthyle R*, neutralisez le filtrat avec une
88 solution à 30% d'*acide sulfurique R* et, après le virage de l'indicateur, mélangez avec 3 mL
89 d'une solution à 10% d'*acide sulfurique R* et 2 mL d'*eau de brome R*. La solution doit se
90 colorer nettement en jaune. Après 5 minutes, ajoutez 1,2 mL d'une solution de phénol R à
91 50g/L ; aucune turbidité ne doit apparaître. Après acidification avec 5 mL d'*acide*
92 *phosphorique à 85% R*, mélangez la solution avec 0,5 g d'*iodure de potassium R*, laissez
93 reposer pendant 5 minutes à l'abri de la lumière et, après ajout d'indicateur d'iode², titrez
94 avec une *solution de thiosulfate de sodium 0,01 M*.

95 1mL de *thiosulfate de sodium 0,01 M* correspond à 2,115 mg d'iode provenant de la drogue.

96

97

98 SOUCHE

99

100

101 DÉFINITION

102

103 Teinture mère d'éponge torréfiée préparée à la teneur en éthanol de 65 pour cent V/V, à
104 partir de squelettes torréfiés d'animaux du genre *Euspongia*, principalement *Euspongia*
105 *officinalis* L. (= *Spongia officinalis* L.)

106

107 *Teneur* : au minimum 0,015 pour cent *m/m* d'iode (*A_r* 126,9)

108

109 PRODUCTION

110

111 *Méthode 1.1.11* (2371). Droque en poudre. Durée de macération : 3 à 5 semaines.

112

113

114 CARACTÈRES

115

116 Liquide jaune ambré.

117 Odeur de bois brûlé.

² Indicateur d'iode CAS 9005-25-8 (C₆H₁₀O₅)_n Fischer réf. I/0505/50

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

118

119

120 IDENTIFICATION

121

122 Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

123

124 *Solution à examiner.* Teinture mère.

125

126 *Solution témoin.* Dissolvez 5 mg de *fraxine R* dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 5
 127 mg d'*ombelliférone R* dans 100 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 10 mL de solution
 128 d'*ombelliférone* aux 10 mL de solution de *fraxine*.

129

130 *Plaque :* plaque au gel de silice pour CCM R (5-40 µm) [ou plaque au gel de silice pour
 131 CCM R (2-10 µm)]

132

133 *Phase mobile :* ammoniacque concentrée R, acétone R, isopropanol R (10 :20 :20 V/V).

134

135 *Dépôt :* 30 µl [ou 10 µl], en bandes.

136

137 *Développement :* sur un parcours de 10 cm [ou 7 cm].

138

139 *Séchage :* à l'air

140

141 *Détection :* Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

142

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

147

| Haut de la plaque | |
|---------------------------------|----------------------------|
| Ombelliférone : une bande bleue | Une bande bleue |
| --- | --- |
| | Une bande bleue |
| | Une à trois bandes bleues |
| --- | --- |
| Fraxine : Une bande bleue | |
| Solution témoin | Solution à examiner |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

148

149

150 ESSAI

151

152 **Teneur en éthanol (2.9.10)** : 60 pour cent V/V à 70 pour cent V/V.

153

154 **Résidu sec** : au minimum 0,30 pour cent *m/m*.

155

156

157 DOSAGE

158

159 Mélangez 4,0 g de teinture mère de *Spongia tosta* dans un creuset haut avec 5 g
160 d'*hydroxyde de potassium R* et 6 mL d'*eau R*, bien mélangez et chauffez au bain marie pour
161 évaporer l'alcool de la teinture mère puis chauffez uniformément au bec bunsen. Ne pas
162 évaporez à sec. Après ajout de 2 g de *carbonate de potassium R*, bien mélangez et laissez
163 le mélange sécher lentement. Chauffez ensuite plus fortement le mélange en veillant à ce
164 que le matériau ne s'enflamme pas. Calcinez le mélange pendant 10 minutes à 600 °C
165 jusqu'à obtention d'une masse fondue lisse.

166

167 Après refroidissement du creuset, mélangez le contenu avec 20 mL d'*eau R* et portez à
168 ébullition avec précaution. Filtrez le mélange encore chaud sur filtre plissé dans un
169 erlenmeyer de 250 mL. Traitez le résidu restant dans le creuset à 4 reprises avec 20 mL
170 d'*eau R* de la même manière. Rincez le creuset et le filtre avec 50 mL d'*eau R* chaude. Le
171 filtrat doit être transparent et incolore.

172

173 Après ajout de 0,2 g de *solution d'orange de méthyle R*, neutralisez le filtrat avec une
174 solution à 30% d'*acide sulfurique R* et, après le virage de l'indicateur, mélangez avec 3 mL
175 d'une solution à 10% d'*acide sulfurique R* et 2 mL d'*eau de brome R*. La solution doit se
176 colorer nettement en jaune. Après 5 minutes, ajoutez 1,2 mL d'une solution de phénol R à
177 50g/L ; aucune turbidité ne doit apparaître. Après acidification avec 5 mL d'*acide*
178 *phosphorique à 85% R*, mélangez la solution avec 0,5 g d'*iodure de potassium R*, laissez
179 reposer pendant 5 minutes à l'abri de la lumière et, après ajout d'indicateur d'iode, titrez
180 avec une *solution de thiosulfate de sodium 0,01 M*.

181

182 1mL de *thiosulfate de sodium 0,01 M* correspond à 2,115 mg d'iode provenant de la teinture
183 mère.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

3 **NOTE RELATIVE A LA MONOGRAPHIE**

4
5 *Modification du dosage en prenant en compte uniquement les acides gras principaux (acide*
6 *laurique et acide oléique).*

7 *Révision de la méthode d'identification par CCM et ajout des conditions CCMHP.*

8 *Révision de la rubrique Production.*
9

10 **SABAL**
11 **POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

12
13 **SABAL SERRULATA**
14 **POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

15
16 **Serenoa repens ad praeparationes homoeopathicas**
17

18
19 La drogue végétale satisfait à la monographie *Sabal (fruit de) (1848)*.
20

21
22
23 **SOUCHE**
24

25
26 **DÉFINITION**
27

28 Teinture mère de sabal préparée à la teneur en éthanol de 65 pour cent V/V, à partir du fruit mûr
29 séché de *Serenoa repens* (Bartram) Small.

30
31 *Teneur* : au minimum 0,30 pour cent *m/m* d'acide laurique et d'acide oléique.
32

33
34 **PRODUCTION**
35

36 *Méthode 1.1.10 (2371)*. Drogue fragmentée divisée, macération 3 à 5 semaines.
37

38
39 **CARACTÈRES**
40

41 *Aspect* : liquide jaune.
42

43
44 **IDENTIFICATION**
45

46 Chromatographie sur couche mince (2.2.27).
47

48 *Solution à examiner*. Teinture mère.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

49

50 *Solution témoin.* Dissolvez 5 mg de β -sitostérol R et 2 mg de β -amyrine R dans 20 mL d'éthanol à
51 96 pour cent R.

52

53 *Plaque :* plaque au gel de silice pour CCM R (5-40 μ m) [ou plaque au gel de silice pour CCM R (2-
54 10 μ m)].

55

56 *Phase mobile :* acide acétique glacial R, acétate d'éthyle R, toluène R (1:30:70 V/V/V).

57

58 *Dépôt :* 40 μ L [ou 12 μ L] en bandes.

59

60 *Développement :* sur un parcours de 10 cm [ou 6 cm].

61

62 *Séchage :* à l'air.

63

64 *Détection :* pulvérisez la solution d'aldéhyde anisique R et chauffez à 100-105 °C pendant 10 min.
65 Examinez à la lumière du jour.

66

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

70

| Haut de la plaque | |
|---|-----------------------------------|
| ----- | Une bande violet-brun |
| ----- | ----- |
| β -Amyrine : une bande violet-brun | Une bande violet-brun |
| β -Sitostérol : une bande violet-brun | ----- |
| ----- | ----- |
| ----- | Une bande violet-brun peu intense |
| Solution témoin | Solution à examiner |

71

72

73 **ESSAI**

74

75 **Éthanol** (2.9.10) : 60 pour cent V/V à 70 pour cent V/V.

76

77 **Résidu sec** (2.8.16) : au minimum 0,7 pour cent m/m.

78

79

80 **DOSAGE**

81

82 Chromatographie gazeuse (2.2.28).

83

84 *Solution de blanc.* Mélangez dans le flacon d'injection 0,4 mL de diméthylformamide R avec 0,6
85 mL d'une solution d'hydroxyde de triméthylsulfonium R à 18,84 g/L dans du méthanol R.

86

87 *Solution d'étalon interne.* Dissolvez 0,75 g d'acide pentadécanoïque R dans du
88 diméthylformamide R et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

89

90 *Solution témoin (a).* Dissolvez 0,699 g d'acide laurique SCR dans du diméthylformamide R et
91 complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Dissolvez 0,870 g d'acide oléique SCR dans du
92 diméthylformamide R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de solution d'acide

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

93 laurique, ajoutez 1,0 mL de solution d'acide oléique et 5,0 mL de solution d'étalon interne et
 94 complétez à 25,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Mélangez dans le flacon d'injection 0,4 mL de
 95 cette solution avec 0,6 mL d'une solution d'*hydroxyde de triméthylsulfonium R* à 18,84 g/L dans du
 96 *méthanol R*.

97
 98 *Solution témoin (b)*. Dissolvez 0,25 g d'*extrait de palmier ERV* dans 10,0 mL de *diméthylformamide*
 99 *R*. Ajoutez 5,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 25,0 mL avec du *diméthylformamide*
 100 *R*. Mélangez dans le flacon d'injection 0,4 mL de cette solution avec 0,6 mL d'une solution
 101 d'*hydroxyde de triméthylsulfonium R* à 18,84 g/L dans du *méthanol R*.

102
 103 *Solution de résolution*. Dans une fiole jaugée, dissolvez 87 mg d'acide stéarique dans 10,0 mL de
 104 *diméthylformamide R* et ajoutez 1,0 mL de solution mère d'acide oléique et complétez à 25,0 mL
 105 avec le même solvant. Mélangez dans le flacon d'injection 0,4 mL de cette solution avec 0,6 mL
 106 d'une solution d'*hydroxyde de triméthylsulfonium R* à 18,84 g/L dans du *méthanol R*.

107
 108 *Solution à examiner*. Pesez 40,00 g de teinture mère et évaporez à siccité. Reprenez avec 20,0 mL
 109 de *diméthylformamide R*. Placez aux ultra-sons jusqu'à dissolution du résidu puis ajoutez 5,0 mL
 110 de solution d'étalon interne. Mélangez. Filtrez sur 0,45µm (Acrodisc PSF GHP - Pall ou équivalent).
 111 Mélangez dans le flacon d'injection 0,4 mL de cette solution avec 0,6 mL d'une solution
 112 d'*hydroxyde de triméthylsulfonium R* à 18,84 g/L dans du *méthanol R*.

113
 114 Colonne :
 115 - Matériau : *silice fondue*.
 116 - Dimensions : $l=60\text{ m}$, $\varnothing = 0,250\text{ mm}$
 117 - Type de colonne : *50%cyanopropyl/50%méthyl polysiloxane R*, type DB-23, épaisseur du
 118 film 0,25 µm

119
 120 Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

121
 122 *Rapport de division* : 1:40

123
 124 *Température* :

125
 126

| | Intervalle (min) | Température (°C) |
|---------------------|---------------------|---------------------|
| Colonne | 0 – 6,0 | 130 |
| | 6,0 – 12,25 | 130→180 |
| | 12,25 – 15,25 | 180 |
| | 15,25 – 27,75 | 180→230 |
| | 27,75 – 37,75 | 230 |
| | 37,75 – 42,75 | 230→130 |
| | 42,75 – 45,0 | 130 |
| Chambre à injection | | 250 |
| Détecteur | | 280 |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

127

128

129

130

131

132 Détection : ionisation de flamme

133

134 Injection : 1 µL

135

136 *Conformité du système :*137 - *Résolution* : La résolution entre le pic dû à l'acide stéarique et le pic dû à l'acide oléique doit
138 être supérieure ou égale à 1,5 (solution de résolution).139 - *Répétabilité* : Ecart type relatif au maximum de 0,62 après 3 injections de la solution témoin (a)
140 pour l'acide laurique et pour l'acide oléique.141 - *Symétrie* : La symétrie du pic dû à l'acide laurique et celle du pic dû à l'acide oléique doit être
142 comprise entre 0,8 et 1,5.

143

144

145 Calculez la teneur pour cent *m/m* en acide laurique et acide oléique, à l'aide de l'expression :

146

$$\frac{A_1 \times A_2 \times m_2 \times p_1}{A_3 \times A_4 \times m_1 \times 10} + \frac{A_5 \times A_6 \times m_3 \times p_2}{A_3 \times A_4 \times m_1 \times 10}$$

147

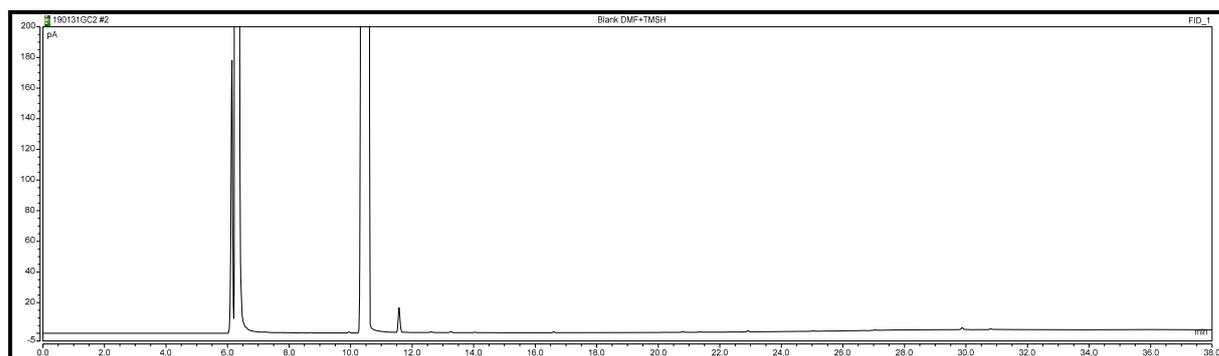
148

149 A_1 = surface du pic dû à l'acide laurique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à
150 examiner,151 A_2 = surface du pic dû à l'acide pentadécanoïque dans le chromatogramme obtenu avec la solution
152 témoin,153 A_3 = surface du pic dû à l'acide laurique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,154 A_4 = surface du pic dû l'acide pentadécanoïque dans le chromatogramme obtenu avec la solution à
155 examiner,156 A_5 = surface du pic dû à l'acide oléique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à
157 examiner,158 A_6 = surface du pic dû à l'acide oléique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,159 m_1 = masse de la prise d'essai de teinture mère dans la solution à examiner, en grammes,160 m_2 = masse de la prise d'essai d'acide laurique dans la solution témoin, en grammes,161 m_3 = masse de la prise d'essai d'acide oléique dans la solution témoin, en grammes,162 p_1 = teneur pour cent en acide laurique dans l'*acide laurique SCR*,163 p_2 = teneur pour cent en acide oléique dans l'*acide oléique SCR*.

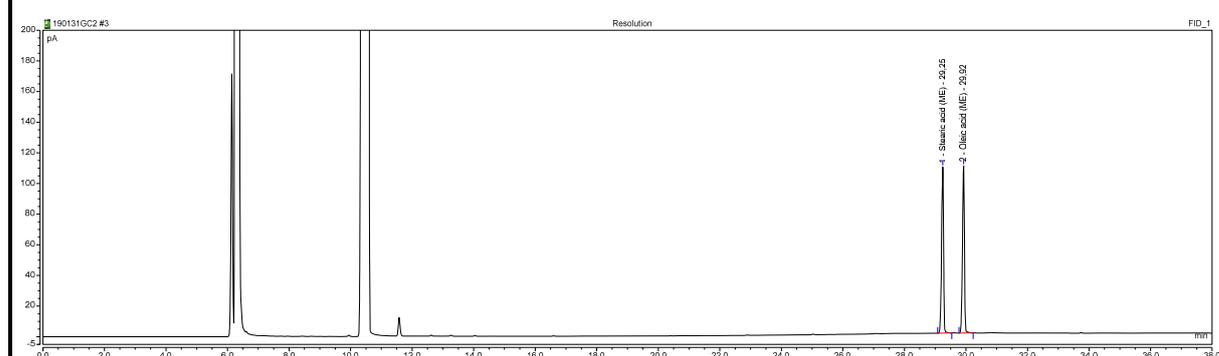
164

Chromatogrammes

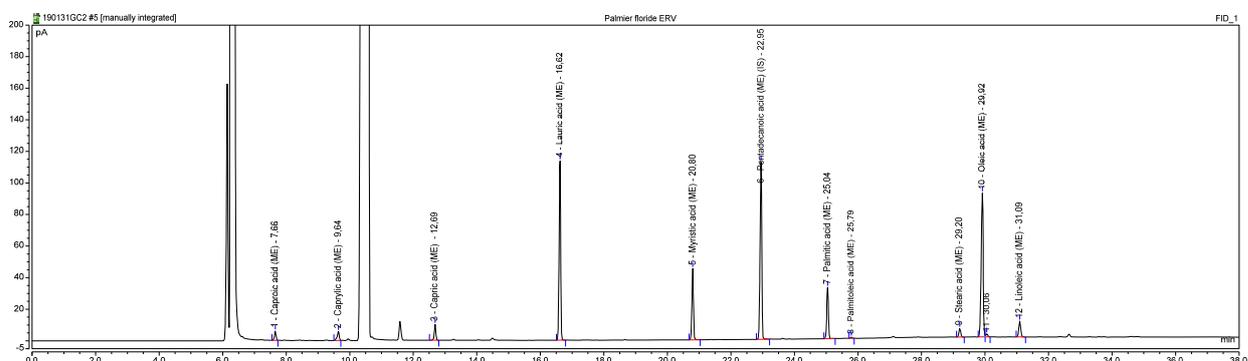
Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.



Profil chromatographique du blanc d'analyse : 0,4 mL dimethylsulfoxyde R et 0,6 mL de solution de trimethylsulfoxyde à 18,84 g/L dans le méthanol R

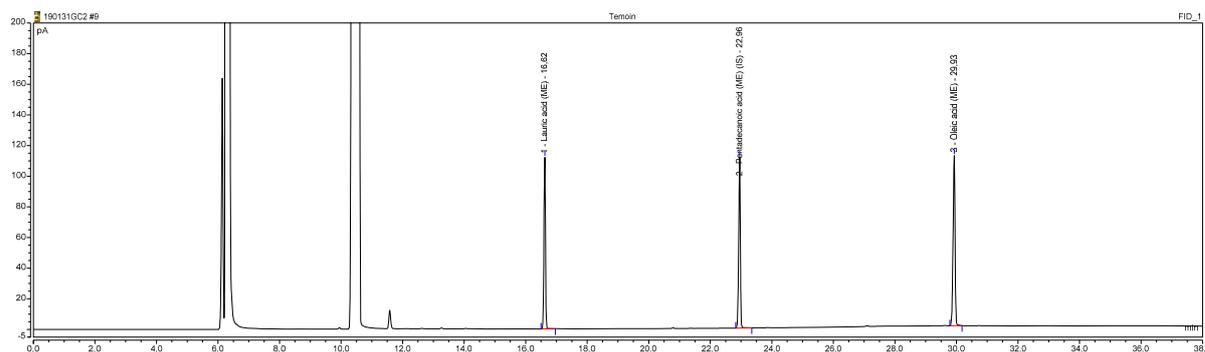


Profil chromatographique de la solution de résolution

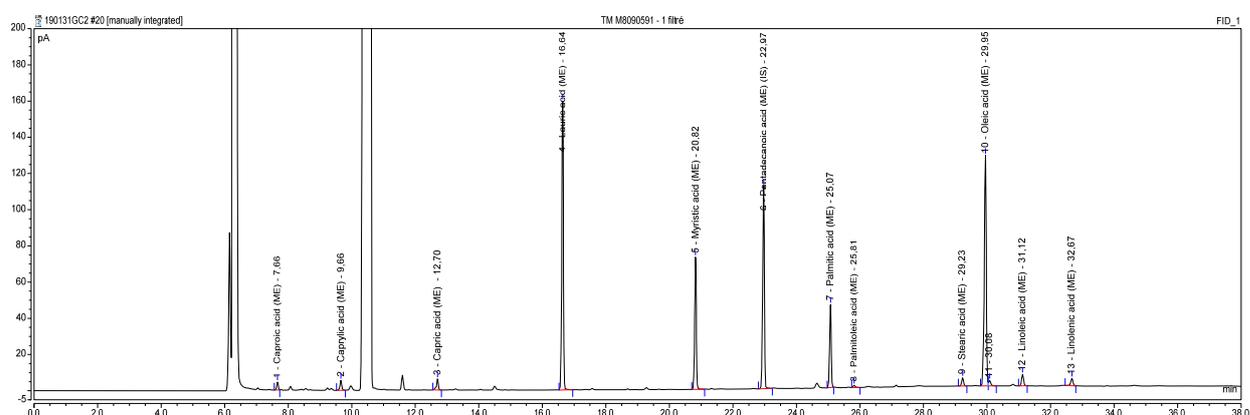


Profil chromatographique de la solution témoin (b): palmier de Floride ERV et étalon interne

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.



Profil chromatographique de la solution témoin (a): acide laurique, acide oléique et étalon interne



Profil chromatographique de la teinture mère de Sabal serrulata lot M8090591 avec étalon interne

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

1 **NOTE TECHNIQUE PRO PHARMACOPOEA N° 1280 (rév. 11^{ème})**

2
3
4 **NOTE RELATIVE A LA MONOGRAPHIE**

5
6
7 *Ajout d'un essai limite des dérivés dihydroxyanthracéniques et dosage remplacé par un dosage des*
8 *polyphénols*

9
10 **RHUBARBE**
11 **POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

12
13 **RHEUM**
14 **POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

15
16 **Rheum officinale et Rheum palmatum**
17 **ad praeparationes homoeopathicas**

18
19
20 La drogue végétale satisfait aux exigences de la monographie *Rhubarbe (0291)*.

21
22
23
24 **SOUCHE**

25
26 **DÉFINITION**

27
28 Teinture mère de rhubarbe préparée à la teneur en éthanol de 65 pour cent V/V, à partir des organes
29 souterrains séchés de *Rheum officinale* Baillon ou de *Rheum palmatum* L., selon la technique
30 générale de préparation des teintures mères (voir la monographie *Préparations homéopathiques*
31 *(1038)* et la Précision complémentaire de l'Autorité française de Pharmacopée).

32
33 *Teneur* : au minimum 0,20 pour cent *m/m* de polyphénols totaux, exprimés en pyrogallol.

34
35
36 **CARACTÈRES**

37
38 *Aspect* : liquide brun foncé, colorant en jaune la paroi du flacon.

39
40
41 **IDENTIFICATION**

42
43 Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

44
45 *Solution à examiner*. Teinture mère.

46
47 *Solution témoin (a)*. Dissolvez 10 mg d'*aloe-émودية R* et 5 mg d'*acide chrysophanique R* dans
48 20 mL d'*éthanol à 65 pour cent V/V R*.

49
50 *Solution témoin (b)*. Dissolvez 10 mg d'*émودية R* et 5 mg de *physcione R* dans 20 mL d'*éthanol à*
51 *65 pour cent V/V R*.

52

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le
préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

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

54

55 *Phase mobile* : acide formique anhydre R, acétate d'éthyle R, éther de pétrole R (1:25:75 V/V/V)
56 (mélange à préparer extemporanément)

57

58 *Dépôt* : 20 µL, en bandes.

59

60 *Développement* : sur un parcours de 10 cm.

61

62 *Séchage* : à l'air.

63

64 *Détection A* : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

65

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

70

71

| Haut de la plaque | |
|--|--|
| Acide chrysophanique : une bande orangée Physcione : une bande orangée Emodine : une bande brun-orangé Aloe-émodyne : une bande orangée | Une bande orangée (acide chrysophanique) Une bande orangée (physcione) Une bande brun-orangé (émodyne) Une bande orangée (aloe-émodyne) |
| Solution témoin | Solution à examiner |

72

73

74 *Détection B* : pulvérisez de la solution d'hydroxyde de potassium R à 100 g/L dans le méthanol R,
75 puis examinez à la lumière du jour.

76

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

80

81

| Haut de la plaque | |
|---|---|
| Acide chrysophanique : une bande rose-violet Physcione : une bande rose-violet Emodine : une bande rose-violet Aloe-émodyne : une bande rose-violet | Une bande rose-violet (acide chrysophanique) Une bande rose-violet (physcione) Une bande rose-violet (émodyne) Une bande rose-violet (aloe-émodyne) |
| Solution témoin | Solution à examiner |

82

83

84 **ESSAI**

85

86 **Éthanol** (2.9.10) : 60 pour cent V/V à 70 pour cent V/V.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française 2022

87

88 **Résidu sec** (2.8.16) : au minimum 2,0 pour cent m/m.

89

90 **Teinture mère de rhapontic.** Examinez la teinture mère de rhubarbe en lumière ultraviolette à
91 365 nm. Elle présente une fluorescence brun-orangé. L'observation d'une fluorescence bleue peut
92 signaler une falsification par la teinture mère de rhapontic.

93

94 **Dérivés hydroxyanthracéniques.** Maximum 0,20% m/m.

95 Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25).

96

97 *Solution à examiner.* Dans un ballon de 100 mL, pesez 1,000 g de teinture mère. Ajoutez 30,0 mL
98 d'eau R, mélangez et pesez. Placez le ballon dans un bain-marie et chauffez à reflux pendant 15
99 min. Laissez refroidir, ajoutez 50 mg de *bicarbonate de sodium R*, pesez et rétablissez la masse
100 avec de l'eau R. Introduisez 10,0 mL de cette solution dans un ballon de 100 mL à col rodé. Ajoutez
101 20 mL de la solution de *chlorure ferrique R1* et mélangez. Chauffez à reflux au bain-marie pendant
102 20 min. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et continuez à chauffer pendant 20 min en agitant
103 fréquemment. Refroidissez, transvasez le mélange dans une ampoule à décantation et agitez avec
104 3 fois 25 mL d'*éther R* précédemment utilisé pour rincer le ballon.105 Réunissez les phases étherées et lavez avec 2 fois 15 mL d'eau R. Filtrez les liquides étherés sur
106 un tampon de coton dans un ballon rodé en ayant soin de rincer le filtre avec de petites quantités
107 d'*éther R*. Evaporez à siccité au bain-marie sous pression réduite. Dissolvez le résidu dans 50,0 mL
108 de *méthanol R*, puis évaporez 5,0 mL de cette solution à siccité au bain-marie. Reprenez le résidu
109 avec 10,0 mL d'une solution d'*acétate de magnésium R* à 5 g/L dans le *méthanol R*.

110

111 *Liquide de compensation : méthanol R.*

112 Mesurez l'absorbance de la solution à 515 nm par comparaison avec le liquide de compensation.

113 Calculez la teneur pour cent *m/m* en dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en rhéine, à l'aide
114 de l'expression :

115

$$\frac{A \times 0,64}{m}$$

116

117

118 en prenant 468 comme valeur de l'absorbance spécifique de la rhéine à 515 nm.

119 *A* = absorbance à 515 nm de la solution à examiner,120 *m* = masse de la prise d'essai de teinture mère, en grammes.

121

122

123 **DOSAGE**

124

125 *Solution à examiner.* A 1,500 g de teinture mère ajouter de l'eau R et complétez à 50,0 mL avec le
126 même solvant. Filtrez le mélange sur un papier filtre d'un diamètre de 125 mm127 Prélevez 5,0 mL de filtrat et complétez à 25,0 mL avec de l'eau R. Prélevez 2,0 mL de cette
128 solution, ajoutez 1,0 mL de *réactif phosphomolybdotungstique R* et 10,0 mL d'eau R, mélangez et
129 complétez à 25,0 mL avec une solution de *carbonate de sodium R* à 290 g/L.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

130 Mesurez l'absorbance (2.2.25) à 760 nm (A_1) après 30 min en utilisant l'eau R comme liquide de
131 compensation.

132

133 *Solution témoin.* Dissolvez immédiatement avant l'emploi 50,0 mg de *pyrogallol R* dans de l'eau R
134 et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0
135 mL avec de l'eau R. Prélevez 2,0 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de réactif
136 *phosphomolybdotungstique R* et 10,0 mL d'eau R, mélangez et complétez à 25,0 mL avec une
137 solution de *carbonate de sodium R* à 290 g/L.

138 Mesurez l'absorbance (2.2.25) à 760 nm (A_2) après 30 min en utilisant l'eau R comme liquide de
139 compensation.

140

141 Calculez la teneur pour cent m/m en polyphénols totaux exprimés en pyrogallol à l'aide de
142 l'expression :

143

$$\frac{A_1 \times m_2 \times 12,5}{A_2 \times m_1}$$

144

145

A_1 = Absorbance de la solution à examiner,
 A_2 = Absorbance de la solution à témoin,
 m_1 = masse de la prise d'essai, en grammes,
 m_2 = masse de pyrogallol, en grammes.

146

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

NOTE TECHNIQUE PRO PHARMACOPOEA N°1281

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Cette monographie générale permet la préparation de mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale en tant que préparations officinales. Selon le Code de Santé Publique, une préparation officinale est définie comme suit : « tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la Pharmacopée ou au Formulaire National et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».

Chaque huile essentielle citée possède une monographie spécifique à la Pharmacopée française ou européenne. Les monographies spécifiques des huiles essentielles décrivent les méthodes d'identification, les essais et le cas échéant le dosage des constituants à effet thérapeutique ou à défaut de traceurs, permettant de contrôler leur qualité pharmaceutique. Chaque huile essentielle présente dans le mélange est conforme aux exigences de sa monographie spécifique. Une liste exhaustive des huiles essentielles entrant dans le champ d'application de cette monographie figure en ANNEXE I.

Il est rappelé que les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) s'appliquent à l'ensemble des préparations officinales réalisées dans des officines de pharmacie. Les mélanges d'huiles essentielles pour préparations officinales sont réalisés en conformité avec les BPP en vigueur. Les conditions de sous-traitance des préparations y sont décrites.

Une évaluation du risque de la préparation est effectuée par le pharmacien qui réalise la préparation. Elle prend en compte notamment la composition qualitative et quantitative, la posologie et la durée de traitement, ainsi que la population cible. Par ailleurs, certains constituants des huiles essentielles peuvent présenter un risque nécessitant l'évaluation de leur teneur maximale dans le mélange. Une liste de ces constituants classés par huile essentielle figure en ANNEXE II. Les différents risques de toxicité qui leur sont associés sont présentés en ANNEXE III.

Les contre-indications et mises en garde des huiles essentielles autorisées dans le mélange sont décrites en ANNEXE IV.

Conformément aux bonnes pratiques de dispensation, le pharmacien est tenu d'informer le patient de la posologie, du mode d'administration, du moment de la prise et de la durée du traitement de la préparation, mais également de conseiller sur le bon usage, d'alerter sur les mises en garde, les contre-indications, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses éventuelles (arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L.5121-5 du code de la santé publique).

Les règles d'étiquetage en vigueur s'appliquent pour les préparations officinales. Des modèles d'étiquettes sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. Dans le cas des solutions liquides pour administration orale, l'étiquette B3 du logigramme B peut être utilisée à titre d'exemple.

Il est rappelé que toute déclaration d'effet secondaire doit être signalée sur le site internet de l'ANSM. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable>

1 **MÉLANGES D'HUILES ESSENTIELLES DESTINÉS A LA VOIE ORALE**
2 **POUR PRÉPARATIONS OFFICINALES**

3
4
5 DÉFINITION

6
7 Préparations officinales constituées de plusieurs huiles essentielles pures destinées à l'administration
8 par la voie orale.

9 La préparation satisfait à la monographie *Préparations liquides pour usage oral (0672)* de la
10 Pharmacopée européenne.

11 Les huiles essentielles utilisées satisfont aux monographies générales *Huiles essentielles (2098)* de la
12 Pharmacopée européenne et *Huiles essentielles médicinales* de la Pharmacopée française, ainsi
13 qu'aux monographies spécifiques des Pharmacopées européenne ou française correspondantes.
14

15
16 PRODUCTION

17
18 La préparation des *mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales*
19 est réalisée par mélange de plusieurs huiles essentielles.

20 Les *mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales* ne contiennent
21 pas plus de trois huiles essentielles présentes sur la liste de l'ANNEXE I.

22 Les mélanges d'huiles essentielles sont exclusivement dispensés dans un récipient multidose en verre
23 coloré muni d'un compte-gouttes, conforme aux spécifications des monographies *Récipients de verre*
24 *pour usage pharmaceutique (30201)* et *Compte-gouttes (20101)* de la Pharmacopée européenne.

25 La taille d'un lot de fabrication de *mélange d'huiles essentielles destiné à la voie orale pour préparations*
26 *officinales* n'excède pas 250 mL. Le lot est immédiatement réparti en récipients de 5 mL ou 10 mL.
27

28
29 CONTROLE DE LA QUALITE

30
31 *CONTROLE DES MATIERES PREMIERES*

32
33 Les certificats d'analyse des lots des huiles essentielles employées sont conformes aux monographies
34 spécifiques des Pharmacopées européenne ou française en vigueur.
35

36
37 *CONTROLE EN COURS DE PRODUCTION*

38
39 Un contrôle gravimétrique reposant sur la pesée de chaque huile essentielle introduite dans le mélange
40 est mis en œuvre.

41 La proportion des huiles essentielles présentes dans le mélange est vérifiée.
42

43
44 *CONTROLE DE LA PREPARATION TERMINEE*

45
46 A. CARACTERES

47
48 *Aspect* : les huiles essentielles constituant le mélange sont miscibles et le mélange final est homogène.
49

50 *Odeur* : le cas échéant, un contrôle organoleptique permet la reconnaissance d'une odeur caractéristique
51 du mélange.
52

53
54
55
56

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

1 B. IDENTIFICATION

2
3 L'identité des constituants majoritaires des huiles essentielles présentes dans le mélange est vérifiée
4 par des méthodes appropriées [par exemple profil chromatographique par *Chromatographie sur couche*
5 *mince (2.2.27)* ou par *Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28)* des monographies spécifiques].

6
7 C. DOSAGE

8
9 Le dosage des constituants majoritaires caractéristiques du mélange ou à défaut de traceurs est réalisé
10 par des méthodes appropriées [par exemple *Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28)* des
11 monographies spécifiques].

12
13
14 CONSERVATION

15
16 En récipient de verre ambré étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant
17 pas 25°C.

18 Date de péremption : 1 mois en l'absence de données de stabilité du mélange, sauf exception justifiée.

19
20
21 ETIQUETAGE

22
23 L'étiquetage est conforme aux articles R.5121-146-2, R.5121-146-3 du Code de la Santé Publique.

24 Il comporte notamment :

- 25 - le nom de la préparation
26 - le nom des huiles essentielles tel que défini par la Pharmacopée
27 - la quantité de chaque huile essentielle en milligrammes dans le volume total de solution en
28 millilitres
29 - la forme pharmaceutique « solution buvable »
30 - la voie d'administration « voie orale ».

31
32
33 USAGE ET CONTRE-INDICATIONS

34 Usage oral.

36 La préparation est administrée après dilution dans un verre d'eau.

37 Contre-indications et mises en garde prévues en ANNEXE IV.

38
39
40
41
42 ANNEXE I

43
44 **Liste des d'huiles essentielles à utiliser dans les *Mélanges d'huiles essentielles destinés à la***
45 ***voie orale pour préparations officinales***

- 46
47 1 - **Bergamote** [*Citrus aurantium* L. subsp. *bergamia* (Wight et Arnott) Engler.], péricarpe du fruit frais
48 2 - **Cajeput** (*Melaleuca cajeputii*), feuille
49 3 - **Cannelier de Ceylan** (*Cinnamomum verum* J.L. Presl.), écorce
50 4 - **Cannelier de Ceylan** (*Cinnamomum verum* J.L. Presl.), feuille
51 5 - **Citron** [*Citrus limon* (L.) Burman.], péricarpe
52 6 - **Citronnelle** (*Cymbopogon winterianus* Jowitt.), partie aérienne
53 7 - **Cyprès** (*Cupressus sempervirens* L.), branche et rameau terminal

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

- 1 8 - **Eucalyptus** (*Eucalyptus globulus* Labill., *E. polybractea* R.T.Baker, *E. smithii* R.T.Baker), feuille,
2 tige terminale
- 3 9 - **Lavande officinale** (*Lavandula angustifolia* Mill. = *L. officinalis* Chaix), sommité fleurie
- 4 10 - **Mandarine** (*Citrus reticulata* Blanco.), zeste
- 5 11 - **Matricaire** (*Matricaria recutita* L. = *Chamomilla recutita* L. Rauschert), capitule ou sommité fleurie
- 6 12 - **Melaleuca** (dit « arbre à thé », « tea-tree ») [*Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betch) Cheel, *M.*
7 *linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller, autres espèces de *Melaleuca*], feuille, tige
8 terminale
- 9 13 - **Menthe des champs** (huile essentielle partiellement démentholée de) [*Mentha canadensis* L. = *M.*
10 *arvensis* var. *glabrata* (Benth.) Fern. = *M. arvensis* var. *piperascens* Malinv. Ex Holmes],
11 partie aérienne fleurie
- 12 14 - **Menthe poivrée** (*Mentha x piperita* L.), partie aérienne fleurie
- 13 15 - **Myrte type Balkans** (*Myrtus communis* L.), feuille séchée
- 14 16 - **Myrte type Maroc** (*Myrtus communis* L.), feuille séchée
- 15 17 - **Myrte type Tunisie** (*Myrtus communis* L.), feuille séchée
- 16 18 - **Niaouli type cinéole** (*Melaleuca quinquinervia* (Cav.) S.T. Blake), jeune rameau feuillé
- 17 19 - **Orange douce** [*Citrus sinensis* (L.) Osbeck. = *Citrus aurantium* L. var. *dulcis* L.], zeste
- 18 20 - **Oranger amer** (dit « néroli ») (*Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium* L. = *Citrus aurantium* L. subsp.
19 *amara* Engl.), fleur
- 20 21 - **Pin de montagne** (*Pinus mugo* Turra.), feuille, rameau
- 21 22 - **Pin sylvestre** (*Pinus sylvestris* L.), feuille, rameau
- 22 23 - **Sapin de Sibérie** (dit « Pin de Sibérie ») (*Abies sibirica* Ledeb.), rameau
- 23 24 - **Sauge sclarée** (*Salvia sclarea* L.), tige fleurie
- 24 25 - **Térébenthine type Pinus pinaster** (*Pinus pinaster* Aiton), oléorésine
- 25 26 - **Thym type thymol** (*Thymus vulgaris* L., *T. zygis* L.), partie aérienne fleurie

ANNEXE II

27
28
29
30 **Liste des constituants présents dans les huiles essentielles pouvant présenter un risque et dont**
31 **la teneur doit être évaluée dans les Mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour**
32 **préparations officinales**

| Huile essentielle | Constituants à risque |
|---|---|
| Bergamote [<i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>bergamia</i> (Wight et Arnott) Engler.], péricarpe du fruit frais | Bergaptène (furocoumarine) Limonène Linalol |
| Cajeput : <i>Melaleuca cajuputi</i> , feuille | 1,8-cinéole (eucalyptol) Linalol |
| Cannelier de Ceylan : <i>Cinnamomum verum</i> J.L. Presl., écorce | Aldéhyde cinnamique Benzoate de benzyle Eugénol |
| Cannelier de Ceylan : <i>Cinnamomum verum</i> J.L. Presl., feuille | Aldéhyde cinnamique Eugénol |
| Citron : <i>Citrus limon</i> (L.) Burman., péricarpe | Limonène Pinènes |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| Huile essentielle | Constituants à risque |
|---|---|
| Citronnelle : <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt., partie aérienne | Citral Limonène |
| Cyprès : <i>Cupressus sempervirens</i> L., branche et rameau terminal | Pinènes |
| Eucalyptus : <i>Eucalyptus globulus</i> Labill., <i>E. polybractea</i> R.T.Baker, <i>E. smithii</i> R.T.Baker, feuille, tige terminale | 1,8-cinéole (eucalyptol) |
| Lavande officinale (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. = <i>L. officinalis</i> Chaix), sommité fleurie | Linalol |
| Mandarine (<i>Citrus reticulata</i> Blanco.), zeste | Limonène |
| Matricaire (<i>Matricaria recutita</i> L. = <i>Chamomilla recutita</i> L. Rauschert), capitule ou sommité fleurie | Limonène |
| Melaleuca dit « arbre à thé », dit « tea-tree » (<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden et Betch) Cheel, <i>M. linariifolia</i> Smith, <i>M. dissitiflora</i> F. Mueller, autres espèces de <i>Melaleuca</i>), feuille, tige terminale | Terpinèn-4-ol Pinènes |
| Menthe des champs (huile essentielle partiellement démentholée de) (<i>Mentha canadensis</i> L. = <i>M. arvensis</i> var. <i>glabrata</i> (Benth.) Fern. = <i>M. arvensis</i> var. <i>piperascens</i> Malinv. Ex Holmes), partie aérienne fleurie | Limonène Menthol |
| Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.), partie aérienne fleurie | 1,8-cinéole (eucalyptol) Menthol Pulégone |
| Myrte type Balkans (<i>Myrtus communis</i> L.), feuille séchée | 1,8-cinéole (eucalyptol) Eugénol Géranol Limonène Linalol |
| Myrte type Maroc (<i>Myrtus communis</i> L.), feuille séchée | 1,8-cinéole (eucalyptol) Géranol Limonène Linalol |
| Myrte type Tunisie (<i>Myrtus communis</i> L.), feuille séchée | 1,8-cinéole (eucalyptol) Eugénol Géranol Limonène Linalol |
| Niaouli type cinéole (<i>Melaleuca quinquinervia</i> (Cav.) S.T.Blake), jeune rameau feuillé | 1,8-cinéole (eucalyptol) Limonène Pinènes |
| Orange douce (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck. = <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>dulcis</i> L.), zeste | Limonène Linalol Pinènes |
| Oranger amer (dit « néroli ») (<i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>aurantium</i> L. = <i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>amara</i> Engl.), fleur | Géranol Limonène Linalol Pinènes |
| Pin de montagne (<i>Pinus mugo</i> Turra.), feuille, rameau | Pinènes |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| Huile essentielle | Constituants à risque |
|---|--------------------------------|
| Pin sylvestre (<i>Pinus sylvestris</i> L.), feuille, rameau | Pinènes |
| Sapin de Sibérie (dit « Pin de Sibérie ») (<i>Abies sibirica</i> Ledeb.), rameau | Pinènes Limonène |
| Sauge sclarée (<i>Salvia sclarea</i> L.), tige fleurie | Limonène Linalol |
| Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> (<i>Pinus pinaster</i> Aiton.), oléorésine | Limonène Pinènes |
| Thym type thymol (<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>T. zygis</i> L.), partie aérienne fleurie | Thymol Carvacrol Linalol |

ANNEXE III

Liste des risques de toxicité associés aux constituants de l'ANNEXE II présents dans les huiles essentielles utilisées dans les *Mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales*

| Constituant | Risque de toxicité | Huiles essentielles |
|-----------------------------------|----------------------|--|
| 1,8-cinéole (eucalyptol) | Neurotoxicité | Cajepout Cannelier de Ceylan (feuille) Eucalyptus Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») Menthe poivrée Myrte type Maroc Myrte type Balkans Myrte type Tunisie Niaouli type cinéole |
| Aldéhyde cinnamique | Allergie | Cannelier de Ceylan (écorce) Cannelier de Ceylan (feuille) |
| Bergaptène (furocoumarine) | Photosensibilisation | Bergamote |
| Carvacrol | Toxicité hépatique | Thym type thymol |
| Citral | Allergie | Citronnelle |
| Coumarine | Allergie | Cannelier de Ceylan (écorce) Cannelier de Ceylan (feuille) |
| Eugénol | Toxicité hépatique | Cannelier de Ceylan (écorce) Cannelier de Ceylan (feuille) Myrte type Balkans Myrte type Maroc Myrte type Tunisie |
| Géraniole | Allergie | Myrte type Balkans Myrte type Maroc Myrte type Tunisie Oranger amer (dit « néroli ») |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| Constituant | Risque de toxicité | Huiles essentielles |
|-----------------------|--------------------|---|
| Limonène | Allergie | Citron Citronnelle Eucalyptus Mandarine Matricaire Myrte type Balkans Myrte type Maroc Myrte type Tunisie Niaouli type cinéole Orange douce Oranger amer (dit « néroli ») Sauge sclarée Sapin de Sibérie Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> |
| Linalol | Allergie | Bergamote Cajepout Lavande officinale Myrte type Balkans Myrte type Maroc Myrte type Tunisie Orange douce Oranger amer (dit « néroli ») Sauge sclarée Thym type thymol |
| Menthol | Neurotoxicité | Menthe des champs (huile essentielle partiellement démentholée), Menthe poivrée |
| Pinènes | Neurotoxicité | Citron Cyprès Eucalyptus Genévrier Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») Niaouli type cinéole Oranger amer (dit « néroli ») Pin de montagne Pin sylvestre Sapin de Sibérie Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> |
| Pulégone | Toxicité hépatique | Menthe poivrée |
| Thymol | Allergie | Thym type thymol |
| Terpinène-4-ol | Neurotoxicité | Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») |

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

ANNEXE IV

Contre-indications et mises en garde des *Mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales*

Grossesse

En l'absence de données de sécurité, les mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales sont contre-indiqués chez la femme enceinte.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

1 **Allaitement**

2 Les constituants des huiles essentielles passent dans le lait maternel. Les mélanges d'huiles
3 essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales sont contre-indiqués chez la femme
4 allaitante.

5

6 **Population pédiatrique**

7 La sécurité d'emploi des mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations
8 officinales n'a pas été établie pour la population pédiatrique. Les mélanges d'huiles essentielles destinés
9 à la voie orale pour préparations officinales sont réservés à l'adulte.

10

11 **Mises en garde**

12 **Neurotoxicité**

13 Les huiles essentielles contenant certains dérivés terpéniques (camphre, eucalyptol, menthol, pinènes,
14 terpinène-4-ol) ont été associées à des complications neurologiques (telles des convulsions,
15 somnolence et agitation) en particulier chez l'enfant, en raison de l'immaturation du système nerveux
16 central.

17 Elles sont contre-indiquées chez :

- 18 - les nourrissons, les enfants et les adolescents
- 19 - les adultes ayant des antécédents de convulsions ou d'épilepsie.

20

21 **Risque allergique**

22 En cas de réaction allergique, suspendre le traitement.

23

24 **Photosensibilisation**

25 Ne pas s'exposer au soleil dans les jours suivant l'utilisation de l'huile essentielle de bergamote.

26

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

NOTE TECHNIQUE PRO PHARMACOPOEA N°1282

Cette monographie générale permet la préparation de mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée en tant que préparations officinales. Selon le Code de Santé Publique, une préparation officinale est définie comme suit : « tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la Pharmacopée ou au Formulaire National et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».

Chaque huile essentielle et chaque huile végétale citée possède une monographie spécifique à la Pharmacopée française ou européenne. Les monographies spécifiques des huiles essentielles, des huiles végétales et des triglycérides à chaîne moyenne décrivent les méthodes d'identification, les essais et le cas échéant le dosage des constituants à effet thérapeutique ou à défaut de traceurs, permettant de contrôler leur qualité pharmaceutique. Chaque huile essentielle et chaque excipient présent dans le mélange est conforme aux exigences de sa monographie spécifique. Une liste exhaustive des huiles essentielles entrant dans le champ d'application de cette monographie figure en ANNEXE I. Une liste exhaustive des excipients entrant dans le champ d'application de cette monographie figure en ANNEXE II.

Il est rappelé que les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) s'appliquent à l'ensemble des préparations officinales réalisées dans des officines de pharmacie. Les mélanges d'huiles essentielles pour préparations officinales sont réalisés en conformité avec les BPP en vigueur. Les conditions de sous-traitance des préparations y sont décrites.

Une évaluation du risque de la préparation est effectuée par le pharmacien qui réalise la préparation. Elle prend en compte notamment la composition qualitative et quantitative, la posologie et la durée de traitement, de même que la population cible. Par ailleurs, certains constituants des huiles essentielles peuvent présenter un risque nécessitant l'évaluation de leur teneur maximale dans le mélange. Une liste de ces constituants classés par huile essentielle figure en ANNEXE III. Les différents risques de toxicité qui leur sont associés sont présentés en ANNEXE IV.

Les contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde des huiles essentielles autorisées dans le mélange sont décrites en ANNEXES V.

Conformément aux bonnes pratiques de dispensation, le pharmacien est tenu d'informer le patient de la posologie, du mode d'administration, du moment de la prise et de la durée du traitement de la préparation, mais également de conseiller sur le bon usage, d'alerter sur les mises en garde, les contre-indications, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses éventuelles (arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L.5121-5 du code de la santé publique).

Les règles d'étiquetage en vigueur s'appliquent pour les préparations officinales. Des modèles d'étiquettes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM. Dans le cas des solutions liquides pour application cutanée, l'étiquette A9 du logigramme A pour les grands volumes ou l'étiquette B4 du logigramme B pour les petits volumes inférieurs à 10 mL peut être utilisée à titre d'exemple.

Il est rappelé que toute déclaration d'effet secondaire doit être signalée sur le site internet de l'ANSM.
<https://ansm.sante.fr/documents/referenc/declarer-un-effet-indesirable>

1 **MELANGES D'HUILES ESSENTIELLES DESTINES A UNE APPLICATION CUTANEE**
2 **POUR PRÉPARATIONS OFFICINALES**

3
4
5 DÉFINITION

6
7 Préparations officinales constituées d'une ou de plusieurs huiles essentielles diluées dans un excipient
8 adapté et destinées à l'application sur la peau.

9 La préparation satisfait à la monographie *Préparations liquides pour application cutanée* (0927)
10 (Pharmacopée européenne).

11 Les huiles essentielles utilisées satisfont aux monographies générales *Huiles essentielles* (2098)
12 (Pharmacopée européenne) et *Huiles essentielles médicinales* (Pharmacopée française, 2012).

13 Les huiles grasses végétales utilisées satisfont à la monographie générale *Huiles grasses végétales*
14 (Pharmacopée européenne).

15 Les dilutions d'huiles essentielles réalisées avec une huile grasse végétale satisfont à la monographie
16 générale *Huiles médicinales* (Pharmacopée française, 1986).

17 Les spécifications des huiles essentielles et excipients sont conformes aux monographies individuelles
18 des Pharmacopées européenne ou française correspondantes

19
20
21 PRODUCTION

22
23 La préparation des *mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations*
24 *officinales* est réalisée par dilution des huiles essentielles avec l'huile grasse végétale ou un autre
25 véhicule adapté.

26
27 Les *mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales* ne
28 contiennent pas plus :

- 29 - de trois huiles essentielles, considérées comme substances actives (Annexe I),
30 - d'une huile grasse végétale ou un autre véhicule adapté, considérés comme excipient (Annexe II).

31 Les *mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales* ne
32 contiennent pas plus de 50 pour cent (*m/m*) de substances actives.

33 Les *mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales* sont
34 exclusivement dispensés dans un récipient multidose en verre coloré muni d'un compte-gouttes,
35 conforme aux spécifications des monographies *Récipients de verre pour usage pharmaceutique*
36 *(30201)* et *Compte-gouttes (20101)* de la Pharmacopée européenne.

37
38 La taille de chaque lot de fabrication de *mélanges d'huiles essentielles destinés à une application*
39 *cutanée pour préparations officinales* est comprise entre 5 mL et 1 L. Le lot est divisé en récipients de
40 5 mL à 150 mL. La quantité totale d'huiles essentielles ne dépasse pas 10 mL quelle que soit la taille
41 du récipient final.

42
43
44 CONTROLE DE LA QUALITE

45
46 *CONTROLE DES MATIERES PREMIERES*

47
48 Les certificats d'analyse des lots des huiles essentielles et des excipients employés sont conformes aux
49 monographies spécifiques des Pharmacopées européenne ou française en vigueur.

50
51 *CONTROLE EN COURS DE PRODUCTION*

52
53 Un contrôle gravimétrique reposant sur la pesée de chaque huile essentielle et des excipients introduits
54 dans le mélange est mis en œuvre.

55 La proportion des huiles essentielles présentes dans le mélange est vérifiée.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

1 *CONTROLE DE LA PREPARATION TERMINEE*

2
3 A. *CARACTERES*

4
5 *Aspect* : les huiles essentielles constituant le mélange sont miscibles avec les excipients et le mélange
6 final est homogène.

7
8 *Odeur* : le cas échéant, un contrôle organoleptique permet la reconnaissance d'une odeur caractéristique
9 du mélange.

10
11 B. *IDENTIFICATION*

12
13 L'identité des constituants majoritaires des huiles essentielles présentes dans le mélange est vérifiée
14 par des méthodes appropriées [par exemple profil chromatographique par *Chromatographie sur couche*
15 *mince (2.2.27)* ou par *Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28)* des monographies spécifiques].

16
17 C. *DOSAGE*

18
19 Le dosage des constituants majoritaires caractéristiques du mélange ou à défaut de traceurs est réalisé
20 par des méthodes appropriées [par exemple *Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28)* des
21 monographies spécifiques].

22
23
24 *CONSERVATION*

25
26 En récipient de verre ambré étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant
27 pas 25°C.

28 Date de péremption : 1 mois en l'absence de données de stabilité du mélange, sauf exception justifiée.

29
30
31 *ETIQUETAGE*

32
33 L'étiquetage est conforme aux articles R.5121-146-2, R.5121-146-3 du Code de la Santé Publique.

34 Il comporte notamment :

- 35 - le nom de la préparation
36 - le nom des huiles essentielles tel que défini par la Pharmacopée
37 - la quantité de chaque huile essentielle en milligrammes dans le volume total de solution en
38 millilitres
39 - la forme pharmaceutique « solution pour application cutanée »
40 - la voie d'administration « voie cutanée ».

41
42
43 *USAGE ET CONTRE-INDICATIONS*

44
45 Usage cutané.

46 La préparation est administrée par application cutanée. Elle ne doit pas être appliquée sur les
47 muqueuses, sur les yeux, sur une plaie ou sur une lésion suintante ou infectée.

48 Contre-indications, précautions d'emploi et mise en garde prévues en ANNEXES V.
49
50
51
52
53
54
55
56
57

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

ANNEXE I

Liste des d'huiles essentielles utilisées dans les *Mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales*

- 1 - **Aspic** : *Lavandula latifolia* Medik., sommité fleurie
- 2 - **Cajeput** : *Melaleuca cajeputii*, feuille
- 3 - **Cannelier de Ceylan** : *Cinnamomum verum* J.L. Presl., écorce
- 4 - **Cannelier de Ceylan** : *Cinnamomum verum* J.L. Presl., feuille
- 5 - **Cannelier de Chine** : *Cinnamomum cassia* Blume = *C. aromatica* Nees., écorce
- 6 - **Carvi** : *Carum carvi* L., fruit
- 7 - **Citron** : *Citrus limon* (L.) Burman., péricarpe
- 8 - **Citronnelle** : *Cymbopogon winterianus* Jowitt., partie aérienne
- 9 - **Coriandre** : *Coriandrum sativum* L., fruit
- 10 - **Cyprès** : *Cupressus sempervirens* L., branche et rameau terminal
- 11 - **Eucalyptus** : *Eucalyptus globulus* Labill., *E. polybractea* R.T.Baker, *E. smithii* R.T.Baker, feuille, tige terminale
- 12 - **Genévrier** : *Juniperus communis* L, cône non fermenté
- 13 - **Giroflier** : *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et L.M.Perry = *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock et S.G.Harrison), clou
- 14 - **Giroflier** : *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et L.M.Perry = *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock et S.G.Harrison), feuille
- 15 - **Lavande officinale** : *Lavandula angustifolia* Mill. = *L. officinalis* Chaix, sommité fleurie
- 16 - **Lavandin "grosso"** : *Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel. = *Lavandula x burnatii* Briq. = *L. angustifolia* Mill. x *L. latifolia* Medik., clone Grosso, sommité fleurie
- 17 - **Mandarine** : *Citrus reticulata* Blanco., zeste
- 18 - **Matricaire** : *Matricaria recutita* L. = *Chamomilla recutita* L. Rauschert, capitule ou sommité fleurie
- 19 - **Melaleuca** dit « arbre à thé », dit « tea-tree » : *Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller, autres espèces de *Melaleuca*, feuille, tige terminale
- 20 - **Menthe des champs** (huile essentielle partiellement démentholée de) : *Mentha canadensis* L. = *M. arvensis* var. *glabrata* (Benth.) Fern. = *M. arvensis* var. *piperascens* Malinv. Ex Holmes, partie aérienne fleurie
- 21 - **Menthe poivrée** : *Mentha x piperita* L., partie aérienne fleurie
- 22 - **Myrte type Balkans** : *Myrtus communis* L., feuille séchée
- 23 - **Myrte type Maroc** : *Myrtus communis* L., feuille séchée
- 24 - **Myrte type Tunisie** : *Myrtus communis* L., feuille séchée
- 25 - **Niaouli type cinéole** : *Melaleuca quinquinervia* (Cav.) S.T.Blake, jeune rameau feuillé
- 26 - **Orange douce** : *Citrus sinensis* (L.) Osbeck. = *Citrus aurantium* L. var. *dulcis* L., zeste
- 27 - **Oranger amer** (dit « néroli ») : *Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium* L. = *Citrus aurantium* L. subsp. *amara* Engl., fleur
- 28 - **Pin de montagne** : *Pinus mugo* Turra., feuille, rameau

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

- 1 29 - **Pin sylvestre** : *Pinus sylvestris* L., feuille, rameau
2 30 - **Romarin type Espagne** : *Rosmarinus officinalis* L., partie aérienne fleurie
3 31 - **Romarin type Maroc-Tunisie** : *Rosmarinus officinalis* L., partie aérienne fleurie
4 32 - **Sapin de Sibérie** (dit « Pin de Sibérie ») : *Abies sibirica* Ledeb., rameau
5 33 - **Sauge d'Espagne** : *Salvia lavandulifolia* Vahl., partie aérienne fleurie
6 34 - **Sauge sclérée** : *Salvia sclarea* L., tige fleurie
7 35 - **Térébenthine type *Pinus pinaster*** : *Pinus pinaster* Aiton., oléorésine
8 36 - **Thym type thymol** : *Thymus vulgaris* L.,
9
10

ANNEXE II

Liste des excipients utilisés pour les *Mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales*

- 11
12
13
14
15 - Huile d'Amande raffinée
16 - Huile d'Amande vierge
17 - Huile d'Arachide raffinée
18 - Huile de Bourrache raffinée
19 - Huile de Carthame raffinée
20 - Huile de Coco raffinée
21 - Huile de Colza raffinée
22 - Huile de Coton hydrogénée
23 - Huile de Germes de blé raffinée
24 - Huile de Germes de blé vierge
25 - Huile de Maïs raffinée
26 - Huile d'Olive raffinée
27 - Huile d'Olive vierge
28 - Huile d'Onagre raffinée
29 - Huile de Sésame raffinée
30 - Huile de Soja raffinée
31 - Huile de Soja hydrogénée
32 - Huile de Ricin hydrogénée
33 - Huile de Ricin raffinée
34 - Huile de Ricin vierge
35 - Huile de Tournesol raffinée
36 - Triglycérides à chaîne moyenne
37
38
39

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

1
2
3
4
5
6

ANNEXE III

Liste des constituants présents dans les huiles essentielles pouvant présenter un risque et dont la teneur doit être évaluée dans les *Mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales*

| Huile essentielle | Constituants à risque |
|---|---|
| Aspic : <i>Lavandula latifolia</i> Medik., sommité fleurie | 1,8-cinéole (eucalyptol) Camphre Linalol |
| Cajeput : <i>Melaleuca cajuputi</i> , feuille | 1,8-cinéole (eucalyptol) Linalol |
| Cannelier de Ceylan : <i>Cinnamomum verum</i> J.L. Presl., écorce | Aldéhyde cinnamique Benzoate de benzyle Eugénol |
| Cannelier de Ceylan : <i>Cinnamomum verum</i> J.L. Presl., feuille | Aldéhyde cinnamique Eugénol |
| Cannelier de Chine : <i>Cinnamomum cassia</i> Blume = <i>C. aromatica</i> Nees., écorce | Aldéhyde cinnamique Coumarine |
| Carvi : <i>Carum carvi</i> L., fruit | Carvone Limonène |
| Citron : <i>Citrus limon</i> (L.) Burman., péricarpe | Limonène Pinènes |
| Citronnelle : <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt., partie aérienne | Citral Limonène |
| Coriandre : <i>Coriandrum sativum</i> L., fruit | Camphre Géranol Limonène Linalol |
| Cyprés : <i>Cupressus sempervirens</i> L., branche et rameau terminal | Pinènes |
| Eucalyptus : <i>Eucalyptus globulus</i> Labill., <i>E. polybractea</i> R.T.Baker, <i>E. smithii</i> R.T.Baker, feuille, tige terminale | 1,8-cinéole (eucalyptol) |
| Genévrier (<i>Juniperus communis</i> L), cône non fermenté | Pinènes |
| Giroflier (<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et L.M.Perry = <i>Eugenia caryophyllus</i> (Spreng.) Bullock et S.G.Harrison), clou | Eugénol |
| Giroflier (<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et L.M.Perry = <i>Eugenia caryophyllus</i> (Spreng.) Bullock et S.G.Harrison), feuille | Eugénol |
| Lavande officinale (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. = <i>L. officinalis</i> Chaix), sommité fleurie | Linalol |
| Lavandin "grosso" (<i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel. = <i>Lavandula x burnatii</i> Briq. = <i>L. angustifolia</i> Mill. x <i>L. latifolia</i> Medik.), clone Grosso), sommité fleurie | Camphre Linalol |
| Mandarine (<i>Citrus reticulata</i> Blanco.), zeste | Limonène |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| Huile essentielle | Constituants à risque |
|---|---|
| Matricaire (<i>Matricaria recutita</i> L. = <i>Chamomilla recutita</i> L. Rauschert), capitule ou sommité fleurie | Limonène |
| Melaleuca dit « arbre à thé », dit « tea-tree » (<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden et Betch) Cheel, <i>M. linariifolia</i> Smith, <i>M. dissitiflora</i> F. Mueller, autres espèces de <i>Melaleuca</i>), feuille, tige terminale | Terpinèn-4-ol Pinènes |
| Menthe des champs (huile essentielle partiellement démentholée de) (<i>Mentha canadensis</i> L. = <i>M. arvensis</i> var. <i>glabrata</i> (Benth.) Fern. = <i>M. arvensis</i> var. <i>piperascens</i> Malinv. Ex Holmes), partie aérienne fleurie | Limonène Menthol |
| Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.), partie aérienne fleurie | 1,8-cinéole (eucalyptol) Menthol Pulégone |
| Myrte type Balkans (<i>Myrtus communis</i> L.), feuille séchée | 1,8-cinéole (eucalyptol) Eugénol Géranol Limonène Linalol |
| Myrte type Maroc (<i>Myrtus communis</i> L.), feuille séchée | 1,8-cinéole (eucalyptol) Géranol Limonène Linalol |
| Myrte type Tunisie (<i>Myrtus communis</i> L.), feuille séchée | 1,8-cinéole (eucalyptol) Eugénol Géranol Limonène Linalol |
| Niaouli type cinéole (<i>Melaleuca quinquinervia</i> (Cav.) S.T.Blake), jeune rameau feuillé | 1,8-cinéole (eucalyptol) Limonène Pinènes |
| Orange douce (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck. = <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>dulcis</i> L.), zeste | Limonène Linalol Pinènes |
| Oranger amer (dit « néroli ») (<i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>aurantium</i> L. = <i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>amara</i> Engl.), fleur | Géranol Limonène Linalol Pinènes |
| Pin de montagne (<i>Pinus mugo</i> Turra.), feuille, rameau | Pinènes |
| Pin sylvestre (<i>Pinus sylvestris</i> L.), feuille, rameau | Pinènes |
| Romarin type Espagne (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.), partie aérienne fleurie | 1,8-cinéole (eucalyptol) Camphre Pinènes |
| Romarin type Maroc-Tunisie (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.), partie aérienne fleurie | 1,8-cinéole (eucalyptol) Camphre Pinènes |
| Sapin de Sibérie (dit « Pin de Sibérie ») (<i>Abies sibirica</i> Ledeb.), rameau | Pinènes Limonène |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| Huile essentielle | Constituants à risque |
|---|-------------------------------------|
| Sauge d'Espagne (<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl.), partie aérienne fleurie | 1,8-cinéole (eucalyptol) Camphre |
| Sauge sclarée (<i>Salvia sclarea</i> L.), tige fleurie | Limonène Linalol |
| Huile essentielle | Constituants à risque |
| Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> (<i>Pinus pinaster</i> Aiton.), oléorésine | Limonène Pinènes |
| Thym type thymol (<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>T. zygis</i> L.), partie aérienne fleurie | Thymol Carvacrol Linalol |

1
2
3
4
5
6
7

ANNEXE IV

Liste des risques de toxicité associés aux constituants de l'ANNEXE III présents dans les huiles essentielles utilisées dans les *Mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales*

| Constituant | Risque | Huiles essentielles |
|---------------------------------|--------------------------------|--|
| 1,8-cinéole (eucalyptol) | Neurotoxicité | Aspic Cajeput Eucalyptus Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») Menthe poivrée Myrte type Balkans Myrte type Maroc Myrte type Tunisie Niaouli type cinéole Romarin type Espagne Romarin type Maroc-Tunisie Sauge d'Espagne |
| Aldéhyde cinnamique | Allergie | Cannelier de Ceylan (écorce) Cannelier de Ceylan (feuille) Cannelier de Chine (écorce) |
| Benzoate de benzyle | Allergie | Cannelier de Ceylan (écorce) |
| Camphre | Neurotoxicité | Aspic Coriandre Lavandin "grosso" Romarin type Espagne Romarin type Maroc-Tunisie Sauge d'Espagne |
| Carvacrol | Allergie Irritation cutanée | Thym type thymol |
| Carvone | Allergie Irritation cutanée | Carvi (fruit) |
| Citral | Allergie | Citronnelle |
| Coumarine | Allergie | Cannelier de Ceylan (écorce) Cannelier de Ceylan (feuille) Cannelier de Chine (écorce) |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| Constituant | Risque | Huiles essentielles |
|-----------------|--------------------|--|
| Eugéno | Toxicité hépatique | Cannelier de Ceylan (écorce) Cannelier de Ceylan (feuille) Giroflier (clou, feuille) Myrte type Balkans Myrte type Tunisie |
| Géranio | Allergie | Coriandre Myrte type Balkans Myrte type Maroc Myrte type Tunisie Oranger amer (fleur, néroli) |
| Limonène | Allergie | Carvi Citron Citronnelle Coriandre Eucalyptus Mandarine Matricaire Menthe des champs Myrte type Balkans Myrte type Maroc Myrte type Tunisie Niaouli type cinéole Orange douce Oranger amer (dit « néroli ») Sauge sclarée Sapin de Sibérie Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> |
| Linalol | Allergie | Aspic Cajepu |
| Menthol | Neurotoxicité | Menthe des champs (huile essentielle partiellement démentholée) Menthe poivrée |
| Pinènes | Neurotoxicité | Citron Cyprès Eucalyptus Genévrier Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») Niaouli type cinéole Oranger amer (dit « néroli ») Pin de montagne Pin sylvestre Sapin de Sibérie Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> |
| Pulégone | Toxicité hépatique | Menthe poivrée |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| | | |
|---------------|--------------------------------|---|
| Thymol | Allergie irritation cutanée | Thym type thymol |
| Terpinèn-4-ol | Neurotoxicité | Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») |

ANNEXE V

Contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde des *Mélanges d'huiles essentielles destinées à une application cutanée pour préparations officinales***Grossesse**

En l'absence de données de sécurité, les préparations de mélanges d'huiles essentielles par voie cutanée sont contre-indiquées pendant la grossesse.

Allaitement

En l'absence de données de sécurité, les préparations de mélanges d'huiles essentielles par voie cutanée sont contre-indiquées pendant l'allaitement.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi par la voie cutanée n'a pas été établie pour la population pédiatrique.

Le HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products, Agence européenne du médicament) a cependant publié des données d'utilisation par voie cutanée dans la population pédiatrique pour les huiles essentielles suivantes :

| Huile essentielle | Utilisation : contre-indiqué / déconseillé chez les enfants |
|--|---|
| Carvi : <i>Carum carvi</i> L., fruit | Déconseillé < 30 mois |
| Eucalyptus : <i>Eucalyptus globulus</i> Labill., <i>E. polybractea</i> R.T.Baker, <i>E. smithii</i> R.T.Baker, feuille, tige terminale | Contre-indiqué < 30 mois Déconseillé < 4 ans |
| Lavande officinale (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. = <i>L. officinalis</i> Chaix), sommité fleurie | Déconseillé < 12 ans |
| Matricaire (<i>Matricaria recutita</i> L. = <i>Chamomilla recutita</i> L. Rauschert), capitule ou sommité fleurie | Déconseillé < 12 ans |
| Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.), partie aérienne fleurie | Contre-indiqué < 2 ans Déconseillé < 4 ans |
| Mélaleuca dit « arbre à thé », dit « tea-tree » [<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden et Betch) Cheel, <i>M. linariifolia</i> Smith, <i>M. dissitiflora</i> F. Mueller, autres espèces de <i>Melaleuca</i>], feuille, tige terminale | Déconseillé < 12 ans |
| Thym type thymol (<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>T. zygis</i> L.), partie aérienne fleurie | Déconseillé < 3 ans |

Précautions d'emploi

Ne pas avaler.

Ne pas appliquer sur les muqueuses, sur les yeux, sur une plaie ou sur une lésion suintante ou infectée.

Procéder à un lavage des mains après chaque utilisation des mélanges d'huiles essentielles destinées à une application cutanée pour préparations officinales.

Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation de ce médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

1

2 **Mises en garde**

3 **Neurotoxicité**

4 Les huiles essentielles contenant certains dérivés terpéniques (camphre, eucalyptol, menthol, pinènes,
5 terpinène-4-ol) ont été associées à des complications neurologiques (telles des convulsions,
6 somnolence et agitation) en particulier chez l'enfant, en raison de l'immaturation du système nerveux
7 central.

8 Elles sont contre-indiquées chez :

- 9 - les nourrissons, les enfants et les adolescents ;
10 - les adultes ayant des antécédents de convulsions ou d'épilepsie.

11

12 **Risque allergique**

13 En cas de réaction allergique, suspendre le traitement.

NOTE TECHNIQUE PRO PHARMACOPOEA N°1283

Cette monographie générale permet la préparation de mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation en tant que préparations officinales. Selon le Code de Santé Publique, une préparation officinale est définie comme suit : « tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la Pharmacopée ou au Formulaire National et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».

Chaque huile essentielle citée possède une monographie spécifique à la Pharmacopée française ou européenne. Les monographies spécifiques des huiles essentielles décrivent les méthodes d'identification, les essais et le cas échéant le dosage des constituants à effet thérapeutique ou à défaut de traceurs, permettant de contrôler leur qualité pharmaceutique. Chaque huile essentielle présente dans le mélange est conforme aux exigences de sa monographie spécifique. Une liste exhaustive des huiles essentielles entrant dans le champ d'application de cette monographie figure en ANNEXE I.

Il est rappelé que les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) s'appliquent à l'ensemble des préparations officinales réalisées dans des officines de pharmacie. Les mélanges d'huiles essentielles pour préparations officinales sont réalisés en conformité avec les BPP en vigueur. Les conditions de sous-traitance des préparations y sont décrites.

Une évaluation du risque de la préparation est effectuée par le pharmacien qui réalise la préparation. Elle prend en compte notamment la composition qualitative et quantitative, la posologie et la durée de traitement, ainsi que la population cible. Par ailleurs, certains constituants des huiles essentielles peuvent présenter un risque nécessitant l'évaluation de leur teneur maximale dans le mélange. Une liste de ces constituants classés par huile essentielle figure en ANNEXE II. Les différents risques de toxicité qui leur sont associés sont présentés en ANNEXE III.

Les contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde des huiles essentielles autorisées dans le mélange sont décrites en ANNEXE IV.

Conformément aux bonnes pratiques de dispensation, le pharmacien est tenu d'informer le patient de la posologie, du mode d'administration, du moment de la prise et de la durée du traitement de la préparation, mais également, de conseiller sur le bon usage, d'alerter sur les mises en garde, les contre-indications, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses éventuelles (arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L.5121-5 du code de la santé publique).

Les règles d'étiquetage en vigueur s'appliquent pour les préparations officinales. Des modèles d'étiquette sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM. Dans le cas des solutions liquides destinées à l'inhalation, l'étiquette B4 du logigramme B peut être utilisée à titre d'exemple.

Il est rappelé que toute déclaration d'effet secondaire doit être signalée sur le site internet de l'agence. <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/declarer-un-effet-indesirable>

1 **MÉLANGES D'HUILES ESSENTIELLES DESTINÉS A L'INHALATION**
2 **POUR PRÉPARATIONS OFFICINALES**

3
4
5 DÉFINITION

6
7 Préparations officinales constituées de plusieurs huiles essentielles pures destinées à l'inhalation à
8 l'exclusion des aérosols.

9 La préparation satisfait à la monographie *Préparations pour inhalation* (0671) (Pharmacopée
10 Européenne).

11 Les huiles essentielles utilisées satisfont aux monographies générales *Huiles essentielles* (2098) de la
12 Pharmacopée européenne et *Huiles essentielles médicinales* de la Pharmacopée française, ainsi
13 qu'aux monographies spécifiques des Pharmacopées européenne ou française correspondantes.

14
15
16 PRODUCTION

17
18 La préparation des *mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales*
19 est réalisée par mélange de plusieurs huiles essentielles.

20 Les *mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales* ne contiennent
21 pas plus de trois huiles essentielles présentes sur la liste de l' ANNEXE I.

22 Les mélanges d'huiles essentielles sont exclusivement dispensés dans un récipient multidose en verre
23 coloré muni d'un compte-gouttes, conforme aux spécifications des monographies *Récipients de verre*
24 *pour usage pharmaceutique* (30201) et *Compte-gouttes* (20101) de la Pharmacopée Européenne.

25
26 La taille d'un lot de fabrication de *mélange d'huiles essentielles destiné à l'inhalation pour préparations*
27 *officinales* n'excède pas 250 mL. Le lot est immédiatement réparti en récipients de 5 mL ou 10 mL.

28
29
30 CONTROLE DE LA QUALITE

31
32 *CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES*

33
34 Les certificats d'analyse des lots des huiles essentielles employées sont conformes aux monographies
35 spécifiques des Pharmacopées européenne ou française en vigueur.

36
37 *CONTRÔLE EN COURS DE PRODUCTION*

38
39 Un contrôle gravimétrique reposant sur la pesée de chaque huile essentielle introduite dans le mélange
40 est mis en œuvre.

41 La proportion des huiles essentielles présentes dans le mélange est vérifiée.

42
43 *CONTRÔLE DE LA PRÉPARATION TERMINÉE*

44
45 A. CARACTÈRES

46
47 *Aspect* : les huiles essentielles constituant le mélange sont miscibles et le mélange final est homogène.

48 *Odeur* : le cas échéant, un contrôle organoleptique permet la reconnaissance d'une odeur caractéristique
49 du mélange.

50
51

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

1 B. IDENTIFICATION

2 L'identité des constituants majoritaires des huiles essentielles présentes dans le mélange est vérifiée
3 par des méthodes appropriées [par exemple profil chromatographique par *Chromatographie sur couche*
4 *mince (2.2.27)* ou par *Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28)* des monographies spécifiques].

6 C. DOSAGE

7 Le dosage des constituants majoritaires caractéristiques du mélange ou à défaut de traceurs est réalisé
8 par des méthodes appropriées [par exemple *Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28)* des
9 monographies spécifiques].

10

11

12 CONSERVATION

13

14 En récipient de verre ambré étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant
15 pas 25°C.

16 Date de péremption : 1 mois en l'absence de données de stabilité du mélange, sauf exception justifiée.

17

18

19 ETIQUETAGE

20

21 L'étiquetage est conforme aux articles R.5121-146-2, R.5121-146-3 du Code de la Santé Publique.

22 Il comporte notamment :

- 23 - le nom de la préparation
- 24 - le nom des huiles essentielles tel que défini par la Pharmacopée
- 25 - la quantité de chaque huile essentielle en milligrammes dans le volume total de solution en
26 millilitres
- 27 - la forme pharmaceutique « solution pour inhalation par vapeur »
- 28 - la voie d'administration « voie inhalée ».

29

30

31 USAGE ET CONTRE-INDICATIONS

32

33 La préparation est administrée par inhalation après dilution dans de l'eau très chaude mais non
34 bouillante.

35 Contre-indications et précautions d'emploi prévues en ANNEXE IV.

36

37

38

39

ANNEXE I

40 **Liste des d'huiles essentielles utilisées dans les *Mélanges d'huiles essentielles destinés à***
41 ***l'inhalation pour préparations officinales***

42

43 1 - **Bergamote** [*Citrus aurantium* L. subsp. *bergamia* (Wight et Arnott) Engler.], péricarpe du fruit frais

44 2 - **Cajeput** (*Melaleuca cajuputi*), feuille

45 3 - **Citron** (*Citrus limon* (L.) Burman.), péricarpe

46 4 - **Citronnelle** (*Cymbopogon winterianus* Jowitt.), parties aériennes

47 5 - **Cyprès** (*Cupressus sempervirens* L.), branches et rameaux terminaux

48 6 - **Eucalyptus** (*Eucalyptus globulus* Labill., *E. polybractea* R.T.Baker, *E. smithii* R.T. Baker), feuille,
49 tige terminale

50 7 - **Lavande officinale** (*Lavandula angustifolia* Mill. = *L. officinalis* Chaix), sommité fleurie

51 8 - **Mandarine** (*Citrus reticulata* Blanco.), zeste

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

- 1 9 - **Matricaire** (*Matricaria recutita* L. = *Chamomilla recutita* L. Rauschert), capitules ou sommités fleuries
 2 10 - **Melaleuca** dit « arbre à thé », « tea-tree » [*Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betch) Cheel, *M.*
 3 *linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller, autres espèces de Melaleuca], feuille, tige
 4 terminale
 5 11 - **Menthe des champs** (huile essentielle partiellement démentholée de) [*Mentha canadensis* L. = *M.*
 6 *arvensis* var. *glabrata* (Benth.) Fern. = *M. arvensis* var. *piperascens* Malinv.
 7 Ex Holmes], partie aérienne fleurie
 8 12 - **Menthe poivrée** (*Mentha x piperita* L.), partie aérienne fleurie
 9 13 - **Myrte type Maroc** (*Myrtus communis* L.), feuilles séchées
 10 14 - **Niaouli type cinéole** (*Melaleuca quinquinervia* (Cav.) S.T. Blake), jeune rameau feuillé
 11 15 - **Orange douce** (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck. = *Citrus aurantium* L. var. *dulcis* L.), zeste
 12 16 - **Oranger amer** (dit « néroli ») (*Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium* L. = *Citrus aurantium* L. subsp.
 13 *amara* Engl.), fleur
 14 17 - **Pin de montagne** (*Pinus mugo* Turra.), feuilles, rameau
 15 18 - **Pin sylvestre** (*Pinus sylvestris* L.), feuilles, rameau
 16 19 - **Sapin de Sibérie** (dit « Pin de Sibérie ») (*Abies sibirica* Ledeb.), rameau
 17 20 - **Sauge sclarée** (*Salvia sclarea* L.), tige fleurie
 18 21 - **Térébenthine type *Pinus pinaster*** (*Pinus pinaster* Aiton), oléorésine
 19
 20

ANNEXE II

22 **Liste des constituants présents dans les huiles essentielles pouvant présenter un risque et dont**
 23 **la teneur doit être évaluée dans les Mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour**
 24 **préparations officinales**
 25

| Huile essentielle | Constituants à risque |
|---|---|
| Bergamote (<i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>bergamia</i> (Wight et Arnott) Engler.), péricarpe du fruit frais | Bergaptène (furocoumarine) Limonène Linalol |
| Cajeput : <i>Melaleuca cajeputii</i> , feuille | 1,8-cinéole (eucalyptol) Linalol |
| Citron : <i>Citrus limon</i> (L.) Burman., péricarpe | Limonène Pinènes |
| Citronnelle : <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt., partie aérienne | Citral Limonène |
| Cyprés : <i>Cupressus sempervirens</i> L., branche et rameau terminal | Pinènes |
| Eucalyptus : <i>Eucalyptus globulus</i> Labill., <i>E. polybractea</i> R.T.Baker, <i>E. smithii</i> R.T.Baker, feuille, tige terminale | 1,8-cinéole (eucalyptol) |
| Lavande officinale (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. = <i>L. officinalis</i> Chaix), sommité fleurie | Linalol |
| Mandarine (<i>Citrus reticulata</i> Blanco.), zeste | Limonène |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| Huile essentielle | Constituants à risque |
|---|--|
| Matricaire (<i>Matricaria recutita</i> L. = <i>Chamomilla recutita</i> L. Rauschert), capitule ou sommité fleurie | Limonène |
| Melaleuca dit « arbre à thé », dit « tea-tree » (<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden et Betch) Cheel, <i>M. linariifolia</i> Smith, <i>M. dissitiflora</i> F. Mueller, autres espèces de <i>Melaleuca</i>), feuille, tige terminale | Terpinèn-4-ol Pinènes |
| Menthe des champs (huile essentielle partiellement démentholée de) (<i>Mentha canadensis</i> L. = <i>M. arvensis</i> var. <i>glabrata</i> (Benth.) Fern. = <i>M. arvensis</i> var. <i>piperascens</i> Malinv. Ex Holmes), partie aérienne fleurie | Limonène Menthol |
| Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.), partie aérienne fleurie | 1,8-cinéole (eucalyptol) Menthol Pulégone |
| Myrte type Maroc (<i>Myrtus communis</i> L.), feuille séchée | 1,8-cinéole (eucalyptol) Géranol Limonène Linalol |
| Niaouli type cinéole (<i>Melaleuca quinquinervia</i> (Cav.) S.T.Blake), jeune rameau feuillé | 1,8-cinéole (eucalyptol) Limonène Pinènes |
| Orange douce (<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck. = <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>dulcis</i> L.), zeste | Limonène Linalol Pinènes |
| Oranger amer (dit « Néoli ») (<i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>aurantium</i> L. = <i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>amara</i> Engl.), fleur | Géranol Limonène Linalol Pinènes |
| Pin de montagne (<i>Pinus mugo</i> Turra.), feuille, rameau | Pinènes |
| Pin sylvestre (<i>Pinus sylvestris</i> L.), feuille, rameau | Pinènes |
| Sapin de Sibérie (dit « Pin de Sibérie ») (<i>Abies sibirica</i> Ledeb.), rameau | Pinènes Limonène |
| Sauge sclarée (<i>Salvia sclarea</i> L.), tige fleurie | Limonène Linalol |
| Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> (<i>Pinus pinaster</i> Aiton.), oléorésine | Limonène Pinènes |

1
2
3
4
5
6
7

ANNEXE III

Liste des risques de toxicité associés aux constituants de l'ANNEXE II présents dans les huiles essentielles utilisées dans les *Mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales*

| Constituant | Risque de toxicité | Huiles essentielles |
|---------------------------------|--------------------|--|
| 1,8-cinéole (eucalyptol) | Neurotoxicité | Cajeput Eucalyptus Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») |

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

| Constituant | Risque de toxicité | Huiles essentielles |
|---------------------------------------|----------------------|--|
| | | Menthe poivrée Myrte type Maroc Niaouli type cinéole |
| Bergaptène (furocoumarine) | Photosensibilisation | Bergamote |
| Citral | Allergie | Citronnelle |
| Eugénol | Toxicité hépatique | Myrte type Maroc |
| Géraniol | Allergie | Myrte type Maroc Oranger amer (dit « néroli ») |
| Limonène | Allergie | Citron Citronnelle Eucalyptus Mandarine Matricaire Myrte type Maroc Niaouli type cinéole Orange douce Oranger amer (dit « néroli ») Sauge sclarée Sapin de Sibérie Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> |
| Linalol | Allergie | Bergamote Cajepout Lavande officinale Myrte type Maroc Orange douce Oranger amer (dit « néroli ») Sauge sclarée |
| Menthol | Neurotoxicité | Menthe des champs (huile essentielle partiellement démentholée), Menthe poivrée |
| Pinènes | Neurotoxicité | Citron Cyprés Eucalyptus Genévrier Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») Niaouli type cinéole Oranger amer (dit « néroli ») Pin de montagne Pin sylvestre Sapin de Sibérie Térébenthine type <i>Pinus pinaster</i> |
| Pulégone | Toxicité hépatique | Menthe poivrée |
| Terpinèn-4-ol | Neurotoxicité | Mélaleuca (dit « arbre à thé », dit « tea-tree ») |

1
2
3
4
5
6
7

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

ANNEXE IV

Contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde des *Mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales*

Grossesse

En l'absence de données de sécurité, les préparations de mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales sont contre-indiquées chez la femme enceinte.

Allaitement

Les constituants des huiles essentielles passent dans le lait maternel.

Les préparations de mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales sont contre-indiquées chez la femme allaitante.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi des mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales n'a pas été établie pour la population pédiatrique.

Les mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales sont réservés à l'adulte.

Précautions d'emploi

Ne pas avaler.

Eviter le contact avec les yeux.

Mises en garde

Neurotoxicité

Les huiles essentielles contenant certains dérivés terpéniques (camphre, eucalyptol, menthol, pinènes, terpinène-4-ol) ont été associées à des complications neurologiques (telles des convulsions, somnolence et agitation) en particulier chez l'enfant, en raison de l'immaturation du système nerveux central.

Elles sont contre-indiquées chez :

- les nourrissons, les enfants et les adolescents
- les adultes ayant des antécédents de convulsions ou d'épilepsie.

Risque allergique

En cas de réaction allergique, suspendre le traitement.

Photosensibilisation

Ne pas s'exposer au soleil dans les jours suivant l'utilisation de l'huile essentielle de bergamote.

2
3
4 **NOTE RELATIVE A LA MONOGRAPHIE**

5
6 *Ajout de l'espèce Pulsatilla pratensis Mill.*
7 *Ajout de l'identification botanique relative à cette espèce.*
8 *Modification de l'identification par CCM.*
9 *Ajout d'un essai limite en Protoanémone.*

10
11
12
13
14 **PULSATILLA**
15 **POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

16
17
18
19 **DÉFINITION**

20
21 Plante entière, fleurie, fraîche de *Pulsatilla vulgaris* Mill. (*Anemone pulsatilla* L.) ou *Pulsatilla*
22 *pratensis* Mill. (*Anemone pratensis* L.)

23
24
25 **IDENTIFICATION**

26
27 *Pulsatilla vulgaris* Mill. est une plante herbacée de 20 cm à 30 cm de hauteur. La tige possède des
28 feuilles radicales pétiolées, pennatiséquées à divisions linéaires aiguës. Le pédoncule floral qui
29 termine la tige est long et pourvu à quelque distance de la fleur d'un involucre très découpé. La
30 fleur est solitaire, terminale, en forme de cloche de couleur violet rougeâtre à 6 sépales pétaloïdes,
31 elliptiques et velus, plus ou moins courbés vers l'extérieur. Elle possède de nombreuses étamines
32 et de nombreux carpelles libres.

33
34 *Pulsatilla pratensis* Mill. est une plante herbacée 10 à 30 cm de hauteur, la tige possède des
35 feuilles couvertes de poils blancs cotonneux et porte une seule fleur en forme de cloche inclinée, de
36 3-4 cm de diamètre. Les feuilles basales apparaissent avant la floraison, mais ne sont pas
37 complètement développées à ce moment. Les lobes terminaux mucronés du limbe tri-penné sont
38 étroitement linéaires, de 1 à 3 mm de large et, comme les pétioles, recouverts de poils cotonneux
39 blancs. Le tiers supérieur de la tige porte un verticille de trois bractées cotonneuses pennées, dont
40 les lobes sont divisés en longs segments étroits. Le périanthe de la fleur campanulée se compose
41 de six sépales pétaloïdes ovales disposés en deux cercles ; ils mesurent de 1,5 à 3 cm, parfois
42 jusqu'à 4 cm de long, avec des poils blancs soyeux à l'extérieur et l'extrémité inversée. La couleur
43 des sépales peut être violette, rougeâtre ou violet pâle. Les nombreuses étamines sont nettement -
44 environ un tiers - plus courtes que les sépales, avec des anthères jaunes. Les styles portés sur les
45 nombreux ovaires allongés sont finement tomenteux ; elles, et particulièrement les stigmates
46 violets, s'étendent au-delà des étamines.

47
48 **ESSAI**

49
50 **Éléments étrangers (2.8.2) :** au maximum 5 pour cent.

51
52 **Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au minimum 60,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

53 pendant 2 h, sur 5,0 g de drogue finement découpée.

54

55

56

SOUCHE

57

58

59

DÉFINITION

60

61

Teinture mère de Pulsatilla préparée à la teneur en éthanol de 55 pour cent V/V, à partir de la plante entière fleurie fraîche de *Pulsatilla vulgaris* Mill. ou *Pulsatilla pratensis* Mill.

62

63

64

65

CARACTERES

66

67

Liquide brun verdâtre à vert jaunâtre.

68

69

70

IDENTIFICATION

71

72

Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

73

74

Solution à examiner. Teinture mère de Pulsatilla.

75

76

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'acide gentisique R dans l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

77

78

79

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de 2,5-dihydroxybenzoate d'éthyle¹ dans l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

80

81

82

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de de résorcinol R dans l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

83

84

85

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de β -amyrine R dans l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

86

87

88

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R (2-10 μ m).

89

90

Phase mobile : acide formique anhydre R, éther isopropylique R, toluène R (2:6:14 V/V/V)

91

92

Dépôt : 20 μ L de solution à examiner, 5 μ L de solutions témoins (a) et (b) et 10 μ L de solutions témoins (c) et (d), en bandes de 10 mm.

93

94

95

Développement : sur un parcours de 7 cm.

96

97

Séchage : à l'air.

98

99

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

100

101

Résultats A : voir ci-dessous la séquence des bandes fluorescentes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres

102

¹ 2,5-dihydroxybenzoate d'éthyle: C₉H₁₀O₄; Mr 182.17. Aldrich ref. 541060

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

103 bandes fluorescentes de faible intensité peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu
 104 avec la solution à examiner.
 105

| Haut de la plaque | |
|---|--------------------------------|
| 2,5-dihydroxybenzoate d'éthyle : une bande bleue ----- | Une bande bleu-claire ----- |
| Acide gentisique : une bande bleue ----- | Une bande bleue ----- |
| Solution témoin | Solution à examiner |

106
 107 *Détection B* : pulvérisez la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 105 °C pendant 10 min.
 108 Examinez à la lumière du jour.
 109

110 *Résultats B* : voir ci-dessous la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes
 111 obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de faible
 112 intensité peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.
 113
 114

| Haut de la plaque | |
|---|--|
| β-amyrine : une bande violette ----- | Une bande gris-violette Une bande gris-violette ----- |
| Resorcinol : une bande orange ----- | Une bande orange ----- |
| | Une bande bleue Une à deux bandes orangées peuvent apparaître |
| Solution témoin | Solution à examiner |

115
 116
 117 **ESSAI**
 118
 119 **Teneur en éthanol** (2.9.10) : 50 pour cent V/V à 60 pour cent V/V.
 120

121 **Résidu sec** (2.8.16) : au minimum 1,2 pour cent *m/m*.
 122

123 **Protoanémone**. (2.2.29) au maximum 1,00 pour cent *m/m* de protoanémone exprimée en α-
 124 angélicolactone (C₅H₆O₂; Mr 98,10).
 125

126 *Opérez à l'abri de la lumière vive pour l'ensemble des opérations, et utilisez de la verrerie ambrée.*
 127

128 *Solution à examiner.* Dans une fiole jaugée de 50,0 mL, introduisez 1,000 g de teinture mère de
 129 Pulsatilla et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

130
 131 *Solution témoin.* Dans une fiole jaugée de 50,0 mL, dissolvez 45,0 mg d' α -angélicactone R dans
 132 du méthanol R et complétez à 50,0 mL avec le même solvant (solution 1). Dans une fiole jaugée de
 133 100,0 mL, dissolvez 40,0 mg de résorcinol R dans du méthanol R et complétez à 100,0 mL avec le
 134 même solvant (solution 2). Dans une fiole jaugée de 50,0 mL, introduisez 5,0 mL de solution 1, 3,0
 135 mL de solution 2 et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R (solution 3)².

136
 137 *Colonne :*

- 138 - *dimensions :* $l = 0,25 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$.
 139 - *phase stationnaire :* gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R ($5 \mu\text{m}$)³,
 140 - *température :* $30 \text{ }^\circ\text{C}$.

141
 142 *Phase mobile :*

- 143 - *phase mobile A :* eau R.
 144 - *phase mobile B :* acétonitrile R.

| Intervalle (min) | Phase mobile A (pour cent V/V) | Phase mobile B (pour cent V/V) |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 0 - 5 | 90 | 10 |
| 5 - 35 | 90 → 80 | 10 → 20 |
| 35 - 40 | 80 → 0 | 20 → 100 |
| 40 - 50 | 0 | 100 |
| 50 - 55 | 0 → 90 | 100 → 10 |
| 55 - 65 | 90 | 10 |

146
 147 *Débit :* 1,0 mL/min.

148 *Détection :* spectrophotomètre réglé à 220 nm (α -angélicactone et résorcinol) et 258 nm
 149 (protoanémone).

150 *Injection :* 20 μL de chaque solution.

151 *Ordre de sortie des pics :* résorcinol (Tr 10,5 min environ), protoanémone (Tr 11,4 min environ),
 152 α -angélicactone (Tr 14,0 min environ).

153
 154 *Conformité du système :* solution témoin

- 155 - *résolution :* au minimum 5 entre les pics dus au résorcinol et à l' α -angélicactone.
 156 - *répétabilité :* écart type relatif au maximum de 0,62 après 3 injections de la solution témoin.

157
 158 Calculez la teneur pour cent *m/m* en protoanémone exprimée en α -angélicactone de la teinture
 159 mère, à l'aide de l'expression :

$$\frac{A_1}{A_2} \times \frac{m_2 \times 5}{50 \times 50} \times \frac{50}{m_1} \times 100 \times \frac{p}{100} = \frac{A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1} \times 0.1 \times p$$

161
 162
 163

² La solution 1 est stable pendant une semaine. La solution 3 est stable pendant 10 h.

³ Uptisphere C18-ODB convient.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

- 164 A_1 : aire du pic correspondant à la protoanémonine dans le chromatogramme obtenu avec la
165 solution à examiner à 258 nm,
166 A_2 : aire du pic correspondant à l' α -angéicalactone dans le chromatogramme obtenu avec la
167 solution témoin à 220 nm,
168 m_1 : masse de la prise d'essai de teinture mère, en grammes,
169 m_2 : masse de la prise d'essai d' α -angéicalactone R, en grammes,
170 p : teneur pour cent en α -angéicalactone, dans l' α -angéicalactone R.
171

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.