



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org

20314

Distr. RESTREINTE

DP/ID/SER.A/1646
5 mai 1993
Original : FRANCAIS

**ASSISTANCE A L'ADAPTATION DES TECHNIQUES MODERNES
POUR LA PRODUCTION DES MEDICAMENTS**

SI/ROM/90/801/11-52

ROUMANIE

Rapport technique : Assistance pour l'implantation des "Bonnes pratiques
de fabrication" pharmaceutiques*

établi pour le Gouvernement de Roumanie
par l'Organisation des Nations Unies
pour le développement industriel

Organisation chargée de l'exécution pour le compte
du Programme des Nations Unies
pour le développement

d'après l'étude de M. Pierre G. Grelet,
consultant à l'ONUDI

Fonctionnaire chargé du soutien organique : M. Z. Csizer
Groupe des industries pharmaceutiques
Service des industries chimiques

Organisation des Nations Unies pour le développement industriel
Vienne

* Document n'ayant fait l'objet d'aucune mise au point rédactionnelle.

- S O M M A I R E -

REMERCIEMENTS

I) <u>INTRODUCTION</u>	5
II) <u>INFORMATIONS RECUEILLIES - (FINDINGS)</u>	8
A - Historique	8
B - Statuts et Organisation	9
C - Personnel	13
D - Locaux	14
E - Production et ventes	15
F - Assurance de Qualité	17
G - Recherche et Développement	21
H - Futur	21
III) <u>CONCLUSIONS</u>	23
IV) <u>RECOMMANDATIONS</u>	25
A - Court-terme ———> SICOMED S.A.	25
B - Court-terme ———> Gouvernement roumain	26
C - Court-terme ———> UNIDO	26
D - Moyen-terme ———> SICOMED S.A.	27
E - Moyen-terme ———> Gouvernement roumain	27
F - Moyen-terme ———> UNIDO	28
G - Long-terme ———> SICOMED S.A.	28
H - Long-terme ———> Gouvernement roumain	29
I - Long-terme ———> UNIDO	29
J - Conclusions	30

V) DOCUMENTS ANNEXES

A - Liste des personnes rencontrées	31
B - Organigramme du département Contrôle Qualité de la SICOMED S.A.	32
C - Liste et âge des équipements principaux	33
D - Contrôle des appareils	34
E - Production annuelle - 1991 -	35
F - Vente des 50 premiers produits pour 1991/92	36
G - Achats des matières premières en Roumanie	42
H - Achats des matières premières à l'étranger	47
I - Equipement des ateliers de fabrication principaux pour les comprimés à enrobage par film, comprimés et capsules, packaging et comprimés à enrobage au sucre	51
J - Liste des livres et équipements recommandés	59
VI) BACKSTOPPING OFFICER'S TECHNICAL COMMENTS	61

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier particulièrement Mesdames Emilia CHELES, Margareta TANASE et Monsieur Ion NICA de la Société SICOMED S.A. de BUCAREST pour leurs efforts de coopération, de patience et d'informations fournies pour mon travail de consultant, sans oublier Monsieur Silviu CEPLEU pour sa compréhension et ses explications lors des visites des Laboratoires.

Je remercie aussi toutes les personnes que je n'ai pas nommées mais qui m'ont apporté une aide dans mes rapports professionnels et humains lors de mon séjour à BUCAREST.

J'exprime également ma reconnaissance à mon employeur en France, Monsieur R.A. BAILLY (Gérant de la Société YAB-BAILLY-Paris) qui m'a autorisé à effectuer ma mission en ROUMANIE.

I) INTRODUCTION

Le gouvernement roumain manifeste une volonté importante pour assurer une meilleure aide dans le domaine de la santé auprès de la population.

Il a développé au cours des 3 dernières décennies une infrastructure pharmaceutique pour la production des médicaments. Elle avait été créée pour subvenir aux besoins du pays dans les traitements de base et dans le domaine de la prévention.

Cette politique d'assistance sociale doit bien sûr être poursuivie et améliorée au niveau de la recherche, de la production, du conditionnement, du stockage, de la distribution et de la maîtrise de la consommation.

C'est l'occasion d'introduire et de se conformer aux normes internationales sur la qualité des médicaments.

La production pharmaceutique en Roumanie est placée sous la tutelle du Ministère des Industries Chimiques (MOI). Ce dernier par l'intermédiaire de l'Institut du Contrôle Scientifique et de Recherche Pharmaceutique (ICSMCF), coordonne la production de 6 sociétés pharmaceutiques dans le pays.

La SICOMED S.A. située près de BUCAREST, pour laquelle nous effectuons notre mission, est de loin celle qui produit le plus de formes solides, pommades, injectables et perfusables.

En général, les unités de production existantes en Roumanie, utilisent des technologies anciennes et démodées. Les ateliers de fabrication possèdent souvent du matériel et des machines datant de 10, 20 voir 30 années donc peu performantes et obsolètes.

Au risque de se répéter, la production pharmaceutique locale est de qualité très inférieure aux exigences de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO).

La modernisation de l'industrie pharmaceutique roumaine est une priorité essentielle ; les moyens de l'adapter aux nouvelles techniques de production devient nécessaire et urgente. La mise en place d'une telle politique doit être définie par les autorités ministérielles responsables de la santé dans le pays. Il faut toutefois avoir conscience que cela suppose un effort considérable et de "longue haleine". C'est avant tout un problème de crédits et de répartitions bien définies. Nous évoquons à ce sujet, ci-après, les différents organismes internationaux qui peuvent aider à l'établissement et à la réalisation de tels programmes; à savoir : la Banque Mondiale, la BERD, la Communauté Européenne (CEE - programme "phare") et toutes les actions ponctuelles en cours. Une concertation étroite entre le gouvernement roumain et les différents organismes ou ONG est bien sûr nécessaire. Les conséquences et les retombées des décisions devraient être à court terme profitables à la population (meilleurs soins) et à long terme bénéfique pour l'économie nationale (accès au marché international des médicaments) avec rentrée et échange de devises fortes.

Le peuple roumain en a la volonté et a la capacité d'atteindre cet objectif.

A la demande du gouvernement roumain et suite à la visite du 1er expert UNIDO (Nov. 1990) il a été décidé de développer l'implantation des "Bonnes Pratiques de Fabrication" (BPF ou GMP) à la SICOMED SA. Plus précisément, il est prévu la possibilité d'introduire un système d'Assurance de Qualité dans le domaine des formes solides - orales sèches (comprimés et capsules). Le programme UNIDO SI/ROM/90/801 a pour but d'améliorer les conditions existantes de production des formes solides par une meilleure utilisation du matériel, de développer des formulations plus modernes et d'introduire des procédures sur le contrôle de qualité.

C'est ce dernier point qui a été développé et qui est résumé ci-après.

- Assistance et éducation du personnel à l'application des BPF (GMP).
- Sensibiliser les organismes responsables à la nécessité d'introduire un système d'Assurance de Qualité et d'éditer un guide.
- Conseiller à l'installation d'équipements spéciaux.
- Indiquer les "recommandations" à court terme, à moyen terme et à long terme pour les différentes parties prenantes (SICOMED - Gouvernement roumain et UNIDO).

Nous avons essayé d'analyser en détail la situation existante afin de pouvoir l'améliorer.

En collaboration avec les responsables -assurance de qualité- de la SICOMED S.A., nous avons rédigé un guide de recommandations sur l'application des "Bonnes Pratiques de Fabrication" et de production pharmaceutique (GMP).

Ce projet est en accord avec la résolution de l'Assemblée Générale de l'UNIDO adoptée en décembre 1989 dans le cadre d'une assistance à la Roumaine.

C'est dans cet esprit que nous avons accompli notre mission.

II) INFORMATIONS RECUEILLIES - (FINDINGS)

A) HISTORIQUE

Nous retraçons brièvement les étapes du développement de l'entreprise pharmaceutique originale de BUCAREST, fondée en 1962 pour assurer la production de vitamine C, de pyramidon et de novalgine, et subvenir aux besoins de la population roumaine.

- 1968 : Installation d'une unité de granulation par "voie humide".
 - Développement des équipements pour les injectables et les comprimés.
 - Modernisation de la synthèse de la vitamine C.
- 1969 : Installation d'une unité de "nitration" (sous licence avec la société SOCSIL - SUISSE).
- 1971 : Installation d'un atelier de fabrication de "Catguts" (sous licence - Labo. Dr HEMMER - RFA et Société GRILL et GROSSMAN - AUTRICHE).
 - Installation d'un atelier de fabrication de "Dextran" (sous licence - Société PHARMACIA - SUEDE).
 - Développement du département Synthèse II.
 - Développement des unités de granulation par "voie sèche" et par "voie humide".
- 1972 : Installation d'un atelier de "préparations pour injectables" (sous licence - Société VIFOR -SUISSE).
- 1973 : Développement de la production des "sulfamides".

- 1981 : Extension et développement du département "injectables".
- 1982 : Installation d'un département "Cosmétiques" (parfums).
- 1988 : Acquisition d'une entreprise qui fabrique des produits pour le traitement du cuir (tannage). Société STELA. BUCAREST.

Après avoir été une filiale de SINTOFARM (BUCAREST) jusqu'en mai-octobre 1990, l'entreprise a été ensuite transformée en société indépendante et a pris le nom de SICOMED S.A. - BUCAREST. (située au Sud-Est).

Elle est dirigée par : M. Teodor Teodorescu - Directeur Général

- M. Ion Nica : Directeur Technique
- M. Jan Stanescu : Directeur de Production
- M. Petre Nitu : Directeur Economique
- M. Silviu Cepleu : Directeur de la Qualité

B) STATUTS ET ORGANISATION

En Roumanie, l'Industrie Pharmaceutique est répartie sur 6 sites de production : SICOMED S.A. à BUCAREST (matières premières, synthèses et produits finis). ANTIBIOTICE S.A. à IASI (production d'antibiotiques). AMIDEX à TIRGU-MURES (matières premières et produits finis). BIOFARM à BUCAREST (matières premières à base d'extraits de plantes et d'extraits d'animaux). SINTOFARM à BUCAREST (produits chimiques et intermédiaires de synthèse). TERAPIAT à CLUJ (produits chimiques finis).

Cet ensemble de production permet d'avoir une trentaine de substances thérapeutiques (extraits de plantes, d'animaux et synthèses). L'amidon et le sucre (de qualité non pharmaceutique) sont produits localement. Le reste des principes actifs et des excipients doit être importé. Toute cette organisation est gérée par l'Institut de Contrôle du Médicament et de la Recherche Pharmaceutique (ICSMCF) sous la tutelle du Ministère des Industries Chimiques (MOI).

ICSMCF est responsable de la qualité du médicament, coordonne l'enregistrement des spécialités produites en Roumanie et des spécialités provenant de l'étranger et en assure la distribution dans le pays.

ICSMCF est membre de la "Pharmaceutical Inspection Convention" (PIC) et fait partie d'une association européenne de libre-échange (ETA). Il est chargé d'inspecter régulièrement les ateliers de fabrication pour leur bonne conformité. Il teste certains médicaments à "haut risque" avant leur distribution et décide du "retrait" ou non des produits "non conformes".

Cet institut a une autorité nationale et une grande responsabilité au niveau de l'inspection pharmaceutique. C'est par lui que doit être décidé et mis en place le développement et l'amélioration du système d'assurance de qualité.

En ce qui concerne SICOMED SA, c'est une société à 100% capital d'état, qui n'a pas d'association avec d'autres sociétés sous forme de joint-venture, mais a quelques accords très limités de distribution locale avec PFIZER, CIBA-GEIGY et SANDOZ. D'autres entreprises étrangères sont également intéressées mais seulement pour la commercialisation de quelques produits. 90% de la production de SICOMED est vendue en Roumanie et seulement 10% est exportée.

Malgré un effort pour développer de nouvelles classes thérapeutiques dans le pays et à l'exportation, la gamme GEROVITAL-ASLAVITAL reste la plus connue des médicaments d'origine roumaine.

L'activité de production et de conditionnement est importante, nous indiquons en annexes les résultats pour l'année 1991 ; elle est organisée en ateliers de fabrication et sections comme suit :

- 1) La section "formes solides" pour usage humain et vétérinaire, telles que : comprimés, comprimés effervescents, comprimés à enrobage par film (film - coating), dragées (sugar - coating) et capsules ou gélules.

- 2) La section "formes liquides" en ampoules à usage humain et vétérinaire telles que : solutions injectables en ampoules (verre blanc ou brun) de 1, 2, 5, 10 et 20 ml.

- 3) L'atelier des "préparations injectables" en milieu stérile et apyrogène, solutés pour perfusion sanguine, solutés pour injectables dans des flacons et poches en PVC de 250 et 500 ml et de 5 l pour hémodialyse.

- 4) L'atelier de synthèse de "Dextran" de 2 000, 5 000, 10 000, 70 000 et 100 000 de poids moléculaire par fermentation, hydrolyse, fractionnement et atomisation. Conditionnement des "Dextran" de 40 000 et 70 000 de P.M. dans une solution à 6% de NaCl.

- 5) L'atelier de "Catguts" ou fils pour ligatures chirurgicales, résorbables stériles (tissus de l'organisme ou collagène reconstitué) et catguts non résorbables stériles (fils de chrome et d'argent).
- 6) Les sections de "synthèse" I, II et III, s'occupent de la production des intermédiaires de synthèse nécessaires à la composition des parfums, aux produits pour la tannerie, à la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire des différentes classes thérapeutiques (vitamines, antipyrétiques, antidiabétiques, sulfamides, antirythmiques, diurétiques, antihelminthiques, etc.). Utilisation des différentes opérations chimiques selon les voies de synthèse classiques (par exemple : la synthèse de la vitamine C nécessite une hydrogénation catalytique sous pression, la synthèse des antipyrétiques et des sulfamides utilisent, réduction, condensation, méthylation, nitrosation, chlorosulfonation, chloration, hydrolyse, extraction, purification, etc.).
- 7) La section "mécanique" s'occupe de l'entretien du parc des machines : réparation, intervention rapide. Elle pourvoit aux besoins du conditionnement et de l'emballage (verre, PVC, bouchons, tubes, flacons, ampoules). Elle intervient pour le transport.
- 8) Section "Energie" intervient dans tout ce qui est distribution de chaleur, de froid industriel et des fluides (air comprimé, gaz, vapeur, eau déminéralisée, oxygène, azote).
- 9) Section "Entretien" réalise la maintenance et la vérification des appareils automatiques et du matériel de laboratoire (étalonnage et métrologie).

Le matériel et les équipements proviennent de Roumanie pour une grande partie et de l'étranger pour les techniques nouvelles et pointues.

C) PERSONNEL

Depuis 1989, le personnel de l'entreprise est assez constant, il est de l'ordre de 3 500 à 3 700 employés. Environ 20 % du personnel a une formation professionnelle toutes disciplines confondues et se répartit selon le tableau suivant :

	Cadres supérieurs	Cadres qualifiés	Autres
Direction	≈ 8	-	-
Administration	≈ 20	75	90
Ingiénérie	≈ 20	80	100
Ventes/commercial	-	10	20
Finances	≈ 15	-	50
Production	≈ 60	250	260

Le reste du personnel n'a pas de formation particulière mais possède une expérience acquise sur place. Pour la partie "contrôle de qualité/assurance de qualité" (QC/QA) - Laboratoires compris, il y a environ 35 personnes incluant 6 pharmaciens ou équivalents diplômés.

La majorité du personnel est compétente, elle possède une bonne expérience de plusieurs années et est entraînée aux techniques pharmaceutiques (anciennes).

La mise en place d'un programme de formation aux technologies modernes à tous les niveaux doit être envisagée sérieusement. Beaucoup de personnes travaillent dans des conditions pénibles d'hygiène, de propreté et d'environnement sur du matériel très ancien, ce qui ne favorise pas une bonne productivité.

Malgré les impératifs financiers que cela suscite, il faut envisager de moderniser et acheter certaines machines et appareils nouveaux.

La motivation et l'intéressement du personnel ne devraient pas poser trop de problème.

D) LOCAUX

L'entreprise s'étend sur une superficie de 70 hectares. La construction des locaux date en majorité de 25 à 30 ans. Malheureusement, les aménagements modernes n'ont pas été effectués et ne sont pas adaptés aux fabrications modernes.

Il existe des risques de contamination croisée car il n'y a pas de séparation lors des différentes étapes de fabrication (pesées, mélange, compression, enrobage, etc.). Par exemple, les antibiotiques du type pénicilline, ampicilline, anoxicilline et tétracycline sont préparés et conditionnés dans le même local, sans système de filtration d'air ou autre ventilation. Les locaux de stockage des produits finis et semi-finis ne sont pas toujours conçus et aménagés pour assurer une bonne conservation.

Les zones de réception et d'expédition doivent être mieux protégées contre les intempéries et autres contaminations.

E) PRODUCTION ET VENTES

La production et les ventes accusent une récession. Après avoir été en progression de 30 % entre 1989 et 1990, les ventes ont chuté de 15 % entre 1990 et 1991. Cette tendance est conservée pour 1992.

La part des produits pharmaceutiques à usage humain représente 85 % de la production et 94 % des ventes pour 1991 (conservée pour le 1er semestre 1992).

La répartition par indication thérapeutique est la suivante :

. gastroentérologie	: 4,92 %
. système cardiovasculaire	: 7,05 %
. système nerveux central	: 1,96 %
. antalgiques	: 27,91 %
. anti-inflammatoires (AINS)	: 3,17 %
. infections (antibiotiques)	: 45,45 %
. nutrition	: 8,38 %
. allergies	: 1,16 %

SICOMED S.A. produit 230 formes finies (82 % sont des formes solides, 11,5 % des ampoules et 6,5 % des injectables).
98 % des ventes sont des formes finies.

Les matières premières dites "actives" sont à 64,66 % d'origine biotechnologiques et à 35,34 % d'origine chimiques.

Nous avons classé par ordre décroissant à la vente les 25 premières substances pharmaceutiques comme suit :

. ampicilline	: 19,3 %
. érythromicine	: 8,4 %
. antinévralgique	: 6,8 %

. tétracycline	: 6,6 %
. aspirine	: 6,3 %
. paracétamol	: 6,1 %
. algocalmine	: 4,3 %
. sinerdal	: 4,1 %
. dipyramidole	: 3,8 %
. oxacilline	: 3,3 %
. calcium effervescent	: 3,1 %
. aminophénazone	: 3,1 %
. algocalmine en ampoule injectable	: 3,1 %
. vitamine C	: 3,0 %
. vitamine C en ampoule injectable	: 2,5 %
. scobutil	: 2,1 %
. distonocalm	: 2,1 %
. vénostat en ampoule injectable	: 2,1 %
. ulcérotrat	: 2,0 %
. cotrimoxazole	: 1,8 %
. negram	: 1,7 %
. tavegyl	: 1,2 %
. furantril	: 1,2 %
. lizadon	: 1,1 %
. dicarbocalm	: 0,9 %

La capacité de production est d'environ 5 000 millions de comprimés par an. Les machines, relativement récentes (< à 5 ans) telles que KILIAN RF, MANESTY (machines à comprimer), JHLMANN et KING (machine pour les blisters), H et K (machines pour les gélules) sont compatibles et en accord avec l'application des BPF (GMP).

Par contre, certains équipements tels que des mélangeurs, des broyeurs, des séchoirs, des tamis, des homogénéisateurs, des turbines à dragéfier et autres machines montrent une usure importante et un état de vieillissement avancé. Ce parc de machines anciennes est un handicap pour les BPF (GMP).

Nous indiquons en annexe des tableaux détaillés de l'année 1991 et 1er semestre 1992.

- sur les 50 premiers produits (noms, dosages, formes, vente, coût, production, stocks).
- sur les achats des matières premières actives et excipients en Roumanie (nom, qualité, fournisseur, volume, prix, stock).
- sur les achats des matières premières actives et excipients à l'étranger ou importés (nom, qualité, fournisseur, volume, prix, stock).
- sur l'état des constructions et équipements machines pour les ateliers de production (formes solides, comprimés) et du conditionnement.

F) ASSURANCE DE QUALITE

Cette partie intéresse en premier lieu l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP).

Les activités du contrôle de qualité (QC) et de l'assurance de qualité (QA) sont réunies. Elles regroupent :

- les laboratoires "in-process" situés près des ateliers de fabrication (mesures et analyses en cours de fabrication).

- un laboratoire principal d'analyse pour les contrôles de qualité (il effectue toutes les mesures et les analyses physico-chimiques et micro-biologiques sur les matières premières actives et excipients, les produits semi-finis et produits finis). Les tests de pyrogénicité sur des lapins et les tests de toxicité sur des souris sont réalisés dans un laboratoire proche du laboratoire principal. Son activité reste très limitée à cause de son infrastructure, en le développant, il pourrait rendre des services très utiles à la recherche pharmacologique.

Les analyses doivent être conformes aux spécifications des différentes pharmacopées (américaine USP, anglaise BP, européenne PE, française PF, roumaine RP, etc.). Pour les substances non inscrites à une pharmacopée, il faut développer de nouvelles méthodes d'analyse. Il en est de même pour les formes finies qui possèdent un protocole d'analyse spécifique. Nous notons que les produits destinés à l'exportation subissent des contrôles beaucoup plus rigoureux que les produits locaux (ce n'est pas normal, il faudrait niveler les exigences par le haut). La réglementation et l'application des analyses sont placées sous la responsabilité de l'institut national de contrôle du médicament (ICSMCF).

Compte-tenu de l'emplacement, de la dimension des locaux et du personnel en nombre suffisant, l'application des "Bonnes Pratiques de Laboratoire" (BPL ou GLP) ne demande pas d'investissement important.

Il en est de même au niveau du petit matériel de laboratoire (verrerie, réactifs, appareil de mesures et analyses courantes). Par contre l'équipement pour les analyses modernes manque cruellement, tant pour les mesures spectrométriques (UV, IRTF, fluorescence, absorption atomique, RPE, RMN) que pour les mesures chromatographiques (CPG, HPLC) et autres contrôles pharmaceutiques (mesures in-vitro de la biodisponibilité).

Nous indiquons ci-après les équipements dits "modernes"

- le laboratoire "in process" possède : 2 HPLC (un appareil très ancien et un récent - 1992) - 2 CPG (un appareil très ancien et un récent - CPG couplé à la MS).
- le laboratoire principal d'analyse ne possède pas d'HPLC opérationnel ; la liste de son équipement est ci-jointe en annexe.

Dans l'ensemble, l'équipement reste insuffisant.

Nous donnons quelques recommandations sur l'organisation du système analytique. Les matières premières (actives et excipients) provenant de Roumanie ou de l'export doivent être accompagnées de leur bulletin de contrôle par le fournisseur et conformes aux pharmacopées référencées.

SICOMED S.A. peut refaire une partie des analyses (identification, dosage) pour étiquetage des lots et avant acceptation pour fabrication. En cours de fabrication, certaines étapes intermédiaires nécessitent des contrôles précis (à mentionner dans le bulletin final) pour assurer un bon suivi. Enfin sur chaque lot de produit fini, il est établi un bulletin de contrôle complet avec toutes les analyses requises.

La décision d'accepter ou de refuser le lot doit être prise en connaissance de cause.

Dans l'entreprise SICOMED, cette procédure est à peu près respectée, mais demande des améliorations sur la rigueur des analyses (produits locaux). La volonté de "bien faire" existe, mais l'équipement n'est pas à la hauteur des exigences internationales.

Il est bon de prendre comme point de repère, la conformité avec l'USP XXII.

Afin de développer et de motiver toutes les personnes sensibles aux BPF (GMP) nous avons rédigé en collaboration avec SICOMED un guide succinct de recommandations BPF (GMP) à appliquer prioritairement. Nous avons recommandé et donné notre accord pour l'achat immédiat d'un appareil moderne de mesure de vitesse de dissolution (DISSOLUTEST) pour les comprimés enrobés, dragées et autres formes solides. Il est également recommandé l'achat de la pharmacopée américaine USP XXII + suppléments et autres livres et documents (MERCK-INDEX, MERCK-MANUAL, HÄNDBOOK of PHARMACY, DRUGS IN USE, HAND BOOK of NON PRESCRIPTION DRUGS, PHARMACEUTICAL BASIS OF THERAPEUTICS - Goodman and Gilman's, HARD CAPSULES).

L'ensemble de ces achats peut rentrer dans l'enveloppe de crédit alloué par l'UNIDO-VIENNE en accord avec le PNUD-UNDP de BUCAREST.

Dans le cadre de l'instauration en Roumanie d'un système d'assurance de qualité, il faudrait envisager des essais de stabilité en harmonisation avec la réglementation internationale. Ils permettront de proposer une durée de validité et de recommander les conditions de conservation. La qualité d'une spécialité pharmaceutique est définie par 5 critères : chimique, physique, micro-biologique, thérapeutique et toxicologique. La conception des essais de stabilité repose sur les informations fournies sur le principe actif et sur celles recueillies au cours du développement

Enfin l'industrie pharmaceutique roumaine doit adhérer à l'organisation internationale de normalisation (ISO) afin de valider les procédures d'analyse. Elle constitue une documentation très précieuse et permet une simplification des tâches : par exemple, le choix des machines, de l'outillage, de l'appareillage de laboratoire, l'accès aux substances de référence pour le contrôle qualitatif et quantitatif. La gestion de la qualité est l'affaire de tous et de chacun ; elle définit les objectifs de qualité de l'entreprise, elle coordonne les efforts dans tous les secteurs et elle se porte garant à l'intérieur comme à l'extérieur de la qualité du produit.

Nous rappelons la définition de la "qualité" selon l'ISO : "toute propriété ou caractéristique de fonctionnement d'un produit ou service, dont l'évaluation permet de déterminer si ce produit ou service répond aux besoins de celui à qui il est destiné".

G) RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

A SICOMED S.A., le domaine de la recherche et du développement reste très limité aussi bien pour la synthèse de nouvelles molécules que pour de nouvelles formes (comprimés gastro-résistants, forme "retard", dosages différents, présentation, amélioration du "design"). Il comprend une quarantaine de personnes (techniciens et cadres scientifiques). Son équipement est très pauvre et ne permet pas d'améliorer efficacement ou de résoudre les problèmes ponctuels. Il nous a été posé la question sur la non conservation et la non stabilité des solutions pour injectables de vitamine C.

Il semble que la purification du produit de synthèse n'est pas suffisante, il contient des impuretés métalliques qui contaminent les solutions en favorisant une oxydation parasite. L'introduction d'agents chélatants tels que l'EDTA et l'acide citrique pourrait y remédier.

Cette recherche et mise au point devrait être possible dans une unité de recherche opérationnelle.

H) FUTUR

Dans ses prévisions, SICOMED S.A. envisage la possibilité d'exploiter au mieux ses capacités de production, de moderniser et d'adapter ses locaux en conformité avec les BPF (GMP). Ces décisions doivent bien sûr être soutenues.

Il est prévu d'installer et de développer des unités de fabrication de comprimés à enrobage par film (film-coating) et de comprimés effervescents. La capacité de production des solutés injectables doit passer de 4 à 15 millions d'unités/an, les kits de solution pour perfusion de 3 à 10 millions d'unités/an, et en flacons PVC à 30 millions d'unités/an.

SICOMED S.A. cherche des intéressements de sociétés multinationales en collaboration sous forme de Joint-Ventures avec la possibilité de production en Roumanie des matières premières et des produits finis à coûts élevés.

Des contacts ont été pris avec SYNTEX Suisse, ROUSSEL UCLAF France, SANDOZ Suisse, etc.

Un projet de ret chnologie pour la production de solutés injectables est à l'étude avec SWECO Suisse.

ICSMCF, autorité nationale, qui contrôle les activités de l'industrie pharmaceutique doit prendre en considération cette situation nouvelle et intervenir pour conseiller les entreprises et définir leurs orientations principales. Par exemple, on peut envisager la préparation de nouveaux produits par synthèse ou à partir d'extraits de plantes et d'animaux.

Cette idée est à la mode et se développe dans les pays occidentaux. Elle demande de la rigueur dans la méthodologie analytique et un dossier scientifique fourni.

Nous ne saurions qu'encourager ces initiatives positives, elles permettront de débloquer la situation financière et d'envisager une ouverture certaine sur l'économie de marché international.

III) CONCLUSIONS

Notre mission s'est déroulée dans des conditions matérielles satisfaisantes. Au cours de nos visites et de nos réunions avec les différents responsables de la SICOMED S.A. et de l'Institut de Contrôle et Recherche Pharmaceutique de BUCAREST (ICSMCF), nous nous sommes renseignés, nous avons examiné les problèmes existants et nous avons étudié les possibilités d'améliorer la situation actuelle. Il n'est pas facile de définir les priorités et les urgences. Nous les abordons et les mentionnons dans la partie "Recommandations". Cependant, il est à retenir que toutes les personnes rencontrées sont bien informées et conscientes des difficultés et du chemin à parcourir pour appliquer les BPF (GMP) dans toute leur efficacité.

A présent, l'industrie pharmaceutique roumaine en général et la SICOMED S.A. en particulier, utilise un équipement souvent ancien et obsolète à part quelques machines achetées récemment (< à 5 ans).

Toutefois, nous avons apprécié la qualité et la compétence du potentiel humain. Il est tout à fait bien éduqué et formé pour appliquer les BPF (GMP) ; ce point positif est capital et indispensable pour la réussite. Notons qu'il est à l'actif de l'enseignement dispensé dans les universités, les facultés, les écoles techniques et de la formation interne. Cette dernière doit être développée dans les entreprises sous forme de promotion interne. Une meilleure coordination dans les étapes de décisions à tous les niveaux hiérarchiques faciliterait le mécanisme du fonctionnement de l'entreprise. La motivation des employés ne pourra se faire qu'en les responsabilisant dans le travail quotidien et dans le souci du respect de l'autre.

Ces réformes ne peuvent s'appliquer que dans un cadre défini par les autorités nationales roumaines.

Le passage d'une économie planifiée et administrée à une économie de marché apparaît la seule issue à la crise que connut le pays pendant de longues années. Dans cet esprit, le parlement roumain semble s'orienter dans un programme d'essence libérale de relance de l'économie pour les 4 années à venir (attirer les investissements étrangers par le biais de Joint-Ventures ou de filiales, gérer les aides étrangères). La période de transition est plus ou moins facile à cause des difficultés conjoncturelles telles que la récession (mondiale) le chômage (de 1,3 à 3,5 % entre 1990 et 1991), l'inflation, le déficit du commerce extérieur. La volonté d'être présent au niveau européen (CEE) en tant qu'observateur dans un premier temps, devrait permettre une bonne approche des réformes en cours.

Il faut néanmoins avoir conscience que le pays doit surmonter beaucoup de difficultés économiques, sociales et politiques avant de parvenir à installer les bases d'une économie prospère.

IV - RECOMMANDATIONS

Nous classons chronologiquement les recommandations en 3 périodes : court-terme (<1 an), moyen-terme (1 à 5 ans) et long-terme (> 10 ans).

Elles concernent la SICOMED S.A., le gouvernement roumain et l'UNIDO-VIENNE. Ce classement aléatoire n'est ni exhaustif, ni rigoureux.

A) Court-terme → SICOMED S.A.

- Adopter le principe d'application des "Bonnes Pratiques de Fabrication" (BPF ou GMP).
- Développer le système d'assurance de qualité et de contrôle de qualité.
- Assister la mise en route d'une nouvelle ligne de fabrication de formes solides -orales sèches-.
- Motiver le personnel en le familiarisant aux habitudes des "BPF".
- Se donner les moyens d'aménager le nouvel atelier de fabrication de comprimés à enrobage par film (film-coating) en y installant un système moderne d'aération, de ventilation et de climatisation.
- Ouvrir un cahier des charges pour toutes les opérations d'analyse et de contrôle.
- Mettre en place un plan pour des études de stabilité sur les produits existants (vérification de la validité) et sur les substances et formes nouvelles (prédiction de la validité).

- Toute cette organisation doit commencer dès maintenant. Le passage à la généralisation sera long car il n'est pas possible de supprimer la structure existante.

B) Court-terme → Gouvernement roumain

- Améliorer par une plus grande souplesse les prises de décision et les procédures relatives à l'investissement.
- Intervenir favorablement pour une meilleure redistribution des crédits à l'industrie pharmaceutique par l'intermédiaire de ICSMCF et du Ministère des Industries Chimiques.
- Utiliser au mieux les programmes d'aide extérieure tels que : Banque Mondiale, BERD, CEE (programme "Phare"), aides ponctuelles, BIO 95, etc.
- Relancer le programme de l'investissement pour les 4 années à venir (décision du parlement roumain -fin février 1993-).

C) Court-terme → UNIDO

- Assistance à la SICOMED S.A. pour adapter efficacement et implanter les "BPF".
- Achat d'un appareil de mesure de vitesse de dissolution (DISSOLUTEST) pour les formes solides. Il sera utilisé au début dans le nouveau site de fabrication aménagé et conforme aux BPF, et par extension aux autres sites. Cet appareil (conforme USP XXII) est commercialisé par les sociétés PHARMATEST en Allemagne et PROLABO en France. Le modèle type PTWS III + accessoires a été choisi pour ses possibilités (palette tournante, verre borosilicaté, vitesse réglable, contrôle de température, panier tournant pour les gélules).

Les résultats obtenus permettent de tracer des courbes du type : cinétique de dissolution.

- Achat de livres et de publications. (liste attachée en annexe)

D) Moyen-terme → SICOMED

- Evaluation de la mise en route de la nouvelle ligne de fabrication.
- Etablir un plan de contrôles périodiques et bien définis sur 5 ans. Faire le bilan.
- Prévoir un programme de formation continu aux "BPF" pour le personnel.
- Comparer des fabrications similaires entre les ateliers anciens et nouveaux à l'aide des cahiers des charges respectifs.
- Rédiger des spécifications pour chaque atelier (SOP'S) avec nécessité de les appliquer.

E) Moyen-terme → Gouvernement roumain

- Introduire une législation comparable à celle des standards internationaux pour la définition des étalons (ISO 9000) appliquée au domaine pharmaceutique).
- Echanger des informations entre les autorités nationales (ICSMCF) et le bureau de métrologie de la CEE à Bruxelles.
- Assouplir les lois sur les transferts financiers (propriétés, apports, bénéfices, rapatriements d'argent) des sociétés étrangères. Actuellement, le rapatriement se fait dans une proportion variable selon le capital investi (8 à 15 %).

- Instaurer un programme de privatisations par l'intermédiaire de l'Agence Roumaine de Développement (ARD) pour attirer les investissements des pays industrialisés dits "riches", sous forme d'associations, de filiales ou de Joint-Ventures avec les entreprises étrangères (voir le § VI - B).

F) Moyen-terme —→ UNIDO

- Garder des échanges avec la Roumanie.
- Développer d'autres programmes et missions pour l'implantation des technologies nouvelles dans l'industrie pharmaceutique.
- Appuyer la mise en place et la réalisation des aides étrangères.

G) Long-terme —→ SICOMED S.A.

- Vérifier et suivre le programme d'implantation des B.P.F. Extension à tous les secteurs de fabrication.
- Développer le secteur "synthèses nouvelles" en améliorant l'équipement des laboratoires de recherche.
- Optimiser les secteurs "fabrication" et "conditionnement" en augmentant les capacités de production.
- Renouveler ou remplacer les matériels "obsolètes".
- Programmer pour le futur des aménagements à long-terme en adaptant les locaux de fabrication et de conditionnement aux normes "B.P.F." et en développant des comprimés spéciaux (comprimés effervescents, gastro-résistants, double-comprimés, multi-couches et comprimés à libération prolongée ou retards).

- Rédiger des protocoles pour les études de stabilité en temps réel (produits commercialisés) et en temps accéléré (produits en développement, nouvelles molécules, nouvelles formes).

H) Long-terme —→ Gouvernement roumain

- Prendre comme but, l'instauration d'une économie de marché avec toutes ses contingences.

I) Long-terme —→ UNIDO

- UNIDO doit développer un programme à long terme sur une assistance nécessaire et de conseils dans le domaine pharmaceutique à la demande des autorités roumaines.
- Il faudrait instaurer une commission tri-partite comprenant les pays aidants, l'industrie pharmaceutique roumaine (ICSMCF et SICOMED S.A.) et l'UNIDO en tant qu'arbitre neutre pour régler d'éventuels litiges. Par extension, cette procédure pourrait être confiée à un organisme international qui serait habilité à définir en accord avec l'ARD, les orientations générales sur la politique économique en Roumanie. Ce raisonnement est applicable à d'autres pays à l'Est.

J) Conclusions

Ces recommandations ne traitent pas complètement le sujet mais nous les énonçons sans partialité. Nous n'avons pas la prétention d'avoir réglé tous les problèmes et nous restons ouverts à d'autres propositions ou critiques bienvenues.

Nous souhaitons la réussite à la Roumanie et la prospérité à son peuple. Ce sera long, mais nous avons bon espoir.

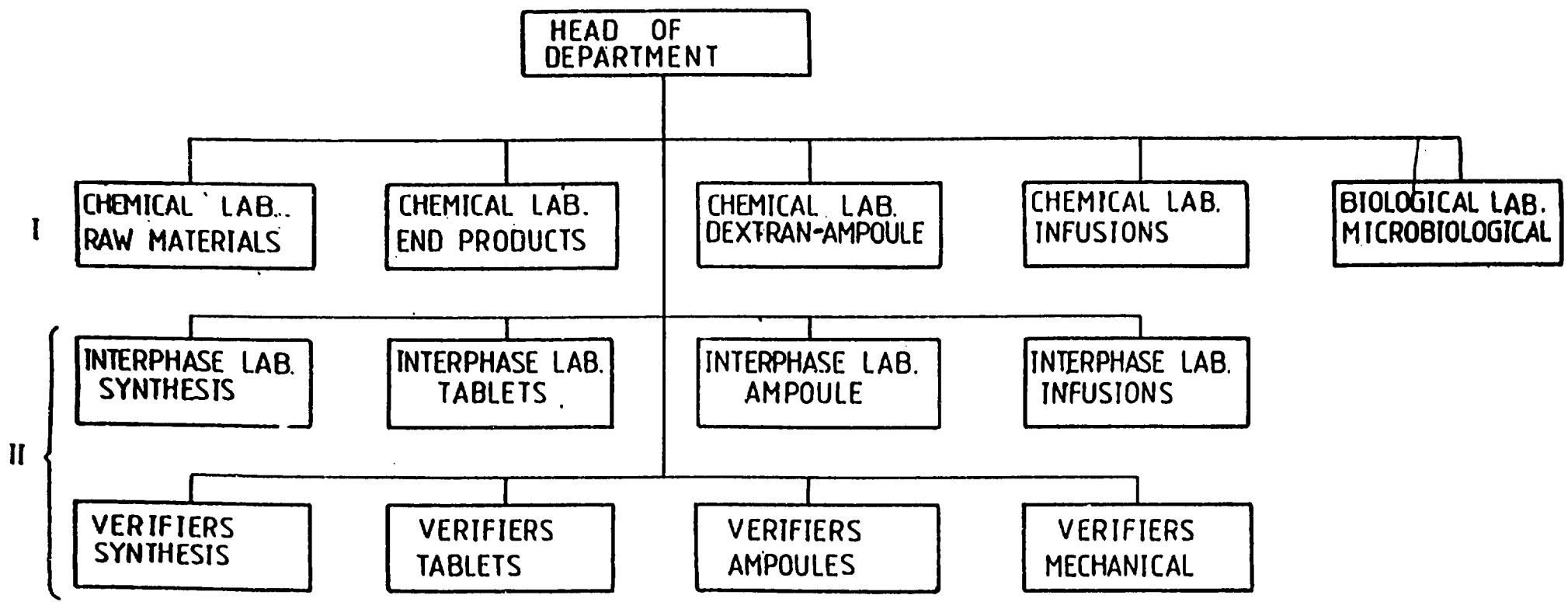
ANNEXE - A -

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

- Mme Irino Anghelescu : Assistante Administratif au PNUD
- Mme Doina Banc : Ingénieur Chimiste à la SICOMED S.A.
- Mr Silviu Cepleu : Ingénieur-Responsable de la Section
Contrôle de Qualité à la SICOMED S.A.
- Mme Emilia Cheles : Pharmacien-Responsable de projet
sur les "BPF" à la SICOMED S.A.
- Mme Maria Dascalita : Technicienne Supérieure sur les nouvelles
techniques d'analyse à la SICOMED S.A.
- Pr Dumitru Dobrescu : Directeur de l'ICSMCF
- Mr Bernard Fery : Représentant-Résidant au PNUD
- Mr George Galatchi : Responsable des projets au PNUD
- Mr Octavian G. Negru : Chef du Joint-Unido en Roumanie
- Mr ION Nica : Directeur technique à la SICOMED S.A.
- Mme Simona Peta : Interprète
- Mme Margareta Tanase : Ingénieur Commercial (import-export)
à la SICOMED S.A.

SICOMED S.A.
TECHNICAL QUALITY CONTROL DEPARTMENT

ORGANIZATION DIAGRAM



I = CONTROL OF RAW MATERIALS AND END PRODUCTS

II = CONTROL OF EACH PROCESS FLOW

ANNEXE -C-

LIST OF SOURCE AND AGE OF MAIN EQUIPMENT

Ref No.	Equipment	Supplier	Purchase year
1.	UV VIS spectrophotometer	Carl Zeiss-Germany and NEOLAB-Italy	1987 1990
2.	IR spectrophotometer	Carl Zeiss-Germany	1975
3.	Atomic absorption spectrophotometer	Carl Zeiss-Germany	1979
4.	Leucometers	Carl Zeiss-Germany	1978
5.	Tableta disintegrator	IAUC-Romania	1989
6.	Test dissolution apparatus	IAUC-Romania	1989
7.	pH meters	Radelkis - Hungaria	1981
8.	Gas chromatograph	Chromatron-Germany and Carlo Erba-Italy	1982 1990
9.	HPLC	HEWLETT-PACKARD and LIQROCHROM-Hungary	1979 1989
10.	Mass spectrophotometer	Carlo Erba - Italy	1990
11.	Molecular weight tester	French Control Instrument Company	1971
12.	Polarimeters	Perkin-Elmer-Germany	1981
13.	Electronic counter for material particles in injection solutions	HIPC-POYCO-USA	1980
14.	Counter for material particles in air	HIPC-POYCO-USA	1989
15.	Antibacterial activity tester	IAUC - Romania	1991
16.	Sterility tester	Millipore - USA	1988
17.	Thermocouple for control of pyrogenes	ELLAB - Danmark	1980
18.	Analytical balances	Sartorius - Germany	1988
19.	Sterilizers	Tehnica Medicală Romania	1985

ANNEXE -D-

Metrological Checks

Ref No.	Apparatus	Check period	Inspector	Applied standards
1.	pH meters	3 months	SICOMED S.A.	Standard solutions from National Metrological Institute (INM)
2.	Polarimeters	1 year	SICOMED S.A.	Polarimetric tube from its accessories
3.	Gas analysers.	1 year	SICOMED S.A.	Standard gas from INM
4.	Spectrophotometers	1 year	SICOMED S.A.	Standard solutions from INM
5.	Photocolorimeters	2 years	INM	Standard filters of apparatus
6.	Leucometers	1 year	INM	Standard plates
7.	Analytical ba	6 months	SICOMED S.A.	Kits of standard weights

ANNEXE -E-

ANNUAL PRODUCTION CAPACITY - 1991 LEVEL

No.	Plan name	UM	Annual Capacity	Main products
1.	Dry conditioning plant "TABLETA"	pcs. mill.	5,450	tablets, capsules, dragees, coated-tablets
2.	Wet conditioning plant "FIOLA"	pcs. mill.	385	vials with injectable solutions
3.	Infusion solution in atoxic PVC bags and glass bottles plant	pcs. mill.	4	atoxic PVC bags and glass bottles with infusion solutions
4.	Infusion solution in atoxic PVC kits plant	pcs. mill.	3	infusion kits
5.	"DEXTRAN" plant	pcs. th. kg	302 20,000	glass bottles with dextrane solution substance
6.	"CATGUT" plant	threads m. mill.	2.4	surgery threads
7.	Syntesis plants	t	1,903	vitamin C, piramidon, propranolol, phthalyl- sulphathiazole, nefrin, sulphazole, sulphamide, sulphathiazole, various intermediars
8.	Odorants plant	t	479,44	cinnamic aldehyde, aceto- noxime, benzoic acid, etc.
9.	Nitrogen protoxide plant	t	120	gase cylinders under pressure
10.	Tanants and auxiliars plant	t	2,920.7	Romatan FCT, Romatan C, Romatan NSF, Agozol, Sinesol, Romasin P, Deochlorant NVE

DETAILED ANALYSIS OF HUMAN PHARMACEUTICAL SALES BY PRODUCT
 TOP 50 PRODUCTS SORTED BY SALES VALUE IN 1991 IN DESCENDING ORDER:

10. Product Name	Active Substance/ source (d=domestic ip=import. S = SICOIMED)	Dosage UM Form	Sales volume		Price/ unit Febr. 1992 lei	Sales value 1991 Actual at 92 Prices lei' 000	Production Cost			Stock July 1st 1992		
			1991	Jan 6 Months of 1992			Raw mater. cost.	Total Cost	Wholesale Price			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PRODUCT TYPE: TABLET												
1. Ampicilina ampicillin/d		caps. fl.x 250 mg 20			3532100	771000	541,35	1912	492,93	525,39	541,35	29480
2. Propionil- eritromicina erythromycin/ propionyl/d		tabl. fl.x 250 mg 25			1550900	90500	535,71	831	476,69	504,92	535,71	0
3. Antinevralgio acetylsalicylico acid/d caffeine/ip phenacetin/d		compr. boxes x 2000			160091	66400	4210,52	674	3805,58	4146,42	4210,52	12175
4. Tetraacolina HCl tetraacoline/d		caps: fl.x dragej. 16 250 mg			6053000	1991100	108,27	655	96,52	104,18	108,27	305440
5. Acetylsalicylico acid acetylsalicylico acid/d		tabl. boxes x 500 mg 2000			278880	82675	2255,64	629	1950,82	2192,94	2255,64	11277
6. Paracetamol paracetamol/S		tabl. boxes x 500 mg 2000			79000	35200	7518,80	594	6640,55	7163,40	7518,80	9621

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
17. Co-trimoxazol sulfametroxazol trimetoprim/ip			tabl. 500 mg 80 mg	boxes x 800	49600	9100	3368.42	167	2811.06	3145.01	3368.42	1433
18. Negram nalidixic acid/ip			caps: tabl. 500 mg.	fl.x 56	251000	62700	652.63	164	567.26	608.53	652.63	554
19. Tavegyl acid fumarat methyl/ip			tabl. 1.34 mg	fl.x 20	410800	125700	278.19	114	241.89	259.06	278.19	140
20. Furantril dipiridamole/ip			dragee 25 mg.	fl.x 100	499700	-	225.50	113	198.07	212.81	225.57	0
21. Lizadon HCl papaverine/ip phenobarbital aminophenazone			tabl. 60 mg 30 mg 150 mg	fl.x 20	1288100	322000	86.47	111	73.49	79.76	86.47	0
22. Dicarboalm calcium carbonate/d magnesium carbonate magnesium trisilicate			tabl. 489 mg 11 mg 6 mg	fl.x 50	1416900	522200	71.43	101	56.69	67.94	71.43	6022
23. Saprozan saprozan/d			dragee 100 mg	fl.x 30	10082000	420400	78.94	80	68.91	76.11	78.94	17488
24. Torecan thiethylperazine maleinate/ip			dragee	fl.x 15	572000	170600	130.82	75	113.61	122.15	130.82	4532
25. Papaverina papaverin/ip			tabl. 100 mg	fl.x 30	784300	294000	85.71	67	72.96	80.23	85.71	7040

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
26. Fenobarbital			tabl.	fl.x10	1818400	753400	33.83	62	29.05	32.09	33.83	232150
27. Vitamin-B ₆ vitamin B ₆ /ip			tabl.	fl.x 20	957600	297200	63.16	60	55.42	61.04	63.16	440
28. Ludiomil olorhidrat de ludiomil			film: tabl.	fl.x 20	41700	11240	1452.65	60	1305.91	1378.78	1458.65	341
29. Brofiksen HO1 bromhexin/d			tabl.	fl.x 20	1122100	539700	45.11	51	39.75	43.93	45.11	36760
30. Calciun lactat lactat de calciu/ ip.			tabl.	fl.x100	866500	44800	56.39	49	51.31	52.57	56.39	0
31. Fasigyn thinidazole/ip alginate acid			film: tabl.	fl.x 4	354400	248400	127.82	45	109.55	119.67	127.82	23420
32. Digoxin digoxin/ip			tabl.	fl.x 40	876100	328300	51.13	45	38.60	47.86	51.13	38120
33. Glutamolatate Magnesium + B.6 glutamolatate magnesium/d vitamin.B.6/ip			oaps.	fl.x 45	92100	20700	473.68	44	425.23	458.81	473.78	0
34. Carbo medicinalis Norit coal/ip			tabl.	fl.x 100	248700	33400	105.26	26	42.26	79.67	105.26	28159

TABLETS SALES TOTAL :

9,815

PRODUCT TYPE, AMPOULE												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
35.	Algoalmin novalgin/ip		50 % 100 %	boxes	371299	166964	827.07	307	610.17	792.97	827.07	2558
36.	Vitamin C ascorbic acid/S		10 % 100/5	"-	126343	71605	1804.51	228	894.00	1145.46	1804.51	9860
37.	Venostat reptilase/ip		5/1	"-	256793	91406	751.88	193	468.95	501.46	751.88	8543
38.	Physiological serum NaCl/d		100/10	"-	150495	154821	1127.82	170	838.30	1068.98	1127.82	14641
39.	Sterile catgut oxen and sheep intestine/d		1.5 m	vials	817400	488480	188	154	48.68	75.12	77.08	124840
40.	Fosfobion - Na ₂ ATP triphosphate		1 % 100/1	boxes	78382	35705	1127.82	88	640.65	809.77	1127.82	5133
41.	Vitamin B ₁ vitamin B ₁ /ip		100/2	"-	105443	132356	751.88	79	450.30	624.09	751.88	39225
42.	Vitamin B ₁₂ vials in B ₁₂ /d		50 gamma	"-	58577	10495	751.88	44	428.24	590.75	751.88	4655
43.	Plafen pitophenone hydrochloride/d novalgin/ip		100/5	"-	16901	20465	2255.64	38	1730.41	2010.25	2255.64	3096
44.	Mialgin dolocontral/ip		5 %	"-	19005	3962	1804.51	36	1040.11	1424.57	1804.51	33

TOTAL OF VIALS SALES,

1,337

DETAILED ANALYSIS OF RAW MATERIALS PURCHASE

Raw materials (incl. excipients)

No.	Product name	Quality	Supplier	U/M	Volume		Price/ unit Febr. 1992	Purchase value		Stock 1.07. 1992
					1991 real	I half- year 1992		1991 real	1991 at 1992 prices	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Ampicillin	exp.USP XXI BP 80 imp.FR IX.	Antibiotios Iasi	kg.	17,000	7,000	73,000	527,000	1,241,000	0
2.	Propionyl erythromycin	FR.IX.	"-	MUI	9,300	-	82,100	321,780	763,530	0
3.	Sinerdol	DR.IX.	"-	kg.	2,210	380	202,000	195,585	446,420	100
4.	Acetylsalicylic acid.	NII 1979/89	Syntesis Oradea	"-	358,000	170,000	1,213	163,964	434,254	38,000
5.	Phenacetene	STR 223/85	Sintofarm Buo.	"-	63,000	28,400	6,470	161,280	407,610	0
6.	H01 tetraacycline	FR IX USP XX	Antibiotios Iasi	"-	25,500	-	14,800	163,965	377,400	150
7.	Oxacillin	FR.IX.	"-	"-	2,800	1,400	114,000	130,480	319,200	0
8.	Paracetamol	STR 2511/88	Sintofarm Bucuresti	"-	87,000	47,200	3,340	137,460	290,580	0
9.	Calcium gluconolactate	4681/86	Terapia Cluj	"-	94,000	-	2,300	103,400	216,200	45,000
10.	Zn compound	10918/82	Doljohim Craiova t.		197	-	921,700	33,153	181,574	0

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11. Refined ethyl alcohol	14/87 tip M	Arpechim Pitesti t. Ghidigeni Indagrara Arad Sinsimion Mirecurea Cluj.	t.	380	129	305,433	85,014	116,064	10	
12. Acetic acid	6365/70	Doljohim Craiova t.	t.	365	99	268,000	31,353	97,820	28	
13. Glucose inj.	184/FR.IX.	Terapia Cluj	kg.	191,000	25,000	425	57,300	81,175	31,000	
14. Phenol	oal.I.	Petrobrazi	t.	494	142	156,330	63,947	77,227.02	0	
15. Gluconic calcium inj.	3803/74 FR.IX.	Terapia Cluj	kg.	40,100	2,000	1,800	32,080	72,180	23,000	
16. Sobutil	Antibiotias Iasi		kg.	330	52	174,500	127,182	57,585	0	
17. Acetanilide	6117/79	Colorom Codlea	t.	69	2	737,500	10,302	50,887.5	0	5
18. Disodium adenosine- phosphate	7138/85	Biofarm Bucuresti	kg.	230	105	212,000	17,086	48,760	0	
19. Sugar powder	12239/84	Roman	t.	348	129	130,000	31	45,240	12	
20. Dextrose	2409/77 oal.I.	Amidex Tirgu Seculesc	t.	418	213	105,000	43,890	43,890	14	
21. Formic acid	4993/83 oal.I.	Opşa Mioă Tîrnăveni	t.	117	8	351,400	19,188	41,113,8	3,2	
22. Acetone	6366/76	Petrobrazi	t.	412	102	99,350	40,932,2	40,932,2	0	
23. Benzene		Centrala PECO	t.	522	0	73,000	16,704	38,106	17	
24. Brofinen	FR.IX.	Antibiotias Iasi	t.	210	130	165,000	13,860	34,650	0	

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
25. Technical sulphuric acid.		164/75	Dunăoara Brăila Bacău Borzești	t.	1,119	228	29,800	18,463	33,346,2	45
26. Sodium hypochlorite		918/83	Vîlcea Borzești	t.	1,045	642	31,200	14,630	32,604	0
27. Oleum 20 %		37/86	Valea Călugărească Săvinești	t.	799	0	39,950	10,786	31,920,05	31
28. Citric acid		NII 2292/81	Olimpia Giurgiu	t.	39	17	775,000	29,225	30,225	1
29. Chlorosulphonic acid		3045/76	Romfosfochim V.Călugărească	t.	1,735	45	165,000	10,297	28,627.5	190
30. Isopropyl alcohol		NI 1356/84	Chimcomplex Borzești	t.	104	45	242,650	12,012	25,235.6	18
31. Hydrochloric acid		330/80	Vîlcea Borzești	t.	1,080	227	21,100	8,100	22,788	180
32. Piracetam		NTR 10710/82	Sintofarm București	kg.	1,700	2,010	12,615	10,965	21,445	870
33. Ni-Al alloy		0 11/86	IMMR București	t.	18	6	1,148,957	68,947	20,681,426	0
34. Meclorphenoxate		STR 4207/86	Sintofarm București	kg.	2,400	600	8,250	10,188	19,800	700
35. 37 % Formol		77/72	Victoria Făgăraș	t.	578	159	29,600	5,029	17,108.8	10
36. Methyl alcohol		6552/83	- "	t.	320	88	47,000	3,852	15,087	24
37. Starch.		7/69 cal.I.	Amidex Tîrgu Secuiesc	t.	259	156	54,000	13,986	13,986	22

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
38.	Paracetaldhyde	9043/79	Doljohim Craiova	t.	129	0	10,141	13,081,89	13,081,89	0
39.	Isopropylamine	10957/77	Chimcomplex Borzești	t.	54	0	240,000	2,834	12,960	19
40.	Chloroform	3306/82	"-	t.	94	24	126,100	0,408	11,853.4	33
41.	Dimethylamine	10951/77	"-	t.	52	0	220,030	2,792	11,441.56	10
42.	Benaphthol	2813/79	Colorom Codlea	t.	15	0	761,800	2,203	11,427	0
43.	Naphthalene	1278/84	Galați	t.	79	27	97,700	7,718.3	7,718.3	0
44.	Diethylphthalate		Solventul Timișoara	t.	90	56	80,000	8,658	7,200	17
45.	Technical glycerine		Sin București	t.	26	7	247,860	5,304	6,444,36	0.5
46.	Bitartrate choline	NII 4978/72	Sintofarm București	kg.	920	990	4,840	1,738	4,452.8	360
47.	Vitamin B ₁₂	FR.IX.	Antibiotica Iasi	gr.	265	0	16,100	1,176	4,266.5	0
48.	Helianti oleum (A)	oal.I.	Muntenia București	t.	31	9	116,150	2,030.5	3,600.65	5
49.	Epoxy soya oil	12335/85	Solventul Timișoara	t.	8	2	419,700	1,357	3,357,6	0,3
50.	Pharmaceutical propylene glycol	NTR 10484/81	Oltechim Râmnicu Vilcea	t.	11	6	302,500	792	3,327.5	0
51.	Zn sulphate	2367/80	Copșa Mică	t.	20	2	165,000	1,600	3,300	0

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
52.	Chloramphenicol	2471/84	Terapia Cluj.	kg.	50	0	41,800	74	2,090	0
53.	Soda	98/76	Govora	t.	21	14	76,440	609	1,605.24	0,3
54.	Polyethylene glycol 4000	CS 362/85	Petrobrazi	t.	5	2	175,000	638	875	0,4
55.	Dichloroethane	CS 17/84	Oltohim Rimnicu Vilcea	t.	3	0	230,800	35	692,4	0
56.	Ethylene oxide	8736/84	Petrobrazi	t.	2	1	231,060	397	462.12	0
57.	Sodium sulphate		Dunaoor Braila	t.	1	20	262,300	97	262.3	0
58.	Sodium silicate	2902/87	Govora	t.	18	8	14,310	101	257,58	1,3
59.	Hydrogen peroxide	5787/74	Chimopar	t.	1	2	76,400	19	76.4	0
60.	Paranitrochloro- benzene.	8444/69	Nitramonia Făgăraş	t.	0	10	494,720	0	0	0

ANNEXE - H.1 -

DETAIL ANALYSIS OF RAW MATERIALS PURCHASE

Synthesis raw materials

No.	Product name	Quality	Supplier	U/M	Volume		Price unit		Purchase value		Stock July, 92
					1991	1st 6 Months of 1992	1991 \$	1992 \$	1991 \$	1992 \$	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	Aspartic acid	BP/USP	Tocelo-Holland	kg	200	1,000	6,66	5,55	1,332	5,550	-
2.	Sodium amital	BP/80	Avrachem-Switzer.	kg	2,450	3,000	56,32	48,66	137,994	145,980	-
3.	Alphanaphthol	98 %	Sand D-England	t.	-	10	-	5,47	-	54,700	-
4.	Caffeine	FURSS X FF.IX.	Selectchimie- Switzerland.	t.	-	10	-	9,4	-	94,000	5
5.	Glycerio monochlorohydrine	Specifi- cation.	Sidaco-Holland	kg.	9,000	3,800	4,26	4,11	38,340	15,618	3,800
6.	Novalgin	DAB _B	Avrachem-Switzer. Pharmex-Austria Tocelo-Holland Alcapharm-Holland	t.	-	15 10 - 20	- 8,9 - 8,9	9,85 - 9,48 9,20	- 89,000 - 178,000	147,750 - 474,000 276,000	- - - -
7.	Vitamin B ₆	FF IX. DAB VII.	Selectchimie- Switzerland Hoffman la Roche Switzerland.	t. kg	- 8,727	5 -	- 36,5	45 -	- 314,562	225,000 -	- -
8.	Vitamin D ₂	USP XXI	Chemapol- Czechoslovakia.	kg	-	50	-	2.250	-	112,500	50
9.	Furosemide	Specifica- tion.	Avrachem- Switzerland.	kg	80	50	75	74	6,000	3,700	-
10.	Collistin sulphonate	BP 80	Sidaco-Holland.	kg	130	30	1,177	1,130	153,010	33,900	30

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
11.	Decandron	BP 88	Diosyrotin-Holland	kg.	5,5	4	2,565	2,635	14,108	10,540	4
12.	Dolcoentral	USP XX	"-	kg.	201	100	246,9	240,2	49,627	24,040	100
13.	Iodopamide	USP XXII	Dibra Italy	kg.	540	300	115,5	141	62,370	42,300	-
14.	Meprobat	BP 80	Alcapharm-Holland Merk-Austria.	kg. t.	- 10	2,700 -	- 8,2	7,55 -	- 82,000	20,385 -	1,00 -
15.	Oxacilin	USP XXI	Tocelo-Holland	kg.	-	1,000	-	94,85	-	94,850	-
16.	Sulphuric strychnin.	FF 65	Selectchemie- Switzerland Avrachen-Switzer- land.	kg.	- 10	10 -	- 54	86,9 -	- 540	869 -	10 -
17.	Testosteronafuryl propionate	BP 80	Diosynth-Holland	kg.	10	3	510,8	474	5,108	1,422	3
18.	Thyridazin	BP 80	Selectchemie- Switzerland. Avrachen-Switzer-	kg.	- 250	500 -	225 224,86	228,6 -	- 56,215	114,300 -	- -
19.	Vitamin B ₁₂	USP XXI	NCLAT - France	kg.	-	5	-	7,600	-	38,000	3
20.	Clotrimazol	USP XX	Selectchemie- Switzerland.	kg.	-	350	-	55,5	-	19,425	-

DETAIL ANALYSIS OF RAW MATERIALS PURCHASEEXCIPIENTS

No.	Product name	Quality	Supplier	U/M	Volume		Price/unit		Purchase value		Stock July, 9
					1991	1st 6 months of 1992	1991 \$	1992 \$	1991 \$	1992 \$	
1.	Carboxymethylcellulose	USP XXI	Avrachem- Switzerland	t.	5	-	4,70	-	23,497	-	-
2.	Luviskol VA 64	Specifi- cation	BASF - Germany	t.	3,2	-	17,08	-	54,656	-	-
3.	Lactose	BP 80	Tocelo-Holland	80	-	-	0,831	-	66,480	-	70
4.	Talc	BP 73	Sidaco-Holland	100	86	-	0,416	0,335	41,600	28,840	50
5.	Avicel pH 101 + 102	Specifi- cation	Tocelo-Holland	kg.	4,700	2,000	3,1	3,25	14,570	6,500	-

DETAIL ANALYSIS OF RAW MATERIALS PURCHASE

RAW MATERIALS IMPORT FOR COMPLETION

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Chlorosulphonic acid	Specification	Chemol RT Hungary	t.	47	231	0,280	0,265	13,160	61,215	-	
Ampicillin substance	BP 88	Helm- Germany	kg.	-	3,000	-	73	-	219,000	-	
Phenacetine	RF IX	Selectoemie- Switzerland	t.	-	8	-	6,45	-	51,360	-	

SUMMARY OF MAIN PLANT ITEMS

Group : Dry conditioning

Building: Film Coated tablets and packaging
(Body A) -22/1

Building or equipment	Type	Size	No	Age (years)	Comments
1	2	3	4	5	6
Building	monolith Concrete	ground floor (79 x 16 x 12) A = 1264,5 m	1	25	fire categ. "0"
Equipment Mixer.	horizontal with mixer Z	50 kg	1	11	
Preparation vessel	cylinder	30 kg	1	6	
Dryer	with trays	50 kg	1	2	
Homogenizator		50 kg	1	6	from import
Coated tablets plant	Glatt	80 kg	1	6	from import
Accounting tablets machine	Rotax	1000tb/h	1	9	from import

SUMMARY OF MAIN PLANT ITEMS

Group: Dry conditioning

Building: Tablets and capsules (Body B)
22/2

Building or equipment	Type	Size	No	Age (years)	Comments
1	2	3	4	5	6
Building	Monolith Concrete	Ground floor (116 x 24 x x 7) A = 2784 s.m.	1	23	fire categ. "0"
<u>Equipment</u>					
Grinding mill (stainless steel)	Alpine	100 kg	2	25	from import
Grinding mill (stainless steel)	Apex	100 kg	2	12	
Vibrating sieve (stainless steel)		100 kg	2	9	- " -
Mixer	horizontal with mixer Z	400 l	2	25	
	"	100 l	2	25	
	"	50 l	1	25	

1	2	3	4	5	6
Bed fluid dryer	Glatt	200 kg	3	25	from import
	"	100 kg	3	12+25	
Dryer	with trails	200 kg	9	5+25	
Beders' homogenizator	oylinder horizontal	200 kg	5	25	
Dry granulator	Brewitt	100 kg	3	25	from import
Wet granulator	Glatt	100 kg	1	12	from import
Tablet forming machine	MT 30	54000 tb/h	9	1-3	
	T x 40 killian	72000 tb/h	2	4-5	from import
	T x 30 killian	54000 tb/h	1	1	form import
	NRD 51 killian	73000 tb/h	1	16	from import
	NRD 33 Killan	47000 tb/h	4	25	from import

1	2	3	4	5	6
	PRESCOTT killian	24000 tb/h	2	25	from import
	Giffel killian	24000 tb/h	1	16	from import
	Kiss Killian	11000 tb/h	4	4 ÷ 25	from import
	Express Monesty	66000 tb/h	1	12	from import
	Rotapress Monesty	54000 tb/h	1	12	from import
	RTM 41 Russian	59000 tb/h	2	6	from import
Accounting tablets machine	Rotax	1000 tb/h	1	25	from import
Sugar coated machine	copper	25 kg	4	42	from import
	stainless steel	25 kg	3	33	from import
Filling capsules machine	Zdnassi	6300 opa/h	1	10	from import
	Bosch	63000 opa/h	1	11	from import

SUMMARY OF MAIN PLANT ITEMS

Group Dry conditioning

Building: Packaging (Body F) - 22B

Building or equipment	Type	Size	No	Age (years)	Comments
1	2	3	4	5	6
Building	monolith concrete	ground floor (116 x 24 x 7) 2784 m	1	25	fire categ. "0"
Equipment					
Packaging in polystyren or glass bottles tablets line	king	3000 bt/h	7	20-25	from import
Thermo welding bands packaging tablets machines	Noack	60,000 tb/h	8	6-25	from import
	Romania	60,000 tb/h	2	4-6	from import
Packaging pablets machines	Noack	50,000 tb/h	5	25	"
Thermowelding bands packaging tablets machines	Uhlmann	60,000 tb/h	2	19	"
Packaging in blisters tablets machines	Noack	50,000 tb/h	1	12	
	Uhlmann	50,000 tb/h/hh	1	16	"
Accounting tablets machines	Rotax	10,000 tb/h	4	25	"

SUMMARY OF MAIN PLANT ITEMS

Group Dry conditioning

Building; sugar coated tablets Body G
nr. 22/5

Building or equipment	Type	Size	No	Age (years)	Comments
Building	monolith concrete	ground floor (105 x 24 x 7)m 2520 m ²	1	25	fire categ "0"
Equipment					
Grinding mill	Apex	50 kg	1	12	from import
Mixer	Batagione	100 l	1	12	from import
Fluid bed dryer	Glatt	100-200 kg	2	5	
Dry granulator	Frisewitt	100 kg	2	25	from import
Tableting machine NRD 33	Killian	47000 tb/h	2	7	from import
T x 21	"	38000 tb/h	1	5	"
MT 21	Romania	38000 tb/h	1	5	"
Packaging tablets machines	Romania	17000 tb/h	2	7	"
Painting plastic tubes	Romania	17000 tb/h	1	4	"
Grinding mill	Nagema	100 kg	1	17	from import
	Perplex	100 kg	1	25	from import
	Apex	100 kg	1	42	from import

1	2	3	4	5	6
Mixer	horizontal with mixer Z	50-400 kg	4	21-42	
Dryer with trays	electrical	200 kg	2	8	
"	with steam	200 kg	13	6	
Dry granulator	Frewitt	100 kg	3	8-42	from import
Homogenizator	cylinder	50-200 kg	6	6-25	
Reactor stainless steel	horizontal cylinder	20-200 l	4	21-25	
Wet granulator	Glatt	200 kg	1	12	from import
Tableting machine -Kiss	Killian	11,000 tb/h	4	40	"
	RUI Killian	24,000 tb/h	1	40	"
	Nagema Nagema	34,000 tb/h	5	6	"
	NRD 33 Killian	47,000 tb/h	1	7	"
	MT 20 Romania	24,000 tb/h	6	6-25	"
	MT 30 "	54,000 tb/h	6	25	"
Coating tablets plant	Glatt	200 kg	1	12	from import
Sugar coating tablets turbine	from cooper	25 kg	34	21-35	
	Pellegrini	50 kg	1	38	from import
	Pelaggini	150 kg	1	20	from import
Drugs power compressing plant	Glatt	2 kg/h	1	10	from import
Powder capsule filling machines	Bosch	6300 caps/h	2	4	from import

SUMMARY OF MAIN PLANT ITEMS

Group :Dry conditioning

Building: Carbon tablets 22/6

Building or equipment	Type	Size	No	Age (years)	Comments
1	2	3	4	5	6
Building	brick	Ground floor (15 x 12 x 8)m 180 m ²	1	23	fire categ. "0"
Equipment Grinding mill	Apex	100 kg	6	23-42	from import
Mixer	horizontal mixer Z	50 -400 l	3	30	
Dryers	with trays	200 Kg	14	30	
Dry granulator	Frewitt	100 Kg	1	12	from import
Powders homogenizator	cylinder	100 kg	3	35	
Powders conveyor	Vacumax	600 kg/h	1	42	from import
Tableting machine	Killian	47,000 tb/h	2	20	from import
	Killian	24,000 tb/h	2	38	from import
	Kiss	11,000 tb/h	3	20	"
	MT 20	24,000 tb/h	3	8	"
Accounting tablets machine	Rotax	10,000 tb/h	1	6	from import
Thermowelding bands packaging tablets machines	Siebler	40,000 tb/h	2	29	
Powders packaging little bag machine	Siebler		1	20	from import.
	România		1	20	from import
			1	10	

List of Books and equipments

- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA - THE NATIONAL FORMULARY 1990
(USP XXII - NFXVII).
Order number 024
- THE United States Pharmacopeia - The National Formulary 1990
(USP XXII - NFXVII).
Order number 243
- THE MERCK MANUAL
of Diagnosis and Therapy.
15-th edition
Order number C16
- THE MERCK INDEX
11-th edition
An encyclopaedia of chemicals, drugs and biologicals
Order number C10
- HANDBOOK OF PHARMACY HEALTH-CARE
Diseases and Patient Advice
Edited by Dr. Robin S. Haman
0853692300
- DRUGS IN USE
Clinical Case Studies for Pharmacists
Edited by Linda S. Dodds
0853692335
- HANDBOOK OF NONPRESCRIPTION DRUGS
8-th edition
Produced by the American Pharmaceuticals
Association
Order number C17
- Goodman and Gilman's
THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS
8-th edition
Edited by A.G.Gilman TW Rall, AS.Nies
and P Taylor
Order number 036

- HARD CAPSULES

Development and technology

Edited by K. Ridgway

0853691592

from

The Pharmaceutical Press

1, Lambeth High Street

LONDON SE1 7 JN, ENGLAND

- Essential Drugs Price List

(February - June 1991 & 1992)

from UNICEF/Copenhagen

Tel 312 62 444

Fax 312 69 421/ Telex 19813

- The International Price Indicator Guide / 1992

Management Science for Health 1993.

Drug Management Programme

165 Allendale Road

Boston, MA 02130 USA

Phone (617) 524-7799

Fax (617) 524 - 2825

Telex: 4990154 MSHUI

PHARMA TEST Dissolution Tester Type PTWS III
and accessories

Supplier :

PHARMA TEST APPARATEBAU GMBH,
Siemensstrasse 5,

D-6452 Hainburg, Germany

Telephone : 0 61 82 / 6 80 71

Telex : 4 184 501 PHT D

Fax : 0 61 82 /- 6 67 39

Backstopping Officer's Technical Comments
based on the work of Mr. P. Grelet
SI/ROM/90/801/11-52

SICOMED S.A., once the flagship of the Romanian pharmaceutical industry producing specialties such as Gerovital and Aslavital, is facing technical and economic difficulties owing to the unfavourable economic environment characterized by inflation and increasing prices of raw materials on one hand, and fixed prices of pharmaceutical products on the other hand.

At its top, SICOMED S.A. used to meet about 50% of the Romanian market demand, therefore, it had a monopolistic position in the country. The company is involved in synthesis of pharmaceutical chemicals and formulation and packaging of final dosage forms. As product mix is spreading throughout the pharmaceutical products, but the company has not developed any characteristic feature, any particular strength. Without a specialized area of activity the company could not develop a critical mass of experience and expertise which would provide an attractive offer for a foreign partner. Co-operation agreements in the past with Pfizer, Ciba-Geigy and Sandoz could not really make a significant impact since, according to our opinion they were established in the era when SICOMED still had its monopolistic position.

During the dramatic political changes in Romania, the main objective of the company was to keep the continuous supply at the highest possible level and no financial resources could be secured to keep pace with the technological developments of the international pharmaceutical industry. As a result, SICOMED S.A. would require significant capital investment to be updated and to meet the requirements of good manufacturing practices (GMP) of the pharmaceutical industry.

The most important step to be taken is to put the blister packaging machine into operation. This should be carried out in compliance with the GMP in order to create an export potential for the company.

SICOMED S.A. would also need the advice on what are those minimum technical amendments at the company layout that could be done in a practical/pragmatic way with minimum investment. The personnel, materials and products flow should meet GMP and, therefore, an expert advice would be needed to introduce all these changes that would not require any major investment but would improve the situation. Similarly an advice from an economist experienced in the pharmaceutical industry should be sought to give recommendations what changes could be made to economize the built-in capacities.

A recent UNIDO HQ staff mission has found that there is no dialogue among the Romanian pharmaceutical manufacturers. It is therefore recommended that a Romanian Pharmaceutical Manufacturers' Association be established. Such an Association would be based on the common interest to address all issues that the industry is facing in the country, such as increasing prices of raw material, essential supplies, general inflation and fixed pharmaceuticals prices, competition with foreign companies being established in the country, difficulties in attracting human resources of high quality, scarcity of investment for the domestic pharmaceutical industry, etc.