



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

1644

ASSISTANCE AU CENTRE NATIONAL DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES
POUR LA FABRICATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES
A PARTIR DE PLANTES MEDICINALES
DP/MAG/84/017
MADAGASCAR

Rapport final*

Etabli pour le Gouvernement de Madagascar
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. Leone Tognini Bonelli
Docteur en Chimie - Consultant ONUDI

Fonctionnaire chargé de l'appui au projet: R.O.B. Wijsekera,
Service des industries chimiques

Organisation des Nations Unies pour le développement industriel
Vienne

* le présent rapport n'a pas fait l'objet d'une mise au point

S O M M A I R E

Avant-propos

Document de projet

Aperçu des conclusions et recommandations

1.0 INTRODUCTION

1.1 Buts et objectifs du Projet

1.2 Termes de référence de la mission

1.3 Informations générales sur le C.N.R.P.

2.0 SITUATION ACTUELLE

2.1 Les Départements

2.2 Les Laboratoires

2.3 L'Atelier Pilote

2.4 La Bibliothèque

2.5 Le Personnel

3.0 PROBLEMES ET CONTRAINTES

3.1 Activités et Résultats

3.2 Organisation du Centre

3.3 Orientation des recherches

3.4 Programmes du travail

3.5 Mode de travail

3.6 Conventions

3.7 Equipement et matériel consommable

3.8 Collaboration internationale

4.0 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

4.1 Conclusions

4.2 Recommandations

4.2.1 Cadre conceptuel

4.2.2 Cadre budgétaire

4.2.3 Cadre travail

4.2.4 Cadre personnel

4.2.5 Cadre récapitulation

ANNEXES

I. Liste de livres et revues conseillés

II. Compte-rendu de la réunion avec l'expert de marketing

III. Plan de travail prévu pour l'année 1987

IV. Liste de l'équipement parvenu ou en train d'arriver

V. Liste de l'équipement supplémentaire à commander

VI. Budget révisonné

AVANT - PROPOS

Arrivé à Vienne de l'Italie le soir du 12 Août 1986, je me suis présenté au Siège de l'ONUUDI à Vienne pour le briefing le 13 au matin.

Après les démarches administratives nécessaires j'ai pris vision des différents documents concernant le Projet.

Successivement j'ai pu contacter le Dr. WIJESKERA, responsable du Projet, qui m'a donné des précisions, m'a mis au courant de mes devoirs et de la ligne à suivre à Madagascar, en me recommandant de me tenir aux directives du Directeur du Centre.

En n'arrivant à Antananarivo par Paris que le 19 Août (à cause des difficultés de correspondance des avions), j'ai été accueilli à l'Aéroport par le Représentant Résident du PNUD et par le Chef du Département de Pharmaceutique (et intérimaire de Chimie) du Centre National de Recherches Pharmaceutiques (C.N.R.P.), le Dr. Elie RAFIDINARIVO.

L'après-midi, j'ai participé à une conversation d'introduction sur le Projet de la part de Madame Vibeke ANDERSEN qui le matin suivant m'a accompagné au Centre et m'a présenté à la Directrice, Madame ANDRIATSIFERANA.

En principe, ma mission devait être effectuée en deux temps, de deux mois chacun, mais à la fin du premier bimestre, étant donné que le technicien pour la mise au point de l'important équipement de laboratoire mis à la disposition par les Nations Unies retardait son arrivée, la Directrice m'a demandé de retarder mon départ et de réunir ma mission en un seul temps de quatre mois. J'ai accepté, après l'accord du PNUD et de l'ONUUDI.

J'ai quitté le C.N.R.P. à compter du 8 Décembre et je me suis présenté à Vienne pour mon debriefing le mi-Décembre 1986.

DOCUMENT DE PROJET

Titre : Traitement et formulation de produits pharmaceutiques à base de plantes médicinales et aromatiques. Assistance au "Centre National de Recherches Pharmaceutiques"

Numéro : DP/MAG/84/017/F/01/3

Durée : Trois ans

Fonction : Développement des
primaire Institutions

Date début projet : Janvier 1985

Fonction : Appui direct
secondaire

Secteur : Industries diverses et
artisanat (10)
(clas. Gvt.)

Secteur : Industrie (05)
(clas. PNUD)

Sous-secteur : Industrie légère
(10.1) (clas. Gvt.)

Sous-secteur : Institutions d'appui
Industriel (clas. PNUD)
(05.10)

Agence d'exécution du Gouvernement :
"Centre National de Recherches
Pharmaceutiques" (Ministère de la
Recherche Scientifique et Technolo-
gique pour le Développement)

Agence d'exécution des Nations Unies :
Organisation des Nations Unies pour
le Développement Industriel
(O N U D I)

Contribution Gouvernementale :
en nature

Contribution du PNUD :
US \$ 440.312

au nom du Gouvernement

Date : _____

au nom de l'Agence d'Exécution

Date : _____

au nom du PNUD

Date : _____

APERCU DES CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le "Centre National de Recherches Pharmaceutiques" d'Antananarivo constitue un organisme qui pourra être très utile à l'industrie locale du secteur et aux besoins de la santé publique.

Ce Centre, situé sur une surface d'environ 10.000 m² dont le 15 % sont couverts et affectés aux laboratoires, à l'administration et aux services généraux, présente une structure compacte, rationnelle et moderne ; il est relativement petit mais, suite au massif apport des Nations Unies, est maintenant presque complètement équipé et en mesure de conduire des recherches approfondies jusqu'au niveau pilote pour l'étude et la production d'extraits de plantes médicinales, d'huiles essentielles, ainsi que pour la fabrication de spécialités médicinales et galéniques.

Le personnel technique, aujourd'hui insuffisant, est attentif, fiable et les cadres ont une qualification de bon niveau par des études et des diplômes acquis ou complétés à l'étranger.

Etant donné qu'il existe au Centre de graves difficultés budgétaires pour l'achat en devises, dans le but qu'il puisse atteindre une autonomie économique, on devrait aussi étudier des produits d'hémisynthèse à partir de dérivés de plantes, à vendre à l'étranger.

On devrait augmenter la collaboration internationale, sans excéder en secret, et on devrait intensifier les recherches soit sur les spécialités médicinales, soit sur les formes galéniques, plus simples et plus rapides à réaliser, qui ne demandent pas l'homologation et sont utiles pour la santé publique et plus faciles à placer sur le marché interne.

Au niveau qu'on a rejoint, j'estime que l'assistance au Centre de la part des Nations Unies devrait être prolongée pour quelques années encore. Si possible, et sous des conditions bien définies, elle devrait être orientée à :

- a) compléter l'équipement et aider à l'achat de matériel consommable qu'on ne peut pas trouver sur place (solvants et réactifs) et doit être payée en devises ;
- b) envoyer de temps à autre des Consultants ;

- c) donner aux chercheurs des bourses à utiliser à bref terme à l'étranger (même en Afrique) pour des problèmes spécifiques ;
- d) engager des volontaires des Nations Unies et, si possible, envoyer sur place un ou deux Experts pour superviser le laboratoire chimique, le contrôle de qualité et l'Atelier pilote.

Je crois que, pour soulager l'actuelle Directrice du Centre, très active et consciencieuse mais surchargée de travail administratif, on devrait aussi introduire un Directeur Technique, tel qu'un CTP des Nations Unies, de qualification chimiste.

Pour le meilleur développement du Centre, on devrait effectuer une programmation détaillée qui entraînerait :

- une recherche de marché préliminaire pour orienter les recherches ;
- des plans de travail détaillés précisant des "indicateurs d'efficacité et d'avancement" sur lesquels baser l'évaluation des résultats ;
- des rapports d'activités indiquant les activités portées à terme ainsi que les raisons des retards et des succès.

Chaque semestre, on devrait tenir des Conférences Tripartites, jusqu'à présent négligées, dans le but de réviser le travail et éventuellement modifier le programme.

Je suis convaincu qu'on ne pourra obtenir des résultats concrets qu'avec ce système engageant et peu agréable ; autrement, on ne pourra vaincre cet état de productivité limitée, même partiellement justifiée par les difficultés du moment.

1.0 I N T R O D U C T I O N

1.1 Buts et objectifs du Projet - Résultats attendus

Le Projet a pour but le développement, plus précisément il se propose d'aider Madagascar à acquérir une certaine autonomie dans le domaine des produits pharmaceutiques en utilisant ses ressources végétales, si variées et importantes.

Ses objectifs immédiats sont :

- assistance au C.N.R.P. pour mettre au point des techniques de fabrication de médicaments pour le soin de la santé publique à partir de plantes médicinales et aromatiques locales ;
- réalisation de produits purifiés ou transformés d'origine végétale, actuellement exportés à l'état brut, afin d'en percevoir la valeur ajoutée ;
- contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques obtenus au Centre pour leur donner la garantie conforme aux normes internationales.

Les principaux résultats qu'on devrait attendre selon le document du Projet sont les suivants :

- mise en place des techniques pour le traitement à l'échelle pilote de certaines plantes médicinales et aromatiques ;
- production d'extrait de plantes et d'huiles essentielles à l'usage pharmaceutique ;
- élaboration de protocole de production pour de nouvelles formes pharmaceutiques à base d'extraits végétaux (en vue de la production initiale et d'une évaluation clinique) ;
- préparation de documents techniques pour le contrôle de qualité des produits réalisés.

1.2 Termes de référence et déroulement de la mission

Les termes de référence de la mission ont été définis dans le "job description" envoyé au moment de mon engagement et confirmé à Vienne de vive voix.

Les points auxquels je devais m'en tenir, en tant que consultant près du groupe des techniciens du Centre, étaient :

- 1) l'étude de méthodes convenables à la réalisation de produits pharmaceutiques tirés de plantes médicinales locales ;
- 2) la participation à la formation "in loco" du personnel technique ;
- 3) la formulation de propositions pour l'assistance future au Projet.

En ce qui concerne les "propositions pour l'assistance future au Projet", j'ai pris comme base de référence le Document de Projet (2^{ème} partie) signé en 1985 par le Gouvernement Malgache et le PNUD ; et j'ai cherché à préciser et quantifier les objectifs souhaités dans ce document.

Pourtant, avant de formuler des propositions, j'ai effectué la comparaison entre les objectifs, les activités et les résultats attendus dans le Document de Projet et les activités complétées et l'état que le C.N.R.P. a atteint à l'heure actuelle, après deux années de la date du début du Projet.

Certaines conditions existant lors de la rédaction du présent Projet sont changées, par conséquent, sans porter des jugements sur les accords signés, il nous semble opportun de réexaminer les objectifs et le design même du Projet, dans le but d'évaluer dans quelle mesure les changements intervenus nécessitent sa redéfinition à certains niveaux.

Ce document constitue le rapport de la mission et est divisé en quatre parties :

1. Introduction - Buts et objectifs du Projet, etc...
2. Situation actuelle - Activités en cours, etc...
3. Problèmes et contraintes - Identification, etc...
4. Recommandations - Redéfinition du Projet, conditions pour continuer l'assistance, etc...

1.3 Informations générales concernant le C.N.R.P.

Du point de vue juridique et administratif, le "Centre National de Recherches Pharmaceutiques" (C.N.R.P.) d'Antananarivo a été créé par décret présidentiel en Octobre 1976 comme "Etablissement à caractère industriel et commercial doué de personnalité civile et d'autonomie financière" avec les objectifs précisés dans le cadre institutionnel suivant :

- 1) mise en valeur de la médecine traditionnelle par des recherches ethnobotaniques, biologiques et chimiques sur des plantes médicinales locales ;
- 2) étude et amélioration de la culture de ces plantes ;
- 3) élaboration et exploitation des formes pharmaceutiques qui en dérivent ;
- 4) analyse et contrôle de la qualité des principes actifs et des médicaments obtenus.

Le Centre dépend du Ministère de la Recherche Scientifique et Technologique pour le Développement et ses organes directifs sont :

- le Conseil d'Administration
- la Direction (dont le Directeur est nommé par décret du Conseil des Ministres sur proposition du Ministère concerné).

Ses ressources financières dérivent du :

- Gouvernement Malgache
- PNUD/ONUDI
- FED (Fonds Européen du Développement)/ CEE
- FAC (Fonds d'Aide et de Coopération - France)
- FIS (Fonds International des Sciences).

Le C.N.R.P. se trouve à 6 km du centre d'Antananarivo dans le quartier résidentiel d'Androibe-Analamahitsy, qu'on rejoint en traversant une zone fortement industrielle.

Il est constitué d'une dizaine de bâtiments de dimensions diverses, situés sur une surface d'environ 1ha, encerclé par un mur.

Une fois entré par la grille principale, on note sur la droite un édifice imposant, caractérisé par un grand vitrage multicolore sur la façade principale, et dont le rez-de-chaussée est occupé par la bibliothèque et les services administratifs. Au 1^{er} étage se trouve une grande salle de réception et au 2^{ème} étage l'habitation du Ministre de la Recherche Scientifique pour le Développement, duquel le Centre dépend.

Au rez-de-chaussée, tout au bout du grand immeuble, il y a le Département de Botanique et Ethnobotanique dont le Ministre demeure le Chef. En avançant de quelques dizaines de mètres, il y a le bloc central de l'Institut, constitué d'une série de constructions d'un seul étage, en briques, divisé en deux par un long corridor.

A partir de l'entrée de l'Institut on trouve, disposés à droite et à gauche :

1. la Direction et le Secrétariat
2. le Département d'Expérimentation Clinique
3. le Département de Pharmacodynamie
4. le Département Galénique
5. le Département de Chimie

Chaque Département est structuré d'une cour centrale ayant sur les côtés 3 - 4 laboratoires suffisamment amples et 3 petites pièces pour les bureaux et les services hygiéniques.

Contigu à cet ensemble de laboratoire, un autre bloc suit, où se trouvent la salle de broyage, la salle d'essiccation du matériel végétal, le premier Atelier pilote et la petite pièce où il y a le distillateur d'eau et le lyophilisateur.

A côté de ces édifices il y a les magasins des réactifs et des solvants et, plus loin, le garage pour les voitures du Centre. Récemment, suite à des accords bilatéraux intervenus, une deuxième pièce a été construite pour l'Atelier pilote.

Sur la gauche, on note un petit édifice destiné à la menuiserie et à l'atelier mécanique et, sur le côté extrême, un grand édifice : "l'Animalerie" pour les animaux utilisés dans les essais pharmacologiques.

2.0 SITUATION ACTUELLE

2.1 Les Départements

2.1.1 Département de botanique :

Bien structuré et ordonné, il possède un archive ajourné des échantillons de plantes et des diapositives intéressantes. Derrière le bâtiment, il y a un herbier divisé en secteurs, où on a mis plusieurs plantes médicinales d'intérêt spécifique ayant les noms vulgaires et scientifiques bien identifiés.

Les tâches principales de ce Département sont :

- cueillette et identification des plantes ;
- enquêtes auprès des guérisseurs avec les médecins du Centre ;
- contrôle de l'exportation de plantes médicinales.

Les salles de broyage et de séchage, situées dans la partie interne du Centre, dépendent de ce Département qui dispose de deux moulins à couteaux pour le broyage de la matière végétale sèche et dure, mais il manque un équipement approprié pour couper en petits morceaux les feuilles et le matériel herbacé frais.

Il serait souhaitable que ce Département puisse graduellement rédiger une carte économique de la flore de Madagascar, ainsi que des listes de plantes employées par la médecine traditionnelle, de celles requises pour la fabrication de médicaments modernes et aussi dans d'autres secteurs de l'industrie.

Il serait en outre utile que pour les plantes utilisées au Centre on commence à établir le "temps balsamique", c'est-à-dire le temps de contenu maximum en principes actifs.

Il serait nécessaire que la documentation, dont ce Département a réussi à recueillir, soit portée à la connaissance des chercheurs des autres Départements, ainsi que les noms des plantes à l'étude, qui aujourd'hui sont tenus secrets, ce qui empêche d'ultérieures recherches bibliographiques.

2.1.2 Département d'Expérimentation Clinique :

C'est dans ce Département que, du point de vue thérapeutique, les recherches du Centre commencent, se développent et se concrétisent.

Deux médecins en font partie, ils s'occupent à plein temps de la détermination de l'action et de la toxicité des principes actifs sur l'homme.

Leurs études ont le but de préciser :

- indications et contre-indications des produits
- voie idéale d'administration
- posologie, durée du traitement, action secondaire, etc...

Fréquemment les médecins participent aux expéditions en brousse pour le choix et la récolte des plantes ; ils prennent contact avec les guérisseurs pour se rendre compte de leur procédure, de leur système de traitement, ils examinent les patients avant et après le traitement traditionnel pour en vérifier l'efficacité.

2.1.3 Département de Pharmacodynamie :

De ce Département, doué d'un équipement suffisant pour plusieurs tests pharmacologiques, fait partie l'"Animalerie" avec des animaux (souris, cobays, etc...) provenant d'élevages de première qualité.

Sa tâche est de tester sur des animaux, ou organes isolés, l'activité des drogues préparées selon l'indication des guérisseurs, ainsi que des extraits végétaux purifiés et fractionnés pour identifier les fractions les plus actives aux différents stades techniques.

On conduit aussi des études pour comprendre le mécanisme d'action des principes actifs, ainsi que pour établir la toxicité aiguë et chronique sur les animaux.

En particulier, ce Département possède l'équipement pour l'étude de l'action antitoussive, des effets sur les ulcères expérimentales et l'étude des plantes à caractère anti-elmintique, anti-diarroïque, etc...

Le Laboratoire de bactériologie fait partie de ce Département, mais il me semble encore dans un état primordial.

On cherche à remédier à certaines limitations en envoyant les chercheurs à la section locale de l'Institut Pasteur, avec lequel il existe une convention.

2.1.4 Département de Galénique :

L'activité de ce Département consiste à réaliser des formes pharmaceutiques avec les extraits, les lyophilisés et les principes actifs provenant du Département de Chimie.

Il a l'équipement nécessaire pour préparer des sirops, des pommades, des tablettes, etc... C'est de ce Département que sortent les produits pharmaceutiques prêts à être vendus.

Il peut en outre effectuer des essais viscosimétriques, de désagrégation de comprimés et autres.

En ces derniers temps, il s'est trouvé fort limité pour le manque de certains excipients absolument nécessaires.

Ce Département est en contact permanent avec les médecins du Département d'Expérimentation Clinique pour la réalisation des différentes formes pharmaceutiques et pour le dosage à utiliser.

.../...

2.1.5 Département de Chimie :

Actuellement ce Département, qui comprend aussi l'Atelier pilote, est sans titulaire, qui a démissionné le mois dernier pour reprendre son poste à l'Université et diriger (après un stage à l'ONUDI/Vienne) le Bureau National des Stupéfiants.

L'activité du Département jusqu'à présent s'est déroulée un peu calmement et de manière trop circonscrite : elle consiste essentiellement dans le fractionnement et la purification sur colonne des extraits bruts des plantes à l'étude (obtenus à l'Atelier pilote et qui seront envoyés au Département de Pharmacodynamie pour les tests pharmacologiques), suivis par des essais chromatographiques pour identifier ou bien supposer les composées présentes.

Le contrôle de qualité, qui aurait dû commencer son activité selon les plans de travail, n'a pas encore été structuré.

En tout cas les arrivages récents d'équipement, mis à disposition par les Nations Unies, ont rendu ce Département le mieux équipé du Centre qui, de sa part, a adapté une salle de laboratoire d'analyse instrumentale, de presque 50 m² de superficie, où on a immédiatement mis en place et en fonction tous les appareils parvenus :

- Spectrophotomètre Varian Vis. - UV
- Gazchromatographe Varian
- HPLC Varian à deux révélateurs (réfraction et UV)
- Polarimètre digital
- Réfractomètre de Abbe
- Collecteur de fractions et autre petit matériel.

Le nouveau équipement s'ajoute à la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) Bruker de 80 MHz à impulsions (essentielle en analyse structurale des composées), depuis longtemps présents, et au Spectrophotomètre à IR, attendu pour le mois prochain.

Cet équipement donnera au Département de larges possibilités, aussi bien dans le domaine de l'analyse et de la recherche de base que du contrôle de qualité : pourtant il pourra donner son apport décisif de manière scientifique en effectuant :

- l'identification et la détermination des constituants des plantes et des extraits ;
- l'étude de méthodes d'extraction sélectives, à haut rendement et à basse dégradation des constituants actifs ;
- l'application du contrôle de qualité sur des matériels différents et en stades divers.

2.2 Les Laboratoires

La surface destinée aux laboratoires des Départements est d'environ 500 m² et correspond à peu près au 50 % de la superficie bâtie du Centre. Partout dans les 20 pièces des laboratoires il y a des paillasses avec eau courante et électricité, il manque le vide centralisé, la pression, la vapeur et le gaz.

Une attention prioritaire devrait être donnée à la création d'un laboratoire de bactériologie, étant donné la vocation du Centre. A présent ce laboratoire est à l'état embryonnaire et manque de tout préliminaire pour opérer dans les conditions normalement requises. Les murs ne sont pas recouverts de résines époxydiques ; les coins entre mur et mur ne sont pas arrondis et mestiqués pour empêcher l'infiltration de la saleté ; l'air n'est pas filtrée et stérilisée ; les lampes germicides sont absentes ; l'accès à la salle n'est pas doté d'un pré-accès avec porte à fermeture hermétique ; le laboratoire n'est pas séparé du Département de Pharmacodynamie où il se trouve inséré ; son accès est permis à tout le monde sans précautions particulières.

En ce qui concerne les salles de balances, elles n'existent pas et les pièces où les balances sont abritées ne sont pas appropriées car elles ne sont pas défendues des courants d'air, de la poussière, des gaz agressifs des laboratoires. Une table anti-vibratoire devrait être prévue, puisque les vibrations venant de l'usine pilote ou ailleurs peuvent gêner l'exactitude des pesées.

Dans les magasins des produits chimiques, situés dans un bâtiment séparé, il manque la climatisation et il peut y avoir un risque de rechauffement et d'explosion.

2.3 L'Atelier Pilote

L'Atelier pilote fait actuellement partie du Département de Chimie et est situé dans la partie postérieure du Centre ; il est constitué de deux spacieuses salles rectangulaires de 100 m² chacune à une distance d'environ 10 m l'une de l'autre.

Il serait plus exact de l'appeler "Laboratoire d'extraction", étant donné que l'usine n'a pas un caractère de polyvalence et n'est équipée que pour le traitement extractif des végétaux, broyés au Département de botanique.

Le premier local, en activité depuis plusieurs années avec de l'équipement d'origine française est doué de :

- deux extracteurs type Soxhlet
- deux percolateurs
- un concentrateur à boules
- deux mixeurs
- deux cuves avec des agitateurs à mur.

Dans la salle, rationnelle et bien entretenue, soit du point de vue hygiénique que d'ordre, il y a une pompe à vide et tout le réseau des conduites pour la distribution des "utilités". A côté, dans deux petites pièces, il y a la centrale thermique et celle pour le refroidissement de l'eau.

A côté de l'Atelier pilote et situés dans une petite pièce contigue, se trouvent le lyophilisateur et le distillateur de l'eau (à simple effet et chauffage-vapeur), surveillés par le même personnel préposé à l'Atelier pilote, très actif et fiable.

A propos du distillateur, je dois remarquer que l'eau distillée, portée à sec pour contrôle, laisse un résidu et que le contrôle conductimétrique n'est pas effectué.

A une distance de quelques mètres de cette première salle pilote on a construit récemment un édifice similaire par dimension et forme. Cet édifice pour le moment est vide dans l'attente des équipements pour l'extraction des huiles essentielles végétaux (hydrodistillateur) qui arrivera sous peu, l'on y placera aussi des évaporateurs rotatifs déjà parvenus dans le cadre de l'assistance ONU et d'autres équipements.

A côté de cet édifice, il y en a un autre plus petit pour une deuxième centrale thermique, mais on ne voit pas un local pour la centrale du froid, qui semble nécessaire pour plusieurs opérations.

L'activité de l'Atelier consiste, à grandes lignes :

- a) à préparer des extraits bruts de plantes par des procédés diverses ;
- b) à effectuer la concentration éventuelle des extraits sous vide ;
- c) à récupérer les différents solvants organiques employés, et à distiller l'alcool dénaturé acheté dans les distilleries (pour le rendre utilisable pour l'emploi technique de laboratoire) ;
- d) à préparer des lyophilisants dans l'équipement situé à côté.

Pour ce qui concerne l'Atelier pilote, étant donné sa dimension accrue et son importance, il conviendrait de le séparer du Département de Chimie (dans lequel aujourd'hui il est inséré) et valider son autonomie et indépendance par la nomination d'un ingénieur chef d'atelier, responsable à tous les effets et subordonné au Directeur technique.

2.4 La Bibliothèque

Elle possède une importante collection de livres et revues, vieux et anciens, ayant trait à des arguments botaniques sur l'Afrique et Madagascar.

En ce qui concerne le domaine de la Chimie et de la technologie appliquée aux plantes médicinales, la situation n'est pas brillante.

Les revues les plus récentes (2 ou 3) sont restées bloquées il y a 5 ans, il manque presque totalement des livres utilisables de phytochimie, d'analyse chimique et de contrôle de qualité (normes AFNOR ou ASTM) et aussi de matière médicale, de Pharmacie galénique, et rien dans le domaine du génie chimique.

Il est impossible de faire une recherche bibliographique, de trouver des indications pour effectuer des analyses, des synthèses ou des modifications structurelles des principes actifs isolés.

Il manque aussi des livres simples et clairs pour améliorer la formation culturelle des techniciens.

Il serait utile qu'on continue à rédiger le bulletin trimestriel des activités scientifiques avec des articles ou des résumés des chercheurs et aussi des techniciens et qu'on l'échange avec des Instituts Malgaches et étrangers pour activer les rapports réciproques.

Il nous semblerait utile que la Bibliothèque cherche à se munir (avec l'aide de l'ONU et d'autres Institutions) de moyens audio-visuels spécifiques pour mieux attirer et intéresser le personnel du laboratoire.

L'Annexe I indique une liste de livres et de revues utiles au C.N.R.P.

2.5 Le Personnel

Le personnel présent au C.N.R.P. à la date de ce rapport compte 80 unités, dont presque la moitié préposée aux services administratifs, généraux et autres, et l'autre moitié aux Départements techniques, comme il est rapporté au tableau ci-dessous :

	Chef Département	Chercheurs	Techniciens	Laborantins	Total
Botanique	(Ministre)	2	6	2	10
Expérimentation chimique	1	1	1		3
Pharmacodynamie	1	3	4	3	11
Galénique		1	5		6
Chimique et Atelier pilote		1	6	2	9
T O T A L	2	8	22	7	39

Le Directeur donne son oeuvre en permanence au Centre, aidé par deux secrétaires, les services administratifs sont séparés et disposés dans le grand édifice.

En ce qui concerne le niveau d'étude, les Chefs de Département ont le diplôme de Docteur d'Etat, obtenu pour la plupart à l'étranger, tandis que les chercheurs ont le Doctorat de troisième cycle.

Les techniciens sont divisés en trois catégories selon les études effectuées :

- Diplôme D = après 5 années d'études(équivalent école primaire)
- " C = " 9 années d'études(" secondaire)
- " B = " 12 années d'études(" baccalauréat)

.../...

Du point de vue qualité de travail et rendement du personnel technique, tout le monde s'engage avec précision et conscience dans l'exécution des tâches confiées, et les chercheurs sont en mesure de se dédier et de trouver des solutions aux problèmes, mêmes complexes et difficiles. La ponctualité, la propreté et l'ordre méritent un éloge.

Malheureusement, à l'état actuel, sur cinq Départements, trois sont sans titulaire, à savoir : Chimie, Galénique et Botanique (dirigé par le Ministre qui, pour sa haute charge, ne peut assurer sa permanence sur place).

En ce qui concerne les chercheurs, il me semble que pour une activité en expansion, comme il est souhaitable, leur nombre doit être presque doublé.

Pour les techniciens, leur nombre semble tout à fait suffisant par rapport au travail qu'on peut prévoir. Il serait utile d'en augmenter les compétences techniques par :

- des cours ou des exposés de formation interne (comme on a commencé à faire pour le nouvel équipement récemment acquis) ;
- une bibliothèque avec des livres appropriés ;
- des moyens audio-visuels sur les opérations principales de leur domaine (que l'on peut obtenir par les Nations Unies) ;
- la possibilité de passer de catégorie supérieure par des examens internes (et non dans des Instituts à l'extérieur du pays en payant des taxes exorbitantes pour les stages).

Pour terminer, je propose que, quand le Centre réussira à faire des recettes et augmenter son fonds de roulement par des conventions, des conseils ou des analyses pour l'industrie locale, il serait juste et rentable de motiver l'engagement du personnel par des augmentations de salaires ou des primes de fin d'année.

.../...

3.0 PROBLEMES ET CONTRAINTES

3.1 Activités et Résultats

3.1.1 du Centre :

En ce qui concerne l'activité au Centre, j'ai pu en avoir un aperçu seulement après ma participation aux "Conseils d'Orientalisation" mensuels et des visites fugaces que j'ai pu faire aux différents laboratoires. En effet, personne ne m'a mis au courant en détail des opérations et des recherches en cours, personne n'a demandé mon concours à participer à quelque problème spécifique que ce soit, et en plus j'ai reçu la nette impression qu'on n'appréciait pas mon intérêt à savoir et à voir ce qu'on était en train de faire, ou à révéler même le nom des plantes examinées et sur lesquelles j'aurais pu procurer quelques renseignements supplémentaires au moyen de la bibliothèque, du computer et des Laboratoires de l'Institut Supérieur de la Santé Italien avec lequel je maintiens de bons rapports.

Ceci dit, le travail que le Centre effectue en ce moment concerne principalement la mise au point d'un produit anti-toussif (R.P. 009) et d'un anti-asthmatique (TKS) dont l'étude chimique pharmacologique, clinique et technique semble être accomplie et doit être homologuée l'année prochaine.

En plus, on conduit des études sur des plantes anti-diarroïques anti-malariques et (antibiotiques) bactéricides, je crois dans le cadre d'un projet OMS.

La succession des opérations qu'on effectue est, à grandes lignes, la suivante :

- en Atelier pilote : extraction des principes actifs sous forme d'extraits bruts et éventuelles lyophilisation ;
- au Laboratoire de Chimie : fractionnement et purification des extraits bruts sur colonne pour obtenir des fractions pures ;
- au Département de Pharmacodynamie : examen de la réponse des différentes fractions (plus ou moins isolées et purifiées) in vitro et in vivo sur des animaux ou des organes isolés, ou bien sur des milieux culturels ;

- au Département Galénique : préparation des formes pharmaceutiques à remettre aux médecins du Département d'Expérimentation clinique pour l'emploi sur des malades ou bien pour l'envoi aux hôpitaux de la ville afin d'effectuer des essais supplémentaires.

En tout cas, le travail procède lentement, manque de planification et on n'atteint que partiellement les résultats prévus.

Du point de vue chimique, les principes actifs ne sont pas isolés, la structure et les caractéristiques physico-chimiques n'ont pas été définies : l'identification et la détermination n'ont pas été codifiées.

Il est probable qu'on suit cette procédure pour éviter un gaspillage inévitable de réactifs et solvants et parce qu'une partie des appareils nécessaires pour de telles enquêtes sont en panne, une partie n'est arrivée que très récemment et une partie n'arrivera que dans un proche avenir.

Au Département d'Expérimentation clinique, les études sur la pommade FANAFEROL continuent, visant à préciser les indications thérapeutiques de ce cicatrisant homologué l'année dernière, et l'on essaie de savoir si le produit peut provoquer une cicatrisation plus rapide et si l'on peut avoir aussi un aspect plus agréable du produit.

3.1.2 de l'Expert :

Selon les directives reçues du Centre, l'activité de l'Expert a été orientée à l'étude de la technologie et évaluation de certaines huiles essentielles et aromatisants pour emploi pharmaceutique.

Il a été difficile d'accomplir cette tâche à cause du manque total de littérature spécifique, d'équipement nécessaire en Atelier pilote (en particulier l'hydrodistillateur, commandé mais non encore arrivé) et d'équipement de laboratoire ainsi que du matériel consommable nécessaire (solvants).

De toute façon on a pu mettre au point l'extraction de l'huile de niaouli pour laquelle le Directeur avait exprimé son intérêt prioritaire.

En Atelier pilote, on a employé un extracteur type Soxhlet qui, quoique pas approprié, a donné le produit désiré d'une qualité acceptable, mais avec un rendement, comme prévu, insuffisant.

Les feuilles contenaient selon les déterminations effectuées le 0,6 - 0,7 % d'huile renfermant surtout 1 - 8 cinéole, accompagné de carbures terpéniques et d'aldéhydes (valérianique, etc...) responsable de l'action irritante de l'essence de Niaouli qui doit être utilisée après rectification (sur colonne Vigreux ou autre) pour obtenir une essence déterpénée.

Avec l'huile de Niaouli extraite, on a pu réaliser au Département Galénique, une pommade anti-congestionnante pour les muqueuses nasales et antiseptique pour l'appareil respiratoire, avec des caractéristiques olphactives et thérapeutiques qui semblent satisfaisantes.

Après ce travail, on a commencé l'étude technique et analytique pour l'extraction de l'huile des clous de girofle. On a appliqué une procédure différente puisque le principe actif principal (eugénole) a une densité supérieure à celle de l'eau : le rendement n'a pas été satisfaisant pour la même raison que pour le Niaouli (manque de l'hydrodistillateur); en plus, pour le fait que la solubilité de l'huile de girofle dans l'eau a comme résultat presque 4 fois supérieur à celui des autres huiles essentielles (1 % au lieu de 0,25 %).

Sur les produits obtenus on a établi des méthodes de contrôle appropriées par voie volumétrique et chromatographique.

En plus de l'étude de ces huiles essentielles et d'autres, on a préparé et étudié des arômes sous forme de concentré alcoolique, tels que l'arôme de citron, l'arôme d'orange, etc...

Puisqu'on doit obtenir ces produits par "expression", il serait nécessaire que le Centre dispose d'une presse adaptée qui manque actuellement

En dehors des travaux au Laboratoire et à l'Atelier pilote, effectués avec l'équipement existant, j'ai constitué la base d'un petit laboratoire pour l'étude des huiles essentielles. J'ai profité de la présence

en ville d'une verrerie capable de réaliser des équipements sur dessin et j'ai fait réaliser, avec l'accord de la Directrice :

- un appareil spécial à siphon pour le dosage des essences ;
- un équipement pour distillation sous vide et rectification ;
- un appareil pour des distillations par entraînement à la vapeur.

De même, j'ai fait remettre en état des extracteurs de Soxhlet partiellement cassés et nécessaires dans le même secteur de recherche.

A l'usine mécanique on a réalisé une hache-légume à trois lames, utile pour le coupage des feuilles fraîches, et au Département de Galénique j'ai étudié le mode opératoire et j'ai mis en fonction le viscosimètre Brookfield RVT qui n'était pas utilisé.

J'ai cherché de pourvoir à la formation des techniciens qui travaillaient avec moi en donnant des explications sur le principe à la base des manipulations et j'ai laissé des fiches sur les modes opératoires employés.

J'ai participé plusieurs fois au Conseil Scientifique du Centre et j'ai tenu des contacts périodiques avec l'ONUUDI et le PNUD pour éclaircir la situation dans ses différentes phases et résoudre certains problèmes.

Je désire mettre en évidence que pendant le dernier Conseil Scientifique, la Directrice a officiellement remercié le PNUD et l'ONUUDI, à travers moi, pour l'aide reçue.

3.2 Organisation du Centre

Comme on a déjà dit, le Centre est axé sur 5 Départements techniques, dont 3 sans titulaire, puisque le responsable manque :

- au Département Galénique, où une jeune pharmacienne en tient la fonction ;
- au Département Ethnobotanique, où le Ministre demeure le Chef mais, je crois plus en théorie qu'en pratique ;
- au Département Chimie.

Cette insuffisance des cadres responsables des Départements, unie à celle des chercheurs et à une programmation pas bien établie et claire, influence négativement l'avancement des travaux qui procèdent avec une lenteur excessive et ne se concrétisent presque pas.

Pourtant, il me semble nécessaire que la gestion du Centre soit étudiée à nouveau dans le but de lui donner une organisation différente.

A mon avis, il faudrait porter la Direction actuelle au rang de "Direction Générale", étant bien entendu que ses fonctions resteraient inchangées et il faudrait introduire entre le Directeur Général et les Chefs de Département un nouveau cadre : le Directeur Technique.

Cela puisque le Directeur actuel, bien que très actif, toujours présent et disponible, me semble surchargé de travail administratif et semble avoir très peu de temps à dédier à l'aspect technique et scientifique que la Direction d'un tel Centre demande.

Le Directeur Technique devrait s'occuper à fond d'organiser le travail technique, de remplir les temps morts des hommes et des machines, de tenir les contacts journaliers avec les Chefs des Départements et les chercheurs, de vérifier, de conseiller, de former le personnel, de tenir des contacts avec les industriels du secteur, finalisés au "consulting industriel" et au transfert de compétence, d'établir des conventions, d'organiser des conférences, des meetings, etc..., pour faire connaître le Centre et son utilité pratique et possible.

Il devrait s'occuper aussi du contrôle de qualité et de l'Atelier pilote lequel, une fois complété et en plein fonctionnement, exige une attention particulière en vue des possibles dangers qui peuvent en dériver.

Une telle charge pourrait être remplie par un cadre national, de formation chimiste ou bien, pour la période initiale, par un expert des Nations Unies avec titre et autorité de CTP.

3.3 Orientation des Recherches et Marketing :

Lorsqu'on aborde l'élaboration d'un nouveau produit pharmaceutique, avant de l'entreprendre il est indispensable qu'un examen préliminaire ait démontré qu'un marché pour ce produit existe, c'est-à-dire qu'il correspond à certains besoins de la population, desquels on doit évaluer grossièrement l'importance quantitative (en volume) et qualitative (en valeur).

Pourtant on doit se préoccuper de recenser approximativement les différentes catégories d'acheteurs potentiels et leur nécessité respective. On doit envisager aussi quelle est la concurrence possible, donc quels sont les risques et quelle est la possibilité croissante du marché, dans quelle mesure la vente est susceptible de se développer.

On devrait prévoir approximativement la rapidité avec laquelle pourra s'opérer le lancement, et à cet effet, les quantités nécessaires à préparer par l'Atelier Pilote.

C'est sur cette base que j'ai posé le problème de la nécessité d'une orientation des recherches à la Directrice du Centre et à l'ONUDI local. Pourtant, dans le but de connaître dans quel secteur thérapeutique il conviendrait d'orienter les recherches futures, on a pris contact avec un expert des Nations Unies qui se trouve sur place, ainsi qu'il est indiqué dans l'Annexe II concernant le compte-rendu rédigé par l'expert consulté.

A mon avis, il est très important qu'on trouve des études de marché effectuées dans le passé, mais je suis très sceptique sur la proposition de faire venir un Consultant ONU qui serait plus utile au Centre s'il avait de la compétence dans d'autres secteurs.

L'enquête de marché qu'on demande pourrait être effectuée en contactant des médecins, des pharmaciens, des responsables de dispensaires ou d'instituts du secteur et donner des résultats valides et suffisants pour l'orientation des recherches dans sa phase initiale.

3.4 Programmation du travail

Comme on a déjà fait remarquer, la productivité du Centre en recherches et réalisation est restée, jusqu'à présent, plutôt limitée : depuis plusieurs années on répète plus ou moins les mêmes objets sur les plans de travail, sans indiquer l'avancement effectué, l'objectif à rejoindre, les étapes à parcourir, les voies qu'on se propose de suivre pour concrétiser des résultats dans une période définie (Annexe III).

Pourtant, je suggère dorénavant de préciser, de dater, de quantifier et de motiver (même dans son choix) tout objet de recherche abordé, en indiquant les méthodologies choisies ; il faudrait établir des "index d'avancement" pour permettre l'évaluation objective des résultats et de ce qui reste à obtenir dans la limite de la prochaine évaluation.

Il faudrait citer le nombre d'extractions effectuées, les principes actifs isolés et leur structure chimique définie ou supposée, les analyses effectuées et leur degré de difficulté, les produits d'hémisynthèse et de transformation réalisés, les perspectives à atteindre, les raisons des retards, etc...

Ce qu'on vient d'indiquer ci-dessus devrait apparaître en détail dans les rapports d'activité trimestriels (ou semestriels) présentés en même temps que les plans de travail tracés pour le trimestre (ou semestre) successif et devrait permettre de se rendre compte d'une manière évidente de la vitalité et de l'utilité du Projet et du Centre.

De plus, j'estime important que le Centre continue à faire un inventaire des plantes les plus utiles et les plus employées du point de vue thérapeutique (traditionnel) et industriel.

Cet inventaire, à distribuer sans secret aux chercheurs du Centre, ainsi qu'aux Organismes qui donnent une assistance technique permettant ces études, devrait préciser :

- le nom vulgaire et scientifique de la plante et la famille d'appartenance ;
- la région de provenance et la quantité disponible (beaucoup/peu) ;

- si elle est cultivée ou sauvage ;
- les possibilités d'emploi thérapeutique ou industriel ;
- les parties de la plante employées et les principes actifs contenus dans la plante (connus ou supposés connus) ;
- l'emploi en médecine traditionnelle ;
- les formes pharmaceutiques vendables sans homologation (ex. : solution analgésique, collutoir, pâte dentifrice, etc...) ;
- quelles plantes méritent une étude plus approfondie ;
- les plantes utilisées par la médecine moderne pour l'extraction des principes actifs.

Sur les plantes qu'une étude de marché sur une base nationale et internationale aura démontré comme les plus importantes au point de vue médical ou industriel, on développera la recherche selon les étapes suivantes :

- a) mise au point des techniques d'analyse appropriées pour le contrôle de la qualité et des constituants désirables et indésirables sur la matière végétale brute et sur les extraits qui en seront tirés ;
- b) recherche sur les meilleures méthodes d'extraction à employer, tant en ce qui concerne les solvants que les procédés techniques ;
- c) étude pour la mise au point de la présentation pharmaceutique la plus appropriée de l'extrait considéré, à présenter sous forme de spécialité médicinale, donc homologuée par le Ministère de la Santé, ou bien sous forme de galénique, en général de libre vente ;
- d) contrôle de la stabilité, de l'efficacité, de la biodisponibilité et de la non-toxicité des produits obtenus.

On ne doit pas considérer une telle exigence de précision et de détail comme une perte de temps, mais comme une procédure qui peut tranquil- liser les Organismes Internationaux qui ont donné leur assistance et les rendre plus disposés à la continuer, dans l'intérêt de la santé publique, du Centre et de l'industrie du pays.

3.5 Mode de travail

Dans les prochains mois l'activité du Centre devrait effectuer un saut considérable en qualité et en quantité.

Cette amélioration de rendement sera une conséquence soit des nouveaux équipements fournis par les Nations Unies, soit, on espère, de l'entrée en service des nouveaux cadres, prévus depuis longtemps.

Il sera de toutes les façons souhaitable que l'activité actuelle soit plus approfondie, plus scientifique et diversifiée au sein de tous les Départements, en particulier :

3.5.1 Le Département d'Ethnobotanique :

après duquel, après leur identification, on effectue des recherches bibliographiques sur les plantes récoltées, devrait communiquer aux chercheurs intéressés des autres sections les notes et les documents bibliographiques repérés, ainsi que le nom scientifique de la plante (qui aujourd'hui est tenu secret) de manière que dans les autres Départements aussi, on puisse faire des recherches, même avec des contacts internationaux, sur les études existantes sur les mêmes plantes ou sur d'autres plantes analogues.

Le même Département devrait rédiger et distribuer des listes précisant "le temps balsamique" (c'est-à-dire l'époque où le contenu en principes actifs est maximal) des plus importantes plantes locales qui peuvent avoir un intérêt pharmaceutique.

De même, la tâche de ce Département pourrait devenir celle de localiser les recherches bibliographiques qui intéressent aussi les autres Départements, de recenser les articles et d'en obtenir des résumés ou des photocopies.

(Prétendre d'avancer sans connaître les travaux des autres, comporte à mon avis du temps perdu).

.../...

3.5.2 Le Département de Chimie :

ne devra plus se contenter d'obtenir un extrait purifié et partiellement fractionné dans lequel, sans des essais objectifs, on ne peut supposer la présence de certains groupes de composés pour les envoyer tels quels à Pharmacodynamie, sans une étude chimique préalable.

Etant donné que l'instrumentation nécessaire est en fonction, il faudrait isoler les principes actifs, en définir la structure chimique, mettre au point des méthodes spécifiques d'analyse et surtout réaliser des extraits purs et normalisés.

Il est aussi nécessaire que pour les plantes récoltées, les principes actifs d'intérêt thérapeutique soient dosés dès leur arrivée et que cette analyse soit répétée "in processu" et sur les produits finis pour se rendre compte d'éventuelles dégradations ou altérations.

L'autre tâche du Département de Chimie devra être celle où il serait possible d'étudier, avec les principes actifs isolés, des hémisynthèses ou des transformations qui permettent d'avoir des produits avec des caractéristiques plus utiles et rentables (ex. : de l'eugénoïl extrait de l'huile des clous de girofle, on peut obtenir de la vanilline).

Ce qu'on vient d'indiquer ci-dessus comporte la création et la mise en fonction d'un laboratoire de "Contrôle de qualité" et la préparation d'une série de standards, ainsi que des fiches de modes opératoires employés.

Il conviendrait aussi que chaque appareil ait une fiche, indiquant les pannes, le temps effectif de travail et ses caractéristiques techniques.

Le RMN, en panne depuis presque une année, doit être réparé le plus tôt possible, car il est essentiel pour la définition des structures chimiques.

Des contacts amicaux devront être tenus avec des Instituts étrangers auxquels on pourrait envoyer des échantillons pour l'achèvement des essais.

3.5.3 Pour ce qui concerne L'ATELIER PILOTE, son existence entraîne une activité de type industriel et cette activité impose un "planning" un peu spécial du travail au sein de l'atelier.

En effet, l'emploi des hautes pressions, de hautes températures, de puissances électriques importantes, de machines en mouvement, de solvants volatiles comportent de dangers d'explosion, d'incendie et d'accidents divers.

Pour éviter ces accidents, des règles strictes de discipline, de dépendance hiérarchique et de travail doivent être fixées et respectées. Pourtant, l'étude d'organisation devra être conçue en tenant compte des impératifs suivants :

- 1) travail continu de l'Atelier pilote dans toutes ses sections ;
- 2) obtention de données très précises de toutes les activités de l'usine pilote, de façon à créer une banque d'informations des méthodes et des travaux de l'atelier pour permettre la transposition à l'échelle industrielle ;
- 3) assurer le fonctionnement optimal de l'atelier, ainsi que la formation des cadres et de personnel spécialisé.

Il est donc évident que dans un atelier pilote, au même titre que dans une entreprise de production, la préparation du travail est indispensable et que cela comporte la création d'un bureau des méthodes, séparé du Département de Chimie, rattaché à la Direction Scientifique du Centre et composé des membres du Conseil Scientifique, à savoir le Directeur Général, le Directeur Scientifique, les Chefs de Département et les Chercheurs.

Ce bureau des méthodes devrait concentrer son attention sur les points suivants :

- étude des possibilités d'industrialisation des recherches de laboratoire ;
- étude des phases de la transposition en Atelier pilote ;
- étude des produits à industrialiser de façon à prévoir une méthode de fabrication ;

- optimisation des phases technologiques de la fabrication ;
- étude des implantations et des aménagements des postes de travail ;
- détermination des modes opératoires à appliquer ;
- étude des équipements et des matières nécessaires ;
- étude des opérations à effectuer ;
- détermination des temps d'exécution ;
- évaluation des devis techniques et du prix de revient, etc...

A partir de ces études le Chef de l'Atelier pilote devra préparer le travail d'application et devra de ce fait exercer aussi une fonction administrative qui doit permettre de prévoir systématiquement les divers éléments du travail, en partant des "Dossiers technologiques de laboratoire" conçus par les Chercheurs et qui devrait contenir :

- a) les bilans des matières premières pour chaque phase technologique ;
- b) les analyses des matières premières entrant dans la fabrication ;
- c) les valeurs optimales de laboratoire des paramètres technologiques ;
- d) le flow-sheet du procédé du laboratoire ;
- e) les opérations unitaires et leur durée ;
- f) les analyses en cours de fabrication, les rendements prévus et les analyses sur les produits finis.

3.6 Conventions

Etant donné les difficultés du moment, il semble que le budget du Centre soit plutôt limité et qu'il manque de devises nécessaires pour acheter à l'étranger la plupart du matériel consommable, ainsi que les pièces pour la réparation des pannes des appareils et quelques livres et revues importantes.

Néanmoins, le Centre est bien équipé et est en mesure de faire des recherches et des analyses assez importantes, même pour des tiers.

Je pense pourtant qu'on pourrait chercher à établir un mode de travail qui lui permette une rente, même modeste, pour acheter ce qui lui est nécessaire et aussi pour stimuler le personnel avec des augmentations de salaire ou quelques autres primes aussi minim soient-elles.

Cela peut être obtenu si on établit des "conventions de travail" avec les entreprises existantes dans le domaine pharmaceutique et cosmétique, pour l'exécution de mise au point et de recherche sur des sujets et des produits bien indentifiés, choisis par l'industrie même ou proposés par le Centre.

Une telle orientation pourrait se révéler concrètement utile pour tout le monde, puisqu'on aurait à l'avance la certitude que le procédé sera utilisé par l'industrie et que le produit choisi sera vendable car il est lié à l'intérêt de l'entreprise qui l'a proposé ou accepté sur proposition du Centre.

Il est évident que ce mode de travail doit être cherché et stimulé. L'un des moyens pour l'obtenir est la promotion du Centre à l'échelle nationale par :

- des articles sur des revues scientifiques
- des conférences (au Rotary, au Lyon's Club)
- la participation à des foires
- des meetings au Centre
- des contacts fréquents avec des organismes privés ou de l'Etat, etc...

.../...

Ces conventions seraient des engagements, dûment signés par les parties intéressées ; elles devraient avoir une durée déterminée dans le temps pour l'obtention d'un résultat bien défini.

Le paiement des services du Centre pourrait avoir lieu aussi par des matières premières pas récupérables sur place et nécessaires pour les recherches du Centre.

La convention pourrait même prévoir que quelques chercheurs du Centre donnent leur oeuvre pour quelque temps à l'industrie en travaillant à la firme.

3.7 Equipement et matériel consommable

3.7.1 Equipement :

En ce qui concerne l'équipement présent dans les laboratoires et à l'Atelier-pilote, j'estime qu'il soit presque complet pour les emplois de base (Annexe IV). Ce qui fait défaut, c'est l'équipement moins important, et à ce propos nous rapportons en Annexe V une liste de ce qui serait nécessaire pour le compléter.

Quant au type et aux caractéristiques du matériel pour la production, on remarque que la capacité productive de certains appareils n'est pas proportionnée à celle d'autres, de sorte que dans une phase déterminée on a une production élevée et dans la phase successive on peut avoir une capacité productive et d'absorption bien mineure (si bien que la même opération pour le même stock de produits doit être répétée plusieurs fois). Ce déséquilibre est plus évident au Département de Chimie et de Galénique vis-à-vis du Pilote.

3.7.2 Matériel consommable :

C'est le point faible du Centre qui est presque totalement dépourvu de matériel consommable : on ne dispose que du sucre et de l'alcool ; les solvants et les réactifs sont introuvables sur place, ou coûtent des prix inouïs.

.../...

Si l'on examine la situation passée, on remarque dans le budget du Projet (voir Annexe VI) un fort déséquilibre entre le montant du matériel consommable et le matériel non consommable qui ont été envoyés.

A mon avis, il aurait été plus rationnel et équilibré de commander un équipement moins important et moins sophistiqué et un peu plus (environ 20 %) de matériel consommable, de première nécessité et d'emploi immédiat à Galénique et à Chimie.

On est intervenu plusieurs fois auprès de l'ONUDI et du Représentant Résident du PNUD et de petites commandes supplémentaires extra-budget ont été faites pour éviter d'arrêter les travaux, mais l'arrivée du matériel à employer est attendu depuis plusieurs mois et on doit suspendre ou retarder les recherches.

3.8 Collaboration internationale

Je l'estime très utile, même si elle comporte l'obligation d'établir des conventions officielles avec des Instituts étrangers et de renoncer à certains secrets auxquels le CNRP semble tenir beaucoup (nom de plantes, envoi d'échantillons, etc...).

Je crois que cette collaboration pourrait se dérouler ainsi :

- 1) le Centre devrait s'engager à envoyer de temps à autre à l'Institut conventionné des échantillons de plantes identifiées sur lesquels effectuer une recherche jumulée ;
- 2) L'Institut associé devrait :
 - faire des recherches bibliographiques sur des sujets qui intéressent le CNRP et envoyer des photocopies des articles concernés (ainsi qu'on peut faire avec le système américain NAPRALERT) ;
 - effectuer les essais demandés par le Centre, compléter des analyses structurales, effectuer certains essais pharmacologiques, etc...
 - faire des publications en commun avec les noms des chercheurs des deux Instituts.

J'estime que le Centre, même si par quelque renoncement plus apparent que substantiel, pourrait s'avantager beaucoup de cette collaboration.

.../...

4.0 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

4.1 Conclusions

Le Projet a contribué sans aucun doute aux efforts du Gouvernement visant à atteindre l'objectif de "permettre au Pays d'acquérir une certaine autonomie dans le domaine des produits pharmaceutiques d'origine végétale" pour subvenir aux besoins de la santé nationale.

On peut donc considérer que le Projet avec son apport important en matériel non consommable, en bourses, en consultants, a mis le C.N.R.P. en mesure de progresser d'une manière concrète.

Néanmoins, le système d'organisation du travail, de l'apport du personnel (cadres et chercheurs), du choix des recherches à court terme, a reçu peu d'attention.

Les objectifs immédiats n'ont été réalisés que partiellement, en partie à cause de la situation générale du Pays et en partie, je crois, pour le fait que dans la formulation du Projet les objectifs n'ont pas été assez spécifiés, détaillés et surveillés.

Les résultats qu'on pouvait attendre n'ont pas été atteints, malgré que la plupart des activités ont été commencées.

Ceci est dû à plusieurs raisons :

- manque de matériel consommable ;
- insuffisant du nombre de personnel technique à haute qualification (seulement 2 Départements sur 5 ont leur chef)
- manque d'une stratégie bien définie dans le document de Projet ;
- manque d'un planning détaillé pour le déroulement du travail, permettant un contrôle des résultats à intervalles régulières au moyen d'indicateurs d'avancement ;
- manque de pièces de rechange pour les dépannages ;
- retard dans la livraison de matériel important pour compléter l'équipement des laboratoires et de l'Atelier pilote.

En tout cas, si dans le futur on pourra remédier à ces carences et s'il sera possible de redéfinir le Projet d'assistance en cours, en tenant compte de ce qui est indiqué dans les recommandations ci-dessus, je crois qu'il ne conviendrait pas d'abandonner ce Projet si important, même pour son aspect humanitaire, mais on devrait considérer son prolongement et envisager l'envoi sur place d'au moins un expert CTP et de quelques volontaires des Nations Unies.

4.2 RECOMMANDATIONS

Les propositions et recommandations formulées sont à voir dans un contexte de réorganisation du C.N.R.P. et de redéfinition du Projet d'assistance des Nations Unies et sont résumées dans les sections suivantes, dérivées de l'exposé précédent.

4.2.1 Cadre conceptuel :

On suggère de ne pas confondre l'objectif du développement (qui est générique) avec l'objectif du Projet (qui est temporaire et à bref terme) et l'objectif du Centre (qui est à long terme).

Plus précisément :

- l'objectif du développement doit être le développement de l'industrie pharmaceutique malgache en utilisant les plantes médicinales et leurs dérivés en faveur de la santé publique ;
- l'objectif du Projet consiste à augmenter la capacité du Centre à avancer dans un futur proche avec ses propres forces, sans plus recevoir des aides extérieures ;
- l'objectif du Centre doit être celui :
 - a) de donner un appui effectif à l'industrie locale en effectuant des recherches de produits et de procédés (techniques et économiques) éventuellement sur contrat ou avec des conventions ;
 - b) de faire sa propre promotion auprès des investisseurs potentiels en identifiant et en proposant des secteurs de recherches et des produits pour des nouveaux investissements et pour la conquête de nouveaux marchés.

4.2.2 Cadre budgétaire :

Il est recommandé que :

- 1) le PNUD soit prêt à fournir, pour quelques années encore, les fonds nécessaires pour :
 - l'achat de matériel consommable qu'on ne trouve pas dans le pays et qu'il faut payer en devises ;
 - l'achat de petits équipements supplémentaires à l'étranger ;
 - l'achat de pièces de rechange que l'on ne trouve pas à Madagascar.
- 2) le Gouvernement Malgache destine pour le Centre des fonds pour l'achat de tout le matériel consommable et non consommable qu'on puisse trouver sur place, et en plus qu'on considère que les techniciens et les autres personnels qui travaillent dans les laboratoires ou à l'Atelier pilote courent des risques pour leur santé. Il serait souhaitable qu'on puisse leur donner une indemnité de risque, mensuelle ou annuelle, comme pratiquée dans d'autres Instituts ;
- 3) les deux parties concernées (Gouvernement et PNUD) tiennent compte dans la mise à jour des budgets d'éventuelles dévaluations (du FMG et du ₤) pour récupérer la différence ;
- 4) dans la rédaction du budget, le Gouvernement Malgache ne se limite pas à écrire que sa contribution est "en nature", mais précise bien l'entité de cette nature qui doit être égale à la contribution du PNUD (au taux officiel).

4.2.3 Cadre de travail :

Le Projet semble s'être déroulé, jusqu'à présent, sans une planification précise des activités. C'est ainsi qu'on peut constater qu'à la fin de la deuxième année d'assistance des Nations Unies, aucun produit n'a été mis sur le marché et présenté aux utilisateurs dans un volume massif et continu (je ne considère pas le FANAFEROL) ; aucune convention n'a été établie avec l'industrie locale ; aucun transfert de compétence n'a été effectué.

A mon avis, une planification détaillée et prévoyante aurait permis de mieux orienter l'assistance internationale fournie et de déployer les activités en fonction des objectifs choisis.

Il n'y a jamais eu de conférences tripartites, ni de rapports permettant de suivre l'évolution du Projet et comportant l'évaluation des travaux en cours et des résultats obtenus.

La supervision et le contrôle systématique et fréquent du PNUD et de l'ONUDI, qui ont été trop limités, sont nécessaires et indispensables si l'on veut que l'assistance continue.

4.2.4 Cadre personnel :

Au Centre, il y a une carence généralisée de personnel technique national et international. Si le volume du travail, actuellement limité en rapport à la disponibilité de l'équipement et de l'espace et aux programmes de recherche technologique, se normaliserait, il faudrait prévoir une sensible augmentation du personnel du Centre et du Projet, soit pour les laboratoires de recherche et de contrôle, soit pour l'Atelier pilote, soit pour conduire des études économiques et du marché.

a) Effectif du Gouvernement

Ayant observé que :

- aux Départements de Chimie, de Galénique et à l'Atelier pilote il n'y a pas de cadres responsables (niveau Docteurs d'état) ;
- les chercheurs aux différents Départements sont insuffisants ;
- le personnel pour l'étude du marché, la promotion et le marketing non prévu,

je suggère que :

- 1) le nombre des chercheurs présents aux laboratoires soit doublé ;
- 2) l'étude du marché devance toujours la décision d'une nouvelle recherche ;

...../.....

3) au cas où il y aurait des chercheurs partant pour des stages à l'étranger, qu'ils soient remplacés par d'autres qui doivent arriver deux ou trois mois à l'avance afin d'être mis au courant.

b) Effectif du Projet :

L'effectif du Projet, actuellement constitué (théoriquement) par un consultant de temps à autre et par deux Volontaires des Nations Unies (non présents) devrait être porté à :

- 1 CTP pour la direction technique et l'Atelier pilote;
- 1 Chimiste pour le laboratoire de Chimie et le contrôle de qualité;
- 2 Volontaires des Nations Unies pour les services techniques

A propos des volontaires, jusqu'à il y a quelques semaines au Département Galénique, il y en avait un : il s'agissait d'une dame active, valable et compétente (Pharmacienne et Docteur en médecine) qui, pour incompatibilité de caractère, jalousie du métier, incompréhension et susceptibilité exagérée de la part de quelqu'un de l'entourage local, a été obligée d'interrompre son travail et de rentrer chez elle avant l'expiration de sa mission.

Il est évident qu'une pareille décision, désagréable pour tout le monde, n'a pas été utile au Projet, et pourtant il serait souhaitable qu'à l'avenir, en cours d'engagement, on signale aux experts la psychologie et la particulière susceptibilité du milieu où ils doivent travailler, afin qu'ils puissent s'y adapter ou bien renoncer.

4.2.5 Récapitulation :

Le Centre est bien structuré et possède actuellement un équipement important pour effectuer des recherches et de petites productions dans le domaine des médicaments que l'on peut obtenir des plantes médicinales locales. Il peut aussi avoir un rôle très important pour le développement de l'industrie pharmaceutique du pays et aussi pour répondre aux besoins de la santé publique.

L'assistance des Nations Unies a déjà apporté son aide pour résoudre les problèmes et difficultés existants au Centre, et il est souhaitable qu'elle ne s'interrompe pas aujourd'hui où l'équipement est pratiquement au complet. Il s'agit de faire à présent démarrer le Centre avec une programmation valable.

Cela à condition que le Projet soit redéfini et que la contrepartie soit disposée à accepter certaines conditions qui nous semblent nécessaires à la réalisation des objectifs du Centre.

Pourtant, à mon avis, il serait nécessaire :

- qu'un CTP des Nations Unies prenne en charge la Direction Technique pour alléger la Directrice surchargée de travail administratif et de gestion ;
- qu'un Chimiste soit présent pour le contrôle de la qualité et éventuellement pour l'Atelier pilote ;
- que deux volontaires des Nations Unies soient destinés à d'autres missions techniques (à décider) ;
- qu'à ces experts soit accordée de l'autorité effective ;
- qu'on réalise une diversification de recherches, à long et à court terme.

Afin que le travail puisse être mieux accompli, il serait nécessaire que :

- le nombre des chercheurs locaux soit doublé et que chaque Département ait en permanence son chef responsable ;
- les Nations Unies pourvoient à l'achat du matériel consommable et non consommable qui n'est pas repérable sur place, de même que des pièces de rechange des équipements en panne ;

.../...

- que des conventions avec des industriels locaux soient signées et que le Centre soit payé pour le travail accompli, en partie avec du matériel consommable d'emploi primaire et d'importation ;
- que le personnel, à tous les degrés, soit "motivé" avec des augmentations de salaire ou par quelque forme de primes, en utilisant une partie des bénéfiques provenant d'éventuels travaux pour tiers ;
- que des "indicateurs d'avancement ou de productivité" soient établis pour le travail technique et soient précisés dans les rapports d'activité ;
- que le "contrôle de qualité" soit commencé comme contrôle d'acceptation (sur les matières premières arrivées et sur les végétaux récoltés) en phase de production et sur les produits finis et qu'on cherche à disposer de "standards" pour l'analyse instrumentale ;
- que des plans de travail détaillés soient régulièrement établis avec des précisions sur les temps et sur les étapes ;
- que les Nations Unies soient informées des aides de la part de tiers, de manière à orienter leur intervention ;
- que les documents techniques obtenus soient portés à la connaissance des Nations Unies avec des échantillons, etc... ;
- que l'équipement mis à disposition par les Nations Unies reste propriété des Nations Unies, sous sa contrôle et autorité jusqu'à la fin du Projet, et que sur les appareils les plus importants on affiche une plaquette précisant "Don, ou assistance des Nations Unies", comme acte de considération et de reconnaissance vers les Citoyens du Monde qui ont participé et aidé.

=====

LIVRES UTILES

1. FANGERAS et L'AVENIR
"Guide des travaux pratiques d'essai des drogues végétales"
Ed. Vigot - Paris
2. RIBEREAU et GAYON
"Les composées phénoliques des végétaux"
Ed. Dunod - Paris
3. WAGNER, etc...
"Plant drug Analysis" (a TLC atlas)
Ed. Springer - New York
4. LACHMAN, etc...
"The theory and practice of industrial pharmacy"
Ed. Springer - New York
5. TAYLOR and FARUSWORTH
"The Catharanthus alkaloids"
Ed. Lea et Feliger - Philadelphia
6. PENFOLD et MORRISON
"The essential Oils"
Ed. Dekker - New York 10016-270 Madison Av.
7. HARBORNE
"Phytochemical Methods"
Ed. Chapman and Hall - London
8. HAUFF
"A handbook of alkaloids and alkaloids containing plants"
Ed. Wiley Interscience - New York
9. DEVON and SCOTT
"Handbook of naturally occurring compounds"
Ed. Academic Press - New York
10. GUENTHER
"The essential Oils"
Ed. Nostrand Co.
11. SIMONSEN
"Pharmacopée Européenne"
Ed. Maisonneuve - 57160 Saint Ruffin (France)
12. GEISSMAN et GRANT
"Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism"
Ed. Freeman, Cooper Company - San Francisco
13. SIMONSEN
"The Torpenes" (5 vol.)
Ed. Cambridge

14. LEGAND
"Manuel de préparation en Pharmacie"
Ed. Masson
15. FELDMAN
"Formulaire pratique de Pharmacologie"
Ed. Doin.
16. TREASE, EVENS
"Pharmacognosy"
Ed. Ballin et Tindal - London
17. PESEN, FROMER
"Stability of pharmaceutical substances and simple methods of
detecting their degradation"
Ed. WHO/Pharm. 81507 Genève
18. GUIGNARD, COSSON
"Phytochimie"
Abrégés - Ed. Masson - 1985

REVUES CONSEILLEES

1. "Plantes médicinales et Phytothérapie"
c/o Prof. JOLIVET, Faculté de Médecine et Pharmacie
Boulevard Daviers, 49 Angers (France)
2. "Phytotherapy" (trimestriel)
63, rue de Lisleferme - 33000 Bordeaux
3. "Journal of Pharmacy and Pharmacology"
Ed. The Pharmaceutical Press - London
4. "Phytochemistry"
Ed. Pergamon Press - New York
5. "Planta Medica"
Ed. Hippokrates Verlag Gmb Stutgard
6. "Journal of Natural Products"
Ed. The American Society of Pharmacognosy - Cincinnati
7. "Journal de Pharmacie de Belgique" - Bruxelles
8. "Revue technique Pharmaceutique"
UTI (France)
9. "Revue des Sciences et Techniques Pharmaceutiques" - Paris

COMPTE-RENDU DE CONSULTATION

17 NOVEMBRE 1986

ORGANISME : **PROJET MAG/84/017 : "ASSISTANCE AU CENTRE NATIONAL DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES".**
BUREAU : **ANDROHIBE**
TELEPHONE : **428-01 OU 428-02 (POSTE 36)**

PARTICIPANTS : **Monsieur Michael GUSTAVUS-JONES**
EXPERT PROJET MAG/82/007
Madame Gilberte RALAMBOSON
ECONOMISTE S. E. R. D. I.

INTERLOCUTEURS : **Monsieur Tognini BONELLI**
EXPERT EN PHARMACIE
Madame ANDRIANTSIFERANA
DIRECTEUR DU C. N. R. P.

NOUS AVONS ETE CONTACTE PAR MADAME Uibeke ANDERSEN, CHARGE DE PROGRAMME DE L' O. N. U. D. I. DE LA PART DE MONSIEUR Gilles STEVENS POUR ASSISTER MONSIEUR Tognini BONELLI ET MADAME ANDRIANTSIFERANA DANS LA DESCRIPTION DE POSTE D'UN CONSULTANT EN MARKETING PROPOSE POUR UNE DUREE DE TROIS MOIS.

CE PROJET EST SOUS LE STANDARD DU P. N. U. D, MAIS NOUS AVONS COMPRIS QUE C'EST L' O. N. U. D. I. QUI S'OCCUPE DU RECRUTEMENT POUR CE POSTE.

SELON NOTRE OPTIQUE, IL EST SOUHAITABLE DE BIEN PRECISER LES TACHES AVANT DE FAIRE LA DESCRIPTION DE POSTE. AU COURS DE LA REUNION, NOUS AVONS ETABLI QUE LES BESOINS DU C. N. R. P. SONT CENTRES SUR LA RECHERCHE DE MARCHÉ.

.../...

MAIS CETTE SPECIALISATION N'EST PAS HOMOGENE ET IL EST DIFFICILE DE TROUVER QUELQU'UN QUI EST EXPERT DANS TOUS LES DOMAINES, DONC PLUS DE PRECISIONS SONT NECESSAIRES POUR POUVOIR DEFINIR LES TACHES EN DUE.

NOUS AVONS ETABLI PAR ENQUETE QU'IL EXISTE DEJA A MADAGASCAR UN CORPS D'INFORMATIONS BASEES SUR DES RECHERCHES ANTERIEURES, ENTREPRISES PAR LA S. E. R. D. I. ET D'AUTRES AGENCES.

IL NOUS SEMBLE SAGE ET PRUDENT DE PRENDRE CES DONNEES COMME POINT DE DEPART. NOUS AVONS DONC PROPOSE (ET LE C. N. A. P. A ACCEPTE) UN PROGRAMME D'ACTIONS EN QUATRE ETAPES :

- ETAPE 1 : RECOLTE DES INFORMATIONS DEJA DISPONIBLES SUR LA DEMANDE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES SUR LE MARCHE LOCAL ET LE MARCHE EXTERIEUR.
- ETAPE 2 : IDENTIFICATION DES CRENEAUX ET LACUNES QUI EXISTENT.
- ETAPE 3 : PRECISION DES TACHES ET AIDES EXTERIEURES A CHERCHER.
- ETAPE 4 : DEFINITION DE POSTE ET DES RESPONSABILITES-CLEF.

NOUS SOMMES APTES POUR ASSISTER LE PROJET MAG/84/017 DANS CETTE ACTIVITE. NOUS ALLONS REPRENDRE CONTACT AVEC LE C. N. A. P. LORSQUE LES DOCUMENTS DE RECHERCHE SONT Rassembles, DISONS DANS UNE SEMAINE.

COPIE A : - Monsieur Gilles STEVENS•

(POUR INFORMATION)

- Madame Uibeke ANDERSEN
- Monsieur SAINMONT
- Monsieur GUSTAVUS-JONES
- C. N. A. P. (2 COPIES)

Monsieur Tognini BONELLI

Madame ANDRIANTSIFERANA

PROJET DP/MAG/84/017

PLAN DE TRAVAIL

PROGRAMME DES ACTIVITES PREVUES
AU CENTRE NATIONAL DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES

Département	A c t i v i t é	Période
<u>BIOLOGIE</u>		
bf. <u>Ethnobotanique</u>	- CNRP 1001 (cicatrisant) :	
	. Evaluation de la biomasse.....	:Avril 87 et Sept 87!
	- CNRP 1002 (antiasthmatique) :	
	. Prélèvement mensuel d'échantillon.....	: Juillet 87
	. Détermination caractéristiques écologiques	} Octobre 87
	. Détermination aire de répartition géographique	
	. Essai de culture sur sol.....	: Déc. 87-Déc. 88
	- CNRP 1003 (anti-tussif) :	
	. Récolte.....	: Déc. 86 et Mai 87
	. Etude de répartition.....	: Août 87
	. Culture sur sol.....	: Déc. 87
	- Plantes anti-diarrhéiques et anti-paludéennes	
	. Prospection et récolte d'échantillons....	: Sept. - Oct. 86
		: Mai 87
		: Juil. 87
		: Août 87
	- Plantes aromatiques (Niaouli, girofle) :	
	. Récolte bimestrielle pour suivre évolution	
	. teneur en H. E.....	:Sept. 86 à Nov. 87

...

:	:	:	:
b2. <u>Pharmacodynamie</u> :-	Plantes anti-paludéennes :	:	!
:	. Prélégation systématique des plantes pré-	:	!
:	sumées actives, par deux méthodes simulta-	:	!
:	nées (<u>in vivo</u> et <u>in vitro</u>).....	Déc. 86	!
:	. Détermination du profil pharmacologique des	:	!
:	plantes sélectionnées.....	Sept. 87	!
:	. Test de toxicité aiguë et chronique des	:	!
:	extraits intéressants.....	Oct. - Déc. 87	!
:	:	:	!
u. <u>Usine Pilote</u> :	- Achèvement des installations.....	Fév. 87	!
:	:	:	!
:	- Préparation des principes actifs :	:	!
:	. CNRP 1001 (cicatrisant).....	Fév. 87	!
:	. CNRP 1002 (anti-asthmatique).....	Oct. 86	!
:	. CNRP 1003 (anti-tussif).....	Déc. 86	!
:	. Anti-diarrhéiques.....	Subordonné au	!
:	:	verdict de l'OMS	!
:	. Plantes aromatiques :	:	!
:	x Mise au point des techniques d'extraction	Déc. 86	!
:	x Démarrage production.....	Fév. 87	!
:	:	:	!
c. <u>Pharmacie Galé-</u>	:	:	!
<u>nique</u> :	- CNRP 1001 (cicatrisant).....	Mars 87	!
:	:	:	!
:	- CNRP 1005 (anti-tussif) : mise au point de la	:	!
:	formulation (sirop, comprimés, gélules).....	Déc. 86	!
:	:	:	!
:	- CNRP 1002 (anti-asthmatique) : mise au point	:	!
:	de la formulation.....	Janv. 87	!
:	:	:	!
:	- Huiles essentielles et plantes aromatiques :	:	!
:	. Mise au point de la formulation de crème,	:	!
:	onguent, embrocation.....	Fév. 87	!
:	. Mise en route de la production pilote.....	Mars 87	!
:	:	:	!
:	- Essai de fabrication de gélules à partir de	:	!
:	matières premières locales :	:	!
:	. Recherches bibliographiques.....	Fév. 87	!
:	. Essai de préparation de gélatine.....	Avr. 87	!
:	. Essai de fabrication de gélules.....	Juil. 87	!
:	:	:	!
:	- Préparation des dossiers de l'anti-asthmatique:	:	!
:	et de l'anti-tussif pour l'autorisation de	:	!
:	mise sur le marché CAMK.....	Nov. 87	!
:	:	:	!

...

!	:	:	!
!	q. <u>Contrôle de qua-</u>	:	!
!	<u>lité</u> :	:- Installation.....	Fév. 87
!	:	:	!
!	:	:- Analyse des principaux constituants des huil-	:
!	:	les essentielles de niaouli, girofle et pin	Déc. 86
!	:	:	!
!	:	:- Elaboration des critères de contrôle :	:
!	:	. Matières premières.....	Fév. 87
!	:	. Huiles essentielles.....	Mars 87
!	:	. Principes actifs.....	Av. 87
!	:	. Démarrage du contrôle de qualité.....	Oct. 87
!	:	:	!
!	<u>Expérimentation</u> :	:	!
!	<u>Clinique</u> :	:- Extension des essais ouverts en dehors du	!
!	:	CNRP :	!
!	:	. Axe Ouest (RN4):	Oct. 86, Déc. 86,
!	:	(Aavatanàna, Andriba, Ankazobe)	Fév. 87, Av. 87
!	:	:	!
!	:	. Axe Sud :	Nov. 86, Janv. 87,
!	:	(Ambositra, Antsirabe, Betafo, Ankazozizi-	Mars 87
!	:	otra, Mandoto)	!
!	:	:	!
!	:	. Axe Est :	Oct. 86, Déc. 86,
!	:	Ambohimalaza	Fév. 87, Avr. 87
!	:	:	!
!	:	:	!

CENTRE NATIONAL DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES

PROJET DE/RAG/04/017

CALENDRIER DES ACTIVITES DE LA PHASE II

D - achat et installation du matériel : situation le 02/09/66

Prévisions en avril 66	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
Département	L i v r é s																														
biologie	100 %																														
	1 - matériel accessoires en inox																														
	: août 66,																														
Usine	Evaporateurs rotatifs :																														
Pilote	2 de 10 l																														
	2 de 20 l																														
	: octobre 66																														
	: janvier 67.																														
Confection	1 - Mélangeur pour sirops																														
Généralique	: (sans accessoires),																														
	: Machine semi-automatique																														
	: pour suppositoires : sept 66																														
	: Machine à compter les com-																														
	: primés,																														
	: Pompe à remplir les sirops.																														
Contrôle	: 90 %																														
de qualité	: août 66																														
	: Spectrophotomètre III :																														
	: octobre 66.																														
	: 10 %																														
	: Chromatographe à haute per-																														
	: formance en phase liquide,																														
	: novembre 66																														
	: Spectrophotomètre UV et vi-																														
	: sible,																														
	: 1 - Evaporateur rotatif : 1 à 1 l																														

MATERIEL A COMMANDER

1. Transducteur isométrique pour emploi pharmacologique
(à commander à la Firme Basile de Varese - Italie)
2. Petite presse pour l'expression des zestes des fruits (citrus)
3. Centrifugeuse à 20.000 tours/minute
4. Pompe à palette/double stade
5. Biophotomètre
6. PH mètre
7. Chauffe-balon (1 - 2 - 1)
8. Reveil avertisseur
9. Pipette Eppendorf (5-10 l)
10. Agitateur magnétique chauffant
11. Agitateur vibrant
12. Plaque chromatographique
13. Etaleur automatique pour plaque chromatographique
14. Petit calculateur
15. Mixeur
16. Coupe légumes

ONUDI

REVISION/OBLIGATOIRE DE PROJET - 1986/2

PAYS	NUMERO DU PROJET/AMENDMENT	P.P.C.S.A.	IMPRIME LE DATE
MADAGASCAR	DP/MAG/84/017/F/01/37	J13422	86/10/06
TITRE DU PROJET			
ASSISTANCE AU CENTRE NATIONAL DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES POUR LA FABRICATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A PARTIR DE PLANTES MEDICINALES			

PERSONNEL DU PROJET EXPERTS/DESIGNATION DU POSTE	TOTAL		1985		1986		1987		1988	
	H/M	\$	H/M	\$	H/M	\$	H/M	\$	H/M	\$
11-01 TECHNICIEN CHIMISTE	4.0	28,650			4.0	28,650				
11-50 CONSULTANTS COURT TERM	4.0	29,247	1.0	6,597	1.5	14,376	1.5	8,274		
11-XX	8.0	57,897	1.0	6,597	5.5	43,026	1.5	8,274		
13-00 PERSONNEL D'APPUI ADMI		900				500		400		
14-01 VNU, CALENISTE		27,140				6,220		13,570		7,350
14-02 VNU, CHIMISTE		27,140				-		13,570		
15-00 VOYAGES EXPERTS PROJEC		4,000				1,841		2,159		13,570
16-00 AUTRES DEPENSES D.PERS		7,000				-		7,000		
1X-XX	8.0	124,077	1.0	6,597	5.5	51,587	1.5	44,973		20,920
31-00 BOURSES INDIVIDUELLES		13,389				-		-		
32-00 VOYAGES COLLECTIVE PNU		5,611				5,611		13,389		
3X-XX		19,000				5,611		13,389		
41-00 MATERIEL CONSOMPTIBLE		10,000				3,000		7,000		
42-00 MATERIEL NON CONSOMPTI		281,255		16,255		235,000		30,000		
4X-XX		291,255		16,255		238,000		37,000		
51-00 DEPENSES DIVERSES		5,980		480		1,850		3,650		
TOTAL	8.0	440,312	1.0	23,332	5.5	297,048	1.5	99,012		20,920

OBSERVATIONS