



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.

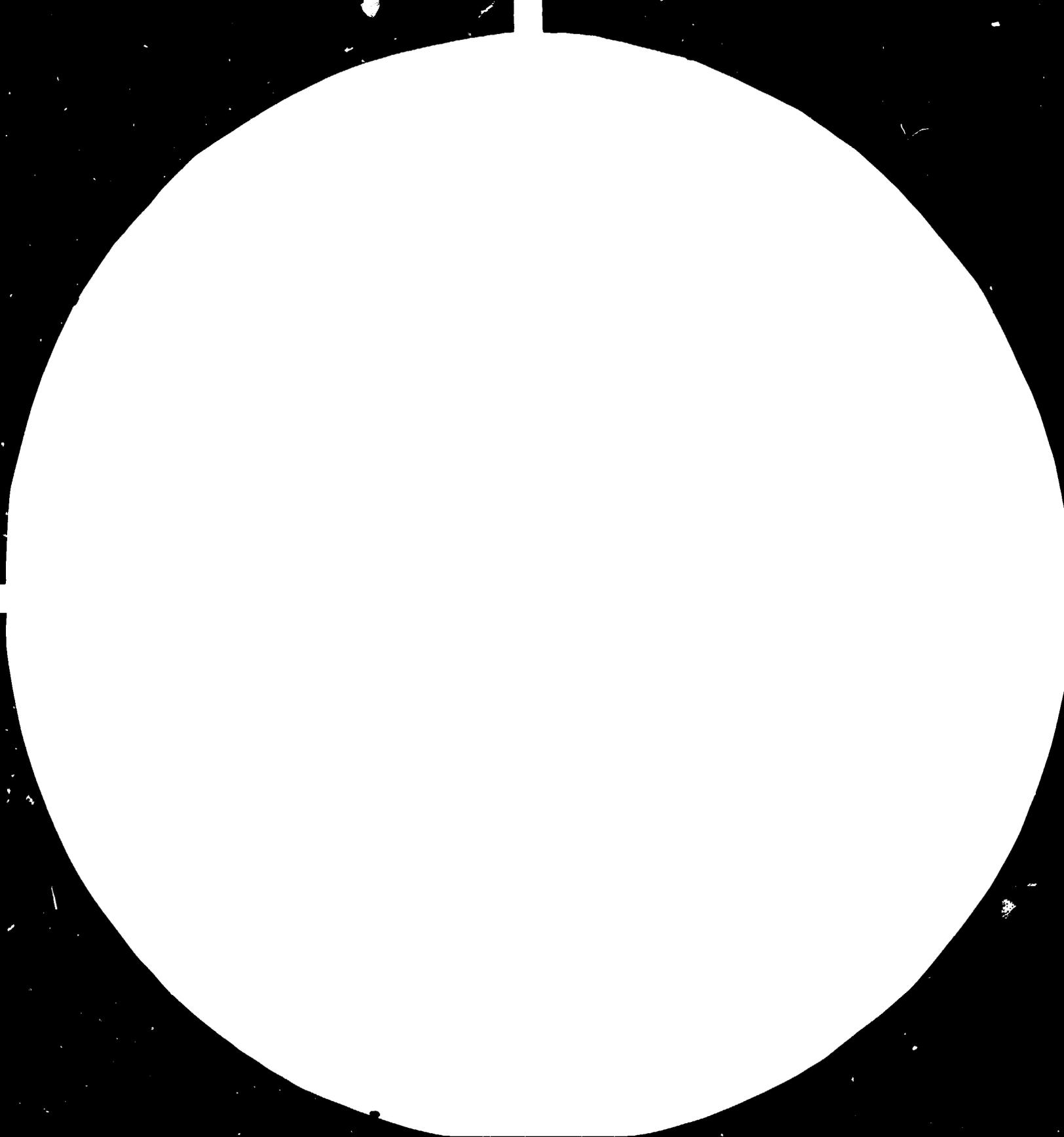
FAIR USE POLICY

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





2.8



3.2



3.6



4



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART

NATIONAL BUREAU OF STANDARDS

GAITHERSBURG, MARYLAND 20899

ASTM designation: Z39.18-1983

Distr. RESTREINTE

14486

DP/ID/SER.B/496
21 mars 1985
FRANCAIS

Madagascar.

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,
agent d'exécution pour le compte du Programme des
Nations Unies pour le développement

D'après les travaux de Péter Tétényi,
expert en pharmacognosie

Organisation des Nations Unies pour le développement industriel
Vienne

Ce document n'a pas fait l'objet d'une mise au point rédactionnelle.

V.85-24262

EXPLICATIONS

Pendant mon séjour à Madagascar, le franc malgache a changé son cours: 635 FMG étaient équivalents d'1 US \$ jusqu'au 31 janvier, et 661 dès le 1^{er} février 1965.

Abréviations et acronymes utilisés dans mon rapport:

- M.R.S.T.D. - Ministère de la Recherche Scientifique et Technologique pour le Développement.
- C.N.R.P. - Centre National de Recherches Pharmaceutiques.
- C.N.P.P. - Centre National de Production Pharmaceutique.
- CENDRADERU - Centre National de la Recherche Appliquée au Développement Rural.
- I.M.R.A. - Institut Malgache de Recherches Appliquées.
- ORSTOM - Organisation des Recherches Scientifiques et Technologiques d'Outre-Mer.

I. RESUME

Dans le cadre de projet désigné: Assistance au C.N.R.P. pour la fabrication de produits pharmaceutiques à partir de plantes médicinales - phase 1, DP/MAG/84/017, je suis arrivé à Madagascar. J'ai dû évaluer la disponibilité des plantes à recommander pour transformation en médicaments ainsi que l'infrastructure existante dans l'intention d'initier cette transformation. J'ai dû émettre des plans et recommandations pour une utilisation à l'échelle industrielle des plantes médicinales et aromatiques dans l'avenir.

Je suis arrivé pour compléter ces activités le 25 janvier 1985 à Antananarivo et j'ai quitté le pays le 15 février. Briefing et debriefing déroula en dehors de cette durée.

Un changement positif est arrivé dès le commencement du projet à Madagascar, ils ont réussi à établir deux usines industrielles pharmaceutiques semi-gouvernementales, des investissements importants de 6 et de 15 millions \$ US. Tout cela décharge le C.N.R.P. pour produire des quantités de médicaments de plantes médicinales; il peut se concentrer aux tâches plus importantes: celles de trouver des médicaments nouveaux d'origine végétale, ainsi que de servir par sa production pilote des modèles de fabrication à l'industrie pharmaceutique de Madagascar. Leur premier succès est déjà atteint: la pommade cicatrisante "Fanaferol" à la base de l'Ilex mitis a reçu les homologations nécessaires.

Le C.N.R.P. exige un renforcement dans ces recherches botaniques, une transformation à une versatilité élevée et à une complémentarisation des appareils et de l'équipement pour sa production pilote, et d'établir un Laboratoire Analytique pour le contrôle de qualité.

Je propose d'entrer dans la deuxième phase du projet aussi vite que possible.

TABLEAU DES MATIERES

I.	RESUME	3
II.	INTRODUCTION	5
III.	RECOMMANDATIONS	7
IV.	EVALUATION DE LA DISPONIBILITE DES PLANTES MEDICINALES A MADAGASCAR	9
	A. <u>Aperçue générale</u>	9
	B. <u>Recherches botaniques au C.N.R.P.</u>	10
	C. <u>Disponibilité des plantes pour les autres élaborateurs</u>	11
	D. <u>Evaluation</u>	12
V.	EVALUATION DES INSTALLATIONS EXISTANTES POUR LA RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT AINSI QUE DE PRODUCTION POUR DES MEDICAMENTS A LA BASE DE PLANTES MEDICINALES	14
	A. <u>Les installations du C.N.R.P.</u>	16
	B. <u>Les installations du C.N.P.P.</u>	18
	C. <u>Les installations de la SOPRAEX</u>	18
	D. <u>Les installations de FARMAD</u>	19
	E. <u>Les installations de L'IMRA</u>	19
	F. <u>Evaluation des installations à Madagascar</u>	19
VI.	PLANS ET ALTERNATIVES POUR LA PRODUCTION DES MEDICAMENTS A LA BASE DES PLANTES MEDICINALES	22
	A. <u>Opinion des Ministères</u>	22
	B. <u>Plans du C.N.P.P.</u>	22
	C. <u>Plans des produits envisagés au CNRP</u>	23
	D. <u>Basoins estimés pour les experts pharmaciens</u>	23
	E. <u>Les coopérations possibles du CNRP</u>	23
	F. <u>Discussions du conseil du CNRP</u>	24
	G. <u>Qualification du personnel au CNRP</u>	25
VII.	CONCLUSIONS	26
VIII.	ANNEXES	27
	1. Note sur la réunion du Conseil du CNRP	27
	2. Liste des appareils pour l'Unité Pilote du CNRP	44
	3. Liste des équipements pour le confectionnement galénique au CNRP	45
	4. Liste des instruments pour le Laboratoire du CNRP	46
	5. Proposition à l'assistance de l'ONUDI au CNRP	47

II. INTRODUCTION

Je suis arrivé pour briefing à Vienne le 22 janvier 1965 et quitté la ville le 24 pour partir à Antananarivo où j'étais reçu le 25. Pendant le briefing, j'avais l'occasion d'être informé par le Dr. R.O.B. Wijesekera qui m'a donné toute son aide pour faire connaître mon devoir en détails à Madagascar et la ligne à suivre.

J'ai commencé mes activités le 25 janvier en visitant le C.N.R.P. avec Mme Anderssen du PNUD - Mr. Stevens SIDFA était en mission. J'ai pu consulter pendant mon séjour le ministère de R.S.F.D. /le 29 janvier/ le ministère de l'Industrie /le 12 février/ et tous les représentants des ministères intéressés dans le projet à l'occasion de la réunion du Conseil du C.N.R.P. /le 6 février/ ainsi que sur les besoins pharmaceutiques le Président du Syndicat des pharmaciens /le 30 janvier/, la COFARMA /le 6 février/ et la SOPRAEX /le 7 février/. En dehors du C.N.R.P. où j'ai travaillé avec des collègues régulièrement, j'ai pu regarder d'autres usines de production pharmaceutiques aussi: le CNPP /le 31 janvier/ la FARMAD le 1^o février/ l'IMRA /le 6 février/ et l'usine d'épices TAF /le 12 février/. Pour une coopération éventuelle du CNRP sur les problèmes des plantes médicinales, j'ai visité le CENCRADERU /le 8 février/. Mr. Stevens, après son retour, et Mme Andersson ont tout fait pour me faciliter les rencontres pour mon travail effectif. J'ai pu confirmer et reviser mes idées et mes recommandations avec Mr. Stevens, ce qui m'a aidé d'exprimer mes opinions à la réunion de synthèse /le 14 février/ où les partenaires malgaches ont accepté mes propositions.

J'ai participé à la séance de l'Académie Malgache ayant comme ordre du jour les contributions à l'étude du Lycopodium cernuum /le 14 février/. Les résultats de recherches présentés se comportaient sur la détermination des principes actifs /CNRP/, à l'étude pharmacodynamique des extraits /CNRP/ ainsi que des expérimentations cliniques sur la maladie asthmatique.

J'ai quitté Madagascar le 15 février et après ma mission officielle à Darjeeling /Inde/ au Vème Symposium des Plantes Médicinales et Aromatiques, organisé par la Section de la Société Internationale des Sciences Horticoles - où je suis président de la section - je suis retourné à Vienne le 27 février pour debriefing. J'ai expliqué mes

expériences concernant les plantes médicinales malgaches au Dr. Wijesekera. En dehors du debriefing, j'ai participé le 1^o mars à une discussion à l'ONUDI sur les recommandations de la 2^{ème} Consultation de l'Industrie Pharmaceutique. Je suis retourné le même jour en Hongrie.

III. RECOMMANDATIONS

1./ Le C.N.R.P. doit exister avec le but principal d'être la base malgache de recherches et de développement des médicaments nouveaux d'origine plantes médicinales et aromatiques. Sa production pilote servira continuellement de modèles de fabrications à l'industrie pharmaceutique existante à Madagascar ainsi qu'à l'exportation.

2./ Au domaine de la recherche appliquée, le C.N.R.P. doit renforcer sa base de biologie végétale, le département Ethno-botanique, en personnel et en moyens, par l'aide du M.R.S.T.D. Il pourrait correspondre ainsi aux tâches aggrandies comme celles de l'inventarisation, des essais écologiques, physiologiques, génétiques aux plantes médicinales et aromatiques et de leurs introduction en culture - peut-être par une convention avec le CENDRADERU.

3./ Au domaine du développement pilote, le C.N.R.P. doit transformer son usine existante en vue de développer les médicaments les plus variés et les produits finis diversifiés prévus. Cette versatilité élevée contient sous entendu la complétion de l'usine pour que ses capacités soient correspondantes entre eux. L'ONUDI doit assurer les appareils nécessaires d'extraction-purification /hydro-distillateur, colonnes, évaporateurs, etc. ... voir annexe 2/, ainsi que l'équipement pour un confectionnement plus diversifié /mélangeur, microniseur, gélulier, etc. voir annexe 3/. L'ONUDI sera en charge pour la formation spécialisée des experts malgaches aussi, tandis que le M.R.S.T.D. assurera le lieu, la construction et le personnel nécessaires à tous ces transformations.

4./ Au domaine du contrôle de qualité, le C.N.R.P. doit établir un Laboratoire Analytique pour les analyses nombreuses en série, dérivées de l'inventarisation, des essais botaniques, ainsi que de l'usine pilote et de l'exportation. L'ONUDI doit assurer les instruments nécessaires complémentaires à cette tâche /spectromètres, densitomètres, etc. ... voir annexe 4/, le M.R.S.T.D. le personnel, l'installation et les matières chimiques consommables.

5./ Tous ces efforts exigent que le projet DP/MAG/84/017 entrera immédiatement dans sa deuxième phase. L'ONUDI et le PNUD doivent établir avec le M.R.S.T.D. l'accord commun conformément aux recommandations préparées ci-dessus. Ce sera une prévoyance utile, que

les autorites malgaches assurent les liens et conditions futures entre le CNRP et l'industrie pharmaceutique. D'autre part, l'ONUDI devra assurer la consultation pour la defense des succès acquis au C.N.R.P. /droit de breveté, forme des dossiers conformément des réglementations internationaux, marketing, etc. .../.

IV. EVALUATION DE LA DISPONIBILITE DES PLANTES MEDICINALES A MADAGASCAR

A. Aperçue générale

Pour une utilisation immédiate, il y a beaucoup de possibilités à Madagascar. Elle est documentée par les activités des firmes et sociétés qui s'occupent avec la cueillette des plantes médicinales de l'état spontané dans le pays et qui exportent cette matière végétale en quantité immense :

1979	750 Tonnes
1980	850 Tonnes
1981	1.100 Tonnes
1982	1.250 Tonnes
1983	1.200 Tonnes

pour les pays occidentaux à l'usage industriel. Il existe à Madagascar plus d'une dizaine de sociétés de ce type, entre elles, il y en a 5 /PRONATEX, COREMA, SOAMADINA, SOPRACAM, SEVPROMA/ qui sont importantes.

Les espèces exportées étaient: Catharanthus roseus /racine et feuille/, Pygeum africanum /écorce de tige/, Centella asiatica /feuille/, Rauvolfia confertiflora /écorce de racine/, Voacanga Thouarsii R. et S. /graine/, comme les plus importantes. Il n'y a pas la tendance d'exterminer aucune plante espèce utilisée pour l'exportation ou bien comme médicament dans le pays. Une autre circonstance assure que ce menace n'arrive pas: il existe l'obligation pour tous les exportateurs à montrer leur marchandise d'origine végétale au CNRP. Si une fois le Centre évalue un inconvénient, il peut vivre avec ce contrôle et arrêter l'exportation.

En ce qui concerne la cultivation des plantes médicinales et aromatiques, il existe déjà longtemps au nord du pays la culture des plantes à huiles essentielles et à épices. Les exportations sont importantes aussi et je ne dois pas mentionner que l'essence d'ylang-ylang /13 T/, de girofle /656 T/ et comme épice /6000 T/, de la vanille /4100 T/ ou du poivre /2500 T/ en 1983. Dans les petits jardins à travers du pays, on trouve aussi des plantes à épices cultivées. A part tout cela, il existe des cultures à l'échelle de petits fermiers d'une seule plante médicinale, celles de Catharanthus roseus.

B. Recherches botaniques au CNRP

L'organisme coopérateur du gouvernement malgache pour réaliser le projet DP/MAG/84/017 est le CNRP. Il a été fondé par le décret N° 76334 du 1^o octobre 1976 et on a mis comme directeur, le Prof. J.M. Razafintsalama. Les débuts ont été très difficiles, mais en avril 1980 avec les subventions FED /Fonds Européens du Développement/ et FAC /Fonds d'Aide et de Coopération français/ on a recommencé de regrouper les bâtiments, les appareils et les personnels pour la recherche à l'utilisation des plantes médicinales originées de la médecine traditionnelle. C'est en 1983 que le Professeur Razafintsalama a pris sa retraite. Il a quitté un CNRP bien installé et prêt à produire. La direction était alors confiée à Mme Andriantsiferana.

Leur recherche commence par les travaux ethnobotaniques. Ils ont organisé jusqu'ici deux territoires pas loin d'Antananarivo et trois qui sont plus loin, où ils sont bien entre les gens pour faire les enquêtes et la cueillette des plantes /ils possèdent un Land-Rover/. Les excursions /17 fois; 13.000 km en 1984/ ont assuré que le peuple rural et les guérisseurs les aident dans la découverte des populations aux plantes nécessaires à leurs travaux.

Le Centre cherche des quantités utilisables de plantes médicinales pour avoir des ressources futures dans les aréas diverses. Ils dirigent ce travail non seulement au point de vue d'écologie mais aussi à socio-humaine. Pour trouver des nouvelles sources à leurs travaux scientifiques, les enquêteurs du Centre visitent régulièrement les tradipraticiens qui leur montrent les préparations, ainsi que les plantes utilisées en état spontané. Ils ont commencé à établir un herbier.

Il existe ainsi des possibilités assurées au CNRP pour acquérir le matériel végétal divers /1100 kg en 1984/ nécessaire à l'extraction pour les recherches ou bien pour préparer des médicaments dans leur usine pilote. Ils possèdent un broyeur à capacité de 40 kg/jour et de la place à stocker les plantes séchées. Il semble qu'un moment donné, la capacité prévue à l'utilisation dans l'usine pilote sera suffisamment assurée par leurs liens dans ces deux rayons, en ce qui concerne la cueillette des plantes en état spontané. Ils pensent aussi à la future possibilité de collectionner les plantes médicinales en recherche et pour la production pilote. Jusqu'ici aucun obstacle n'est pas trouvé

pour les deux années avant eux.

Au C.N.R.P., la liste des plantes les plus recherchées se compose des espèces suivantes:

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| - <u>Ilex mitis</u> | - <u>Mimosa latispinosa</u> |
| - <u>Lycopodium cernuum</u> L. | - <u>Euphorbia hirta</u> L. |
| - <u>Caesalpinia sepiaria</u> | - <u>Aloe vaombe</u> Déc. et Poiss. |
| - <u>Terminalia mantaly</u> | - <u>Baseonema acuminata</u> |
| - <u>Brachylaena ramiflora</u> DC | - <u>Mangifera indica</u> L. |
| - <u>Psidium guavava</u> Berg. | - <u>Psigdia salviaefolia</u> Bak. |
| - <u>Physea madagascariensis</u> | - <u>Emilia citrina</u> DC. |
| - <u>Albizia Lebbeck</u> Benth, | - <u>Clidemia hirta</u> /L./ D. Don. |

Le CNRP a commencé d'introduire les plantes médicinales traditionnelles dans son jardin botanique. Leur méthode est presque semi-spontanée parce qu'ils sèment les graines dans le jardin et laissent les plantes se développer comme elles sont, sans cultivation spéciale. Les mauvaises herbes sont détruites bien sûr, mais les plantes dans le jardin ne sont pas protégées phytosanitairement. Ils n'ont pas utilisé ni terreau, ni serre, ni auvent, seulement on arrose pendant la saison sèche. Des 85 espèces essayées par l'introduction, 63 pouvaient surmonter leurs deux premières années dans le jardin. Un grand nombre des essais positifs concerne les plantes en provenance de l'Imerina. Le CNRP a établi une collaboration avec l'Université ou l'Institut Botanique montre aussi l'intérêt pour les plantes médicinales.

C. Disponibilité des plantes pour les autres élaborateurs

Au CNPP, on pense utiliser leur capacité importante au commencement avec deux espèces de plantes, l'une est l'Eryobotria japonica et l'autre l'Eucalyptus. L'élaboration manœuvrera toujours les feuilles sèches. Le stockage en bâtiment est assuré pour conserver régulièrement la matière nécessaire à la production. Ils ne voient pas de problèmes à acquérir la matière nécessaire pour l'extraction parce que les sociétés et des commerçants intéressés se sont déjà présentés à l'usine pour vendre ce matériel de base.

A la SOPRAEX, on utilisera la capacité importante tout d'abord avec trois espèces de plantes: Catharanthus roseus, Pygeum africanum, et Rauwolfia confertiflora. On pense maintenant que plus tard on fera aussi l'extraction de Centella asiatica. Pour eux, ils n'existent pas

de problèmes à assurer la matière nécessaire de ces plantes car les commerçants intéressés à l'exportation, jusqu'à maintenant, peuvent fournir la quantité sûrement. Ils font de petites cultures de Catharanthus roseus en assurant les graines pour la cultivation aux **peysans**.

A I'I.M.R.A. il existe déjà longtemps l'infrastructure des commerçants et du peuple rurale pour assurer les plantes médicinales très variées - à peu près 50 espèces - pour la production locale /thé, teinture, crème, etc. .../, et aussi pour l'exportation de Centella asiatica, de Catharanthus roseus de C.lanceus et de Prosera Madagascariensis en quantité importante. Ils ont abandonné leurs essais préalable, de culture, mais il y a un jardin botanique assez peuplé.

En ce qui concerne le CENDRADERU, ils ont pensé plusieurs fois de s'occuper avec les plantes médicinales et aromatiques, mais jusqu'ici il n'y avait aucune demande dans ce sens. Les plantes médicinales, aromatiques et à l'huile essentielles ne figurent pas dans leur collection. Ils sont ouverts pour la collaboration avec le CNRP, mais ils pensent nécessaire de posséder une convention sur ce sujet entre les deux centres. Ils sont bien équipés, ont des bases d'essais dans tout le pays, ils peuvent répondre à toutes les exigences écologiques des plantes médicinales les plus variées. Pour assurer la coopération sur l'échelle de petites parcelles, ils envisageront leurs moyens. Ils ont proposé de leur part que le CNRP examinera les questions de la production du caféine /ils s'occupent des variétés caféières différentes en contenu/ et de l'utilisation possible du beurre de cacao.

D. Evaluation

Comme il existe de la matière végétale de plantes médicinales en état sauvage et en quantité nécessaire, il ne faut pas recommander leurs introductions en cultures.

La flore est riche en espèces endémiques, cela suffit à l'élaboration pour les recherches dans l'avenir, Il n'y a aucun besoin d'introduire les plantes originées d'autres pays du monde.

De même, il n'y a aucun inventaire des plantes qui peut être utilisé. L'ORSTOM a préparé un sur l'Ilex mitis il y a vingt ans. Il sera préférable alors que le CNRP présente une liste des 12 espèces les plus importantes pour une élaboration future. Cette liste doit être reconnue par le Ministère de la Santé. Conformément à cette liste, on peut

envisager de préparer une carte sur les populations existantes de ces espèces intéressants dans le pays. Cette proposition était acceptée par le Conseil du CNRP /voir annexe 1./.

On ajoute encore que cette inventairisation s'éteindra non seulement à la qualité disponible, mais aussi aux différences chimiques qui y existent sûrement. Ce manoeuvre sera facilité au cas où les exportations seront aussi contrôlées au point de vue de leurs principes actifs dans le CNRP.

Il faudra continuer les enquêtes ethno-botaniques pour avoir des informations nouvelles sur les plantes utilisées par les tradipraticiens. Mais l'entrée en recherche sera facilitée si on atteste tout d'abord les informations recueillies dans le monde par la littérature de principes actifs des plantes médicinales. L'ONUDI est en train de produire une liste des banques scientifiques où on s'occupe de la computérisation des données.

Pour une détermination certes des plantes en question, on peut recommander la coopération avec des Instituts spécialisés étrangers. De ma part, je peux offrir l'aide de l'Institut de Recherches sur les Plantes Médicinales à Budakalász /Hongrie/.

En ce qui concerne la nécessité de cultiver les plantes médicinales, ceci ne semble pas être une question imminente. Quand même, il sera préférable d'avoir une coopération avec le CENDRADERU pour faire des essais préalables à ce sujet. On doit commencer les essais avec la liane Baseonema acuminata qui se trouve assez rarement sur l'île. On peut établir des essais de cultivation avec le Mentha piperascens si on veut produire l'huile essentielle de menthe et du menthol.

Le Département Ethnobotanique du CNRPP a perdu son Chef - il est devenu Ministre du MRSTD - les forces scientifiques demandent alors d'être complétées et élargies, si on veut accélérer les recherches. Les excursions doivent être plus nombreuses; il faut établir les travaux consécutifs et continuels dans le jardin botanique. Il y manque les experts pour des essais scientifiques /écologique, physiologique, génétique/, avec les plantes médicinales et aromatiques. Les tâches exigent un personnel qui peut correspondre en nombre et en qualité pour arriver au but: de servir comme base biologique renforcée aux autres départements du Centre. Il me semble avantageux, si on pourrait séparer d'un certain degré la documentation de la recherche, et libérer ainsi les chercheurs à leurs tâches importantes.

V. EVALUATION DES INSTALLATIONS EXISTANTES POUR LA RECHERCHE ET
DEVELOPPEMENT AINSI QUE DE PRODUCTION POUR DES MEDICAMENTS A
BASE DE PLANTES MEDICINALES

A. Les installations du CNRP

Dans le Centre, ils sont les mieux équipés dans le département de Pharmacodynamie. Ils s'y occupent à la revalorisation de la médecine et de la pharmacopée traditionnelle, ils présentent des essais biologiques, entre eux les test pharmacologiques par triage orienté ou triage général et ils déterminent aussi la toxicité aiguë. D'autre part, ils font des études biologiques approfondies pour déterminer les mécanismes d'action et la toxicité chronique. Ils misent en évidence des effets toxiques, tératogènes ou les principes actifs. Ils précisent leurs activités respectives par les triages mentionnés, et s'ils se présentent quelques effets pharmacodynamiques, le département commence des études de toxicité aiguë ou sub-chronique. Tout cela apporte des informations complémentaires à l'usage traditionnel. Comme les plantes médicinales ne sont pas dénuées de danger, on ne doit pas négliger les effets nuisibles. Ce département est très équipé, je mentionne seulement les très différents types d'essais qu'ils peuvent exercer. Par exemple: il y a des appareillages à l'étude de l'action antitussive, les effets sur les ulcères expérimentaux, les études des plantes anti-diarrhétiques ou anthelmintiques. A côté de cela, ils ont une coopération effective avec l'Institut Pasteur pour déterminer les activités anti-microbiennes des plantes malgaches. Comme tous les appareillages nécessaires sont à leur disposition, c'est pourquoi leurs données sont acceptable au Ministère de la Santé aussi dans le cas ou ils demandent l'homologation d'un médicament nouveau. Ils possèdent l'animalerie avec des différentes souches des animaux nécessaires, élevés sur place, mais dérivés originalement des souches internationales /souris, rats, cobayes/. En plus, ils ne s'arrêtent pas à la pharmacodynamie, mais - en collaborant avec les hopitaux d'Antananarivo - ils s'impliquent dans les études cliniques. Ils contrôlent par cette voie l'effet thérapeutique; les indications et les contre-indications éventuelles; la tolérance; les effets secondaires; les voies ainsi que la posologie et le rythme d'administration.

Le département de Chimie est équipé non seulement de petits instruments d'analyse /balances, appareils à couches minces, etc.../, mais aussi de MNR qui est un grand appareil apte pour déterminer les molécules les plus diverses. Dans le laboratoire, il y a la verrerie nécessaire ainsi que les matières chimiques. Mais tandis que les premiers sont fabriqués à Madagascar, la plus grande partie de matière chimique a comme origine l'Outre-Mer - sauf l'alcool .

Dans leur cadre, il existe déjà une unité pilote en travail. Ils l'ont acquiert de la firme Tournaire à Grasse /France/. La source d'énergie est assuréé par une chaudière de mazout. Ils disposent aussi d'un central froid. L'appareillage est muni d'un extracteur solide-liquide à capacité de 25 Kg de plantes sèches , ainsi qu'un extracteur de type Soxhlet de moindre capacité - 7 Kg de plantes -. Ils ne possèdent pas d'extracteur à vapeur pour les huiles essentielles. Il y a des percolateurs et existe un concentrateur-cyclone sous vide avec chauffage vapeur de débit de 10 l/heure et une pompe. Ils ne disposent que d'un évaporateur de capacité de 10 l. Ils possèdent un lyophilisateur à 7 l. Tout l'appareillage est en bon état, bien muni de tous les parties rechangeables. Leur atelier est capable de corriger les défauts ou bien remplacer des parties usées ou en échange. Ils font l'extraction en utilisant soit de l'eau, soit d'alcool, ils ne manquent que des solvants chlorurés. Ils possèdent aussi des colonnes à verre /3 à 2 Kg et 6 à 1 Kg de silice/ pour fractionner et purifier les extraits totaux. La capacité de purification par colonnes ne conforme pas à l'appareillage d'extraction et c'est pourquoi on en nécessite quatre fois plus de temps. L'eau nécessaire pour toute l'usine pilote es présente d'une qualité et en quantité conforme, pour réfrigérer, refroidir ou utiliser comme bidistillée. Tout cela est préparé par des appareils convenables. L'usine pilote existante appartient au département de Chimie, ils font l'échelle semi-industrielle, après l'échelle laboratoire.

Toutes ces phases devraient être contrôlées par des instruments, analytiques, mais il y manque beaucoup, sauf ceux mentionnés. J'ajoute que les appareils sont toujours animés par les différents types de gaz. Il existe une fabrique pour ce besoin spécial à Antananarivo.

La Pharmacie Galénique du CNRP prépare des formules constantes pour les études cliniques. Il met en forme pharmaceutique les

principes actifs séparés des plantes médicinales par le département Chimie. Pour la formulation même, ils choisissent des excipients, assurent de tests physicochimiques, déterminent l'optimisation. Après tout cela, ils choisissent la formule. Ils font aussi les contrôles des principes actifs, des excipients et des produits finis. Ils peuvent contrôler aussi le contenu antiseptique de leurs médicaments. Comme développement, ils recherchent la possibilité de dragéeifications et aussi la coloration et aromatisation des médicaments. Ils possèdent les bâtiments et l'appareillage nécessaire pour produire 3,5 millions de comprimés, 200.000 tubes, 12.000 unités de sirop par an. Il leur manque des machines à produire des suppositoires, des capsules-gellules, un microniseur, etc. ... Les solvants, les excipients ou autres matières chimiques - comme la verrerie aussi - dérivent de l'importation. Leur capacité est due aux équipements /mélangeur, filtre, etc. .../ qui sont à leur disposition et ne correspondent pas aux capacités d'extraction et de purification à l'usine pilote.

B. Les installations du CNPP

Une délégation pharmaceutique chinoise était arrivée en 1978 à Antananarivo et dès ce temps là, il existe un agrément de deux gouvernements /malgache et Chinois/ qu'ils établissent une usine pour fabriquer des médicaments. Les travaux sont commencés vite et on a achevé justement d'un côté, d'établir tous les bâtiments nécessaires et de l'autre côté, de faire la construction de tous les appareils et équipements livrés pour la production.

Si on ne compte pas le territoire occupé dans la banlieue d'Antananarivo, ni l'infrastructure nécessaire pour la production, l'investissement net est autour de 6 millions US \$. Il faut ajouter, que tout l'équipement utilisé à la construction est d'origine chinoise, étant livrés dans des conditions très favorables et nettement au-dessous du prix réel /en exprimant 1 million de US \$, mais représente à peu près 3/.

Le CNPP est construit de trois grands bâtiments et d'une maison de stockage. Le premier bâtiment contient l'administration et le contrôle de qualité de la production, muni des appareils analytiques et aussi des appareils détectant si les produits sont contaminés par des microbes. Le deuxième bâtiment sert pour le confectionnement de

tous les principes actifs d'origine chinois, qui arrivent ici pour y préparer les médicaments. On nous a informé qu'il y aura la préparation en forme de médicaments d'une vingtaine de principes actifs, tous figurant dans la liste de l'OMS - ils sont ainsi très importants. Entre les médicaments confectionnés dans l'usine du CNPP, ils figureront les tétracyclines, les vitamines B, les sulphoneamides, etc. .. Comme quantité, on estime maintenant que cette usine de confectionnement pourra couvrir le besoin malgache à peu près de 35 à 40%. C'est une aide essentielle, car jusqu'ici la plus grande usine existante à Madagascar ne pouvait couvrir plus de 15%. Toute la production, de l'arrivée des principes actifs jusqu'au dernier pas de confectionnement est automatique, le personnel ne sera occupé qu'avec le contrôle de toute la fabrication. Les machines sont montées à trois étages, celui de perfectionnement sur le rez de-chaussée. Les appareils sont bien répartis et sont prêts pour commencer la production.

Le troisième bâtiment est le plus intéressant de notre point de vue en ce qui concerne les élaboration des plantes médicinales. Dans ce bâtiment, d'une hauteur de trois étages aussi, on trouve dans un très bel arrangement une usine d'extraction pour la matière végétale. Les deux grands extracteurs peuvent travailler par l'eau ou par l'alcool et leur capacité représente 500 Kg par 8 heures/jour de travail. Tous les autres appareils nécessaires avant ou après l'extraction /comme les broyeurs, évaporateurs, lyophilisateurs, percolateurs, etc../ s'attachent très bien et sont merveilleusement situés dans le bâtiment pour assurer une production continue. Les extracteurs sont munis de mélangeurs qui tournent, soit des solvants, soit de la matière végétale. Le changement d'une plante à une autre ne représente aucun obstacle important, car le nettoyage de tous ces appareillages n'exige plus qu'une journée. Dans ce bâtiment, on trouve aussi le confectionnement des extraits: on peut préparer, soit des teintures, soit - après une lyophilisation - des comprimés ou des dragées. Il y existe toutes les machines nécessaires pour remplir aseptiquement les verres par des teintures et automatiquement avec la même quantité.

C. Les installations de la SOPRAEX

Cette installation était établie par le Gouvernement malgache en collaboration avec la firme italienne "Inverni Della Beffa". La société était fondée en 1982 et ils ont construit une usine pour l'extraction des plantes médicinales malgaches à Fianarantsoa. Les travaux de construction seront finis dans le premier semestre de cette année. Ils pensent commencer la production régulière au deuxième semestre. Dans le bâtiment /de production de la Sopraex, on fait maintenant les essais nécessaires préalables - avec la vanille - pour qu'on pourra entrer dans la production régulière. La capacité d'extraction est prévue pour 500 tonnes de plantes médicinales séchées par an et toute la production sera exportée. L'usine est équipée de tout l'appareils nécessaires pour contrôler la production au point de vue de qualité en principes actifs.

Comme nous étions reçus à la Banque Nationale de Madagascar qui est le représentant gouvernemental de la SOPRAEX, ils nous ont informé que les investissements représentant d'une valeur d'à peu près 15 millions US \$. L'intérêt du Gouvernement malgache se trouve en l'exportation des plantes médicinales dans une forme plus élaborée, pas comme matière première, mais comme extrait brut. La purification de ces extraits sera assurée dans des usines et laboratoires partenaires de l'Inverni Della Beffa. Ils n'ont réservé aucune option de racheter les extraits purifiés pour couvrir le besoin malgache.

D. Les installations de FARMAD

Cette Société privée était fondée en 1964 pour confectionner les principes actifs arrivant à Madagascar et originellement préparés en France. Le capital était au commencement l'équivalent de 1 million de dollars EU. Pendant les vingt années déroulées, le capital s'est augmenté à peu près de 2 millions de dollars. Dans ce capital assuré, Rhone-Poulenc représente 35% et Roussel Uclaf 12%. On avait au commencement une production de 1 million de dollars par an et ils sont arrivés en 1984 à une production de 3 millions de dollars EU.

Ils produisent dans leur confectionnement des comprimés /450.000 par jour/ et ils possèdent des machines nécessaires pour les mettre en blister ou en PCV. Ils produisent des crèmes et des pommades

/la capacité est de 12.000 tubes par jour/. Ils disposent aussi des appareillages pour les suppositoires. Ils ont une grande capacité de produire des sirops. Ils produisent p.e. une antitussive /300.000 flacons par an/. Ils ont des inconvénients avec la verrerie, c'est pourquoi ils pensent utiliser des flacons PVC à l'avenir. Ils se sont préparés pour produire des ampoules, mais les tuyaux nécessaires arrivent par importation. Ils ont un très petit laboratoire de contrôle avec tout l'équipement pour les analyses et pour déterminer que leurs médicaments sont antiseptiques.

E. Les installations de l'I.M.R.A.

L'Institut privé du professeur Rakoto-Ratsimamanga était fondé en 1957 et dispose des appareils les plus simples que possible, sauf les extracteurs qui sont de première qualité. Ils produisent 450 unités de sirop et 400 boîtes de crème par jour. En dehors de cela, ils préparent 220 sachets de plantes médicinales mixtes pour plus de 30 maladies. Mais ils disaient n'utiliser que des plantes non toxiques. Ils s'occupent aussi avec les produits d'hygiène et vendent des antibiotiques dérivés de l'importation. Ils engagent 70 personnes et leur production annuelle au marché malgache représente 240 millions FMG /à peu près 0,3 millions \$ US/. En dehors du pays, ils ont établi des laboratoires galéniques de leur type en Angola, en Mozambique et en Mexique. Ils y possèdent une ambulance, deux médecins ainsi que des dépôts dans tout le pays.

F. Evaluation des installations à Madagascar

Grace à l'activité des Ministères intéressés, il existe déjà une gamme de producteurs des médicaments à base de plantes médicinales. Les producteurs privés sont associés aussi à cette production à base de matières végétales. Si on compte les capacités d'extraction des usines gouvernementales ou semi-gouvernementales, on trouve toutes les échelles de 5 Kg par jour au CNRP, à travers 300 Kg de capacité du CNPP, jusqu'à 2000 Kg de la SOPRAEX. Tout cela montre qu'il n'y a aucun obstacle pour augmenter les résultats scientifiques des laboratoires du CNRP.

Au CNRP, les recherches pharmacologiques sont au premier lieu.

Leur efficacité est démontrée scientifiquement et en pratique aussi. L'Archive du Centre de l'année 1953, contenant 282 pages, est occupé par 14 articles avec 204 pages par des travaux pharmacodynamiques. On peut proposer pour le CNRP d'établir une évaluation clinique plus officielle, en espérant qu'une convention sera mise en marche entre le CNRP et la direction intéressée du Ministère de la Santé /voir annexe 1/.

Le grand succès du CNRP se trouve dans le résultat qu'il pouvait arriver à l'aide de l'usine pilote à mettre sur le marché le premier médicament à base des plantes médicinales. Ceci est une pommade nommée "Fanaférol" et utilisée comme cicatrisant. Les Ministères ont donné l'homologation pour sa production.

En ce qui concerne l'unité pilote de production des médicaments des plantes médicinales au CNRP, il existe une discrèpence entre les capacités déjà réalisées. Je peux citer par exemple que l'extraction de l'Ilex mitis de 20 kilogrammes de plantes séchées exigent une semaine, tandis que la purification des extraits bruts de la même matière exige huit mois par les colonnes existantes. Comme autre exemple, j'y attache le Lycopodium cernuum ou l'extraction d'une semaine donne 3 fois plus qu'on peut lyophiliser pendant le même temps. C'est à la même plante que la situation est encore aggravée, car la production pour des sirops n'est pas assez pour élaborer en médicament les extraits lyophilisés. Je propose alors complémentarisation de cette unité pilote pour que toutes les capacités d'extraction, à la purification et au confectionnement des produits finis entrent dans une correspondance exacte et soient assez aptes à la production diversifiée. Comme j'ai mentionné, l'unité pilote manque de distillateur à vapeur qui est nécessaire pour l'extraction des huiles essentielles. Pour assurer l'unité pilote versatile, il y a de préférence pour équiper avec cet appareil le CNRP aussi /contenant l'hydrodistillateur de capacité à 1 m³ pour des plantes fraîches et les accessoires, comme vases florentins aussi/, /voir annexes 2 et 3/. Tous ces appareils pour l'unité pilote exigent les places et les personnels.

Je retourne à la proposition que le contrôle de qualité pour les exportations est nécessaire. Le département de Chimie peut correspondre à ses devoirs s'il reçoit les instruments et le personnel et en même temps les prescriptions du Ministère de la Santé. Au point de vue du

pays, ceci donnera une valeur élevée pour les drogues si on les exporte avec un certificat contenant les caractères chimiques /ainsi que biologiques/ quand ils arrivent au marché mondial.

Le Centre manque encore des instruments pour le contrôle de qualité à la production pilote. Je propose alors d'équiper le département de Chimie avec ces instruments /voir annexe 4/.

VI. PLANS ET ALTERNATIVES POUR LA PRODUCTION DES MEDICAMENTS A LA BASE DES PLANTES MEDICINALES

A. Opinions des Ministères

M. Rasolondrainibe, Secrétaire Général du MRSTD, a exprimé que du au changement favorable arrivé dès le temps d'agrément phase 1 du projet, on a établi le CNPP d'un investissement important. Il y alors des alternatives d'un côté théoriquement, de l'autre côté en pratique. En principe, on peut déterminer les devoirs du CNRP en deux façons: le premier est que le Centre reste comme base de développement des médicaments nouveaux d'origine végétale et que l'unité pilote serve comme modèle pour transférer les résultats à l'industrie déjà existante. La deuxième façon peut être de développer la production au sein du CNRP. Les alternatives pratiques se trouvent soit dans une coopération avec le CNPP /gouvernemental/, soit avec d'autres firmes /privées/.

Selon M. Rajaonary G.D., Directeur du Ministère de l'Industrie, ils sont ouverts pour accepter tous les résultats et tous les médicaments à base des plantes médicinales que le CNRP peut offrir. Il a souligné la nécessité d'être informé sur les données scientifiques préalables pour en utiliser comme base à l'accélération du développement.

B. Plans du CNPP

La construction des bâtiments et les appareils prévus pour l'investissement s'est déroulée conformément aux plans. Cette phase est achevée, ils forment maintenant une société mixte pour la production dans l'usine et pour mettre les médicaments à la disposition des pharmacies et des hôpitaux. La société sera organisée dans le courant du mois de février avec une prépondérance de l'Etat Malgache, 49% seront distribuées entre des différentes sociétés et banques madagascariennes. Quand la société sera fondée, ils choisiront le directeur général, qui sera responsable pour toutes les affaires de production et de commercialisation. Ils espèrent que dès le commencement du mois de mars, l'usine prouvera la valeur des investissements. Dans leurs plans, ils figurent des productions aux capacités équivalentes pour les principes actifs arrivés de Chine et les principes actifs d'origine de plantes médicinales malgaches. La production sera assurée par 150-180 personnes.

C. Plans des produits envisagés au CNRP

En ce qui concerne leur programme, la pommade Fanaférol /cicatrisant/ extrait d'Ilex mitis /Aquifoliaceae/ sert comme premier modèle. La matière végétale est assurée, le prix du marché sera déterminé par le Ministère du Commerce immédiatement. Avec un médicament anti-asthmatique /Lycopodium cernuum, Lycopodiaceae/, la situation sera semblable, parce que les essais cliniques sont déjà favorables. Il n'y a pas de problèmes à acquérir la matière végétale et on pense la mettre sur le marché dans un an.

Le cas est différent pour le troisième médicament, celui-ci d'une Baseonema, /peut être espèce de Cynanchum/ un Asclépiadacées. On pense que le CENDRADERU, possédant une équipe spéciale, pourrait aider à commencer une culture dans des localités conformément aux exigences de cette espèce. Ce médicament sera homologué dans deux ans, il faut alors un programme stricte qu'on possède la matière nécessaire pour la production en vue.

D. Besoins estimés par les experts pharmaciens

Pour contrôler les besoins réels du marché, on a consulté le président du syndicat des pharmaciens, ainsi que le directeur de COFARMA. Pour être le plus concret possible, on a demandé leurs opinions sur la pommade Fanaférol, sur l'extrait en sirop de Lycopodium anti-asthmatique et de Baseonema antitussif ainsi que sur l'huile essentielle de plantes Mélaleuca et de Menthe.

Leurs opinions étaient à peu près conformes. Pour la pommade cicatrisant, il n'y a pas une grande demande, on peut compter seulement à 60.000 tubes/an qui sont maintenant importés. En ce qui concerne les sirops antiasthmatiques, il y a une demande de 75.000 unités de flacons. Pour l'huile essentielle de Mélaleuca, ils estiment 500 kilogrammes, pour la Menthe 50 kilogrammes de besoin.

E. Les coopérations possibles du CNRP

Le CNPP ainsi que la FARMAD se sont montrés souples pour accepter des nouveaux médicaments à base de plantes médicinales.

Le CNPP a de capacités importantes pour produire l'extraction, la purification, la lyophilisation et le confectionnement des produits végétales. Leur inercie pour changer les plantes étant très petit, ils

peuvent collaborer sûrement avec le CNRP à la production pilote comme partenaire complémentaire aussi.

En ce qui concerne la FARMAD, il demande les dossiers des médicaments à l'origine des plantes médicinales, sur l'efficacité des produits et pour les tests pharmacologiques. Leurs capacités plus petites que celle du CNRP, mais diversifiées, permettent une coopération versatile. Comme pour eux, les importations sont déjà des routes connues, ils peuvent facilement coopérer avec le CNRP s'il n'y a pas de question de trop grande production.

F. Discussions du conseil du CNRP

Les représentants des Ministères différents ont exprimé leurs avis que pour décider entre les alternatives proposées, il faut connaître tous les détails de mon rapport.

J'ai mentionné mon estimation concernant l'unité pilote existante. Pour la versatilité et complémentarisation de l'usine pilote, j'estime 100 millions de francs malgaches comme besoin. Les instruments pour le contrôle analytique représentent 70 millions FMG. Cependant, il faut une décision préalable en ce qui concerne l'utilisation de la capacité d'énergie existante. On ne peut pas décider plus tard, car s'il y a besoin d'une source nouvelle d'énergie, ça coûte à peu près 120 millions francs malgaches. Tous ces chiffres ne contiennent pas les bâtiments non plus les constructions aux transformations nécessaires.

Le représentant du Ministère du Commerce se montrait positif à l'acceptation de cette proposition pour acquérir les appareils /voir Annexe 1/.

Il me semble /comme le Secrétaire Général du Ministère RSTD a prononcé/ qu'entre les routes alternatives, la plus valable serait de concentrer les travaux scientifiques au CNRP et assurer une usine pilote versatile assez pour expérimenter tous les types de médicaments végétales. Ensuite, on peut décider /s'il émerge un besoin important/ laquelle des usines industrielles sera le partenaire plus apte et plus compétitif.

G. Qualifications du personnel au CNRP

Les experts du Centre possèdent une haute qualification, donnent des cours à l'Université et acceptent des étudiants au Centre. Ces gens sont alors non seulement des chercheurs, mais peuvent donner une direction efficace à la production pilote. L'ingénieur en chef de l'usine pilote se trouve maintenant en France pour un training nécessaire à l'utilisation de l'appareillage. Le personnel travaillant à la pharmacologie a aussi plusieurs possibilités de faire des training en dehors du pays. Dans le compte rendu du CNRP sur l'année 1964, il existe quatre formations en dehors du pays, mais travaillant sur des thèmes communs avec ces places de recherches. Les ethnobotanistes connaissent parfaitement le travail, il ne semble pas exister une nécessité de formation complémentaire pour eux.

Un seul terrain exige de training, c'est celui de la production et le contrôle des huiles essentielles. Je propose alors que le département de Chimie du CNRP choisisse des personnes pour effectuer leurs spécialisations dans ce domaine. Ils existent plusieurs Instituts en France, au Pays-Bas où cette spécialisation peut être assurée. De ma part, je suis prêt d'accepter la visite de ces gens pendant leurs spécialisations, pour montrer nos appareils et nos recherches de ce type.

Dans le dernier moment il y était exprimé aussi le vœux d'avoir un aide spécial au CNRP, assuré par l'ONUDI celui d'un consultant qui connaît le droit de licence, des règlements comment préparer un dossier d'un médicament nouveau ainsi que le mettre sur le marché. Ce demande me semble justifié, on peut trouver des experts à l'UNCTAD/GATT ou chez les grandes usines pharmaceutiques.

VII. CONCLUSIONS

Le changement arrivé dès le temps du commencement du projet DP/MAG/84/017 /phase 1/, on doit évaluer comme tout à fait positive, car les investissements importants à établir les deux usines industrielles semigouvernementales étaient efficaces: le CNPP et l'usine SOPRAEX sont prêts à commencer leurs fabrications de médicaments. Tout cela décharge le CNRP, l'organisme coopérateur du gouvernement malgache dans le projet, pour produire des quantités de médicaments dérivés des plantes médicinales dans son usine pilote.

Le CNRP doit exister avec le but principal d'être la base malgache de recherches et de développement des médicaments nouveaux d'origine végétale en vue de la production industrielle. Sa production pilote pourra servir de modèles de fabrication à l'industrie pharmaceutique de Madagascar. Ses tâches de recherches exigent un renforcement au point de vue botanique; celles de développement pilote une transformation à une versatilité élevée et a une complémentarisation des appareils et de l'équipement; celles de contrôle de qualité d'établir un Laboratoire Analytique.

Mes recommandations élaborées ont comme but de trouver des possibilités à la réalisation des tâches susmentionnées pour le CNRP. Je suis convaincu que plus vite le projet entre dans sa deuxième phase, plus vite on arrive aux recherches et développements souhaités. Pour faciliter cette transition, j'ai préparé la Proposition de Projet - phase 2, espérant qu'elle peut servir comme base de l'agrément entre les organismes intéressés: l'ONUDI d'un côté, le MRSTD du gouvernement de Madagascar de l'autre /voir annexe 5/.

PROCES VERBAL
DE LA REUNION DU CONSEIL SCIENTIFIQUE
ET D'ORIENTATION DU CENTRE NATIONAL
DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES

L'an mil neuf cent quatre vingt cinq et le six février,
le Conseil Scientifique et d'Orientation (C.S.O.) du C.N.R. P.
a tenu sa réunion au C.N.R.F.

Ont été présents:

- Madames :
 - . Lala H.RAKOTOVAO, Directeur d'Appui aux Recherches sur les Sciences de l'Environnement (M.R.S.T.D.)
 - . Robertine RAHARINOSKY, Directeur de la Planification et de la Coordination (M.R.S.T.D.)
- Messieurs :
 - . Joseph RASOLOFONIRINA , Directeur des Pharmacies et Laboratoires (Ministère de la Santé)
 - . Parfait RAOELINA, représentant Monsieur Pierrot RAJAONARIVELO, Directeur Général du Commerce Extérieur (Ministère du Commerce)
 - . Roger RANDRIANATOANDRO, représentant Monsieur Jean RODIARIVONY, Directeur Général du Plan, (Ministère Auprès de la Présidence. Chargé des Finances et de l'Economie)

Léopold RAJERY, représentant le Directeur des Eaux
et Forêts (M.P.A.E.F.)

Claude RATSIMBAZAFY, Conseiller Technique (M.P.A.R.A.)

tous membres du C.S.O.

Mesdames : Rabodo ANDRIANTSIFERANA, Directeur du C.N.R.P.

ANDERSEN, représentant de l'ONUDI

Messieurs : Henri RASOLONDRAIBE, Secrétaire Général du M.R.S.T.D.

Professeur Peter Tétényi, Expert de l'ONUDI, en mission
au C.N.R.P.

Monsieur Henri RASOLONDRAIBE, Secrétaire Général du
M.R.S.T.D. et Président du Conseil d'Administration du C.N. R.P., a
ouvert la séance à 9 H 15 mn. Il a d'abord remercié toutes les
personnes présentes, et en particulier Monsieur le Professeur TETENYI
et Madame ANDERSEN, d'avoir bien voulu assister à cette réunion du
C.S.O. Cette réunion a un double objectif:

- examiner le Rapport d'activité 1984 du C.N.R.P.,
et préparer ainsi la prochaine réunion du Conseil d'Administration;

- profiter du passage de Monsieur le Professeur TETENYI
pour discuter du projet d'assistance de l'ONUDI au C.N.R.P.

La présidence de la séance a été ensuite passée à Madame L.H.RAKOTOVAO, Directeur d'Appui aux Recherches sur les Sciences de l'Environnement au M.R.S.T.D. L'ordre du jour proposé du C.N.R.P. de présenter les grandes lignes du Rapport d'Activité.

I. - EXAMEN DU RAPPORT D'ACTIVITE 1984 DU C.N.R.P

Les thèmes de recherche approuvés ou proposés par le C.S.O. lors de sa réunion du 14 Février 1984 ont été exécutés.

Cicatrisant:

Le Ministre de la Santé ayant accordé l'autorisation de mise en vente du cicatrisant mis au point par le C.N.R.P. et dénommé FANAFEROL, sa production à l'échelle pilote a été examinée. Il est alors apparu que l'équipement, aussi bien que les intrants disponibles, sont insuffisants pour réaliser les 200.000 tubes |an que s'était fixé le C.N.R.P. Avec les moyens locaux, les aménagements possibles ont al été réalisés . Et pour les intrants, une demande de quota a été déposée .

Sur le plan administratif, la demande d'homologation de prix a été acceptée .

Anti-asthmatique :

Préparé à partir du Lycopodium cernum, les études sont bien avancés. Sur le plan chimique, le principe activ pose

des problèmes à cause de sa grande instabilité. Ceci ne facilite pas non plus le travail de la Pharmacie Galénique pour la mise en form, surtout dans le cadre des études en double aveugle (en expérimentation clinique).

Mais dans l'ensemble, les résultats sont assez conséquents pour permettre des communications à l'Académie Malgache le 14 Février 1985.

Si l'expérimentation clinique donne des résultats escomptés, la production pourra être envisagée en 1986.

Antitussif:

La détermination de la plante, dont il est issu, est à confirmer: elle serait du genre Baseonema (Lycopodiacées) Le C.N.R.P. compte sur la présence de Monsieur le Professeur TETENYI pour l'aider à résoudre ce problème.

L'étude de l'extrait brut, aussi bien en pharmacodynamie qu'en clinique, donne des résultats très intéressants et prometteurs. Pour multiplier assez rapidement les observations, l'expérimentation clinique sera étendue à Behenjy, Antsirabe et Betafo.

Antimicrobiens:

Les affections visées sont les diarrhées et les maladies vénériennes.

Les études ont abouti à sélectionner Caesalpinia sepiaria et Terminalia mantali qui, curieusement, sur le plan chimique, renferment un constituant commun : l'acide gallique. Comme c'est un corps très connu, le C.N.R.P. se demande si les études de ces deux plantes méritent d'être continuées.

Pour avancer les travaux Monsieur M.ANDRIANTSOA effectue actuellement un stage à la Faculté de Pharmacie de Marseille.

Plantes tératogènes :

Pour compléter les études poursuivies au C.N.R.P. le Kizitina a été confié à un étudiant de 3e cycle de S.E.A. (Monsieur L. RAMAROSON) , qui oriente ses recherches vers l'activité anti-mitotique, à la Faculté de Pharmacie de Reims (Professeur DESOIZE) .

Plantes anti-paludéennes:

Ce sujet a été confié à Monsieur J.L.RAKOTOAMBOA , étudiant de 3e cycle en S.B.A. Il travaille à l'Institut Pasteur en collaboration avec les chercheurs de l'I.M.E.T. (Institut de Médecine et d'Epidémiologie Tropicale de Paris) et le S.L.M.T. de l'I.H.S. Il est arrivé à acquérir un certain nombre de techniques et a commencé à tester six plantes sur Plasmodium falciparum in vitro. Celle qu'a donné les meilleurs résultats jusqu'à présent, demande à être identifiée botaniquement.

Après ce bref exposé, Madame La Présidente a fait remarquer :

- que depuis la dernière réunion du C. S. C. (14/C2/84), le C. N. R. F. a beaucoup avancé ses travaux ;

- que des travaux pluridisciplinaires ont été entrepris ;

- que la plupart des thèmes traités ont favorisé la formation et la promotion des agents exécutants.

Elle a souhaité la continuation de cette lancée.

Monsieur RATDIMBAZAFI est intervenu à propos des plantes antibactériennes. Puisque leur efficacité est démontrée, si elles sont dépourvues de toxicité, on devrait passer à leur utilisation immédiate, étant donné la pénurie en antibiotiques dans les zones rurales.

Le Directeur du C. N. R. F. a alors expliqué que c'est par un guérisseur que le Centre a connu Caesalpinia sepiaria. Il l'utilisait pour soigner la blennorragie. C'est pourquoi, les premiers tests ont été réalisés sur des cultures de gonocoque. Cette plante inhibe effectivement la multiplication de ce germe. Mais à cause des difficultés pour se procurer des gonocoques, les études ont été étendues à d'autres germes. Et elles ont montré que le pouvoir antibactérien de cette plante s'étend à un spectre assez large.

Madame la Présidente a signalé que l'Université entreprend des

études sur Albizzia, et qu'une étudiante a mis en évidence une activité antibactérienne chez une variété qui est dépourvue de toxicité.

Directeur du C. N. R. F. : Ce résultat est très intéressant, dans la mesure où cette activité porte électivement sur Staphylococcus aureus qui pose des problèmes de résistance.

Monsieur FATSII BAZAFY a demandé des précisions au sujet des plantes tératogènes.

Directeur du C. N. R. F. : Psidium salviaefolia Bak. a donné des résultats prometteurs à Reims. Ceci, parce que des études préliminaires ont été faites au C. N. R. F. Dans l'hypothèse où les résultats finaux pourraient être exploités, comment partager les bénéfices entre le C. N. R. F. et le laboratoire de Reims ?

Madame La Présidente : Une convention devrait être établie dès maintenant.

Monsieur Le Professeur TETENYI : Le Centre devrait chercher les principes actifs et vendre ensuite le brevet.

Directeur du C. N. R. F. : Le problème est général, concernant les résultats des recherches commencées à Madagascar et poursuivies à l'Étranger. Comment évaluer la part qui reviendrait au Centre en cas d'exploitation ?

Monsieur FATSII BAZAFY : Elle devrait être de 50 %-50 %.

Monsieur Le Président du C. A. : L'évaluation des parts respectives doit être fonction de l'apport de chaque partie.

Madame la Présidente : Au sujet des plantes anti-paludéennes ; Monsieur J. L. RAKTOGAMBA y travaille à plein temps, et ses études sont bien avancées. Toutefois, il devrait les poursuivre à l'I. N. E. T. avec laquelle une convention de stage de six mois a été déjà conclue. Il ne devrait donc pas être oublié par Madame Le Directeur de la Programmation et de la Coordination lors des propositions de bourse de stage.

Monsieur RATSIMBAZAFY : Pour quelle maladie est utilisée l'Aferontany ?

Directeur du C. N. F. F. : contre la toux.

Monsieur RASOLOFCNIRINA : Pour les expérimentations cliniques, y-a-t-il une convention entre le C. N. R. F. et le Ministère de la Santé ?

Directeur du C. N. R. F. : Il y a une convention entre le Professeur qui accepte de faire l'expérimentation et le C. N. R. F. Le Professeur est choisi en fonction des activités des produits à expérimenter. Pour les affections des voies respiratoires qui sont actuellement à l'étude, c'est l'équipe de Madame SCHAFFNER. Mais pour multiplier plus rapidement les observations, l'expérimentation sera étendue à des centres hors d'Antananarivo, tout en restant sous l'égide de Madame SCHAFFNER.

Monsieur RATSIMBAZAFY : Le C. N. R. F. devrait effec-

tuer les démarches officielles auprès du Ministère de la Santé pour faciliter ensuite l'homologation du produit.

Directeur du C. N. R. F. : Cela ne pourrait que faciliter le travail du Centre.

Monsieur Le Président du C. A. : Il faut institutionnaliser une coordination et prévoir son fonctionnement régulier.

Madame La Présidente : Des réunions périodiques sont déjà organisées au F. R. S. T. D. pour instituer des contacts avec d'autres organismes.

Monsieur Le Président du C. A. : L'expérimentation clinique peut-elle être entreprise avec des établissements privés ?

Monsieur RASOLOFCHIRINA : Cela dépend des médecins et de leur compétence.

Monsieur Le Président du C. A. : En cas de collaboration, des rapports écrits devraient être établis.

Directeur du C. N. R. F. : Lorsqu'un accord de collaboration est convenu, des réunions entre le C. N. R. F. et les médecins concernés ont lieu aussi souvent que nécessaires :

- pour mettre au point ensemble les protocoles d'expérience,

- pour exposer et discuter les résultats obtenus.

Monsieur RASOLOFONIRINA : Avant d'arriver au stade de production, il est nécessaire de constituer des dossiers par équipe ou par médecin.

Directeur du C.N.R.P. : Le Centre a des dossiers cliniques en cours. Même pour le produit qui va être mis sur le marché, les observations cliniques doivent être poursuivies. C'est pourquoi, il est prévu qu'une partie de la production soit destinée au Ministère de la Santé pour étoffer le dossier.

Monsieur RATSIMBAZAFY : A demandé la signification de certains codes.

- 98 : désigne une maladie déterminée
- M.T.S. : Maladie transmissible sexuellement

Monsieur Le Président du C. A. : Globalement, les plantes étudiées en 1984 couvrent les principales maladies qui préoccupent le Gouvernement. Mais le C.N.R.P. devrait consulter le Ministère de la Santé pour connaître les médicaments dont Madagascar a grand besoin, et les pathologies les plus fréquentes.

Le Directeur du C.N.R.P. : a fait la remarque suivante: le fait qu'une plante renferme un produit connu ne pose pas de problèmes au C.N.R.P. car son but est de trouver des plantes actives, susceptibles d'être mises en forme stable et standardisée, et d'un prix de revient avantageux par rapport aux produits équivalents importés.

Monsieur RASOLOFONIRINA: demande si la posologie des médicaments du C.N.R.P. qui passent en expérimentation est déterminée.

Le Directeur du C.N.R.P. : Oui

Monsieur Léopold RAJERY: Le C.N.R.P. a-t-il déjà fait l'inventaire de la matière première qui sert à la fabrication du FANA FEROL ?

Le Directeur du C.N.R.P. : L'aire de répartition d'Ilex mitis a déjà été établie. Elle occupe une grande partie de la forêt de l'Est, jusqu'à Farafangana, s'avancant à l'Ouest vers la hauteur d'Ambositra. La densité la plus importante semble être dans la région du Lac Alaotra.

Monsieur RASOLOFONIRINA : Il faut penser à la reproduction des plantes qui risquent de disparaître .

Monsieur RATSIMBAZAFY: Ce devrait être le souci majeur du pays car les besoins locaux et étrangers ne cessent d'augmenter. Il faudrait constituer des dossiers pour demander des financements.

Par ailleurs, n'est-il pas possible de faire des études pour les soins dentaires, compte-tenu de la pénurie de produits importés (bain de bouche, pâte dentifrice). De plus, nous avons du girofle.

Madame La Présidente: Un groupe de dentistes a déjà effectué l'inventaire des plantes à usage médico-dentaires et a fait appel au C.N.R.P. pour une collaboration.

Le Directeur du C. N.R.P. : Les thèmes de recherche actuellement en chantier occupent déjà tous les chercheurs, Si

on devait étendre le programme, des recrutements s'imposent.

Monsieur L. RAJERY : Caesalpinia sepiaria est déjà utilisée comme bain de bouche.

Madame La Présidente : Il faudrait contacter les dentistes, le Centre de Stomatologie qui pourraient entreprendre plus tard les expérimentations cliniques.

Monsieur le Président du C. A. : Il faudrait réactualiser les cartes des plantes retenues et faire des essais de culture contrôlée dans diverses régions de Madagascar. Ainsi, lorsqu'on atteindra l'exploitation industrielle, l'approvisionnement en matières premières sera garantie après la vente des brevets. Pour réaliser ces projets, une demande de financement extérieure pourrait être envisagée (Banque mondiale, etc...). De toutes façons, une politique d'exportation des plantes doit être étudiée de près.

Madame La Présidente : Une réunion entre le C. N. R. F. - le FOFIFA - M. P. A. E. F. - M. F. A. R. A. et E. E. S. Sciences est souhaitée.

Monsieur L. RAJERY : signale que les exportateurs de Catharanthus roseus distribuent des graines aux paysans pour qu'ils puissent les semer à la place des plantes récoltées.

Professeur TETENYI : Le contrôle de l'exportation doit être rigoureux, car les plantes ne donnent pas les mêmes teneurs en principes actifs selon les milieux où elles poussent. Le contrôle doit s'effectuer selon les pharmacopées internationales.

Madame La Présidente : C'est le Ministère de la Santé qui s'occupe des pharmacopées internationales.

Monsieur Le Président du C. A. :

Madagascar utilise la pharmacopée française. Ce qui pose des problèmes politiques au niveau du marché européen.

II - ECHANGES DE VUE AVEC MONSIEUR LE PROFESSEUR TETENYI SUR L'ASSISTANCE DE L'ONUDI AU C. N. R. F. :

Le Professeur TETENYI déclare qu'il ne peut parler que des problèmes qu'il a pu voir pendant son séjour de dix jours.

Il a d'abord rappelé les différentes alternatives possibles pour le C. N. R. F. évoquées par Monsieur le Secrétaire Général du N. R. S. T. D. lors de leur entrevue.

Il a ensuite informé l'assistance de :

- sa visite au C. N. R. F., à FAMPAD et probablement à SOPRAEX à Fianarantsoa,

- de l'entrevue qu'il a eu avec le Président des Syndicats des Pharmaciens,

- de la visite qu'il fera au Directeur Général de CO-FARI'A.

Puis, il a conseillé au Centre :

- de demander au Ministère de la Santé les besoins réels en médicaments,

- de prendre contact avec le Centre National de Recherches Agronomiques pour le problème de culture des plantes médicinales,

- de voir ce qui profiterait le plus au Centre entre l'usine pilote et l'usine à plus grande échelle. .

Pour l'usine pilote, le Centre a des appareils d'extraction à froid et à chaud ; mais il lui manque l'appareil à vapeur d'eau (hydrodistillation) pour l'extraction des huiles essentielles, et les appareils de contrôle pour séparer les constituants. Il y a possibilité de préparer des médicaments. La capacité actuelle est de :

- 3.000.000 de comprimés,
- 12.000 unités de solution,
- 200.000 tubes.

Mais il manque des colonnes pour purifier les principes actifs d'Ilex mitis. Le mélangeur et le lyophilisateur sont insuffisants pour préparer le sirop : ce qui existe ne permet qu'une production de deux mois.

Aussi, une collaboration avec FARMAD est conseillée. Celui-ci y est d'ailleurs favorable.

Pour les purification et rectification, il devrait y avoir coopération avec le C. N. F. F.

Si le Centre veut travailler de nouvelles plantes, il faudra acquérir pour 200 M FMG de matériels.

Pour une usine pilote, ce qui existe doit être complété par 100 M FMG d'appareils complémentaires. Mais il faudrait aussi une chaudière qui coûtera 120 M FMG .

Monsieur P. RAOELINA : La Direction du Commerce Extérieur est prêt à recevoir les demandes d'achat de matériels.

Monsieur Le Président du C.A. : A remercié le Représentant du Commerce et a conseillé au Centre de présenter ses demandes par ordre de priorité.

A remercié le Professeur Tétényi pour son exposé.

Il a ensuite indiqué que le choix de la voie à suivre par le C.N.R.P. se fera par le C.A. , après examen du rapport du Représentant de l'ONUUDI.

Monsieur J. RASOLOFONIRINA : Si le Centre se cantonne à la recherche scientifique, il sera condamné à rester tributaire du financement par subvention. Une expansion est donc primordiale par la voie d'une production pilote ou industrielle. Mais produire est une chose; et commercialiser en est une autre. D'où la nécessité d'un service de marketing.

Monsieur le Président du C.A. : A repris les alternatives énoncées par le Professeur Tétényi:

1^o Envoyer tous les résultats du C.N.R.P. au C.N.P.P, pour exploitation.

2° Doter le Centre d'une Capacité de production industrielle : ce serait dénaturer la vocation du Centre.

3° Doter le Centre d'une capacité de production pilote.

4° Négocier les résultats avec des entreprises privés pour les exploiter.

Madame La Présidente: a demandé si l'unité pilot est acquise.

Monsieur Le Professeur Tétényi: estime qu'une unité pilote est nécessaire. Elle servira de modèle.

Le Directeur du Centre: fait remarquer que le matériel est encore incomplet.

Monsieur Le Professeur Tétényi: recommande de voir ce qui manque et ce qui est vraiment nécessaire.

Le Directeur du C.N.R.P. : pense qu'il est difficile de chiffrer les besoins réels en médicaments car les importations ne correspondent pas aux besoins réels.

Le Représentant du Commerce: relève que même si les financements des organismes étranger sont suffisants, il y a des contraintes financières de la part du F.M.I.

Madame Raharinosy: suggère la création d'un département de marketing pour l'étude de la commercialisation.

Monsieur le Président du C.A. : pense que la capacité pilote doit être versatile mais limitée. Elle ne doit pas se consacrer à un seul produit. Elle doit avoir un double rôle:

- préparer la phase de production industrielle,
- assurer le début du marketing, le temps de faire connaître le produit.

D'après les résultats, le Centre ajustera le temps pour vendre le produit à un industriel . L'amortissement de l'unité pilote se fera à long terme.

Toutes les propositions du C.S.O. seront présentées au C.A. pour approbation.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 10 H 10 minutes.

Liste des appareils pour l'Unité Pilote au CNRP

Hydrodistillateur à 1 m ³ en acier inoxydable et munie des accessoires <u>(vases florentins)</u>	30.000 \$ EU
Colonnes à purification 3 en verre (à 5 kg de silice) <u>2 en acier inox (à 10 kg)</u>	20.000 \$ EU
Evaporateurs rotatif 2 à 10 l et 2 à 20 l <u>munis de pompe à vide</u>	20.000 \$ EU
<u>Lyophilisateur à 20 l</u>	10.000 \$ EU
Distillateur de solvants <u>à 20 l en acier inoxydable</u>	10.000 \$ EU
Matériel accessoire en acier inoxydable erlens 2 à 5 l et 2 à 10 l bechers 2 à 5 l et 2 à 10 l	5.000 \$ EU
42.00 Total partiel du matériel non consommable	95.000 \$ EU

Liste des équipements pour le confectionnement Galénique au CNRP

<u>Gélulier semi-automatique</u> <u>3.000/h (avec accessoires)</u>	12.000 \$ EU
<u>Mélangeur à 45 l pour les sirops</u>	8.000 \$ EU
<u>Machine à compter des comprimés,</u> <u>dragées capsules</u>	5.000 \$ EU
<u>Moule à préparer des supposi-</u> <u>toires</u>	4.000 \$ EU
<u>Pompe à remplir sirops et</u> <u>teintures à volumes exactes</u>	3.000 \$ EU
<u>Microniseur à broyer les</u> <u>poudres sèches</u>	3.000 \$ EU
Autres accessoires	5.000 \$ EU
42.000 Total partiel du matériel non consommable	40.000 \$ EU

Liste des instruments pour le laboratoire Analytique du CNRP

<u>Chromatographe en phase gazeuse</u>	15.000 \$ EU
<u>Chromatographe à haute performance en phase liquide</u>	25.000 \$ EU
<u>Spectrophotomètre UV et visible</u>	15.000 \$ EU
<u>Spectrophotomètre infrarouge</u>	15.000 \$ EU
<u>Evaporateurs rotatifs 2 à 1 1</u>	10.000 \$ EU
<u>Détecteur digitale pour déterminer le point de fusion</u>	1.000 \$ EU
<u>Polarimètre électronique</u>	6.000 \$ EU
<u>Réfractomètre</u>	5.000 \$ EU
<u>Collecteurs des fractions (2)</u>	7.000 \$ EU
Matériel accessoire en acier inoxydable erlens, 2 à 1 1, 2 à 2 1 bechers, 2 à 1 1, 2 à 2 1 bassins (2)	6.000 \$ EU
42.00 Total partiel du matériel non consommable	105.000 \$ EU

ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR LE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL

PROPOSITION DE PROJET (PHASE II)

PARTIE I : DONNEES DE BASE

PAYS	:	MADAGASCAR
PROJET N°	:	DP/MAG/84/017
DESIGNATION DU PROJET	:	Assistance au Centre National de Recherches Pharmaceutiques pour la fabrication de produits pharmaceutiques à partir de plantes médicinales - Phase 2
DATE ENVISAGEE POUR LE COMMENCEMENT DES OPERATIONS	:	Juillet 1985
DATE ENVISAGEE POUR L'ACHEVEMENT DES OPERATIONS	:	Septembre 1987
ORIGINE ET DATE DE LA DEMANDE OFFICIELLE	:	
ORGANISME COOPERATEUR DU GOUVERNEMENT	:	Centre National de Recherches Pharmaceutiques
CONTRIBUTION DE L'ONUDI	:	336.000 dollars des Etats-Unis
CONTRIBUTION DU GOUVERNEMENT	:	
FONDS NECESSAIRES	:	
POUR LA CONTRIBUTION DE L'ONUDI:		336.000 dollars des Etats-Unis
MONNAIE CONVERTIBLE	:	336.000 dollars des Etats-Unis
AUTRE MONNAIE	:	
SERVICES DE L'ONUDI CHARGES DE L'APPUI ORGANIQUE	:	Groupe des industries pharmaceutiques Service des industries chimiques Division des opérations industrielles
INDICATIF DE L'ELEMENT DU PROGRAMME :		32.1.D

PARTIE II. - LE PROJET

II.A. - Objectifs de développement

Fabrication industrielle de produits pharmaceutiques a partir de matieres premieres locales pour répondre aux besoins du pays le domaine des soins de santé.

II.B. - Objectifs immédiats

Assurer a CNRP la possibilite qu'il pourra

- augmenter et diversifier les recherches de nouveaux médicaments a base de plantes médicinales;
- assurer la fabrication de ces nouveaux médicaments dans son unité pilote en se conformant aux prescriptions du Ministère de la Santé;
- diffuser auprès des entreprises de production pharmaceutique les procédés de fabrication ainsi testés, afin que ces entreprises puissent réaliser la production sur une grande échelle d'abord pour couvrir les besoins locaux ensuite pour exporter;
- Contrôler la qualité des produits pharmaceutiques malgaches et leur donner une garantie conformément aux normes de qualité internationale.

II.C. - Considérations spéciales

Ce projet constitue la deuxième étape nécessaire du lancement d'une industrie utilisant des plantes médicinales et aromatiques locales en vue de la fabrication de produits pharmaceutiques. Il favorisera une participation de la population rurale, celle-ci récoltant les plantes nécessaires à l'exploitation des unités prévues qui, une fois totalement opérationnelles, contribueront, en engendrant la création de facteurs de production, à la réalisation des programmes nationaux en vigueur dans le domaine des soins de santé et généreront toute une gamme de produits exportables. La participation de l'Etat est acquise, si l'on en juge par les activités déjà réalisées en ce qui concerne les recherches pharmacodynamique et phytochimiques des plantes par le CNRP.

II.D. - Origine et justification

1. - La proposition présente du projet suit la première phase. On en avait déterminé le but dans une fabrication industrielle des

médicaments à la base des plantes médicinales. Comme partenaire la recherche et développement on a décidé de s'appuyer au CNRP. Le CNRP assistait pour le présent PNUD/ONUDI projet aussi. En ce qui concerne les capacités humaines du personnel ils possèdent tous les qualités nécessaires à leurs fonctions, au domaine des recherches et du développement, mais ils manquent une bonne partie de l'équipement approprié.

2. - Les plantes médicinales ont gardé leurs positions dans notre aire moderne aussi. Les laboratoires galéniques ainsi que les grandes usines pharmaceutiques utilisent la matière végétale dans leurs fabrications directement ou la transformant.

3. - Les grandes industries pharmaceutiques importent le matériel végétale des pays en voie de développement et on estime à 150 millions de \$EU la valeur annuelle de ses opérations. Si l'industrie locale se développe, on arrive à réduire ce chiffre à la moitié, comme exportation directe, mais au contraire des produits élaborés à une valeur bien élevée.

4. - Mon rapport contenant ce Proposition de Projet comme annexe 5, a comme origine le souhait du Gouvernement de Madagascar, d'utiliser mieux leurs plantes indigènes. C'est une grande occasion que le pays possède une flora très riche et contenant des plantes médicinales endémiques. Il y existe une possibilité énorme à trouver des plantes nouvelles qui méritent d'être utilisées.

5. - Il est nécessaire, que l'usine pilote déjà existante au CNRP pourra devenir versatile assez à tous les méthodes prévues pour la fabrication et de confectionnement. Il faut compléter l'appareillage dans ce sens.

6. - Il y est un besoin existant d'assurer le contrôle de qualité dans un laboratoire d'analyse spécialisé conformément aux prescriptions du Ministère de la Santé.

7. - Le personnel du CNRP a une qualification très élevée, ce pourquoi il n'y en a pas besoin d'une participation extensive des experts étrangers.

8. - Il faut établir des conventions entre le CNRP, d'un côté et les cliniques du Ministère de la Santé, ainsi qu'avec le CENDRADERU d'autre côté, pour assurer la coopération scientifique nécessaire. Ce dernier pourra assurer l'inclusion du peuplement rural.

9. - Les plantes espèces énumérées dans la justification de la Phase I de ce projet, restent encore valables. Mais il faut les

completer par les plus importantes mentionnés dans mon rapport, et servent comme base de R+D au CNRP, ou matériel de production dans les deux fabriques semi-gouvernementales.

II.E. - Résultats escomptés

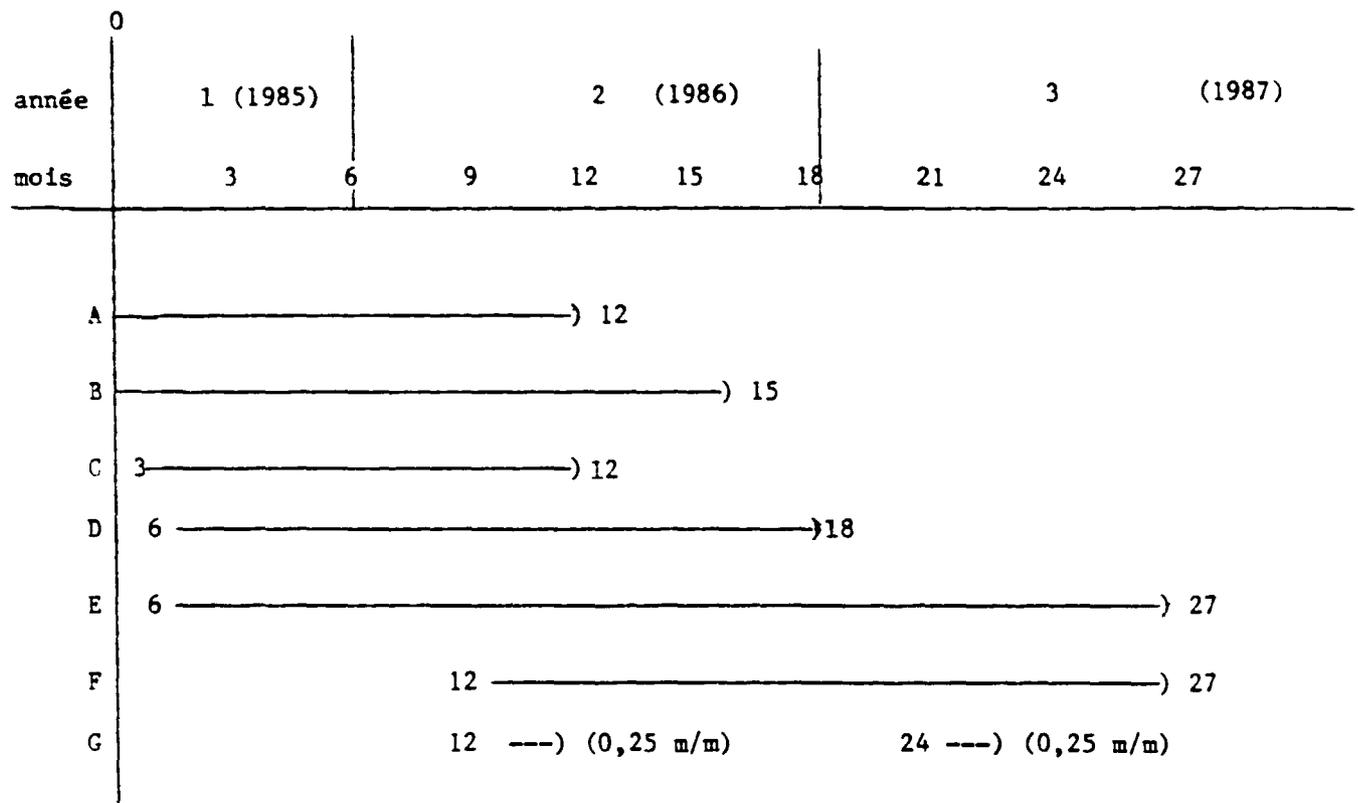
En tenant compte des objectifs immédiats présentés dans II.B, le CNRP arrivera à:

- 1/ - Préparer des huiles essentielles et ses constituants par une utilisation dans les médicaments et dans les produits d'hygiène.
- 2/ - Assurer ses tâches de R+D pour trouver les médicaments nouvelles à l'origine végétale utilisables dans l'industrie pharmaceutique.
- 3/ - Assurer le contrôle de qualité pour les produits à l'usine pilote, et pour tout autres buts gouvernementaux.
- 4/ - Contribuer à l'inventorisation de la flore spontanée au point de vue des plantes médicinales sélectionnées.
- 5/ - Produire le modèle à une échelle pilote des médicaments à la base des plantes pour pouvoir prévoir leurs acceptations au marché /voir annexe 5B/.
- 6/ - Prendre l'initiative à cultiver les plantes médicinales et aromatiques.

II.F. - Activités et modalités de mise en oeuvre du projet /fig.1./

- A. Préparation ou transformation des bâtiments pour pouvoir établir l'appareillage assuré pour la versatilité et, pour compléter de l'usine pilote.
- B. Sélectionner et assurer le personnel nécessaire aux tâches nouvelles
Formation de personnel spécialisée.
- C. Détermination finale à l'aide d'un expert consultant - tous les équipements nécessaires à l'usine pilote et au laboratoire du contrôle.
- D. Acquisition et installation de l'appareillage.
- E. Inventarisation des plantes médicinales et aromatiques sélectionnées.
- F. Fabrication des produits nouveaux dans l'usine pilote.
- G. Révision du progrès du projet

Fig. 1



II.G. - Contribution au projet

1 - Contribution du Gouvernement

a/ Du côté du CNRP il est indispensable de prévoir préalablement une certaine extension des bâtiments de l'unité pilote et du laboratoire analytique de contrôle du qualité, de même que le recrutement de personnel additionnel qualifié tel que chercheurs, ingénieurs et techniciens.

b/ Terrain agrandi pour un jardin botanique et pour des essais biologique des plantes médicinales et aromatiques.

c/ Véhicules pour l'utilisation dans le projet et services technologiques comme-ci administratives.

d/ Permissions aux appareillages et équipements arrivés dans le cadre du projet, qu'ils soient hors de douane.

e/ Permissions de travail pour la coopération des experts et consultants étrangers.

f/ Achats de tous les matières et appareils qu'on peut trouver a Madagascar.

g/ Services des cliniques et de CENDRADERU nécessaire pour le projet.

2. - Contribution de l'ONUDI

a/ en expertise

Considérant les hautes qualifications professionnelles des chercheurs, chimistes, pharmaciens, pharmacologues et des ingénieurs et techniciens travaillant dans l'unité de production, l'assistance en expertise sera nécessairement réduite mais hautement spécialisée.

Sera mis à la disposition du CNRP: - un ingénieur chimiste pendant une période de 4 fois 1 mois pour rendre l'unité pilote totalement opérationnelle et assurer la formation complémentaire de l'ingénieur, chef de l'unité de production;

- un consultant provenant de l'industrie pharmaceutique spécialisé en licence de fabrication et sur la réglementation en vigueur sur le marché très spécialisé des produits pharmaceutiques tant au niveau national qu'au niveau international /2 fois 1 mois/.

b/ en formation

- 2 mois de formation pour un ingénieur chimiste pour les différentes techniques d'extraction des huiles essentielles;
- 2 mois de formation pour un chimiste spécialisé dans l'analyse des principes actifs des plantes;
- un voyage d'études de 1 mois pour le Directeur du CNRP pour visiter quelques institutions similaires au CNRP qui sont au service de l'industrie pharmaceutique.

c/ En équipement

Considérant que l'équipement dont dispose actuellement le CNRP n'est pas suffisamment adapté au processus allant de la recherche à la production pilote et au conditionnement galénique ni aux techniques de contrôle de qualité, il est essentiel de compléter cet équipement par du matériel additionnel.

III.A. - Evaluation proposée

Cette proposition du projet sera d'abord évalué au Siège de l'ONUDI et par l'organisme gouvernemental compétent.

III.B. - Mesures consécutives envisagées

Lancement d'une unité pilote en vue de la production à Madagascar de substances pharmaceutiques dérivées de plantes.

ANNEXE 5 - A: BUDGET DU PROJET

		TOTAL GENERAL	336.000 S EU
11.	<u>Consultants</u>		
11.51	Ingénieur chimiste 4 x 1 m/h	4	
11.52	Consultant spécialisé en licences et en réglementations 2 x 1 m/h	2	
11.53	Pour établir le progrès du projet 2 x 0,5 m/h	1	
11-99 Total partiel - experts internationaux 7 m/h			56.000
30.	<u>Formations</u>		
31.1	Pour l'ingénieur chimiste travailler à l'extraction des huiles essentielles 2 m/h		
31.2	Pour un chimiste spécialisé dans l'analytique 2 m/h		
32.	Voyage d'études pour le Directeur 1 m/h		
39	Total de l'élément 5 m/h		23.000
40.	Equipement et instruments /matériel non consommable/		
41.1.	Appareils pour l'usine pilote /voir annexe 2/		
41.2.	Equipements de la pharmacie galénique /voir annexe 3/		
41.3.	Instruments pour le laboratoire analytique /voir annexe 4/		
3.	Elements diverses		

BUDGET DE PROJET/REVISION

Pays : MADAGASCAR
 N° du projet : MAG/84/017
 Activité spécifique : 52.1.D.
 Titre du projet : Assistance au Centre National de Recherches
 Pharmaceutiques pour la fabrication de produits
 pharmaceutiques a partir de plantes médicinales
 /Phase I/

	TOTAL		1985		1986		1987	
	m/h	S	m/h	S	m/h	S	m/h	S
11. EXPERTS								
11.51. Consultant-Ingénieur chimiste	4,0	33.500	1,0	8.000	2,0	17.000	1,0	8.500
11.52 Consultant en licence et réglementation sur le marché	2,0	16.000	2,0	16.000	-	-	-	-
11.99 Total de l'élément	6,0	49.500	3,0	24.000	2,0	17.000	1,0	8.500
13. Appui administratif		900		450		300		150
15. Frais de déplacement		3.000		1.500		1.000		500
16. Fonctionnaire du Siege	4,0	5.600			0,5	2.800	0,5	2.800
19. Total de l'élément	7,0	59.000	3,0	25.950	2,5	21.100	1,5	11.950
30. FORMATION								
31. Bourses	4,0	16.000	2,0	8.000	2,0	8.000	-	-
32. Voyage d'études	1,0	4.000	-	-	1,0	4.000	-	-
39. Total de l'élément	5,0	20.000	2,0	8.000	3,0	12.000	-	-
40. EQUIPEMENT								
41. Equipement		240.000		-		120.000		120.000
49. Total de l'élément		240.000		-		120.000		120.000
50. ELEMENT DIVERS								
53. Divers		17.000		4.000		7.000		6.000
59. Total de l'élément		17.000		4.000		7.000		6.000
99. TOTAL GENERAL		<u>336.000</u>		<u>37.950</u>		<u>160.100</u>		<u>137.950</u>

Annexe 5-B

Estimation de l'influence de la versatilité et de la complémentarisation prévues à l'usine pilote du CNRP pour un programme de production annuelle, à l'exemple de trois types des produits à la base de plantes médicinales et aromatiques;

	<u>Ilex mitis</u> (Fanaférol)			<u>Lycopodium annuum</u>			Huiles essentielles		
	Sp	S-Ph 2	Fca	Sp	S-Ph 2	Fca	Sp	S-Ph 2	Fca
Extraction (semaines)	3	3		7	35		∅	14	
Extrait brut (kg)	10,8	10,8		10,5	52		∅	350	
Purification (mois)	12	3					∅	1	
Extrait pur (kg)	2,6	3,6	<u>5,5</u>				∅	320	<u>~</u>
Lyophilisation (mois)				7	9				
Extrait lyo (kg)				4,2	27	<u>4,4</u>			
Sirop mélangé (T)				1,45	9,3	<u>2,1</u>			
Production / an									
Tubes (mille pièces)	43	60							
Sirops (mille unités flacons)				12	75				
Huiles ess. (kg)							∅	320	

Sp - situation présente

S-Ph 2 - situation après la
réalisation phase 2
du projet

Fca - facteur de la capacité
accrue

