



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

ETABLISSEMENT D'UN PLAN DIRECTEUR
DE DEVELOPPEMENT DE L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE EN ALGERIE

UC/ALG/85/062

ALGERIE

Rapport technique : Production de matières premières
actives par fermentation au sein du
complexe antibiotique de Médéa*

Etabli pour le Gouvernement de la République
algérienne démocratique et populaire par
l'Organisation des Nations Unies pour le développement industriel

D'après l'étude de M. R. Bonnat,
expert en fermentation

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

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	3
<u>Chapitres</u>	
I. LES INSTALLATIONS DE PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES	5
A. L'atelier de fermentation et ses annexes	5
1. Description sommaire	5
2. Remarques et recommandations	8
3. Conclusions	13
B. Les ateliers d'extraction	13
C. Les principales annexes de la fermentation et de l'extraction	14
1. Le parc	14
2. La station d'épuration biologique	15
II. LES PROCEDES DE PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES	16
A. Le procédé de production de tétracycline	17
B. Le procédé de production d'oxytétracycline	18
C. Le procédé de production de pénicilline	18
D. Le procédé de production de streptomycine	20
E. Le procédé 6 APA et les pénicillines semi-synthétiques	22
III. BESOINS ET CAPACITES DE PRODUCTION - QUELQUES SUGGESTIONS	23
A. Les consommations d'antibiotiques en Algérie en 1982 .	24
B. Les prévisions de production et les capacités de production à MEDEA	25
1. Les pénicillines G, V et semi-synthétiques	25
2. Les tétracyclines (tétra + oxytétra)	27
3. La streptomycine	28
IV. LES FOURNITURES ET APPROVISIONNEMENTS	31
A. Les fournitures de fluides (électricité, vapeur, eau, etc).....	31

<u>Chapitres</u>	<u>Page</u>
B. Les approvisionnements en matières premières	33
1. Importance et difficultés	33
2. Les matières premières d'origine agricole	34
3. Le responsable des achats	35
V. L'ORGANISATION DE LA PRODUCTION A MEDEA REMARQUES ET RECOMMANDATIONS	37
A. L'organigramme prévu	37
B. La qualification et la formation du personnel	39
C. Le planning des fabrications	40
D. La maintenance	41
E. Les problèmes de personnel	42
F. Le démarrage des fabrications	43
VI. L'ASPECT ECONOMIQUE	44
VII. L'AMELIORATION DES RESULTATS	46
A. L'acquisition de nouveaux procédés	46
B. Les améliorations par les moyens propres	49
1. L'établissement d'un programme de travail	49
2. La mise en place des moyens nécessaires	52
3. Le personnel nécessaire	53
VIII. RESUME ET CONCLUSIONS	55

INTRODUCTION

Le "complexe pharmaceutique de MEDEA" est situé, en pleine campagne, à environ 12 km de la ville de MEDEA.

Il constitue un ensemble industriel imposant ayant une double vocation :

- la production de plusieurs antibiotiques sous forme de "vrac";
- la formulation et le conditionnement de ces antibiotiques ainsi que d'autres antibiotiques venant de l'extérieur.

Les travaux et les installations sont très avancés :

- les services généraux (électricité, vapeur, eau, air comprimé, froid, parcs, épuration, etc...) peuvent être considérés comme presque complètement installés;
- le secteur pharmaceutique est très avancé et devrait être opérationnel sous peu de mois;
- le secteur antibiotiques vrac (ateliers de fermentation, d'extraction et leurs annexes) est sensiblement moins avancé, son achèvement devrait demander encore entre 10 et 15 mois.

Dans le présent rapport, nous ne nous intéresserons qu'à ce qui concerne la production des antibiotiques en vrac. Et nous examinerons successivement, en faisant chaque fois les remarques ou suggestions qui paraissent devoir être faites, chacun des grands groupes de moyens de travail qui sont, ensemble, nécessaires et indispensables pour arriver à une production d'antibiotiques :

- les installations
- les procédés
- les fournitures et approvisionnements
- le personnel

Enfin, un chapitre supplémentaire sera consacré aux différentes voies qui peuvent être envisagées pour tenter d'améliorer les résultats tels qu'ils apparaissent à l'étude des procédés acquis par SAIDAL.

Il ne nous a pas toujours été bien facile, à l'usine de MEDEA où nous nous sommes rendus à plusieurs reprises, d'obtenir les informations nécessaires à notre travail.

En ce qui concerne la visite de l'usine et de ses installations, il n'y a pas eu de problèmes particuliers.

Par contre, en ce qui concerne les procédés, en ce qui concerne les approvisionnements en matières premières (origines, qualités, prix) et enfin en ce qui concerne les contrats et les garanties qu'ils apportent, nous n'avons pu obtenir qu'une partie de ce qui nous aurait été utile.

Nous attribuons ces difficultés et ces réticences :

- à une certaine confusion dans le partage des responsabilités entre les différentes administrations et organismes concernés;
- peut-être aussi au caractère habituellement confidentiel des procédés de fabrication;
- enfin, à une mauvaise prise de conscience, à l'usine, de l'objet de notre mission.

A la Direction Générale de SAIDAL, à MEDEA, ce sont Messieurs NAIT MAZI et TAILLEB qui nous ont pris en charge et qui ont été nos interlocuteurs : ils ont tout fait pour nous faciliter les choses.

I. LES INSTALLATIONS DE PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES

En manière d'avant-propos à ce chapitre, nous ne saurions trop insister sur l'importance capitale de la notion de stérilité dans les fermentations d'antibiotiques.

Eviter à tout prix les contaminations doit être un objectif permanent. Une contamination grave, c'est, bien sûr, l'absence de production d'antibiotique et donc l'obligation de mettre la cuve à l'égout. Mais une contamination moins sérieuse, pas suffisamment grave pour empêcher toute production d'antibiotique et permettant donc une récolte, c'est :

- à coup sûr, une diminution du rendement de fermentation;
- souvent des difficultés à l'extraction;
- quelquefois, l'obtention de produits finis de qualité douteuse.

Certes, la qualité et la conception du matériel sont pour beaucoup dans l'obtention et le maintien de la stérilité. Mais ce n'est pas suffisant.

C'est aussi tout un état d'esprit qu'il faut que le personnel, tout le personnel, acquiert.

A. L'atelier de fermentation et ses annexes

1. Description sommaire

a) Les cuves de production, les fermenteurs, sont au nombre de 9, chacun ayant un volume total de 130 m³, soit environ 90 m³ utiles. Ils sont, dans l'atelier, disposés suivant 2 lignes parallèles :

- une ligne de 5 fermenteurs qui seront affectés uniquement à la pénicilline G (ou V) d'un bout de l'année à l'autre;
- une ligne de 4 fermenteurs qui seront affectés, par campagnes successives, aux autres antibiotiques prévus (tétracycline, oxytétracycline et streptomycine).

Les fermenteurs sont de capacité raisonnable et de type tout à fait classique (les ratios habituels ont été respectés, notamment le diamètre par rapport à la hauteur). Ils ont les principales caractéristiques suivantes :

- construits en acier inoxydable;
- serpentín extérieur pour le refroidissement;

- agitateur axial pénétrant dans la cuve par le sommet avec moteur de 375 KW (soit une puissance, après réducteur, de près de 4 KW par m³ de milieu de culture, ce qui est très satisfaisant).
Quatre turbines sur l'agitateur. Vitesse d'agitation variable, donc puissance d'agitation variable;
- 8 contre-pôles;
- pour filtrer l'air insufflé : 2 filtres stérilisants à cartouches (1 préfiltre, puis 1 filtre) accompagnent chaque fermenteur;
- système de contrôle des mousses : à 2 électrodes et automatique;
- distribution de l'air par un "sparger" torique;
- système classique de protection par la vapeur des vannes d'entrée et de sortie directement en contact avec le milieu stérile (système 3 vannes);
- soudures semblant convenablement faites et soigneusement polies (il ne nous a pas été possible de descendre dans un fermenteur).

L'ensemble représente donc un outil de fermentation tout à fait valable, devant permettre, s'il est convenablement manipulé, d'obtenir l'indispensable stérilité, et susceptible, le cas échéant, de pouvoir être utilisé pour n'importe quel antibiotique.

b) Les germinateurs sont au nombre de 6 : 3 affectés à la pénicilline de façon permanente, 3 affectés à l'autre antibiotique.

Leur volume utile représente un taux d'inoculation d'environ 6 %, ce qui est correct.

Mêmes appréciations générales que pour les fermenteurs : matériel classique, bien conçu, rationnellement installé, susceptible d'être utilisé pour n'importe quel antibiotique ou n'importe quel autre procédé.

A noter que les transferts stériles au fermenteur depuis les germinateurs (et les différentes cuves d'addition) se font au moyen d'un réseau de canalisations fixes.

c) En ce qui concerne les contrôles et régulations, les installations sont seulement en cours.

Il est prévu, pour les fermenteurs et les germinateurs :

- la mesure, la régulation automatique et l'enregistrement pour les températures;
- la mesure et l'enregistrement pour le pH;

- la mesure et la régulation automatique pour la contre-pression.

Il s'agit donc, là aussi, d'un système de régulations tout à fait classique tel qu'on peut le trouver dans la plupart des usines d'antibiotiques.

Rien n'empêchera par la suite d'y ajouter, en fonction d'éventuelles modifications ou améliorations de procédés et en fonction aussi de la disponibilité du matériel correspondant, les systèmes susceptibles de contrôler (et réguler) d'autres paramètres tels :

- l'oxygène dissous (il existe déjà des électrodes stérilisables : documentation laissée à SAIDAL);
- la concentration en sucre;
- la concentration en azote ammoniacal, etc ...

d) La préparation des milieux s'effectuera dans un bâtiment séparé, mais situé à toute proximité du bâtiment fermentation. De là, les solutions ou suspensions seront envoyées dans les germinateurs et les fermenteurs. La stérilisation s'effectuera "in situ" et non pas au moyen d'un stérilisateur en continu.

La solution adoptée (et adoptée dans de nombreuses installations) est une solution coûteuse en vapeur et en eau (les stérilisateurs en continu permettent une importante récupération des calories); elle est également coûteuse en "temps mort" entre deux opérations et diminue donc la productivité par rapport au procédé de stérilisation en continu.

Par contre, la solution stérilisation "in situ" est beaucoup plus sûre en ce qui concerne la stérilité : les stérilisateurs en continu sont difficiles à nettoyer, posent des problèmes d'étanchéité au niveau des joints très fortement malmenés par les températures élevées auxquelles on les soumet.

En définitive, si le choix n'avait pas été fait, c'est bien la solution "stérilisation dans les cuves mêmes" que nous aurions recommandée.

e) Le service "laboratoire souches et précultures" est celui où s'effectuent :

- la conservation et la multiplication des souches;
- la préparation des "slants" (tubes de gélose inclinée);
- la préparation, en flacons agités, des milieux de culture destinés à ensemercer les germinateurs;

- les contrôles bactériologiques et chimiques en cours de fermentation (et plus particulièrement : la stérilité, la croissance mycélienne, la teneur en antibiotique, en sucre résiduel, en azote ammoniacal, etc ...);
- les essais (en fioles agitées sur agitateurs rotatifs et en petits fermenteurs) destinés à la fois à la recherche de certaines baisses de rendements, au test de nouveaux lots de souches et éventuellement, à la mise en oeuvre d'un programme d'essais d'améliorations des rendements de fermentation.

C'est dans ce service, à partir des informations qu'il fournit, qu'obligatoirement se décident les inoculations des germinateurs et des fermenteurs (décisions évidemment très importantes) et que peuvent se décider aussi la conduite des opérations de fermentation en cours.

Il s'agit donc là d'un ensemble d'une extrême importance. L'implantation en est prévue dans des salles situées dans le bâtiment fermentation lui-même, ce qui est une bonne chose. Mais, à cette date, rien n'est encore installé, si ce n'est les petits fermenteurs au nombre de 5 (4 x 150 litres et 1 x 800 litres), placés dans l'atelier même au milieu des autres cuves et dont l'objet, au dire de nos interlocuteurs, sera essentiellement de servir de matériel d'entraînement pour le personnel.

Par ailleurs, nous avons pu consulter la liste du matériel qu'il est prévu d'installer dans ce service. Cela semble tout à fait correct, en ce qui concerne la préparation des précultures destinées aux germinateurs. Mais, par contre rien n'a été prévu pour la préparation de nouveaux lots de souches.

Nous allons, dans les remarques qui suivent, revenir sur la double lacune constatée dans ce service :

- pas de fermenteurs pilote au sens où on l'entend habituellement;
- rien de prévu pour la multiplication et le renouvellement des lots de souches.

2. Remarques et recommandations

La première remarque que nous considérons comme particulièrement importante, revient sur le problème soulevé ci-dessus et relatif à la conservation, la multiplication et la vérification de la valeur des nouveaux lots de souches.

Ce problème, fondamental pour tous les fabricants d'antibiotiques, revêt, dans le cas de SAIDAL, une importance peut-être encore plus grande du fait de la manière dont les procédés ont été acquis : en effet, les procédés que va utiliser SAIDAL ont été achetés; et il ne s'agit donc pas de licences. Ce qui signifie qu'une fois les procédés mis en oeuvre et qu'une fois prouvé que les résultats atteints sont bien ceux promis, il risque de ne subsister aucun lien entre les deux vendeurs de procédés (IBI et SQUIBB) et SAIDAL. Ce dernier ne bénéficiera donc pas d'un appui technique permanent, des améliorations éventuelles obtenues par les vendeurs de procédés, et ne bénéficiera pas non plus d'une fourniture régulière de souches sous forme d'ampoules lyophiles (vials).

Il est donc de toute première importance que SAIDAL exige de ses fournisseurs de procédés, les techniques précises de préparation des ampoules lyophiles, les conditions de leur conservation et de leur renouvellement. Et s'équipe en conséquence (équipement peu important, consistant, pour l'essentiel, en un lyophilisateur à ampoules, et qui pourra certainement trouver sa place dans le service "souches et précultures").

A titre d'exemple, prenons le cas de la tétracycline et de l'oxytétracycline.

A la lecture des procédés, on constate que le point de départ est le "slant", c'est-à-dire une culture de la souche sur milieu solide (gélose inclinée). La préparation de ces "slants" (dont la durée de vie est limitée à, disons, quelques semaines) se fait à partir d'ampoules lyophiles qui, elles, ont une durée de vie plus longue (1 à 2 ans).

Or, ni la préparation des slants, ni celle des ampoules lyophiles (vials) ne figurent dans les procédés que nous avons pu consulter.

Le schéma est, en général, le suivant :

- 1 ampoule lyophile sert à préparer, disons 1 fois tous les deux mois, un lot de slants en quantité suffisante pour assurer les fabrications pendant les deux mois suivants. C'est ainsi un minimum de 6 ampoules lyophiles qui vont être utilisées chaque année.
- Si on imagine que la durée de vie estimée pour les ampoules lyophiles est de 2 ans, il y aura donc lieu, tous les 2 ans, de préparer un nouveau lot d'ampoules, d'un minimum de 12 (en fait, nettement plus),

de le préparer, puis de le tester.

Ceci, bien entendu, pour chacun des antibiotiques. Les procédures précises pour la préparation des ampoules lyophiles d'une part, des slants d'autre part, sont donc tout à fait indispensables et, en fait, font partie des procédés, les vials et les slants constituant les deux premiers maillons de toute fabrication d'antibiotiques par fermentation.

La seconde remarque également très importante, concerne les 5 petits fermenteurs installés dans l'atelier même de fermentation et destinés à familiariser le personnel avec les techniques de préparation des milieux, de stérilisation du matériel et des milieux, de maintien de la stérilité et de conduite des fermentations.

C'est une excellente chose.

Bien sûr, ils pourront aussi être utilisés pour tenter de déterminer les causes de tel ou tel incident ou d'une baisse inexplicable de rendement.

Mais on ne peut considérer qu'il s'agit là de matériel pilote ou d'usine pilote, au sens où on l'entend habituellement, c'est-à-dire d'un matériel destiné à la recherche d'améliorations notables des rendements de fermentation (par exemple, par modification des milieux de culture, des conditions de stérilisation, des paramètres de la fermentation, ou encore par l'essai de nouvelles souches apparemment plus prometteuses).

Si d'ailleurs, il en avait été ainsi, ces petits fermenteurs auraient été :

- plus petits encore;
- plus sophistiqués dans leur équipement de façon à pouvoir étudier le maximum de paramètres (documentation laissée à SAIDAL);
- et placés dans des locaux s'apparentant davantage à des laboratoires qu'à des ateliers.

Comme, apparemment, nulle part ailleurs dans l'usine de telles installations pilotes sont prévues, nous sommes amenés à conclure qu'il y a là une lacune grave.

Il est en effet illusoire de penser pouvoir améliorer les procédés de façon substantielle, et même de pouvoir éviter que ne se creuse encore davantage l'écart avec les autres fabricants (SAIDAL n'aura pas d'appui

technique extérieur), sans avoir à sa disposition de tels moyens pilotes avec, bien entendu, le personnel compétent pour l'utiliser.

De telles installations n'ont pas à se trouver obligatoirement dans l'atelier de fermentation ou à toute proximité. Il serait même, au contraire, préférable qu'elles se trouvent plutôt au sein des laboratoires (comme c'est le cas pour le pilote chimie de synthèse) de façon à établir une étroite liaison avec les importants moyens analytiques dont elles auront besoin de façon continue.

On pourrait même, à la rigueur, imaginer qu'elles se trouvent ailleurs qu'à MEDEA, si cela s'avérait préférable pour des raisons de personnel.

La troisième remarque, c'est la surprise qu'on peut éprouver en constatant qu'il n'a pas été laissé d'emplacement vide, dans l'une ou l'autre ligne de fermenteurs, pour pouvoir, le cas échéant, en rajouter un ou plusieurs.

On verra plus loin que la capacité installée correspond bien, compte tenu du niveau des procédés, aux tonnages prévus pour chacun des antibiotiques, mais pas plus.

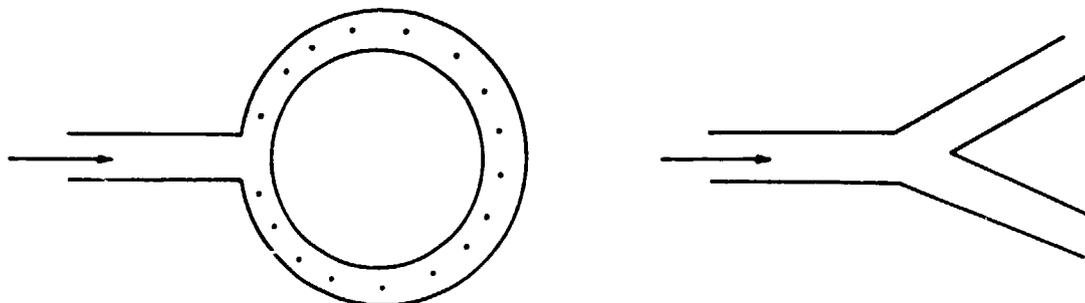
Mais il est également vrai que les procédés dont dispose SAIDAL, semblent loin d'être au niveau des "procédés internationaux". Et que, par conséquent, dans la mesure où les procédés SAIDAL seront sensiblement améliorés, d'une manière ou d'une autre, ou changés au profit de procédés plus performants, il se dégagera alors de nouvelles capacités de fermentation, pour les antibiotiques prévus ou pour d'autres.

Nous avons tout demême tenu à faire cette remarque.

La quatrième et dernière remarque se rapporte à quelques points de détail qu'il nous paraît bon de signaler.

- 1) Nous avons dit au début de ce chapitre que la distribution de l'air se faisait dans les fermenteurs au moyen d'un "sparger" c'est-à-dire d'un tore percé de nombreux trous. C'est classique.

Néanmoins, dans beaucoup d'usines d'antibiotiques, ce système a été remplacé par un distributeur dit "double open pipe" ou, encore, dit "fish tail":



Ceci tout simplement pour des motifs de stérilité. Le sparger torique est en effet très difficile à nettoyer surtout dans le cas de milieux de fermentation comportant des solides en suspension qui peuvent, au cou. de la stérilisation, s'agglomérer, se cuire et se fixer à l'intérieur du tore.

A noter que le système "fish tail" n'est pas moins efficace que le sparger torique, la dispersion de l'air dans les fermenteurs étant assurée par les turbines de l'agitateur.

De toute façon, il s'agit d'une modification d'installation tout à fait mineure, qui pourra être faite aisément sur place, à un moment ou à un autre, si on le juge utile.

- 2) Il nous paraîtrait bon que soit ménagée la possibilité d'un transfert stérile d'un fermenteur à l'autre.

Ceci pour le cas où :

- les 2 germinateurs prévus pour ensemençer un fermenteur seraient l'un et l'autre contaminés et donc inutilisables;
- et où il y aurait, à ce même moment, un fermenteur stérile, en cours de fermentation et encore jeune (moins de 48 heures).

Le risque de contamination est en effet grand de laisser un fermenteur (chargé, stérilisé et prêt à être ensemençé) sans qu'il soit ensemençé massivement par un microorganisme.

3. Conclusions (sur l'atelier de fermentation et ses annexes)

- Matériel de production tout à fait classique et tout à fait valable. Installations faites de manière rationnelle et conformes aux besoins et exigences de ce type d'industrie, notamment la stérilité.
- Matériel tout à fait polyvalent et pouvant servir pour la production par fermentation de n'importe quel antibiotique, par n'importe quel procédé.
- Rien n'a été prévu pour la multiplication et l'entretien des souches. Et d'une manière générale, l'impression se dégage que ce secteur souches, tout à fait essentiel, a été peut-être moins bien "traité" que tout le reste des installations.
- Les 5 petits fermenteurs placés dans l'atelier ont été installés avec comme objectif essentiel, sinon unique, de servir de matériel d'entraînement pour le personnel. Ils ne sauraient constituer ce qu'il est convenu d'appeler une "usine pilote".
- Les capacités de fermentation installées ont été manifestement calculées (ligne pénicilline d'une part, ligne "autres antibiotiques" d'autre part) pour assurer strictement les productions prévues au moyen des procédés acquis.

B. Les ateliers d'extraction

Dans le complexe de MEDEA, 2 bâtiments distincts sont affectés aux extractions des bouillons fermentés.

Dans l'un des bâtiments, on trouve :

- d'une part, la ligne d'extraction tétracycline et oxytétracycline; et le type de procédé repose, après filtration du bouillon, sur une série de purifications par "formations de complexes et décomplexations";
- d'autre part, la ligne d'extraction streptomycine. Là, le type de procédé repose sur une série de purifications par "absorptions-élutions" au moyen de résines échangeuses d'ions placées dans des colonnes.

Dans l'autre bâtiment consacré aux pénicillines, on trouve :

- d'une part, la ligne d'extraction pénicilline G (ou V), extraction

- effectuée au moyen de solvant (acétate de butyle) et grâce à la mise en place de 4 extracteurs à contre courant (Podbielniak);
- d'autre part, les ateliers de synthèse chimique destinés à la préparation du 6 APA à partir de pénicilline G potassium et ensuite, à la production de plusieurs pénicillines semi-synthétiques.

Tout cet ensemble d'installations d'extraction appelle très peu de commentaires.

Il s'agit, dans tous les cas, de procédés très classiques et, en général, utilisés un peu partout à travers le monde.

Le matériel choisi est un matériel parfaitement adapté et les installations semblent tout à fait rationnelles.

L'outil de travail, pour l'ensemble des extractions, doit permettre d'effectuer ces extractions dans d'excellentes conditions.

En définitive, la seule remarque qu'il nous paraît intéressant de faire, c'est que dans le complexe de MEDEA, sont ainsi représentés les 3 types d'extraction les plus couramment utilisés pour les antibiotiques :

- extraction par solvants,
- extraction par résines échangeuses d'ions,
- extraction par complexations.

Cela signifie que, dans les mêmes installations et moyennant des modifications relativement mineures, d'autres antibiotiques pourraient, le cas échéant, être extraits (et nous avons vu au chapitre précédent qu'ils pouvaient aussi être fermentés).

C'est ainsi, à titre d'exemple, que dans la chaîne d'extraction streptomycine, on pourrait aussi envisager d'extraire d'autres antibiotiques de nature aminoglycosidique : néomycine, kanamycine, gentamicine, etc ...

C. Les principales annexes de la fermentation et de l'extraction

1. Le parc pour le stockage des solvants, des acides, des bases, de l'ammoniac gazeux, etc ... est vaste et situé relativement loin du bâtiment le plus proche.

Les solvants (neufs, régénérés ou à régénérer) sont stockés dans des cuves aériennes avec bacs de rétention.

Au bout de ce parc, se trouvent les colonnes de distillation et de rectification destinées à la régénération des solvants usés.

Il est évidemment impossible, sans une très longue étude, pour laquelle d'ailleurs de nombreux éléments ne sont pas encore déterminés (rythme des livraisons, consommations réelles, planning de production ...) de dire si cet ensemble répond aux futurs besoins.

Une très rapide évaluation semble cependant montrer que tout a été largement, très largement, dimensionné.

2. La station d'épuration biologique

Elle est impressionnante par sa taille et a sûrement, elle aussi, été largement calculée pour assurer le traitement des eaux usées chargées en matières organiques et que l'usine aura à évacuer.

Il faut en effet ne pas oublier que tous les gâteaux mycéliens qui constituent une part importante des résidus organiques de fermentation, seront traités à part par séchage, puis incinération.

Et ne pas oublier non plus que les très importantes quantités d'eau de refroidissement (peut-être 4 ou 5 000 m³ par jour) et qui, elles, ne sont chargées d'aucune matière organique, permettront une très forte dilution - des 100 à 200 m³ d'effluents chargés de matières organiques et provenant de l'extraction - ainsi que des déchets produits par une population d'environ 1 000 personnes.

II. LES PROCÉDES DE PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES

Dans le domaine de la production d'antibiotiques, un procédé,

- c'est d'abord une souche de microorganisme biosynthétisant l'antibiotique recherché,
- c'est ensuite les conditions de culture de ce microorganisme permettant d'obtenir les bouillons fermentés les plus riches possible,
- c'est enfin les méthodes d'extraction et de purification aboutissant à un produit répondant aux exigences de la pharmacopée.

Ainsi SAIDAL a à sa disposition :

- un procédé de production de chlorhydrate de tétracycline,
- un procédé de production de chlorhydrate d'oxytétracycline,
- un procédé de production de pénicilline G (ou V),
- un procédé de production de sulfate de streptomycine.

Il faut y ajouter un procédé, chimique celui-là, permettant, à partir de pénicilline G, de préparer le 6 APA, voie d'accès aux pénicillines semi-synthétiques.

Ces procédés ont été acquis auprès de deux sociétés différentes :

- la société italienne IBI, pour la tétracycline, l'oxytétracycline, le 6 APA,
- la société SQUIBB, pour la pénicilline G (et V) et pour la streptomycine.

Ils ont tous en commun :

a) de n'être pas très récents, puisqu'ils ont été négociés il y a 6 ou 8 ans,

b) d'avoir, semble-t-il, été acquis par "achat en l'état", ce qui implique que l'acheteur n'a pas en principe droit aux améliorations qui ont pu être obtenues par le vendeur depuis la date de la conclusion des contrats. Or, en ce domaine, les progrès sont souvent rapides et très importants.

Mais il faut souligner de façon tout à fait nette que ces progrès se situent uniquement au niveau de la fermentation (richesse des bouillons fermentés), tandis que les procédés d'extraction sont pratiquement stables et constants depuis de nombreuses années.

Autrement dit, la partie "fermentation" des procédés se démode souvent très vite, alors que la partie "extraction" n'a fait en général, depuis 10 ou 20 ans, que des progrès lents et relativement peu importants.

Nous allons examiner successivement chacun des procédés en tentant d'apprécier leurs niveaux par rapport aux niveaux "internationaux"

- d'une part, au moment où ils ont été négociés,
- d'autre part, en 1985.

A. Le procédé de production de tétracycline

Voici, sans entrer dans les détails, les résultats attendus :

- a) La souche, le milieu et les conditions de culture permettent d'obtenir, dans le bouillon récolté après 158 heures de fermentation, et dans un fermenteur comme ceux de MEDEA : 1 230 kg de tétracycline (240 kg dans les soutirages en cours et 990 kg à la récolte).
- b) Le rendement d'extraction est de 68-69 %, ce qui conduit ainsi à une production de 845 kg de chlorydrate de tétracycline par opération.
- c) Compte rendu de la durée de fermentation (158 H), on peut estimer qu'à MEDEA un fermenteur donnera 41 opérations par an (sur la base de 11 mois de travail). Soit une production par fermenteur et par an de : 34 645 kg.

Commentaires

a) On peut estimer qu'actuellement (1984-85) un bon niveau international aboutirait (dans un fermenteur comme ceux de MEDEA) à environ 2 000 kg dans le bouillon fermenté, mais avec une durée de fermentation peu longue (190 heures).

Ce qui conduirait ainsi (avec le même "temps mort" entre 2 opérations de fermentation, et avec le même rendement d'extraction) à 36 opérations par an (au lieu de 41) et à une production annuelle pour la fermentation de :

$$2\ 000 \times 68,5 \times 36 = \underline{49\ 320\ kg}$$

Le procédé SAIDAL se situe ainsi à environ - 30 % du niveau international

C'est certes sensible; ce n'est toutefois pas considérable.

b) On peut avancer qu'au moment où le procédé a été acheté par SAIDAL, il se trouvait probablement à un niveau international correct.

c) Cet écart relativement peu important permet de penser que SAIDAL pourra, peut-être, sans changer de souche et sans modifier la composition qualitative du milieu de fermentation, obtenir des améliorations le rapprochant des résultats obtenus ailleurs (voir chapitre VI).

B. Le procédé de production d'oxytétracycline

Sauf, bien entendu, la souche, le procédé oxytétracycline est à tous égards très voisin du procédé tétracycline, aussi bien en ce qui concerne la fermentation que l'extraction.

Les rendements, en fermentation comme en extraction sont, comme c'est généralement le cas, un peu inférieurs à ceux obtenus en tétracycline. Les résultats du procédé SAIDAL sont ainsi les suivants :

- poids fermenté par opération (158 h) : 1 110 kg
- rendement d'extraction : 64,4 kg
- poids de chlorhydrate d'oxytétracycline extrait par opération : 715 kg
- production de chlorhydrate par fermentation et par an : 29 315 kg

Les commentaires à faire sont exactement les mêmes que pour la tétracycline :

- procédé valable au moment de la conclusion du contrat,
- procédé à ce jour dépassé de l'ordre de 30 %,
- procédé probablement améliorable sans changement de souche ni modification du milieu de fermentation.

C. Le procédé de production de pénicilline

a) Dans le bouillon fermenté, il promet une quantité de pénicilline pour une fermentation comme ceux de MEDEA, de 1 698 kg (510 kg dans les soutirages et 1 188 kg à la récolte).

La durée de fermentation est d'environ 200 heures.

b) Nous n'avons pas pu réussir à connaître le rendement d'extraction

annoncé par le bailleur de procédé (SQUIBB). Mais il s'agit d'un procédé très connu, universellement adopté. Et, en restant très prudent, on peut avancer un rendement d'extraction de 75 %.

Soit une production par opération de 1 273 kg de pénicilline G (ou V) sous forme sodique ou potassique.

c) Compte tenu de la durée de fermentation (200 heures), on peut estimer qu'un fermenteur fournira 33 opérations par an (toujours sur une base de 11 mois de travail).

Soit une production, par fermenteur et par an, de :

42 009 kg de pénicilline

Commentaires

a) Le premier commentaire à faire, c'est que ces résultats sont mauvais. A l'heure actuelle, un procédé correct au plan international fournirait, pour un fermenteur type MEDEA et en prenant les mêmes "temps morts" et le même rendement d'extraction que ceux que nous avons adoptés :

90 000 à 100 000 kg de pénicilline
par fermenteur et par an

- . 60 000 unités/ml (36 000 γ /ml) dans le bouillon récolté,
- . 200 heures de fermentation
- . volume total de bouillon : 100 à 110 m³
- . rendement d'extraction : 75 %
- . 33 opérations par fermenteur et par an.

Les résultats garantis par le procédé se situent ainsi à seulement 40-45 % de ceux obtenus ailleurs dans le monde.

b) On peut en second lieu affirmer que, contrairement à ce que nous avons dit pour la tétracycline et l'oxytétracycline, ces résultats n'étaient déjà plus valables au moment de la conclusion du contrat.

c) Le troisième commentaire se rapportera à l'analyse même de la technique et de la conduite de la fermentation :

- . composition du milieu de départ

- . additions diverses en fonction des dosages (monitoring)
- . taux d'aération et d'agitation
- . etc ...

On constate, à l'évidence, qu'il s'agit d'une technique moderne, récente, proche de celles utilisées dans les autres usines importantes produisant de la pénicilline.

Et l'on s'étonnera donc qu'avec une telle technique les résultats soient aussi médiocres.

Deux explications différentes peuvent être envisagées :

- la technique est bonne, mais c'est la souche qui est en cause,
- les résultats annoncés et garantis par le bailleur de procédé ont été volontairement et largement sous-estimés, dans un souci de grande prudence.

d) Si c'est la seconde hypothèse qui se vérifie, les résultats seront alors à MEDEA bien supérieurs à ceux attendus et l'écart avec les niveaux internationaux sera sensiblement réduit par rapport à celui que nous avons évalué.

Mais si malheureusement c'est la première hypothèse qui se révèle exacte (si donc c'est la souche qui est en cause) MEDEA au moment de son démarrage aura un retard considérable (il aura encore augmenté par rapport à maintenant). Et ceci pour l'antibiotique le plus important et ayant le plus d'avenir.

Comme aucun moyen de recherche de nouvelles souches n'existe et n'existera avant assez longtemps, il nous paraît donc très important que SAIDAL commence aussi vite que possible une enquête, toujours très longue, sur les moyens d'acquérir un procédé pénicilline nettement plus performant (nous développons ce point dans le chapitre consacré aux "améliorations des procédés").

Bien entendu, en tout état de cause MEDEA devra démarrer avec le procédé actuel et ne recourir à l'acquisition d'un autre procédé que si les résultats sont effectivement aussi mauvais que ceux annoncés.

D. Le procédé de production de streptomycine

Nous avons pu prendre connaissance du procédé. Par contre, les informations que nous avons pu avoir sur les rendements, tant en fermentation qu'en extraction, sont très sommaires : il nous a été seulement donné de savoir que le bailleur de licence (SQUIBB, qui a d'ailleurs été le premier au monde à fabriquer industriellement la streptomycine) garantissait une production en sulfate de streptomycine stérile de :

455 kg par opération (fermenteur MEDEA)

Compte rendu du rendement de l'extraction (procédé d'extraction que nous connaissons bien) et qui doit se situer autour de 60 %, on peut estimer qu'en fermentation, une opération, dont la durée est de 200 heures, doit conduire à environ 740 kg de streptomycine dans le bouillon fermenté (soutirages en cours + récolte).

La production annuelle par fermenteur (11 mois de travail) se situerait donc autour de :

15 000 kg de sulfate de streptomycine stérile

Commentaires

Contrairement à la pénicilline surtout, mais aussi à la tétracycline et à quelques autres antibiotiques, les progrès de procédé sur la streptomycine ont été plus lents et moins importants. C'est que la consommation de la streptomycine étant en nette régression, les études qui lui ont été consacrées ont été, elles aussi, depuis 10 ou 15 ans, en nette régression.

A l'heure actuelle on peut considérer qu'un procédé de niveau international conduit, par opération de fermentation d'une durée de 200 heures et dans un fermenteur type MEDEA, à environ 575 kg de vrac stérile.

C'est dire que le procédé acquis par SAIDAL se situe à environ 80 % du niveau mondial.

C'est tout à fait convenable. Et on ne peut que regretter que ce résultat très honorable ne concerne pas la pénicilline, mais un antibiotique dont l'avenir n'est guère prometteur et qui risque même (voir chapitre suivant) de n'être jamais fabriqué à MEDEA.

Bien entendu, un quelconque programme de travail sur l'amélioration du procédé streptomycine n'aurait pas la moindre justification.

E. Le procédé 6 APA et les pénicillines semi-synthétiques

Le procédé fourni par IBI, pour la préparation du 6 APA à partir de pénicilline G potassique, utilise la voie chimique. Et, il y a 6 ou 7 ans, quand le contrat a été conclu avec IBI, la voie chimique était pratiquement la seule à être utilisée industriellement.

Il n'en est plus de même maintenant.

Des procédés industriels utilisant la voie enzymatique (enzymes fixées) sont maintenant adoptés par plusieurs sociétés importantes.

Ces procédés enzymatiques :

- ne conduisent pas à des rendements supérieurs, mais du même ordre; par contre, ils sont beaucoup moins coûteux à mettre en oeuvre : pas de matières premières, sauf les enzymes (qui sont récupérables), pas de travail à des températures très basses comme par la voie chimique.

N'utilisant pas de matières premières chimiques dont certaines peuvent être dangereuses pour le personnel et dont des traces peuvent rester dans les produits finis (les pénicillines semi-synthétiques), elles risquent de se généraliser, sinon d'être même obligatoires.

Commentaires

a) Les rendements garantis par IBI paraissent nettement faibles, nettement plus faibles que ceux habituellement admis pour très exactement le même procédé :

- . IBI annonce 78 % entre 6 APA et pénicilline G, alors que des rendements de 88-90 % paraissent être couramment atteints,
- . IBI annonce des rendements entre pénicilline semi-synthétique et pénicilline G variant de 52 à 56 % (suivant la pénicilline semi-synthétique considérée), alors qu'ils semblent ailleurs se situer plutôt entre 65 et 75 %.

Ces sous-estimations peuvent tenir, d'abord au fait que des améliorations de rendement sont intervenues entre 1976-1978 et maintenant; ensuite, là aussi, au souci de prudence.

On peut donc raisonnablement penser que les résultats de SAIDAL, sur ces procédés, devraient sensiblement dépasser les garanties.

b) Nous recommandons à SAIDAL, compte tenu de ce qui a été dit plus haut, d'être très attentif à l'évolution possible, sinon probable, vers une généralisation des procédés enzymatiques.

III. BESOINS ET CAPACITES DE PRODUCTION
QUELQUES SUGGESTIONS

A. Les consommations d'antibiotiques en Algérie en 1982

Les chiffres ci-après ont été relevés dans l'Etude de marché du médicament en Algérie", éditée en 1985. Ils ne concernent que la thérapeutique humaine, et excluent donc les secteurs "vétérinaire" et "aliments pour le bétail".

i)	Pénicilline G et dérivés	15 464 kg	Antibiotiques prévus à MEDEA
	Pénicilline V	8 688 kg	
	Pénicillines semi-synthétiques	40 102 kg	
	dont ampicilline	24 289 kg	
	oxacilline	6 611 kg	
	amoxicilline	7 801 kg	
	divers	1 401 kg	
	Tétracycline	1 950 kg	
	Oxytétracycline	6 854 kg	
	Streptomycine	1 244 kg	
puis			
	Spiramycine	13 000 kg	Antibiotiques non prévus à MEDEA. au total : 24 antibiotiques différents représentant environ 40 tonnes
	Oléandomycine	7 500 kg	
	Erythromycine	5 800 kg	
	Griséofulvine	2 880 kg	
	Amphotéricine B	2 000 kg	
	Rifamycine	2 000 kg	
	etc ...	etc ...	

1) L'ensemble de ces pénicillines, traduit en pénicilline G nécessaire, représente un tonnage d'environ 120 tonnes.

B. Les prévisions de production et les capacités de production à MEDEA

1. Les pénicillines G, V et semi-synthétiques

D'après les documents que nous avons pu consulter à MEDEA (Mr TAILLEB), il est prévu, pour ce groupe d'antibiotiques, les productions vrac suivantes :

- Pénicilline G stérile + Pénic. procaïne + Pénic. benzathine env. 32 tonnes
 - Pénicilline V env. 29 tonnes
 - Pénicillines semi-synthétiques env. 51 tonnes
- (ampi 3H²O + ampisodique + oxa H²O + oxa stérile ...)

L'ensemble représente environ 160 tonnes de pénicilline G nécessaire.

Un fermenteur fonctionnant toute l'année en pénicilline produira, nous l'avons vu, de l'ordre de 42 tonnes.

C'est donc environ 4 fermenteurs qu'il faudra pour assurer les besoins prévus. Et il y aura ainsi 1 fermenteur pénicilline de trop, qui, s'il produisait aussi, permettrait donc une production annuelle de pénicilline G d'environ 200 tonnes.

En se référant aux différentes courbes et estimations qui nous ont été communiquées (SAIDAL, autres experts) et en adoptant des chiffres moyens, l'extrapolation des besoins globaux en médicaments sont, à partir de 1982 (derniers chiffres connus) la suivante :

1982	1	soit en pénicilline G	120 tonnes (voir A)
1987	1,5	nécessaire	180 tonnes
1995	2,8	---	336 tonnes
2000	4,0		480 tonnes

Si, par hypothèse, on admet un démarrage de la pénicilline à MEDEA au début 1987, l'usine pourra assurer, avec les procédés et rendements prévus, les besoins en pénicilline G pour 1987, et, disons, 1988.

Mais très vite la capacité deviendra insuffisante.

Sauf si, et nous avons déjà vu au chapitre précédent combien cela était indispensable, le procédé pénicilline G est changé au profit d'un procédé nettement plus performant et donnant des rendements de l'ordre du double, portant ainsi la capacité de MEDEA à 400 tonnes par an de pénicilline G.

Les besoins seront ainsi assurés (sans fermenteur supplémentaire) presque jusqu'à l'an 2000 (et peut-être même largement jusqu'à l'an 2000, si on prend en compte que les rendements de transformation en semi-synthétiques sont probablement sous estimés, ou encore qu'un procédé enzymatique viendra remplacer le procédé chimique).

Nous ne pensons pas que les estimations ci-dessus en pénicilline G soient surestimées.

Les pénicillines semi-synthétiques ont connu et continuent de connaître un développement important un peu partout dans le monde; et il devrait en être de même en Algérie.

De plus, les céphalosporines auxquelles il faudra bien que SAIDAL ait accès le plus vite possible, sont, pour une partie déjà importante, préparées à partir de la pénicilline G.

Ainsi, la pénicilline G devient une véritable matière première de départ pour la quasi totalité des antibiotiques "beta-lactamines" qui constituent déjà le groupe d'antibiotiques le plus important.

Obtenir la pénicilline G dans les meilleures conditions est un impératif

Les principales conclusions à tirer et recommandations à faire sur les pénicillines sont ainsi les suivantes :

- Tout en démarrant avec le procédé SQUIBB, il est indispensable de commencer à rechercher (ce peut être très long) l'acquisition d'un procédé meilleur (voir chapitre VII).
- Avoir accès à la technologie des céphalosporines (tout au moins de certaines) est également à considérer comme indispensable.
- Enfin, ne pas perdre de vue qu'à plus ou moins brève échéance, le procédé chimique de production de 6 APA risque d'être à remplacer par un procédé enzymatique. Donc, rester très attentif à cette évolution et aux opportunités d'en acquérir la technologie.

2. Les tétracyclines (tétra + oxytétra)

Les consommations 1982 (tétra + oxytétra) n'atteignaient pas 9 tonnes (voir ci-dessus en A).

En appliquant les coefficients d'accroissement des besoins on arrive à :

1987	13,5 tonnes
1995	25 tonnes
2000	36 tonnes

Or, les productions prévues à MEDEA sont de 64 tonnes (49 de tétracycline et 15 d'oxytétracycline) et ceci dès 1986-87. Ce qui occuperait l'équivalent de 2 fermenteurs), soit la moitié des fermenteurs hors pénicilline.

Il y a là une manifeste inadéquation entre les besoins et les productions prévues, inadéquation qui risque encore d'augmenter s'il y a amélioration des résultats.

Alors quelles propositions ou suggestions peut-on faire ?

Il y a lieu, pensons-nous, de tenir compte des différents éléments suivants :

- Par rapport à ce qu'elles sont ailleurs, les consommations de tétracyclines paraissent vraiment très faibles en Algérie. Ne vont-elles pas augmenter fortement ? N'y-a-t-il pas des besoins hors médecine humaine (secteur vétérinaire, facteurs de croissance ...) dont nous n'avons pas eu connaissance ?
- Le procédé acquis par SAIDAL, nous l'avons vu, est convenable et probablement améliorable.
- La tétracycline est un antibiotique facile à fabriquer, un des plus faciles (nous recommanderons d'ailleurs, plus loin, que MEDEA démarre avec la tétracycline).
- Les productions de tétracycline dans le monde sont très importantes (15 à 20 000 tonnes par an). Et contrairement à la plupart des autres antibiotiques où les productions des usines de vrac sont essentiellement destinées à l'usage interne (filiales pharmaceutiques), les transactions commerciales sont nombreuses et portent sur de forts tonnages.

- On ne voit pas quel autre antibiotique dont les consommations soient notables (et à supposer qu'on dispose d'un procédé), pourrait être extrait dans les installations d'extraction de tétracycline à MEDEA.

Dans ces conditions, nous pensons que MEDEA ne doit pas modifier ses projets de fabrications de tétracycline. Que, s'il y a des surplus (ils ne seront jamais considérables), ils devraient être aisément exportables :

- à des prix certes qui risquent d'être inférieurs aux prix de revient,
- mais en permettant ainsi de faire "tourner" l'usine et d'amortir une partie des frais généraux.

3. La streptomycine

Pour cet antibiotique, on retrouve, amplifié encore, le même phénomène que pour les tétracyclines :

Besoins	1982	1 244 kg
	1987	1 866 kg
	1 995	3 483 kg
	2 000	4 976 kg

Et une production prévue de 33 tonnes dès 1987, utilisant effectivement les deux autres fermenteurs restants (environ 15 tonnes par fermenteur et par an).

Or :

- La streptomycine est un antibiotique dont la consommation a beaucoup diminué dans le monde et continue de diminuer. Exporter serait sans doute très difficile.
- Le procédé est certes valable, mais la fabrication est délicate, très délicate.
- Les autres antibiotiques aminoglycosidiques qui pourraient être éventuellement extraits dans le même matériel d'extraction que la streptomycine n'ont pas de consommations notables et ne justifient en aucune manière l'acquisition d'un procédé :

. néomycine	de l'ordre d'1 tonne/an
. paromycine	" de 500 kg/an
. kanamycine	" de 300 kg/an

Quelles propositions faire ?

Nous n'en voyons pour l'instant aucune en ce qui concerne l'utilisation de la chaîne d'extraction.

Par contre, de façon à ne pas laisser ainsi 2 fermenteurs inutilisés on peut évidemment suggérer d'y fermenter de la tétracycline. Les 4 fermenteurs non pénicilline seraient ainsi consacrés aux tétracyclines. Et la production totale excédentaire qui ne serait jamais que d'une centaine de tonnes, ne devrait pas poser trop de problèmes pour être exportée, si le produit est convenable.

Autrement, et nous ne ferons que lancer l'idée, on peut songer :

- à fabriquer de la bacitracine qualité "alimentation du bétail". Il en serait consommé de l'ordre de 100 tonnes par an en Algérie (ce qui représenterait de l'ordre d'1 fermenteur utilisé à temps plein). Un procédé devrait pouvoir être trouvé. Mais le microorganisme producteur est un bacille, ce qui constituerait un risque supplémentaire de contamination pour les autres antibiotiques (notamment la pénicilline);
- à fabriquer certains acides aminés essentiels; notamment la lysine, qui, elle aussi, est ajoutée aux aliments du bétail qui, en général, n'en contiennent pas assez. Là, par contre, l'achat d'un procédé risque d'être bien difficile. Aucune information sur les éventuels consommateurs de lysine en Algérie.

Remarque

On peut s'étonner que nous n'ayons nulle part proposé d'examiner la possibilité de fabriquer à MEDEA, des antibiotiques non prévus, mais apparaissant, en quantités notables, dans le document 1982 :

Spiramycine (13 tonnes) - Oléandomycine (7,5 tonnes) -
Erythromycine (5,8 tonnes)

Plusieurs raisons ont fait que nous n'avons pas cru bon de retenir ces antibiotiques.

a) Pour la spiramycine, antibiotique peu important dans le monde, et fabriqué essentiellement par Rhône-Poulenc en France, le niveau élevé de la consommation en Algérie semble dû à l'influence française. Les consommations

risquent de diminuer avec le temps ... pour se retrouver à un niveau normal. De plus l'acquisition d'un procédé semble tout à fait problématique.

b) Pour l'oléandomycine, c'est à un moindre degré, le même phénomène (habitudes françaises de prescriptions) avec, là aussi, de grandes difficultés pour trouver un procédé.

c) Pour l'érythromycine, c'est différent. C'est un antibiotique beaucoup plus universellement utilisé, avec un assez grand nombre de fabricants à travers le monde, et peut-être bien la possibilité d'acquérir un procédé. Mais 5 800 kg/an, même en l'extrapolant en l'an 2000 cela vaut-il la peine ? C'est très douteux. En raison notamment du fait que, comme pour la spiramycine et l'oléandomycine d'ailleurs, l'érythromycine ne pourrait être extraite ni dans la chaîne tétracycline, ni dans la chaîne streptomycine. Il s'agit d'extraction par solvants (type pénicilline) qui, à MEDEA, exigerait de nouveaux et assez importants investissements.

IV. LES FOURNITURES ET APPROVISIONNEMENTS

A. Les fournitures de fluides

(électricité, vapeur, eau, etc ...)

Bien que ce domaine soit de toute première importance pour une usine de fermentation, à la fois par le niveau élevé des besoins et par l'extrême gravité d'une interruption des fournitures, nous ne nous y étendrons pas longuement. C'est qu'en effet, à l'image du reste des installations, tout a été prévu avec de grandes marges de sécurité et avec le souci qu'il n'y ait jamais d'arrêt dans l'alimentation des ateliers de fabrication.

1. L'électricité

Trois alimentations possibles :

- 2 lignes haute-tension, complètement indépendantes, chacune capable d'assurer à elle seule la totalité des besoins du complexe (si tout fonctionnait en même temps).
- 1 turbo-générateur d'une puissance égale à 30 % de la puissance de chacune des 2 lignes, fonctionnant à la vapeur (détente) mais pouvant aussi fonctionner au gaz (il y a une station d'arrivée dans l'usine même).

Le turbo-générateur fonctionnant en continu, fournira, en fait, la plus grande partie des besoins réels du complexe, le complément, et bien entendu, l'éventuel dépannage étant assuré par les 2 lignes haute-tension.

2. La vapeur

Elle sera produite par 2 chaudières (16 tonnes/heure chacune, sous 10 bars) pouvant fonctionner soit au fuel, soit au gaz. La détente de la vapeur fournira l'énergie pour le turbo-générateur ci-dessus mentionné.

Une 3ème chaudière brûlant les déchets de l'usine et pouvant aussi fonctionner au gaz, est également en place.

3. L'air comprimé (pour les fermentations)

Trois compresseurs centrifuges sont en place, deux étant largement suffisants pour assurer l'aération de l'ensemble des cuves de fermentation.

Compression entre 4 et 5 bars, l'air étant porté à environ 230° C. L'air est ensuite refroidi à 30-35° C avant envoi dans les cuves de fermentation.

4. L'eau

Comment approvisionner en eau le complexe de MEDEA a été semble-t-il, un gros problème pendant longtemps.

Il a été résolu par la mise en place, assez récemment, d'une canalisation amenant l'eau d'un barrage situé à une trentaine de km, la capacité de la canalisation étant de l'ordre de 6 000 m³ par jour.

La température de cette eau serait comprise entre 10 et 15° C, mais, bien entendu, sur ce point l'expérience manque. De toute manière, il a été prévu et installé un groupe frigorifique capable de ramener à + 5° C toute l'eau nécessaire pour le maintien en température de l'ensemble des cuves de fermentation.

La qualité de cette eau est médiocre : elle est très chargée en sels minéraux de toutes sortes (2 700 ppm). Alors, elle sera traitée, dans sa totalité, par "osmose inverse". D'autres installations pour, ensuite, adoucir et/ou déminéraliser les quantités nécessaires sont en place.

Un réfrigérant atmosphérique refroidira et permettra donc de recycler une partie de l'eau (notamment celle ayant servi à refroidir l'air comprimé).

Enfin, un énorme réservoir d'une capacité de 6 000 m³ (ce qui correspond donc au débit journalier possible de la canalisation et, au grand maximum, à la consommation quotidienne du complexe) est installé.

Tout cela représente des installations tout à fait considérables. Et l'on voit mal, compte tenu du mode d'approvisionnement choisi, ce qui aurait pu être fait en supplément.

Il n'en demeure pas moins que l'eau est le seul "fluide" pour lequel la sécurité et l'autonomie d'approvisionnement peuvent donner, pour l'instant, quelque inquiétude. (Un système d'interconnexion avec une autre canalisation provenant d'un autre barrage serait prévu).

B. Les approvisionnements en matières premières

1. Importance et difficultés

Ce problème, important dans toute entreprise et souvent difficile à résoudre (pas de rupture de stock, mais aussi pas trop de stock) nous apparaît, à MEDEA, devoir être la source de beaucoup de difficultés et de beaucoup de complications. Ceci en raison d'un grand nombre de facteurs, les uns propres à ce type d'industrie, les autres liés à la situation géographique du complexe. Nous énumérerons ainsi :

- l'isolement relatif du complexe qui, n'ayant pas de raccordement au réseau de chemin de fer, ne peut être approvisionné que par route,
- le climat en hiver qui, nous a-t-on dit, peut, pendant certaines périodes rendre les routes difficiles,
- le grand nombre de matières premières nécessaires, impliquant obligatoirement un grand nombre de fournisseurs,
- et, plus encore, les tonnages extrêmement importants qu'il faudra recevoir : de l'ordre de 15 à 20 tonnes de matières premières seront consommées quotidiennement quand l'usine tournera à plein régime.
- l'éloignement du principal fournisseur (en tonnage), celui qui sera chargé d'approvisionner le complexe en matières premières d'origine agricole (glucose - amidon - farines - dextrines - corn steep...). Il est situé à 600 km (région de MAGHNIA). De plus, il ne semble pas pouvoir être remplacé par un autre, en cas de défaillance.
- l'obligation qu'il y aura d'importer un assez grand nombre de matières premières, avec les délais et aléas que cela comporte.
- le fait, enfin, que certaines matières premières sont périssables (corn steep) ou sujettes à l'attaque d'insectes ou de rongeurs (farines).

Mais, pour pouvoir apprécier complètement l'importance et la gravité du problème des achats et de l'acheminement des matières premières, il faut encore ajouter que celles-ci entrent pour 30 à 50 % dans les prix de revient

des antibiotiques en vrac :

- de l'ordre de 30 % pour la tétracycline par exemple,
- de l'ordre de 50 % pour les pénicillines G ou V.

2. Les matières premières d'origine agricole

On peut, de manière succincte, distinguer, dans les matières premières nécessaires à la fabrication des antibiotiques, celles qui sont chimiquement bien définies et celles qui ne le sont que plus ou moins.

Les premières, utilisées principalement en extraction et en synthèse, doivent répondre à des spécifications bien définies. Elles ne posent pas de problèmes particuliers, outre ceux que nous avons énumérés au début de ce chapitre. Nous n'en dirons pas plus.

Par contre, nous pensons indispensable de nous appesantir sur les secondes, celles qui :

- sont d'origine végétale (ou quelquefois animale : huile de lard)
- constituent l'essentiel des matières nutritives des bouillons de fermentation,
- et, plus important encore, n'ont pas et ne peuvent pas avoir de spécifications bien précises. Même si l'usine de transformation (glucoserie, amidonnerie ...) n'a pas changé quoi que ce soit à ses méthodes de travail, des variations de qualité plus ou moins nettes peuvent survenir d'une livraison à une autre, d'un lot à un autre, en fonction de l'origine et de la qualité des végétaux de départ utilisés.

Il résulte de ce qui précède :

a) que les quelques contrôles physico-chimiques effectués par les laboratoires (teneur en sucre ou en azote, granulométrie, etc ...) ne pourront avoir qu'une valeur indicative et très partielle;

b) que seuls des essais de fermentation (en shaker ou en petits fermenteurs) seraient capables de dire, de façon à peu près certaine, que

le produit convient au microorganisme concerné 1/. Mais il est bien évident qu'il n'est pas concevable que chaque lot reçu (de corn steep, de farine, d'amidon, d'huile de soja ...) soit testé en flacon agité ou en petit fermenteur. Ce serait infiniment trop lourd. C'est à exclure totalement.

De tels essais, déjà très souvent nécessaires, sont à réserver :

- lorsqu'il y a des incidents et qu'on en recherche la cause dans les matières premières,
- lorsqu'il y a soupçon sur une matière première quelconque,
- lorsque le fournisseur a changé quelque chose dans ses méthodes de transformation,
- etc ...

Alors, le seul moyen d'avoir une certaine garantie (elle ne sera jamais totale, c'est :

c) que des relations étroites et permanentes, aussi cordiales et confiantes que possible, s'établissent entre l'acheteur de MEDEA et le (ou les) fournisseur(s). L'acheteur doit être parfaitement informé des méthodes utilisées par son vendeur. Il doit être averti chaque fois que ces méthodes changent ou vont changer (alors des essais en shaker ou en fermenteur peuvent être faits). Des visites, mutuelles, relativement fréquentes, sont souhaitables.

La constance dans les matières de base utilisées par l'usine de transformation (glucoserie, amidonnerie, etc ...) ainsi que dans les méthodes de transformation, constituent la meilleure garantie de constance dans les résultats obtenus en fermentation.

3. Le responsable des achats

Tout ce que nous venons de dire ci-dessus sur les "approvisionnements en matières premières" d'une usine de fermentation comme celle incluse dans le

1/ Nos interlocuteurs, à MEDEA, nous ont appris que des échantillons provenant du futur fournisseur de l'usine (région de MAGHNIA) avaient été envoyés chez IBI en Italie pour y être testés; et que la réponse de IBI avait été que les produits convenaient (pas de document). Ceci est encourageant ... pour la tétracycline. Mais pour la pénicilline et la streptomycine, une telle opération n'a pas été faite et ne semble pas pouvoir être faite.

complexe de MEDEA, montre le rôle capital et la responsabilité particulièrement importante du responsable des achats.

C'est lui :

- qui a les contacts avec les fournisseurs et qui peut le mieux connaître leurs problèmes (passagers ou permanents),
- qui connaît les délais d'approvisionnement (qui peuvent être variables d'une période à une autre),
- qui doit savoir quels autres fournisseurs pourront, éventuellement, remplacer les fournisseurs habituels.

C'est donc lui :

- qui doit connaître exactement les stocks existants, de façon à déclencher les commandes au bon moment, en fonction, bien entendu, des besoins prévisibles qui doivent lui être communiqués de façon aussi précise que possible.

Il doit avoir, dans l'usine, des relations constantes avec :

- le responsable du planning (prévision des besoins),
- les laboratoires de contrôle (produits acceptés, refusés ou douteux).

Notre expérience nous a montré que la gestion des magasins, de tous les magasins (v compris les stockages de produits tels que solvants, acides, bases, ammoniac gazeux, sirop de glucose, corn steep, etc ...) avait intérêt à lui être rattachée. De façon à ce qu'à tout moment, il puisse être directement informé et immédiatement informé de l'état des stocks pour chacune des matières premières.

V. L'ORGANISATION DE LA PRODUCTION A MEDEA
REMARQUES ET RECOMMANDATIONS

A. L'organigramme prévu

Il est reproduit sur la page suivante.

Il appelle de notre part les remarques suivantes :

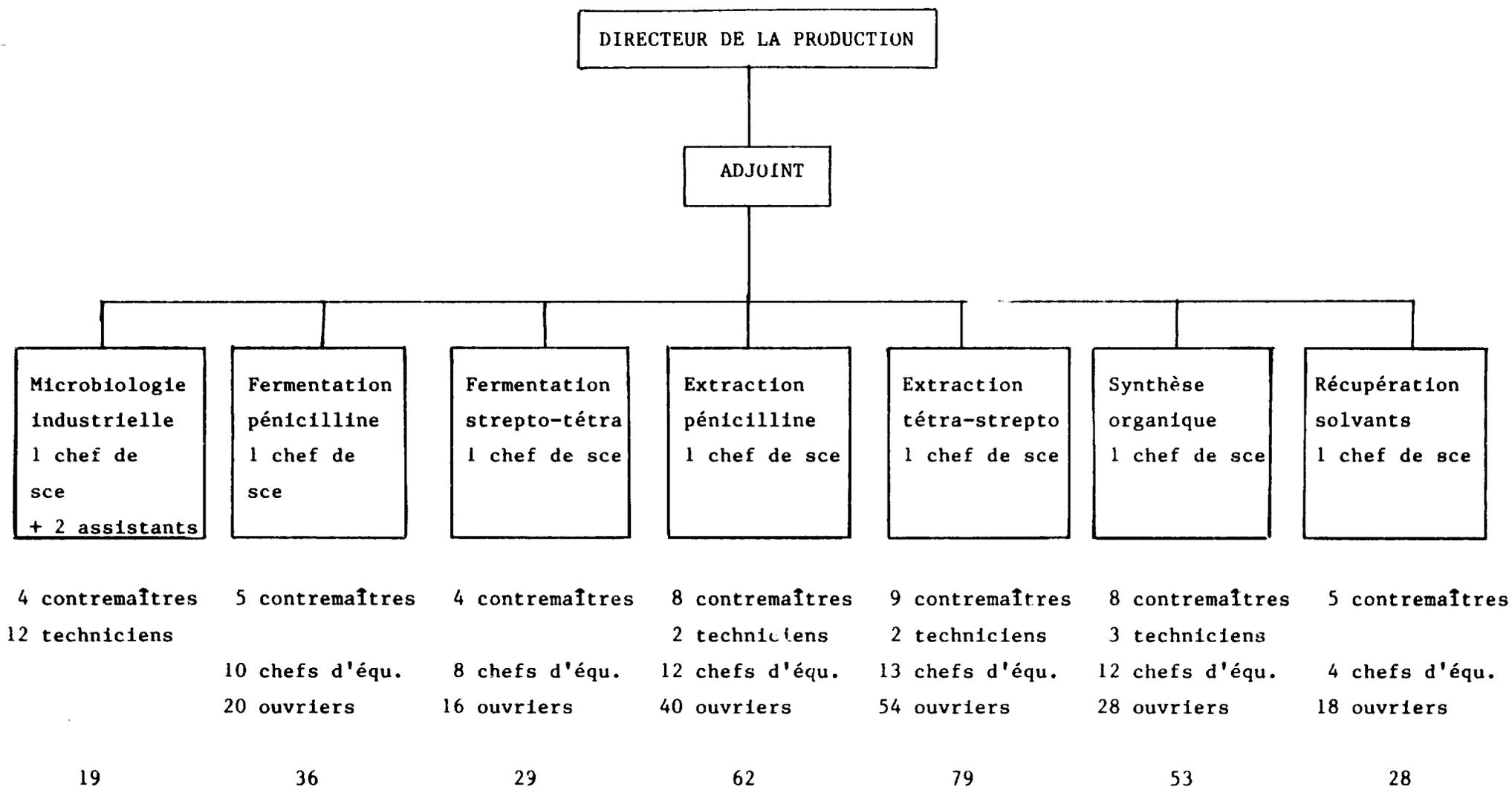
1. Il ne nous paraît pas souhaitable que pour un même atelier, en l'occurrence l'atelier de fermentation, il y ait deux responsables : l'un pour la pénicilline, l'autre pour la tétra. et la strepto. Cela ne justifie guère et ne peut que provoquer entre eux des problèmes, des petits conflits. Ils auront l'un et l'autre les mêmes services annexes (préparation des milieux, microbiologie industrielle ...). Et les plannings ne sont pas et ne peuvent pas être scrupuleusement respectés : un fermenteur peut être récolté avec 10 ou 15 heures de retard par rapport à la prévision ... et son rechargement peut coïncider avec le rechargement d'un autre fermenteur (et ce n'est qu'un exemple). Qui décidera des priorités ?
2. Nous devons insister sur le rôle particulièrement important du laboratoire de microbiologie industrielle.

C'est de là, en effet, outre la fourniture des inoculums, que viendront toutes les informations nécessaires à la conduite des fermentations : les résultats des analyses chimiques; mais aussi les résultats des tests de stérilité.

Entre 2 germinateurs possibles, lequel choisir ? Ne pas oublier que le dernier résultat des tests de stérilité remontera à 10 ou 12 heures plus tôt. Une contamination peut s'être produite entre temps : un examen microscopique de dernière minute viendra apporter le dernier élément de décision ... et cet examen n'est pas toujours facile à interpréter.

La responsabilité de ce service et de son responsable est tout à fait considérable, en raison, notamment, des facteurs d'appréciation personnelle, liés à l'expérience.

Ne pas oublier, non plus, que c'est dans ce service que vont être multipliées et testées les souches, même si, pour l'instant, comme nous l'avons dit, cet aspect important semble avoir échappé.



AU TOTAL : 308 personnes
 auxquelles il faut ajouter :
 15 contremaîtres et ouvriers détachés, à temps plein, de la maintenance
 . 5 à l'extraction pénicilline
 . 5 à l'extraction tétra-strepto
 . 5 aux fermentations pénicilline, tétra-strepto

3. Le fait que des équipes d'entretien soient détachées dans les ateliers de production est une excellente chose.

4. Bien sûr, le nombre total des personnes prévues (308) nous paraît élevé, notamment au niveau des chefs d'équipe ... Largement au-dessus des normes "occidentales". Le contexte local, que bien entendu, nous ne pouvons guère apprécier, peut justifier ce "surnombre".

B. La qualification et la formation du personnel

Il nous a été indiqué, sans qu'on ait pu en avoir une liste exacte et précise, que pratiquement tout l'encadrement et un nombre important de contremaîtres et techniciens avaient suivi des stages relativement longs, en Italie : essentiellement à l'IBI, très peu chez SQUIBB.

A l'heure qu'il est, il y a encore du futur personnel de l'usine en stage à l'IBI. Les stages chez SQUIBB, déjà peu nombreux, sont par contre terminés; mais une demande est faite pour que SQUIBB accepte encore quelques stagiaires.

En ce qui concerne les formations de base des principaux futurs responsables, elles paraissent valables. A titre d'exemples :

- le futur responsable du laboratoire de microbiologie industrielle est docteur en microbiologie (université belge); et ses 2 assistants, techniciens supérieurs en chimie, ont passé chacun 14 mois à l'IBI.
- le futur responsable de l'extraction pénicilline est ingénieur et a été en stage chez SQUIBB (+2 mois IBI).
- le futur responsable de la synthèse chimique est aussi ingénieur chimiste et a passé 2 ans à l'IBI.
- etc ...

Tout cela apparaîtrait donc comme satisfaisant s'il n'y avait lieu, pensons-nous, de corriger cette bonne impression d'ensemble par deux remarques :

- la première, c'est que ces stages ont eu lieu (et continuent d'avoir

lieu) à l'IBI presque exclusivement, ce qui implique que pour la pénicilline G, principale production et production délicate, peu a été fait. C'est ainsi que le futur responsable de la fermentation pénicilline n'a pas encore commencé son stage (alors que les stages chez SQUIBB sont en principe terminés);

- la seconde remarque est plus délicate à formuler. Certains, parmi ces futurs responsables de l'usine, ont effectué leurs stages il y a déjà 2 ou 3 ans ou davantage. Et quelques uns d'entre eux, devant la lenteur des travaux et installations à MEDEA et devant les perspectives de vie à MEDEA (voir plus loin), se sont, semble-t-il découragés. Ils ont cherché ailleurs ... et certains ont trouvé.

C'est ainsi que celui qui avait été prévu pour diriger l'ensemble de la production et qui avait passé 2 mois chez SQUIBB et 18 mois à l'IBI est maintenant enseignant à l'université d'ANABA.

C. Le planning des fabrications

Son établissement n'est pas aisé. Il doit tenir compte d'un grand nombre d'éléments. Notamment :

- la certitude que toutes les matières premières sont ou seront disponibles;
- la présence du personnel compétent et responsable aux moments les plus délicats et aux moments où des décisions doivent être prises (inoculations au laboratoire et à l'atelier de fermentation, les récoltes ...). Et les fermentations se déroulent 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 !

Celui qui sera responsable de l'établissement du planning aura donc à avoir des relations étroites avec pratiquement tous les services de l'usine : les achats (état des stocks), les services généraux (fourniture des fluides), la maintenance, les laboratoires (notamment celui de microbiologie industrielle) etc ...

Il est prévu son rattachement à la Direction Générale de l'usine de façon, nous a-t-on dit, à coordonner la production des vracs avec les besoins de la production pharmaceutique.

En fait, cette coordination est beaucoup moins délicate que celle des différents services de production et de contrôle concernés. Les vracs, stériles ou non, se conservent et peuvent être stockés longtemps.

Il nous semblerait bien préférable que l'établissement du planning des fabrications de vrac soit rattaché directement à la Direction de la production.

D. La maintenance

Nous ne nous étendrons pas longuement sur les problèmes de maintenance; ils font l'objet d'autres rapports.

Ils sont, bien évidemment, très importants dans une usine telle que le complexe de MEDEA.

Nous ne ferons que signaler, en nous référant à notre expérience passée, quelques points particuliers.

1. Il est tout à fait excellent qu'aient été prévues des équipes de maintenance détachées, en permanence, dans les ateliers de production (ne pas oublier la maintenance des systèmes de contrôle-régulation, ni celle des agitateurs mécaniques au laboratoire de microbiologie).

2. L'ensemble de la maintenance devra être présent pendant la période annuelle d'arrêt vacances. Le personnel de la maintenance devra donc prendre ses congés annuels de façon étalée sur presque la totalité de l'année.

3. Nous citerons parmi les points les plus délicats :

- les moteurs et réducteurs des agitateurs (germinateurs et surtout fermenteurs);
- les systèmes de contrôle-régulation (pH, température, etc ...);
- les extracteurs PODBIELNIAK en pénicilline (matériel très sophistiqué);
- les filtres rotatifs et leurs pompes à vide;
- toutes les vannes en contact direct avec les milieux stériles;
- les centrifugeuses;
- et, bien entendu, tous les appareils de contrôle et de dosage, tels les spectrophotomètres.

E. Les problèmes de personnel

Ils sont particulièrement nombreux dans une usine travaillant en continu, comme ce sera le cas à MEDEA pour les fermentations.

Ils seront certainement encore plus aigus à MEDEA qu'ailleurs, du fait de sa situation en pleine campagne et du fait des conditions locales.

Tout d'abord, il y aura obligatoirement, en raison des équipes, un gros problème de transport du personnel, à de nombreux moments du jour et de la nuit; et ceci, tous les jours.

Mais il est, de plus, inévitable qu'un assez grand nombre de personnes ayant des compétences ou des responsabilités particulières puissent être, en dehors de leurs heures normales de travail, alertées si un problème relevant de leur compétence se produit. Et puissent venir à l'usine, c'est-à-dire disposent d'un moyen de transport autonome.

Le problème de l'organisation des vacances annuelles n'est pas simple dans le cas d'une usine antibiotiques où il s'écoule de l'ordre de 3 semaines entre le lancement d'une opération et l'obtention du vrac. Entre le laboratoire de microbiologie et les dernières étapes de l'extraction, des décalages importants dans les départs et les rentrées de vacances sont obligatoires et doivent être rigoureusement prévus.

Nous devons aussi insister beaucoup sur l'importance de la stabilité du personnel : une bonne connaissance des techniques et du matériel des ateliers ne s'acquiert pas du jour au lendemain; et des erreurs de manoeuvre peuvent avoir des conséquences graves et coûteuses. Un personnel formé est un patrimoine à préserver le mieux possible.

Or il ne nous a pas semblé que, jusque-là tout au moins, les éléments de cette stabilité aient été tellement pris en compte.

C'est le cas, semble-t-il, pour le logement. MEDEA n'est pas, pour l'encadrement tout au moins, une ville très attractive. Des logements convenables et en assez grand nombre pourraient être un moyen important de fixer le personnel.

C'est aussi le cas pour les moyens de transport individuels. Nous avons dit qu'un assez grand nombre de gens devrait avoir une autonomie de dépla-

cement. Des facilités particulières pour l'obtention de voitures devraient leur être accordées.

Enfin, pour l'encadrement en général, il nous paraîtrait bon de prévoir la possibilité de contacts avec les organismes de recherche et d'enseignement les moins éloignés (Université d'ALGER, Institut Pasteur, bibliothèques ...). De façon à tenter de désenclaver scientifiquement et intellectuellement le complexe de MEDEA.

F. Le démarrage des fabrications

Il est prévu pour la fin 1986, début 1987. Compte tenu de l'état d'avancement des installations, cela semble tout à fait raisonnable.

Nous pensons de la plus élémentaire prudence de démarrer aussi progressivement que possible.

Après le nettoyage général des installations,

Après les essais "à blanc" de tous les matériels,

Après des essais de stérilisation et de maintien de stérilité avec des milieux nutritifs simples mais propices aux contaminations (milieux nonensemencés).

Alors, il faudra seulement démarrer les fabrications, en commençant par un antibiotique, et attendre 1, 2 ou 3 mois avant d'en absorber un autre.

La tétracycline, peu propice aux contaminations en fermentation, facile à extraire, doit être à l'évidence la première fabrication à mettre en route.

VI. L'ASPECT ECONOMIQUE

Que peut-on dire sur les prix de revient qu'obtiendra le complexe de MEDEA en ce qui concerne les productions d'antibiotiques en vrac ?

Et sur la comparaison possible avec les prix du marché mondial à l'heure actuelle ?

En fait, assez peu de choses.

Il ne nous a pas été, en effet, possible d'obtenir des coûts actuels, même approximatifs, pour les principaux éléments qui entrent, ou plutôt entreront, dans les prix de revient de MEDEA :

- les coûts des principales matières premières (coûts "rendu usine") : glucose, amidon, dextrine, farines, corn steep, phénylacétate de sodium, solvants, complexants, etc ...
- les coûts de l'énergie
- la masse salariale pour l'ensemble du personnel affecté aux productions d'antibiotiques en vrac
- etc ...

En faisant un certain nombre d'hypothèses :

- que les prix de marché mondiaux des vracs sont à peine supérieurs à leurs prix de revient; ce qui est probablement proche de la réalité pour des antibiotiques tels que la tétracycline, la pénicilline G et la streptomycine;
- que les coûts des différents éléments des prix de revient seront les mêmes, en moyenne, à MEDEA, que dans les principaux pays producteurs et vendeurs d'antibiotiques en vrac (USA, Japon, Italie, GB ...) avec des surcoûts certains et sensibles pour les matières premières, compensés par des salaires moins élevés et une énergie (gaz) bon marché.

On peut, de façon très grossière et à titre tout à fait indicatif, ne tenir compte que de l'écart entre les valeurs des procédés. On arrive ainsi à :

	<u>Prix du marché mondial</u>	<u>Prix de revient MEDEA</u>
Tétracycline chlorhydrate	env. 25 US \$ le kg	env. 36 US \$ le kg
Pénicilline G non stérile	env. 30 US \$ le kg	env. 70 US \$ le kg
Streptomycine sulfate, stérile	env. 47 US \$ le kg	env. 60 US \$ le kg

Tout cela est évidemment très approximatif. Mais c'est certainement la pénicilline qui sera la plus pénalisée en raison de la médiocrité du procédé; et, avec elle, toutes les semi-synthétiques.

Bien entendu, l'aspect amortissement de l'énorme investissement consenti pour le complexe de MEDEA, n'a pas du tout, ici, été pris en compte.

VII. L'AMELIORATION DES RESULTATS

Les résultats garantis par les procédés acquis par SAIDAL (voir chapitre II) sont, à la lecture des documents qui les décrivent, inférieurs, et même largement inférieurs dans le cas des pénicillines, aux niveaux atteints en 1984-85 par la plupart des usines produisant les mêmes antibiotiques :

- parce qu'ils ont été acquis il y a quelques années et sont déjà démodés,
- parce que l'un d'entre eux, le plus important : la pénicilline, était déjà largement en dessous des niveaux internationaux au moment de la conclusion du contrat,
- parce que, peut-être, par souci de prudence, les résultats promis ont été sensiblement diminués par rapport à la réalité.

Les progrès enregistrés un peu partout dans le monde, sont, répétons le, des progrès au niveau de la biosynthèse (bouillons plus riches); et ces progrès qui sont très importants continuent et continuent. Par contre depuis 10 à 20 ans, peu de choses ont changé au niveau des extractions.

Que peut-on donc faire pour, non seulement éviter que les écarts ne se creusent davantage, mais pour tenter aussi de combler tout ou partie des retards constatés à ce jour ?

Deux voies peuvent être envisagées par SAIDAL :

- acquérir de nouveaux procédés plus performants, par achat ou sous forme de contrats de licence,
- améliorer, par des moyens propres, les procédés tels qu'ils sont actuellement.

A. L'acquisition de nouveaux procédés

Ce n'est certainement pas très aisé.

Les capacités de fermentation dans le monde sont déjà supérieures aux besoins; les progrès dans les rendements vont plus vite que l'augmentation des besoins; et donc de nouvelles capacités de fermentation non utilisées ont tendance à se dégager.

Il est bien évident que dans de telles conditions, le réflexe général est de ne rien faire pour faciliter la venue sur le marché d'un nouveau fabricant, d'un nouveau concurrent; et de tout faire au contraire pour qu'il reste demandeur, acheteur.

Et pourtant, pour la pénicilline G, produit le plus important pour SAIDAL et procédé le plus en retard, c'est bien la solution qu'il faudrait adopter pour aller vite et ne pas se faire encore distancer davantage.

Même si l'acquisition d'un bon procédé est coûteuse, il est à peu près certain qu'elle sera moins coûteuse que la création d'un service de recherche et développement sur ces techniques microbiologiques, puis son fonctionnement pendant quelques années (durant lesquelles MEDEA continuera de fabriquer avec des résultats médiocres) et années au bout desquelles il n'est évidemment pas certain qu'on obtienne les résultats escomptés.

Mais, encore une fois, est-il possible d'acquérir un bon procédé ?

Nous pensons que deux types de tentatives doivent être faites.

1. L'une auprès de sociétés produisant de la pénicilline G. Mais en excluant a priori les grandes firmes pour qui la vente d'un procédé, même si le prix est élevé, ne va pas représenter un apport financier bien alléchant en regard de la perte éventuelle d'un client et de l'émergence d'un nouveau fabricant compétitif. Nous pensons qu'en s'adressant à de telles firmes, SAIDAL perdra beaucoup de temps pour, en définitive, se voir opposer un refus.

Il n'en est peut-être pas de même pour des sociétés plus modestes, n'ayant peut-être pas des procédés au tout à fait meilleur niveau, mais pour qui l'apport financier constitué par la vente d'un procédé peut être attractif.

Nous allons, à titre indicatif, en citer quelques unes, sans préjuger de leurs réactions à une telle proposition, sans bien connaître les niveaux de leurs procédés et en n'étant pas certain que quelques unes n'aient pas récemment abandonné la production de pénicilline G.

AKTIEBOLAGET-ASTRA (Suède)

ANTIBIOTICOS à LEON (Espagne)

PENIBERICA à PAMPELUNE (Espagne)

BIOCHEMIE GMBH (Autriche)

BIOTICA (SPOFA) (Tchécoslovaquie)

FERMIÓN (Finlande)

I.S.F. à Rome (Italie)

LEO (Danemark)

BIOGAL (Hongrie)

ainsi que, peut-être, plusieurs sociétés hindoues productrices de pénicilline G

HINDOUSTAN ANTIBIOTICS Ltd à PAMPRI

ALAMBIC CHEMICAL WORKS C° Ltd à BARODA

SARABHAI CHEMICALS Ltd à BARODA

2. L'autre tentative est à faire auprès d'une compagnie très particulière, PANLABS INC., compagnie américaine installée à TAIWAN et qui s'est consacrée depuis déjà une dizaine d'années à des travaux de recherche et de développement sur la pénicilline.

Cette société ne fabrique pas.

Elle vend ses souches avec leurs techniques d'utilisation; on peut aussi s'abonner pour bénéficier des améliorations ultérieures.

C'est ainsi qu'en 1978 PANLABS proposait une souche capable de donner des titres de l'ordre de 45 000 unités/ml (soit 27 000Y /ml) en 183 heures de fermentation).

Notre conclusion sur la pénicilline c'est d'abord, compte tenu de l'écart très important qu'il y aurait à combler, de ne pas se lancer dans une recherche d'amélioration "maison".

Mais au contraire, de commencer rapidement à explorer les possibilités d'acquisition d'un nouveau procédé. Cette recherche, en effet, peut être longue.

Elle peut aussi ne pas aboutir.

Il est donc hors de doute qu'il y a lieu de continuer à mettre en place le procédé SQUIBB et de démarrer avec lui comme si rien d'autre ne devait intervenir.

Et si elle s'avère possible, la conclusion d'un nouvel accord sur un procédé pénicilline ne devra intervenir qu'après vérification qu'effectivement le procédé SQUIBB (dont nous avons dit au chapitre II que ses résultats étaient étonnamment bas, compte tenu de sa technique qui, elle, est "moderne") ne donne sensiblement plus ce qui est prévu.

B. Les améliorations par les moyens propres

Adopter cette voie pour tenter d'améliorer de façon très notable les résultats et les rendements de fermentation, cela suppose :

- l'établissement d'un programme de travail,
- la mise en place des moyens nécessaires (locaux, matériel spécifique, moyens analytiques),
- un minimum de personnel compétent en ce domaine de la microbiologie industrielle, et se consacrant à temps plein à la poursuite du programme de travail.

1. L'établissement d'un programme de travail

Pour chaque fermentation conduisant à la biosynthèse d'un antibiotique donné, il existe un grand nombre de variables (ou paramètres) qui peuvent être étudiées et modifiées en vue d'améliorer les rendements de biosynthèse.

On peut classer ces variables et paramètres en 5 catégories :

- les souches, bien entendu,
- la composition qualitative des milieux de fermentation (sources de carbone, d'azote, sels minéraux, précurseurs, etc ...),
- les paramètres physico-chimiques (pH, température, aération, agitation ...),
- les paramètres microbiologiques (état des cultures au moment des ensemencements, importance de la masse mycélienne ...),
- et enfin, les paramètres purement chimiques (maintien à certains niveaux bien déterminés de la quantité de sucre, d'azote, de précurseur, etc ...).

Ce que l'on peut dire, c'est que les progrès tout à fait considérables qui ont été obtenus, depuis 20 ou 30 ans, dans les niveaux de biosynthèse de tous les antibiotiques, progrès qui d'ailleurs continuent, sont dûs à des modifications ou changements apportés à l'ensemble de toutes ces variables, sans que

l'on puisse vraiment affirmer ce qui a été le plus fructueux, ces paramètres et variables étant le plus souvent interdépendants (telle souche, par exemple, exige plus d'aération, un pH un peu différent, moins de sucre ... que la souche exploitée précédemment).

Dans l'établissement d'un programme de travail sur un antibiotique donné, on ne peut évidemment inclure toutes ces variables.

Nous estimons que, dans le cas de SAIDAL, qui va débiter dans ce genre de travail de recherche et développement en microbiologie industrielle, il faut renoncer, dans un premier temps tout au moins, à la recherche de nouvelles souches et à des modifications qualitatives des milieux de fermentation (en vue, par exemple, d'utiliser des matières nutritives sucrées ou azotées d'origine locale).

De tels changements exigent en effet : une longue expérience, une connaissance des techniques de sélection et de mutation, de très puissants moyens analytiques (de nouvelles souches ou de nouveaux milieux peuvent conduire à l'élaboration par le microorganisme de nouvelles substances, qu'il faut identifier et dont l'élimination au cours de l'extraction peut poser des problèmes s'il s'agit par exemple de substances chimiquement voisines de l'antibiotique lui-même).

Il faut au contraire, pensons-nous, concentrer les efforts sur l'optimisation des paramètres physico-chimiques, chimiques, et microbiologiques, la souche et les milieux étant considérés comme fixés.

Il ne faut pas croire qu'un programme de travail limité à ces variables ne peut conduire qu'à des progrès peu substantiels. Il peut fort bien déboucher sur des améliorations non négligeables et, avec de la chance, aboutir assez rapidement.

Il y a peu à craindre de conséquences graves sur l'extraction et la qualité du produit.

Et il ne faut pas oublier qu'entre deux usines d'antibiotiques, le matériel de fermentation n'est jamais parfaitement identique et que les matières nutritives d'origine végétale, plus encore, peuvent présenter des différences sensibles. Le point optimum de chacun des paramètres énumérés ci-dessus peut ainsi en être légèrement modifié. Une adaptation en vue d'une optimisation

de ces variables est toujours plus ou moins nécessaire. Ainsi la transposition d'un procédé d'une usine à une autre, même faite aussi fidèlement que possible, peut réserver des surprises (bonnes ou mauvaises). D'où, peut-être, la prudence des bailleurs de procédés en ce qui concerne les résultats et rendements annoncés.

Nous suggérons donc en ce qui concerne l'établissement d'un programme de travail, de ne pas toucher aux souches et aux compositions qualitatives des milieux de fermentation (de précultures et de production). Et d'étudier par exemple :

- si la durée de fermentation de la préculture en germinateur indiquée par le procédé, n'a pas à être légèrement modifiée pour se trouver dans les meilleures conditions d'état du mycélium;
- si la température de fermentation fixée par le procédé n'a pas à être légèrement modifiée. Et si, par exemple, il n'y a pas à gagner en ayant 2 périodes successives dans le fermenteur : une phase à température un peu plus élevée pendant les deux premiers jours (croissance mycélienne), puis retour à la température du procédé,
- si le pH n'est pas, lui aussi, à modifier légèrement, compte tenu des inévitables variations dans la qualité des matières premières,
- si les conditions de fermentation à MEDEA (taille et proportion des fermenteurs, agitation, matières premières) ne vont pas influencer l'allure de la fermentation, et s'il n'y a pas lieu, en conséquence, de modifier les heures et rythmes d'addition. Les dosages de sucre, d'azote ammoniacal seront précieux pour savoir dans quel sens il faut aller,
- si, toujours pour des motifs d'équipement, l'agitation dans le fermenteur n'est pas trop forte (tout au moins pendant les premiers temps), et ne conduit pas (c'est connu) à un cisaillement néfaste du mycélium.
- etc ...

Nous voyons fort bien un tel programme s'appliquer à la tétracycline et à l'oxytétracycline.

2. La mise en place des moyens nécessaires

Si un programme de travail conçu dans l'esprit de ce que nous recommandons ci-dessus était décidé, cela impliquerait bien évidemment la mise en place des moyens de travail nécessaires, c'est-à-dire la mise en place d'un atelier pilote de fermentation.

En effet, ce qui a été prévu dans l'atelier de fermentation et qui est en cours d'installation est (nous l'avons déjà dit) :

- insuffisant. Les 5 petits fermenteurs et les shakers rotatifs seront vraisemblablement accaparés par les tâches indispensables que constituent (outre la formation du personnel), le test des nouveaux lots de souches, le test des matières premières, les dépannages (recherche des raisons des incidents, des baisses de rendement ...),
- mal situé. Les préoccupations de recherche et développement s'accomodent mal à l'atmosphère d'ateliers de production, avec les impératifs de respect du "planning" que cela suppose.

Il nous paraît hors de doute que la meilleure solution serait, à l'image de ce qui a été fait pour la chimie de synthèse, de réserver une petite partie des locaux du bâtiment laboratoires (il est très vaste) à l'installation :

- de quelques petits fermenteurs pilotes (4 à 6), de petits volumes (50-100 litres), conçus pour la recherche, c'est-à-dire avec tout l'équipement permettant le meilleur contrôle possible des paramètres,
- de 2 ou 3 shakers rotatifs et de 2 ou 3 shakers alternatifs, dans des salles à atmosphère contrôlée et réglable (température, humidité),
- de hottes stériles à flux laminaire,
- des services annexes pour la préparation et la stérilisation des milieux, une laverie, etc ...
- 1 ou 2 microscopes, des centrifugeuses de laboratoire, etc ...

L'implantation de cette unité dans l'usine même est hautement souhaitable et presque indispensable, compte tenu du type de variables étudiées excluant la souche et les matières premières 1/ : cela permettra par exemple d'opérer

1/ Si, au contraire le programme de travail avait essentiellement porté sur les souches et les milieux de fermentation, ce que donc nous ne recommandons pas, l'implantation hors de MEDEA aurait pu fort bien s'envisager.

fréquemment par "transferts", c'est-à-dire par des prélèvements stériles effectués dans les germinateurs ou les fermenteurs de l'usine. On élimine de la sorte les paramètres usines situés en amont des prélèvements (par exemple, les précultures labo, ou encore les stérilisations usine).

L'implantation de cette unité pilote dans les laboratoires aurait de plus l'avantage de l'environnement "contrôles", les essais de fermentation pouvant être gros demandeurs de dosages (notamment de dosages bactériologiques).

Une surface totale de l'ordre de 200 à 300 m² devrait être suffisante.

3. Le personnel nécessaire

Il ne devrait pas, au total, excéder une vingtaine de personnes se répartissant, grosso-modo, de la manière suivante :

Cadres ayant une bonne formation en microbiologie industrielle et en biochimie (pharmacien par exemple, comme formation de base)	2
Techniciens bactériologistes sachant manipuler stérilement	7 (dont 4 en équipe pour les fermenteurs)
Personnel non qualifié ou peu qualifié (préparation des milieux, laverie, autoclavage, cuves pilotes)	9 à 11 (dont 4 en équipe pour les fermenteurs)
Mécaniciens pour l'entretien et les réparations sur les cuves pilotes	2

Remarque d'ordre tout à fait général

Lorsqu'on aborde l'étude d'une fermentation d'antibiotique au moyen d'essais, en cuves pilotes ou en fioles agitées, la première chose à faire est de se constituer un témoin parfaitement fiable. Si le titre de ce témoin (U/ml d'antibiotique) est inférieur à ce qu'obtient l'usine (pas

trop tout de même), c'est peu important s'il y a une bonne reproductibilité.

Cette même remarque s'applique aux 4 petits fermenteurs de l'atelier de fermentation.

VIII. RESUME ET CONCLUSIONS

I. L'usine d'antibiotiques du complexe de MEDEA, quand elle sera achevée, représentera indéniablement un très bel outil de travail, rationnellement traité, avec du matériel performant et des installations bien adaptées.

Tout a été prévu avec des marges de sécurité très larges, pour ne pas dire excessives.

Si le montage de l'usine se poursuit normalement, son achèvement ne devrait pas demander plus d'une douzaine de mois.

Et, après les opérations préalables indispensables (nettoyage, essais divers ...) le démarrage pourrait effectivement, comme cela semble envisagé, intervenir fin 1986, début 1987.

II. Si tout a été largement conçu et installé pour l'exploitation des procédés de fabrication, il est par contre frappant de constater que rien, ou presque rien, n'a été prévu pour, non seulement maintenir ces procédés en bonne santé (des incidents sont inévitables), mais aussi pour assurer de façon continue les nécessaires tentatives pour les améliorer.

Or ces tâches sont d'autant plus indispensables que les accords signés par SAIDAL avec IBI et SQUIBB, sont des accords de cession de procédés et non des accords de la licence. Une fois les procédés mis en route, tout lien risque de disparaître entre les bailleurs de procédés et SAIDAL.

SAIDAL sera seul. Et s'il ne se préoccupe pas de cet aspect "maintien et amélioration des résultats", il risque, dans une industrie où les incidents sont fréquents et où en même temps les progrès sont rapides, de voir se creuser encore davantage l'écart initial entre ses procédés et les procédés de valeur internationale (voir III, ci-après).

C'est pourquoi nous recommandons avec insistance la mise en place, dans l'usine même et si possible dans le bâtiment laboratoires (comme c'est le cas pour la chimie de synthèse), d'une unité pilote de fermentation.

III. Les procédés qui vont être à la disposition de MEDEA datent de 6 ou 7 ans : ils sont donc obligatoirement déjà démodés et en dessous des bons niveaux actuels.

Toutefois, les procédés tétracycline, oxytétracycline, streptomycine et transformations chimiques de la pénicilline G, parfaitement valables quand les accords de procédés ont été conclus, restent acceptables.

Par contre, le procédé pénicilline G, déjà en dessous des niveaux normaux au départ, est maintenant très médiocre. Ce qui est particulièrement grave puisque les pénicillines constituent, et de loin, l'essentiel des fabrications prévues à MEDEA. Et le procédé pénicilline G risque même, dans l'avenir, de devenir encore plus important si viennent s'ajouter aux fabrications actuelles, comme cela semble tout à fait souhaitable, certaines céphalosporines.

En matière de procédés, voici à quelles recommandations nous avons abouti :

Pour la pénicilline G :

- démarrer avec le procédé SQUIBB qui, peut-être, s'avérera meilleur que prévu,
- mais, dès maintenant rechercher à acheter un autre procédé largement supérieur (cela peut être long et difficile),
- et ne conclure vraiment l'achat que si le procédé SQUIBB est vraiment aussi médiocre que les résultats promis, enfin, ne pas tenter d'améliorer le procédé SQUIBB par un travail interne de recherche et développement.

Pour la tétracycline (et l'oxytétracycline) :

- si des moyens pilotes sont effectivement mis en place, ils pourraient valablement être consacrés à l'amélioration du procédé IBI.

Pour la streptomycine :

- ne rien faire. Une fabrication de streptomycine à MEDEA ne semble avoir aucune justification.

Pour les transformations chimiques de la pénicilline G :

- rester très attentif à l'évolution probable et à la possible généralisation des procédés enzymatiques pour préparer le 6 APA.

Enfin, nous suggérons fortement que SAIDAL se préoccupe d'ajouter les céphalosporines à la gamme d'antibiotiques prévus, en recherchant pour ces produits un accord de procédé.

IV. Les capacités de production à MEDEA :

- sont, pour les pénicillines, bien adaptées aux besoins prévisibles jusqu'à l'an 2000. A condition toutefois de disposer, d'ici 2 ou 3 ans, d'un procédé beaucoup plus performant. Autrement dit, la recherche d'un autre procédé pénicilline G se justifie non seulement au plan économique, mais aussi au plan des besoins de production à MEDEA.
- sont largement excédentaires pour les tétracyclines qui, curieusement d'ailleurs, sont très peu utilisées en Algérie. Nous suggérons cependant de maintenir ce qui a été prévu. En effet, le procédé est convenable et doit pouvoir s'améliorer. Et si le produit obtenu est de qualité valable, vendre les surplus à l'exportation ne devrait pas poser de problème à SAIDAL : les transactions commerciales sont très importantes sur les vrac tétracyclines, contrairement à ce qu'il en est pour la plupart des antibiotiques.
- sont, pour la streptomycine, devenues sans objet : besoins algériens insignifiants; transactions commerciales, sur le vrac, faibles et en régression constante; et, en plus, fabrication délicate. Suggérer ce qui pourrait être fait à la place n'est pas aisé. Encore davantage de tétracycline ? De la bacitracine pour alimentation du bétail ? De la lysine ?

Tout cela mériterait des informations complémentaires sur les besoins actuels et prévisibles, sur la possibilité de se procurer des procédés, sur l'adaptabilité de ces procédés aux installations de MEDEA. Il est donc à craindre que les installations streptomycine, tout au moins celles d'extraction, restent à MEDEA plus ou moins longtemps inutilisées.

Dans les aspects passés en revue jusque-là, malgré les remarques faites et les quelques insuffisances constatées (assez faciles à corriger d'ailleurs), rien ne devrait empêcher l'usine de MEDEA de démarrer à la date prévue et de produire de façon régulière. Nos craintes de difficultés se situent ailleurs :

- au niveau des approvisionnements,
- au niveau du personnel.

V. L'approvisionnement en matières premières d'une usine d'antibiotiques comme celle de MEDEA, n'est pas un problème aisé et l'organisation en est complexe.

Les consommations, en fermentation notamment, représentent des tonnages considérables (de l'ordre de 15 à 20 tonnes par jour, tous les jours).

L'usine est très isolée : il n'y a pas de raccordement au réseau de chemin de fer et les routes peuvent être difficiles l'hiver.

Beaucoup de matières premières seront à importer; et celles qui seront achetées en Algérie, les matières premières d'origine agricole en particulier, n'auront qu'un seul fournisseur possible et un fournisseur très éloigné (600 km).

Tout cela, d'une part semble fragile, d'autre part complique les tâches d'approvisionnement.

Mais nos inquiétudes sont encore accrues par le fait qu'il ne semble pas, pour l'instant tout au moins, que l'importance de ce problème soit tellement bien perçu à MEDEA.

Nous ne pouvons que recommander vivement que, très vite, une enquête poussée et précise soit faite sur ces importants problèmes d'approvisionnement : recherche de plusieurs fournisseurs possibles, contacts

avec ces fournisseurs, délais d'approvisionnement, mode d'approvisionnement, demande d'échantillons et de prix, etc.

VI. Sur les problèmes posés pour le personnel, dans le contexte de MEDEA, nos inquiétudes sont encore plus vives.

Certes les difficultés de pure logistique ne seront pas bien aisées à résoudre. Le complexe est en pleine campagne, à 10 km de MEDEA. Plus de 1 000 Personnes (c'est le chiffre prévu) seront à transporter : à aller chercher à MEDEA (probablement même dans diverses autres localités), puis à ramener. Avec des horaires obligatoirement très divers (travail en équipe). Et 7 jours sur 7, tout au moins pour une partie du personnel. Tout cela demandera à être solidement organisé. Mais c'est le personnel qualifié, quelles que soient les qualifications (encadrement, techniciens de labo, mécaniciens, etc ...) qui risque, nous semble-t-il, de poser les plus gros problèmes, les plus grandes difficultés.

Il est vrai qu'un assez grand nombre de gens qualifiés ont été engagés par SAIDAL, souvent depuis plusieurs années, et que beaucoup d'entre eux ont été envoyés en Italie pour des stages en général assez longs. Nous pensons qu'en gros l'effort consenti, même s'il y a un certain nombre d'anomalies dans ces stages, a été suffisant.

Mais, nous croyons savoir qu'il y a et qu'il risque d'y avoir encore un déchet non négligeable parmi ces gens formés.

Comment va-t-on remplacer les défaillances ?

Et à quoi attribuer ces défaillances et, d'une manière générale, à quoi attribuer le manque d'enthousiasme aisément perceptible à MEDEA ?

A une certaine lassitude devant ce chantier qui n'en finit pas de se terminer, probablement.

Mais aussi, et pour une bien plus grande part, aux perspectives de vie à MEDEA qui paraissent peu séduire le personnel "importé".

Comment attirer, retenir et fixer ce personnel, éviter qu'il ne s'en aille à la moindre occasion ?

Il nous semble que des efforts importants, indispensables, essentiels au fonctionnement de l'usine doivent être consentis :

- dans le domaine du logement, en proposant à ces gens des habitations convenables,
- dans le domaine du transport individuel où des facilités pourraient leur être accordées pour l'acquisition (et peut-être l'entretien) d'une voiture,
- dans le domaine du désenclavement scientifique et intellectuel, avec des possibilités de rencontres avec des universitaires ou non qui pourraient être "conseils"; avec aussi, des participations à des colloques, réunions, séminaires ...

Bien que nous nous soyons efforcés, tout au long de ce rapport, de ne pas mettre, à chaque instant, en cause le choix de l'implantation du complexe, nous sommes tout de même bien obligés de constater que les multiples problèmes posés par le fonctionnement de toute usine d'antibiotiques (notamment en ce qui concerne les approvisionnements et le personnel) se trouvent, à MEDEA, singulièrement compliqués.

Ce sont, en définitive, ces problèmes qui risquent de provoquer des retards au démarrage, des difficultés de démarrage, un fonctionnement chaotique, des produits finis de qualité inacceptable; et donc une productivité inférieure à ce qu'elle devrait être.

Ce sont indéniablement ceux qui nourrissent le plus nos inquiétudes.