



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

15906

IDENTIFICATION URGENTE DES PROBLEMES
INDUSTRIELS ET PLAN D'ACTION AU COMPLEXE ANTIBIOTIQUE
DE MEDEA

SI/ALG/86/833

ALGERIE

Rapport final*

Etabli pour le Gouvernement de la Republique
algérienne démocratique et populaire
par l'Organisation des Nations Unies pour le développement industriel,
agent d'exécution pour le compte du Programme
des Nations Unies pour le développement

D'après l'étude de
M.K. Ivanov, Conseiller technique Principale
M.R. Trannoy, Expert en formulation et conditionnement
M.I. Szentpeteri, Expert en congestion et réalisation
d'unités pharmaceutiques et chimiques
M.R. Bonnat, Expert en fermentation
M.I. Fàri, Expert en fermentation

Fonctionnaire chargé du soutien organique: M. Quintero de Herglotz,
Service des industries chimiques

Organisation des Nations Unies pour le développement industriel
Vienne

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

|

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	9
1. Objectif du projet	9
2. Limites de l'étude	9
3. Conditions de travail	10
4. Equipe du projet	11
5. Considérations générales	11
<u>I. CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES</u>	13
1. Le marché mondial	13
2. Le marché français	19
3. Le marché hongrois	22
4. Le marché égyptien	23
5. Le marché nigérien	24
<u>II. LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN ALGERIE</u>	26
1. Formulation et conditionnement des spécialités d'antibiotiques	26
1.1 Problèmes rencontrés	26
1.2. L'étude statistique	
1.3. L'Estimation de la consommation par forme galénique	27
1.4. Problèmes dans le choix d'une hypothèse	35
1.5. Le choix de l'hypothèse	38
1.5.1. Poudres injectables	38
1.5.2. Ampoules stérilisables par filtration	39
1.5.3. Sirops	39
1.5.4. Sirops secs	40
1.5.5. Comprimés	41
1.5.6. Gélules	42
1.5.7. Pommades	42
1.5.8. Collyres	43
2. Estimation de la consommation des antibiotiques en vrac	45
2.1. Méthodologie	45
2.2. Comparaisons	49
<u>III. LA PRODUCTION DES ANTIBIOTIQUES AU COMPLEXE DE MEDEA</u>	50
1. La production des antibiotiques en "vrac"	50
1.1. Les capacités contractuelles	51
1.1.1. Le groupe des pénicillines	51
1.1.2. Les tétracyclines	53
1.1.3. La streptomycine	53

1.2.	Les capacités potentielles	54
1.2.1.	Le groupe des pénicillines	54
1.2.2.	Les tétracyclines	57
1.2.3.	La streptomycine	58
2.	Formulation et conditionnement des spécialités pharmaceutiques	62
2.1.	Problèmes rencontrés	62
2.1.1.	Zones de propreté	62
2.1.2.	Manutention	62
2.1.3.	Magasins	63
2.2.	Recommandations	63
2.2.1.	Zones de propreté	63
2.2.2.	Manutention	64
2.2.3.	Magasins	66
2.3.	Les capacités de production	66
<u>IV. L'ADEQUATION DE L'OFFRE A LA DEMANDE</u>		77
1.	Les antibiotiques en vrac	77
1.1.	La situation en 1988	77
1.2.	La situation en l'an 2000	78
1.3.	Les excédents: options possibles	80
1.4.	L'option "exportations minima"	81
1.4.1.	L'absence de céphalosporines	81
1.4.2.	Consommations anormales en macrolides	82
1.4.3.	L'obtention des céphalosporines	82
1.4.4.	Moins de macrolides, davantage de pénicillines semi-synthétiques	84
1.4.5.	L'augmentation des besoins en pénicilline G	84
1.4.6.	Les possibilités de fabrication à MEDEA	85
1.4.7.	Commentaires	87
1.5.	Conclusions et recommandations	90
2.	La formulation et le conditionnement des spécialités pharmaceutiques	99
2.1.	Evolution de l'offre et de la demande	99
2.2.	Termes de l'adéquation	102
2.3.	Considérations générales	102
2.4.	Les scénarii les plus plausibles	103
2.4.1.	Poudres injectables	103
2.4.2.	Ampoules stérilisables par la chaleur	108
2.4.3.	Ampoules stérilisables par filtration	115
2.4.4.	Sirops Secs	117
2.4.5.	Sirops	120

2.4.6. Gélules	126
2.4.7. Comprimés	132
2.4.8. Pommades	138
2.4.9. Collyres	145
2.5. Sommaire des investissements préconisés	145

LISTE DES TABLEAUX

1. Antibiotiques - Comparaisons internationales 1983
2. Antibiotiques - Consommation hospitalière (1982)
3. Antibiotiques - Consommation ambulatoire (1982)
4. Taux de croissance de la consommation
5. Projection de la consommation de médicaments
6. Evolution des indices
7. Evolution comparative des indices des formes pharmaceutiques
8. Projection de la consommation des principales formes pharmaceutiques
9. Antibiotiques - Evolution prévisibles des demandes
10. Evolutions prévisibles pour le groupe des pénicillines
11. Evolutions prévisibles pour les tétracyclines et la streptomycine
12. Evolution de la consommation des formes pharmaceutiques
13. Engagement du constructeur - Le groupe des pénicillines
14. Engagement du constructeur - Les tétracyclines
15. Capacités contractuelles et potentielles
16. Modifications du bâtiment
17. Propositions de manutention
18. Capacités de production
19. Simulation de la production
20. Aménagements du complexe d'antibiotiques de MEDEA - bâtiment A
21. Aménagement du complexe d'antibiotiques de MEDEA - bâtiment B
22. Capacités installées au complexe de MEDEA
23. Pénicilline G (ou V)
Excédents de production possibles de 1988 à 2000
24. Le 6 APA
Excédents de production possibles de 1988 à 2000
25. Pénicillines semi-synthétiques
Excédents de production possibles de 1988 à 2000

26. Les tétracyclines
Excédents de production possibles de 1988 à 2000
27. Situation la plus probable en l'an 2000
28. Antibiotiques - offre et demande
29. Comparaison des capacités et de la consommation
30. Poudres injectables et collyres (option "espace clos")
31. Adéquation de l'offre à la demande (tableau récapitulatif)
32. Poudres injectables - Graphique de l'adéquation
33. Poudres injectables - Capacités dégagées pour l'exportation
34. Ampoules stérilisables par la chaleur - graphique de l'adéquation
35. Ampoules stérilisables par la chaleur - Capacités dégagées pour l'exportation
36. Ampoules stérilisables par filtration - graphique de l'adéquation
37. Ampoules stérilisables par filtration - Capacités dégagées pour l'exportation
38. Sirops secs - graphique de l'adéquation
39. Sirops secs - Capacité dégagée pour l'exportation
40. Sirops - graphique de l'adéquation
41. Sirops - capacité dégagée pour l'exportation
42. Gélules Pénicillines - graphique de l'adéquation
43. Gélules Pénicillines - capacités dégagées pour l'exportation
44. Gélules autres antibiotiques - graphique de l'adéquation
45. Gélules autres antibiotiques - capacités dégagées pour l'exportation
46. Comprimés Pénicillines - graphique de l'adéquation
47. Comprimés Pénicillines - capacités dégagées pour l'exportation
48. Modifications au bâtiment "B"
49. Comprimés autres antibiotiques - graphique de l'adéquation
50. Comprimés autres antibiotiques - capacités dégagées pour l'exportation

51. Pommades Pénicillines - capacités totales dégagées pour l'exportation
52. Pommades autres antibiotiques - graphique de l'adéquation
53. Pommades autres antibiotiques - capacités dégagées pour l'exportation.

REMERCIEMENTS

Nous aimerions remercier tout particulièrement:

Madame A. Tcheknavorian-Asenbauer, Chef de Service de l'Industrie Chimique, Département des Opérations Industrielles, ONUDI

Monsieur Belkebir, Directeur Général de l'Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique Saidal

Monsieur R. Ghebbi, Sous-Directeur des Industries Pharmaceutiques au Ministère de l'Energie et des Industries Chimiques et Pétrochimiques

Monsieur Nait Maxi, Directeur Administratif de SAIDAL

Monsieur Z. Csizer, Spécialiste du Développement Industriel, ONUDI

Madame Maria Quintero de Herglotz, Spécialiste du Développement Industriel, ONUDI

qui ont su guider l'ensemble de nos approches.

Qu'il nous soit permis également d'adresser nos remerciements pour toute l'aide apportée à:

Monsieur Whaley, Représentant Resident du PNUD en Algérie

Monsieur Boubekri, Directeur du Complexe d'antibiotiques de MEDEA

Monsieur Bouchakor, Chef de projet du complexe d'antibiotiques de MEDEA

Monsieur Agsous, Directeur des Spécialités Pharmaceutiques et tous les responsables de la formulation et du conditionnement au complexe de MEDEA

Les responsables des ateliers de fermentation, d'extraction et de récupération de solvants du complexe de MEDEA

Monsieur Mansouri, Directeur de l'URM et Monsiuer Ouali,
Responsable de la recherche galénique à l'URM

Monsiuer Douadi, Directeur de l'unité Pharmal et Monsieur Douaifia,
Directeur de l'unité d'EL HARRACH.

INTRODUCTION

1. OBJECTIF DU PROJET

Définition d'un plan d'action en vue de l'optimisation de l'utilisation des capacités de production installées au complexe d'antibiotiques de Médéa.

Les objectifs immédiats étaient d'identifier et étudier les problèmes posés par:-

- 1.1 L'adaptation du programme de production contractuel du complexe d'antibiotiques de Médéa à la demande actuelle;
- 1.2 L'actualisation des technologies de fermentation et de semi-synthèse et notamment l'amélioration des rendements;
- 1.3 La conception d'un laboratoire-pilote de fermentation et des moyens adéquats pour permettre la conservation et l'amélioration des souches de micro-organismes utilisés en fermentation;
- 1.4 La régularité et la qualité des approvisionnements en matière première d'origine végétale;
- 1.5 La gestion et l'organisation industrielle.

2. LIMITES DE L'ETUDE

En concertation avec le Ministère de l'Energie, de l'Industrie Chimique et Pétrochimique et la Direction Générale de SAIDAL, il a été décidé de se "focaliser" sur des points précis, en l'occurrence:

- 2.1 De passer au crible l'ensemble du complexe et d'identifier tous les points qui ne sont pas en adéquation avec la demande nationale et l'exportation éventuelle en médicaments.

- 2.2 D'analyser et de mettre au point un ou plusieurs scénarii, qui une fois, mis en oeuvre, permettrait au complexe de fonctionner à un niveau d'utilisation des capacités, qui soit acceptable.
- 2.3 S'agissant d'un projet mené en deux mois (juillet-août 1986) et tenant compte du congé d'été, certains aspects de l'étude originalement prévus étaient volontairement écartés, afin de permettre un approfondissement plus sérieux du sujet. Ont été omis de cette étude les objectifs définis sous 1.2 à 1.5:
- 2.3.1 L'actualisation des technologies de fermentation;
 - 2.3.2 La conception d'un laboratoire-pilote de fermentation;
 - 2.3.3 Les approvisionnements en matières premières;
 - 2.3.4 La gestion et l'organisation industrielle.

3. CONDITIONS DE TRAVAIL

Le projet a été conduit pratiquement sans contrepartie algérienne officiellement désignée et avec une assistance assez limitée du point de vue logistique.

Les experts n'ont pas pu obtenir suffisamment de données chiffrées fiables spécialement sur l'évolution de la consommation des produits pharmaceutiques en Algérie et n'ont eu presque pas de renseignements sur l'importation d'antibiotiques destinés à l'usage vétérinaire et à l'alimentation du bétail. Plusieurs informations n'ont pas pu être obtenues pour les raisons suivantes:-

- Période défavorable (congé d'été);
- Renseignements non disponibles suite à la restructuration des entreprises;
- Confidentialité de l'information;
- Procédures administratives compliquées;
- Manque de coordination entre les diverses entreprises, etc.

4. Equipe de projet

4.1 Experts internationaux

Les experts internationaux selectionnés et recrutés par l'ONUDI après agrément par les représentants algériens sont:-

K. Ivanov	Conseiller Technique Principal
R. Trannoy	Formulation et conditionnement des produits pharmaceutiques
I. Szentpeteri	Conception et réalisation d'unités pharmaceutiques et chimiques
R. Bonnat	Fermentation
J. Fàri	Fermentation

5. Considérations générales

5.1 Le groupe d'experts s'est proposé d'élaborer un document de travail et de décisions concis, s'abstenant de répéter certains détails repris dans le Plan Directeur de l'Industrie Pharmaceutique en Algérie (UNIDO/IO/R. 212 du 18 Décembre 1985) ainsi que dans les études de Mr. R. Bonnat "Production de matières premières actives par fermentation au sein du complexe d'antibiotiques de Médéa (UNIDO/IO/R.177 du 16 septembre 1985)", "Proposition pour la mise en route du complexe de Médéa" (Novembre 1985), "La mise en service du complexe de Médéa étape par étape" (UNIDO/IO/R.208 du 10 décembre 1985) et dans l'étude de Mr. P. Sensi "Production of bulk antibiotics" (UNIDO/IO/R.180 du 16 septembre 1985).

5.2 En outre, les experts se sont abstenus de présenter des descriptions détaillées bien connues du complexe, de ses bâtiments, matériel, utilités etc., se concentrant spécifiquement sur les points pertinents en rapport direct avec l'adéquation de la capacité de production à la consommation, ainsi qu'avec les capacités optimales dégagées pour une éventuelle exportation.

5.3 Dans leurs recommandations, les experts se sont efforcés de proposer des solutions pratiques et des scénarii plausibles tenant compte des difficultés inhérentes au démarrage du complexe, du montant des investissements déjà effectués, ainsi que de la fragilité des projections sur l'évolution de la consommation d'antibiotiques en Algérie pour les vingt prochaines années, qui doivent être, de toute façon revues et réactualisées annuellement.

5.4 Le rapport a été revu et finalisé à Vienne par les équipes d'experts internationaux et d'experts algériens.

I. LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES DANS LE MONDE

1. Le Marché Mondial

1.1 Selon les courtiers britanniques Quilter & Goodison (Vie économique, Avril 1986), le marché mondial des antibiotiques serait de l'ordre de 15 milliards de dollars US par an (1985).

1.1.1 Selon les groupes chimiques, la répartition en valeur serait la suivante:

Céphalosporines	30,0%
Pénicillines	25,0%
Tétracyclines	17,5%
Macrolides	12,5%
Aminoglycosides	12,5%
Autres	2,5%

Les pourcentages ci-dessus étant exprimés en valeur, une conversion théorique en quantité serait possible, tenant compte des prix respectifs.

1.1.2 Si on prend, par exemple, arbitrairement pour les pénicillines semi-synthétiques un coefficient égal à 1:

Les Céphalosporines seraient	- 3 à 4
Les Macrolides	- 2
Les Tétracyclines et aminoglycosides	- 0,6

Le marché mondial deviendrait alors en quantité:

Céphalosporines	11 à 12%
Pénicillines	30 à 32%
Tétracyclines	37 à 38%
Macrolides	9 à 10%
Aminoglycosides	9 à 10%
Divers	2 à 4%

1.1.3 Il est intéressant de noter les prévisions suivantes:

1.1.3.1 - En 1990, le marché mondial atteindrait 18 milliards de dollars US, soit une progression annuelle moyenne de 3,71% avec les quinolones qui représenteraient 6% de ce total.

1.1.3.2 - Entre 1985 et 1990, le marché des antibiotiques injectables demeurerait stable à 1,5 milliards de dollars US et celui des antibiotiques à usage oral progresserait de 1,1 milliards de dollars US, soit une croissance annuelle moyenne de 6,40%.

1.2 Suivant le "Panorama de l'utilisation des principaux antibiotiques dans les principaux pays occidentaux" par J.R. Soucaret⁽¹⁾, l'antibiothérapie qui représente une part importante des dépenses de produits pharmaceutiques dans le monde, est de l'ordre de 14% de ces dépenses et atteint 20% dans les pays du tiers-monde, ainsi qu'au Japon. En 1983, les dépenses par habitant se situeraient aux alentours de 23 FFr. avec une valeur moyenne entre 30 FFr. - 46 FFr., à l'exception des Etats Unis avec 68 FFr. et du Japon avec 160 FFr. Le tableau No. 1 donne une idée sur la consommation des antibiotiques ainsi que de leur part dans la consommation totale des médicaments.

Tableau No. 1

Antibiotiques
Comparaisons internationales 1983

	Consom. Antib.	FF/Hab.	% Cons. Tot. Pharm
USA	27	68	13
Europe	21	36	9
Canada	1	27	8
AFME	5	8	19
Asie	6	4	16
Amér. Latine	7	12	16
Japon	33	161	21
	100	23	14
Japon	32	161	21
USA	28	68	13
RFA	6	42	7
Italie	4	44	9
France	3	34	8
GB	3	28	9
Espagne	3	38	14
Inde	2	2	19
Brésil	2	9	13
Méxique	1	12	22
Argentine	1	18	13
	85		

1.2.1 Le tableau No. 2 montre les différences de consommation au niveau des hôpitaux dans divers pays occidentaux.

Tableau No.2

Antibiotiques
Consommation hospitalière

	FR	GB	RFA	USA
A. Part de l'hôpital (EN % FF)	29	25	58	54
Répartition entre diffé- rentes classes (% valeur)				
Tétracyclines	-	3	8	3
Ampicillines	-	21	29	5
Céphalosporines	-	17	35	45
Triméthoprime	-	7	2	1
Macrolides	-	5	1	10
Pénicillines	-	26	3	8
Aminoglycosides	-	13	11	20
Carbénicillines	-	4	1	10

1.2.2 Les principales caractéristiques de la consommation des antibiotiques dans les traitements ambulatoires sont illustrés dans le tableau No. 3 (en pourcentage de la dépense totale et en jours de traitement par habitant)

Tableau No. 3

Antibiotiques
Consommation ambulatoire (1982)

	FR	GB	RFA	USA	JP
A. En pourcentage de la dépense totale					
- Tétracyclines	18	13	27	17	6
- Ampicillines	23	39	14	14	20
- Céphalosporines	12	13	9	27	52
- Triméthoprime	7	16	16	9	1
- Macrolides	26	10	7	18	7
- Pénicillines	6	9	25	12	-
- Autres	8	-	25	12	-
	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>
B. En jours de traitement par habitant					
- Tétracyclines	1,1	1,0	0,4	1,7	0,9
- Ampicillines	1,0	1,4	0,2	1,4	1,9
- Céphalosporines	0,2	0,2	-	0,4	2,4
- Triméthoprime	0,6	0,7	0,7	0,3	0,1
- Macrolides	1,0	0,4	0,2	1,0	1,1
- Pénicillines	0,5	0,5	0,5	1,4	-
- Autres	0,5	-	-	-	1,1
	<u>4,9</u>	<u>4,2</u>	<u>2,0</u>	<u>6,2</u>	<u>7,5</u>

Basés sur ces données, ainsi que sur les profils thérapeutiques comparés en 1982, en éliminant la variable prix, l'auteur postule que "toute conclusion hâtive sur les différences de dépenses de médicaments d'un pays à l'autre doit être rejetée. La consommation pharmaceutique, et l'exemple de l'antibiotique le prouve, est influencée par un certain nombre de facteurs socio-culturels et est liée à l'environnement propre du pays considéré".

2. Le Marché Français

Compte tenu de certaines habitudes de prescriptions en Algérie, il était utile d'avoir comme référence le marché français.

Nous n'avons pu obtenir de chiffres fiables que sur le marché officinal, mais ces chiffres sont représentatifs, puisque les canaux de distributions du C.A. France en 1985 sont:(2)

Grossistes-répartiteurs vers officine	82,7%
Pharmaciens d'officine en direct	7,3%
Etablissements hospitaliers	10,0%

2.1 Statistiques "SNIP"

D'après les statistiques SNIP de 1985, la consommation des antibiotiques par voie générale était de 135 millions d'unités de vente dont:

Céphalosporines	- 15 millions	- 11,1%
Pénicillines	- 40 millions	- 29,6%
Tétracyclines	- 25 millions	- 18,5%
Macrolides	- 22 millions	- 16,3%
Aminoglycosides	- 10 millions	- 7,4%
Divers	- 23 millions	- 17,1%

2.2 Dossiers économiques du pharmacien

Suivant les "Dossiers économiques du pharmacien" (Roland Mehl, statistiques 1984), la consommation des antibiotiques se monterait à plus de 125 millions d'unités, comme suit:

2.2.1 Pénicillines - 45 millions d'unités, soit 36%

dont: 50% de gélules
5% de sachets poudres
30% de sirops secs
15% d'injections

On y distingue:

2.2.1.1 Les pénicillines naturelles - 7 millions d'unités, soit 15,5% dont les leaders sont:

Oracilline	54%
Oxacilline	16%

2.2.1.2 Les pénicillines semi-synthétiques - 38 millions d'unités, soit 84,5% dont les leaders sont:

Amoxycilline	42%
Ampicilline	20%

2.2.2 Tétracyclines - 24 millions d'unités, soit 19% dont le leader est

Doxycycline	38%
-------------	-----

2.2.3 Céphalosporines - 10.500.000 unités, soit 8,4% dont les leaders sont:

Céfapirine en injections:	25%
Céfadroxil en gélules et sirops:	14%

2.2.4 Macrolides - 22,000,000 unités, soit 17,6% dont les leaders sont:

Josamycine	35%
Spiramycine	19%
Erythromycine	19%
Triacétyloléandomycine	8%

2.2.5 Aminoglycosides - 10.000.000 unités, soit 8% dont les leaders sont:

Gentamycine	39%
Netilmicine	21%
Dibécacine	12%

2.2.6 Chloramphénicol - 2 millions d'unités soit 1,6% du total

2.2.7 Rifampicine - 1 millions d'unités, soit 0,8% du total

2.3 Tendances dégagées

L'ensemble de ces deux études montre pour le marché français par rapport au marché mondial:

2.3.1 Une sousconsommation en Tétracyclines probablement liée au fait que les aliments du bétail et les produits vétérinaires n'ont pas été pris en compte.

2.3.2 Une surconsommation en macrolides.

2.3.3 Une progression faible des céphalosporines et des pénicillines semi-synthétiques au dépens des macrolides et des tétracyclines (enquête sécurité sociale 1983, Droit et Pharmacie, 15.5.85)

A titre indicatif, d'après les statistiques de l'IMS (Août 1986), la structure en valeur du marché français en 1985 était la suivante:

Pénicillines	32.3%
Tétracyclines	14.5%
Macrolides	28.6%
Céphalosporines	13.0%
Aminoglycosides	5.2%
Chloramphénicol	0.8%
Rifamycine	0.4%
Sulfaméthoxazole + Trimétoprime	3.2%
Divers	2.0%

L'ensemble des antibiotiques et du sulfaméthoxazole + trimétoprime représente 8.4% de la consommation des produits pharmaceutiques.

3. Le Marché Hongrois

Le marché Hongrois des antibiotiques possède en 1985 la structure suivante en quantité (référence Pharmacie Centrale de Hongrie, 1986)

Groupe des pénicillines (naturelles et semi-synthétiques)	41.0 tonnes	66.0%
Groupe des tétracyclines	11.0 tonnes	18.0%
Groupe des macrolides	7.0 tonnes	11.2%
Groupe des céphalosporines	0.5 tonnes	0.8%
Groupe des aminoglycosides	1.1 tonnes	1.8%
Divers, dont chloramphénicol	1.4 tonnes	2.2%

4. Le Marché Egyptien

Le marché Egyptien des antibiotiques en officine possède en 1985 la structure suivante en valeur⁽³⁾ (référence IMS août 1985).

	<u>1985</u>
Groupe des penicillines	39.4%
Groupe des tétracyclines	9.7%
Groupe des macrolides	5.0%
Groupe des céphalosporines	22.5%
Groupe des aminoglycosides	9.1%
Chloramphénicol	3.7%
Rifamycine	4.3%
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	5.5%
Divers	0.8%

L'ensemble des antibiotiques et du sulfaméthoxazole + triméthoprime représente 22.6% de la consommation des produits pharmaceutiques.

5. Le Marché Nigérien

Le marché Nigérien des antibiotiques en officine possède en 1985 la structure suivante en valeur⁽³⁾ (référence IMS Août 1986)

Groupe des pénicillines	39.7%
Groupe des tétracyclines	27.2%
Groupe des macrolides	2.6%
Groupe des céphalosporines	5.9%
Groupe des aminoglycosides	2.1%
Chloramphénicol	1.9%
Rifamycine	0.9%
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	19.7%
Divers	-

L'ensemble des antibiotiques et du sulfaméthoxazole + triméthoprime représente 17.1% de la consommation des produits pharmaceutiques.

NOTES MARGINALES DU CHAPITRE

1. Médecine et Maladies Infectieuses No. 14 1984 - Communication présentée au Symposium International sur quarante années d'utilisation d'antibiotiques à Toulouse - Octobre 1984.
2. "Chiffres clés 1986", Fédération Française des industries du médicament.
3. Ces pourcentages étant en valeur, une comparaison avec les pourcentages en quantité doit être très prudente.

II. CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN ALGERIE

1. FORMULATION ET CONDITIONNEMENT DES SPECIALITES D'ANTIBIOTIQUES

1.1. Problèmes rencontrés

1.1.1 Comme règle générale, il est difficile de cerner la demande théorique reflétée par la consommation et surtout son évolution dans les pays à économie planifiée et spécialement quand l'importation des produits représente plus que 90% de l'approvisionnement total, importation souvent sujet à des influences politiques, économiques et financières comme la disponibilité en devises par exemple. C'est le cas de l'Algérie où la demande est limitée par l'offre, où la pénurie détermine souvent le volume du marché où, en fait, la consommation correspond à ce que l'on trouve. La demande quantitative est donc faussée et de nombreux reports d'un produit à un autre ont lieu en fonction des disponibilités. La demande qualitative est, donc, également faussée. D'autre part, l'information médicale étant limitée, l'évolution du marché, en ce qui concerne, les nouveaux produits, les nouvelles indications et les nouvelles formes, sera plus lente⁽¹⁾.

1.1.2 Plus spécifiquement, les ambiguïtés existent sur le marché algérien en ce qui concerne les points de repère pour la consommation projetée de 1986 (sur laquelle nous reviendrons dans l'estimation des formes galéniques):

1.1.2.1 Données chiffrées insuffisantes et incomplètes.

1.1.2.2 Discordance entre les programmes de production proposés par le MSP et les demandes des trois organismes de distribution.

1.1.2.3 Distorsion entre les commandes des organismes de distribution pour le même produit.

1.1.2.4 Contradictions au sein du MSP quant à la fabrication de produits en dehors de nomenclature.

L'ensemble de ces ambiguïtés montre clairement qu'un système de prévision des consommations est nécessaire⁽²⁾.

1.1.3 Le problème posé est donc très difficile, puisqu'il est nécessaire:

1.1.3.1 D'établir une projection valable de la consommation probable dans le temps, du point de vue quantitatif.

1.1.3.2 De cerner les principaux antibiotiques à produire et lancer sur le marché national, du point de vue qualitatif.

1.2 L'étude statistique

1.2.1 Les documents de base

Compte tenu de l'insuffisance des chiffres prévisionnels de 1986, il nous a fallu répartir des trois documents de base suivants:

1.2.1.1 Etude de marché du médicament en Algérie, publié par SAIDAL en janvier 1985, sur la base des chiffres collectés en 1982. Cette étude rassemble principalement:

L'évolution des approvisionnements de 1974 à 1982.

L'évolution de la consommation de 1974 à 1981, par tête d'habitant et en valeur.

L'évolution de la consommation de 1974 à 1982 par classe thérapeutique.

La croissance annuelle de la consommation entre 1974 et 1982 par forme pharmaceutique.

La part de marché des principaux laboratoires en 1982.

La classe ABC de Pareto des principaux médicaments consommés en 1982 (Valeur et qualité).

La reprise de la classe A de Pareto par classe thérapeutique et forme pharmaceutique.

1.2.1.2 Antibiothérapie en Algérie, travail coopératif mené sous l'égide de la société de médecine et de la société algérienne de chirurgie et publié à l'occasion du XII^e congrès médical maghrébin. Cet ouvrage comporte deux parties:

1.2.1.2.1 La première partie est une approche économique de l'antibiotérapie comprenant:

- Structure des dépenses en antibiotiques;
- Evolution des dépenses en antibiotiques;
- Optimisation du coût des antibiotiques;
- Optimisation de la prescription des antibiotiques.

1.2.1.2.2 La seconde partie traite plus spécifiquement des problèmes antibiotiques et microbiologiques dans le domaine de l'activité et des résistances des souches.

1.2.1.3 Hypothèses et conclusions sur l'estimation de la consommation future de médicaments, développés dans le plan directeur de développement de l'industrie pharmaceutique en Algérie (Rapport ONUDI IO/R/212 du 18-12-85, adopté par le Conseil des Ministres en Algérie le 23-1-86).

1.3 Estimation de la consommation par forme galénique

L'estimation de la consommation a pris en compte:

- L'augmentation de la population;
- La pyramide des âges;
- Le taux de mortalité;
- L'espérance de vie;
- La pathologie et morbidité algériennes;
- Les dépenses des ménages;
- L'évolution du nombre de médecins et de pharmaciens;
- L'évolution de l'infrastructure sanitaire, dont les hôpitaux.

1.3.1 Approches

Trois grandes approches ont été réalisées:

1.3.1.1 Une première approche par les dépenses des ménages.

1.3.1.2 Une deuxième approche affirmant la première par prise en compte de l'évolution de la production intérieure brute et de l'emploi des ressources.

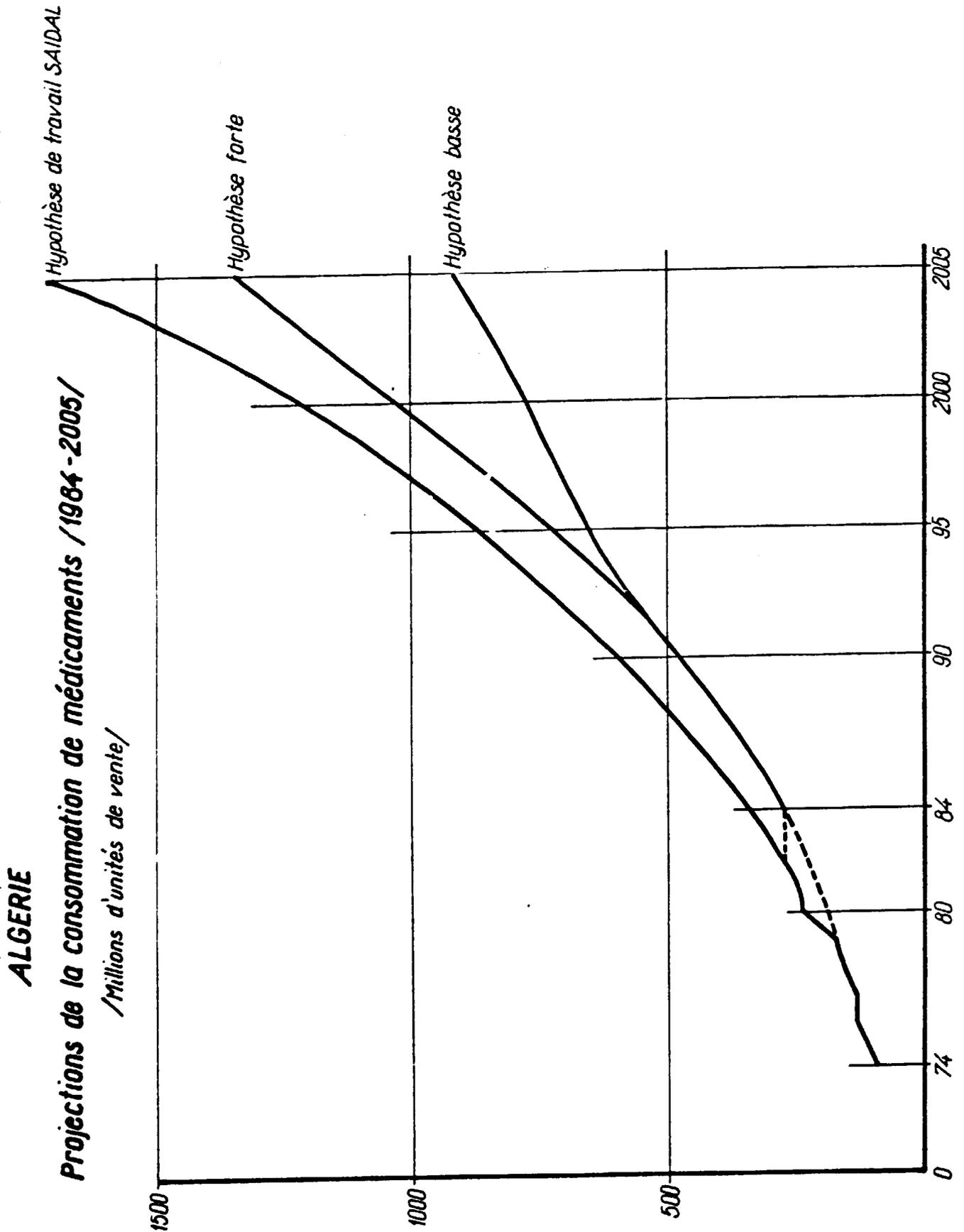
1.3.1.3 Une troisième approche faisait intervenir des mesures de politique économique et une modification des habitudes de consommation.

L'ensemble des résultats obtenus se trouve formulé dans le tableau No. 4, illustré par les courbes correspondantes au Tableau No. 5.

Tableau No. 4
Taux de croissance de la consommation

<u>Année</u>	<u>Taux de croissance</u>	
1974-1984	10,36%	
1985-1990	9,48%	
	<u>Hypothèse Forte</u>	<u>Hypothèse Basse</u>
1991	9,48%	8,5%
1992	9,48%	7,5%
1993	8,5%	6,5%
1994	8,5%	5,5%
1995	8,5%	4,5%
1996	7,5%	3,5%
1997	7,5%	3,5%
1998	7,5%	3,5%
1999	6,5%	3,5%
2000	6,5%	3,5%
2001	6,5%	3,5%
2002	5,5%	3,5%
2003	5,5%	3,5%
2004	4,5%	3,5%
2005	4,5%	3,5%

TABLEAU NO. 5



1.3.2 Affinage par classe thérapeutique et formes pharmaceutiques galéniques, en tenant compte de:

1.3.2.1 L'évolution comparative des indices de progression de 1974 à 1982 (SAIDAL, janvier 1985) resumés dans le tableau suivant.

Tableau No. 6

Evolution des Indices

<u>Evolution</u>		
<u>Intitulé</u>	<u>1974</u>	<u>1982</u>
Consommation totale	100	311
Anti infectueux	100	270
Injectables (Flacons poudre + ampoules)	100	164
Sirops et suspensions	100	396
Comprimés et dragées	100	231
Sirops secs	100	242
Gélules	100	291
Pommades	100	299
Collyres	100	323
Ovules gynécologiques	100	323

1.3.2.2 Le remplacement faible mais constant des antibiotiques injectables par les formes comprimés ou gélules (Listing grossistes-distributeurs français) au taux de 1,5% par an.

L'ensemble de ces corrections va conduire à une évolution de la consommation différente selon les formes galéniques pharmaceutiques. Le Tableau No. 7 résume l'évolution des taux de croissance en pourcentage des différentes formes galéniques .

EVOLUTION COMPARATIVE DES INDICES DES FORMES PHARMACEUTIQUES

TABLEAU NO. 7

	EVOLUTION GENERALE		INJECTABLES		SIROPS		SIROPS SECS.		COMPRIMES		GELULES		POMMADES		COLLYRES	
1982-1985	10.36		5.46		13.19		8.05		7.69		9.69		9.95		10.75	
1985	33.30		16.65		43.30		25.20		24.12		30.90		31.70		34.50	
1985-1990	9.48		4.85		11.88		7.26		7.03		8.86		8.97		9.69	
1990	57.28		26.70		75.29		41.90		40.50		52.80		53.60		58.70	
1991	HH 9.48	HB 8.50	HH 4.85	HB 4.41	HH 11.88	HB 10.69	HH 7.26	HB 6.53	HH 7.03	HB 6.33	HH 8.86	HB 7.97	HH 8.97	HB 8.07	HH 9.69	HB 8.72
1992	9.48	7.50	4.85	3.87	11.88	9.50	7.26	5.80	7.03	5.62	8.86	7.08	8.97	7.17	9.69	7.75
1993	8.50	6.50	4.41	3.37	10.69	8.27	6.53	5.05	6.33	4.90	7.97	6.17	8.07	6.25	8.72	6.75
1994	8.50	5.50	4.41	2.85	10.69	7.00	6.53	4.28	6.33	4.15	7.97	5.22	8.07	5.29	8.72	5.72
1995	8.50	4.50	4.41	2.32	10.69	5.70	6.53	3.48	6.33	3.37	7.97	4.25	8.07	4.30	8.72	4.65
1995	53.09	36.95	25.10	17.90	69.70	48.40	39.00	27.70	37.70	26.80	49.15	34.60	49.80	35.10	54.60	38.30
1996	7.50	3.50	3.87	1.81	9.50	4.43	5.80	2.71	5.62	2.62	7.08	3.30	7.17	3.35	7.75	3.61
1997	7.50	3.50	3.87	1.81	9.50	4.43	5.80	2.71	5.62	2.62	7.08	3.30	7.17	3.35	7.75	3.61
1998	7.50	3.50	3.87	1.81	9.50	4.43	5.80	2.71	5.62	2.62	7.08	3.30	7.17	3.35	7.75	3.61
1999	6.50	3.50	3.37	1.81	8.27	4.43	5.05	2.71	4.90	2.62	6.17	3.30	6.25	3.35	6.75	3.61
2000	6.50	3.50	3.37	1.81	8.27	4.43	5.05	2.71	4.90	2.62	6.17	3.30	6.25	3.35	6.75	3.61
2000	40.90	18.77	19.70	9.38	53.90	24.20	30.60	14.30	29.60	13.80	38.30	17.60	38.90	17.90	42.50	19.40
2001	6.50	3.50	3.37	1.81	8.27	4.43	5.05	2.71	4.90	2.62	6.17	3.30	6.25	3.35	6.75	3.61
2002	5.50	3.50	2.85	1.81	7.00	4.43	4.28	2.71	4.15	2.62	5.22	3.30	5.29	3.35	5.72	3.61
2003	5.50	3.50	2.85	1.81	7.00	4.43	4.28	2.71	4.15	2.62	5.22	3.30	5.29	3.35	5.72	3.61
2004	5.50	3.50	2.85	1.81	7.00	4.43	4.28	2.71	4.15	2.62	5.22	3.30	5.29	3.35	5.72	3.61
2005	4.50	3.50	2.32	1.81	5.70	4.43	3.48	2.71	3.37	2.62	4.25	3.30	4.30	3.35	4.65	3.61
2005	30.68	18.77	15.00	9.38	40.00	24.20	23.20	14.30	22.50	13.80	28.90	17.60	29.30	17.90	32.00	19.40

HH - HIPOTHESE HAUTE (FORTE)
HB - HIPOTHESE BASSE

TABLEAU NO. 7

1.3.3 Application finale

L'application de l'évolution des taux de croissance en pourcentage des différentes formes galéniques pharmaceutiques sur le décodage effectué à partir de l'étude de marché du médicament (SAIDAL 1985) conduit à une estimation des quantités consommées par forme galénique.

L'ensemble des formes a été pris en compte du point de vue quantitatif et qualitatif, afin d'y inclure les reports possibles au cours du temps.

Le tableau No. 8 résume les résultats obtenus.

1.4 Problème dans le choix d'une hypothèse unique

La correction du Tableau No. 8 est donc le choix d'une hypothèse définitive procédait de deux manières différentes:

1.4.1 Vérification de la projection sur le plan national par confrontations avec les chiffres de la consommation réelle en 1985, ou estimée en 1986.

1.4.2 Vérifications de la projection sur le plan international par comparaison avec les tendances actuelles.

1.4.1.1 Les difficultés sur le plan national

Les difficultés proviennent essentiellement du fait que les chiffres disponibles sont peu fiables. Il est évident que des projections de ce type demandent à être réactualisées chaque année et qu'il est primordial, comme nous l'avons signalé dans le Plan Directeur de 1985, de disposer d'un système statistique élaboré au niveau des organismes de distribution.

TABLEAU NO. 8

**ANTIBIOTIQUES
PROJECTION DE LA CONSOMMATION DES PRINCIPALES FORMES
PHARMACEUTIQUES EN MILLIONS D'UNITES DE PRISE**

TABLEAU NO. : 8

PRODUIT	1982	1985	1990	1995		2000		2005	
				HAUTE	BASSE	HAUTE	BASSE	HAUTE	BASSE
POUDRES INJECTABLES									
PENICILLINES	46.91	54.70	69.30	86.70	81.70	103.7	89.36	119.20	97.6
AUTRES ANTI BIOT.	12.50	14.58	18.40	23.00	21.60	27.50	23.60	27.10	25.80
AMPOULES STERILISABLES PAR FILTRATION									
PENICILLINES	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTRES ANTI BIOT.	4.73	5.52	7.00	8.75	8.25	10.48	9.02	12.00	9.86
SIROPS									
PENICILLINES	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTRES ANTI BIOT.	1.22	1.75	3.06	5.19	4.50	7.98	6.40	11.1	7.90
SIROPS SECS									
PENICILLINES	3.03	3.80	5.39	7.49	6.88	9.78	7.86	12.00	8.98
AUTRES ANTI BIOT.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COMPRIMES									
PENICILLINES	25.30	31.40	44.10	60.72	55.90	78.70	63.60	96.40	72.30
AUTRES ANTI BIOT.	90.60	112.46	157.95	217.52	200.00	282.03	227.60	345.00	259.00
COMPRIMES GYNECOLOGIQUES									
PENICILLINES	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTRES ANTI BIOT.	11.60	15.60	24.70	38.20	34.20	54.60	40.80	71.80	48.70
GELULES									
PENICILLINES	14.90	19.60	30.00	44.70	40.10	61.90	47.10	79.10	55.30
AUTRES ANTI BIOT.	4.50	5.90	9.00	13.40	12.10	18.50	14.20	23.80	16.70
POMMADES									
PENICILLINES	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTRES ANTI BIOT.	6.00	7.90	14.00	21.07	18.98	29.26	22.35	37.80	26.35
COLLYRES									
PENICILLINES	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTRES ANTI BIOT.	2.70	3.60	5.70	8.80	7.90	12.50	9.50	16.50	11.30

Les chiffres adoptés proviennent de deux sources différentes:

Le programme du MSP pour 1986 élaboré en octobre 1985.

Les demandes effectuées par les organismes de distribution (Enapharm, Encopharm, Encopharm) auprès des unités de production pour 1986 à qui nous avons accordé la préférence compte tenu de leur relation directe avec les consommateurs et de la distinction entre officine et hôpitaux. A titre d'exemple et pour montrer les points de divergence nous citerons:

1.4.1.2.1 Discordance entre le programme du MSP et des organismes de distribution pour un même produit.

	<u>Programme MSP</u> <u>1986</u>	<u>Demandes des</u> <u>organismes de</u> <u>distribution</u>
Palmitate de chloramphénicol (sirop)	414.000	327.000
Ampicilline (sirop sec)	1.400.000	2.370.000 enfants <u>1.060.000 nourissons</u> <u>3.430.000 total</u>
Ampicilline (gélules) 250 mg	18.000.000	-
500 mg	15.650.000	22.700.000

1.4.1.2.2 Prise en compte non significative dans le chloramphénicol 250 mg en comprimés fabriqués à El Harrach (4,000,000 unités suivant la demande des distributeurs) et la fabrication en gélules à Médéa (6,400,000 unités suivant la demande du MSP).

1.4.1.2.3 Divergence entre les demandes elles mêmes des organismes de distribution. C'est ainsi que l'Enapharm ne distribue pas de Rovamycine comprimés, alors que l'Encopharm et l'Encopharm en distribuent des quantités relativement importantes.

1.4.1.2.4 Contradiction au niveau du MSP quant à la fabrication de produits hors nomenclature (par exemple - la pommade de pénicilline a été retirée mais le MSP a commandé 410,000 unités au complexe de Médéa).

Toutes ces distorsions accumulées permettent de penser que les points de référence doivent être pris en compte avec précaution et à titre indicatif.

1.4.2.1 Les difficultés sur le plan international

Le modèle algérien demeure spécifique à l'Algérie et les tendances retenues ne seront qu'indicatives.

1.5 Le choix de l'Hypothèse

1.5.1 Poudres injectables

1.5.1.1 Bâtiment A-pénicillines

La projection 1986 des antibiotiques décodés faisant partie du programme du MSP est de 57,350,000 unités, comparée au programme du MSP 1986 de 59,000,000. L'écart sur 4 ans étant de 2,8%, soit environ 0,7% par an, la projection prévue est conservée.

Toutefois, si l'on considère le nombre d'injections d'antibiotiques par habitant, il s'élève à environ 2,5 contre 1,1 à 1,3 dans les modèles hongrois ou français. Pour cette raison, l'hypothèse basse sera adoptée à partir de 1990.

1.5.1.2 Bâtiment B-autres antibiotiques

La projection 1986 des antibiotiques décodés faisant partie du programme du MSP est de 15,290,000 unités, comparée au programme du MSP 1986 de 7,290,000 unités, soit un écart à la baisse de plus de 48% en 4 ans.

Compte tenu de la qualité des antibiotiques concernés vis-à-vis des traitements actuels: kanamycine, streptomycine, chloramphénicol, colimycine, l'hypothèse basse est adoptée avec une rectification à la baisse de 12% par an.

1.5.2 Ampoules injectables stérilisables par filtration

1.5.2.1 Bâtiment B-autres antibiotiques

La projection 1986 de l'antibiotique décodé faisant partie du programme du MSP est de 5,820,000 unités, comparé au programme du MSP 1986 de 8,950,000 unités, soit un écart à la hausse de 8,73% par an.

Comme il s'agit d'un produit unique, donc non significatif, aucune rectification à la hausse ne sera faite, mais l'hypothèse forte est adoptée à partir de 1990.

1.5.3 Sirops

1.5.3.1 Bâtiment B-autres antibiotiques

La projection 1986 de l'antibiotique décodé faisant partie des demandes des organismes de distribution est de 1,951,000 unités comparée à la demande 1986 des organismes de distribution qui est de 2,220,000 unités, soit un écart à la hausse de 12,12% en 4 ans, ou environ 3% par an.

Comme il s'agit d'un produit unique, donc non significatif, aucune rectification à la hausse ne sera faite, mais l'hypothèse forte est adoptée à partir de 1990.

D'autre part, compte tenu des travaux en cours et du savoir faire à l'unité "Biotic", ce sirop restera à "Biotic" pour le moment. Il est donc préférable de projeter les sirops en préparation à l'URM, dont l'estimation avait été faite dans le contexte 1982, comme suit:

Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	400,000 unités
Métronidazole	400,000 unités
Nifuroxazide	600,000 unités
Furozolidone	500,000 unités
Total 1982	1,900,000 unités

1.5.4 Sirops secs

1.5.4.1 Bâtiment A-pénicillines

Compte tenu de l'ambiguïté existante dans les présentations de l'antibiotique de référence, le décodage a été effectué en antibiotique vrac.

La projection 1986 de l'antibiotique décodé faisant partie des demandes des organismes de distribution est de 4150 kgs comparé aux demandes 1986 des organismes de distribution de 8700 kgs, soit un écart à la hausse de 52,3% en 4 ans ou environ 13% par an.

1.5.4.1.1 Remarques

Les remarques suivantes sont à formuler:

Le report par les organismes de distribution de 300,000 flacons des hôpitaux sur les officines, indique vraisemblablement la prise en compte par les hôpitaux de la Notification Ministerielle de mars 1986, concernant la vigueur budgétaire vis à vis de la consommation du médicament, qui représente à présent environ 11% des dépenses totales des hôpitaux. Ce report semble amener à un taux acceptable de 6.5% le pourcentage consommation hôpital par rapport à la consommation totale hôpital et officine.

L'oracilline sirop consommée sous forme de suspension sera produite sous forme de sirop sec à Médéa.

Comme il n'existe, malgré tout, qu'un produit de référence, donc non significatif, aucune rectification à la hausse n'a été faite, mais l'hypothèse forte est adoptée à partir de 1990.

Il est particulièrement recommandé d'actualiser les quantités de cette forme pharmaceutique, afin de pouvoir réagir à temps si une progression plus importante intervenait.

1.5.5 Les comprimés

1.5.5.1 Bâtiment A-pénicillines

1.5.5.1.1 La projection 1986 de l'antibiotique decodé faisait partie du programme du MSP 1986 est de 15,157,000 unités, comparé au programme du MSP 1986 de 22,800,000 unités, soit un écart à la hausse de 33,5% en 4 ans ou environ 8,3% par an.

1.5.5.1.2 La projection 1986 de l'antibiotique decodé faisant partie des demandes des organismes de distribution est de 6,700,000 unités comparé aux demandes 1986 des organismes de distribution de 15,800,000 unités, soit un écart à la hausse de 57,7% en 4 ans ou environ 14,4% par an.

La tendance générale des modèles à économie de marché étant ici confirmée, l'hypothèse forte à été adoptée avec rectification à la hausse de 10% par an.

1.5.5.2 Bâtiment B-autres antibiotiques

Il nous a semblé opportun de grouper avec les comprimés les comprimés gynécologiques, dont le taux de croissance est un peu plus élevé.

La projection 1986 des antibiotiques decodés faisant partie des demandes des organismes de distribution est de 54,166,000 unités comparée aux demandes 1986 des organismes de distribution qui est de 70,880,000 unités, soit un écart à la hausse de 23,58% en 4 ans ou environ 5,9% par an.

En ce qui concerne les comprimés gynécologiques, aucun point de référence n'a pu être trouvé mais il est à noter que la tendance semble être plutôt dans le traitement par voie orale.

Aucune rectification à la hausse n'a été effectuée, mais l'hypothèse forte a été adoptée à partir de 1990.

1.5.6 Gélules

1.5.6.1 Bâtiment A-pénicillines

Un seul point de référence était possible, la dicloxacilline ne pouvant être prise en compte, car elle constituait en 1982 le 778^e produit avec 601,000 unités/an, tombé en 1986 à 485,000 unités/an.

La projection 1986 de l'antibiotique décodé faisant partie des demandes des organismes de distribution est de 14,767,000 unités comparée aux demandes 1986 des organismes de distribution de 22,700,000 unités, soit un écart à la hausse de 34,95% en 4 an ou d'environ 8,7%/an.

Comme il n'existe qu'un produit de référence, donc non significatif, aucune rectification à la hausse n'a été faite, mais l'hypothèse forte a été adoptée à partir de 1990.

1.5.6.2 Bâtiment-B autres antibiotiques

Aucun point de référence n'a été trouvé. Par analogie, l'hypothèse forte a été adoptée à partir de 1990.

1.5.7 Pommades

1.5.7.1 Bâtiment A-pénicillines

Aucun point de référence n'a été trouvé, la pommade pénicilline ayant été supprimée de la nomenclature.

Il est à noter, toutefois que le programme MSP 1986 comporte 410,000 tubes de pommade pénicilline à 1000, 5000 et 10,000 UI/g.

1.5.7.2 Bâtiment B-autres antibiotiques

Aucun point de référence significatif n'a pu être identifié. La pommade ophtalmique de chlortétracycline a été prise en compte, ainsi que les pommades d'oxytétracycline du programme du MSP 1986.

Toutefois, les pommades ophtalmiques constituant 98% du total et compte tenu de la diminution des problèmes du trachome et de la substitution progressive des pommades ophtalmiques par les collyres dans les modèles occidentaux, l'hypothèse basse a été adoptée à partir de 1990.

1.5.8 Collyres

Compte tenu de l'importance des collyres antibiotiques, le décodage a été effectué en distinguant les collyres à préparer extemporanément des collyres prêts à l'emploi.

Aucun point de référence n'a pu être trouvé, mais vu la magnitude du problème, l'hypothèse forte a été adoptée à partir de 1990.

Le tableau No. 12 résume l'estimation finale de l'évolution de la consommation des formes pharmaceutiques en Algérie.

ANTIBIOTIQUES
EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES
 (TABLEAU RECAPITULATIF)

TABLEAU NO. 12.

FORMES	1987.	1988.	1989.	1990.	1991.	1992.	1993.	1994.	1995.	1996.	1997.	1998.	1999.	2000.	2005.
POUDRES INJECTABLES FL. AMP.															
PENICILLINES	60.13	63.00	66.05	69.25	72.30	75.09	77.62	79.83	81.60	83.15	84.65	86.18	87.74	89.32	97.70
AUTRES ANTIBIOT.	15.73	16.16	16.61	17.07	17.46	17.77	18.01	18.24	18.43	18.63	18.84	19.05	19.26	19.47	20.56
TOTAL	75.85	79.16	82.66	86.32	89.76	92.86	95.63	98.07	100.11	101.78	103.49	105.23	107.00	108.79	118.26
AMPOULES STERILISABLES PAR FILTRATION															
PENICILLINES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTRES ANTIBIOT.	6.07	6.36	6.47	7.00	7.34	7.69	8.03	8.38	8.75	9.08	9.43	9.80	10.13	10.47	12.05
TOTAL	6.07	6.36	6.47	7.00	7.34	7.69	8.03	8.38	8.75	9.08	9.43	9.80	10.13	10.47	12.05
GELULES															
PENICILLINES	23.26	25.32	27.56	30.01	32.67	35.56	38.39	41.45	44.76	47.93	51.32	54.95	58.34	61.95	79.88
AUTRES ANTIBIOT.	6.97	7.58	8.25	9.00	9.79	10.65	11.50	12.42	13.42	14.37	15.38	16.47	17.48	18.57	23.94
TOTAL	30.23	32.90	35.81	39.01	42.46	46.21	49.89	53.87	58.18	62.30	66.70	71.42	75.82	80.52	103.82
COMPRIMES COMPRIMES ENROBES COMPRIMES DRAGEIFIES COMPRIMES GYNECOLOGIQUES															
PENICILLINES	39.33	46.02	53.85	63.04	73.70	86.33	100.43	116.83	135.92	157.15	181.70	210.08	241.38	277.35	537.37
AUTRES ANTIBIOT.	128.82	137.87	147.56	157.95	169.05	180.93	192.38	204.55	217.52	229.74	242.65	256.28	268.84	282.03	345.50
TOTAL	168.15	183.89	201.41	221.00	242.75	267.26	292.81	321.38	353.44	386.89	424.35	466.36	510.22	559.38	882.87
SIROPS SECS															
PENICILLINES	4.36	4.68	5.02	5.38	5.77	6.19	6.59	7.02	7.48	7.92	8.38	8.86	9.30	9.77	12.03
AUTRES ANTIBIOT.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	4.36	4.68	5.02	5.38	5.77	6.19	6.59	7.02	7.48	7.92	8.38	8.86	9.30	9.77	12.03
SIROPS															
PENICILLINES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTRES ANTIBIOT.	3.41	3.81	4.26	4.76	5.32	5.95	6.58	7.28	8.05	8.81	9.64	10.55	11.42	12.36	17.33
TOTAL	3.41	3.81	4.26	4.76	5.32	5.95	6.58	7.28	8.05	8.81	9.64	10.55	11.42	12.36	17.33
POMMADES															
PENICILLINES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTRES ANTIBIOT.	10.89	11.86	12.92	14.07	15.20	16.28	17.29	18.20	19.98	19.61	20.26	20.93	21.63	22.35	26.35
TOTAL	10.89	11.86	12.92	14.07	15.20	16.28	17.29	18.20	19.98	19.61	20.26	20.93	21.63	22.35	26.35
COLLYRES															
A PREPARER	2.08	2.28	2.50	2.74	3.00	3.29	3.57	3.88	4.22	4.54	4.89	5.27	5.62	6.00	7.92
PRETS	2.16	2.37	2.60	2.85	3.12	3.42	3.72	4.04	4.39	4.73	5.09	5.48	5.85	6.25	8.25
TOTAL	4.24	4.65	5.10	5.59	6.12	6.71	7.29	7.92	8.61	9.27	9.98	10.75	11.47	12.25	16.17

2. ESTIMATION DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN VRAC

2.1 Méthodologie

2.1.1 Décodage à partir de l'étude de marché base 1982 (Saidal 1985) de l'ensemble des formes galéniques pharmaceutiques (classe A de Pareto et antibiotiques principaux des classes B et C).

L'ensemble pris en compte a été extrait de l'étude de marché ci-dessus. Le décodage a été effectué en nombre de pièces:

Flacons poudres injectables
Ampoules
Comprimés, gélules, dragées, ovules
Tubes de pommade
Flacons collyres et en kilogrammes d'antibiotiques.

Les consommations d'antibiotiques en 1982 classés par famille peuvent être resumées comme suit:

Groupe des pénicillines (naturelles et semi-synthétiques)	55.0 tonnes	57.0%
Groupe des tétracyclines	8.0 tonnes	8.2%
Groupe des macrolides (Spiramycine-Oléandomycine-Erythromycine)	26.5 tonnes	27.3%
Groupe des Céphalosporines	-	-
Groupe des aminoglycosidiques	2.5 tonnes	2.5%
Chloramphénicol	2.5 tonnes	2.5%
Divers	<u>2.5 tonnes</u>	2.5%
	<u>97.0 tonnes</u>	

2.1.2 Applications des taux de croissance en pourcentage des différentes formes galéniques pharmaceutiques aux antibiotiques en vrac.

L'ensemble conduit aux tableaux Nos. 9, 10 et 11.

Tableau No. 9

Antibiotiques

Evolution prévisible des demandes en kg

	<u>1982</u>	<u>1985</u>	<u>1990</u>	<u>1995</u>	<u>2000</u>
Pénicilline G	11 711	13 660	17 307	20 404 à 21 651	22 317 à 25 916
Pénicilline V	9 055	11 656	17 476	23 354 à 25 835	27 432 à 35 760
Péni-benzathine	-	2 086	2 641	3 113 à 3 303	3 404 à 3 953
Péni-procaïne	-	3 513	4 450	5 246 à 5 566	5 738 à 6 662
Amoxicilline	5 576	6 875	9 552	12 043 à 13 063	13 677 à 16 867
Ampicilline	19 582	24 009	33 156	41 701 à 45 299	52 318 à 63 568
Oxacilline	6 278	7 416	9 611	11 526 à 12 299	15 730 à 17 020
Métampicilline	1 815	2 170	2 879	3 521 à 3 783	3 935 à 4 738
Hétacilline	812	995	1 323	1 674 à 1 820	1 907 à 2 370
Oxytétracycline	5 485	6 845	9 475	11 900 à 12 886	13 476 à 16 546
Tétracycline	2 081	2 794	4 216	5 637 à 6 234	6 614 à 8 585
Doxycycline	344	450	687	924 à 1 024	1 086 à 1 416
Chlortétracycline	309	406	623	841 à 933	991 à 1 168
Oléandomycine	9 228	12 386	19 928	27 782 à 31 214	33 502 à 45 494
Erythromycine	2 640	3 288	4 640	5 900 à 6 415	6 727 à 8 340
Spiramycine	14 461	17 948	25 217	31 975 à 34 723	36 387 à 45 000
Streptomycine	1 230	1 434	1 816	2 141 à 2 271	2 341 à 2 718
Lincomycine	860	1 003	1 270	1 497 à 1 588	1 637 à 1 900
Gentamicine	297	346	438	516 à 548	564 à 556
Paromomycine	410	513	727	928 à 1 010	1 060 à 1 319
Néo + Framycétine	387	516	902	1 247 à 1 393	1 488 à 1 984
Pristinamycine	782	970	1 362	1 727 à 1 875	1 965 à 2 430
Virginiamycine	411	510	716	907 à 985	1 032 à 1 276
Colymycine	195	242	390	433 à 472	495 à 618
Thiophénicol	2 655	3 195	4 272	5 240 à 5 632	5 860 à 7 053
Rifampicine	465	587	853	1 112 à 1 221	1 287 à 1 639

Evolution prévisible des demandes pour le groupe des pénicillines

En Tonnes

	Péni G. + Péni V. (1)	Semi-synthétiques			Total Péni G. + Péni V.
		Tonnage (2)	Equivalent Péni G. (3)	Equivalent 6 APA (4)	
1982	24 tonnes	34 t	60 t	29 t	84 t
1986	33 tonnes	44 t	77 t	37 t	110 t
1988	38 tonnes	50 t	87 t	42 t	125 t
1992	45 tonnes	64 t	112 t	54 t	157 t
1996	55 tonnes	80 t	140 t	68 t	195 t
2000	63 tonnes	95 t	166 t	80 t	229 t

Tableau No. 10

(1) Péni G en V en tant que telles, y compris dérivés "péni procaine" "péni benzathine".

(2) Y compris amoxicilline et divers

(3) Coefficient moyen adopté: 1,75

(4) Avec un rendement de 48%

Evolution prévisible des demandes en tétracyclines et streptomycine

	Tétracyclines (1)	Streptomycine
1982	8 500 kg (2)	1 200 kg
1986	11 500 kg	2 200 kg
1988	13 500 kg	3 000 kg
1992	17 500 kg	
1996	21 500 kg	15 000 kg → en extrapolant
2000	26 000 kg	3 000 kg → à peine selon l'étude UNIDO 85

Tableau No. 11

(1) Il s'agit de l'ensemble des tétracyclines (tétracycline, oxététracycline, dérivés)

(2) Tous les chiffres figurant dans nos tableaux sont, bien entendu, des chiffres arrondis

2.2 Comparaisons

Le tableau suivant résume les résultats trouvés avec prise en compte de l'année 1985, seule année où des points de comparaison peuvent être établis.

	Marché <u>Mondial</u>	Marché <u>Français</u>	Marché <u>Algérien</u>
Céphalosporines	11 à 12%	11,1%	-
Pénicillines	30 à 32%	29,6%	57.00 %
Tétracyclines	37 à 38%	18,5%	8.34 %
Macrolides	9 à 10%	16,3%	27.90 %
Aminoglycosides	9 à 10%	7,4%	3.00 %

L'ensemble de ces comparaisons peut suggérer les explications suivantes:

2.2.1 Le schéma algérien est resté semblable au schéma français des années 1970.

2.2.2 Le schéma algérien ressemble plus au schéma français, qu'au schéma mondial, notamment au niveau des tétracyclines et des macrolides.

2.2.3 L'absence de céphalosporines dans le marché algérien pourrait expliquer en partie le gros pourcentage de la consommation en pénicillines.

2.2.4 Le faible pourcentage de consommation en tétracyclines est peut être due au moins en partie à une non prise en compte de la consommation dans le domaine de la médecine vétérinaire et l'alimentation du bétail.

2.2.5 Le pourcentage élevé de macrolides par rapport aux tétracyclines est parfois lié à des décisions du MSP (suppression de l'oxytétracycline sirop à la nomenclature), etc...

III. LA PRODUCTION DES ANTIBIOTIQUES A MEDEA

1. LA PRODUCTION DES ANTIBIOTIQUES "EN VRAC"

Au complexe de MEDEA, d'une année sur l'autre, les changements sont spectaculaires. Et en ce qui concerne les productions de vrac, les installations sont toutes pratiquement terminées et presque tout le matériel est en place. Il est prévu que ces productions commenceront, avec les équipes italiennes concernées, dès la fin de la réception du matériel, c'est à dire dans 5 à 6 mois.

Les principales remarques que nous croyons bon de faire et qui pour la plupart reprennent ce que nous disions déjà dans le rapport de l'année dernière, sont les suivantes:

. Il est regrettable, qu'entre la fin de la réception du matériel et l'arrivée des techniciens italiens appartenant aux bailleurs de licences, n'ait pas été ménagée une période de 2 ou 3 mois pendant laquelle le personnel de la SAIDAL aurait déjà pu se familiariser avec le matériel et les installations (il n'en a pas pour l'instant la possibilité, ce qui est compréhensible, la réception n'ayant pas été faite), faire un nettoyage très poussé et se familiariser avec un certain nombre de techniques : les ensemencements, les précultures, certains dosages en cours de fabrication, les contrôles de stérilité, quelques essais de stérilisation et de maintien de la stérilité en cuves pilotes, en germinateurs et même en fermenteurs, etc... Mais il nous a été répondu que contractuellement, cela était impossible, le constructeur étant responsable de tout, y compris des performances des procédés, les bailleurs de licences n'étant que des sous-traitants dudit constructeur.

. Il est également regrettable qu'il ait été prévu de commencer les fabrications de vrac par celle de la pénicilline qui, au plan de la stérilité et même de la technique d'extraction, est beaucoup plus délicate que celle de la tétracycline par laquelle nous avons préconisé de commencer. Il semble que les préoccupations de besoins de la SAIDAL en principe actifs aient prévalu sur les préoccupations techniques.

. Les méthodes et procédés de multiplication et d'entretien des souches n'ont toujours pas été fournis à la SAIDAL par les bailleurs de licences. Elles ne le seront probablement qu'au moment des démarrages des procédés. Nous croyons bon d'attirer de nouveau l'attention sur ce point. Il faudra faire en sorte que les bailleurs de licences fournissent au complexe des souches (tubes lyophiles) aussi longtemps qu'il sera nécessaire.

. Nous avons par contre constaté avec satisfaction que le problème de la fourniture des matières premières d'origine végétale sur lequel nous avons particulièrement insisté l'année dernière, avait bien été pris en compte. Les deux responsables de l'atelier de fermentation sont allés récemment à MAGHNIA, ont visité l'usine et ses installations et des contacts indispensables ont ainsi été établis avec ce fournisseur particulièrement important. En outre, des échantillons des productions de MAGHNIA (notamment corn steep, sirop de glucose et dextrine) ont été recus à MEDEA et vont être envoyés en Italie pour y être testés.

. Nous terminerons ces quelques remarques en répétant que les problèmes de maintien de la stérilité à tous les niveaux et donc le problème des contaminations, risque bien d'être la principale difficulté qui sera rencontrée. Le personnel, tout le personnel, doit être particulièrement sensibilisé à cette préoccupation.

En examinant les capacités de production, on s'arrêtera successivement sur les capacités contractuelles, puis sur les capacités présumées possibles au complexe de MEDEA, pour le groupe des pénicillines, pour les tétracyclines et pour la streptomycine.

1.1. Les capacités contractuelles

Les engagements du constructeur sont résumés dans les tableaux 13 pour les pénicillines et 14 pour les tétracyclines.

1.1.1. Le groupe des pénicillines

1.1.1.1. Les pénicillines (G ou V) proprement dites

Le constructeur promet, avec les 5 fermenteurs destinés en principe à la

pénicilline et à raison de 26 unités opératoires par an, une production annuelle de l'ordre de 155 tonnes.

Le détail figure sur le tableau 13 en fin de ce chapitre.

1.1.1.2. Le 6 APA

Le procédé chimique IBI et les installations faites à MEDEA sont prévus pour traiter, par unité opératoire, 374 kg de pénicilline G. Après transformation, on obtient 170 kg de 6 APA (soit 45,45% de rendement en poids, ce qui correspond à 78% de rendement chimique).

Le planning que nous avons vu à MEDEA prévoit 275 unités opératoires par an, permettant ainsi d'obtenir environ 46 tonnes de 6 APA.

Là aussi, le détail figure sur le tableau 13.

1.1.1.3. Les pénicillines semi-synthétiques

Les engagements du constructeur ne portent que sur la préparation, à partir de 6 APA, de 2 pénicillines semi-synthétiques

- . 1'ampicilline (ampicilline trihydrate et ampicilline sodium)
- . 1'oxacilline (oxacilline monohydrate et oxacilline sodium)

Il est prévu un travail par campagnes successives, en utilisant le même matériel (pour l'essentiel: 2 réacteurs en parallèle, 2 centrifugeuses, et des moyens de séchage)

- 84 opérations par an pour l'ampicilline conduisant à environ 23 tonnes de produit
- 133 opérations par an pour l'oxacilline conduisant à environ 22 tonnes de produit

Le détail figure sur le tableau 13.

Une remarque s'impose concernant les pénicillines semi-synthétiques. A côté de l'ampicilline et de l'oxacilline, d'autres pénicillines

semi-synthétiques sont consommées en Algérie. Et notamment l'amoxycilline avec des quantités du même ordre que pour l'oxacilline.

Or la méthode de préparation de l'amoxycilline, bien qu'un peu plus compliquée que celle des 2 autres (il y a une fonction à protéger) s'y apparante de près: on fait, bien entendu, de 6 APA; et il serait logique que l'amoxycilline soit préparée à MEDEA. Si elle n'a pas été prévue au départ du projet, c'est probablement qu'à l'époque, les 2 premières étaient déjà sur le marché depuis longtemps alors que l'amoxycilline n'est apparue que plus tard.

Nous reviendrons donc sur ce problème de la préparation d'amoxycilline, au chapitre IV consacré à l'adéquation de l'offre à la demande.

A noter que d'autres pénicillines semi-synthétiques sont aussi, à l'heure actuelle, consommées en Algérie (métampicilline, hétacilline ...) Mais les quantités sont très faibles et nous les avons négligées.

1.1.2. Les tétracyclines

Les matériels utilisés pour la préparation de la tétracycline et de l'oxytétracycline étant les mêmes et les rendements pratiquement identiques, nous ne distinguerons pas l'un de l'autre ces deux antibiotiques.

Et nous dirons que, selon les engagements du constructeur, les 4 fermenteurs affectés produiront, en campagne tétracycline, de l'ordre de 11.500 kg de tétracyclines par mois.

Le détail figure sur le tableau 14 en fin de ce chapitre.

1.1.3. La streptomycine

Selon les engagements du constructeur, une unité opératoire conduira à 455 kg de sulfate de streptomycine. Avec les 4 fermenteurs prévus (en alternance avec la tétracycline), on arriverait ainsi en 1 seul mois de campagne à une production de l'ordre de 4,500 à 5,000 kg.

Disons tout de suite que nous ne comptons pas, par la suite, prendre en compte une quelconque production de streptomycine à MEDEA.

Les consommations algériennes sont très faibles: 1200 kg en 1982 et une prévision de l'ordre de 3000 kg en l'an 2000 (tableau 11). Elles ne justifient en aucune manière:

- . ni la mise au point du procédé, qui est très délicate
- . ni une production qui, en si faibles quantités, reviendrait très cher.

Enfin, il ne faut guère penser pouvoir en exporter, cet antibiotique étant en voie d'abandon.

1.2. Les capacités potentielles

Il est tout à fait certain que le constructeur a pris dans ses engagements, des marges de sécurité à la fois dans les performances techniques (activités dans le bouillon fermenté, rendements d'extraction) et dans le rythme de production (nombre d'opérations par unité de temps). Il est donc très vraisemblable que les capacités réelles des procédés et des installations sont et seront sensiblement supérieures aux niveaux qui figurent dans le chapitre précédent.

D'un autre coté, comme déjà dit à plusieurs reprises, les procédés du constructeur sont pour la plupart anciens et dépassés et donc médiocres (tétracyclines) ou même franchement mauvais (pénicilline G). Et leur remplacement par des procédés plus performants pourrait permettre, dans les mêmes installations ou moyennant de peu importantes modifications, des capacités de production souvent très supérieures.

C'est maintenant, pour les différents produits, à chacun de ces 2 points de vue que nous allons nous placer.

1.2.1. Le groupe des pénicillines

1.2.1.1. La pénicilline G (ouV)

Avec le procédé SQUIBB, on peut raisonnablement penser que les engagements du constructeur ont été sous estimés d'au moins 15% en ce qui concerne les rendements de fermentation et d'extraction. On peut donc

s'attendre à une production, non pas de 155 tonnes/an avec les 5 fermenteurs, mais de 178 tonnes. Il a par ailleurs été prévu une opération tous les 13 jours alors que le cycle de fermentation n'est que de 200 heures environ. Il est bien certain qu'une opération tous les 10 jours, soit 33 opérations par an et par fermenteur au lieu de 26 (ou encore 165 opérations par an pour les 5 fermenteurs, au lieu de 130) sera possible.

En cumulant ces 2 facteurs, la capacité de production du procédé SQUIBB appliqué sur les 5 fermenteurs passe ainsi à environ 225 tonnes par an.

Aucun problème en ce qui concerne l'extraction.

Même avec la plus value de 15% par rapport aux engagements, le procédé SQUIBB reste très médiocre et très en dessous des résultats obtenus un peu partout dans le monde.

Pour un fermenteur de la taille de ceux de MEDEA, on peut considérer qu'un procédé de valeur moyenne donné par récolte, de l'ordre de 3000 kg d'activité dans le bouillon fermenté (au lieu des 1700 kg promis par SQUIBB). Soit, avec un rendement d'extraction de 80%, 2400 kg de pénicilline G par opération. Et donc une production annuelle (avec 165 opérations par an pour les 5 fermenteurs) de l'ordre de 400 tonnes. Et l'on sait même que des résultats nettement supérieurs sont obtenus dans plusieurs sociétés.

C'est donc, mais avec cette fois un changement de procédé, un minimum de 400 tonnes de pénicilline G que les 5 fermenteurs de MEDEA seraient capables de fournir.

1.2.1.2. Le 6 APA

Le constructeur promet une production de 46 tonnes par an en 275 opérations. Mais sur 11 mois de travail (48 semaines) et à raison de 6 opérations par semaine, on doit normalement atteindre 288 opérations et porter ainsi la possibilité de production à 49 tonnes/an.

Par ailleurs, le rendement promis (45,45%) sera très certainement dépassé et on devrait après rodage, obtenir aisement 48% (soit 82% de rendement chimique), la production annuelle possible étant ainsi amenée à 52 tonnes.

Mais surtout, il y a en réalité 2 réacteurs semblables installés à MEDEA pour le 6 APA, chacun n'étant occupé qu'un jour sur 2. Si chaque réacteur effectuait une opération par jour (et c'est possible) on doublerait la production potentielle qui atteindrait ainsi 104 tonnes par an, sans changer le procédé et sans faire de nouvelles installations.

Les procédés enzymatiques, de plus en plus utilisés, ne donnent pas des rendements supérieurs au procédé chimique. Il sont par contre moins coûteux en matières premières et en énergie. De plus, ils fournissent un 6 APA exempt de traces des matières premières et des solvants mis en oeuvre dans le procédé chimique.

Le remplacement du procédé chimique installé à MEDEA par un procédé enzymatique ne devrait trouver sa justification que dans deux cas:

- . - il faudrait, un jour, dépasser les 104 tonnes que les installations actuelles sont capables de donner. Et alors l'investissement pour de nouvelles installations devrait se faire préférentiellement en faveur d'un procédé enzymatique.
- MEDEA produit du 6 APA en vue de l'exportation et la clientèle exige qu'il ne soit pas préparé par voie chimique.

1.2.1.3. Les pénicillines semi-synthétiques

Pour simplifier, nous admettrons qu'à partir du 6 APA le rendement est le même quelles que soient les pénicillines semi-synthétiques préparés; et nous ne distinguerons donc pas ces dernières les unes des autres (s'il y a, en fait, des variations dans les rendements, notamment en fonction du poids moléculaire des produits préparés), il s'agit de variations faibles en valeur relative).

Le constructeur prévoit, dans ses installations, une production d'environ 45 tonnes (23 d'ampicilline et 22 d'oxacilline).

On peut d'abord penser que les rendements seront sensiblement supérieurs à ceux garantis. S'ils le sont de 15%, cela porterait la production possible à 52 tonnes.

Elle pourrait ensuite atteindre 56 tonnes si les 48 semaines ouvrables dans l'année étaient utilisées, toujours à raison de 5 opérations par semaine.

Enfin, si on effectuait 6 opérations par semaine au lieu de 5 (prévoir une opération 7 jours sur 7 serait imprudent compte tenu, comme pour le 6 APA, de l'exigence d'une surveillance très qualifiée), on arriverait alors à un niveau de production de l'ordre de 65 tonnes par an.

Pour les pénicillines semi-synthétiques, il n'y a pas d'alternative en ce qui concerne les procédés. Ceux du constructeur sont ceux utilisés partout ailleurs.

Si les besoins devaient dépasser les 65 tonnes, c'est donc uniquement un problème de moyens de production, donc de matériel qui devrait être résolu.

Or, c'est indiscutablement au niveau des réacteurs eux mêmes que se situe le blocage, alors qu'au contraire les moyens de centrifugation et de séchage sont très larges.

Il y aurait donc lieu d'ajouter d'autres réacteurs aux 2 réacteurs installés, en les placant eux aussi au dessus et à proximité des centrifugeuses.

Alors une solution paraît évidente: deux cuves pratiquement identiques aux 2 réacteurs existant servent à la décantation (il leur manque seulement des colonnes de reflux). Elles sont par ailleurs placées de façon tout à fait convenable par rapport aux centrifugeuses. Ces 2 cuves de décantation, il faudra, bien sûr, les remplacer. On peut pour cela imaginer plusieurs solutions (par exemple, 2 cuves mobiles pourraient parfaitement faire l'affaire).

De tels aménagements qui ne représenteraient d'ailleurs pas des dépenses très importantes, permettraient ainsi de pratiquement doubler la production potentielle et de se situer alors autour de 130 tonnes/an. Par prudence et compte tenu des différences de rendements qu'il peut y avoir suivant la répartition des fabrications entre les différentes pénicillines semi-synthétiques, nous dirons que le niveau maximum de production pourrait alors se situer entre 100 et 120 tonnes/an.

1.2.2. Les tétracyclines

Là aussi, il fait tenir compte de la normale prudence du constructeur en ce qui concerne ses garanties.

Nous ne pensons pas exagérer en estimant que les rendements réellement obtenus, toujours après rodage, seront de 15% supérieurs à ceux promis et que

donc la production mensuelle en campagne tétracycline et avec les 4 fermenteurs prévus, sera de l'ordre de 13 tonnes (11,5 tonnes selon les engagements). Par contre, il n'y a pas ici lieu d'ajouter à cette correction sur les performances une correction dans le rythme d'utilisation des fermenteurs: il y a en effet une concordance acceptable entre la durée réelle de fermentation (158 heures) et le cycle total d'une récolte à une autre (192 heures).

Mais, en tétracycline (comme en pénicilline, mais à un moindre niveau) les résultats promis, même avec les 15% de plus-value, restent médiocres par rapport à ce qui est obtenu ailleurs.

Dans les mêmes conditions d'exploitation (4 fermenteurs de 130 m³) un procédé de valeur moyenne donnerait de l'ordre de 17 tonnes par mois de campagne.

1.2.3. La streptomycine

Pour mémoire: nous avons admis que cet antibiotique n'avait pas lieu d'être fabriqué à MEDEA.

Le tableau 15, en fin de ce chapitre, récapitule pour les productions prévues à MEDEA, les capacités contractuelles et potentielles.

TABLEAU 13

Le groupe des pénicillines : les engagements du constructeur

1 unité opératoire (U.O.) -----> 1 698 k d'activité Péni G.Na.
dans le bouillon fermenté



1 188 k de pénicilline G potassium
ou 1 137 k de pénicilline G sodium
ou 1 188 k de pénicilline V sodium
ou 1 239 k de pénicilline V potassium

1 fermenteur/an ----> 26 U.O. (soit 1 U.O. tous les 13 jours = 312 heures)
soit 26 x 1 188 k = 30 888 k de péni. G.K.

5 fermenteurs/an ----> 154 440 k de pénicilline G.K. (= 161 000 k de pénicilline V.K.)

	46%	
102 600 k de péni. G.K.	-----> 46 640 k de 6 APA	----> 22 750 k <u>d'ampicilline 3H²O</u>
+		21 270 k <u>d'oxacilline H²O</u>
3 225 k de péni G.K.	----> 3 000 k <u>de pénicilline</u>	2 610 k <u>d'oxacilline Na stérile</u>
+	<u>benzathine stérile</u>	4 430 k <u>d'ampicilline Na stérile</u>

et le reste, soit : 48 615 k de péni G.K. est disponible, selon les besoins pour : la pénicilline G, Na
la pénicilline procaine
la pénicilline V.K.

154 440 k

- . Les produits soulignés sont les produits finis
- . La production d'amoxicilline n'a pas été prévue

TABLEAU 14

Les tétracyclines : les engagements du constructeur

A. La tétracycline

1 unité opératoire (U.O.) -----> 1 200 k d'activité dans
le bouillon fermenté
en 158 heures

extraction
-----> 69%

828 k de chlorhydrate de tétracycline

4 fermenteurs -----> 1 U.O. tous les deux jours (192 heures de cycle total par fermenteur)
soit 15 U.O. par mois
soit 828 k x 15 = 12 420 k de chlorhydrate de tétracycline par mois de campagne

B. L'oxytétracycline

1 unité opératoire (U.O.) -----> 1 110 k d'activité dans
le bouillon fermenté
en 158 heures

extraction
-----> 64,5%

715 k de chlorhydrate d'oxytétracycline

4 fermenteurs -----> 1 U.O. tous les deux jours (192 heures de cycle total par fermenteur)
soit 15 U.O. par mois
soit 715 k x 15 = 10 725 k de chlorhydrate d'oxytétracycline par mois de campagne

TABLEAU 15

CAPACITÉS CONTRACTUELLES ET POTENTIELLES

<u>PENCILLINE G (ou V)</u>	<u>Production annuelle</u> (5 fermenteurs)
<u>Procédé constructeur</u>	
. Selon engagements	155 tonnes
. Sans marges de sécurité	225 tonnes
<u>Procédé de niveau international</u>	400 - 450 tonnes
<u>LE 6 APA</u>	<u>Production annuelle (équivalent pénic. G)</u>
<u>Procédé chimique (IBI)</u>	
. Selon engagements	46 tonnes (102 tonnes)
. Sans marges de sécurité	52 tonnes (108 tonnes)
. Avec 2 réacteurs	104 tonnes (217 tonnes)
<u>Procédé enzymatique</u>	Selon installations
<u>PENICILLINES SEMI-SYNTHÉTIQUES</u>	<u>Production annuelle</u>
. Selon engagements	env. 45 tonnes
. Sans marges de sécurité	env. 65 tonnes
. Avec aménagements des installations	env. 100 - 120 tonnes
<u>TETRACYCLINES</u>	<u>Production annuelle</u> (4 fermenteurs)
<u>Procédé constructeur</u>	
. Selon engagements	126 tonnes
. Sans marges de sécurité	145 tonnes
<u>Procédé de niveau international</u>	190 tonnes

2. FORMULATIONS ET CONDITIONNEMENT DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

2.1. Problèmes rencontrés

Il semble que le constructeur se soit plus focalisé sur les problèmes de fermentation que sur ceux de la formulation et du conditionnement, d'où l'impression d'une étude succincte de l'ingénierie comme, par exemple, les ratios de surface et de flux, la décomposition des opérations, etc...

Les points essentiels suivants méritent un approfondissement.

2.1.1. Zones de propreté

La rentrée en zone de production à partir de l'extérieur ou du magasin fait passer automatiquement le matériel, les matières premières et articles de conditionnement, et le personnel d'une zone noire à une zone grise.

Ce changement de zone doit être marqué par un sas dont le rôle est joué:

- par les vestiaires pour le flux personnel
- par l'aire de dépotage pour le flux matière et articles de conditionnement.

Ce sont dans ces cas que:

- Le personnel devra revêtir vêtements de travail, coiffe et chaussures de sécurité avant d'entrer en zone de production et les laisser à la sortie.
- Les matières premières et les articles de conditionnement seront pesées et dépotées par lot et ou l'on passera de la palette bois à la palette métallique.

2.1.2. Manutention

L'organisation de la manutention et du transfert des poudres n'apparaît pas clairement et des instructions spécifiques à ce sujet n'ont pas été trouvées, comme par exemple:

- recipients adaptés, jetables ou non après emploi
- sacs en plastique
- étiquetage de transfert
- emplacement pour les containers sales et propres
- instructions de nettoyage, etc.

2.1.3. Magasins⁽¹⁾

Compte tenu du ratio courant en ingénierie pharmaceutique qui veut que la surface des magasins soit le double de la surface de production, ratio non respecté à Médéa, notre attention a été attiré sur un problème possible de souscapacité.

Ce problème devrait être, de plus, aggravé par l'obligation en Algérie d'assurer des stocks plus importants que les normes généralement calculées. Par exemple, une production de 120 millions de flacons de poudres injectables nécessiterait un stock de flacons vides d'environ 40 millions, soit 1500 palettes sur les 3,500 possibles (43%).

2.2. Recommandations

2.2.1. Zones de propreté

2.2.1.1. Personnel

Les vestiaires pour hommes et femmes ne peuvent jouer pleinement leur rôle de sas, que par l'ouverture d'une porte nouvelle (portes 1 et 2) en aval côté production.

La porte du couloir d'entrée devra être condamnée. Elle ne s'ouvrira que du côté intérieur pour jouer son rôle d'issue de secours.

A l'entrée comme à la sortie de la zone de production, le flux personnel devra obligatoirement transiter par le vestiaire pour changer de vêtements.

2.2.1.2. Matières premières et articles de conditionnement

La zone de dépotage dépend administrativement du magasin, puisque elle est en zone noire et qu'elle marque le départ de la feuille de production et de la transformation de stock magasin en stock "en cours" non disponible.

Son rôle est multiple:

- préparations des lots
- stockage des lots préparés en attente
- passage de la palette bois magasin à la palette métallique production
- stockage des containers et palettes en retour de production, nettoyage et stockage après nettoyage.

La surface de la zone de dépotage apparaît donc insuffisante.

L'ouverture d'une porte (porte 3) permettrait un accès direct avec le magasin et la création de portes sas (portes 4,5,6 et 7) dans le couloir de circulation permettrait un gain de place appréciable, utilisable pour le stockage des lots préparés en fabrication et en conditionnement (voir tableau no 16).

Les sas, pour jouer pleinement leur rôle, nécessiteraient l'installation d'une aération indépendante.

<u>Coût estimé par bâtiment:</u>	150.000 DA
	40.000 USD

soit au total pour les 2 bâtiments de

	300.000 DA
	80.000 USD

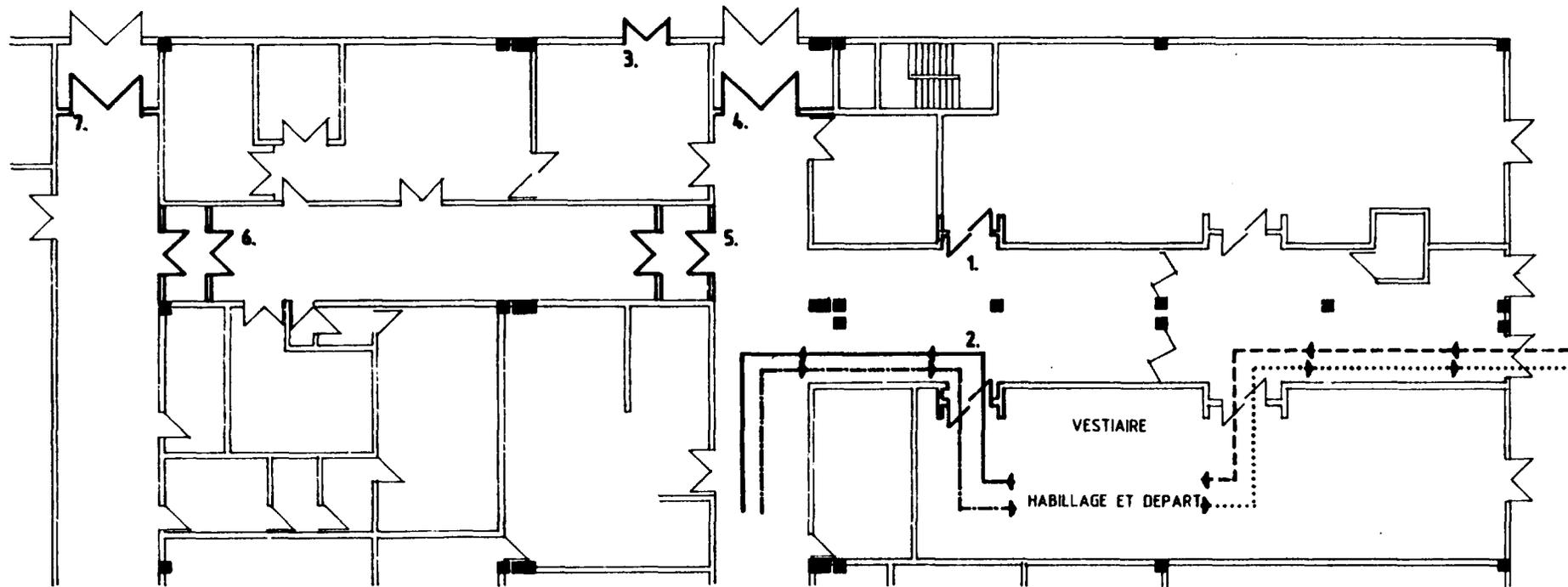
2.2.2. Manutention

Afin de résoudre la pesée des excipients ou matières premières en quantité importante, le transfert des poudres, les possibilités de mélange, le

MODIFICATIONS DU BATIMENT "A", "B"

TABEAU NO.: 16

1:200



----- ARRIVEE DE L' EXTERIEUR ET DESHABILLAGE
————— ENTREE VERS LA PRODUCTION
———> SORTIE DE LA PRODUCTION ET HABILLAGE
..... SORTIE VERS L'EXTERIEUR

1. 2. 3. NOUVELLES PORTES
4. 5. 6. 7. SAS

problème des poussières et le système de manutention, il serait nécessaire d'adopter des futs en acier inoxydable de 100 et 200 litres avec les systèmes adaptateurs correspondant à chaque problème spécifique (voir tableau 17).

Coût estimé par bâtiment

100 futs avec adaptateurs	90.000 USD
75 palettes métalliques	6.000 USD

soit au total pour les 2 bâtiments

200 fûts	180.000 USD
150 palettes	12.000 USD

2.2.3. Magasins

La capacité des magasins pourrait être augmentée d'environ 46%, soit passer de 3500 à 5100 palettes en diminuant les couloirs de circulation de 3 mètres à 1,40 mètre, qui nécessiterait la construction et l'aménagement de casiers porteurs et l'adoption de charriots à levage latéral.

Coût estimé par bâtiment

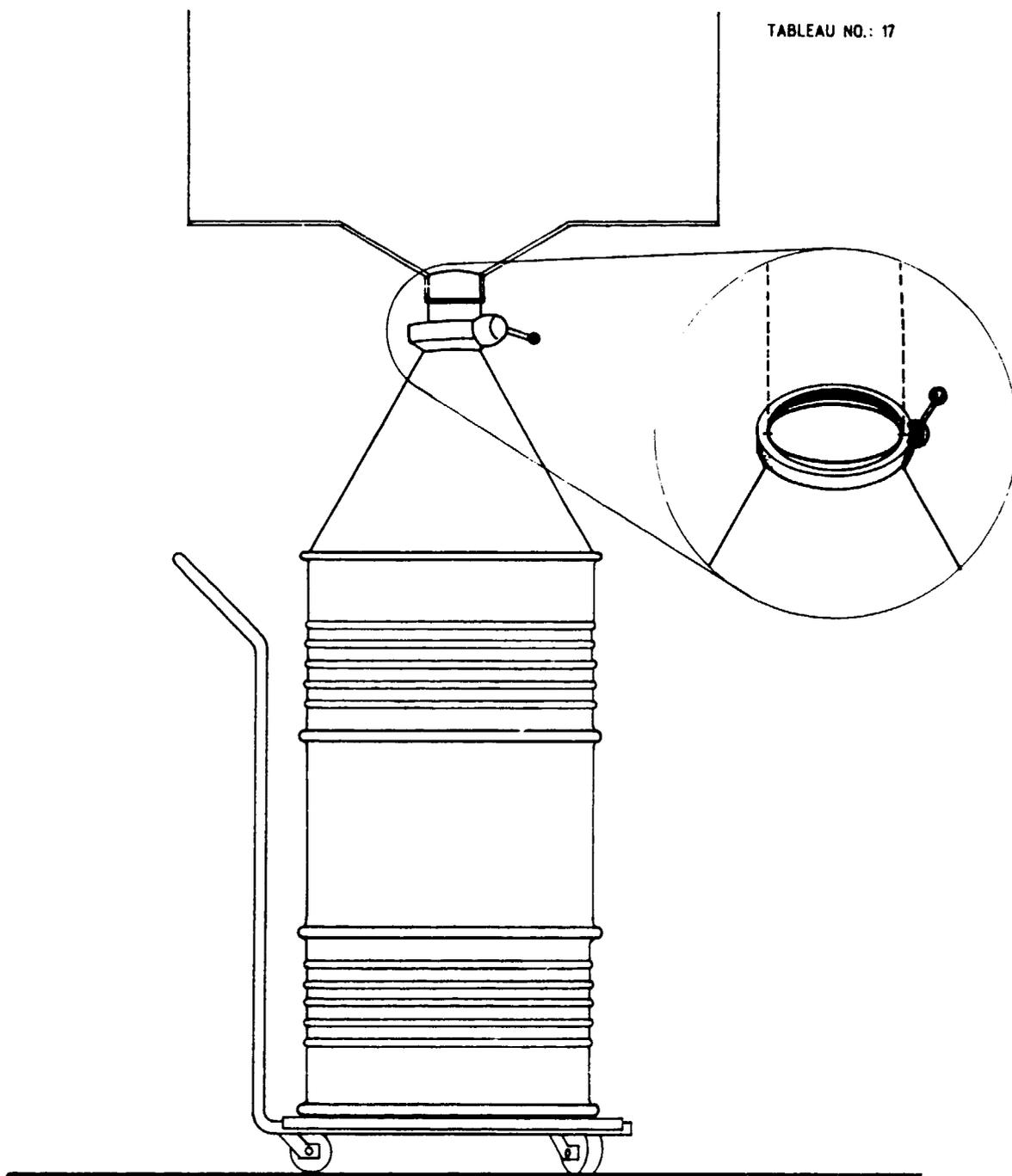
1600 Casiers porteurs	600.000 DA
2 charriots	190.000 USD

soit au total pour les 2 bâtiments:

1.200.000 DA
380.000 USD

2.3. Les capacités de production

2.3.1. Les capacités de production dans la partie formulation et conditionnement des antibiotiques et plus précisément les capacités contractuelles et effectives peuvent être resumées sur les tableau no 18 suivant:



PROPOSITIONS DE MANUTENTION

TABLEAU NO 18

Capacités de production
en millions d'unités

No.	INTITULE	CAPACITÉS		
		CONTRACTUELLES	1 EQUIPE	2 EQUIPES
1	Poudres injectables	80,0	69,80	118,80
2	Ampoules Solvant	80,0	80,20	136,40
3	Ampoules Filtration	10,0	20,10	34,20
4	Biops secs	3,5	5,90	10,10
5	Sirops	3,5	5,40	9,20
6	Pommades	17,0	22,60	38,40
7	Comprimés	35,0	118,60	201,60
8	Gélules	272,0	388,10	659,70

2.3.2. Les capacités effectués par une équipe sont atteintes quatre ans après le démarrage et celles des deux équipes cinq ans après le démarrage suivant les modèles courants, comme suit:

<u>Première année</u>	-	60%
<u>Deuxième année</u>	-	80%

<u>Troisième année</u>	-	80% et prise en compte de la deuxième équipe pour 42%.
<u>Quatrième année</u>	-	rythme de croisière pour la première équipe et prise en compte de la deuxième équipe pour 56%.
<u>Cinquième année</u>	-	rythme de croisière pour la première équipe et prise en compte de la deuxième équipe pour 70%, suivie par l'utilisation systématique d'une deuxième équipe en rythme de croisière.

Le tableau no 19 représente une simulation de la production et reprend des chiffres de la montée en cadence ci-dessus.

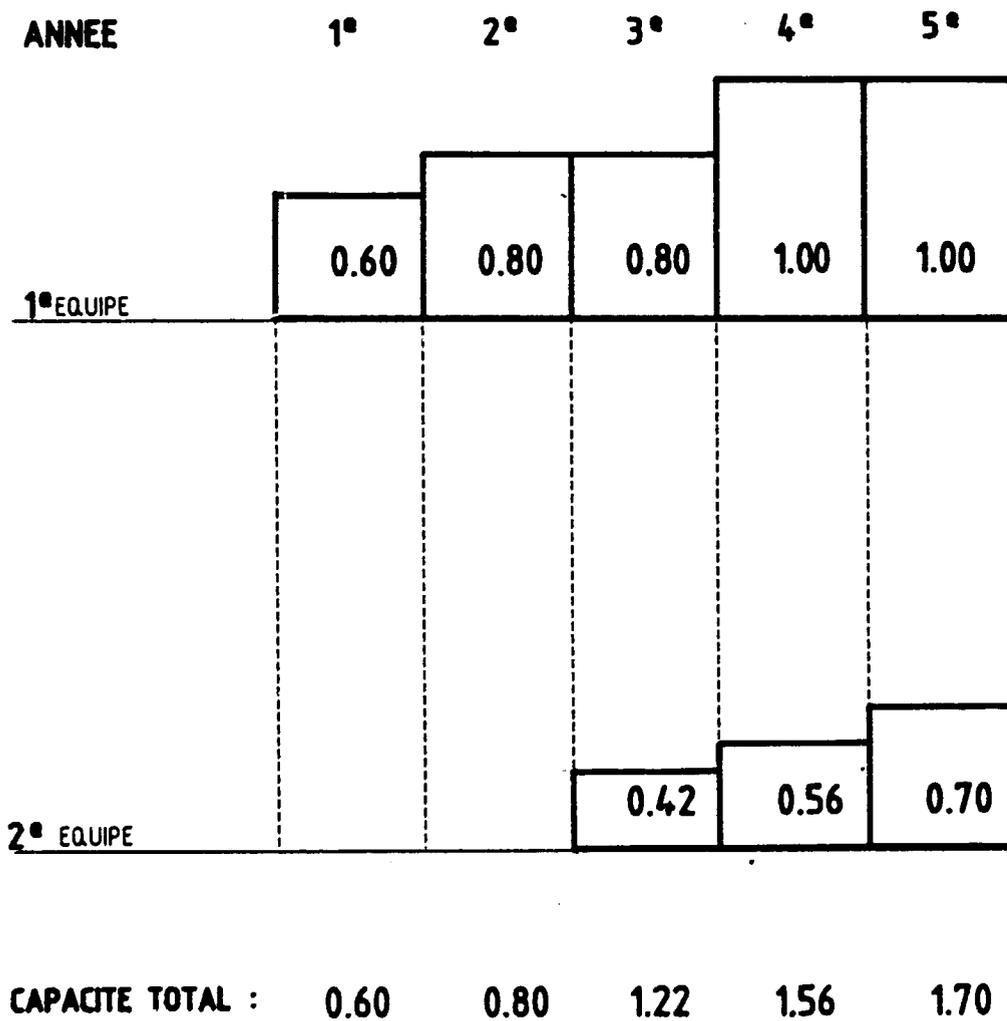
2.3.3. Les capacités ont été calculées à partir des machines de remplissage dont le cadence est supérieure à celle des lignes de conditionnement.

Les machines à remplir devront donc être considérées toujours comme des points sensibles⁽²⁾. Les détails de l'aménagement du complexe d'antibiotiques de Médéa aux bâtiments "B" sont illustrés sur les tableaux no 20 et 21.

Il est évident du tableau no 18, qu'à l'exception des poudres injectables, les capacités effectives, même en une équipe, sont supérieures aux capacités contractuelles. Le travail en deux équipes dégage des capacités supplémentaires, dont l'utilisation sera revu dans le chapitre IV "L'adéquation de l'offre à la demande".

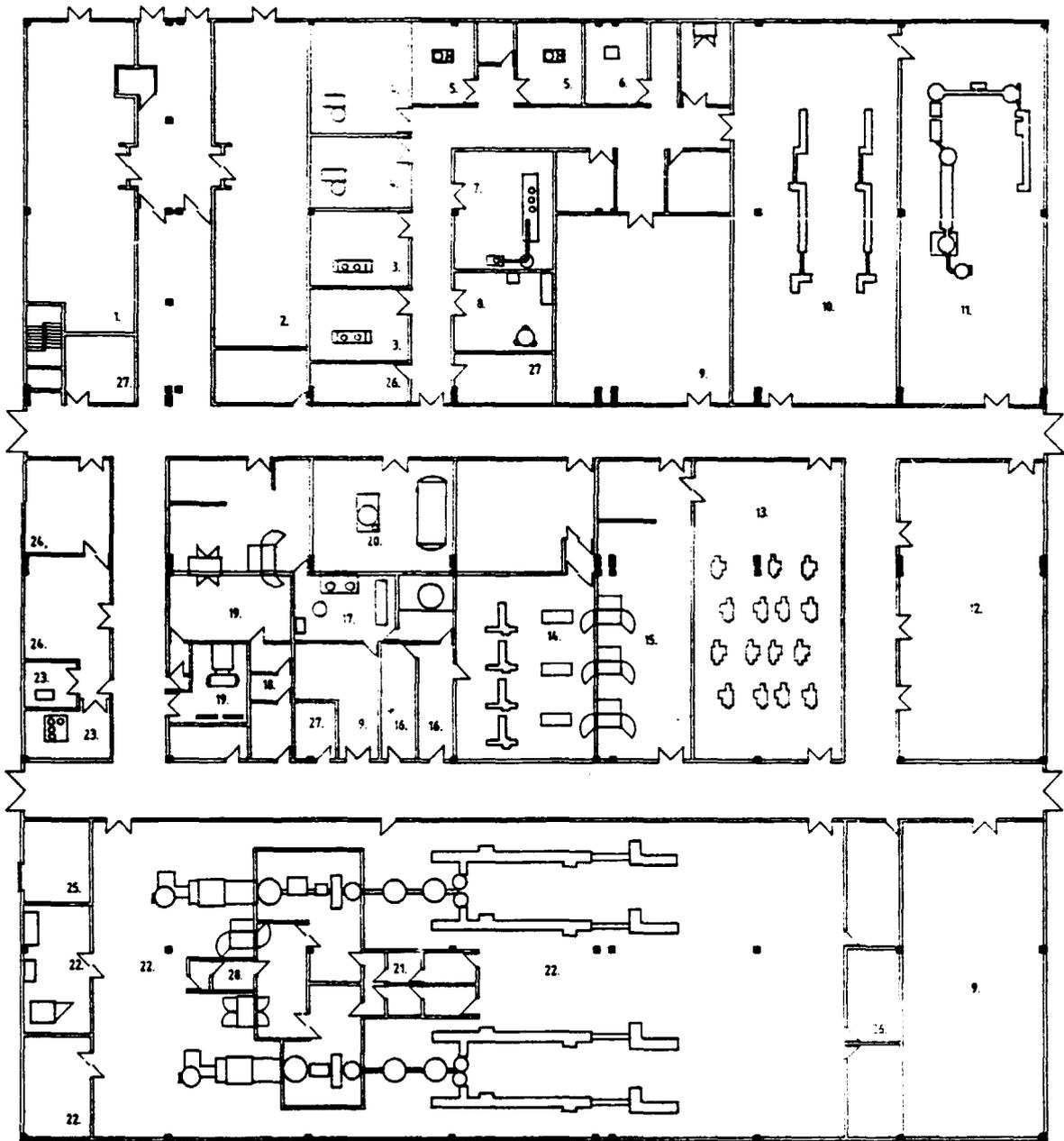
SIMULATION DE LA PRODUCTION

TABLEAU NO. : 19



LEGENDE DU BATIMENT "A"

1. VESTIAIRE DES DAMES
2. VESTIAIRE DES MESSIEURS
3. MELANGEUR SEC
4. COMPACTEUR
5. GELULEUSE
6. COMPRIMEUSE
7. MELANGEUR DES SIROPS
8. BALANCE DE CONTROLE
9. MAGASIN
10. CONDITIONNEMENT DES FORMES SECHES
11. SALLE DES SIROPS SECS
12. SALLE DES POMMADES
13. SALLE POUR LE CONTROLE DES AMPOULES
14. REMPLISSEUSES DES AMPOULES
15. SALLE DES AUTOCLAVES POUR STERILISER LES AMPOULES
16. VESTIAIRES
17. PREPARATION DES SOLUTIONS
18. VESTIAIRE STERILE
19. SALLES POUR LA LYOPHILISATION
20. PREPARATION DE L EAU DISTILLEE
21. VESTIAIRES STERILES
22. SALLE DE REMPLISSEGE INJECTABLE AVEC CONDITIONNEMENT
23. ET LES NECESSAIRES SUPPLEMENTAIRES
23. SALLES DES BROYAURS
24. SALLES DES BALANCES
25. MAGASIN REFRIGEREE
26. LABORATOIRE
27. BUREAUX
28. CHARGEMENT POUURES



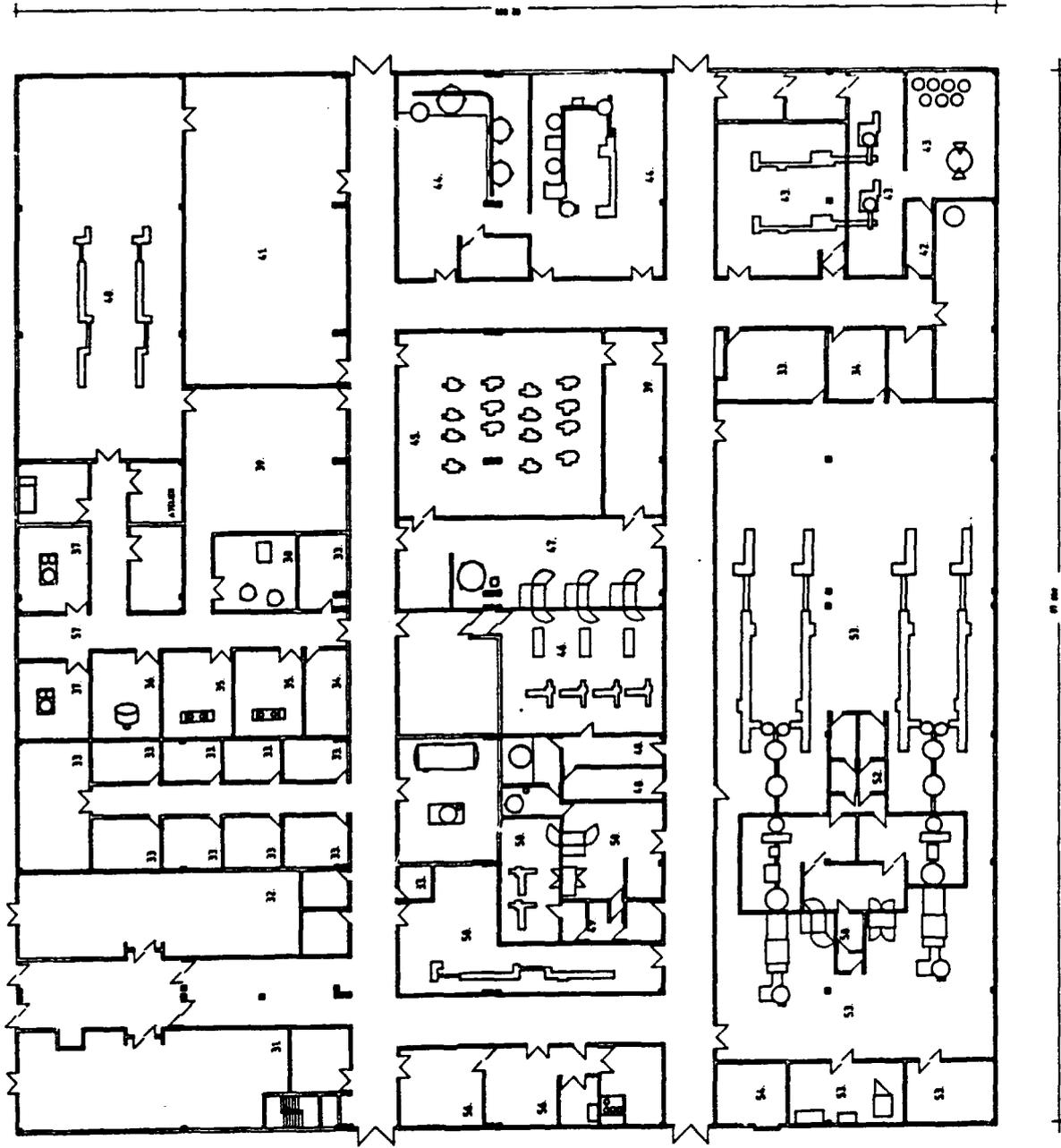
AMENAGEMENT DU COMPLEXE D'ANTIBIOTIQUES DE MEDEA
BATIMENT "A"

1:200

TAB. NO. 11

LEGENDE DU BATIMENT "B"

- 31. VESTIAIRE DES DAMES
- 32. VESTIAIRES DES MESSIEURS
- 33. BUREAUX
- 34. LABORATOIRE
- 35. MELANGEURS
- 36. SALLE DESAMERISATION
- 37. GELULEUSES
- 38. SALLE DES TAMISEUSES ET BALANCES
- 39. MAGASIN
- 40. CONDITIONNEMENT DES FORMES SECHES
- 41. SALLE LIBRE
- 42. VESTIAIRE
- 43. SALLE DE PREPARATION ET DE CONDITIONNEMENT POMMADES
- 44. SALLE DE PREPARATION ET REMPLISSAGE DES SIROPS
- 45. SALLE POUR LE CONTROLE DES AMPOULES
- 46. REMPLISSEUSES DES AMPOULES
- 47. SALLE DES AUTOCLAVES POUR STERILISER LES AMPOULES
- 48. VESTIAIRES
- 49. VESTIAIRES STERILE
- 50. PREPARATION DES AMPOULES ET REMPLISSAGE DES INJECTABLES
STERILISER PAR FILTRATION AVEC CONDITIONNEMENT
- 51. PREPARATION DE L'EAN DISTILLEE
- 52. VESTIAIRES STERILES
- 53. SALLE DE REMPLISSAGE DES POUDES INJECTABLES AVEC
CONDITIONNEMENT ET LES NECESSAIRES SUPPLEMENTAIRES
- 54. MAGASIN REFRIGEREE
- 55. SALLES DES BROYEURS
- 56. SALLES DES BALANCES
- 57. BALANCE DE CONTROLE
- 58. CHARGEMENT POUDES



AMENAGEMENT DU COMPLEXE D'ANTIBIOTIQUES DE MEDEA
BATIMENT "B"
1/40.000 n° 7
13.000

TABLEAU NO. 22

CAPACITE INSTALLEE AU COMPLEXE DE MEDIA
EN MILLIONS D'UNITES DE PRISE
BATIMENT "A" (PENICILLINES)

GELULEUSES	90.5	120.7	120.7	150.9	150.9
A=2x 70 000/h		63.3	64.5	105.4	
B=2x 110 000/h	90.5	120.7	116.0	235.6	250.5

COMPRIMEUSES

A=110 000/h	71.1	94.9	94.9	118.4	118.4
B = 70 000/h	71.1	94.9	144.6	185.0	207.8

BLISTEREUSES

A,B=2x 7200/ 9000/h	11.6	15.5	15.5	19.4	19.4
		7.6	10.1	12.6	
	11.6	15.5	23.1	29.5	32.0

SIROPS SECS

1x 5500/h	3.5	4.7	4.7	5.9	5.9
		2.5	3.3	4.2	
	3.5	4.7	7.2	9.2	10.1

SIROPS

1x 5000/h	3.2	4.3	4.3	5.4	5.4
		2.3	3.0	3.8	
	3.2	4.3	6.6	8.4	9.2

POMMADES

A=1x 5000/h 4 7gr	3.2	4.3	4.3	5.4	5.4
B=2x 8000/h 5 15gr	3.2	4.3	6.6	8.4	9.2

AMP STERILISABLES PAR CHALEUR

3-5 ml	24.0	32.0	32.0	40.1	40.1
A=4x 9300/h		14.8	22.5	28.1	
	24.0	32.0	48.8	62.6	68.2

B=4x 9300/h

(10 ml-4x4000/h)

POUDRES INJECTABLES FLACONS

A=1x 14 400/h (50-150mg)	9.3	12.4	12.4	15.5	15.5
1x 10 000/h (250-1500 mg)		4.5	8.7	10.9	
	11.6	15.5	15.5	19.4	19.4
		8.1	10.9	13.6	
	20.9	27.9	42.5	54.5	59.4

B=1x 14 400/h (50-1500 mg)

1x 10 000/h (250 15000 mg)

AMP STERILISABLES PAR

FILTRATION AZOTE (Framplussent)

B=2x 9300/h (3-5 ml)

(10 ml-2x4000/h)

BATIMENT "B" (AUTRES ANTI-BIOTIQUES) REMARQUES

NOTE: MONTE EN CADEENCE A DEUX EQUIPES AVEC RYTHME DE CRUISE ATTEINT A LA 5-EME ANNEE

14.2.3	189.7	189.7	237.2	237.2
		99.6	132.8	146.0
14.2.3	189.7	289.3	370.0	403.2

CETTE COMPREHENSE PROVIENT DE L'URM A EL-HARRACH

L'ENCARTONNAGE ETANT MOINS RAPIDE QUE LA BLISTERISATION 3 MILLIONS D'UNITES SONT DISPONIBLES POUR CONDITIONNEMENT HOPITAL DANS CHAQUE BATIMENT

L'ENCARTONNAGE ETANT MOINS RAPIDE QUE LE REMPLISSAGE 900 000 UNITES SONT DISPONIBLES POUR CONDITIONNEMENT

3.2	4.3	4.3	5.4	5.4
		2.3	3.0	3.8
3.2	4.3	6.6	8.4	9.2

10.3	13.8	13.8	17.2	17.2
		7.2	9.6	12.0
10.3	13.8	21.0	26.8	29.2

24.0	32.0	32.0	40.1	40.1
		14.8	22.5	28.1
24.0	32.0	48.8	62.6	68.2

9.3	12.4	12.4	15.5	15.5
		4.5	8.7	10.9
9.3	12.4	18.9	24.2	26.4

11.6	15.5	15.5	19.4	19.4
		8.1	10.9	13.6
20.9	27.9	42.5	54.5	59.4

LE THERMOFORMAGE-ENCARTONNAGE ETANT MOINS RAPIDE QUE LE REMPLISSAGE 5.4 MILLIONS D'UNITES SONT DISPONIBLES POUR CONDITIONNEMENT HOPITAL

12.0	14.0	14.0	20.1	20.1
		8.4	11.3	14.1
12.0	14.0	24.4	31.4	34.2

Notes Marginales du chapitre III

- (1) Dans l'ensemble du complexe, il semble y avoir des bâtiments possédant une capacité de magasinage disponible, comme par exemple le magasin des matières premières, l'atelier de finition des tétracyclines, etc. Une étude serait à entreprendre au temps opportun.

- (2) Devant s'arrêter le moins possible, ces machines devront faire l'objet d'un entretien préventif sérieux et d'une intervention rapide en cas de panne.

IV. L'ADEQUATION DE L'OFFRE A LA DEMANDE

1. LES ANTIBIOTIQUES EN VRAC

1.1. La situation en 1988

A partir des chiffres et des renseignements figurant dans les chapitres précédents (voir tableaux 9, 10 et 11 pour les besoins et 15 pour les capacités), on peut imaginer comment se présentera l'usine de vrac du complexe de MEDEA, en 1988, année considérée comme la première année d'une production normale. Et on déterminera ainsi les différences qu'il y aura entre les productions possibles et les consommations algériennes prévisibles.

1.1.1. Les consommations algériennes prévisibles en pénicilline G ou V, soit 125 tonnes par an, seront aisément couvertes puisque le constructeur garantit 155 tonnes et que l'on peut estimer qu'en fait, avec ce même procédé, on devrait atteindre 225 tonnes.

Dans ces conditions, 3 à 4 fermenteurs en pénicilline (sur les 5 prévus) seraient suffisants.

Et si les 5 fermenteurs étaient utilisés, les surplus possibles pourraient alors se situer entre 30 et 100 tonnes.

Pour 1988, nous ne prendrons pas en compte l'existence d'un nouveau et meilleur procédé, qui, à cette date, ne pourrait être déjà en exploitation (avant toute décision à ce sujet, il faut d'abord connaître parfaitement les possibilités du procédé du constructeur).

1.1.2. Les besoins en 6 APA ne posent pas non plus de problème puisqu'ils sont estimés à 44 tonnes, amoxicilline comprise, alors que le constructeur garantit 46 tonnes et que normalement on devrait atteindre 52 tonnes.

On peut cependant noter là que les surplus possibles en pénicilline G que nous venons d'évaluer ci-dessus, ne pourraient être transformés en 6 APA (en vue, par exemple, d'une exportation) que si chacun des 2 réacteurs installés était utilisé quotidiennement et non plus 1 jour sur 2 (on pourrait alors atteindre 104 tonnes de 6 APA).

1.1.3. Les consommations algériennes en semi-synthétiques, soit 52 tonnes par

an avec l'amoxicilline, seront également assurées sans problème.

Mais là, par contre, la limite supérieure des possibilités se situant à 65 tonnes, aucune marge importante n'existe. Et l'on peut donc dire que c'est à peu près à cette date (1988) qu'il y aura lieu d'augmenter les moyens de travail pour la préparation des semi-synthétiques.

1.1.4. Les besoins prévisibles en tétracyclines, 13.500 kg par an, ne demandent pour les satisfaire qu'une courte campagne d'environ 1 mois avec les 4 fermenteurs de la ligne tét: strepto.

Comme nous avons admis qu'il n'y aurait pas de production de streptomycine, les surplus possibles seront alors très importants: 110 à 130 tonnes par an. Et toujours avec le procédé du constructeur qu'il y a lieu de bien explorer avant d'éventuellement en rechercher un autre plus performant.

1.1.5. La streptomycine: pour mémoire

1.1.6. Le niveau d'occupation de l'usine de vrac, si l'on se borne à assurer les besoins intérieurs algériens, sera donc très faible en 1988.

1.1.6.1. en fermentation, moins de 50%:

- . environ 3,5 fermenteurs sur 5 pendant toute l'année, en pénicilline
- . 4 fermenteurs sur 4 pendant seulement environ 1 mois, en tétracyclines

1.1.6.2. en extraction:

- . utilisation à faible rythme de l'atelier d'extraction pénicilline
- . utilisation à un niveau à peu près normal de l'atelier d'hémi-synthèse
- . utilisation 1 mois sur 11, de la chaîne d'extraction tétracycline
- . aucune utilisation de la chaîne d'extraction streptomycine.

1.2. La situation en l'an 2000

Les besoins algériens auront certes notablement augmenté (tableaux 9, 10 et 11). Mais, d'un autre côté, nous devons considérer que le procédé de

fermentation pénicilline aura été changé au profit d'un procédé beaucoup plus performant; de même, peut être, pour le procédé tétracycline.

Dans ces conditions, en l'an 2000 et pour les différents produits, la situation serait sensiblement la suivante:

1.2.1. En pénicilline G, avec le procédé du constructeur majoré des marges de sécurité présumées, les besoins seraient tout juste assurés (229 tonnes contre 225 tonnes).

Avec un procédé de valeur internationale, il y aurait par contre une possibilité de larges quantités excédentaires: de l'ordre de 200 tonnes/an, en utilisant toute l'année les 5 fermenteurs de la ligne pénicilline. Et si l'on se limitait aux besoins intérieurs, 3 fermenteurs sur 5 seraient largement suffisants.

1.2.2. Pour le 6 APA, les 80 tonnes nécessaires en l'an 2000 seront aisément produits grâce à l'utilisation des 2 réacteurs installés dont la capacité de production peut aller, nous l'avons vu, jusqu'à 104 tonnes par an.

La marge qui resterait, soit 24 tonnes, pourrait permettre de transformer en 6 APA de l'ordre de 50 tonnes supplémentaires de pénicilline G. C'est beaucoup moins que l'excédent de production de pénicilline G qu'on peut attendre d'un procédé de niveau international (200 tonnes environ, comme on vient de le voir).

Si ces excédents, pour une raison ou une autre, devaient être transformés en 6 APA, c'est alors qu'il faudrait mettre en place un procédé enzymatique avec des installations et du matériel dimensionnés en conséquence.

1.2.3. Pour les semi-synthétiques, nous avons déjà évoqué le problème. Des compléments d'installations seront indispensables pour pouvoir assurer les besoins prévisibles. Et cela, dès les années 1989 -90.

1.2.4. En tétracyclines, les 4 fermenteurs ne seront utilisés, avec le procédé actuel et pour les besoins intérieurs, que pendant 2 à 3 mois par an. Et pendant moins de 2 mois si un procédé plus performant a été, d'ici là, mis en place.

1.2.5. Streptomycine: pour mémoire.

1.2.6. Le niveau d'occupation de l'usine devrait se présenter, en l'an 2000, de la manière suivante:

1.2.6.1. En fermentation, sans changement du procédé pénicilline, les 5 fermenteurs seraient utilisés toute l'année. Les besoins en tétracyclines occuperont les 4 autres fermenteurs 2 à 3 mois sur les 11 mois ouvrables. Et on aurait ainsi un coefficient d'utilisation de l'ordre de 65%. Et avec un nouveau procédé pénicilline, ce coefficient tombera alors à environ 45%.

Dans les 2 cas, une large capacité de fermentation reste inutilisée.

1.2.6.2. En extraction, la situation serait la suivante

- . atelier d'extraction pénicilline fonctionnant à un bon rythme si les 5 fermenteurs sont en service (procédé de fermentation changé ou non)
- . atelier de synthèse (6APA et semi-synthétiques) travaillant à fort régime
- . chaîne d'extraction tétracycline seulement en service 2 à 3 mois par an
- . chaîne d'extraction streptomycine, sans utilisation.

En fin de ce chapitre les tableaux 23, 24, 25 et 26 résument, de 4 ans en 4 ans, l'évolution des excédents (ou quelquefois des déficits) pour chacun des produits prévus et en fonction des capacités des procédés et des installations.

1.3. Les excédents: options possibles

Nous venons de mettre en évidence d'importants excédents dans les capacités de fabrication, notamment en fermentation.

Devant cette situation, 3 options principales peuvent s'envisager.

1.3.1. Ne rien faire de ces surcapacités et se résigner à voir l'usine vrac tourner au ralenti, avec même des installations totalement inutilisées (plusieurs fermenteurs, atelier tétracycline 8 ou 9 mois sur 11, chaîne streptomycine toute l'année).

C'est évidemment la plus mauvaise option.

1.3.2. Produire, bien au delà des besoins intérieurs, les antibiotiques pour lesquels l'usine a été conçue et exporter les surplus. Pour chacun des différents produits, les tableaux 23, 24, 25 et 26 déjà cités, donnent, suivant les cas de figures, l'importance de ces surplus.

A l'heure actuelle il ne semble pas impossible de trouver acquéreurs sur le marché international pour de la pénicilline G, du 6 APA, ou de la tétracycline.

Personne n'est évidemment capable de dire ce qu'il en sera dans 5 - 10 ou 15 ans.

1.3.3. Rechercher la pleine utilisation des installations par:

- . une orientation de la thérapeutique algérienne vers les productions prévues à MEDEA, plutôt que vers d'autres antibiotiques non prévus et donc importés
et aussi par
- . la production à MEDEA de substances non prévues à ce jour, non encore consommées en Algérie, mais qu'il est bien possible de voir apparaître et se développer dans les années qui viennent.

Nous allons maintenant examiner une telle possibilité qui, sans peut-être supprimer totalement les quantités qu'on ne peut qu'exporter, pourrait certainement les limiter fortement.

1.4. L'option "exportations minina"

Deux remarques préalables sont à faire.

Outre celle déjà indiquée sur la part anormalement faible des tétracyclines en Algérie par rapport à ce qui se passe ailleurs dans le monde, deux autres anomalies apparaissent.

1.4.1. La première anomalie, c'est l'absence totale de céphalosporines, alors que leur utilisation progresse fortement d'année en année dans la plupart des pays occidentaux. A ce jour, cette famille d'antibiotiques est devenue la première par le chiffre d'affaires et la troisième pour les tonnages produits; de l'ordre de 4000 tonnes/an, encore loin derrière les tétracyclines et les pénicillines.

Bien que ce groupe d'antibiotiques ne figure pas dans la liste OMS des 284 produits essentiels ni dans la liste algérienne des 534 produits essentiels, et qu'il est généralement déconseillé surtout dans les pays en développement sur la base de l'existence d'un éventail d'autres antibiotiques (comme par exemple les pénicillines semi-synthétiques) ayant des effets thérapeutiques très similaires pour un coût de traitement beaucoup moins élevé, un jour ou l'autre l'Algérie pourrait avoir une certaine demande pour cette famille d'antibiotiques.

1.4.2. La deuxième anomalie concerne les macrolides. Là, au contraire des céphalosporines, la part occupée par eux est très anormalement forte (27%), alors qu'en moyenne dans le monde elle se situe à moins de 10%.

Cette anomalie dont les motifs peuvent se trouver en partie dans le fait que la France, premier exportateur de médicaments en Algérie, est fortement producteur de ces macrolides, devrait normalement disparaître petit à petit, dès qu'il y aura une production domestique d'antibiotiques pouvant, dans la plus grande partie des cas, remplacer les macrolides. Ce serait alors les pénicillines semi-synthétiques qui bénéficieraient le plus de cet éventuel transfert.

1.4.3. Les céphalosporines dont nous allons maintenant examiner le cas, appartiennent à la même famille chimique que les pénicillines, la famille des lactamines.

La céphalosporine C qui est le point de départ de la série a été découverte il y a bien longtemps (1948), mais n'a pas en elle même d'activité antibactérienne notable et intéressante.

Ce n'est que beaucoup plus tard que, par des héli-synthèses à partir de la céphalosporine C, ont été obtenus des dérivés (avec substitutions possibles en deux positions de la molécule) doués de propriétés thérapeutiques intéressantes (notamment vis-a-vis des staphylocoques pathogènes à lactamase).

1.4.3.1. Pour l'obtention des céphalosporines, deux voies d'accès sont possibles:

. Fermentation d'un micro-organisme (Céphalosporium acremonium) excréteur de la céphalosporine. Puis extraction (assez semblable à celle de la

pénicilline G) et obtention de céphalosporine C pure. A partir de cette dernière, on prépare le 7 ACA (7 amino- céphalosporinic acid) par un procédé chimique très semblable à celui qui permet l'obtention de 6 APA à partir de pénicilline G. A noter qu'il n'y a pas actuellement de méthode enzymatique valable, comme pour le 6 APA. Enfin, à partir du 7 ACA, et toujours par voie chimique, on effectue les greffes de chaînes latérales donnant accès aux céphalosporines actives.

. On sait maintenant (depuis une dizaine d'années), en partant de pénicilline G, obtenir par voie chimique et avec des rendements tout à fait acceptables (50 à 60%) un produit, le 7 ADCA ("7 amino-desacetoxy- cephalosporinic acid") à partir duquel on prépare, dans de meilleures conditions que par la première voie, la plupart des céphalosporines substituées.

Il n'est pas bien aisé de savoir comment opèrent les grandes sociétés qui fabriquent des céphalosporines, ni de connaître dans quel sens ils orientent leur recherche et leur développement. Mais il semble presque certain que l'on s'achemine vers une quasi généralisation des voies chimiques partant de la pénicilline G pour l'accès aux céphalosporines substituées.

En fait, cela est tout à fait compréhensible si l'on se situe au plan économique. La pénicilline G, étudiée depuis plus de 40 ans avec de considérables progrès dans les rendements, revient beaucoup moins cher (de l'ordre de 3 fois moins) que la céphalosporine C: on trouve actuellement à des prix de l'ordre de 36 à 42 USD le kg. Et à partir du moment où les rendements chimiques de transformation "Pénicilline G - céphalosporines substituées" ont atteint un certain niveau, la pénicilline G devient alors la matière première de choix.

Si donc la SAIDAL décidait un jour de fabriquer les céphalosporines, il lui faudrait acquérir un know-how couvrant à la fois la transformation de la pénicilline G en 7 ADCA et la transformation du 7 ADCA en céphalosporines substituées.

Cela risque de ne pas être facile actuellement, la plupart des brevets étant toujours en période de protection.

1.4.3.2. Les effets, au complexe de MEDEA, d'une certaine production de céphalosporines seraient essentiellement les suivants:

d'une part une augmentation des besoins en pénicilline G, d'autre part la nécessité de créer un second atelier de chimie de synthèse comparable à celui qui existe pour les pénicillines semi-synthétiques et qui pourrait être aisément logé à la place de l'extraction streptomycine par exemple.

Imaginons que les céphalosporines prennent, dans quelques années en Algérie, la place qu'elles occupent actuellement en Europe, soit environ 25% en tonnage par rapport à l'ensemble de toutes les pénicillines. A l'horizon 2000, c'est donc environ 25 à 30 tonnes de céphalosporines qu'il y aurait lieu de préparer, ce qui exigerait de l'ordre de 80 tonnes de pénicilline G (compte tenu des rendements actuels et des différences de poids moléculaires).

Mais il serait certainement excessif d'ajouter ces 80 tonnes aux 229 tonnes déjà prévues pour l'an 2000. On doit en effet tenir compte qu'une partie notable de ces céphalosporines prendra la place de pénicillines semi-synthétiques. Bien qu'avancer un chiffre soit très hasardeux, nous estimerons que ce n'est que de 50 tonnes supplémentaires de pénicilline G dont on aura besoin (ce qui correspond à environ 60% de remplacement de pénicillines semi-synthétiques par des céphalosporines).

1.4.4. Les Macrolides. Si une bonne partie des consommations actuelles de macrolides disparaissait petit à petit au profit de pénicillines semi-synthétiques, il y aurait obligatoirement une demande supplémentaire de pénicilline G.

Projetée en l'an 2000 et s'il n'y avait pas changement dans les habitudes de prescription, la consommation des macrolides en Algérie atteindrait environ 90 tonnes par an (tableau 9). Et si on se rapproche des consommations qu'on constate ailleurs, elle ne devrait être que d'environ 30 tonnes.

La différence, soit une soixantaine de tonnes, devrait être produite, pour l'essentiel sous forme de pénicillines semi-synthétiques. Ceci correspondrait alors à une demande supplémentaire d'une centaine de tonnes de pénicilline G (fournissant 48 tonnes de 6 APA, puis 60 tonnes de pénicillines semi-synthétiques).

1.4.5. Les conséquences sur les besoins en pénicilline G et en 6 APA, en l'an 2000, des 2 hypothèses que nous venons d'examiner (une certaine production de céphalosporines et le remplacement aux deux tiers des macrolides par des

d'un nouveau procédé pénicilline qui alors fournirait largement les 379 tonnes par an avec 5 fermenteurs, sans poser le moindre problème au niveau de l'extraction.

1.4.6.3. Le 6 APA. C'est de 115 tonnes par an dont le complexe de MEDEA aurait besoin, en l'an 2000, dans le cadre de l'option retenue dans ce chapitre, alors que nous avons situé la limite des possibilités actuelles à 104 tonnes (tableau 15).

La différence est faible et, sans nul doute, plus faible que l'ordre de grandeur des erreurs que nous avons pu commettre, soit dans l'évaluation des consommations, soit dans les capacités et rendements du procédé chimique IBI.

On peut donc considérer que, pour le 6 APA, il y a équilibre entre les besoins estimés et les capacités de production.

1.4.6.4. Pour les semi-synthétiques, la limite de production que nous avons déterminée, soit 65 tonnes par an, serait, dans notre hypothèse de travail, à dépasser très largement, puisqu'il s'agirait de produire 136 tonnes par an.

La capacité de ce secteur de travail serait donc à accroître très fortement.

Rappelons d'ailleurs que même en dehors de notre hypothèse et en ne faisant que rester dans le cadre des consommations actuelles projetées jusqu'à l'an 2000, le problème devrait se poser vers les années 90, mais que des solutions nécessitant peu d'investissements sont possibles.

1.4.6.5. Pour le 7 ADCA et pour les céphalosporines, tout serait à créer. Et, pour l'essentiel, un second atelier de synthèse chimique où se feraient:

- la production, par voie chimique, du 7 ADCA à partir de pénicilline G
- la préparation de différentes céphalosporines à partir du 7 ADCA, et toujours par voie chimique.

Il est tout à fait impossible d'établir, avec quelque précision, le matériel et les installations qui seraient nécessaires. Ces procédés chimiques sont en pleine évolution et restent très secrets. On n'en connaît guère que les schémas chimiques. Et rien de valable ne pourra être conçu et chiffré tant qu'un know how précis n'aura pas été négocié.

1.4.7. Les principales conclusions et recommandations qu'on peut tirer de l'examen de cette option "exportations minima", sont les suivantes:

1.4.7.1. Nécessité du remplacement du procédé pénicilline par un procédé plus performant et permettant de fournir les 379 tonnes nécessaires en pénicilline G avec seulement 5 fermenteurs et sans que se pose un problème de capacité d'extraction. On peut même penser qu'il y aura un certain excédent de pénicilline G (ou de 6 APA) pour exportation (excédent qui sera fonction de la valeur du nouveau procédé).

1.4.7.2. Pas de problème de sous capacité au niveau du 6 APA et pas de nécessité de passer au procédé enzymatique, sauf exigence pour la partie exportable.

1.4.7.3. Importante sous capacité pour la préparation des pénicillines semi-synthétiques. Des solutions sans gros investissements paraissent possibles.

1.4.7.4. Nécessité d'acquérir un procédé pour préparer le 7 ADCA à partir de pénicilline G, puis pour préparer les céphalosporines à partir du 7 ADCA. Et, par voie de conséquence, nécessité de créer un second atelier de chimie de synthèse, ce qui risque de conduire à des investissements relativement lourds.

1.4.7.5. Les 4 fermenteurs en principe affectés à la tétracycline ne seront, pour les besoins intérieurs algériens, utilisés que 2 à 3 mois par an (ainsi d'ailleurs que l'atelier d'extraction). Le reste du temps, ils pourront, soit être laissés inutilisés, soit servir à fabriquer de la tétracycline pour exportation. Si cette dernière variante devait se produire, la recherche d'un nouveau procédé tétracycline s'imposerait.

1.4.7.8. Aucune solution n'est présentée pour l'utilisation, à d'autres fins, de la chaîne d'extraction streptomycine. La place disponible, une fois le matériel déplacé, pourrait servir à l'implantation de l'atelier de "synthèse céphalosporines".

1.4.7.9. Si, bien entendu, une production de céphalosporines ne s'avérait pas, pour un motif ou un autre, indispensable ou souhaitable, on se trouverait alors avec une importante quantité de pénicilline G (ou de 6 APA) excédentaire et qu'on ne pourrait que consacrer à l'exportation.

Remarque

En se placant dans les hypothèses du rapport général, on aurait, en l'an 2000, la situation générale suivante, famille d'antibiotiques par famille d'antibiotiques:

	Besoins algériens	Production nationale	Importations
Pénicilline G ou V	60 ^T	60 ^T	-
Pénic.semi-synthétiques	136 ^{T+}	136 ^T	négligeable
Céphalosporines	25-30 ^{T+}	25-30 ^T	négligeable
Tétracyclines	25-30 ^{T+}	25-30 ^T	-
Macrolides	30 ^T	0	30 ^T
	(3 antib.)		
Aminoglycosides et divers	20 ^T (une dizaine d'antibiot)	0	20 ^T

Un problème de surcapacité par rapport aux besoins algériens se posant, on est tenté de rechercher à l'occuper par une production importée. Les aminoglycosides sont trop éparpillés en un assez grand nombre d'antibiotiques pour qu'on s'y arrête. Par contre, on peut se poser la question pour les macrolides.

Les 3 macrolides consommés sont la spiramycine, l'oléandomycine et l'erythromycine. Il est tout à fait improbable que l'Algérie puisse obtenir une licence de procédé pour les 2 premiers qu'une seule société du monde fabrique. Pour l'erythromycine il en est autrement. Malheureusement la répartition des consommations entre ces 3 macrolides est la suivante:

Spiramycine 47%
Oléandomycine 43%
Erythromycine 10%

Si les autorités algériennes estiment qu'en renversement de tendance

peut se faire à l'intérieur des macrolides et au profit de l'erythromycine, une production d'une vingtaine de tonnes par an (sur les 30 tonnes de macrolides prévues pour l'an 2000) pourrait se justifier .

A noter brèvement:

- . que l'extraction se fait au moyen de solvants et que l'investissement serait important
- . qu'une possibilité d'exportation est tout à fait improbable
- . qu'IBI est (ou a été) producteur et doit donc avoir un procédé.

Le tableau 27, en fin de ce chapitre, schématise, dans le cadre de l'option "exportations minima", l'affectation de la cuverie de fermentation et les destinations des produits fabriqués.

1.5 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

1.5.1 Conclusions

1.5.1.1. Les surcapacités de production

La plus importante conclusion qui se dégage, lorsqu'on compare les capacités potentielles de production à MEDEA avec les besoins intérieurs algériens projetés jusqu'à l'an 2000 (et sans faire entrer une quelconque modification dans la répartition actuelle des consommations entre les différentes familles d'antibiotiques), c'est qu'il existe des surcapacités, même si dans un cas (les pénicillines semi-synthétiques) il y aura au contraire lieu de faire quelques compléments d'installations.

Ces surcapacités sont faibles ou relativement faibles si l'on se contente des procédés du constructeur qui restent médiocres même en les surévaluant des marges de sécurité présumées prises par lui.

Elles deviennent fortes et même très fortes si on imagine que les procédés du constructeur sont remplacés, dans les années qui viennent, par des procédés de niveaux internationaux.

Il est à faire remarquer que l'abandon de toute production de streptomycine, décision que nous avons considérée comme évidente, et donc acquise, n'est pas pour peu dans l'existence de ces surcapacités (près de 25% de la capacité de fermentation, par exemple).

1.5.1.2. Les possibilités d'exporter

Exporter ces excédents, soit sous forme de pénicilline G ou de 6 APA, soit sous forme de tétracycline ou d'oxytétracycline, est bien évidemment la première idée qui vient à l'esprit.

Mais, comme on peut le voir sur les tableaux 23,24,25 et 26, il s'agit de quantités très importantes: de 200 à 300 tonnes/an pour la pénicilline G, de l'ordre de 150 tonnes/an pour les tétracyclines (en se plaçant, bien entendu, dans l'hypothèse "procédés de niveaux internationaux").

Et on peut avoir des craintes sur les possibilités d'exporter de tels tonnages qui sont de nature à perturber sérieusement le marché international du vrac dont, par ailleurs, les évolutions au cours des années qui viennent, sont totalement imprévisibles.

Sans pour autant considérer que, pour la SAIDAL, les exportations sont à exclure, il serait souhaitable de pouvoir réduire les excédents exportables à des niveaux plus raisonnables.

1.5.1.3. La limitation des quantités exportables

Est-il possible de réduire les quantités exportables par une augmentation des besoins intérieurs, tout en conservant, bien entendu, le plein emploi des installations?

Trois possibilités sont étudiées dans ce rapport :

- 1.5.1.3.1. Préparer l'amoxicilline à MEDEA, alors que cette importante pénicilline semi-synthétique n'y est pas prévue à ce jour.

- 1.5.1.3.2. Faire en sorte que la plus grande partie des macrolides aujourd'hui consommés en Algérie à un taux très anormalement élevé par rapport aux autres antibiotiques, soient petit à petit remplacés par des pénicillines semi-synthétiques.
- 1.5.1.3.3. Préparer à MEDEA, d'ici quelques années et à condition que leur emploi continue à se développer dans le monde, une certaine quantité de céphalosporines, en partant, pour cette fabrication, de pénicilline G.

Ces propositions conduisent, toutes les trois, à des besoins supplémentaires en pénicilline G et permettraient alors, si elles étaient toutes les trois mises en oeuvre, de limiter les quantités de pénicilline G à exporter à un niveau beaucoup plus raisonnable, de l'ordre de 50 tonnes/an, ou l'équivalent en 6 APA (voir tableau 27).

Malheureusement, aucune solution de même type ne semble pouvoir être avancée pour les tétracyclines. Pour cette famille d'antibiotiques, on peut seulement espérer que, d'une part les besoins en thérapeutique humaine (anormalement faibles en Algérie) prendront dans l'avenir une place voisine de celle qu'elle a ailleurs, et que d'autre part viendront s'ajouter à ces besoins en thérapeutique humaine des tonnages non négligeables pour le secteur vétérinaire et l'alimentation du bétail. Mais, quoi qu'il en soit, il restera pour l'exportation des quantités encore importantes.

1.5.2. Recommandations

1.5.2.1. Commencer par fonctionner avec les procédés du constructeur pendant suffisamment de temps pour avoir une idée précise de leurs réelles potentialités. Et cela peut demander de une à deux années. Avant cela, ne rien décider en ce qui concerne des procédés de remplacement.

1.5.2.2. Par contre, se préoccuper rapidement d'un procédé pour l'amoxicilline, soit par l'achat d'un know-how (IBI?), soit par une mise au point en Algérie même, au moyen de sources bibliographiques.

1.5.2.3. Assez rapidement également (1989 - 90), il y aura lieu de se préoccuper d'augmenter la capacité de préparation des pénicillines semi-synthétiques à partir de 6 APA. Les aménagements nécessaires devraient se limiter à l'implantation de deux cuves supplémentaires (8 m³ chacune) et à quelques modifications sur les cuves existantes: ils ne devraient représenter qu'une dépense faible.

1.5.2.4. Il est quasiment certain que le procédé SQUIBB de fermentation pénicilline G sera très insuffisant et donc à remplacer. Le constructeur promet 1700 kg d'activité dans le bouillon fermenté, par récolte et en environ 200 heures.

Si le procédé, dans la réalité, ne montre par une potentialité d'au moins 2200 kg, l'achat d'un procédé plus performant paraît à la fois indispensable et urgent.

N'acheter un nouveau procédé que s'il garantit un minimum de 3000 kg par récolte et toujours en environ 200 heures.

La justification d'un nouveau procédé nettement plus performant se trouve non seulement dans la possibilité de produire davantage avec les 5 fermenteurs, mais aussi dans l'exploitation elle-même, avec la possibilité d'obtenir des prix de revient plus normaux.

1.5.2.5. L'acquisition d'un procédé tétracycline plus performant ne se justifie guère s'il ne s'agit que d'assurer les besoins domestiques prévisibles. Elle ne pourrait se justifier pleinement que s'il était décidé de jouer la carte d'une importante exportation de tétracyclines.

1.5.2.6. Pour la pénicilline G comme pour les tétracyclines, la recherche éventuelle d'un meilleur procédé devrait commencer par l'exploration des possibilités actuelles des sociétés IBI et SQUIBB.

1.5.2.7. Créer un second atelier d'extraction pénicilline (par exemple, atelier mixte "tétra-péni") pour aller au delà de 5 fermenteurs affectés à la pénicilline, serait effectivement possible. Mais très coûteux en investissements.

Et si l'Algérie produit déjà 400 à 450 tonnes/an de pénicilline G (avec 5 fermenteurs et un nouveau procédé), cela paraît déjà très important (production mondiale de l'ordre de 15,000 tonnes/an).

Pénicilline G (ou V) excédents de production possibles de 1988 à 2000

	<u>Production annuelle</u>	<u>Extraction</u>	<u>Excédents par rapport aux besoins prévisibles</u>			
	<u>avec 5 fermenteurs</u>	<u>et annexes</u>	<u>1988</u>	<u>1992</u>	<u>1996</u>	<u>2000</u>
<u>Procédé SQUIBB</u>						
- Selon garanties constructeur	155 tonnes	OK	30 t.	équilibre	déficit (-40t.)	déficit (-74t.)
- Sans marges constructeur	225 tonnes	OK	100 t.	68 t.	30 t.	équilibre
<u>Procédé de niveau international</u>	400 à 450 tonnes	OK	275 à 325 t.	243 à 293 t.	205 à 255 t.	171 à 221 t.

Tableau No. 23

1. Au delà de 5 fermenteurs affectés (5 récoltes tous les 10 j.) et avec un procédé à haut rendement, il serait très probablement difficile d'assurer l'extraction. Avec le procédé actuel, on devrait, au maximum, pouvoir affecter 6 fermenteurs (6 récoltes tous les 10 jours). Ainsi, au delà de 5 (ou 6) fermenteurs affectés, le problème d'un second atelier d'extraction pour la pénicilline G se poserait.
2. Pour les excédents, plusieurs possibilités:
 - exportations soit sous forme de pénicilline G, soit sous forme de 6 APA
 - davantage de semi-synthétique (remplacement d'une partie des macrolides)
 - céphalosporines à partir de pénicilline G.

Le 6 APA excédents de production possibles de 1988 à 2000

	<u>Production annuelle</u>		<u>Excédents par rapport aux besoins prévisibles</u>			
	<u>6 APA (equiv. péni G)</u>		<u>en 6 APA (equiv. péni. G)</u>			
			<u>1988</u>	<u>1992</u>	<u>1996</u>	<u>2000</u>
<u>Procédé chimique</u> <u>1 seul réacteur</u>	- Selon garanties constructeurs	46 t (102 t)	4t (8,5t)	déficit -8t(17t)	déficit -22t(48t)	déficit -34t (74t)
	- Sans marges et rythme optimum	52 t (108 t)	10t (21t)	équilibre	déficit -16t(33t)	déficit -28t(58t)
<u>Procédé chimique</u> <u>les 2 réacteurs</u>		104 t (217 t)	62t (129t)	50t(104t)	36t(75t)	24t(50t)

Tableau No. 24

1. Sans changement du procédé pénicilline G, la totalité des excédents pourraient être transformés en 6APA, si on le désirait (avec les 2 réacteurs en service).
2. Un procédé enzymatique en remplacement du procédé chimique devrait être envisagé dans deux hypothèses
 - La limite de 104 t. |an doit être dépassée (par ex: procédé pénicilline plus performant et ventes export sous forme de 6 APA).
 - La possibilité d'exporter est liée à l'utilisation d'un procédé enzymatique (exigences de la clientèle).

Pénicillines semi-synthétiques excédents de production possibles de 1988 à 2000

	<u>Production annuelle</u>	<u>Excédents prévisibles</u>			
	<u>possible</u>	<u>1988</u>	<u>1992</u>	<u>1996</u>	<u>2000</u>
<u>Sans modification des installations</u>					
* Selon engagements du constructeur	45 t.	déficit (- 5t.)	déficit (- 19 t.)	déficit (- 35 t.)	déficit (- 50 t.)
* Sans marges et avec rythme optimum	65 t.	15 t.	équilibre	déficit (- 15 t.)	déficit (- 30 t.)
<u>Avec aménagements des installations</u> (peu importants)	de l'ordre de 100 à 120 t.	50 à 70 t.	36 à 56 t.	20 à 40 t.	équilibre

1. Toutes se font à partir de 6 APA et avec un schéma réactionnel identique, mais les rendements poids/poids sont différents suivant les pénicillines préparés ($\pm 10\%$). Nous avons néanmoins, pour simplifier, pris des rendements moyens, sans donc distinguer les unes des autres les différentes pénicillines semi-synthétiques à prévoir (ampicillin - oxacilline - amoxicilline).
2. Avec des aménagements relativement peu importants les besoins prévisibles aujourd'hui seront assurés jusqu'à la fin du siècle.
3. Les excédents de capacité de production sont relativement faibles et pourront être totalement utilisés si une partie des macrolides est remplacée par des pénicillines. Ils peuvent même être insuffisants au cours des dernières années du siècle.

Les tétracyclines excédents de production possible le 1988 à 2000

	<u>Production annuelle</u>	<u>Extraction</u>	<u>Excédents par rapport aux besoins prévisibles</u>			
			<u>1988</u>	<u>1992</u>	<u>1996</u>	<u>2000</u>
<u>Procédé IBI</u>						
* Selon garanties constructeur	126 t.	OK	112 t.	108 t.	104 t.	100 t.
** Sans marges constructeur et rythme optimum	145 t.	OK	131 t.	127 t.	123 t.	119 t.
<u>Procédé du niveau international</u>	190 t.	OK	176 t.	172 t.	168 t.	164 t.

Les besoins prévisibles sont très faibles et une campagne d'1 à 2 mois par an avec les 4 fermenteurs serait suffisante pour les assurer, même s'ils s'avéraient un peu plus importants (secteur vétérinaire, remplacement partiel de certains macrolides).

Trois options principales:

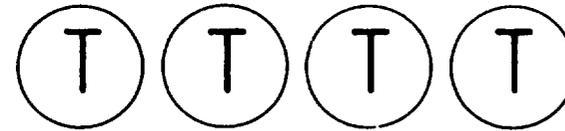
- * Laisser 4 fermenteurs (sur 9) vides pendant 9 à 10 mois par an (et avec eux l'atelier d'extraction tétracycline).
- * Produire les excédents possibles et les exporter (soit au moins 100 tonnes par an).
- * Réaménager l'atelier d'extraction "tétra-strept" pour en faire un atelier mixte "tétra-péni" fonctionnant alors 2 mois/an en tétra et 9 mois en péni. Assez lourds investissements à prévoir (notamment au niveau de l'extraction au solvant). Nouvelles et importantes quantités de pénicilline disponibles. Solution peu raisonnable.

**ANTIBIOTIQUES
SITUATION LA PLUS PROBABLE EN L'AN 2000**

TABLEAU NO. 27

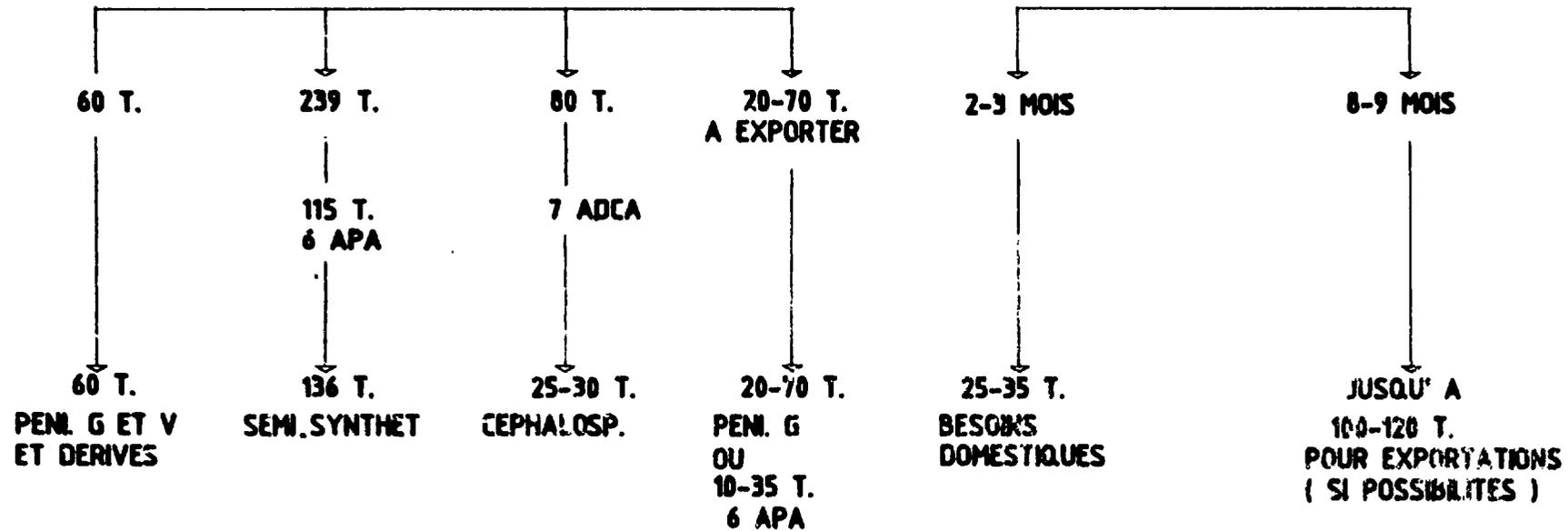


**5 FERMENTEURS EN PENICILLINE G (AU V),
11 MOIS SUR 11**



**4 FERMENTEURS EN TETRACYCLINES
(TETRA ET OXYTETRA)**

400 A 450 TONNES PAR AN



1.5.2.8. La mise en oeuvre d'un procédé enzymatique pour le 6 APA paraît inévitable, mais à terme. Pour l'instant, rien ne la justifie, ni des motifs de capacité de production, ni de très importants motifs économiques (coût d'exploitation). Elle pourrait cependant se justifier plus tôt que prévu, dans le cas où des possibilités d'exportations y seraient liées.

1.5.2.9. Faire en sorte que les consommations de macrolides très anormalement élevées en Algérie, aillent petit à petit en diminuant, au profit des antibiotiques fabriqués en Algérie même: pénicillines semi-synthétiques principalement et, peut-être, tétracyclines.

1.5.2.10. Compte tenu de ce qui se passe ailleurs, une certaine production de céphalosporines à partir de pénicilline G peut, à terme, se justifier en Algérie.

Mais comme il s'agira obligatoirement d'investissements importants, tant au niveau de l'achat des procédés qu'à celui des installations, il y a lieu d'agir avec prudence et de ne pas se presser. D'ailleurs, on peut penser que les choses seront plus faciles que maintenant d'ici quelques années.

Ainsi une enquête sérieuse ne devrait démarrer, à notre avis, qu'à partir des années 1990.

2. LA FORMULATION ET LE CONDITIONNEMENT DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

2.1. L'évolution de l'offre et de la demande

L'évolution de l'offre et de la demande des spécialités antibiotiques en Algérie, c'est la projection de leur consommation estimée, d'une part, et les capacités de production au complexe de Médéa d'autre part, ainsi que les capacités disponibles dégagées, est présentée sur le tableau 28.

Pour avoir une idée générale sur les capacités effectives en 1991 comparées à la consommation projetée pour les années 1991, 1995 et 2000, de même que sur les capacités dégagées, le tableau no 29 résume la situation.

Les chiffres montrent qu'à l'exception des comprimés, des sirops après 1995 et éventuellement les sirops secs, il y a d'importantes

ANTIBIOTIQUES
OFFRE ET DEMANDE DES ANTIMINECTEURS PRINCIPAUX

	POUDRES INJECTABLES		AMPOLES STER. PAR FLT.		CELLULES		COMPRES		SEROS SECS		SEROS LIQ.		POMMES		COLLYRES		AMPOLES STERILISABLES PAR CHAUFFUR		
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
1987																			
CONSUMMATION	6633	572	607	2376	597	3933	16740	436	341	1089	421	7585							
CAPACITE	2090	2090	1200	7110	1423	320	320	320	320	320	320	320	320	320	320	320	320	320	320
DIFFERENCE	-3923	-518	-593	-672	-13533	-3177	-16740	-886	-021	-059	-424	2785							
1988																			
CONSUMMATION	6300	1616	636	2532	758	4602	15847	448	381	1186	465	7916							
CAPACITE	2790	2790	1600	12070	18970	9494	430	430	430	430	430	6400							
DIFFERENCE	-3510	-1174	-964	-9535	-18212	-6808	-15847	-002	-049	-184	-465	-1516							
1989																			
CONSUMMATION	6605	1661	667	2756	825	5385	17015	502	426	1292	510	8266							
CAPACITE	4250	4250	1400	18400	28930	14460	730	730	730	730	730	9760							
DIFFERENCE	-2355	-2589	-1733	-15644	-28105	-9075	-17015	-228	-234	-808	-510	-1494							
1990																			
CONSUMMATION	6925	1707	700	3001	900	6304	18274	576	476	1607	559	8632							
CAPACITE	5450	5450	3140	23540	37000	18500	840	840	840	840	840	12520							
DIFFERENCE	-1475	-3743	-2440	-20539	-36100	-12196	-18274	-382	-364	-840	-559	-3888							
1991																			
CONSUMMATION	7230	1746	734	3267	979	7370	19624	577	532	1520	612	8976							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-1290	-4194	-2686	-22383	-39341	-12790	-19624	-433	-388	-1100	-612	-4664							
1992																			
CONSUMMATION	7509	1777	769A	3556	1065	8633	21076	619	595	1628	671	9286							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-1569	-4163	-2651	-22094	-39255	-11527	-21076	-391	-325	-1292	-671	-4354							
1993																			
CONSUMMATION	7762	1801	803	3839	1150	10043	22481	659	658	1729	729	9563							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-1822	-4139	-2617	-21811	-39170	-10117	-22481	-351	-282	-1191	-729	-4077							
1994																			
CONSUMMATION	7983	1824	838	4145	1242	11683	23981	702	728	1820	792	9807							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-2043	-4116	-2582	-21505	-39078	-8477	-23981	-308	-192	-1100	-792	-3833							
1995																			
CONSUMMATION	8168	1843	875	4476	13442	13592	25585	748	805	1896	861	10011							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-2228	-4097	-2545	-21174	-38978	-6568	-25585	-262	-115	-1072	-861	-3629							
1996																			
CONSUMMATION	8315	1863	908	4793	1437	15715	27104	792	881	1961	927	10174							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-2375	-4077	-2512	-20857	-38883	-4445	-27104	-218	-039	-920	-927	-3482							
1997																			
CONSUMMATION	8465	1884	943	5132	1538	18170	28715	838	964	2026	998	10349							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-2525	-4056	-2477	-20518	-38782	-1990	-28715	-172	-044	-894	-998	-3291							
1998																			
CONSUMMATION	8618	1905	980	5495	1647	21008	30423	886	1055	2063	1075	10523							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-2678	-4035	-2440	-20155	-38673	-840	-30423	-124	-135	-827	-1075	-3117							
1999																			
CONSUMMATION	8774	1926	1013	5834	1748	24138	32003	930	1142	2163	1147	10700							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-2834	-4014	-2607	-19816	-38572	-3978	-32003	-000	-222	-757	-1147	-2940							
2000																			
CONSUMMATION	8932	1947	1047	6195	1857	27735	33667	977	1236	2235	1225	10879							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-2992	-3993	-2373	-19455	-38463	-6675	-33667	-033	-316	-685	-1225	-2761							
2005																			
CONSUMMATION	9770	2056	1205	7988	2394	53737	41762	1203	1733	2635	1617	11826							
CAPACITE	5940	5940	3420	25650	40320	20160	920	920	920	920	920	13640							
DIFFERENCE	-3830	-3884	-2215	-17662	-37926	-33577	-41762	-193	-613	-285	-1617	-1814							

ANTIBIOTIQUES
COMPARAISON DES CAPACITES ET DE LA CONSOMMATION
 (TABLEAU COMPARATIF)

TABLEAU: 29
 EN MILLIONS D'UNITES DE PRISE

NO.	INTITULE	CAPACITES CONTRACTU- ELLES	CAPACITES EFFECTIVES (1991 ¹)	CONSOMMATION			CAPACITE DEGAGEES		
				1991	1995	2000	1991	1995	2000
1.	POUDRES INJECTABLES (FLACONS)	80.00	118.80	89.76	100.11	108.79	29.04	18.69	10.01
2.	AMPOULES SOLVANT	80.00	136.40	89.76	100.11	108.79	46.64	36.29	27.61
3.	AMPOULES (FILTRATION)	10.00	34.20	7.34	8.75	10.47	26.86	25.45	23.73
4.	SIROPS SECS	3.50	10.10	5.77	7.48	9.77	4.33	2.62	0.33
5.	SIROPS	3.60	9.20	5.32	8.05	12.36	3.88	1.15	-
6.	POMMADES	17.00	38.40	15.20	18.98	22.35	23.20	19.42	16.05
7.	COMPRIMES	35.00	201.60	269.94	391.77	614.02	-	-	-
8.	GELULES	272.00	659.70	42.46	58.18	80.52	617.24	601.52	579.18

capacités dégagées, surtout dans le domaine des gélules, l'excès des capacités diminuant, bien sur, avec l'augmentation de la consommation dans le temps.

2.2. Termes de l'adéquation

Dans l'adéquation de l'offre à la demande, ou autrement dit, l'adéquation entre les capacités de production disponibles et les estimations de la consommation des spécialités d'antibiotiques, ont été pris en compte:

2.2.1. Les estimations de la consommation telles que définies précédemment après discussion et adoption d'une hypothèse unique.

2.2.2. Les capacités en formulation et conditionnement telles que définies précédemment, basées sur une montée en cadence à deux équipes jusqu'à l'atteinte du rythme de croisière, suivant l'illustration d'une simulation de la production sur le tableau no 19.

2.3. Considérations générales

Afin de résoudre le problème de l'adéquation entre les capacités et la consommation et de déterminer les scénarii les plus plausibles, les postulats suivants ont été pris en considération:

2.3.1. Effectuer le moins d'investissements possibles et le moins de modification dans les bâtiments.

2.3.2. Considerer comme effectifs les reports de consommation à forme galénique similaire (comprimés, dragées, gélules).

2.3.3. La production nationale sera sujet à un traitement préférentiel de la part des trois entreprises de distribution à forme galénique et prix similaires.

2.3.4. L'utilisation du matériel disponible et des capacités dégagées seraient privilégiés par rapport aux considerations de coût industriel (gélules plutôt que comprimés, par exemple).

2.3.5. Prise en compte des possibilités de mise au point de l'URM à El Harrach.

2.3.6. La marche en 2 équipes ayant souvent été recommandée, le personnel sera plus élevé que prévu et il faudra accorder la plus grande attention aux problèmes de logistique (cantins, vestiaires).

2.4. Les scénarii les plus plausibles

Compte tenu des considérations générales énumérées sous 2.3., un certain nombre de scénarii n'a pas été présenté, une analyse systématique ne permettant la possibilité que des scénarii décrits ci-après.

2.4.1. Poudres injectables

L'examen du tableau no 28 montre une sous-capacité générale au bâtiment des pénicillines et une surcapacité constante au bâtiment des autres antibiotiques avec un point d'étalement entre les deux bâtiments en 1989. Par exemple, en 1991 au rythme de croisière la sous-capacité du bâtiment A sera de 12,9 millions unités et la surcapacité du bâtiment B sera de 41,94 millions. Compte tenu de la différence de capacité entre remplissage et ligne de conditionnement, on estime à 5,4 millions par bâtiment et par an le nombre de flacons supplémentaire dont les lignes de conditionnement ne permettent pas le passage.

2.4.1.1. Analyse des options⁽¹⁾

L'existence d'option dans ce cas est essentiellement liée au problème de la contamination par la pénicilline.

Ce problème, ainsi que celui de la sensibilisation sont loin d'être élucidés clairement et les publications sont peu nombreuses. Il y a un lien évident avec la concentration et le phénomène répétitif, mais la limite de concentration est liée aux limites de l'analyse bactériologique, et d'autre part la proximité d'une source de contamination, dont les normes de distance n'ont pas été déterminées ainsi que les conditions météorologiques rend aléatoire les problèmes de concentration en faible dose. (On peut s'interroger

également sur les traces de pénicilline existant sur la paroi externe des flacons remplis.)

2.4.1.1.1. Limitation de la contamination dans le temps

L'option consiste à remplir et conditionner des flacons de type pénicilline dans le bâtiment B normalement réservé aux autres antibiotiques.

Cette fabrication se fera par campagne afin de séparer réellement dans le temps les 2 lignes d'antibiotiques.

La sous-capacité du bâtiment A varie de 12,0 millions en 1989 à 38,0 millions/unités de prise en 2005, sous-capacité largement absorbée par le bâtiment B qui devient en surcapacité à partir de 1989. (Les 23,55 millions de sous-capacité au bâtiment A sont couverts par les 25,89 millions de surcapacité au bâtiment B).

2.4.1.1.2. Limitation de la contamination par l'espace clos⁽²⁾

Séparation par partition totale type cloison vitrée de l'ensemble remplissage conditionnement proche du mur extérieur dans le bâtiment B.

Création d'une cellule pénicilline indépendante de l'ensemble des autres antibiotiques du bâtiment B.

Cette option sous entend

- La mise en place et l'achat d'au moins une machinerie indépendante de climatisation pour l'ensemble
- La modification du flux personnel par ouverture d'une porte dans le mur extérieur et création d'un vestiaire
- La modification du flux produit par ouverture d'une porte dans le mur extérieur
- La modification et l'agrandissement de la partie référencée 58.
- La fermeture de la partie 34.

Cette option aura donc pour conséquence un isolement complet de cette cellule pénicilline qui ne pourra bénéficier de la logistique du bâtiment et des circuits normaux.

Tout devra passer par l'extérieur et subir les contraintes du changement de zone. Cela implique une place suffisante pour la création des sas nécessaires et donc une construction vers l'extérieur.

2.4.1.2. Recommandations:

- Conditionnement Hôpital: Afin d'optimiser pleinement les capacités disponibles d'une part pour des problèmes de coût industriel liés au prix des articles de conditionnement et à l'utilisation du personnel en cas d'arrêt des machines de thermoformage et de conditionnement d'autre part, il est recommandé:

De court-circuiter la production après étiquetage sur la table tournante et de déverser le surplus dans des bacs plastiques.

De mettre au point un conditionnement hôpital de 50 flacons et 50 ampoules solvant comprenant une boîte carton à fermeture bloquée par poussage et livrée à plat et un croisillon livré à plat de 50 ampoules.

D'installer une table de conditionnement manuel de 10 personnes dont 3 personnes permanentes en 2 équipes avec une base de conditionnement de 30 unités/par heure et par personne. (Une variante pourrait consister à conditionner dans une boîte carton 100 flacons et dans une autre boîte carton 100 ampoules, mais le numéro de lot et date de validation devront être portés sur chaque ampoule)

- Remplissage et conditionnement de collyres secs type Bacicoline à partir de 1989:

- la capsule aluminium sera modifiée pour être déchirable
- la barquette sera conservée
- l'étui carton sera agrandi pour y loger le capuchon verseur qui sera acheté stérilisé sous sachet à l'extérieur.

Le conditionnement et le vignetage seront manuels sur la table de conditionnement manuel installée, ce qui suppose un court-circuitage après le thermoformage et le dépôt du flacon et de l'ampoule.

- Remplissage et conditionnement de flacons pénicilliniques dans le bâtiment B avec comme option retenue "limitation de la contamination dans le temps".

Les Avantages

Cette option a été retenue préférentiellement à l'option "espace clos" pour les raisons suivantes:

- Conformité aux opinions de l'OMS (3)
- Conformité aux pratiques de sociétés de réputation mondiale
- Flexibilité de production maintenue (Voir Tableau no 30)
- Possibilité de débiter immédiatement sans investissement ni modification de bâtiment.

Les Inconvénients

La nécessité de marcher en campagne amènera une légère augmentation des stocks

Après chaque campagne de pénicilline un nettoyage systématique (4) d'une durée de 8 jours devra être entrepris qui consistera en:

- Ventilation continue 48 heures minimum à capacité normale

**ANTIBIOTIQUES
POUDRES INJECTABLES ET COLLYRES
(OPTION "ESPACE CLOS")**

TABLEAU: 30
EN MILLIONS D'UNITES

		2 LIGNES A + 1 LIGNE B	1 LIGNE B	
			POUDRES INJECTABLES	COLLYRES A PREPARER
1987	CONSOMMATION	60.13	15.72	-
	CAPACITE	30.20	11.60	-
	DIFFERENCE	- 29.93	-4.12	-
1988	CONSOMMATION	63.00	16.16	-
	CAPACITE	38.30	15.50	-
	DIFFERENCE	- 24.70	-0.66	-
1989	CONSOMMATION	66.05	16.61	2.50
	CAPACITE	61.40	23.60	-
	DIFFERENCE	- 4.65	+ 4.49	-
1990	CONSOMMATION	69.25	17.07	2.74
	CAPACITE	78.70	30.30	-
	DIFFERENCE	+ 9.45	+10.49	-
1991	CONSOMMATION	72.30	17.46	3.00
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	+ 13.50	+12.54	-
1992	CONSOMMATION	75.09	17.77	3.29
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	+ 10.71	+11.94	-
1993	CONSOMMATION	77.62	18.01	3.57
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	+ 8.18	+11.42	-
1994	CONSOMMATION	79.83	18.24	3.88
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	+ 5.97	+10.88	-
1995	CONSOMMATION	81.68	18.43	4.22
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	+ 4.12	+10.35	-
1996	CONSOMMATION	83.15	18.62	4.54
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	+ 2.65	+ 9.83	-
1997	CONSOMMATION	84.65	18.84	4.89
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	+ 1.15	+ 9.27	-
1998	CONSOMMATION	86.18	19.05	5.27
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	- 0.38	+ 8.68	-
1999	CONSOMMATION	87.74	19.26	6.52
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	- 1.94	+ 8.12	-
2000	CONSOMMATION	89.32	19.47	6.00
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	- 3.52	+ 7.53	-
2005	CONSOMMATION	97.70	20.56	7.92
	CAPACITE	85.80	33.00	-
	DIFFERENCE	- 11.90	+ 4.52	-

Démontage des machines pour maintenance générale avec parallèlement nettoyage d'abord à l'eau additionnée d'un détergent suivi d'un essuyage par exemple, à l'alcool méthylique ou au Trichlorethylène

- Changement de tous les filtres avec nettoyage des parties accessibles
- Double nettoyage de la salle entière murs - sols - plafonds à l'eau additionnée d'un détergent précédée d'un dépoussierage

L'efficacité du nettoyage sera vérifiée par analyse.

Modalités d'application

Travail en 2 équipes avec montée en cadence pendant 5 ans selon schéma accepté avec début des 1987.

2.4.1.3. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production. L'adéquation est illustrée par un graphique dans le tableau 32.

Par exemple, en 1991 au rythme de croisière la consommation totale y compris les collyres sera de 92,76 millions pour une capacité de 118,8 millions.

2.4.1.4. Le tableau no 33 illustre la capacité dégagée pour l'exportation. Par exemple, en 1991 elle sera de 26,04 millions. Celle-ci devra se limiter à une partie de la gamme de produits destinée à la consommation nationale comme l'ampicilline ou l'amoxicilline, ou aux nouveaux produits qui pourraient être introduits sur le marché international d'ici là (5).

2.4.2. Ampoules stérilisables par la chaleur

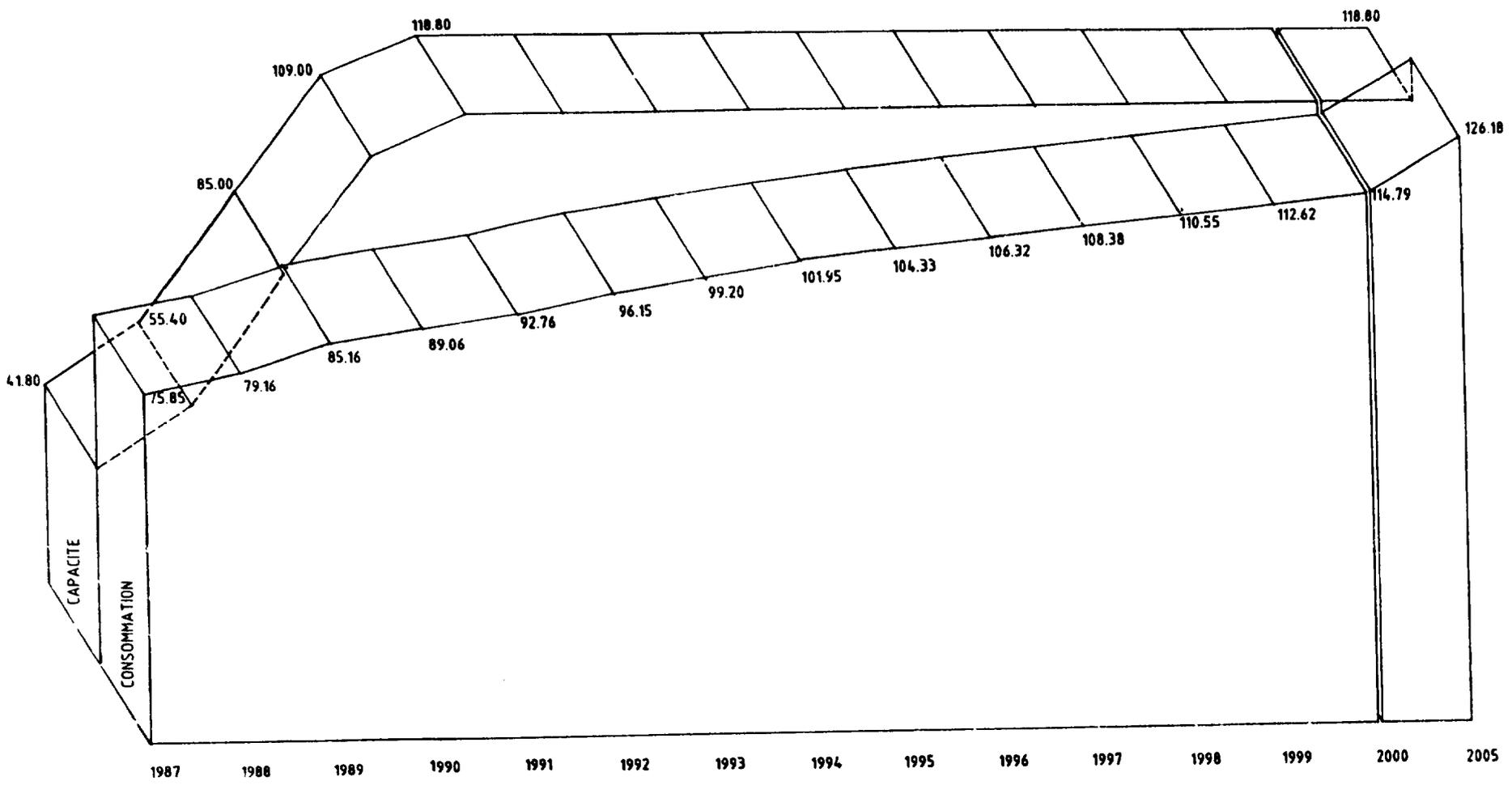
L'examen du tableau no 28 fait apparaître à partir de 1989 une surcapacité de 7,44 millions d'unités, surcapacité qui atteint son maximum au rythme de croisière en 1991 avec 46,64 millions d'unités. Il est à noter que la capacité de production des ampoules est de toute façon plus élevée que celle des flacons de poudres injectables.

ATERQUATION DE L'OFFRE A LA DEMANDE (TABLEAU RECAPITULATIF)

TABLEAU NO : 31

	POMMES BUTYRABLES			ANFOULES STERILISABLES PAR CHALEUR SECS			SROOPS			SROOPS SECS			SROOPS LIQUIDES			CONFRIES			ANFOULES STERILISABLES PAR PASTILATION			
	A	B	A-B	A	B	A-B	A	B	A-B	A	B	A-B	A	B	A-B	A	B	A-B	A	B	A-B	
1987	CONSUMATION	64.0	63.7	0.3	4.34	4.34	0.00	3.51	23.24	66.97	30.00	36.97	17.30	17.30	0.00	17.30	17.30	0.00	17.30	17.30	0.00	6.97
	CAPACITE	28.90	28.90	0.00	3.50	3.50	0.00	2.28	45.75	71.28	31.60	45.78	14.20	14.20	0.00	14.20	14.20	0.00	14.20	14.20	0.00	22.00
	DIFFERENCE	-39.23	-34.8	-4.43	-0.84	-0.84	0.00	-0.21	-21.99	-4.31	-4.31	-4.31	-4.31	-4.31	0.00	-4.31	-4.31	0.00	-4.31	-4.31	0.00	-5.93
1988	CONSUMATION	63.00	64.00	-1.00	4.40	4.40	0.00	3.01	25.32	62.90	32.71	40.19	17.48	17.48	0.00	17.48	17.48	0.00	17.48	17.48	0.00	11.90
	CAPACITE	27.00	27.00	0.00	4.70	4.70	0.00	4.30	40.35	69.70	11.00	58.70	11.00	11.00	0.00	11.00	11.00	0.00	11.00	11.00	0.00	14.90
	DIFFERENCE	-35.90	-37.00	1.10	-0.30	-0.30	0.00	-1.29	-15.03	-7.80	-7.80	-7.80	-7.80	-7.80	0.00	-7.80	-7.80	0.00	-7.80	-7.80	0.00	-4.00
1989	CONSUMATION	64.95	65.00	-0.05	5.02	5.02	0.00	4.26	27.54	70.34	34.37	46.40	12.03	12.03	0.00	12.03	12.03	0.00	12.03	12.03	0.00	13.50
	CAPACITE	42.50	42.50	0.00	7.30	7.30	0.00	6.40	40.35	73.20	12.90	60.30	12.90	12.90	0.00	12.90	12.90	0.00	12.90	12.90	0.00	21.40
	DIFFERENCE	-23.55	-23.39	-0.16	-2.28	-2.28	0.00	-2.14	-12.81	-2.86	-2.86	-2.86	-2.86	-2.86	0.00	-2.86	-2.86	0.00	-2.86	-2.86	0.00	-11.90
1990	CONSUMATION	59.25	59.01	0.24	5.38	5.38	0.00	4.76	30.01	207.20	34.70	71.70	37.00	37.00	0.00	37.00	37.00	0.00	37.00	37.00	0.00	13.10
	CAPACITE	54.50	54.50	0.00	9.20	9.20	0.00	8.40	75.45	232.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.40
	DIFFERENCE	-6.25	-6.49	0.24	-3.82	-3.82	0.00	-3.64	-45.44	-30.00	-30.00	-30.00	-30.00	-30.00	0.00	-30.00	-30.00	0.00	-30.00	-30.00	0.00	-18.30
1991	CONSUMATION	72.20	70.44	1.76	9.76	9.76	0.00	5.37	32.07	275.54	39.11	76.29	37.18	37.18	0.00	37.18	37.18	0.00	37.18	37.18	0.00	13.70
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-12.90	-12.90	0.00	-0.34	-0.34	0.00	-3.83	-43.38	-61.66	-61.66	-61.66	-61.66	-61.66	0.00	-61.66	-61.66	0.00	-61.66	-61.66	0.00	-18.00
1992	CONSUMATION	75.09	71.06	4.03	9.92	9.92	0.00	5.95	35.54	245.54	41.31	81.46	40.15	40.15	0.00	40.15	40.15	0.00	40.15	40.15	0.00	14.30
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-15.09	-15.09	0.00	-0.18	-0.18	0.00	-3.25	-39.91	-91.66	-91.66	-91.66	-91.66	-91.66	0.00	-91.66	-91.66	0.00	-91.66	-91.66	0.00	-17.40
1993	CONSUMATION	71.62	71.50	0.12	10.10	10.10	0.00	6.50	30.99	254.11	43.33	84.03	40.70	40.70	0.00	40.70	40.70	0.00	40.70	40.70	0.00	16.90
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-12.22	-12.22	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-2.70	-44.46	-83.09	-83.09	-83.09	-83.09	-83.09	0.00	-83.09	-83.09	0.00	-83.09	-83.09	0.00	-14.80
1994	CONSUMATION	70.23	72.02	-1.79	10.10	10.10	0.00	7.02	41.45	204.24	45.13	92.33	47.28	47.28	0.00	47.28	47.28	0.00	47.28	47.28	0.00	15.40
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-10.62	-10.62	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-2.18	-34.00	-132.96	-132.96	-132.96	-132.96	-132.96	0.00	-132.96	-132.96	0.00	-132.96	-132.96	0.00	-16.30
1995	CONSUMATION	81.00	72.05	8.95	10.10	10.10	0.00	7.40	44.74	300.05	45.45	99.17	53.72	53.72	0.00	53.72	53.72	0.00	53.72	53.72	0.00	16.20
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-22.20	-22.20	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-1.80	-30.71	-36.15	-36.15	-36.15	-36.15	-36.15	0.00	-36.15	-36.15	0.00	-36.15	-36.15	0.00	-15.50
1996	CONSUMATION	83.15	73.07	10.08	10.10	10.10	0.00	7.92	47.93	330.93	47.07	103.69	56.62	56.62	0.00	56.62	56.62	0.00	56.62	56.62	0.00	16.00
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-23.75	-23.75	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-1.28	-27.52	-66.27	-66.27	-66.27	-66.27	-66.27	0.00	-66.27	-66.27	0.00	-66.27	-66.27	0.00	-15.70
1997	CONSUMATION	84.65	73.03	11.62	10.10	10.10	0.00	8.30	51.32	354.24	49.13	109.51	60.38	60.38	0.00	60.38	60.38	0.00	60.38	60.38	0.00	17.40
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-25.25	-25.25	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-1.90	-24.13	-83.24	-83.24	-83.24	-83.24	-83.24	0.00	-83.24	-83.24	0.00	-83.24	-83.24	0.00	-14.30
1998	CONSUMATION	86.00	74.32	11.68	10.10	10.10	0.00	8.64	54.95	379.45	50.42	116.47	66.03	66.03	0.00	66.03	66.03	0.00	66.03	66.03	0.00	18.07
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-26.70	-26.70	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-0.56	-20.50	-67.75	-67.75	-67.75	-67.75	-67.75	0.00	-67.75	-67.75	0.00	-67.75	-67.75	0.00	-16.63
1999	CONSUMATION	87.74	74.40	13.34	10.10	10.10	0.00	9.44	58.34	402.87	51.76	123.34	71.60	71.60	0.00	71.60	71.60	0.00	71.60	71.60	0.00	18.70
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-28.34	-28.34	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-0.76	-17.11	-134.43	-134.43	-134.43	-134.43	-134.43	0.00	-134.43	-134.43	0.00	-134.43	-134.43	0.00	-15.50
2000	CONSUMATION	89.32	75.47	13.85	10.10	10.10	0.00	9.77	61.95	427.72	53.09	127.20	74.11	74.11	0.00	74.11	74.11	0.00	74.11	74.11	0.00	19.30
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-29.02	-29.02	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-0.43	-13.50	-115.73	-115.73	-115.73	-115.73	-115.73	0.00	-115.73	-115.73	0.00	-115.73	-115.73	0.00	-14.90
2005	CONSUMATION	97.70	76.40	21.30	10.10	10.10	0.00	12.03	79.00	551.33	60.42	155.92	95.51	95.51	0.00	95.51	95.51	0.00	95.51	95.51	0.00	22.20
	CAPACITE	59.40	59.40	0.00	10.10	10.10	0.00	9.20	75.45	237.20	10.40	85.40	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	75.00	75.00	0.00	31.70
	DIFFERENCE	-38.30	-38.30	0.00	-0.02	-0.02	0.00	-0.17	-6.03	-180.13	-180.13	-180.13	-180.13	-180.13	0.00	-180.13	-180.13	0.00	-180.13	-180.13	0.00	-12.00

NOTES
 ① COLLYRES A PREPARER INCLUS
 ② SOLVANTS POUR POMMES BUTYRABLES ET COLLYRES SECS
 ③ AUTRES MULTIVALENTS
 ④ LA COMPREHENSION DEVIET MARCHER SEULEMENT 4-4 MOIS PAR AN EN UNE EQUIPE
 ⑤ AVEC LA COMPREHENSION TRANSFEREE DE EL-MARRACH (DUPH)
 ⑥ LA COMPREHENSION MULTIVALENT POURRAIT ETRE COUVERTE EN UNE EQUIPE JUSQU'A L'AN 2000
 ⑦ LA CAPACITE EST BEAUCOUP INSUFFISANTE
 ⑧ UNE EQUIPE EST INSUFFISANTE
 ⑨ LA DEUXIEME EQUIPE COMMENCE A TRAVAILLER



POUDRES INJECTABLES PENICILLINE, AUTRES ANTIBIOTIQUES, COLLYRES
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION

TABEAU NO.: 32.



POUDRES INJECTABLES PENICILLINE, AUTRES ANTIBIOTIQUES, COLLYRES
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO. : 33.

2.4.2.1. Recommandations

- Travail en 2 équipes avec montée en cadence selon schéma accepté, avec début dès 1987.
- Afin d'utiliser cette surcapacité disponible il conviendra de produire pour la consommation nationale les ampoules suivantes:

En 1989

Chlorure de potassium	10 ml		
Chlorure de calcium	10 ml		
Glucose hypertonique	10 ml		
Soluté isotonique	10 ml		
Bicarbonate de soude	10 ml		
Eau bi-distillée	10 ml et 5 ml		
Soluté de Lidocaine	5 et 10 ml à 0,5%	1%	5%
Soluté de Procaine	2,5 et 10 ml	à 1%	et 2%

L'ensemble des ampoules à produire est estimé à environ 5,0 millions d'unités/an.

En 1990

Sulfate atropine 0,25 et 0,50	1ml
Camphosulfonate Diéthylène Diamine	5 ml
Butyl Hyoscine	20 mg
Furosémide	20 mg

L'ensemble est estimé à 14,7 millions d'unités/an.

L'ensemble de la production actualisée en 1990 deviendra 5,9 millions + 14,7 millions = 20,6 millions.

- L'impression du nom du produit, du numéro de lot et de la date limite d'utilisation étant indispensable, nous recommandons l'achat de 6 machines étiqueteuses d'une capacité de 13.000 unités/heure pour une capacité totale de 136,4 millions.

Les Avantages

Grande flexibilité dans le stock d'ampoules

Conformité aux exigences internationales

Les machines étiqueteuses ont une rapidité double des machines d'impression et leur maîtrise est plus aisée (6)

Possibilité d'utiliser des étiquettes de production nationale.

Les Inconvénients

Coût industriel plus élevé

Investissement élevé⁽⁷⁾

Coût estimé par bâtiment	3 x 115.000 US\$=	345.000 US\$
Soit au total pour les 2 bâtiments		690.000 US\$

- Conditionnement manuel: Les ampoules destinées à réduire la surcapacité existante seront conditionnées sur une table de conditionnement manuel de 10 personnes à installer.

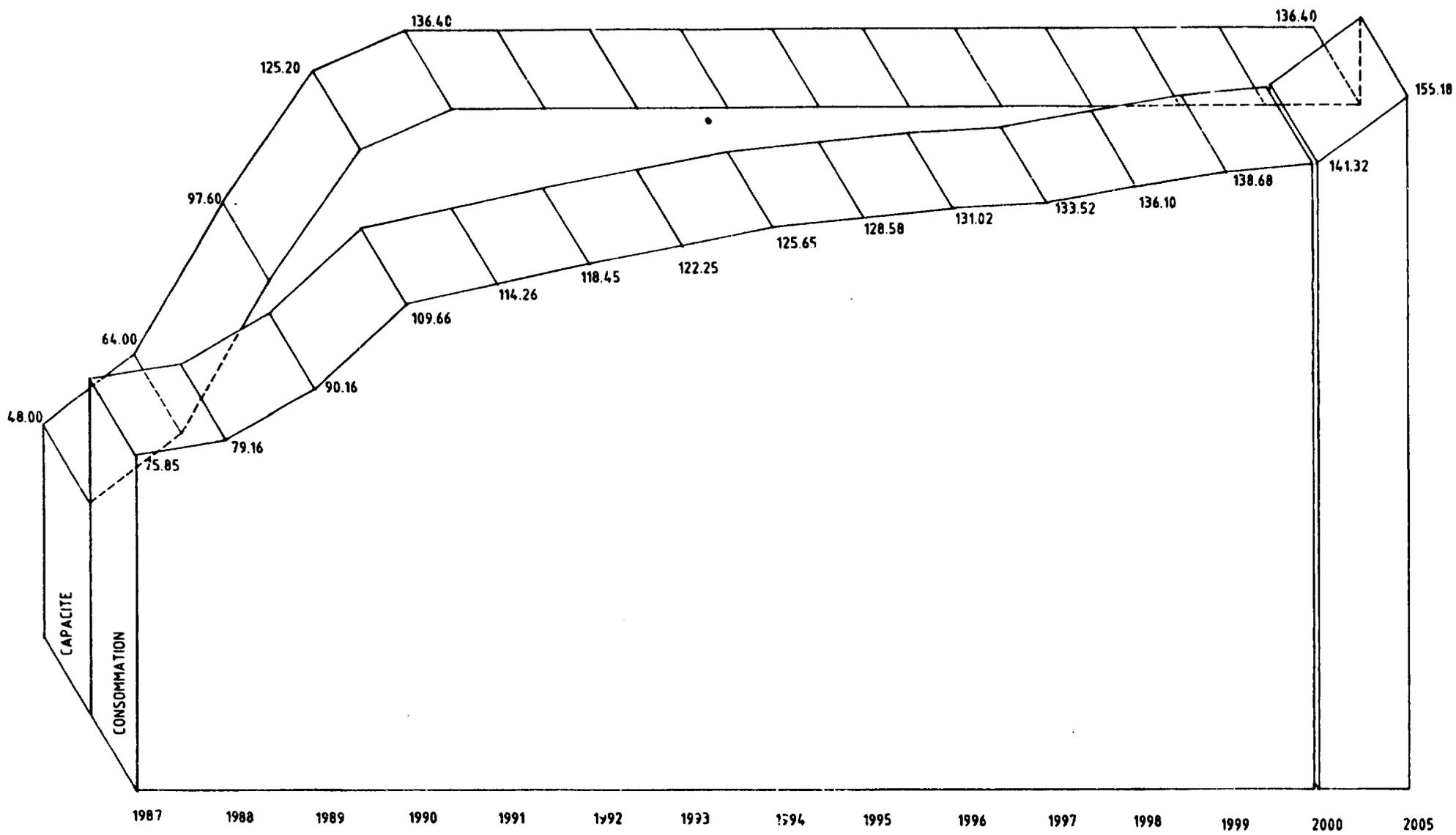
Pour l'officine, chevalet de 10 et étui carton avec comme base de conditionnement 120 unités par heure et par personne.

Pour l'hôpital, boîte de 50 livrée à plat à fermeture bloquée par poussage, croisillon livré à plat avec comme base de conditionnement 50 unités par heure et par personne.

2.4.2.2. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production.

Par exemple en 1991, au rythme de croisière la consommation serait de 92,76 millions pour une capacité de 136,40 millions d'unités

L'adéquation est illustrée par un graphique sur le tableau 34.



AMPOULES STERILISABLES PAR CHALEUR?
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION

TABLEAU NO.: 34.

2.4.2.3. Le tableau no 35 illustre la capacité dégagée pour l'exportation. Par exemple, pour 1991 elle sera de 22,14 millions d'unités. L'exportation devra se limiter à la gamme de produits destinée à la consommation nationale.

2.4.3. Ampoules stérilisables par filtration

L'examen du tableau no 28 montre une forte surcapacité disponibles au rythme de croisière. Par exemple elle est en 1991 de 46,44 millions d'ampoules.

Toutefois la capacité de conditionnement n'étant environ que 40% de la capacité des rempisseuses prises comme référence, il y a nécessité de mettre en place un conditionnement hôpital pour utiliser pleinement la disponibilité.

2.4.3.1. Recommandations:

- Travail en 2 équipes avec montée en cadence selon schéma accepté avec début des 1987. Toutefois, si aucun marché n'était possible à l'exportation le travail en une équipe serait possible jusqu'en 2000.
- Afin d'utiliser cette surcapacité disponible, il conviendra de produire pour la consommation nationale:

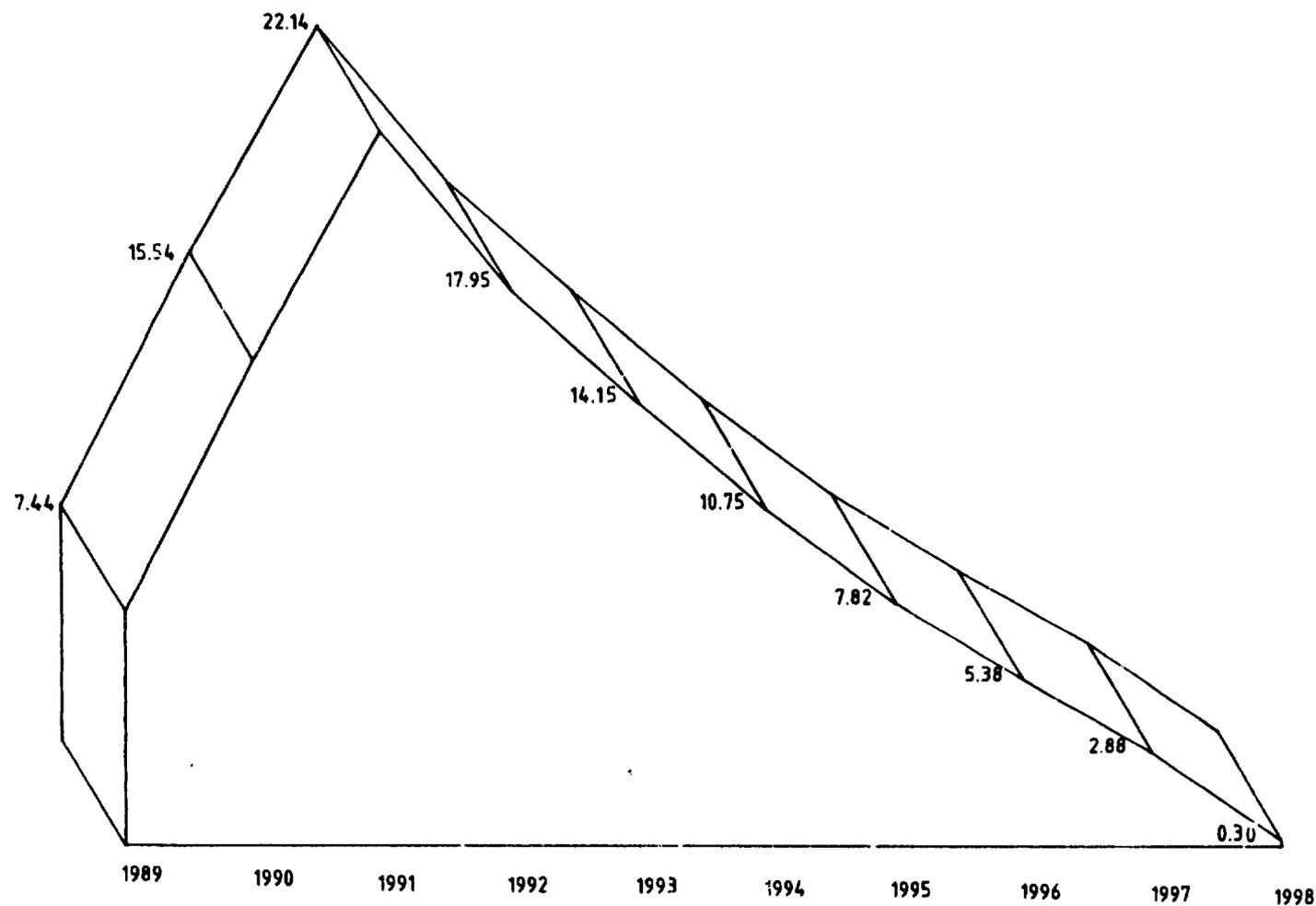
En 1988

Gentamycine injectable 1 et 2 ml en 10 mg - 40 mg - 80 mg - 160 mg dont l'ensemble est estimé à 5,0 millions.

L'impression du nom du produit, du numéro de lot et de la date limite d'utilisation, étant indispensables sur l'ampoule, il conviendra d'utiliser les étiqueteuses preconisées en 2.4.2.1.

- L'ensemble gentamycine et oxytetracycline solu-retard comprenant 60% de conditionnement hôpital, il conviendra d'installer une table de conditionnement manuel de 4 à 6 personnes.

Le conditionnement hôpital comprendra une boîte de 50 ampoules/ livrée à



AMPOULES STERILISABLES PAR CHALEUR
(MILL D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO.: 35.

plat à fermeture bloquée par poussage et un croisillon livré à plat avec comme base de conditionnement 50 unités par heure et par personne.

2.4.3.2. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production.

Par exemple, en 1991, au rythme de croisière la consommation serait de 13,70 millions pour une capacité de 34,26 millions d'unités.

L'adéquation est illustrée par un graphique dans le tableau no 36.

2.4.3.3. Le Tableau no 37 illustre la capacité dégagée pour l'exportation. Par exemple, pour 1991 elle sera de 20,5 millions d'unités. L'exportation devra se limiter à la gamme de produits destinés à la consommation nationale.

2.4.4. Sirops secs⁽⁸⁾

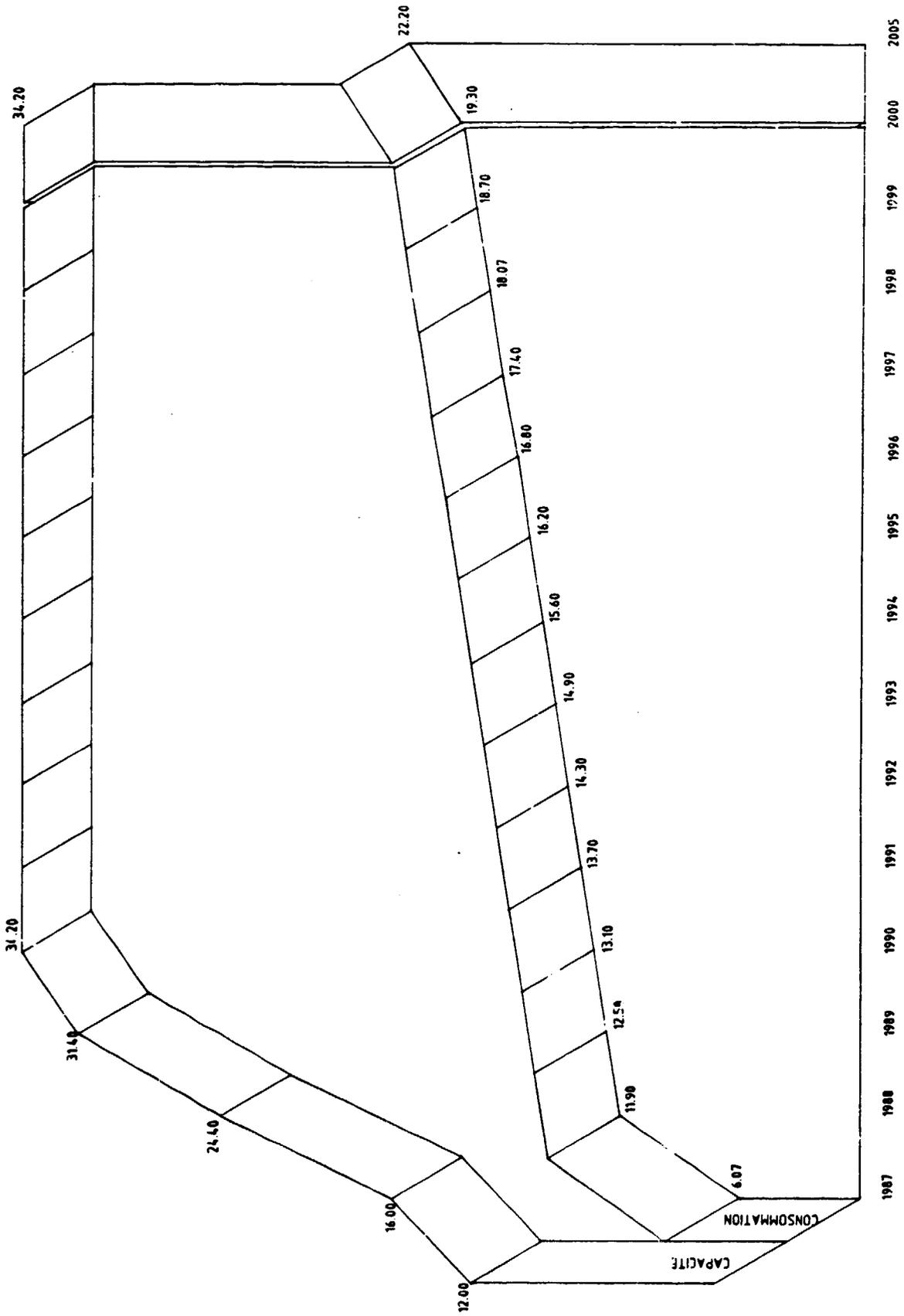
L'examen du tableau no 28 montre un certain équilibre entre la consommation et la capacité de production à condition que l'ampicilline 250 mg et 500 mg ainsi que l'amoxicilline soient conditionnées à MEDEA.

Par exemple, la surcapacité est de 4,33 millions d'unité à son maximum en 1991 au rythme de croisière.

2.4.4.1. Recommandations:

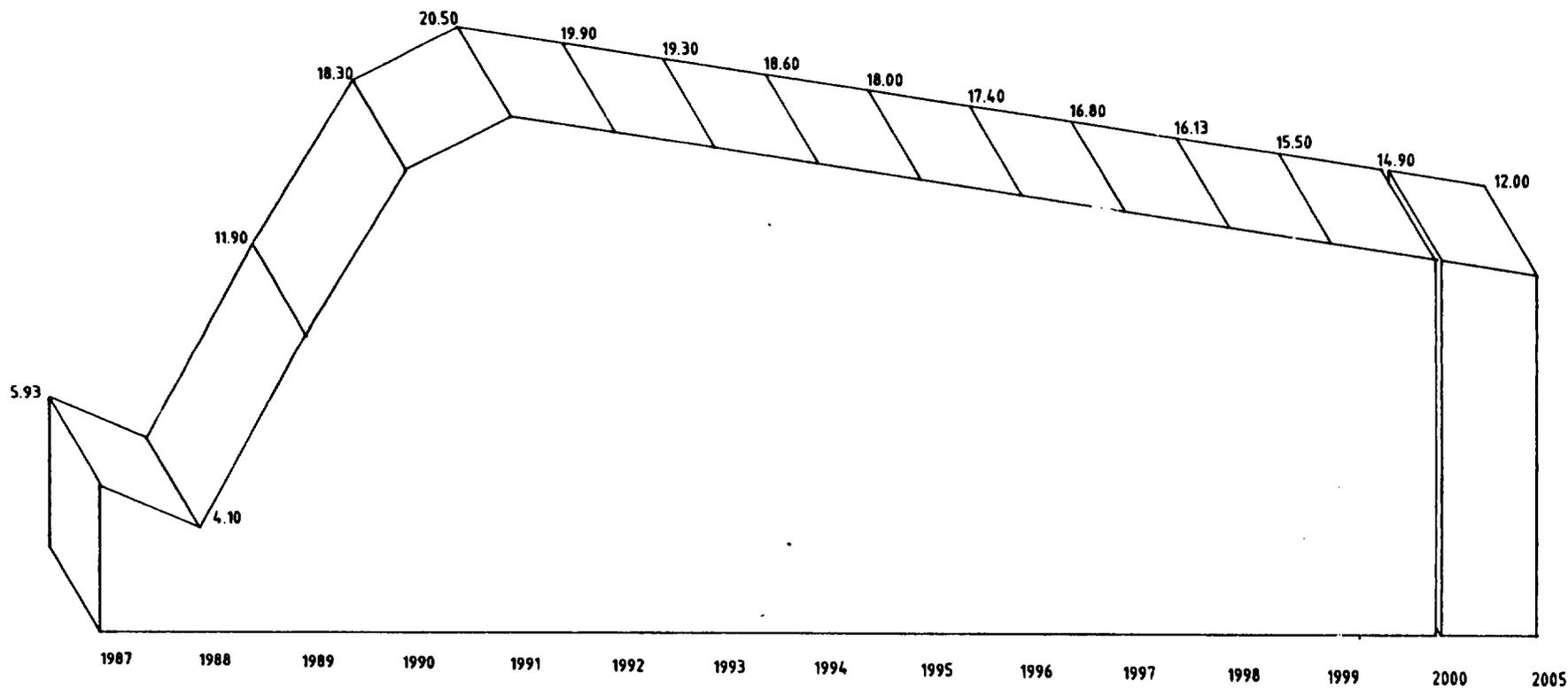
Travail en 2 équipes avec montée en cadence selon schéma accepté avec début en 1987.

- Conditionnement Hôpital: L'encartonneuse ayant une capacité inférieure de 10% environ à celle de la remplisseuse prise comme référence, un conditionnement hôpital est nécessaire pour utiliser cette surcapacité disponible (900.000 flacons environ). Un simple court-circuitage après étiquetage permettrait un prélèvement de flacons qui seraient rangés dans des boîtes cartons de 25 ou de 50 livrées à plat. Un



ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION
TABLEAU NO. 36

AMPOULES STERILISABLES PAR FILTRATION
(MILL. D'UNITES)



AMPOULES STERILISABLES PAR FILTRATION
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO.: 37

croisillon également livré à plat n'est pas indispensable mais éviterait un maculage des étiquettes par frottement des flacons entre eux.

2.4.4.2. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production.

L'adéquation est illustrée par un graphique sur le tableau no 38.

Par exemple en 1991, au rythme de croisière, la consommation serait de 5,77 millions pour une capacité de 10,10 millions d'unités.

2.4.4.3. Le tableau no 39 illustre la capacité dégagée pour l'exportation. Par exemple, pour 1991 elle sera de 4,33 millions d'unités .

L'exportation devra se limiter à la gamme de produits destinés à la consommation nationale.

2.4.5. Sirops

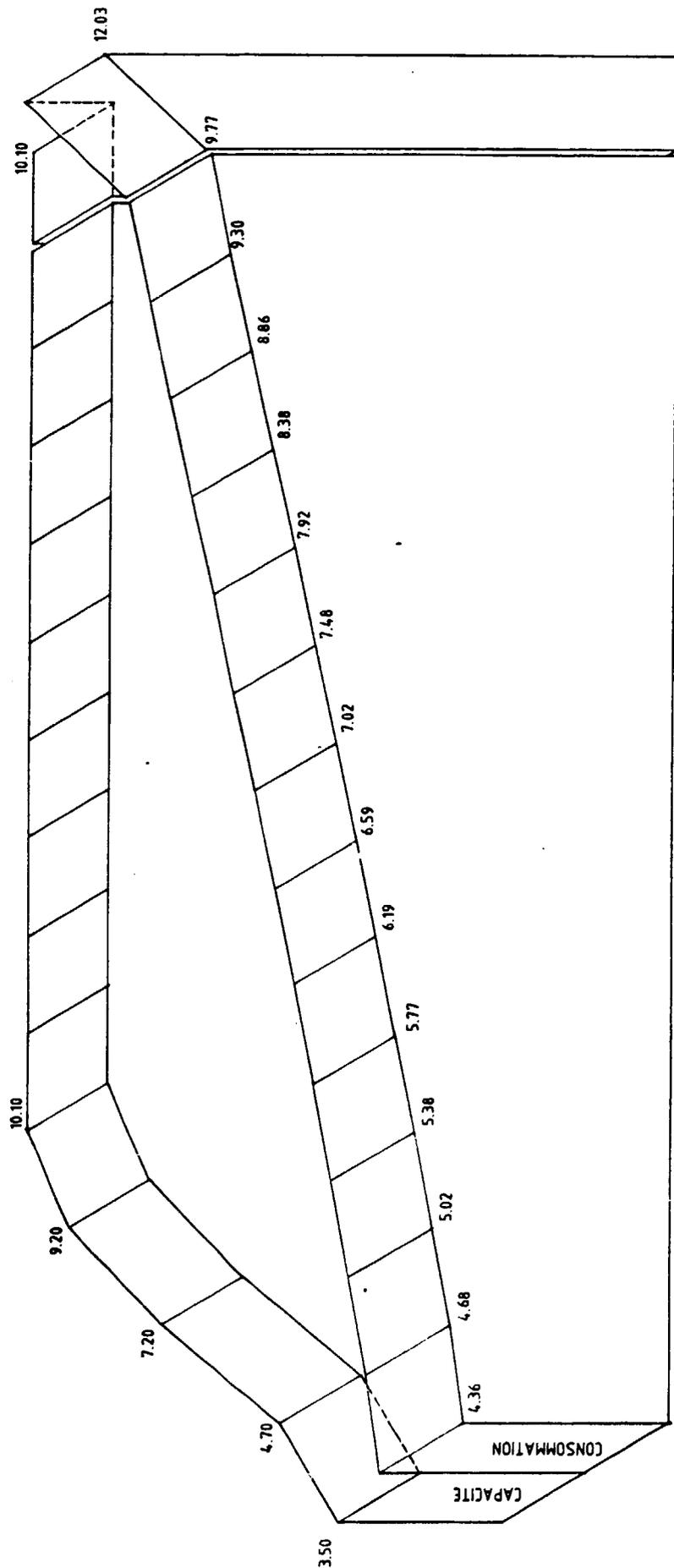
Avec la suppression à la nomenclature de l'oxytétracycline suspension et le maintien à Biotic du TAO suspension, la capacité serait demeurée inutilisée.

C'est pourquoi ont été projeté les sirops et suspensions suivantes en préparation à l'URM, dont les technologies sont compatibles avec les installations existantes:

Sulfaméthoxazole + Triméthoprim
Furazolidone
Métronidazole Benzoate
Nifuroxazide

L'examen du tableau no 28 montre un certain équilibre entre la consommation et la capacité de production.

Par exemple, la surcapacité est de 3,88 millions d'unités à son maximum au rythme de croisière en 1991.



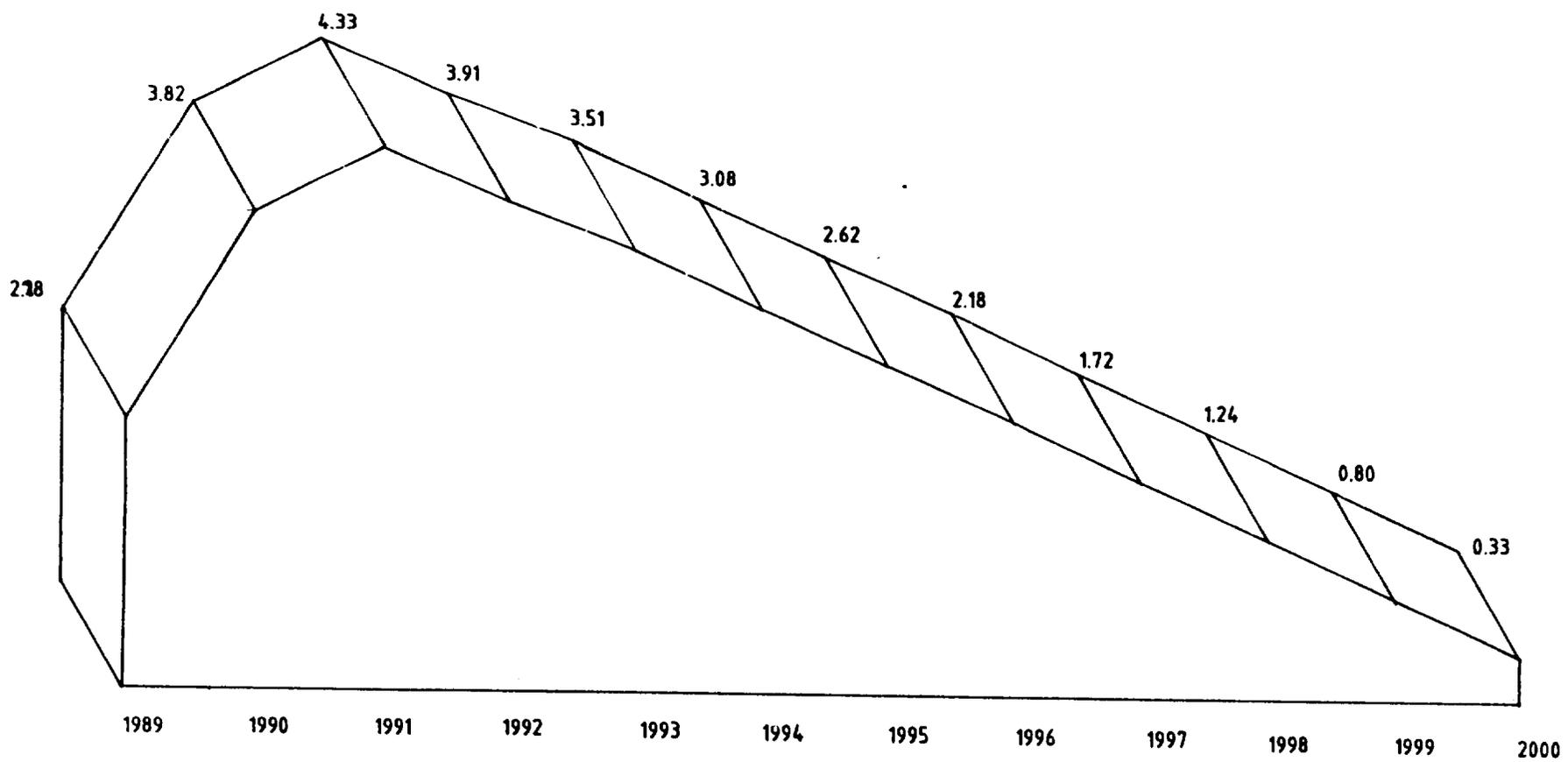
ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION

TABEAU NO. 38

1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2005
SIROPS SECS
(MILL. D'UNITES)

CAPACITE

CONSUMATION



SIROPS SECS
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TALEAU NO.: 39.

2.4.5.1. Recommandations:

- Travail en 2 équipes avec montée en cadence selon schéma accepté avec début en 1987.
- Conditionnement hôpital. Il est évalué à 10% de la consommation. Un simple court-circuitage après étiquetage permettrait un prélèvement de flacons qui seraient rangés dans des boîtes cartons de 25 ou de 50 livrées à plat. Un croisillon également livré à plat n'est pas indispensable, mais éviterait un maculage des étiquettes par frottement des flacons entre eux.
- On situe aux environs de 1997 le moment où la capacité deviendra insuffisante. Il faudra à ce moment envisager un transfert progressif de la production vers une autre unité, car il serait techniquement très difficile d'installer une nouvelle chaîne.

2.4.5.2. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production.

L'adéquation est illustrée par un graphique dans le tableau no 40.

Par exemple en 1991, au rythme de croisière, la consommation serait de 5,32 millions pour une capacité de 9,20 millions d'unités.

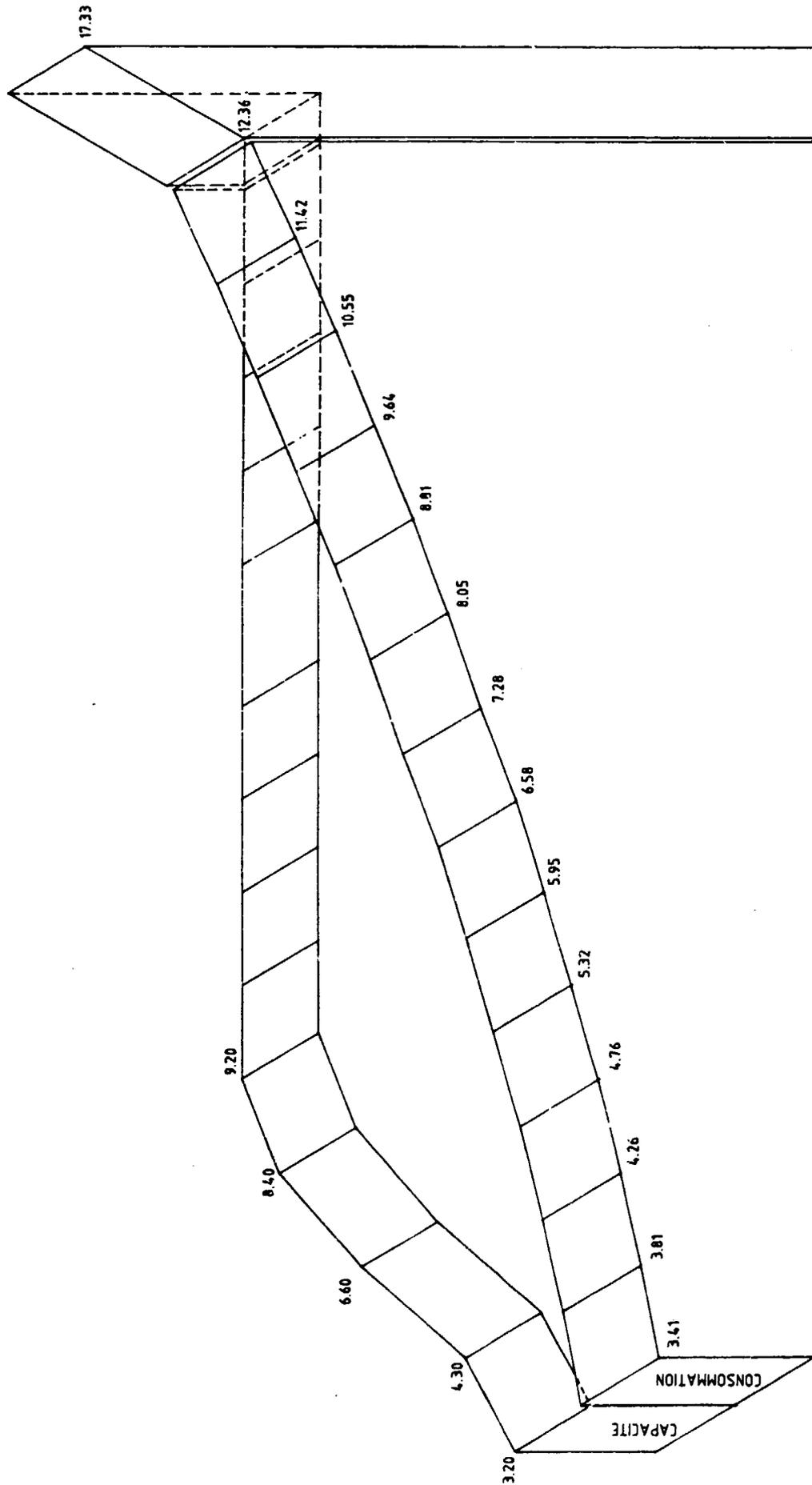
2.4.5.3. Le tableau no 41 illustre la capacité dégagée pour l'exportation. Par exemple, pour 1991 elle sera de 3,88 millions d'unités.

L'exportation devra se limiter à la gamme de produits destinés à la consommation nationale.

2.4.6. Gélules

Remarques préliminaires

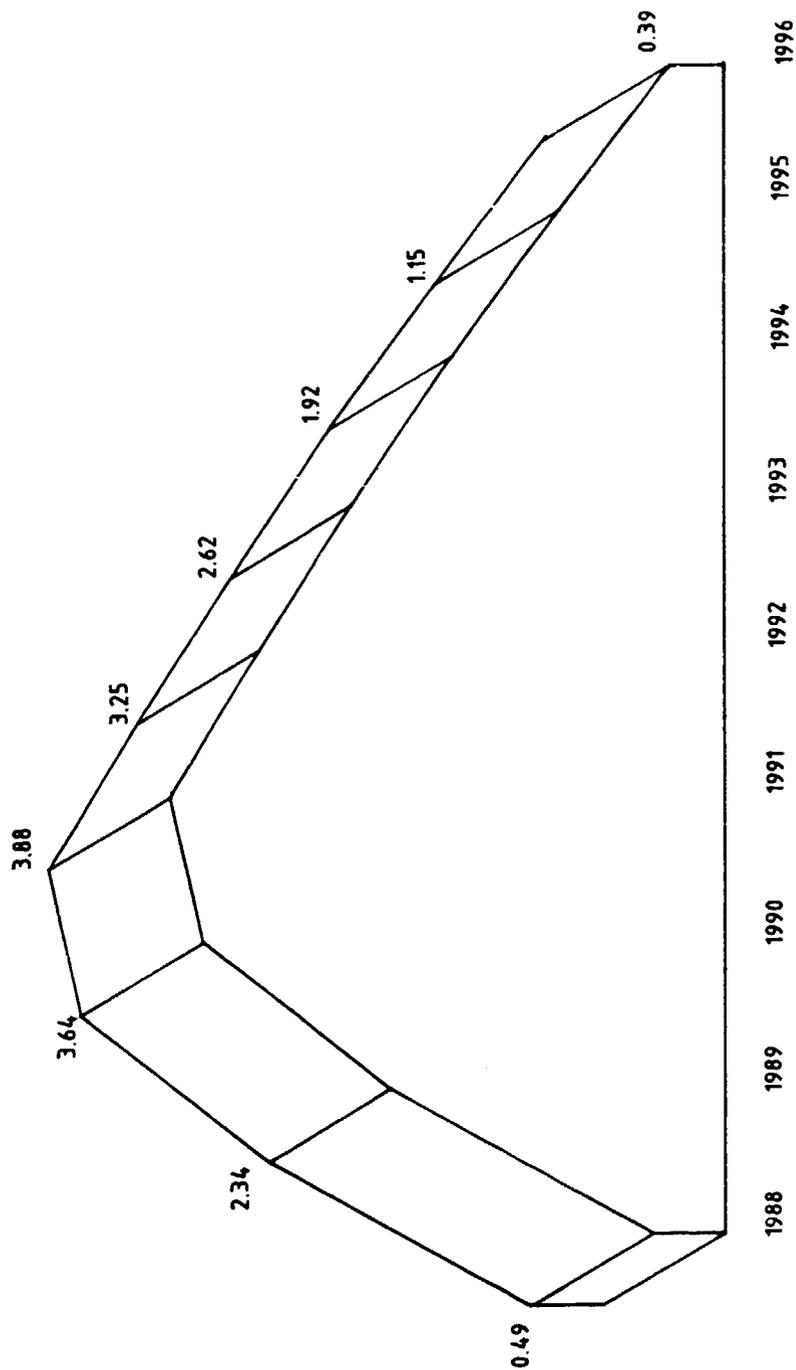
La consommation de gélules en Algérie, telle qu'elle ressort des chiffres disponibles, comprend relativement peu de grandes séries et le nombre



ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION

TABEAU NO. 40.

SIROPS
(MILL. D'UNITES)



SIROPS
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO.: 41.

total de gélules consommées en 1982 n'atteignait que 183 millions, toutes spécialités confondues, soit une projection en 1991 de 400 millions pour une capacité crée de 659 millions.

Si l'on ajoute à cette capacité celle de Pharmal on obtient une capacité totale de 750 millions d'unités de prise pour une consommation totale de 400 millions, soit 50% de la capacité.

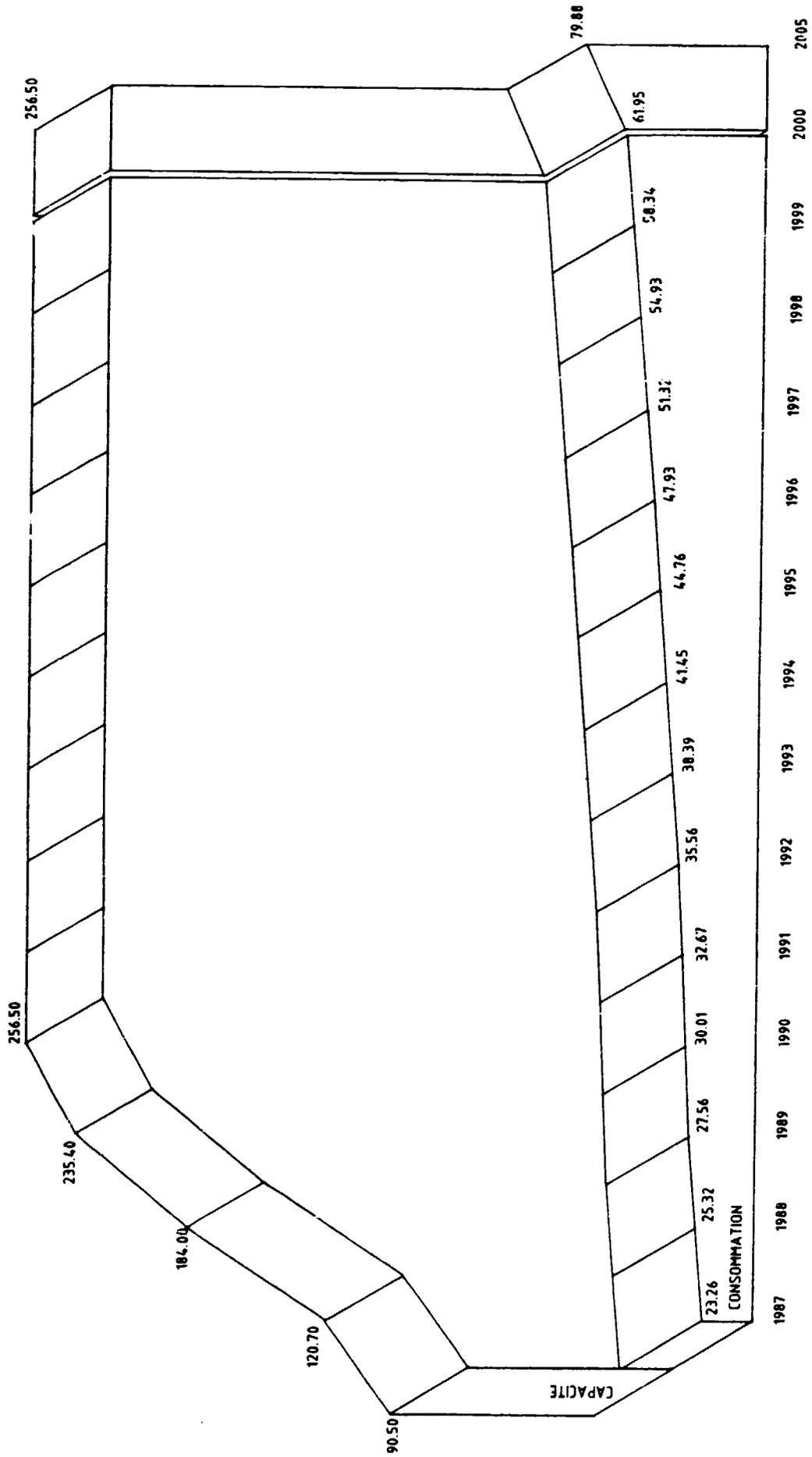
2.4.6.1. Bâtiment A-pénicillines⁽⁸⁾

L'examen du tableau no 28 montre une forte surcapacité disponible au rythme de croisière, après prise en compte de l'ampicilline et de l'amoxicilline. Par exemple, elle est en 1991 à son maximum de 223,83 millions d'unités.

2.4.6.1.1. Recommandations:

- Introduire un conditionnement hôpital de 100 blisters
(Le travail en une équipe sur une seule geluleuse est suffisant pour couvrir la consommation nationale).
- La 2 me g luleuse restera provisoirement en attente au bâtiment A pendant qu'une recherche systématique d'un marché exportation sera effectuée:
- Si il s'avère impossible de pénétrer un marché d'exportation suffisant, la 2 me g luleuse sera transférée au bâtiment B avec un des compacteurs.
- Le même schéma est à suivre pour une des deux chaines de blisterisation et de conditionnement.

2.4.6.1.2. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production. L'adéquation est illustrée par un graphique dans le tableau no 42.



GELULES DE PENICILLINE
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION

TABLEAU NO. 42

Par exemple, en 1991 au rythme de croisière, la consommation serait de 32,67 millions d'unités pour une capacité de 75,45 millions.

2.4.6.1.3. Le tableau no 43 illustre la capacité dégagée pour l'exportation en pleine capacité. Par exemple, en 1991, elle sera de 223,83 millions de gélules.

2.4.6.2. Batiment B - autres antibiotiques

L'examen du tableau no 28 montre une forte surcapacité disponible au rythme de croisière. Par exemple, elle est en 1991 à son maximum de 393,41 millions d'unités.

2.4.6.2.1. Recommandations:

La cadence de marche recommandée est:

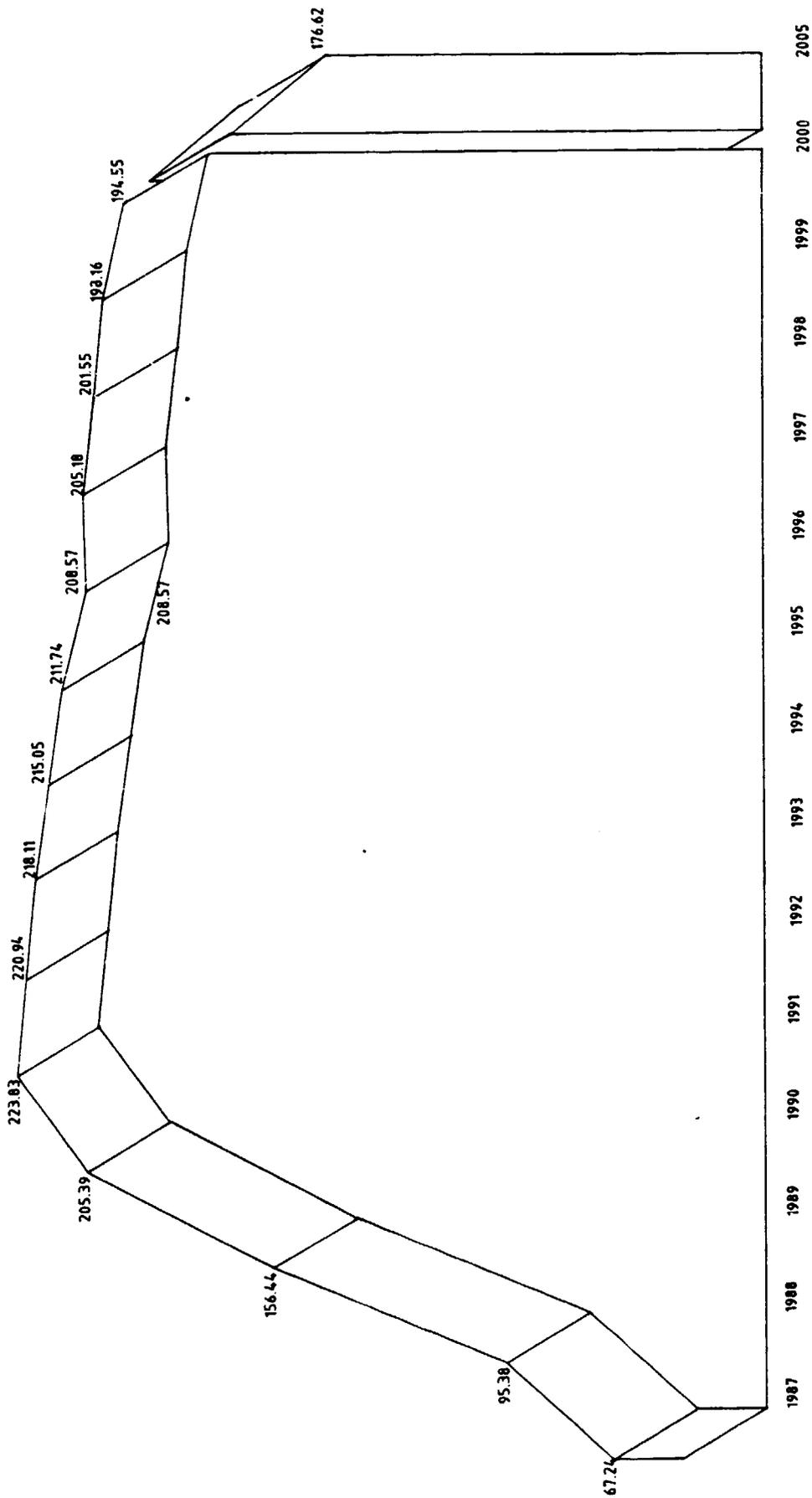
1987	1 machine	1 équipe
1988	2 machines	1 équipe
1989	2 machines	1 équipe
1990	2 machines	1 équipe
1991	2 machines, dont une en 2 équipes	
1992	2 machines, dont une en 2 équipes	
1993	2 machines, dont une en 2 équipes	
1994	2 machines, dont une en 2 équipes	
1995	2 machines, dont une en 2 équipes	
1996	2 machines	2 équipes
1997	2 machines	2 équipes
1998	2 machines	2 équipes
1999	capacité insuffisante	

Afin d'utiliser la surcapacité disponible il conviendra de produire pour la consommation nationale les gélules suivantes:

En 1987

Chlorozébate dipotassique 5 et 10 mg⁽⁹⁾

Nifuroxazide



ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO. 43

GELULES DE PENICILLINE
(MILL. D'UNITES)

Acide niflumique

L'ensemble est estimé à 60 millions de gélules.

En 1988

Transformation du Furosemide comprimés en gélules⁽¹⁰⁾

Transformation de La Spiramycine comprimés en gélules

L'ensemble est estimé à 90 millions de gélules.

En 1989

Mise au point du Piroxicam estimé à 13,0 millions de gélules.

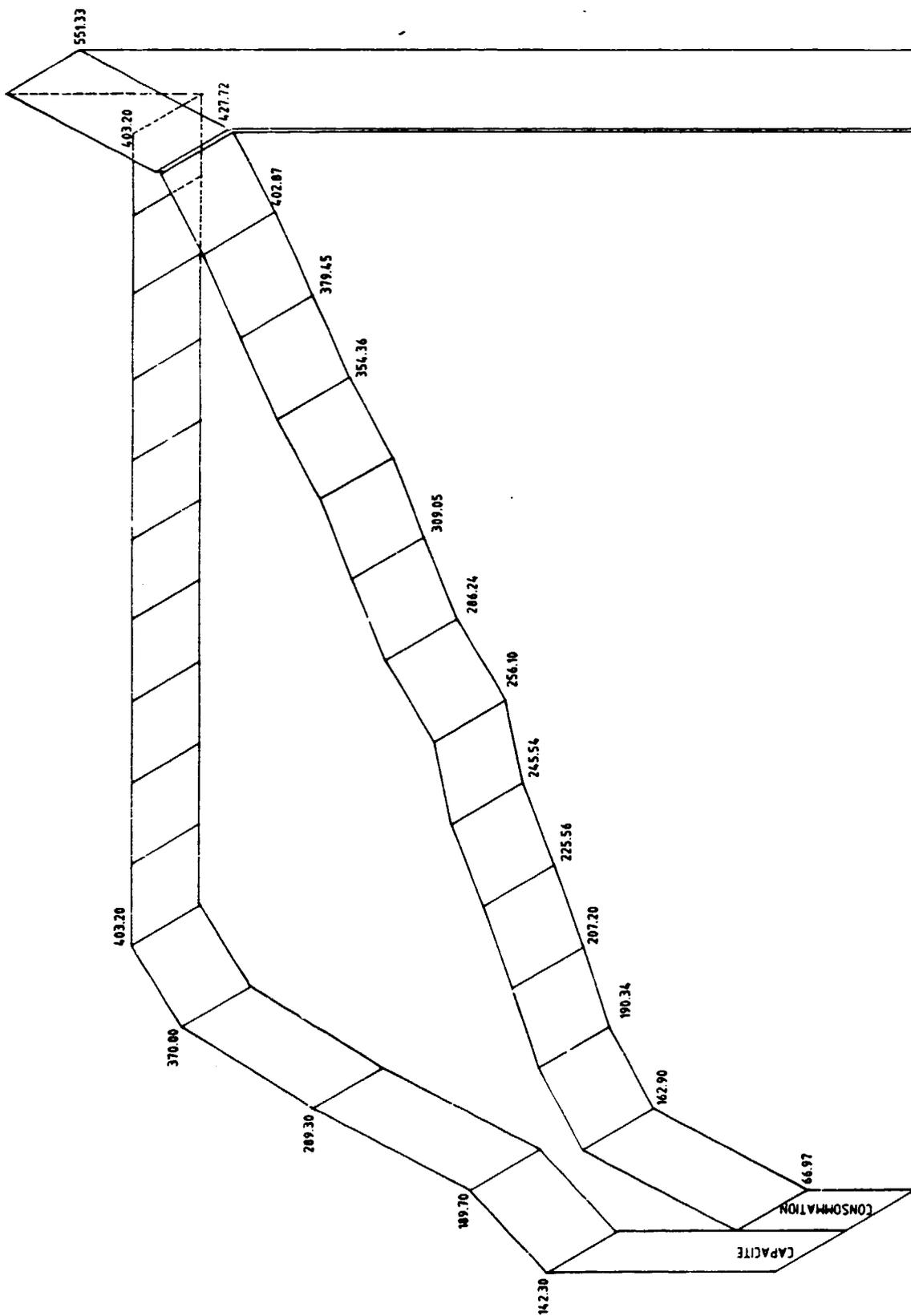
- Conditionnement hôpital: L'encartonnage étant moins rapide que la blistérisation, 3 millions d'unités sont disponibles pour le conditionnement hôpital dans chaque bâtiment.

Du point de vue économique, il y a intérêt à débiter ce conditionnement hôpital en court-circuitant la chaîne de conditionnement après blistérisation. Il conviendra d'installer une table de conditionnement manuel de 4 à 6 personnes permettant un report du personnel en cas de panne à l'encartonnage. Ce conditionnement comprendra une boîte de 100 blisters livrée à plat avec comme base de conditionnement 80 unités par heure et par personne.

On situe vers 1999 le moment où la capacité deviendra insuffisante. L'implantation de la géluleuse et du compacteur situés au bâtiment A et de la chaîne de conditionnement blistérisation pourrait se faire à ce moment. Bien entendu, l'ensemble de ce transfert interviendrait beaucoup plus tôt si un marché exportation s'avérait possible dans les gélules produites au bâtiment B, ou si aucun marché exportation n'était trouvé sur les pénicilliniques.

Le tableau no 48 rend compte de ce transfert.

2.4.6.2.2. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production. L'adéquation est illustrée par un graphique sur le tableau no 44. Par exemple, en 1991 au rythme de croisière, la consommation serait de 225,56 millions d'unités pour une capacité de 237,20 millions.



GELULES DES AUTRES ANTIBIOTIQUES ET ANTIINFECTUEUX, ETC.
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION

TABEAU NO. 44.

2.4.6.2.3. Le tableau no 45 illustre la capacité dégagée pour l'exportation; par exemple en 1991, elle sera de 177,64 millions de gélules.

2.4.7. Comprimés

2.4.7.1. Bâtiment A - pénicilline

L'examen du tableau no 28 montre une forte capacité disponible .

Par exemple, cette capacité sera en 1991 de 127,9 millions de comprimés.

2.4.7.1.1. Recommandations:

Le seul produit susceptible d'être fabriqué est la phénoxy-méthyl-pénicilline, avec une projection de consommation suivant l'hypothèse basse (l'ampicilline, l'oxacilline et l'amoxicilline sont fabriqués en gélules)

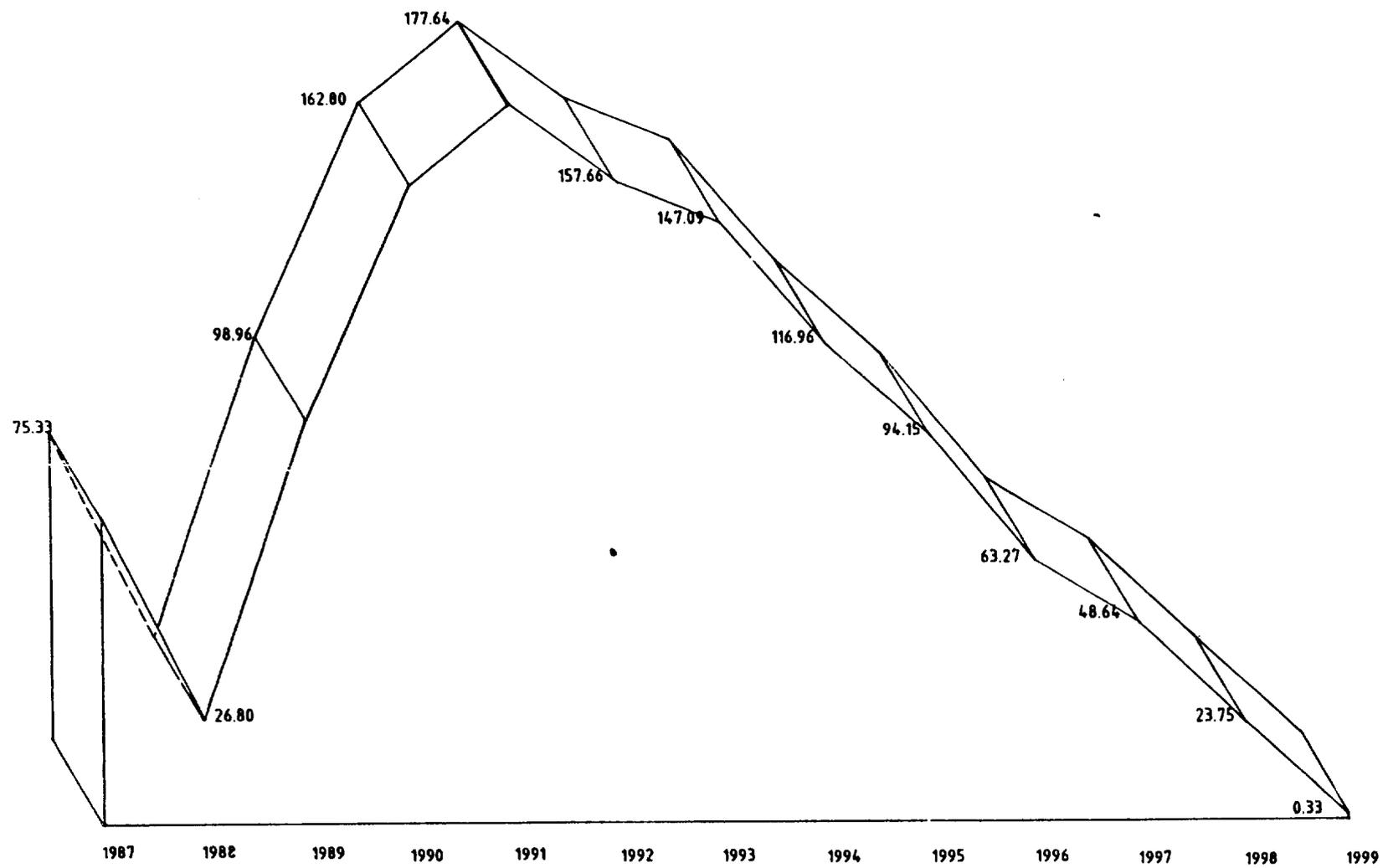
- Marcher en une équipe
- Développer la métampicilline, comprimés à hypothèse basse dont la consommation est estimée à 4 millions'unités en 1987, (mais le produit est sans avenir).
- Introduire un conditionnement hôpital: comme dans le cas des gélules il y a intérêt à débiter un conditionnement hôpital en court circuitant la chaîne de conditionnement après blisterisation, qui comprendrait une boîte de 100 blisters livrée à plat avec comme base de conditionnement 80 unités par heure et par personne.

2.4.7.1.2. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production.

L'adéquation est illustrée par un graphique dans le tableau 46.

Par exemple, en 1991 au rythme de croisière, la consommation serait de 39,11 millions d'unités pour une capacité de 118,6 millions.

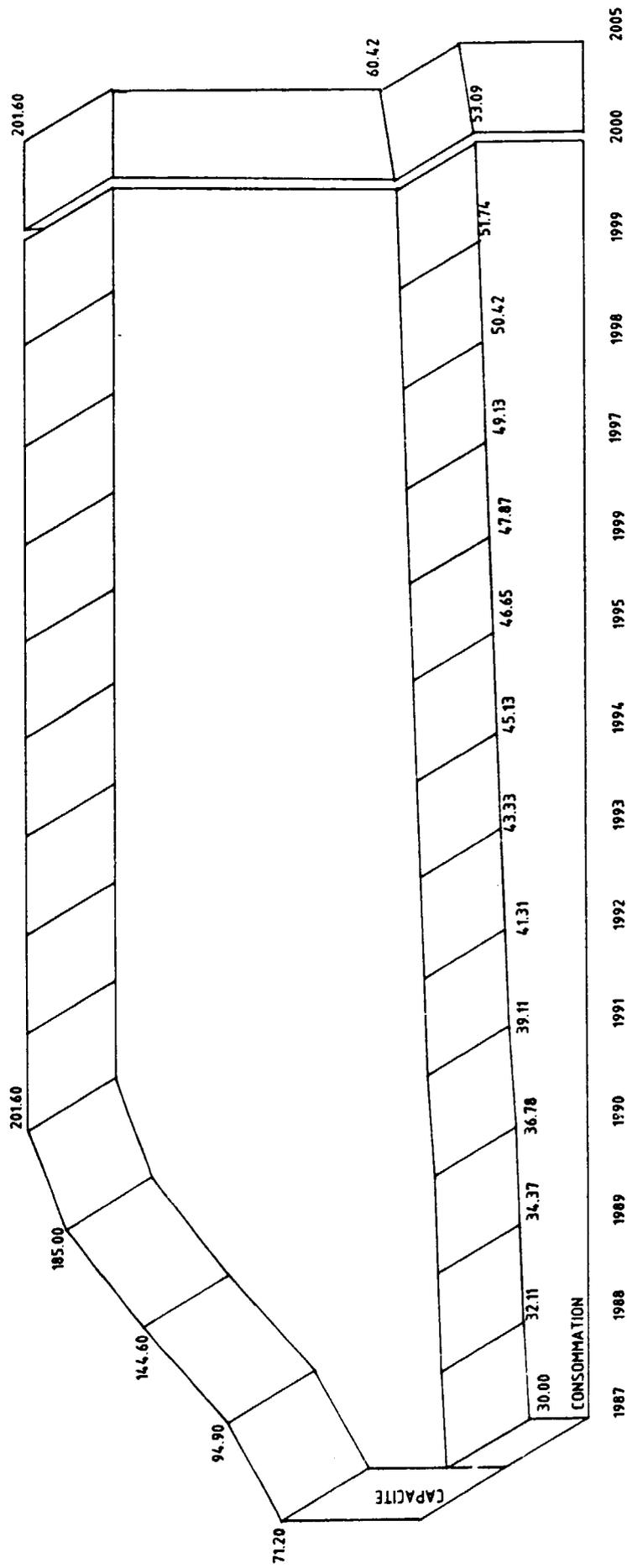
2.4.7.1.3. Le tableau no 47 illustre la capacité dégagée pour l'exportation. Par exemple, en 1991 elle sera de 162,49 millions unités. Un



GELULES DES AUTRES ANTIBIOTIQUES
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L' EXPORTATION

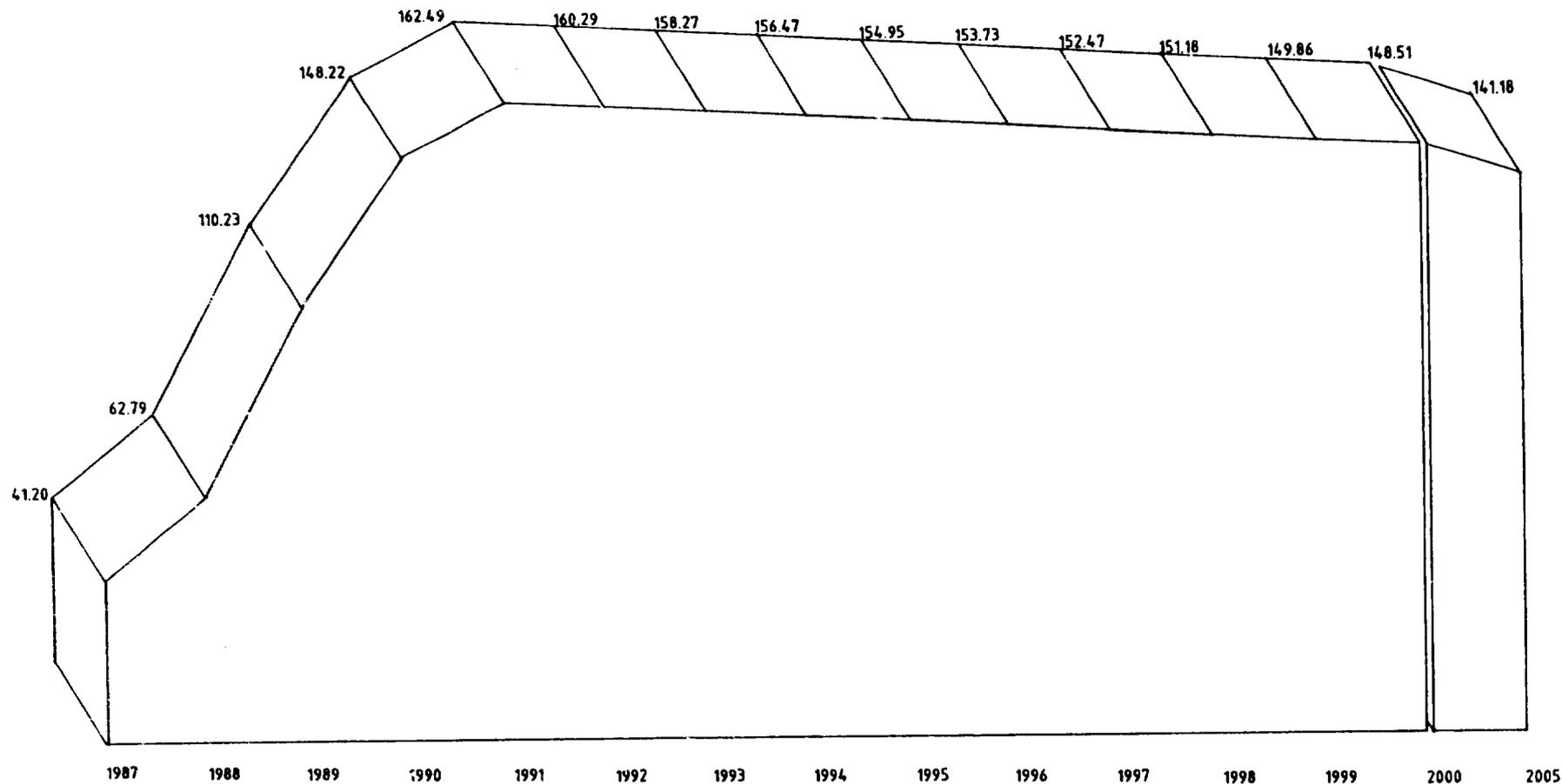
TABLEAU NO.: 45.



COMPRIMES PENICILLINES
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION

TABEAU NO. 46.



COMPRIMES PENICILLINES
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO. 47.

développement dans ce cas de la phenoxy-méthylpenicilline sel de potassium serait possible.

2.4.7.2 Bâtiment B - autres antibiotiques

Il n'existe pas d'installation de compression dans le bâtiment B.

2.4.7.2.1. Recommandations:

- Entreprendre la fabrication de comprimés, dont les ovules gynécologiques à forte progression, par compactage pour garder une homogénéité technologique.⁽¹¹⁾ L'installation sera prévue selon tableau no 48 (Modifications au bâtiment B), comme suit:

Salle de l'étuve 59 un compacteur et un granulater
Atelier (60) une comprimeuse et un mélangeur
L'atelier (60) devra être transféré dans le magasin 39.

Coût estimé:	1 compacteur	65.000 USD
	1 mélangeur	15.000 USD
	1 granulater	20.000 USD
	total	100.000 USD
Installations		150.000 DA

L'installation comprendra également une machine à comprimer KILAN RT de l'URM.

Le compacteur a été compté comme investissement, mais il pourra provenir du bâtiment A selon recommandation 2.4.6.1.1.

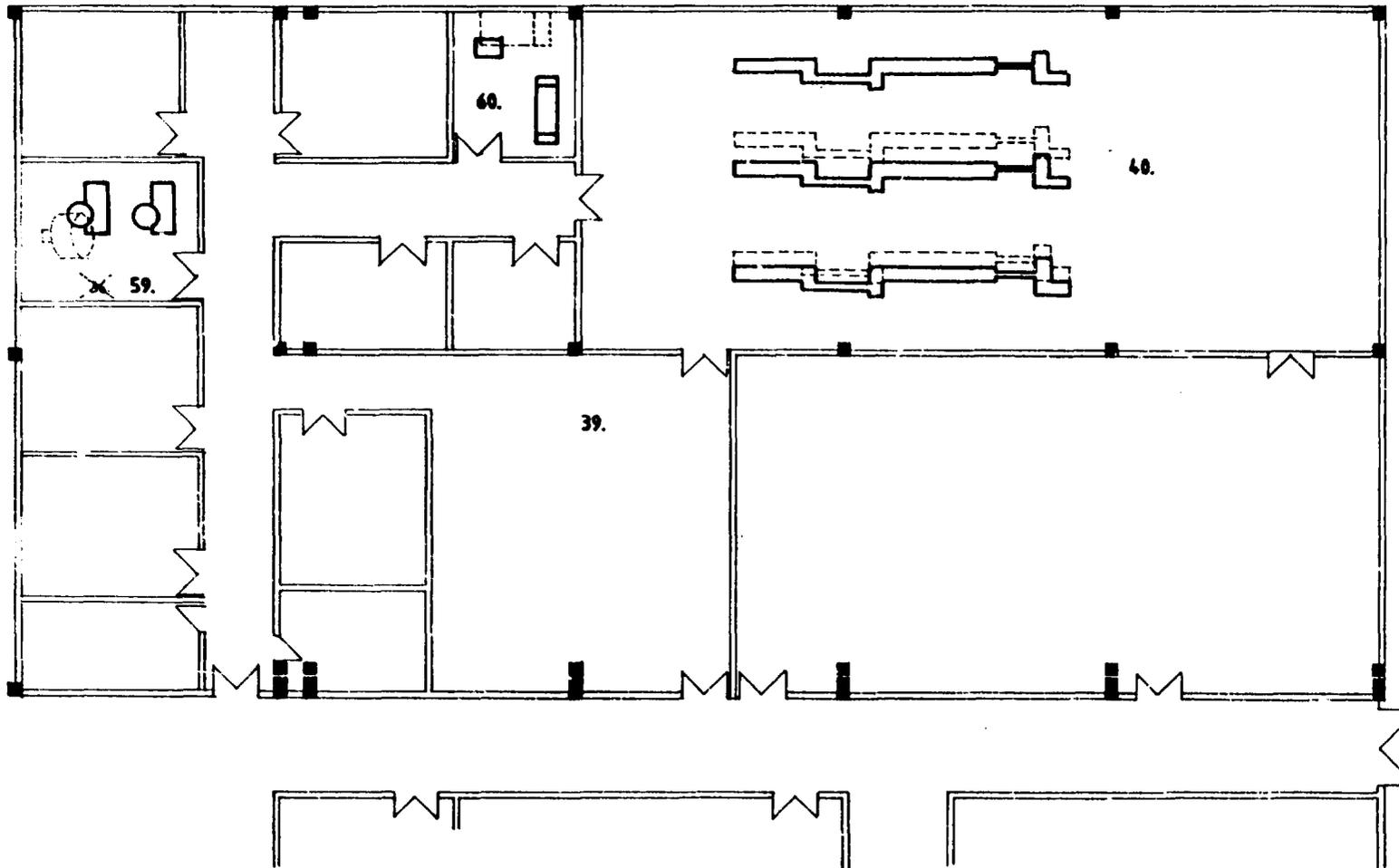
Dans l'installation, si il se vérifie que la salle 36 est sous utilisée, la variante la plus économique et la plus rationnelle serait:

Salle 36 compacteur, granulater, mélangeur
Salle 59 machine à comprimer

L'atelier ne serait pas transféré.

MODIFICATIONS DU BATIMENT "B"
1:200

TABLEAU NO.: 48.



-  AMENAGEMENT ANCIEN
-  AMENAGEMENT NOUVEAU
- 59. COMPACTEUR MELANGEUR
- 60. COMPRIMEUSE GRANULATEUR

- Développer pour mise en fabrication⁽¹²⁾

En 1987

Metronidazole ovule sec

Nystatine ovule sec

Amphocycline ovule sec

Oxytétracycline ovule sec

L'ensemble est estimé à 17,0 millions de comprimés.

En 1988

Nitroxoline 50 mg et 100 mg, estimé à 30 millions de comprimés.

En 1989

Lorozepam (sous licence) 1 mg et 2,5 mg, estimé à 15,0 millions de comprimés.

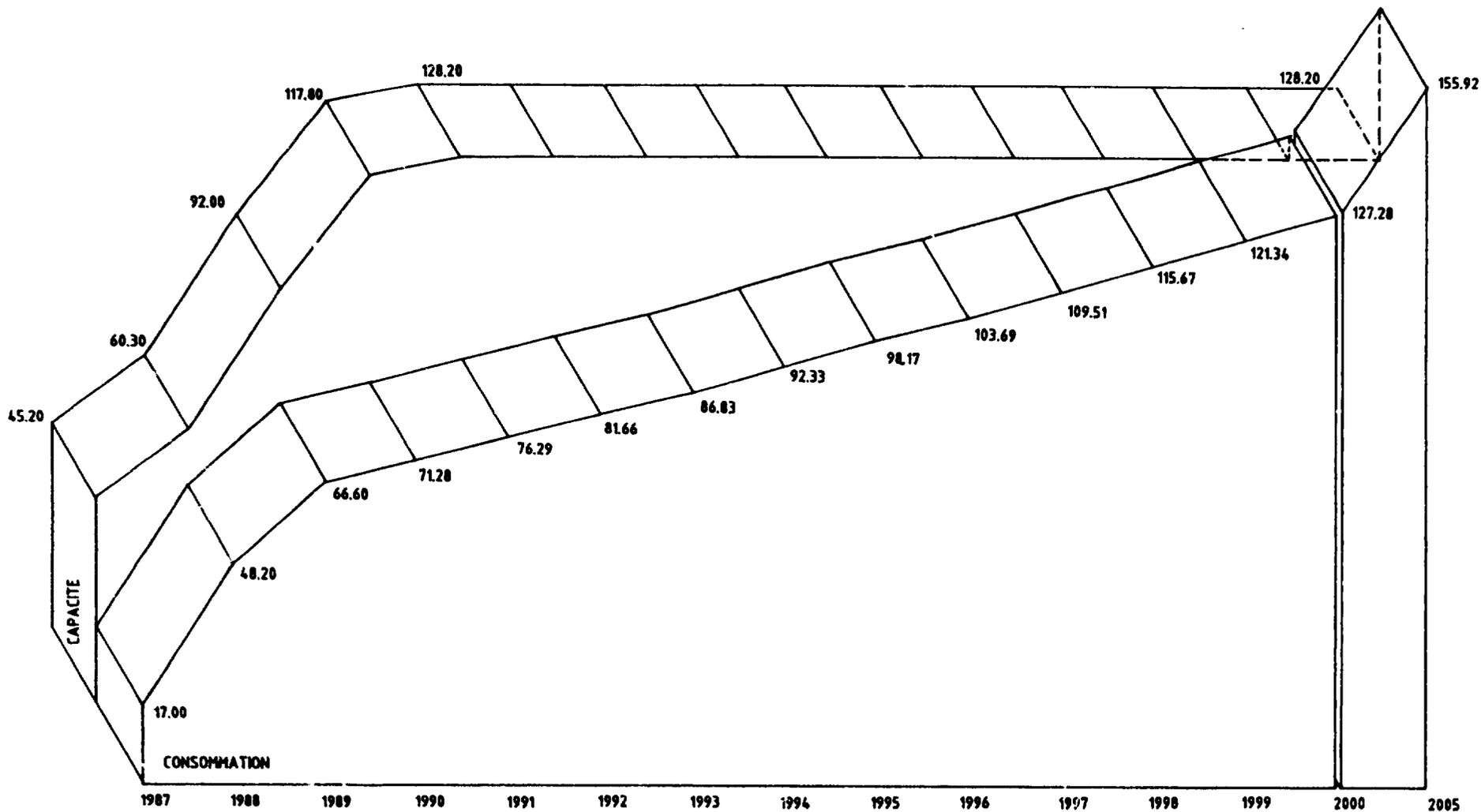
- Conditionnement hôpital:

Comme dans les cas précédents, il y a intérêt à développer un conditionnement hôpital en court-circuitant la chaîne de conditionnement après blisterisation. Ce conditionnement comprendra une boîte de 100 blisters livrée à plat avec comme base de conditionnement 80 unités par heure et par personne.

2.4.7.2.2. Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production. L'adéquation est illustrée par un graphique sur le tableau no 49.

Par exemple, en 1991 au rythme de croisière, la consommation serait de 76,29 millions d'unités pour une capacité de 107,10 millions.

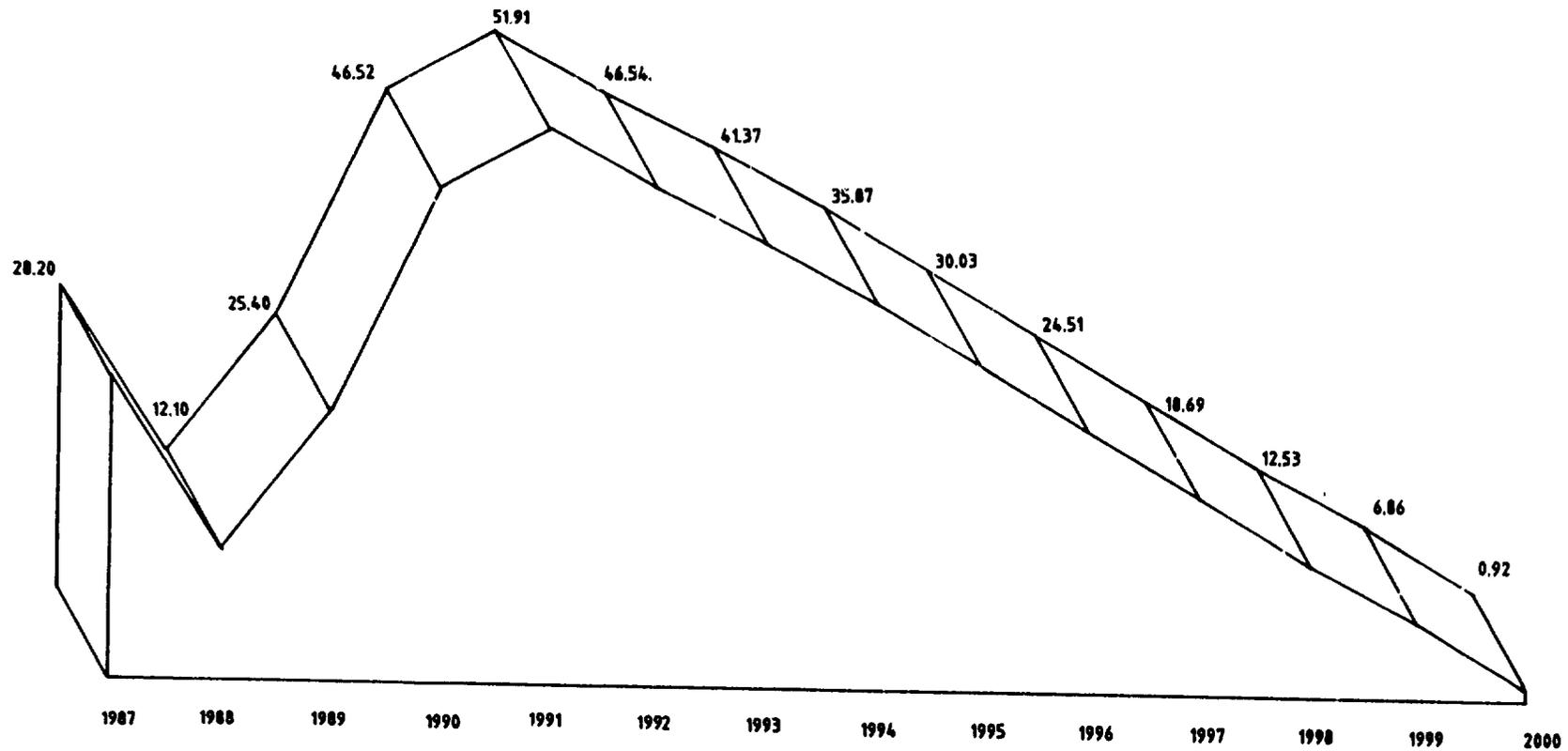
2.4.7.2.3. Le tableau no 50 illustre la capacité dégagée pour l'exportation. Par exemple, en 1991, elle sera de 30, 81 millions de comprimés.



COMPRIMES AUTRES ANTIBIOTIQUES
(MILL D'UNITES)

GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION

TABLEAU NO.: 49.



COMPRIMES AUTRES ANTIBIOTIQUES
(MILL D'UNITES)

CAPACITE D'EGAGEE
POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO.: 50

2.4.8. Pommades

2.4.8.1. Bâtiment A - pénicillines

La pommade pénicilline étant retirée de la nomenclature l'équipement installé est sans utilité pour la consommation nationale. Le tableau no 28 fait ressortir une surcapacité constante de 9,2 millions d'unités.

2.4.8.1.1. Recommandations

- Vérifier systématiquement qu'aucun marché en pommade pénicilline dermique ou ophtalmique n'existe à l'exportation (13).
- Transférer la chaîne dans une autre unité nouvelle, son implantation au bâtiment B étant très difficile techniquement, car la suppression du pilier de soutèvement nécessite l'implantation d'un sommier et entraînera, en plus d'un coût très élevé, l'arrêt prolongé de la production. Si toutefois le transfert était nécessaire pour un produit pharmaceutique ou cosmétique précis et défini, on pourrait envisager la partie 39 ou 41. Mais l'ensemble fusion-conditionnement nécessitera un rehaussement du plafond suspendu et une révision du système de climatisation.

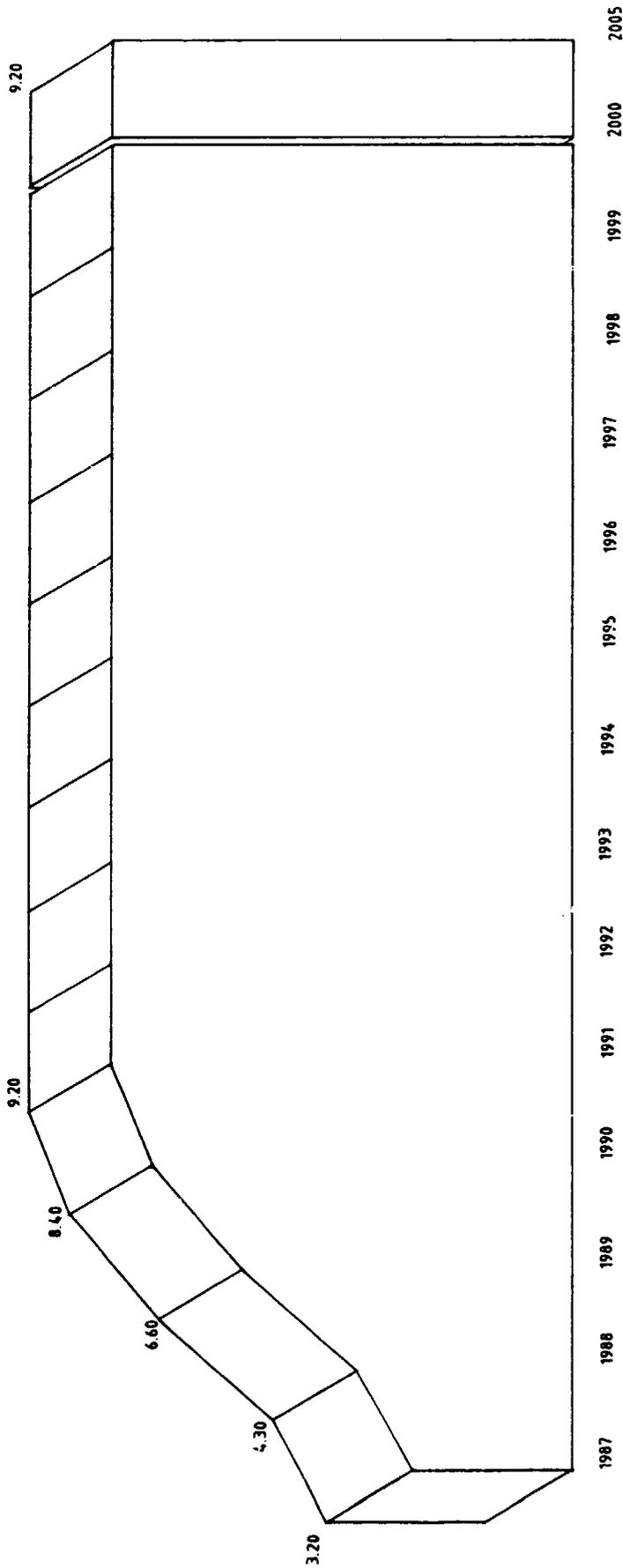
2.4.8.1.2. Le tableau no 51 illustre la capacité dégagée pour l'exportation, soit 9,2 millions d'unités au rythme de croisière.

2.4.8.2. Bâtiment B - autres antibiotiques

L'examen du tableau no 28 montre une forte capacité disponible. Par exemple, cette capacité sera en 1991 de 14,0 millions d'unités⁽¹⁴⁾.

2.4.8.2.1. Recommandations:

- Travail en 2 équipes avec montée en cadence selon schéma accepté avec début en 1987.
- Afin d'utiliser cette surcapacité existante, il conviendra de produire pour la consommation nationale les pommades suivantes:



POMMADES PENICILLINE
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES

CAPACITE TOTAL DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO. 51.

En 1988

Oxytétracycline polymyxine	tube de	15 g
Héxamidine	tube de	15 g

L'ensemble est estimé à 1,5 millions de tubes.

En 1989

Bétaméthasone	tube de	15 g
Centella asiatica	tube de	15 g

L'ensemble est estimé à 2,4 millions de tubes.

Ce scénario ne nécessite pas d'investissement ou outillage.

Entreprendre la fabrication de:

Cetrimide	tube de	80 g
"Deflamol"(15)	tube de	60 g
Acide niflumique	tube de	60 g

Un outillage complet étant nécessaire, cet ensemble de 2,4 millions n'a pas été pris en compte. Une variante consisterait à donner cet ensemble à El-Harrach en compensation de:

Chlortétracycline dermique	tube de	15 g
"Mycocide"(15)	tube de	15 g
"Mycostatine"(15)	tube de	15 g

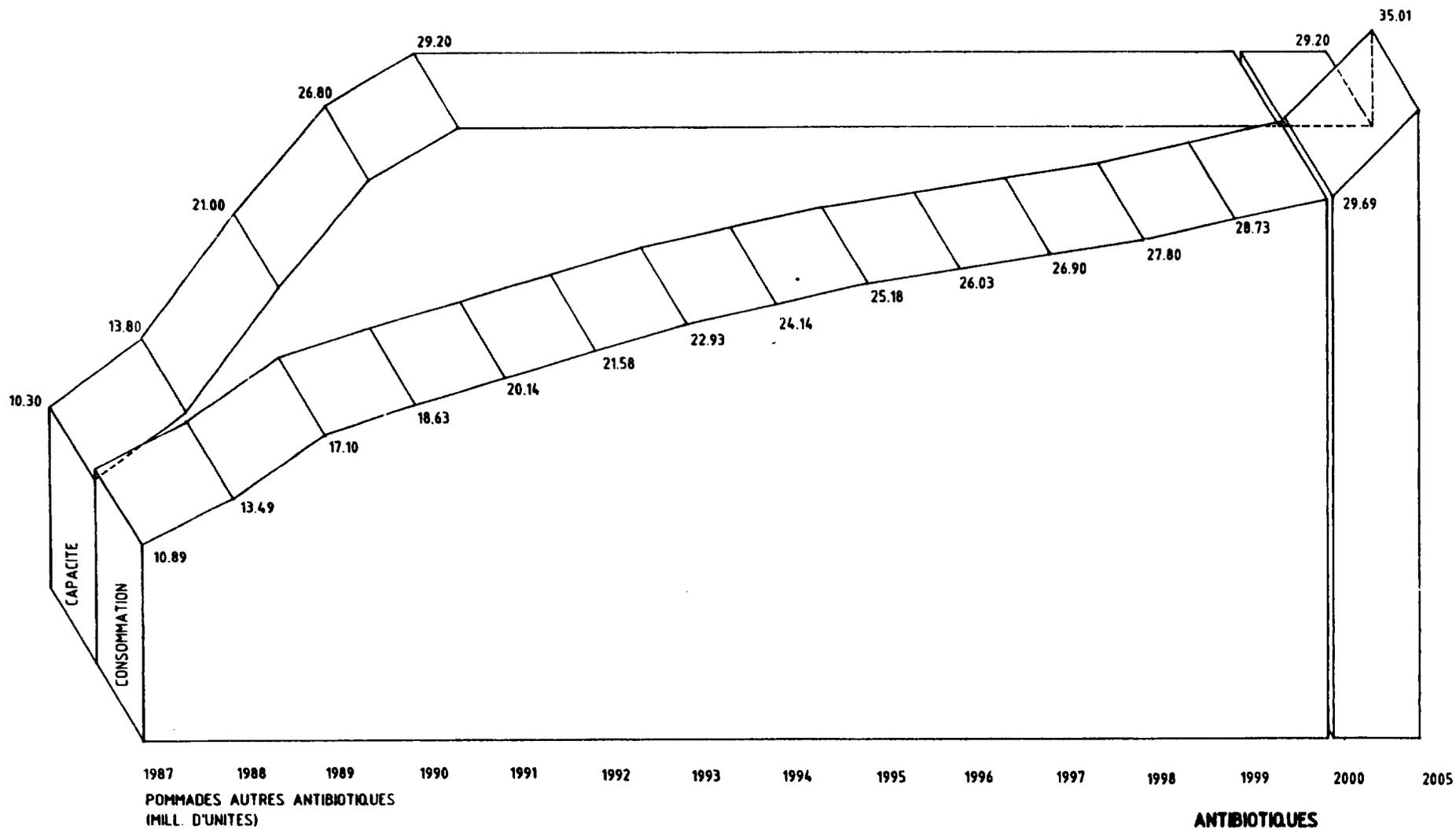
L'ensemble est estimé à 2,5 millions de tubes.

- Conditionnement hôpital

Un conditionnement hôpital pourrait être mis en place en court-circuitant la chaîne de conditionnement après le remplissage et en réutilisant comme boîte les cartons de livraisons.

2.4.8.2.2 Le tableau no 31 reprend la couverture de la consommation nationale en fonction des capacités de production. L'adéquation est illustrée par un graphique dans le tableau 52.

Par exemple, en 1991 au rythme de croisière, la consommation serait de 20,14 millions d'unités pour une capacité de 29,2 millions.



**ANTIBIOTIQUES
GRAPHIQUE DE L'ADEQUATION**

TABLEAU NO.: 52.

2.4.8.2.3. Le tableau no 53 illustre la capacité dégagée pour l'exportation. Par exemple, en 1991 elle sera de 9,06 millions de tubes.

2.4.9. Collyres

Un scenario consistant à mettre en place deux machines type "Bottle pack 3012" pour la fabrication de collyres et solutés nasals anti-infectieux a été étudié, mais non pris en compte à cause du coût de l'investissement.

Toutefois les collyres secs du type Bacicoline ont été proposés pour introduction dans le département des poudres injectables du batiment B à partir de 1989.

2.5. SOMMAIRE DES INVESTISSEMENTS PRECONISÉS

Un certain nombre d'investissements limités à l'essentiel ont été preconisés afin de resoudre les problèmes d'adéquation de l'offre à la demande, l'optimisation de l'utilisation des capacités de production et la modification de quelques points sensibles (16).

2.5.1. Zone de propreté:

300.000 DA

80.000 USD

2.5.2. Manutention:

192.000 USD

2.5.3. Magasins:

1200.000 DA

380.000 USD

2.5.4. Ampoules stérilisables par chaleur:

690.000 USD

2.5.5. Comprimés - autres antibiotiques:

150.000 DA

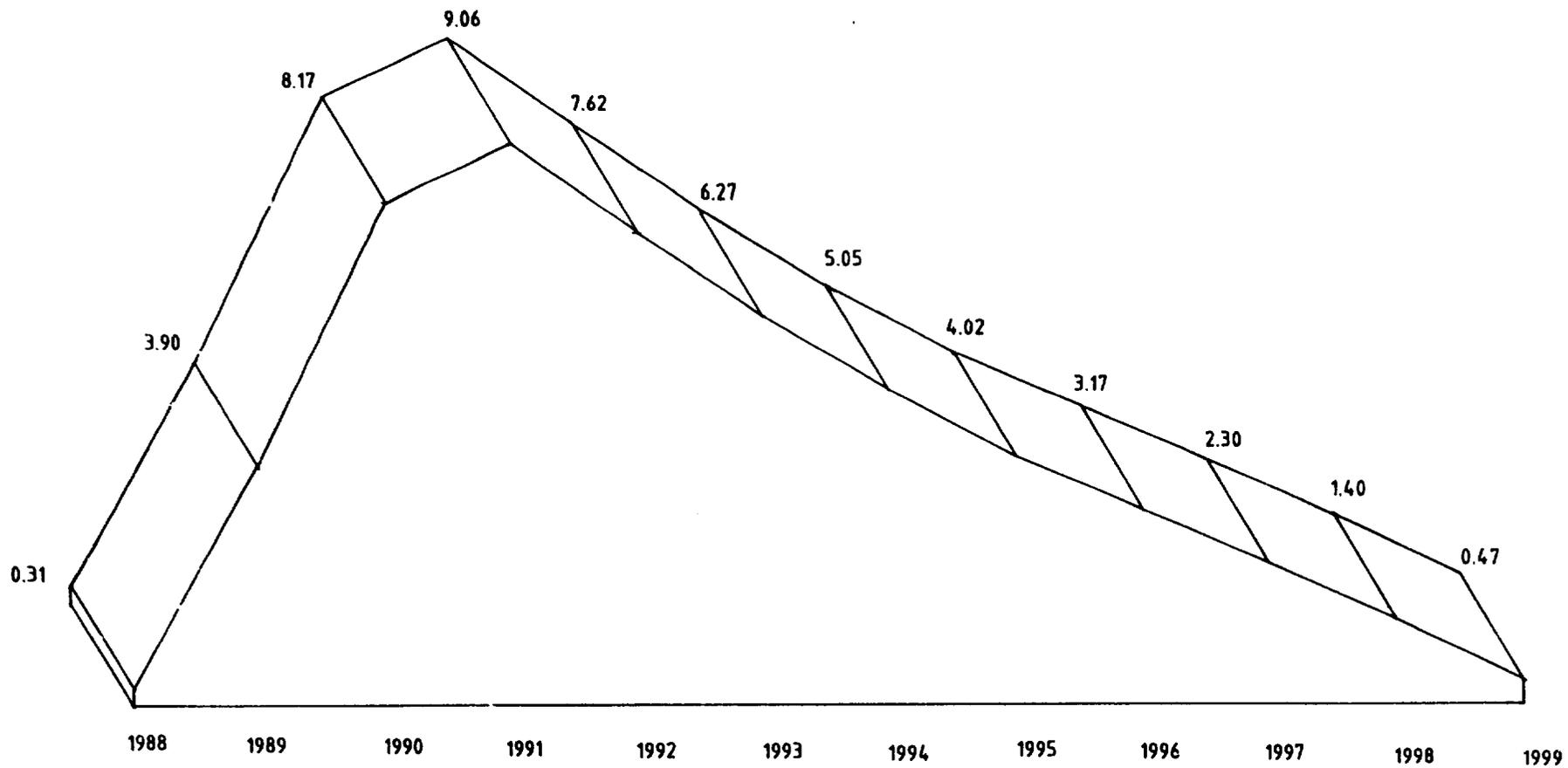
100.000 USD

2.5.6. Total général:

1.650.000 DA

1.442.000 USD,

soit 8.130.000 DA⁽¹⁷⁾



POMMADES AUTRES ANTIBIOTIQUES
(MILL. D'UNITES)

ANTIBIOTIQUES
CAPACITE DEGAGEE POUR L'EXPORTATION

TABLEAU NO.: 53.

NOTES MARGINALES DU CHAPITRE IV

- (1) L'option consistant à laisser les choses en état n'a jamais été prise en considération.
- (2) Option proposée par M. Agsous
- (3) OMS Anisfeld International drug GHMP (octobre 1979)
- (4) En fait, ce nettoyage systématique devrait être entrepris une fois par an dans toute la production et dans tous les cas.
- (5) Il semble que l'on assiste à un développement actuel des pénicillines.
- (6) Les machines d'impression étant moitié moins rapides mais presque de même dimension, l'implémentation de 12 machines serait techniquement impossible par manque d'espace.
- (7) Les machines type Frewit d'impression sont estimés à 50.000 à 55.000 USD pièce, soit un total pour les 2 bâtiments de 600 à 660.000 USD.
- (8) Compte tenu des imprécisions signalées au début, une actualisation constante des chiffres est nécessaire dans la crainte d'une sous-capacité éventuelle.
- (9) Hygrométrie régulée à 60% est nécessaire
- (10) Ces transformations privilégient le matériel par rapport au coût industriel.
- (11) Théoriquement une granulation humide pourrait être envisagée, car elle offre des avantages comme l'universalité et l'usage d'excipients simples pouvant être produits en Algérie, mais une telle installation n'a de sens que si elle est suffisamment importante, ce qui n'est pas le cas,

et d'autre part la hauteur sous plafond existante en bâtiment B limite les possibilités.

- (12) Il est dommage que nous n'ayons pu programmer le sulfaméthoxazole + Triméthoprimé comprimés adulte et enfant qui nécessite une granulation humide. Un échange avec une autre unité serait profitable.
- (13) Les marchés de ce type de produit sont rares.
- (14) La projection a intégré la fabrication de 6 millions de tubes de chlortétracycline ophtalmique actuellement importés.
- (15) Noms de spécialités
- (16) Les tables de conditionnement manuel n'ont pas été prises en compte.
- (17) 1 USD = 4.5 DA