



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50<sup>th</sup> 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](mailto:publications@unido.org) for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at [www.unido.org](http://www.unido.org)

15976

Distr.  
RESTREINTE  
UNIDO/IO/R.208  
10 décembre 1985  
FRANCAIS

ORGANISATION DES NATIONS UNIES  
POUR LE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL

---

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

UC/ALG/85/062

ALGERIE

Rapport technique : La mise en service  
du complexe de MEDEA étape par étape\*

Etabli pour le Gouvernement de la République  
Algérienne Démocratique et Populaire par  
l'Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel

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

---

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

## TABLE DES MATIERES

| <u>Chapitres</u>   | page |
|--|------|
| I. <u>LA DETERMINATION DES ETAPES SUCCESSIVES</u>                      |      |
| A. Opérer, étape par étape   | 4    |
| B. Ce qu'il faut éviter, pour la première étape                        | 4    |
| C. La production pharmaceutique, première étape                        | 5    |
| D. L'hémisynthèse  | 6    |
| E. Tableaux récapitulatifs   | 7    |
| II. <u>LA PREMIERE ETAPE : L'ATELIER PHARMACEUTIQUE "PENICILLINES"</u> |      |
| A. L'atelier lui-même  | 9    |
| B. Les services auxiliaires - Les laboratoires de contrôles            | 11   |
| C. Le personnel - Les compétences                                      | 13   |
| III. <u>L'ATELIER D'HEMISYNTHESE, SECONDE ETAPE</u>                    |      |
| A. Le procédé IBI est un procédé chimique                              | 15   |
| B. Ce qu'exige sa mise en oeuvre                                       | 15   |
| C. Pourquoi ce procédé est délicat                                     | 16   |
| D. Compétences nécessaires   | 17   |
| E. Les pénicillines semi-synthétiques à préparer                       | 18   |
| F. Partir de 6 APA, dans une première phase. Les risques               | 18   |
| IV. <u>LES ESSAIS PREALABLES EN FERMENTATION</u>                       |      |
| A. Leur absolue nécessité  | 21   |
| B. Moyens nécessaires et objectifs à atteindre                         | 22   |
| 1. Le matériel et les techniques                                       | 22   |
| a. précultures laboratoire et contrôles de stérilité                   | 23   |

|      |  |    |
|------|--|----|
| b.   | précultures en germinateurs                              | 25 |
| c.   | essais de production en petit matériel                   | 26 |
| d.   | essais "à blanc" en fermenteurs                          | 27 |
| e.   | préparation des ampoules lyophiles                       | 28 |
| 2.   | Les matières premières - L'usine de MAGHNIA              | 29 |
| 3.   | Les fluides  | 31 |
| 4.   | Le personnel   | 31 |
| 5.   | Les contrôles  | 34 |
| 6.   | La maintenance   | 35 |
| C.   | Ce qu'on doit en attendre                                | 36 |
| D.   | Remarques particulières                                  | 36 |
|      | - sur les essais d'extraction                            | 36 |
|      | - sur les bailleurs de procédés                          | 37 |
| V.   | <u>FERMENTATION ET EXTRACTION DES TETRACYLINES</u>       |    |
| A.   | Situation après les essais préalables                    | 38 |
| B.   | Les tetracyclines, premières fabrications à entreprendre | 40 |
| C.   | Le département "Production d'antibiotiques"              | 41 |
| D.   | Compétences nouvelles                                    | 43 |
| VI.  | <u>LA PENICILLINE G (OU V), DERNIERE ETAPE</u>           |    |
| A.   | La fermentation  | 44 |
| B.   | L'extraction   | 46 |
| C.   | Les matières premières                                   | 46 |
| D.   | Les compétences nouvelles                                | 47 |
| VII. | <u>L'APPEL A DES RENFORTS EXTERIEURS</u>                 |    |
| A.   | Sont-ils nécessaires?                                    | 48 |
| B.   | Faut-ils des experts en gestion et organisation?         | 49 |
| C.   | Peut-on trouver ces renforts extérieurs?                 | 50 |
| D.   | Conditions d'accueil à MEDEA                             | 51 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| VIII. | <u>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT EN FERMENTATION</u> | 52 |
|       | <u>MOTIFS POUR REPORTER LE PROJET</u>             |    |
|       | RESUME - CONCLUSIONS - RECOMMANDATIONS            | 56 |
|       | <u>Annexes</u>                                    |    |
| 1     | Tableau récapitulatif des étapes successives      | 60 |
| 2     | Graphique récapitulatif sur les experts           | 64 |

## I. LA DETERMINATION DES ETAPES SUCCESSIVES

### A. OPERER, ETAPE PAR ETAPE

Il ne paraît pas utile, tant cela est clair, de s'étendre sur la nécessité d'opérer étape par étape et, même, d'espacer assez largement ces étapes.

La taille du complexe, sa situation dans une région sans tradition industrielle et la mise en oeuvre de techniques délicates, pour ne citer que ces éléments, y invitent fortement.

Or, si c'est effectivement hautement souhaitable, il se trouve que c'est aussi parfaitement possible : les deux activités principales prévues dans ce complexe, la fabrication d'antibiotiques en vrac d'une part et leur mise sous forme pharmaceutique d'autre part, ne sont pas vraiment dépendantes l'une de l'autre.

### B. CE QU'IL FAUT EVITER, POUR LA PREMIERE ETAPE

A partir de là, comment déterminer les étapes successives? Et par où commencer?

Il y a d'abord lieu de ne pas se cacher que la première étape, quelles que soient les activités qu'elle comprendra, sera difficile et risque d'être déterminante pour la suite. Quoi qu'on choisisse, il faudra, pour en assurer le fonctionnement : du personnel, des approvisionnements venant de l'extérieur, des contrôles, de la maintenance, de l'énergie ...

Il faut tout faire pour que cette première phase comporte le moins possible de difficultés prévisibles. Tout faire pour qu'elle se passe bien et soit un succès. Et la première évidence que vient à l'esprit, c'est que les techniques de fermentation ne doivent absolument pas y figurer, ceci pour toutes sortes de motifs parmi lesquels nous citerons :

- L'impérative nécessité d'un fonctionnement sans la moindre interruption de l'ensemble des fournitures de fluides (électricité - vapeur - air comprimé - eau) et donc la nécessité d'une longue période préalable pour leur rodage.

- La nécessité, tout aussi impérative que la précédente, de lever les incertitudes qui semblent exister sur les approvisionnements en matières premières d'origine agricole en provenance de l'usine de MAGHIA. Une enquête préalable sur MAGHIA s'impose. Nous en reparlerons plus loin.
- L'obligation qu'il y a de prévoir, avant d'aborder la production en fermenteurs de 130 m<sup>3</sup>, une longue période d'essais dans des matériels beaucoup plus petits.
- L'obligation qu'impliquent les fermentations de disposer de personnel de façon continue, avec les problèmes qui en résultent notamment en raison de l'absence de transports en commun et du très petit nombre de voitures individuelles.

La plupart des difficultés qui semblent, pour MEDEA, les plus ardues à surmonter proviennent des fermentations : il faut écarter ces dernières du programme des premières étapes.

### C. LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE, PREMIERE ETAPE

On est donc ainsi amenés à choisir de démarrer l'activité du complexe par des productions pharmaceutiques, à partir d'antibiotiques vrac achetés à l'extérieur.

Non pas, encore une fois, que cette activité soit simple et ne doive pas poser de problèmes. Il faudra ainsi :

- que les laboratoires de contrôles, qu'il s'agisse de contrôles physico-chimiques, microbiologiques ou physiologiques, soient tous opérationnels et fournissent des résultats fiables;
- que du personnel de maintenance, techniquement très compétent, soit disponible pour le réglage et la mise au point des machines de conditionnement et pour la coordination de ces différentes machines. Et même dans ces conditions il faut s'attendre à une assez longue période de tâtonnements et de rodage, avec de nombreuses interruptions. Mais avec des dommages qui se situeront davantage dans la productivité que dans des pertes de marchandises.

Mais par contre, pour l'activité pharmaceutique :

- les besoins en énergie électrique et fluides divers seront faibles, et, surtout, l'interruption momentanée de leur fourniture, tout en étant certes préjudiciable, ne revêtira pas le caractère dramatique qu'elle aurait en fermentation;
- les matières premières et articles de conditionnement nécessaires seront relativement peu nombreux et beaucoup plus précis dans leurs définitions que pour les fermentations. Ils ne devraient pas, de surcroît, poser les mêmes problèmes d'acheminement;
- le personnel qu'il faudra recruter sera soumis à des horaires réguliers et normaux, ce qui simplifiera considérablement le problème de son transport (on débutera, bien entendu, avec une seule équipe).

#### D. L'HEMISYNTHESE

Dans tout ce qui précède, nous ne nous sommes préoccupés que des deux plus importantes activités de production prévues à MEDEA et avons laissé de côté l'activité chimique d'hémisynthèse conduisant aux pénicillines modifiées (ampicilline et oxacilline).

Or cette activité chimique peut également être abordée indépendamment des fermentations, à partir de pénicilline G (non stérile) achetée à l'extérieur.

Bien que délicates et exigeant de sérieuses compétences en chimie (manipulation de produits dangereux et/ou toxiques; réactions chimiques faites dans des conditions de température bien particulières), ces transformations ont l'avantage de pouvoir être mises en place de façon relativement progressive; avec, au début :

- un rythme lent dans la succession des opérations
- des tailles opératoires réduites au minimum.

Il est, par contre, indispensable qu'on ait, au moment d'entreprendre ces fabrications, toutes assurances en ce qui concerne la continuité dans la

fourniture d'énergie électrique. C'est pourquoi la mise en route de l'atelier d'hémisynthèse pourrait être prévue, en deuxième phase, dès qu'auront été convenablement mises à l'épreuve la fourniture et les installations de distribution d'énergie électrique à travers l'ensemble de l'usine.

Il est enfin très important de rappeler l'existence, au sein du bâtiment laboratoires, d'un petit atelier pilote de chimie où des essais préalables auront tout intérêt à être d'abord menés.

#### E. TABLEAUX RECAPITULATIFS

Dans le tableau ci-après, nous avons concrétisé sous forme d'appréciations comparatives, l'importance des besoins requis pour chacune des trois activités de production prévues à MEDEA, avec, pour les approvisionnements, l'énergie et les fluides, l'appréciation de la gravité des répercussions d'une éventuelle carence.

|   | <u>Productions pharmaceutiques</u> | <u>Productions par fermentations</u> | <u>Productions chimiques</u> |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| <u>Les problèmes d'approvisionnement</u>  | ++                                 | ++++                                 | ++                           |
| <u>La rupture de ces approvisionnements</u>   | +                                  | ++++                                 | +                            |
| <u>Les problèmes d'énergie et de fluides</u>  | +                                  | ++++                                 | +                            |
| <u>La rupture dans leurs fourniture</u>   | ++                                 | ++++                                 | ++++                         |
| <u>Les problèmes de personnel</u>   | ++                                 | ++++                                 | ++                           |
| <u>Les problèmes de contrôles</u>   | ++++                               | ++++                                 | ++++                         |
| <u>Les problèmes de maintenance</u>   | ++++                               | ++++                                 | +++                          |
| <u>Les problèmes annexes (traitement des résidus, récupération des solvants ..)</u> | +                                  | ++++                                 | ++                           |

On trouvera en fin de rapport (annexe I), un tableau récapitulatif de ce qui vient d'être dit dans ce premier chapitre, ainsi que l'essentiel de ce qui figure dans les chapitres suivants.

On y voit, étape par étape, comment pourraient être mises en service toutes les activités prévues pour le complexe de MEDEA, les principales difficultés à redouter, ainsi que les appuis extérieurs (et temporaires) dont il serait souhaitable de pouvoir disposer.

---

II . LA PREMIERE ETAPE : L'ATELIER  
PHARMACEUTIQUE "PENICILLINES"

Par le fait même qu'elle sera la première, cette étape sera difficile et importante. En dehors de l'atelier lui-même, la quasi totalité des services auxiliaires devront être en place et fonctionner, même si c'est, pour certains d'entre eux, de façon réduite.

La structure de l'usine devra ainsi, dans sa presque totalité, avoir été déterminée; les hommes avoir été choisis, avoir organisé leurs services et avoir pris en mains leurs responsabilités.

Cependant, pour décrire ce dont il faudra disposer en matériel et installations, en fluides, en maintenance, en matières premières, en contrôles et en personnel, avec une insistance particulière sur les points les plus délicats, nous serons bien plus brefs que nous le sommes, par la suite, en ce qui concerne les fermentations : les problèmes et techniques de formulation et de conditionnement pharmaceutiques ne sont en effet pas de notre compétence et nous avons dû nous inspirer largement des rapports des autres experts (notamment celui de M. L. VRANKEN).

A. L'ATELIER LUI-MEME

Il s'agit d'une très vaste unité (6000 m<sup>2</sup> d'atelier proprement dit + les magasins).

Pratiquement toutes les formes pharmaceutiques doivent y être préparées :

- . formes sèches stériles, injectables (+ ampoules de solvants)
- . formes sèches non stériles
- . gélules
- . comprimés
- . pommades
- . sirops.

Tout le matériel de formulation, toutes les annexes (eau distillée, installations de conditionnement d'air etc...), ainsi que toutes les machines de conditionnement sont en place.

Les principales remarques et mises en garde qui nous paraissent devoir être faites, sont les suivantes :

1. Un nettoyage méticuleux de tous les locaux, de tout le matériel et de toutes les machines, est à prévoir.

Bien que les machines soient recouvertes de housses, des poussières de toutes natures doivent obligatoirement les souiller; or, il s'agit de machines modernes, perfectionnées dans leur automatisme, à hautes cadences : et donc des machines compliquées dans leur mécanisme, fragiles et délicates qu'un moindre grain de poussière abrasive peut rayer et dérégler.

Il est à prévoir que ce nettoyage sera long (démontages nécessaires) et demandera plusieurs semaines, sinon plusieurs mois.

2. Des spécialistes appartenant aux Sociétés ayant construit ces machines doivent, nous a-t-on dit, venir à MEDEA pour en montrer le fonctionnement, effectuer des essais et apporter la preuve qu'elles répondent effectivement aux caractéristiques garanties.

Ils ne pourront venir, bien entendu, que le nettoyage une fois fait.

Mais surtout, ils ne pourront venir et effectuer leurs démonstrations que si tous les articles de conditionnement (verre, carton, plastique) sont disponibles. Ces machines, du fait même de leur "sophistication", exigent des fournitures ayant des caractéristiques très précises avec des tolérances très faibles. Cela suppose que tous les fournisseurs, externes ou internes (l'imprimerie du complexe), sachent se conformer strictement à ces exigences.

3. Une fois faite la réception du matériel, une fois réglées et coordonnées entre elles toutes les machines, une fois partis les représentants des constructeurs, les fabrications pourront commencer.

Mais des dérèglages sont inévitables; il y en a partout. Et des régleurs, électromécaniciens connaissant bien le matériel dont ils seront chargés, doivent être présents de façon permanente, en nombre et qualification suffisants.

Ils doivent donc avoir été formés. A part la courte période pendant laquelle ils auront été en contact avec les spécialistes des constructeurs, ils se formeront petit à petit, "sur le tas". De nombreux essais à blanc (sans antibiotique) sont à prévoir.

Néanmoins, il faut s'attendre à une période difficile pendant laquelle les arrêts des chaînes seront nombreux et plus longs qu'ils le devraient.

B. LES SERVICES AUXILIAIRES. LES LABORATOIRES DE  
CONTROLES

Les laboratoires de contrôles constituent, de loin, le service auxiliaire le plus important pour des fabrications pharmaceutiques (étant entendu, que la maintenance et les réglages sont, pour leur plus grande part, assurés par du personnel détaché en permanence dans l'atelier).

On peut redouter, pour les laboratoires de contrôles, un assez grand nombre de difficultés. Les remarques suivantes nous paraissent devoir être faites.

1. Tout d'abord, autant nous avons pu constater lors de notre séjour à MEDEA (juillet 1985) que les ateliers pharmaceutiques étaient pratiquement terminés et installés, autant il nous a semblé qu'il restait beaucoup à faire dans le bâtiment laboratoires.

Or, auxiliaires constants et indispensables des fabrications pharmaceutiques, les laboratoires de contrôles devront être tout à fait opérationnels et fiables au moment du démarrage de l'atelier :

- . tout le matériel, tous les appareils devront être en place
- . tous les produits et réactifs (et il y en a beaucoup) devront avoir été reçus
- . toutes les techniques devront avoir été mises au point
- . toutes les normes analytiques devront avoir été rédigées.

2. Les fonctions "contrôles, dans leur totalité, seront sollicitées dès le départ :

- . les contrôles physico-chimiques
- . les contrôles microbiologiques
- . les contrôles physiologiques
- . les contrôles des articles de conditionnement.

3. Les contrôles physiologiques sont certainement ceux qui nous inquiètent le plus. Il s'agit de techniques très particulières et faisant appel à une spécialisation peu répandue.

L'animalerie en est la pièce maîtresse : disposer d'animaux très standardisés provenant d'élevages spécialisés, maintenus dans un état très

satisfaisant de propreté, alimentés de façon rationnelle, en parfaite santé, non soumis à des "stress", sont, parmi beaucoup d'autres, des conditions qui doivent être strictement remplies. Sinon, les tests effectués n'ont aucune signification.

S'il est un domaine où un expert (probablement difficile à trouver) sera tout à fait indispensable, c'est bien celui-là. La formation des animaliers fera partie de ses tâches essentielles.

Compte tenu des risques qu'il y a de voir ce laboratoire mettre beaucoup de temps à devenir vraiment fiable, et afin d'éviter un blocage de toutes les fabrications (et aussi des achats), il est, pensons-nous, nécessaire de prévoir une solution de secours : faire exécuter les contrôles physiologiques à l'extérieur (en Algérie ou hors d'Algérie). Rechercher une telle possibilité d'appel à un laboratoire de physiologie existant, sérieux, et acceptant du travail à façon, nous paraît être une précaution indispensable (penser à l'institut PASTEUR).

4. Peut-être à un degré moindre que les contrôles physiologiques, les contrôles microbiologiques peuvent aussi s'avérer longs et délicats à mettre au point.

Là aussi il s'agit de techniques très particulières et peu répandues. Là aussi du personnel très spécialisé sera à former.

La venue d'un spécialiste de ces techniques s'impose (probablement pas aisé à trouver).

Ne pas oublier qu'il faut se procurer les "souches test", savoir les conserver et les entretenir.

5. Il y a moins à craindre en ce qui concerne les contrôles physico-chimiques, beaucoup plus classiques. En cas de difficultés, des aides et conseils devraient se trouver dans les différentes universités algériennes.

6. Les contrôles des articles de conditionnement dont nous avons souligné l'importance, ne requièrent par contre aucune connaissance particulière. Etre minutieux est la principale qualité exigée.

7. Tous ces contrôles et analyses vont demander beaucoup de personnel technique spécialisé. Trouver ce personnel à la sortie des écoles et universités algériennes devrait, pour une bonne partie d'entre eux, être

relativement facile. Mais l'amener à accepter d'aller travailler à MEDEA peut s'avérer beaucoup plus difficile, si d'autres propositions plus attrayantes lui sont faites.

### C. LE PERSONNEL - LES COMPETENCES

On peut estimer que la mise en route de la première étape demandera l'embauche, pour l'ensemble des ateliers, services et secteurs concernés, d'environ 200 à 300 personnes.

Pratiquement toutes travailleront en une seule équipe et 5 jours par semaine. A noter toutefois qu'il y aura quelques exceptions à cette règle : ne serait-ce que les animaliers et quelques personnes appartenant au laboratoire de contrôles microbiologiques.

La proportion de personnel devant avoir une formation de base, notamment dans le domaine de la mécanique de précision et l'électronique et dans le domaine des diverses techniques de laboratoire, sera forte.

Cette première étape va donc nécessiter des compétences particulières et variées, la plupart ayant déjà été signalées du passage.

Pour que cette première étape, très importante à tous égards (et entre autres, au plan psychologique) ne connaisse pas trop d'aléas, nous recommandons de faire appel à une aide extérieure substantielle venant épauler le personnel d'encadrement de SAIDAL. A savoir :

- 2 pharmaciens industriels ayant une bonne expérience des ateliers de formulation et des chaînes de conditionnement; ils seront plus particulièrement chargés de mettre en pratique et de rédiger toutes les techniques, ceci en bonne conformité avec le "good manufacturing practice"
- 2 électromécaniciens ayant une pratique plus particulière dans le domaine des chaînes de conditionnement (si possible pharmaceutiques)
- 1 chimiste analyste susceptible de participer à la mise au point des techniques physico-chimiques classiques (spectrophotométries, chromatographies et.....)
- 1 spécialiste des dosages microbiologiques (par diffusion et par turbidimétrie)
- 1 spécialiste des contrôles physiologiques sur animaux.

Les durées de séjour pourront être variables suivant les cas (voir annexe 2).

Mais il est tout à fait indispensable que l'ensemble de ces renforts extérieurs arrivent plusieurs mois avant le démarrage de l'atelier : nous avons prévu 6 mois avant le jour J.

---

I I I . L ' A T E L I E R D ' H E M I S Y N T H E S E ,  
S E C O N D E E T A P E

La mise en route de cet atelier, à partir de pénicilline (pénicilline G potassique, non stérile) achetée à l'extérieur (ordre de grandeur du prix de marché mondial : 30 à 35 US dollars le Kg) constitue, logiquement, la seconde étape de la mise en activité progressive du complexe de MEDEA. Et les pénicillines semi-synthétiques qui en sortiront alimenteront l'atelier pharmaceutique "pénicillines" supposé déjà en fonctionnement.

A. LE PROCÉDE IBI EST UN PROCÉDE CHIMIQUE

C'est le procédé classiquement adopté un peu partout dans le monde, quand n'est pas utilisée la voie enzymatique (voie enzymatique de plus en plus employée et qui un jour risque de se généraliser).

Ce procédé se caractérise essentiellement par :

- une synthèse en 5 étapes (dont plusieurs peuvent se faire sans isoler les produits intermédiaires)
- l'utilisation de matières premières chimiques auxiliaires (réactifs et solvants) relativement peu nombreuses (5 ou 6), mais dont certaines présentent de sérieux dangers au niveau de la toxicité (notamment la diméthylaniline qui doit être manipulée en prenant beaucoup de précautions)
- une des étapes s'effectuant à très basse température (de l'ordre de  $- 50^{\circ}$  C) et demandant donc le fonctionnement d'un groupe froid spécial
- et, bien entendu, l'achat et l'approvisionnement des chaînes latérales (sous forme de leurs chlorures d'acide) correspondant aux pénicillines recherchées.

B. CE QU'EXIGE SA MISE EN OEUVRE :

- Des laboratoires de contrôles déjà bien rodés et qui auront à assurer :
  - . l'analyse des lots finis (de pénicilline G, de chaînes latérales, et des différents matières premières auxiliaires), en

- vue de leur acceptation ou de leur refus
- . les analyses des "en cours de fabrication"
- . les analyses chimiques et les contrôles microbiologiques et physiologiques sur les pénicillines semi-synthétiques obtenues en fin de synthèse.

Cela représente donc, par rapport à la dernière étape, un certain nombre de nouvelles techniques analytiques à mettre au point.

- Une fourniture d'énergie électrique sans défaillance de façon entre autres, à assurer l'alimentation du groupe froid spécial pour l'obtention des très basses températures requises
- le début du travail en équipes (seulement en 2 x 8 et 5 jours par semaine), mais pour un nombre relativement faible de personnes (voir ci-après E)
- un début d'utilisation des colonnes de distillation et de rectification pour la régénération des solvants (butanol et chlorure de méthylène)
- et d'indiscutables compétences en chimie et génie chimique.

### C. POURQUOI CE PROCÉDE EST DELICAT

Il met en oeuvre des matières premières coûteuses (la pénicilline et les chaînes latérales). Les rendements peuvent être excellents si toutes les conditions réactionnelles sont parfaitement respectées; mais ils peuvent être très médiocres et même conduire à des produits finis inacceptables, dans le cas contraire.

Il y aura donc lieu d'agir avec prudence, pas à pas, avec des opérations de la taille la plus faible possible, compatible avec le matériel existant.

Mais il serait, de plus, hautement souhaitable que le matériel installé dans le petit atelier pilote de chimie, (au rez-de-chaussée du bâtiment laboratoires) soit capable d'assurer ces réactions, avec, bien entendu, des unités opératoires de taille pilote. Mais est-il équipé pour l'obtention des basses températures exigées? S'il ne l'est pas, il faudrait envisager d'adjoindre au matériel existant un petit groupe froid capable de fournir les températures requises. Et à ce moment là, quelques essais pilotes pourraient être menés avant d'aborder l'atelier de production.

D. COMPETENCES NECESSAIRES

Pour les débuts de la mise en route (les 2 ou 3 premiers mois), il est inutile que la totalité du personnel prévu dans l'organigramme SAIDAL soit en place. Un effectif réduit suffira. Par exemple :

|                            | <u>en 1 x 8</u>  | <u>en 2 x 8</u>                               |
|----------------------------|--|---|
| <u>Personnel Saidal</u>    | Le chef de service   | 2 contremaîtres<br>1 technicien<br>6 ouvriers |
| <u>Personnel extérieur</u> | 2 ingénieurs chimistes<br>de type "industriel",<br>de bon niveau, ayant<br>de l'expérience et des<br>compétences en chimie<br>organique et en génie<br>chimique. |   |

Au total donc 21 personnes. Et 19 personnes SAIDAL sur le total de 53 prévu à l'organigramme (ce qui semble d'ailleurs beaucoup). Peut-être sera-t-il nécessaire (il faudrait étudier le procédé de près) que, de temps à autre et pour surveiller des réactions en cours, du personnel soit présent la nuit. Mais ce ne devrait être qu'occasionnel et, de toutes manières, jamais le week-end.

Par ailleurs, le bailleur de procédé (IBI en l'occurrence) devra, bien entendu, participer au démarrage. Mais l'équipe qu'il enverra ne devra pas arriver avant que :

- le matériel de l'atelier ne soit complètement installé, nettoyé, vérifié et essayé à blanc, et que le fonctionnement du groupe froid soit assuré
- toutes les matières premières ne soient sur place et aient été contrôlées
- si possible, quelques essais pilote préliminaires aient pu être effectués (au petit atelier chimie des laboratoires de contrôle).

### E. LES PENICILLINES SEMI-SYNTHETIQUES A PREPARER

Ce sont seulement les préparations de l'ampicilline et de l'oxacilline qui figurent au programme de MEDEA : elles seules sont d'ailleurs décrites dans le texte du procédé IBI.

Or, si l'on consulte les statistiques algériennes les plus récentes (1982), on constate que d'autres pénicillines semi-synthétiques sont consommées de façon tout à fait notable. On a ainsi (en valeur, prix public)

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| Ampicilline    | 72.296.000 dinars |
| Amoxicilline   | 29.452.000 dinars |
| Oxacilline     | 24.310.000 dinars |
| Métampicilline | 22.800.000 dinars |
| Méthicilline   | 9.305.000 dinars  |

On le voit, l'amoxicilline et la métampicilline justifieraient parfaitement (autant que l'oxacilline) d'être préparées à MEDEA.

Or rien ne s'y oppose, la méthode de préparation, à partir du 6 APA, étant tout à fait semblable à celle de l'ampicilline ou de l'oxacilline. Seuls changent les chlorures d'acide qu'il faut se procurer.

A noter que si s'effectuait cette extension à d'autres dérivés de la pénicilline, les besoins en pénicilline G pourraient augmenter de façon notable.

### F. PARTIR DU 6 APA, DANS UNE PREMIERE PHASE. LES RISQUES

De façon à, pour les débuts tout au moins, simplifier les choses et éviter provisoirement la partie, de loin, la plus délicate ( le passage de la pénicilline G au 6 APA), l'idée vient à l'esprit d'opérer en deux phases :

- d'abord, partir de 6 APA pour préparer toutes les pénicillines semi-synthétiques dont on a besoin
- puis, plus tard, effectuer la préparation du 6 APA à partir de pénicilline G.

En reportant à plus tard les aléas de la préparation du 6 APA, on peut espérer pouvoir fournir plus vite le secteur pharmaceutique en

semi-synthétiques. Mais, de plus, on peut aussi espérer n'avoir jamais à mettre au point cette synthèse du 6 APA ... si SAIDAL réussit assez rapidement à négocier l'achat d'un procédé enzymatique (ce type de procédé étant en voie, comme déjà dit, de remplacer petit à petit le procédé chimique.

Nous pensons cependant que, sur cette stratégie, il y a lieu de faire un certain nombre de sérieuses réserves.

1. Contrairement à la pénicilline G, le 6 APA n'est pas un produit de marché qu'on peut acheter chez les négociants spécialisés. Pour s'en procurer, il faudrait probablement s'adresser directement à une firme productrice dont on voit mal l'intérêt à vendre (à un concurrent) un produit semi-fini. A moins de le vendre très cher!

Nous sommes ainsi amenés à émettre des doutes sur la possibilité d'une fourniture importante, régulière, à un prix valable et dans une qualité convenable.

2. Par ailleurs, trouver à négocier un procédé enzymatique ne sera certainement pas chose aisée. Et si un accord a toutefois lieu, cela peut demander beaucoup de temps.

Les grandes firmes qui possèdent des procédés valables seront sans doute bien peu disposées à les céder (et, bien sûr, sans la souche productrice de l'enzyme, on ne peut rien faire).

Sur ce point également, nous sommes donc plutôt pessimistes.

3. Dans l'hypothèse où un approvisionnement valable en 6 APA a pu être assuré, mais où, par contre, les négociations pour l'achat d'un procédé enzymatique traînent en longueur, on peut se trouver dans la situation d'un atelier de fermentation, très sous occupé. En effet :

- la pénicilline G pour semi-synthétiques représente plus de la moitié de toute la production
- les besoins en tétracyclines sont faibles par rapport à la capacité de production; et l'exportation est aléatoire
- la streptomycine a bien peu de chances d'être fabriquée.

4. Si effectivement le procédé enzymatique a beaucoup de chances de remplacer partout le procédé chimique, ce n'est pas qu'il est moins coûteux ou

a un meilleur rendement : il y a, tous comptes faits et à l'heure actuelle, assez peu de différence.

C'est que le procédé chimique laisse, dans le produit fini des traces de diméthylaniline (produit très toxique). Les normes internationales actuelles ont des contraintes analytiques que le procédé chimique peut satisfaire. Si demain la tolérance était abaissée sous la pression de ceux qui maîtrisent les procédés enzymatiques, seuls ces derniers seraient capables d'y satisfaire.

Mais ce n'est pas fait.

Et, surtout, cette préoccupation n'a de sens que si on veut exporter. Or, pour l'Algérie, l'objectif essentiel est de satisfaire son marché en constante et forte progression sur ces dérivés de la pénicilline. Rien ne l'empêchera, si besoin était, de conserver les normes actuelles : le monde entier s'en satisfait bien depuis longtemps et, peut-être, pour encore de nombreuses années.

Ces réserves ne signifient en aucune manière qu'il faut abandonner la recherche d'un procédé enzymatique. C'est au contraire, dans l'aspect "développement de MEDEA", un objectif important et à maintenir.

Mais la conclusion de cette recherche peut s'avérer longue et difficile. Et différer la mise au point du procédé chimique (qui est acheté et pour lequel les installations sont faites) risque de placer l'usine de fermentation en position difficile pendant un temps indéterminé.

---

I V . L E S E S S A I S P R E A L A B L E S  
E N F E R M E N T A T I O N

A. LEUR ABSOLUE NECESSITE

Il est rigoureusement obligatoire, comme nous allons l'expliquer, de prévoir une longue période d'essais et de mises au point préalables avant d'aborder la première véritable opération en fermenteur de 130 m<sup>3</sup>.

Ces essais et mises au point sont de plusieurs natures et ont différents objectifs:

- la mise au point définitive des précultures de laboratoire
- la mise au point définitive des précultures en germinateurs
- la mise au point définitive des techniques de contrôle de la stérilité et d'appréciation de la valeur des cultures (en qualité et en quantité)
  
- l'apprentissage de la connaissance du matériel de fermentation et des manipulations qui devront être effectuées sur ce matériel (ensemencements - additions "en cours" - prises d'échantillons..)
  
- des essais préalables de production d'antibiotiques dans des matériels de petite dimension, mais avec les matières premières définitives
  
- des essais préalables de stérilisation des milieux et de maintien de la stérilité en fermenteurs de 130 m<sup>3</sup>, mais en utilisant un milieu peu concentré, propice au développement éventuel de contaminants, et nonensemencé par le microorganisme producteur d'antibiotique (opération à blanc)
  
- et (peut-être ?) aussi la mise au point des techniques de multiplication des souches (voir plus loin).

Ces mises au point et essais préalables sont donc nombreux et prendront du temps. Ils sont tout à fait indispensables pour pouvoir aborder les premières opérations en 130 m<sup>3</sup> avec quelque chance d'obtenir des résultats

valables (ne pas oublier qu'une opération de fermentation tétracycline en 130 m<sup>3</sup>, avec ensuite l'obligation de mettre le milieu à l'égout, parce qu'il est contaminé et ne contient pas ou presque pas d'antibiotique, aura tout de même coûté, en matières premières et énergie seulement, de l'ordre de 200 à 250.000 FF; en pénicilline, ce serait davantage encore).

Du fait même de la longueur des opérations de fermentation, cette phase préliminaire sera longue. Elle peut être très longue, si on se heurte à des difficultés dont l'explication est longue à découvrir.

Indiquer une durée pour les réaliser est bien difficile. Il nous semble, compte tenu qu'à Médéa on ne disposera d'aucune expérience préalable, qu'un délai de 6 mois est un ordre de grandeur raisonnable. Mais il ne faudra pas trop s'étonner si ce délai est plus long encore.

#### B. MOYENS NECESSAIRES ET OBJECTIFS A ATTEINDRE

Débuter ces essais et mises au point préparatoires suppose qu'on ait à sa disposition : le matériel et les techniques nécessaires, toutes les matières premières de fermentation, les fluides indispensables, le personnel suffisant, des contrôles "en cours de fermentation".

##### 1. Le matériel et les techniques

C'est pratiquement tout le matériel des laboratoires de microbiologie industrielle et tout le matériel de l'atelier de fermentation qui devra être opérationnel; même si, en fait, on n'utilise pour les essais qu'une partie de chacun de ces matériels : 2 ou 3 germinateurs et 1 ou 2 fermenteurs, par exemple.

Il est en effet hautement souhaitable que les travaux dans tout cet ensemble soient complètement terminés : conduire des fermentations dans des locaux où des travaux se poursuivent encore, constitue un risque supplémentaire de contamination qu'il faut, bien entendu, éviter.

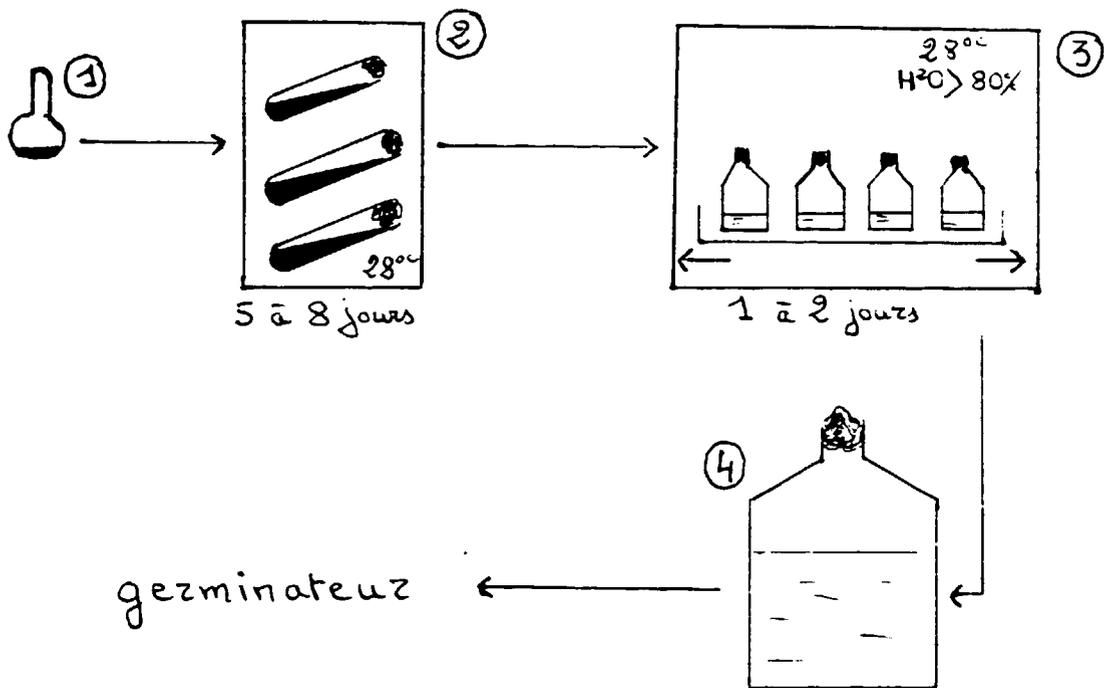
a) La mise au point des "précultures laboratoire" et celle des contrôles de stérilité et de croissance mycélienne

Elles demandent que l'ensemble des laboratoires de microbiologie industrielle soit équipé. C'est à dire qu'y soient en état de fonctionnement:

- les hottes ou pièces stériles pour effectuer lesensemencements et les transferts
- les autoclaves pour stériliser le petit matériel et les milieux de culture eux-mêmes
- les agitateurs mécaniques à mouvement alternatif placés dans des pièces conditionnées en température ( $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) et en humidité relative ( $> 80\%$ )
- les salles (ou armoires) d'incubation pour les cultures destinées à juger de la stérilité
- les centrifugeuses nécessaires pour juger de l'état quantitatif de la croissance
- les microscopes pour apprécier qualitativement cette croissance, mais pour aussi déceler éventuellement la présence de contaminants
- et les annexes habituelles à ce type d'activité: petit magasin de matières premières, salle de préparation des milieux, laverie ...

Ne pas oublier que le but de ces mises au point sera essentiellement de préparer des inoculums tels qu'ils seront ensuite fournis à l'atelier de fermentation pour inoculer les germinateurs, c'est à dire répondant à toutes les spécifications précisées dans le procédé. Il faudra en quelque sorte tout faire pour n'avoir pas à revenir sur cette première phase de la longue chaîne de fermentation. Une identité aussi parfaite que possible entre les précultures laboratoire permet, en cas de comportements différents des germinateurs et/ou des fermenteurs, d'éliminer un paramètre et de restreindre le champ des investigations.

Le petit schéma ci-après résume les opérations conduisant à partir de la souche (tube lyophile ou vial), à l'inoculum laboratoire .



- (1) C'est l'ampoule lyophile (= vial) contenant la souche. Il s'agit d'une toute petite quantité de culture du microorganisme producteur, culture séchée par lyophilisation. L'ampoule est scellée sous vide et conservée au froid. Durée de vie : ordre de grandeur 1 à 3 ans.
- (2) L'ampoule lyophile sert à ensemer une série (par exemple, une vingtaine) de cultures sur milieux solides inclinés dans des tubes à essais (= slants). Il faut une huitaine de jours d'incubation à 28°C pour que la culture se soit convenablement développée, à la surface de la gélose nutritive. Ensuite les slants sont conservés au froid. Durée de vie des slants : quelques semaines, pendant lesquels ils servent à préparer les inoculum laboratoire (à raison d'un slant ou 2 slants par préparation d'inoculum). Il faudra ensuite repartir d'un autre tube lyophile.
- (3) A partir donc d'un ou deux slants, on enseme une vingtaine de fioles d'un litre (fioles en verre) contenant chacune 150 ml de milieu de culture liquide. Ces fioles sont mises en incubation pendant 24 à 36 heures sur un agitateur alternatif pour assurer ainsi une certaine aération. L'agitateur est placé dans une petite pièce à température (28°C) et humidité (> que 80%) contrôlées.
- (4) La vingtaine de fioles une fois incubées sont rassemblées dans une fiole plus grande (5 litres) qui va donc contenir environ 3 litres de culture du microorganisme producteur et qui va servir à ensemer le germinateur.

Toutes ces opérations doivent bien entendu être menées dans des conditions de stérilité tout à fait strictes : ce n'est en général pas très difficile à obtenir si l'on a affaire à des manipulateurs avertis et connaissant bien les règles et techniques à observer.

Remarque : Ce schéma n'est donné qu'à titre indicatif. Suivant les procédés, il peut y avoir des variantes plus ou moins importantes :

- dans les températures d'incubation
- dans les durées d'incubation
- il peut aussi y avoir 2 étapes successives sur agitateur mécanique

De toutes façons, le procédé doit fournir avec beaucoup de précisions le détail de l'ensemble de ces opérations de laboratoire.

b) La mise au point des précultures en germinateurs

Un ou deux germinateurs devront leur être consacrés. La durée de fermentation en germinateur varie en général de 24 à 48 heures.

Cette mise au point permettra :

- de commencer à se familiariser avec la technique de préparation des milieux dans des cuves de type industriel, et avec les techniques de stérilisation (stérilisation du matériel à vide et stérilisation des milieux nutritifs). Le maniement des vannes devra faire l'objet d'un document écrit soigneusement rédigé;
- de se familiariser avec la conduite d'une fermentation de type industriel
  - . protection des vannes par la vapeur
  - . maintien d'une contre pression
  - . prises d'échantillons
  - . additions d'antimousse
- de vérifier, bien entendu, que la culture en germinateur se déroule conformément à ce qui est indiqué sur le procédé

- . en ce qui concerne le pH
- . en ce qui concerne la croissance
- . en ce qui concerne l'aspect de mycélium

toutes informations qui doivent figurer sur le procédé écrit ou être fournies par le bailleur;

- et enfin de vérifier qu'on est capable d'obtenir un bouillon parfaitement stérile tout au long de la préculture en germinateur.

Une culture contaminée en germinateur est inacceptable et inutilisable : elle ne pourra que conduire à un échec en fermenteur. Malheureusement il peut arriver, si la contamination est légère ou tardive, qu'elle échappe au contrôle bactériologique et à l'examen microscopique. C'est dire combien il est précieux que celui qui procède au dernier examen microscopique avant la décision d'utiliser ou non le germinateur, ait un oeil particulièrement bien exercé à déceler d'éventuels contaminants.

Sans compter que, l'habitude aidant, l'allure du contaminant observé au microscope (bâtonnet long ou court, fin ou épais, mobile ou non ...) peut donner de précieuses indications sur l'origine probable de la contamination (l'air, les matières premières, l'eau ...) et donc aider à y porter remède pour l'avenir.

### c) Les essais de production en petit matériel

Les essais de production en petit matériel peuvent être envisagés dans trois types de récipients : en fioles verre sur agitateurs rotatifs, en cuves pilote, et aussi en germinateurs :

- Les agitateurs rotatifs sont très précieux pour effectuer les premiers essais de "dégrossissage"; il s'agit, comme pour les agitateurs alternatifs déjà évoqués, de plateaux sur lesquels peuvent être fixées un certain nombre de fioles en verre contenant le milieu de production etensemencées par le microorganisme producteur. Ces agitateurs, comme les alternatifs, sont placés dans une pièce thermostatée et à humidité relative contrôlée. Mais les plateaux (et donc les fioles) sont soumis à un mouvement rotatif violent permettant une beaucoup plus

forte aération du milieu qu'avec le mouvement alternatif (ce dernier étant suffisant pour faire pousser le mycélium, mais insuffisant en capacité d'aération pour obtenir une production d'antibiotique). Les résultats obtenus en concentration d'antibiotique sont certes inférieurs à ce que l'on peut obtenir en fermenteurs (ne serait-ce qu'à cause de l'impossibilité d'effectuer des additions en cours de fermentation). Mais on peut, grâce à eux, recueillir des indications fort utiles sur, par exemple, les comparaisons à faire entre différentes qualités d'une même matière première.

- Les cuves pilote (il y en a 5 dans l'atelier de fermentation de Médéa) sont, par excellence, le matériel destiné à ces essais préliminaires. Il faudra, bien sûr, les utiliser prioritairement et il y aura donc lieu qu'elles soient en parfait état de fonctionnement.
  
- Mais il ne faut pas non plus oublier que pendant cette période où il n'y aura pas de production, les germinateurs seront libres. Et qu'eux aussi pourront être fort utilement employés comme matériel pilote. On peut évidemment craindre que leur puissance d'agitation soit insuffisante pour obtenir des rendements élevés (peut-être pas en tétracycline, mais probablement en pénicilline). Par contre, des additions en cours de fermentation peuvent y être prévues. Nous conseillons vivement de les utiliser.

d) Les essais "à blanc" en fermenteurs de 130 m<sup>3</sup>

Il est donc exclu, avons nous dit, d'utiliser les fermenteurs de 130 m<sup>3</sup> en véritables essais de production avant que n'aient été parfaitement mis au point : les précultures laboratoire et les précultures en germinateurs. Et avant qu'on ait aussi toutes assurances sur la fiabilité des contrôles de stérilité et sur les dosages de sucre et d'azote qui doivent être constamment suivis tout au long des 8 à 10 jours que dure la fermentation. Mais il est par contre indispensable, pendant la dernière partie de cette période d'essais et de mises au point, d'effectuer sur les 130 m<sup>3</sup> un certain nombre d'opérations "à blanc". En vue de deux objectifs :

- familiariser le personnel avec les manipulations que requièrent les fermenteurs : elles sont, en fait, très semblables à celles qu'il y a lieu d'effectuer sur les germinateurs
- et tester les fermenteurs en ce qui concerne la stérilité.

Relativement à ce dernier aspect, on pourra charger le fermenteur (après l'avoir stérilisé à vide) avec un milieu nutritif léger et propice au développement des contaminants les plus communs. On pourra, par exemple, utiliser la composition du milieu de germinateur dilué à 50 %, en ne remplissant le fermenteur qu'à 70 - 75 m<sup>3</sup>, en ajustant le pH à 7,0, et en aérant fortement (0,5 litre/litre/minute). Et, bien entendu, sans ensemençer.

On peut alors considérer que dans un tel milieu où le terrain ne risque pas d'être occupé par le microorganisme producteur et où donc les contaminants éventuels n'auront pas de concurrence, le maintien de la stérilité pendant 48 heures serait déjà fort satisfaisant.

#### e) La préparation des ampoules lyophiles

Nous avons vu plus haut qu'à partir d'une ampoule lyophile, on peut assurer la fabrication pendant, peut-être, 2 ou 3 mois (voir le procédé).

Savoir préparer de nouvelles ampoules est donc une technique qu'il convient de bien maîtriser pour pouvoir envisager le démarrage et surtout la poursuite des fabrications industrielles par fermentation.

Or, à notre connaissance, que ce soit pour la tétracycline, l'oxytétracycline, la streptomycine ou la pénicilline, aucune technique pour la préparation de nouveaux lots d'ampoules lyophiles n'a été remise à SAIDAL.

Ceci serait explicable si, dans les contrats, était prévue une assistance technique prolongée comportant la fourniture régulière de nouvelles ampoules lyophiles. Bien qu'il ne nous ait pas été possible de consulter les contrats, ce ne semble pas devoir être le cas.

Il est donc indispensable et peut-être urgent, de réclamer ces techniques de multiplication des souches.

Et alors, de deux choses l'une:

- ou bien l'apport unique de tubes lyophiles fourni par les bailleurs, n'est pas copieux (3,4 ou 5 ampoules) et il est alors tout à fait

nécessaire de prévoir la mise au point de la technique au cours de cette phase préliminaire que nous venons de passer en revue (cette technique est assez longue, compte tenu des essais pilote de fermentation qu'il y a lieu de faire après la confection d'un lot, pour en tester la valeur)

- ou bien l'apport unique est copieux (10 ou 20 ampoules). Alors, compte tenu de tout le travail qu'il y a pendant cette phase préliminaire, on peut repousser de quelques mois la mise au point de cette technique.

Mais dans les deux cas, il est indispensable de prévoir le peu de matériel complémentaire qu'exige la méthode de préparation d'ampoules lyophiles (essentiellement un lyophilisateur de laboratoire), matériel qui devrait trouver sa place dans les locaux du laboratoire de microbiologie industrielle.

A noter enfin, que pour pouvoir procéder aux essais pilote préliminaires, il faudra bien disposer de la souche c.a.d. d'ampoules lyophiles. Celles-ci devront donc être fournies par les bailleurs avant la venue de leurs équipes de démarrage.

## 2. Les matières premières - L'usine de MAGHNIA

Disons tout de suite qu'une grande partie de l'intérêt de ces essais se trouverait annulée si les matières premières utilisées n'étaient pas aussi proches que possible de celles qui seront utilisées par la suite pour les opérations industrielles. Il en faudra certes de bien petites quantités, mais il est essentiel que ce soient les mêmes. Un procédé de fermentation, c'est une souche du microorganisme producteur de l'antibiotique recherché, avec toutes les conditions de son utilisation pour obtenir le maximum d'efficacité (c'est-à-dire d'antibiotique). Et parmi ces conditions, la qualité des matières premières est de première importance.

En disant tout cela, il est bien évident que ce sont les matières premières d'origine agricole, plus ou moins bien définies chimiquement, que nous visons. Et que, c'est à MAGHNIA que nous pensons.

Nos inquiétudes sur les fournitures de MAGHNIA, déjà plus d'une fois exprimées, restent toujours aussi vives.

Et elles le resteront tant qu'une enquête précise aboutissant à un rapport détaillé, n'aura pas été faite à MAGHNIA.

Cette enquête devra étudier les points suivants :

- Quelles sont ou quelles seront les sources d'approvisionnement de MAGHNIA en matières premières et notamment en maïs?

Cet approvisionnement sera-t-il assuré de façon tout à fait certaine?

Qu'est-il prévu comme stocks de sécurité?

Y-a-t-il (ou y aura-t-il) des normes quant à la qualité de ces matières premières : variété de maïs, provenance, état de maturité etc.?

- Quelles sont les installations dont dispose MAGHNIA pour préparer les différents produits dont aura besoin MEDEA? Ces installations sont-elles convenables? Suffisantes en capacité de production?
- Quels procédés vont être utilisés? Ces procédés sont-ils les procédés classiques utilisés partout ailleurs dans les usines de même type et fournissant aussi des usines de fermentation?  
Quelles garanties a-t-on que les procédés ne seront pas modifiés (pour une raison ou pour une autre) sans que MEDEA en soit avertie le plus tôt et le plus vite possible.
- Comment les produits (solides ou liquides) seront-ils acheminés de MAGHNIA à MEDEA? A qui appartiendra la flotte de véhicules nécessaires? Qui sera chargé de leur entretien?

Une telle enquête devrait être menée par un ingénieur de type "agro-alimentaire" ayant travaillé en glucoserie, amidonnerie ...

Elle nous paraît non seulement tout à fait indispensable, mais urgente. Toutes les prévisions que l'on peut faire pour le démarrage des fermentations à MEDEA risquent de s'écrouler, ou en tous cas d'être sérieusement remises en question et retardées, si des problèmes majeurs, longs à résoudre, étaient détectés à MAGHNIA.

MEDEA et MAGHNIA doivent presque être considérées comme deux usines faisant partie d'un même ensemble, travaillant en étroite coopération, avec des relations fréquentes et confiantes.

### 3. Les fluides

Les fermentations sont de très gros consommateurs de fluides de toutes natures :

- beaucoup d'énergie électrique, pour les agitations, les compresseurs d'air etc...
- beaucoup de vapeur, pour les stérilisations, les protections en cours de fermentation, les distillations de solvants etc.
- beaucoup d'eau, pour le refroidissement de l'air après compression, pour le refroidissement des milieux nutritifs après stérilisation, pour le maintien des fermentations à la température convenable tout au long du cycle, pour les distillations de solvants etc.

Mais à coté de l'importance assez considérable de ces besoins, une autre notion encore plus essentielle, c'est la nécessité d'une absolue continuité dans les fournitures. Un arrêt, même court, dans la fourniture de l'un quelconque de ces fluides peut conduire à l'anéantissement de tout ce qui est en cours de fermentation (par suite de contamination, par suite d'asphyxie du microorganisme ...) et, donc, à la mise à l'égout de très grandes quantités de bouillon de culture.

Nous ne nous étendrons cependant pas sur cet aspect des choses, car, a priori, et compte tenu des installations déjà en place à MEDEA, il ne devrait pas y avoir de problème, ni sur la capacité de production, ni sur la continuité de cette production.

Il n'en demeure pas moins que toutes ces fournitures devront être opérationnelles au moment du démarrage des essais pilote, même si les quantités nécessaires seront, pour cette période, loin de ce qu'il faudra par la suite.

### 4. Le personnel

A la mise en route des premières fermentations pilote correspondra l'obligation d'avoir, à MEDEA, du personnel travaillant en continu.

Mais pour cette phase d'essais où il n'y aura, à un même moment, qu'un tout petit nombre d'opérations en cours, et où les opérations de chargement et

de stérilisations seront peu nombreuses et non soumises à un planning strict, il faudra peu de ce personnel en continu (4 x 8).

On peut estimer qu'un chef d'équipe et 4 ouvriers (soit au total 20 personnes) devraient être largement suffisants pour ce qu'il y aura à faire en matière de travail d'exécution dans l'atelier de fermentation.

Il faudra y ajouter une équipe d'entretien de 2 ou 3 personnes, elle aussi en continu (8 à 12 au total) et détachée dans l'atelier.

Hors de l'atelier de fermentation, pour assurer la marche en continu des fluides, il faudra prévoir une équipe de 3 ou 4 personnes (12 à 16 au total). Quoi qu'il en soit, le problème du transport du personnel, de jour et de nuit et chaque jour, commencera à se poser, même si c'est encore à une petite échelle.

Par contre, au niveau de l'encadrement et des techniciens, les exigences seront bien supérieures. En fait, il faudrait que soit déjà en place la quasi totalité des ingénieurs et techniciens qui seront nécessaires quand l'ensemble des fermentations sera en activité. De façon à ce que tous aient ainsi participé à la mise en route depuis le début, de ce que seront leurs responsabilités ultérieures. Si l'on se réfère à l'organigramme prévu par SAIDAL pour l'usine de MEDEA, il faudrait alors que soient présents:

- le chef du laboratoire de microbiologie industrielle et les 2 assistants prévus (en 2 x 8), avec, pour ce même service, au moins la moitié des 12 techniciens (6 donc, en 2 x 8)
- le chef de service fermentation pénicilline avec 2 contremaîtres (en 2 x 8)
- le chef de service fermentation strepto-tétra. avec 2 contremaîtres (en 2 x 8)

Enfin, les renforts extérieurs souhaitables pour cette phase de mises au point et d'essais, pourraient utilement être constitués par :

- 2 microbiologistes de laboratoire, rompus aux manipulations stériles au niveau laboratoire, aux différents techniques de contrôle de la stérilité, à la pratique des examens microscopiques, et à celle des cultures sur agitateurs mécaniques.

- Un ingénieur de fermentation ayant l'habitude des grands fermenteurs travaillant en stérilité stricte. Son apport pourrait, entre autres, se concrétiser par une codification de toutes les manipulations sur germinateurs et fermenteurs sous forme de "consignes de travail" :

- . consigne de travail pour la stérilisation à vide
- . consigne de travail pour le remplissage par le bouillon de culture
- . consigne de travail pour la stérilisation du bouillon
- . consigne de travail pour l'inoculation
- . consigne de travail pour les prises d'échantillons
- . consigne de travail pour les additions en cours
- . consigne de travail pour l'arrêt de la fermentation et le soutirage du bouillon fermenté
- . consigne de travail pour le nettoyage du matériel après son utilisation, pour le remplacement des filtres etc.

Chaque consigne de travail devra successivement et point par point énumérer les vannes à manipuler (chacune ayant un numéro), les précautions à prendre, les remarques à faire (qui devront par ailleurs être consignées sur des bordereaux, un bordereau par opération de fermentation).

- Un ingénieur mécanicien spécialisé en "contrôles et régulations" et qui serait spécialement attaché à la mise au point, pour les germinateurs et les fermenteurs, de tous les systèmes automatiques de mesures/enregistrements/régulations :

- . régulation de la température
- . régulation du pH
- . régulation des additions automatiques d'antimousse
- . régulation de la contre pression.

En résumé, pour cette période d'environ, 6 mois précédant le vrai démarrage des fermentations, le personnel nécessaire à l'atelier de fermentation et au laboratoire de microbiologie industrielle devrait environ comprendre :

|                  | <u>en 1 x 8</u>                                      | <u>en 2 x 8</u>  | <u>en 4 x 8</u> |
|------------------|--|--|-----------------|
| <u>Personnel</u> | Chef labo. microbio.                                 | 1 assistant<br>3 techniciens                               |                 |
| <u>SAIDAL</u>    | Chef ferment. peni.                                  | 1 contremaître   | 1 Chef d'équipe |
|                  | Chef ferm. strept.<br>tétra.                         | 1 contremaître<br>2 techniciens<br>entretien<br>(détachés) | 4 ouvriers      |
| <u>Personnel</u> | 2 microbiologistes<br>de laboratoire                 |  |                 |
| <u>extérieur</u> | 1 ingénieur<br>fermentation                          |  |                 |
|                  | 1 ingénieur mécanicien<br>(contrôles et régulations) |  |                 |

Au total 43 personnes. Et 39 sur les 89 prévues sur l'organigramme.

### 5. Les contrôles

La mise en route de la première étape avec le fonctionnement d'un atelier pharmaceutique, puis la mise en route de la seconde étape avec la production de pénicillines semi-synthétiques, impliqueront, nous l'avons dit au premier chapitre, que le département des contrôles soit, dans sa totalité, en état de fonctionner et de rendre des résultats fiables.

Les essais de fermentation de la 3ème étape n'apporteront que peu de travail supplémentaire et peu de nouvelles techniques à mettre en oeuvre, au niveau du laboratoire central d'analyses. Nous noterons toutefois :

- les dosages d'antibiotiques dans les bouillons de culture (tétracycline d'abord, puis oxytétracycline, puis pénicilline)
- certains dosages et contrôles sur les matières premières de fermentation afin de vérifier leur conformité.

Le reste des dosages et contrôles des "en cours de fermentation" se fera comme on l'a vu plus haut au sein même de la production, dans le laboratoire de microbiologie industrielle (contrôles de stérilité, contrôles de la croissance mycélienne, contrôles microscopiques, dosages de sucre, dosages d'azote ammoniacal, pH etc.).

Si donc la première et la seconde étapes sont effectivement en état de "marche normale" (et on le suppose par hypothèse), l'introduction de fermentations au cours de la 3ème étape ne devrait pas soulever de grandes difficultés au niveau des contrôles.

#### 6. La maintenance

Là aussi on suppose par hypothèse que les 1ère et 2ème étapes sont en marche normale et que par conséquent le complexe de MEDEA dispose déjà d'un département de maintenance bien structuré.

L'introduction des premières fermentations, bien qu'il ne s'agisse que d'essais, aura cependant des répercussions sur ce département en lui apportant un sensible surcroît de travail et des interventions nouvelles et particulières :

- au niveau des appareils d'enregistrement, de contrôle et de régulation (température, pH, contre pression, débits d'air ...)
- au niveau des nombreuses vannes que comporte chaque appareil de fermentation, vannes dont le fonctionnement et l'étanchéité doivent être impeccables
- au niveau des presse-étoupes des agitateurs
- au niveau des agitateurs mécaniques, alternatifs et rotatifs, et du conditionnement des salles où ils seront installés etc.

D'ailleurs, dans le paragraphe ci-dessus consacré au personnel, nous avons préconisé que, dès le départ, une équipe de maintenance soit détachée en fermentation.

Mais, au total, on ne peut pas considérer que l'introduction des fermentations va, en ce qui concerne la maintenance, apporter des changements qualitatifs considérables.

### C. CE QU'ON DOIT EN ATTENDRE

Cette troisième étape au cours de laquelle aucune nouvelle fabrication ne verra le jour et qui sera seulement consacrée à des mises au point et à des essais, n'en revêt pas moins une importance toute particulière.

C'est en effet au cours de cette étape qu'un certain nombre des difficultés majeures qu'on peut a priori redouter pour MEDEA, vont être abordées. A savoir :

- La fourniture sans la moindre coupure, jour et nuit, et 7 jours par semaine, de l'ensemble des fluides nécessaires aux fermentations.
- La capacité du personnel à s'adapter aux techniques assez particulières et aux précautions multiples qu'exige le travail en milieu stérile.
- La possibilité d'obtenir et de maintenir la stérilité, de façon courante et tout au long des processus de fermentation.
- La compatibilité qu'il devra y avoir entre les matières premières venant de MAGHNIA et l'obtention de résultats honorables (par "honorables", on peut entendre des résultats, en  $\gamma$ /ml, d'au moins la moitié, et si possible les 2/3, de ceux promis par les procédés).
- L'organisation du travail en continu, sans absentéisme notable.

Il est tout à fait certain que tant que ne seront pas acquises des certitudes sur ces quatre points particuliers, et tant que par ailleurs on ne sera pas totalement rassuré sur les capacités de MAGHNIA à faire parvenir à temps et en quantités suffisantes les matières premières nécessaires, il y aura lieu de différer le démarrage des productions en fermenteurs.

### D. REMARQUES PARTICULIERES

#### Sur les extractions

On pourra s'étonner que n'ait nulle part été évoqué au cours de ce

chapitre l'aspect "extraction et purification" à partir des bouillons fermentés riches.

Mais comme il n'est pas dans le programme de cette troisième étape d'effectuer des opérations en fermenteurs de 130 m<sup>3</sup>, on ne peut évidemment pas envisager de tester les chaînes d'extraction avec les petits volumes de bouillon fermenté riche qui pourront être obtenus à partir des cuves pilote et/ou des germinateurs.

Il serait cependant tout à fait souhaitable que des essais pilote d'extraction soient effectués sur ces bouillons (si toutefois ils sont suffisamment riches). Et il nous semble que ces essais pourraient fort bien être conduits dans l'atelier pilote chimie installé dans le bâtiment laboratoire et que nous avons prévu de mettre en service à l'étape N° 2 en même temps que l'atelier de transformation des pénicillines.

D'une manière générale, nous pensons que les extractions poseront moins de problèmes que les fermentations. Il s'agit (surtout pour la tétracycline) de techniques simples où, si le procédé est bien respecté, une dégradation de l'antibiotique est beaucoup moins à craindre qu'en fermentation. Travailler plus ou moins bien se traduit là par un rendement plus au moins bon, mais rarement par une "non-production" comme c'est le cas en fermentation.

Il ne faut toutefois pas sous-estimer les difficultés de l'extraction de la pénicilline, antibiotique beaucoup plus fragile que la tétracycline. Mais nous en reparlerons plus loin.

#### Sur le moment où devront intervenir les bailleurs de procédés

Les équipes que, contractuellement, les bailleurs de procédés doivent envoyer à MEDEA pour mettre en route les procédés par eux fournis, ne devront guère intervenir avant la fin de cette troisième période. Un peu avant toutefois : dès que les quatre difficultés principales énumérées ci-dessus en C seront surmontées ou sur le point de l'être. Ce pourra donc être un ou deux mois avant la date prévue pour l'ensemencement de la véritable première cuve de production.

V . F E R M E N T A T I O N E T E X T R A C T I O N  
D E S T E T R A C Y C L I N E S

A. SITUATION APRES LES ESSAIS PREALABLES

Elle devra être techniquement la suivante :

1. Les précultures de laboratoire et les précultures en germinateurs devront être "au point". Il faut comprendre par là que ces deux précultures auront à répondre aux spécifications qui figurent normalement dans le texte des procédés :

- en ce qui concerne la croissance (quantité de mycélium par unité de volume; mesurée en général par centrifugation dans les conditions précisées par le procédé)
- en ce qui concerne la durée de la préculture : obtention de la croissance dans les délais indiqués par le procédé
- en ce qui concerne le pH et son évolution (courbe type)
- et, bien entendu, être stériles.

2. Le personnel d'exécution devra avoir acquis une bonne connaissance du matériel de fermentation (notamment les germinateurs et les fermenteurs) et connaître parfaitement les circuits de tuyauteries et le rôle de chacune des vannes.

Il devra par ailleurs savoir effectuer, sur ces matériels, les opérations fondamentales d'une opération de fermentation :

- la stérilisation du matériel avant tout chargement;
- le chargement de la cuve, c'est-à-dire la préparation du milieu de fermentation comme indiqué sur le procédé;
- la stérilisation du bouillon de fermentation ainsi préparé. Attention au refroidissement! La stérilisation se fait à 120<sup>0C</sup> et si l'on ne ménage pas une arrivée d'air (stérile) quand la température descend au dessous de 100<sup>0C</sup>, on risque, bien sûr, "l'aplatissement" de la cuve;
- l'inoculation, par la préculture laboratoire, ou par le germinateur;
- les additions de substances nutritives au cours de la fermentation;
- la surveillance générale : antimousse, température, pH, débit d'air...

Bien que ces paramètres soient réglés automatiquement, il y a bien entendu lieu de vérifier que les systèmes automatiques fonctionnent bien;

- le nettoyage après récolte du bouillon fermenté. Opération à faire minutieusement et qui devra être surveillée et vérifiée de très près par les contremaîtres.

3. Grâce à un certain nombre d'essais faits en fermenteurs, sans inoculation et avec un milieu dilué (v. chapitre III), on devra savoir maintenir la stérilité pendant un minimum de 2 jours.

Les contrôles de stérilité sur milieux de culture devront donc être au point; et l'habitude du microscope acquise.

Ne pas oublier que la stérilité est en général aisée à obtenir au laboratoire (en fioles agitées), que c'est déjà moins facile en germinateurs (où les contaminations n'ont par ailleurs que des conséquences peu graves ... si l'on s'en aperçoit à temps), et que c'est difficile en fermenteurs alors que toute contamination a des conséquences graves.

4. Les essais pilote de production devront avoir conduit à des résultats (en  $\gamma/ml$ ) au minimum de l'ordre de 50% des résultats promis par le procédé. Ce n'est peut-être pas beaucoup. Mais on ne peut guère espérer, dans les types de récipients de fermentation pilote que MEDEA aura à sa disposition (fioles sur agitateurs rotatifs, cuves pilote déjà installées ou germinateurs) obtenir beaucoup plus. Il faudrait pour cela de véritables cuves pilote ... et donc l'unité de R et D.

Et si l'on obtient davantage, on ne s'en plaindra pas.

Cette condition de rendement pilote minimum suppose, bien entendu, que l'on sait (au laboratoire de contrôles ou au laboratoire de microbiologie industrielle) doser la tétracycline et l'oxytétracycline présente dans les bouillons de fermentation.

5. Toutes les matières premières nécessaires à la tétracycline et à l'oxytétracycline (pour la fermentation et pour l'extraction) devront être approvisionnées ou susceptibles de l'être régulièrement et dans des délais connus et sûrs d'être respectés.

6. La vapeur, l'air comprimé, l'eau refroidie, devront pouvoir être fournis de façon totalement continue et en quantités suffisantes.

7. Du personnel, présent nuit et jour et chaque jour, devra avoir été recruté en nombre suffisant, et des moyens de transport avoir été mis à sa disposition.

8. L'approvisionnement en souches (ampoules lyophiles) devra être assuré : soit par le bailleur de procédé (qui aura déjà dû en fournir pour le démarrage de la 3ème étape), soit par des préparations faites par MEDEA.

9. Enfin l'équipe d'IBI devra être sur place depuis 1 ou 2 mois.

Nous avons prévu une durée de 6 mois pour l'étape précédente, la troisième. Si toutes les conditions que nous venons d'énumérer n'étaient pas réunies, il y aura lieu de retarder le démarrage de la quatrième étape jusqu'à ce qu'elles le soient.

#### B. LES TETRACYCLINES, PREMIERES FABRICATIONS A ENTREPRENDRE

Ces fabrications sont en effet, à tous égards, moins difficiles que celle de la pénicilline G (elles sont aussi un peu moins coûteuses et limitent donc les pertes en argent dues aux opérations ratées et perdues).

1. En fermentation, les contaminations sont à la fois moins fréquentes et moins redoutables :

- le mycélium de streptomycetes croît plus vite que celui de pénicillium et occupe donc plus tôt le terrain, laissant moins le champ libre à d'éventuels contaminants
- la production d'antibiotique, qui en elle-même constitue un obstacle aux contaminations, commence un peu plus tôt que pour la pénicilline
- les tétracyclines ont des spectres antibiotiques plus larges que celui de la pénicilline, ce qui là aussi limite les cas où un éventuel contaminant peut proliférer
- enfin les tétracyclines ne risquent pratiquement pas (comme c'est le cas en pénicilline, avec tous les microorganismes contaminants producteurs de lactamases; et ils sont nombreux et fréquents) d'être rapidement et totalement dégradées.

Il en résulte qu'une contamination, si elle est légère et relativement tardive, peut fort bien ne pas trop gêner la production des tétracyclines et conduire à des opérations récoltables et extractibles (avec cependant des risques de difficultés à l'extraction).

2. En extraction, les tétracyclines posent peu de problèmes :

- les opérations sont simples, le matériel classique
- les risques de dégradation sont faibles, la molécule est solide
- le produit fini vrac n'a pas à être obtenu stérilement.

Comme on le verra, au chapitre suivant, il n'en est pas du tout de même pour la pénicilline G.

### C. LE DEPARTEMENT "PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES"

Il est bien évident que la structure générale des services de production doit être en place au démarrage de cette quatrième étape, même si la totalité du personnel prévu n'est pas encore nécessaire (il n'y aura qu'une partie de l'atelier de fermentation qui fonctionnera, l'atelier d'extraction pénicilline ne démarrera qu'environ 10 mois plus tard ...)

La structure des services de production d'une usine d'antibiotiques est le reflet même de la structure des procédés. On retrouve donc toujours la même, à quelques variantes près, dans toutes les usines du monde.

Et c'est effectivement celle que SAIDAL a prévu de mettre en place à MEDEA si l'on se reporte à l'organigramme dont nous avons pu prendre connaissance.

Nous nous limiterons donc à quelques remarques dont, d'ailleurs, certaines figurent déjà dans notre précédent rapport.

1. Le service de microbiologie industrielle, on le constate un peu partout, revêt une importance toute particulière par les responsabilités qu'il exerce; même si son rôle est relativement modeste dans sa fonction production.

Il assure :

- toujours, la préparation des précultures laboratoires

- toujours, les contrôles de stérilité et de croissance, pour ses propres cultures et pour l'ensemble des cultures de l'atelier de fermentation
- presque toujours, les contrôles chimiques (sucre, azote, antibiotique lui-même...)
- assez souvent, l'entretien et la multiplication des souches.

A MEDEA, il aura obligatoirement toutes ces fonctions auxquelles devrait s'ajouter celle de "pépinière" pour la création ultérieure d'un service de Recherche et Développement (voir chapitre VIII).

C'est donc un service au sujet duquel il y aura lieu de ne pas lésiner sur la quantité et surtout la qualité du personnel qui en fera partie.

2. Une fonction "planning et coordination" dépendant directement de la direction du département Production, est à prévoir.

Même dans les meilleures conditions possibles d'exploitation, les fermentations conservent un certain caractère aléatoire et n'obéissent pas de façon bien rigoureuse aux prévisions qu'on a pu faire : des inoculations de fermenteurs peuvent être retardées pour cause de contamination, les cycles de fermentation sont eux-mêmes à "plus ou moins dix heures", des opérations gravement contaminées peuvent être mises à l'égout etc...)

Ces aléas en fermentation ont obligatoirement des répercussions multiples :

- au niveau des ateliers d'extraction, d'abord
- au niveau des approvisionnements en matières premières (approvisionnement de l'usine, mais aussi approvisionnement des ateliers à partir des stockages)
- au niveau du personnel nécessaire
- au niveau des besoins en fluides.

Il est indispensable qu'après de la direction de la production soient centralisées toutes les informations en provenance de l'atelier de fermentation en vue de les répercuter sur l'ensemble des services auxiliaires de l'usine.

3. L'atelier de fermentation constitue une entité. Il ne paraît pas souhaitable qu'il y ait deux responsables au même niveau hiérarchique (cf. p. 37 de notre précédent rapport).

4. La régénération des solvants ne paraît guère, à elle seule, justifier l'existence d'un véritable service. Cette fonction pourrait être, à MEDEA, rattachée au responsable de l'extraction pénicilline qui en sera le principal utilisateur.

5. Le fonctionnement de la station d'épuration (épuration biologique) pourrait être confié ou rattaché au laboratoire de microbiologie industrielle.

#### D. COMPETENCES NOUVELLES

La mise en route de la quatrième étape n'exigera guère de compétences nouvelles par rapport aux besoins déjà exprimés pour les étapes précédentes, et notamment pour la troisième.

En dehors, bien entendu, de l'équipe IBI, nous n'avons d'ailleurs prévu comme renfort extérieur qu'un ingénieur chimiste pour l'extraction des tétracyclines, ingénieur chimiste de "type industriel", c'est-à-dire dont les connaissances sont aussi bien en chimie proprement dite qu'en génie chimique.

En fait, la solution la meilleure serait certainement de trouver quelqu'un ayant déjà pratiqué les techniques d'extraction par solvants et à contre courant (type pénicilline). Il n'aurait aucune difficulté, dans un premier temps, à participer activement à la mise au point des extractions tétracyclines (techniques simples, matériel simple, molécule solide) et pourrait, par la suite, se montrer très utile pour la mise en route de l'atelier d'extraction pénicilline.

---

VI. LA PENICILLINE G (OU V),  
DERNIERE ETAPE

Il s'agit d'une étape importante et difficile.

Importante, puisqu'il faudra mettre en route la fabrication de l'antibiotique qui, à lui seul, occupera près des deux tiers de la capacité totale de fermentation de l'usine.

Difficile, car la pénicilline, contrairement aux tétracyclines, est une molécule fragile, se dégradant facilement:

- soit sous l'influence de facteurs physico-chimiques (température et pH notamment)
- soit, par voie enzymatique, s'il y a contamination avec des contaminants élaborant des  $\beta$  lactamases.

Et pourtant le procédé est un procédé bien connu, exploité depuis longtemps (depuis les débuts de la pénicilline) dans pratiquement toutes les usines fabriquant de la pénicilline. Rigoureusement appliqué, il peut conduire à d'excellents rendements d'extraction (de l'ordre de 80%).

A. LA FERMENTATION

Les points particuliers relatifs à cette fermentation et qu'il nous paraît bon de souligner sont les suivants :

1. L'allure du mycélium

Le mycélium, que ce soit en précultures ou en fermenteurs, peut se présenter au microscope sous différentes formes : sous forme de filaments diffus, ou sous forme de "pellets" (petites boules) plus ou moins denses, plus ou moins grosses.

La forme que prend le mycélium est d'une grande importance vis à vis du niveau de production.

C'est un général la forme en pellets peu denses et de petite taille qui

favorise le mieux la production de pénicilline. Mais suivant les souches, il peut en être autrement.

De nombreux facteurs interviennent sur la façon dont le mycélium se développe; et l'on peut jouer sur ces facteurs pour obtenir la forme la plus favorable. Parmi ces facteurs :

- l'allure du mycélium dans les précultures
- le taux d'inoculation (volume du germinateur par rapport au volume du fermenteur)
- l'agitation plus au moins forte etc...

La présence de techniciens SQUIBB connaissant bien leur souche est le seul moyen pour que le personnel de MEDEA se familiarise avec ce problème.

## 2. Le monitoring

De très notables améliorations de rendement ont été acquises en pénicilline (mais aussi pour d'autres antibiotiques) en utilisant la méthode du monitoring. Très sommairement, cela consiste à démarrer la fermentation avec un milieu nutritif relativement peu riche, à suivre constamment la consommation des principaux éléments et à rajouter les éléments qui sont sur le point de manquer. Il s'agit, en somme, de maintenir sucre et azote à des niveaux suffisants pour qu'il n'y ait pas carence, mais suffisamment bas pour qu'il n'y ait pas inhibition de la production d'antibiotique par des concentrations trop élevées.

Ce monitoring suppose donc des dosages fréquents (sucre et azote) et des possibilités d'additions stériles. Tout cela est prévu à MEDEA.

Ajoutons que pour la pénicilline le monitoring s'applique aussi au précurseur (la chaîne latérale, sous forme de phenylacétate de potassium ou d'acide phenoxyacétique).

## 3. La stérilité

Repétons-le une fois de plus; les contaminations sont particulièrement redoutables en pénicilline et le maintien de la stérilité jusqu'au bout est impératif.

## B. L'EXTRACTION

Tout au long des différentes étapes de la chaîne d'extraction, trois paramètres principaux doivent être rigoureusement contrôlés et maîtrisés : le pH, la température et la stérilité.

Lorsque, pour des raisons inévitables, la pénicilline se trouve en milieu acide (où elle est instable), il faut réduire au minimum le temps de séjour (c'est le cas au cours de l'extraction à l'acétate de butyle).

L'étape qui est indiscutablement la plus délicate est l'extraction au solvant (acétate de butyle) et à contre courant. Cette opération s'effectue au moyen d'un matériel très sophistiqué permettant le meilleur épuisement possible du bouillon fermenté filtré, par le solvant. Très fréquemment, des mousses difficiles à réduire se forment au cours de l'opération.

Ce sont des extracteurs PODBIELNIAK qui ont été installés à MEDEA. Ce sont des machines fort connues, fort utilisées et donnant d'excellents rendements. Mais elles sont également connues pour le caractère délicat de leur fonctionnement. Leur entretien, préventif ou non, exige la présence dans l'usine d'un bon spécialiste mécanicien ayant appris à bien connaître ces machines.

## C. LES MATIERES PREMIERES

Pour la fermentation, on retrouve la plupart des matières premières déjà utilisées pour la tétracycline (corn steep, sulfate d'ammonium, carbonate de calcium, glucose etc...). Avec, en plus :

- la chaîne latérale sous forme de phénylacétate de potassium (pénicilline G) ou d'acide phénoxyacétique (pénicilline V)
- de l'huile de lard (à la place d'huile de soja) comme antimousse
- et, surtout, de beaucoup plus grandes quantités de glucose.

Dans l'ensemble, le coût du milieu de fermentation est nettement plus élevé que celui de la tétracycline.

En extraction, la matière première principale et nouvelle qui apparaîtra avec la mise en route de la pénicilline, est l'acétate de butyle avec des mises en oeuvre de l'ordre de 20 à 30.000 litres par fermenteur traité. Cela

va constituer d'importants volumes de bouillon contenant de l'acétate de butyle à soumettre à la distillation.

C'est essentiellement pour l'atelier pénicilline extraction que va travailler la station de régénération de solvants.

#### D. LES COMPETENCES NOUVELLES

Autant on pourrait, peut-être, discuter le caractère indispensable de l'ingénieur d'extraction prévu en renfort extérieur pour l'extraction des tétracyclines (cela peut dépendre des disponibilités de SAIDAL), autant il est, à notre avis, obligatoire d'avoir un tel renfort pour l'extraction pénicilline. Il devra s'agir de quelqu'un ayant déjà pratiqué des extractions à contre courant et ayant déjà utilisé des machines "extractrices à contre courant" (si possible des PODBIELNIBK et, mieux encore, en pénicilline). Ce ne sera peut-être pas facile à trouver. De toutes manières, il faudra insister auprès de SQUIBB pour que dans l'équipe envoyée, il y ait un tel spécialiste.

De la même façon, il faudra insister auprès de SQUIBB pour que, dans l'équipe, soit présent un microbiologiste ayant une longue pratique de la fermentation pénicilline avec la souche achetée par MEDEA. De façon à ce qu'il puisse former le personnel MEDEA à la reconnaissance, au moyen d'examens microscopiques, des différents formes que peut prendre le mycélium, des formes qu'il est le plus souhaitable d'avoir et des moyens de s'en rapprocher.

---

V I I . L ' A P P E L A D E S R E N F O R T S  
E X T E R I E U R S

Dans chacun des précédents chapitres figure, en nombre, en type de compétences et en durée approximative de séjour, la liste des spécialistes ou experts, auxquels il nous paraît nécessaires de faire appel pour pouvoir épauler temporairement le personnel SAIDAL. En annexe 2, on en trouvera la récapitulation sous forme graphique.

Ces renforts extérieurs sont-ils nécessaires?

Faut-il, en plus, 1 ou 2 experts en organisation pour mettre en place la gestion générale de ce grand ensemble de MEDEA?

Peut-on trouver tous ces spécialistes et experts?

Que faut-il pour les accueillir à MEDEA?

C'est à ces quatre interrogations que nous allons tenter de répondre.

A. SONT-ILS NECESSAIRES?

Nous avons établi la liste de la quinzaine de spécialistes qui nous paraissent nécessaires pour concourir à la mise en place des étapes successives décrites précédemment et résumées dans l'annexe I, en fonction des considérations suivantes :

- Nous avons prévu un support extérieur partout où se posent des problèmes difficiles, mais surtout particuliers et probablement nouveaux pour l'industrie algérienne. Nous n'en avons pas prévu pour des fonctions tout aussi importantes et difficiles, mais qui se retrouvent dans n'importe quelle usine, et pour lesquelles donc on peut imaginer trouver (ou former), en Algérie même, les spécialistes nécessaires : pour, par exemple, la production des fluides (vapeur, froid, air comprimé), ou encore la gestion du personnel, ou encore la fonction "achats".
  
- Nous avons tenu compte, bien entendu, du relativement important effectif envoyé en formation (en Italie) par SAIDAL. Mais :

- . en sachant qu'il risque d'y avoir un important déchet le jour du démarrage et que les manquants risquent d'être remplacés, pour beaucoup, par du personnel n'ayant pas reçu de formation spécifique;
- . qu'en Italie il s'est agi de stages, c'est à dire sans l'exercice d'aucune responsabilité dans les décisions ou le commandement
- . que, pour la quasi totalité des stagiaires, il s'agissait de gens jeunes sortant de leurs études et n'ayant donc auparavant jamais travaillé en industrie.

En résumé, ce que nous avons prévu suppose que tous les postes de responsabilité figurant sur l'organigramme MEDEA sont pourvus, mais pas obligatoirement par ceux ayant reçu une formation dans cette perspective : nous avons admis comme hypothèse qu'au moins la moitié des gens formés seront à leur poste.

Il est évident que si le nombre des défections de gens formés dépassait encore ce pourcentage, il y aurait lieu de renforcer les aides extérieures.

Mais seuls les responsables SAIDAL, qui doivent certainement tenir, au jour le jour, l'état des effectifs "cadres et techniciens" sur qui ils peuvent compter, sont en mesure de corriger éventuellement la liste des spécialistes et experts que nous recommandons.

Il nous semble toutefois que cette liste doit constituer un minimum, même si, par extraordinaire, tous les postes de responsabilités étaient occupés par des gens formés. C'est alors plutôt sur la durée de séjour qu'il faudrait jouer si cette hypothèse, quasiment impossible, se vérifiait.

Pour le recrutement de ces renforts extérieurs, il ne faut pas perdre de temps, sachant que le recrutement peut être long, que la moitié d'entre eux sont concernés par le démarrage de la première étape et que ceux-ci devront être à pied d'oeuvre le jour J - 6 mois.

#### B. FAUT-IL DES EXPERTS EN GESTION ET ORGANISATION?

Dans ce rapport où la mise en route progressive de MEDEA a été abordée essentiellement sous ses aspects techniques, nous n'avons pas jusque là évoqué ce problème.

Il est pourtant tout à fait certain que le fonctionnement d'un tel complexe va poser un nombre fort important de problèmes de gestion, d'organisation, de coordinations diverses. Il en poserait n'importe où.

Si SAIDAL ne dispose pas pour MEDEA d'un nombre suffisant de personnes ayant déjà exercé, pendant de longues années, des responsabilités de haut niveau au sein de la Direction Générale de grandes entreprises et y ayant acquis compétence et autorité, le risque de paralysie est sérieux :

- si l'organigramme n'a pas été minutieusement mis au point de manière objective
- si les relations extérieures sont mal assurées (avec les fournisseurs de toutes natures, avec les bailleurs de procédés, avec les organismes universitaires et de recherches etc..)

La présence en support extérieur temporaire (mais pendant au moins 3 ans) d'un, ou mieux, de 2 "chefs d'orchestre" (1 pour la pharmacie, 1 pour les fermentations) ayant effectivement les caractéristiques ci-dessus indiquées, pourrait constituer une garantie supplémentaire importante pour un démarrage sans trop de problèmes; et surtout pour que soit ensuite assurée la continuité du fonctionnement une fois ces chefs d'orchestre partis.

### C. PEUT-ON TROUVER CES SUPPORTS EXTRIEURS?

Il ne s'agira pas là de personnes appelées en consultation pour un séjour court, afin de s'informer d'un point précis, donner son avis et ses conseils, ... puis repartir. Tout au contraire, il s'agira de gens destinés à séjourner une ou plusieurs années, ayant une tâche opérationnelle, faisant partie du personnel de MEDEA (même si c'est à titre provisoire).

Il est très probable que les trouver (et trouver les gens valables) ne sera pas aisé; d'autant plus qu'ils devront appartenir à des disciplines et à des formations tout de même bien différentes.

Nous ne pensons pas que les responsables algériens puissent, pour les recruter, agir, au "cas par cas" (par relations personnelles, par annonces...). Ce serait trop aléatoire, avec des efforts trop dispersés.

Il leur sera nécessaire de passer par l'intermédiaire d'une société dite "prestataire de services" qui, elle, se chargera de la recherche et du recrutement et prendra toutes les responsabilités. A condition qu'on lui

fournisse pour chaque expert une définition précise des compétences qui doivent être les siennes et ce qu'on attend de lui. Avant chaque embauche, le candidat devra être agréé par SAIDAL.

Il existe de telles Sociétés.

#### D. CONDITIONS D'ACCUEIL A MEDEA

En se reportant au graphique de l'annexe 2, on constate que pourront se trouver à MEDEA, en même temps, une bonne quinzaine de personnes appartenant à cette force d'appoint extérieure : une quinzaine de personnes avec, normalement, leurs familles.

Et qu'en même temps qu'elles, pourront aussi se trouver à MEDEA les équipes de démarrage déléguées par IBI ou SQUIBB.

Il n'y a pas actuellement, à MEDEA, de possibilités hôtelières pour les accueillir. D'ailleurs, la vie à l'hôtel n'est guère compatible avec des séjours longs, et encore moins lorsqu'il y a les familles.

Il est donc nécessaire qu'une vingtaine de logements décents (avec téléphone) puissent être mis à la disposition de ces gens<sup>(1)</sup>.

Si ces logements n'existent pas, il faut dès maintenant prendre la décision de les construire ... et les construire vite.

Il nous paraît par ailleurs tout à fait indispensable que chacun de ces experts ou spécialistes ait une voiture à sa disposition. Ne serait-ce que pour se rendre à l'usine et en revenir à tout moment.

Le logement et la voiture sont à l'évidence les deux conditions indispensables pour que l'opération "support extérieur" puisse s'effectuer.

---

(1) Et nous ne prenons en compte que le logement des "non algériens". Mais le logement du personnel proprement SAIDAL qu'on devra faire venir à MEDEA est, bien entendu, à prendre aussi en considération (cela figure déjà dans notre précédent rapport).

V I I I. R E C H E R C H E E T D E V E L O P P E M E N T  
E N F E R M E N T A T I O N  
M O T I F S P O U R R E P O R T E R L E P R O J E T

Dans notre premier rapport nous avons souligné combien rapides étaient les progrès dans les techniques de fermentation, progrès aussi bien dans l'amélioration de la capacité intrinsèque de biosynthèse des microorganismes, que dans la connaissance des besoins de ces mêmes microorganismes, et que dans la possibilité, grâce à des dosages de plus en plus précis et de plus en plus vite disponibles, de "diriger" la fermentation (ce que les anglo-saxons appellent le "monitoring").

Cette rapidité dans les progrès a pour résultat une égale rapidité dans l'obsolescence des procédés qui deviennent donc très vite démodés si l'on ne dispose pas d'un service de "Recherche et Développement" travaillant sur les antibiotiques (ou autres substances de fermentation) déjà en production et apportant sans cesse sa contribution à l'amélioration des résultats. Il faut donc bien s'entendre sur l'expression "Recherche et Développement" telle que nous l'employons ici : il s'agit d'un travail d'accompagnement des fermentations industrielles existantes et destiné à faire en sorte que la compétitivité des procédés reste aussi valable que possible; et il ne s'agit, en aucun cas, de Recherche proprement dite (nouveaux antibiotiques, nouveaux produits par fermentation).

---

Rien, on le sait, n'a été prévu à MEDEA ou en dehors de MEDEA pour jouer ce rôle.

Il est évident que la meilleure formule aurait été, de façon à ne pas tout faire en même temps et à pouvoir remettre à plus tard la mise en place (difficile et exigeante en personnel hautement qualifié) de cette fonction R et D, que les contrats avec les bailleurs de procédés aient prévu une assistance technique prolongée (10 ans, par exemple) donnant droit en particulier aux améliorations techniques obtenues chez le bailleur.

Ce n'est pas le cas, puisque, après les mises en route, rien ne devrait plus venir de chez les bailleurs de procédés<sup>(1)</sup>.

---

Rien en Algérie, rien de la part des bailleurs de procédés.

Il y aurait donc lieu, sans tarder, de se préoccuper du problème. Et, pourtant, devant l'ampleur de la tâche que SAIDAL va avoir à supporter pour la mise en route du complexe de MEDEA, nous pensons raisonnable de ne pas encore accroître les préoccupations et les difficultés.

Mettre en place un service de Recherche et Développement en fermentation, c'est à la fois :

1. Un investissement plus ou moins important suivant la taille qu'on veut lui donner; mais, de toutes façons, un investissement non négligeable.
2. Un choix minutieux et mûrement réfléchi du matériel pilote dont on souhaite se doter.
3. La constitution d'une équipe de microbiologistes et de biochimistes, ayant à la fois une bonne formation et quelques années de pratique, équipe accompagnée d'un certain nombre de techniciens eux aussi entraînés aux manipulations stériles et au maniement des petits fermenteurs.
4. Un environnement technico-scientifique indispensable (bibliothèques, universités, laboratoires d'analyses, instituts de recherche ...)
5. Et, si possible, une localisation toute proche de l'usine de fermentation dont le service R et D doit assurer la maintenance et surtout l'amélioration des procédés.

---

(1) Est-il vraiment trop tard? Les contrats ne peuvent-ils pas être renégociés sur ce point, notamment avec SQUIBB puisque c'est la fermentation pénicilline qui est déjà très en retard et qui risque, plus que la tétracycline, de prendre vite de nouveaux retards? Même coûteuse une telle renégociation ne se révélerait-elle pas en définitive fort payante?

Outre qu'il y a beaucoup d'autres préoccupations prioritaires pour SAIDAL, outre l'incompatibilité manifeste entre une localisation à MEDEA et la proximité de sources (scientifiques et techniques) d'informations et de conseils, il est bien évident qu'à l'heure qu'il est, il n'est pas possible de répondre aux questions et problèmes fondamentaux que poseraient la construction, l'équipement et le fonctionnement d'un tel service de R et D.

1. Quelle importance donner à ce service? Quel sera son programme? Quels antibiotiques va-t-on y travailler? (Quel est le sort de la streptomycine?) Ne va-t-on pas être amenés à y étudier d'autres antibiotiques (céphalosporines) ou d'autres produits obtenus par fermentation? A part la pénicilline<sup>(1)</sup>, rien n'est sûr, aujourd'hui, en matière de programme.

Et puis, comme l'objet de ce service sera essentiellement d'améliorer les procédés existants, il faudrait, en toute logique, déjà savoir ce que les procédés acquis vont donner comme résultats à MEDEA. Et donc attendre que les fermentations à MEDEA aient déjà largement démarré.

2. Plus difficile encore! Où trouver l'équipe nécessaire? Il ne va déjà pas être facile de pourvoir les postes ayant à peu près le même profil et nécessaires à l'usine de MEDEA.

N'est-il pas logique de penser que c'est à MEDEA même, dans les services de fermentation et de microbiologie industrielle, que vont pouvoir se recruter, après 3 ou 4 années de travail en production, une partie de ceux qui vont constituer le noyau de ce service de R et D?

Dans cette perspective, ne pas hésiter, si c'est possible, à renforcer à MEDEA le personnel, cadres et techniciens, des services de fermentation et de microbiologie industrielle.

3. Et où mettre ce service? Nous l'avons écrit (cf. notre rapport sur MEDEA, pages 52 et 53) la proximité immédiate de l'usine constitue un avantage considérable (possibilité de bénéficier des services de contrôle de l'usine, possibilité d'études par "transferts"). C'est la meilleure solution.

Mais MEDEA est vraiment, pour l'instant, coupée de tout environnement favorable.

---

(1) Et pour la pénicilline, nous recommandons de recherche de nouveaux accords qui permettront de gagner beaucoup de temps (SQUIBB, PANLABS, McKEE ...)

Alors comment faire, comment décider?

Il nous semble qu'on ne le peut actuellement. Mais que d'ici 3 à 5 ans, des réponses ou des éléments de réponses apparaîtront : sur le programme, sur la possibilité de former une équipe et sur les préférences de cette équipe pour telle ou telle solution, et, peut-être, sur un désenclavement partiel de MEDEA.

---

En résumé, sans revenir le moins du monde sur ce que nous avons dit (et avec nous, le professeur SENSI) sur la nécessité d'un tel outil, il nous paraît souhaitable et raisonnable d'attendre 3 ou 4 ans (que les fermentations à MEDEA aient largement commencé) avant de reprendre le projet d'un centre de Recherche et Développement en microbiologie industrielle.

---

RESUME - CONCLUSIONS - RECOMMANDATIONS

A. SUR LES ETAPES SUCCESSIVES, LES AIDES EXTERIEURES,  
LES DELAIS

Nous proposons donc, dans ce rapport, que la mise en activité du complexe de MEDEA se déroule progressivement, en 5 étapes successives s'étageant sur une période d'environ 2 années (annexe I).

|           |   |         |  |         |
|-----------|---|---------|--|---------|
| Jour J    | = | Etape 1 | Atelier pharmaceutique "pénicillines"                |         |
| + 4 mois  | = | Etape 2 | Atelier d'hémisynthèse                               |         |
| + 4 mois  | = | Etape 3 | Essais et préparation au démarrage des fermentations | 24 mois |
| + 6 mois  | = | Etape 4 | Fabrication des tétracyclines                        |         |
| + 10 mois | = | Etape 5 | Fabrication de la pénicilline                        |         |

Dans ce calendrier, la streptomycine ne figure pas, cet antibiotique n'étant pratiquement pas consommé en Algérie, ayant un marché mondial se rétrécissant de jour en jour et donc des possibilités d'exportation tout à fait aléatoires. De surcroît, il est difficile à fabriquer.

Ne figure pas non plus, le démarrage du second atelier pharmaceutique qui pourra, si son fonctionnement se justifie, intervenir à tout moment, pourvu que 10 à 12 mois se soient écoulés depuis le démarrage du premier.

Enfin, bien qu'elle soit tentante, nous sommes plutôt réservés (comme nous l'expliquons en III F) sur l'idée de commencer les hémisynthèses à partir de 6 APA acheté, en espérant pouvoir acquérir assez rapidement un procédé enzymatique et éviter ainsi l'assez délicate fabrication chimique de 6 APA à partir de pénicilline G. Mais, tenter d'acquérir un procédé enzymatique valable, même si cela risque d'être aléatoire et long, est un objectif à entreprendre le plus vite possible et à poursuivre jusqu'au bout.

Pour pouvoir assurer ces mises en fabrication successives avec le plus de chances de son côté, nous recommandons une aide extérieure d'une quinzaine d'experts, des techniciens pour la plupart, mais aussi des conseillers en organisation. Selon leurs spécialités, les durées de séjour pourront aller d'une année à plus de deux années.

A noter d'ailleurs qu'environ la moitié d'entre eux devront être en place 6 mois avant le jour J, la première étape exigeant déjà l'utilisation de techniques bien particulières, notamment pour les contrôles et pour le réglage des machines de conditionnement (annexe 2).

Nous ne proposons pas de date précise pour le démarrage de la première étape (le jour J), trop de facteurs locaux que seuls les responsables algériens peuvent apprécier, risquant de nous échapper :

- la fin des travaux et des installations (les finitions sont toujours plus longues que prévu)
- la livraison de certains matériels (appareils de laboratoire, par exemple)
- la livraison de certains produits indispensables
- le recrutement du personnel, son hébergement pour certains, son transport à l'usine pour tous etc...

Mais parmi les problèmes à résoudre qui nous apparaissent clairement, nous citerons cependant la capacité d'hébergement pour les spécialistes et experts appelés en renfort.

Et il paraît ainsi bien difficile d'imaginer que le début de la première étape puisse intervenir avant le milieu de l'année 1987.

- 1986 : solutions apportées aux problèmes de finition et de logistique
- 1er semestre 1987 : premier groupe d'experts en place pour la phase préparatoire
- Juin - Juillet 1987 : démarrage de la première étape.

## B. SUR LES ACTIVITES PHARMACEUTIQUES

Ainsi, nous recommandons de démarrer l'usine de MEDEA par des fabrications pharmaceutiques, et plus précisément par l'atelier "pénicillines" fonctionnant (au début, en une équipe) avec des antibiotiques achetés.

En procédant ainsi, dès que l'étape 2 sera fonctionnelle et produira des pénicillines semis-synthétiques, celles-ci pourront être mises sous forme pharmaceutique à MEDEA et se substituer, petit à petit, aux achats extérieurs.

Nous ne nous sommes pas étendus sur les aspects et difficultés techniques propres aux fabrications pharmaceutiques, celles-ci sortant de notre compétence.

Il est cependant très probable que les points les plus délicats et risquant de provoquer retards et interruptions de fabrication seront :

- le réglage des machines de conditionnement pharmaceutique
- les installations de conditionnement d'air (notamment l'air stérile)
- la mise au point et le fonctionnement régulier des tests et contrôles physiologiques
- la mise au point des dosages microbiologiques.

### C. SUR LES FERMENTATIONS

En ce qui concerne les fermentations, c'est donc par les tétracyclines que nous recommandons de commencer. Même si ces antibiotiques représentent d'assez faibles besoins pour l'Algérie, leur fabrication, relativement aisée, constituera un excellent entraînement qui devrait permettre ensuite d'aborder la pénicilline avec beaucoup plus de chances d'éviter les écueils que réserve cet antibiotique. Et de la tétracycline en excédent devrait pouvoir trouver des débouchés à l'exportation.

La pénicilline et ses dérivés sont déjà et seront de plus en plus le groupe d'antibiotiques essentiel pour l'Algérie et pour MEDEA. Compte tenu de la baisse considérable des prescriptions en streptomycine et, à un moindre degré, en tétracyclines, on peut même se demander si MEDEA n'est pas destinée à devenir une usine de pénicillines (avec de temps en temps, une campagne tétracyclines).

Tous les efforts de développement doivent porter sur la pénicilline et ses dérivés en incluant, parmi ces derniers, les céphalosporines pouvant être préparées à partir de pénicilline G.

Et il n'est pas exclu, les années passant, la population augmentant et consommant plus, la tendance actuelle de la thérapeutique s'accroissant encore, des débouchés à l'exportation s'ouvrant, que MEDEA puisse trouver l'utilisation de la quasi totalité de ses fermenteurs pour préparer la pénicilline.

- . Trouver un meilleur procédé pénicilline G
- . Trouver un procédé enzymatique pour les semi-synthétiques
- . Trouver un procédé de préparation de certaines céphalosporines à partir de pénicilline G

doivent être, en ce qui concerne les fermentations, les trois préoccupations principales des responsables de SAIDAL.

Toujours sur les fermentations, nous avons, dans ce rapport, insisté une fois encore, sur l'inquiétude que constitue pour nous la fourniture des matières premières en provenance de MAGHNIA. Nous recommandons donc vivement qu'une enquête soit faite aussi rapidement que possible afin de déterminer les capacités réelles de cette usine. Ne pas oublier qu'il n'y a qu'un fournisseur possible en Algérie.

Enfin, le dernier chapitre du rapport est consacré au problème de la Recherche et du Développement. Et nous recommandons, sans pour autant revenir sur le caractère indispensable de ce support, d'attendre quelques années avant d'étudier ce qu'il devra être, où l'implanter, comment le faire fonctionner.

R. BONNAT

décembre 1985

ANNEXE N° 1

|            | <u>Activités de production<br/>mises en service</u>   | <u>Services auxiliaires<br/>nécessaires</u>   | <u>Principales<br/>remarques</u>   | <u>Renforts extérieurs<br/>souhaités</u>   |
|------------|---|---|--|--|
| ETAPE N° 1 | <p>Jour J</p> <p>Atelier pharmaceutique<br/>"pénicillines"<br/>en une équipe<br/>(avec antibiotiques<br/>achetés à l'extérieur)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fourniture d'électricité, d'eau (+ eaux traitées), et de vapeur (petites quantités)</li> <li>- L'ensemble du département contrôles</li> <li>- Le département maintenance. (en partie)</li> <li>- Le service achats et approvisionnements (en partie)</li> <li>- Le ser du personnel (seulement du 1 x 8 sur 5 jours)</li> <li>- Le service imprimerie</li> </ul> | <p>Les plus grandes difficultés devraient provenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des contrôles physiologiques</li> <li>- des contrôles microbiologiques</li> <li>- du réglage des machines de conditionnement</li> <li>- des installations de conditionnement d'air (air stérile dans certains cas)</li> <li>- des achats et contrôles des articles de conditionnement</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 pharmaciens industriels</li> <li>- 1 spécialiste contrôles physico-chimiques</li> <li>- 1 spécialiste contrôles physiologiques</li> <li>- 1 spécialiste contrôles microbiologiques</li> <li>- 2 mécaniciens régleurs électroniciens de haut niveau</li> </ul> <p align="center">pendant 18 à 24 mois<br/>suivant les cas<br/>dont six mois avant le jour J<br/><br/>(voir annexe 2)</p> |
| ETAPE N° 2 | <p>4<sup>+</sup> mois</p> <p>Atelier d'hémisynthèse<br/>(avec pénicilline achetée à l'extérieur)</p>                                | <p>Les mêmes que ci-dessus et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'atelier pilote chimie</li> <li>- La régénération des solvants (en partie)</li> </ul>   | <p>Nécessité d'une fourniture d'électricité<br/><u>sans coupure</u></p> <p>Apparition de personnel en 2 x 8</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 ingénieurs chimistes formation industrie connaissances en chimie organique et en génie chimique</li> </ul> <p align="center">pendant 15 mois<br/>dont 3 mois avant début étape 2<br/>+<br/>Equipe IBI arrivant à J + 4 mois<br/><br/>(voir Annexe 2)</p>  |

ANNEXE N° 1 (SUITE)

|            | <u>Activités de production</u><br><u>mises en service</u>  | <u>Services auxiliaires</u><br><u>nécessaires</u>   | <u>Principales</u><br><u>remarques</u>  | <u>Renforts extérieurs</u><br><u>souhaités</u>   |
|------------|--|---|---|--|
| ETAPE N° 3 | <p>Jour J<br/>8<sup>+</sup> mois</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etape consacrée aux premiers essais de fermentation (notamment en pilote), à la formation du personnel de fermentation et de microbiologie industrielle et à la mise au point définitive des précultures</li> <li>- Essais de production à effectuer en tétracycline et oxytétra. (éventuellement en pénicilline en fin de période)</li> <li>- Prévoir aussi quelques essais pilote en extraction</li> </ul> | <p>Les mêmes que ci-dessus et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fourniture de l'ensemble des fluides (électricité, vapeur, eaux, air comprimé)</li> <li>- Organisation d'équipes en 4 x 8, tous les jours</li> <li>- Maintenance étendue au matériel d'atelier de fermentation</li> <li>- Début des fournitures de matières premières en provenant de MAGHNIA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'objectif STERILITE sera au centre des préoccupations.</li> <li>- Nécessité de travailler avec des matières premières aussi proches que possible de celles que seront utilisées par la suite</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 microbiologistes de laboratoire industriel</li> <li>- 1 ingénieur de fermentation</li> <li>- 1 spécialiste "contrôles et régulations"</li> </ul> <p>pendant 28 mois à 30 mois (jusqu'à la fin de la mise en route de la pénicilline) dont 3 mois avant début étape 3</p> <p>(Voir annexe 2)</p> |
| ETAPE N° 4 | <p>Jour J<br/>+<br/>14 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Démarrage des fabrications industrielles de tétra. et d'oxytétra. en fermentation et en extraction</li> <li>- Poursuite des essais pilote, cette fois en pénicilline</li> <li>- Mise en route de la station d'épuration</li> </ul>  | <p>Les mêmes que ci-dessus et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fourniture <u>sans coupure</u> de tous les fluides</li> <li>- Fournitures <u>régulières</u> de MAGHNIA</li> <li>- Organisation <u>régulière</u> du travail en 4 x 8 et tous les jours</li> </ul>   | <p>Avant la décision de commencer cette 4<sup>e</sup> étape, il faudra :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la maîtrise des problèmes de stérilité</li> <li>- l'obtention, en pilote, de résultats au moins égaux à 50% de ceux attendus en 130 m<sup>3</sup></li> </ul> <p><u>Sinon, retarder la date de démarrage</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 ingénieur extraction formation chimie et génie chimique</li> </ul> <p>pendant 12 mois<br/>+<br/>Equipe IBI qui devrait arriver 2 mois avant le début de cette 4<sup>e</sup> étape, soit J + 12 mois</p> <p>(voir annexe 2)</p>  |

ANNEXE N° 1 (SUITE)

|            | <u>Activités de production mises en service</u>   | <u>Services auxiliaires nécessaires</u>  | <u>Principales remarques</u>  | <u>Renforts extérieurs souhaités</u>   |
|------------|---|--|---|--|
| ETAPE N° 5 | <p>Jour J<br/>+<br/>24 mois</p> <p>Démarrage des fabrications industrielles de pénicilline G en fermentation et en extraction</p> | <p>Les mêmes que ci-dessus et</p> <p>- Régénération des solvants (2<sup>e</sup> phase)</p> | <p>- Stérilité plus difficile à obtenir en pénicilline; contaminations le plus souvent fatales</p> <p>- Extraction pénicilline beaucoup plus délicate que pour les tétra.</p> | <p>- 1 ingénieur extraction (chimie et génie chimique) ayant, si possible, déjà travaillé en extraction pénicilline</p> <p>pendant 12 à 18 mois<br/>+<br/>Equipe SQUIBB qui devrait arriver 2 mois avant le début de cette 5<sup>e</sup> étape<br/>soit à J + 22 mois</p> <p>(voir annexe 2)</p> |

Remarques

1. Dans les renforts extérieurs qui paraissent nécessaires, ne figurent que des spécialistes (pharmaciens industriels, chimistes, mécaniciens, biologistes et microbiologistes etc ...) Aucun apport extérieur en "gestion et organisation générales" n'est prévu là. Ce serait certainement fort utile. (Voir en VII).  
S'il devait en venir, 2 par exemple, leur présence devrait être ininterrompue pour pouvoir coordonner l'ensemble. C'est à dire à partir de J - 6 mois jusqu'à J + 30 ou 36 mois (soit, au total, de l'ordre de 3 ans).
2. La détermination du jour J nous paraît être un problème purement SAIDAL. La décision sera à prendre en fonction de l'achèvement des travaux certes, mais aussi en fonction d'autres préoccupations d'ordre "logistique" : recrutement du personnel, assurances sur les approvisionnements de toutes natures, disponibilité des renforts extérieurs etc...
3. Dans le 'planning ci-dessus' ne figure pas la mise en route en 2 équipes de la formulation et du conditionnement pénicillines. Elle pourra être décidée en fonction des besoins.  
Même remarque pour le second atelier pharmaceutique dont l'objet n'est pas évident s'il n'y a pas de streptomycine à mettre sous forme pharmaceutique et seulement très peu de tétracyclines.

4. Ne figure pas, non plus, le démarrage des fabrications de streptomycine. Cette fabrication semble, en effet, bien compromise
- pas de besoins notables en Algérie
  - consommation en voie de disparition à travers le monde entier; donc pratiquement pas de possibilité d'exporter.

ANNEXE N° 2

