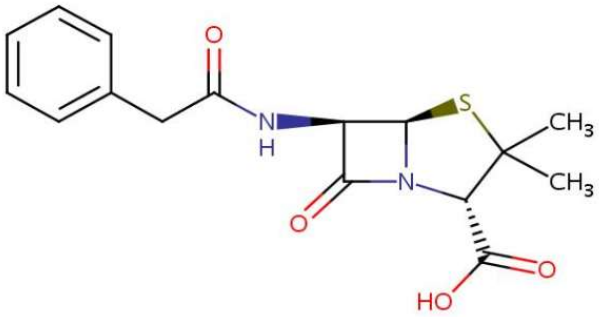
Production industrielle de pénicilline G

Étude de cas— bilan de matière et bilan énergétique

Modèle destiné à l'enseignement. Les hypothèses ne constituent ni une recette de culture ni un protocole de production pharmaceutique validé.

1. Présentation du procédé

La production industrielle de pénicilline G repose sur la biosynthèse réalisée par des souches industrielles de Penicillium rubens (historiquement désignées P. chrysogenum).



Pénicilline G

La chaîne industrielle comprend la préparation des utilités et du milieu, une fermentation aérobie, la clarification, la récupération du principe actif, sa purification et le contrôle qualité.
Les calculs suivants concernent un lot théorique, à l'échelle du bouillon, sans définir les conditions opératoires biologiques ni les paramètres de purification.

2. Schéma fonctionnel du procédé

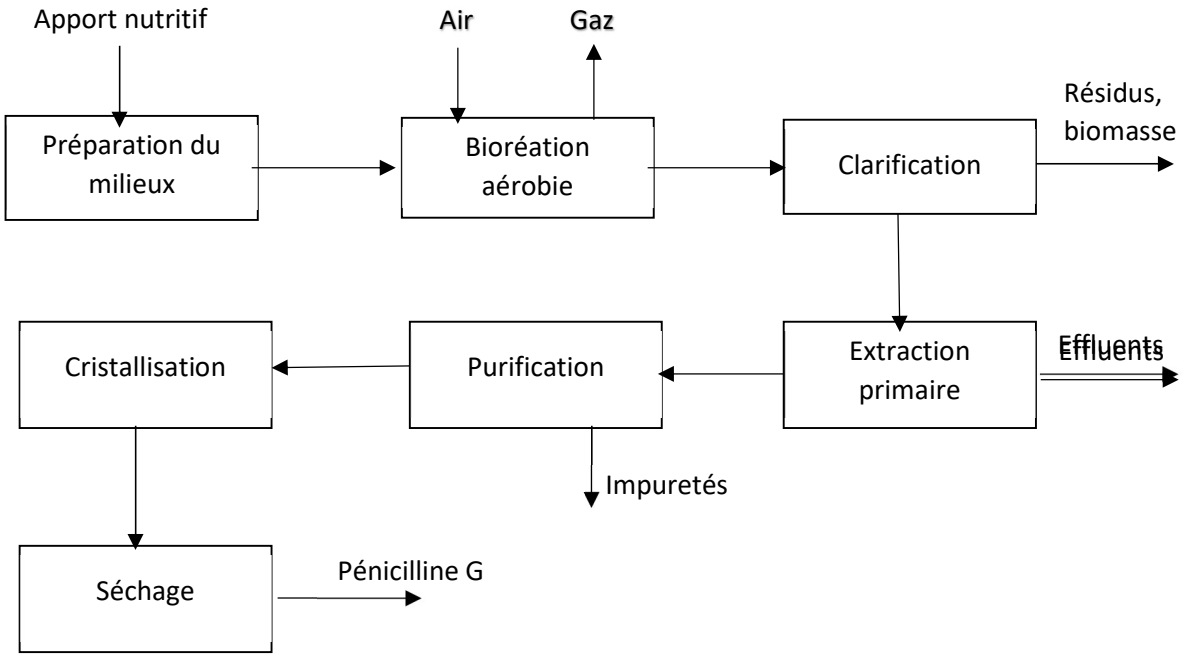
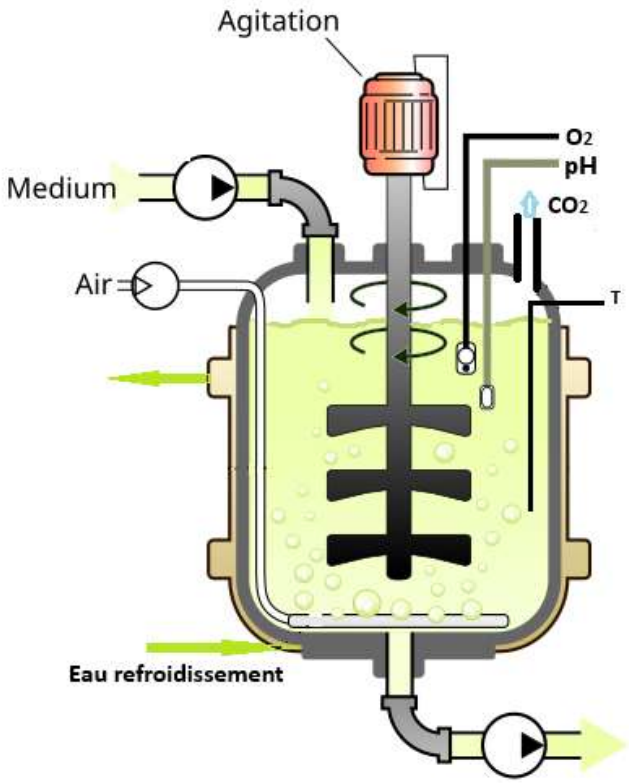


Schéma de principe fabrication pénicilline G

3. Plages de fonctionnement d'un bioréacteur de 10 m³ et 2,2 m de diamètre interne

Paramètre	Plage fictive	Valeur nominale
Température du bouillon	20–35 °C	27 °C
Pression relative	0–0,5 bar	0,2 bar
pH	5,0–8,0	6,5
Oxygène dissous	20–80 % saturation	45 %
Vitesse d'agitation	50–200 tr/min	120 tr/min
Puissance d'agitation		150 kW
Débit d'air	100–800 m³/h	400 m³/h
Volume de bouillon	7–10 m³	10 m³
Puissance thermique à évacuer	10–50 kW	30 kW
Température d'eau de refroidissement, entrée	10–20 °C	15 °C
Écart de température de l'eau	3–8 °C	5 °C
Durée de fermentation	72–168 h	120 h



Bioréacteur pour la fabrication de la pénicilline G

4. Bilan matière sur l'antibiotique

On considère une installation industrielle fictive avec les hypothèses de calcul suivantes.

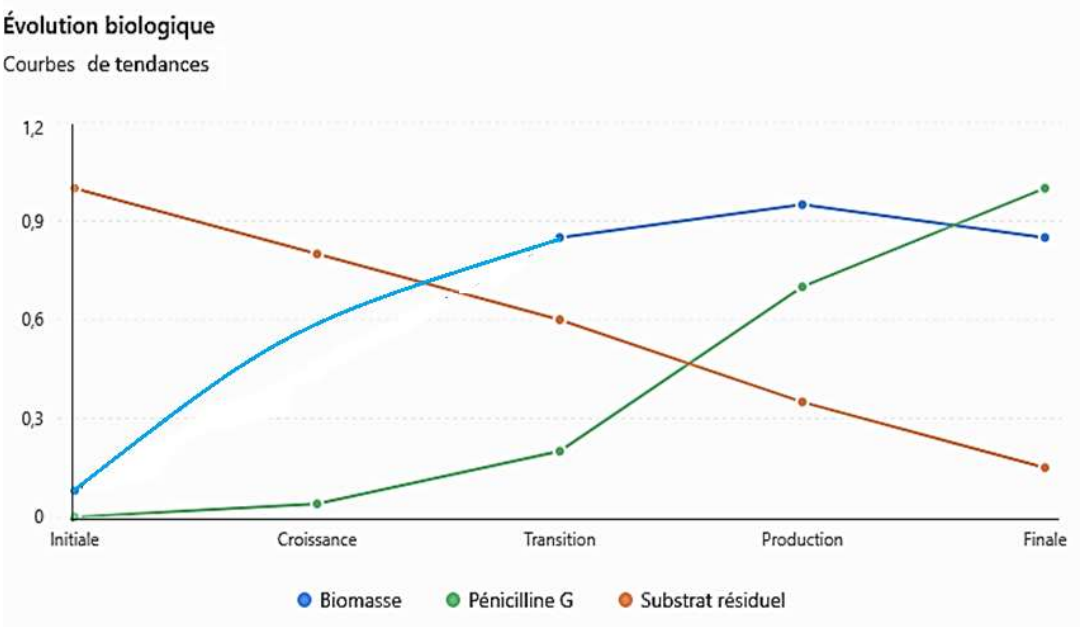
Masse présente dans le bouillon : $m_P = V \times C = 10\,000\ L \times 25\ g/L =$ **250 kg**.

Masse récupérée : $m_R = 0{,}80 \times 250 =$ **200 kg**.

Pertes équivalentes sur l'ensemble de la chaîne aval : **50 kg**.
Ces pertes peuvent correspondre à des rétentions, transferts et rejets.

5. La production d'antibiotique

Evolution biologique dans le fermenteur pendant l'opération



On distingue trois phases principales :

1. Croissance et transition : augmentation de la biomasse et consommation importante de nutriments et d'oxygène.
2. Production : ralentissement de croissance de la biomasse et accumulation de l'antibiotique.
3. Phase finale : diminution de l'activité métabolique, avec possibilité de dégradation du produit.

Modèle cinétique de fermentation

Pour une étude de génie des procédés, on peut représenter la formation de pénicilline par le modèle de Luedeking–Piret :

$$\frac{dC}{dt} = \alpha \times \mu \times X + \beta \times X - kd \times C$$

Avec :

- C : concentration en pénicilline (g/L) ;
- X : concentration en biomasse (g/L) ;
- α : coefficient de production associé à la croissance ;
- β : coefficient de production non associé à la croissance ;
- μ : est la vitesse spécifique de croissance ;
- kd = est une constante apparente de dégradation.

Productivité volumique moyenne apparente :

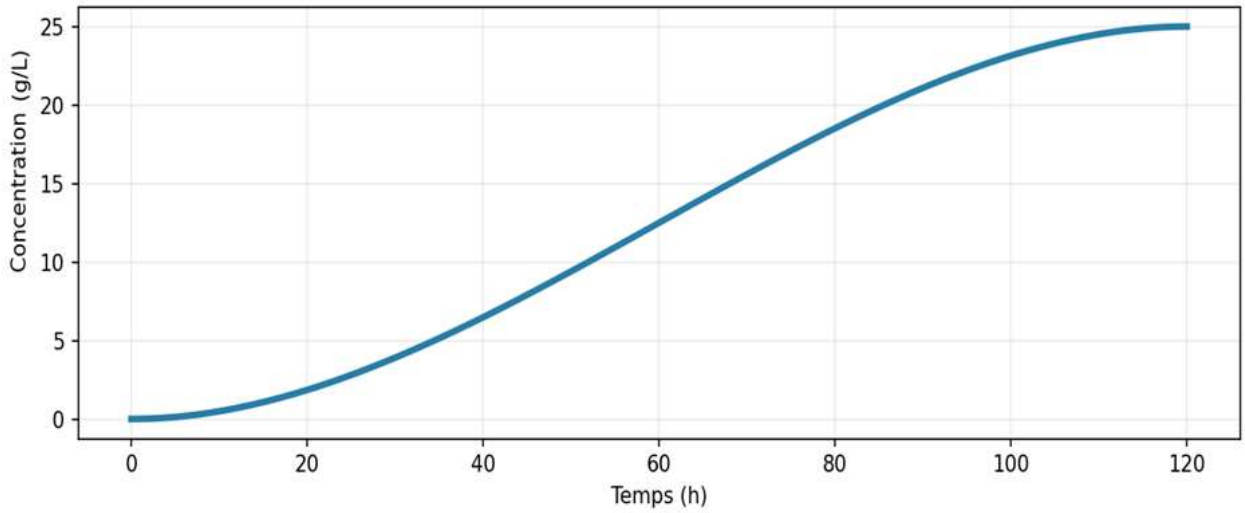
25/120 = **0,208 g/(L.h)**.

Productivité moyenne récupérée rapportée à la durée nominale :

200/120 = **1,67 kg/h**.

Ces moyennes ne représentent pas la cinétique instantanée et excluent les temps de nettoyage, préparation, transfert et purification.

Exemple d'évolution de la concentration de pénicilline en fonction du temps



6. Le transfert d'oxygène

L'oxygène est un paramètre fondamental de la fermentation aérobie.

Le transfert d'oxygène(*Oxygen Transfer Rate*) s'exprime par :

$$OTR = K_L A \times (C^* - C)$$

(OTR) est exprimé en quantité d'O_2 par unité de volume et par unité de temps ($mol.m^{-3}s^{-1}$).
(C) représente la concentration en O_2 dissous dans le milieu liquide de culture qui est supposé parfaitement homogène (mol/L).
(C^*) représente la concentration en O_2 dissous obtenue si le milieu de culture était à saturation en dioxygène (mol/L).
Le produit (K_LA) est appelé coefficient de transfert volumétrique. Ramené à l'unité de volume du milieu, il s'exprime en s^{-1}.
(K_L) est le coefficient de capacité du dioxygène à passer du gaz d'aération à l'oxygène dissous dans le milieu.
(A) est un coefficient représentant la surface d'échange entre les bulles de gaz et le milieu.
Dans la pratique il est très difficile de séparer ces deux paramètres qui sont regroupés sous le vocable (K_LA).

***Consommation de dioxygène* (*Oxygen Uptake Rate*)**

$$OUR = Q_{O2} \times [X].$$

(OUR) est exprimé en quantité d'O_2 par unité de volume et par unité de temps ($mol.m^{-3}s^{-1}$).
(Q_{O2}) représente la vitesse spécifique de consommation du dioxygène par la biomasse (masse de O_2 par unité de masse de biomasse et par unité de temps, g (O_2) . g^{-1} (x) . h^{-1}).
[X] est la concentration en biomasse

De ces deux relations on en déduit le bilan en oxygène dissous

$$dC/dt = OTR - OUR = K_LA \times (C^* - C) - Q_{O2} \times [X].$$

Coefficient de transfert

Le coefficient de transfert **K_LA** est lié au système d'agitation, à sa puissance, à la vitesse d'introduction de l'air et de l'état de coalescence du milieu.

Une relation de corrélation permet d'estimer le **K_LA** pour un système donné :

$$K_L A = k \times \left(\frac{P}{V}\right)^{\alpha} \times \left(U_g\right)^{\beta}$$

Le coefficient (**k**) dépend du système utilisé.

$\left(\frac{P}{V}\right)$ est la puissance volumique, en kW.m^{-3}, dissipée par l'agitateur dans le milieu.

(Ug) est la vitesse spécifique du gaz, en m.s^{-1}.

C'est le rapport du débit de gaz en m^3.s^{-1} et de la section de la cuve en m^2.

(α *et* β**)** dépendent de la coalescence du milieu et de l'agitation dans ce milieu.

Nous trouvons en général **(**α **)** compris entre 0,45 et 0,7 et **(**β**)** entre 0,2 et 0,6.

le modèle *a priori* de notre système étant donné par : $K_L A = 0{,}04 \times \left(\frac{P}{V}\right)^{0,47} \times \left(U_g\right)^{0,6}$.

Pour $U_G = \frac{Débit\ d'air}{Section\ interne\ du\ bioréacteur} = \frac{400/3600}{2{,}2} = \frac{0{,}11}{2{,}2}$ nous avons :

$$K_L A = 0{,}04 \times \left(\frac{150}{10}\right)^{0,47} \times \left(\frac{0{,}11}{2{,}2}\right)^{0,6} \approx 0{,}0237\ s^{-1}$$

7. Bilans matière globaux

Pour une enceinte de fermentation :

accumulation = entrées - sorties + production- consommation.

Un bilan de lot réel requiert les masses d'alimentation, les ajouts éventuels, les prélèvements, les gaz entrants/sortants et l'évaporation.

Sur l'oxygène :

accumulation O_2 = O_2 entrant - O_2 sortant - O_2 consommé.

Sur le carbone :

carbone entrant = carbone dans biomasse + produit + CO + carbone résiduel.

8. Bilan thermique détaillé

Équation générale : $dU/dt = Q_{métabolique} + W_{agitation} + H_{entrées} - H_{sorties} - Q_{refroidissement} - Q_{pertes}$

Les signes sont définis par rapport au contenu du réacteur.
La chaleur métabolique ne peut pas être déduite directement de la masse d'antibiotique sans bilan stœchiométrique ou calorimétrie.

Masse de bouillon : m = 1 020 × 10 = **10 200 kg**.
Capacité thermique totale : m Cp = 10 200 × 4,0 = **40 800 kJ/K**.
Pour une variation fictive de 5 K : Q = 40 800 × 5 = **204 000 kJ = 56,7 kWh**.
Cette quantité est une énergie sensible stockée, non une charge de refroidissement calculée.

9. Scénario illustratif de refroidissement

Pour illustrer la méthode, supposons une charge thermique nette **fictive** de 30 kW à évacuer, après prise en compte de tous les termes du bilan.
Sur 120 h, l'énergie retirée serait 30 × 120 = **3 600 kWh** (12 960 MJ).
Pour un circuit d'eau avec Cp = 4,18 kJ/(kg.K) et échauffement de 5 K : débit d'eau = 30/(4,18 × 5) = **1,44 kg/s**, soit environ **5,17 m³/h** si la masse volumique est proche de 1 000 kg/m³.

La surface d'échange se calcule ensuite avec $Q = U\,A\,\Delta T_{lm}$. Il faut déterminer U, les températures de chaque circuit, la géométrie et les marges d'encrassement avant de chiffrer A.

10. Qualité, sécurité et environnement

Un procédé pharmaceutique réel nécessite qualification des équipements, maîtrise de la contamination, traçabilité, contrôles d'identité et de pureté, maîtrise des impuretés, validation des méthodes analytiques et conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF/GMP). Les effluents contenant des résidus d'antibiotiques nécessitent une gestion adaptée pour limiter les rejets et les risques de résistance antimicrobienne. Les expositions professionnelles aux bêta-lactamines appellent des mesures de confinement et de prévention appropriées.

11. Références pour approfondir

Doran, P. M., *Bioprocess Engineering Principles*, 2e éd., Academic Press, 2013.

Stanbury, P. F., Whitaker, A. et Hall, S. J., *Principles of Fermentation Technology*, 3e éd., Butterworth-Heinemann, 2016.

ICH Q7, *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*. Références générales de génie biotechnologique et de qualité ; les valeurs chiffrées du cas sont hypothétiques.