



SCALE UP : DU REVE DE LA PAILLASSE A LA REALITE D'UNE USINE INDUSTRIELLE

LES DIFFÉRENTES PHASES DE MONTÉE EN ÉCHELLE



IPSB

*Ingénierie de Procédés
Sucres et Biotechnologies*

Franck LAUNAY

ScaleUP 2017 - Adebitech / Pôle IAR



SOMMAIRE

- 1) Quelques définitions
 - Définitions générales
 - Les termes utilisés en ingénierie
- 2) Les différentes composantes d'un scale up
- 3) Les phases de développement
- 4) Apport d'une société d'ingénierie dans ces phases de développement
- 5) Les différentes voies pour franchir ces différentes étapes
- 6) Imputs requis et délivrables des différentes phases de développement
- 7) Attentes d'une société d'ingénierie pour réaliser un scale up
- 8) Scale up : le point de vue de l'ingénierie
- 9) Scale up et biotechnologie
 - Up Stream (UPS)
 - Scale Down
 - Down Stream (DSP)





Définitions générales

❖ Scale up

Ensemble des méthodes qui permettent de transférer un procédé à une échelle plus importante.

❖ Scale down

Principes permettant de reproduire un procédé (Microbien, chimique) à petite échelle en considérant les contraintes rencontrées à l'échelle industrielle.

❖ Intensification des procédés

Développement de méthodes, de techniques et d'équipements adaptés pour concevoir des procédés plus compacts, plus économiques dont la capacité de production est de plusieurs fois supérieure aux procédés conventionnels. Permet par exemple de transposer des procédés batch en procédé continu.

Utilisé en traitement d'eau dans l'industrie chimique.





Définitions générales

❖ Outils de modélisation / de simulation

Outils destinés à **prévoir les effets** d'un accroissement d'échelle sur le procédé.

❖ Le cahier des charges (Norme NF X50-150)

Document contractuel décrivant ce qui est **attendu du Maître d'œuvre par le Maître d'Ouvrage**.

Élément clé de la démarche de conception.

Elaboré en faisant une analyse fonctionnelle.

Indispensable lors d'un appel d'offres.

❖ Spécification Technique de Besoins (Process Design Basis / Basis of design)

Descriptif du besoin réalisé par le futur utilisateur. Besoins techniques, besoins en matière d'ergonomie, de capacité de stockage.

L'analyse fonctionnelle se focalise sur les fonctions indépendamment des solutions.

Procédé Batch, Procédé continu.





Les termes utilisés en ingénierie

❖ Etude de faisabilité

Etude conceptuelle qui permet de sélectionner les options à étudier pour un projet.

❖ Avant-Projet Sommaire / FEL 1

Etude qui permet d'évaluer les différentes options sélectionnées en étude conceptuelle

- Evaluation technique
- Programmation dans le temps
- Evaluation économique

Objectifs :

- Prendre un risque calculé
 - Pour les techniciens,
 - Pour les commerciaux,
 - Pour les investisseurs.
- Identifier les cibles marché
- Préparer l'établissement d'un business plan préliminaire





Les termes utilisés en ingénierie (suite)

❖ Avant-Projet Détaillé / FEL 2 / FEL 3 / FEED

Phase qui **définit dans le détail** tous **les éléments de la future unité industrielle** (Bâtiment, utilités, opération unitaire composant le procédé, traitement des effluents, ...).

Objectifs :

- **Produire les éléments techniques et graphiques nécessaires à l'établissement des dossiers de consultation des Entreprises (DCE)**
 - Notes de calcul
 - Spécifications techniques
 - PID
 -

❖ PDP / PBD (Process Basis of Design)

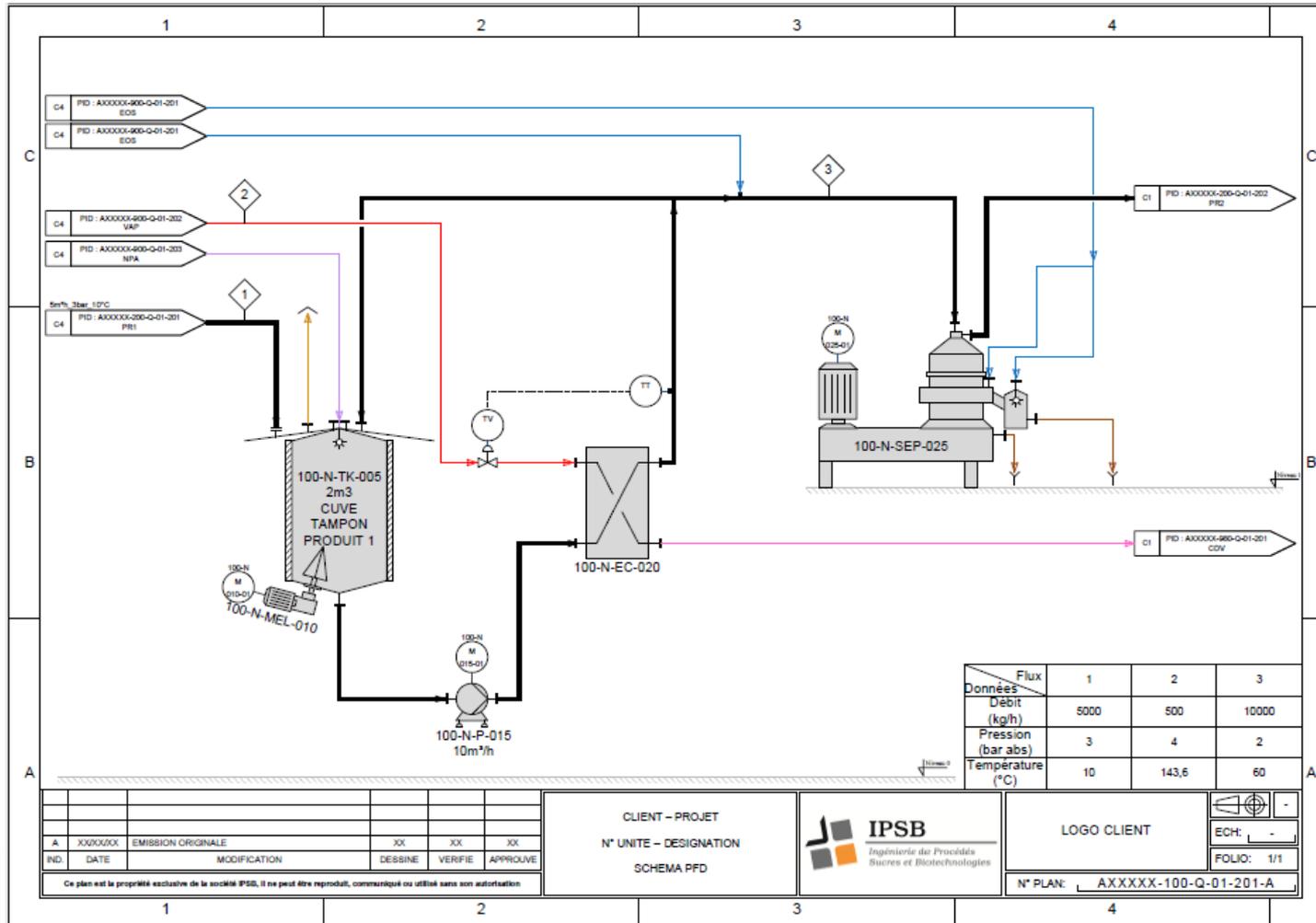
Process Design Package regroupe tous les éléments qui sont nécessaires à l'ingénierie pour réaliser le design définitif de l'unité.





Les termes utilisés en ingénierie (suite)

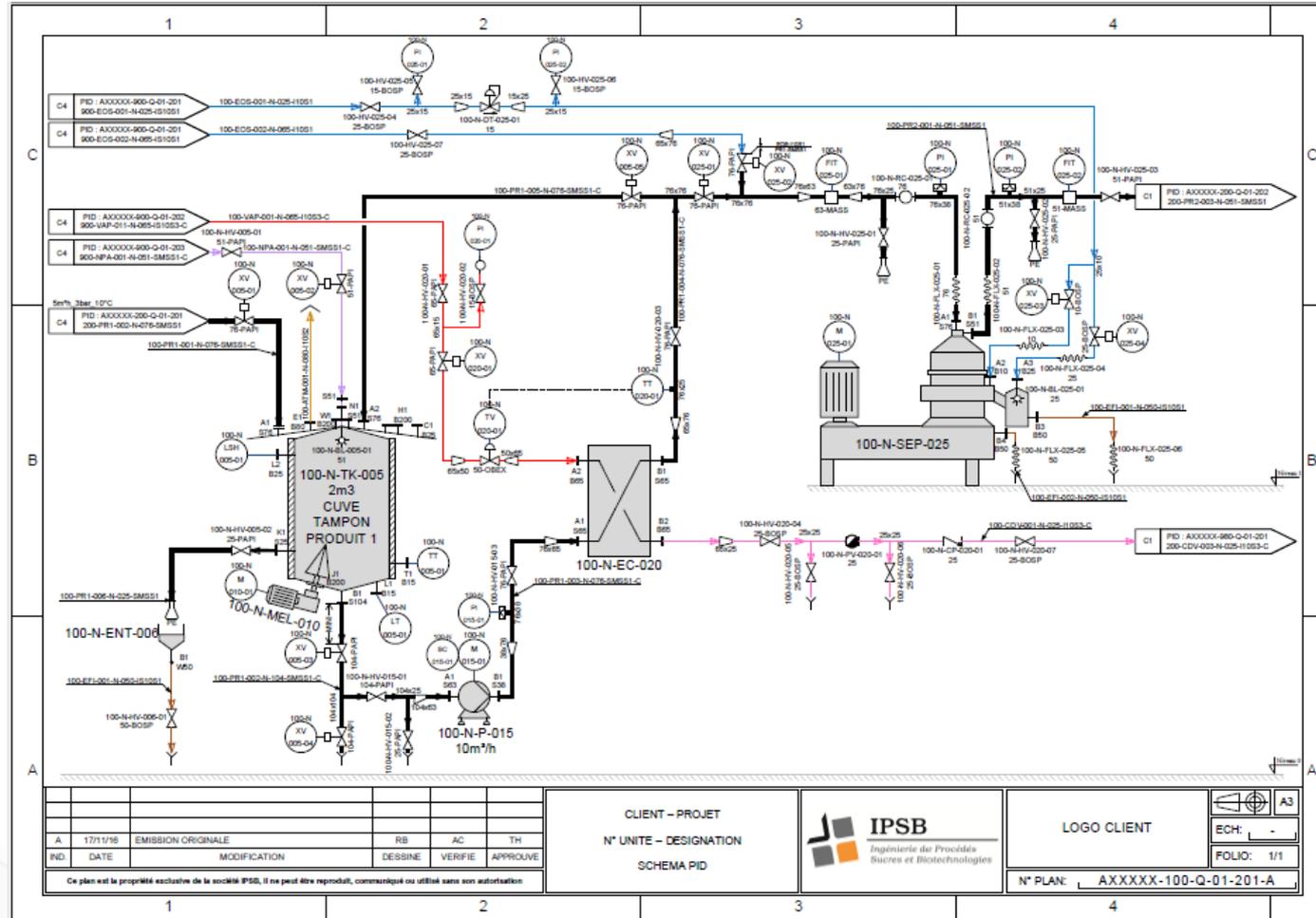
❖ PFD (Process Flow Diagram)





Les termes utilisés en ingénierie (suite)

❖ PID (Piping and Instrumentation Flow Diagram)





Les termes utilisés en ingénierie (suite)

❖ PDQ (Process Design Questionnaire) BEDQ (Basic Engineering Design Questionnaire)

L'objectif de ce questionnaire est de **recueillir auprès du futur maître d'ouvrage, du licensor toutes les informations nécessaires à :**

- la réalisation des études d'ingénierie : preliminary design, phases FEL 1, FEL 2 et FEED,
- à la rédaction d'une Spécification Technique de Besoins : Phase exécution
- à la préparation du Process Book

Ce document est régulièrement mis à jour au cours du projet

Il peut comporter les ITEM suivants :

1. Management de projet :

- a) Identification des intervenants / sachants sur le projet
- b) Procédure d'échange des informations
- c) Procédure de validation des documents





Les termes utilisés en ingénierie (suite)

2. Base de Design :

- a) Limites de fourniture/batteries limites
- b) Capacité de la future unité
- c) Unités de mesure
- d) Données climatiques associées au site d'implantation du projet
- e) Classement zone sismique
- f) Plan de masse du site
- g) Spécifications des matières premières
- h) Spécifications des produits et coproduits issus du process
- i) Spécification des effluents (liquides, solides, gazeux)
- j) Utilités disponibles sur site (Eau, Air, Vapeur, Electricité... / Quantité et Qualité)
- k) Spécification des utilités requises par le procédé
- l) Besoins en stockage matières premières et produits finis
- m) Mode de réception et d'expédition (matières premières et produits finis)
- n) Risques inhérents et spécifiques au procédé
- o) Fiches de données sécurité pour les produits dangereux
- p) Imposition en termes de sécurité procédé
- q) Données environnementales





Les termes utilisés en ingénierie (suite)

3. Engineering data :

- a) Procédures de codification (Numérotation des équipements, Identification des lignes de tuyauterie, numérotation des capteurs et actionneurs,...)
- b) Symbolisme associé aux équipements
- c) Spécifications techniques (classes de tuyauterie)
- d) Isolation, traçage

❖ Process book

Document utilisé pour :

- **Communiquer avec un client** qui est intéressé par le procédé que vous vendez.
- Expliquer l'origine du design proposé
- **Justification du Design proposé** (l'histoire doit être cohérente)

Terme généralement utilisé par les bailleurs de licences ⇔ au PDP.





Scale Up comment faire ? Plusieurs visions possibles de la question

1. Une vision technique

- Quels sont les données requises ?
- Existe-t-il des règles d'extrapolation applicables ?
- Existe-t-il des modèles spécifiques ?

2. Une vision méthodologique

- Quels sont les étapes à respecter ?
- Comment franchir ces étapes ?
- Quels sont les acteurs qui peuvent aider à franchir ces étapes ?

3. Une vision financière

- Nécessité d'avoir à chaque étape du développement une approche économique pour :
 - Orienter les choix techniques / technologiques
 - Faire tourner les modèles économiques

⇒ **Etablir un business plan**



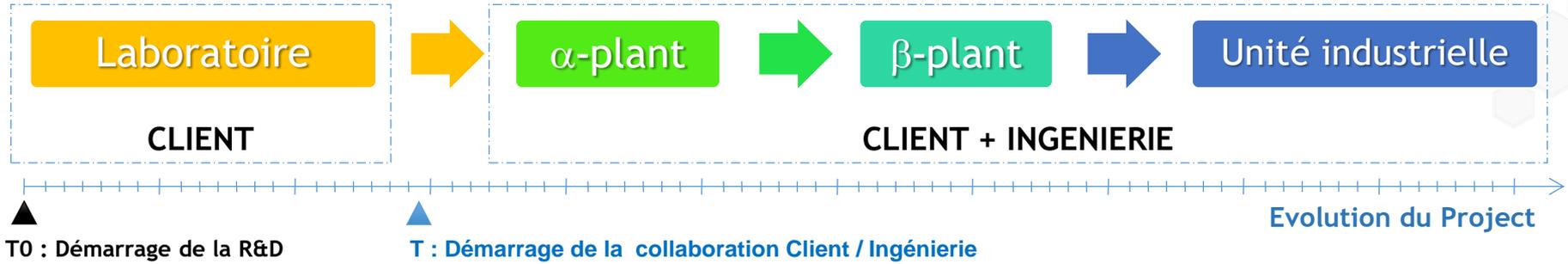
LES PHASES DE DÉVELOPPEMENT



	Laboratoire	α-plant	β-plant	Unité industrielle
Q	< 1 Kg	Q < 100 Kg	Q < 1 000 Kg	50 - 100 t/h
F	Batch	Batch Continu (2X8)	Batch Continu (3X8)	Continu recherché 24X24 - 330 j/an
A	-	+ Instrum. ++	++ Instrum. +++	+++ Instrum. ++
R	-	++	+++	+++
P	-	Laboratoire (Analytique)	Site industriel (Utilités)	-



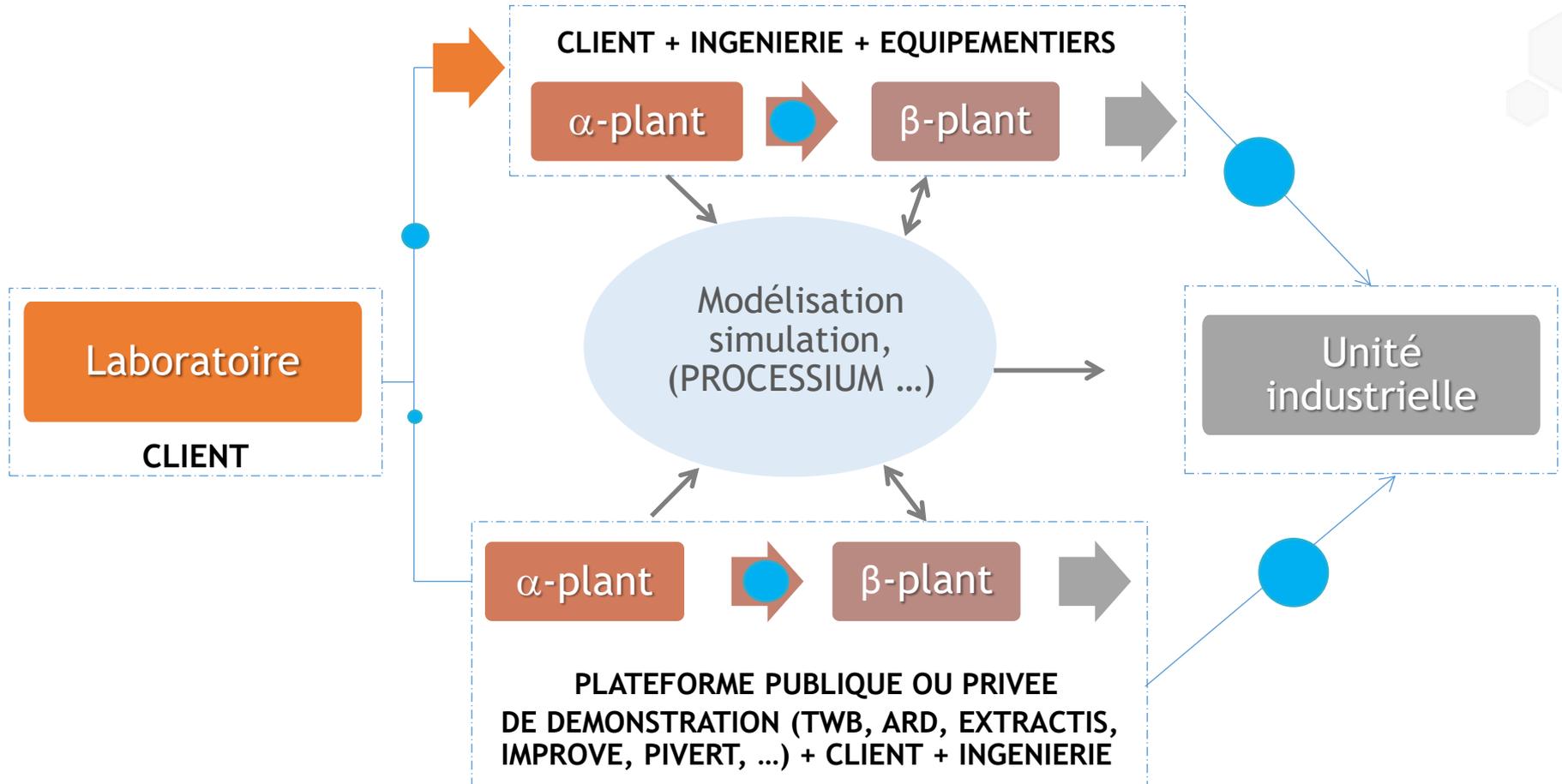
- Q**: Quantité mise en œuvre
- F**: Type de fonctionnement
- A**: Automatisation
- R**: Prise en compte des rejets et effluents
- P**: Proximité



- ▶ Etudes réglementaires et environnementales
 - ▶ Screening des technologies et définition du procédé
 - ▶ Etudes préliminaires à l'investissement / Etude de faisabilité
 - ▶ Etudes d'Avant Projet Sommaire (APS)
 - ▶ Etudes de détails (APD)
 - ▶ Management du projet
 - ▶ Construction
 - ▶ Commissioning

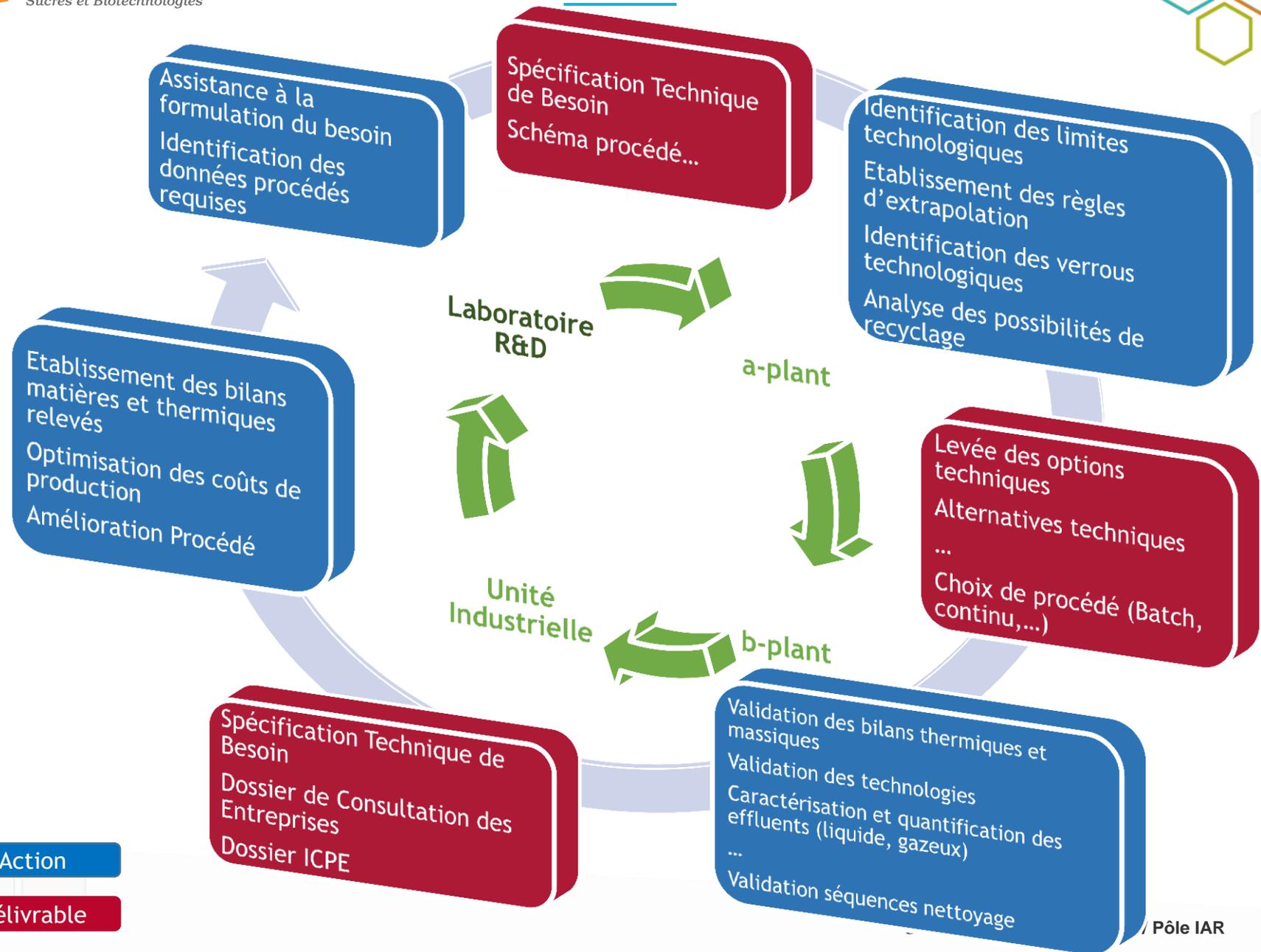


PHASE DEVELOPPEMENT : DIFFERENTES VOIES POSSIBLES



PHASE DEVELOPPEMENT : LES MODES POSSIBLES D'INTERVENTION

IMPUTS REQUIS / DELIVRABLES DES DIFFERENTES PHASES

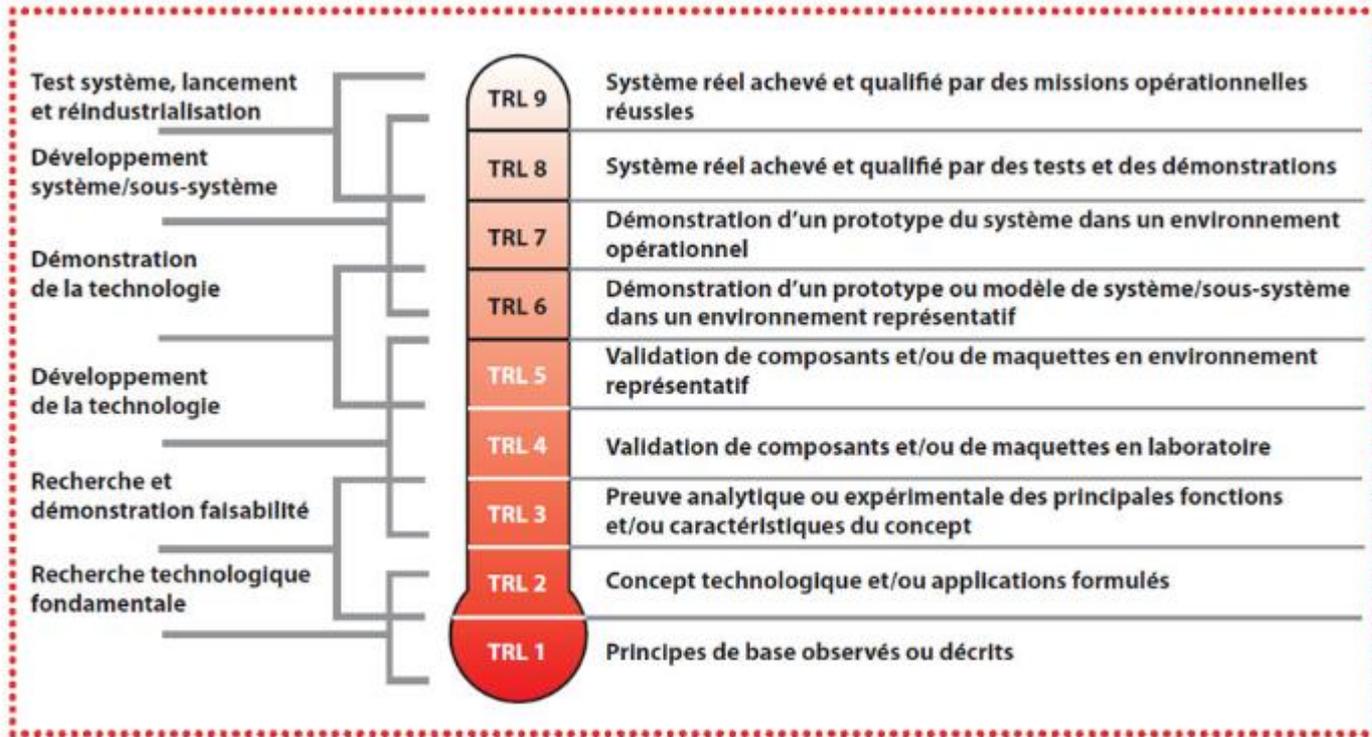


Action

Délivrable

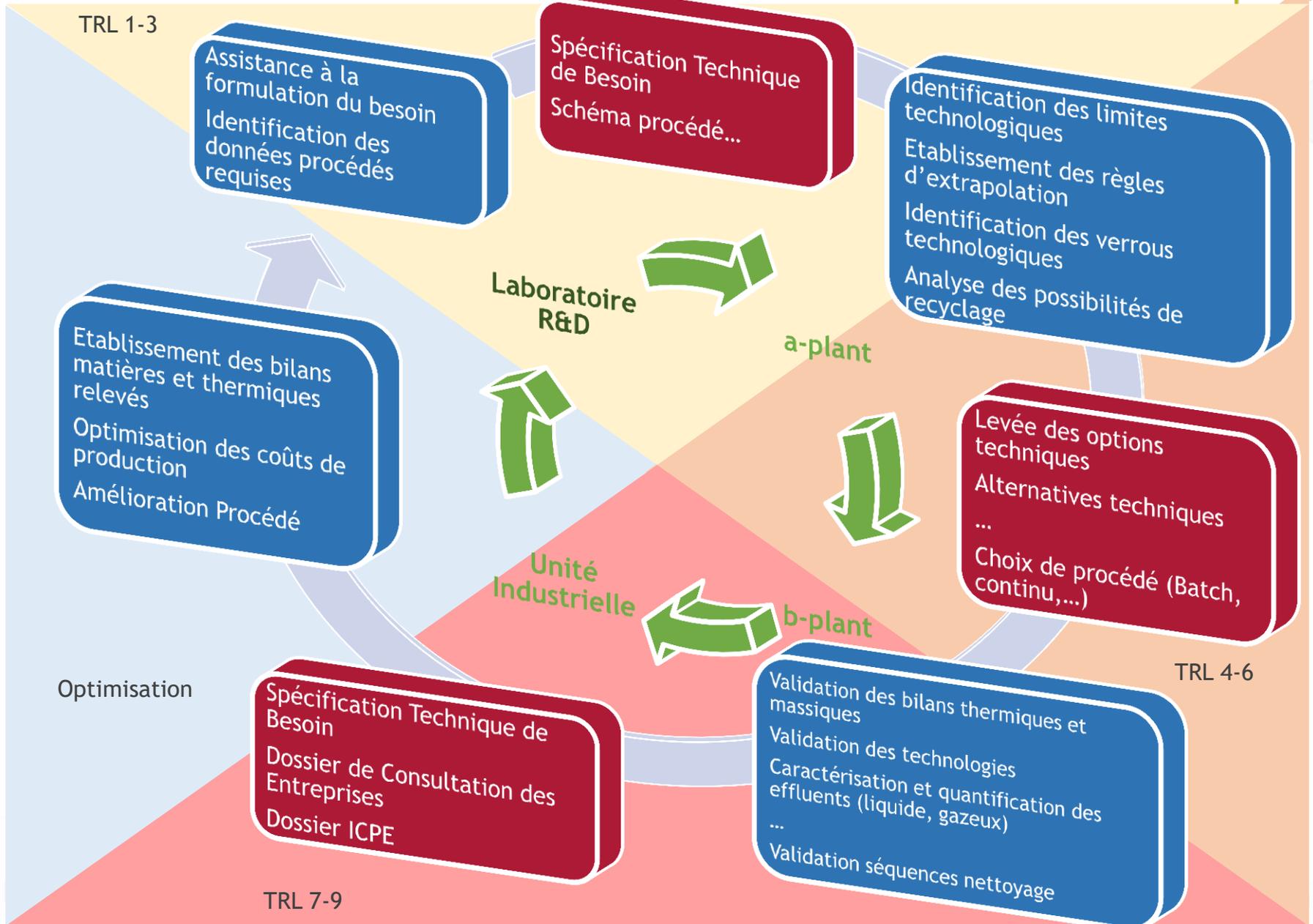


Liaison Scale Up TRL (Echelle d'évaluation du degré de Maturité des projets)



Source : « Quelques explications sur l'échelle des TRL d'après le plan stratégique de recherche & technologie de défense et de sécurité - dga 2009 »







Quelles sont les données minimales dont vous devez disposer pour lancer un Scale up

- Un schéma Bloc renseigné du procédé à extrapoler
- Un bilan matière
- Une Spécification Technique de Besoins
- Les caractéristiques physicochimiques des produits et coproduits (Impact dossier ICPE)
- Liste des contraintes procédés connues
- Contraintes de site





- **Un schéma Bloc renseigné du procédé à extrapoler**

Représentation graphique simplifiée d'un procédé relativement complexe impliquant plusieurs opérations unitaires (étapes).

Un schéma **à faire évoluer** au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances sur le procédé,

Ce schéma peut être utilisé pour :

- Présenter la direction des flux de matière,
- Les dénominations des opérations unitaires,
- Les débits massiques des flux,
- La dénomination des flux,
- Des caractéristiques opératoires,
- Présenter des options procédés.

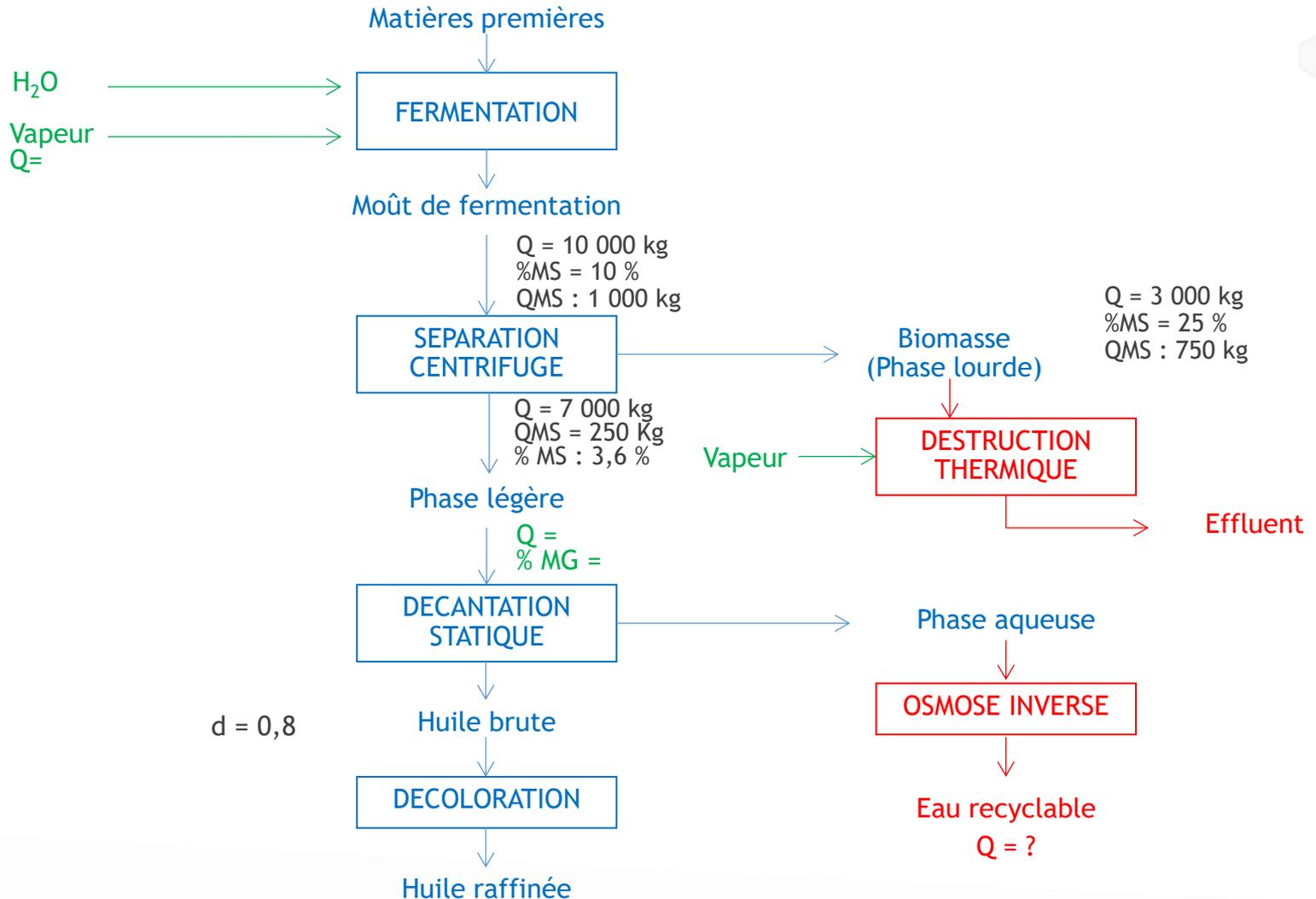
Objectifs :

- Compréhension du procédé dans sa globalité,
- Présenter un bilan massique simple,
- Fournir des indications sur la consommation ou la production de produits et d'énergie.





Bloc Diagram / Schéma fonctionnel (ex: Biotechnologie)





- Le **scale up technique** doit être couplé à un **scale up économique**
- A chaque étape de développement du procédé son **évaluation économique**

Passage du stade laboratoire au stade pilote

ETUDE DE FAISABILITE

Problématique : Les technologies/techniques utilisées au stade du laboratoire sont elles transposables techniquement et économiquement du stade pilote au stade industriel

Préparer les levées de fond pour la réalisation du pilote

Délivrables :

- Identification des contraintes réglementaires
- Un budget global projet à $\pm 30\%$ (CAPEX)
- Une évaluation des coûts de fonctionnement (OPEX)
- Une identification des principaux postes de coûts en OPEX et CAPEX
- Proposition de listes de réduction de coûts

Impact : Possible retour vers le labo de recherches pour collecter les informations nécessaires à l'étude des pistes de réduction





Passage du stade pilote au stade unité de démonstration

ETUDE D'AVANT PROJET SOMMAIRE

Problématique : Confirmer les techniques/technologies et leurs dimensionnements (Bilan matière)

Lever les options techniques

Préparer les levées de fond pour la réalisation de l'unité de démonstration

Etablissement d'un business plan

Délivrables : Un budget global du projet à $\pm 20\%$

Bilan matière et énergie avec hypothèses en terme d'optimisation (Recyclage) et de traitement coproduits et effluents

Evaluation des coûts de fonctionnement

Impact : Abandon d'option technique eu égard aux résultats, issus du business plan





Passage du stade unité de démonstration au stade industriel

ETUDE D'AVANT PROJET DETAILLE

Problématique : Approcher de façon réaliste le CAPEX et les OPEX afin de **déclencher une décision d'investissement**

Délivrables : Un budget global du projet à $\pm 8 - 10 \%$ intégrant le procédé, le traitement des co-produits et des effluents et les contraintes d'implantation liées au site
Ensemble des informations techniques et graphiques (Plans, PID) permettant d'étayer les dossiers de consultation des entreprises (DCE)
Chiffrage budgétaire établi sur la base d'offres budget fournisseur pour au moins 80 % des lots

Impact : GO ? NO GO ?





Ou :

- Comment répondre aux attentes immédiates de votre chef ?
- Comment déjouer les changements de stratégie dictés par les commerciaux ?
- Comment répondre à la question soudaine :
et si l'on faisait une unité de 50 000 t/an (unité B) à la place d'une unité de 30 000 t/an (unité A) ?

⇒ [Appliquer la Formule Magique](#)

$$\text{Coût de l'unité B} = \text{Coût de l'unité A} \left(\frac{\text{Capacité de l'unité B}}{\text{Capacité de l'unité A}} \right)^x$$

avec x compris entre 0,5 et 1



A titre d'exemple pour une unité de fermentation stérile (UPS et DSP) $x = 0,74 - 0,76$





Ses particularités

- Mise en œuvre de nombreuses opérations unitaires 
- Les phénomènes de transfert sont difficiles à appréhender
- Nombre de paramètres à maîtriser
- Travail sur des matrices complexes (produit d'intérêt + Coproduits + impuretés)

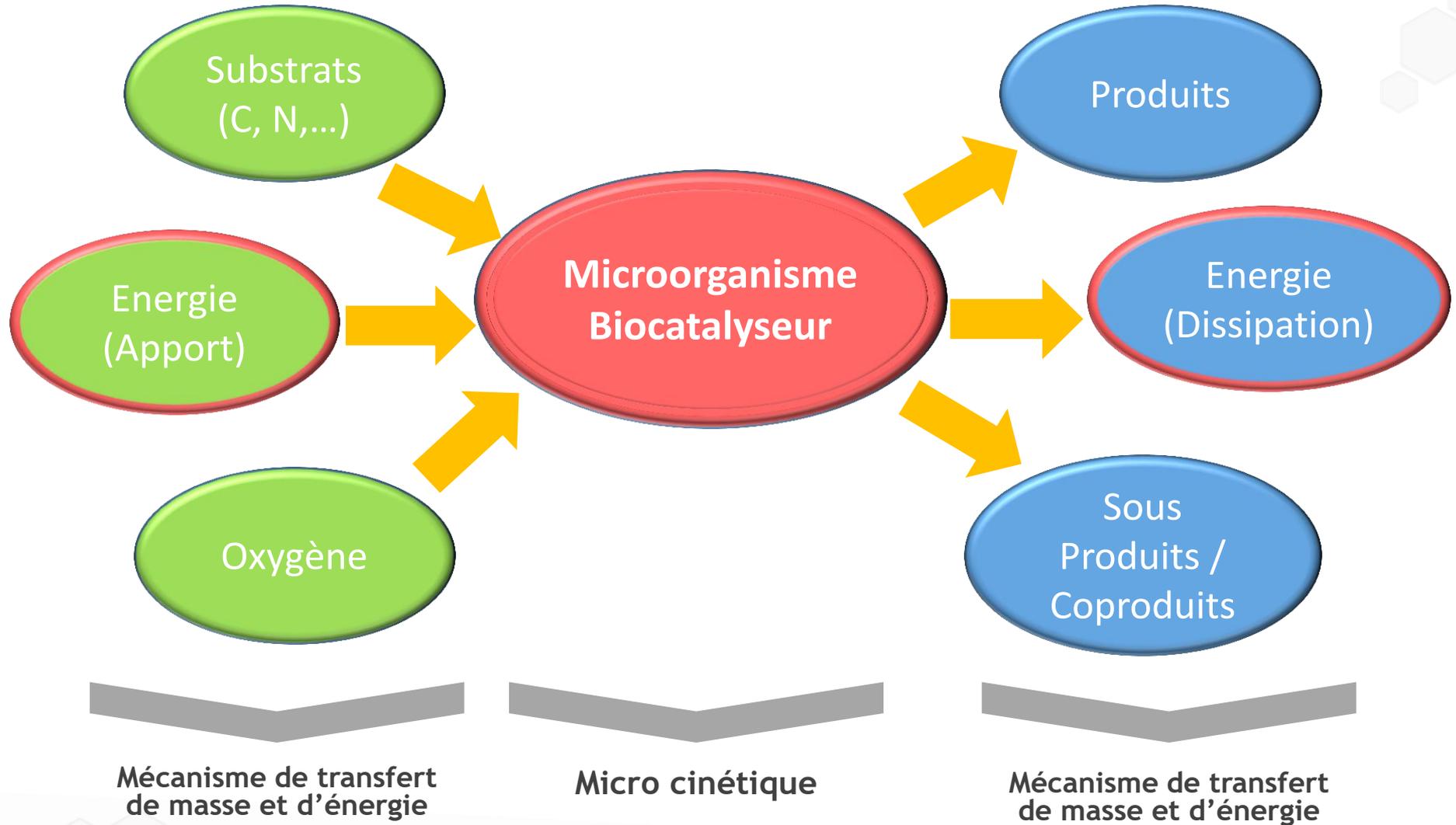




Fermentation / Bioconversion

- Extrapolation d'une réaction biologique complexe du fait des relations qui existent entre les microorganismes et leurs environnements
- Variation de rendements, la production de sous produits les problèmes de formation de mousse sont le plus souvent liés à une **plus ou moins bonne maîtrise des phénomènes de transfert** lors de l'augmentation de volume
- Les phénomènes de transfert sont complètement liés à l'échelle des équipements
- Basé son extrapolation sur la recherche d'une productivité peut déboucher sur des impossibilités techniques (Ex: exothermicité)
- Importance de la Matière Première. Attention aux développements fait sur milieux de « laboratoire »







Méthodes classiques du Scale up

- Elles consistent à s'intéresser aux caractéristiques / paramètres suivants :
 - La puissance consommée par unité de volume P/V
 - Le coefficient de transfert d'oxygène
 - Le temps de mélange
 - La vitesse d'agitation à l'extrémité des pales
 - Les échanges thermiques lors des différentes phases de fermentation à conserver lors du changement d'échelle
 - La similitude géométrique des fermenteurs
- Limites de ces méthodes
 - Impossible d'appréhender en même temps l'ensemble des phénomènes
 - Similitude géométrique des cuves pas toujours réalisable lors de l'accroissement d'échelle (ex : surface d'échange)
 - Application difficile au stade industriel (ex : des transferts thermiques)

La parade ? Le Scale down ?





Idée : Expérimenter les procédés à petite échelle

- En tenant compte des contraintes industrielles
- En reproduisant les conditions d'environnement dans des fermenteurs de production 
- Trouver des souches microbiennes mieux adaptées aux conditions de procédé industriel sans forcément avoir recours au génie génétique

Les difficultés

- Besoin en développement de bioréacteurs de petite dimension permettant d'effectuer des cultures en parallèle (Plan d'expérience)
- Avoir accès à des fermenteurs industriels correctement instrumentés pour le procédé envisagé
- Connaitre les caractéristiques de ces fermenteurs industriels
- Coûts d'accès à ces fermenteurs élevés
- Le nec plus ultra : avoir accès à un fermenteur industriel ayant fait l'objet d'une « analyse numérique » de son fonctionnement
- Connaitre les caractéristiques de son fermenteur de laboratoire
- Avoir la possibilité sur ces fermenteurs de laboratoire de reproduire les conditions industrielles
→ Bien souvent ils sont surdimensionnés en terme de puissance d'agitation et de surface d'échange thermique
- Bien connaitre son environnement au stade du laboratoire (ex : température et débit d'eau de refroidissement, ...)



▪ Technologies séparatives (Séparation moût/Biocatalyseur) :

➤ Technologies centrifuges

- Sélection du type de technologies à partir de résultat laboratoire possible (réalisation culot humide)
- Essais à réaliser sur équipements pilotes
 - 1 règle : faire les essais sur une machine dont le constructeur connaît les règles d'extrapolation et non sur des prototypes
 - ❑ Décanteur centrifuge : Z23 - Z4
 - ❑ Centrifugeuse à assiettes : Clara 20 - LapX 404
 - Principales difficultés :
 - Quantité de produit pour essai
 - Caractériser l'aptitude à fonctionner en condition stérile
 - Contrôle de la bonne « nettoyabilité » de l'équipement en fonction des produits traités.
 - Risque d'extrapolation : faible





➤ Technologies membranaires :

- Plus sélective que technologies centrifuges => Nécessité de bien connaître la composition du produit à traiter et la « taille » des molécules d'intérêt,
- **Tests laboratoires** pour sélectionner le type de membranes,
 - MF, UF, NaNo, OI, Electrodialyse.
- **Tests pilotes** pour établir les lois de perméation et les cycles de nettoyage pour recouvrer les débits à l'eau des membranes.
 - Principale difficulté :
 - L'établissement des lois de perméation requiert des manipulations longues et des quantités de produit importantes
 - Variabilité du produit à traiter dans le temps
 - Risque à l'extrapolation : faible





▪ Technologie de broyage cellulaire :

- Deux technologies disponibles : Broyeur à billes , Homogénéiseur Haute Pression (HHP)
- Extrapolation difficile
- Equipement limité en taille d'où nécessité de travailler avec plusieurs équipements en parallèle
- Coupler avec Lyse enzymatique ou hydrolyse acide quand cela est possible
 - Opération unitaire difficilement modélisable
 - Risque extrapolation : Fort
 - Difficultés :
 - Maîtrise de l'échauffement lors du traitement / mise en œuvre de groupe froid
 - Risque d'émulsion
 - Pour les tests laboratoires et pilotes, nécessité de travailler avec des **moûts frais**





▪ Extraction purification :

- Echange d'ions
- Chromatographie liquide
- Cristallisation en milieu aqueux ou solvant organique
- Extraction du CO₂ super critique
- Précipitation sous solvant
- Extraction liquide/liquide
- Distillation
- Lavage de gaz
 - Opérations unitaires modélisables. **Tests laboratoires préliminaires requis**
 - Risque extrapolation : Faible
 - Difficultés :
 - Travail avec produits comportant **plusieurs phases (Phase liquide / Phase solide)**
 - Maîtrise de la taille des cristaux en cristallisation / Amorçage
 - Recyclage des solvants





▪ Evaporation :

Plusieurs technologies disponibles qui se différencient par :

- Le type d'échangeur de chaleur (tubulaire, platulaire, plaque surface raclée,...)
- Les paramètres de fonctionnement (En pression, sous vide partiel)
- Les flux de produit (Descendage/grimpage)

Éléments importants pour l'extrapolation :

- **Tests laboratoires** avant simulation.
- Cerner les effets des **impuretés (Exemple précipitation de sels)**
- **Evolution de la rhéologie** au cours de la concentration
- Informations à collecter/déterminer :
 - Taux de matière sèche entrée/sortie attendue
 - Retard à l'ébullition
 - Comportement du produit en cours d'évaporation concentration (Moussage, démixtion, ...)
 - Thermo sensibilité du produit
 - Viscosité = f (%MS)





▪ Séchage :

Plusieurs technologies de séchage utilisables en biotechnologie

- ❖ Séchage par atomisation (Hydrolysats de protéines)
- ❖ Séchage sous vide (Dihydroxy acétone, Hydrocortisone)
- ❖ Séchage sur lit fluidisé (Acide organique sous forme cristallisée)

Éléments importants pour l'extrapolation :

- Température et viscosité du produit avant séchage (CP/OC)
- Pompabilité
- Sensibilité du produit aux contraintes thermiques
- Les propriétés attendues du produit sec (densité, granulométrie, coulabilité)
- Taux d'humidité
- Caractéristiques d'explosivité du produit pulvérulent (KST, Pmax)

DSP conduit au produit d'intérêt mais aussi à des co-produits ou effluents dont le traitement et le mode de recyclage doivent être étudiés.





Facteurs d'extrapolation des équipements

Type d'équipement	Nécessité de tests pilotes	Paramètre important pour extrapolation	Paramètres importants pour le dimensionnement	Ratio maxi d'extrapolation	Surdimensionnement recommandé %
Réacteur Batch	Oui	Avancement dans la réaction	Volume Temps de séjour	> 100:1	20
Réacteur continu	Oui		Débit Temps de séjour	> 100:1	20
Cristalliseur batch agité	Oui	Solubilité en fonction de la température	Débit Surface d'échange	> 100:1	20
Broyeur à marteau	Oui	Réduction de taille	Débit Puissance consommée	60:1 60:1	20
Technologies membranaires (UF, MF, ...)	Oui (Sur pilote de qq m ²)	Lois de perméation	Surface Pression transmembranaire Vitesse de circulation	> 100:1	20
Décanteur Centrifuge	Oui	Répartition volumique des fractions Taux de MS entrée	Débit Accélération	3:1 Plus = f (machine pilote utilisée)	15 -20



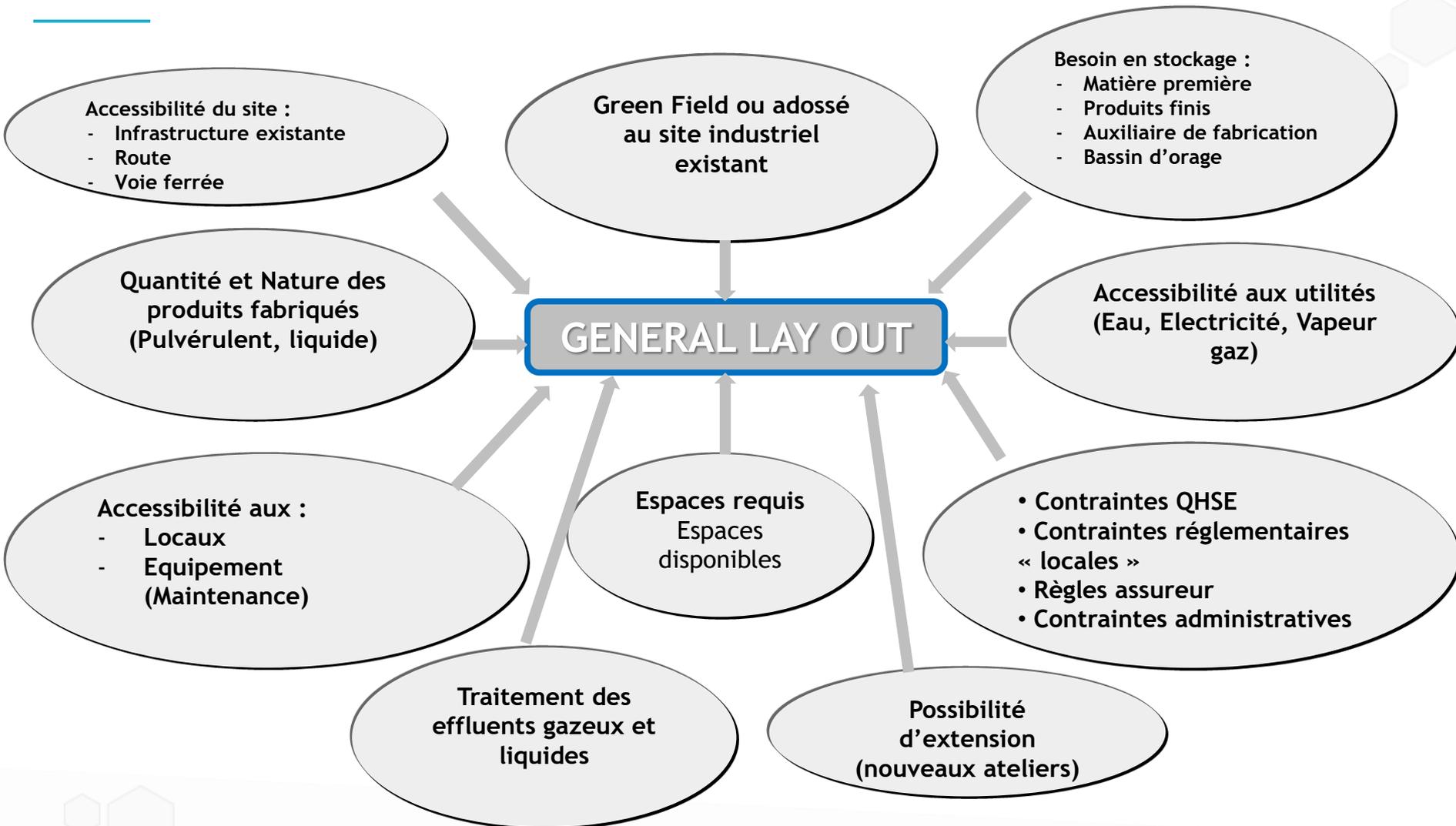
Facteurs d'extrapolation des équipements

Type d'équipement	Nécessité de tests pilotes	Paramètre important pour extrapolation	Paramètres importants pour le dimensionnement	Ratio maxi d'extrapolation	Surdimensionnement recommandé %
Fermenteur	Oui	Transfert d'oxygène Exothermicité	Puissance d'agitation Surface d'échange	70:1	15
Convoyeur à vis	Non	Densité du produit à véhiculer	Débit Diamètre Puissance d'entraînement	90:1 8:1	20
Evaporateur	Non	Chaleur latente de vaporisation Températures Retard à l'ébullition	Débit Surface d'échange	➤ 100:1 ➤ 100:1	15
Echangeur tubulaire	Non	Températures Viscosités Conductivités thermiques	Débit Surface d'échange	➤ 100:1 ➤ 100:1	15
Centrifugeuse à assiettes	Oui	Répartition volumique des fractions Taux de MS entrée	Débit Surface équivalente Accélération	10:1 -15:1 Fonction du produit	10 -15





Autres contraintes à prendre en compte dans le cadre d'un scale up pour aboutir à la construction d'une usine





**Merci de votre
attention**





ADRESSES

IPSB Avon

44, Rue de Valvins - CS 40576
77215 Avon Cedex - France

IPSB Reims

2, Rue Léon Patoux
51100 Reims - France

IPSB Maroc

Espace des Arts
Angle Bld Yacoub El Mansour
Rue Annarjiss
20200 Casablanca - Maroc

CONTACT

Email : ipsb@ipsb.fr

Tel : +33 (0)1 60 39 72 30

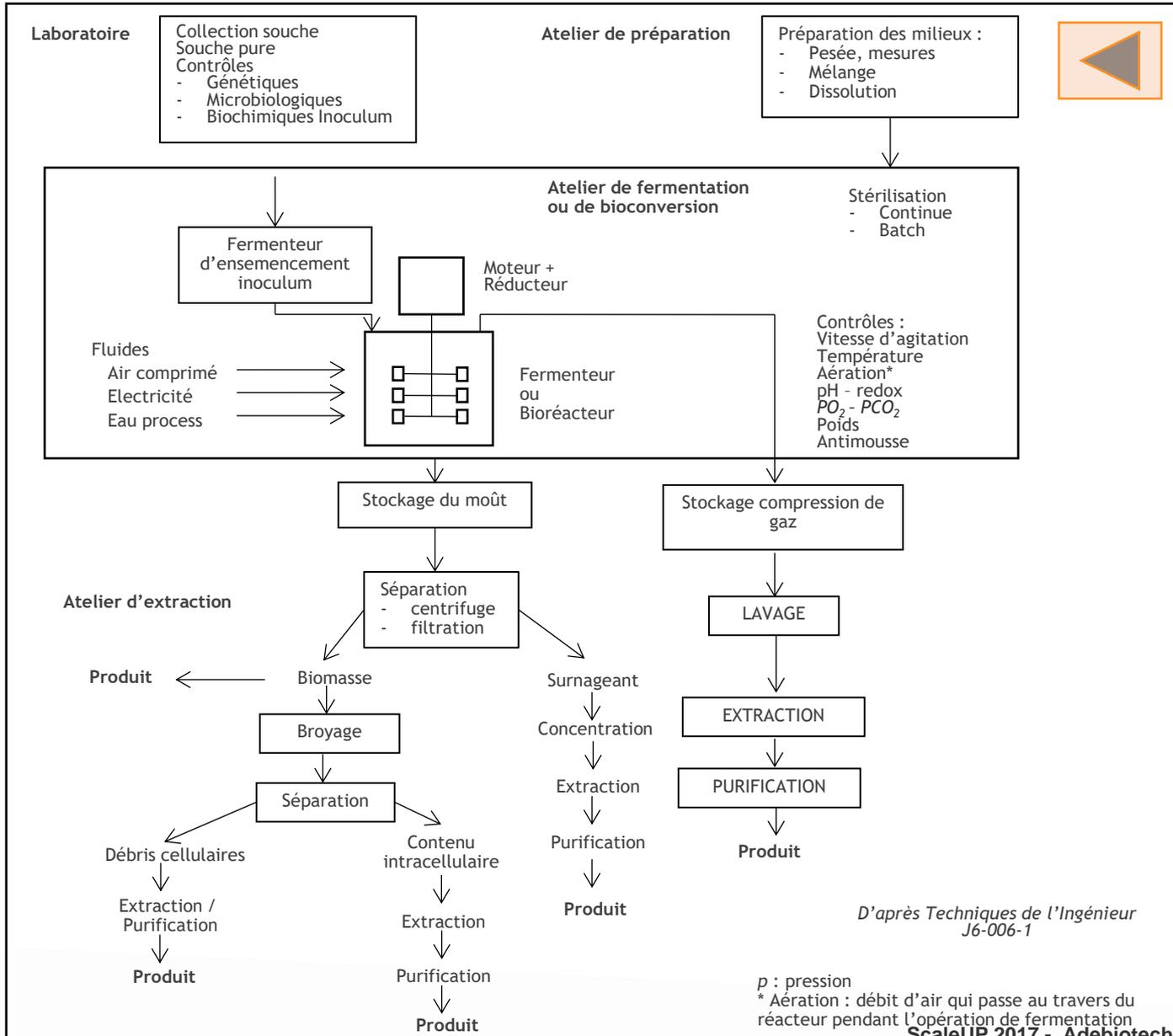
Fax : +33 (0)1 60 71 68 52



IPSB

*Ingénierie de Procédés
Sucres et Biotechnologies*

SCHEMA DE PRINCIPE D'UN PROCEDE BIOTECHNOLOGIQUE



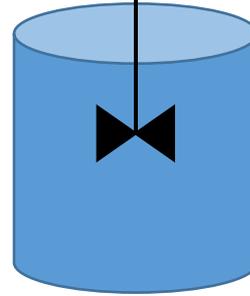
D'après Techniques de l'Ingénieur J6-006-1

p : pression

* Aération : débit d'air qui passe au travers du réacteur pendant l'opération de fermentation



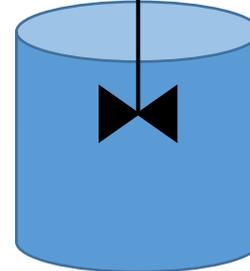
Optimisation des conditions de fermentation en tenant compte des contraintes de l'échelle industrielle



**Echelle
Laboratoire**

Simulation expérimentale en fermenteur de petit volume

Détermination des conditions de fermentation de base



**Echelle production
industrielle**

Expérimentation dans conditions optimales à grande échelle

Détermination des conditions de fermentation à grande échelle

- Mesure sur fermenteur existant (halle de démonstration)
- Calculs (si modélisation)

