



### La biotechnologie blanche : une opportunité pour l'industrie chimique ?

Fabrice Stassin, Luc Liénard

NATISS : Nature for Innovative & Sustainable Solutions



---

---

---

---

---

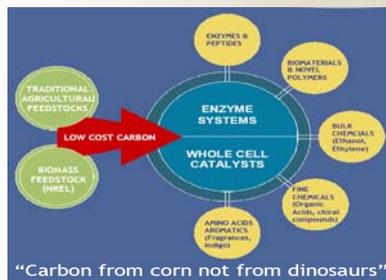
---

---

---

La biotechnologie blanche (ou industrielle) utilise les systèmes biologiques pour produire des produits chimiques utiles à travers la biocatalyse (enzymes) et la fermentation (micro-organismes) à partir de ressources renouvelables et de produits d'origine fossile

#### Concept de BIORAFFINERIE



---

---

---

---

---

---

---

---

#### La biotechnologie blanche BB : du potentiel aux profits !

- « The chemical industry needs innovation and access to low-cost feedstock to sustain growth and profitability »
- « The combination of bio-based feedstock, bio-processes and new products offers the potential to revolutionize chemical industry structures. In less than 10 years, integrated biorefineries will play a role comparable to today's oil and gas crackers »
- « Sugar will be the key feedstock of the future, as it can be used to ferment to ethanol, but also for a whole set of new, basic building blocks. Molecules such as lactic acid, succinic acid, propylene glycol or 3-hydroxypropionic acid produced at 20 cents per pound can catalyze the innovation of the chemical product families, similar to the innovation boost based on the cracker chemicals in the middle of the 20th century »

Jens Riese et al. (McKinsey) – Chemical Market Reporter – 1er décembre 2004

---

---

---

---

---

---

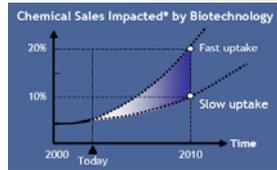
---

---

### Impact de la biotechnologie blanche dans l'industrie chimique ?

Etude McKinsey 2002

- 5 % des revenus de la chimie dépendent de la biotech. (soit 32 milliards US \$)
- La biotech. pourrait impacter 10 à 20 % de la chimie d'ici 2010
- L'impact dépendra :
  - du prix des matières premières (prix des MPF vs MPR)
  - de la demande
  - des politiques d'investissement
  - des politiques industrielles et environnementales
  - des progrès à venir (gros potentiel) de la biotech. blanche



- 30 – 60 % pour la chimie fine
- 6 – 20 % polymères et commodités

CARBOCHIMIE (XIXème) → PETROCHIMIE (XXème) → BIOCHIMIE (XXIème)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### La situation de la BB aujourd'hui ...

Procédés biotech	Valeurs des ventes (milliards de US \$)
Alcools, acides organiques	Ethanol: 15.0
	Acide citrique: 2.0
Acides aminés	Acide glutamique: 1.5
	Lysine: 1.0
Vitamines	Vitamine C: 1.0
	Vitamine B <sub>2</sub> : 0.3
Pharma, chimie fine	APIs et autres intermédiaires: 7.5
	Enzymes: 2.0
Spécialités	Saveurs, parfums: 1.5

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### 3 incitants au développement de la biotech. blanche

#### Avancées technologiques

- Disponibilité d'enzymes et de systèmes de fermentation
- Développements biotech. de + en + rapides
- Enzymes de + en + résistantes et moins coûteuses à produire (utilisation dans l'industrie papetière, textile, agro-alimentaire, ...)

#### Bénéfices économiques et environnementaux

- Impact environnemental réduit (GHG, VOC, ...)
- Coûts d'exploitation plus bas, CAPEX réduits (outils de production plus simples, de taille réduite)

#### Besoin d'innovation dans l'industrie chimique

- Recours à la biotech pour le développement de nouveaux produits (Davos 2004) (source de différenciation vs 'commodization' et chute des prix (Chine))
- Développement de nouvelles résines biodégradables / biobasées
- Développement de nouvelles plateformes et produits dérivés (Cargill : acide lactique & 3HP, BASF : acide succinique, DuPont : PDO)

---

---

---

---

---

---

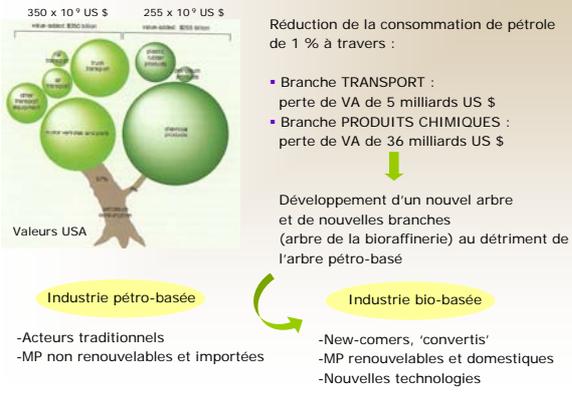
---

---

---

---

Construction d'un nouvel arbre ? Pétoraffineries vs bioraffineries ?




---

---

---

---

---

---

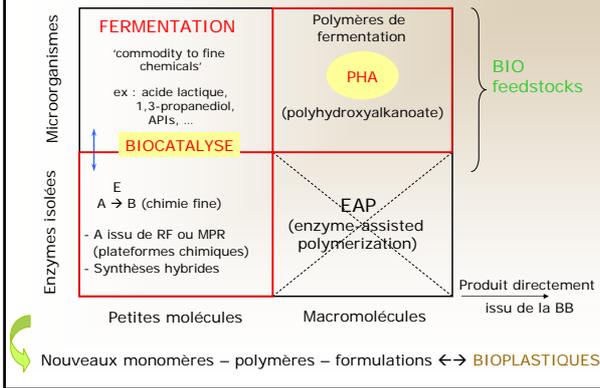
---

---

---

---

La biotechnologie blanche 'en boîte' ...




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Produits de masse vs. produits de chimie fine ?

	Produits de masse (bulk chemicals)	Produits de chimie fine (fine chemicals)
Volume de production	Important	Faible
Prix	Bas	Elevé
Marge de profit	Bas	Elevé
Cycle de vie produit	Long	Court
Chimie	Simple	Avancée
Levier d'innovation	Procédé	Produit
Compétition	Coût	Performance

---

---

---

---

---

---

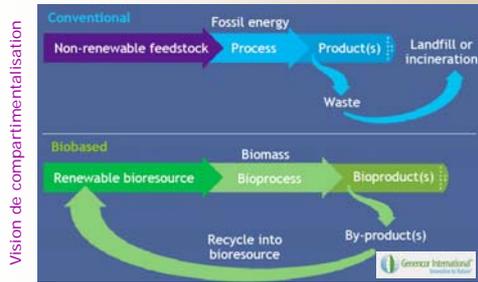
---

---

---

---

### Une nouvelle chaîne de valeur ?



### Vision de réconciliation

La réalité sera beaucoup plus **hybride** grâce à l'établissement de **passerelles** afin de développer des **synergies** !

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### BIOTECH BLANCHE

- Utilisation potentielle de MPR (effet de serre, secteur agricole)
- Avantages techniques considérables vs chimie 'traditionnelle' :
  - réaction plus rapide
  - meilleur rendement
  - pureté du produit final
  - chemospécificité, chiralité
  - réduction de la consommation d'énergie
  - moins de déchets et de résidus

### CHIMIE DURABLE

### CHIMIE 'TRADITIONNELLE'

- Permet d'avoir accès à une gamme incroyable de produits (MPF, résidus toxiques / polluants) non produits ou non produisables par la biotech. blanche
- Compétences partagées et maîtrisées par l'industrie depuis des dizaines d'années
- Installations amorties
- Procédés de fabrication sont maîtrisés et optimisés
- Qualité constante des MPF
- ...

---

---

---

---

---

---

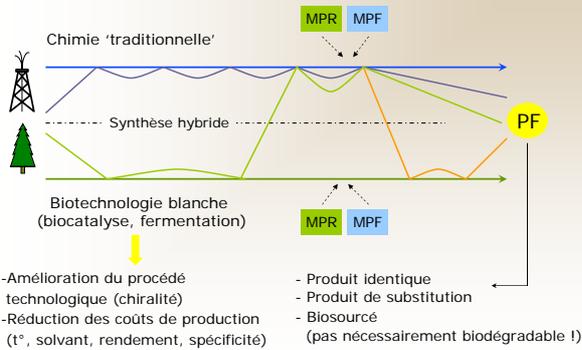
---

---

---

---

### Chaîne de valeur d'un produit chimique : de la matière première (MP) au produit fini (PF)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Biotechnologie blanche : une réalité industrielle

COMMODITES → SPECIALITES

Fermentation

	Production Mondiale Tonnes/an	Prix marché mondial €/Kg
Bio-éthanol	26.000.000	0,40
Acide L-Glutamine	1.000.000	1,50
Acide citrique	1.000.000	0,80
L-Lysine	350.000	2
Acide Lactique	250.000	2
Vitamine C	80.000	8
Acide gluconique	50.000	1,50
Antibiotiques (en vrac/commodités)	30.000	150
Antibiotiques (spécialités)	5.000	1.500
Xanthate	20.000	8
L-Hydroxyphénylalanine	10.000	10
Dextrose	200	80
Vitamine B12	15	25.000

« Never underestimate the power of a microbe »

---

---

---

---

---

---

---

---

---

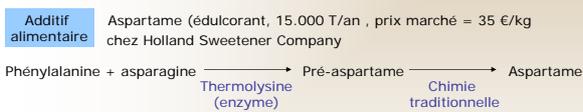
---

---

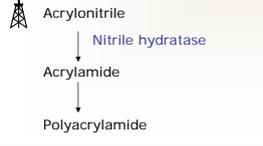
---

Biocatalyse - Biotransformation COMMODITES → SPECIALITES

- Transformation du glucose en fructose (15 . 10<sup>6</sup> T/an) (isomérase glucose)
- Synthèse de molécules chirales (pharmacie)
- ...



Plastique Mitsubishi Rayon (100.000 T/an, Japon)



	Procédé chimique	Bioprocess
Température de réaction	70°C	0-15°C
Rendement de réaction en une étape	70-80%	100%
Concentration d'acrylamide	30%	40-50%
Concentration du produit	nécessaire	Pas nécessaire
Demande d'énergie (vapeur et électricité en MWh/kg d'acrylamide)	1,9	0,4
Production de CO <sub>2</sub> en kg CO <sub>2</sub> /kg d'acrylamide	1,3	0,3

---

---

---

---

---

---

---

---

---

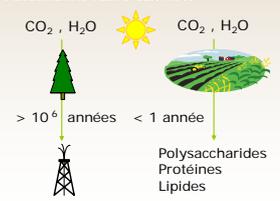
---

---

---

Prix et disponibilité des matières premières ? MPR

- Consommation en pleine croissance (pays émergents – démographie)
- « Réserves prouvées » au même niveau depuis 30 ans mais dans des endroits de moins en moins accessibles (géopolitique)
- Coût d'extraction augmente → prix de vente augmente
- Réserves pour encore 50 ans mais le point de basculement prévu pour 2010 – 2020 (spéculation, décollage des prix, problèmes pour les chimistes non-intégrés)
- Prix des MPR est en diminution grâce à l'augmentation des rendements (tendance soutenue par évolution technologique – biotech. verte)
- Fluctuations du marché dues aux effets climatiques
- Potentiel de nouvelles terres cultivables
- Accessibilité facile aux MPR



MPF : matières premières fossiles  
MPR : matières premières renouvelables

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

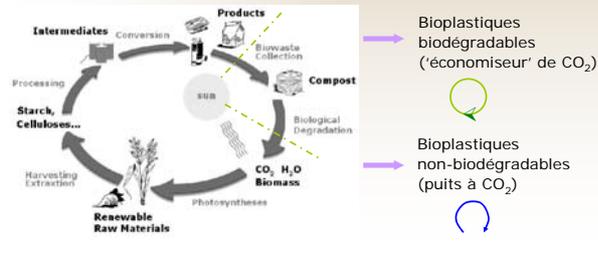
---



Des plastiques par biotechnologie et à base de MP renouvelables ?

- Les plastiques représentent 4 à 6 % de la consommation mondiale de pétrole
- La production de plastiques à partir de matières premières renouvelables (MPR) n'affectera pas énormément les niveaux de consommation de pétrole mais pourrait rendre les producteurs (non-intégrés) et transformateurs de plastiques moins sensibles au prix (volatilité des cours) des résines

Cycle de vie des plastiques biosourcés → BIOPLASTIQUES




---

---

---

---

---

---

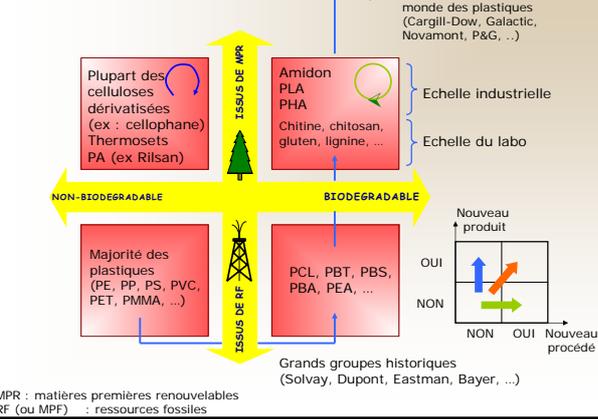
---

---

---

---

Pétroplastiques versus Bioplastiques




---

---

---

---

---

---

---

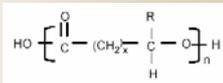
---

---

---

Les PHA : les bactéries à la rescousse !

PHA = polyhydroxyalkanoates  
 $x = 1, R = H \text{ ou } C1 - C16$



- Production via fermentation par un micro-organisme (biotech. blanche)
- Polymère de réserve pour les microbes
- Taux de cristallinité de 40 % à 80 %
- Homopolymères : P(3HB) (poly(3-hydroxybutyrate)) (R = CH<sub>3</sub>)  
 P(3HV) (poly(3-hydroxyvalérate)) (R = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)
- Copolymères (statistiques) : P(3HB-co-3HV) (Biopol ©)  
 P(3HB-co-3HHx) (Nodax ©)
- Biopol est un produit Metabolix (USA) (brevets Monsanto)
- Nodax est un produit Kaneka (JP) / Procter & Gamble (USA)
- Encore trop cher pour en faire un plastique de commodité !!!

ex : P(3HB-co-3HV) à 10 – 12 euro / kg en 2003 prévu à 2,5 – 3 euro d'ici 2010 selon Metabolix

---

---

---

---

---

---

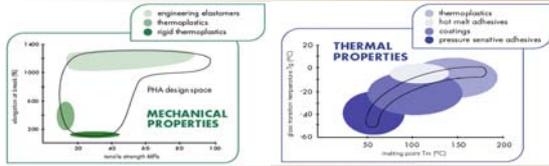
---

---

---

---

Les PHA ...



Metabolix

- ICI → Zeneca → Monsanto
- Alliance stratégique (novembre 2004) avec ADM (leader en fermentation industrielle)
- Droits de production des PHA par fermentation (portefeuille de + de 130 brevets de Metabolix)
- Mise en place d'une capacité de 50 kT/an
- Partenariat de 2 ans (février 2005) avec BP
- R&D de plantes OGM pour une forte production intracellulaire de PHA
- La biomasse (coproduit) sera valorisée par BP

Procter & Gamble

- Partenariat avec Kaneka
- Démonstration des synergies PHA / PLA
- Business model intégrable en aval
- « Je suis mon propre client ! »
- ex : surcoût de 15 US cents sur une bouteille de shampoing

---

---

---

---

---

---

---

---

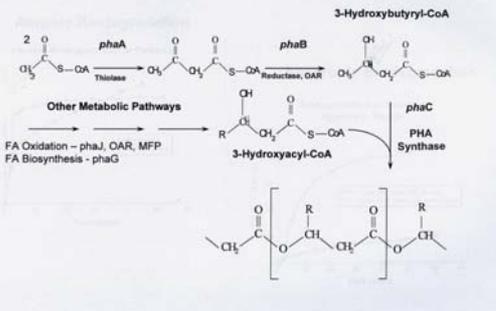
---

---

---

---

Metabolic Pathways for Producing Nodax™ Copolymers




---

---

---

---

---

---

---

---

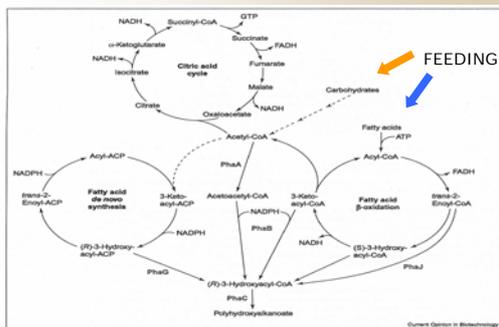
---

---

---

---

Le métabolisme microbien de production des PHA



PHA biosynthesis in the context of microbial metabolism. The major enzymes involved in PHA biosynthesis are in red. Abbreviations: PhaA, 3-ketoreductase; PhaB, (R)-3-hydroxyacyl-CoA reductase (or PHB biosynthesis, this enzyme is acetoacetyl-CoA reductase); PhaC, PHA synthase or polymerase; PhaD, (R)-3-hydroxyacyl-ACP transacylase; PhaE, (R)-specific enoyl-CoA hydratase. Dotted lines represent reactions where intermediate metabolic steps are not included. PhaG is specific for enantiomeric monomers in the (R) configuration.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Différentes souches, différentes sources de C, ...

Bacterium	<i>R. eutropha</i>	<i>A. latus</i>	<i>M. organophilum</i>	Recombinant <i>E. coli</i>
Carbon source	Glucose	Sucrose	Methanol	Glucose
Limiting nutrient	Nitrogen	None	Potassium	None
Culture time [h]	50	28.45	70	39
Cell concentration [g L <sup>-1</sup> ]	164	143	250	110
Poly(3HB) concentration [g L <sup>-1</sup> ]	121	71.4	130	85
Poly(3HB) content [%]	76	50	52	77.3
Poly(3HB) productivity [g L <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> ]	2.42	2.5	1.86	2.18
Poly(3HB) yield [g poly(3HB)/g substrate]	0.3	0.17	0.19	0.29
Substrate/kg poly(3HB)	3.33 Kg glucose	6.03 Kg sucrose	5.26 Kg methanol	3.5 Kg glucose
Reference	Kim et al. (1994)	Yamanse et al. (1996)	Kim et al. (1996)	Unpublished results <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Data were converted from the reported values so that the inoculum size was similar to the other bacteria.  
<sup>b</sup> Results obtained by the pH-stat fed-batch culture of XLI.Blue (pSYL105) in a semi-defined medium containing small amount of yeast extract and corn steep liquor as previously reported (Lee and Chang, 1994).

---

---

---

---

---

---

---

---

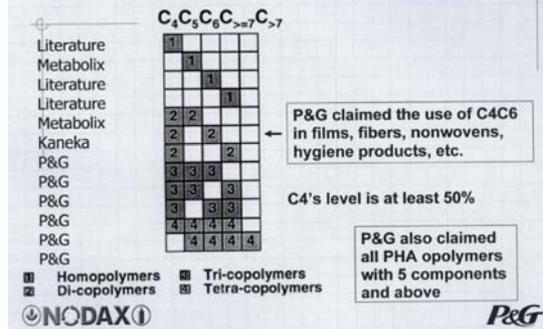
---

---

---

---

PHA Copolymer Compositions




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Aspect économique de la production de PHA ... 1/2

Tab. 4 Annual operating cost for PHB production (2850 tonnes yr<sup>-1</sup>) by *A. eutropha*, *A. latus*, *M. organophilum*, and recombinant *E. coli* recovered by (A) surfactant-hypochlorite digestion and (B) dispersion treatment of chloroform and hypochlorite

US\$ [x10 <sup>7</sup> ]	<i>R. eutropha</i>		<i>A. latus</i>		<i>M. organophilum</i>		Recombinant <i>E. coli</i>	
	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)
Direct fixed capital	4299	6056	5320	6966	5821	8195	4968	6330
dependent items								
Labor dependent items	1386	1746	1737	2131	1747	2184	1707	1984
Administration and overhead expense	652	825	817	1004	823	1035	800	934
Raw materials	6628	10 214	10 278	13 249	7626	10 521	6907	10 128
Other consumables	0	1844	0	2874	0	2762	0	1736
Utilities	1334	4722	1843	6823	1774	5519	1505	5239
Waste treatment/disposal	1599	699	3290	1043	3153	999	1601	641
Total	15 898	26 106	23 285	34 090	20 944	31 215	17 488	26 992
Production cost (US\$ kg <sup>-1</sup> PHB)	5.58	9.16	8.16	11.96	7.34	10.95	6.14	9.45

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Aspect économique de la production de PHA ... 2/2

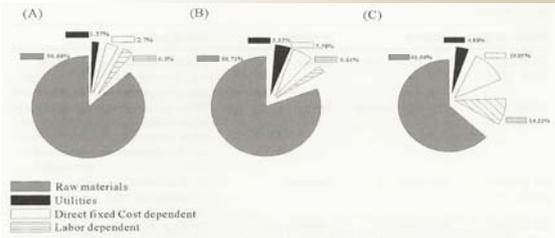


Fig. 5 The breakdown of operating costs for the production of PHAs. (A) Process for the production of poly(3HB-co-3HHx) as described in Figure 2; (B) process for the production of poly(3HB-co-3HHx) as described in Figure 3; (C) process for the production of poly(3HA) as described in Figure 4.

Plusieurs niveaux d'effort pour optimiser le process (poste 'RAW MATERIALS')

- Upstream : utilisation de ressources plus brutes (cellulose vs glucose / amidon)
- Downstream : optimiser le process de récupération des PHA (moins ou pas de solvant organique chloré)
- Midstream : améliorer le contrôle de la fermentation (concentration finale de PHA)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Process type de production de PHA ...

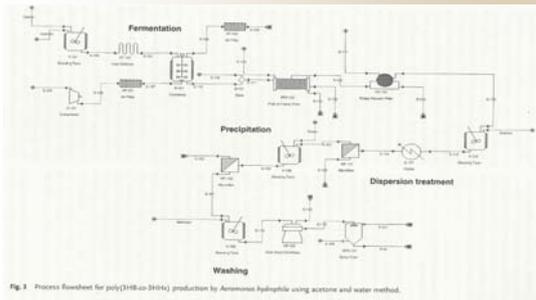


Fig. 3 Process flowchart for poly(3HB-co-3HHx) production by Amiconal Hydrophilic using acetone and water method.



Procédé discontinu en phase liquide (dispersion) suivi d'une étape de solubilisation / précipitation (purification)

---

---

---

---

---

---

---

---

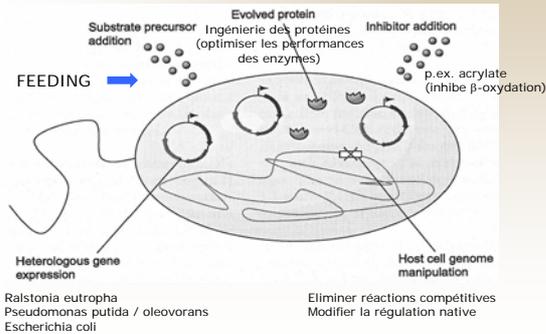
---

---

---

---

Différentes stratégies d'ingénierie métabolique




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### Leveraging the Benefits of Compatible Blends

- Reduce premium cost over existing materials
- Modulate degradation rates under various conditions
- Achieve properties unachievable with single material to expand number of applications and create critical mass
- Increase overall availability

Furthermore

- PLA and Nodax™ are exceptionally compatible
- Blends can form a unique polymer alloy

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Toughness of PLA/Nodax™ Blends

Small addition of Nodax™ dramatically improves PLA's toughness

- Toughened samples show crazing throughout necked region
- Behavior similar to polymer blends with a finely dispersed rubber domain in a glassy polymer (e.g. HIPS)
- Samples containing Nodax below 20 wt % are transparent and clear (very small or no crystalline domains) while samples containing more than 20 wt % Nodax are translucent (typical of semicrystalline polymers)
- Nodax did not crystallize in the 90/10 blends (finely dispersed Nodax particles do not crystallize due to slow spontaneous nucleation rate)

---

---

---

---

---

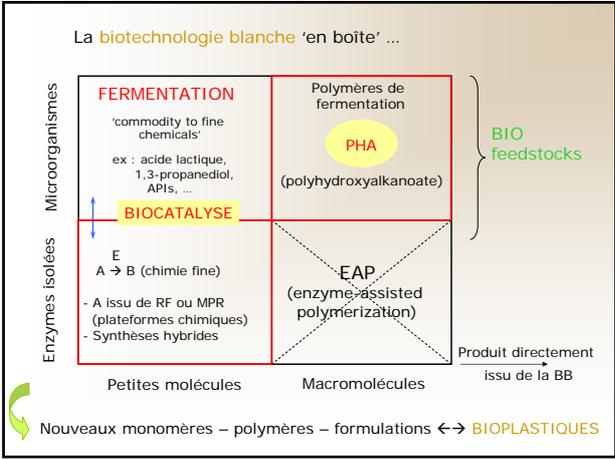
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

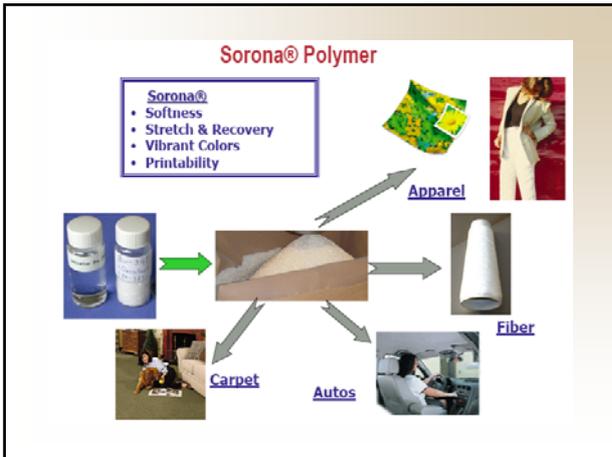
---

---

---

---






---

---

---

---

---

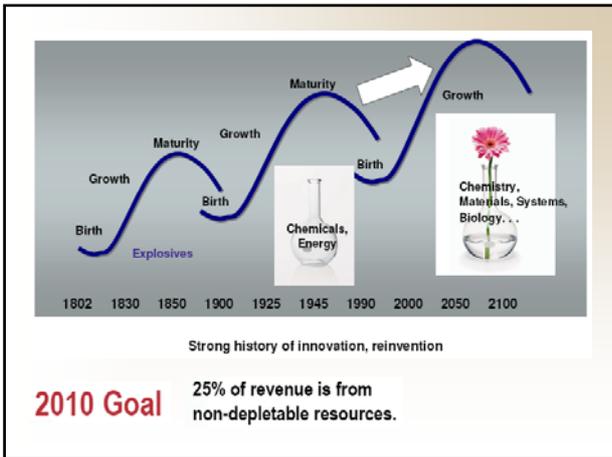
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

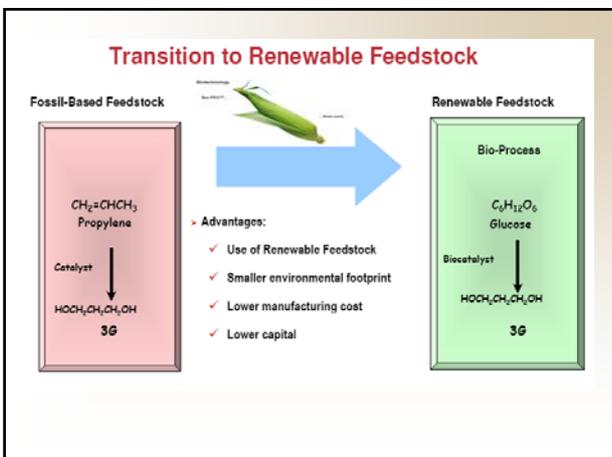
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

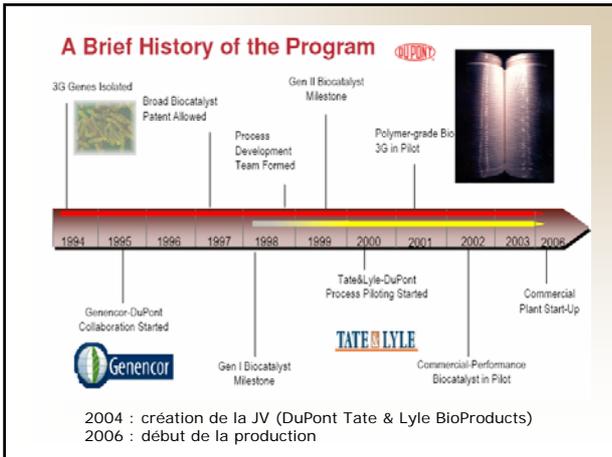
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Les polyamides (nylons) biosourcés : une réalité ?

- Bioroutes identifiées pour les nylons 66, 69 et 6 mais pas de bio-nylon sur le marché
- Bioroutes encore trop onéreuses versus procédés traditionnels (suite à l'amélioration de sa pétroroute vers le nylon 6, DSM en est resté au stade R&D point de vue bioroute)
- DSM → pour que la production de 100 kT/an de nylon 6 biosourcé soit rentable, le prix du sucre doit diminuer de 50 % et les micro-organismes doivent donner de meilleurs rendements

Ex : préparation de PA66 à partir d'acide adipique biosourcé

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Les polyamides (nylons) biosourcés ...

Monomer for polyamide	x or y *	Conventional source	Bio source
Adipic acid (hexanedioic acid)	6	benzene, toluene	glucose
Azelaic acid (nonanedioic acid)	9	oleic acid	oleic acid
Sebacic acid (decanedioic acid)	10	castor oil	castor oil
Dimer acid (fatty acids, dimers)	36	oleic and linoleic acids	oleic and linoleic acids
11-Aminoundecanoic acid	11	castor oil	castor oil
$\epsilon$ -caprolactam	6	benzene, toluene	glucose

\*x, y = number of carbon atoms due to monomer in polyamide

### Le cas du RILSAN ® de Arkema (ex Total)

- Production du PA11 à partir d'huile de ricin (produite à 460 kT/an)
- Craquage de l'acide ricinoléique → chaînes en C7 et en C11
- Amination de l'acide undécanoïque et polycondensation

---

---

---

---

---

---

---

---

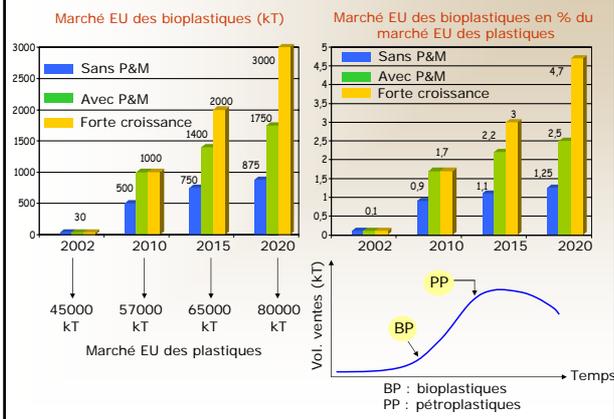
---

---

---

---

### Le marché des bioplastiques en chiffres ...




---

---

---

---

---

---

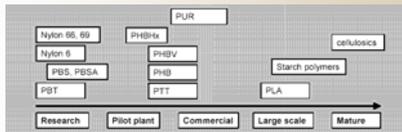
---

---

---

---

### Développement technologique et de marché des bioplastiques : Un pipe-line bien fourni !



- PBT : production de butanediol par fermentation à optimiser
- PBS : production d'acide succinique et de butanediol par fermentation à optimiser
- PHA : procédé de fermentation encore trop cher et taux de conversion encore trop faible
- PTT : production de propanediol par fermentation à optimiser
- Cellulosiques : trop chers et trop polluants à produire
- PLA : pénétration des marchés de 'commodity plastics'
- Amidon : avenir 'loose-fill packaging' ≠ avenir des résines thermoplastiques

---

---

---

---

---

---

---

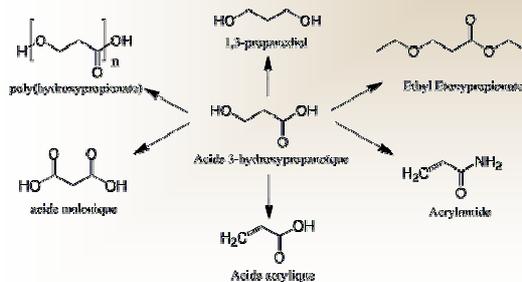
---

---

---

### Produits chimiques provenant de plateformes connues et exploitables ...

Exemple de la plateforme de Cargill Inc




---

---

---

---

---

---

---

---

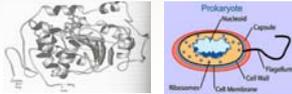
---

---

Biocatalyse : utilisation d'enzymes en synthèse organique

- Biocatalyse** → Atouts
- Chémiosélectivité
  - Régiosélectivité
  - Stéréosélectivité
  - Stéréospécificité
  - Impact environnemental réduit
- du choix ...
- Oxydo-réductases
  - Transférases
  - Hydrolases
  - Lyases
  - Isoméras
  - Ligases
- Synthèse de blocs de construction chiraux
  - Synthèse asymétrique (molécules prochirales, ee !!!)
  - Résolution d'énantiomères
- BASF, Lonza, DSM, Degussa, ...

- ◇ Réactif organique
- ◇ Catalyseur organométallique




---

---

---

---

---

---

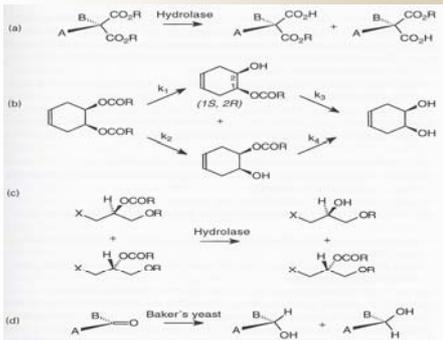
---

---

---

---

Synthèse asymétrique vs résolution ...




---

---

---

---

---

---

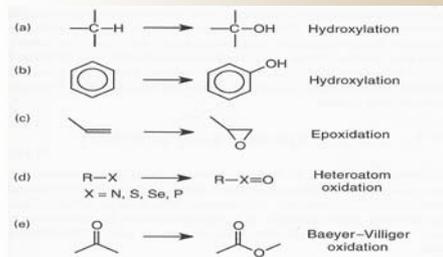
---

---

---

---

Exemple des oxydo-réductases ...



- Activité des oxydo-réductases dépend de co-facteurs (NAD(P)<sup>+</sup>/NAD(P)H)
- 1 mole de co-facteur par mole de produit biotransformé
- Nécessité de régénérer les co-facteurs pour rendre le process économiquement pertinent → recours à de la biocatalyse par cellules entières (usines à co-facteurs) ou utilisation de systèmes couplés

---

---

---

---

---

---

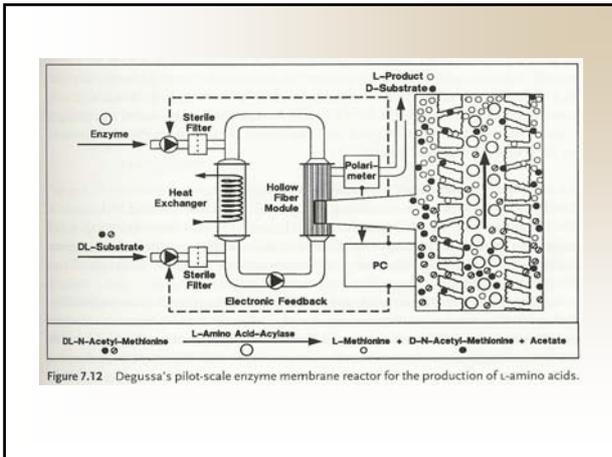
---

---

---

---






---

---

---

---

---

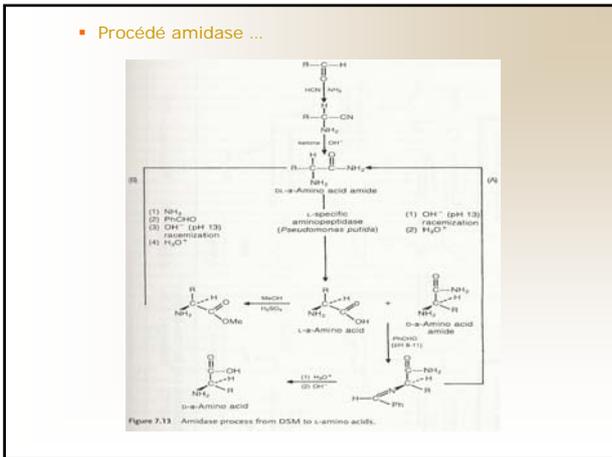
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

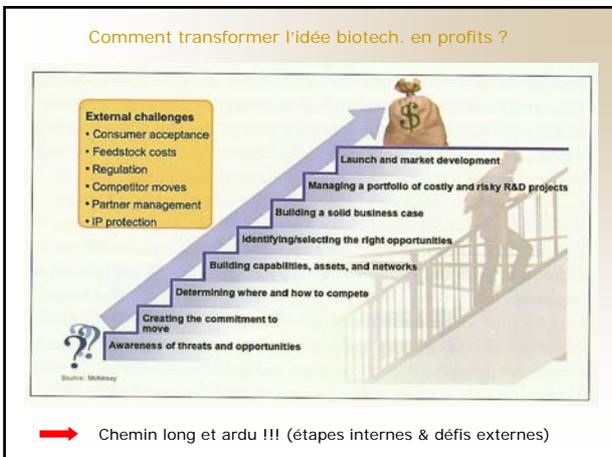
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

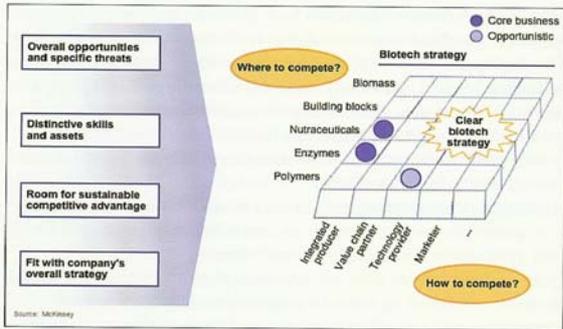
---

---

---

---

Une société chimique ne fait pas de la biotech. du jour au lendemain :  
la stratégie biotech



➔ Résistance aux changements stratégique, technologique, organisationnel, ...

---

---

---

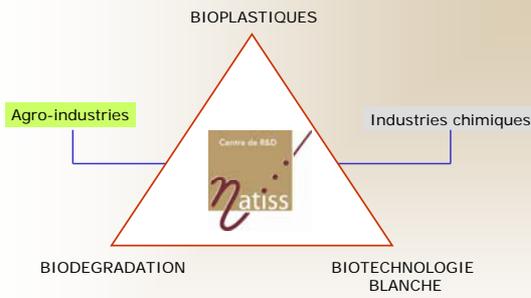
---

---

---

---

---



" La nature, une source de solutions innovantes et durables ! "

Contact : Fabrice Stassin , [stassin.f@natiss.be](mailto:stassin.f@natiss.be) , Tél : 068 266 565

NATISS : Centre de R&D Agro-industrielle

---

---

---

---

---

---

---

---