

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 583 060

②1 N° d'enregistrement national :

85 08535

⑤1 Int Cl⁴ : C 12 P 7/28 // (C 12 P 7/28, C 12 R, 1:145).

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 6 juin 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 50 du 12 décembre 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : INSTITUT FRANÇAIS DU PÉTROLE et
INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE
TOULOUSE. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Michel Minier, Elisabeth Ferras, Jean-Paul
Vandecasteele et Gérard Goma.

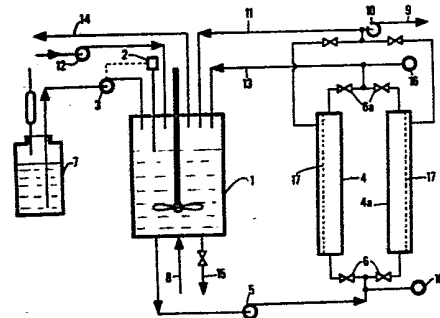
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Institut français du pétrole.

⑤4 Production de butanol et d'acétone par fermentation avec recyclage de la biomasse par ultrafiltration.

⑤7 L'invention concerne un procédé de fermentation en vue
de produire du butanol et de l'acétone, en présence d'une
souche de *Clostridium acetobutylicum*, la fermentation étant
effectuée en continu ou en discontinu.

L'invention est caractérisée en ce que le milieu de culture
est ensuite envoyé dans une zone d'ultrafiltration, le rétentat
contenant la biomasse étant au moins en partie recyclé vers la
zone de fermentation.



FR 2 583 060 - A1

D

La présente invention a pour objet un nouveau procédé permettant d'obtenir par fermentation un mélange de butanol, d'acétone et d'éthanol avec une productivité élevée.

La fermentation concernée dite acétonobutylique a été pratiquée
5 industriellement depuis longtemps. Une limitation importante a été de
tous temps sa productivité qui ne dépasse pas dans les cas les plus
favorables 0,6 gramme de produit (mélange de butanol, d'acétone et
d'éthanol communément appelé mélange ABE) par litre de milieu de
fermentation et par heure. Cette limitation est liée à la conduite
10 discontinuée de la fermentation, à la concentration finale en ABE dans
le vin obtenu qui reste habituellement inférieure à 20 g/l et à la
faible concentration de la biomasse bactérienne active dans les
fermenteurs (habituellement 2 à 4 g/l). Ces deux dernières contraintes
résultent en fait de la toxicité des produits formés en particulier le
15 butanol qui inhibent la croissance des bactéries et la production
d'ABE.

Diverses améliorations récentes ont permis d'obtenir des gains sur
certains de ces points. Par exemple le brevet français N° 2523153
décrit l'obtention de mutants de Clostridium acetobutylicum, la

bactérie utilisée dans cette fermentation, qui sont résistants à des concentrations plus élevées en butanol que les souches de départ et qui produisent des concentrations en ABE dépassant 20 g/l. Par ailleurs, la conduite en continu de la fermentation a été décrite récemment par divers auteurs comme H. BAHL, W. ANDERSCH et G. GOTTSCHALK (Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. 15, 201, 1982) ou F. MONOT et J.M. ENGASSER (Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. 18, 246 (1983) qui ont pu, par cette technique, obtenir des productivités en ABE dépassant celles accessibles par la fermentation discontinue. Des efforts ont été également fait pour augmenter la concentration en biomasse active dans le réacteur opéré en continu pour éliminer les produits inhibiteurs.

Dans le cas d'autres fermentations notamment la fermentation alcoolique, il est maintenant entré dans la pratique industrielle de récupérer les levures productrices d'éthanol par exemple par centrifugation et de les recycler afin de travailler avec une biomasse active élevée. Dans le cas de la fermentation ABE la difficulté de récupérer des bactéries par centrifugation et les exigences de stérilité rigoureuses qu'elle présente ne permettent pas l'application des mêmes moyens. Cependant, des essais d'augmentation de la biomasse active ont été réalisés en utilisant les techniques d'immobilisation des cellules bactériennes et dans certains cas, un effet favorable sur la productivité a pu être obtenu.

Les procédés de séparation par membranes qui se sont développés en particulier dans la dernière décennie ont ouvert pour la fermentation des possibilités nouvelles pour le confinement ou la concentration de la biomasse microbienne. Les membranes utilisables en l'occurrence sont celles qui couvrent le domaine de l'ultrafiltration (rétention de particules d'un diamètre compris entre 2 et 100 nanomètres, soit $2 \times 100 \times 10^{-9}$ m) et la partie du domaine de la microfiltration situé dans les diamètres de particules inférieurs à 1 micron (10^{-6} m).

La mise en oeuvre de l'ultrafiltration découle directement des principes qui la régissent. Le transport de matière à travers la membrane s'effectue en utilisant la pression hydraulique comme force motrice. La sélection se fait au niveau de la taille des molécules ;
5 celles de taille inférieure à celle correspondant au "seuil de coupure" sont transportées avec le solvant à travers la membrane et constituent le perméat. Du fait que les sels, les acides et autres molécules de petite taille sont transportés, seule une faible différence de pression osmotique existe entre les deux côtés de la
10 membrane. La tendance des grosses molécules à s'accumuler au niveau de la membrane et à former une couche dite de polarisation est minimisée par l'utilisation d'un dispositif permettant de travailler à flux tangentiel avec la plus grande turbulence possible.

La technique d'ultrafiltration a déjà été appliquée à diverses
15 fermentations bactériennes. Ainsi dans le cas de la fabrication de bactéries lactiques, elle a permis d'améliorer la production de la biomasse bactérienne (Brevet Européen N° 0065895). Elle a été également utilisée dans le cas de la fermentation alcoolique par la bactérie Zymomonas mobilis en vue de l'amélioration de la productivité
20 en éthanol en augmentant la concentration de la biomasse active.

Or, jusqu'à présent, l'ultrafiltration n'a pas été utilisée pour la fermentation acétonobutylique du fait des difficultés qui résultent des caractéristiques physiologiques particulières à Clostridium acetobutylicum.

25 Il est en effet bien connu que la production d'ABE est fort sensible à l'état physiologique des bactéries qui est influencé par différents paramètres incomplètement connus et maîtrisés. Sommairement, on peut distinguer chez cette bactérie deux phénomènes physiologiques importants pour la production de solvants :

- l'existence, à côté du métabolisme solvantogène producteur d'ABE, d'un métabolisme acidogène produisant les acides acétique et butyrique. Dans une fermentation menée de façon classique en discontinu, on observe une première phase de croissance rapide avec production d'acides suivie d'une phase de production de solvants en fin de croissance. Le mécanisme de passage d'une phase à l'autre est mal connu.
 - l'existence du phénomène de sporulation. Lorsque les bonnes conditions de croissance ne sont plus réunies, les bactéries se lysent et une partie de la population passe d'une forme végétative caractéristique de la croissance à la forme de spores qui correspond à une phase de dormance. Les spores ne produisent pas de solvants. Dans une fermentation discontinue, elles apparaissent en fin de production de solvants.
- 15 Dans la présente invention, on a défini les conditions dans lesquelles les bactéries, cultivées notamment en continu mais également en semi-continu comme détaillé plus loin et constamment recyclées après séparation par ultrafiltration, sont maintenues en croissance et en phase de production de solvants. Ces conditions sont de trois sortes :
- 20 - la composition du milieu doit contenir les éléments minéraux habituels indispensables à la croissance, mais doit également être enrichi en aminoacides et vitamines, présents dans certains milieux naturels comme les farines de céréales mais qui doivent être apportés aux milieux synthétiques habituellement sous forme d'extrait de levure ou de liqueur de macération de maïs à raison de 25 0,5 à 5 g par litre. Parmi les éléments minéraux nécessaires, il est important d'apporter de l'azote sous forme ammoniacale. Il peut être avantageux d'effectuer cet apport sous forme d'ammoniaque, ce qui permet d'utiliser cet apport pour la régulation du pH, comme 30 illustré dans les exemples.

- le pH qui est réglé par addition d'une base à une valeur constante située entre 4 et 6. D'une façon générale, on a constaté que des pH plus bas favorisaient la sélectivité de la production de solvants (production d'acides plus faible) mais ralentissaient la croissance.
5 un compromis satisfaisant est obtenu dans une zone située entre pH 4 et 5,4.

- la concentration en source carbonée (un sucre, et de préférence le glucose) du milieu de fermentation qui doit être maintenue à tout moment à une valeur égale ou supérieure à 0,5 g/l. Cette condition
10 est obtenue en réglant l'alimentation en sucre du fermenteur. Dans une partie du procédé (cas de la conduite en continu), on peut soit faire varier la concentration en sucre situé entre 10 et 70 g/l dans le milieu d'alimentation soit le taux de dilution (rapport du débit horaire de sortie du perméat éliminé hors du système de fermentation
15 au volume de fermentation), ce taux de dilution peut varier de 0,05 à 0,35 h⁻¹. Ces deux variables sont ajustées pour obtenir pendant la phase de production de solvants une consommation de la source carbonée supérieure ou égale à 85 %. La concentration en sucres, et notamment en glucose résiduel ne doit pas être nulle pour éviter
20 l'influence défavorable sur l'état physiologique des cellules d'une forte limitation en glucose. Pour obtenir et maintenir la consommation de la source carbonée dans le domaine requis, on peut donc soit opérer avec une concentration en glucose constante et ajuster le taux de dilution soit opérer à taux de dilution constant
25 et ajuster la concentration en glucose dans le milieu d'alimentation. Le choix de taux de dilution élevés favorise la croissance et la détoxification en assurant une élimination plus rapide des produits formés (solvants, acides) qui sont toxiques pour le microorganisme. Des taux de dilution plus faibles sont favorables
30 à la sélectivité de la production de solvants (plus faible proportion d'acides) on a cependant obtenu, et c'est là un résultat inattendu et remarquable, les productions de solvants les plus importantes à des taux de dilution élevés supérieurs à 0,25 et

(de l'ordre notamment de $D = 0,3 \text{ h}^{-1}$) qui permettent des vitesses de croissance élevées. En culture discontinue classique, ainsi qu'en culture continue, sans recyclage, ces croissances rapides sont au contraire caractéristiques de cellules en phase de production d'acides, les divers éléments sont illustrés dans les exemples développés plus loin.

L'un des appareillages pouvant être utilisé pour la mise en oeuvre de l'invention est présenté dans la figure 1. La production d'ABE est effectuée dans un fermenteur (1) dont le volume est contrôlé par exemple au moyen d'une électrode conductimétrique (2) qui commande la pompe d'alimentation du milieu (3) en provenance de la réserve d'alimentation (7). Une partie au moins du milieu de culture fait l'objet d'une recirculation permanente à travers un appareillage d'ultrafiltration (4 et 4a) avec retour au fermenteur du rétentat contenant la biomasse par les vannes 6a, 6 et la conduite 13. Cette recirculation est assurée par une pompe (5) qui assure une vitesse de circulation qui peut varier habituellement entre 0,5 et 10 m/s, la pression de travail lue au moyen des manomètres (16) étant habituellement comprise entre 0,2 et 3 bars. Cette recirculation minimise l'effet de polarisation mentionné plus haut et diminue la fréquence des nettoyages. Un montage avantageux utilise comme représenté sur la figure 1, deux batteries d'ultrafiltres (4 et 4a) montées en parallèle et mises en service de façon alternative pour permettre le nettoyage sans arrêt de l'utilisation. Le perméat obtenu est partiellement évacué (9) au moyen d'une pompe doseuse (10) tandis que l'excès ou reste du perméat (11) est renvoyé au fermenteur. Une vanne (15) en sortie de fermenteur permet l'échantillonnage et la purge éventuelle de biomasse ; on trouve ci dessous la légende complète de la figure 1:

- 1 Fermenteur
- 2 Electrode régulation de niveau
- 3 Pompe d'alimentation

- 4-4a Ultrafiltres
- 5 Pompage de circulation
- 6-6a Vannes
- 7 Réservoir d'alimentation
- 5 8 Barbotage d'azote
- 9 Sortie du perméat éliminé
- 10 Pompe doseuse
- 11 Perméat recyclé
- 12 Pompe pour régulation du pH
- 10 13 Recyclage de la biomasse (rétentat)
- 14 Sortie des gaz
- 15 Sortie pour prélèvements
- 16 Manomètres

15 Le rapport de la surface de membrane des ultrafiltres en service (4-4a) par rapport au volume de travail peut varier selon les conditions de travail et le type de membranes utilisées mais se situe fréquemment entre 50 et 200 cm² par l de milieu de fermentation. Les membranes utilisables sont celles dont la porosité se situe dans le

20 domaine qui a été défini plus haut. Dans ce domaine, les membranes commercialement disponibles sont diverses, fréquemment de nature organique, sous forme de fibres creuses (polymères du type polysulfones, polypropylène ou polyamide par exemple) ou de feuilles (notamment en polysulfone ou acétate de cellulose). Certaines sont

25 aussi de nature minérale (tubes de céramique microporeux par exemple). Un critère de choix important pour la présente invention est le mode de stérilisation de ces membranes. La préférence étant accordée à celles qui permettent une stérilisation efficace et commode. De ce point de vue, les membranes stérilisables par voie thermique (vapeur)

30 telles que les membranes minérales sont particulièrement avantageuses. Ce point résulte comme exposé plus haut de la nécessité de conduire la fermentation dans des conditions de stérilité rigoureuse. De plus, elles autorisent des opérations de nettoyage efficaces, facilitant leur régénération.

L'utilisation de la technique d'ultrafiltration pour le recyclage de la biomasse active permet également d'autres modes de conduite de la fermentation qui peuvent être utilisés avantageusement industriellement. En particulier, on peut amener le perméat
5 d'ultrafiltration à un bouilleur qui séparera par distillation au moins une partie du flegme contenant un mélange de butanol d'acétone d'éthanol et d'eau, la phase aqueuse du perméat ainsi fortement appauvrie en solvants (tels que butanol, acétone, éthanol) étant recyclée dans le fermenteur ; on peut ainsi conduire la fermentation
10 soit avec une alimentation continue en substrat soit en semi-continu en effectuant des alimentations succesives en substrat renouvelées quand le glucose résiduel a baissé en dessous d'une valeur minimale; C'est ce dernier mode de fonctionnement que l'on a présenté dans l'exemple 2 qui illustre bien l'intérêt de l'étape de distillation
15 puisqu'elle permet de libérer la fermentation de l'inhibition par les solvants produits et de convertir en ABE avec un même milieu une quantité de glucose plusieurs fois supérieure à celle voisine de 60 g/l habituellement possible dans une conduite discontinue classique.

20 Les exemples présentés ci-dessous illustrent les conditions opératoires de l'invention et les résultats obtenus.

Exemple 1 :

La fermentation est effectuée avec la souche type connue Clostridium acetobutylicum ATCC 824. Le milieu contient les éléments minéraux
25 suivant (en g/l) : 0,5 g K_2HPO_4 , 0,5 g KH_2PO_4 , 0,2 g $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,01 g $MnSO_4 \cdot H_2O$, 0,01 g $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,01 g NaCl. Ce milieu est supplémenté en extrait de levure (4 g/l). La source de carbone est le glucose. Une source d'azote sous forme d'ammoniaque est également
30 fournie comme décrit plus loin. On ajoute également dans le milieu de l'antimousse (Struktol) à raison de 1 g.l^{-1} .

L'appareillage utilisé est celui décrit plus haut (figure 1). Le fermenteur est d'une capacité de 3 l, le volume total de fermentation (fermenteur plus circuit de recirculation) étant de 3,45 l. La batterie d'ultrafiltres est composée de membranes minérales Carbosep 5 M1 commercialisées par la Société SFEC, Bollène, France. Ces membranes sont constituées de tubes de carbone recouverts d'une couche de céramique d'ultrafiltration. Chaque tube a une surface interne de 0,0226 m². On a utilisé deux séries de deux tubes montées en parallèle. La circulation du moût à une vitesse d'environ 3 m.s⁻¹ est assurée par une pompe Nemo Netzsch NL 20A.

Après stérilisation à la vapeur de l'appareillage, du milieu stérile contenant 40 g/l de glucose a été introduit dans le fermenteur et désaéré par barbotage d'azote. Le réacteur a étéensemencé par 300 ml d'une préculture sur le même milieu. La fermentation a été alors conduite en un premier temps sans alimentation en milieu (conduite discontinue) avec pendant cette période, recyclage total du perméat. La conduite continue a été mise en route lorsque la concentration de glucose résiduel a atteint 5 g/l. Le taux de dilution D était imposé par réglage du débit du perméat en sortie du système, l'excès de perméat étant recyclé dans le fermenteur. Du milieu frais remplaçait le perméat écoulé de façon automatique par suite du contrôle de niveau dans le fermenteur.

La fermentation a été effectuée à 35°C. Le pH était régulé à 5,4 par addition automatique d'ammoniaque.

Dans ces conditions, la fermentation est poursuivie en continu après 20 h (concentration de glucose résiduelle inférieure à 5 g/l) et le taux de dilution s'est équilibré à une valeur de 0,06 h⁻¹ jusqu'à 160 h. L'augmentation de biomasse a été assez limitée pendant cette période, les bactéries montrant une évolution nette vers une phase de sporulation (présence d'endospores qui présente un maximum à 60 h).

Cette tendance s'est ensuite inversée pour faire place à une

croissance vigoureuse qui s'est traduite par une augmentation de D jusqu'à $0,33 \text{ h}^{-1}$ à 200 h. Une tendance lente à la diminution a été ensuite observée jusqu'à 500 h où D atteignait $0,02 \text{ h}^{-1}$. Une augmentation considérable de la biomasse consécutive à cette
5 croissance a été obtenue puisque des concentrations cellulaires de plus de 100 g.l^{-1} ont été atteintes après 300 h. Cette biomasse active considérable a entraîné une augmentation de productivité pour la synthèse de solvants. Cette productivité a atteint jusqu'à 6 g d'ABE par l par h pendant de courtes périodes, et $4,3 \text{ g.l}^{-1} \text{ h}^{-1}$ pendant 3
10 jours de fonctionnement ce qui constitue un progrès particulièrement sensible par rapport aux résultats cités plus haut des fermentations continues ou discontinues, sans ultrafiltration. Comme indiqué également dans le tableau 1, au-delà de 300 h, on observe une baisse graduelle de la productivité et de la concentration en solvants
15 produite, du fait de l'augmentation de la production des acides acétique et butyrique.

Au cours de cet essai, deux nettoyages de la membrane utilisée ont été effectués après 281 et 405 heures.

Exemple 2 :

20 La mise en oeuvre de la fermentation diffère de celle de l'exemple 1 en ce que l'on maintient, après la période de fermentation discontinue initiale, un taux de dilution constant égal à $0,32 \text{ h}^{-1}$ et que l'on ajuste la concentration de l'alimentation en glucose pour maintenir dans le fermenteur une concentration en glucose résiduel faible. Cette
25 concentration en glucose dans le milieu d'alimentation est ainsi passée de $11,7 \text{ g/l}$ à 35 h à $47,5 \text{ g/l}$ à 86 h. Dans ces conditions, une croissance plus rapide que dans le cas précédent a été obtenue puisqu'une concentration cellulaire de 50 g/l a été obtenue en 110 h (ou de 14 g/l dans le cas précédent) ce qui a permis d'atteindre plus
30 rapidement des productivités élevées en solvants. La concentration en solvants pendant cette période de croissance était cependant plus faible que dans le cas précédent. La suite de l'évolution de la fermentation était analogue à celle de l'exemple 1.

Période de temps (heures)	Concentration en solvants g.l ⁻¹	Productivité en solvants moyenne g.l ⁻¹ .h	Concentration en biomasse dans le fermenteur (g.l ⁻¹)	Concentration moyenne en acides butyrique (g.l ⁻¹)	Taux de dilution D ₁ (h ⁻¹)
entre 20 et 50 h	de 2 à 18	1,0	5 - 17	10 à 6	0,06
entre 150 et 200 h	de 18 à 15	4,3	17 - 30	6 à 7	de 0,06 à 0,33
entre 200 et 300 h	de 15 à 10	2,4	30 - 90	7 à 9	de 0,3 à 0,22
entre 300 et 500 h	de 10 à 8	1,4	90 - 100	9 à 14	de 0,22 à 0,15

TABLEAU 1

Evolution d'une fermentation continue de production d'ABE avec recyclage des cellules par ultrafiltration

Exemple 3 :

Le montage réalisé est présenté dans la figure 2. L'ensemble de l'appareillage situé avant le module de distillation (bouilleur (16) et annexes) est semblable à celui de la figure 1 et ne sera donc pas redécrit. Le volume total du milieu réactionnel est de 10,2 l. Le volume du liquide dans le bouilleur (16) est réglé à 0,5 l au moyen d'une électrode conductimétrique (18) agissant sur la pompe de perméat traité (17). Le débit d'alimentation dans le bouilleur est réglé par une pompe doseuse (15) de façon à conduire à des temps de séjour limités (10 à 15 minutes) afin d'éviter la dégradation des sucres. Le perméat appauvri en ABE est réfrigéré (24) avant d'être recyclé dans le fermenteur. Une sortie de perméat (9, 10) est ménagée afin de compenser les volumes liquides ajoutés lors des alimentations successives en substrat. La colonne à distiller est munie d'un garnissage d'une hauteur de 60 cm. Le distillat contenant l'ABE est recueilli (20). On trouve ci dessous la légende complète de la figure 2 :

	1	Fermenteur	13	Cellules recyclées
20	2	Electrode régulation de niveau	14	Sortie gaz
	3	Pompe d'alimentation	15	Pompe doseuse perméat à traiter
	4-4a	Ultrafiltres	16	Bouilleur
	5	Pompe circulation	17	Pompe recyclage perméat traité
25	6-6a	Vannes	18	Régulation niveau bouilleur
	7	Réservoir d'alimentation	19	Perméat traité recyclage
	8	Barbotage d'azote	20	Distillat
30	9	Sortie perméat traité	21	Manomètres
	10	Pompe doseuse	22	Prélèvements
	11	Perméat recyclé		
	12	Pompe régulation pH	24	Réfrigérants

Le tableau 2 illustre les résultats obtenus avec cet appareillage lors d'une série de quatre fermentations successives utilisant la même biomasse active (conduite en semi continu) et un milieu recyclé à l'exception des additions successives de glucose et des soutirages 5 liquides correspondants (800 ml pour chaque addition de substrat). Une partie de l'ABE produit est recueilli dans le distillat comme illustré dans le tableau 2.

Diagramme des opérations (alimentations en glucose)		2	3	4	
		1ère ferment.	2e ferment.	3e ferment.	4e ferment.
Dates (heures)		0 23,5	23,5 - 64,1	64,1 - 114,2	114,2 - 146,5
Temps (heures)		23,5	40,6	50,1	32, 3
Conc. en glucose g/l	Initiale	68,5	48,5	78,7	72,5
	Finale	20,5	10,5	3	6
Glucose consommé dans l'intervalle (g)		495	393	772	678
ABE recueilli dans l'intervalle par distillation (g)		46,65	183,9	179,2	128,15
Rendement* ABE/glucose		0,195	0,263	0,23	0,26

* Compte tenu de l'ABE non distillé restant dans le perméat

TABLEAU 2

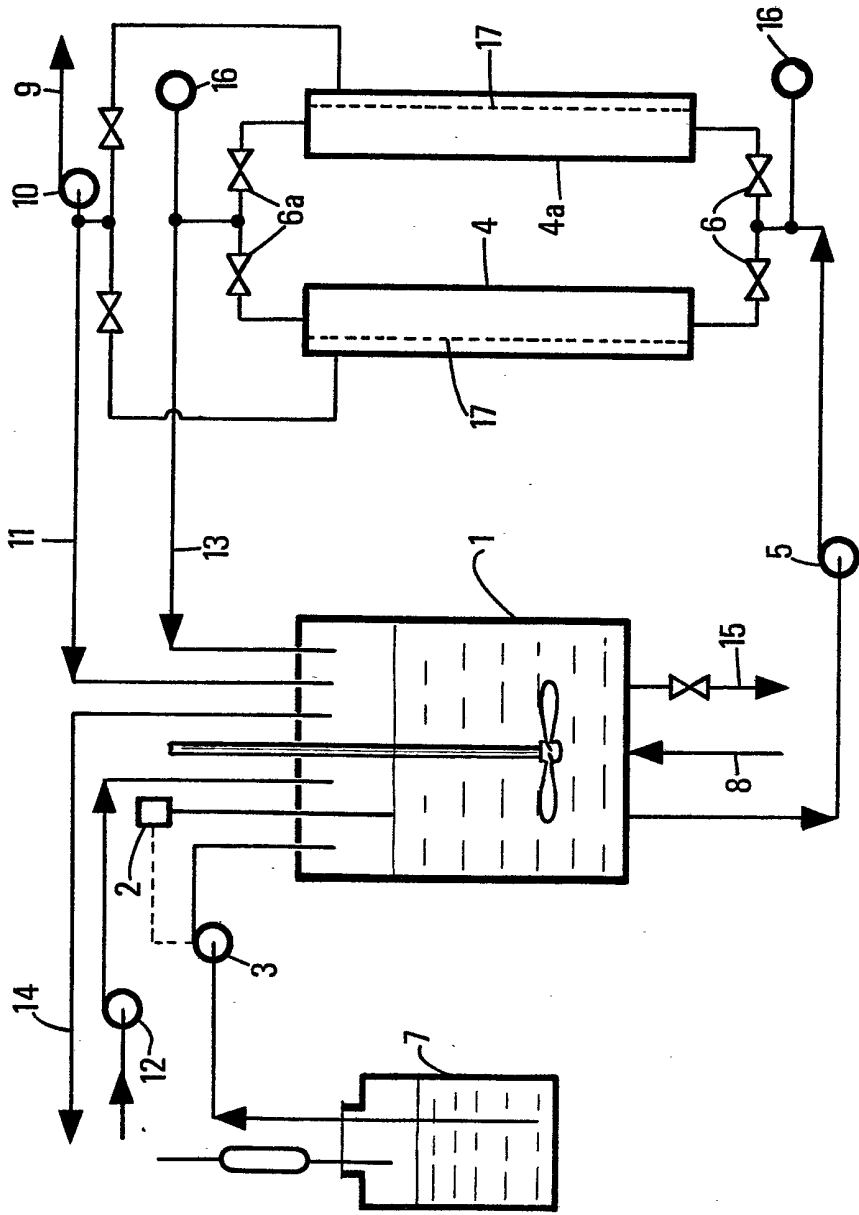
Production d'ABE en fermentation semi-continue avec recyclage de la biomasse et distillation du perméat

REVENDICATIONS

1. Procédé de production de butanol et d'acétone ou d'ABE par fermentation en présence d'au moins une souche qui est un microorganisme Clostridium acetobutylicum, caractérisé en ce que
5 une partie au moins du milieu de culture circule avec une vitesse de 0,5 à 10 m/s à travers au moins une zone d'ultrafiltration, et en ce que le perméat obtenu est renvoyé au moins en partie dans la zone de fermentation.
2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le milieu de
10 culture est enrichi en amino-acides et vitamines, en ce que le pH dans la zone de fermentation est réglé entre 4 et 6 en partie au moyen d'une source azotée sous forme ammoniacale, en ce que la concentration en source carbonée dans le milieu de fermentation est
15 réglée de façon à rester supérieure à 0,5 g/l et à ce que la consommation de la source carbonée est supérieure ou égale à 85 %.
3. Procédé selon la revendication 2 dans lequel le pH est compris entre 4 et 5,4.
4. Procédé selon la revendication 3 dans lequel la source carbonée est en majeure partie composée de glucose.
- 20 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 dans lequel au moins deux zones d'ultrafiltration sont utilisées, disposées en parallèle.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 appliqué à une fermentation effectuée en continu.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 appliquée à une fermentation effectuée en semi-continu ou continu dans lequel une partie du perméat est recyclée dans la zone de fermentation et dans lequel une autre partie du perméat est soumise à une distillation à l'issue de laquelle une phase aqueuse appauvrie en solvants est renvoyée au moins en partie dans la zone de fermentation.

FIG.1



PL.II.2

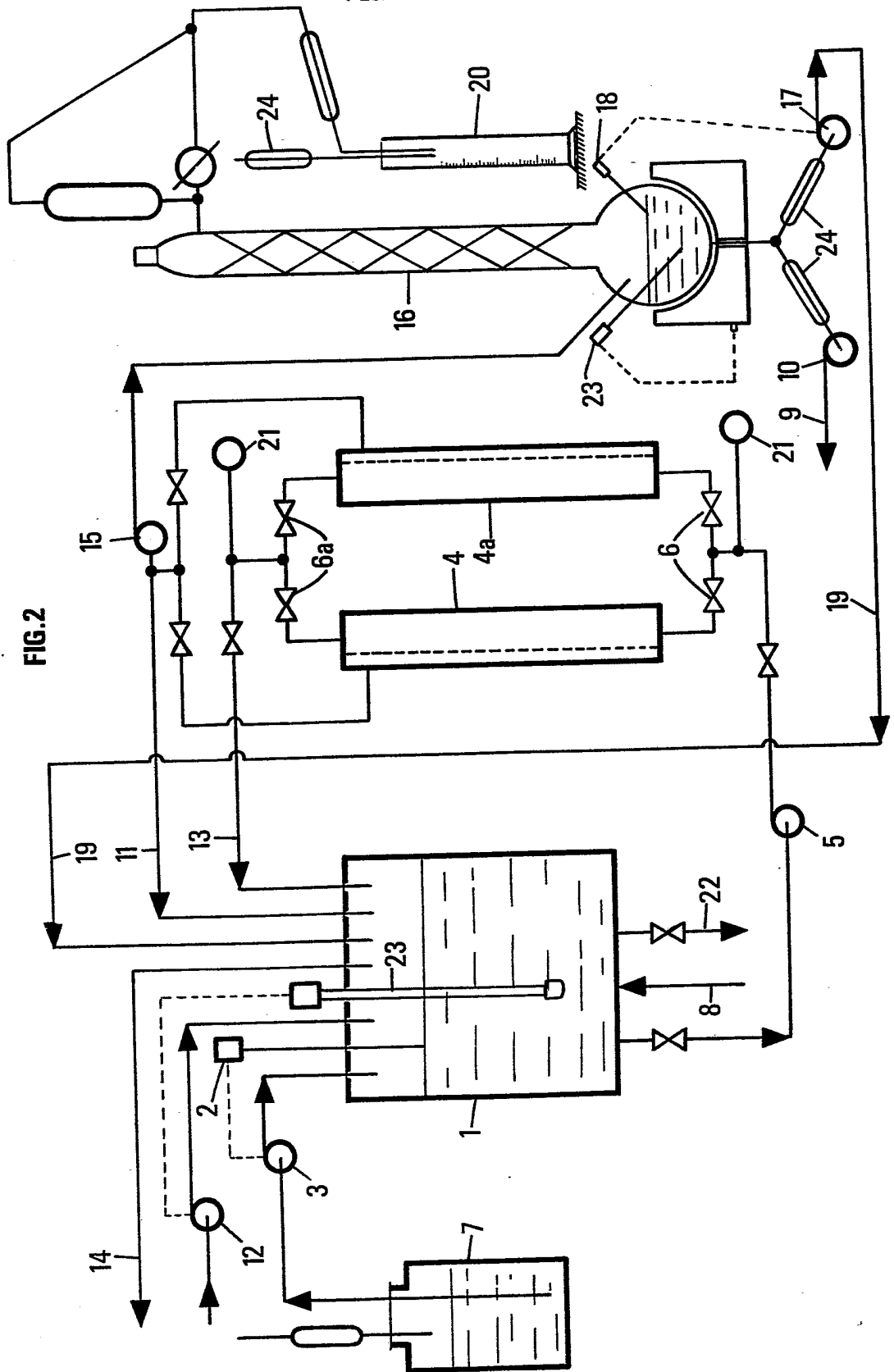


FIG.2