

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 novembre 2012 (15.11.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/153043 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
C07C 51/02 (2006.01) C07C 59/06 (2006.01)
C07C 51/44 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/050987
- (22) Date de dépôt international :
3 mai 2012 (03.05.2012)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1153910 6 mai 2011 (06.05.2011) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **RO-
QUETTE FRERES** [FR/FR]; 1, rue de la Haute Loge, F-
62136 Lestrem (FR).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **FIEY,
Guillaume** [FR/FR]; 11 Avenue Dorchie, F-59000 Lille
(FR).
- (74) Mandataires : **GALLOIS, Valérie** et al.; Becker & Asso-
cies, 25, rue Louis Le Grand, F-75 002 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : METHOD FOR PREPARING A HIGH-PURITY GLYCOLIC ACID

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION D'UN ACIDE GLYCOLIQUE DE HAUTE PURETE

(57) Abstract : The invention relates to a method for producing a glycolic acid of fermentation origin, having a colorimetric index that is lower than or equal to 300 APHA, preferably lower than or equal to 200 APHA, even more preferably lower than or equal to 150 APHA, said method comprising the following steps: clarifying the fermentation medium containing the glycolates in such a way as to obtain a glycolate solution that has been rid of its insoluble organic impurities; eliminating the soluble organic impurities from the clarified glycolate solution by means of a technology selected from the group consisting of conventional electrodialysis and nanofiltration, before or after having converted the glycolate solution into free glycolic acids; distilling the free glycolic acid solution that has been previously concentrated to a dry material of more than 60 dry weight %, preferably between 60 and 80 dry weight %, by means of a distillation technology allowing a very short residence time of less than 5 minutes, preferably between 0 and 2 minutes; and recovering the glycolic acid distilled in this way.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un procédé de préparation d'un acide glycolique d'origine fermentaire présentant un indice colorimétrique inférieur ou égal à 300 APHA de préférence inférieur ou égal à 200 APHA, plus préférentiellement encore inférieur ou égal à 150 APHA, comprend les étapes suivantes : clarifier le milieu de fermentation contenant les glycolates de manière à obtenir une solution de glycolates débarrassée de ses impuretés organiques insolubles, éliminer les impuretés organiques solubles de la solution de glycolates clarifiée à l'aide d'une technologie choisie dans le groupe constitué de l'électrodialyse conventionnelle et de la nanofiltration, avant ou après avoir converti la solution de glycolates en acides glycoliques libres, distiller la solution d'acides glycoliques libres, préalablement concentrée à une matière sèche de plus de 60 % en poids sec, de préférence compris entre 60 et 80 % en poids sec, à l'aide d'une technologie de distillation permettant un temps de séjour très court, inférieure à 5 min, de préférence compris entre 0 et 2 minutes, et récupérer l'acide glycolique ainsi distillé.

WO 2012/153043 A1

PROCEDE DE PREPARATION D'UN ACIDE GLYCOLIQUE
DE HAUTE PURETE

La présente invention se rapporte à un procédé de
5 purification d'un acide glycolique produit par fermentation.

L'acide glycolique (HOCH_2COOH), ou acide hydroxy acétique, est le premier composé de la famille des acides alpha-hydroxy carboxyliques.

Grâce à ses deux fonctions hydroxyle et acide carboxylique,
10 l'acide glycolique est un intermédiaire de synthèse de choix dans de nombreuses réactions chimiques, telles la réduction, l'estérification et la polymérisation.

En fonction de son degré de pureté, l'acide glycolique peut être utilisé :

15 - pour des applications nécessitant une pureté très élevée : comme intermédiaire de synthèse, notamment pour la fabrication de polymères,

- pour des applications nécessitant une pureté moins élevée, dite « partielle » : en cosmétologie, dans les textiles, en
20 alimentaire ou dans les industries diverses.

Ce niveau de pureté de l'acide glycolique est déterminé par la mesure d'un indice colorimétrique qui traduit sa stabilité thermique. Ce test colorimétrique consiste à mesurer la coloration de l'acide glycolique purifié après traitement à 180°C pendant 2
25 heures. Cette mesure colorimétrique est réalisée sur spectrophotomètre et est exprimée en unité APHA. Plus faible sera le niveau d'impuretés, plus faible sera la coloration de l'acide glycolique.

Au sens de l'invention, un acide glycolique de pureté élevée
30 présente moins de 300 APHA.

L'acide glycolique est classiquement préparé par voie chimique :

- à partir d'acide chloracétique et de soude,
- par hydrogénation de l'acide oxalique, ou
- 35 - par hydrolyse de cyanhydrine dérivé du formaldéhyde.

Le brevet US 4,431,486 décrit un procédé de synthèse chimique dans lequel l'acide glycolique est préparé par carbonylation du formaldéhyde en présence d'eau et d'acide sulfurique en tant que catalyseur. L'acide glycolique brut issu de la réaction subit une distillation azéotropique en présence de toluène. Une première partie du distillat est conservée en tant que produit semi-raffiné alors que la seconde partie du distillat est recyclée dans le procédé en tant que milieu réactionnel de départ.

10 L'acide glycolique peut être également isolé de sources naturelles telles que canne à sucre, betteraves à sucre, ananas, melons et raisins non mûrs.

L'acide glycolique peut enfin être préparé par voie enzymatique (« bioconversion enzymatique ») mais aussi par fermentation, domaine technique auquel se rapporte la présente invention.

La production d'acide glycolique par fermentation est généralement réalisée avec un microorganisme du genre *Escherichia*, *Aureobasidium*, *Williopsis*, *Nocardia* ou *Rhodococcus*.

20 Il s'agit surtout ici d'utiliser ces cellules pour leur capacité naturelle ou acquise de réaliser des bioconversions enzymatiques.

Dans la demande de brevet WO 2002/068658, il est décrit par exemple une *E. coli* exprimant une activité nitrilase ou nitrile hydratase lui permettant d'hydrater du glycolonitrile en glycolate. Ce microorganisme est alors placé dans une solution de phosphate de potassium contenant du glycolonitrile afin d'obtenir du glycolate d'ammonium.

30 Les voies de production par *Escherichia*, *Aureobasidium*, *Williopsis*, *Nocardia* ou *Rhodococcus* empruntent plutôt la voie de production d'acide glycolique à partir d'éthylène glycol.

Dans la demande de brevet EP 1.947.079, il est décrit par exemple une *Escherichia coli* recombinante capable d'oxyder de l'éthylène glycol en acide glycolique.

35 Ce microorganisme a ainsi acquis la capacité de convertir l'éthylène glycol en glycolaldéhyde par une première enzyme, puis

le glycolaldéhyde ainsi produit est ensuite converti en acide glycolique, par une seconde enzyme.

Dans la présente invention, l'acide glycolique est plus particulièrement produit par une *E. coli* recombinante telle que
5 par exemple décrit par les demandes de brevet internationales WO 2007/140.816 et WO 2007/141.316.

Contrairement aux voies classiques de bioconversion enzymatique à partir de glycolonitrile ou d'éthylène glycol telles que présentées ci-avant, la production de l'acide glycolique y est
10 réalisée par fermentation d'une source de carbone renouvelable, tel le glucose (utilisé comme source carbonée fermentescible modèle).

Cette cellule hôte *E. coli* est génétiquement modifiée de manière à :

- 15 i) atténuer ses voies de consommation du glyoxylate en d'autres composés que le glycolate,
- ii) utiliser une NADPH glyoxylate réductase pour convertir le glyoxylate en glycolate,
- iii) atténuer ses niveaux d'expression de toutes les enzymes
20 dégradant le glycolate, et
- iv) accroître le flux dans la voie de synthèse du glyoxylate.

Cette *E. coli* recombinante est également génétiquement modifiée de manière à augmenter la biodisponibilité du NADPH
25 intracellulaire.

La réduction des voies de consommation du glyoxylate est réalisée par atténuation d'au moins un des gènes *aceB*, *glcB*, *gcl* et *eda*.

La NADPH glyoxylate réductase clonée dans la souche
30 recombinante hôte est préférentiellement endogène, ou est sélectionnée dans le groupe constitué des gènes *ycoW* et *yiaE*.

L'atténuation des voies de consommation du glycolate est réalisée par mutation des gènes *glcDEF* codant la glycolate oxydase ou *aldA* codant pour la glycoaldéhyde déshydrogénase.

35 Le flux métabolique est accru dans le sens de la voie de synthèse du glyoxylate par :

- atténuation du gène codant l'activité isocitrate déshydrogénase, ou

- atténuation d'au moins le gène *pta*, codant pour la phospho-transacétylase, le gène *ack*, codant pour l'acétate kinase, ou le gène *poxB*, codant pour la pyruvate oxydase, ou

- stimulation de l'expression du gène *aceA* par surexpression du gène en tant que tel, ou par atténuation des gènes *iclR* ou *fadR*.

Enfin, il est procédé à l'augmentation de la biodisponibilité en NADPH, par atténuation d'au moins le gène *pgi*, codant pour la glucose-6-phosphate isomérase, *udhA*, codant la transhydrogénase soluble, ou *edd*, codant pour la phosphogluconate déshydratase.

Ces voies de production d'acide glycolique par bioconversion enzymatique ou par fermentation s'accompagnent de la recherche de nouveaux procédés améliorés de purification d'acide glycolique, transposables industriellement, et adaptés à la qualité d'acide glycolique recherchée.

Lorsqu'il est utilisé comme matériau de départ pour la fabrication de polymères, l'acide glycolique doit être de plus grande pureté que celui classiquement produit afin de maintenir le degré de polymérisation et empêcher les phénomènes de coloration.

Les deux étapes unitaires clefs des procédés de purification multi-étagées de l'état de la technique sont classiquement :

- la distillation, et
- la cristallisation.

La première voie concerne surtout la distillation des dérivés estérifiés de l'acide glycolique, plutôt que l'acide glycolique en tant que tel.

En effet, si le relativement faible point d'ébullition de l'acide glycolique (ca. 170°C) oriente naturellement l'homme du métier à choisir la distillation comme étape unitaire préférentielle de purification, la difficulté inhérente à cette technologie est qu'à haute température, la tendance naturelle des acides hydroxy carboxyliques en général, et de l'acide glycolique en particulier, est à la polycondensation.

Les technologies classiques de distillation ne permettent donc pas de distiller l'acide glycolique libre puisqu'il y a compétition entre distillation et condensation des molécules d'acide glycolique (cf. les demandes de brevets internationales
5 WO 1992/05138, WO2006/069110 et WO 2006/069129).

De ce fait, l'homme du métier finit souvent par renoncer à utiliser cette technologie pour purifier l'acide glycolique en tant que tel, trop contraignante en matière de contrôle des conditions de chauffage, et lui préférer la distillation des
10 esters de l'acide glycolique, ou de ses amines ou amides dérivées, l'étape d'estérification avant la distillation permettant de bloquer la condensation de l'acide glycolique.

Par exemple, dans le brevet EP 2.050.733, il est recommandé de produire un ester cyclique de l'acide glycolique.

15 Les conditions opératoires doivent cependant être contrôlées : utiliser une solution aqueuse de départ contenant un mélange de 20 à 50 % en acide glycolique libre et dimère d'acide glycolique et y ajouter un dérivé hydroxylé de haut point d'ébullition.

20 Ce dérivé hydroxylé de haut point d'ébullition, en se combinant à l'acide glycolique, conduira à la formation d'esters cycliques au détriment de celle d'oligomères.

L'ajout de composés de type 1-octadecanol, 1-tridécanol, diphényle méthanol, dodécanol, polyalkène alcool, ou dérivés de
25 phénol de type 1-naphtol, 2-naphtol et pyrodécanol, voire des composés présentant deux fonctions hydroxyles de type propylène glycol, butylène glycol... ne rendent cependant pas ce procédé particulièrement attractif.

La distillation de dérivés aminés, amides ou dialkyle ammonium de l'acide glycolique en présence d'agent azéotrope est
30 également proposée dans la demande de brevet WO 02/074403, mais ici également, la complexité et la lourdeur de la technologie mise en œuvre sont préjudiciables.

Il en est de même pour la proposition de réaliser la
35 distillation azéotropique d'esters cycliques de l'acide glycolique dans la demande de brevet WO 03/004126.

La purification de l'acide glycolique par cristallisation, est donc souvent préférée à la distillation.

Cette cristallisation est généralement réalisée par refroidissement d'une solution aqueuse d'acide glycolique.

5 On met ainsi en œuvre la cristallisation de l'acide glycolique en tant que tel, ou classiquement obtenu à partir du glycolate par une étape préalable d'acidification à l'aide d'une résine échangeuse de cations, d'une électrodialyse bipolaire ou par ajout d'acide sulfurique, de la manière suivante :

10 - cristallisation en une étape, telle que par exemple décrite dans les demandes de brevet WO 2003/064366 ou WO 2006/064611, qui permet l'obtention d'acide glycolique de haute pureté, mais à faible rendement,

- cristallisation en série dite « multi-boucles », telle que
15 décrite dans la demande de brevet US 2008/0091047, qui résout la récupération d'un acide glycolique de haute pureté avec un rendement satisfaisant mais par de complexes et lourdes étapes de cristallisation multi-étagée.

Il a été également décrit d'autres procédés de purification
20 de l'acide glycolique par cristallisation.

Par exemple, la demande de brevet internationale WO 2006/069.129 décrit sa purification par thermo-craquage du glycolate d'ammonium obtenu par conversion enzymatique.

Ce procédé consiste en l'élimination de plus de 90 %, voire
25 99 % de l'eau libre d'une solution de glycolate d'ammonium afin d'obtenir un sel anhydre du glycolate d'ammonium, puis son chauffage à une température de 100 à 140°C sous vide pour éliminer l'ammoniac et obtenir un mélange de composé contenant l'acide glycolique.

30 Ce mélange est cependant constitué, à côté de l'acide glycolique libre, d'oligomères de l'acide glycolique, de glycolamides, de sels d'ammonium d'oligomères de l'acide glycolique et de glycolates d'ammonium résiduels.

Il faut donc, pour obtenir l'acide glycolique libre purifié
35 avec un rendement optimal, réhydrater ce mélange, et chauffer la solution obtenue afin de favoriser l'hydrolyse de ses coproduits.

L'acide glycolique sera enfin récupéré par un traitement subséquent de cristallisation, mais aussi par une ou plusieurs étapes de type extraction par solvant, échange de cations, échange d'anions, électrodialyse ou lyophilisation.

5 Outre le fait que cet enchaînement est complexe, couteux et très consommateur en énergie, il est plutôt réservé à la purification de glycolates d'ammonium produits par hydrolyse enzymatique de glycolonitriles.

10 Un autre inconvénient : la cristallisation n'est jamais utilisée seule, ou considérée comme étape suffisante pour l'obtention d'un acide glycolique de haute pureté destiné à la fabrication de polymères. Il s'agira de combiner la cristallisation avec d'autres étapes de purification.

15 Pour illustrer cet enchaînement d'étapes de purification, on peut se référer par exemple à la demande de brevet EP 1.947.079, qui recommande, pour la purification du glycolate produit par fermentation, de combiner une étape cristallisation par refroidissement avec une ou plusieurs étapes sélectionnées dans les techniques de traitement sur résine de charbon actif, de
20 traitement par résine échangeuse d'ions et d'électrodialyse.

Selon ces auteurs, cette combinaison d'étapes est la seule susceptible de produire un acide glycolique de pureté élevée, de coût acceptable et de qualité élevée pour la production de polymère biodégradables ou utilisable pour des applications
25 médicales.

La demande de brevet EP 1.947.079 recommande tout d'abord la combinaison des 3 étapes suivantes :

- électrodialyse conventionnelle de désalination (et donc d'élimination des impuretés inorganiques)
- 30 - électrodialyse de dissociation de l'eau afin d'acidifier le glycolate en acide glycolique et
- cristallisation par refroidissement.

Il apparaît ensuite utile de concentrer également la solution d'acide glycolique avant cristallisation, afin
35 d'optimiser l'efficacité de ce traitement. Les étapes de traitement sur charbon actif ou sur résines échangeuses d'ions

assurent également l'élimination des impuretés inorganiques contaminantes.

Il est également proposé d'associer cristallisation et distillation.

5 Dans la demande de brevet internationale WO 02/22.544, il est même nécessaire de mettre en œuvre 2, voire plus de 2 étapes de cristallisation avec 2, voire plus de 2 étapes de distillation pour parvenir à atteindre la qualité escomptée.

10 Quoi qu'il en soit, que les étapes unitaires de cristallisation ou de distillation soient utilisées seules ou en combinaison, aucune n'est satisfaisante, chaque étape conservant les limitations qui lui est propre.

Il faut pourtant réaliser une production industrielle économiquement viable. Il est donc nécessaire de simplifier les 15 étapes de séparation et de purification.

De tout ce qui précède, il résulte qu'il demeure un besoin non satisfait de disposer d'un procédé efficace et économiquement viable de purification d'acide glycolique.

La société Demanderesse a trouvé que ce besoin pouvait être 20 satisfait, contre toute attente, par la mise en œuvre d'une étape principale de distillation de l'acide glycolique libre, en présence d'eau, dans des conditions particulières.

Comme énoncé ci-avant, le niveau de pureté de l'acide glycolique ainsi purifié est déterminé par la mesure d'un indice 25 colorimétrique (indice de coloration HAZEN ou APHA) qui traduit la stabilité thermique de l'acide glycolique produit.

Cette mesure colorimétrique est réalisée à l'aide d'un spectrocolorimètre balayant des longueurs d'onde du domaine visible de 380nm à 780nm, et est exprimée en unité APHA.

30 Le protocole de mesure est le suivant :

- Concentrer la solution d'acide glycolique à 70% de matière sèche,

- Conditionner 10 g dans un tube à hydrolyse bouché,

- Placer le tube à l'étuve 2 heures à 180°C.

35 Laisser le tube se refroidir à température ambiante puis mesurer la coloration APHA à l'aide du spectrocolorimètre.

Un acide glycolique hautement purifié se définit alors par un indice colorimétrique inférieur ou égal à 300 APHA, de préférence inférieur ou égal à 200 APHA, plus préférentiellement encore inférieur ou égal à 150 APHA.

5 Le procédé selon l'invention de préparation d'un acide glycolique d'origine fermentaire présentant un indice colorimétrique inférieur ou égal à 300 APHA, de préférence inférieur ou égal à 200 APHA, plus préférentiellement encore inférieur ou égal à 150 APHA, comprend les étapes suivantes :

10 1) clarifier le milieu de fermentation contenant les glycolates,

2) éliminer les impuretés organiques solubles de la solution de glycolates clarifiée à l'aide d'une technologie choisie dans le groupe constitué de l'électrodialyse conventionnelle et de la
15 nanofiltration, avant ou après avoir converti la solution de glycolates en acides glycoliques libres,

3) distiller la solution d'acides glycoliques libres, préalablement concentrée à une matière sèche de plus de 60 % en poids sec, de préférence compris entre 60 et 80 % en poids sec, à
20 l'aide d'une technologie de distillation permettant un temps de séjour très court, inférieur à 5 min, de préférence compris entre 0 et 2 minutes, et

4) récupérer l'acide glycolique ainsi distillé.

La première étape de ce procédé conforme à l'invention
25 consiste à clarifier le milieu de fermentation contenant les glycolates, de manière à obtenir une solution de glycolates essentiellement débarrassée de ses impuretés organiques insolubles.

Le milieu de fermentation peut provenir de toute
30 fermentation produisant des glycolates, notamment de cultures bactériennes, par exemple *E. coli*. Comme il sera exemplifié ci-après, selon un mode de réalisation préféré, le microorganisme producteur d'acide glycolique choisi est une souche d'*Escherichia Coli* recombinante telle que décrite dans les documents
35 WO 2007/140.816 et WO 2007/141.316, souche de génotype : MG165 $\Delta aceB \Delta gcl \Delta glcDEFGH \Delta aldA \Delta iclR \Delta pgi::Cm \Delta edd-eda::Cm \Delta udhA::Cm$ (pME101-*ycdW*).

La clarification du milieu de fermentation s'entend de l'élimination des « impuretés organiques insolubles », i.e. la biomasse, les protéines insolubles résiduelles et les particules insolubles. La solution clarifiée est typiquement une solution limpide.

Cette élimination des impuretés organiques insolubles est réalisée par toute méthode connue en tant que telle par l'Homme du métier, méthode choisie par exemple dans le groupe constitué de la microfiltration, la centrifugation et la filtration sur tambour rotatif.

La deuxième étape du procédé conforme à l'invention consiste à éliminer les impuretés organiques solubles de la solution de glycolates clarifiée à l'aide d'une technologie choisie dans le groupe constitué de l'électrodialyse conventionnelle et de la nanofiltration, avant ou après avoir converti la solution de glycolates en acides glycoliques libres.

Cette élimination peut être réalisée selon deux modes préférentiels :

- soit sur la solution de glycolates en tant que telle avant de procéder à la conversion des glycolates en acides glycoliques libres,
- soit, après conversion des glycolates en acides glycoliques libres, sur la solution d'acide glycolique ainsi obtenue.

La conversion des glycolates en acide glycolique libre est réalisée par toute méthode connue en tant que telle par l'Homme du métier, méthode choisie par exemple dans le groupe constitué de l'électrodialyse sur membranes bipolaires, des résines échangeuses d'ions ou de l'ajout d'acide fort.

Pour le cas où l'électrodialyse bipolaire est choisie, la société Demanderesse recommande d'éliminer les cations divalents (notamment les ions Mg^{2+} et Ca^{2+}) résiduels susceptibles de dégrader les membranes de l'électrodialyseur bipolaire mis en œuvre. Cette étape préliminaire peut être réalisée par passage de la solution de glycolates à travers une résine échangeuse de cations faible en présence d'un agent chélatant de type aminophosphorique ou diacétique de manière à complexer les cations divalents.

Par ailleurs, en regard de l'efficacité de cette étape d'électrodialyse bipolaire, et afin d'augmenter les rendements de conversion des ions glycolates en acide glycolique libre, il peut être proposé de compléter cette étape par un traitement sur résine échangeuse de cations forte. Cette étape optionnelle complémentaire peut ainsi permettre la conversion des 5 à 20 % des glycolates résiduels. La société Demanderesse recommande alors d'utiliser une résine échangeuse de cations forte de type DVB polystyrénique avec groupes sulfoniques.

Quoi qu'il en soit, selon le premier mode préférentiel, l'élimination des impuretés organiques solubles de la solution de glycolates clarifiée est effectuée par électrodialyse conventionnelle sur la solution de glycolates clarifiées.

L'étape d'électrodialyse conventionnelle consiste à séparer des espèces chargées électriquement (sels d'acides organiques, cations, anions), d'espèces électriquement neutre à pH 7 (sucres libres, sucres liés, acides aminés, protéines) à travers de membranes échangeuses d'ions, et sous l'effet d'un champ électrique. Cette étape permet la séparation d'impuretés organiques solubles issues de la fermentation.

Cette technique permet d'obtenir d'excellents rendements de récupération de sels de glycolate, tout en éliminant efficacement les différentes impuretés, notamment les sucres totaux et réducteurs. Elle donne aussi de très bons résultats en termes de diminution de la coloration.

Quant au second mode préférentiel, l'élimination des impuretés organiques solubles de la solution de glycolates clarifiée est effectuée par nanofiltration de la solution d'acide glycolique libre.

L'étape de nanofiltration consiste à effectuer une filtration membranaire sur une membrane à taux de réjection 99 % en $MgSO_4$ (Type DL2540), avec une contrepression de 20 bar.

Le produit nanofiltré est issu du traitement de déminéralisation, à basse matière sèche. Ce qui confère à cette étape de très bonnes performances de filtration.

Cette étape a pour objet d'éliminer les espèces responsables de la coloration du produit. Les solutions issues de ce traitement montrent donc un abattement très important de la coloration.

De plus cette technique s'avère très efficace à l'élimination des sucres réducteurs et totaux, ainsi qu'à l'élimination de l'azote total et organique.

La troisième étape du procédé conforme à l'invention consiste à distiller la solution d'acides glycoliques libres, préalablement concentrée à une matière sèche de plus de 60 % en poids sec, de préférence compris entre 60 et 80 % en poids sec, à l'aide d'une technologie de distillation permettant un temps de séjour très court, inférieure à 5 min, de préférence compris entre 0 et 2 minutes.

La société Demanderesse a ainsi montré, de manière surprenante et inattendue, qu'il était possible de purifier par distillation de l'acide glycolique libre en solution aqueuse (i.e. présentant encore jusqu'à 20 % d'eau, plus particulièrement encore entre jusqu'à 40 % d'eau), sans risque de condensation, si l'on choisit une technologie permettant une distillation de l'acide glycolique à haute température en un temps de séjour très court, inférieur à 5 min, de préférence compris entre 0 et 2 min.

La société Demanderesse a en effet montré que la réduction du temps d'exposition de l'acide glycolique à température élevée et réduit avantageusement le phénomène de condensation.

La société Demanderesse a également montré que concentrer la solution d'acide glycolique par exemple à 70 % de matière sèche, permet d'éviter la polymérisation de l'acide glycolique tout en garantissant un rendement de récupération en acide glycolique de 70 % et un abattement important de la coloration et de ses précurseurs.

Grâce à cette conduite particulière de l'étape de distillation sur un acide glycolique libre débarrassé de ses impuretés organiques solubles, il n'est donc plus nécessaire, comme il est enseigné généralement dans l'état de la technique, de distiller un acide glycolique de très haute matière sèche (i.e. de l'ordre de 99,5 % en poids sec).

Un temps de séjour de 0 à 2 min englobe un temps de séjour de moins 1 seconde (s), de 1 à 2 s, de 2 s à 10 s, de 10 s à 30 s, de 30 s à 1 min, de 1 min à 1,5 min et de 1,5 min à 2 min.

5 Une solution d'acide glycolique libre concentrée à une matière sèche entre 60 et 80 % en poids englobe une solution d'acide glycolique libre concentrée à une matière sèche entre 60 et 65 % en poids, entre 65% et 70% en poids, entre 70% et 75% en poids et entre 75% et 80% en poids.

10 Au sens de la présente invention, une solution d'acide glycolique concentrée à une matière sèche de 60% en poids correspond à une solution comprenant 40% en poids d'eau et 60% en poids de matière sèche, ladite matière sèche correspondant au résidu obtenu après élimination totale de l'eau de ladite solution et les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total de
15 la solution.

Dans un mode de réalisation particulier, l'étape de distillation de la solution d'acide glycolique libre est effectuée sous pression réduite. La pression de distillation est généralement comprise entre environ 1 mbar et environ 50 mbar, de
20 préférence entre 20 mbar et 40 mbar. Typiquement, la distillation est effectuée à une pression réduite de 30 ± 5 mbar. Néanmoins, selon le dispositif de distillation utilisée, il est possible d'effectuer cette étape de distillation à une pression inférieure à 1 mbar, voire jusqu'à 10^{-3} mbar.

25 La température de distillation dépend, entre autres, de la pression établie dans le distillateur.

A titre d'exemple, pour une pression d'environ 30 mbar, la température de distillation peut être d'environ 140°C.

30 Dans le cadre de la présente invention, la température de distillation est généralement comprise entre 120°C et 190°C, de préférence, de 130°C à 180°C. Une température de distillation de 130°C à 180°C englobe un température de distillation de 130°C à 140°C, de 140°C à 150°C, de 150°C à 160°C, de 160°C à 170°C, et de 170°C à 180°C.

35 En particulier, la température de distillation peut être comprise entre 130°C et 150°C. Elle est typiquement de 140 ± 5 °C.

La société Demanderesse recommande de mettre en œuvre une distillation continue en film mince, flot tombant ou film raclé (technologie appelée « *short path* » par les anglo-saxons), de préférence une distillation continue en film raclé comme il sera
5 exemplifié ci-après.

Ces technologies de distillation comprennent l'étalement de la solution d'acide glycolique libre en un film mince sur une paroi chaude de la chambre distillation et sous pression réduite. Dans ces conditions, l'acide glycolique est progressivement
10 vaporisé. Le distillat d'acide glycolique est récupéré par condensation au contact d'une surface froide (condenseur). Selon la technologie utilisée, le condenseur peut être placé au centre de la chambre de distillation ou à l'extérieur de la chambre de distillation. Les distillateurs utilisés pour la mise en œuvre de
15 ces techniques comprennent généralement une chambre de distillation tubulaire verticale. L'entrée d'alimentation se trouve au sommet de la chambre de distillation. La chambre de distillation peut être munie d'un rotor à pales ou d'un racléur tournant qui permet l'étalement continu en film de la solution à
20 distiller.

Pour la mise en œuvre de l'étape de distillation, l'homme du métier pourra utiliser l'un quelconque des dispositifs disponibles dans le commerce, en particulier les évaporateurs à film raclé (wiped film) avec condenseur externe ou les évaporateurs « *short*
25 *path* » avec condenseur interne c'est-à-dire disposé à l'intérieur de la chambre de distillation. De tels distillateurs sont commercialisés, entre autres, par la société VTA (MAX STREICHER GmbH & Co. KG aA).

Dans certains modes de réalisation du procédé selon
30 l'invention, l'étape de distillation de la solution d'acide glycolique libre préalablement concentrée à une matière sèche comprise entre 60% et 80% est réalisée par distillation continue en film mince, flot tombant ou film raclé en présence d'une température de distillation comprise entre 130°C et 150°C et d'une
35 pression entre 20 mbar et 40 mbar. La solution d'acide glycolique avant son entrée dans le distillateur est généralement à

température ambiante, typiquement de 15°C à 30°C (température d'alimentation).

La quatrième étape du procédé conforme à l'invention consiste à récupérer l'acide glycolique ainsi distillé.

5

Le procédé de l'invention permet ainsi de produire un acide glycolique de haute pureté, particulièrement adapté à la préparation de polymères d'acide glycolique ou de copolymères, présentant d'excellentes propriétés physiques, en termes de poids
10 moléculaire élevé et de couleur.

Le procédé selon l'invention peut comprendre une ou plusieurs étapes supplémentaires à celles précédemment décrites. En particulier, le procédé selon la présente invention peut comprendre une étape préliminaire (c'est-à-dire une étape
15 précédant l'étape 1) de clarification) comprenant la fourniture d'un milieu de fermentation comprenant des glycolates. Ce milieu est de préférence un milieu de fermentation d'un microorganisme capable de produire de l'acide glycolique ou l'un de ses sels par fermentation, de préférence, à partir du glucose. En outre, pour
20 la préparation d'un acide glycolique présentant une qualité colorimétrique inférieure ou égale à 100 APHA, de préférence 50 APHA, la société Demanderesse recommande de mettre en œuvre une étape de purification supplémentaire consistant à réaliser une oxydation poussée de l'acide glycolique récupéré après l'étape de
25 distillation, suivi d'une étape de finition au charbon actif.

La présente invention a également pour objet un acide glycolique d'origine fermentaire pouvant être obtenu, ou obtenu, par le procédé de préparation selon l'invention.

Cet acide glycolique d'origine fermentaire est caractérisé
30 en ce qu'il présente un indice colorimétrique inférieur ou égal à 300 APHA, de préférence inférieur ou égal à 200 APHA, voire inférieur ou égal à 150 APHA. Un indice colorimétrique inférieur à 150 APHA englobe un indice colorimétrique inférieur ou égal à 140, 120, 100, 80, 70, 60, 55, 50 APHA. Du fait de son origine
35 fermentaire, l'acide glycolique selon l'invention peut contenir des impuretés organiques en une quantité d'au plus 2% en poids sec, de préférence d'au plus 1,5% en poids sec. Une quantité

d'impuretés d'au plus 1,5% en poids sec englobe une quantité d'au plus 1,3%, d'au plus 1,2%, d'au plus 1,1%, d'au plus 1,0%, d'au plus 0,9%, d'au plus 0,8%, d'au plus 0,7%, d'au plus 0,6%, d'au plus 0,5%, d'au plus 0,4%, d'au plus 0,3%.

5 L'acide glycolique selon l'invention présente généralement de 0,1% à 2% en poids d'impuretés organiques.

Ces impuretés organiques proviennent du procédé de fermentation utilisé préalablement au procédé de préparation selon l'invention. Ces impuretés correspondent essentiellement à des
10 acides organiques et sont choisies parmi le groupe constitué de l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide succinique, l'acide acétique, l'acide formique et leurs mélanges.

Dans certains modes de réalisation, l'acide glycolique d'origine fermentaire selon l'invention comprend, en tant
15 qu'impuretés:

- de 0,01% à 1,8%, de préférence de 0,01% à 1,2% d'acide lactique, et/ou
- de 0,01% à 1%, de préférence de 0,01% à 0,7% d'acide succinique, et/ou
- 20 - au plus 0,6%, de préférence au plus 0,2% d'acide acétique, et/ou
- au plus 0,6%, de préférence au plus 0,2% d'acide formique, et/ou
- au plus 0,1%, de préférence au plus 0,02% d'acide
25 citrique,

les pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids sec total.

Dans un mode de réalisation particulier, l'acide glycolique selon l'invention comprend les cinq types d'impuretés dans les
30 proportions indiquées ci-dessus.

L'acide glycolique d'origine fermentaire selon l'invention présente un indice colorimétrique et un haut degré de pureté qui le rend adapté à une utilisation dans les industries plasturgiques et chimiques, notamment en tant qu'intermédiaires de synthèse, en
35 tant que réactif, ajusteur de pH ou encore en tant que catalyseur acide. Il peut être également utilisé dans d'autres domaines techniques nécessitant un degré élevé de pureté. Un objet

supplémentaire de l'invention est un procédé de synthèse d'un composé organique comprenant les étapes consistant à:

a) fournir un acide glycolique d'origine fermentaire obtenu selon le procédé de préparation ci-dessus décrit, et

5 b) préparer ledit composé en utilisant l'acide glycolique fourni à l'étape a).

A l'étape b), l'acide glycolique peut être utilisé en tant que réactif ou encore en tant que catalyseur acide. Il peut être également utilisé à des fins de purification d'un intermédiaire de
10 synthèse ou du composé final.

Dans un mode de réalisation préféré, le procédé de synthèse est un procédé de synthèse de l'acide polyglycolique et plus général de polymères de type acide glycolique. Dans ce cas, l'étape b) consiste en la polycondensation de l'acide glycolique
15 fourni à l'étape a) de manière à obtenir ledit polymère.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples non limitatifs décrits ci-dessous.

Présentation des méthodes d'analyses

Mesure de la coloration HAZEN

La mesure de la coloration HAZEN s'effectue directement, sur un spectrophotomètre LICO 200 (DR LANGE).

La coloration d'une solution d'acide glycolique à 70 % après test thermique, est mesurée en utilisant des cuves plastiques à
25 usage unique de 10 mm et lue directement.

L'indice de coloration HAZEN ou APHA sert à l'évaluation de la couleur de produits presque incolores. Dans le domaine jaune clair elle est plus sélective que l'échelle de coloration à l'iode par exemple, et permet de déceler une pointe de couleur dans un
30 liquide presque incolore.

Dans la gamme de coloration 200 à 1000 APHA, on utilise des cuvettes rectangulaires de 10 mm ; pour des colorations inférieures à 200 APHA on utilise des cuvettes de 50 mm.

Dosage des cations

35 Les cations sont mesurés par spectrométrie d'émission atomique utilisant une détection à plasma.

Dosage des anions

Les anions tels que le sulfate, le chlore et le phosphate sont séparés sur une colonne échangeuse d'anions, type Dionex AS11-HC, chauffée à 36°C. La détection s'effectue à l'aide d'un conductimètre. L'éluant voit sa concentration en NaOH augmenter progressivement. L'acide trifluoroacétique est utilisé comme standard interne.

Dosage des acides organiques

Les acides organiques sont séparés par chromatographie d'échange d'ions : 3 colonnes de type Biorad HPX-87H en série, chauffées à 85°C et avec détection UV à 210 nm.

L'éluant est l'acide sulfurique à 5 mM. L'analyse quantitative est effectuée par calibration externe. Les acides pyruvique, malique, fumarique, lactique, formique et acétique sont utilisés comme standards.

Dosage des sucres libres

Le dosage du glucose et du fructose est effectué à partir de solutions préparées suivant le protocole du coffret « glucose, fructose » R-Biopharm référence 10139106035.

Les teneurs en glucose dosées par cette méthode doivent être inférieures à 1 g/l de même pour les teneurs en fructose, les quantités en glucose + fructose doivent être inférieures à 1g/l.

Dosage des sucres totaux

Le dosage du glucose total est réalisé par hydrolyse chlorhydrique.

Cette méthode permet de quantifier le glucose total contenu dans un échantillon :

- Hydrolyse acide de l'échantillon par l'acide chlorhydrique 1 heure à 100°C,
- neutralisation,
- dosage par l'hexokinase du glucose libéré par l'hydrolyse acide.

Exemple 1. Préparation d'un acide glycolique présentant un indice colorimétrique de 275 APHA

35

L'acide glycolique est produit par fermentation du glucose par la souche MG165 $\Delta aceB \Delta gcl \Delta glcDEFG \Delta aldA \Delta iclR \Delta pgi::Cm$

Δ edd-eda::Cm Δ adhA::Cm (pME101-ycdW) citée plus haut (cf. les demandes de brevet internationales WO 2007/140.816 et WO 2007/141.316).

La biomasse et les insolubles sont éliminés par
5 microfiltration tangentielle ayant un seuil de coupure de 0,14 μ m.

Le perméat ainsi obtenu est limpide et de composition présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Composition du moût de fermentation

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	58
Acide Citrique	4,6
Acide Lactique	0,3
Acide Succinique	1,1
Acide Acétique	2,6
Acide formique	0,3
Glucose libre	0,1
Glucose total	0,9
Azote organique	0,37
NH ₄	1,3
Na	21,6
K	0,9
Sulfates	1,9
Phosphates	2,4
Cl	0,4
Mg	0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

10

La solution ainsi obtenue est traitée sur résine chélatante (Röhm & Haas IRC 747) à un débit de 2 BV/h afin d'éliminer les cations divalents qui détérioreraient les membranes bipolaires.

La solution est alors acidifiée à 90% par électrodialyse
15 bipolaire (EUR6 5,55m² d'EURODIA®) puis les 10 % de cations résiduels sont éliminés par passage sur résine cationique forte à squelette styrénique (PUROLITE® C150H⁺) à un débit de 2 BV/h.

La solution acidifiée a la composition présentée dans le tableau 2.

20

Tableau 2 : Composition de la solution acidifiée

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	80,5
Acide Citrique	7,8
Acide Lactique	1,3
Acide Succinique	1,1
Acide Acétique	0,5
Acide formique	0,6
Glucose libre (ppm)	75
Glucose total (ppm)	500
Azote organique (ppm)	3000
NH ₄	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	2,7
Phosphates	2,3
Cl	0,5
Mg	< 0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

Cette solution est ensuite purifiée sur des résines anioniques faibles à squelette polystyrenique (Lewatit S4528 sous forme base libre). Ce traitement a un double objectif : d'une part éliminer les anions présents (sulfates, phosphates et chlorures), et d'autre part une partie des impuretés organiques solubles (acides aminés libres)

L'étape de nanofiltration vient en complément et permet d'éliminer des impuretés organiques solubles.

Ces 2 étapes permettent de réduire de façon conséquente la concentration en azote total.

La membrane de type DL 2540F, ayant un taux de réjection du MgSO₄ de 99%.

Le facteur de concentration appliqué est de 10 et le rendement de récupération en acide glycolique est de 90%.

La composition du milieu en sortie de nanofiltration est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Composition de la solution acidifiée traitée sur résine anionique et nanofiltration

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	90,7
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	0,2
Acide formique	0,2
Glucose libre	50
Glucose total	200
Azote organique (ppm)	550
NH ₄	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	< 0,02
Phosphates	< 0,02
Cl	< 0,02
Mg	< 0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

Cette solution est ensuite concentrée à 70% de MS (matière sèche) avant d'être distillée sur évaporateur Short-Path (VTA 0,045m²) dans les conditions suivantes : alimentation à T_p ambiante, débit 450 g/h, T_p évaporateur 140°C et 30mBar.

Le rendement de récupération de l'acide glycolique est de 70 % et la stabilité thermique du distillat est encore améliorée comme le montre le tableau 4.

Table 4 : Composition du distillat

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	98,0
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	< 0,1
Acide formique	< 0,1
Glucose libre (ppm)	< 20
Glucose total (ppm)	< 20
Azote total (ppm)	51
Coloration APHA après test thermique	275

Exemple 2. Préparation d'un acide glycolique présentant un indice colorimétrique de 160 APHA

Le milieu est traité de la même façon que dans l'exemple 1 mais une étape de décoloration avec 5% (poids/poids sec) de charbon actif particulaire (Norit SX[®]) est réalisée afin d'éliminer davantage d'impuretés organiques solubles et de coloration.

Le temps de contact est de 1h à Tp ambiante, puis le charbon actif est filtré.

La composition du filtrat est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Composition de la solution acidifiée traitée sur résine anionique, nanofiltration et charbon actif

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	92,7
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	0,2
Acide formique	0,2
Glucose libre (ppm)	50
Glucose total (ppm)	200
Azote organique (ppm)	380
NH ₄	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	< 0,02
Phosphates	< 0,02
Cl	< 0,02
Mg	< 0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

Cette solution est ensuite concentrée à 70% de MS avant d'être distillée sur évaporateur « Short Path » (VTA 0,045m²) dans les conditions suivantes : alimentation à Tp ambiante, débit 450 g/h, Tp évaporateur 140°C et 30 mBar.

Le rendement de récupération de l'acide glycolique est de 70%. La stabilité du distillat est encore améliorée comme le montre le tableau 6.

Tableau 6 : Composition du distillat

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	98,5
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	< 0,1
Acide formique	< 0,1
Glucose libre (ppm)	< 20
Glucose total (ppm)	< 20
Azote total (ppm)	< 20
APHA après test thermique	160

Exemple 3. Préparation d'un acide glycolique présentant une qualité colorimétrique de 140 APHA

5 L'acide glycolique est produit par fermentation du glucose par la souche MG165 *AaceB Agcl AglcDEFGB AaldA AiclR Apgi::Cm Aedd-eda::Cm AudhA::Cm* (pME101-ycdW) citée plus haut (cf. les demandes de brevet internationales WO 2007/140.816 et WO 2007/141.316).

10 La biomasse et les insolubles sont éliminés par microfiltration tangentielle ayant un seuil de coupure de 0,14 µm.

Le perméat ainsi obtenu est limpide et de composition présentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Composition du moût de fermentation

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	58
Acide Citrique	4,6
Acide Lactique	0,3
Acide Succinique	1,1
Acide Acétique	2,6
Acide formique	0,3
Glucose libre (ppm)	1000
Glucose total (ppm)	9000
Azote organique (ppm)	3700
NH ₄	1,3
Na	21,6
K	0,9
Sulfates	1,9
Phosphates	2,4
Cl	0,4
Mg	0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

La solution ainsi obtenue est traitée sur résine chélatante (Röhm & Haas IRC 747) à un débit de 2 BV/h afin d'éliminer les cations divalents qui détérioreraient les membranes bipolaires.

La solution est ensuite traitée par électrodialyse conventionnelle (EUR6 5,55m² d'EURODIA®).

La solution ainsi traitée a la composition présentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Composition de la solution traitée par électrodialyse conventionnelle

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	58
Acide Citrique	4,6
Acide Lactique	0,3
Acide Succinique	1,1
Acide Acétique	2,6
Acide formique	0,3
Glucose libre (ppm)	<100
Glucose total (ppm)	400
Azote organique (ppm)	3700
NH ₄	1,3
Na	21,6
K	0,9
Sulfates	1,9
Phosphates	2,4
Cl	0,4
Mg	0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

Ce tableau indique une élimination importante des sucres réducteurs et totaux. Ce qui impliquera aussi un gain important en décoloration de la solution ainsi traitée.

La solution est alors acidifiée à 90% par électrodialyse bipolaire (EUR6 5,55m² d'EURODIA®) puis les 10 % de cations résiduels sont éliminés par passage sur résine cationique forte à squelette styrénique (PUROLITE® C150H⁺) à un débit de 2 BV/h.

La solution acidifiée a la composition présentée dans le tableau 9.

Tableau 9 : Composition de la solution acidifiée

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	80,5
Acide Citrique	7,8
Acide Lactique	1,3
Acide Succinique	1,1
Acide Acétique	0,5
Acide formique	0,6
Glucose libre (ppm)	75
Glucose total (ppm)	400
Azote organique (ppm)	3000
NH ₄	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	2,7
Phosphates	2,3
Cl	0,5
Mg	< 0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

Cette solution est ensuite purifiée sur des résines
 anioniques faibles à squelette polystyrenique (Lewatit S4528 sous
 5 forme base libre). Ce traitement a un double objectif : d'une part
 éliminer les anions présents (sulfates, phosphates et chlorures),
 et d'autre part une partie des impuretés organiques solubles
 (acides aminés libres).

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 10
 10 suivant.

Tableau 10 : Composition de la solution acidifiée traitée sur résine anionique :

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	90,7
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	0,2
Acide formique	0,2
Glucose libre	50
Glucose total	200
Azote organique(ppm)	350
NH4	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	< 0,02
Phosphates	< 0,02
Cl	< 0,02
Mg	< 0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

Une étape de décoloration avec 5% (poids/poids sec) de charbon actif particulaire (Norit SX[®]) est réalisée afin d'éliminer davantage d'impuretés organiques solubles et de coloration.

Le temps de contact est de 1h à Température ambiante, puis le charbon actif est filtré.

La composition du filtrat est présentée dans le tableau 11.

Tableau 11 : Composition de la solution acidifiée traitée sur charbon actif

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	92,7
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	0,2
Acide formique	0,2
Glucose libre (ppm)	50
Glucose total (ppm)	200
Azote organique (ppm)	200
NH ₄	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	< 0,02
Phosphates	< 0,02
Cl	< 0,02
Mg	< 0,1
Ca	Traces
Fe	Traces

Cette solution est ensuite concentrée à 70% de MS avant d'être distillée sur évaporateur « Short Path » (VTA 0,045m²) dans les conditions suivantes : alimentation à T_p ambiante, débit 450 g/h, T_p évaporateur 140°C et 30 mBar.

Le rendement de récupération de l'acide glycolique est de 70%.

La stabilité du distillat est encore améliorée comme le montre le tableau 12.

Tableau 12 : Composition du distillat

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	98,5
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	< 0,1
Acide formique	< 0,1
Glucose libre (ppm)	< 20
Glucose total (ppm)	< 20
Azote total (ppm)	< 20
APHA après test thermique	140

REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation d'un acide glycolique d'origine fermentaire présentant un indice colorimétrique inférieur ou égal à 300 APHA, de préférence inférieur ou égal à 200 APHA, plus préférentiellement encore inférieur ou égal à 150 APHA, comprenant les étapes suivantes :

1) clarifier le milieu de fermentation contenant les glycolates de manière à obtenir une solution de glycolates débarrassée de ses impuretés organiques insolubles,

2) éliminer les impuretés organiques solubles de la solution de glycolates clarifiée à l'aide d'une technologie choisie dans le groupe constitué de l'électrodialyse conventionnelle et de la nanofiltration, avant ou après avoir converti la solution de glycolates en acides glycoliques libres,

3) distiller la solution d'acides glycoliques libres, préalablement concentrée à une matière sèche de plus de 60 % en poids sec, de préférence compris entre 60 et 80 % en poids sec, à l'aide d'une technologie de distillation permettant un temps de séjour très court, inférieur à 5 min, de préférence compris entre 0 et 2 minutes, et

4) récupérer l'acide glycolique ainsi distillé.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape 1) de clarification du milieu de fermentation est réalisée à l'aide d'une méthode choisie dans le groupe constitué de la microfiltration, la centrifugation et la filtration sur tambour rotatif.

3. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'étape 2) de conversion des glycolates en acide glycolique est réalisée à l'aide d'une méthode choisie dans le groupe constitué de l'électrodialyse sur membranes bipolaires, des résines échangeuses d'ions ou de l'ajout d'acide fort.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que l'étape 2) d'élimination des impuretés

organiques solubles est réalisée par électrodialyse conventionnelle de la solution de glycolates clarifiée obtenue au terme de l'étape 1).

- 5 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que l'étape 2) d'élimination des impuretés organiques solubles est réalisée par nanofiltration de la solution d'acide glycoliques libres obtenue par conversion de la solution de glycolates clarifiée obtenue au terme de l'étape 1).

10

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'étape de distillation à très court temps de séjour est réalisée à l'aide d'une méthode choisie dans le groupe constitué de la distillation continue en film mince, flot tombant et film raclé.

15

7. Acide glycolique pouvant être obtenu selon le procédé défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

- 20 8. Utilisation de l'acide glycolique obtenu selon le procédé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 comme intermédiaire de synthèse, notamment pour la fabrication de polymères de type acide polyglycolique.

- 25 9. Utilisation de l'acide glycolique obtenu selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans les industries chimiques et plasturgiques.

- 30 10. Procédé de synthèse d'un composé organique comprenant les étapes consistant à:

- a) fournir un acide glycolique d'origine fermentaire obtenu selon le procédé de préparation défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, et
b) préparer ledit composé en utilisant l'acide glycolique
35 fourni à l'étape a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/050987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C51/02 C07C51/44 C07C59/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/069110 A2 (DU PONT [US]; DICOSIMO ROBERT [US]; PAYNE MARK S [US]; PANOVA ANNA [US] 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application	7-10
A	page 1, line 10 - line 27 page 32, line 1 - page 40, line 35 example 28	1-6
X	----- US 4 431 486 A (BALMAT JEAN L [US]) 14 February 1984 (1984-02-14) cited in the application	7,10
A	examples 1-2 -----	1-6,8,9
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 28 June 2012	Date of mailing of the international search report 05/07/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lacombe, Céline	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/050987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2006069110	A2	29-06-2006	CN 101128583 A	20-02-2008
			EP 1828385 A2	05-09-2007
			JP 4776629 B2	21-09-2011
			JP 2008525030 A	17-07-2008
			WO 2006069110 A2	29-06-2006

US 4431486	A	14-02-1984	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050987

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07C51/02 C07C51/44 C07C59/06 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2006/069110 A2 (DU PONT [US]; DICOSIMO ROBERT [US]; PAYNE MARK S [US]; PANOVA ANNA [US] 29 juin 2006 (2006-06-29) cité dans la demande	7-10
A	page 1, ligne 10 - ligne 27 page 32, ligne 1 - page 40, ligne 35 exemple 28	1-6
X	----- US 4 431 486 A (BALMAT JEAN L [US]) 14 février 1984 (1984-02-14) cité dans la demande	7,10
A	exemples 1-2 -----	1-6,8,9
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
28 juin 2012	05/07/2012	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Lacombe, Céline

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050987

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006069110	A2	29-06-2006	CN 101128583 A 20-02-2008
			EP 1828385 A2 05-09-2007
			JP 4776629 B2 21-09-2011
			JP 2008525030 A 17-07-2008
			WO 2006069110 A2 29-06-2006

US 4431486	A	14-02-1984	AUCUN
