(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 2012/153042 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/FR2012/050986

(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 :
1153905 6 mai 2011 (06.05.2011) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **ROQUETTE 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 Dorchies, F-59000 Lille (FR).

(74) Mandataires : **GALLOIS, Valérie** et al.; Becker & Associes, 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))*

WO 2012/153042 A1

(54) Title : METHOD FOR PRODUCING A PARTIALLY PURIFIED GLYCOLIC ACID

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION D'UN ACIDE GLYCOLIQUE PARTIELLEMENT PURIFIE

(57) Abstract : The invention relates to a method for producing a glycolic acid of fermentation origin, having a colorimetric quality of between 300 and 1000 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; converting the glycolates into glycolic acid in such a way as to obtain a free glycolic acid solution; optionally eliminating all or some of the organic impurities and/or soluble minerals by means of a separation technology selected from the group consisting of the weak anionic resins and of the activated carbon or granular carbon black, individually or combined; 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 une qualité colorimétrique comprise entre 300 et 1000 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, convertir les glycolates en acide glycolique, de manière à obtenir une solution d'acide glycolique libre, éventuellement éliminer en tout ou partie les impuretés organiques et/ou minérales solubles à l'aide d'une technologie séparative choisie dans le groupe constitué des résines anioniques faibles et du charbon actif ou noir granulaire, prises seules ou en combinaison, distiller la solution d'acide glycolique libre, 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.

PROCEDE DE PREPARATION D'UN ACIDE GLYCOLIQUE PARTIELLEMENT PURIFIE

La présente invention se rapporte à un procédé de purification partielle 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 carbozyliques.

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

- 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 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 heures. Cette mesure colorimétrique est réalisée sur spectrocolorimètre 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 « partiellement purifié » s'entend alors d'un acide glycolique présentant entre 300 et 1000 APHA.

Un acide glycolique de pureté élevée présente quant à lui moins de 300 APHA.

L'acide glycolique partiellement purifié selon l'invention peut être mis en œuvre dans les applications suivantes :

- en cosmétologie, comme produit de soins de la peau, le plus souvent comme agent de « desquamation » chimique, grâce à sa petite taille et à son excellente capacité à pénétrer la peau,

- dans l'industrie textile comme agent de teinture et de tannage,

- dans l'industrie de transformation des aliments comme aromatisant et comme agent de conservation,

- dans les industries du bâtiment comme agent nettoyant pour le béton,

- dans les industries diverses, pour la préparation d'émulsions, de solvants et comme additifs pour encre et peinture afin d'améliorer les propriétés d'écoulement et de brillant.

Du point de vue commercial, les produits dérivés importants de l'acide glycolique sont notamment le méthyle glycolate et le butyle glycolate. Ce dernier est mis en œuvre comme solvant dans certains vernis, car non volatile et présentant une bonne capacité de dissolution.

L'acide glycolique est classiquement préparé par voie chimique :

- à partir d'acide chloracétique et de soude,

- par hydrogénation de l'acide oxalique, ou

- par hydrolyse de cyanohydrine 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.

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*. 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 un glycolate d'ammonium.

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.

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 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 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 :

i) atténuer ses voies de consommation du glyozylate 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 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 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 recombinante hôte est préférentiellement endogène, ou est sélectionnée dans le groupe constitué des gènes *ycdW* 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.

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.

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

- la distillation,
- 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 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 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 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.

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, qui 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 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 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.

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

Cette cristallisation est réalisée par refroidissement d'une solution aqueuse d'acide glycolique, pour obtenir de l'acide glycolique de haute pureté.

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 :

- 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 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.

Pour la préparation d'un acide glycolique partiellement purifié, il peut être envisagé de mettre en œuvre des étapes de cristallisation moins complexes.

Cependant, même simplifiée, cette méthode est loin d'être considérée comme une méthode de choix.

En effet, par principe, comme la solubilité de l'acide glycolique en solution dans l'eau est très élevée, un rendement

élevé de cristallisation ne s'obtient que si la température est abaissée à au moins 10°C en deçà du point de congélation du cristal.

Ce qui nécessite la mise en œuvre de systèmes de réfrigération à grande échelle, incompatibles avec un procédé industriellement rentable.

Par ailleurs, la récupération des cristaux implique des systèmes de séparation solide/liquide à également grande échelle, telle la centrifugeuse.

De tout ce qui précède, il en résulte qu'aucune des étapes unitaires de cristallisation ou de distillation n'est réellement satisfaisante, chaque étape conservant les limitations qui lui est propre.

Il en résulte également qu'il demeure un besoin non satisfait de disposer d'un procédé efficace et économiquement viable de purification même partielle d'acide glycolique.

La société Demanderesse a trouvé que ce besoin pouvait être 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 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.

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.

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

Le procédé selon l'invention de préparation d'un acide glycolique d'origine fermentaire, présentant une qualité

colorimétrique comprise entre 300 et 1000 APHA, comprend les étapes suivantes :

1) clarifier le milieu de fermentation contenant les glycolates,

2) convertir les glycolates en acide glycolique, de manière à obtenir une solution d'acide glycolique libre,

3) éventuellement éliminer en tout ou partie les impuretés organiques et/ou minérales solubles à l'aide d'une technologie séparative choisie dans le groupe constitué des résines anioniques faibles et du charbon actif, prises seules ou en combinaison,

4) distiller la solution d'acide glycolique libre, 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 a 5 min, de préférence compris entre 0 et 2 minutes, et

5) récupérer l'acide glycolique ainsi distillé.

La première étape de ce procédé conforme à l'invention 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 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 WO 2007/140.816 et WO 2007/141.316, souche de génotype : MG165 Δ*aceB* Δ*gcl* Δ*glc*DEFGB Δ*aldA* Δ*iclR* Δ*pgi*::Cm Δ*edd-eda*::Cm Δ*udh*A::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 convertir les glycolates en acide glycolique, de manière à obtenir une solution d'acide glycolique libre.

Cette étape d'acidification 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.

En préambule de cette deuxième étape, si l'électrodialyse bipolaire est choisie (la membrane bipolaire assurant la dissociation de l'eau en proton et ion hydroxyle), 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.

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 deuxième étape du procédé conforme à l'invention 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.

Comme il sera exemplifié ci-après, la société Demanderesse convertit 90 % des glycolates par électrodialyse bipolaire et les 10 % résiduels par traitement sur résine échangeuse de cations forte.

La troisième étape du procédé conforme à l'invention consiste à éventuellement éliminer en tout ou partie les impuretés organiques et/ou minérales solubles à l'aide d'une technologie séparative choisie dans le groupe constitué des résines anioniques faibles et du charbon actif, prise seule ou en combinaison.

De manière avantageuse, la société Demanderesse recommande en effet après l'étape de conversion totale des glycolates en acide glycolique libre de réaliser une étape d'élimination des impuretés minérales solubles tels les anions minéraux par passage sur une résine anionique faible ayant comme structure un squelette polystyrénique (par exemple une résine Lewatit S4528 sous forme base libre).

Cette étape permet également l'élimination en partie des impuretés organiques solubles tels des acides aminés.

En complément de ce traitement, il peut être alors préconisé une étape de décoloration au charbon actif (par exemple à 5 % de matière sèche), ayant pour effet de réduire considérablement les teneurs en impuretés organiques solubles (précurseurs de colorations et azote organique).

Ce traitement permet d'améliorer la stabilité thermique de l'acide glycolique produit, comme il sera exemplifié ci-après.

La quatrième étape du procédé conforme à l'invention consiste à distiller la solution d'acide glycolique libre, 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 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 d'au moins 70 % et un abattement important de la coloration et de ses précurseurs.

Grâce à cette conduite particulière de l'étape de distillation, 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 a 2 min.

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.

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 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 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 utilisé, il est possible d'effectuer cette étape de distillation à une pression inférieure à 1 mbar, voire jusqu'à 10^{-3} mbar.

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.

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 190°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.

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 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 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 a l'extérieur de la chambre de distillation. Les distillateurs utilisés pour la mise en œuvre de 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 racleur tournant qui permet l'étalement continu en film de la solution à 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 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 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 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 cinquième étape du procédé conforme à l'invention consiste enfin à récupérer l'acide glycolique ainsi distillé.

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 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.

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 en ce qu'il présente un indice colorimétrique allant de 300 à 1000 APHA. Un indice colorimétrique allant de 300 à 1000 APHA englobe un indice colorimétrique de 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 et 1000 APHA. Du fait de son origine fermentaire,

l'acide glycolique selon l'invention peut contenir des impuretés organiques en une quantité d'au plus 10% en poids sec.

De préférence, l'acide glycolique présente au plus 5%, voire au plus 2% en poids sec d'impuretés organiques. L'acide glycolique présente généralement de 0,3% à 2% en poids d'impuretés.

Ces impuretés organiques proviennent du procédé de fermentation utilisé préalablement au procédé de préparation selon l'invention. Ces impuretés correspondent essentiellement à des 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 qu'impuretés:

- de 0,2% à 5%, de préférence de 0,2% à 1,5% d'acide lactique, et/ou
- de 0,01% à 3%, de préférence de 0,01% à 1% d'acide succinique, et/ou
- 0,01% à 4%, de préférence de 0,01% à 0,5% d'acide acétique, et/ou
- 0,01% à 1%, de préférence de 0,01% à 0,5% d'acide formique, et/ou
- au plus 1% de préférence au plus 0,02% d'acide citrique,

les pourcentages étant ezprimés 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 proportions indiquées ci-dessus.

L'acide glycolique d'origine fermentaire selon l'invention présente un indice colorimétrique et un degré de pureté qui le rend adapté à des utilisations dans les industries cosmétiques, alimentaires, textile et du bâtiment. En particulier, l'acide glycolique selon l'invention peut être utilisé en tant qu'agent de desquamation de la peau, agent de teinture et de tannage,

agent de conservation, agent nettoyant, et additif pour encre et peinture.

Un objet supplémentaire selon l'invention est un procédé de préparation d'une composition comprenant de l'acide glycolique d'origine fermentaire, ledit procédé de préparation comprenant les étapes consistant à :

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

b) Obtenir la composition en utilisant l'acide glycolique fourni à l'étape a).

La composition finale peut être une composition pharmaceutique, une composition cosmétique, d'une composition alimentaire ou une composition destinée à une utilisation industrielle. Il peut en particulier s'agir d'une composition de nettoyage d'installations industrielles, d'une composition de teinture, de peinture, d'encre ou de tannage ou encore d'une composition destinée à une utilisation dans un procédé chimique.

Selon la composition désirée, l'étape b) peut comprendre le mélange de l'acide glycolique obtenu à l'étape a) avec un ou plusieurs solvants ou composés.

Pour l'obtention d'une composition cosmétique, l'acide glycolique d'origine fermentaire peut être mélangé avec un ou plusieurs excipients acceptables sur un plan cosmétique et éventuellement avec un ou plusieurs ingrédients actifs additionnels.

De même pour l'obtention d'une composition de peinture, l'acide glycolique selon l'invention peut être mélangé avec, entre autres, une charge, un diluant et un pigment.

Pour l'obtention d'une composition de lavage, l'acide glycolique peut être mis en solution, par exemple, avec un solvant, de préférence de l'eau, de maniere à obtenir une solution concentrée d'acide glycolique présentant de 60% à 80% en poids, de préférence environ 70% en poids d'acide glycolique. Cette composition peut comprendre d'autres agents de nettoyage.

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 spectrocolorimètre 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 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 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

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 900 APHA

L'acide glycolique est produit par fermentation du glucose par la souche MG165 Δ*aceB* Δ*glcl* Δ*glcDEFGB* Δ*aldA* Δ*iolR* Δ*pgi*::Cm Δ*edd-eda*::Cm Δ*udhA*::Cm (pME101-*ycdW*) citée plus haut (cf. les demandes de brevet internationales WO 2007/140.816 et WO 2007/141.316).

Un moût de fermentation, obtenu selon le protocole décrit dans les demandes de brevet internationales ci-avant est purifié selon les 3 étapes principales selon l'invention :

- Elimination de la biomasse et des insolubles
- Acidification
- Distillation

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 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	0,5
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 (Rohm & Haas IRC 747) à un débit de 2 BV/h afin d'éliminer les cations divalents qui détérioreraient les membranes bipolaires.

Le moût de fermentation est alors acidifié 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 présente la composition donnée dans le tableau 2.

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	0,3
NH4	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	2,7
Phosphates	2,3
Cl	0,5
Mg	< 0,1
Ca	traces
Fe	Traces
Coloration APHA après test thermique	>> 1000 (hors gamme)

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 30mBar.

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

Tableau 3. Composition du distillat

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	91,3
Acide Citrique	0,5
Acide Lactique	3,2
Acide Succinique	2,1
Acide Acétique	2
Acide formique	0,4
Glucose libre (ppm)	< 20
Glucose total (ppm)	< 20
Azote organique	80 ppm sec
Coloration APHA après test thermique	900

Le procédé conforme à l'invention permet une amélioration importante de la stabilité thermique de l'acide glycolique produit.

De plus, le temps de séjour court imposé par la technologie de distillation « short path », autorisant la présence d'eau dans la matière première permet d'obtenir un distillat avec une teneur très faible en oligomères (2% de dimères).

Enfin, l'acide glycolique est de pureté satisfaisante pour des applications industrielles (les principales impuretés sont des acides organiques non gênant pour le nettoyage industriel par exemple).

Exemple 2. Préparation d'un acide glycolique présentant une qualité colorimétrique de 700 APHA

Le moût de fermentation est acidifié comme décrit dans l'exemple 1.

Il est ensuite passé sur résine anionique faible à squelette styrénique (Lewatit® S4528 sous forme base libre).

La composition du milieu en sortie de résine anionique est présentée dans le tableau 4 suivant.

Tableau 4 : Composition de la solution acidifiée traitée sur résine anionique

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	89,3
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1,3
Acide Succinique	1,3
Acide Acétique	4,5
Acide formique	< 1,0
Glucose libre (ppm)	75
Glucose total(ppm)	500
Azote organique	410 ppm /sec
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

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 30mBar.

Le rendement de récupération de l'acide glycolique est de 70 % et la stabilité thermique du distillat est améliorée comme le montre le tableau 5.

Tableau 5 : Composition du distillat

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	98
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	0,3
Acide formique	0,2
Glucose libre (ppm)	< 20
Glucose total (ppm)	< 20
Azote total (ppm)	44
Coloration APHA après test thermique	700

L'ajout d'une étape d'élimination des anions sur résine a permis de retenir également des précurseurs de coloration. La qualité du distillat est ainsi améliorée

Exemple 3. Préparation d'un acide glycolique présentant une qualité colorimétrique de 400 APHA

Le mout de fermentation est clarifié, acidifié et déminéralisé dans les conditions décrites dans les exemples 1 et 2.

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 précurseurs 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 6.

Tableau 6 : Composition de la solution déminéralisée 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
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

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 % et la stabilité thermique du distillat est améliorée comme le montre le tableau 7.

Tableau 7 : Composition du distillat

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	98
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	1
Acide Succinique	0,5
Acide Acétique	0,3
Acide formique	0,2
Glucose libre (ppm)	25
Glucose total (ppm)	100
Azote total (ppm)	< 20
Coloration APHA apres test thermique	400

Ces conditions opératoires permettent d'améliorer considérablement, dans la limite que s'est imposée la société Demanderesse, la stabilité thermique de l'acide glycolique.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un acide glycolique d'origine fermentaire, présentant une qualité colorimétrique comprise entre 300 et 1000 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) convertir les glycolates en acide glycolique, de manière à obtenir une solution d'acide glycolique libre,

3) éventuellement éliminer en tout ou partie les impuretés organiques et/ou minérales solubles à l'aide d'une technologie séparative choisie dans le groupe constitué des résines anioniques faibles et du charbon actif ou noir granulaire, prises seules ou en combinaison,

4) distiller la solution d'acide glycolique libre, 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

5) 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 à 3, 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.

5. Acide glycolique pouvant être obtenu selon le procédé défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.

6. Utilisation de l'acide glycolique obtenu selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 4 comme agent de desquamation de la peau, agent de teinture et de tannage, comme agent de conservation, comme agent nettoyant, et comme additifs pour encre et peinture.

7. Utilisation de l'acide glycolique obtenu selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans les industries cosmétiques, alimentaires, textiles, du bâtiment et industries diverses.

8. Procédé de préparation d'une composition comprenant de l'acide glycolique d'origine fermentaire, ledit procédé de préparation 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 4, et

b) Obtenir la composition en utilisant l'acide glycolique fourni à l'étape a).

9. Procédé de préparation selon la revendication 8 dans lequel la composition est choisie parmi une composition pharmaceutique, une composition cosmétique, une composition alimentaire ou une composition destinée à un usage industriel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/050986

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	5-9
A	example 28 page 1, line 10 - line 27 page 32, line 1 - page 40, line 35	1-4

X	US 4 431 486 A (BALMAT JEAN L [US]) 14 February 1984 (1984-02-14) cited in the application	5
A	examples 1-2	1-4,7-9

☐ 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	Date of mailing of the international search report
28 June 2012	06/07/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lacombe, Céline

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2012/050986

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/FR2012/050986

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	5-9
A	exemple 28 page 1, ligne 10 - ligne 27 page 32, ligne 1 - page 40, ligne 35	1-4

X	US 4 431 486 A (BALMAT JEAN L [US]) 14 février 1984 (1984-02-14) cité dans la demande	5
A	exemples 1-2	1-4,7-9

☐ 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	06/07/2012

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lacombe, Céline

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2012/050986

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	