(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 2012/153041 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/FR2012/050985

(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 :
1153903 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) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **FIEY, Guillaume** [FR/FR]; 11 avenue Dorchies, F-59000 Lille (FR). **IBERT, Mathias** [FR/FR]; 11 rue Jules Verne, F-59930 La Chapelle D'armentieres (FR). **SALOME, Antoine** [FR/FR]; 59 rue du Général de Gaulle, 1er étage, F-59253 La Gorgue (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 2012/153041 A1

(54) Title : METHOD FOR PURIFYING GLYCOLIC ACID BY DISTILLATION

(54) Titre : PROCEDE DE PURIFICATION DE L'ACIDE GLYCOLIQUE PAR DISTILLATION

(57) Abstract : The invention relates to a method for purifying glycolic acid, comprising the following steps: preparing a solution of free glycolic acid, concentrating said glycolic acid solution to a dry material of more than 60 dry weight %, preferably between 60 and 80 dry weight %; distilling the solution concentrated in this way by means of a distillation technology enabling 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 purification de l'acide glycolique comprenant les étapes suivantes : préparer une solution d' acide glycolique libre, concentrer ladite solution d'acide glycolique a une matière sèche de plus de 60 % en poids sec, de préférence compris entre 60 et 80 % en poids sec, distiller la solution ainsi concentrée 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 PURIFICATION DE L'ACIDE GLYCOLIQUE PAR DISTILLATION

La présente invention se rapporte à un procédé de Purification de l'acide glycolique par distillation.

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, 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 :

- 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.

Comme il sera développé ci-après, une première méthode de mesure colorimétrique consiste à déterminer l'indice de coloration HAZEN ou APHA. Cette mesure colorimétrique est réalisée sur spectrocolorimètre balayant des longueurs d'onde du domaine visible de 380 à 780 nm, et est exprimée en unité APHA. Cet indice permet de mesurer des colorations jusqu'à 1000 APHA.

Les solutions donnant des indices HAZEN supérieurs à 1000 APHA sont mesurées par une seconde méthode de détermination de l'indice de coloration : la méthode ICUMSA. Cette mesure colorimétrique est réalisée sur spectrocolorimètre à la longueur d'onde de 420 nm, et est exprimée en unité ICUMSA.

Au sens de l'invention, le procédé de purification par distillation consiste alors à réduire de 60 à 98 % la charge colorimétrique de l'acide glycolique, exprimée en unités ICUMSA.

Au sens de l'invention, l'acide glycolique préparé par ce procédé de purification par distillation présente un indice colorimétrique compris entre 50 et 150 APHA, lorsque d'origine chimique, et présente un indice colorimétrique inférieur à 600 APHA lorsque d'origine fermentaire.

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

Mais l'acide glycolique est classiquement préparé par voie chimique :

- à partir d'acide chloracétique et de soude,
- par hydrogénation de l'acide oxalique,
- par hydrolyse de cyanohydrine dérivé du formaldéhyde, ou
- par carbonylation du formaldéhyde dans l'eau en présence d'acide hydroxyacétique, avec de l'acide sulfurique comme catalyseur.

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 préparé par voie enzymatique (« bioconversion enzymatique ») mais aussi par fermentation.

La production d'acide glycolique par bioconversion enzymatique 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 du 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 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 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 gene *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.

L'acide glycolique produit par voie chimique, par voie de bioconversion enzymatique ou fermentaire est généralement de faible pureté, ce qui se traduit par une médiocre stabilité thermique (valeur de colorimétrie dans la limite de détection de la méthode de mesure, i.e. plus de 1000 APHA).

Pour éliminer les impuretés résiduelles, deux procédés de purification de l'état de la technique sont classiquement mis en œuvre :

- 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 WO 1992/05138, WO 2006/069110 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.

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 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.

Il en est de même pour la proposition de réaliser la 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.

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.

Il a été également décrit d'autres procédés de purification 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 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.

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 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.

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.

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.

Quoi qu'il en soit, que les étapes unitaires de cristallisation ou de distillation soient utilisée 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 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 satisfait, contre toute attente, par la mise en œuvre d'une étape de distillation de l'acide glycolique libre, en présence d'eau, dans des conditions particulières.

La société Demanderesse va donc à l'encontre d'un préjugé technique qui considère qu'il n'est pas possible d'utiliser la distillation de l'acide glycolique libre pour le purifier.

Or, comme va le démontrer la société Demanderesse, c'est au contraire par la mise en œuvre de cette étape de procédé de purification qu'il est possible d'obtenir des fractions distillées des très faibles colorations à partir de solutions d'acide glycolique libre à 70 %, préparées par voie chimique ou par voie fermentaire.

Comme énoncé ci-avant, le niveau de pureté de l'acide glycolique purifié est déterminé par la mesure d'un indice colorimétrique qui traduit la stabilité thermique de l'acide glycolique produit.

Comme énoncé ci-avant, le procédé de purification par distillation conforme à l'invention permet alors de réduire de 60 à 98 % la charge colorimétrique de l'acide glycolique, exprimée en unités ICUMSA.

L'acide glycolique préparé par ce procédé de purification par distillation présente un indice colorimétrique :

- compris entre 50 et 150 APHA, lorsque d'origine chimique, et

- présente un indice colorimétrique inférieur à 600 APHA lorsque d'origine fermentaire.

L'étape de distillation permet de réaliser un abattement significatif de la colorimétrie de l'acide glycolique produit.

Le procédé selon l'invention de purification de l'acide glycolique comprend alors les étapes suivantes :

1) préparer une solution d'acide glycolique libre,

2) concentrer ladite solution d'acide glycolique à une matière sèche de plus de 60 % en poids sec, de préférence compris entre 60 et 80 % en poids sec,

3) distiller la solution ainsi concentrée 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.

La première étape du procédé conforme à l'invention consiste à préparer une solution d'acide glycolique libre.

Au sens de l'invention, l'origine de l'acide glycolique (chimique, bioconversion enzymatique ou fermentaire) importe peu.

Préparé par voie chimique, l'acide glycolique libre peut être utilisé en tant que tel.

Si l'acide glycolique est préparé par voie de bioconversion enzymatique ou fermentaire, il faut procéder à une série d'étapes préalables comprenant :

- l'élimination des impuretés organiques solubles et insolubles,
- si produit sous forme de sels d'acide glycolique (ou glycolates), l'acidification desdits glycolates en acides glycoliques libres.

L'élimination des impuretés organiques insolubles (i.e. la biomasse, les protéines insolubles résiduelles et des particules insolubles) est classiquement réalisée par clarification du milieu de fermentation.

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.

Les impuretés organiques solubles de la solution de glycolates clarifiée sont ensuite éliminées à l'aide de technologie choisie dans le groupe constitué de l'électrodialyse conventionnelle et de la nanofiltration.

La conversion des glycolates en acide glycolique libre est réalisée quant à elle 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.

La deuxième étape de ce procédé conforme à l'invention consiste à concentrer l'acide glycolique ainsi obtenu par voie chimique, de bioconversion enzymatique ou fermentaire à une

matière sèche de plus de 60 % en poids sec, de préférence compris entre 60 et 80 % en poids sec.

Cette concentration peut être réalisée par toute méthode connue en soi de l'homme du métier.

La société Demanderesse a trouvé 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.

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.

La troisième étape du procédé conforme à l'invention consiste à distiller la solution d'acide glycolique libre ainsi concentrée 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 trouvé que de manière surprenante et inattendue 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 trouvé que la réduction du temps d'exposition de l'acide glycolique à température élevée et réduit avantageusement le phénomène de condensation.

Grâce à cette conduite particulière de l'étape de distillation sur un acide glycolique libre 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.

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.

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.

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 à 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 ezterne 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 180°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 quatrième étape du procédé conforme à l'invention consiste enfin à récupérer l'acide glycolique libre ainsi distillé.

Le procédé de purification par distillation permet de réduire de 60 à 98 % la charge colorimétrique de l'acide glycolique, exprimée en unités ICUMSA.

L'acide glycolique préparé par ce procédé de purification par distillation présente un indice colorimétrique compris

entre 50 et 150 APHA, lorsque d'origine chimique, et présente un indice colorimétrique inférieur à 600 APHA lorsque d'origine fermentaire.

Un objet supplémentaire de la présente invention est donc un acide glycolique d'origine chimique présentant un indice colorimétrique compris entre 50 et 150 APHA pouvant être obtenu, ou obtenu, selon le procédé de la présente invention.

Un autre objet de l'invention est un acide glycolique d'origine fermentaire ayant un indice colorimétrique inférieur à 600 APHA obtenu selon le procédé de la présente invention.

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

La mesure de coloration se fait sur deux échelles de colorations connues : - coloration HAZEN
- coloration ICUMSA

Coloration HAZEN

La mesure de la coloration HAZEN s'effectue directement, sur un spectrocolorimètre LICO 200 (DR LANGE) balayant des longueurs d'onde du domaine visible de 380nm à 780nm, et est exprimée en unité APHA.

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.

Cet indice permet de mesurer des colorations jusqu'à 1000 APHA et n'est pas adapté pour des colorations supérieures.

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

Les solutions donnant des indices HAZEN > 1000 APHA seront mesurées par une méthode de détermination de l'indice de coloration ICUMSA.

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.

Coloration « ICUMSA »

La mesure de coloration (> 1000 APHA) d'une solution d'acide glycolique à 70 % de matière sèche, est réalisée au moyen d'un spectrophotomètre et est fondée sur la diminution de l'intensité lumineuse d'un faisceau monochromatique qui traverse la solution à analyser.

Pour la détermination de la coloration des sucres blancs et d'autres produits sucrés l'ICUMSA a officiellement adopté la méthode de mesure à la longueur d'onde de 420 nm.

Les mesures d'absorbances à 420 nm, sont réalisées à l'aide d'un spectrophotomètre UV/visible de type UVIKON 923, dans des cuves plastiques à usage unique de 10 mm.

Les mesures de coloration peuvent s'effectuer en milieu concentré ou dilué. Les résultats sont ensuite corrélés en fonction de la matière sèche (ou lecture réfractrométrique en Brix) et de la densité de l'échantillon selon la formule suivante :

Coloration « ICUMSA » = DO_{420nm} * 100000 / Bx_{20} * d_{20}

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. Distillation d'un acide glycolique préparé par voie Chimique

La composition de la matière première est présentée dans le Tableau 1 suivant :

Tableau 1.

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	92,7
Acide Citrique	< 0,02
Acide Lactique	< 0,5
Acide Succinique	< 0,5
Acide Acétique	< 0,5
Acide formique	1,1
Glucose libre	Nd
Glucose total	Nd
Azote total (ppm)	Nd
NH_4	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	<0.02
Phosphates	<0.02
Cl	<0.02
Mg	< 0,1
Ca	< 0,1
Fe	< 0,1

Nd: non détectable

Cette matière première correspond à une solution aqueuse à 70% de matière sèche.

Les résultats de décoloration de l'acide glycolique préparé par voie chimique sur évaporateur à film mince agité à condenseur interne de marque VTA (A = 0,06 m2) sont présentés dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2.

Matière première	Distillation					distillats	décoloration "ICUMSA"
"ICUMSA"après test thermique	T°C alim	Débit(Kg/h)	T°C évaporateur	vide évaporateur (mbar)	Rdt%	coloration "ICUMSA"	après Test Thermique(%)
S20	15	3,5	155	30-35	56	63	88
	15	3,4	165	30-35	59	87	83
	15	3,6	175	30-35	65	209	60
	23,6	2,33	145	30,29	59,8	110	79
	26,2	2,28	148	29,64	65,8	34	94
	26,5	2,59	141	29,29	54,9	51	90
	26,7	3,08	145	29,06	55,3	30	94
	26,7	3,17	148	29,32	60,6	22	96
	26,3	3,93	151	28,7	57,2	63	88

L'abattement de coloration « ICUMSA » donne dans ce cas des valeurs comprises entre 60% et 96%.

Les colorations « ICUMSA » des distillats obtenus à partir de cette matière première se situe entre 22 et 209 après test thermique. Ce qui correspond pour une échelle de coloration HAZEN à des valeurs comprises entre 50 APHA et 150 APHA.

Exemple 2. Distillation d'un acide glycolique préparé par voie chimique artificiellement enrichi en impuretés.

Cet exemple a pour objectif de démontrer l'efficacité du procédé selon l'invention à éliminer les principales impuretés rencontrées lors de la préparation d'acide glycolique par voie fermentaire.

On ajoute dans de l'acide glycolique préparé par voie chimique 1,5 % sur sec d'acide lactique, 1,38 % sur sec d'acide succinique, et 715 ppm sec de D-glucose.

Les analyses de la matière première de distillation figurent dans le tableau 3 suivant.

Tableau 3

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	95,8
Acide Citrique	< 0,03
Acide Lactique	1,51
Acide Succinique	1,38
Acide Acétique	< 0,1
Acide formique	0,5
Glucose libre (ppm)	715
Glucose total (ppm)	715
Azote total (ppm)	75
NH4	< 0,1
Na	< 0,1
K	< 0,1
Sulfates	< 0,03
Phosphates	< 0,02
Cl	< 0,02
Mg	< 0,1
Ca	< 0,1
Fe	< 0,1

Les résultats de décoloration de l'acide glycolique préparé par voie chimique et enrichi en impuretés sur évaporateur à film mince agité à condenseur interne de marque VTA (A = 0,06 m2) sont présentés dans le tableau 4 suivant.

Tableau 4

Matière première	Distillation					distillats	décoloration "ICUMSA"
"ICUMSA"après test thermique	T°C alim	Débit (Kg/h)	T°C évaporateur	vide évaporateur(m bar)	Rdt%	coloration "ICUMSA"	après Test Thermique(%)
2025	25	3,3	177	30	60	276	86
	25	2,9	177	30	67	211	90
	25	3	177	30	70	260	90
	25	3,97	177	30	57,5	217	89
	25	2,5	177	30	73	183	91
	25	2,44	147	30	85	70	97
	25	3,8	160	30	40	198	90

L'abattement de coloration HAZEN n'est pas quantifiable, car la coloration HAZEN initiale est trop élevée (> 1000 APHA).

L'abattement de coloration « ICUMSA » donne dans ce cas des valeurs comprises entre 86% et 97%.

Les colorations « ICUMSA » des distillats obtenus à partir de cette matière première se situe entre 70 et 276 après test

thermique. Ce qui correspond pour une échelle de coloration HAZEN à des valeurs comprises entre 150 APHA et 400 APHA.

Exemple 3. Distillation d'un acide glycolique préparé par voie fermentaire.

La composition de la matière première est donnée dans le tableau 5 suivant.

Tableau 5

Composés	Teneur typique (%/sec)
Acide Glycolique	93,3
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 total (ppm)	550
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 matière première correspond à une solution aqueuse à 70% de matière sèche.

Les résultats de décoloration de l'acide glycolique préparé par voie fermentaire sont donnés dans le tableau 6 suivant.

Tableau 6.

Matière première	Distillation					distillats	décoloration "ICUMSA"
"ICUMSA"après test thermique	T°C alim	Débit (Kg/h)	T°C évaporateur	vide évaporateur(m bar)	Rdt%	coloration "ICUMSA"	après Test Thermique(%)
9863	25	3,5	170	30	58	451	78

L'abattement de coloration HAZEN dans ce cas, n'est pas quantifiable, car la coloration HAZEN initiale est trop élevée (> 1000 APHA).

Mais l'abattement de coloration « ICUMSA » donne dans ce cas une valeur autour de 78 %.

La coloration « ICUMSA » du distillat obtenu à partir de cette matière première est de 451 après test thermique. Ce qui correspond pour une échelle de coloration HAZEN à une valeur 560 APHA.

REVENDICATIONS

1. Procédé de purification de l'acide glycolique comprenant les étapes suivantes :

1) préparer une solution d'acide glycolique libre,

2) concentrer ladite solution d'acide glycolique à une matière sèche de plus de 60 % en poids sec, de préférence compris entre 60 et 80 % en poids sec,

3) distiller la solution ainsi concentrée à l'aide d'une technologie de distillation permettant un temps de séjour très court, inférieur a 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 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.

3. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il permet de réduire de 60 à 98 % la charge colorimétrique de l'acide glycolique, exprimée en unités ICUMSA.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il permet d'obtenir un acide glycolique d'origine chimique présentant un indice colorimétrique compris entre 50 et 150 APHA.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il permet d'obtenir un acide glycolique d'origine fermentaire présentant un indice colorimétrique inférieur à 600 APHA.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/050985

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

☐ 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/FR2012/050985

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4431486 A	14-02-1984	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2012/050985

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

☐ 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/FR2012/050985

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4431486 A	14-02-1984	AUCUN	