

(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
7 août 2014 (07.08.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/118448 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 51/42 (2006.01) C12P 7/42 (2006.01)
C07C 59/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2014/000022

(22) Date de dépôt international :
30 janvier 2014 (30.01.2014)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1350789 30 janvier 2013 (30.01.2013) FR

(71) Déposant : ROQUETTE FRERES [FR/FR]; 1 Rue de la
Haute Loge, F-62136 Lestrem (FR).

(72) Inventeurs : FIEY, Guillaume; 11, Avenue Dorchie, F-
59000 Lille (FR). SALOME, Antoine; 27 A Rue de
Bailleul, F-62580 Willerval (FR).

(74) Mandataires : RENARD, Emmanuelle et al.; Cabinet
Plasseraud, 52 Rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09
(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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
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,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues (règle 48.2.h))

(54) Title : METHOD FOR PURIFYING GLYCOLIC ACID BY HEAT TREATMENT

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

(57) Abstract : The invention relates to a method for purifying a glycolic acid obtained by fermentation, as a result of a heat treat-
ment aiming to eliminate the glucose and the residual sugars from the fermenting carbon source. Such a treatment leads to a glycolic
acid having an improved heat stability compared to products obtained by means of prior art treatment methods based on distillation
and/or crystallisation steps. Advantageously, the glycolic acid produced by the method according to the invention is less subject to
recolouration phenomena that generally occur at high temperatures, and can be easily used to produce polymers and copolymers of
said acid.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de purification d'un acide glycolique obtenu par fermentation, grâce à un traitement
thermique visant à éliminer le glucose et les sucres résiduels issus de la source de carbone en fermentation. Un tel traitement conduit
à un acide glycolique présentant une stabilité thermique améliorée par rapport aux produits obtenus selon les méthodes de traitement
de l'art antérieur à base d'étapes de distillation et/ou de cristallisation. De manière avantageuse, l'acide glycolique résultant du procé-
dé selon la présente invention est moins sujet à des phénomènes de recoloration se produisant généralement à hautes températures, et
pourra être facilement mis en œuvre pour fabriquer des polymères et des copolymères de cet acide.



WO 2014/118448 A1

PROCEDE DE PURIFICATION DE L'ACIDE GLYCOLIQUE PAR TRAITEMENT THERMIQUE

La présente invention se rapporte à un procédé de purification d'un acide glycolique
5 obtenu à partir d'un milieu de fermentation, par mise en œuvre d'un traitement
thermique visant à éliminer le glucose et les sucres résiduels issus de la source de
carbone en fermentation. Ledit traitement conduit en définitive à un acide glycolique
présentant une stabilité thermique améliorée par rapport aux produits obtenus selon
les méthodes de traitement de l'art antérieur à base d'étapes de distillation et/ou de
10 cristallisation. De manière avantageuse, l'acide glycolique résultant du procédé selon
la présente invention est moins sujet à des phénomènes de recoloration se produisant
généralement à hautes températures, et pourra être facilement mis en œuvre pour
fabriquer des polymères et des copolymères de cet acide.

15 L'acide glycolique (HOCH_2COOH), ou acide hydroxy acétique, est le premier
composé de la famille des acides alpha-hydroxy carboxyliques. Il est obtenu par
synthèse chimique à partir d'acide chloroacétique et de soude, par hydrogénation de
l'acide oxalique, ou par hydrolyse de cyanohydrine, dérivé du formaldéhyde. Selon
une autre voie dite bio-sourcée, il peut être isolé de composés naturels tels que la
20 canne à sucre, les betteraves à sucre, les ananas, les melons ou les raisins non mûrs.
Enfin et toujours selon une alternative bio-sourcée, il peut être obtenu par
fermentation ou bioconversion enzymatique.

L'acide glycolique visé dans la présente invention est exclusivement issu d'une étape
25 de fermentation d'une source de carbone renouvelable, tel le glucose (utilisé comme
source carbonée fermentescible modèle). Cette fermentation est réalisée avec un
microorganisme du genre *Escherichia*, *Aureobasidium*, *Williopsis*, *Nocardia* ou
Rhodococcus. De manière très préférée, l'acide glycolique est ici produit par une *E.*
coli recombinante telle que par exemple décrite dans les documents
30 WO 2007/140816 et WO 2007/141316. Néanmoins, le traitement selon l'invention
pourrait être appliqué avec succès à un acide glycolique obtenu à partir de levures.

De par son aptitude à pénétrer facilement l'épiderme, l'acide glycolique trouve de nombreuses applications dans les produits de soin pour la peau : il est notamment connu pour ses propriétés de « peeling », mais aussi pour sa capacité à limiter les
5 rides, les cicatrices d'acné et l'hyperpigmentation. Il est également utilisé dans l'industrie du textile comme additif de tannage, et dans le domaine de l'alimentation comme agent de conservation. De plus, grâce à ses deux fonctions hydroxyle et acide carboxylique, c'est un intermédiaire de synthèse privilégié en chimie organique dans des réactions d'oxydo-réduction, d'estérification et de polymérisation. Enfin, en tant
10 que monomère, il est utilisé dans la synthèse de polymères ou copolymères de l'acide glycolique.

Dans cette dernière application où la réaction de synthèse a lieu à des températures élevées, on observe une modification de la couleur de la résine polymérique ; on
15 pourra se reporter au document « Melt/solid polycondensation of glycolic acid to obtain high-molecular-weight poly(glycolic acid) » (Polymer 41, 2000, pp. 8725–28) qui rapporte l'apparition de zones sombres, notamment pour une réaction de polycondensation à des températures de l'ordre de 200°C. Ce phénomène de recoloration est particulièrement exacerbé lorsqu'on met en œuvre un acide
20 glycolique obtenu par fermentation.

Pour pallier cet inconvénient, on cherche à purifier l'acide glycolique de manière à améliorer sa stabilité thermique, les deux étapes clefs de cette purification étant la distillation et la cristallisation. Il existe à ce sujet une littérature très abondante dont
25 on citera, à titre non exhaustif, les documents EP 1 317 408, EP 0 733 616 et WO 92/05138. Or, même lorsque l'acide glycolique est soumis à ces méthodes de purification, le produit résultant ne présente pas la stabilité thermique requise, et développe invariablement une coloration lorsqu'il est chauffé ; en ce sens, il ne convient pas aux réactions de synthèse des polymères et copolymères d'acide
30 glycolique qui mettent en jeu des températures élevées.

Il demeure donc un besoin non satisfait de disposer d'un procédé simple et efficace permettant de garantir la stabilité thermique de l'acide glycolique produit par fermentation. A cet égard, la société Demanderesse a tout d'abord recherché la cause de ce développement de coloration dans les substances présentes dans le milieu de fermentation, à savoir des produits susceptibles de développer une coloration lorsque
5 dégradés thermiquement, et des produits qui ne sont pas complètement éliminés malgré la conduite des différentes étapes de purification.

Après de nombreuses recherches, la Demanderesse a finalement trouvé que, parmi la
10 diversité des molécules présentes dans le milieu de fermentation, i.e. :

- substances carbonées (glucose...),
- substances azotées (organiques et inorganiques),
- acides organiques divers coproduits avec l'acide glycolique (acides lactique,
15 citrique, succinique, acétique, formique...),
- sels (sulfates, phosphates, chlorures...),
- métaux (calcium, sodium, magnésium, fer,...),

il s'avère que c'était la charge résiduelle en substances carbonées qui était
20 responsable du phénomène de coloration lié à l'emploi de hautes températures. Plus particulièrement, il s'agit de polysaccharides issus de la lyse cellulaire, et du glucose résiduel utilisé comme source carbonée du milieu de fermentation. L'analyse des produits de dégradation thermique des sucres en milieu acide a permis d'identifier notamment le 5-HMF, le furfural, l'acide lévulinique et l'acide formique.

25

La société Demanderesse a ensuite trouvé que pour éviter l'apparition de cette charge colorée, plutôt que d'utiliser une technique de purification spécifique d'élimination des sucres résiduels et du glucose résiduel (étape de purification lourde qui serait venue s'ajouter au procédé de purification de base), il fallait préférer une étape de
30 carbonisation des sucres. Ainsi, il est plus aisé d'éliminer les produits de dégradation thermique issus de la carbonisation des sucres que les sucres eux-mêmes.

Dans l'état de l'art, un traitement de carbonisation des sucres contaminant une solution d'acide organique produit par fermentation a déjà été décrite dans le brevet US 5 488 156, cette méthode étant dédiée de manière exclusive à la purification de l'acide lactique. Ce document ne divulgue ni ne suggère que cette technologie peut s'appliquer à d'autres acides organiques.

De plus, ce document décrit un traitement d'une solution aqueuse contenant 88 % en poids d'acide lactique à 180°C pendant 3 heures. Or, comme expliqué en détails par la suite, le test développé pour l'acide glycolique dans la présente Demande est bien différent : solution à 45 % en poids d'acide glycolique traitée à 140°C au moins pendant 2 heures. Il s'ensuit que les traitements thermiques pour stabiliser ces deux acides organiques seront aussi dissemblables que leurs propriétés sont différentes.

Poursuivant ses recherches en vue de mettre au point un procédé efficace pour stabiliser thermiquement l'acide glycolique obtenu par fermentation, la société Demanderesse est parvenue à s'affranchir des méthodes classiques de distillation et de cristallisation recommandées pour cet acide. De plus, elle a su identifier les impuretés à l'origine des problèmes de coloration résultant de l'instabilité thermique de cet acide : des traces de polysaccharides et de glucose, ledit glucose étant utilisé comme source carbonée du milieu de fermentation. Enfin, elle a réussi à identifier un procédé adéquat alors que celui-ci était uniquement recommandé pour un autre acide organique, et est parvenue à en préciser les conditions optimales dans le cadre de la purification de l'acide glycolique.

Aussi, le procédé de purification d'un acide glycolique thermiquement stable à partir d'un milieu de fermentation contenant un acide glycolique, doit précisément comprendre les étapes suivantes :

a) clarifier ledit milieu de fermentation,

- 5
- b) acidifier le milieu issu de l'étape a) à une valeur de pH inférieure à 2 et éliminer les anions minéraux,
 - c) préparer à partir du milieu issu de l'étape b) une solution d'acide glycolique à au moins 45 % en poids de matière sèche, de préférence à
10 au moins 60% de matière sèche,
 - d) chauffer ladite solution d'acide glycolique à une température comprise entre 140 et 200°C, de préférence à une température d'environ 180°C, de préférence à un pH inférieur à 1, pendant une durée comprise entre 4 et 10 heures, de préférence entre 6 et 10 heures,
 - e) diluer, filtrer et décolorer la solution d'acide glycolique ainsi traitée afin d'éliminer toutes les substances colorantes générées par l'étape d),
 - f) isoler l'acide glycolique thermiquement stable ainsi obtenu.

15 Par milieu de fermentation, on entend un mélange diphasique constitué de la biomasse productrice d'acide glycolique et d'une phase aqueuse contenant l'acide glycolique, les impuretés synthétisées et libérées par la biomasse ainsi que les nutriments et sels résiduels non consommés.

20 Ce milieu peut provenir de toute fermentation produisant des glycolates, notamment de cultures bactériennes, par exemple *E. coli*. 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 DaceB Dgcl DglcDEFGB Dalda DicIR Dpgi::Cm Dedd-eda::Cm DudhA::Cm (pME101-ycdW).

25 La clarification du milieu de fermentation s'entend de l'élimination des « impuretés organiques insolubles », telles que la biomasse, les protéines insolubles résiduelles et les particules insolubles. La solution clarifiée est typiquement une solution limpide. Ladite clarification est réalisée notamment par toutes les techniques de filtration bien
30 connues de l'homme du métier, et préférentiellement par microfiltration avec des membranes disposant d'un seuil de coupure compris entre 0,1 µm et 1 µm.

La deuxième étape consiste à acidifier la solution et à éliminer les anions minéraux. L'acidification de la solution d'acide glycolique clarifiée a pour objet de convertir les glycolates produits par fermentation en acides glycoliques libres. Cette acidification s'entend de la régulation du pH à une valeur inférieure à 2. Cette conversion des glycolates en acides glycoliques libres 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.

10

Pour le cas où l'électrodialyse bipolaire est choisie, la société Demanderesse recommande d'éliminer les impuretés solubles azotées, notamment par floculation ou par électrodialyse conventionnelle, afin d'éviter l'encrassement des membranes d'électrodialyse bipolaire causée par leur dénaturation et leur floculation lors de l'acidification.

15

Pour le cas où l'électrodialyse bipolaire est choisie, la société Demanderesse recommande également 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.

20

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

30

Suite à son acidification, la solution est débarrassée des anions minéraux qu'elle contient par passage sur résine échangeuse d'anions de type DVB polystyrénique avec groupes ammonium tertiaires (faiblement basiques).

5

La troisième étape du procédé conforme à l'invention consiste à préparer, à partir du milieu de fermentation ainsi clarifié et acidifié, une solution d'acide glycolique à au moins 45 % en poids de matière sèche, de préférence à au moins 60 %. Celle-ci présente préférentiellement une richesse d'au moins 25 % en poids d'acide glycolique. Concrètement, on parvient par exemple à régler la teneur en matière sèche de la solution à une valeur d'au moins 45 % en poids par évaporation de l'eau sous vide (notamment avec un évaporateur en flot tombant). C'est ainsi que contrairement à l'enseignement du document l'US 5 488 156, il n'est pas nécessaire à cette étape de concentrer le filtrat (renfermant de 8 à 20 % en poids d'acide lactique - voire entre 10 et 12 % d'acide lactique), à une matière sèche de 80 % en poids.

10
15

La quatrième étape du procédé conforme à l'invention consiste à chauffer ladite solution d'acide glycolique à une température comprise entre 140 et 200°C, de préférence à une température d'environ 180°C, de préférence à une valeur de $\text{pH} \leq 1$ (notamment par ajout d'acide sulfurique), pendant une durée comprise entre 4 et 10 heures, de préférence entre 6 et 10 heures. Les exemples suivants supportent la présente Demande et démontrent tout l'intérêt de travailler dans de telles conditions de procédé.

20

La société Demanderesse a ainsi trouvé que le traitement de carbonisation du glucose résiduel et des polysaccharides d'origine cellulaire contenus dans la solution d'acide glycolique nécessite des conditions opératoires complètement distinctes de celles mises en œuvre dans le brevet US 5 488156. A titre comparatif, le traitement de carbonisation de l'acide lactique dans ce brevet US 5 488 156 était établi à :

25
30

- une température comprise entre 180°C et 230°C, de préférence entre 190°C et 225°C ;
- un pH < 3 ou > 8,5 ;
- un temps de réaction entre 0,5 et 6 heures.

5

La cinquième étape du procédé conforme à l'invention consiste à diluer, à filtrer et à décolorer la solution d'acide glycolique ainsi traitée afin d'éliminer toutes les substances colorantes générées par l'étape d). En effet, pendant le traitement thermique, la dégradation des sucres engendre la formation d'un résidu solide noir, aisément éliminable après dilution et filtration. Cette étape peut être réalisée par filtration frontale (à travers un filtre tulipe par exemple) ou par filtration membranaire. Dans tous les cas, le seuil de coupure à appliquer est de 0,8 à 3 µm.

Le filtrat, débarrassé de ses insolubles présente encore une coloration brune marquée qu'il faut éliminer. Plusieurs moyens peuvent être utilisés dont le charbon actif, les résines adsorbantes ou la nanofiltration. La décoloration est réalisée sur une solution d'acide glycolique à 20 % en poids de matière sèche avec 1 % à 5 % en poids (par rapport au poids d'acide glycolique) de charbon actif poudre, pendant 1 heure à température ambiante, puis filtration sur 0,2 µm (frontale ou membranaire). La nanofiltration peut quant à elle être réalisée entre 20 °C et 50 °C à l'aide d'une membrane présentant un taux de réjection au MgSO₄ de 96 % à 99 % en poids.

La sixième étape du procédé conforme à l'invention consiste enfin à isoler l'acide glycolique thermiquement stable ainsi obtenu. La stabilité thermique de l'acide glycolique produit est déterminée à l'aide d'un test original de mise à l'épreuve thermique du produit fini. Ce test consiste à porter dans un premier temps à 70 % la matière sèche de la solution d'acide glycolique, et à réaliser à température ambiante une première mesure dite ICUMSA 1 de la coloration par la méthode ICUMSA. Après étuvage de la solution à 180°C pendant 2 heures, on réalise ensuite une seconde mesure de coloration selon la méthode précitée. L'indice de stabilité est

défini comme le rapport entre la première et la seconde mesure ICUMSA 2. Plus cet indice est proche de 1, meilleure est la stabilité thermique de l'échantillon considéré.

La méthode ICUMSA consiste à déterminer dans un premier temps l'adsorption de la
5 lumière par l'échantillon (densité optique) à la longueur d'onde de 420 nm. La mesure ICUMSA est ensuite définie comme étant égale à cette densité optique multipliée par 100000 et divisée par le produit de la densité de la solution et de son brix :

10
$$\text{ICUMSA} = (\text{DO}_{420\text{nm}} \times 100000) / (\text{Densité} \times \text{Brix})$$

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

EXEMPLES

Une solution d'acide glycolique est préparée selon le protocole décrit dans l'exemple
5 8 de la Demande de Brevet WO 2007/141316.

Cette solution est clarifiée comme suit :

- 10 – élimination des impuretés organiques insolubles (biomasse) par microfiltration (membrane de 0,14µm Kerasep®)

Elle est ensuite acidifiée et déminéralisée:

- 15 – acidification de l'acide glycolique par électrodialyse bipolaire (EUR6 Eurodia® équipé avec membranes cationiques et bipolaires) puis finition sur résine échangeuse de cation fort (C150 H⁺ Purolite®). Dans ce cas, deux étapes de pré-purification sont nécessaires pour protéger les membranes d'électrodialyse :
 - 20 – l'élimination de la matière azotée soluble par électrodialyse conventionnelle (EUR6 Eurodia® équipé avec membranes cationiques et anioniques)
 - l'élimination des cations divalents par chélation sur résine cationique faible (IRC 947)
- 25 – déminéralisation de la solution contenant l'acide glycolique par passage sur résine polystyrénique anionique faiblement basique (S4528 OH- Bayer®)

Elle est enfin concentrée :

- 30 – concentration sur évaporateur film tombant (Wiegand®)

La solution obtenue a les caractéristiques suivantes :

- teneur en matière sèche : 70 % en poids
- 5 – pH : 0,9
- acide glycolique > 95 %/ en poids sec
- sucres totaux < 0,3 % en poids sec
- azote total < 0,1 % en poids sec
- acides lactique, acétique et formique < 3 % en poids sec

10

Sur cette solution dite « solution 1 » selon l'art antérieur, on obtient une valeur de mesure ICUMSA 1 de 52 à température ambiante. Après étuvage à 180°C pendant 2 heures, on obtient une valeur de mesure ICUMSA 2 de 10 196. Ces valeurs définissent donc un indice de stabilité thermique égal à 196.

15

La solution précédente est utilisée comme matière première pour les étapes de dégradation thermique, de filtration et de décoloration. Pour ce faire, dans un tube à hydrolyse :

- 20 – Introduire 15 g de prise d'essai
- Ajouter 1 g de H₂SO₄ 98 % afin d'accélérer la cinétique de dégradation/déshydratation des sucres (pH égal à 0,1)
- Boucher et bien homogénéiser
- Incuber 8 h à 180°C
- 25 – Sortir le tube et laisser refroidir à T°C ambiante
- Un précipité noir s'est formé pendant le traitement
- Diluer la suspension à 20% de MS puis la filtrer sur un filtre 0,8 µm (Pall)
- Le filtrat (coloré) est ensuite traité 1 h à T°C ambiante en contact avec 1 % de charbon actif poudre ENO-PC de CECA® par rapport à l'acide glycolique
- 30

- La suspension est à nouveau filtrée, sur 0,22 μm (Pall) afin de retenir tout le charbon actif poudre.

Sur cette solution dite « solution 2 » selon l'invention, on obtient une valeur de mesure ICUMSA 1 de 2220 à température ambiante. Après étuvage à 180°C pendant 2 heures, on obtient une valeur de mesure ICUMSA 2 de 4100. Ces valeurs définissent donc un indice de stabilité thermique égal à 2 environ.

Le traitement de la solution a donc amélioré sa stabilité thermique d'un facteur 50. La coloration de la solution finale après test est également améliorée d'un facteur > 2.

Sur la base de ce dernier essai, on réalise d'autres essais, en faisant varier la teneur en matière sèche de la solution d'acide glycolique initiale (30 %, 50 % et 70 %), la température (120°C, 160°C et 180°C), la durée (2 h, et 8 h) et le pH (0,1 ou 1,1).

Tableau 1 : Conditions et résultats de la matrice d'essais sur la solution 1

	T (°C)	MS (%)	Durée (h)	pH	ICUMSA 1	ICUMSA 2	Indice de stabilité
1	120	70	2	1,1	810	9030	11
2	120	70	2	0,1	710	7110	10
3	180	70	2	1,1	1540	5040	3
4	180	70	8	1,1	1730	3540	2
5	180	70	2	0,1	1760	5210	3
6	180	70	8	0,1	2200	4100	2
7	120	30	2	1,1	150	3590	24
8	120	50	2	1,1	420	6450	15
9	160	70	2	1,1	1050	7020	7
10	160	70	8	1,1	960	3550	4
11	180	30	2	1,1	120	7760	65

Les essais n° 1, 2, 7, 8 et 11 représentent des situations hors invention. Les essais n° 3, 4, 5, 6, 9 et 10 représentent l'invention.

5 La comparaison entre les essais 3 et 11 démontre l'intérêt de travailler à une matière sèche supérieure à 30 % et notamment voisine de 70 % en poids sec.

La comparaison d'une part entre les essais 1, 3, 9 et d'autre part entre les essais 4 et 10 démontre l'intérêt de régler la température aux alentours de 180°C.

10 La comparaison d'une part entre les essais 3 et 4 et d'autre part entre les essais 9 et 10 démontre quant à elle l'influence de la durée, qui doit être préférentiellement de l'ordre de 8 heures.

15 **Exemple 2**

Sur une solution d'acide glycolique technique (70 %) commercialisée par DuPont™ (Glycolic acid 70% Technical solution) on détermine les valeurs ICUMSA 1, ICUMSA 2 et l'indice de stabilité (Cf. Tableau 2 sans traitement).

20

On réalise alors les étapes subséquentes de traitement thermique, de filtration et de décoloration :

- Introduire 15 g de prise d'essai
- 25 – Ajouter 1 g de H₂SO₄ 98 % afin d'accélérer la cinétique de dégradation/déshydratation des sucres (pH égal à 0,1)
- Boucher et bien homogénéiser
- Incuber 8 h à 180°C
- Sortir le tube et laisser refroidir à T°C ambiante
- 30 – Un précipité noir s'est formé pendant le traitement
- Diluer à 20% de MS et filtrer la suspension sur un filtre 0,8 µm (Pall)

- Le filtrat (coloré) est ensuite traité 1 h à T°C ambiante en contact avec 1 % de charbon actif poudre ENO-PC de CECA® par rapport à l'acide glycolique
- La suspension est à nouveau filtrée, sur 0,22 µm (Pall) afin de retenir tout le charbon actif poudre

On détermine à nouveau après ce traitement les valeurs ICUMSA 1, ICUMSA 2 et l'indice de stabilité (Cf Tableau 2 avec traitement). Les résultats sont reportés dans le tableau 2. Le traitement selon l'invention a permis de réduire l'indice de stabilité ainsi que la coloration finale ICUMSA 2.

Tableau 2 : Résultats obtenus sur la solution technique DuPont™

	ICUMSA 1	ICUMSA 2	Indice de stabilité
Sans traitement	70	410	6
Avec traitement	50	200	4

Exemple 3

On reprend la solution 1 de départ selon l'exemple 1.

Celle-ci subit :

- une distillation moléculaire à l'aide d'un Skid VTA de 0,06 m² à 140°C et 30 mBar
- une nouvelle concentration sur évaporateur film tombant (Wiegand®) à 70 % de MS

Sur la solution obtenue, dite solution 3 selon l'invention, on détermine les valeurs ICUMSA 1, ICUMSA 2 et l'indice de stabilité (Cf Tableau 3 sans traitement).

Cette solution subit ensuite les étapes de traitement, filtration et coloration selon l'invention et comme décrites dans l'exemple 1.

On détermine à nouveau les valeurs ICUMSA 1, ICUMSA 2 et l'indice de stabilité
5 (Cf Tableau 3 avec traitement). Les résultats sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats obtenus sur la solution 3 (distillat de la solution 1)

	ICUMSA 1	ICUMSA 2	Indice de stabilité
Après traitement	25	250	10
Après traitement	30	60	2

10 On montre que le traitement par distillation selon l'art antérieur conduit à une amélioration de l'indice de stabilité entre la solution 1 et la solution 3 (de 196 à 10), mais que le niveau atteint est inférieur à celui obtenu selon l'invention (essais n° 3, 4, 5, 6, 9 et 10 dans le tableau 1).

Par ailleurs, si on applique le traitement selon l'invention à la suite de la distillation,
15 on parvient à améliorer très avantageusement l'indice de stabilité qui est alors égal à 2. De plus, la coloration finale ICUMSA 2 du produit, reflétant celle du polymère (PGA) en application, est alors très faible, ce qui est un atout pour la production de PGA.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de purification d'un acide glycolique thermiquement stable à partir d'un milieu de fermentation contenant un acide glycolique, comprenant les étapes suivantes :

- a) clarifier le milieu de fermentation,
- b) acidifier le milieu issu de l'étape a) à une valeur de pH inférieure à 2 et éliminer les anions minéraux,
- c) préparer à partir du milieu issu de l'étape b) une solution d'acide glycolique à au moins 45 % en poids de matière sèche, de préférence à au moins 60% de matière sèche,
- d) chauffer ladite solution d'acide glycolique à une température comprise entre 140 et 200°C, de préférence à une température d'environ 180°C, de préférence à un pH inférieur à 1, pendant une durée comprise entre 4 et 10 heures, de préférence entre 6 et 10 heures,
- e) diluer, filtrer et décolorer la solution d'acide glycolique ainsi traitée afin d'éliminer toutes les substances colorantes générées par l'étape d),
- f) isoler l'acide glycolique thermiquement stable ainsi obtenu.

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acidification de la solution d'acide glycolique clarifiée est réalisée par électrodialyse sur membranes bipolaires, par passage sur résines échangeuses d'ions ou par l'ajout d'acide fort.

25

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'électrodialyse est réalisée sur des membranes bipolaires et en ce que les impuretés solubles azotées sont éliminées par floculation ou par électrodialyse conventionnelle,

- 4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'électrodialyse sur membranes bipolaires est complétée par un traitement sur résine échangeuse de cations forte.
- 5 5 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la solution d'acide glycolique préparée au niveau de l'étape c) présente une richesse d'au moins 25 % en poids d'acide glycolique.
- 10 6 - Procédé selon une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le pH est amené à une valeur ≤ 1 pendant l'étape de chauffage d) par ajout d'acide sulfurique.
- 7 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la filtration au cours de l'étape e) est réalisée par filtration frontale ou membranaire avec un seuil de coupure de 0,8 à 3 μm .
- 15 8 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la décoloration au cours de l'étape e) est réalisée avec du charbon actif, des résines adsorbantes, ou par nanofiltration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2014/000022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C51/42 C07C59/06 C12P7/42
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 C12P

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/153042 A1 (ROQUETTE FRERES) 15 November 2012 (2012-11-15) claim 1 -----	1-4
A	WO 2012/153043 A1 (ROQUETTE FRERES) 15 November 2012 (2012-11-15) claim 1 -----	1-4
A	WO 2007/141316 A2 (METABOLIC EXPLORER) 13 December 2007 (2007-12-13) cited in the application claims 1, 20 -----	1-8



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

9 May 2014

Date of mailing of the international search report

10/06/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, Russell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2014/000022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012153042 A1	15-11-2012	FR 2974803 A1	09-11-2012
		WO 2012153042 A1	15-11-2012

WO 2012153043 A1	15-11-2012	FR 2974804 A1	09-11-2012
		WO 2012153043 A1	15-11-2012

WO 2007141316 A2	13-12-2007	AR 061304 A1	20-08-2008
		AU 2007255339 A1	13-12-2007
		BR PI0712876 A2	04-09-2012
		CA 2654182 A1	13-12-2007
		CN 101466841 A	24-06-2009
		JP 5431149 B2	05-03-2014
		JP 2009539361 A	19-11-2009
		JP 2014014364 A	30-01-2014
		KR 20090029256 A	20-03-2009
		RU 2008152832 A	20-07-2010
		US 2009155867 A1	18-06-2009
		WO 2007140816 A1	13-12-2007
		WO 2007141316 A2	13-12-2007
		ZA 200809973 A	30-09-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2014/000022

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07C51/42 C07C59/06 C12P7/42
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 C12P

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, WPI Data, CHEM ABS 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	WO 2012/153042 A1 (ROQUETTE FRERES) 15 novembre 2012 (2012-11-15) revendication 1 -----	1-4
A	WO 2012/153043 A1 (ROQUETTE FRERES) 15 novembre 2012 (2012-11-15) revendication 1 -----	1-4
A	WO 2007/141316 A2 (METABOLIC EXPLORER) 13 décembre 2007 (2007-12-13) cité dans la demande revendications 1, 20 -----	1-8



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

9 mai 2014

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/06/2014

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, Russell

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2014/000022

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2012153042 A1	15-11-2012	FR 2974803 A1	09-11-2012
		WO 2012153042 A1	15-11-2012

WO 2012153043 A1	15-11-2012	FR 2974804 A1	09-11-2012
		WO 2012153043 A1	15-11-2012

WO 2007141316 A2	13-12-2007	AR 061304 A1	20-08-2008
		AU 2007255339 A1	13-12-2007
		BR PI0712876 A2	04-09-2012
		CA 2654182 A1	13-12-2007
		CN 101466841 A	24-06-2009
		JP 5431149 B2	05-03-2014
		JP 2009539361 A	19-11-2009
		JP 2014014364 A	30-01-2014
		KR 20090029256 A	20-03-2009
		RU 2008152832 A	20-07-2010
		US 2009155867 A1	18-06-2009
		WO 2007140816 A1	13-12-2007
		WO 2007141316 A2	13-12-2007
		ZA 200809973 A	30-09-2009
