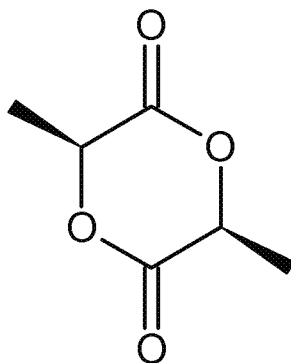


Sposób oczyszczania L,L-laktydu

Przedmiotem wynalazku jest sposób oczyszczania L,L-laktydu.

Cykliczny dimer kwasu L,L-mlekowego - L,L-laktyd -(3*S*,6*S*)-3,6-dimetylo-1,4-dioksan-2,5-dion, (dalej w opisie: laktyd), (Wzór 1) jest stosowany jako surowiec wyjściowy do wytwarzania polilaktydu. W tym zastosowaniu wymaga wysokiej czystości, szczególnie w zakresie zawartości zanieczyszczeń o charakterze kwaśnym i wody. Najpowszechniej uznawane normy zawartości tych zanieczyszczeń wynoszą: zawartość wolnych kwasów ≤ 3 mmol/kg, zawartość wody ≤ 200 ppm. (Istotnymi parametrami są także: zawartość *mezo*-laktydu $\leq 0,2\%$ (GC), skręcalność właściwa od -280° do -300° oraz zawartość rozpuszczalnika (toluenu) $\leq 0,5\%$). Wspomniane zanieczyszczenia kwaśne - najczęściej naturalny kwas L-mlekowy (kwas (2*S*)-2-hydroksypropanowy) i liniowy dimer kwasu L-mlekowego (kwas (2*S*)-2-[(2*S*)-2-hydroksypropanoilo]oksypropanowy), mogą być obecne w niedostatecznie oczyszczonym krystalicznym laktydzie, jak również, w szczególnym przypadku, mogą one powstać podczas przechowywania laktydu o wyjściowych właściwych parametrach jakościowych w warunkach nie zabezpieczających go przed kontaktem z wilgocią zawartą w powietrzu, a także w efekcie rozhermetyzowania pojemników z laktydem.



Wzór 1

Już w 1956 r. stwierdzono, że do otrzymania polilaktydu o wysokiej masie cząsteczkowej należy stosować surowiec laktyd o odpowiednio wysokiej czystości. W tym celu, do oczyszczania laktydu zastosowano wielokrotną krystalizację z układu eter dietylowy/octan etylu, 9:1 [P. L. Salzberg; E. I. du Pont de Nemours and Company; US Pat. 2758987; 1956]. W 1969 r., jako rozpuszczalniki do oczyszczania laktydu poprzez krystalizację wskazano benzen lub jego alkilowe pochodne [opis patentowy CA814465]. Najlepsze wyniki uzyskano w przypadku użycia *p*-ksylenu oraz toluenu. W przykładzie podanym w opisie patentowym finalna wydajność oczyszczania i wyodrębniania laktydu poprzez krystalizację, zakończoną w temperaturze pokojowej, wynosiła, w

przypadku zastosowania toluenu, tylko około 80%. Nie rozwiązano problemu wyodrębniania i oczyszczania laktydu, pozostającego w znacznej ilości w odpadowych ługach pokryształizacyjnych.

Do krystalizacji laktydu zastosowano również wodę. Według opisu zgłoszenia patentowego US2004014991 sporządzony w temperaturze 90 °C 80% roztwór wodny laktydu szybko schładza się, a następnie, po około 0,5 h utworzony krystaliczny laktyd oddziela się na wirówce i suszy. Wadą tej metody jest narażenie laktydu na znaczną hydrolizę w gorącym roztworze wodnym i podczas długotrwałego kontaktu z wodą w fazie separacji i suszenia.

W opisie patentowym US4797468 ujawniono metodę oczyszczania laktydu poprzez ekstrakcję zanieczyszczeń z roztworu laktydu w chlorku metylenu, najpierw wodnym roztworem chlorku sodu, a powtórnie – wodnym roztworem węglanu lub wodorowęglanu sodu, a następnie destylację do sucha oddzielonej fazy organicznej i sublimację pozostałości pod ciśnieniem około 5 mbar. Osiągnięto wydajność 76–89%. Podstawowymi niedogodnościami tej metody są: ograniczona wydajność, trudność realizacji w dużej skali wspomnianej operacji „destylacja do sucha” oraz w tejże skali – komplikacja techniczna i energochłonność procesu sublimacji laktydu.

W opisie zgłoszenia patentowego WO9319058 przedstawiono wariant uproszczony tej metody, polegający na oczyszczaniu laktydu poprzez ekstrakcję zanieczyszczeń z roztworu laktydu, zanieczyszczonego kwasem mlekowym, w chlorku metylenu wodnym 5% roztworem wodorowęglanu sodu w temperaturze 10 °C, utrzymując pH powyżej 8,0, do zaprzestania wydzielania się CO₂. Fazę organiczną suszy się bezwodnym siarczanem sodu, a po odfiltrowaniu środka suszącego, oddestylowuje cały chlorek metylenu na wyparce, otrzymując, według autorów, czysty laktyd z wydajnością około 20%. Z tym wariantem, podobnie jak z uprzednim, wiąże się problem realizacji w dużej skali wspomnianej operacji „destylacja do sucha”. Ponadto, uzyskiwany produkt niekrystaliczny, może, szczególnie ze wzrostem skali procesu i czasu trwania poszczególnych operacji, nie osiągnąć dostatecznej czystości. Ekstrakcja zanieczyszczeń może okazać się nie ilościowa, a zalkalizowana faza wodna w trakcie procesu ekstrakcji zanieczyszczeń może oddziaływać destrukcyjnie na laktyd. W efekcie – wydajność wyodrębniania laktydu jest niska.

Autorzy wynalazku chronionego patentem EP0657447 zaproponowali metodę oczyszczania laktydu polegającą na odmyciu *mezo*-laktydu wodą. W danej metodzie stopiony surowiec zawierający *mezo*-laktyd wprowadzany jest do wody, szybko schłodzony do temperatury 25 °C i intensywnie mieszany przez około 1 h w tej temperaturze. Następnie laktyd wyodrębnia się na wirówce filtracyjnej i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano wydajność 76%. Kolejnym etapem jest rekryształizacja tak wstępnie oczyszczonego laktydu z acetonu. Wydajność rekryształizacji 70%. Ługi otrzymane po przemyciu laktydu wodą rozpuszczono w acetonie.

Podobną metodę opisano w opisie patentowym CN101468978. W pierwszym etapie grubokrystaliczny laktyd jest mieszany z wodą, a następnie tak otrzymaną zawiesinę filtruje się w celu

wyodrębnienia laktydu. Wyodrębniony laktyd należy wysuszyć. W drugim etapie laktyd rekrytalizuje się z rozpuszczalnika organicznego w celu doczyszczania i ujednorodnienia kryształu. Rekrytalizowany laktyd był filtrowany i suszony. Autorzy otrzymali wydajność oczyszczania 80% względem surowego laktydu.

Istnieje stała potrzeba doskonalenia metod pozwalających na otrzymanie laktydu o wysokiej czystości, w sposób dogodny technologicznie i z zadowalającą wydajnością.

Sposobem według wynalazku, L,L-laktyd w pierwszym etapie poddaje się krystalizacji w temperaturze od 15 do 30 °C, korzystnie od 20 do 25 °C, z 25–33% roztworu w obojętnym, nie mieszającym się z wodą rozpuszczalniku organicznym z grupy węglowodorów aromatycznych, takich jak benzen, toluen, *p*-ksylen, korzystnie – toluenie, uzyskując pierwszy rzut laktydu oczyszczonego. W drugim etapie połączone ługi i przemywki pokrytalizacyjne poddaje się szybkiej, intensywnej ekstrakcji wodą, w procesie periodycznym lub ciągłym, przy czym czas kontaktu faz wodnej i organicznej zawiera się w przedziale od 5 s do 30 min., korzystnie – od 15 s do 2 min., a zużycie wody stanowi 8–50% objętości łącznej rozpuszczalnika zastosowanego do rozpuszczenia laktydu przed krystalizacją i do przemycia kryształów pierwszego rzutu. Ekstrakcję wodą prowadzi się w temperaturze od 15 do 30 °C, korzystnie od 20 do 25 °C. Z oddzielonej fazy organicznej, po dokładnym usunięciu ewentualnie zaokludowanej fazy wodnej, korzystnie – przy zastosowaniu środka suszącego, w szczególności – bezwodnego siarczanu sodu i ewentualnym zatężeniu, krystalizuje się laktyd ze schłodzonego roztworu, korzystnie do temperatury 0–10 °C, uzyskując drugi rzut laktydu oczyszczonego.

Korzystnie, laktyd rozpuszcza się w rozpuszczalniku w temperaturze od 60 do 70 °C, a następnie roztwór chłodzi się z szybkością 10–15 °C/h, przez 3–5 h, do temperatury 20–25 °C, po czym kontynuuje się mieszanie w czasie 4–6 h.

Korzystnie, łączny czas krystalizacji w pierwszym etapie wynosi 8–9 h.

W drugim etapie fazę organiczną, ewentualnie wysuszoną i zatężoną korzystnie chłodzi się z szybkością 10–15 °C/h, przez 4–6 h, do temperatury 0–10 °C, po czym kontynuuje się mieszanie przez 4–6 h.

Korzystnie, łączny czas krystalizacji w drugim etapie wynosi 9–10 h.

Korzystnie, powstały w pierwszym i drugim etapie kryształ laktydu przemywa się toluenem i suszy w suszarce próżniowej w temperaturze około 60 °C, pod ciśnieniem 300–100 mbar, przez 4–8 h.

Sposób według wynalazku korzystnie stosuje się do oczyszczania L,L-laktydu o zawartości wody od 200 ppm do 400 ppm oraz zawartości kwasów od 3 mmol/kg do 100 mmol/kg. Metoda, będąca przedmiotem wynalazku, jest wysoko wydajna – w przeprowadzonych próbach laboratoryjnych osiągnięto wydajność łączną 92–94%. Szczególnie nadaje się do uzdatniania

niepełnowartościowego laktydu o nieznacznie zawyżonej zawartości wody i domieszek kwaśnych: $200 \text{ ppm} < \text{zaw. wody} < 400 \text{ ppm}$, a $3 \text{ mmol/kg} < \text{zaw. wolnych kwasów} < 100 \text{ mmol/kg}$. Jako rozpuszczalnik organiczny do krystalizacji laktydu wykorzystuje się, stosowany już od dawna do tego procesu, tani, mało toksyczny i łatwy do regeneracji – toluen (lub inny wymieniony rozpuszczalnik organiczny z grupy węglowodorów aromatycznych), przy czym istotną cechą wynalazku jest zachowanie stosunkowo wysokiej, łatwej do osiągnięcia temperatury końcowej krystalizacji, korzystnie $20\text{--}25 \text{ }^\circ\text{C}$. W takiej temperaturze wprowadzie około 20% laktydu pozostaje w roztworze, ale jednocześnie pozostała część laktydu jest bardzo skutecznie oczyszczona, ponieważ kwaśne zanieczyszczenia w tych warunkach również pozostają w fazie ciekłej. Dodatkowo, korzystne jest powolne mieszanie zawiesiny krystalizacyjnej, sprzyjające wydzielaniu produktu w postaci grubokrystalicznej – o małej powierzchni właściwej, co ogranicza sorpcję zanieczyszczeń na powierzchni kryształów laktydu. Po zakończeniu krystalizacji z toluenu (lub innych wymienionych rozpuszczalników), zawieszynę kryształów odfiltrowuje się i przemywa tym rozpuszczalnikiem, a następnie suszy w suszarce próżniowej. Wydajność uzyskanego produktu krystalicznego, o zawartości wolnych kwasów $\leq 3 \text{ mmol/kg}$ i zawartości wody $\leq 200 \text{ ppm}$, wynosi około 80%.

Z połączonych ługów i przemywek po krystalizacji/wyodrębnieniu pierwszego rzutu laktydu, metodą według wynalazku, wydziela się drugi rzut laktydu. W tym celu, uzyskany roztwór zanieczyszczonego laktydu (ługi z przemywkami), zawierający około 20% wyjściowego wsadu laktydu, miesza się najpierw krótko i intensywnie w temperaturze pokojowej z porcją wody, co umożliwia ekstrakcję przeważającej części zanieczyszczeń kwaśnych do fazy wodnej (wydłużanie czasu tej operacji generuje straty laktydu w efekcie jego hydrolizy pod wpływem kontaktu z wodą). Ekstrakcja ta, korzystnie, prowadzona jest w łatwo osiągalnej temperaturze, określanej jako „pokojowa”. Kwaśne zanieczyszczenia laktydu ekstrahowane są wodą, w przeciwieństwie do stosowanych w cytowanych opisach patentowych wodnych roztworów nieorganicznych substancji buforujących. Obniża to koszt procesu, eliminuje obecność nieorganicznych soli w odpadowej pozostałości wodnej po ekstrakcji, a równocześnie nie wprowadza zagrożenia, jakim jest potencjalna hydroliza laktydu w zakwaszonej wodzie, przy czym zużycie wody jest relatywnie niskie – stanowi 8–25%, korzystnie 10–15% objętości łącznej toluenu, zastosowanego do rozpuszczenia laktydu przed krystalizacją i do przemywania kryształów pierwszego rzutu.

Wydzieloną fazę toluenową suszy się bezwodnym siarczanem sodu (usunięcie zaokludowanej wody) i zatęża pod próżnią do uzyskania stężonego, około 30% toluenowego roztworu laktydu. Otrzymany koncentrat miesza się powoli i schładza stopniowo, osiągając krystalizację drugiego rzutu tej substancji. Wytworzony kryształ odfiltrowuje się, przemywa zimnym toluenem i suszy pod próżnią, uzyskując krystaliczny produkt o zawartości wolnych kwasów $\leq 3 \text{ mmol/kg}$ i zawartości wody $\leq 200 \text{ ppm}$. Wydajność drugiego etapu wynosi 12–14% w odniesieniu do wyjściowej porcji laktydu.

Sposób według wynalazku został bliżej przedstawiony w przykładzie.

Przykład

Wykonano cztery eksperymenty oczyszczania laktydu niepełnowartościowego (wyjściowe próbki oznaczono symbolami S-1 i S-2, patrz – Tabela 1 i Tabela 2) według następującej procedury: W kolbie ze spustem dolnym o poj. 250 mL w 150 mL toluenu w temperaturze 70 °C, w atmosferze azotu, rozpuszczono 50 g laktydu niepełnowartościowego, o zawyżonej zawartości wody i domieszek kwaśnych. Roztwór powoli mieszano i chłodzono w tempie 10–15 °C/h przez 4 h do temperatury 21 °C. Mieszanie w tej temperaturze kontynuowano jeszcze przez 5 h. Łączny czas krystalizacji: 9 h. Powstały kryształ laktydu (pierwszy rzut) odfiltrowano, przemyto toluenem (65 mL) i suszono w suszarce próżniowej w temperaturze około 60 °C, pod próżnią 300–100 mbar, przez 6 h, uzyskując produkty P-1.1, P-2.1, P-3.1, P-4.1 (Tabela 1).

Połączone ługi pokryształacyjne i przemywki, ulokowane w kolbie ze spustem dolnym o poj. 250 mL, mieszano intensywnie przez 2 minuty z 25 mL wody demineralizowanej o temperaturze 20 °C, po czym rozdzielono fazy (czas rozdziału: około 10 min.) i odrzucono fazę wodną (dolną). Fazę toluenową suszono 10 g bezwodnego siarczanu sodu. Po oddzieleniu środka suszącego, uzyskany filtrat zatężono na wyparce rotacyjnej do objętości 30 mL (temperatura łaźni 60 °C, ciśnienie w trakcie zatężania stopniowo zmniejszano od 160 do 107 mbar). Uzyskany koncentrat powoli mieszano i chłodzono w tempie 10–15 °C/h przez 4 h do temperatury około 10 °C (± 2 °C). Mieszanie w tej temperaturze kontynuowano jeszcze przez 5 h. Łączny czas krystalizacji: 9 h. Powstały kryształ laktydu (II rzut) odfiltrowano, przemyto toluenem (16 mL) i suszono w suszarce próżniowej w temperaturze 60 °C, pod ciśnieniem, zmieniającym się samorzutnie w zakresie od 300 do 100 mbar, przez 6 h, uzyskując produkty P-1.2, P-2.2, P-3.2 i P-4.2 (Tabela 2).

Wyniki analiz czystości produktu podano w tabelach poniżej.

Tabela 1. I rzut laktydu oczyszczonego: wyniki analiz, wydajność

Próbka	Zawartość wody [ppm]	Zawartość kwasów [mmol/kg]	Wydajność [%] *
S-1	299	47,7	-
P-1.1/S-1	65	0,9	82
P-2.1/S-1	68	0,6	84
S- 2	380	92,1	-
P-3.1/S-2	71	1,0	81
P-4.1/S-2	71	0,7	83

* Wydajność wydzielonego laktydu czystego względem laktydu zanieczyszczonego.

Tabela 2. II rzut laktydu oczyszczonego: wyniki analiz, wydajność

Próbka	Zawartość kwasów [mmol/kg]**	Wydajność [%] *
S-1	47,7	-
P-1.2/S-1	0,6	11
P-2.2/S-1	0,3	11
S- 2	92,1	-
P-3.2/S-2	0,4	12
P-4.2/S-2	0,1	10

* Stosunek masy wydzielonego laktydu czystego do masy wyjściowej próbki laktydu zanieczyszczonego.

** Oznaczona zawartość wody w każdej próbce produktu wynosiła znacznie < 100 ppm.

Symbolem S oznaczono materiał wyjściowy (laktyd zanieczyszczony), symbolem P – krystaliczny produkt (laktyd oczyszczony).