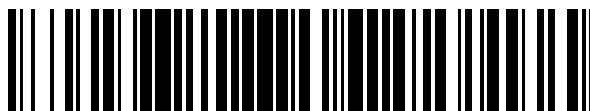


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 595**

51 Int. Cl.:
C07D 319/12 (2006.01)
C08G 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09450080 .8**
96 Fecha de presentación: **15.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2128152**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Procedimiento para la purificación de diéster cíclico de ácido L- o D-láctico**

30 Prioridad:
16.04.2008 AT 5992008

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
**JUNGBUNZLAUER AUSTRIA AG
SCHWARZENBERGPLATZ 16
1010 WIEN, AT**

72 Inventor/es:
**Rafler, Gerald;
Rafler, Jutta;
Windsperger, Andreas;
Edlauer, Robert y
Gaß, Josef**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 377 595 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la purificación de diéster cíclico de ácido L- o D-láctico.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la purificación de L,L- o D,D-dilactida a partir de mezclas de estereoisómeros que contienen meso-dilactida, a L,L- o D,D-dilactida preparada por medio de dicho procedimiento así como a la utilización de L,L- o D,D-dilactida así preparada para la preparación de ácidos polilácticos de alto peso molecular.

10 **Antecedentes de la invención**

La preparación de plásticos de PLA de alto peso molecular para el conformado termoplástico para dar hilos, hojas, espumas o piezas moldeadas por polimerización con apertura de anillo de los diésteres cíclicos del ácido L- o D-láctico requieren monómeros de alta pureza. La síntesis de dichos monómeros para la síntesis del ácido poliláctico se lleva a cabo en un proceso multi-etapa, que incluye etapas de procedimiento biotecnológicas y químicas, el cual comprende esencialmente las siguientes etapas:

- Hidrólisis de substratos que contienen almidón para dar glucosa;
- 20 • Fermentación de glucosa al ácido L- o D-láctico;
- Policondensación para dar un ácido poli-L- o -D-láctico de bajo peso molecular;
- Despolimerización ciclizante para dar L,L- o D,D-dilactida;
- 25 • Purificación fina de las dilactidas crudas.

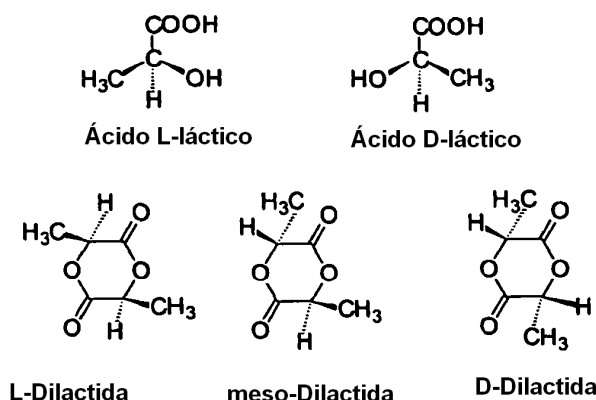
Dicho procedimiento multi-etapa para la preparación de, preferentemente, ácido poli-L-láctico ha sido descrito en un gran número de patentes por Cargill Inc., EE.UU. (ver, por ejemplo, las patentes US nº 6.277.951, US nº 6.005.067, US nº 5.357.035, US nº 6.291.597, CA 2.128.509), Dainippon Ink & Chem., Japón (ver, por ejemplo, US nº 5.844.066, US nº 5.616.657, US nº 5.605.981, US nº 5.403.897), Mitsui Toatsu Japón (ver, por ejemplo, US nº 5.194.473), Neste Oy, Finlandia (WO 98/36008), Brussels Biotech (ver, por ejemplo, GB 2.407.572, WO 98/102480, DE 69905016, US nº 6.489.508, US 2004/0014991) o Shimadzu, Japón (ver, por ejemplo, US nº 5.770.682, US nº 5.866.677, JP 7206851).

35 En los documentos EP 0893462 A2 y JP 2004/149419, se adaptan procedimientos de separación convencionales, tales como se utilizan en un gran número de procesos químicos de la misma manera o de manera similar, a la tarea de separación para las lactidas crudas. En el documento EP 0893462 A2, se reivindica protección para un procedimiento para la preparación y purificación de L,L-dilactida, tal como ha sido descrita ya varias veces de dicha forma por Cargill Corp., la solicitante del documento EP 0893462 A2, con alta redundancia. Procedimientos básicamente similares para la preparación del monómero y del polímero se han descrito también en otros documentos (ver, por ejemplo, los documentos JP 7206891, US 5770982, US 5866682, WO 1998/36008, GB 2407572, DE 10020898), ya que la termodinámica y cinética de la formación de poliésteres alifáticos a partir de ácidos α -hidroxicarboxílicos son similares. En dichas memorias de patente, se utilizan en su mayoría procesos de separación de destilación multi-etapa (con la excepción del documento GB 2407572) para la purificación fina de la L,L-dilactida, refiriéndose las diferencias en particular al diseño de los aparatos para el proceso de despolimerización y de la polimerización con apertura de anillo del monómero cíclico. Con relación a la rectificación, se utilizan las técnicas de destilación probadas según el documento EP 0893462 A2. De forma concreta, el documento EP 0893462 A2 describe la preparación de una polilactida a partir de una mezcla de lactidas crudas por purificación de la mezcla de lactidas crudas por destilación, obteniéndose dos fracciones, una fracción de punto de ebullición bajo y una fracción de punto de ebullición medio alto, la que contiene la lactida purificada, no realizándose una extracción en solución o recristalización de la mezcla de lactidas crudas, y reacción de la lactida purificada con el fin de formar una polilactida. No se describen la combinación de un proceso de separación física con un proceso químico, tal como la hidrólisis de control selectiva de un producto secundario no deseado para mejorar la eficacia de separación, ni en el documento EP 0893462 A2 ni en los procedimientos análogos mencionados.

60 En el documento JP 2004/149419, se describe un procedimiento para la preparación de L,L-dilactida, en el que se realizan una deshidratación del ácido L-láctico y su policondensación para dar un ácido L-láctico oligomérico así como la despolimerización ciclizante de dicho ácido poli-L-láctico de bajo peso molecular como destilación azeotrópica en un disolvente orgánico. El monómero se separa del disolvente en exceso por medio de cristalización. Además, en el documento JP 2004/149419 se expone que el lavado de la lactida cruda aislada con agua permite separar de la L,L-dilactida impurezas que contienen grupos carboxilo, preferentemente ácido lactoilláctico y oligómeros lineares de peso molecular más alto así como meso-dilactida, debido a su solubilidad más alta en agua. El agua se adiciona a la dilactida cruda. El lavado de un cristalizado para separarlo de la solución madre y de otras impurezas es una práctica común en operaciones de purificación de este tipo en sólidos.

Independientemente de los conceptos tecnológicos y con respecto a los aparatos técnicos en las memorias de patente citadas, la preparación de una L,L-dilactida capaz de polimerización es una parte central de los procedimientos descritos. Las purezas química y quiral de los diésteres cíclicos obtenidos a partir del ácido L- o D-láctico preparado por fermentación, tras su policondensación y despolimerización, son esenciales para la preparación de un ácido poliláctico de alto peso molecular con propiedades de deformación y utilización, tales como son necesarias según los procesadores y usuarios con relación a la reología y estabilidad térmica de la masa fundida polimérica así como a la estabilidad mecánica y estabilidad de conformación en caliente del sólido polimérico. Las impurezas quirales afectan a la tacticidad de los poliésteres a nivel molecular y con ello en particular a las propiedades mecánicas y térmicas del sólido. Las impurezas químicas, en particular en forma de oligómeros lineales, actúan en la polimerización con apertura de anillo como regulador de cadenas y impiden la formación de pesos moleculares lo suficientemente altos.

Las unidades de D- o L-lactida en el ácido poli-L- o poli-D-láctico, incorporadas por medio de ácido láctico ópticamente contaminado, racemización durante la policondensación y/o ciclización o separación incompleta durante la elaboración de las dilactidas, actúan de comonómeros a pesar de su estructura química idéntica y afectan en particular a la tacticidad de los polímeros. Esto conduce entonces a las influencias ya citadas sobre la morfología del sólido polimérico junto con los cambios macroscópicos observados en el comportamiento de fusión y reblandecimiento así como en las propiedades mecánicas seleccionadas. Dichos cambios morfológicos son directamente una función de la concentración de las impurezas estereoisoméricas, tal como ha sido demostrado por ejemplo por D.W. Grijpma *et al.*, Makromol. Chemie 195, 1649 (1994); G. Perego *et al.*, J. Appl. Polymer Sci. 59, 37 (1996); G. Schmack *et al.*, J. Appl. Polymer Sci. 73, 2785 (1999); o R. E. Drumright *et al.*, Adv. Mater. 12(23), 1841 (2000); y R. Auras *et al.*, Macromol. Biosci. 4.835 (2004).



Esquema 1: Ácidos lácticos quirales y los diésteres cíclicos estereoisoméricos que pueden prepararse a partir de los mismos

A pesar de su estructura químicamente idéntica, las dilactidas estereoisoméricas deben considerarse como impurezas del componente principal que determina su estructura, por lo cual deben separarse de la forma la más completa posible antes de la síntesis propiamente dicha de los polímeros. Incluso en la preparación selectiva de polímeros de ácido láctico modificados de estructura idéntica (PLA o PDLA (poli-D-lactida) por adición de D,D- o meso-dilactida para PLA o L,L- o meso-dilactida para PDLA como comonómeros, los monómeros de partida deben ser libres de isómeros, para evitar variaciones en la composición y con ello también en las propiedades del material del producto final. Las posibles fuentes para dichas adiciones perturbadoras de la L,L- o D,D-lactida son tanto el ácido L- o D-láctico como las etapas de procedimiento para la preparación de las dilactidas. Las impurezas enantioméricas del ácido L- o D-láctico originariamente presentes en el ácido láctico siguen presentes en el intermedio de bajo peso molecular preparado por policondensación. Además de esto, según la patente US nº 6.277.951, durante la policondensación los antípodos ópticos pueden volver a formarse por racemización. Esto es indicado en la etapa siguiente del procedimiento por el incremento del contenido en meso-dilactida en la L,L-dilactida formada por despolimerización ciclizante del ácido poli-L-láctico de bajo peso molecular. Así, en la patente US nº 6.277.951, se ha detallado que el contenido en meso-dilactida aumenta de aproximadamente un 5 a un 11% cuando el peso molecular del ácido poli-L-láctico de bajo peso molecular utilizado para la despolimerización se incrementa de 600 g/mol a 3000 g/mol al aumentarse el tiempo de policondensación o elevarse la temperatura. Sin embargo, por otro lado, en las solicitudes de patente austríacas nos. AM 1837/2007 y AM 1838/2007, se ha demostrado que pesos moleculares más altos del ácido poli-L-láctico de bajo peso molecular utilizado para la despolimerización influencia ventajosamente en la velocidad de proceso así como en el rendimiento y la pureza química de la L,L-dilactida. Así, ha sido posible aumentar la velocidad de despolimerización en 9 veces, al aumentarse el peso

molecular promedio en número del ácido poli-L-láctico de bajo peso molecular utilizado para la despolimerización de 800 g/mol a 6100 g/mol. La proporción de los oligómeros lineales, en particular del ácido lactoilláctico (dímero lineal de ácido láctico), se redujo también sustancialmente, al aumentar el peso molecular del ácido poli-L-láctico de bajo peso molecular utilizado para la despolimerización. En los documentos AM 1837/2007 y AM 1838/2007, esto fue demostrado por medio del contenido en [COOH] así como del ángulo de rotación de las dilactidas formadas, cuyos valores se determinaron para cada una de las lactidas sin purificar en función del peso molecular del PLA de partida utilizado para la despolimerización. Pesos moleculares más altos del ácido poli-L-láctico dieron concentraciones del grupo carboxilo más bajas así como ángulos de rotación ópticos más altos en las lactidas crudas separadas por destilación. Los pesos moleculares promedios más altos de los ácidos polilácticos en los documentos AM 1837/2007 y AM 1838/2007 se consiguieron utilizando catalizadores de policondensación solubles o de nanopartículas, los cuales aceleran también la despolimerización ciclizante de los ácidos polilácticos para dar dilactidas y, al contrario de los compuestos de Sn(II) descritos en las patentes US nº 6.277.951 y US nº 5.844.066 no provocan una formación aumentada de meso-dilactida.

La proporción de las dilactidas estereoisoméricas en los vapores de despolimerización es determinada por la concentración de los antípodos ópticos en el polímero si pueden excluirse racemizaciones en la etapa de despolimerización. En la despolimerización ciclizante del ácido poli-L-láctico con contenidos del D-monómero en la macromolécula, puede calcularse la distribución de los 3 estereoisómeros en el destilado, asumiendo una conversión total y utilizando p para el contenido en L-lactida según las ecuaciones (1a) a (1c):

$$\text{L,L-dilactida: } p^2 \quad (1a)$$

$$\text{meso-Dilactida: } 2p*(1-p) \quad (1b)$$

$$\text{D,D-dilactida: } (1-p)^2 \quad (1c)$$

Mientras que la formación de D,D-dilactida es negligible a proporciones D por debajo de un 10% (lo que corresponde a p > 0.9 para la proporción del L-monómero), meso-dilactida puede formarse en dicho intervalo en cantidades que reducen sustancialmente el rendimiento de L,L-dilactida y dificultan considerablemente su purificación fina.

Impurezas estereoisoméricas no deseadas pueden formarse también durante el proceso de despolimerización mismo, en particular meso-dilactida, las cuales suponen un esfuerzo adicional para el balance de masas y con ello la economía del proceso.

Los estereoisómeros así como los contenidos de cadena lineal deben separarse de la L,L-dilactida, puesto que afectan a las propiedades moleculares y macroscópicas del ácido L- o D-láctico polimérico de forma no deseada. Así, las unidades monoméricas de D-lactida dan lugar a una depresión sustancial del punto de fusión ya a bajas concentraciones, y las propiedades mecánicas del ácido poli-L-láctico también presentan una alta dependencia del contenido en D-lactida (ver la Tabla 1). Inicialmente, no es decisivo si se introducen las estructuras del D-isómero en el polímero por medio de la D,D- o meso-dilactida. Ambas perjudican la tacticidad del polímero de la misma manera.

Tabla 1: Propiedades térmicas y mecánicas de los ácidos poli-L-lácticos en función del contenido en ácido D-láctico según D. W. Grijpma, A. J. Pennings, Makromol. Chemie 195, 1649 (1994)

D-lactida [% en moles]	T _m [°C]	Resistencia a la tracción [MPa]	Resistencia al choque [kJ/m ²]
0	192,1	59,5	12,7-13,5
0,3	184,2	63,0	15,0-15,8
0,5	183,3	66,7	36,7
1,0	178,9	65,2	26,3
5,0	150,7	56,9	8,9-9,3
9,1	133,1	59,3	10,3-12,4

A consecuencia de las fuerzas de interacción relativamente bajas de la valencia secundaria en los poliésteres alifáticos, las propiedades de material dependen del peso molecular dentro de un intervalo relativamente amplio de una manera típica para este tipo de polímeros. Esto significa que para los materiales PLA con un nivel suficiente hasta alto de las propiedades mecánicas, tales como son necesarias para fibras, hojas o piezas moldeadas a base de PLA, deben utilizarse poliésteres de alto peso molecular, con el fin de conseguir los parámetros mecánicos requeridos de resistencia y resiliencia en combinación con una cantidad relativamente baja del material utilizado. Las técnicas de transformación especiales, tales como el espumaje de masas fundidas de polímeros (transformación en trays), también requieren polímeros de peso molecular muy alto. Para ellos, la alta viscosidad de fusión necesaria para el proceso de transformación es la causa de la necesidad de los altos pesos moleculares de los polímeros.

Debido a su contenido en grupos hidroxilo, los oligómeros lineales, en particular el ácido lactoilláctico dimérico, actúan como denominados co-iniciadores, es decir, centros de inicio para el crecimiento de cadena. El peso molecular de los polímeros formados es una función del número de dichos centros de inicio y con ello directamente proporcional a

la concentración de los grupos OH. Ya a concentraciones relativamente bajas, los grupos OH son capaces de rebajar el peso molecular del PLA hasta tal punto que el poliéster puede utilizarse sólo de forma limitada, por ejemplo para aplicaciones poco exigentes con relación a la técnica de material (ver las Tablas 2 y 3).

5 Tabla 2: Peso molecular en función de la concentración de impurezas que contienen grupos OH (datos procedentes de la patente US nº 5.844.066)

T [°C]	Grupos OH [mequ./mol]	M [g/mol]
173	2,52	77.500
173	4,45	40.100
186	2,38	72.100
186	3,90	37.800
199	2,48	74.900
199	3,98	39.400

10 Tabla 3: Peso molecular en función de la concentración de impurezas que contienen grupos OH (datos procedentes del documento WO 2005/056509)

Grupos OH en forma de ácido láctico [µequ./g]	M _n [g/mol]
10	111.200
13	79.300
18	48.600
43	23.300
60	15.300
121	13.200

15 La resistencia a la hidrólisis y con ello las propiedades de uso y de degradación específicas seleccionadas de los poliésteres alifáticos a base del ácido láctico también son una función de las propiedades de los sólidos de los polímeros. Tal como lo demuestran las diferencias significativas en la velocidad de degradación de las poli-L-lactidas y poliglicolidas (PGA) parcialmente cristalinas (ver, por ejemplo, M. Szycher: "High Performance Biomaterials", Technomic Publishing Co. Inc., 1991; S. Vainionpää *et al.*, Prog. Polymer Sci. 14, 679 (1989); D. W. Grijpma *et al.*, Macromol. Chemie 195, 1633 (1994)), domina la influencia de la estructura química, pero se observan diferencias sustanciales en el comportamiento de degradación incluso cuando las diferencias de estructura son más pequeñas que las entre PLA y PGA. En condiciones in-vitro, copoliésteres del ácido láctico reabsorbables, sintetizados por copolimerización de L,L-dilactida con comonómeros aptos, certificados para la aplicación intracorporal, son degradados mucho más rápido que los PLA sin modificar. Entre dichos comonómeros para la modificación de PLA, se incluyen también los estereoisómeros de L,L-dilactida. Otra clase de lactidas, que también son degradados por hidrólisis más rápidamente que el PLA sin modificar son las poli(-L-co-D,L-lactidas) con una gama de composiciones de comonómeros muy amplia (ver, por ejemplo, L. E. Claes *et al.*, Biomaterials 17, 1621 (1996); J. C. Middleton *et al.*, Biomaterials 21, 2335 (2000); datos de empresa para los tipos RESOMER-LR de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co, M. Pickard, Diss. TU Berlin 1996; D. W. Grijpma *et al.*, Makromol. Chemie 195, 1633 (1994)).

30 Las purezas quiral y química de las dilactidas, debido a su influencia extrema de los parámetros moleculares (peso molecular y su distribución) y las propiedades macroscópicas de los polímeros, son los requerimientos básicos para la preparación de plásticos de PLA o poli-D-lactida (PDLA) de alta calidad. Conforme a esto, la preparación y purificación de los monómeros, incluida la técnica de aparatos utilizada, se refieren, además de la síntesis de polímeros propiamente dicha así como la estabilización de los polímeros, también a muchos de los derechos de protección reivindicados dentro del proceso global.

35 Naturalmente, los datos referentes a la distribución de isómeros en las dilactidas crudas procedentes de la despolimerización varían dentro de un intervalo amplio, puesto que la distribución depende tanto de la pureza óptica de los ácidos lácticos utilizados como de los parámetros tecnológicos de policondensación y despolimerización ciclizante. Así, en el documento EP 893.462, se cita un contenido en meso-dilactida de aproximadamente un 5 a un 11% en función del ácido poli-L-láctico utilizado para la despolimerización. Variaciones particularmente grandes de meso-dilactida dentro de un intervalo comprendido entre un 2 y un 27% se describen en la patente US nº 543086, donde se observa una activación considerable de la formación de los isómeros meso por medio de sales de los metales alcalinos. Esto hay que tener en cuenta en particular cuando se realiza la neutralización durante la fermentación con hidróxidos de metales alcalinos y se obtiene el ácido láctico no a través de un proceso de electrodiálisis, sino a través de la liberación con ácido sulfúrico y precipitación con lechada de cal.

50 Para la purificación fina de las lactidas crudas, se han descrito en su mayoría procedimientos de purificación por destilación al vacío. Sin embargo, para la purificación de dilactidas, se utilizan también procedimientos de separación del tipo sólido/líquido. Para la purificación fina por destilación, hay que tener en cuenta de que para los puntos de ebullición de las dilactidas se citan valores comprendidos entre 256 y 260°C (ver, por ejemplo, D. R. Witzke, Diss., Michigan State University, 1997; D. R. Witzke *et al.*, Macromolecules 30, 7075 (1997)). Una separación completa o sustancial de la meso-dilactida, que afecta a las propiedades poliméricas térmica de forma particularmente adversa,

del enantiómero D,D o L,L por destilación no es posible a pesar de las pequeñas diferencias de la presión de vapor. Esto lo demuestran también los puntos de fusión de los pocos plásticos de PLA disponibles en el mercado, los cuales, con sus puntos de fusión comprendidos entre 152 y 165°C, se encuentran claramente por debajo de los puntos de fusión de $175 < T_m < 185^\circ\text{C}$ determinados para el PLA libre de isómeros (ver H. R. Kricheldorf, Chemosphere 43, 49 (2001)).

En el documento EP 630.371, se describe una destilación de dos etapas en la que la L,L-dilactida, cargada con ácido láctico, oligómeros lineales y agua así como los estereoisómeros, es alimentada a una primera columna, realizándose la alimentación de los vapores procedentes de la etapa de despolimerización a un plato de columna medio. La temperatura de columna es de 180°C en el fondo, el vacío es de 40 mbar. Los componentes de punto de ebullición más bajo (agua, ácido láctico) de los vapores de despolimerización se eliminan por la cabeza de la columna. Las lactidas se retiran en el medio de la columna por debajo de la entrada de vapores y se suministran a una segunda columna para ser rectificadas otra vez a 180°C y 30 mbar. El resto líquido de la columna, que consiste en particular en oligómeros lineales de punto de ebullición más alto, se devuelve al reactor de despolimerización para ser ciclizado otra vez.

En el documento WO 2005/056209, se utiliza un procedimiento similar al del documento EP 630.371 con relación al suministro de los vapores de dilactida a la columna de fraccionamiento. Aquí también, los vapores de despolimerización se alimentan directamente a la columna de fraccionamiento por encima del fondo de columna y se retira primero una fracción de bajo punto de ebullición constituida por agua, ácido láctico y dilactida de la cabeza de la columna así como una fracción de punto de ebullición más alto constituida por dilactida y oligómeros lineales del fondo. Dilactida se obtiene de los vapores de la fracción de cabeza por condensación fraccionada y se devuelve a la columna para ser fraccionada otra vez. La fracción de punto de ebullición más alto se alimenta otra vez directamente al reactor de despolimerización. Aptas para la separación son columnas de cuerpos de relleno o columnas de plato, prefiriéndose, según el documento WO 2005/056509, las columnas de cuerpos de relleno, debido a su área de contacto más alto para el intercambio vapor/líquido. Para evitar reacciones subsiguientes en la columna, se recomiendan temperaturas comprendidas entre 150 y 160°C y un funcionamiento a una presión reducida comprendida entre 20 y 50 mbar. También deben aplicarse condiciones de gas inerte, para evitar cargas termooxidativas.

Según el procedimiento de rectificación expuesto, se obtienen lactidas que presentan un contenido en lactida comprendido entre un 99,0 y un 99,5% con un contenido en grupos OH comprendido entre 10 y 20 $\mu\text{equ./g}$. Sin embargo, para la preparación de un PLA de alto peso molecular, el contenido en grupos OH no debería sobrepasar 10 $\mu\text{equ./g}$. Para la reducción de las impurezas que contienen grupos OH y COOH, pueden utilizarse captadores que se unen a los restos de las impurezas que contienen grupos terminales por absorción o por vía química, eliminándolos de la lactida.

En el documento EP 893.462, se separan los vapores de dilactida procedentes de la despolimerización también en dos fracciones en una columna. De forma análoga a los documentos EP 630.371 y WO 2005/056509, se eliminan agua y ácido L-láctico de la cabeza de la columna como componentes principales así como dilactida como componente de fracción secundario. La fracción media contiene la mezcla de isómeros de lactida todavía sin purificar como componente principal. La mayor cantidad de la mezcla de isómeros de lactida, constituida mayoritariamente por L,L-dilactida, se descarga de la columna como fracción media en el derivado lateral. El contenido en lactida de dicha fracción está comprendido entre un 85 y un 95%. La purificación fina se lleva a cabo también por destilación, separándose otra vez dos fracciones de las columnas de fraccionamiento.

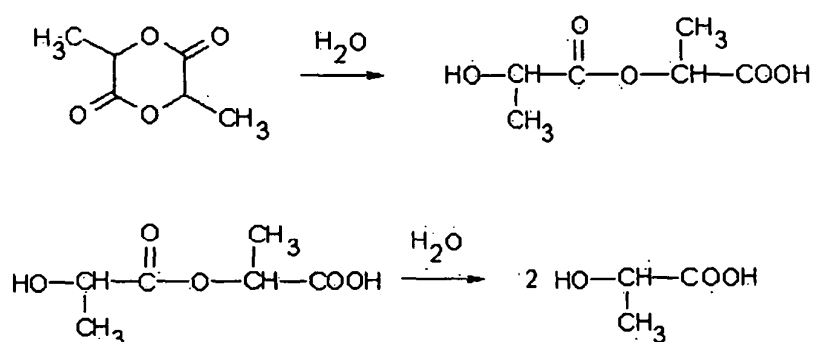
El reactor de despolimerización y la columna de fraccionamiento pueden operarse por separado. Para mejorar la economía del procedimiento (aumento del rendimiento, reducción de los gastos de inversión), también es posible, sin embargo, integrar el reactor y la primera columna. Un sistema integrado de este tipo incorporando el reactor y la columna se describe por ejemplo en los documentos CA 2128509 y EP 893.462. La lactida cruda de la etapa de despolimerización puede alimentarse directamente en forma gaseosa o después de su condensación como fase líquida fundida a la columna de fraccionamiento (EP 722.469).

Además de la purificación por destilación de la lactida cruda, lo cual es el procedimiento preferido, para la purificación fina, se utilizan también procedimientos de cristalización complicados. Están previstos en particular para permitir la separación de la mezcla de isómeros de lactida y en particular la separación de la meso-dilactida. Así, en el documento GB 2.407.572, se consigue una separación casi completa de la meso-dilactida por medio de una cristalización multi-etapa en estado de fusión. Para las dilactidas con mayor contaminación, la cristalización en estado de fusión puede combinarse con una cristalización a partir de una solución o un tratamiento de los cristales en una fase acuosa.

Tal como puede apreciarse por el Esquema 1, las dilactidas estereoisoméricas se distinguen con relación a la configuración de los grupos metilo, relativo al plano del anillo de cicloalifato. Dichas diferencias en la configuración de L,L- y D,D-dilactida y meso-dilactida influyen también en las propiedades químicas y físicas de los diésteres cíclicos. Aunque los efectos configurativos son pequeños, debido a los factores de influencia estructurales dominantes, que resultan de la estructura de diéster, son no obstante detectables. Además de las pequeñas

diferencias en la presión de vapor entre L,L-dilactida y D,D-dilactida y los isómeros meso (ver D. R. Witzke, Diss., Michigan State University, 1997), se describen también diferencias en la estabilidad hidrolítica y la cristalización (ver GB 2.407.572). Dicha baja estabilidad hidrolítica de meso- frente a L,L- o D,D-dilactida se ve extremadamente reforzada en los polímeros a consecuencia de la multiplicación del efecto, debido a la formación de polímeros, como era de esperar. Así, la velocidad de hidrólisis de poli-D,L-lactida es mucho más alta que la de PLA, siendo la causa de las diferencias observados en dichos polímeros, aparte de los factores estructurales, también los factores morfológicos, debido al carácter de dicha reacción de sólidos.

La hidrólisis de las lactidas tiene lugar en dos etapas, formándose en una primera etapa ácido lactoilláctico, el cual es disociado en una segunda etapa por reacción con agua para dar ácido láctico (ver Esquema 2). Las dos etapas de reacción presentan velocidades de hidrólisis muy distintas. La relación de la velocidad de la primera hidrólisis de anillo para dar ácido lactoilláctico a la de la segunda disociación para dar ácido láctico es aproximadamente de 100:1 (ver M. Pickard, Diss. TU Berlín, 1996; M. M. Mhala *et al.*, Indian J. Chem. 8, 243 (1970); C. Vidil *et al.*, J. Chromatography A 711, 323 (1995)).



Esquema 2: Hidrólisis en dos etapas de losdiésteres cíclicos del ácido láctico

Como resultado de la configuración estérica distinta de los sustituyentes de los sistemas cíclicos y de la accesibilidad distinta resultante de los grupos éster, meso-dilactida es disociada en la primera etapa por agua más rápidamente que el isómero L o D.

En los documentos 5.502.215 y EP 657.447, de forma análoga a la cristalización en fase líquida en el documento GB 2.407.572, se utiliza la velocidad de hidrólisis más alta de la meso-dilactida frente a la de L,L-dilactida en combinación con su disolución también más rápida en agua para la separación de los isómeros meso de L,L-dilactida. A tal fin, a la mezcla de isómeros en forma sólida o fundida, según la relación de isómeros, se adiciona agua y, a continuación, los isómeros L o D se separan como sólidos de la fase acuosa que contiene la meso-dilactida o sus productos de hidrólisis.

Objetivo de la invención

El objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la purificación de L,L- o D,D-dilactida a partir de mezclas de estereoisómeros, eliminando la meso-dilactida.

Exposición de la invención

Dicho objetivo se alcanza por medio de un procedimiento para la purificación de L,L- o D,D-dilactida a partir de una mezcla de estereoisómeros, sometiendo una mezcla que comprende los estereoisómeros de dilactida así como componentes de puntos de ebullición más altos y/o más bajos a una primera etapa de destilación, para obtener una fracción de los estereoisómeros de dilactida sustancialmente purificada por eliminación de los componentes de puntos de ebullición más altos y/o más bajos, cuya fracción se somete a continuación a una segunda etapa de destilación, para obtener una L,L- o D,D-dilactida purificada sustancialmente libre de estereoisómeros, caracterizado porque antes de la segunda etapa de destilación se adiciona agua a la fracción de los estereoisómeros de dilactida, para hidrolizar meso-dilactida selectivamente a ácido lactoilláctico y/o ácido L- y D-láctico, de los cuales se separa la L,L- o D,D-dilactida en la segunda etapa de destilación sustancialmente en forma pura.

La hidrólisis de las lactidas se lleva a cabo en dos etapas, formándose en una primera etapa, tal como se ha mencionado anteriormente y representado en el Esquema 2, ácido lactoilláctico, el cual se disocia en una segunda etapa por reacción con agua para dar ácido láctico. Las dos etapas de reacción se distinguen considerablemente con relación a su velocidad de hidrólisis. La relación de la velocidad de la hidrólisis de anillo primaria para dar ácido

lactoilláctico a la disociación secundaria para dar ácido láctico es aproximadamente de 100:1. A consecuencia de la configuración estérica distinta de los sustituyentes de los sistemas cíclicos y de la accesibilidad distinta resultante de los grupos éster, meso-dilactida es disociada en la primera etapa de hidrólisis de dos etapas por agua más rápidamente que el isómero L o D. Esto permite separar la meso-dilactida. Una hidrólisis selectiva de este tipo de meso-dilactida, que es hidrolizada más rápidamente, permite obtener el isómero L,L o D,D por destilación de forma mucho más pura – precisamente en un factor de aproximadamente 5 a 10 - que según el estado de la técnica, lo cual se ilustrará más tarde.

También es posible adicionar a la fracción de los estereoisómeros de dilactidas, antes de la segunda etapa de destilación, una cantidad estequiométrica, calculada a partir del contenido en meso-dilactida de la mezcla de isómeros, o un pequeño exceso de agua o vapor de agua, para hidrolizar meso-dilactida selectivamente a ácido lactoilláctico y/o a ácido L- o D-láctico, de los cuales se separa la L,L- o D,D-dilactida en forma sustancialmente pura en la segunda etapa de destilación.

A través de dicho proceso de separación, se combina por primera vez un proceso de separación físico (rectificación) con un proceso químico (hidrólisis) para la purificación de dilactidas, aprovechando de forma selectiva y controlada la estabilidad hidrolítica reducida del isómero meso frente a las dilactidas quirales. El momento y el control de la cantidad del agua o vapor de agua adicionada, tal como se reivindican en la presente memoria, son decisivos para evitar pérdidas innecesarias de los componentes principales, L,L- o D,D-dilactida, por hidrólisis no controlada.

Dicho procedimiento de purificación para las L,L- y D,D-dilactidas está determinado por la dependencia de la composición de las dilactidas de la calidad del ácido láctico utilizado (composición de enantiómeros) así como de la tecnología de la primera etapa de procedimiento del proceso (policondensación del ácido L- o D-láctico), que determina el peso molecular del ácido poli-L o poli-D-láctico de bajo peso molecular utilizado para la despolimerización ciclizante. Una hidrólisis no controlada de todas las dilactidas estereoisoméricas se evita por medio de la separación de ácido láctico y agua como producto de cabeza en la primera columna. De no ser así, dicha hidrólisis no controlada, causada por agua procedente de reacciones secundarias de la despolimerización ciclizante, conduciría a grandes pérdidas de rendimiento y pondría en duda la economía del procedimiento global. En el procedimiento reivindicado, se dosifica agua o vapor de agua de forma selectiva en función del contenido en meso-lactida a la mezcla de isómeros, para hidrolizar preferentemente el isómero meso más accesible por razones estéricas (menor protección de los grupos éster a consecuencia de la posición de los grupos metilo, relativo al plano del anillo en comparación con las dilactidas quirales (ver la Esquema 1), y retirarlo como producto del fondo (en la hidrólisis parcial para dar ácido lactoilláctico) en el fondo o como producto de cabeza (en la hidrólisis total para dar ácido láctico) de la segunda columna.

La cantidad de agua debería seleccionarse de tal forma que la meso-dilactida es eliminada completamente de la mezcla sin hidrolizar cantidades notables de la L,L- o D,D-lactida deseada. La cantidad de agua necesaria para esto puede calcularse analizando, por ejemplo por medio de cromatografía de gases, el contenido de meso-dilactida en la mezcla de isómeros, adicionándose preferentemente una cantidad estequiométrica de agua – o un pequeño exceso (por ejemplo < 5%). La mezcla de dilactidas se analiza preferentemente después de la primera columna, para determinar la composición de estereoisómeros, como requerimiento de la dosificación de agua, exactamente después de la primera separación de la lactida cruda de la despolimerización. Puesto que la cantidad de agua determina también la posición del equilibrio de hidrólisis y con ello también el tiempo de reacción requerido para la hidrólisis, es a menudo necesario hacer un compromiso entre el tiempo de reacción y el rendimiento del isómero de dilactida deseado. La primera y la segunda y/o la tercera columna de separación se distinguen sustancialmente en su eficacia de separación. Si se utiliza un sistema con integración del reactor de despolimerización y de la columna, por consideraciones económicas y planificación de fabricación, la primera columna sirve en particular para retener de la forma más completa posible los componentes de punto de ebullición más alto, mientras que los mismos se devuelven al reactor de la forma más completa posible, si se utiliza un diseño con aparatos separados.

La mezcla sometida a la primera etapa de destilación puede alimentarse desde el reactor de despolimerización, o la primera columna puede estar conectada permanentemente a un reactor de este tipo o integrada en el mismo, lo cual puede reducir el número de aparatos y el espacio requerido y rebajar la duración del proceso. Los ácidos polilácticos utilizados para la despolimerización pueden haberse obtenido o bien por policondensación de ácido L- o D-láctico o bien por politransesterificación de ésteres del ácido L- o D-láctico. La integración de aparatos se realiza preferentemente en una despolimerización de ácidos polilácticos con un peso molecular promedio en número de > 3.000 g/mol, puesto que aquí la concentración de impurezas lineales y cíclicas es normalmente más baja que en los con pesos moleculares más bajos.

En las formas de realización preferidas de la invención, puede llevarse a cabo, después de la segunda etapa de destilación, una tercera etapa de destilación adicional para una purificación ulterior de la L,L- o D,D-dilactida, con el fin de eliminar completamente de la mezcla cualquier trazas de componentes de puntos de ebullición más altos (por ejemplo ácido láctico) o más bajos (por ejemplo ácido lactoilláctico).

Además, las fracciones de los estereoisómeros de dilactida a someter a una purificación ulterior se alimentan a la próxima etapa de destilación correspondiente en fase líquida fundida, con el fin de permitir un contacto más intenso

con el agua a adicionar que en la fase gaseosa. El agua puede adicionarse o bien como líquido o como vapor de agua, permitiendo está última opción una distribución más rápida en la fracción a purificar. Si la mezcla de dilactidas se mezcla con el agua o el vapor de agua en fase condensada, la mezcla condensada debe, a continuación, evaporarse otra vez antes de realizarse la próxima etapa de destilación, por ejemplo por medio de un cambiador de calor intercalado.

Preferentemente, el agua o vapor de agua se adiciona a un conducto de conexión entre la primera y la segunda etapa de destilación, en el que la fracción de los estereoisómeros de lactidas y el agua o vapor de agua se mezclan en el conducto de conexión preferentemente por medio de un dispositivo de mezclado, para permitir un contacto intenso y una mezcla uniforme, lo cual favorece la reacción de hidrólisis.

Preferentemente, una o más o todas las etapas de destilación se llevan a cabo en una columna de rectificación, para conseguir poderes de separación particularmente buenos. El punto de descarga de la fracción respectiva de la dilactida deseada depende del modo de operación del procedimiento según la invención (discontinuo, semicontinuo o continuo) y del tipo y de la cantidad de las impurezas a eliminar en cada etapa de destilación, los cuales dependen por su parte (entre otros) de los polímeros de ácido láctico sometidos a la despolimerización. Si la dilactida deseada es el componente con el punto de ebullición más bajo, puede descargarse también de la cabeza de la columna en operación semicontinua o continua. Si, en cambio, están presentes componentes más volátiles, se retira la lactida deseada en un punto por debajo de la cabeza, tal como se explicará más tarde con mayor detalle.

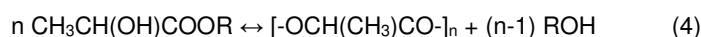
Además, las etapas de destilación se llevan a cabo preferentemente a una temperatura comprendida entre 100 y 200°C, preferentemente 120 y 180°C, en particular 140 y 160°C, para evitar que la dilactida (punto de fusión: 94-97°C) cristalice en el sistema o que tengan lugar reacciones secundarias no deseadas o reacciones de descomposición. Conforme a dichas temperaturas, en las etapas de destilación se prefieren presiones de reacción comprendidas entre 1 y 100 mbar, preferentemente entre 1 y 50 mbar, en particular entre 3 y 30 mbar. Además, en formas de realización preferidas, las etapas de destilación pueden llevarse a cabo en una atmósfera de gas inerte, para evitar cargas temooxidativas durante la destilación.

La invención se refiere a L,L- o D,D-dilactida purificada obtenida conforme al procedimiento según la invención, que preferentemente presenta un punto de fusión comprendido entre 94 y 97°C, un contenido en meso-dilactida de < 1,0% y un contenido en grupos carboxilo de < 10 µmol/g. A partir de un estereoisómero de dilactida de tan alta pureza, pueden prepararse ácidos polilácticos de peso molecular extremadamente alto, que presentan propiedades particularmente favorables, tal como se ha mencionado al inicio.

La invención se refiere también a la utilización de L,L- o D,D-dilactida así purificada para la preparación de ácido poliláctico con un peso molecular promedio en número M_n de por lo menos 75.000 g/mol y una no-uniformidad molecular M_w/M_n comprendida entre 1,6 y 3,0.

Para la purificación fina de las lactidas crudas por rectificación reactiva en función de sus purezas óptica y química, se aplican las variantes tecnológicas del procedimiento y de la técnica de aparatos descritas a continuación, utilizando cada variante, para la separación de la meso-dilactida, la dosificación controlada de agua o vapor de agua después de la primera columna. La cantidad de agua o vapor de agua requerida para la hidrólisis resulta preferentemente del contenido en meso-dilactida de las dilactidas crudas determinado por cromatografía de gases. Por tanto, se alimenta preferentemente una cantidad tal como es necesaria según el Esquema 1 para la primera etapa de hidrólisis para dar ácido lactoilláctico. El ácido lactoilláctico formado a partir de meso-dilactida, que es hidrolizable más rápidamente, se retira del fondo de columna de la segunda columna como fracción de punto de ebullición más alto junto con los oligómeros lineales originariamente presentes en los vapores de despolimerización y se devuelve al reactor de despolimerización o se descarga en parte.

Las dilactidas sometidas a la purificación en el procedimiento según la invención pueden prepararse, tal como se ha mencionado anteriormente, no sólo por policondensación de ácido L- o D-láctico y su despolimerización, sino que también es posible someter poliésteres de bajo peso molecular preparados según la ecuación (4) por politransesterificación de ésteres de ácido láctico a una despolimerización ciclizante.



en la que R es $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, o $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$.

Ácido poli-L- o D-láctico preparado a partir de mezclas de ácido láctico/ésteres de ácido láctico puede utilizarse también para la síntesis de dilactidas y la purificación según la invención. Ésteres de ácidos lácticos constituyen una alternativa a los procedimientos tradicionales de la purificación de ácido láctico por procesos de membranas o precipitación. Tras esterificación con alcanoles, pueden separarse del ácido láctico crudo por destilación.

Los reactores de despolimerización utilizados son aparatos con una gran superficie de intercambio de calor y materia que son capaces de calentar los ácidos polilácticos procedentes de la etapa de policondensación, operada a temperaturas más bajas, rápidamente a la temperatura de despolimerización habitual comprendida entre 180 y

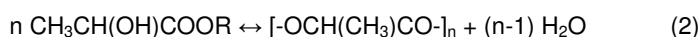
240°C y permiten una rápida descarga de la dilactida formada. A pesar del carácter de equilibrio de la reacción de despolimerización, la velocidad de la misma es alta, debido a la posición de equilibrio de anillos/cadenas y por el hecho de trabajar a alta temperatura y presión reducida. La cantidad de la lactida cruda descargada por unidad de tiempo es prácticamente independiente de la concentración de los reactantes, con lo cual para un peso molecular determinado del ácido poliláctico utilizado así como un catalizador determinado sólo es una función de la transferencia de materia de la fase líquida a la gaseosa así como de la velocidad de destilación de los vapores de la lactida cruda en la primera columna. Una velocidad de destilación lo suficientemente alta, que permite la descarga cuantitativa de la mezcla de dilactidas formada sin impedimento, sólo es posible a tiempos de residencia cortos y medios y un pequeño número de platos de separación de la primera columna. Esto significa que por razones de economía y de tecnología de reactores la eficacia de separación de la primera columna es reducida en comparación con la de la segunda y tercera a costa de una alta velocidad de destilación.

El diseño de los reactores de despolimerización como reactores horizontales o verticales formadores de películas o velos también ayuda en la descarga de la lactida cruda formada de la masa fundida de PLA. Con capacidades más pequeñas, también es posible utilizar reactores agitados con mezclado radial o vertical. Para ayudar en la transferencia de materia a la fase gaseosa, la reacción se lleva a cabo a presión reducida comprendida entre 3 y 30 mbar así como preferentemente en una atmósfera de gas inerte.

Si la mezcla a purificar en el procedimiento según la invención se obtiene por despolimerización de ácidos polilácticos con un peso molecular promedio en número M_n de < 3.000 g/mol y un alto contenido en estereoisómeros no deseados, se necesitarán tres etapas de destilación.

El diseño de los aparatos de la etapa de purificación por destilación, en particular el número de columnas de separación así como las posiciones de la entrada y salida de los vapores, está determinado entre otros por el peso molecular y la pureza óptica del ácido poli-L- o poli-D-láctico utilizado para la despolimerización. Puesto que la utilización de ácidos polilácticos de peso molecular más alto reduce la proporción de los productos secundarios a separar de los vapores de despolimerización según los documentos AM 1837/2007 y AM 1838/2007, se reduce también la complejidad de la tecnología y de los aparatos para la purificación fina de las lactidas crudas por fraccionamiento reactivo. La causa de esta dependencia de la tecnología de purificación a aplicar del peso molecular del ácido poliláctico utilizado radica en las reacciones paralelas y secundarias de la despolimerización ciclizante. Si la despolimerización se lleva a cabo utilizando un polímero de ácido láctico de peso molecular muy bajo, puede detectarse en la lactida cruda una alta proporción de impurezas que interfieren en la polimerización posterior, por lo cual es necesario eliminarlos. Dichas impurezas son generadas por el agua que a consecuencia de los bajos pesos moleculares y las altas concentraciones resultantes de grupos terminales es formada durante la despolimerización en cantidades tan altas por medio de los procesos de policondensación, que discurren en paralelo, que cualquier dilactida ya formada en la masa fundida o en los vapores de lactida o en los destilados es hidrolizada de forma no controlada para formar primero ácido lactoilláctico y después continúa reaccionando para formar ácido láctico.

Según la ecuación (2), n moles de ácido láctico forman (n-1) moles de agua en la policondensación. Teniendo en cuenta la relación entre el grado de polimerización promedio en número y el grado de progreso de la reacción en las ecuaciones (3a) y (3b), esto significa por ejemplo que a partir de 900 g (10 mol) de un ácido láctico anhidro se forma un total de 162 g de agua, lo que corresponde a 81 g en la dimerización o aproximadamente 146 g si se prepara el decámero lineal con $M_n = 738$ g/mol. Para la misma cantidad de ácido láctico en la preparación de un oligómero lineal con $M_n = 3.000$ g/mol (lo que corresponde a $P_n = 41,6$), debería eliminarse del sistema aproximadamente 158 g de agua. Por tanto, cuando P_n cambia de 10 a 41,6, todavía estarían disponibles 12 g de agua para la hidrólisis no controlada. Esto corresponde a un potencial de hidrólisis de 0,67 mol/mol durante la separación y elaboración de la dilactida.



$$P_n = 1/(1-p) \quad (3a)$$

$$p = 1 - 1/P_n \quad (3b)$$

De esto puede apreciarse la influencia del peso molecular del ácido poli-L o poli-D-láctico de bajo peso molecular utilizado para la despolimerización sobre las concentraciones de los grupos COOH y los ángulos de rotación para la luz polarizada de las dilactidas formadas, tal como se descargan del reactor de despolimerización. Dichos grupos COOH y ángulos de rotación indican las impurezas distintas de las dilactidas crudas. Mientras que las concentraciones de los grupos COOH indican las impurezas químicas, tales como ácido láctico y oligómeros lineales, preferentemente ácido lactoilláctico, la actividad óptica, medida como ángulo de rotación, es una medida de la proporción de las impurezas químicas y ópticas de la dilactida. Por tanto, a través de los valores de rotación ópticos, se detectan tanto la concentración de los componentes lineales como la de los estereoisómeros de L,L- y D,D-dilactida. Para la elaboración ulterior de las dilactidas, las condiciones deseables para la policondensación y la despolimerización ciclizante serían las en las que la concentración de los grupos carboxilo es la más baja posible ($[\text{COOH}] < 0,2$ mmol/g) y la magnitud de los valores de rotación ópticos es la más alta posible ($[\alpha] > | -250^\circ$]; tal como se ha ilustrado en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4: Contenidos en grupos carboxilo y valores de rotación ópticos de L,L-dilactidas sin purificar en función del peso molecular del ácido poli-L-láctico utilizado

M_n [g/mol]	[COOH] [mmol/g]	$[\alpha]$ [°]
550	1,20	-235
800	0,75	-247
1600	0,70	-250
2300	0,50	-250
3500	0,21	-255
4800	0,13	-257
7500	0,08	-260

5 Las dilactidas ópticamente activas elaboradas según una de las tres variantes de procedimiento descritas a continuación y representadas esquemáticamente en las Figs. 1-3 presentan puntos de fusión T_m de 96-97°C, concentraciones de los grupos carboxilo [COOH] comprendidas entre 5 y 10 $\mu\text{mol/g}$ así como valores de rotación ópticos comprendidos entre -272° y -282° y entre 272° y 281° para L,L-dilactida y el enantiómero D, respectivamente. 10 Las proporciones determinadas de meso-dilactida en las lactidas crudas elaboradas según la invención eran de un 0,2%, mientras que el contenido del estereoisómero meso en las lactidas crudas en función de la calidad del ácido láctico y de la tecnología de policondensación y ciclización estaba comprendido entre un 3 y un 12%. Para fines de comparación, la Tabla 5 muestra la composición de las L,L-dilactidas sin purificar.

Tabla 5: Composición de las L,L-dilactidas sin purificar

L,L-dilactida (sin pur.)	T_m [°C]	[COOH] [mmol/g]	$[\alpha]$ [°]	meso-Dilactida [%]
Experimento A	89-92	0,90	-239	5,2
Experimento B	91-93	0,45	-250	5,0
Experimento C	92-93	0,13	-255	5,3
Experimento D	86-88	1,15	-220	9,4

20 La destilación de las dilactidas se lleva a cabo, tal como se ha mencionado, de forma particularmente preferida a temperaturas comprendidas entre 140 y 160°C y al vacío a presiones comprendidas entre 3 y 30 mbar. Por tanto, las columnas de destilación utilizadas preferentemente son columnas de rectificación y, en particular para la segunda y tercera etapa de destilación, columnas de cuerpos de relleno, que presentan una caída de presión relativamente baja al trabajar a presión reducida. Además, están caracterizadas por una alta eficacia de separación y una baja propensidad a fallos. Esta última es particularmente relevante para el proceso de separación, puesto que a 25 temperaturas de aproximadamente 50°C se destila un producto que cristaliza fácilmente.

30 La dilactida purificada según la invención fue utilizada para realizar experimentos de polimerización en los modos discontinuo y continuo, para examinar su aptitud para la preparación de polímeros así como los parámetros de calidad de los polímeros. Para los experimentos de polimerización discontinuos, se utilizó un aparato de vidrio con un agitador helicoidal de paletas planas. Para los experimentos de polimerización continuos, se utilizó un sistema de 35 aparatos de dos etapas, constituido por un reactor agitado y una extrusora de dos husillos con un diseño de husillo adaptado especialmente a la polimerización en masa con un alto porcentaje de elementos amasadores. En dichos experimentos, era posible sintetizar, en presencia de octanoato de estaño(II) y en función de las condiciones de polimerización (temperatura, adición de co-catalizador, estabilización) y del modo de procedimiento (discontinuo en un recipiente agitado, continuo en una extrusora de dos husillos), polímeros con pesos moleculares promedios en número en el intervalo de 40.000 g/mol < M_n < 175.000 g/mol a una polidispersidad de 1,5 < M_w/M_n < 3,0. Los puntos de fusión T_m de las muestras de PLA eran de 170-183°C y los ángulos de rotación para la luz polarizada α de -157° a -159°.

Breve descripción de los dibujos

40 Las Figs. 1 a 3 muestran organigramas esquemáticos de tres procedimientos de purificación de dilactidas como formas de realización de la invención. En las figuras, las cifras de referencia significan lo siguiente:

45	1	Columna 1
	2	Columna 2
	3	Columna 3
50	4	Reactor de despolimerización
	5	Fondo de columna en columna 1

6		Tubo de alim. de columna 1 a columna 2
7		Mezcladora en tubo de alimentación 6
5	8	Calentador
	9	Válvula de cierre
10	10	Intercambiador de calor
	11	Bomba
	12	Cabeza de columna en columna 2
15	13	Fondo de columna en columna 2
	14	Derivado lateral de columna 2 a columna 3
20	15	Cabeza de columna en columna 1
	16	Cabeza de columna en columna 3
	17	Fondo de columna en columna 3
25	18, 18a, 18b, 19, 19a, 19b, 20, 20a, 20b, 21, 21a, 21b, 22, 23, 24	Conducto

Descripción de las formas de realización ejemplificativas preferidas

30 Fraccionamiento reactivo de dilactidas crudas obtenidas a partir de ácido poli-L o poli-D-láctico de alto peso molecular con un bajo contenido en estereoisómeros y un Mn > 3000 g/mol (ver la Fig. 1)

Los vapores de la despolimerización ciclizante de ácido poli-L- o poli-D-láctico de alto peso molecular y bajo contenido en el isómero meso se alimentan desde un reactor de despolimerización 4 a una columna 1 conectada directamente al reactor de despolimerización 4 a través del fondo de columna 5. Las proporciones de los vapores de despolimerización de bajo punto de ebullición, constituidos en particular por la mezcla de dilactidas y una proporción muy baja de ácido L- o D-láctico y agua, se retiran como producto de cabeza, se condensan parcialmente y, al producto de cabeza líquido fundido, se adiciona de forma dosificada agua calentada o vapor de agua, para separar la mesa-dilactida. La alimentación de dicha dilactida, que contiene isómeros, de la columna 1 a la columna 2 se realiza a través del tubo de alimentación 6. Dicha mezcla, después de evaporarla otra vez por medio de un calentador 8 presente en el tubo de alimentación 6, se alimenta a la columna 2 en la parte media. La alimentación de agua o vapor de agua puede realizarse por medio de un conducto 25 en una mezcladora 7, que puede estar presente en el tubo de alimentación 6. La intensificación del contacto entre la mezcla de dilactida y el agua o vapor de agua alimentado se realiza por medio de mezcladoras estáticas 7 instaladas en el tubo de alimentación 6. Por tanto, la adición de agua o vapor de agua a un tubo de alimentación 6, que conecta la columna 1 y 2, tiene lugar entre la columna 1 y la columna 2. En la columna 2, se descargan una mezcla de ácido láctico/agua de la cabeza de columna 12 y oligómeros lineales, en particular ácido lactoilláctico formado a partir de meso-dilactida, del fondo de columna 13. La L,L- o D,D-dilactida libre de los isómeros meso se descarga como fracción media de la columna 2 y se alimenta de forma líquida fundida directamente a la polimerización con apertura de anillo o cristaliza y se aísla. La fracción de punto de ebullición más alto de la columna 2, constituida por oligómeros lineales del ácido láctico y una pequeña proporción de dilactida, se alimenta otra vez al reactor de despolimerización 4, para someterla otra vez a una despolimerización ciclizante.

Tabla 6: Datos analíticos de L,L-dilactida purificada (al ser rectificada según la Fig. 1)

L,L-dilactida (purificada)	T _m [°C]	[COOH] [μmol/g]	[α] [°]	meso-Dilactida [%]
del experimento B	95	8	-272	0,25
del experimento C	96	6	-274	0,20

60 Fraccionamiento reactivo de dilactidas crudas obtenidas a partir de ácido poli-L o poli-D-láctico de peso molecular más alto con un contenido en estereoisómeros más alto y un Mn > 3000 g/mol (ver la Fig. 2)

Si se elabora L,L- o D,D-dilactida con contenidos del isómero meso más altos, preparada a partir de ácido poli-L- o poli-D-lácticos de pureza óptica más baja, conforme al procedimiento según la invención, se utiliza preferentemente una columna de separación adicional 3 (columna 3 en la Fig. 2) para la rectificación, con el fin de llevar los monómeros a las purezas química y óptica requeridas para la preparación de una polilactida de alta calidad. Según la Fig. 2, los vapores de la despolimerización ciclizante se alimentan, a través del fondo de columna 5, a una

columna 1 conectada directamente al reactor de despolimerización 4. Las proporciones de los vapores de despolimerización de punto de ebullición más bajo, constituidas en particular por la mezcla de dilactidas y una baja proporción de ácido L- o D-láctico y agua, se retiran como antes como producto de cabeza, se condensan parcialmente y, después de adicionar agua calentada o vapor de agua de forma dosificada a la fase líquida fundida en el tubo de alimentación 6, que conecta la columna 1 y la columna 2, la misma se alimenta a una columna 2 en la parte media. La alimentación de agua o vapor de agua puede realizarse por medio de un conducto 25 en una mezcladora 7, que puede estar prevista en el tubo de alimentación 6. La intensificación del contacto entre la mezcla de dilactida y el agua o vapor de agua alimentado se realiza por medio de mezcladoras estáticas 7 instaladas en el tubo de alimentación 6. Por tanto, la adición de agua o vapor de agua a un tubo de alimentación 6, que conecta la columna 1 y 2, tiene lugar entre la columna 1 y la columna 2. En la columna 2, se descargan una mezcla de ácido láctico/agua de la cabeza de columna 12 y oligómeros lineales, constituidos preferentemente por ácido lactoilláctico formado a partir de meso-dilactida, del fondo de columna 13 por medio de los conductos 19 y 21a, respectivamente. La L,L- o D,D-dilactida sustancialmente libre de los isómeros meso se descarga como fracción media (no representada en la Fig. 2 a escala) en el derivado lateral 14 de la columna 2 y se alimenta a una columna 3 para su rectificación fina. De la columna 3, se retira L,L- o D,D-dilactida sustancialmente pura como producto de cabeza a través del conducto 20 y se alimenta de forma líquida fundida directamente a la polimerización con apertura de anillo o cristaliza y se aísla. Las fracciones de punto de ebullición más alto de las columnas 2 y 3, constituidas por oligómeros lineales del ácido láctico y una pequeña proporción de dilactida, se alimentan otra vez al reactor de despolimerización 4 a través de los conductos 21a, 21b, 21, para someterlas otra vez a una despolimerización ciclizante.

Tabla 7: Datos analíticos de L,L-dilactida purificada (al ser rectificada según la Fig. 2)

L,L-dilactida (purificada)	T _m [°C]	[COOH] [μmol/g]	[α] [°]	meso-Dilactida [%]
del experimento B	96	6	-279	0,18
del experimento C	97	5	-279	0,15

Fraccionamiento reactivo de dilactidas crudas obtenidas a partir de ácido poli-L o poli-D-láctico con un M_n > 3000 g/mol y cualquier pureza óptica (ver la Fig. 3)

El proceso de rectificación representada en la Fig. 3 debe aplicarse a la purificación fina de lactidas crudas de cualquier pureza. Debe aplicarse preferentemente a dilactidas obtenidas de la despolimerización ciclizante de ácido poliláctico de peso molecular más bajo y pureza óptica más baja. En dicho proceso para dilactidas contaminadas en mayor grado por oligómeros lineales y estereoisómeros, al contrario de los procesos de rectificación representadas en las Figs. 1 y 2, el reactor de despolimerización 4 y la columna de rectificación 1 son unidades de aparatos separadas, las cuales están unidas a través de un conducto 22. Los vapores de dilactidas procedentes de un reactor de despolimerización 4 se alimentan al área media de la columna 1. Las proporciones de los vapores de despolimerización de punto de ebullición más bajo, constituidos en particular por ácido L- o D-láctico y agua, se retiran como producto de cabeza. La fracción media, constituida por la mezcla de dilactidas y bajas proporciones de oligómeros lineales, se separa de la columna 1 como derivado lateral 6, que une la columna 1 y la columna 2, se condensa parcialmente y, después de adicionar agua calentada o vapor de agua de forma dosificada, por ejemplo por medio de un conducto 25 en una mezcladora 7, que puede estar prevista en el tubo de alimentación 6, a la fase líquida fundida, y, después de evaporarla otra vez, por ejemplo por medio de un calentador 8, que puede estar previsto en el tubo de alimentación 6, la misma se alimenta a una columna 2 en la parte media. La intensificación del contacto entre la mezcla de dilactida y el agua o vapor de agua alimentado se realiza por medio de mezcladoras estáticas 7 instaladas en el tubo de alimentación 6. Por tanto, la adición de agua o vapor de agua al tubo de alimentación 6, que conecta la columna 1 y 2, tiene lugar entre la columna 1 y la columna 2. En la columna 2, se descargan una mezcla de ácido láctico/agua de la cabeza de columna 12 y oligómeros lineales, preferentemente ácido lactoilláctico formado a partir de meso-dilactida, del fondo de columna 13 por medio de los conductos 19 y 21b, respectivamente. La L,L- o D,D-dilactida sustancialmente libre de los isómeros meso se descarga como fracción media (no representada en la Fig. 3 a escala) en el derivado lateral 14 de la columna 2 y se alimenta a una columna 3 para su rectificación fina. La descarga de las fracciones medias de las columnas 2 y 3 se realiza por debajo de la alimentación de los vapores de dilactidas crudos y prepurificados a la columna de rectificación correspondiente. De la columna 3, se retira L,L- o D,D-dilactida de alta pureza como producto de cabeza a través del conducto 20 y se alimenta de forma líquida fundida directamente a una polimerización con apertura de anillo o cristaliza y se aísla. Las fracciones de punto de ebullición más alto de todas las tres columnas de rectificación, constituidas por oligómeros lineales del ácido láctico y una pequeña proporción de dilactida, se alimentan otra vez al reactor de despolimerización 4 a través de los conductos 21a, 21b, 21c, 21, para ser sometidas otra vez a una despolimerización ciclizante.

Tabla 8: Datos analíticos para L,L-dilactida purificada (al ser rectificada según la Fig. 3)

L,L-dilactida (purificada)	T _m [°C]	[COOH] [μmol/g]	[α] [°]	meso-Dilactida [%]
Experimento E	95	10	-274	0,30
Experimento F	96	6	-279	0,20
Experimento G	97	5	-281	0,15
Experimento H	95	11	-272	0,32

Ejemplos

5 A continuación, la invención se describirá con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitadores.

Ejemplo de síntesis 1: Policondensación de ácido L-láctico al 85%

10 En un reactor de laboratorio agitado de 25 l calentado con líquido, dotado de un agitador de ancla, una calefacción de camisa, una válvula del fondo y una columna con control de temperatura así como de un detector de la temperatura interna y de la camisa, se deshidrataron 15 kg de un ácido L-láctico al 85% a una temperatura comprendida entre 120 y 160°C a presión reducida (programa de temperatura y de presión controlado por los vapores) y, a continuación, la mezcla resultante se policondensó en presencia de una combinación de catalizadores constituida por $2,0 \times 10^{-4}$ mol/mol de dihidroxibis(amoniolactato) de titanio y 2×10^{-4} mol/mol de SnCl₂ a 190°C durante 4 h.

20 Rendimiento: 10,2 kg
M_n: 4800 g/mol
[COOH]: 0,2 mmol/g

Ejemplo de síntesis 2: Policondensación de ácido L-láctico anhidro

25 Se repitió el Ejemplo de síntesis 1, policondensando, en un reactor de laboratorio agitado de 25 l calentado con líquido, dotado de un agitador de ancla, una calefacción de camisa, una válvula del fondo y una columna con control de temperatura así como de un detector de la temperatura interna y de la camisa, 15 kg de un ácido L-láctico anhidro a 160°C a presión reducida en presencia de $3,0 \times 10^{-4}$ mol/mol de Sn(oct)₂.

30 Rendimiento: 11,5 kg
M_n: 3500 g/mol
[COOH]: 0,4 mmol/g

Ejemplo de síntesis 3: Politransesterificación de L-lactato de etilo

35 1180 g de L-lactato de etilo se policondensaron en un aparato de vidrio dotado de un agitador, una calefacción externa y una columna Vigreux con control de temperatura a 200°C en presencia de $3,0 \times 10^{-4}$ mol/mol de dihidroxibis(amoniolactato) de titanio. El etanol liberado se descargó a través de la columna y puede utilizarse directamente para nuevas esterificaciones de ácido L-láctico. Para disociar los grupos del éster de etilo completamente, después de eliminar la cantidad principal del etanol formado, la reacción fue continuada al vacío.

40 Rendimiento: 700 g
M_n: 3500 g/mol
[COOH]: 0,1 mmol/g

Ejemplo de síntesis 4: Despolimerización ciclizante de ácido poli-L-láctico

50 Se calentaron 1000 g del ácido L-láctico preparado en los Ejemplos de síntesis 1 a 3 en un aparato de vidrio dotado de un agitador, una calefacción externa y una columna Vigreux con control de temperatura y un condensador también con control de temperatura a un vacío comprendido entre 3 y 5 mbar en presencia de un catalizador de estaño(II). En función de la velocidad de despolimerización seleccionada, se calentó la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 205 y 220°C, y la L,L-dilactida formada se descargó a través de la columna, manteniéndose la temperatura del condensador a 90°C para evitar una cristalización. De la dilactida formada, se determinaron el rendimiento, el contenido en grupos carboxilo, el valor de rotación óptica (por polarimetría) así como el contenido en meso-dilactida (por cromatografía de gases).

55 Rendimiento: 900 g
[COOH]: 0,13 mmol/g
[α]: -261°
60 meso-Dilactida: 5,3%

Ejemplo de síntesis 5: Despolimerización ciclizante de ácido poli-L-láctico

El ácido poli-L-láctico preparado en el Ejemplo de síntesis 2 se despolimerizó en un reactor de laboratorio agitado de 25 l calentado con líquido aumentando la temperatura a 210°C y reduciendo la presión más a un valor comprendido entre 3 y 5 mbar, y la L,L-dilactida formada se descargó a través de la columna, manteniéndose la temperatura del condensador a 90°C para evitar una cristalización. La reacción se paró a una conversión de aprox. un 75%, para poder repetir los experimentos varias veces sin problemas sin vaciar y limpiar el reactor con mucho gasto de costes y tiempo, rellenando el reactor con ácido L-láctico anhidro.

Rendimiento: 9,0 kg
 [COOH]: 0,25 mmol/g
 [α]: -257°
 meso-Dilactida: 5,0%

Ejemplo comparativo 1: Fraccionamiento de dilactida cruda, de modo discontinuo

Se destilaron 500 g de la dilactida cruda preparada en los Ejemplos de síntesis 4 y 5 a una temperatura comprendida entre 140 y 160°C (programa de temperatura para la fase de calentamiento) al vacío (gas inerte, N₂) a una presión de 10 mbar. La destilación al vacío se llevó a cabo en un matraz de doble cuello con capilar en un gas inerte y utilizando una columna Vigreux con control de temperatura. Después de separar la primera fracción (ácido L-láctico, agua), se retiró la fracción principal (mezcla de dilactidas) hasta la temperatura de cabeza aumentó a aproximadamente 138°C. Se destiló la fracción principal una segunda vez. En ambas destilaciones, la relación de reflujo se ajustó en 0,8-1.

Tabla 9: L,L-dilactida tras una destilación doble al vacío

Fraccionamiento	Rendimiento [g]	[COOH] [μmol/g]	[α] [°]	meso-Dilactida [%]
Salida	500	130	-261	5,3
Destilación 1	465	30	-272	4,8
Destilación 2	440	10	-274	4,8

Ejemplo 1: Fraccionamiento de dilactida cruda, de modo discontinuo

Se repitió el Ejemplo comparativo 1, destilando 500 g de dilactida cruda dos veces. El gas inerte alimentado a través del capilar se humidificó con vapor de agua en la segunda etapa de destilación, con el fin de hidrolizar la meso-dilactida presente en la mezcla de dilactidas. Para la hidrólisis parcial del contenido en meso-dilactida de 26,6 g determinado por cromatografía de gases, se introdujeron en la mezcla fundida de dilactidas 3,2 g de H₂O junto con el gas inerte.

Tabla 10: L,L-dilactida tras una destilación doble al vacío con la adición de gas inerte humidificado

Fraccionamiento	Rendimiento [g]	[COOH] [μmol/g]	[α] [°]	meso-Dilactida [%]
Salida	500	130	-261	5,3
Destilación 1	450	30	-278	0,8
Destilación 2	425	10	-280	0,7

Ejemplo 2: Despolimerización ciclizante de ácido poli-L-láctico, combinada con el fraccionamiento reactivo de dilactida cruda, de modo semicontinuo

La mezcla de dilactidas preparada en el Ejemplo de síntesis 5 se despolimerizó en el reactor de laboratorio agitado de 25 l calentado con líquido, aumentando la temperatura a 210°C y reduciendo la presión más a un valor comprendido entre 3 y 5 mbar, y la mezcla de dilactidas formada se retiró de la columna montada directamente sobre el reactor como producto de cabeza y se alimentó a una segunda columna (columna de cuerpos de relleno) a través de un tubo de alimentación calentado con camisa (temperatura de camisa 140-160°C). El tubo de alimentación estaba equipado con una mezcladora estática así como con una válvula para la adición dosificada del vapor de agua requerido para la hidrólisis. Los vapores de dilactidas retirados como producto de cabeza se alimentaron a la columna de cuerpos de relleno en la parte media, para conseguir una separación óptima de los componentes menos (dímero lineal) y más volátiles (ácido láctico, H₂O excedente) de la L,L-dilactida libre del isómero meso. De la columna de cuerpos de relleno, se retiraron, como producto de cabeza, ácido L-láctico así como el agua residual. La L,L-dilactida libre del isómero meso se descargó por debajo de la entrada de los vapores y puede someterse a una rectificación repetida en función de la pureza requerida. Los oligómeros lineales se retiraron del fondo de columna y pueden policondensarse junto con ácido L-láctico fresco y, a continuación, someterse otra vez a una despolimerización ciclizante.

En dicho sistema y en las condiciones seleccionadas, se descargaron 5 kg/h de la mezcla de dilactidas a través de la primera columna. Esto significa que era necesario adicionar de forma dosificada 31,25 g/h de agua calentada o vapor de agua a los vapores.

5

Tabla 11: L,L-dilactida tras un fraccionamiento reactivo semicontinuo

Fraccionamiento	Rendimiento [g]	[COOH] [$\mu\text{mol/g}$]	$[\alpha]$ [$^\circ$]	meso-Dilactida [%]
Salida	9000	250	-257	5,0
Destilación 1	8250	30	-278	0,8
Destilación 2	7900	8	-280	0,3

Ejemplo 3: Polimerización con apertura de anillo, de modo discontinuo, en un reactor de vidrio

10

36 g de la L,L-dilactida preparada y purificada en el Ejemplo 2 se fundieron en un reactor cilíndrico de vidrio dotado de un agitador helicoidal de paletas planas girando cerca de la pared en un gas inerte, que se encontraba en un baño con control de temperatura. El agitador helicoidal formado por vidrio, que alcanzaba hasta el fondo, mezclaba la masa fundida de forma axial. El agitador fue operado a una velocidad de 100 min^{-1} . Después de alcanzar la temperatura nominal, a la masa fundida agitada de monómeros se adicionaron $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol/mol}$ de $\text{Sn}(\text{oct})_2$ como solución al 0,1% en tolueno. Para determinar el transcurso de la polimerización, se tomaron muestras de la masa fundida por medio de un cuello lateral, de las cuales se determinaron la tasa de conversión de monómero y el peso molecular. La determinación de la tasa de conversión se llevó a cabo por gravimetría, disolviendo el ácido poliláctico en cloroformo y volviendo a precipitarlo en una mezcla de metanol/éter dietílico como precipitante. Los pesos moleculares se determinaron por medio de GPC en CH_2Cl_2 . Para la calibración, se utilizaron estándares de poliestireno.

15

20

Después de un tiempo de polimerización de 20 min, se determinaron:

25

Tasa de conversión:	96%
Peso molecular:	$M_n = 80.000 \text{ g/mol}$ $M_w = 165.000 \text{ g/mol}$
Polidispersidad:	$M_w/M_n = 2,08$

30

Ejemplo 4: Polimerización con apertura de anillo, de modo continuo en una disposición de aparatos de dos etapas constituida por un reactor agitado y una extrusora de dos husillos

Para la polimerización en masa de la L,L-dilactida por medio de un proceso de extrusión reactiva, se utilizó una extrusora de dos husillos estrechamente engranados, girando en el mismo sentido, con un control de la temperatura interna y del par. La extrusora de dos husillos utilizado presentó una relación (L/D) de 35 con un husillo de diseño modular, para poder ajustar flexiblemente la configuración del husillo con relación a los elementos de transporte, amasado y a las condiciones de proceso y a los parámetros del producto final. 1000 g de la L,L-dilactida obtenida en el Ejemplo 2 se mezclaron intensamente con una solución de octanoato de estaño(II) en tolueno en una mezcladora de movimiento asimétrico de laboratorio y, a continuación, el tolueno se eliminó por destilación al vacío. La concentración de catalizador era de $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol/mol}$ y correspondió a un contenido en estaño de 165 ppm. La adición dosificada de la dilactida que contenía el catalizador se llevó a cabo por medio de dosificación volumétrica a través de husillos de dosificación.

35

40

45

Tasa de conversión:	94%
Peso molecular:	$M_n = 112.000 \text{ g/mol}$ $M_w = 239.000 \text{ g/mol}$
Polidispersidad:	$M_w/M_n = 2,13$

50

Los ejemplos citados anteriormente demuestran claramente que el procedimiento de purificación según la invención permite obtener dilactidas con estereoisómeros puros, que pueden utilizarse sin purificación adicional en las reacciones por apertura de anillo para obtener ácido poliláctico de peso molecular extremadamente alto.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la purificación de L,L- o D,D-dilactida a partir de una mezcla de estereoisómeros, sometiendo una mezcla que comprende los estereoisómeros de dilactida así como componentes de puntos de ebullición más altos y/o más bajos a una primera etapa de destilación, para obtener una fracción de los estereoisómeros de dilactida ampliamente purificada de los componentes de puntos de ebullición más altos y/o más bajos, que es sometida a continuación a una segunda etapa de destilación, para obtener una L,L- o D,D-dilactida sustancialmente libre de estereoisómeros, caracterizado porque una cantidad estequiométrica, calculada a partir del contenido en meso-dilactida de la mezcla de isómeros o un pequeño exceso de agua o vapor de agua se añade a la fracción de los estereoisómeros de dilactida antes de la segunda etapa de destilación, con el fin de hidrolizar la meso-dilactida selectivamente para obtener ácido lactoilláctico y/o ácido L- y D-láctico, de los cuales se separa la L,L- o D, D-dilactida sustancialmente en forma pura en la segunda etapa de destilación
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla sometida a la primera etapa de destilación es alimentada desde un reactor de despolimerización.
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque después de la segunda etapa de destilación se lleva a cabo una tercera etapa de destilación adicional para la purificación ulterior de la L,L- o D,D-dilactida.
- 25 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el agua o el vapor de agua se adiciona a un conducto de conexión entre la primera y segunda etapas de destilación.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la fracción de estereoisómeros de dilactida y el agua o vapor de agua se mezclan en el conducto de conexión por medio de un dispositivo mezclador.
- 30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque por lo menos una etapa de destilación se lleva a cabo en una columna de rectificación.
- 35 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque por lo menos una etapa de destilación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 100 y 200°C, preferentemente entre 120 y 180°C, en particular entre 140 y 160°C.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque por lo menos una etapa de destilación se lleva a cabo a una presión comprendida entre 1 y 100 mbar, preferentemente entre 1 y 50 mbar, en particular entre 3 y 30 mbar.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque por lo menos una etapa de destilación se lleva a cabo en un gas inerte.

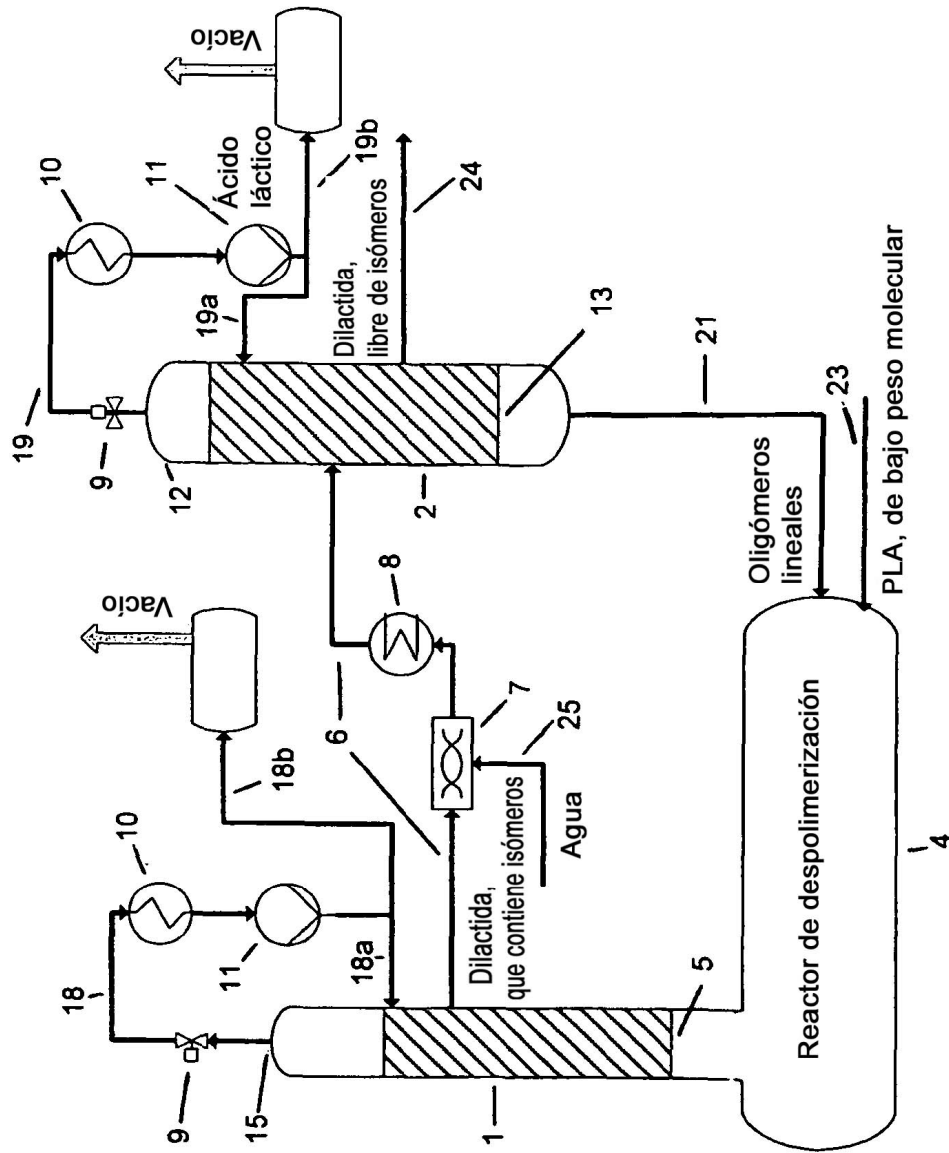


Figura 1

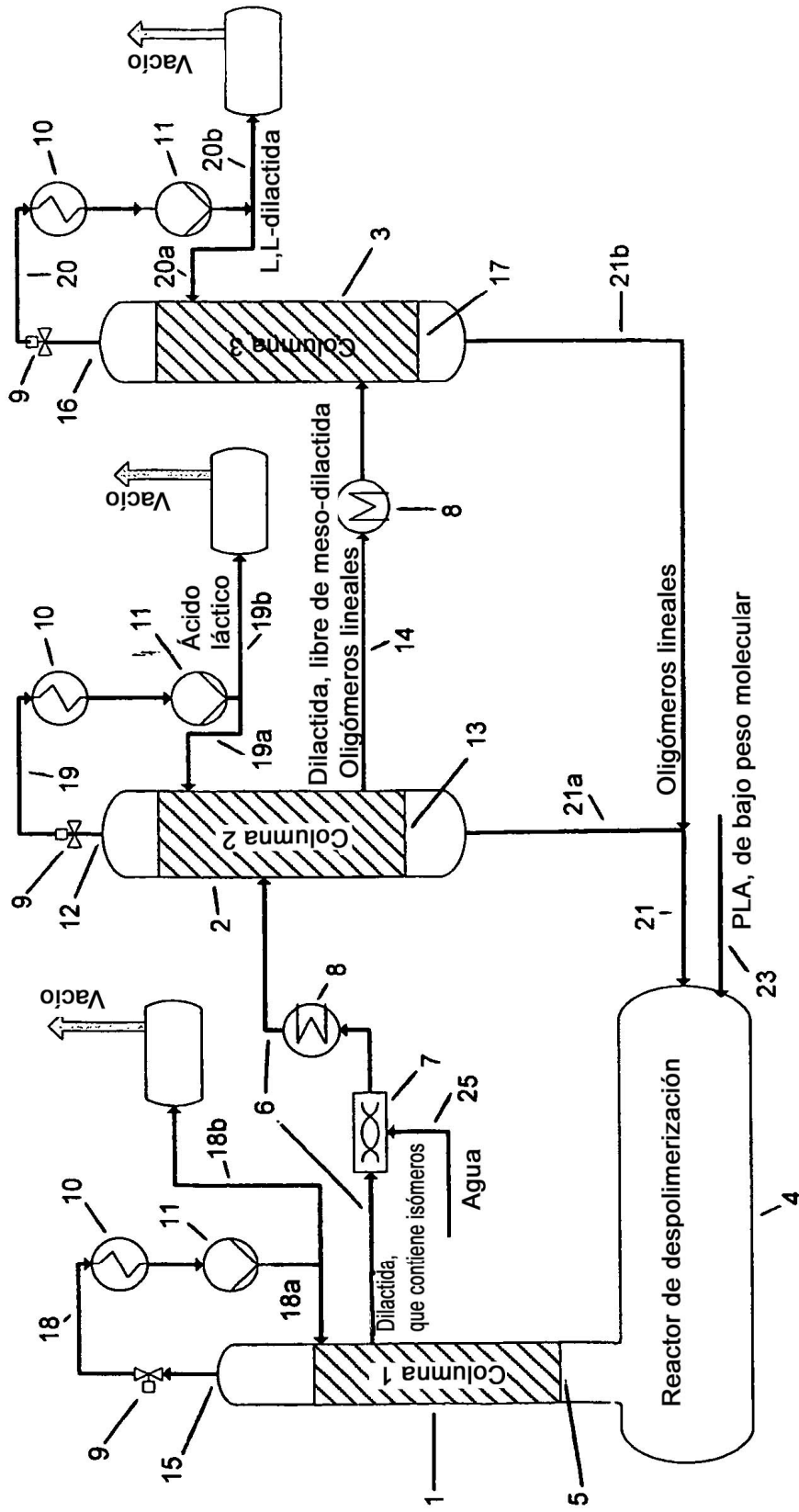


Figura 2

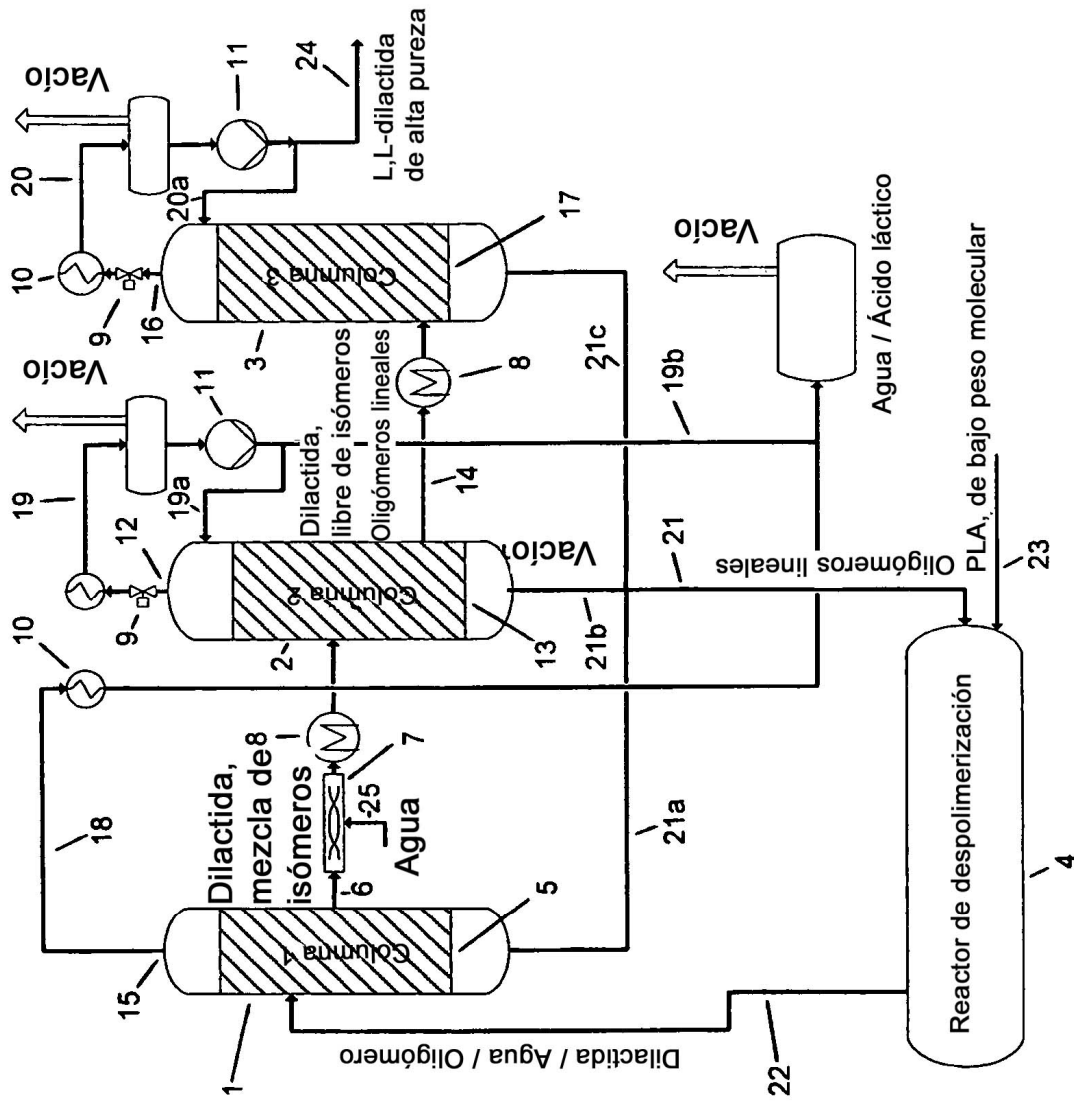


Figura 3