

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 063**

51 Int. Cl.:

C08G 63/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2007 E 07847444 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2097469**

54 Título: **Partículas de lactida estables**

30 Prioridad:

28.11.2006 EP 06124934
26.07.2007 EP 07113211

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2013

73 Titular/es:

PURAC BIOCHEM BV (100.0%)
Arkelsedijk 46
4206 AC Gorinchem, NL

72 Inventor/es:

DE VOS, SICCO

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 430 063 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

Partículas de lactida estables

- 5 [0001] La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de partículas de lactida estables, más específicamente a la preparación de partículas de lactida que son suficientemente estables para ser almacenadas y transportadas a temperatura ambiente y que tienen una calidad suficientemente alta para el uso como material de partida para el ácido poliláctico.
- 10 [0002] La disminución continua de espacios de vertedero y los problemas asociados a la incineración de residuos, han llevado a la necesidad de desarrollar polímeros verdaderamente biodegradables, utilizados como sustituyentes para polímeros no biodegradables o, parcialmente biodegradables, basados en petroquímica utilizados en embalajes, coberturas de papel y otras aplicaciones industriales no médicas, de ahora en adelante denominadas aplicaciones a granel. El uso de ácido láctico y lactida para producir un polímero biodegradable es bien conocido en la industria
- 15 médica. Como se ha descrito por Nieuwenhuis et al. (US 5,053,485), tales polímeros han sido usados para hacer suturas biodegradables, grapas, placas de hueso y dispositivos de liberación controlada biológicamente activos. Se apreciará que los procesos desarrollados para la producción de polímeros para ser utilizados en la industria médica han incorporado técnicas que responden a la necesidad de alta pureza y biocompatibilidad en el producto del polímero final. Además, los procesos fueron diseñados para producir volúmenes pequeños de productos de alto valor de dólar, con
- 20 menos énfasis en el coste de fabricación y rendimiento.
- [0003] Es conocido que el ácido láctico sufre una reacción de condensación para formar ácido poliláctico con deshidratación. Dorough reconoció y describió en US 1,995,970, que el ácido poliláctico resultante se limita a un polímero de bajo peso molecular de valor limitado, basado en propiedades físicas, debido a una reacción de
- 25 despolimerización de competencia en la que se genera el dímero cíclico del ácido láctico, lactida.
- [0004] Conforme la cadena del ácido poliláctico se alarga, la velocidad de reacción de polimerización se desacelera hasta alcanzar el índice de la reacción de despolimerización, que eficazmente, limita el peso molecular de los polímeros de policondensación resultantes.
- 30 [0005] EP 1310517 describe un proceso para producir un polímero del ácido láctico con un peso molecular promedio en peso de 15,000 a 50,000 que contiene no más de un 5 % en peso de una fracción con un peso molecular de promedio de peso de 5,000 o menos. El polímero se produce al hidrolizar un polímero de ácido láctico de peso molecular alto, colocar la solución resultante que comprende el producto hidrolizado bajo condiciones capaces de precipitar el polímero
- 35 objetivo de ácido láctico, separar el polímero de ácido láctico precipitado y recolectarlo. Se ha declarado que el polímero de ácido láctico es útil como matriz para preparaciones de liberación prolongada.
- [0006] Por lo tanto, en la mayoría de las publicaciones, son descritos procesos para la producción de ácido poliláctico donde primero se prepara un prepolímero a partir del ácido láctico, dicho prepolímero se despolimeriza por medio de un catalizador para formar lactida cruda (es decir, la reacción de cierre de anillo), dicha lactida cruda es posteriormente purificada y la lactida se usa como material de partida para la preparación del ácido poliláctico por polimerización por
- 40 apertura de anillo.
- [0007] La lactida es también conocida por su uso en otros fines, donde su estabilidad es de importancia inferior. Por ejemplo, JP63-152956 describe un método para la coagulación del tofu añadiéndole una dilactida en polvo con un diámetro de partícula de malla 80 o inferior.
- 45 [0008] Para el objetivo de esta descripción los términos ácido poliláctico y polilactida son usados de forma intercambiable. Es bien conocido que ácido láctico existe en dos formas que son enantiómeros ópticos, designados como ácido láctico D y ácido láctico L. Bien el ácido láctico D, el ácido láctico L, o bien mezclas derivadas se pueden polimerizar para formar un ácido poliláctico de peso molecular intermedio que, después de la reacción de cierre del anillo, genera lactida como se ha descrito anteriormente. La lactida (a veces también denominada dilactida), o el dímero cíclico de ácido láctico, puede tener uno de los tres tipos de actividad óptica dependiendo de si son derivados de dos
- 50 moléculas de ácido láctico L, dos moléculas de ácido láctico D o una molécula de ácido láctico L y una molécula de ácido láctico D combinadas para formar un dímero. Estos tres dímeros son denominados L-lactida, D-lactida, y mesolactida, respectivamente. Además, una mezcla 50/50 de L-lactida y D-lactida con un punto de fusión de aproximadamente 126°C es frecuentemente denominada en la bibliografía como D,L-lactida. La actividad óptica tanto del ácido láctico como de la lactida es conocida por variar bajo ciertas condiciones, con una tendencia hacia el equilibrio en inactividad óptica, donde cantidades iguales de los enantiómeros D y L están presentes. Se conoce que
- 55 concentraciones relativas de enantiómeros D y L en los materiales de partida, la presencia de impurezas o catalizadores, y tiempo a presiones y temperaturas variables afectan al índice de tal racemización. La pureza óptica del ácido láctico o la lactida es decisiva para la estereoquímica del ácido poliláctico obtenido con polimerización de la lactida con apertura del anillo. Respecto al ácido poliláctico, la estereoquímica, y el peso molecular son los parámetros clave de la calidad polimérica.
- 60
- 65 [0009] Cuando se prepara el ácido poliláctico para la industria médica se utiliza frecuentemente la lactida cristalina en

5 polvo como material de partida. Esta aplicación es descrita por ejemplo en el documento EP-A1-1310 517. Estos cristales, que están disponibles comercialmente desde hace más de 30 años ahora, son altamente higroscópicos y se envasan bajo atmósfera inerte en paquetes herméticos a la humedad y se almacenan en congeladores (temperaturas por debajo de 12 °C). Estará claro que estas precauciones no se pueden tomar cuando el ácido poliláctico se usa en aplicaciones a granel ya que haría que el producto fuera demasiado costoso. Cristales y polvo de ácido láctido tienen normalmente tamaños de partículas que van desde 0.05 hasta aproximadamente 0.05 mm.

10 [0010] En publicaciones que describen procesos para la preparación de ácido poliláctico para aplicaciones a granel, se alimenta a un reactor de polimerización directamente la lactida formada y purificada en su forma fundida líquida para formar polilactida. Véase por ejemplo EP 0,623,153 y US 6,875,839. Por la conversión directa de la lactida preparada en ácido poliláctico, los efectos negativos de la inestabilidad relativa de la lactida se pueden controlar controlando el periodo de permanencia de la lactida en el reactor. No obstante, este proceso requiere que la producción de lactida y la producción de ácido poliláctico estén combinadas. Esto hace que el proceso sea bastante inflexible y crea una barrera de entrada para nuevos productores de ácido poliláctico, ya que ello requiere inversiones grandes en el equipamiento. En segundo lugar, como la calidad de la lactida es decisiva para el peso molecular y la estereoquímica que se puede obtener en el ácido poliláctico, y el proceso de cierre del anillo y la purificación requieren un control estricto de la temperatura, presión y periodo de permanencia, es también la parte más delicada del proceso de producción de ácido poliláctico. El riesgo de fallo en esta parte del proceso agranda la barrera de entrada incluso más. Si se pudieran proveer de manera simple nuevos productores de ácido poliláctico para aplicaciones a granel con lactida estable de alta calidad, esta carga sería tomada de éstos y la sustitución de polímeros basados en petroquímica con (co)polímeros basados en ácido poliláctico podrían tener lugar en realidad. Se ha sugerido transportar la lactida en su forma fundida (el punto de fusión de la D-lactida y la L-lactida es 97 °C). Además de que este tipo de transporte es costoso, el transporte y almacenamiento de la lactida en estado fundido es también perjudicial para la calidad de la lactida porque la racemización, la hidrólisis, y las reacciones de polimerización se aceleran a estas temperaturas. El mismo problema ocurre en el proceso de conversión directa cuando el periodo de permanencia de la lactida no se controla de manera precisa. Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso para la producción de partículas de lactida que resuelva los problemas descritos anteriormente. La presente invención proporciona un proceso de este tipo.

30 [0011] La invención se refiere a un proceso para la preparación de partículas de lactida donde la lactida es sujeta a un paso de modelado para formar partículas con una proporción de superficie/volumen inferior a 3000 m^{-1} , donde el paso de modelado comprende extrusión, disposición en pastillas, granulado, disposición en tabletas, o descamación.

35 [0012] Hemos descubierto que las partículas de lactida que cumplen este requisito son lo suficientemente estables para almacenamiento y transporte a temperatura ambiente y están listas para el uso como material de partida para la producción de aplicaciones a granel de ácido láctico. Con partículas de lactida estables se entiende que cuando el almacenamiento de las partículas de lactida con un contenido inicial libre de ácido de como mucho 5 meq/kg a 20 grados Celcius en el aire, el contenido de ácido libre estará todavía debajo de 2000 después 10 semanas de almacenamiento. Las lactidas cristalinas de polvo usadas para la industria médica no se presentan como estables en el tiempo.

40 [0013] Como se menciona anteriormente, la pureza óptica de la lactida es muy importante para la estereoquímica del ácido poliláctico que se obtiene. Por lo tanto, se prefiere que la lactida presente en las partículas según la invención contenga más de un 95% en peso de D- o L-lactida, preferiblemente más de un 98.5% en peso de D- o L-lactida, de la forma más preferible más de un 99.5% o de D- o L-lactida en peso.

45 [0014] Las partículas de láctido preparadas por el proceso según la invención son preparadas sometiendo la lactida (por ejemplo en la forma fundida o cristalina en polvo) a un proceso de modelado. Procesos de modelado adecuados son extrusión, extrusión, disposición en pastillas, granulado, disposición en tabletas, o descamación. Las partículas formadas en el proceso de modelado se pueden considerar gránulos, pastillas, bolitas y/o aglomerados. Estos términos se usan en toda la descripción dependiente del término comúnmente usado en el proceso de modelado en cuestión.

50 [0015] Por fundido se entiende que al menos parte de la lactida está a una temperatura a o sobre el punto de fusión de la lactida.

55 [0016] El equipo utilizado para el proceso de descamación, o al menos aquellas partes que estarán en contacto con la lactida, preferiblemente se preparan con material resistente a la corrosión tal como acero inoxidable. Además, para evitar la absorción de agua de las partículas de lactida, el proceso de descamación se lleva a cabo preferiblemente bajo gas inerte o atmósfera seca tal como bajo nitrógeno o aire seco.

60 [0017] Mediante la extrusión a través de uno o más troqueles pueden ser obtenidas una o más partículas tipo barra o cilíndricas. Cuando se mira la proporción de superficie/volumen de partículas de lactida, se prefieren estas partículas en forma de barra o cilíndricas. Este proceso de modelado se prefiere en mayor medida porque el equipo de procesamiento para la preparación de polilactida a partir de lactida puede manejar fácilmente partículas de esta forma debido a la forma y tamaño de partícula relativamente uniforme. El extrusor es opcionalmente enfriado para evitar sobrecalentamiento local de la lactida. Es adecuado cualquier extrusor convencionalmente usado en la industria del plástico, polvo metálico, alimentaria y cerámica tal como extrusores de hélice, extrusores de una y dos hélices y

extrusores de pantalla radial etc.

[0018] Máquinas pastilladoras adecuadas son para ejemplo la pastilladora de discos GMF® o rotoformer® ex Sandvik. Aquí la lactida es fundida y las gotitas se colocan en un disco o correa con temperatura controlada. Hemos descubierto que mediante la disposición en pastillas se pueden hacer bolitas modeladas uniformemente hechas de lactida. Aunque la proporción de superficie/volumen de las partículas de lactida resultantes sustancialmente semiesféricas es algo superior a las partículas en forma de barra o cilíndricas, se prefieren las partículas de lactida semiesféricas porque el equipo de procesamiento para la preparación de polilactida a partir de lactida puede manejar fácilmente partículas de esta forma debida al tamaño y forma de partícula relativamente constante. Además, con este proceso de modelado no se produce prácticamente ningún espolvoreo y las pastillas resultantes son difícilmente susceptibles a abrasión durante el transporte o cualquier otra manipulación mecánica. En comparación con partículas hechas con extrusor, las pastillas normalmente pueden ser dosificadas más fácilmente en reactores de ácido poliláctico especialmente cuando se usa extrusión de polimerización reactiva. El término "relativamente uniforme" significa que al menos el 90 por ciento en peso de las pastillas está dentro de más/menos 30 por ciento del diámetro medio. Preferiblemente, al menos 95 por ciento en peso de las partículas está dentro de más/menos 10 por ciento del diámetro medio. El término "sustancialmente semiesférico" significa que la forma de la partícula es básicamente semiesférica, pero se puede aplanar en cierta medida, es decir, la altura de la partícula está entre 50 y 30% de su diámetro.

[0019] Cuando se usa la descamación para el proceso de modelado, opcionalmente se realiza un paso de tamizado después del modelado para evitar el espolvoreo durante el transporte y el tratamiento posterior para formar polilactida.

[0020] Con el granulado las gotitas de lactida caen en un baño líquido y de esta manera se pueden obtener partículas esféricas. Si se usa agua para el baño, es necesario un gran secado de las partículas de lactida.

[0021] Independientemente de la forma, se prefiere la preparación de partículas con un diámetro medio de al menos 3 milímetros, porque así se asegura una proporción óptima de superficie/volumen. Más preferiblemente las partículas tienen un diámetro medio de entre 3 y 10 milímetros.

[0022] El contenido de agua de la lactida es también un factor importante para la estabilidad de las partículas de lactida. La contaminación por vapor de agua lleva a escisión de anillo causando que la lactida se convierta en ácido lactoilo láctico y ácido láctico. Se descubrió que si el contenido de agua está debajo de 200 ppm se asegura la estabilidad durante varios meses de las partículas de lactida cuando son almacenadas a temperatura ambiente en paquetes herméticos al vapor y herméticos al aire. Preferiblemente, el contenido de agua está debajo de 100 ppm porque esto aumenta más la estabilidad de la lactida. El contenido de agua de la lactida se puede medir mediante una valoración de Karl-Fisher como será conocido por el técnico. También el contenido de ácido de la lactida (bien ácido láctico o ácido lactoilo láctico) es importante para la estabilidad y calidad de la lactida. La presencia de ácido láctico o ácido lactoilo láctico en la alimentación al paso de polimerización final dará como resultado polímeros de peso molecular limitado. Si el contenido de ácido libre está debajo de 50 milli-equivalentes por Kg de lactida (meq.Kg^{-1}) la estabilidad de las partículas de lactida cuando son almacenadas a temperatura ambiente en paquetes herméticos al aire y al vapor se asegura para varios meses. Preferiblemente, el contenido ácido está debajo de 20 meq.Kg^{-1} porque esto aumenta más la estabilidad de la lactida. De la forma más preferible el contenido de ácido está entre 0 y 10 meq.Kg^{-1} . El contenido ácido se puede medir mediante valoración usando por ejemplo metanoato de sodio o metanoato de potasio, como será evidente para el técnico.

[0023] La lactida usada como material de partida para el proceso de modelado puede haber sido preparada por cualquier proceso convencional de lactida tal como eliminación de agua de una solución de ácido láctico o reacción de condensación de ésteres de lactato, seguido de una reacción de cierre de anillo en un reactor de lactida con la ayuda de un catalizador. Opcionalmente la lactida cruda es posteriormente purificada por ejemplo por destilación y/o cristalización antes del proceso de modelado.

[0024] El reactor de lactida puede ser de cualquier tipo adecuado que esté diseñado para materiales sensibles al calor. Un reactor que puede mantener un espesor de película constante, tal como un evaporador de película descendente o de película fina agitada es más preferido, porque la formación de película aumenta el índice de transferencia de masa. Cuando el índice de transferencia de masa se aumenta, la lactida puede formarse y vaporizarse rápidamente, y conforme se vaporiza la lactida, más lactida es producida como dicta la reacción del equilibrio ácido poliláctico/lactida. Opcionalmente estos reactores de lactida funcionan bajo presión reducida tal como entre aproximadamente 1 mmHg y 100 mmHg. La temperatura de la formación de lactida se mantiene entre 150 °C y 250 °C. Muchos catalizadores adecuados son conocidos, tales como óxidos metálicos, haluros metálicos, polvos de metales y compuestos orgánicos metálicos derivados de ácidos carboxílicos o similares. Normalmente se utiliza un catalizador de óxido de estaño (II) o de estaño(Oct)₂ para la formación de lactida.

[0025] También se pueden añadir estabilizadores al reactor de lactida para facilitar la formación de lactida y desfavorecer las reacciones degenerativas del ácido láctico y de la lactida. Los estabilizadores, tales como antioxidantes, pueden utilizarse para reducir el número de reacciones de degradación que tienen lugar durante el proceso de producción de lactida y ácido poliláctico. Los estabilizadores también pueden reducir el índice de formación de lactida durante este proceso. Por lo tanto, una producción eficaz de lactida requiere un diseño de reactor apropiado

para una intensidad térmica mínima y un equilibrio apropiado entre el catalizador y cualquier uso de estabilizadores del proceso.

[0026] Una variedad de estabilizadores puede ser utilizada. El agente estabilizante puede incluir antioxidantes primarios y/o antioxidantes secundarios. Los antioxidantes primarios son los que inhiben las reacciones de propagación de radicales libres, tal como alquiliden-bisfenoles, alquil-fenoles, aminas aromáticas, compuestos nitro- y nitroso-aromáticos, y quinonas. Para prevenir la formación de radicales libres los antioxidantes secundarios (o preventivos) descomponen hidroperóxidos. Entre algunos ejemplos de antioxidantes secundarios se incluyen: fosfitos, sulfuros orgánicos, tioéteres, ditiocarbamatos, y ditiolfosfatos. Los antioxidantes, cuando se añaden al reactor de lactida, pueden reducir el alcance de la racemización durante la producción de lactida. Esta reducción indica que el añadir antioxidantes es un medio adicional de controlar la pureza óptica. Entre los antioxidantes se incluyen compuestos tales como fosfitos de trialquilo, fosfitos mixtos de alquilo/arilo mixto, fosfitos de arilo alquilados, fosfitos de arilo estéricamente impedidos, fosfitos espirocíclicos alifáticos, compuestos espirocíclicos de fenilo estéricamente impedidos, bisfosfonitos estéricamente impedidos, hidroxifenil propionatos, hidroxibencilos, alquiliden bisfenoles, alquil-fenoles, aminas aromáticas, tioéteres, aminas impedidas, hidroquinonas, y sus mezclas derivadas. Preferiblemente, compuestos con fosfito, compuestos fenólicos impedidos, u otros compuestos fenólicos se usan como antioxidantes estabilizantes del proceso. De la forma más preferible, se utilizan compuestos con fosfito. La cantidad de estabilizador del proceso utilizada puede variar dependiendo de la pureza óptica de la lactida resultante deseada, la cantidad y el tipo de catalizador usado, y las condiciones dentro del reactor de lactida. Normalmente pueden ser utilizadas cantidades variables de 0.01 a 0.3 % en peso del estabilizador de proceso. Junto a los estabilizadores, también se pueden utilizar agentes de deshidratación o anti-hidrólisis. Estos agentes de deshidratación favorecen la formación de lactida. Además, se pueden utilizar en una fase posterior del proceso de fabricación de ácido poliláctico así como para evitar la escisión de cadena por el agua. Los compuestos basados en peróxido se pueden utilizar para este propósito pero se prefieren compuestos con la funcionalidad carbodiimida. El compuesto de carbodiimida es un compuesto con uno o más grupos carbodiimida en una molécula y también incluye un compuesto de policarbodiimida. Como compuestos de monocarbodiimida incluidos en los compuestos de carbodiimida, dicitohexil carbodiimida, diisopropil carbodiimida, dimetil carbodiimida, diisobutil carbodiimida, dioctil carbodiimida, difenil carbodiimida, naftil carbodiimida, etc. pueden ser ejemplificados. En particular los compuestos industrialmente fácilmente disponibles tales como dicitohexil carbodiimida, diisopropil carbodiimida o productos como Stabaxol® de Rheinchemie son utilizados.

[0027] También es posible añadir los estabilizadores de proceso mencionados anteriormente y agentes de deshidratación a la lactida en una fase posterior, tal como por ejemplo antes y/o después del paso de modelado. Si los estabilizadores se agregan a la lactida después del modelado, los estabilizadores se pueden usar para cubrir los copos de lactida o pulverizarse sobre ellos

[0028] Es por supuesto deseado tener el mínimo material posible tal como estabilizadores de proceso presente en las partículas de lactida diferentes de la lactida. Por lo tanto, la partícula de lactida normalmente comprende más de un 95% de lactida en peso, preferiblemente más de un 98.5% de lactida en peso, de la forma más preferible más de un 99.5% en peso.

[0029] Dependiendo de la preparación de la lactida y/o del método de purificación y del tipo de proceso de modelado, el proceso de modelado puede o bien ser combinado con la preparación y/o purificación, o bien no. Por ejemplo, si la lactida se obtiene por destilación, tiene sentido acoplar directamente una máquina pastilladora a la columna de destilación debido a que la lactida está ya en su forma fundida. También, si el paso de purificación final de la lactida comprende la cristalización, es más oportuno el uso de un extrusor. Dicha extrusión puede también tener lugar más tarde.

[0030] Hemos descubierto que la presencia de los estabilizadores del proceso mencionados anteriormente también aumenta la estabilidad de las partículas de lactida durante el almacenamiento.

[0031] La invención está ilustrada posteriormente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

Disposición en pastillas de L-lactida mediante el uso de la pastilladora de discos a escala de laboratorio

[0032] L-lactida fresca ex. Purac® (<1 meq/Kg ácido láctico libre) se fundió utilizando un microondas y posteriormente se vertió en un recipiente de metal de doble pared que fue calentado de forma continua mediante una corriente de aire caliente. La lactida fue así mantenida en el estado fundido, y cubierta con un émbolo metálico. Al fondo del recipiente calentado, se montó una boquilla con un cuño cilíndrico (D=1 mm). Se aplicó una presión ligera a la fusión de lactida dando como resultado caída de gotitas sobre un disco RVS que fue montado 6-7 mm por debajo de la boquilla. El disco RVS (D=400 mm) fue girado lentamente (1-2 r.p.m.), no tuvo enfriamiento activo y tenía una temperatura de 15-20 °C (RT). La fusión de lactida clara se descargó de la boquilla cristalizada y solidificada en el disco RVS, para producir pastillas blancas. El índice de caída de gotita y la velocidad de rotación del disco fueron emparejadas para obtener series circulares de pastillas sobre el disco. Tan pronto como un conjunto circular de pastillas estaba lleno, la posición de la boquilla sobre el disco fue adaptada para iniciar un conjunto nuevo, produciendo así un disco de enfriamiento básicamente cubierto con series concéntricas de pastillas. Las pastillas no se pegaban al disco metálico y podían ser

ES 2 430 063 T3

recogidas fácilmente. Pudieron ser así producidas pastillas de lactida solidificadas de dimensiones constantes (diámetro de partícula medio 5.5- 6 mm con un espesor de entre 1.6-1.8 mm).

EJEMPLO 2

5 Bolitas de L-lactida cilíndricas producidas por extrusión

[0033] L-lactida fresca ex. Purac® (<1 meq/Kg ácido láctico libre) fue extruida a través de un extrusor de doble hélice cogiratorio de un único troquel capilar de un Prism Pharmalab serie 16 de Thermo Fisher Scientific Corporation. El diámetro de la hélice era 16 mm y la longitud L/D de tratamiento era 40. Las temperaturas (°C) de las zonas calentadas eléctricamente (#1-11) del tambor del extrusor eran:

	troquel		sección de mezcla				sección de mezcla				Aliment.
#	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
°C	92	95	90	85	80	75	70	70	60	50	10

[0034] El extrusor fue accionado con una velocidad de tornillo de 150 r.p.m. y el polvo de L-lactida fue medido en la zona hidrosoluble enfriada a un índice de solidificación de 1,8-2,4 Kg/h mediante un alimentador volumétrico. La temperatura de la pasta blanca descargada del troquel era 88-92 °C. Las cadenas resultantes se rompieron espontáneamente cuando éstas cayeron 20-40 cm después de la descarga desde el extrusor sobre una bandeja RVS. Como resultado, son obtenidas bolitas cilíndricas con una longitud distribuida de forma aleatoria de varios milímetros (el diámetro de partícula era de aproximadamente 3 mm mientras la longitud variaba de 5 a 15 mm).

20 [0035] Las bolitas blancas de lactida mostraron inicialmente un contenido libre de ácido láctico de 4 meq/kg.

EJEMPLO COMPARATIVO 3

[0036] Fue evaluada la estabilidad de partículas de lactida en polvo. La proporción de superficie/volumen de lactida en polvo se da en la tabla que sigue:

Forma	Diámetro medio de partícula (mm)	Proporción de superficie/volumen (m ² /m ³)
Polvo (esférico)	0.001	6,000,000
	0.005	1,200,000
	0.01	600,000
	0.02	300,000
	0.1	60,000
	0.2	30,000
	0.5	12,000

[0037] La estabilidad del material en polvo con un diámetro de aproximadamente 1 mm (proporción de superficie/volumen de 6000 m⁻¹) fue medida después de 1 año de almacenamiento en bolsas herméticas al aire y herméticas al vapor (comprendiendo una bolsa interna de polietileno y una bolsa externa de aluminio) con un agujero en ésta. El contenido inicial de ácido libre era de 0.080 meq/kg. Después de 1 año a 4 °C el contenido de ácido libre aumentó a 0.09 meq/kg y después de 1 año a 25 °C el contenido de ácido libre aumentó a 1131 meq/kg. Este medio muestra que el material el polvo no es lo bastante estable para el almacenamiento a temperatura ambiente para varios meses.

EJEMPLO COMPARATIVO 4

[0038] La estabilidad del material en polvo con un diámetro de aproximadamente 1 mm fue medida después del almacenamiento durante 1 año en una sola bolsa de polietileno (hermética al vapor pero no hermética al aire). El contenido inicial de ácido libre fue 0.09 meq/kg. Después de 6 meses a 25 °C el contenido de ácido libre aumentó a 405 meq/kg, y de esta manera ya no era adecuado como material de partida para la preparación de ácido poliláctico.

EJEMPLO 5

[0039] En la tabla siguiente se indica la proporción de superficie/volumen para partículas de lactida de forma cilíndrica y semiesférica.

50

Forma	Longitud media de partícula X diámetro (mm X mm)	Proporción de superficie/volumen (m ² /m ³)
Cilíndrica	2 X 1.5	2000
	3 X 1.5	1333.4
	4 X 1.5	1000
	5 X 1.5	800
	6 X 1.5	666.7
	7 X 1.5	571.4
	8 X 1.5	500
	9 X 1.5	444.4
	10 X 1.5	400

5

Forma	Diámetro medio de partícula (mm)	Proporción de superficie/volumen (m ² /m ³)
Semi-esférica	2	4500
	3	3000
	4	2250
	5	1800
	6	1500
	7	1286
	8	1125
	9	1000
	10	900

EJEMPLO 6

10 [0040] La estabilidad de las pastillas de lactida como preparadas en el Ejemplo 1 fue comparada con lactida en polvo con un tamaño medio de partícula de 100 micrómetros. La proporción de superficie/volumen de las pastillas era de 1600 m⁻¹, mientras la proporción de superficie/volumen de la lactida en polvo era de 6000 m⁻¹. Con este fin tanto las pastillas de lactida como el polvo de lactida con un contenido inicial de ácido libre de 5 meq/kg fueron sometidas a pruebas de estabilidad a 20 y 40 grados Celcius. Las muestras de lactida fueron mantenidas en una bolsa de polietileno (hermética al vapor pero no hermética al aire). El contenido de ácido libre de las muestras fue medido después de varios períodos de almacenamiento. Los resultados se recopilan en las figuras 1 y 2. Figura 1 arroja los resultados de almacenamiento a 20 grados Celcius. Estos resultados muestran que el contenido de ácido libre de lactida en polvo aumenta mucho más rápido con el tiempo que la lactida en pastillas. De hecho, el contenido de ácido libre de lactida en polvo había aumentado hasta 2000 después del almacenamiento durante 10 semanas, lo que provocó que la lactida en polvo fuera inadecuada para producción de ácido poliláctico.

25 [0041] Figura 2 arroja los resultados de almacenamiento a 40 grados Celcius. Estos resultados muestran que a temperaturas más elevadas el contenido de ácido libre aumenta más rápidamente que con el almacenamiento a 20 grados Celcius. Aquí también el contenido de ácido libre de lactida en polvo aumenta mucho más rápidamente en el tiempo que la lactida dispuesta en pastillas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para la preparación de partículas de lactida donde la lactida es sujeta a un paso de modelado para formar partículas con una proporción de superficie/volumen inferior a 3000 m^{-1} , donde el paso de modelado comprende extrusión, disposición en pastillas, granulado, disposición en tabletas, o descamación.
- 10 2. Proceso según la reivindicación 1, donde una lactida es extruida o comprimida para formar partículas cilíndricas, cúbicas o en forma de barra.
- 15 3. Proceso según la reivindicación 1, donde una lactida fundida es dispuesta en pastillas para formar partículas sustancialmente semiesféricas.
- 20 4. Proceso según la reivindicación 3, donde el paso de modelado comprende la disposición en pastillas y la lactida se obtiene a partir de un proceso de destilación en forma fundida y es alimentada directamente a una máquina de disposición en pastillas.
- 25 5. Proceso según la reivindicación 1 o 2, donde el paso de modelado es un paso de extrusión y la lactida se origina a partir de un proceso donde el paso de purificación final es un paso de cristalización.
- 30 6. Proceso según la reivindicación 1, donde el proceso de modelado es un proceso de descamación, y los copos se someten a un paso de tamizado después del modelado.
- 35 7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el proceso de modelado se realiza bajo gas inerte o atmósfera seca.
- 40 8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aparato usado para el proceso de modelado, o al menos aquellos partes del mismo que estarán en contacto con la lactida se preparan a partir de material resistente a la corrosión.
- 45 9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se realiza de manera que se obtienen partículas con un diámetro de al menos 3 mm.
- 50 10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas de lactida tienen una proporción de superficie/volumen inferior a 3000 m^{-1} , y son partículas de lactida estables, donde el término "estable" significa que las partículas de lactida tienen un contenido de ácido libre inicial de como mucho 5 meq/kg a 20 grados Celcius en el aire, y después 10 semanas de almacenamiento el contenido de ácido libre estará todavía debajo de 2000 meq/kg.
- 55 11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas de lactida comprenden más del 95% de lactida en peso, preferiblemente más del 98.5% de lactida en peso, de la forma más preferible más del 99.5% en peso.
12. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la lactida presente en las partículas contiene más del 95% de D-lactida en peso, preferiblemente más del 98.5% de D-lactida en peso, de la forma más preferible más del 99.5% de D-lactida en peso, o donde la lactida en la partícula contiene más del 95% de L-lactida en peso, preferiblemente más del 98.5% de L-lactida en peso, de la forma más preferible más del 99.5% de L-lactida en peso.
13. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas de lactida tienen un contenido de agua debajo de 200 ppm, preferiblemente debajo de 100 ppm, y de la forma más preferible debajo de 50 ppm.
14. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas tienen un contenido de ácido láctico libre debajo de 50 mill-equivalentes por Kg de lactida (meq .Kg-1), preferiblemente debajo de 20 meq.Kg-1, y de la forma más preferible entre 0 y 10 meq.Kg-1.
15. Uso de partículas de lactida obtenibles por un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tienen una proporción de superficie/volumen inferior a 3000 m^{-1} en la producción de aplicaciones a granel de ácido poliláctico.

Figura 1: Contenido de ácido libre después del almacenamiento a 20 grados Celsius en aire

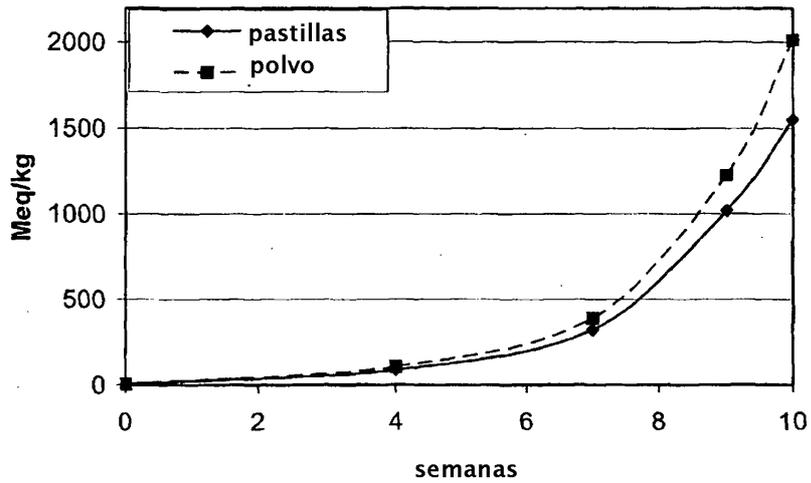


Figura 2: Contenido de ácido libre después del almacenamiento a 40 grados Celsius en aire

