

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 310**

51 Int. Cl.:

C07D 319/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010** **E 10708877 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 2406245**

54 Título: **Recuperación de valores de ácido láctico a partir de una corriente de meso-lactida**

30 Prioridad:

13.03.2009 US 159929 P

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

18.02.2014

73 Titular/es:

**NATUREWORKS LLC (100.0%)
15305 Minnetonka Blvd
Minnetonka, MN 55345, US**

72 Inventor/es:

**BENSON, RICHARD DOUGLAS y
SCHROEDER, JOSEPH DAVID**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 443 310 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

Recuperación de valores de ácido láctico a partir de una corriente de meso-lactida.

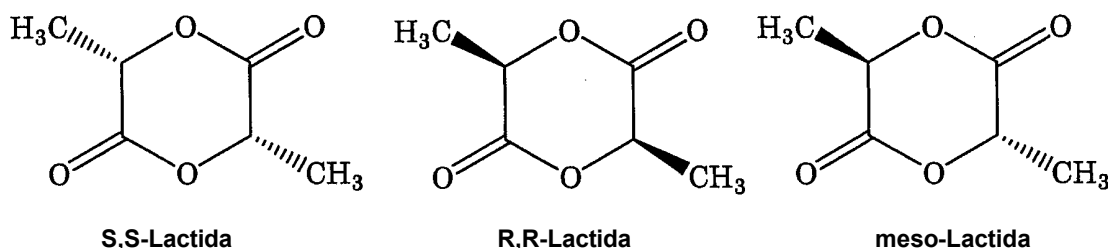
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para preparar lactida y resinas de (polilactida) y poli(ácido láctico).

10 Lactida es un monómero que se polimeriza para producir resinas de polilactida. Los procesos que son apropiados para la producción a gran escala de lactida de calidad polimérica a partir de ácido láctico se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 5.247.058, 5.258.488, 5.357.035, 5.338.822, 6.005.067, 6.277.951 y 6.326.458. Los procesos descritos en estas patentes generalmente implican polimerizar ácido láctico para formar un polímero de bajo peso molecular, y posteriormente despolimerizar el polímero de bajo peso molecular. La etapa de despolimerización produce lactida. A continuación, se purifica la lactida para separarla de las impurezas que pueden
15 incluir, por ejemplo, agua, ácido láctico residual, oligómeros de ácido láctico lineales y otras impurezas.

Ácido láctico es una molécula con un centro quiral, y por eso existe en forma de dos isómeros ópticos, los denominados enantiómero R- (o D) y enantiómero S- (o L). El ácido láctico que se usa como materia prima para producir lactida normalmente es de pureza óptica muy elevada. A medida que el ácido láctico pasa a través de las
20 etapas de formación de la lactida, se expone a temperaturas elevadas y parte de las unidades de ácido láctico se convierten de un isómero óptico en otro, para formar una mezcla de los enantiómeros R- y S-. El proceso de conversión de un isómero óptico de un compuesto orgánico en otro se conoce como "racemización".

La lactida corresponde al producto de condensación de dos moléculas de ácido láctico para formar una 3,6-dimetil-1,4-dioxan-2,5-diona. Por tanto, la lactida se puede considerar como que está formada por "unidades lácticas", cada una de las cuales tiene la fórmula $C_3H_4O_2$. Cada unidad láctica de la molécula de lactida contiene un centro quiral y existe bien en la forma R- o bien en la forma S-. Una molécula de lactida puede adoptar una de las tres formas: 3S, 6S-3,6-dimetil-1,4-dioxan-2,5-diona (S,S-lactida), 3R, 6R-3,6-dimetil-1,4-dioxan-2,5-diona (R,R-lactida) o 3R, 6S-3,6-dimetil-1,4-dioxan-2,5-diona (R,S-lactida o meso-lactida). Estas tienen las siguientes estructuras:
25 30



35 S,S-lactida y R,R-lactida son un par de enantiómeros, mientras que meso-lactida es un diastereoisómero.

La mayoría de ácido láctico que se produce comercialmente es el S-enantiómero. Cuando se convierte ácido S-láctico en lactida, el producto principal es por tanto S,S-lactida. No obstante, debido a que parte del ácido S-láctico experimenta racemización hasta ácido R-láctico, también se producen parte de R,R-lactida y parte de meso-lactida.
40 Las proporciones de S,S-lactida, meso-lactida y R,R-lactida que se producen cuando se despolimeriza el polímero de bajo peso molecular se pueden estimar como:

$$\begin{aligned} \text{Fracción molar de S,S-lactida} &\approx (F_S)^2 \\ \text{Fracción molar de R,R-lactida} &\approx (F_R)^2 \\ 45 \quad \text{Fracción molar de Meso-lactida} &\approx 2F_R F_S \end{aligned}$$

donde F_R es la fracción molar de enantiómero R-láctico y F_S es la fracción molar de enantiómero S-láctico en el polímero de bajo peso molecular que se despolimeriza para formar la lactida. Existe una pequeña desviación cinética hacia la formación de S,S-lactida y R,R-lactida, y por eso las estimaciones anteriores pueden sobre-estimar
50 ligeramente la cantidad de meso-lactida que se produce. La fracción de meso-lactida es mayor que la fracción de R,R-lactida cuando F_R es menor que F_S , y es normalmente el caso. Con frecuencia, la fracción de R,R-lactida es bastante pequeña.

Normalmente, es necesario separar meso-lactida del resto de la corriente de lactida. Estos son dos motivos para
55 ello. Uno tiene que ver con el control de la proporción de las unidades de ácido R-láctico en la corriente de lactida que se introducen en la etapa de polimerización. Es importante controlar la proporción de unidades de ácido S- y R-láctico en la corriente de lactida, ya que la proporción puede afectar significativamente a las propiedades cristalinas de la polilactida preparada por medio de polimerización de la corriente. La retirada de meso-lactida de la corriente de lactida tiene el efecto de reducir la proporción de unidades de ácido R-láctico, lo que conduce a la producción de una

polilactida de calidad más cristalina.

El segundo motivo tiene que ver con la retirada de determinadas impurezas de la lactida. Determinados métodos de separación comunes, tales como destilación y cristalización en masa fundida, tienden a concentrar las impurezas en la corriente de meso-lactida, purificando de este modo de manera adicional la corriente de S,S- y R,R-lactida.

La corriente de meso-lactida separada contiene equivalentes de ácido láctico, que son apreciados y se pueden recuperar. No obstante, se necesita una cantidad significativa de limpieza ya que las impurezas tienden a concentrarse en esa corriente. Ha sido difícil retirar determinadas impurezas de esta corriente de forma rentable. Los métodos de destilación son ineficaces a escala comercial, ya que al menos parte de las impurezas tienen volatilidades muy próximas a la de la meso-lactida. Otro problema es que la corriente de meso-lactida es ópticamente muy impura debido a que contiene proporciones elevadas de unidades de ácido tanto S- como R-láctico. Se puede mezclar con una corriente de S,S-lactida en pequeñas proporciones (menos que aproximadamente un 15 % en peso de meso-lactida) para producir una polilactida semi-cristalina, pero la corriente de meso-lactida únicamente produce polilactida de calidad amorfa si se polimeriza por sí mismo o en proporciones elevadas. Como consecuencia de estos problemas, normalmente se descarta gran parte o toda la meso-lactida o se usa en otras aplicaciones no poliméricas que tienen valor reducido. Estos problemas reducen los rendimientos totales y aumentan el coste total del proceso.

En casos tales como el que se acaba de describir, sería deseable reducir estas pérdidas de rendimiento recuperando los equivalentes de ácido láctico de la corriente de meso-lactida de forma que se puedan usar para preparar polilactidas. Resulta además deseable recuperar los equivalentes de ácido láctico principalmente en forma de lactida, en lugar de en forma de ácido láctico u oligómeros lineales de ácido láctico.

Para comentar el problema de manera más general, en ocasiones existen situaciones en las que una corriente de lactida disponible contiene una composición diastereomérica y/o enantiomérica que es diferente de la que se necesita para una aplicación particular. El caso más usual es el que se acaba de describir, en el que una corriente de meso-lactida se encuentra disponible y S,S-lactida y/o R,R-lactida son lo que se necesita. No obstante, pueden existir otros casos. Por ejemplo, una corriente de lactida disponible puede contener predominantemente S,S- o R,R-lactida, cuando se requiere una corriente rica en meso-lactida. En otro escenario posible, una corriente de S,S-lactida puede estar predominantemente disponible al tiempo que se requiere R,R-lactida, o *vice versa*. En cada una de estas situaciones, es deseable extraer tanto producto de lactida deseado como sea posible de la corriente de lactida disponible, y así reducir pérdidas de rendimiento.

Otra solución deseada sería obtener el producto de lactida deseado en un estado bastante purificado. Como se comenta más complementemente a continuación, en determinados procesos de fabricación en los cuales se separa meso-lactida de S,S-lactida y/o R,R-lactida, muchas de las impurezas tienden a concentrarse en la corriente de meso-lactida. Por ejemplo, los métodos de destilación y cristalización en masa fundida para retirar meso-lactida de las otras formas dejan preferentemente impurezas con la meso-lactida, y producen una corriente de S,S-lactida y/o R,R-lactida que está relativamente limpia. Las impurezas que permanecen con la meso-lactida son con frecuencia difíciles de separar de la misma. Sería deseable proporcionar un método en el que se puedan recuperar los valores de lactida de una corriente de meso-lactida que esté contaminada con estas impurezas, y en el que los valores de lactida recuperados estén relativamente libres de esas impurezas.

Aunque el ácido láctico se puede racemizar de forma sencilla, y las unidades de ácido láctico del oligómero de ácido láctico se pueden isomerizar, no se conoce la propia lactida para racemizar en ninguna de las condiciones razonables. Tsukegi y col., en "Racemization behavior of L,L-lactide during heating", Polym. Degradation and Stability 92 (2007) 552.559, informan de que puede tener lugar la racemización de L,L-lactida hasta D,D-lactida y meso-lactida. No obstante, la racemización transcurre muy lentamente a temperaturas menores de 270 °C, y a esas temperaturas se forman grandes cantidades de oligómeros.

La invención es, en un aspecto, un proceso para recuperar valores de ácido láctico de una composición de partida de lactida que comprende a) someter la composición de lactida a una temperatura de 90 °C a 170 °C en presencia de un catalizador de racemización durante un tiempo suficiente para racemizar al menos una parte de la lactida en la composición de partida de lactida para formar una mezcla de lactida racemizada que contiene meso-lactida, S,S-lactida y R,R-lactida en proporciones relativas diferentes a las de la composición de partida de lactida, donde el catalizador de racemización es una sal de carboxilato de un grupo principal o metal de transición, una amina terciaria no nucleófila cíclica o acíclica, un heterociclo no nucleófilo, o una amidina no nucleófila.

La racemización catalítica permite tasas de racemización comercialmente razonables que se logran sin producir grandes cantidades de especies de anillo abierto tales como ácido láctico u oligómeros de ácido láctico. El proceso es especialmente útil para producir S,S- y R,R-lactida a partir de meso-lactida, pero también es útil para producir meso-lactida a partir de S,S- y/o R,R-lactida, S,S-lactida a partir de R,R-lactida o R,R-lactida a partir de S,S-lactida, si se desea.

Un proceso preferido incluye la etapa adicional b) de separar la mezcla de lactida racemizada para obtener al menos un producto de lactida que está enriquecido en S,S-lactida, R,R-lactida o meso-lactida, o cualquiera de los dos, con respecto a la mezcla de lactida racemizada.

Para los fines de la presente invención, el término "racemizar" o "racemización" se refiere simplemente a un proceso en el que se convierte una forma diastereomérica o enantiomérica de lactida, es decir, S,S-lactida, R,R-lactida o meso-lactida, en otra forma diastereomérica o enantiomérica de lactida. Esto incluye el caso en el que meso-lactida produce lactida racémica. Además, incluye la conversión de S,S-lactida o R,R-lactida en meso-lactida. No se pretende que estos términos signifiquen que la racemización continua hasta que se alcance un equilibrio químico entre todas las formas de lactida, aunque en realizaciones específicas puede darse esta situación.

"Mezcla de lactida *racemizada*" se usa en la presente memoria como forma abreviada para indicar una mezcla de S,S-, R,R- y meso-lactida que se produce en la etapa a) del proceso, es decir, por medio de racemización de una corriente de lactida de partida. Similarmente, la expresión "S,S-lactida y R,R-lactida *racemizadas*" se usa como forma abreviada para indicar S,S-lactida y R,R-lactida que se producen en la etapa a) del proceso, es decir, por medio de racemización de una composición de partida de lactida. No se pretende que el término "racemizado" especifique ninguna de las propiedades particulares o composición del material especificado, diferente de su fuente.

"Lactida *racémica*" se refiere a una mezcla aproximadamente 50/50 de ácido S,S-láctico y R,R-láctico que tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 127 °C.

Este proceso proporciona al menos tres ventajas principales. En primer lugar, los equivalentes de ácido láctico procedentes de la corriente de partida de lactida se pueden recuperar principalmente en forma de lactida (es decir, S,S-, R,R- y/o meso-lactida), en lugar de como ácido láctico u oligómeros de ácido láctico. Una pequeña cantidad de lactida de partida reacciona para formar especies hidrolizadas tales como ácido láctico u oligómeros lineales de ácido láctico. En lugar de ello, se piensa que la lactida de partida experimenta racemización directamente, sin pasar a través del intermedio de anillo abierto. El producto de lactida que se obtiene puede enviarse directamente a polimerización en algunos casos, y en otros casos se puede reciclar en varios puntos del proceso de producción de lactida para purificación adicional si fuese necesario. En cualquier caso, se recuperan equivalentes de ácido láctico a partir de la lactida de partida en forma de moléculas de lactida, y se reducen las pérdidas del proceso.

La segunda ventaja es que se reduce, por consiguiente, la cantidad de lactida no deseada. Por tanto, se debe descartar una cantidad menor de lactida o se usa en aplicaciones de bajo valor. Como se ha descrito anteriormente, la lactida que permanece tras la etapa de separación puede, en algunos casos, reciclarse de nuevo al interior de uno o más procesos aguas arriba.

Una tercera ventaja principal es que las impurezas tienden a concentrarse en la lactida que permanece tras la etapa de racemización y separación. Este es especialmente el caso cuando la lactida restante es rica en meso-lactida. Como resultado de ello, con frecuencia se purifica un producto de lactida obtenido en la etapa b) que está enriquecido en S,S- y/o R,R-lactida y empobrecido en meso-lactida, en comparación con la mezcla de lactida racemizada, como resultado del proceso, pero que significa simplemente que la concentración de impurezas en ese producto de lactida es menor que en la composición de partida de lactida. Un producto de lactida obtenido a partir de la etapa b) del proceso, que está enriquecido en S,S- y/o R,R-lactida pero empobrecido en meso-lactida, en comparación con la mezcla de partida de lactida, con frecuencia se puede polimerizar con escasa o nula purificación adicional para producir una resina de polilactida.

En determinadas realizaciones, se produce la composición de partida de lactida por medio de separación de la mezcla de lactida para formar una corriente enriquecida en meso-lactida y una corriente de S,S- y R,R-lactida que está empobrecida con respecto a la corriente de meso-lactida. Se puede usar cualquiera de estas corrientes en este proceso como composición de partida de lactida, pero la corriente enriquecida en meso-lactida es la composición de partida de lactida preferida. Más específicamente, en determinadas realizaciones se produce la composición de partida de lactida por medio de

- 1) formación de un poli(ácido láctico) de bajo peso molecular;
- 2) despolimerización del poli(ácido láctico) de bajo peso molecular para formar una lactida bruta; y
- 3) retirada de meso-lactida de la lactida bruta en una o más etapas de manera que

A) se forma una corriente de meso-lactida; y

B) se forma una corriente de S,S- y R,R-lactida que está empobrecida en meso-lactida con respecto a la corriente de meso-lactida.

En estas realizaciones, la corriente de meso-lactida producida en la etapa 3) se introduce en el proceso de racemización de la presente invención.

Preferentemente, la etapa para retirar meso-lactida a partir de lactida bruta en la etapa 3) se lleva a cabo realizando una destilación fraccionada sobre la lactida bruta. En otro enfoque, se lleva a cabo la etapa 3) por medio de cristalización en masa fundida, y se produce la corriente de meso-lactida en forma de corriente de residuos en la cristalización en masa fundida. También se pueden usar otros métodos de separación tales como la cristalización en disolvente. La etapa de retirada de meso-lactida a partir de la lactida bruta se lleva a cabo preferentemente para concentrar las impurezas de la lactida bruta en la corriente de meso-lactida.

En cada uno de los aspectos anteriores y realizaciones específicas, se puede polimerizar todo o una parte del producto de lactida racemizado formado en la etapa a) del proceso o recuperado en la etapa b) del proceso, para formar una polilactida, con o sin purificación adicional y opcionalmente en una mezcla con otra fuente de lactida, tal como una corriente de S,S- y R,R-lactida que se obtiene cuando se separa meso-lactida de la corriente de lactida bruta en la etapa 3) anterior.

Debido a que se piensa que la composición de partida de lactida de más interés es una composición de meso-lactida, se describe la invención con más detalle a partir de esa perspectiva. El proceso opera de manera completamente análoga a la descrita con más detalle a continuación, cuando la composición de partida de lactida contiene principalmente S,S-lactida, principalmente R,R-lactida o principalmente una mezcla de S,S-lactida y R,R-lactida.

Se conocen varios procesos para producir lactida, y se puede usar la presente invención en conexión con cualquiera de esos procesos, con la condición de que se produzca una mezcla de meso-lactida y al menos uno de S,S-lactida y R,R-lactida. Generalmente, estos procesos comienzan con ácido láctico o un derivado tal como una sal de ácido láctico o un éster de ácido láctico. En un proceso particularmente útil para producir lactida, se polimeriza ácido láctico o un derivado para formar un poli(ácido láctico) de bajo peso molecular que se despolimeriza para formar lactida. Los procesos tales como estos se describen en el documento USP 5.536.807, 6.310.218 y WO 95/09879. Estos procesos producen una mezcla de S,S-lactida, R,R-lactida y meso-lactida.

De manera apropiada, el poli(ácido láctico) de bajo peso molecular se prepara formando una corriente de ácido láctico concentrado o de un derivado de ácido láctico que contenga de un 60 a un 95 % en peso de ácido láctico o derivado de ácido láctico en agua o, menos preferentemente, otro disolvente. Esta corriente puede contener algunas especies oligoméricas que se forman a medida que se produce la corriente concentrada. Posteriormente, se concentra de manera adicional el material de partida por medio de retirada de agua (o un alcohol inferior en el caso de un éster de ácido láctico) y un disolvente (si lo hubiera) en un evaporador. Esto provoca la condensación del ácido láctico o un derivado del mismo, eliminando agua o un alcohol inferior en forma de sub-producto de condensación. Debido a que esto es una reacción de equilibrio, la retirada de los sub-productos de condensación favorece la condensación adicional del ácido láctico o de un derivado de ácido láctico. Un poli(ácido láctico) de bajo peso molecular formado de este modo tiene un peso molecular de hasta aproximadamente 5000, preferentemente de 400 a 3000.

Posteriormente, se despolimeriza el poli(ácido láctico) de bajo peso molecular sometiéndolo a una temperatura elevada y presión subatmosférica, normalmente en presencia de un catalizador de despolimerización. Generalmente, las condiciones se eligen para (1) minimizar el tiempo de residencia, ya que haciendo eso se reduce la cantidad de racemización que pudiera ocurrir antes de la despolimerización, y (2) vaporizar la lactida que se forma. Normalmente, la reacción de despolimerización está catalizada con un catalizador de estaño u otro catalizador metálico. Igual que la reacción de polimerización, la despolimerización es una reacción de equilibrio y la retirada de la lactida a medida que se forma favorece la producción de lactida adicional. Por tanto, se prefiere la retirada continua de lactida bruta. Preferentemente, la lactida bruta es retirada en forma de vapor. Pueden estar presentes uno o más estabilizadores durante esta etapa como se describe en el documento WO 95/09879.

Normalmente, el material de partida usado en el proceso anterior es de pureza óptica muy elevada, es decir, un enantiómero es altamente predominante. A medida que el ácido láctico o un derivado pasa a través de las etapas de formación de la lactida, parte del ácido láctico o de las unidades de ácido láctico del ácido láctico oligomerizado experimenta racemización y se forma la mezcla de enantiómeros S- y R-.

Como ya se ha descrito, la lactida bruta que se produce a medida que se despolimeriza el poli(ácido láctico) de bajo peso molecular contiene S,S-lactida, R,R-lactida y meso-lactida en proporciones que se determinan, en gran medida pero no totalmente, estadísticamente de acuerdo con la proporción de enantiómeros S- y R- en el poli(ácido láctico) de bajo peso molecular. De interés principal para la presente invención son las mezclas de lactida bruta que contienen de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 30 %, especialmente de un 2 a un 30 % en peso de meso-lactida (basada en el peso combinado de lactida en la mezcla). La lactida restante de esas mezclas es predominantemente S,S-lactida o predominantemente R,R-lactida. En el caso normal, S,S-lactida es la especie predominante y R,R-lactida es la no predominante. Para simplificar la siguiente discusión, se asume que S,S-lactida es la especie de lactida predominante en la lactida bruta. No obstante, se puede poner en práctica la invención igualmente bien usando lactida bruta que es bien predominantemente S,S-lactida o bien predominantemente R,R-lactida.

La lactida bruta formada en la etapa de despolimerización normalmente contiene, además de las lactidas, impurezas tales como agua residual, parte de ácido láctico (o una sal o éster de ácido láctico, si se usa como material de partida) algunos oligómeros lineales de ácido láctico, y otros sub-productos de reacción. Se separa meso-lactida de S,S- y R,R-lactida. La corriente de lactida bruta puede experimentar una o más etapas de purificación antes de, o de manera simultánea con, esta separación. Por ejemplo, la lactida bruta se puede condensar parcialmente para separarla de impurezas más volátiles. Alternativamente, se puede purificar la lactida bruta por medio de métodos de cristalización en masa fundida como se describe en la patente de EE.UU. N°. 6.310.218. Un tercer enfoque es destilar parte o la totalidad de las impurezas que son significativamente más volátiles que la meso-lactida, tales como agua, ácido láctico residual o materiales de partida de éster láctico, y otros compuestos orgánicos pequeños. Dicha etapa de destilación se puede llevar a cabo antes de, o de manea simultánea con, una etapa de destilación fraccionada en la cual se separa meso-lactida de S,S- y R,R-lactida.

Se puede separar meso-lactida de S,S- y R,R-lactida por medio de destilación, cristalización en masa fundida u otros procesos apropiados. Por motivos económicos, se prefieren los procesos de destilación a gran escala. La separación crea una corriente de meso-lactida y una corriente de S,S- y R,R-lactida.

La corriente de S,S- y R,R-lactida obtenida por medio de separación de meso-lactida a partir de la corriente de lactida bruta contiene esencialmente toda la S,S- y R,R-lactida que estaban presentes en la corriente de lactida bruta, y puede contener parte de meso-lactida. La composición de meso-lactida contiene principalmente meso-lactida. Para los fines de la presente invención, se considera que una composición de meso-lactida contiene al menos un 60 % en peso de meso-lactida, y puede contener al menos un 80 % o al menos un 90 % en peso de meso-lactida, basado en el peso total de lactida de la composición. Puede contener cantidades pequeñas de S,S- y R,R-lactida, pero éstas juntas generalmente constituyen no más de aproximadamente un 40 %, preferentemente no más de un 20 % e incluso más preferentemente no más de un 10 % en peso del contenido de lactida de una composición de meso-lactida. De este modo, la composición de meso-lactida está enriquecida en meso-lactida, en comparación con la corriente de S,S- y R,R-lactida y en comparación con la lactida bruta.

Es difícil separar parte de las impurezas de la lactida en un proceso de destilación debido a que esas impurezas tienen volatilidades similares a la de mesolactida y S,S- y R,R-lactida. Con frecuencia, las consideraciones económicas van en contra de la realización de esta separación adicional en una columna de destilación, bien debido al coste del equipo necesario, el impacto sobre las tasas de operación o bien alguna combinación de ambos. La mayoría, si no todo, permanece bien en la corriente de meso-lactida o bien en la corriente de S,S- y R,R-lactida tras la etapa de destilación fraccionada. Las impurezas tienden a volverse más concentradas en la corriente de meso-lactida cuando se separa la meso-lactida de la S,S- y R,R-lactida, especialmente cuando la separación se lleva a cabo por medio de una destilación fraccionada. Normalmente, por tanto, la corriente de meso-lactida está enriquecida en impurezas, con respecto a la corriente de lactida bruta y las corrientes de S,S- y R,R-lactida. Las corrientes de S,S- y R,R-lactida están desprovistas de impurezas en gran medida, con respecto a la corriente de lactida bruta y la corriente de meso-lactida.

Una composición de partida de lactida que se toma para racemización (tal como la composición de meso-lactida descrita anteriormente) puede contener hasta aproximadamente un 30 %, más típicamente hasta aproximadamente un 5 % en peso de impurezas (es decir, materiales diferentes de una especie de lactida). No obstante, la composición de partida de lactida debería contener no más de 50 miliequivalentes/gramo de especies que contienen hidroxilo, y preferentemente menos de 20 miliequivalentes/gramo de especies que contienen hidroxilo.

Una composición de partida de lactida, tal como una corriente de meso-lactida producida de la manera descrita anteriormente (o por medio de otros procesos apropiados) forma el material de partida que se introduce en la etapa a) del proceso de la invención. Se somete la composición de partida de lactida a racemización en presencia de un catalizador de racemización a una temperatura de 90 a 170 °C, durante un tiempo suficiente para racemizar una parte de la lactida de partida, de manera que las proporciones de S,S-, R,R-lactida y meso-lactida cambian en la composición. Cuando la composición de partida de lactida es una composición de meso-lactida, el efecto neto de la racemización es convertir la meso-lactida en S,S-lactida y R,R-lactida racemizadas. De este modo, se convierte una unidad S-láctica en una unidad R-láctica, o vice versa. Cuando una unidad S-láctica de una molécula de meso-lactida experimenta racemización, se convierte la molécula de meso-lactida en R,R-lactida. Similarmente, cuando una unidad R-láctica de una molécula de meso-lactida experimenta racemización, se forma una molécula de S,S-lactida.

La meso-lactida, S,S-lactida y R,R-lactida pueden todas experimentar racemización en las condiciones de la reacción de racemización. Una molécula de meso-lactida tiene estadísticamente la misma probabilidad de racemización que S,S-lactida o R,R-lactida. A medida que se forman moléculas de S,S-lactida o R,R-lactida, estas también puede experimentar racemización de nuevo hasta meso-lactida (que puede experimentar racemización de nuevo hasta S,S-lactida o R,R-lactida). De igual forma, cualquiera de S,S- y R,R-lactida de la mezcla de partida puede experimentar racemización hasta meso-lactida. Debido a que las reacciones de racemización son aleatorias (tienden hacia un equilibrio químico que depende de la temperatura a menos que se retire selectivamente una o más de las formas de lactida), las proporciones de meso-lactida, S,S-lactida y R,R-lactida que están presentes en la mezcla de racemización en un momento dado, asumiendo que no existe retirada de producto, dependen de (1) las

proporciones de meso-, S,S- y R,R-lactida en la mezcla de partida, (2) la temperatura de racemización, (3) el tipo y la cantidad de catalizador y (4) la duración de tiempo en que la mezcla se expone a las condiciones de racemización. Con el tiempo, las proporciones respectivas de S,S-, meso- y R,R-lactida cambian hacia el equilibrio, que depende de la temperatura.

5

La temperatura de la reacción de racemización tiene tres efectos principales. Las tasas de racemización aumentan al aumentar la temperatura, y por tanto se favorecen temperaturas elevadas cuando se requiere o necesita una velocidad de reacción más rápida. Por otra parte, se forman más sub-productos de reacción, especialmente oligómeros de ácido láctico lineal, a medida que aumentan las temperaturas de racemización. Además, la temperatura de racemización afecta a las proporciones de equilibrio de S,S-, meso- y R,R-lactida que se producen, con el desplazamiento de equilibrio hacia la producción de más meso-lactida a temperaturas elevadas. A aproximadamente 160 °C, por ejemplo, la mezcla de lactida de racemización alcanzará a tiempo una proporción de equilibrio de aproximadamente un 36 % de cada S,S- y R,R-lactida, y aproximadamente un 28 % de meso-lactida. A 140 °C, esta proporción de equilibrio es de aproximadamente un 38 % de cada una de S,S- y R,R-lactida y un 24 % de meso-lactida. A 105-120 °C, la proporción de equilibrio es de aproximadamente 40-42 % de cada una de S,S- y R,R-lactida y aproximadamente un 15-20 % de meso-lactida. Por supuesto, se puede producir más S,S- y D,D-lactida por medio de desplazamiento del equilibrio retirando S,S- y R,R-lactida a medida que transcurre la reacción de racemización.

10

15

20

25

Por tanto, se debería seleccionar la temperatura de racemización en cualquier caso particular para equilibrar estos efectos. La temperatura de racemización debería estar por debajo de la temperatura de fusión de meso-lactida, que es de aproximadamente 56 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de racemización es de al menos 90 °C. Más preferentemente, la temperatura de racemización es de al menos 97 °C. La temperatura de racemización no es mayor de 170 °C, con el fin de evitar la producción de cantidades significativas de oligómeros de ácido láctico lineal. Si se producen demasiados oligómeros de ácido láctico lineal, se deben retirar antes de que se puedan usar S,S- y R,R-lactida en una reacción de polimerización, lo que puede dar como resultado una pérdida de rendimiento, mayores costes de purificación o ambos.

30

En algunas realizaciones, la temperatura de racemización está por encima de la temperatura de fusión (127 °C) de la denominada lactida racémica, que es una mezcla 50/50 de S,S- y R,R-lactida. En esas realizaciones, el intervalo de temperatura de racemización especialmente preferido es de aproximadamente 135 a 170 °C, especialmente de aproximadamente 140 a 160 °C.

35

En otras realizaciones, la temperatura de racemización es igual o menor que la temperatura de fusión de la lactida racémica. En esos casos, una temperatura de racemización preferida es de 90 a 125 °C, especialmente de 90 a 115 °C y preferentemente de 90 a 100 °C. En estas condiciones se puede dirigir la mezcla a una situación en la que la concentración de S,S- y R,R-lactida en el equilibrio exceda el límite de solubilidad a la temperatura escogida. De este modo, a medida que se convierte la meso-lactida en S,S- y R,R-lactida, S,S- y R,R-lactida pueden alcanzar una concentración en la que se produce la cristalización de las mismas a partir de la disolución, con frecuencia en forma de lactida racémica. De esta forma, se puede convertir directamente la meso-lactida en una mezcla cristalizada de S,S- y R,R-lactida sin alcanzar el límite de equilibrio químico.

40

En otras realizaciones, se puede llevar a cabo una parte de la etapa de racemización a temperaturas por encima de 127 °C, tal como de 135 a 170 °C o de 140 a 160 °C, para aprovechar velocidades de racemización más rápidas. Se puede usar esta temperatura, por ejemplo, hasta que el contenido de meso-lactida en la mezcla de racemización disminuya por debajo de, por ejemplo, un 40 % o un 30 %, momento en el cual se puede reducir la temperatura de racemización hasta un valor de 90 a 125 °C, preferentemente hasta un valor de 90 a 115 °C o hasta un valor de 90 a 100 °C. La temperatura más baja de la segunda etapa desplaza el equilibrio desde meso-lactida, y también es susceptible en algunos casos de racemización simultánea y cristalización en masa fundida de S,S- y R,R-lactida.

50

La racemización se debería llevar a cabo en ausencia sustancial de agua y otros compuestos que puedan reaccionar con lactida para formar ácido láctico, oligómeros de ácido láctico lineal u otros sub-productos. La composición de partida de lactida debería contener no más de 50 miliequivalentes/gramo, preferentemente no más de 20 miliequivalentes/gramo de agua u otras especies que contienen hidroxilo, incluyendo ácido láctico y oligómeros de ácido láctico. Estas se pueden retirar de la composición de partida de lactida usando varios procesos, si fuesen necesarios, antes de llevar a cabo la etapa de racemización.

55

Llevando a cabo la reacción de racemización a las temperaturas descritas anteriormente, y en presencia de como máximo niveles bajos de especies que contienen hidroxilo como se acaba de describir, la reacción de racemización transcurre con la conversión de una escasa cantidad de lactida en especies de anillo abierto tal como ácido láctico u oligómeros de ácido láctico. Normalmente, un 20 % o menos de la lactida de partida experimenta apertura de anillo durante la etapa de racemización, y en ocasiones se da el caso de que un 10 % o menos, un 5 % o menos, un 2 % o menos o incluso un 1 % o menos de lactida de partida experimenta apertura de anillo.

60

Se usa un catalizador en la etapa de racemización de manera que aumentan las velocidades de reacción. En algunas realizaciones, el catalizador usado es una sal de carboxilato de un grupo principal o metal de transición, una

65

amina terciaria cíclica o acíclica no nucleófila, un heterociclo no nucleófilo o una amidina no nucleófila.

El ácido carboxílico puede variar ampliamente, estando su elección basada en atributos tales como basicidad, solubilidad y estabilidad térmica. Otros catalizadores útiles incluyen sales metálicas de ácidos del Grupo 5A y 6A, incluyendo sales metálicas de sulfonatos (RSO_3^-), sulfinatos (RSO_2^-), fosfonatos $[(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-]$ y fosfinatos $[(\text{RO})_2\text{PO}^-]$, donde R es en cada caso hidrocarbilo, preferentemente alquilo. Los catalizadores especialmente preferidos son homogéneos en la mezcla de reacción a la temperatura de reacción o están inmovilizados sobre un soporte sólido.

Las aminas terciarias cíclicas y acíclicas no nucleófilas incluyen trietil amina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, respectivamente. Los heterociclos no nucleófilos incluyen piridina y lutidina. Las amidinas no nucleófilas incluyen 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Las bases no nucleófilas en combinación con los ácidos de Lewis también son útiles. Ejemplos de estos incluyen la combinación de bis-trimetilsilil trifluoroacetamida y piridina.

El catalizador no debería contener grupos reactivos (tales como grupos activos que contienen hidrógeno como hidroxilo, amino primario o secundario o tiol) que favorecen o promueven reacciones de apertura de anillo con la lactida. Generalmente, de 0,01 a aproximadamente 5 partes en peso de catalizador por cada 100 partes en peso de lactida son útiles. Una cantidad más preferida es de 0,1 a 2,5 partes en peso del catalizador.

El catalizador se puede fijar sobre un soporte para facilitar la separación del catalizador de la mezcla de lactida racemizada.

Como resultado de la racemización, las proporciones de S,S-, R,R- y meso-lactida en la lactida pueden variar. Si la especie de lactida predominante en la lactida de partida es S,S-lactida, entonces, no se produce ninguna retirada de material durante la reacción de racemización, con el tiempo disminuye la proporción de S,S-lactida y aumentan las proporciones de R,R- y meso-lactida. Si la especie de lactida predominante en la lactida de partida es R,R-lactida, entonces, no se produce ninguna retirada de material durante la reacción de racemización, con el tiempo la proporción de R,R-lactida disminuye y aumentan las proporciones de S,S- y meso-lactida. En el caso preferido, la especie de lactida predominante en la lactida de partida es meso-lactida, que se vuelve menos predominante con el tiempo a medida que aumentan las proporciones de S,S- y R,R-lactida. En todos los casos, las proporciones de estas especies de lactida tienden, con el tiempo, hacia un equilibrio que depende de la temperatura, como se ha comentado anteriormente, a menos que preferentemente se retiren una o más formas de la lactida.

Preferentemente, el proceso incluye una etapa de separación, en la que al menos una especie de lactida se separa de las otras dos especies en la mezcla racemizada. En el caso preferido, en el que el material de partida es una corriente de meso-lactida, normalmente la separación incluye la separación de S,S-lactida, R,R-lactida o ambas S,S-lactida y R,R-lactida a partir de la meso-lactida.

El método por el cual se separan las especies de lactida no es crítico, sino que preferentemente el proceso de separación concentra impurezas en la meso-lactida restante. De esa manera, se puede retirar una S,S-lactida y/o una R,R-lactida que está empobrecida en impurezas, con respecto a la composición de partida de lactida y la meso-lactida restante, a partir de la mezcla de producto.

El "empobrecimiento" en este caso es con referencia a la composición de partida de lactida; el peso de las impurezas con respecto al contenido de lactida de la corriente separada es menor que la proporción en peso de las impurezas con respecto al contenido de lactida de la composición de partida de lactida. El empobrecimiento no requiere la retirada completa de las impurezas. Esta relación se puede expresar por la desigualdad

$$1 > \frac{I_{SS-RR} / (I_{SS-RR} + L_{SS-RR})}{I_{partida} / (I_{partida} + L_{partida})} \quad (\text{Ecuación 1})$$

donde I_{SS-RR} representa el peso de las impurezas en la corriente de S,S-lactida y/o R,R-lactida racemizada separada de la mezcla de reacción, L_{SS-RR} representa el peso de lactida en la corriente de S,S- y/o R,R-lactida racemizada separada de la mezcla de reacción, $I_{partida}$ representa el peso de las impurezas en la composición de partida de lactida y $L_{partida}$ representa el peso de lactida en la composición de partida de lactida. Preferentemente, la proporción de la ecuación 1 es menor de 0,1, más preferentemente menor de 0,5 e incluso más preferentemente menor de 0,01. Una ventaja de la invención es que la S,S- y R,R-lactida racemizada separada de la corriente de partida de lactida se puede producir con un nivel muy bajo de impurezas, y de este modo se puede polimerizar con escasa o nula purificación adicional.

Un método de separación de interés es un método de cristalización en masa fundida, al menos en parte por que las impurezas tienden a quedar excluidas de los cristales que se forman en la etapa de cristalización. Por tanto, el método de cristalización en masa fundida proporciona un medio para recuperar simultáneamente valores de ácido láctico a partir de la corriente de partida de lactida (en forma de S,S-lactida y/o R,R-lactida), así como para retirar

impurezas a partir de los valores de ácido láctico recuperados.

Previamente, se ha descrito la cristalización en masa fundida como modo de purificación de la lactida. La patente de EE.UU. N°. 6.310.218 describe la cristalización en masa fundida como una manera de concentrar una corriente rica en S,S-lactida, y para producir una lactida racémica purificada. En general, se lleva a cabo la cristalización en masa fundida sobre la corriente de lactida racemizada por medio de fusión de la mezcla de lactida, y posteriormente enfriando la mezcla de manera que la S,S- y/o R,R-lactida racemizada cristalice al tiempo que deja la masa de meso-lactida en la fase fundida.

Se puede llevar a cabo la cristalización por lotes o de manera continua. Los métodos por lotes y los métodos de zona para llevar a cabo la cristalización en masa fundida, tal y como se describen en la patente de EE.UU. N°. 6.310.218, son apropiados. Aparatos apropiados para llevar a cabo las cristalizaciones industriales en masa fundida incluyen los descritos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N°. 5.700.435, 5.338.519, 6.204.793 y 6.145.340. En un método de cristalización en masa fundida, se forman los cristales de la S,S- y/o R,R-lactida racemizada, al tiempo que se deja la meso-lactida en forma de un líquido fundido. Posteriormente, se separan los cristales sólidos de la meso-lactida en masa fundida.

Si la mezcla racemizada contiene cantidades casi iguales de S,S-lactida y R,R-lactida, la S,S-lactida y R,R-lactida pueden cristalizar en una forma cristalina conocida como lactida-racémica, que tiene una temperatura de congelación de aproximadamente 127 °C. En esa circunstancia, se puede llevar a cabo una cristalización en masa fundida a una temperatura por encima de 56 °C (es decir, la temperatura de fusión de la meso-lactida) y por debajo de 127 °C. Preferentemente, la temperatura de cristalización en ese caso es de aproximadamente 100 °C a 125 °C, de manera que los cristales tienden a formarse lentamente y de manera que excluyen completamente las meso-lactida y las impurezas de sus estructuras de cristal en desarrollo.

Cuando la mezcla racemizada contiene significativamente más S,S-lactida que R,R-lactida, o vice versa, la S,S-lactida y R,R-lactida racemizada no forma una mezcla de elevado punto de fusión. En lugar de ello, la S,S-lactida y R,R-lactida racemizadas cristalizan a una temperatura igual o menor que la temperatura de fusión de S,S- y R,R-lactida, es decir, a aproximadamente 97 °C. En ese caso, la temperatura de cristalización debería estar entre 56 °C y 97 °C. Una temperatura de cristalización preferida en ese caso es de 80 a 95 °C, para permitir que se formen lentamente los cristales y de manera que se excluyan más completamente meso-lactida y las impurezas de sus estructuras de cristal en desarrollo.

Se pueden llevar a cabo las etapas de racemización y cristalización en masa fundida simultáneamente y/o secuencialmente. La racemización simultánea y la cristalización en masa fundida es más práctica en los casos en los que la S,S-lactida y R,R-lactida forman una mezcla que se congela a aproximadamente 127 °C. Si no se forma dicha mezcla, la temperatura de cristalización en masa fundida debe estar por debajo de 97 °C, temperatura a la cual la velocidad de racemización se vuelve lenta. Se puede llevar a cabo la racemización simultánea y la cristalización en masa fundida, en cuyo caso se forma una mezcla de elevado punto de fusión, llevando a cabo la racemización a una temperatura por debajo de 127 °C. Una temperatura preferida es de 90 a 125 °C, y una temperatura más preferida es de 90 a 115 °C. Usando este enfoque, la R,R-lactida y S,S-lactida racemizadas que se forman cristalizan en forma de lactida racémica (es decir, una mezcla de elevado punto de fusión) a medida que transcurre la reacción de racemización. Este enfoque tiene la ventaja de adaptarse fácilmente a una operación continua. Cuando la lactida de partida es una corriente de meso-lactida, este enfoque tiene la ventaja adicional de retirar de forma continua R,R-lactida y S,S-lactida del sistema, favoreciendo de este modo la producción de más R,R- y S,S-lactida, ya que nunca se alcanza el equilibrio químico entre las formas de lactida.

En una operación secuencial, en primer lugar se somete a racemización la composición de partida de lactida, seguida de una etapa por separado de retirada de parte o la totalidad de al menos una de las especies de lactida de las especies restantes.

Es posible un proceso híbrido, en el que la composición de partida de lactida se somete parcialmente a racemización a una temperatura elevada, seguido de enfriamiento de la mezcla resultante hasta una segunda temperatura más baja a la cual puede continuar la racemización simultáneamente con la cristalización de la S,S- y R,R-lactida racemizada. Este enfoque combina las ventajas de velocidades de racemización elevadas con racemización y separación simultáneas. En dicho proceso híbrido, preferentemente, la segunda temperatura más baja es de 100 a 125 °C, más preferentemente de 105 a 110 °C.

En cualquiera de los métodos de cristalización en masa fundida anteriores, los cristales de lactida racémicos o los cristales de S,S- y R,R-lactida, como puede ser el caso, se retiran de la meso-lactida en masa fundida usando cualquier método de separación sólido-líquido apropiado, tal como filtración, decantación, centrifugación, colocación en placas de los cristales sobre una superficie sólida, y similares.

Otra forma de separar la S,S- y/o R,R-lactida de la meso-lactida es por medio de destilación. Se puede llevar a cabo la destilación a presiones atmosféricas o subatmosféricas. Se debería retirar el catalizador de racemización de la mezcla racemizada antes de la etapa de destilación de manera que se minimice la racemización posterior y la

formación de oligómeros lineales. La destilación produce una corriente que está enriquecida en la S,S- y R,R-lactida racemizada y una corriente que está empobrecida en meso-lactida. Como anteriormente, las impurezas tienden a concentrarse en la corriente de meso-lactida. Por tanto, la S,S- y R,R-lactida se obtienen como corriente que está empobrecida en impurezas, como se ha descrito anteriormente.

Otra forma de separar la S,S- y R,R-lactida de la meso-lactida es por medio de un método de cristalización con disolvente. Disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o 1,2-diclorometano; un éter alifático o alicíclico tal como dietiléter o tetrahidrofurano; un hidrocarburo aromático tal como tolueno; un alcohol impedido estéricamente tal como 2-propanol; y similares.

En determinadas realizaciones de la invención, la composición de partida de lactida es una corriente de meso-lactida producida en una etapa de separación aguas arriba de una mezcla de lactida para dar lugar a una corriente enriquecida en meso-lactida y una corriente de S,S- y R,R-lactida. En tal caso, es posible llevar a cabo la etapa b) del proceso de la invención por medio de reciclaje del producto racemizado a partir de la etapa a) para dar lugar a esa etapa de separación aguas arriba (o para dar lugar a otra etapa que está en posición todavía más aguas arriba). En tal caso, se hace necesario separar la S,S- y R,R-lactida racemizada de la meso-lactida restante antes de llevar a cabo la etapa de reciclaje, a medida que tiene lugar la separación en esta etapa de separación aguas arriba.

Preferentemente, también es posible separar S,S- o R,R-lactida de la mezcla de lactida racemizada. Una manera de hacerlo es por medio de cristalización de la mezcla partir bien de una masa fundida o bien de un disolvente, en presencia de cristales seminales de S,S- o R,R-lactida. Cuando están presentes cristales seminales de S,S-lactida, es posible preferentemente cristalizar S,S-lactida a partir de la mezcla de lactida racemizada, dejando atrás, R,R- y meso-lactida. Por el contrario, preferentemente se puede separar R,R-lactida por medio de cristalización en presencia de cristales seminales de R,R-lactida. En cualquier caso los cristales están enriquecidos en S,S- o R,R-lactida, como puede ser el caso, y empobrecidos en otras especies de lactida, con respecto a la composición de la mezcla de lactida racemizada. En este caso, se escogen las condiciones de racemización para favorecer la formación lenta y proliferación de cristales, de manera que las especies de lactida no deseadas no cristalicen rápidamente junto con las especies deseadas.

Si se desea, se puede purificar de manera adicional la S,S- y/o R,R-lactida que se separa de la mezcla de lactida racemizada de la manera anterior. La corriente de S,S- y/o R,R-lactida racemizada puede contener varios tipos de impurezas, tales como una determinada cantidad de meso-lactida que queda atrapada en el material; pequeñas cantidades de oligómeros de ácido láctico lineal; pequeñas cantidades de ácido láctico que se reforma durante la etapa de racemización, cierta cantidad residual de otras impurezas, catalizador de racemización residual, y similares. Si están presentes cantidades significativas de cualquiera de estos tipos de impurezas, puede resultar necesario o deseable retirarlas antes de introducir la S,S- y/o R,R-lactida racemizada en la polimerización. Además, preferentemente, el catalizador de racemización residual se retira de la S,S- y/o R,R-lactida, en particular si se tiene que introducir en la polimerización y/o se tiene que reciclar de nuevo al interior del sistema de producción de lactida. Se pueden adoptar varios enfoques de purificación, incluyendo destilación, cristalización en masa fundida, cristalización con disolvente, absorción, extracción o métodos similares.

En un enfoque, se cristaliza la S,S- y/o R,R-lactida racemizada (si se separa de la meso-lactida restante por medio de destilación) o se recristaliza (si se separa de la meso-lactida restante por medio de cristalización) una o más veces. En un enfoque relacionado, se puede separar la mezcla S,S- y/o R,R-lactida racemizada de la meso-lactida restante, posteriormente se cristaliza, seguido de "perfeccionamiento" de los cristales por medio de calentamiento de los mismos a una temperatura justo por debajo de su punto de fusión para excluir selectivamente las impurezas atrapadas de la estructura del cristal.

En un tercer enfoque, se lavan o se extraen los cristales de S,S- y/o R,R-lactida racemizada con un disolvente apropiado para retirar las impurezas atrapadas. Se puede retirar o desactivar de este modo el catalizador de racemización en particular, por medio de lavado con agua u otro agente de desactivación.

En un cuarto enfoque, se destila la S,S- y/o R,R-lactida racemizada para purificarla de manera adicional. Si se adopta dicho enfoque, con frecuencia, resulta conveniente reciclar la S,S- y/o R,R-lactida racemizada de nuevo al interior de una etapa apropiada del proceso de producción de lactida, debido a que normalmente el proceso de producción ya incluye una o más operaciones unitarias que están diseñadas para retirar varios tipos de impurezas. Esta realización de la invención se explica de manera adicional a través de la referencia a la Figura. La Figura es un diagrama esquemático que ilustra una realización del proceso de la invención. La realización ilustrada en la Figura muestra varias características preferidas u opcionales. No se pretende que la Figura muestre las características de ingeniería específicas o detalles, incluyendo el diseño de los diferentes componentes mostrados. Además, no se muestra el equipo auxiliar tal como diferentes válvulas, bombas, equipos de calentamiento y enfriamiento, partes analíticas, dispositivos de control y similares, sino que se pueden usar según sea necesario o deseable.

En la Figura, se alimenta ácido láctico o una corriente 5 de éster de ácido láctico que contiene agua o, menos preferentemente, otro disolvente, en el interior de un reactor de prepolímero 1. Preferentemente, la concentración de ácido láctico o éster de ácido láctico de la corriente 5 es de al menos un 60 % en peso, y puede ser tan elevada

como un 95 % en peso, preferentemente tan elevada como un 90 % en peso. Se puede obtener ácido láctico a partir de un caldo de fermentación, que preferentemente se concentra dentro de los intervalos anteriormente mencionados en una etapa de proceso aguas arriba que no se muestra en la Figura. Se calienta el material de partida en el reactor de prepolímero 1 para provocar que el ácido láctico o el éster de ácido láctico condense para formar un prepolímero como se ha descrito anteriormente. La mayoría del agua, disolvente (si lo hubiera) y sub-productos de condensación se retiran del reactor de prepolímero 1 por separado del prepolímero.

Se retira la corriente de prepolímero 6 del reactor de prepolímero 1 y se transfiere al reactor de lactida 2, donde se despolimeriza para formar lactida. El reactor de lactida 2 es esencialmente un evaporador, y puede ser de muchos tipos como se describe en el documento WO 95/09879. Ejemplos de reactores de lactida apropiados incluyen, por ejemplo, de circulación forzada, de trayecto corto o de tubo corto, verticales de tubo largo, horizontales de tubo largo, de película en caída, de película fina agitada y evaporadores de disco. Especialmente, se prefieren los evaporadores de generación de película, especialmente los de película en caída y los evaporadores de película en caída agitados como se describen en el documento WO 95/9879. También son apropiados varios tipos de reactores por etapas. Preferentemente, el reactor de lactida 2 se opera a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mm de Hg, preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 60 mm de Hg. Se usa una temperatura elevada, preferentemente de aproximadamente 180 a 300 °C y más preferentemente de 180 a 250 °C.

Normalmente, la reacción de despolimerización en el reactor de lactida 2 está catalizada. Como se muestra, se introduce un catalizador para prepolimerizar la corriente 6 aguas arriba del reactor de lactida 2, a través de la corriente de catalizador 18. También es posible introducir la corriente de catalizador 18 directamente en el interior del reactor de lactida 2.

Se forman lactida bruta y una mezcla de fracciones inferiores en el reactor de lactida 2. Las fracciones inferiores incluyen principalmente materiales de alto punto de ebullición y oligómeros superiores de ácido láctico. Se extraen las fracciones inferiores en forma de corriente de fracciones inferiores (no mostrada).

Se extrae la lactida bruta formada en el reactor de lactida 2 como corriente 8 y se transfiere a una columna de destilación 3. En la realización mostrada, se destila la lactida bruta en tres etapas, en una primera columna de destilación 3, una segunda destilación 4 y una tercera columna de destilación 20, respectivamente. En principio, es posible llevar a cabo la destilación completa en una columna o únicamente dos columnas de destilación.

En la realización mostrada, se introduce la corriente 8 de lactida bruta en el interior de la columna de destilación 3, donde se separa para dar lugar a una corriente 10 de lactida purificada y una corriente de sobrecarga (no mostrada). También se puede extraer una corriente de fracciones inferiores (no ilustrada) a partir de la primera columna de destilación 3. La corriente de sobrecarga contiene parte de lactida junto con la mayoría del agua y el ácido láctico. La corriente 10 de lactida parcialmente purificada contiene lactida y la mayoría de las impurezas que tienen volatilidades relativas de 1,001 a 1,5 con respecto a S,S- o R,R-lactida cuando se destilan a partir de una matriz de lactida ("impurezas de punto de ebullición intermedio"). Normalmente, está empobrecida en agua e impurezas de bajo punto de ebullición, aunque pueden quedar algunas.

En la realización mostrada, se transfiere una corriente 10 de lactida parcialmente purificada a una segunda columna de destilación 4, donde se separa la lactida a partir de impurezas tales como oligómeros de ácido láctico lineales. Esto produce una corriente de lactida 25 purificada y una corriente de fracciones inferiores (no mostrada). La corriente de lactida 25 purificada contiene impurezas de punto de ebullición intermedio como se ha descrito anteriormente. Además, se pueden retirar algunos volátiles (principalmente agua y ácido láctico) a partir de la segunda columna de destilación 4 (a través de la salida superior, no mostrada).

En la realización mostrada en la Figura, se transfiere una corriente de lactida 25 purificada a una tercera columna de destilación 20, donde se separa la meso-lactida a partir de S,S- y R,R-lactida. Como se muestra, esto produce una corriente 13 de S,S-lactida / R,R-lactida purificada, que se extrae desde la parte inferior de la tercera columna de destilación 20 y una corriente de meso-lactida 14, que se extrae desde un punto próximo a la parte superior de la tercera columna de destilación 20. La corriente de meso-lactida 14 debería contener no más de 50, y preferentemente no más de 20, miliequivalentes/gramo de especies que contienen hidroxilo tales como agua, ácido láctico y oligómeros de ácido láctico. También se puede retirar una corriente de fracciones inferiores (no mostrada a partir de la tercera columna de destilación 20).

Se transfiere la corriente 13 de S,S-lactida / R,R-lactida purificada a una unidad de polimerización 23, donde se polimeriza para formar polilactida.

Se introduce la corriente de meso-lactida 14 en la unidad de racemización 17, donde al menos una parte de la meso-lactida de la corriente 14 se somete a racemización para formar S,S- y R,R-lactida racemizada. Se retira la S,S- y R,R-lactida racemizada a partir de la unidad de racemización 17 a través de la tubería 15. Posteriormente, se puede retirar la S,S- y R,R-lactida a través de la tubería 15 y la tubería 16, por medio de cualesquiera de las tuberías 16A, 16B, 16C o 16D, opcionalmente después de haberse purificado de manera opcional en la unidad 19 de purificación

opcional. La unidad de purificación 19 puede ser cualquier operación unitaria u operaciones unitarias tales como las descritas anteriormente en la cual se retiran las impurezas a partir de S,S- y R,R-lactida racemizada.

Si la corriente 15 ó 16 de S,S- y R,R-lactida racemizada es suficientemente pura, se puede reciclar a través de la tubería 16A directamente al interior de la unidad de polimerización 23, donde se puede polimerizar por sí misma para formar una polilactida de calidad amorfa. También es posible polimerizar una corriente que contenga tanto S,S- como R,R-lactida, tal como una corriente de lactida racémica, para producir un polímero semi-cristalino que tiene una temperatura de fusión cristalina dentro del intervalo de aproximadamente 145 °C a 210 °C o más, usando determinados complejos de salen- y homosalen-aluminio, como se describe por parte de Nomura y col., en "Stereoselective ring-opening polymerization of a racemic lactide by using achiral salen- and homosalen-aluminium complexes", Chem. Eur. J. 2007, 13, 4433-4451.

Más típicamente, se polimeriza la S,S- y/o R,R-lactida en forma de mezcla con una corriente de S,S-lactida / R,R-lactida, tal como la corriente de S,S-lactida / R,R-lactida que penetra en la unidad de polimerización 23 a través de la tubería 13. En el proceso normal, las proporciones de S,S-lactida / R,R-lactida en la corriente 13 y la corriente 16A de reciclaje de S,S- y R,R-lactida se pueden escoger de manera que la mezcla resultante contenga al menos un 90 %, preferentemente de un 92 a un 99,5 % en peso de uno de S,S-lactida o R,R-lactida, y no más de un 10 %, preferentemente de un 0,5 a un 8 % en peso del otro. La mezcla de lactida producida de este modo se puede posteriormente polimerizar para producir una resina de polilactida semi-cristalina.

Si la corriente 15 ó 16 de S,S- y R,R-lactida racemizada todavía contiene cantidades significativas de meso-lactida, pero de otro modo se purifica lo suficiente para polimerizarla, se puede a su vez reciclar a través de la tubería 16D de nuevo al interior de la tercera columna de destilación 20, en la cual se separa la lactida bruta que penetra desde la tubería 25 para dar lugar a una corriente de meso-lactida 14 y la corriente 13 de S,S- y R,R-lactida. Se debería retirar el catalizador de racemización o desactivar en este caso antes del reciclaje. A continuación, la S,S- y R,R-lactida racemizada recicladas abandonan la tercera columna de destilación a través de la tubería 13, y la mayoría, si no la totalidad, de la meso-lactida se envía fuera de nuevo a través de la tubería 14 para racemización.

Si la corriente 15 ó 16 de S,S- y R,R-lactida racemizada contiene cantidades significativas de otras impurezas volátiles, se puede reciclar a través de las tuberías 16B y/o 16C a cualquiera o a ambas de la primera columna de destilación 13 y la segunda columna de destilación 4, para purificación junto con la lactida bruta que se produce en el reactor de lactida 2. De nuevo, en este caso, debería retirarse o desactivarse el catalizador de racemización.

La corriente de meso-lactida enriquecida (tal como la corriente 21 en la Figura) que permanece procedente de la mezcla racemizada se puede manipular de varias formas. Se puede descartar o se puede usar en aplicaciones de bajo valor, siendo una ventaja de la presente invención en este caso que se reduce la masa de esta corriente con respecto a los procesos convencionales y, por tanto, existen pocos equivalentes de ácido láctico residuales y bajos costes de eliminación. Alternativamente, se pueden retirar impurezas de punto de ebullición intermedio a partir de esta corriente, y se puede posteriormente reciclar la meso-lactida de nuevo al interior del proceso de producción de lactida. Este enfoque permite la recuperación de más equivalentes de ácido láctico. También es posible el reciclaje junto con la corriente 15 ó 16 de S,S- y R,R-lactida racemizada.

Un método para retirar las impurezas de punto de ebullición intermedio de la meso-lactida es a través de un método de extracción y/o tratamiento químico. En general, los métodos de este tipo incluyen (a) extracción con un disolvente en el que bien la meso-lactida o las impurezas de punto de ebullición intermedio (o cualquiera de sus subgrupos), pero no ambos, tienen una buena solubilidad: (b) convertir la meso-lactida y/o las impurezas de punto de ebullición intermedio (o cualquiera de sus subgrupos) en especies químicas diferentes que se separan más fácilmente, y posteriormente separar las impurezas o sus productos de reacción a partir de la mesolactida o sus productos de reacción, como puede ser el caso. En el último caso, la separación se puede llevar a cabo por medio de destilación adicional, un proceso de extracción, un proceso de filtración (si se forma una especie química sólida) u otra técnica de separación, dependiendo por supuesto de las especies químicas particulares que se formen en un caso concreto.

Con frecuencia, anhídrido succínico es un componente grande de las impurezas de punto de ebullición intermedio. Se puede separar anhídrido succínico de la meso-lactida por medio de lavado de la corriente de meso-lactida con una fase acuosa débilmente básica. Un pH apropiado de la disolución de lavado está dentro del intervalo de aproximadamente 7,2 a aproximadamente 11. Se piensa que esto hidroliza el anhídrido succínico para formar ácido succínico y para neutralizar el ácido succínico. También se puede hidrolizar parte de la lactida para formar principalmente oligómeros lineales y posiblemente parte de ácido láctico. El ácido succínico hidrolizado y neutralizado es mucho más soluble en la fase acuosa que en la fase de lactida, y se separa de la fase acuosa. A continuación, se separan las fases acuosa y orgánica para formar una corriente de meso-lactida lavada que tiene un nivel reducido de impurezas de punto de ebullición intermedio. Se puede reciclar la corriente de meso-lactida lavada en el interior de la etapa de formación de prepolímero, o en un punto más aguas arriba del proceso.

Si se retiran las impurezas de punto de ebullición intermedio de la meso-lactida sin hidrolizar, la meso-lactida para formar oligómeros lineales o ácido láctico, se puede reciclar la meso-lactida en cualquier parte conveniente del proceso, incluyendo, por ejemplo, la etapa de prepolimerización (es decir, en el interior del reactor de

prepolimerización 1 de la Figura), la etapa de despolimerización (es decir, en el interior del reactor de lactida 2 de la Figura), o una etapa de destilación de lactida (es decir, en el interior de la primera columna de destilación 3 y/o la segunda columna de destilación 4 de la Figura). Si fuese necesario, se puede retirar el catalizador de racemización o se puede desactivar antes de reciclar la meso-lactida.

Se puede polimerizar la S,S- y/o R,R-lactida obtenida a partir del proceso, si fuese necesario después de la purificación adicional que se acaba de describir.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención. Todas las partes y porcentajes están en peso a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos 1-3

Se prepara lactida bruta por medio de polimerización de ácido S-láctico para formar un prepolímero, y posteriormente despolimerizar el prepolímero para producir una corriente de vapor de lactida bruta. A continuación, se destila la lactida bruta en múltiples etapas para retirar volátiles, y para producir una corriente de S,S-lactida (que contiene una pequeña cantidad de R,R-lactida) y una corriente de meso-lactida. La corriente de meso-lactida contiene aproximadamente 6,8 moles de meso-lactida/kilogramo y aproximadamente 0,2 moles de S,S-lactida/kilogramo, y también contiene impurezas de punto de ebullición intermedio. Contiene menos de 50 miliequivalentes/gramo de impurezas que contienen hidroxilo. Se recoge y se enfría la corriente de meso-lactida.

Se funden aproximadamente 500 ml de corriente de meso-lactida en un baño de aceite. Se añade catalizador de etilhexanoato de Na a un nivel de un 0,05 %. Se calienta la mezcla en un reactor de Parr agitado a 160 °C durante 15 horas. Se toman muestra periódicamente para medir la concentración de S,S-lactida, R,R-lactida y meso-lactida en la muestra.

A medida que transcurre la reacción, la concentración de meso-lactida disminuye de forma estacionaria, y se producen S,S-lactida y R,R-lactida con velocidades esencialmente iguales. Se establece un equilibrio después de aproximadamente 15 horas de tiempo de reacción. La mezcla de equilibrio contiene aproximadamente 36 por ciento en moles de cada uno de S,S- y R,R-lactida, y aproximadamente 28 por ciento en moles de meso-lactida. La mezcla de reacción contiene menos de un 0,5 % en peso de oligómeros lineales de ácido láctico.

Posteriormente, se enfría la mezcla de reacción hasta una temperatura de aproximadamente 115-125 °C. Los cristales de lactida racémica se forman lentamente a esta temperatura para crear una fase sólida que contiene esencialmente toda la S,S- y R,R-lactida, y una fase líquida que contiene meso-lactida, parte de S,S- y R,R-lactida, y esencialmente todas las impurezas de punto de ebullición intermedio. Los cristales de lactida racémicos contienen menos de un 0,6 % de oligómeros lineales de ácido láctico.

Cuando se repite este ejemplo usando una temperatura de racemización de 140 °C, la meso-lactida tarda más en alcanzar la mezcla de equilibrio, y la mezcla de equilibrio se desplaza ligeramente hacia la S,S- y R,R-lactida. El contenido de oligómero lineal es ligeramente menor en el producto racemizado.

Cuando se repite el experimento a 180 °C, la velocidad de racemización es significativamente más rápida, pero el equilibrio se desplaza ligeramente hacia meso-lactida, y los oligómeros lineales forman aproximadamente un 5 % del producto.

Ejemplo 4

Se funden 56 partes en peso de corriente de meso-lactida y se combinan con 0,14 partes de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano. La corriente de meso-lactida de partida contiene 98 por ciento en moles de meso-lactida, 2 por ciento en moles de S,S-lactida y menos de 50 miliequivalentes/gramo de impurezas que contienen hidroxilo. Se introduce la mezcla de lactida/catalizador en el interior de un cristallizador estático Sulzer, donde se mantiene a 95 °C durante 15,5 horas. Durante este tiempo, la meso-lactida experimenta racemización para formar una mezcla de S,S- y R,R- y meso-lactida, y una parte de la lactida racemizada forma un sólido cristalino. Transcurridas 15,5 horas, se retira el líquido restante (18 partes en peso) del cristallizador y se analiza. Se encuentra que contiene cantidades aproximadamente iguales de R,R- y S,S-lactida, y 24,8 por ciento en moles de meso-lactida.

El material cristallizado restante del cristallizador estático posteriormente se calienta gradualmente durante un período de dos a tres horas. Durante este tiempo, los cristales "sudán", es decir, liberan el material atrapado. Se captura este material atrapado, se pesa y se analiza. Se liberan 6,5 partes en peso del material durante esta etapa de "sudación"; ese material contiene cantidades aproximadamente iguales de R,R- y S,S-lactida y aproximadamente 25 por ciento en moles de meso-lactida.

Los cristales restantes (30,1 partes en peso) contienen aproximadamente 43,3 partes en peso de cada R,R- y S,S-lactida, y aproximadamente 13,5 partes en peso de meso-lactida. Estos cristales se funden y se transfieren al interior de tubos de un cristallización de película en caída. Posteriormente, se enfrían los tubos que contienen lactida para

cristalizar la lactida. A medida que continua el enfriamiento, se depositan los cristales de lactida sobre las superficies internas de los tubos. Los cristales de lactida conducen el calor de forma pobre, y finalmente la transferencia de calor se ralentiza lo suficiente para que cese la formación del cristal. En este momento, se drena el líquido restante. Se retiran 6,8 partes de líquido. Ese líquido contiene 45,5 por ciento en moles de meso-lactida y cantidades aproximadamente iguales de R,R- y S,S-lactida. El catalizador de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano se concentra en el líquido restante.

Los cristales de lactida que quedan en la lactida "sudan" como anteriormente, y liberan 1,6 partes de lactida que contiene 38,5 por ciento en moles de meso-lactida y cantidades aproximadamente iguales de R,R- y S,S-lactida.

Quedan aproximadamente 21,6 partes de cristales. Estos contienen aproximadamente 5,0 por ciento en moles de meso-lactida y cantidades aproximadamente iguales de R,R- y S,S-lactida, y se purifican de manera suficiente para ser usados en un proceso de polimerización. Estos cristales contienen aproximadamente 0,02 por ciento en peso del catalizador de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

Para purificar los cristales de manera adicional, se funden cristales y de nuevo se procesan a través de un cristizador de película en caída como anteriormente. Una vez que se detiene la cristalización debido a la pobre transferencia de calor, quedan 5,7 partes de un residuo líquido. Este se drena; contiene aproximadamente 17,9 por ciento en moles de meso-lactida y de nuevo cantidades aproximadamente iguales de R,R- y S,S-lactida. Los cristales "sudan" de nuevo, liberando 3,2 partes de un líquido. Los cristales que permanecen tras esta segunda cristalización se funden y se recuperan. El rendimiento es de 12,4 partes de una mezcla de lactida que contiene 0,5 por ciento en moles de meso-lactida, 49,8 por ciento en moles de R,R-lactida y 49,7 por ciento en moles de S,S-lactida.

Ejemplo 5

Se funden aproximadamente 900 ml de una corriente de meso-lactida en un baño de aceite. Se añade catalizador de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano a un nivel de un 0,5 %. Se calienta la mezcla sin agitar en un recipiente sellado a 120 °C durante 4 horas. Se toman muestras periódicamente para medir la concentración de S,S-lactida, R,R-lactida y meso-lactida en la mezcla.

A medida que transcurre la reacción, la concentración de meso-lactida cae de manera estacionaria, y se producen S,S-lactida y R,R-lactida con velocidades esencialmente iguales. Se establece un equilibrio trascurrido un tiempo de reacción de 1 hora. La mezcla de equilibrio contiene aproximadamente 42 por ciento en moles de cada S,S- y R,R-lactida, y aproximadamente 16 por ciento en moles de meso-lactida. La mezcla de reacción contiene un 15 % en peso de oligómeros lineales de ácido láctico.

Se enfría la mezcla racemizada hasta que solidifica. Se disuelve la lactida solidificada en 1,2 l de tolueno (aproximadamente 1 g por ml) por medio de calentamiento hasta 75 °C en un matraz de 3 l de dos bocas. Se retira la disolución de la fuente de calor y se deja enfriar durante la noche para depositar los cristales. Se aísla la lactida cristalizada por medio de filtración usando una frita de vidrio de 600 ml. Se disuelve la lactida recuperada, 618,3 g, en 1,2 l de isopropanol por medio de calentamiento a 75 °C en un matraz de 3 l de dos bocas. Se retira la disolución de la fuente de calor y se deja enfriar durante 5 horas para depositar los cristales. Se aísla la lactida cristalizada por medio de filtración usando una frita de vidrio de 600 ml. Se seca la lactida recuperada en un horno de vacío a 40 °C durante la noche. La recuperación total de la lactida racémica es de 60,3 por ciento basado en la lactida de partida. Los cristales de lactida contienen 0,2 por ciento en moles de meso-lactida y cantidades casi iguales de R,R- y S,S-lactida.

Ejemplo 6

Cuando se repite el Ejemplo 5 usando un 0,05 % de catalizador, el sistema no alcanza una mezcla de equilibrio en 10 horas. En este momento, la muestra contiene un 44 por ciento en moles de meso-lactida, 30 por ciento en moles de S,S-lactida y 24 por ciento en moles de R,R-lactida. La mezcla de reacción contiene un 5 % en peso de oligómeros lineales de ácido láctico. La recuperación total de lactida racémica es de un 56,7 por ciento en peso basado en la lactida de partida. Los cristales de lactida contienen un 0,2 por ciento en moles de meso-lactida y cantidades casi iguales de R,R- y S,S-lactida.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para recuperar valores de ácido láctico a partir de una composición de partida de lactida, que comprende

a) someter una composición de partida de lactida a una temperatura de 90 a 170 °C en presencia de un catalizador de racemización durante un tiempo suficiente para racemizar al menos una parte de la lactida en la composición de partida de lactida para formar una mezcla de lactida racemizada que contiene meso-lactida, S,S-lactida y R,R-lactida en proporciones relativas diferentes de las de la composición de partida de lactida, donde el catalizador de racemización es una sal de carboxilato de un grupo principal o metal de transición, una amina terciaria cíclica o acíclica no nucleófila, un heterociclo no nucleófilo o una amidina no nucleófila.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde la composición de partida de lactida contiene no más de 50 miliequivalentes/gramo de compuestos que contienen hidroxilo.

3. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, donde la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de 135 a 170 °C.

4. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, donde la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de 90 a 125 °C.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la composición de partida de lactida es una corriente de meso-lactida que contiene al menos un 60 % en peso de meso-lactida.

6. El proceso de la reivindicación 5, donde se produce la corriente de meso-lactida por medio de destilación fraccionada de una mezcla de lactida bruta para formar una corriente de partida de meso-lactida y una corriente de S,S- y R,R-lactida, donde la mezcla de lactida bruta se prepara por medio de un proceso que incluye las etapas de

- 1) formar un poli(ácido láctico) de bajo peso molecular; y
- 2) despolimerizar el poli(ácido láctico) de bajo peso molecular para formar la mezcla de lactida bruta.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que además comprende b) separar la mezcla de lactida bruta para obtener al menos un producto de lactida que está enriquecido en S,S-lactida, R,R-lactida o meso-lactida, o cualesquiera dos de ellos, con respecto a la mezcla de lactida racemizada.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la etapa b) incluye una etapa de cristalización en masa fundida que se lleva a cabo a una temperatura de 90 a 125 °C, y cristales de lactida racémica que se forman durante la etapa de cristalización en masa fundida.

9. El proceso de la reivindicación 7 ó 8, que además comprende polymerizar S,S-lactida y R,R-lactida racemizadas obtenidas en la etapa b).

10. El proceso de la reivindicación 9, donde la S,S-lactida y R,R-lactida racemizadas obtenidas en la etapa b) se polimerizan en presencia de un complejo de salen- u homosalen-aluminio aquiral.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el catalizador de racemización incluye trietilamina, 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano, piridina, lutidina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

12. El proceso de la reivindicación 1, donde se producen S,S- y R,R-lactida a partir de meso-lactida.

FIGURA

