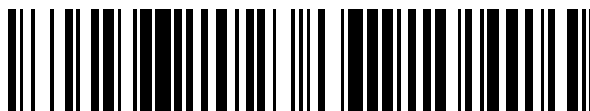


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 638**

51 Int. Cl.:

**C08G 63/78** (2006.01)

**C08L 67/04** (2006.01)

**C12P 7/56** (2006.01)

**G01N 33/487** (2006.01)

**C08G 63/08** (2006.01)

**C08G 63/89** (2006.01)

**C08G 63/90** (2006.01)

**C12N 1/02** (2006.01)

**G01N 33/04** (2006.01)

**G01N 33/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2012 E 14003051 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2853552**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un ácido láctico polimerizable**

30 Prioridad:

**04.11.2011 DE 102011117625**

**10.02.2012 DE 102012002498**

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

**02.04.2018**

73 Titular/es:

**UHDE INVENTA-FISCHER GMBH (100.0%)  
Holzhauser Strasse 157-159  
13509 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**SCHULZE, JOACHIM;  
HAGEN, RAINER;  
TIETZ, WOLFGANG;  
GHANEGAONKAR, SHASHANK;  
MÜHLBAUER, UDO y  
TECHLIN, WILLI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 661 638 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de un ácido láctico polimerizable

La preparación de ácido láctico de materiales que contienen hidratos de carbono mediante fermentación gana cada vez más importancia. Sin embargo el experto en la materia conoce también otras posibilidades para obtener ácido láctico a través de transformaciones químicas de reactantes que proceden de la petroquímica, como por ejemplo die hidrólisis de lactonitrilo. El ácido láctico es un producto intermedio respetuoso con el medio ambiente para la preparación de productos de limpieza, jabones líquidos, descalcificadores y agentes auxiliares textiles. El interés por el ácido láctico ha seguido creciendo en los últimos tiempos porque la forma polimérica del ácido láctico, el polilactida es compostable. El polilactida o ácido poliláctico se emplea como plástico biodegradable y de compatibilidad adecuada en la industria alimentaria, en la cosmética y en la ingeniería médica. Particularmente interesante son las bolsas de la compra de láminas de ácido poliláctico compostables porque las bolsas de la compra de plástico convencional no son biodegradables en el medio ambiente y por lo tanto representan una gran carga medioambiental. Las bolsas de la compra de plástico de ácido poliláctico en cambio son biodegradables y por lo tanto son una como alternativa a las bolsas de la compra respetuosa con el medio ambiente de plástico convencional

El ácido láctico se presenta en dos formas diastereoisoméricas como ácido láctico L (+)- y D (-). La sustancia de partida para la preparación fermentativa de ácido láctico es un material que contiene carbohidratos que se transforma en ácido láctico mediante reacción con microorganismos adecuados para ello. Las bacterias adecuadas para ello son por ejemplo bacterias de ácido láctico de la cepa de las Lactobacillaceae, pero también microorganismos de la cepa de los Saccharomyces o Rhizopus. Según la cepa empleada de los microorganismos se obtiene una o ambas de las formas diastereoisoméricas anteriormente citadas del ácido láctico.

Para la utilización industrial de ácido láctico, que se genera mediante fermentación de sustratos con contenidos de hidratos de carbono mediante diferentes microorganismos es decisiva la rentabilidad y eficacia de la separación y purificación del ácido láctico a partir de estas soluciones de fermentación acuosas que además del ácido láctico o las sales de ácido láctico también contienen ácidos orgánicos adicionales, otros productos secundarios de la fermentación, microorganismos y sus constituyentes así como restos de los sustratos, como azúcar.

Estas impurezas son molestas en una polimerización subsiguiente del ácido láctico para dar ácido poliláctico y por lo tanto en la producción de plásticos biodegradables. Se sabe desde hace mucho tiempo que debe emplearse monómero extremadamente puro para alcanzar un grado de polimerización alto del ácido láctico y se deduce por ejemplo del documento J. Dahlmann et al, British polímero Journal, tomo 23 (1990), pág. 235. 240.

De la bibliografía especializada se conoce una multitud de métodos que se refieren a la purificación de ácido láctico.

Por ejemplo en algunas patentes se enseña que la utilización de la destilación para la purificación de ácido láctico a partir de soluciones acuosas. Un procedimiento de este tipo se utiliza en el documento EP 0986532 B2 . En el documento DE 10 2007 045 701 B3 se desvela una extracción combinada con n-trioctilamina lineal (TOA) y una destilación. Otras posibilidades conocidas en la bibliografía especializada son la electrodiálisis o la esterificación con un alcohol, después de lo cual se realizan igualmente una destilación y después una hidrólisis del éster formado. Estos procedimientos son extremadamente costosos. La destilación ofrece además la desventaja de que siempre se extrae también una parte de los hidratos de carbono, lo que lleva a un empeoramiento del rendimiento de todo el proceso y dificulta el aislamiento del producto.

También se conocen procesos con el empleo de hidróxido de calcio y ácido sulfúrico, produciéndose yeso en grandes cantidades como producto secundario. En este contexto además se averiguó que puede aislarse ácido láctico a partir de por ejemplo de un caldo de fermentación enriquecido con ácido sulfúrico que además de ácido láctico libre contiene también iones de amonio y de sulfato, mediante métodos de cromatografía. El documento DE 69815369 T2 describe por ejemplo entre otros la separación de ácido láctico a partir de mezclas acuosas mediante adsorción de un adsorbente sólido, preferentemente se emplea en este caso un adsorbente de sustancia sólida que adsorbe ácido láctico versus lactato. En particular, según el paso anterior se consideran intercambiadores aniónicos débiles para el aislamiento de ácido láctico. El documento DE 10 2009 019 248 A1 describe además métodos de cromatografía para la purificación de ácidos orgánicos, especialmente de ácido láctico, al realizarse una cromatografía de lecho móvil simulado (*Simulated Moving Bed*).

El documento WO 2006/124633 A1 describe un proceso para la preparación de lactato de amonio mediante fermentación. En la fermentación se forma la sal de amonio del ácido láctico, que puede separarse de la solución de fermentación por ejemplo mediante extracción. La sal de amonio puede disociarse en un paso siguiente de manera muy sencilla con ácidos débiles o dióxido de carbono. En este sentido se obtiene el ácido láctico libre que se purifica por ejemplo mediante destilación. El documento EP2374895 A1 describe un proceso para la preparación de ácido láctico, empleándose pasos destilación para la purificación.

La desventaja de muchos procedimientos es que se alimentan sustancias adicionales al proceso, que en el producto final ya no tienen que estar incluidas o sus trazas en el producto final pueden llevar a limitaciones en la calidad y la aplicabilidad del producto. De este modo los procedimientos de purificación del estado de la técnica llevan con frecuencia a una calidad insuficiente del ácido láctico purificado y una polimerización hasta formar ácido poliláctico no es posible en la medida deseada. También la realización práctica de los procedimientos está unida en parte a un gasto técnico y energético considerable. La calidad del ácido láctico purificado a menudo no se ve hasta que va a prepararse ácido poliláctico.

El objetivo de la invención es facilitar un procedimiento de prueba para la determinación de calidad de ácido láctico que permita constatar antes de la preparación de ácido poliláctico si el ácido láctico presenta un material polimerizable. Además debe facilitarse un procedimiento para la preparación de ácido láctico a partir de caldos de fermentación, que reúnan los criterios de calidad para un material polimerizable que se averiguan con la prueba para la determinación de calidad y evite las desventajas conocidas de otros procedimientos.

De acuerdo con la invención el objetivo se consigue mediante la utilización de un procedimiento de prueba para la determinación de calidad de ácido láctico dentro del procedimiento para la preparación de ácido láctico polimerizable a partir de caldos de fermentación, que comprende los pasos de procedimiento

- a) policondensación del ácido láctico hasta formar un prepolímero
- b) despolimerización hasta formar dilactida, y
- c) determinación del rendimiento de dilactida y de la racemización,

presentando ácido láctico, que cumple con la prueba y es adecuado para la polimerización un rendimiento de dilactida de > 90 %, preferentemente < 93 % y una racemización de < 5 %, preferentemente < 3 %

Esta prueba para la determinación de calidad permite la aptitud de una muestra de ácido láctico para la preparación de ácido poliláctico. Los rendimientos de dilactida indicados y la racemización de < 5 % pueden alcanzarse por ejemplo con los aparatos descritos en los ejemplos 1 y 2 y las condiciones de la técnica del procedimiento descritos en los mismos. La prueba de acuerdo con la invención se compone de dos partes: la policondensación del ácido láctico y la despolimerización del policondensador hasta formar lactida.

Ventajosamente el ácido láctico empleado en la prueba para la comprobación de calidad presenta un rendimiento de dilactida de > 93 %. Además es ventajoso cuando el ácido láctico empleado en la prueba para la comprobación de calidad presenta una racemización de < 3 %. Estos son los criterios que van a alcanzarse preferentemente mediante el procedimiento para determinar la calidad de ácido láctico, para que el ácido láctico sea adecuado para una polimerización.

En la policondensación se calienta ácido láctico, que debe ser preferentemente al 88% hasta 92%, durante un periodo de 5 a 7 horas por etapas de 120°C a 180°C y la presión simultáneamente de 350 mbar a 450 mbar baja a 100 mbar hasta 25 mbar. Además en el paso de procedimiento a) tras un periodo de 1 a 3 horas a una temperatura de 130°C a 160°C y una presión de 150 mbar a 250 mbar se añade un catalizador, siendo el catalizador preferentemente óxido de butil estaño. En este sentido mediante el aumento de la temperatura por etapas y bajada simultánea de la presión en seis horas se policondensa el ácido láctico que va a probarse hasta formar un prepolímero.

Además el prepolímero obtenido en la policondensación se alimenta a los procedimientos analíticos para la determinación de la masa molar, determinándose preferentemente los grupos terminales carboxilo. En este sentido el oligómero PLA (*Poly Lactic Acid-Oligomer*, oligómero de ácido poliláctico) se disuelve en acetona. Tras la adición de metanol la solución se titula con 0,1 N de solución KOH de alcohol bencílico. El punto terminal se registra mediante potenciometría. De la concentración de grupos terminales carboxilo ("COOH"), medida en mmol/kg, puede calcularse la masa media molar según la ecuación.

$$M_n = \frac{10^6}{COOH}$$

La subida del peso molecular en el tiempo posibilita ya una primera estimación de la calidad del ácido láctico.

Los medios necesarios para la policondensación comprenden un matraz de fondo redondo de tres bocas con agitador, sonda de temperatura y columna de rectificación colocada por encima. El matraz se sumerge en un baño de aceite que se calienta con una plancha calentadora. En la cabeza de la columna de rectificación está dispuesto un condensador de reflujo, que se mantiene con agua templada a 50°C hasta 70°C. Por encima del condensador de reflujo está dispuesto un refrigerador de Liebig enfriado con agua fría que desemboca en un recipiente. Allí se acumulan productos secundarios de la policondensación como agua. El ácido láctico acompañante se separa del agua en la columna de destilación y retorna al policondensado. A través de una tobera lateral en la salida del refrigerador de Liebig se conecta una bomba de vacío al aparato. El vacío se ajusta con ayuda de una válvula de aguja. Los componentes que no pueden condensarse en la temperatura de refrigerador se separan con ayuda de

una por ejemplo trampa de enfriamiento enfriada con hielo seco delante de la bomba de vacío. En general se aplica que es concebible cualquier construcción que se aparta de estas, conocida por el experto en la materia para la policondensación de ácido láctico.

5 En la despolimerización el prepolímero obtenido en la policondensación que se encuentra en el matraz de fondo redondo de tres bocas, se mantiene inicialmente durante 1,5 a 2,5 horas a una temperatura de 150°C a 215°C y una presión de 180 a 220 mbar y la presión se baja a continuación por etapas a un intervalo de 50 a 3 mbar. En este sentido preferentemente se pesa por horas la lactida formada del prepolímero para calcular el peso averiguado con los resultados de los métodos analíticos que van a realizarse en el paso de procedimiento c).

10 Para la despolimerización hasta formar dilactida los medios descritos para la policondensación se modifican de manera que la columna de rectificación está dispuesta al lado del matraz de fondo redondo de tres bocas y está conectada con este a través de un puente de tubos, de manera que el vapor desde el matraz de fondo redondo de puede circular de abajo a arriba a través de la columna de rectificación y no es posible un reflujo desde la columna de rectificación hacia el matraz de tres bocas. La dilactida formada se desprende del matraz en forma de vapor, se condensa en el condensador de reflujo de la columna de destilación y se acumula en un matraz de fondo redondo, separado que cierra hacia abajo la columna de destilación. Los productos secundarios como agua y ácido láctico se condensan en el refrigerador de Liebig en la cabeza de la columna de rectificación y se acumulan en el recipiente.

15 La dilactida generada en la despolimerización se alimenta para la determinación de la racemización y/o la conversión de dilactida se alimenta a los medios para la realización de métodos analíticos, lo que por ejemplo se realiza a través de una separación a través de una HPLC y una medición subsiguiente mediante un detector UV. De este modo se determina el rendimiento de lactida (lactida generada con respecto al prepolímero utilizado) y la pureza enantiomérica de la lactida. Para ello la muestra de lactida se disuelve en una mezcla de 90/10 ml/ml de n-hexano/etanol. Los componentes disueltos se separan con HPLC en una columna quiral y se analizan con un detector UV en 223 nm. De esto se calcula el grado de racemización y la conversión de dilactida según las siguientes ecuaciones:

25 (1) cálculo de la racemización: 
$$Rac = \frac{\sum m_i \cdot (w_{i,meso} + w_{i,D})}{\sum m_i}$$

- $m_i$ : masa de la muestra de lactida i)
- $w_{i,meso}$ : porcentaje de masa de mesolactida en la muestra de lactida i
- $w_{i,D}$ : porcentaje de masa D-lactidaa en la muestra de lactida i

(2) cálculo de la conversión: 
$$\text{conversión} = \frac{\sum m_i}{m_{pp}}$$

- 30 -  $m_{pp}$ : peso del prepolímero tras la policondensación

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de ácido láctico polimerizable a partir de caldos de fermentación, que presenta un rendimiento de dilactida de > 90 % y una racemización de < 5 %. Estos valores se determinan mediante la prueba de calidad anteriormente citada y presentan un ácido poliláctico que es adecuado para la polimerización.

35 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de ácido láctico polimerizable a partir de caldos de fermentación comprende los pasos de procedimiento:- separación de la biomasa y sustancias sólidas eventualmente presentes del caldo de fermentación en al menos dos etapas consecutivas,- bajada del valor de pH a un valor de 2,2-2,4 mediante adición y mezcla de ácido sulfúrico concentrado en la solución de ácido láctico del caldo de fermentación exento de biomasa,- separación de solución de ácido láctico del caldo de fermentación exento de biomasa mediante cromatografía de lecho móvil simulado (*Simulated Moving Bed Chromatographie* (SMB)),  
40 purificación de la solución de ácido láctico separada mediante un primer paso de intercambio iónico,- concentración de la en el primer paso de intercambio iónico solución de ácido láctico purificado mediante una primera etapa de vaporización de una o varias etapas,-purificación adicional der solución de ácido láctico preconcentrado y purificado previamente mediante un segundo paso de intercambio iónico,- concentración de la en el segundo paso de intercambio iónico solución de ácido láctico purificado mediante una segunda etapa de vaporización de una o varias etapas, de manera que el ácido láctico presenta un rendimiento de dilactida de > 90 % y una racemización de < 5 %; realizándose la preparación del ácido láctico polimerizable sin destilación.

50 En un diseño preferente del procedimiento la primera purificación mediante intercambio iónico se combina con una nanofiltración, estando dispuesta la purificación mediante intercambio iónico y nanofiltración en un orden discrecional. Por ello se realiza una purificación fina efectiva.

5 El caldo de fermentación que incluye el ácido láctico en forma de lactato de amonio, biomasa y constituyentes del sustrato, se alimenta continuamente a una filtración a precapa y/o una microfiltración y/o una centrifugación. En este sentido temperatura y valor de pH se corresponden con los valores de la fermentación, dado que se constató que mediante inactivación de la biomasa mediante aumento de temperatura y bajada del valor de pH mediante adición de ácido se acelera una autólisis de la biomasa y se entregan más productos de lisis al caldo de fermentación. También el tiempo entre finalización de la fermentación y la separación de la biomasa debería mantenerse lo más breve posible y no debería ascender a más de 2 h, y preferentemente menos de 1 - 2 h. La concentración de biomasa en el filtrado no debería sobrepasar 1 g/l. Mediante este control de proceso se influye positivamente en la calidad de producto final.

10 El filtrado de la filtración a precapa o microfiltración se alimenta en un primer paso de procedimiento a una segunda etapa que se forma de una ultrafiltración de una o dos etapas. En este caso se separan restos de partes de biomasa, sustancias sólidas insolubles y compuestos de peso molecular más grande. Como óptimo entre calidad de producto y tasas de flujo de las membranas se determinaron membranas con un límite de separación de  $\leq 10$  kDa. La temperatura de los medios líquidos debido al coeficiente de solubilidad de lactato de amonio en agua debería ascender  $\geq 30$  °C. El retentado se realimenta a la filtración a precapa o microfiltración. El permeato se alimenta a los pasos de procedimiento posteriores.

15 En el permeato de la ultrafiltración el ácido láctico se presenta en forma de su sal como lactato de amonio. Para la conversión al ácido láctico se realiza la adición y mezcla de ácido sulfúrico concentrado y unido a esto una bajada del valor de pH de la solución a valores entre 2,2 a 2,4. En este sentido la acidificación se lleva a cabo en dos pasos, acidificándose en un primer paso el caldo de fermentación de la primera etapa del primer paso de procedimiento con ácido sulfúrico concentrado a un valor de pH de 4,4 a 4,6, y en un segundo paso el permeato de la ultrafiltración de la segunda etapa del primer paso de procedimiento se acidifica con ácido sulfúrico concentrado a un valor de pH de 2,0 a 2,4, con ello la sal del ácido láctico contenida en la solución de fermentación purificada se convierte en ácido láctico y en la relación estequiométrica se forma sulfato de amonio. Para evitar una precipitación no deseada este paso de proceso se realiza a temperaturas entre 30°C a 60°C y preferentemente en un intervalo entre 30°C a 40°C. Esta solución purificada previamente se facilita para la separación y purificación del ácido láctico.

20 La separación del permeato ácido de la ultrafiltración se realiza en una cromatografía de lecho móvil simulado. Esta representa una variante particularmente eficiente a la cromatografía líquida de alta resolución (*High Performance Liquid Chromatographie*), realizándose mediante la sucesión de varias columnas de separación unidas entre sí mediante válvulas en un bucle continuo un gran número de fondos teóricos y la precisión de separación de la cromatografía se mejora considerablemente. Como fase estacionaria se emplean intercambiadores catiónicos e intercambiadores aniónicos. Debido a los diferentes tiempos de retención para ácido láctico y sulfato de amonio se produce una separación de los dos componentes principales. Como eluyente se emplean agua desmineralizada y/o condensado de vapor. Pudo mostrarse que en el extracto puede obtenerse más del 95 % del ácido láctico contenido en el permeato de la ultrafiltración, variando la relación entre permeato de la ultrafiltración y eluyente en el intervalo entre 1 : 1 y 1 : 2,5 y se emplearon ocho columnas de intercambiador aniónicos conectadas en un bucle continuo. El extracto contiene solo cantidades reducidas de sulfato de amonio, ácido acético y colorante del caldo de fermentador. El refinado lavado contiene como máximo 1 g/l de ácido láctico, así como el sulfato de amonio, sales secundarias de la fermentación como fosfatos, nitratos y cloruros.

30 Para generar la preparación de ácido láctico en una calidad de alta pureza y polimerizable, debido a los restos todavía presentes de colorantes y sustancias acompañantes en el siguiente paso de procedimiento se intercala una purificación de dos etapas mediante intercambio iónico y nanofiltración de la cromatografía SMB. En este sentido estas dos etapas pueden disponerse en un orden discrecional. Como resinas de intercambio iónico se consideran dependiendo del análisis químico de las impurezas intercambiadores catiónicos y/o aniónicos. En este sentido se consideran las mismas resinas de intercambiadores aniónicos o catiónicos como en la cromatografía SMB, o como alternativa a la cromatografía SMB se emplean diferentes resinas de intercambio iónico. La nanofiltración sirve sobre todo para la purificación fina del extracto de los anteriores pasos de procedimiento, presentando las membranas una magnitud de separación de 100 a 400 Da. Pudo mostrarse que una nanofiltración con un límite de separación en 200 Da da buenos resultados de calidad. En este sentido el proceso se conduce de manera que el retentado de la nanofiltración ya no asciende a más del 10% del caudal total. El permeato se alimenta a los pasos de procedimiento posteriores.

35 En un diseño adicional del procedimiento de purificación el permeato de este paso de procedimiento se alimenta a una primera vaporización de una o más etapas. En este sentido se realiza una vaporización en una concentración de 45 a 55 Ma-% de ácido láctico.

40 La darsus solución de ácido láctico resultante preconcentrado y purificado previamente se somete después en el siguiente paso de procedimiento de nuevo a un intercambio iónico. También en este caso se aplica que en comparación con los pasos de intercambio iónico anteriores se utilizan las mismas resinas de cromatografía o diferentes a estas.

45 En el último paso de procedimiento del procedimiento de acuerdo con la invención la solución de ácido láctico purificada del paso de procedimiento anterior se concentra en una concentración de ácido láctico de  $\geq 80$  Ma-%,

preferentemente de 88 a 92 Ma-%.

El objeto de la presente invención es también el uso del ácido láctico preparado de acuerdo con el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de polilactidas.

5 Además el ácido láctico preparado según el procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 se usa para la preparación de polilactida. En este sentido el procedimiento para la preparación de polilactidas preferentemente comprende los siguientes pasos de procedimiento:

- concentración del ácido láctico polimerizable a  $\geq 98$  Ma-%,
- precondensación del ácido láctico concentrado a una masa molar media de 500 a 2000 g/mol,
- despolimerización ciclizante del ácido láctico precondensado, generándose la lactida,
- 10 - purificación de la lactida,
- polimerización por apertura de anillo de la lactida, generándose polilactida,
- demonomerización de la polilactida,
- granulación de la polilactida hasta formar granulado de polilactida y cristalización del granulado de polilactida.

A continuación la presente invención va a describirse con detalle mediante ejemplos y figuras.

15 figura 1.: estructura esquemática de un dispositivo para la policondensación del ácido láctico, que es adecuada para la realización de la prueba para la determinación de calidad del ácido láctico.

figura 2: estructura esquemática de un dispositivo para la despolimerización del policondensador de policondensación, que es adecuada para la realización de la prueba para la determinación de calidad del ácido láctico.

## 20 Ejemplo 1

### Policondensación

La policondensación se realiza mediante el dispositivo representado a modo de ejemplo en la figura 1. Un matraz de fondo redondo de tres bocas 20 se sumerge en un baño de aceite 21 que se calienta con una plancha calentadora 22. El matraz de fondo redondo de tres bocas 20 se pesa antes de la inmersión en el baño de aceite 21 y se carga con una cantidad pesada de ácido láctico. Un tubo superpuesto de dos bocas 15 unido con el matraz de fondo redondo de tres bocas sirve para la alimentación de nitrógeno 13 a través de la válvula 14. Un condensador de reflujo 11 colocado sobre el tubo superpuesto de dos bocas 15 se mantiene mediante una salida de caloportador 9 y un termostato 10 con agua templada a 50°C a 70°C. Por encima del condensador de reflujo 11 está dispuesto un refrigerador de Liebig 7 enfriado con agua fría 6, que desemboca en un recipiente 5. Allí se acumulan productos secundarios de la policondensación como agua. El ácido láctico acompañante se separa del agua en la columna de rectificación 12 y retorna al policondensado en el matraz de fondo redondo de tres bocas 20. A través de una tobera lateral 4 en la salida del refrigerador de Liebig 7 se conecta una bomba de vacío 1 al aparato. El vacío se ajusta con ayuda de una válvula de aguja. Los constituyentes que no pueden condensarse en la temperatura de refrigerador se separan delante de la bomba de vacío con ayuda de una trampa de enfriamiento por ejemplo enfriada con hielo seco 2, que está conectada con una válvula 3. Para vigilar la temperatura del proceso están previstos diferentes termómetros 8, 18 y 19. Tras la inmersión del matraz de fondo redondo de tres bocas 20 en el baño de aceite 21 su temperatura durante un periodo de 6 horas se aumenta por etapas de 120°C a 180°C y la presión baja de 400 a 50 mbar. En este sentido se agita mediante el agitador 16 y el eje de agitador 17. Tras dos horas, a una temperatura de baño de 150°C y una presión de 200 mbar, se toma la primera muestra y se dosifica el catalizador. como catalizador se emplea óxido de butil estaño (TW30 de la empresa Acima, disuelto en una mezcla de butanodiol y metilisobutilcetona), ascendiendo la concentración a 500 ppm de estaño elemental con respecto a la masa del prepolímero. Se tomaron muestras adicionales de prepolímero después de 4 h horas (180°C, 200 mbar) y después de 6 h (fin del ensayo, 180°C, 50 mbar).

### Ejemplo 2

#### 45 Despolimerización

Para la despolimerización el prepolímero permanece en el matraz de fondo redondo de tres bocas 20 y la estructura se modifica de tal manera que la columna de rectificación 28+11 está dispuesta junto al matraz de fondo redondo de tres bocas 20 y está unido con este a través de un puente de tubos, de manera que el vapor puede circular desde el matraz de fondo redondo de abajo a arriba a través de la columna de rectificación 28+11 y no es posible un reflujo desde la columna de rectificación hacia el matraz de tres bocas. Esto se representa en la figura 2. Para ello la estructura sobre el matraz de tres bocas es como sigue. El matraz de fondo redondo de tres bocas 20 está unido a

través de una primera cabeza de destilación 24 y un tubo roscado con cierre roscado 25 con un termómetro 26. La primera cabeza de destilación 24 está conectada con una segunda cabeza de destilación 27, en cuyo extremo inferior está instalada una tobera de vidrio hueca 29. Por encima de la segunda cabeza de destilación 27 se encuentra una columna de relleno 28 y un condensador de reflujo 11. Por encima del condensador de reflujo 11 está dispuesto un refrigerador de Liebig 7 que desemboca en una tobera de vidrio hueca 30 adicional. En la reacción en el matraz de fondo redondo de tres bocas 20 se agita continuamente. Esto se realiza a través del agitador 16, que está conectado a través del eje de agitador 17 con el agitador 23. La dilactida formada se desprende en forma de vapor del matraz de fondo redondo de tres bocas 20, se condensa en el condensador de reflujo 11 de la columna de destilación y se acumula en la tobera de vidrio hueca 29 separada que cierra la columna de destilación hacia abajo. Los productos secundarios como agua y ácido láctico se condensan en el refrigerador de Liebig 7 en la cabeza de la columna de rectificación y se acumulan en la tobera de vidrio hueca 30. El matraz de fondo redondo de tres bocas 20 se sumerge también en un baño de aceite 21 calentado a 210°C, la presión se ajusta a 200 mbar y el agitador 23 se inicia. La temperatura de baño se aumenta después de 115 min a 220°C y se mantiene ahí. La presión después de 30 min se baja a 50 mbar, después de 45 min a 10 mbar y después de 165 min a 5 mbar. Después de 75 min el aparato se ventila y la tobera de vidrio hueca 29, en la que se acumula la lactida formada, se cambia. Un cambio adicional se realiza después de 135 min, de manera que en total se origina 3 muestras de lactida. Las temperaturas en el aparato se vigilan mediante diferentes termómetros 19, 26.

### Ejemplo 3

Separación de biomasa y sustancias sólidas en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de ácido láctico polimerizable

Un caldo de fermentador con un valor de pH de 6,8 y contenido de lactato de amonio de 12,2 Ma% calculado como ácido láctico se da para la separación de la biomasa a través de un separador.

El contenido de sustancia seca (TS) en el caldo no tratado ascendía a 6,9 g/l. Tras el separador en el producto clarificado se mide un contenido de TS de < 0,03 g/l. El contenido de sustancia sólida en la biomasa separada estaba situado en 34,7 Ma%. El separador se desplazó con aproximadamente 360 l/h.

De acuerdo con la invención la acidificación del caldo de fermentador se realizó con ácido sulfúrico en dos etapas, a pH 4,5 antes y a pH 2,2 después de la ultrafiltración.

La ultrafiltración se realizó a través de un módulo de bobinado. La membrana estaba compuesta de poliétersulfonato (PES) con una superficie de 7 m<sup>2</sup>.

Gracias a la buena clarificación previa en el separador se alcanzaron valores de flujo muy altos que permanecieron prácticamente constantes en el periodo de ensayo. El retentado presentó un color muy oscuro y se sometió a una diafiltración para evitar pérdidas de ácido láctico.

El permeato se alimentó después la acidificación en pH 2,2 a la cromatografía SMB.

### Ejemplo 4

Cromatografía SMB con resina de intercambio aniónico en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de ácido láctico polimerizable

El caldo de fermentador purificado y acidificado según el procedimiento de acuerdo con la invención como en el ejemplo 3 se desplazó a través de una cromatografía SMB para la separación de ácido láctico y sulfato de amonio. Como eluyente servía deionato

Las columnas de la instalación de cromatografía SMB estaban cargadas de una resina de intercambio aniónico cargada con lactato. La tabla 1 muestra los resultados de la cromatografía SMB:

Tabla 1

Ion	Valor inicial	extracto	Refinado	Eficiencia
Sulfato	75.084 mg/l	650,3 mg/l	34.697 mg/l	98,34 %
Lactato	117,4 g/l	70,2 g/l	1,44 g/l	97,77 %
Cantidad	-	1,8 l	2,0 l	-

**Ejemplo 5**

Cromatografía SMB con resina de intercambio catiónico en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de ácido láctico polimerizable

5 En la misma instalación de cromatografía SMB, pero con una carga de resina de intercambio catiónico, que estaba cargada con iones de amonio, se midieron los valores siguientes:

Tabla 2

Ion	Valor inicial	Extracto	Refinado	Eficiencia
Sulfato	71.580 mg/l	190 mg/l	46.920 mg/l	99,54 %
Lactato	113,02 g/l	74,26 g/l	0,55 g/l	99,34 %

Los valores muestran que el efecto de separación en la resina de intercambio catiónico es aún mejor que en el ejemplo 4.

10 El sulfato se eliminó hasta 99,54% y 99,34 % del ácido láctico llegó al extracto.

**Ejemplo 6**

Nanofiltración en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de ácido láctico polimerizable

15 En una instalación de laboratorio equipada con una membrana plana 250 Dalton de 0,07 m<sup>2</sup> se probó el efecto de la nanofiltración en la solución de ácido láctico preparada de acuerdo con la invención que se presentaba como extracto de la cromatografía SMB. La solución tenía aproximadamente 50°C. La presión delante de la membrana se ajustó a 30 bar.

El permeato muestra un color claramente más claro, el contenido de azúcar, medido se convirtió en maltosa, se redujo intensamente y también el contenido de sulfato se redujo. Esencial es también la reducción de los aminoácidos.

20 La tabla 3 muestra valores de medición de los efectos citados:

Tabla 3

Parámetro	Valor inicial	Permeato
Índice de amarillamiento (YI)	28,55	2,4
Maltosa g/l	1,1	0,05
Sulfato g/l	0,26	0,05
Alanina	0,22	0,10
Ácido aspártico	1,23	0,35

Para la eliminación adicional de impurezas la solución de ácido láctico se condujo a través de una combinación de columna de decoloración, columna de intercambio catiónico e iónico.

**Ejemplo 7**

Vaporización, seguida de intercambio iónico y nueva vaporización en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de ácido láctico polimerizable

30 La solución de ácido láctico preparada de acuerdo con la invención contiene después de la purificación de dos etapas mediante nanofiltración e intercambio iónico también una serie de iones, cantidades reducidas de azúcar residual y sustancias colorantes.

Para la eliminación lo más completa posible de todas las impurezas la solución de ácido láctico se conduce a través de una combinación de columna de decoloración, columna de intercambio catiónico e iónico, se vaporiza en aproximadamente 50 Ma% de ácido láctico y se conduce de nuevo a través de la combinación citada de columnas de decoloración e intercambio iónico.



Tras recorrer la disposición anteriormente descrita se obtuvo un 61 Ma% de ácido láctico con los siguientes parámetros:

sulfato: 2,6 mg/l

fosfato: 0,23 mg/l

5 maltosa: 0,04 g/l

YI: 0,72

La solución de ácido láctico también después de recorrer la segunda etapa de vaporización, alcanzándose una concentración de ácido láctico de 90 Ma% de ácido láctico, era clara como el agua. El ácido láctico purificado de esta manera cumple con el test de calidad de acuerdo con la invención y presenta un rendimiento de lactida de 91,7% y una racemización de 3,3% y es adecuado como producto de partida para la preparación de PLA preparación.

### Ejemplo 8

Descripción de un procedimiento para la preparación de polilactidas, que usa el ácido láctico que se generó mediante el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de ácido láctico.

15 Preferentemente en este sentido se hace referencia a un procedimiento que se desvela con detalle en el documento WO 2009/030397 A1.

#### a) Concentración de ácido láctico

Como material de partida sirve ácido láctico, tal como lo proporciona el procedimiento de acuerdo con la invención según una de las reivindicaciones 1 a 13. La separación de agua y ácido láctico se efectúa en este sentido en una columna de rectificación. En este sentido se aplica vacío a través de una tobera de aspiración y el agua que se produce en forma de vapor se condensa y se extrae a través de una tobera adicional en el lado de la cabeza. La alimentación del ácido láctico se realiza en este caso continuamente. El destilado es agua pura, el producto que se produce en el fondo es ácido láctico con una concentración de más de 99 % en peso.

#### b) Precondensación

25 El ácido láctico concentrado se convierte en una serie de dos reactores mediante policondensación en un prepolímero. La policondensación se desarrolla bajo dos presiones y temperatura diferentes para optimizar la conversión de reacción. En el primer reactor las condiciones están seleccionadas de manera que la evaporización de ácido láctico se minimiza y simultáneamente se facilita la eliminación de agua, en el segundo paso de la policondensación la velocidad de reacción aumenta mediante una temperatura más alta, simultáneamente la presión se reduce para reducir adicionalmente la concentración de agua en el material licuado. La masa molar media (promedio) del prepolímero se sitúa en este sentido entre 500 y 2.000 g/mol.

#### c) Despolimerización ciclizante

35 El prepolímero está en equilibrio químico con el dímero cíclico del ácido láctico, la dilactida. Mediante ajuste de presión y temperatura en el reactor de despolimerización se garantiza que la lactida se forme continuamente del prepolímero y se vaporice. Al reactor de despolimerización pertenece un condensador que condensa los caldos de reacción parcialmente: agua y la mayor parte de ácido láctico permanecen en este sentido en forma de vapor y se condensan en un dispositivo de condensación de nuevo parcialmente. El condensado del reactor de despolimerización contiene principalmente la lactida, ácido lactoilláctico (el dímero lineal del ácido láctico) y oligómeros lineales superiores.

#### 40 d) Purificación de lactida

Durante la polimerización por apertura de anillo el peso molecular que puede alcanzarse y por lo tanto las propiedades mecánicas de importancia de la polilactida dependen del grado de pureza de la lactida. Los grupos hidroxilo del ácido láctico contenido como impureza y ácido lactoilláctico sirven en este sentido como punto de partida de la polimerización. Cuanto más alta sea la concentración de los grupos hidroxilo en la lactida menor resulta el peso molecular alcanzable del polímero. La concentración de los grupos hidroxilo en la lactida en bruto después de la despolimerización ciclizante es demasiado alta. La lactida condensada se purifica en una columna de rectificación hasta la concentración de grupos hidroxilo necesaria. La lactida purificada se extrae de la columna como corriente lateral. El destilado y el producto de fondo pueden alimentarse de nuevo al proceso en lugares diferentes.

50

e) Polimerización por apertura de anillo

5 La polimerización por apertura de anillo se lleva a cabo en un reactor que se forma de la combinación de un tanque de agitación y un reactor tubular. En el primer reactor se polimeriza la lactida de baja viscosidad con una tasa de conversión de aproximadamente 50 - 70 % hasta formar PLA. El catalizador y aditivos se mezclan de manera homogénea en el material licuado. En el reactor tubular se continúa la reacción de polimerización hasta que se alcanza un equilibrio químico entre polímero y monómero. La conversión máxima del monómeros asciende a aproximadamente 95 %.

e) Desmonomerización

10 Para obtener una polilactida estable la concentración de monómero de aproximadamente 5 % en peso en el material licuado es demasiado alta. Por ello debe realizarse una desmonomerización. Esto se alcanza mediante una desgasificación del material licuado por ejemplo en una extrusionadora de husillo doble. Debido al hecho de que la polimerización por apertura de anillo es una reacción de equilibrio se añade un estabilizador antes de la desmonomerización para impedir la regeneración del monómero durante y después de la desgasificación.

f) Granulación y cristalización

15 A continuación de la desmonomerización se extrae el material licuado del aparato de desmonomerización y se convierte en un granulado. En este sentido puede realizarse tanto granulación de cordones como granulación subacuática de corte en caliente. En ambos casos el granulado de PLA debe cristalizarse antes del secado y del envasado. La cristalización se realiza a altas temperaturas y bajo agitación.

**Lista de números de referencia**

- |    |    |  |
|----|----|--|
| 20 | 1  | bomba de vacío                         |
|    | 2  | trampa de enfriamiento                 |
|    | 3  | válvula                                |
|    | 4  | tobera lateral                         |
|    | 5  | recipiente                             |
| 25 | 6  | agua fría                              |
|    | 7  | refrigerador de Liebig                 |
|    | 8  | termómetro                             |
|    | 9  | salida de caloportador                 |
|    | 10 | termostato                             |
| 30 | 11 | refrigerador de serpentín refrigerante |
|    | 12 | columna de destilación                 |
|    | 13 | tubo de admisión de nitrógeno          |
|    | 14 | válvula                                |
|    | 15 | tubo superpuesto de dos bocas          |
| 35 | 16 | agitador                               |
|    | 17 | eje de agitador                        |
|    | 18 | termómetro                             |
|    | 19 | termómetro                             |
|    | 20 | matraz de fondo redondo de tres bocas  |
| 40 | 21 | baño de aceite                         |
|    | 22 | plancha calentadora                    |
|    | 23 | agitador                               |
|    | 24 | primera cabeza de destilación          |
|    | 25 | tubo roscado con cierre roscado        |
| 45 | 26 | termómetros                            |
|    | 27 | segunda cabeza de destilación          |
|    | 28 | columna de relleno                     |
|    | 29 | tobera de vidrio hueca                 |
|    | 30 | tobera de vidrio hueca adicional       |

50

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de ácido láctico polimerizable a partir de caldos de fermentación, que comprende los pasos de procedimiento:

- 5 - separación de la biomasa y sustancias sólidas eventualmente presentes del caldo de fermentación en al menos dos etapas consecutivas,  
 - reducción del valor de pH a un valor de 2,2-2,4 mediante adición y mezcla de ácido sulfúrico concentrado en la solución de ácido láctico del caldo de fermentación exento de biomasa,  
 - separación de solución de ácido láctico del caldo de fermentación exento de biomasa mediante cromatografía de lecho móvil simulado (*Simulated Moving Bed Chromatographie* SMB),  
 10 - purificación de la solución de ácido láctico separada mediante un primer paso de intercambio iónico,  
 - concentración de la solución de ácido láctico purificada en el primer paso de intercambio iónico mediante una primera etapa de vaporización de una o varias etapas,  
 - purificación adicional de la solución de ácido láctico preconcentrada y purificada previamente mediante un segundo paso de intercambio iónico,  
 15 - concentración de la solución de ácido láctico purificada en el segundo paso de intercambio iónico mediante una segunda etapa de vaporización de una o varias etapas, de manera que

el ácido láctico presenta un rendimiento de dilactida de > 90 % y una racemización de < 5 %; realizándose la preparación del ácido láctico polimerizable sin destilación.

20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, sometiéndose el ácido láctico a un procedimiento de prueba que comprende los pasos de procedimiento:

- policondensación del ácido láctico hasta formar un prepolímero,  
 - despolimerización del prepolímero hasta formar dilactida, y  
 - determinación del rendimiento de dilactida y de la racemización, representando el ácido láctico, que presenta un  
 25 rendimiento de dilactida de > 90 %, preferentemente > 93 %, y una racemización de < 5 %, preferentemente < 3 %, un ácido láctico polimerizable.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, combinándose la primera purificación mediante intercambio iónico con una nanofiltración.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 anteriores, realizándose la separación de la biomasa y las sustancias sólidas eventualmente presentes del caldo de fermentación en la primera etapa mediante  
 30 una filtración a precapa y/o una microfiltración y/o una centrifugación.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 anteriores, realizándose la separación de la biomasa del caldo de fermentación sin inactivación térmica.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 anteriores, ascendiendo el tiempo entre finalización de la fermentación y la separación de la biomasa a menos de 2 h, preferentemente a menos de 1 h.

35 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 anteriores, realizándose la separación de la biomasa y las sustancias sólidas eventualmente presentes del caldo de fermentación en la segunda etapa mediante una ultrafiltración de una o varias etapas y utilizándose membranas con un límite de separación de  $\leq 10$  kDa.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, realimentándose un retentado formado en la ultrafiltración a la primera etapa y alimentándose el permeato formado a los pasos de procedimiento siguientes.

40 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 anteriores, realizándose una acidificación en dos pasos, en un primer paso se acidifica el caldo de fermentación de la primera etapa del primer paso de procedimiento con ácido sulfúrico concentrado a un valor de pH de 4,4 a 4,6 y en un segundo paso se acidifica el permeato de la ultrafiltración de la segunda etapa del primer paso de procedimiento con ácido sulfúrico concentrado a un valor de pH de 2,0 a 2,4, de manera que la sal del ácido láctico contenida en la solución de fermentación purificada se  
 45 convierte en ácido láctico y en la relación estequiométrica se forma sal, y manteniéndose la temperatura del permeato acidificado de la ultrafiltración en un intervalo entre 30 °C a 60 °C, y preferentemente en un intervalo entre 30 y 40 °C.

50 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 anteriores, separándose el permeato de la ultrafiltración mediante la cromatografía SMB en un extracto que contiene la cantidad principal del ácido láctico y un refinado que contiene la cantidad principal sulfato de amonio, así como cantidades reducidas de sales secundarias tales como fosfatos, nitratos y cloruros,

- realizándose la adición del permeato de la ultrafiltración y de un eluyente continuamente en una relación permeato: eluyente de 1 : 1,5 a 1 : 2,5,  
 - acumulándose el extracto que contiene el ácido láctico, que presenta un contenido de ácido láctico  $\geq 1$  g/l, y el

refinado separados el uno del otro,

- ascendiendo la eficacia de la obtención de ácido láctico desde el permeato de la ultrafiltración a  $\geq 95$  %.

5 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, realizándose en la purificación mediante intercambio iónico una purificación de impurezas aniónicas y catiónicas mediante intercambiadores catiónicos y/o intercambiadores aniónicos.

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, realizándose en la primera concentración una concentración del ácido láctico a del 45 al 55 Ma-%.

13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, realizándose en la segunda concentración una concentración del ácido láctico a  $\geq 80$  Ma-%.

10 14. Uso del ácido láctico polimerizable preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de polilactidas, presentando el ácido láctico un rendimiento de dilactida de  $>90$  % y una racemización de  $<5$  %.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, comprendiendo la preparación de polilactidas los siguientes pasos de procedimiento:

- 15
- concentración del ácido láctico polimerizable a  $\geq 98$  Ma-%,
  - precondensación del ácido láctico concentrado a una masa molar media de 500 a 2000 g/mol,
  - despolimerización ciclizante del ácido láctico precondensado, generándose la lactida,
  - purificación de la lactida,
  - polimerización por apertura de anillo de la lactida, generándose polilactida,
- 20
- desmonomerización de la polilactida, y
  - granulación de la polilactida hasta formar granulado de polilactida y
  - cristalización del granulado de polilactida.

16. Procedimiento para la preparación de polilactidas a partir de ácido láctico polimerizable, que comprende los siguientes pasos de procedimiento:

- 25
- preparación de un ácido láctico polimerizable de acuerdo con el procedimiento definido en una de las reivindicaciones 1 a 13, presentando el ácido láctico un rendimiento de dilactida de  $>90$  % y una racemización de  $<5$  %,
  - concentración del ácido láctico polimerizable en  $\geq 98$  Ma-%,
- 30
- precondensación del ácido láctico polimerizable concentrado en una masa molar media de 500 a 2000 g/mol,
  - despolimerización ciclizante del ácido láctico precondensado, generándose la lactida,
  - purificación de la lactida,
  - polimerización por apertura de anillo de la lactida, generándose polilactida,
  - desmonomerización de la polilactida,
  - granulación de la polilactida hasta formar granulado de polilactida y cristalización del granulado de polilactida.

35

Figura 1

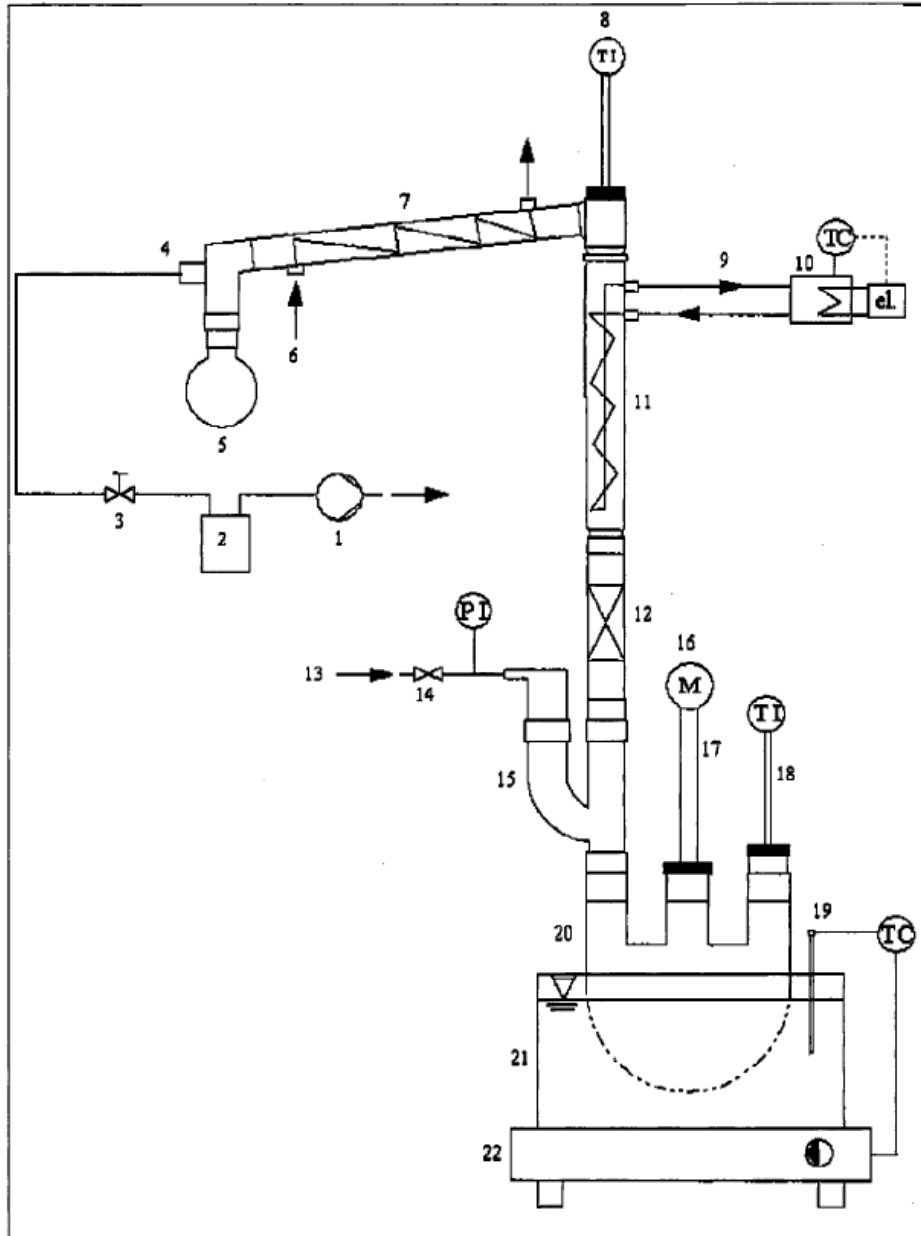


Figura 2

