(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 684 506**

(51) Int. Cl.:

C12P 7/56 (2006.01)
C12P 7/62 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2012** **PCT/GB2012/051695**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013** **WO13011295**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2012** **E 12740195 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018** **EP 2732041**

(54) Título: **Separación de R,R y S,S-lactidas**

(30) Prioridad:

15.07.2011 GB 201112297
15.07.2011 GB 201112296
11.06.2012 GB 201210275

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2018

(73) Titular/es:

NATUREWORKS LLC (100.0%)
15305 Minnetonka Boulevard
Minnetonka, Minnesota 55345, US

(72) Inventor/es:

MARSHALL, EDWARD LESLIE;
OSEI-TUTU, JADE JOCELYN AFRIYE y
SMITH, STEPHEN ALEXANDER CALDER

(74) Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 684 506 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

Separación de R,R y S,S-lactidas

La presente invención se refiere a un procedimiento de separación que incluye la etapa de alcoholización estereoselectivamente de una mezcla de R,R- y S,S-lactida con una enzima lipasa en presencia de un disolvente de cetona para producir enantiómeros individuales de diferentes derivados de ácido láctico.

El ácido láctico (ácido 2-hidroxipropanoico) y su dímero cíclico lactida (3,6-dimetil-1,4-dioxan-2,5-diona) tienen una importancia creciente como componentes esenciales para las industrias química y farmacéutica. Un ejemplo de esto reside en el uso de lactida para fabricar ácido poliláctico; un polímero cuya capacidad para producirse a partir de una variedad de materias primas renovables y biodegradabilidad lo convierte en un candidato atractivo para reemplazar polímeros petroquímicos más convencionales, tales como tereftalato de polietileno, por ejemplo en la fabricación de envases de alimentos y bebidas. En la actualidad, la lactida está preparada a partir de ácido láctico, que a su vez se produce generalmente mediante la fermentación bacteriana de monosacáridos derivados de cultivos tales como maíz y otros productos naturales. El ácido láctico es quiral y se puede preparar en dos formas enantioméricas (ácido L-láctico (también denominado ácido S-láctico), por una parte, y ácido D-láctico (ácido R-láctico) por otra parte). Los derivados tales como lactida son también quirales; la lactida en particular existe en dos formas enantioméricas (S,S-lactida y R,R-lactida) y una tercera forma R,S diastereomérica a veces también denominada meso-lactida. Las tecnologías de fermentación convencionales mencionadas anteriormente generan principalmente ácido L-láctico, formándose poco ácido D-láctico. Aunque estas tecnologías pueden modificarse utilizando bacterias diferentes, a menudo genéticamente modificadas, para producir ácido D-láctico de una manera similarmente selectiva, hasta la fecha, las bacterias modificadas y los procedimientos asociados son costosos y difíciles de utilizar de manera fiable a gran escala industrial. Esto se evidencia en el precio comparativamente más alto y la disponibilidad limitada de ácido D-láctico.

El ácido poliláctico se prepara normalmente en dos etapas en las que el ácido láctico se deshidrata primero para producir lactida y luego la láctida se polimeriza en condiciones cuidadosamente controladas para asegurar que se produzcan largas cadenas poliméricas con preferencia a oligómeros más cortos. Dado que, como se ha explicado anteriormente, la fuente más fácilmente disponible de ácido láctico es el ácido L-láctico, la lactida empleada comercialmente hasta la fecha ha sido S,S-lactida y el poli-ácido L-láctico producido por polímeros (PLLA) (también conocido como poli-ácido S-láctico). Sin embargo, las propiedades físicas de PLLA son limitadas con respecto a los polímeros convencionales (como las del correspondiente poli-ácido D-láctico (PDLA), también conocido como poli-ácido R-láctico) que hasta la fecha ha limitado su utilidad.

Se ha descubierto que estas deficiencias pueden superarse utilizando mezclas de PLLA y PDLA que se preparan, por ejemplo, mediante combinación en estado fundido. Se cree que en estas mezclas poliméricas llamadas "estereocomplejos", el empaquetamiento compacto de las cadenas de PLLA y PDLA ocasionado por su diferente quiralidad mejora la cristalinidad del polímero, lo que conduce a mejoras en las propiedades mencionadas anteriormente. Esto permite el uso del PLA estereocomplejo para un intervalo mucho más amplio de aplicaciones duraderas para los consumidores, lo que lo convierte en una alternativa viable a los polímeros básicos tradicionales tales como tereftalato de polietileno, polipropileno y poliestireno. Sin embargo, este enfoque requiere acceso a grandes cantidades de PDLA y, por lo tanto, en última instancia, a grandes cantidades de ácido D-láctico.

Además del uso de métodos de fermentación, es conocido producir ácido láctico mediante una transformación química convencional. Por ejemplo, la técnica anterior enseña que puede prepararse tratando monosacáridos derivados de un amplio intervalo de material biológico con una base acuosa fuerte. Sin embargo, tales procedimientos no son estereoselectivos y generan una mezcla racémica de los dos enantiómeros en cantidades aproximadamente iguales. Por lo tanto, son atractivos como una forma de hacer los precursores del ácido poliláctico estereocomplejo. Sin embargo, existe un problema con el uso de ácido láctico racémico para producir ácido poliláctico en que el polímero resultante es amorfo y, por lo tanto, también tiene propiedades de procesamiento deficientes. Por lo tanto, es necesario separar los enantiómeros presentes en el ácido láctico racémico o aquellos en la lactida racémica correspondiente de manera que los enantiómeros de esta última puedan polimerizarse por separado y los dos polímeros quirales se mezclen solo en la fase de formulación final.

La separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros constituyentes supone en términos generales una empresa bien conocida y las estrategias adoptadas han incluido la cristalización fraccionada y la cromatografía. Sin embargo, ninguna de estas metodologías es fácil de llevar a cabo a gran escala, especialmente en la fabricación de polímeros a pequeña escala, en la que los rendimientos son altos y los costos operativos deben controlarse cuidadosamente. Lo que se necesita, por lo tanto, es una solución de ingeniería química simple que se pueda llevar a cabo de forma fácil y reproducible a escala.

Jeon *at al* (*The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering*, 2011 KSBB Spring Meeting, Jeju Phoenix Island, 2011, 14-16 de abril) desvelaron una mejor catálisis de la lipasa B de *Candida antarctica* (CALB) mediante ingeniería de proteínas para la conversión de *R*-lactida a partir de *R*-lactato de alquilo en disolvente orgánico.

Jeon, B.W. (*American Chemical Society*, 241st ACS National Meeting, Anaheim, CA, 27-31 de marzo de 2011) desvelaron estudios sobre la síntesis enantioselectiva catalizada por lipasa de R-lactida a partir de lactato de alquilo para producir PDLA poli(ácido D-láctico) y PLA estereocomplejo poli(ácido láctico).

Shuklov *et al* (*Tetrahedron Letters*, 2011, 52, páginas 1027-1030) desvelan estudios concernientes a la epimerización de lactidas quirales en presencia de diversas bases homogéneas y heterogéneas.

Ohara *et al* (*Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2011, 111(1), páginas 19-21) desvelan estudios sobre la resolución óptica de n-butil D- y L-lactatos utilizando un catalizador de lipasa inmovilizada. Los n-butil D- y L-lactatos (BuDLa y BuLLa) se incubaron con lipasa inmovilizada. La ^{1}H RMN mostró que BuDLa reaccionó a oligómeros, mientras que BuLLa no reaccionó. Una mezcla que contenía un 90,4 % de BuLLa y un 9,6 % de BuDLa se incubó con la enzima durante 72 h, luego se destiló. La pureza de BuLLa aumentó a 98,6 %.

Matsumoto y Taguchi (*Applied Microbiology and Biotechnology*, 2010, 85, páginas 921-932) proporcionan una visión general de la síntesis de células enteras de poliésteres que contienen ácido láctico (que contienen AL) en comparación con la síntesis convencional de polímeros en términos de ambos conceptos y estrategias de sus procedimientos sintéticos.

El documento US 2.371.281 desvela un procedimiento de preparación de un éster de ácido lactiláctico que comprende hacer reaccionar lactida seca con un alcohol anhidro en exceso de la proporción molecular en presencia de un catalizador ácido en condiciones anhidras a una temperatura de aproximadamente 70 º a 90 ºC, y eliminar el exceso de alcohol.

El documento EP0657447 desvela un método de purificación de lactida que permite que la lactida de alta pureza óptica o DL-lactida de alta pureza se produzca a partir de lactida cruda mediante la eliminación de meso-lactida de la lactida cruda. Este método de purificación de lactida se caracteriza por hacer que una mezcla que contiene L-lactida y/o D-láctida junto con meso-lactida entre en contacto con agua, efectuando de este modo la hidrólisis de meso-lactida.

Idris y Bukhari (*Biotechnology Advances*, 2012 (en línea: octubre de 2011) 30, páginas 550-556) han revisado la eliminación por partición, el papel de las moléculas de agua en la actividad y la flexibilidad de la lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada (CALB), discutiendo en detalle el empleo de CALB en la síntesis de poliéster de apertura de anillo con énfasis en polilactida.

Jeon *et al* en *Tetrahedron Letters* 47 (2006) 6517-6520 desvelan la observación de laboratorio de que rac-lactida puede ser alcoholizada con varios alcoholes en presencia de disolvente y la enzima lipasa soportada Novozym 435 para producir un producto que comprende una mezcla de R-alquil lactato correspondiente y S,S alquil lactillactato. El disolvente preferido en la divulgación de Jeon es una mezcla de hexano/THF. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que el uso de hexano/THF en tales reacciones da como resultado una suspensión heterogénea que presenta dificultades para su uso a escala industrial.

Los presentes inventores han descubierto actualmente un procedimiento flexible y eficiente que permite la producción de éster alifático de ácido láctico y éster alifático de ácido lactiláctico a escala industrial con buen rendimiento. De acuerdo con la presente invención, se proporciona por tanto un procedimiento de tratamiento de una mezcla de R,R- y S,S-lactida que comprende: la puesta en contacto de la mezcla de R,R- y S,S-lactida con un alcohol alifático y una enzima lipasa en presencia de un disolvente de cetona para producir una mezcla que comprende éster alifático de ácido láctico correspondiente a un enantiómero de lactida y el éster alifático del ácido lactiláctico correspondiente al otro enantiómero de lactida.

La invención proporciona un procedimiento reproducible y ampliable para proporcionar derivados de ácido láctico. Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso de disolventes/codisolventes cetónicos en la resolución enzimática de rac-lactida da como resultado una alta conversión del material de partida que se produce con un alto exceso enantiomérico, al tiempo que muestra propiedades de solubilidad susceptibles de síntesis a escala industrial, en particular operaciones continuas/semicontinuas que implican pasar una solución que contiene R,R-lactida, S,S-láctida y alcohol a través de un lecho compacto de enzima inmovilizada.

Preferentemente, el éster alifático de ácido láctico tiene un exceso enantiomérico de al menos 90 %, más preferentemente al menos 95 %, aún más preferentemente al menos 98 %, aún más preferentemente al menos 99 %. Preferentemente, el éster alifático del ácido lactiláctico tiene un exceso enantiomérico de al menos 90 %, más preferentemente al menos 95 %, aún más preferentemente al menos 98 %, aún más preferentemente al menos 99 %.

El procedimiento de la presente invención comprende la puesta en contacto de la mezcla de R,R- y S,S-lactida con un alcohol alifático y una enzima lipasa en presencia de un disolvente de cetona. La mezcla de R,R- y S,S-lactida puede ser racémica o escalémica. En una realización, la mezcla de R,R- y S,S-lactida es racémica. En otra realización, la mezcla de R,R- y S,S-lactida es escalémica (es decir, no racémica).

La lactida utilizada en esta fase puede en principio derivarse de cualquier fuente, pero una que es particularmente adecuada es el ácido láctico racémico producido por el tratamiento de un monosacárido (incluyendo glucosa, fructosa, xilosa y mezclas de los mismos) o varios carbohidratos (incluyendo formaldehído, gliceraldehído, dihidroxiacetona y glicerol) con una base en solución acuosa a temperatura elevada. Especialmente preferido es el uso de un Grupo IA, Grupo IIA o bases de amonio cuaternario como se describe, por ejemplo, en el documento GB2484674, la técnica anterior discutida en el mismo, y en el documento US7829740. Normalmente, el ácido láctico racémico producido en estos procedimientos se puede convertir en lactida racémica mediante procedimientos de deshidratación bien conocidos en la técnica. Se prefiere que la lactida esté libre o esencialmente libre del correspondiente diastereoisómero R,S (meso lactida). Si se desea, R,S-lactida se puede separar de R,R- y S,S-lactida, por ejemplo, mediante métodos rutinarios bien conocidos en la materia.

Adecuadamente, el alcohol alifático es un alcohol C_1 a C_8, preferentemente un alcohol C_2 a C_8, más preferentemente un alcohol C_3 a C_8, lo más preferentemente un alcohol C_3 a C_4. El alcohol alifático es preferentemente un alcohol alquílico, más preferentemente un alcohol alquílico C_2 a C_8, aún más preferentemente un alcohol alquílico C_3 a C_8, aún más preferentemente un alcohol alquílico C_3-C_4. El alcohol puede ser, por ejemplo, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, s-butanol, i-butanol o 2-etilhexanol. Los ejemplos de alcoholes preferidos incluyen etanol, n-propanol, i-propanol y n-butanol. Más preferentemente, el alcohol es i-propanol, n-propanol o n-butanol. Aún más preferentemente, el alcohol es n-propanol o n-butanol. En una realización particularmente preferida, el alcohol alquílico es n-butanol. En otra realización, el alcohol alifático es i-propanol. En otra realización, el alcohol alifático es n-propanol.

Los disolventes de cetona preferidos incluyen metil etil cetona, metil isobutil cetona y, en particular, acetona.

La mezcla de alcohol alifático/disolvente de cetona puede contener algo de agua. Normalmente, la mezcla de alcohol alifático/disolvente de cetona empleada contiene menos del 1 %, preferentemente menos del 0,5 % en peso de agua para garantizar que la enzima se comporte de manera óptima. En algunas realizaciones preferidas, se utilizan tamices moleculares en el procedimiento.

El procedimiento puede llevarse a cabo utilizando alcohol alifático en exceso junto con disolvente/codisolvente de cetona. Se entenderá que el procedimiento también se puede llevar a cabo utilizando cantidades estequiométricas o incluso subestequiométricas de alcohol alifático, y el disolvente de cetona puede ser el disolvente principal o único. Normalmente, la cantidad de alcohol alifático utilizada es tal que la relación molar de alcohol alifático a lactida está en el intervalo comprendido entre 1:1 y 10:1, preferentemente 2:1 a 5:1, más preferentemente 2:1 a 3:1.

La enzima lipasa es capaz de catalizar estereoselectivamente la reacción del éster alifático de ácido lactiláctico con alcohol alifático para producir éster alifático de ácido láctico. Preferentemente, la enzima es aquella que está química o físicamente inmovilizada sobre un soporte poroso, por ejemplo, una perla de resina polimérica o una perla de sílice, alúmina o aluminosilicato. Un ejemplo particularmente preferido es la lipasa B, especialmente la lipasa B de *Candida antarctica*, una serina hidrolasa con selectividad enantiomérica conocida hacia la hidrólisis de ésteres alcohólicos secundarios. En este aspecto de la invención, la lipasa B está preferentemente más unida química o físicamente a micro o nanoperlas fabricadas de una resina polimérica, por ejemplo, un copolímero de estireno/divinilbenceno funcionalizado o una resina de poliacrilato, como es el caso, por ejemplo, del material comercialmente disponible Novozym 435 que se utiliza en la divulgación de Jeon *et al*. Como demuestra Jeon, cuando se utiliza esta enzima soportada particular, el enantiómero de éster de lactato alifático que se produce preferentemente es el derivado del ácido R-láctico y el enantiómero de éster de lactillactato alifático restante es el derivado del ácido S-láctico. Otras enzimas preferidas incluyen IMMCALB-T2-150, una lipasa B inmovilizada de *Candida antarctica* unida covalentemente a perlas acrílicas secas, fabricada por Chiralvision; IMMCALBY-T2-150, una lipasa B genérica de *Candida antarctica* unida covalentemente a perlas acrílicas secas fabricadas por Chiralvision; IMMCALB-T1-350, una lipasa B de *Candida antarctica* absorbida en perlas de polipropileno seco, fabricada por Chiralvision; y agregado reticulado de lipasa B de *Candida antarctica*, fabricado por CLEA. La enzima también puede ser una lipasa B de *Candida antarctica* recombinante de *Aspergillus oryzae*, suministrada por Sigma Aldrich (no inmovilizada).

El procedimiento se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura en el intervalo de 15 a 140 ºC para asegurar que las velocidades de reacción sean significativas por una parte y que la enzima no se deteriore con el uso a largo plazo por otra parte. Preferentemente, la temperatura empleada se encuentra en el intervalo de 25 a 80 ºC, lo más preferentemente de 30 a 70 ºC.

Normalmente, cuando se utiliza una enzima tal como una lipasa B de *Candida antarctica* (p. ej., Novozym 435), el éster alifático de ácido láctico y el éster alifático de ácido lactiláctico son respectivamente un éster alifático de ácido R-láctico y un éster alifático de S,S-ácido lactiláctico. Al variar las condiciones de reacción, puede ser posible alterar la selectividad de la enzima. Así, en otra realización menos preferida, la enzima es una lipasa B de *Candida antarctica*, y el éster alifático de ácido láctico y el éster alifático de ácido lactiláctico son respectivamente un éster alifático de ácido S-láctico y un éster alifático de R,R-ácido lactiláctico. El procedimiento puede llevarse a cabo a escala industrial de varias maneras. Por ejemplo, si se utiliza una enzima soportada, la reacción se puede llevar a cabo de manera discontinua en un único tanque agitado o altamente mezclado de nuevo después de lo cual se

separa la enzima soportada, p. ej., por filtración o el uso de hidrociclones, y el líquido purificado puede suministrarse a la caldera de una columna de destilación. En tal caso, el tiempo de residencia de los reactivos y la enzima en el tanque agitado estará normalmente en el intervalo de hasta 24 preferentemente hasta 10, más preferentemente de 1 a 8 horas, y la cantidad de enzima soportada utilizada estará en el intervalo de hasta 10 %, preferentemente hasta 5 % en peso de lactida racémica utilizada.

El uso del disolvente/codisolvente de cetona facilita las operaciones de flujo continuo o semicontinuo. De este modo, en una realización preferida, el procedimiento puede llevarse a cabo como un procedimiento continuo o semicontinuo. Por ejemplo, una mezcla que contiene p. ej., R,R-lactida y S,S-lactida, alcohol alquílico (p. ej., n-butanol) y disolvente de cetona (p. ej., acetona) puede ponerse en contacto con la enzima (p. ej., una enzima inmovilizada tal como Novozym-435) pasando la mezcla a través de un lecho compacto de enzima (p. ej., presente en una columna). En dichos procedimientos de flujo, el tiempo de residencia se selecciona para asegurar una alta conversión. En una realización particularmente preferida, el lecho compacto es vertical, y la mezcla se suministra en la parte superior de la columna. En una realización preferida, el procedimiento se lleva a cabo de manera continua en un reactor de torre, por ejemplo, haciendo gotear los reactivos líquidos a través de un lecho fijo o fluidizado de la enzima soportada contenida en el mismo. Una mezcla de productos que comprende éster alifático de ácido láctico, éster alifático de ácido lactiláctico y lactida opcionalmente sin reaccionar, alcohol sin reaccionar y el disolvente de cetona se pueden recuperar a continuación del fondo de la torre. En esta disposición, el tiempo de contacto de los reactivos con el lecho está normalmente en el intervalo de hasta 24 horas. Preferentemente, los tiempos de residencia (tiempo de contacto de los reactivos con el lecho) están en el intervalo de 10 minutos a 4 horas, más preferentemente de 10 minutos a 2 horas.

Cuando el procedimiento se realiza en un reactor de tipo discontinuo, la enzima puede, por ejemplo, separarse de la mezcla que contiene éster alifático de ácido láctico y éster alifático de ácido lactiláctico por filtración de la enzima, o mediante decantación o sifonación de la mezcla líquida antes de la destilación. Preferentemente, en el caso de un procedimiento de tipo discontinuo, la enzima se reutiliza al menos una vez, más preferentemente al menos dos veces, aún más preferentemente al menos 5 veces, aún más preferentemente al menos 10 veces, lo más preferentemente al menos 20 veces.

En el caso de un procedimiento continuo en el que R,R-lactida, S,S-lactida y alcohol pasan a través de un lecho compacto de enzima (es decir, un procedimiento de flujo continuo o semicontinuo), el producto y la enzima se separan continuamente uno de otro y la enzima se recicla continuamente. Por consiguiente, en una realización preferida, el procedimiento de la invención es un procedimiento continuo o semicontinuo que comprende la puesta en contacto de la mezcla de R,R- y S,S-lactida con un alcohol alifático (p. ej., n-butanol) y una enzima lipasa (p. ej., Novozym 435) en presencia de un disolvente de cetona (p. ej., acetona) para producir una mezcla que comprende éster alifático de ácido láctico correspondiente a un enantiómero de lactida y el éster alifático de ácido lactiláctico correspondiente al otro enantiómero de lactida, pasando una solución que contiene R,R- y S,S-lactida, alcohol alifático y codisolvente de cetona a través de un lecho compacto de enzima inmovilizada.

Preferentemente, el éster alifático de ácido láctico y/o éster alifático de ácido lactiláctico se recuperan por destilación, más preferentemente por destilación a presión reducida. Por ejemplo, el éster alifático del ácido láctico (p. ej., n-butil lactato, i-propil lactato, n-propil lactato) se puede separar del éster alifático del ácido lactiláctico (p. ej., n-butil lactillactato, i-propil lactillactato, n-propil lactillactato) por destilación fraccionada a una presión de 100 Pa (1 mbar) a 10.000 Pa (100 mbar), preferentemente 1.000 Pa (10 mbar) a 5.000 Pa (50 mbar), más preferentemente a una presión de 2.000 Pa (20 mbar)) a 4.000 Pa (40 mbar), y a una temperatura de 40 ºC a 170 ºC, preferentemente de 50 ºC a 120 ºC, más preferentemente a una temperatura de 75 ºC a 110 ºC.

En ese caso, al menos la fracción de éster de lactato alifático de punto de ebullición más bajo se elimina por encima para un uso o tratamiento adicional, efectuando de este modo indirectamente la separación de los dos enantiómeros de ácido láctico. En una realización preferida, el éster alifático de ácido láctico se elimina por encima por destilación, y el residuo de destilación comprende el éster alifático de ácido lactiláctico, que se puede eliminar a través de una corriente lateral. En una realización alternativa, tanto el éster alifático de ácido láctico como el éster alifático de ácido lactiláctico se eliminan por destilación (p. ej., se recogen como corrientes de producto por encima separadas, por ejemplo a diferentes temperaturas y/o presiones).

La columna de destilación (también conocida como columna de fraccionamiento) utilizada ha de tener el número necesario de placas teóricas para realizar su función (es decir, para permitir la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico). En el caso en el que la reacción se lleve a cabo de forma discontinua, la reacción probablemente habrá finalizado y el residuo en el hervidor de la columna de destilación generalmente comprenderá una fracción de éster de lactillactato alifático que luego puede eliminarse por una corriente secundaria para su propio tratamiento posterior y uso. Si el procedimiento de la invención se realiza de forma continua, la columna de destilación también funcionará continuamente con reciclaje para asegurar que en estado estable el éster alifático de R- o S-ácido láctico y/o el éster alifático de R,R- o S,S-ácido lactiláctico puede recuperarse cuantitativamente y en forma ópticamente pura. En este caso llevado a cabo de manera continua, la destilación se puede efectuar en una sola columna o en un tren de columnas dispuestas en serie. Normalmente, la(s) columna(s) de destilación utilizada(s) en la etapa (c) se llevan a cabo a una presión inferior a 5000 Pa.

Las cetonas tales como la acetona tienen puntos de ebullición tales que pueden separarse fácilmente del éster alifático del ácido láctico y el éster alifático del ácido lactiláctico por destilación, permitiendo el reciclado del disolvente.

En una realización de la presente invención, el enantiómero individual del éster de lactato alifático puede convertirse en el enantiómero de ácido láctico correspondiente o en el enantiómero de lactida correspondiente. En ambos casos, el alcohol alifático se libera y se puede separar y reciclar. Por ejemplo, en el caso en el que la enzima soportada utilizada sea Novozym 435, el alcohol alifático es n-butanol y el solvente/codisolvente es acetona, el R-n-butil lactato así generado puede convertirse en ácido R-láctico o R,R-lactida. Si se produce R,R-lactida, puede polimerizarse para producir PDLA ópticamente puro. Del mismo modo, el enantiómero individual del éster de lactillactato alifático puede convertirse de nuevo en el correspondiente enantiómero de ácido láctico o lactida de modo que, por ejemplo, en el caso de que el éster alifático de ácido lactiláctico sea S,S-n-butil lactillactato, puede ser hidrolizado a ácido S-láctico o convertido en S,S-lactida, que luego puede polimerizarse para producir PLLA ópticamente puro.

Por consiguiente, de acuerdo con una primera realización adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento de producción de ácido S-láctico caracterizado por las etapas que consisten en: la puesta en contacto de una mezcla de R,R- y S,S-lactida con un alcohol alifático (p. ej., alcohol alquílico C_1 a C_8) y una enzima lipasa en presencia de un disolvente de cetona para producir una mezcla que comprende éster alifático de ácido láctico correspondiente a un enantiómero de lactida, y el éster alifático de ácido lactiláctico correspondiente al otro enantiómero de lactida; la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico por destilación fraccionada; y, o bien, cuando el éster alifático de ácido lactiláctico es un éster alifático de ácido S,S-lactiláctico, la hidrólisis del éster alifático de ácido S,S-lactiláctico para producir ácido S-láctico o, cuando el éster alifático de ácido láctico es un éster alifático de ácido S-láctico, la hidrólisis del éster alifático de ácido S-láctico para producir ácido S-láctico. Preferentemente, la mezcla de R,R- y S,S-lactida utilizada en el procedimiento se ha preparado a partir de una mezcla de ácido R-láctico y ácido S-láctico. El ácido S-láctico producido por el procedimiento tiene preferentemente un exceso enantiomérico de al menos 90 %, más preferentemente al menos 95 %, aún más preferentemente al menos 98 %, lo más preferentemente al menos 99 %.

Alternativamente, según una segunda realización adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento de producción de R,R-lactida caracterizado por las etapas que consisten en la puesta en contacto de una mezcla de R,R- y S,S-lactida con un alcohol alifático (p. ej., alcohol alquílico C_1 a C_8) y una enzima lipasa en presencia de un disolvente de cetona para producir una mezcla que comprende éster alifático de ácido láctico correspondiente a un enantiómero de lactida, y éster alifático de ácido lactiláctico correspondiente al otro enantiómero de lactida; la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico por destilación fraccionada; y, o bien, cuando el éster alifático de ácido lactiláctico es un éster alifático de ácido R,R-lactiláctico, la conversión del éster alifático de ácido R,R-lactiláctico en R,R-lactida o, cuando el éster alifático de ácido láctico es un éster alifático de ácido R-láctico, la conversión del éster alifático de ácido R-láctico en R,R-lactida. Preferentemente, la mezcla de R,R- y S,S-lactida utilizada en el procedimiento se ha preparado a partir de una mezcla de ácido R-láctico y ácido S-láctico. La R,R-lactida producida por el procedimiento tiene preferentemente un exceso enantiomérico de al menos 90 %, más preferentemente al menos 95 %, aún más preferentemente al menos 98 %, lo más preferentemente al menos 99 %.

Alternativamente, en una tercera realización adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento de producción de ácido R-láctico caracterizado por las etapas que consisten en la puesta en contacto de una mezcla de R,R- y S,S-lactida con un alcohol alifático (p. ej., un alcohol alquílico C_1 a C_8) y una enzima lipasa en presencia de un disolvente de cetona para producir una mezcla que comprende éster alifático de ácido láctico correspondiente a un enantiómero de lactida, y el éster alifático de ácido lactiláctico correspondiente al otro enantiómero de lactida; la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico por destilación fraccionada; y, o bien, cuando el éster alifático de ácido lactiláctico es un éster alifático de ácido R,R-lactiláctico, la hidrólisis del éster alifático de ácido R,R-lactiláctico para producir ácido R-láctico o, cuando el éster alifático de ácido láctico es un éster alifático de ácido R-láctico, la hidrólisis del éster alifático de ácido R-láctico para producir ácido R-láctico. Preferentemente, la mezcla de R,R- y S,S-lactida utilizada en el procedimiento se ha producido a partir de una mezcla de ácido R-láctico y ácido S-láctico. El ácido R-láctico producido mediante el procedimiento tiene preferentemente un exceso enantiomérico de al menos 90 %, más preferentemente al menos 95 %, aún más preferentemente al menos 98 %, lo más preferentemente al menos 99 %.

Alternativamente, en una cuarta realización adicional se proporciona un procedimiento de producción de S,S-lactida caracterizado por las etapas que consisten en la puesta en contacto de una mezcla de R,R- y S,S-lactida con un alcohol alifático (p. ej., un alcohol alquílico C_1 a C_8) y una enzima lipasa en presencia de un disolvente de cetona para producir una mezcla que comprende un éster alifático de ácido láctico correspondiente a un enantiómero de lactida, y un éster alifático de ácido lactiláctico correspondiente al otro enantiómero de lactida; la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico por destilación fraccionada; y, o bien, cuando el éster alifático de ácido lactiláctico es un éster alifático de ácido S,S-lactiláctico, la conversión del éster alifático de ácido S,S-lactiláctico en S,S-lactida o, cuando el éster alifático de ácido láctico es un éster alifático de ácido S-láctico, la conversión del éster alifático de ácido S-láctico en S,S-lactida. Preferentemente, la mezcla de R,R-

y S,S-lactida utilizada en el procedimiento se ha preparado a partir de ácido R- y S-láctico. La S,S-lactida producida por el procedimiento tiene preferentemente un exceso enantiomérico de al menos 90 %, más preferentemente al menos 95 %, aún más preferentemente al menos 98 %, lo más preferentemente al menos 99 %.

La conversión de la mezcla de ácido R- y S-láctico en una mezcla de R,R- y S,S-lactida puede dar como resultado la formación de R,S-lactida, así como R,R- y S,S-lactida. Si se desea, R,S-lactida puede separarse de R,R- y S,S-lactida por métodos rutinarios bien conocidos en la materia.

Preferentemente, las R,R- y S,S-lactidas producidas en respectivamente la segunda o cuarta realizaciones adicionales expuestas anteriormente se polimerizan por separado para producir PDLA o PLLA esencialmente ópticamente puro. PDLA y PLLA pueden combinarse en proporciones variables, por ejemplo utilizando una combinación en estado fundido, para producir un intervalo de formulaciones de ácido poliláctico estereocomplejo que tienen un intervalo asociado de propiedades ópticas y de estabilidad de forma mejoradas con respecto a PLLA o PDLA solo. Aunque las proporciones relativas de estos dos polímeros pueden variar ampliamente, se prefiere que el contenido de PLLA de estas formulaciones se encuentre en el intervalo de 40 a 60 % basado en el peso total de PLLA y PDLA. Los polímeros estereocomplejos así producidos se pueden utilizar en un amplio intervalo de aplicaciones, incluido un alcance más amplio de usos duraderos que anteriormente no era posible con PLLA.

La invención se ilustrará ahora mediante referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Alcohólisis estereoselectiva de rac-lactida en una mezcla de butanol/acetona (discontinuo)

Se cargó un recipiente de vidrio con rac-lactida (2,30 g), Novozym 435 (115 mg, 5 % en peso con respecto a lactida), n-butanol (2,9 ml, relación molar 2:1 con respecto a lactida) y luego acetona (6,8 ml). La mezcla se agitó a mano a temperatura ambiente a 45 ºC para asegurar que la lactida se disuelva. El recipiente se colocó entonces en un agitador calentado (45 ºC, 750 rpm (*t=0*). La reacción se controló durante 24 horas. Las muestras se analizaron por cromatografía de gases quiral para determinar la composición de (*S*)-butil lactato, (R)-butil lactato, (*S,S*)-butil lactillactato, (*R,R*)-butil lactillactato, (*S,S*)-lactida y (*R,R*)-lactida. Después de 24 horas, la reacción alcanzó el 89 % de conversión a (S)-butil lactato (basado en el rendimiento teórico) con una pureza óptica > 99 % *e.e.*

Ejemplos 2-4

Alcohólisis estereoselectiva de rac-lactida en mezclas de butanol/codisolvente y reciclado de enzima (discontinuo)

La rac-lactida (1,45 g, 10 mmol) se alcoholizó con n-BuOH (2,75 ml, 30 mmol, 3 eq.) y Novozym 435 (200 mg, 14 %) durante 7 h a 35 ºC en presencia de 2,75 ml de los siguientes codisolventes: acetona, terc-BuOH, control (n-BuOH como único disolvente). Después de 7 h, cada reacción se detuvo y se analizó para conversión a R-butil lactato. Los licores de reacción se separaron después cuidadosamente de la enzima inmovilizada mediante una jeringa y la enzima se lavó con el disolvente respectivo y se reutilizó en una serie subsiguiente. La enzima se reutilizó para hasta 8 ensayos en total.

La conversión a R-butil lactato después del 1er y 8º ensayo fue:

Ejemplo	Disolvente	Ensayo 1 de conversión (%)	Ensayo 8 de conversión (%)
2	Acetona	92	79
3	tBuOH*	92	35
4	n-BuOH* (control)	94	38
*Ejemplo comparativo			

Ejemplo 5

Alcohólisis estereoselectiva de rac-lactida en una mezcla de butanol/acetona con reciclado de enzima (continuo)

A intervalos regulares se disolvió una mezcla 50:50 de (S,S)- y (R,R)-lactida en acetona a una concentración de 30 % en peso de lactida en un recipiente con camisa caliente con 1 litro de agua a 45 ºC equipado con un condensador de reflujo. Luego se añadió n-butanol a la solución de lactida de modo que la relación molar n-BuOH/lactida fue 2:1: a 45 ºC en estas condiciones la lactida permanece en solución. Se prepararon lotes típicos para suministrar la plataforma de reacción con suficiente sustrato para funcionar durante al menos 24 h.

El contenido se introdujo entonces a través de una columna de reflujo de 400 mm de longitud, cuyo collar exterior se calentó a 45 ºC utilizando agua calentada recirculada. La columna se ajustó directamente sobre un adaptador de vidrio que contenía un lecho compacto de 5 g de Novozym 435 (lipasa B de *Candida antarctica*). La solución se introdujo a través de la columna utilizando una bomba peristáltica Watson Marlow 120S y una tubería ID Marprene

de 1,6 mm. Una vez que pasó a través del lecho enzimático, se recogió la mezcla del producto y se analizaron las muestras por cromatografía de gases. El flujo de reactivos sobre el lecho enzimático se ajustó para lograr una conversión de (R,R)-butil lactillactato en R-butil lactato en la región 80-90 %. Incluso después de tres meses, las conversiones de operación continua fueron > 80 % y la pureza óptica del R-butil lactato > 99 % e.e.

Ejemplo 6

Alcohólisis estereoselectiva de rac-lactida en una mezcla de butanol/metil etil cetona (MEK) con reciclado (continuo)

Se pasó una solución de 10 g de rac-lactida, 15 g de BuOH, (3 eq) y 50 g de MEK (una relación de 1:1,5:5) a través de una columna de acero que contenía 0,500 g de Novozym 435, lipasa B de *Candidia antarctica* inmovilizada durante un periodo de 60 h. Las muestras para el análisis se tomaron a intervalos de 2 horas desde el suministro y la salida de la columna y las concentraciones de (S)-butil lactato, (*R*)-butil lactato, (*S,S*)-butil lactillactato, (*R,R*)-butil lactillactato, (*S,S*)-lactida y (*R,R*)-lactida se determinaron mediante cromatografía líquida quiral (no se detectó S-butil lactato). La conversión se mantuvo estable al 85 % y los productos de R-butil lactato tuvieron un exceso enantiomérico > 99 %.

Ejemplo 7

Destilación de acetona y butanol a partir de butil lactato y butil lactillactato

Se equipó un matraz de vidrio de 3 bocas de 1 litro con una barra agitadora magnética y una columna aislante de 20 placas Oldershaw coronada por una cabeza fija de vacío Perkin con un contenedor de 250 ml. Un punto de suministro aproximadamente a la mitad de la columna permitía que la materia prima se cargara mediante una bomba peristáltica utilizando un tubo peristáltico PharMed® BPT. El matraz se calentó utilizando un baño de aceite y se aplicó vacío a través de una bomba de diafragma de teflón, con una trampa sólida enfriada con CO_2.

La materia prima para esta destilación consistió en acetona (49 % en peso); (R)-n-butil lactato (21 % en peso); butanol (7 % en peso); (R,R)-n-butil lactillactato (3 % en peso) y (S,S)-n-butil lactillactato (19 % en peso). Los componentes restantes incluyeron cantidades de traza de (S)-n-butil lactato y ambas (S,S)- y (R,R)-lactidas.

Inicialmente, se añadió una determinada cantidad de butanol adicional a la materia prima cargada para establecer condiciones de destilación continua, ya que la cantidad de butanol presente en la materia prima era baja. Una vez que esto se estableció (baño de aceite ~135 ºC, temperatura interna ~ 117 ºC, temperatura de la cabeza fija ~77 ºC, vacío = 500 mBarA), el suministro principal se cargó luego a 2,5-5,0 ml/min. Las fracciones se recogieron como se detalla a continuación y se analizaron mediante CG quiral.

Fracción	Baño aceite temp/ºC	Temperatura/ºC interna	Temperatura cabeza (ºC)	Vacío (mBarA)	Masa de fracción (g)	Composición por CG (%)		
						Acetona	Butanol	(R)-butil lactato
A	135-149	117-135	70-76	500	45,3	99,5	0,0	0,5
B	148-154	136-148	36-66	500	25,1	98,6	0,9	0,5
C	147-153	138-147	30-66	500	10,1	96,1	3,4	0,5

De los 702 ml (609,5 g) de materia prima utilizada, la composición del producto concentrado resultante (340,11 g) fue: acetona (4,5 %); (R)-n-butil lactato (44,3 %); n-butanol (4,7 %); (R,R)-n-butil lactillactato (5,9 %), (S,S)-n-butil lactillactato (39,0 %) y (S)-n-butil lactato (0,7 %), siendo el resto (S,S)- y (R,R)-lactidas.

La composición de los productos volátiles recogidos en la trampa fría (59,7 g) fue: acetona (89 %) y butanol (10 %), siendo el 1 % restante n-butil lactato.

Se construyó una configuración de destilación continua que comprendía un hervidor Hastelloy de 250 ml (con visor), una columna Oldershaw de 20 placas calentada con trazas y coronada con un cabezal fijo de vacío Perkin con un contenedor de 250 ml. Había un punto de suministro aproximadamente a la mitad de la columna que permitía que la materia prima se cargara mediante una bomba peristáltica utilizando un tubo peristáltico PharMed® BPT. La temperatura del hervidor y el traceado de calentamiento de la columna se controlaron eléctricamente. Se aplicó vacío a través de una bomba de diafragma de teflón, con una trampa de enfriamiento de CO_2 sólida.

La materia prima para esta destilación (1.050,0 g) consistió en: acetona (49 % en peso); (R)-n-butil lactato (21 % en peso); butanol (7 % en peso); (R,R)-n-butil lactillactato (3 % en peso) y (S,S)-n-butil lactillactato (19 % en peso) con trazas de (S)-n-butil lactato y ambas (S,S)- y (R,R)-lactidas.

Después del llenado y acondicionamiento inicial de la columna, la materia prima se suministró y las velocidades y las temperaturas se ajustaron hasta que se logró una destilación continua y estable. Las condiciones óptimas al vacío

eran = 100 mBarA; temperatura del hervidor = 100 ºC; traceado de calentamiento = 65 ºC; velocidad de alimentación = 4 ml/min.

Estas condiciones se mantuvieron a lo largo de esta destilación y dieron como resultado la distribución del producto que se detalla a continuación. Este procedimiento concentró con éxito los componentes de mayor punto de ebullición (principalmente (R)-n-butil lactato y (S,S)-n-butil lactil lactato) en el hervidor con altos rendimientos. La recuperación de acetona y butanol también es alta y estos disolventes pueden reciclarse en etapas más tempranas del procedimiento general.

Detalles	Cantidad (g)	Composición por CG (%)							
		Acetona	Butanol	(S)-BuLa	(R)-BuLa	S,S)-BuLa La	(R,R)-BuLa La	(S,S)-lactida	(R,R)-lactida
Materia prima	1.050,0	48,1	7,8	0,1	21,6	19,4	2,7	0,1	0,2
Destilados	63,4	11,0	53,6	0,2	28,9	5,6	0,8	0,0	0,0
Fracciones del hervidor	335,3	0,4	3,5	0,2	45,9	44,3	6,3	0,1	0,3
Trampa de enfriamiento	422,2	95,3	4,3	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0
Muestreo	126,8	4,6	10,3	0,7	24,9	24,4	3,5	0,0	0,2
BuLa = butil lactato; BuLaLa = butil lactil lactato									

Ejemplo 8

Se construyó una configuración de destilación continua que comprendía un hervidor Hastelloy de 250 ml con visor equipado con una columna Oldershaw de 20 placas calentada y coronada con un cabezal fijo de vacío Perkin con un contenedor de 250 ml. Había un punto de suministro aproximadamente a la mitad de la columna que permitía que la materia prima se cargara mediante una bomba peristáltica utilizando un tubo peristáltico PharMed® BPT. La temperatura del hervidor y el traceado de calentamiento de la columna se controlaron eléctricamente. Se aplicó vacío a través de una bomba de diafragma de teflón, con una trampa de enfriamiento de CO_2 sólida.

La materia prima para esta destilación (740,5 g) consistió en: acetona (<0,5 %); (R)-n-butil lactato (46 %); butanol (3 %); (R,R)-n-butil lactillactato (6 %) y (S,S)-n-butil lactillactato (44 %) con cantidades de trazas (<0,5 %) de (S)-n-butil lactato y ambas (S,S)- y (R,R)-lactidas.

Después del llenado y acondicionamiento inicial de la columna, la materia prima se suministró y las velocidades y las temperaturas se ajustaron hasta que se logró una destilación continua y estable. Las condiciones óptimas en vacío eran = 35 mBarA; temperatura del hervidor = 150 ºC; traceado de calentamiento = 110 ºC; velocidad de alimentación = 1-4 ml/min. Estas condiciones se mantuvieron a lo largo de esta destilación y dieron como resultado la distribución del producto que se detalla a continuación:

Detalles	Masa (g)	Composición por CG (%)							
		Acetona	BuOH	(S)-BuLa	(R)-BuLa	(S,S)-BuLaLa	(R,R)-BuLaLa	(S,S)-lactida	(R,R)-lactida
Materia prima	**740,5**	**0,2**	**3,2**	**0,2**	**45,9**	**44,0**	**6,3**	**0,1**	**0,2**
Destilado	277,6	0,0	5,0	0,4	93,9	0,5	0,1	0,0	0,1
Fracciones del hervidor	389,6	0,0	0,3	0,2	17,7	70,7	10,3	0,3	0,5
Trampa de enfriamiento	10,6	12,0	76,1	0,9	10,8	0,1	0,0	0,0	0,0
Muestreo	53,1	2,6	0,7	0,2	16,1	69,5	10,3	0,2	0,4
BuLa = butil lactato; BuLaLa = butil lactil lactato									

El producto destilado se analizó como 93,9 % de (R)-butil lactato; 0,4 % de (S)-butil lactato, 5,0 % de butanol; 0,5 % de (S,S)-butil lactillactato; 0,1 % de (R,R)-butil lactillactato y 0,1 % de (R,R)-lactida.

Ejemplo 9

Solubilidad de lactida

Se investigó la solubilidad de lactida en diferentes disolventes. La solubilidad se clasificó en el siguiente orden: Acetona »n-BuOH > t-BuOH.

Se descubrió que la solubilidad de lactida en un sistema n-BuOH/acetona a 35 ºC con 3 equivalentes de alcohol era la siguiente: 1,44 g de lactida (10 mmol)/2,23 g de n-BuOH (2,75 ml)/3,17 g de Me_2CO (4 ml) (es decir, 1:1,45 v/v o 1:1,42 p/p de n-BuOH:acetona).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de tratamiento de una mezcla de R,R- y S,S-lactida que comprende:

la puesta en contacto de la mezcla de R,R- y S,S-lactida con un alcohol alifático y una enzima lipasa en presencia de un disolvente de cetona para producir una mezcla que comprende éster alifático de ácido láctico correspondiente a un enantiómero de lactida y el éster alifático de ácido lactiláctico correspondiente al otro enantiómero de lactida.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el disolvente de cetona se selecciona entre el grupo que consiste en acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado por que** el alcohol alifático es un alcohol alifático C_2 a C_8.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la enzima es una lipasa B de *Candida antarctica*, y el éster alifático de ácido láctico y el éster alifático de ácido lactiláctico son respectivamente un éster alifático de ácido R-láctico y un éster alifático de ácido S,S-lactiláctico.

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la enzima está química o físicamente inmovilizada sobre un soporte poroso.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** la etapa adicional de conversión de uno o ambos del éster alifático de ácido lactiláctico y el éster alifático de ácido láctico en el R,R- o S,S-enantiómero correspondiente de lactida y/o en el R- o S-enantiómero correspondiente de ácido láctico.

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el procedimiento comprende la etapa precedente de preparación de la mezcla de R,R- y S,S-lactida a partir de una mezcla de R- y S-ácido láctico.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** el procedimiento comprende la etapa precedente de preparación de la mezcla de R- y S-ácido láctico por tratamiento de un monosacárido o glicerol con una base.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico por destilación fraccionada; y, o bien, cuando el éster alifático de ácido lactiláctico es un éster alifático de ácido S,S-lactiláctico, la hidrólisis del éster alifático de ácido S,S-lactiláctico para producir ácido S-láctico o, cuando el éster alifático de ácido láctico es un éster alifático de ácido S-láctico, la hidrólisis del éster alifático de ácido S-láctico para producir ácido S-láctico.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico por destilación fraccionada; y, o bien, cuando el éster alifático de ácido lactiláctico es un éster alifático de ácido R,R-lactiláctico, la hidrólisis del éster alifático de ácido R,R-lactiláctico para producir ácido R-láctico o, cuando el éster alifático de ácido láctico es un éster alifático de ácido R-láctico, la hidrólisis del éster alifático de ácido R-láctico para producir ácido R-láctico.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico por destilación fraccionada; y, o bien, cuando el éster alifático de ácido lactiláctico es un éster alifático de ácido R,R-lactiláctico, la conversión del éster alifático de ácido R,R-lactiláctico en R,R-lactida o, cuando el éster alifático de ácido láctico es un éster alifático de ácido R-láctico, la conversión del éster alifático de ácido R-láctico en R,R-lactida.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la separación del éster alifático de ácido láctico a partir del éster alifático de ácido lactiláctico por destilación fraccionada; y, o bien, cuando el éster alifático de ácido lactiláctico es un éster alifático de ácido S,S-lactiláctico, la conversión del éster alifático de ácido S,S-lactiláctico en S,S-lactida o, cuando el éster alifático de ácido láctico es un éster alifático de ácido S-láctico, la conversión del éster alifático de ácido S-láctico en S,S-lactida.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, **caracterizado por que** la R,R-lactida y/o la S,S-lactida así producida se polimeriza para producir poli-ácido S-láctico y/o poli-ácido R-láctico, respectivamente.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado por que** el poli-ácido S-láctico y/o el poli-ácido R-láctico así producido se combina en estado fundido para formar un poli-ácido láctico estereocomplejo.