

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 3 月 12 日(12.03.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/034036 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 51/47 (2006.01) C07C 59/08 (2006.01)
B01D 61/02 (2006.01) C12P 7/56 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/073454
- (22) 国際出願日: 2014 年 9 月 5 日(05.09.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-184762 2013 年 9 月 6 日(06.09.2013) JP
- (71) 出願人: 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)
[JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町 2 丁
目 1 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 河村 健司(KAWAMURA, Kenji); 〒
2488555 神奈川県鎌倉市手広 6 丁目 1 0 番 1 号
東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa
(JP). 堀口 深雪(HORIGUCHI, Miyuki); 〒2488555
神奈川県鎌倉市手広 6 丁目 1 0 番 1 号 東レ株
式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 坂見
敏(SAKAMI, Satoshi); 〒2488555 神奈川県鎌倉市
手広 6 丁目 1 0 番 1 号 東レ株式会社 基礎研
究センター内 Kanagawa (JP). 山田 勝成(YA-
MADA, Katsushige); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手

広 6 丁目 1 0 番 1 号 東レ株式会社 基礎研究
センター内 Kanagawa (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING LACTIC ACID AND POLYLACTIC ACID

(54) 発明の名称: 乳酸およびポリ乳酸の製造方法

(57) Abstract: Lactic acid crystals of high purity which have excellent solid liquid separation properties can be stably produced by performing a step of passing a lactic acid-containing aqueous solution through a nanofiltration membrane and recovering the same from the permeate side and a step of distilling the lactic acid aqueous solution and recovering the same from the steam side before a step of crystallizing the lactic acid and recovering purified lactic acid crystals. A polylactic acid which has excellent physical properties can be obtained by producing the polylactic acid with the obtained lactic acid as a raw material.

(57) 要約: 乳酸を晶析して精製乳酸結晶を回収する前工程として、乳酸含有水溶液をナノ濾過膜に通じて透過側から回収する工程、および乳酸水溶液を蒸留し蒸気側から回収する工程に供することで、固液分離性に優れた高純度の乳酸結晶を安定的に製造でき、得られた乳酸を原料としてポリ乳酸を製造することで、優れた物性値を有するポリ乳酸が得られる。



WO 2015/034036 A1

明 細 書

発明の名称： 乳酸およびポリ乳酸の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、乳酸含有水溶液から高純度の乳酸を単離精製する方法、およびポリ乳酸を製造する方法に関する。

背景技術

[0002] 2-ヒドロキシプロピオン酸、即ち乳酸は、食品用、医薬用などといった用途の他に、プラスチックのモノマー原料として工業的用途にまで広く適用され、需要が増加している。乳酸は、化学合成による製造の他、微生物による発酵により生産されることが知られており、微生物はグルコースに代表される炭水化物を含有する基質を乳酸に変換する。乳酸は、カルボニル α 位の炭素に結合している置換基の立体配座により、(L)-体および(D)-体の光学異性体に分類される。微生物発酵によれば、微生物を適宜選択することにより(L)-体または(D)-体の乳酸を選択的に、または(L)-体及び(D)-体の混合体(ラセミ体)の乳酸を生産することができる。

[0003] 一般に、微生物発酵による乳酸の生産は培養液中にアルカリ性物質(例えば、水酸化カルシウム)を添加することで微生物発酵に最適なpHに保持されながら行われる。微生物発酵により生産された酸性物質である乳酸の多くは、アルカリ性物質が添加されることで、培養液中では乳酸塩(例えば、乳酸カルシウム)として存在している。乳酸をプラスチックのモノマーとして使用する場合、一般的に発酵終了後の培養液に酸性物質(例えば、硫酸)を添加することで得られるフリー体の乳酸が好ましく用いられる。ただし、微生物発酵により得られる乳酸発酵液中には、目的物である乳酸の他、有機酸とその塩、タンパク質、アミノ酸に加え、グリセロールなどの非イオン性の化合物が不純物として含まれており、乳酸をプラスチックのモノマーとして使用する場合、乳酸とこれらの不純物を分離する必要がある。

[0004] 乳酸含有水溶液から不純物を除去して乳酸を回収する方法として、乳酸を

晶析する方法が知られている。晶析は乳酸を結晶として析出させることで化学純度に加えて光学純度を高める方法であり、不純物の多くは液体成分（母液）に分配される。乳酸の晶析による精製として、例えば特許文献1には乳酸水溶液を蒸留後、晶析して高品質の乳酸を回収する方法が開示されている。また、特許文献2には、微生物発酵由来の乳酸含有溶液をナノ濾過膜に通じ、次いで乳酸を晶析することで収率を向上させる方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表2002-540090号公報

特許文献2：WO2009/004922号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者は、乳酸含有溶液から晶析によって得られる乳酸結晶を固液分離により回収する場合において、従来の方法では回収される乳酸結晶の液切れが悪く、その結果として乳酸の純度が悪化してしまうという課題が存在することを見いだした。

[0007] そこで本発明は、乳酸含有水溶液から晶析によって得られる乳酸結晶を固液分離により回収する場合において、液切れ（固液分離性）に優れた乳酸結晶を得るための方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、乳酸晶析の前工程として乳酸含有水溶液をナノ濾過膜に通じて透過側から乳酸水溶液を回収する工程、および乳酸水溶液を蒸留し蒸気側から回収する工程に供することで、高純度であるばかりでなく、固液分離性に優れた乳酸結晶が得られることを見出した。また、本発明で得られた乳酸を原料として得られたポリ乳酸が優れた物性値を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は次の（1）～（4）から構成される。

(1) 乳酸含有水溶液をナノ濾過膜に通じて透過側から乳酸水溶液を回収する工程(工程A)、乳酸水溶液を蒸留し、蒸気側から乳酸を回収する工程(工程B)および工程Bで得られた乳酸を晶析し、固液分離により乳酸結晶を回収する工程(工程C)を含む、乳酸の製造方法。

(2) 乳酸含有水溶液が微生物発酵由来である、(1)に記載の乳酸の製造方法。

(3) (1)または(2)に記載の乳酸の製造方法により乳酸を製造する工程および該乳酸を原料としてポリ乳酸を製造する工程(工程D)を含む、ポリ乳酸の製造方法。

(4) 前記工程(D)が乳酸を直接脱水重縮合する工程である、(3)に記載のポリ乳酸の製造方法。

発明の効果

[0010] 本発明により、高純度かつ固液分離性に優れた乳酸結晶を製造することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]本発明で用いた膜分離装置の一つの実施の形態を示す概要図である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の乳酸の製造方法は、乳酸含有水溶液をナノ濾過膜に通じて透過側から乳酸を回収する工程(工程A)、工程A後の乳酸水溶液を蒸留し、蒸気側から乳酸を回収する工程(工程B)および工程Bで得られた乳酸を晶析し、固液分離により乳酸結晶を回収する工程(工程C)を含むことを特徴としている。以下、本発明をより詳細に説明する。

[0013] 本発明で使用する乳酸含有水溶液は、フリー体の乳酸(以下、フリー乳酸ともいう。)を含む限りはその由来は特に限定されず、有機合成によって得られた乳酸の水溶液であってもよく、微生物発酵由来、すなわち微生物発酵により得られた乳酸発酵培養液そのものや、乳酸発酵培養液から複数の分離精製工程を経たものであってもよいが、微生物発酵由来であることが好ましい。なお、乳酸含有水溶液が微生物発酵由来である場合、一般に培養時のp

H調整のためにアルカリ性物質が添加されるため、乳酸発酵培養液中の乳酸は乳酸塩として存在しうることが知られているが、その場合は乳酸含有水溶液を工程Aに供するのに先立つ前処理として、公知の手法により乳酸発酵培養液中の乳酸塩をフリー乳酸に変換すればよい。

[0014] 乳酸塩の具体例としては、乳酸リチウム、乳酸ナトリウム、乳酸カリウム、乳酸カルシウム、乳酸マグネシウム、乳酸アルミニウムまたは乳酸アンモニウムあるいはこれらの混合物が挙げられる。このような乳酸塩からフリー乳酸を得る方法としては、酸性物質を添加する方法を採用できる。酸性物質は特に限定はなく、硫酸、塩酸、炭酸、リン酸、硝酸などを用いることができるが、後述の難溶性塩を形成する観点から硫酸を用いることが好ましい。乳酸塩水溶液に酸性物質を添加してフリー乳酸含有水溶液に変換するとともに、乳酸塩の陽イオン成分を難溶性塩として除去することが好ましい。乳酸塩水溶液に酸性物質を添加し、該溶液中の陽イオン成分を難溶性塩として沈殿、濾別等により固液分離することで、乳酸塩由来の陽イオンが除去されたフリーの乳酸水溶液を得ることができる。なお、難溶性塩の固液分離の方法に特に限定はなく、定性濾紙による濾過や遠心分離など、当業者にとって公知の方法を適用できる。なお、乳酸発酵が低pH（例えば、乳酸の pK_a 3.86以下。）にて実施された乳酸発酵培養液を使用するなど、発酵液中に多くのフリー乳酸を含む場合は、発酵培養液をそのまま工程Aに供することができる。

[0015] 本発明では、前述の乳酸含有水溶液をナノ濾過膜に通じて濾過して、膜の透過側から乳酸水溶液を回収する工程（工程A）に供することを特徴とする。なお、本明細書では乳酸含有水溶液をナノ濾過膜に通じて濾過して透過側から得られたものを乳酸水溶液とし、乳酸含有水溶液と区別するものとする。

[0016] 本発明で用いるナノ濾過膜とは、ナノフィルトレーション膜、NF膜とも呼ばれるものであり、「一価のイオンは透過し、二価のイオンを阻止する膜」と一般に定義される膜である。数ナノメートル程度の微小空隙を有してい

ると考えられる膜で、主として、水中の微小粒子や分子、イオン、塩類等を阻止するために用いられる。

[0017] ナノ濾過膜の素材としては、ピペラジンポリアミドやポリアミド、酢酸セルロース、ポリビニルアルコール、ポリイミド、ポリエステルなどのポリマー系素材のほか、セラミックスなどの無機材料が用いられている。また、ナノ濾過膜は一般にスパイラル型の膜エレメントの他、平膜や中空糸膜として使用されるが、本発明で用いるナノ濾過膜は、スパイラル型の膜エレメントが好ましく使用される。

[0018] 本発明で用いられるナノ濾過膜エレメントの好ましい具体例としては、例えば、酢酸セルロース系のナノ濾過膜であるGE Osmonics社製ナノ濾過膜の“GE Sepa”、ポリアミドを機能層とするアルファラバル社製ナノ濾過膜のNF99またはNF99HF、架橋ピペラジンポリアミドを機能層とするフィルムテック社製ナノ濾過膜のNF-45、NF-90、NF-200またはNF-400、あるいは東レ株式会社製のUTC60を含む同社製ナノ濾過膜エレメントSU-210、SU-220、SU-600またはSU-610が挙げられ、中でも好ましくはポリアミドを機能層とするアルファラバル社製ナノ濾過膜のNF99またはNF99HF、架橋ピペラジンポリアミドを機能層とするフィルムテック社製ナノ濾過膜のNF-45、NF-90、NF-200またはNF-400、東レ株式会社製のUTC60を含む同社製ナノ濾過膜モジュールSU-210、SU-220、SU-600またはSU-610であり、さらに好ましくは架橋ピペラジンポリアミドを主成分とする、東レ株式会社製のUTC60を含む同社製ナノ濾過膜エレメントSU-210、SU-220、SU-600またはSU-610である。

[0019] ナノ濾過膜による濾過は、圧力をかけてもよく、その濾過圧は、0.1 MPa以上8 MPa以下の範囲で好ましく用いられる。濾過圧が0.1 MPaより低ければ膜透過速度が低下し、8 MPaより高ければ膜の損傷に影響を与えるおそれがある。また、濾過圧が0.5 MPa以上7 MPa以下で用い

れば、膜透過流束が高いことから、乳酸含有水溶液を効率的に透過させることができ、膜の損傷に影響を与える可能性が少ないことからより好ましく、1 MPa以上6 MPa以下で用いることが特に好ましい。

[0020] 上記のナノ濾過膜に通じて濾過する乳酸の濃度は、特に限定されないが、高濃度であれば、透過液中に含まれる乳酸濃度も高いため、濃縮する際のエネルギー削減ができ、コスト削減にも好適である。また、ナノ濾過膜の非透過側に残存している乳酸は工程Aにリサイクルしてもよく、これによりトータルの乳酸収率を向上することができる。

[0021] 本発明は、上記工程Aの後に、乳酸水溶液を蒸留し、蒸気側から乳酸を回収する工程（工程B）に供することを特徴としている。

[0022] 蒸留工程に供する乳酸水溶液の乳酸濃度に特に制限はないが、溶液中の乳酸濃度が低すぎると蒸留設備が大きくなり、濃度が高すぎるとオリゴマー化して収率が低下するおそれがあるため、40～95重量%、より好ましくは60～90重量%であれば好適に蒸留を行うことができる。また、蒸留工程は、1 Pa以上大気圧（常圧、約101 kPa）以下の減圧下で行われる。10 Pa以上30 kPa以下の減圧下で行えば、蒸留温度を低減できることからより好ましい。減圧下で行う場合の蒸留温度は、20℃以上200℃以下で行われるが、180℃以上で蒸留を行った場合、不純物の影響により、乳酸がラセミ化するおそれがあるため、50℃以上180℃以下、より好ましくは60℃以上150℃以下であれば、好適に乳酸の蒸留を行うことができる。

[0023] 乳酸は構造上、脱水条件（加熱、減圧）によりオリゴマー化しやすいため、可能な限り滞留時間を低減させることが好ましい。したがって、蒸留装置として、落下フィルム蒸発装置、拭き取りフィルム蒸発装置などの薄膜蒸発装置を用いることで短時間の蒸留を達成できるため、乳酸の回収率を向上できることから好ましい。なお、上記蒸留装置を使用して、連続的な蒸留、すなわち、連続的な乳酸含有溶液の供給と蒸気側からの連続的な乳酸の回収を行ってもよい。また、蒸留装置で気化した乳酸は、コンデンサーによって冷

却回収される。蒸気相には、乳酸とともに水や低沸点成分も含まれるため、1 段目のコンデンサーで乳酸、および場合によっては任意の割合の水を凝縮させ、2 段目のコンデンサーで残りの水や低沸点成分を凝縮させるなど、複数のコンデンサーを用いてもよい。

[0024] なお、工程 B に供する乳酸水溶液の濃度が低い場合には、工程 B の前段で乳酸を濃縮しておくことが好ましい。乳酸含有水溶液の濃縮方法としては、当業者に公知の一般的な方法でよく、例えば、逆浸透膜を用いる方法や、エバポレーターによる加熱濃縮、蒸発法などが適用でき、これらの手法を組み合わせてもよい。本発明においては、濃縮エネルギー削減の点から、逆浸透膜を用いる方法が好ましく適用される。

[0025] 逆浸透膜とは、RO 膜とも呼ばれるものであり、ナノ濾過膜と比較して一価のイオンの阻止率が高い性質を利用して、海水の淡水化や半導体を洗浄する超純水を必要とする電子産業分野で大量に使用される膜である。

[0026] 逆浸透膜を用いる方法は、乳酸含有水溶液を逆浸透膜に通じて濾過することで膜の透過側に水を透過させ、乳酸を膜の非透過側に保持することで濃縮する方法である。本発明で好ましく使用される逆浸透膜としては、酢酸セルロース系のポリマーを機能層とした複合膜（以下、酢酸セルロース系の逆浸透膜ともいう）またはポリアミドを機能層とした複合膜（以下、ポリアミド系の逆浸透膜ともいう）が挙げられる。ここで、酢酸セルロース系のポリマーとしては、酢酸セルロース、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酪酸セルロース等のセルロースの有機酸エステル単独もしくはこれらの混合物並びに混合エステルを用いたものが挙げられる。ポリアミドとしては、脂肪族および／または芳香族のジアミンをモノマーとする線状ポリマーまたは架橋ポリマーが挙げられる。膜形態としては、平膜型、スパイラル型、中空糸型など適宜の形態のものが使用できる。

[0027] 本発明で使用される逆浸透膜の具体例としては、例えば、東レ株式会社製ポリアミド系逆浸透膜モジュールである SU-710、SU-720、SU-720F、SU-710L、SU-720L、SU-720LF、SU-

720R、SU-710P、SU-720P、SU-810、SU-820、SU-820L、SU-820FA、TM800、TM800C、TM800A、TM800H、TM800E、TM800L、同社酢酸セルロース系逆浸透膜SC-L100R、SC-L200R、SC-1100、SC-1200、SC-2100、SC-2200、SC-3100、SC-3200、SC-8100、SC-8200、日東電工株式会社製NTR-759HR、NTR-729HF、NTR-70SWC、ES10-D、ES20-D、ES20-U、ES15-D、ES15-U、LF10-D、アルファバル製RO98pHt、RO99、HR98PP、CE4040C-30D、GE製“GESepa”、Filmtec製BW30-4040、TW30-4040、XLE-4040、LP-4040、LE-4040、SW30-4040、SW30HRL-4040などが挙げられる。

[0028] 本発明において、逆浸透膜による濃縮は、圧力をかけて行うが、その濾過圧は、1MPaより低ければ膜透過速度が低下し、8MPaより高ければ膜の損傷に影響を与えるため、1MPa以上8MPa以下の範囲であることが好ましい。また、濾過圧が1MPa以上7MPa以下の範囲であれば、膜透過流束が高いことから、乳酸含有水溶液を効率的に濃縮することができる。膜の損傷に影響を与える可能性が少ないことから最も好ましくは、2MPa以上6MPa以下の範囲である。低濃度の乳酸含有水溶液においては、逆浸透膜を用いる方法が低コストであるため特に好ましい。

[0029] 次に、本発明では工程Bで回収した乳酸を晶析し、固液分離により乳酸結晶を回収する工程（工程C）に供する。工程A、工程Bを経た乳酸を工程Cに供することで、従来の乳酸晶析で得られる乳酸結晶よりも固液分離性に優れた乳酸結晶が得られる。

[0030] 工程Cにおける乳酸の晶析方法に特に制限はなく、通常用いられる方法で行うことができる。例えば、乳酸含有溶液を冷却することで乳酸を過飽和状態とする方法（冷却結晶化）、溶媒（水）を蒸発させることで乳酸を過飽和状態とする方法（蒸発結晶化）、溶媒（水）を蒸発させて乳酸溶液を冷却し

つつ濃縮することで過飽和状態とする方法（断熱結晶化）などが挙げられる。上記結晶化方法の中でも、冷却に投入するエネルギーを削減できることから、断熱結晶化が好ましく適用できる。また、上記結晶化において、連続的な結晶化、すなわち、連続的な乳酸含有溶液の供給と連続的な乳酸スラリーの抜き取りを行ってもよい。なお、上記結晶化に際して、種晶を添加してもよい。

[0031] 工程Cにおける乳酸結晶と残存液（母液）の固液分離には公知の固液分離方法を適用できる。具体的には、傾斜法、遠心分離、または定性濾紙を用いた吸引濾過等によって乳酸結晶を回収することができる。なお、結晶を回収した後の母液は、発酵培養液や工程A～C等の乳酸製造工程にリサイクルすることができ、それによりトータルの乳酸回収率を高めることができる。

[0032] 工程Cで得られた乳酸結晶は、従来の方法で得られる乳酸結晶よりも固液分離性に優れることを特徴とする。本明細書における固液分離性は得られる乳酸結晶の含水率を指標とする。乳酸結晶の含水率は結晶中に残存する母液量を反映し、含水率が高ければ母液由来の不純物が含まれることになり、その結果、得られる乳酸結晶の純度が悪化してしまうことになる。

[0033] また、工程Cで得られた乳酸結晶は高純度であり、ポリ乳酸の原料などの高い純度が求められる用途に適用可能であるが、さらに高純度の結晶を得るために、結晶に付着した母液を洗浄液によって洗浄してもよい。洗浄液としては、生成した乳酸結晶が溶解して結晶回収率が低下することを防止するため、乳酸を溶解しない貧溶媒を用いることが好ましい。このような貧溶媒としては、乳酸濃度が80～100重量%程度の乳酸水溶液を用いることが好ましく、本発明で得られた乳酸結晶の一部を水に溶解させて上記濃度の水溶液を調製し、洗浄液として用いることがより好ましい。なお、上述の通り工程Cで得られる乳酸結晶は母液の残存が少ないことから、使用する洗浄液の量を少なくすることができる。洗浄液は上述の固液分離方法にて洗浄結晶と分離した後、工程Cの母液と同様に乳酸製造工程にリサイクルすることが好ましい。

[0034] さらに本発明は、前述の乳酸製造工程で得られた乳酸を原料としてポリ乳酸を製造する工程（工程D）を含むポリ乳酸の製造方法に関する。

[0035] ポリ乳酸とは、L-乳酸単位またはD-乳酸単位ホモポリマーや、ポリ-L-乳酸単位からなるセグメントとポリ-D-乳酸単位からなるセグメントにより構成されるポリ乳酸ブロック共重合体や、乳酸以外の他のモノマーとの共重合体を含む。共重合体である場合、乳酸以外の他のモノマー単位としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール、ヘプタンジオール、ヘキサンジオール、オクタンジオール、ノナンジオール、デカンジオール、1,4-シクロヘキサンジメタノール、ネオペンチルグリコール、グリセリン、ペンタエリスリトール、ビスフェノールA、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびポリテトラメチレングリコールなどのグリコール化合物、シュウ酸、アジピン酸、セバシン酸、アゼライン酸、ドデカンジオン酸、マロン酸、グルタル酸、シクロヘキサンジカルボン酸、テレフタル酸、イソフタル酸、フタル酸、ナフタレンジカルボン酸、ビス(p-カルボキシフェニル)メタン、アントラセンジカルボン酸、ジフェニルエーテルジカルボン酸、ナトリウムスルホイソフタル酸、テトラブチルホスホニウムイソフタル酸などのジカルボン酸、グリコール酸、ヒドロキシプロピオン酸、ヒドロキシ酪酸、ヒドロキシ吉相酸、ヒドロキシカプロン酸、ヒドロキシ安息香酸などのヒドロキシカルボン酸、カプロラクトン、バレロラクトン、プロピオラクトン、ウンデカラクトン、1,5-オキセパン-2-オンなどのラクトン類を挙げることができる。上記他の共重合成分の共重合量は、全単量体成分に対し、0～30モル%であることが好ましく、0～10モル%であることが好ましい。

[0036] 工程Dとしては一般のポリ乳酸の製造方法を利用することができる。具体的には、乳酸を原料として、一旦、環状2量体であるラクチドを生成せしめ、その後、開環重合を行う2段階のラクチド法と、当該原料を溶媒中で直接脱水重縮合を行う一段階の直接重合法などが知られており、いずれの製法を利用してもよい。直接重合法を用いる場合、原料の乳酸が高純度であること

が必要とされるが、本発明の乳酸であれば、直接重合法に十分適用可能である。また、直接重合法を行う溶媒としては、重合に影響を及ぼさなければ特に制限は無く、水や有機溶媒を用いることができる。有機溶媒の場合、例えば、芳香族炭化水素類が挙げられる。芳香族炭化水素類としては、例えば、トルエン、キシレン、ナフタレン、クロロベンゼン、ジフェニルエーテルなどが挙げられる。

[0037] 直接重合法によりポリ乳酸を製造する場合、縮合反応で生成する水を系外に排出することにより、重合を促進することができる。系外に排出する方法としては、減圧条件下で重合を行うことが好ましく、具体的には、7 kPa以下、より好ましくは1.5 kPa以下である。

[0038] また、重合反応に触媒を用いることにより、重合時間を短縮することができる。触媒としては、例えば、錫、亜鉛、鉛、チタン、ビスマス、ジルコニウム、ゲルマニウム、アンチモン、アルミニウムなどの金属及びその誘導体が挙げられる。誘導体としては、金属アルコキシド、カルボン酸塩、炭酸塩、酸化物、ハロゲン化物が好ましい。具体的には、塩化錫、オクチル酸錫、塩化亜鉛、酸化鉛、炭酸鉛、塩化チタン、アルコキシチタン、酸化ゲルマニウム、酸化ジルコニウムなどが挙げられ、これらの中でも錫化合物が好ましく、酢酸錫またはオクチル酸錫がより好ましい。

実施例

[0039] 以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0040] 本実施例における乳酸の濃度や乳酸結晶の特性値は、以下の測定法によって求めた。

[0041] A. 乳酸濃度

各工程における乳酸濃度は、高速液体クロマトグラフィー（株式会社島津製作所製）により以下の条件で測定した。

カラム：Shim-pack SPR-H（株式会社島津製作所製）

移動相：5 mM p-トルエンスルホン酸（流速0.8 mL/min）

反応液：5 mM p-トルエンスルホン酸、20 mM ビストリス、0.1 mM EDTA・2Na（流速0.8 mL/min）

検出方法：電気伝導度

温度：45℃。

[0042] B. 晶析収率

晶析工程への供給液中の乳酸量と晶析工程で得た結晶中の乳酸量から、（式1）によって算出した。

晶析収率 = $100 \times (\text{結晶中の乳酸量}) / (\text{晶析工程への供給液中の乳酸量}) \cdots (\text{式1})$ 。

[0043] C. 乳酸結晶の含水率

乳酸結晶を0.1 g量り取り、カールフィッシャー水分計AQ-2200（平沼産業株式会社製）を用いて測定した。なお、同じ結晶について同様の測定を3度行い、その平均を含水率（重量%）とした。

[0044] D. 乳酸結晶の着色度（APHA）

乳酸結晶に純水を添加して90重量%乳酸水溶液とした後、比色計（日本電色工業株式会社製）を用いてAPHA単位色数として分析した。

[0045] 参考例1 バッチ発酵による乳酸の製造

微生物を用いた乳酸発酵はWO2012/147903号、実施例4（pH4）に従って行った。得られたD-乳酸発酵液（D-乳酸濃度40 g/L）は精密濾過膜（“マイクロザ”、旭化成株式会社製）で菌体を濾過し、以下の実施例で使用した。

[0046] 実施例1 乳酸発酵液を原料とした乳酸の製造例

（酸性物質添加によるフリー乳酸の取得）

参考例1で得られた乳酸発酵液20 Lを攪拌しながら濃硫酸（和光純薬工業株式会社製）をpH2.5になるまで滴下し、析出した硫酸カルシウムを定性濾紙No. 2（アドバンテック製）を用いて濾別し、濾液を乳酸含有水溶液として回収した。

[0047] （ナノ濾過膜による濾過）

乳酸含有水溶液を図 1 に示す膜分離装置によって精製した。ナノ濾過膜 2 にはスパイラル型膜エレメントの“SU-610”（東レ株式会社製）を用い、供給タンク 1 に上述の乳酸発酵液 20 L を注入し、供給水圧 2 MPa、供給水温 25℃に設定して運転し、ナノ濾過膜による濾過を行って膜透過液 4 を乳酸水溶液として回収した。

[0048] （乳酸水溶液の蒸留）

乳酸水溶液 6 L をロータリーエバポレーター（東京理化器械株式会社製）を用いて、減圧下（50 hPa）で水を蒸発させて濃縮し、40 重量%乳酸水溶液を得た。続いて、上記濃縮した乳酸水溶液 500 g を 56.25 g/h の速度で連続的に蒸留装置に供給し、600 Pa、150℃で減圧蒸留した。1 段目のコンデンサーを 45℃、2 段目のコンデンサーを 2℃に設定して、1 段目のコンデンサーから凝縮した 92 重量%乳酸水溶液 196 g を得た。

[0049] （蒸留した乳酸の晶析）

蒸留回収した 92 重量%乳酸水溶液 120 g に種晶 0.6 g を添加した後、25℃で 2 時間静置することで乳酸を晶析した。乳酸結晶を含むスラリーは定性濾紙 No. 4（φ60、桐山製作所製）を用いて 15 分間吸引濾過することで固液分離した後、結晶をさらに“VIVASPIN”20（0.2 μm、ザルトリウス株式会社製）を用いて 13,000 rpm、25℃で 20 分間遠心濾過することで乳酸結晶を得た。晶析収率、結晶の含水率、および結晶の着色度を評価した結果を表 1 に示す。

[0050] 比較例 1 ナノ濾過膜濾過をしない乳酸の製造例

（酸性物質添加によるフリー乳酸の取得）

実施例 1 と同様の手順で、参考例 1 で得られた乳酸発酵液 6 L に硫酸添加してフリー乳酸を含む濾液を乳酸含有水溶液として回収した。

[0051] （乳酸含有水溶液の蒸留）

乳酸含有水溶液 6 L をロータリーエバポレーター（東京理化器械株式会社製）を用いて、減圧下（50 hPa）で水を蒸発させて濃縮し、40 重量%

乳酸含有水溶液を得た。続いて、上記濃縮した乳酸含有水溶液 500 g を 56.25 g/h の速度で連続的に供給するとともに、600 Pa、150℃で減圧蒸留した。1 段目のコンデンサーを 45℃、2 段目のコンデンサーを 2℃に設定して、1 段目のコンデンサーから凝縮した 92 重量%乳酸水溶液 146 g を得た。

[0052] (蒸留した乳酸の晶析)

蒸留回収した 92 重量%の乳酸水溶液 120 g に種晶 0.6 g を添加した後、25℃で 2 時間静置することで乳酸を晶析した。乳酸結晶を含むスラリーは定性濾紙 No. 4 (φ60、桐山製作所製) を用いて 15 分間吸引濾過することで固液分離した後、結晶をさらに“VIVASPIN”20 (0.2 μm、ザルトリウス株式会社製) を用いて 13,000 rpm、25℃で 20 分間遠心濾過することで乳酸結晶を得た。晶析収率、結晶の含水率、および結晶の着色度を評価した結果を表 1 に示す。

[0053] 比較例 2 蒸留をしない乳酸の製造例

(酸性物質添加によるフリー乳酸の取得)

実施例 1 と同様の手順で、参考例 1 で得られた乳酸発酵液 20 L に硫酸添加してフリー乳酸を含む濾液を乳酸含有水溶液として回収した。

[0054] (ナノ濾過膜による濾過)

上述の発酵液を図 1 に示す膜分離装置によって精製した。ナノ濾過膜 2 にはスパイラル型膜エレメントの“SU-610” (東レ株式会社製) を用い、供給タンク 1 に上述の乳酸発酵液 20 L を注入し、供給水圧 2 MPa、供給水温 25℃に設定して運転し、ナノ濾過膜による濾過を行って膜透過液 4 を乳酸水溶液として回収した。

[0055] (ナノ濾過膜透過液の晶析)

乳酸水溶液 4 L をロータリーエバポレーター (東京理化器械株式会社製) を用いて、減圧下 (50 hPa) で水を蒸発させて濃縮し、92 重量%乳酸水溶液を得た。続いて、この 92 重量%乳酸水溶液 120 g に種晶 0.6 g を添加した後、25℃で 2 時間静置することで乳酸を晶析した。乳酸結晶を

含むスラリーは定性濾紙No. 4（φ60、桐山製作所製）を用いて15分間吸引濾過することで固液分離した後、結晶をさらに“VIVASPIN”20（0.2 μm、ザルトリウス株式会社製）を用いて13,000 rpm、25℃で20分間遠心濾過することで乳酸結晶を得た。晶析収率、結晶の含水率、および結晶の着色度を評価した結果を表1に示す。

[0056]

[表1]

【表1】

	精製工程			晶析収率 (%)	含水率 (重量%)	着色度 (APHA)
	ナノ濾過膜	蒸留	晶析			
実施例 1	有	有	有	32.3	2.5	2
比較例 1	無	有	有	30.9	3.3	4
比較例 2	有	無	有	29.8	4.6	18

[0057] 表1に示したように、実施例1では晶析工程の前にナノ濾過膜濾過、蒸留を実施することにより乳酸結晶の含水率が顕著に低いことが示された。

[0058] 実施例2 乳酸の重合試験、ポリ乳酸の物性評価

実施例1で得た乳酸結晶を直接脱水重縮合して、得られたポリ乳酸の物性を分析した。実施例1で得られた乳酸結晶に水を添加して調製した90重量%乳酸水溶液30gを攪拌装置のついた反応容器中で、800Pa、160℃、3.5時間加熱し、オリゴマーを得た。次いで、酢酸錫(II)(関東化学株式会社製)0.024g、メタンスルホン酸(和光純薬工業株式会社製)0.066gをオリゴマーに添加し、500Pa、180℃、7時間加熱し、プレポリマーを得た。次いで、プレポリマーをオーブンで120℃、2時間加熱して結晶化した。得られたプレポリマーを、ハンマー粉砕機を用いて粉砕し、ふるいにかけて平均粒子径0.1mmの大きさの粉体を得た。固相重合工程では、プレポリマーを油回転ポンプを接続したオーブンに導入して、加熱減圧処理を行った。圧力は50Pa、加熱温度は140℃:10時間、150℃:10時間、160℃:20時間とした。得られたポリ乳酸は以下の条件で重量平均分子量分析、融点分析、熱重量減少率分析、着色度分析を行った。

[0059] (ポリ乳酸の重量平均分子量分析)

重合したポリ乳酸の重量平均分子量(Mw)は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)により測定した標準ポリメチルメタクリレート換算の重量平均分子量の値である。GPC測定は、GPCシステムとしてHLC8320GPC(東ソー株式会社製)を用い、カラムにTSK-GEL SuperHM-M(東ソー製)を直列に2本接続したものを使用し、示差屈折計によって検出した。測定条件は、流速0.35mL/分とし、溶媒にヘキサフルオロイソプロパノールを用い、試料濃度1mg/mLの溶液0.02mL注入した。

[0060] (ポリ乳酸の融点分析)

重合したポリ乳酸の融点は、示差走査型熱量計DSC7020(エスアイアイ・ナノテクノロジー株式会社製)により測定した値であり、測定条件は、試料10mg、窒素雰囲気下、昇温速度20℃/分で行った。

[0061] (ポリ乳酸の熱重量減少率分析)

重合したポリ乳酸の熱重量減少率は、示差熱重量同時測定装置 T G / D T A 7 2 0 0（エスアイアイ・ナノテクノロジー株式会社製）を用いて測定した。測定条件は、試料 1 0 m g、窒素雰囲気下、2 0 0℃一定、加熱時間 2 0 分とした。乳酸の直接重合により得られたポリ乳酸の融点は 1 6 7. 3℃、熱重量減少率は 4. 6 %であった。

[0062] （ポリ乳酸の着色度分析）

重合したポリ乳酸 0. 4 g を、クロロホルム 3 7 g に完全に溶解させ、着色度を比色計（日本電色製）により A P H A 単位色数として分析した。

[0063] 上記ポリ乳酸の物性分析の結果を表 2 に示す。

[0064] 比較例 3、4 乳酸の重合試験、ポリ乳酸の重合評価

比較例 1 および比較例 2 で得た乳酸を用いた以外は実施例 2 と同様の手順でポリ乳酸を重合および物性分析した。結果を表 2 に示す。

[0065] [表2]

【表 2】

	重量平均分子量 (Mw)	融点 (℃)	重量減少率 (%)	着色度 (A P H A)
実施例 2	2 1 4 0 0 0	1 6 7. 5	5. 1	4
比較例 3	1 8 1 0 0 0	1 6 5. 1	6. 1	8
比較例 4	1 7 3 0 0 0	1 6 3. 4	6. 5	1 7

[0066] 表 2 に示したように、実施例 2 では比較例 2 および比較例 3 と比較して全ての物性値において優れたポリ乳酸が得られることが示された。

産業上の利用可能性

[0067] 本発明により得られる乳酸は、本発明の乳酸は、食品、医薬品のほか、プラスチックであるポリ乳酸のモノマー原料として好適に用いられる。また、本発明により得られるポリ乳酸はプラスチックとして工業的用途に用いられる。

符号の説明

[0068] 1 供給タンク

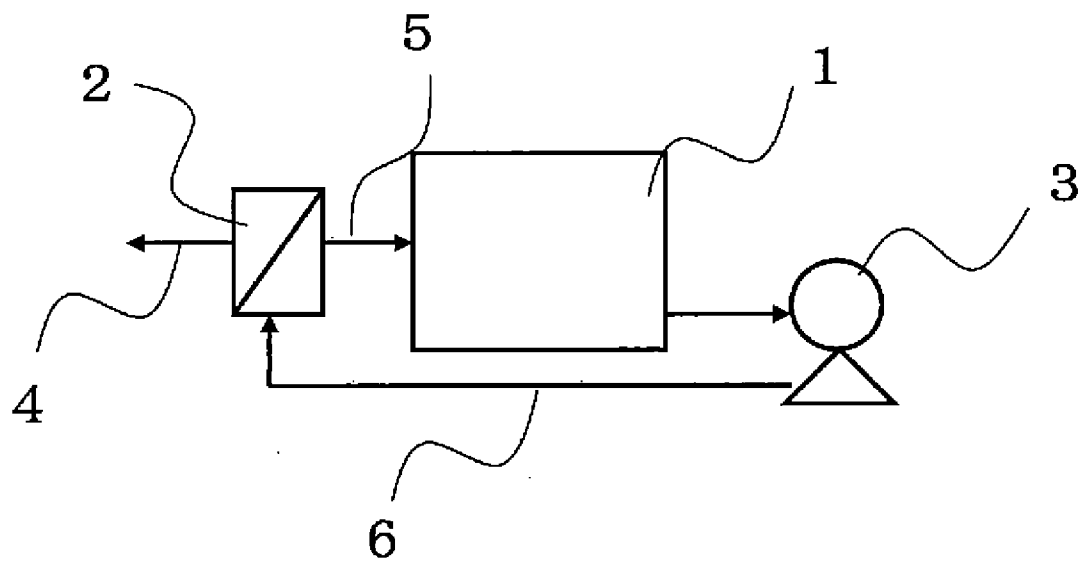
- 2 ナノ濾過膜エレメント
- 3 高圧ポンプ
- 4 ナノ濾過膜透過液の流れ
- 5 ナノ濾過膜非透過液の流れ
- 6 ナノ濾過膜供給水の流れ

請求の範囲

- [請求項1] 乳酸含有水溶液をナノ濾過膜に通じて濾過して透過側から乳酸水溶液を回収する工程（工程A）、乳酸水溶液を蒸留し、蒸気側から乳酸を回収する工程（工程B）および工程Bで得られた乳酸を晶析し、固液分離により乳酸結晶を回収する工程（工程C）を含む、乳酸の製造方法。
- [請求項2] 乳酸含有水溶液が微生物発酵由来である、請求項1に記載の乳酸の製造方法。
- [請求項3] 請求項1または2に記載の乳酸の製造方法により乳酸を製造する工程および該乳酸を原料としてポリ乳酸を製造する工程（工程D）を含む、ポリ乳酸の製造方法。
- [請求項4] 前記工程（D）が乳酸を直接脱水重縮合する工程である、請求項3に記載のポリ乳酸の製造方法。

[図1]

【図1】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/073454

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C51/47(2006.01)i, B01D61/02(2006.01)i, C07C59/08(2006.01)i, C12P7/56(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C51/47, B01D61/02, C07C59/08, C12P7/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-540090 A (Purac Biochem B.V.), 26 November 2002 (26.11.2002), paragraphs [0003], [0012], [0017], [0042] & US 6630603 B1 column 1, lines 17 to 30; column 3, lines 23 to 26, 64 to 66; example 1 & EP 1163200 B1 & WO 2000/056693 A1 & CN 1344241 A	1-4
Y	WO 2009/004922 A1 (Toray Industries, Inc.), 08 January 2009 (08.01.2009), paragraphs [0056] to [0096] & US 2010/0190222 A1 paragraphs [0060] to [0091] & EP 2175029 A1 & CA 2690492 A1 & KR 10-2010-0024915 A	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 November, 2014 (10.11.14)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2014 (18.11.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/073454

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/074222 A1 (Toray Industries, Inc.), 01 July 2010 (01.07.2010), paragraphs [0175] to [0189], [0197] to [0213]; claim 10 & US 2011/0263811 A1 paragraphs [0223] to [0236], [0244] to [0260]; claim 10 & EP 2374895 A1 & CA 2748354 A1 & CN 102264911 A	1-4
Y	JP 2009-201506 A (Toray Industries, Inc.), 10 September 2009 (10.09.2009), paragraphs [0068] to [0082] (Family: none)	3-4
Y	WO 2012/147903 A1 (Toray Industries, Inc.), 01 November 2012 (01.11.2012), paragraph [0004] & US 2014/0051138 A1 paragraph [0004]	3-4
A	JP 2012-012322 A (Toray Industries, Inc.), 19 January 2012 (19.01.2012), paragraphs [0130] to [0157] (Family: none)	1-4
A	JP 2009-034030 A (Toray Industries, Inc.), 19 February 2009 (19.02.2009), paragraphs [0064] to [0070] (Family: none)	1-2
A	JP 2010-189310 A (Toray Industries, Inc.), 02 September 2010 (02.09.2010), paragraph [0049] (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C51/47(2006.01)i, B01D61/02(2006.01)i, C07C59/08(2006.01)i, C12P7/56(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C51/47, B01D61/02, C07C59/08, C12P7/56

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2002-540090 A (ピュラク・バイオケム・ベー・ブイ) 2002. 11. 26, 【0003】, 【0012】, 【0017】, 【0042】 & US 6630603 B1, 第1欄第17-30行, 第3欄第23-26行, 64-66行, EXAMPLE 1 & EP 1163200 B1 & WO 2000/056693 A1 & CN 1344241 A	1 - 4
Y	WO 2009/004922 A1 (東レ株式会社) 2009. 01. 08, [0056] - [0096] & US 2010/0190222 A1, [0060]-[0091] & EP 2175029 A1 & CA 2690492 A1 & KR 10-2010-0024915 A	1 - 4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 0 . 1 1 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 8 . 1 1 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

増山 慎也

4 H

3 6 4 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2010/074222 A1 (東レ株式会社) 2010. 07. 01, [0 1 7 5] - [0 1 8 9], [0 1 9 7] - [0 2 1 3], 請求項 1 0 & US 2011/0263811 A1, [0223]-[0236], [0244]-[0260], 請求項 1 0 & EP 2374895 A1 & CA 2748354 A1 & CN 102264911 A	1 - 4
Y	JP 2009-201506 A (東レ株式会社) 2009. 09. 10, 【 0 0 6 8 】 - 【 0 0 8 2 】 (ファミリーなし)	3 - 4
Y	WO 2012/147903 A1 (東レ株式会社) 2012. 11. 01, [0 0 0 4] & US 2014/0051138 A1, [0004]	3 - 4
A	JP 2012-012322 A (東レ株式会社) 2012. 01. 19, 【 0 1 3 0 】 - 【 0 1 5 7 】 (ファミリーなし)	1 - 4
A	JP 2009-034030 A (東レ株式会社) 2009. 02. 19, 【 0 0 6 4 】 - 【 0 0 7 0 】 (ファミリーなし)	1 - 2
A	JP 2010-189310 A (東レ株式会社) 2010. 09. 02, 【 0 0 4 9 】 (ファミリーなし)	1 - 4