



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2009118566/04**, **28.11.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.11.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

28.11.2006 EP 06124934.8**26.07.2007 EP 07113211.2**(43) Дата публикации заявки: **10.01.2011** Бюл. № 1(45) Опубликовано: **27.05.2012** Бюл. № 15(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **JP 9040663 A**, **10.02.1997**. **JP 2004149418 A**, **27.05.2004**. **JP 8193123 A**, **30.07.1996**. **JP 63152956 A**, **25.06.1988**. **SU 1685952 A1**, **23.10.1991**. **RU 2155149 C2**, **27.08.2000**.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **29.06.2009**(86) Заявка РСТ:
EP 2007/062919 (28.11.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/065132 (05.06.2008)

Адрес для переписки:

**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову**

(72) Автор(ы):

ДЕ ВОС Сикко (NL)

(73) Патентообладатель(и):

ПУРАК Биокем БВ (NL)**(54) СТАБИЛЬНЫЕ ЧАСТИЦЫ ЛАКТИДА**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения частиц лактида, применяемых для получения полимолочной кислоты. Способ заключается в формировании лактида для образования частиц, имеющих соотношение поверхность/объем менее 3000 м⁻¹. Указанное формирование представляет собой экструзию, образование пастилок, гранулирование,

таблетирование или образование хлопьев. Технический результат - получение стабильных частиц лактида для хранения и транспортировки при комнатной температуре, которые можно применять в качестве исходного материала для производства полимолочной кислоты для основных областей применения. 2 н. и 13 з.п. ф-лы, 3 табл., 2 ил., 6 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C08G 63/08 (2006.01)*C08G 63/00* (2006.01)*C07D 319/12* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009118566/04, 28.11.2007**(24) Effective date for property rights:
28.11.2007

Priority:

(30) Convention priority:

28.11.2006 EP 06124934.8**26.07.2007 EP 07113211.2**(43) Application published: **10.01.2011 Bull. 1**(45) Date of publication: **27.05.2012 Bull. 15**(85) Commencement of national phase: **29.06.2009**

(86) PCT application:

EP 2007/062919 (28.11.2007)

(87) PCT publication:

WO 2008/065132 (05.06.2008)

Mail address:

**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

DE VOS Sikko (NL)

(73) Proprietor(s):

PURAK Biokem BV (NL)**(54) STABLE LACTIDE PARTICLES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to a method of producing lactide particles used to produce polylactic acid. The method involves moulding lactide to form particles having surface/volume ratio less than 3000 m^{-1} . Said moulding is extrusion,

formation of pastils, granulation, tableting or flaking.

EFFECT: obtaining stable lactide particles for storage and transportation at room temperature, which can be used as starting material for production of polylactic acid for primary fields of use.

15 cl, 4 tbl, 2 dwg, 6 ex

Настоящее изобретение относится к частицам лактида, точнее к частицам лактида, которые являются достаточно стабильными для хранения и транспортировки при комнатной температуре и которые обладают достаточно высоким качеством для использования в качестве исходного материала для полимолочной кислоты.

Непрерывное сокращение пространства для мусорных свалок и проблемы, связанные со сжиганием отходов, привели к необходимости разработки действительно биоразлагаемых полимеров для применения их в качестве заменителей небiorазлагаемых или частично биоразлагаемых полимеров на основе нефтепродуктов в упаковочных материалах, покрытиях для бумаги и других областях применения в немедицинской промышленности, именуемых в дальнейшем основными областями применения. Применение молочной кислоты и лактида для производства биоразлагаемого полимера широко известно в медицинской промышленности. Как описано в патенте США №5053485 (Nieuwenhuis et al.), такие полимеры применяют для изготовления биоразлагаемых швов, скобок, пластин для скрепления обломков кости и устройств для регулируемого высвобождения биологически активных веществ. Следует понимать, что способы, разработанные для производства полимеров, применяемых в медицинской промышленности, включают методики, которые отвечают требованиям высокой чистоты и биосовместимости конечного полимерного продукта. Кроме того, были разработаны способы получения малых объемов дорогостоящих продуктов с меньшим акцентом на стоимости производства и выходе продукта.

Известно, что молочная кислота при дегидратации претерпевает реакцию конденсации с образованием полимолочной кислоты. Dorough обнаружил и описал в патенте США №1995970, что получающаяся полимолочная кислота ограничена полимером с низкой молекулярной массой и ограниченной ценностью вследствие конкурирующей реакции деполимеризации, в которой образуется циклический димер молочной кислоты - лактид. При удлинении цепи полимолочной кислоты скорость реакции полимеризации уменьшается до тех пор, пока не достигает скорости реакции деполимеризации, которая фактически ограничивает молекулярную массу получающихся полимеров.

Поэтому в большинстве публикаций описаны способы получения полимолочной кислоты, где из молочной кислоты сначала получают форполимер, указанный форполимер деполимеризуют посредством катализатора с образованием неочищенного лактида (т.е. реакция циклизации), затем указанный неочищенный лактид очищают и применяют в качестве исходного материала для получения полимолочной кислоты посредством полимеризации с раскрытием цикла. Для целей данного описания применяемые термины "полимолочная кислота" и "полилактид" являются взаимозаменяемыми. Хорошо известно, что молочная кислота существует в двух формах, которые являются оптическими энантиомерами, обозначенными как D-молочная кислота и L-молочная кислота. Либо D-молочную кислоту, либо L-молочную кислоту, либо их смеси можно подвергнуть полимеризации с образованием полимолочной кислоты с умеренной молекулярной массой, которая после реакции циклизации образует лактид, как описано ранее. Лактид (иногда также называемый дилактидом), или циклический димер молочной кислоты, может обладать оптической активностью одного из трех типов в зависимости от того, состоит ли он из двух молекул L-молочной кислоты, двух молекул D-молочной кислоты или молекулы L-молочной кислоты и молекулы D-молочной кислоты, соединенных с образованием димера. Данные три вида димера обозначаются L-лактид, D-лактид и мезолактид,

соответственно. Кроме того, смесь 50/50 L-лактида и D-лактида с температурой плавления приблизительно 126°C в литературе часто называют D,L-лактид. Известно, что оптическая активность как молочной кислоты, так и лактида при некоторых условиях меняется, стремясь к оптически неактивному равновесному состоянию, где присутствуют равные количества D- и L-энантиомеров. Известно, что на скорость такой рацемизации влияют относительные концентрации D- и L-энантиомеров в исходных материалах, присутствие примесей или катализаторов и время при переменных температурах и давлениях. Оптическая чистота молочной кислоты или лактида имеет решающее значение для стереохимии полимолочной кислоты, полученной при полимеризации лактида с раскрытием цикла. Что касается полимолочной кислоты, то стереохимия и молекулярная масса являются ключевыми параметрами для качества полимера.

При приготовлении полимолочной кислоты для медицинской промышленности в качестве исходного материала часто применяют кристаллический порошкообразный лактид. Данное применение описано, например, в EP-A1-1310517. Указанные кристаллы, которые имеются в продаже в течение более 30 лет, являются высокогигроскопичными, и их упаковывают в инертной атмосфере во влаго- и воздухонепроницаемые пакеты и хранят в морозильных камерах (температура ниже 12°C). Ясно, что данные меры предосторожности нельзя предпринимать, когда полимолочную кислоту используют в основных областях применения, так как это может сделать продукт слишком дорогим. Размеры частиц порошка или кристаллов лактида обычно составляют от 0,05 до приблизительно 0,5 мм.

В публикациях, описывающих способы приготовления полимолочной кислоты для основных применений, полученный и очищенный лактид в расплавленной, жидкой форме подают непосредственно в реактор полимеризации для образования полилактида. См., например, EP 0623153 и патент США №6875839. При прямом превращении приготовленного лактида в полимолочную кислоту отрицательные воздействия относительной нестабильности лактида можно уменьшить регулированием времени пребывания лактида в реакторе. Однако данный способ требует объединения производства лактида и производства полимолочной кислоты. Это делает способ довольно негибким и создает входной барьер для новых производителей полимолочной кислоты, так как данный способ требует значительных капиталовложений в оборудование. Во-вторых, поскольку качество лактида имеет решающее значение для молекулярной массы и стереохимии, которую можно получить в полимолочной кислоте, а процесс циклизации и очистка требуют строгого регулирования температуры, давления и времени пребывания, это также является наиболее чувствительной частью способа производства полимолочной кислоты. Риск неудачи на данной стадии способа еще более повышает входной барьер. Если бы новых производителей полимолочной кислоты для основных применений можно было просто обеспечить стабильным высококачественным лактидом, то эта нагрузка была бы снята с них, и можно было бы в настоящее время заменить полимеры на основе нефтепродуктов полимолочной кислотой. Было предложено транспортировать лактид в расплавленном состоянии (температура плавления D-лактида и L-лактида составляет 97°C). Не считая того, что данный тип транспортировки является дорогим, транспортировка и хранение расплавленного лактида также оказывают вредное воздействие на качество лактида, т.к. при данных температурах ускоряются реакции рацемизации, гидролиза и окисления. Та же проблема возникает в способе прямого превращения, когда время пребывания лактида точно не регулируют.

В этой связи настоящее изобретение направлено на получение стабильных частиц лактида, где соотношение поверхность/объем частицы составляет менее 3000 м^{-1} .

Авторы обнаружили, что частицы лактида, которые удовлетворяют данному требованию, являются достаточно стабильными для хранения и транспортировки при комнатной температуре, и их можно легко применять в качестве исходного материала для производства молочной кислоты для основных областей применения. Под стабильными частицами лактида понимают, что при хранении частиц лактида, имеющих начальное содержание свободной кислоты не более 5 экв/кг, на воздухе при 20°C содержание свободной кислоты остается ниже 2000 после 10 недель хранения. Кристаллические порошкообразные лактиды, применяемые в медицинской промышленности, не являются стабильными в течение длительного времени.

Как было упомянуто выше, оптическая чистота лактида является очень важной для стереохимии получаемой полимолочной кислоты. Поэтому предпочтительно, чтобы лактид, присутствующий в частицах согласно изобретению, содержал более 95 мас.% D- или L-лактида, предпочтительно более 98,5 мас.% D- или L-лактида, наиболее предпочтительно более 99,5 мас.% D- или L-лактида.

Частицы лактида согласно изобретению можно приготовить, подвергая лактид (например, в расплавленной или кристаллической порошкообразной форме) процессу формования. Подходящими процессами формования являются экструзия, таблетирование, гранулирование, образование хлопьев и т.д. Частицы, образованные в процессе формования, могут представлять собой шарики, таблетки, пастилки, гранулы и/или агломераты. Данные термины применяют на всем протяжении описания, в зависимости от термина, обычно применяемого в рассматриваемом процессе формования.

Термин "расплавленный" означает, что по меньшей мере часть лактида находится при температуре, равной или превышающей температуру плавления лактида.

Устройство, применяемое для процесса формования, или по меньшей мере те его части, которые вступают в контакт с лактидом, предпочтительно изготавливать из стойкого к коррозии материала, такого как нержавеющая сталь. Кроме того, во избежание поглощения воды частицами лактида, процесс формования предпочтительно проводить в атмосфере инертного газа или в сухой атмосфере, например в атмосфере азота или сухого воздуха.

Посредством экструзии через одну или более головок можно получить цилиндрические или стержнеобразные частицы. При рассмотрении соотношения поверхность/объем частиц лактида данные цилиндрические или стержнеобразные частицы являются предпочтительными. Кроме того, данный процесс формования является предпочтительным, поскольку технологическое оборудование для получения полилактида из лактида легко может перерабатывать частицы данной формы из-за относительно однородного размера и формы частиц. При необходимости экструдеры охлаждают, чтобы избежать локального перегрева лактида. Подходят любые экструдеры, традиционно применяемые в производстве пластмасс, металлического порошка, в пищевой и керамической промышленности, такие как шнековые экструдеры, например одно- и двухшнековые экструдеры и экструдеры с радиальным экраном и т.д.

Подходящими таблеточными машинами являются, например, дисковая таблеточная машина, например, GMF® или Rotoformer®, например, Sandvik. Здесь лактид плавят, и капли помещают на диск или ленту с регулируемой температурой. Авторы обнаружили, что посредством таблетирования из лактида можно изготовить

прочные гранулы однородной формы. Хотя соотношение поверхность/объем получающихся по существу полусферических частиц лактида несколько выше, чем для цилиндрических или стержнеобразных частиц, полусферические частицы лактида являются предпочтительными, поскольку технологическое оборудование для

5 получения полилактида из лактида легко может перерабатывать частицы данной формы из-за относительно однородного размера и формы частиц. Кроме того, при таком процессе формования практически не происходит образования пыли, а получающиеся пастилки почти не чувствительны к абразивному истиранию во время

10 транспортировки или любого другого механического перемещения. По сравнению с частицами, изготовленными экструдером, пастилки обычно легче дозировать в реакторы для получения полимолочной кислоты, особенно когда применяют полимеризацию путем реакционной экструзии. Термин "относительно однородный" означает, что размеры по меньшей мере 90 мас.% пастилок находятся в интервале

15 $\pm 30\%$ от среднего диаметра. Предпочтительно, размеры по меньшей мере 95 мас.% частиц находятся в интервале $\pm 10\%$ от среднего диаметра. Термин "по существу полусферический" означает, что форма частицы в основном полусферическая, но может быть несколько сплюсненной, т.е. высота частицы составляет от 50 до 30% от ее

20 диаметра.

При использовании хлопьеобразования в качестве процесса формования при необходимости после формования выполняют стадию просеивания, чтобы избежать образования пыли во время транспортировки и дальнейшей обработки для получения полилактида.

25 При гранулировании капли лактида падают в жидкостную ванну, и таким образом можно получить сферические частицы. Если для ванны применяют воду, то необходима тщательная сушка частиц лактида.

Независимо от формы предпочтительными являются частицы со средним

30 диаметром по меньшей мере 3 мм, т.к. в этом случае обеспечено оптимальное соотношение поверхность/объем. Более предпочтительными являются частицы, имеющие средний диаметр от 3 до 10 мм.

Содержание воды в лактиде является важным фактором для стабильности частиц лактида. Загрязнение водяным паром приводит к размыканию цикла, вызывая

35 превращение лактида в лактилмолочную кислоту и молочную кислоту. Установлено, что при содержании воды ниже 200 ppm (частей на миллион) стабильность частиц лактида при хранении при комнатной температуре в воздухонепроницаемых и паронепроницаемых пакетах гарантирована в течение нескольких месяцев.

Предпочтительное содержание воды составляет менее 100 ppm (частей на миллион), так как это дополнительно повышает стабильность лактида. Содержание воды в лактиде можно измерить посредством титрования по методу Карла Фишера, как

40 известно специалистам в данной области. Для стабильности и качества лактида также является важным содержание в лактиде кислоты (либо молочной кислоты, либо лактилмолочной кислоты). Наличие молочной кислоты и/или лактилмолочной кислоты в веществе, подаваемом на конечную стадию полимеризации, приводит к образованию полимера с ограниченной молекулярной массой. Если содержание

45 свободной кислоты ниже 50 миллиэквивалентов на кг лактида ($\text{мэкв} \cdot \text{кг}^{-1}$), то стабильность частиц лактида при хранении при комнатной температуре в воздухонепроницаемых и паронепроницаемых пакетах гарантирована в течение

50 нескольких месяцев. Предпочтительное содержание кислоты составляет менее 20 $\text{мэкв} \cdot \text{кг}^{-1}$, так как это дополнительно повышает стабильность лактида. Наиболее

предпочтительное содержание кислоты составляет от 0 до 10 мэкв·кг⁻¹. Содержание кислоты можно измерить посредством титрования с применением, например, метилата натрия или метилата калия, что понятно специалистам в данной области.

Лактид, применяемый в качестве исходного материала для процесса формования, можно приготовить посредством любого традиционного способа получения лактида, такого как удаление воды из раствора молочной кислоты или реакция конденсации сложных эфиров молочной кислоты (лактатов), сопровождаемая реакцией циклизации в реакторе для получения лактида с помощью катализатора. Если требуется, перед процессом формования неочищенный лактид дополнительно очищают, например, дистилляцией и/или кристаллизацией.

Реактор для получения лактида может быть любого подходящего типа, который разработан для теплочувствительных материалов. Наиболее предпочтительным является реактор, который может поддерживать равномерную толщину пленки, например испаритель с падающей пленкой или тонкопленочный испаритель с перемешиванием, т.к. образование пленки увеличивает скорость массопереноса. При увеличении скорости массопереноса лактид может быстро образовываться и испаряться, а когда лактид испаряется, получают больше лактида, в соответствии с равновесной реакцией полимолочная кислота / лактид. При необходимости данные реакторы для получения лактида эксплуатируют при пониженном давлении, например, приблизительно от 1 мм ртутного столба до 100 мм ртутного столба (от 0,133 до 13,3 кПа). Температуру образования лактида поддерживают в интервале от 150°C до 250°C. Известно много подходящих катализаторов, например оксиды металлов, галогениды металлов, металлические пыли и органические соединения металлов, полученные из карбоновых кислот, или аналогичные соединения. Обычно для получения лактида используют катализатор на основе оксида олова (II) или октаноата олова (II).

В реактор для получения лактида также можно добавлять стабилизаторы, чтобы облегчить образование лактида и воспрепятствовать реакциям разложения молочной кислоты и лактида. Для снижения числа реакций разложения, которые происходят во время процесса получения полимолочной кислоты и лактида, можно применять стабилизаторы, такие как антиоксиданты. Стабилизаторы также могут снижать скорость образования лактида во время данного процесса. Поэтому эффективное получение лактида требует правильной конструкции реактора для минимальной интенсивности теплового воздействия и правильного баланса между катализатором и любым применением стабилизаторов процесса.

Можно применять множество стабилизаторов. Стабилизирующее вещество может включать первичные антиоксиданты и/или вторичные антиоксиданты. Первичные антиоксиданты представляют собой антиоксиданты, которые ингибируют свободнорадикальные реакции продолжения цепи, например алкилиденбисфенолы, алкилфенолы, ароматические амины, ароматические нитро- и нитрозосоединения и хиноны. Вторичные (или превентивные) антиоксиданты расщепляют гидропероксиды для предотвращения образования свободных радикалов. Некоторые примеры вторичных антиоксидантов включают фосфиты, органические сульфиды, тиоэфиры, дитиокарбаматы и дитиофосфаты. Антиоксиданты, при добавлении в реактор для получения лактида, могут снижать степень рацемизации во время производства лактида. Данное снижение показывает, что добавление антиоксидантов является дополнительным способом регулирования оптической чистоты. Антиоксиданты включают такие соединения, как триалкилфосфиты, смешанные алкил/арилфосфиты,

алкилированные арилфосфиты, пространственно затрудненные арилфосфиты, алифатические спироциклические фосфиты, пространственно затрудненные фенильные спироциклические соединения, пространственно затрудненные бисфосфониты, гидроксифенилпропионаты, гидроксibenзилы, алкилиденбисфенолы, алкилфенолы, ароматические амины, тиоэфиры, пространственно затрудненные амины, гидрохиноны и их смеси. В качестве стабилизирующих процесс антиоксидантов предпочтительно применять фосфитсодержащие соединения, пространственно затрудненные фенольные соединения или другие фенольные соединения. Наиболее предпочтительно применять фосфитсодержащие соединения. Количество применяемого стабилизатора процесса можно менять в зависимости от требуемой оптической чистоты получаемого лактида, количества и типа применяемого катализатора и условий внутри реактора для получения лактида. Обычно стабилизатор процесса можно применять в количествах от 0,01 до 0,3 мас.%. Наряду со стабилизаторами также можно применять обезвоживающие или антигидролизные вещества. Данные обезвоживающие вещества способствуют образованию лактида. Кроме того, их можно применять на более поздней стадии процесса производства полимолочной кислоты, а также для предотвращения обрыва цепи водой. Для этой цели можно применять соединения на основе пероксида, но предпочтительными являются соединения, содержащие карбодиимидную функциональную группу. Карбодиимидное соединение представляет собой соединение, имеющее одну или более карбодиимидных групп в молекуле, а также включает поликарбодиимидное соединение. В качестве примеров монокарбодиимидного соединения, включенного в карбодиимидные соединения, можно привести дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид, диметилкарбодиимид, диизобутилкарбодиимид, диоктилкарбодиимид, дифенилкарбодиимид, нафтилкарбодиимид и т.д. В частности, применяют легкодоступные промышленные соединения, такие как дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид или такие продукты, как Stabaxol® компании Rheinchemie.

Вышеупомянутые стабилизаторы процесса и обезвоживающие вещества также можно добавлять в лактид на более поздней стадии, например, перед формованием и/или после стадии формования. Если стабилизаторы добавляют в лактид после формования, то стабилизаторы можно напылять или наносить в виде покрытия на частицы лактида.

Конечно, желательно, чтобы содержание отличных от лактида веществ, присутствующих в частицах лактида, таких как стабилизаторы процесса, было как можно меньше. Поэтому частица лактида обычно включает более 95 мас.% лактида, предпочтительно более 98,5 мас.% лактида, наиболее предпочтительно более 99,5 мас.% лактида.

В зависимости от способа получения и/или очистки лактида и типа процесса формования можно либо объединить процесс формования с получением и/или очисткой лактида, либо не объединять их. Например, если лактид получают дистилляцией, то имеет смысл соединить таблеточную машину непосредственно с дистилляционной колонной, поскольку лактид уже находится в расплавленном состоянии. Если стадия конечной очистки лактида включает кристаллизацию, то более уместным является применение экструдера. Указанная экструзия также может происходить в более поздний момент времени.

Авторы обнаружили, что присутствие вышеупомянутых стабилизаторов процесса также повышает стабильность частиц лактида во время хранения.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих не ограничивающих его примеров.

Пример 1

Таблетирование L-лактида с применением лабораторной дисковой таблеточной машины

Свежий L-лактид, например, Purac® (содержание свободной молочной кислоты <1 мэкв/кг), расплавили с применением микроволновой печи, а затем вылили в металлический сосуд с двойными стенками, который непрерывно нагревали посредством потока горячего воздуха. Таким образом лактид поддерживали в расплавленном состоянии и накрыли его металлическим поршнем. На дне нагреваемого сосуда была установлена насадка с цилиндрической головкой (D=1 мм). В результате приложения небольшого давления к расплаву лактида его капли падали на диск RVS (ротационного вибросита), который был установлен на расстоянии 6-7 мм ниже насадки. Диск RVS (D=400 мм) медленно вращали (1-2 оборота в минуту), не производили его активного охлаждения, и его температура составляла 15-20°C (комнатная температура). Прозрачный расплав лактида, выпускаемый из насадки, затвердевал и кристаллизовался на диске RVS с образованием белых пастилок. Скорость падения капель и частоту вращения диска подбирали таким образом, чтобы получить на диске круговые ряды пастилок. Как только круговой ряд пастилок заполнялся, положение насадки над диском передвигали к началу нового ряда, таким образом получая в итоге охлаждающий диск, покрытый концентрическими рядами пастилок. Пастилки не прилипали к металлическому диску, и их можно было легко собрать. Таким образом можно получить пастилки затвердевшего лактида одинаковых размеров (средний диаметр частицы 5,5-6 мм, толщина 1,6-1,8 мм).

Пример 2

Цилиндрические гранулы L-лактида, полученные экструзией

Свежий L-лактид, например, Purac® (содержание свободной молочной кислоты <1 мэкв/кг), экструдировали через одинарную капиллярную головку двухшнекового экструдера с вращением в одном направлении Prism Pharmed 16 Series компании Thermo Fisher Scientific Corporation. Диаметр шнека составлял 16 мм, а технологическая длина L/D составляла 40. Температуры (°C) в зонах электронагрева (№1-11) цилиндра экструдера составляли:

	головка		секция смешивания				секция смешивания				подача
№	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
°C	92	95	90	85	80	75	70	70	60	50	10

Экструдер работал со скоростью вращения шнека 150 оборотов в минуту; порошок L-лактида вводили в охлаждаемую водой зону 1 со скоростью подачи твердых частиц 1,8-2,4 кг/ч посредством объемного дозатора. Температура белой пасты, выходящей из головки, составляла 88-92°C. Получающиеся нити самопроизвольно обрывались, когда опускались на приблизительно 20-40 см после выхода из экструдера на лоток ротационного вибросита. В результате получали цилиндрические гранулы со случайным распределением длины, составляющей несколько миллиметров (диаметр частицы составлял приблизительно 3 мм, тогда как длина составляла от 5 до 15 мм).

Начальное содержание свободной молочной кислоты в белых гранулах лактида составляло 4 мэкв/кг.

Сравнительный пример 3

Испытывали стабильность частиц порошкообразного лактида. Соотношение поверхность/объем для порошкообразного лактида приведено ниже в таблице:

	Форма	Средний диаметр частицы, мм	Соотношение поверхность/объем, м ² /м ³
5	Порошок (сферическая)	0,001	6000000
		0,005	1200000
		0,01	600000
		0,02	300000
		0,1	60000
10		0,2	30000
		0,5	12000

Стабильность порошкообразного материала, диаметр частиц которого составляет приблизительно 1 мм (соотношение поверхность/объем составляет 6000 м⁻¹), измеряли после хранения в течение 1 года в воздухонепроницаемых и паронепроницаемых пакетах (включающих внутренний полиэтиленовый пакет и внешний алюминиевый пакет) с отверстием. Начальное содержание свободной кислоты составляло 0,080 мэкв/кг. После хранения в течение 1 года при 4°C содержание свободной кислоты увеличилось до 0,09 мэкв/кг, а после хранения в течение 1 года при 25°C содержание свободной кислоты увеличилось до 1131 мэкв/кг. Это показывает, что порошкообразный материал не является достаточно стабильным для хранения при комнатной температуре в течение нескольких месяцев.

Сравнительный пример 4

Стабильность порошкообразного материала, диаметр частиц которого составляет приблизительно 1 мм, измеряли после хранения в течение 1 года в одинарном полиэтиленовом пакете (паронепроницаемом, но не воздухонепроницаемом). Начальное содержание свободной кислоты составляло 0,09 мэкв/кг. После хранения в течение 6 месяцев при 25°C содержание свободной кислоты повысилось до 405 мэкв/кг, и, таким образом, данный материал больше не подходил в качестве исходного материала для получения полимолочной кислоты.

Пример 5

В таблице ниже приведено соотношение поверхность/объем для частиц лактида цилиндрической и полусферической форм.

	Форма	Средняя длина частицы × диаметр, мм × мм	Соотношение поверхность/объем, м ² /м ³
	Цилиндрическая	2×1,5	2000
		3×1,5	1333,4
40		4×1,5	1000
		5×1,5	800
		6×1,5	666,7
		7×1,5	571,4
		8×1,5	500
45		9×1,5	444,4
		10×1,5	400
	Форма	Средний диаметр частицы, мм	Соотношение поверхность/объем, м ² /м ³

5	Полусферическая	2	4500
		3	3000
		4	2250
		5	1800
		6	1500
		7	1286
		8	1125
		9	1000
		10	900

10 Пример 6

Сравнивали стабильность пастилок лактида, приготовленных в примере 1, с порошкообразным лактидом со средним размером частиц 100 мкм. Соотношение поверхность/объем для пастилок составляло 1600 м^{-1} , тогда как соотношение
15 поверхность/объем для порошкообразного лактида составляло 6000 м^{-1} . С этой целью как пастилки лактида, так и порошок лактида с начальным содержанием свободной кислоты 5 мэкв/кг подвергали испытаниям на стабильность при 20°C и 40°C . Образцы лактида хранили в полиэтиленовом пакете (паронепроницаемом, но не
20 воздухонепроницаемом). Содержание свободной кислоты в образцах измеряли после различных сроков хранения. Результаты представлены на фиг.1 и 2. На фиг.1 приведены результаты хранения при 20°C . Данные результаты показывают, что содержание свободной кислоты в порошкообразном лактиде со временем повышается значительно быстрее, чем для пастилок лактида. Действительно, содержание
25 свободной кислоты в порошкообразном лактиде превысило 2000 после хранения в течение 10 недель, что привело порошкообразный лактид в состояние, непригодное для получения полимолочной кислоты.

На фиг.2 приведены результаты хранения при 40°C . Данные результаты
30 показывают, что при более высоких температурах содержание свободной кислоты повышается быстрее, чем при хранении при 20°C . Здесь также содержание свободной кислоты в порошкообразном лактиде со временем повышается значительно быстрее, чем для пастилок лактида.

35 Формула изобретения

1. Способ получения частиц лактида, в котором лактид подвергают стадии формования для образования частиц, имеющих соотношение поверхность/объем менее 3000 м^{-1} , в котором стадия формования включает экструзию, образование
40 пастилок, гранулирование, таблетирование или образование хлопьев.

2. Способ по п.1, в котором лактид подвергают экструдированию или сжатию для образования частиц цилиндрической, кубической или стержнеобразной формы.

3. Способ по п.1, в котором расплав лактида подвергают формованию в пастилки для образования частиц, по существу, полусферической формы.

45 4. Способ по п.3, в котором стадия формования включает формирование пастилок, и лактид получают дистилляцией в расплавленном состоянии и подают непосредственно в таблеточную машину.

5. Способ по п.1 или 2, в котором стадия формования представляет собой стадию
50 экструзии, и лактид происходит из способа, в котором стадия конечной очистки представляет собой стадию кристаллизации.

6. Способ по п.1, в котором процесс формования представляет собой процесс образования хлопьев, и хлопья подвергают стадии просеивания после формования.

7. Способ по п.1, в котором процесс формования осуществляют в атмосфере инертного газа или в сухой атмосфере.

8. Способ по п.1, в котором устройство, применяемое для процесса формования, или по меньшей мере те его части, которые вступают в контакт с лактидом, изготовлены из стойкого к коррозии материала.

9. Способ по п.1, который осуществляют так, чтобы получить частицы диаметром по меньшей мере 3 мм.

10. Способ по п.1, в котором частицы лактида имеют соотношение поверхность/объем менее 3000 м^{-1} и представляют собой стабильные частицы лактида, где термин «стабильный» означает, что частицы лактида имеют начальное содержание свободной кислоты не более 5 мэкв/кг на воздухе при 20°C , и после 10 недель хранения содержание свободной кислоты остается ниже 2000 мэкв/кг.

11. Способ по п.1, в котором частицы лактида включают более 95 мас.% лактида, предпочтительно более 98,5 мас.% лактида, наиболее предпочтительно более 99,5 мас.% лактида.

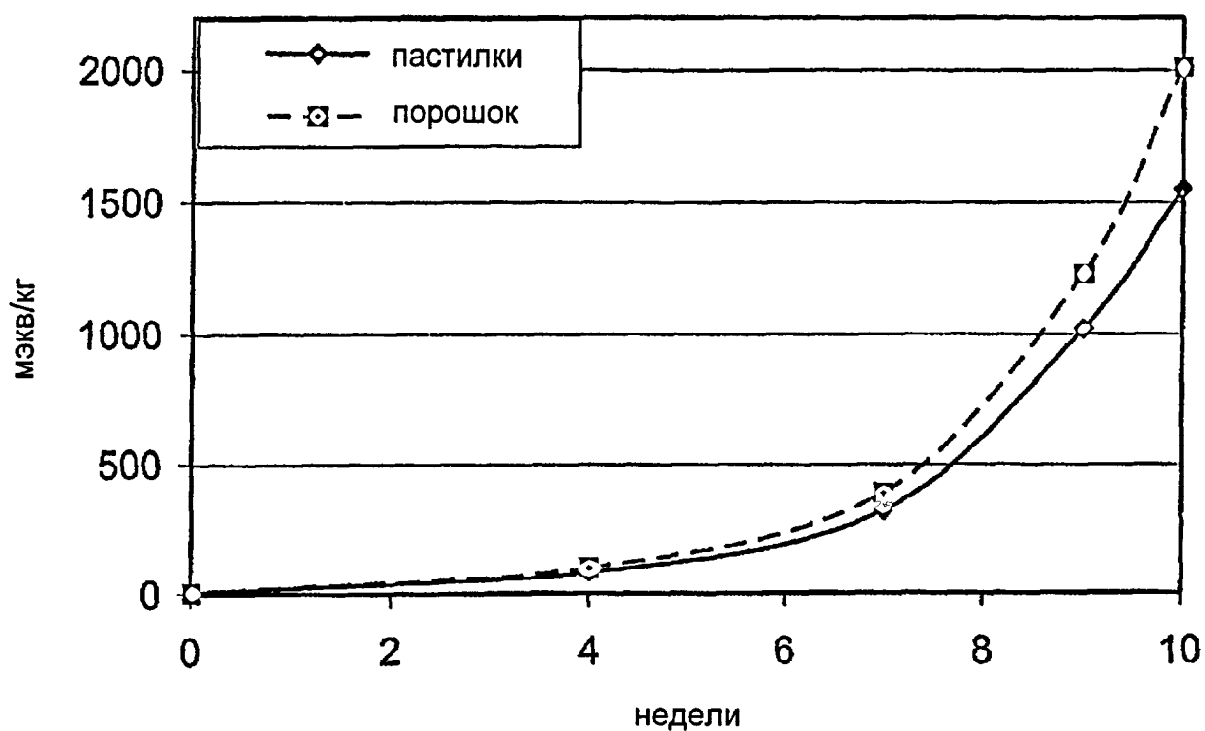
12. Способ по п.1, в котором лактид, присутствующий в частицах, содержит более 95 мас.% D-лактида, предпочтительно более 98,5 мас.% D-лактида, наиболее предпочтительно более 99,5 мас.% D-лактида, или в котором лактид в частицах содержит более 95 мас.% L-лактида, предпочтительно более 98,5 мас.% L-лактида, наиболее предпочтительно более 99,5 мас.% L-лактида.

13. Способ по п.1, в котором частицы лактида содержат менее 200 ppm (частей на миллион), предпочтительно менее 100 ppm и наиболее предпочтительно менее 50 ppm воды.

14. Способ по п.1, в котором частицы содержат менее 50 миллиэквивалентов на кг лактида ($\text{мэкв}\cdot\text{кг}^{-1}$), предпочтительно менее $20 \text{ мэкв}\cdot\text{кг}^{-1}$ и наиболее предпочтительно от 0 до $10 \text{ мэкв}\cdot\text{кг}^{-1}$ свободной молочной кислоты.

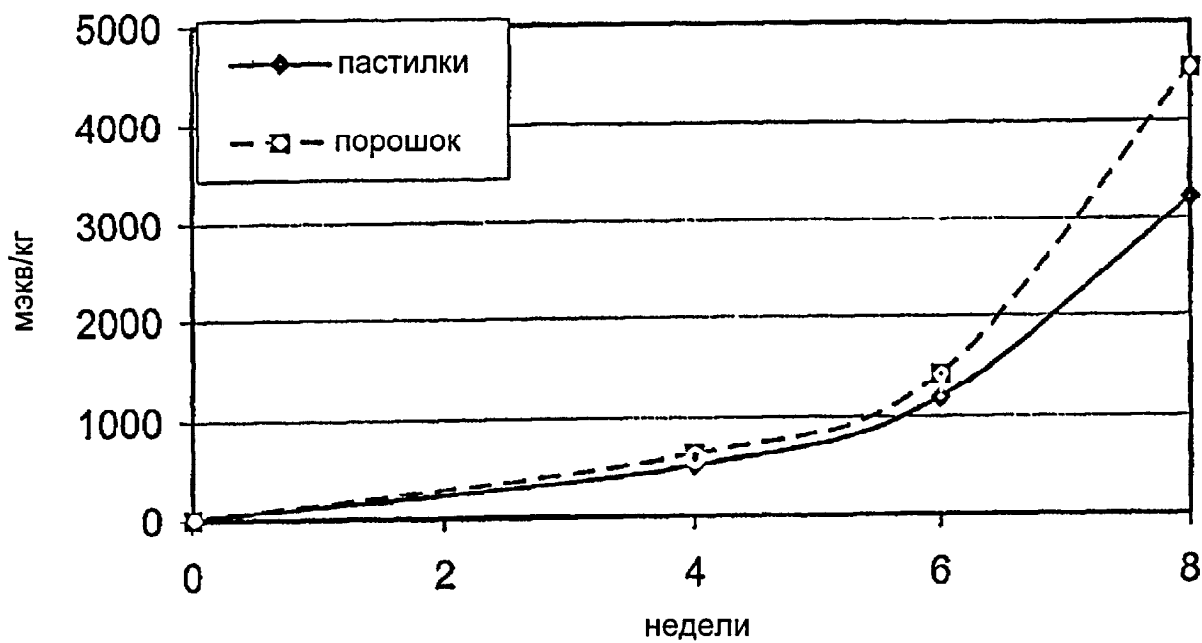
15. Применение частиц лактида, полученных согласно способу по любому из предшествующих пунктов, имеющих соотношение поверхность/объем менее 3000 м^{-1} , для производства полимолочной кислоты для основных областей применения.

Содержание свободной кислоты после хранения
при 20°C на воздухе



Фиг. 1

Содержание свободной кислоты после хранения
при 40°C на воздухе



Фиг. 2