

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C12P 7/62 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03806743.9

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100406567C

[22] 申请日 2003.1.22 [21] 申请号 03806743.9

[30] 优先权

[32] 2002.1.22 [33] US [31] 60/349,430

[86] 国际申请 PCT/CA2003/000071 2003.1.22

[87] 国际公布 WO2003/062438 英 2003.7.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.22

[73] 专利权人 生物材料公司

地址 加拿大魁北克

[72] 发明人 萨班·布瓦伊 朱莉·戈代

马尔科·布卢安 劳伦特·马萨罗

帕特里克·拉普安特

[56] 参考文献

US4967486A 1990.11.6

CN1231297A 1999.10.13

US5560122A 1996.10.1

审查员 高 雁

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 陈 平

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 11 页

[54] 发明名称

生物可降解聚合物的干燥方法

[57] 摘要

本发明涉及一种从在组合物或者制剂中的生物可降解聚合物中降低溶剂含量的方法。本方法包括通过微波处理一定时间来干燥生物聚合物组合物，从而实现所需水平的溶剂的除去。

1. 一种干燥或浓缩溶液中或生物质中的生物可降解聚合物的方法，该方法包括将所述溶液或生物质用微波处理一定的时间，所述的时间足够以0.0001%-100%的比例降低所述溶液或生物质的溶剂浓度，其中所述聚合物选自于聚羟基链烷酸酯、聚己酸内酯、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚(乳酸-共-羟基乙酸)、聚(琥珀酸)、或者其混合物或共聚物，其中所述方法诱导所述生物可降解聚合物的0至25%降解。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中所述微波为915至2450 MHz。

3. 根据权利要求1所述的方法，其中所述产生的微波为100至1500瓦特。

4. 根据权利要求1所述的方法，其中所述干燥或浓缩是在聚合物的降解小于5%下完成的。

5. 根据权利要求1所述的方法，其中所述溶剂是水或者极性有机溶剂。

6. 根据权利要求1所述的方法，其中所述聚羟基链烷酸酯是中等链长度的PHA。

7. 根据权利要求1所述的方法，其中所述聚羟基链烷酸酯选自聚-3-羟基丁酸酯、聚-3-羟基戊酸酯、聚-3-羟基己酸酯、聚-3-羟基庚酸酯、聚-3-羟基辛酸酯、聚-3-羟基壬酸酯、聚-3-羟基癸酸酯、聚-3-羟基十二酸酯、聚-4-羟基丁酸酯、或者其混合物或共聚物。

8. 根据权利要求5所述的方法，其中所述极性有机溶剂选自于醇、胺、酰胺、卤化物、氰化物、醛、酸、甲基紫罗兰酮、酯、硫醇或亚砷。

生物可降解聚合物的干燥方法

技术领域

本发明涉及一种干燥或溶液浓缩的方法。具体而言，本发明涉及一种对生物可降解聚合物或生物物质的极性溶液进行干燥的方法，以及一种对包含生物可降解聚合物或生物物质的极性溶液进行浓缩的方法。

发明背景

诸如聚羟基链烷酸酯(PHAs)的生物可降解聚合物受到很大关注，并已成为日用品聚合物的一种令人感兴趣的新来源。直到最近，关注的焦点集中在 PHAs 的生产，因为其物理性能与源自石化来源的聚合物(聚乙烯、聚丙烯)相似，但又不像基于石化的聚合物，PHAs 是生物相容的以及生物可降解的。生物可降解和生物相容的聚合物的世界范围的潜在市场是巨大的。聚羟基链烷酸酯(PHA)是用于特定类的聚酯族的化学术语。PHAs 是生物聚合物，其通常由许多微生物在细胞内作为能量储备化合物产生的。最普通的 PHA 生物聚合物是 PHB(聚羟基丁酸酯)。在该族中超过 90 种不同的单体能被化合，得到具有截然不同、引人关注的性能的材料。PHAs 具有生物可降解的优点，并具有热塑性或弹性。在商业上，在下列商品中可以发现 PHA：各种塑料物品，包装材料(家居产品、个人护理用品和食品包装材料)，纸张涂层、医疗植入物和卫生产品(一次性尿布或纸)。

对基于石化的聚合物而言，PHA 生物可降解聚合物将是一个切实可行的替代方案，尤其是如果 PHAs 的生产和提取在低成本下完成。从生物来源材料中回收 PHAs 通常是指：提供包含 PHA 的生物物质，裂解生物细胞，从细胞中提取 PHA，将 PHA 与生物来源材料的其他成分相分离，并回收 PHA。

一些预处理(用来减弱或激发细胞的裂解)可能需要干燥的生物物质。干燥通常在真空下、在强迫通风通道中的托盘上、通过喷雾干燥或冷冻干燥(低压升华干燥法)而进行。在 PHA 生产和提取过程中，对细胞悬浮液或 PHA

溶液的干燥是一个发生在许多其他阶段的必需步骤。在从生物质提取 PHA 之前和从 PHA 富集的溶液中回收 PHA 之后，一般都需要干燥处理。

美国专利 No. 6, 087, 471 描述了用有效的 PHA 不良溶剂从干燥的生物质中提取 PHA，其中溶解步骤在高于 PHA 不良溶剂沸点的温度和在压力下进行。从残留的不溶性生物质中分离出 PHA 富集的溶剂，然后，降低 PHA 富集溶剂的温度，从而引起 PHA 沉淀。经过滤回收 PHA 沉淀物。在真空烘箱中 50℃ 下干燥过夜，从而获得粉状 PHA。

美国专利 No. 5, 821, 299 描述开了通过用 PHA 溶剂和临界的 PHA 非溶剂来处理生物质，来从干燥的生物质(真空干燥、喷雾干燥、冷冻干燥或在强制通风道中 30℃ 下的托盘中干燥)中回收 PHA。不溶性生物质被除去，从而留下 PHA 溶液和临界的 PHA 非溶剂。将 PHA 溶剂除去，从而获得在临界非溶剂中沉淀 PHA 的悬浮液。通过过滤和干燥而获得粉状 PHA。

美国专利 No. 6, 043, 063 公开了一种通过下面的方法从干燥的生物质中提取 PHA 的方法：溶解 PHA，从而产生 PHA 富集的溶剂和残留生物质材料，将残留生物质从 PHA 富集溶剂中分离，并从 PHA 富集溶剂中回收 PHA 聚合物。该聚合物经过滤、水洗并在真空烘箱中 45-50℃ 下干燥过夜而得以回收。

为确保生物质的长期保存以及避免微生物增殖，在发酵步骤之后对所得生物质进行干燥也是一个引人注目的备选方案。在 PHA 生产过程中，干燥的重要性解释了需要有一种简单而又经济的方法，该方法在发酵步骤之后对 PHA 溶液或生物质进行干燥，从而与合成的基于石化的聚合物相比，PHA 生物可降解聚合物的生产成本得以降低。

PHA 生产过程中，在每一新的化学处理(不包括：生物质的预处理、用溶剂提取 PHA、用不同种类化学试剂洗涤和酶处理)之前，常常需要对细胞悬浮液或 PHA 生物可降解聚合物溶液进行浓缩。通常通过离心法进行细胞悬浮液或 PHA 溶液的浓缩。

欧洲专利号 A-0, 015, 669 描述了用离心法对细胞悬浮液进行浓缩后所必须获得的浓度范围(5-15 重量%的生物质固体)。在提取处理之前(通过将溶剂与破裂细胞的水悬浮液混合而进行)，必须优选离心法对细胞悬浮液进行浓缩。

在几种生物可降解聚合物生产过程中，需要有干燥或浓缩步骤。例如，通过乳酸的直接缩合或通过环状丙交酯二聚物的开环聚合，可制备出聚乳酸。

美国专利 No. 5, 142, 023 描述了一种由乳酸连续生产聚交酯聚合物的方法，该方法包括除去水或溶剂，从而浓缩乳酸，接着进行聚合。通过蒸发掉大部分的水介质来进行浓缩步骤。

在热成型处理前对生物可降解聚合物进行干燥，从而除去所有痕量的水或极性溶剂，这也是非常引人关注或必要的。因而，强烈推荐提供一种干燥方法，该方法能应用于生物可降解聚合物生产过程中的任何一个阶段。本发明涉及一种使用辐射加热技术(用作产生热源的红外线、无线电频率、微波和电阻)的干燥或溶液浓缩方法。

微波干燥技术是辐射加热技术的一个实例，其已经在商业上被应用于合成生物不可降解聚合物的生产。在一些聚合物制备方法中，从聚合物中除去溶剂和/或水是必需的。美国专 No. 4, 055, 001 描述了在丁基橡胶生产过程中微波干燥方法的应用。将非极性材料通过在恰当确定的微波频率下工作的气动输送机共振腔，将水和有机溶剂从所述材料中除去。中国专利 No. 1, 231, 297 描述了一种在微波加热装置中干燥高分子聚合物胶体的方法。微波加热时间少于 10 分钟，能量消耗得以降低，并且生产效率得以提高。

来自 LTEE(Laboratoire des technologies électrochimiques et des électrotechnologies d'Hydro-Québec, 魁北克, 加拿大)的研究人员研究了用于普通干燥领域的辐射加热技术(用作产生热源的红外线、无线电频率、微波和电阻)。他们发现，与对流或传导加热技术相比，辐射加热技术降低了温室气体排放，并提高了干燥效率。辐射加热技术已被认为是常规加热技术的引人关注的替代方案。

通过使用辐射加热技术来代替当前的干燥方法(热处理、真空干燥、喷雾干燥、冷冻干燥、在强制通风道中的托盘上干燥或低压升华干燥)，完全干燥一个样本所需的时间、基础设施和能源消耗的成本都大幅降低。因此，辐射加热技术是常规加热方案的一个良好替代方案。

聚羟基链烷醇酯属于聚酯族。当它们被热成型时，聚酯对于水解是十

分敏感的,从而导致其分子量的降低。因此,在热成型处理前,非常重要、甚至十分关键的是,对它们进行干燥,从而除去所有痕量的水(湿润百分比应低于 0.02%)。

因此,找到一种新的干燥方法来干燥生物聚合物而又不引起降解,这是十分所需的。

发明概述

本发明的一个目的是提供一种干燥或浓缩生物可降解聚合物溶液或生物物质的方法,该方法包括:将含有该聚合物的溶液或生物物质用微波处理足够时间、从而以 0.0001%-100%的比例来降低溶液或生物物质中的溶剂浓度。该聚合物可以是合成或天然的,并且其可选自于聚酯、多糖、多元醇、多酸、或者其混合物或共聚物。

根据本发明,提供了一种干燥或浓缩聚酯或者多元醇的方法,所述聚酯可选自于聚羟基链烷醇酯、聚己酸内酯、聚乳酸、聚羟基乙酸(polyglycolic acid)、聚(乳酸-共-羟基乙酸)、聚(琥珀酸)、或者其混合物或共聚物,所述多元醇可选自于聚(乙烯醇)、纤维素、或其衍生物。

本发明的方法中所使用的微波可在约 915 至 2450 MHz 间选择,功率为大约 100 至 1500 瓦特。

本发明的另一个目的是提供一种干燥或浓缩方法,通过该方法溶液或生物物质中聚合物的降解小于 5%。

用来溶解聚合物的溶剂可以是水性介质,例如水,或者是极性有机溶剂,所述极性有机溶剂可选自于醇、胺、酰胺、卤化物、氰化物、醛、酸、甲基紫罗兰酮、酯、硫醇和亚砷。

同样,可实施本发明的:聚-3-羟基丁酸酯、聚-3-羟基戊酸酯(poly-3-hydroxyvalerate)、聚-3-羟基戊酸酯(poly-3-hydroxypentanoate)、聚-3-羟基己酸酯、聚-3-羟基庚酸酯、聚-3-羟基辛酸酯、聚-3-羟基壬酸酯、聚-3-羟基癸酸酯、聚-3-羟基十二酸酯、聚-4-羟基丁酸酯、和中等链长度的 PHA、或者其混合物或共聚物。

本发明的方法能干燥和/或浓缩溶液中或生物物质中的生物聚合物或生物可降解聚合物,而不引起或者低程度地引起生物聚合物的降解。降解水

平可在 0 至 25%间变化。优选降解水平为 0 至 10%，更优选为 0 至 2%。

出于本发明的目的，下面对下述术语做出解释。

术语“生物聚合物”是指从天然或可再生来源中获得的聚合物。

本文中使用的术语“乳液”是指 PHA 颗粒和/微粒在水中的悬浮液。PHA 颗粒是天然态(无定形)的、重无定形化的(re-amorphized)、或重悬浮在水中的。天然 PHA 是指由细菌发酵产生的 PHA 颗粒，其没有沉淀过，因而它的结晶度接近或稍高于其在细菌中的结晶度。

本文中使用的“颗粒”和/或“微粒”是指球状外形的生物聚合物部分。

术语“生物质”是指提取出 PHA 的来源。这些来源包括诸如细菌或真菌等单细胞生物和诸如植物等生物体。生物质可以是野生的生物体，或者是专门为生产特定 PHA 而设计的经遗传处理的物种。通过植入产生一种或多种类型 PHA 的遗传信息(来源于自然产生 PHA 的细菌)，可制出这些改性的生物体。

本文中使用的术语“植物”是指任何经遗传工程设计来产生 PHA 的植物。优选的植物包括农作物，比如粮谷、含油种子和块茎植物；更优选鳄梨、大麦、甜菜、蚕豆、荞麦、胡萝卜、椰子、干椰子肉、玉米(玉蜀黍)、棉籽、葫芦、小扁豆、利马豆、粟、绿豆、燕麦、油椰、豌豆、花生、土豆、南瓜、油菜籽(如菜籽油)、烟草、小麦和山药。所述遗传改变的结果植物包括但不限于：苹果、杏、香蕉、甜瓜、樱桃、葡萄、金柑、柠檬、酸橙、柑桔、木瓜、桃子、梨子、菠萝、柑橘、西红柿和西瓜。

附图简述

图 1 图示用低微波功率水平对生物质的干燥；

图 2 图示用低微波功率水平对 PHBV 乳液的干燥；

图 3 图示用高微波功率水平对 PHBV 乳液的干燥；

图 4 图示在微波 50%功率水平下 5 分钟后未改变的生物聚合物 JB-B011；

图 5 图示在 550 瓦特的微波下 2 分钟后未改变的生物聚合物 JG-B011；

图 6 图示经微波处理后改变的生物质；

图 7 图示在 1100 瓦特微波处理 1 分钟期间的生物质；

图 8 图示 1100 瓦特微波处理 2 分钟后的干燥生物物质；
 图 9 图示 550 瓦特微波处理 1 分钟后的干燥生物物质；
 图 10 图示 550 瓦特微波处理 2 分钟后的干燥生物物质；和
 图 11 图示 550 瓦特微波处理 4 分钟后的干燥生物物质。

优选实施方案详述

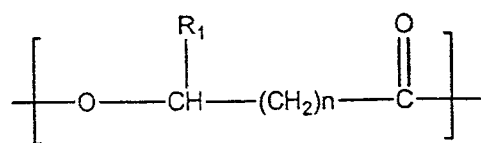
现在参考附图对本发明做出更详细的描述，其中所示为本发明的优选实施方案。然而，本发明可以以许多不同的形式来体现，而不应解释为限制于其中所述的实施方案；相反，提供这些实施例是为使本发明内容全面并且完整，并将本发明的范围充分告知本领域技术人员。

根据本发明，提供了一种用来干燥生物聚合物和生物质的方法。该生物聚合物取自天然来源，或来自发酵过程。

根据本发明，提供了一种用来浓缩生物聚合物溶液和生物质的方法。该生物聚合物取自天然来源，或来自发酵过程。

本发明的方法涉及在生物可降解聚合物或生物质溶液的生产过程中利用辐射加热技术来对其进行干燥或浓缩。辐射加热技术可代替常规溶液浓缩方法(离心法)而使用，或者作为一种非常吸引人的、当今干燥方法(热处理、真空干燥、喷雾干燥、冷冻干燥或强制通风道中托盘上干燥)的代替方案。可用本发明方法干燥的生物可降解聚合物的类型有：

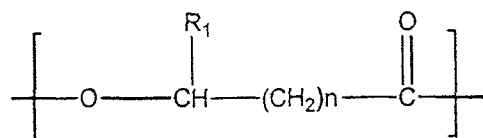
含有下列重复单元的生物可降解聚合物：



其中，n 是 0-9 的整数，且 R 是 H、烷基或链烯基。烷基和链烯基支链优选为 C₁-C₂₀ 碳长，并可包含杂原子。生物可降解聚合物可以是具有相同重复单体单元的均聚物，和 / 或具有两种不同重复单体单元的共聚物。在生物可降解聚合物是 PHA 聚合物时，它们可由植物或微生物(天然的或经过遗传工程)产生，或者合成产生。

具有两种不同的、随机重复单体单元的生物可降解聚合物。该两种随

机重复单元具有包含下述通式结构的不同结构:



其中 n 为 0 至 9, 且 R_1 为 H、或者是 C_1 至 C_{20} 的链。

根据本发明的另一实施方案, 可用本发明方法进行干燥或浓缩的生物可降解聚合物的类型是纤维素或变性纤维素生物可降解聚合物、基于淀粉的生物可降解聚合物、PVA(聚乙烯醇)、其他聚酯如 PLA、PGA 和 PCL、以及生物可降解聚合物。

可用本发明方法干燥的生物质的类型实例是选自于天然或遗传修饰的生物体(植物, 细菌)的生物质。

本发明涉及一种干燥或浓缩溶液的方法, 所述溶液含有任何一种生物可降解聚合物, 该生物可降解聚合物通常的生产方法包括至少一个干燥或浓缩该生物可降解聚合物溶液的步骤, 其中所述溶液含有任何种类的极性溶剂。本发明也涉及一种干燥或浓缩溶液的方法, 所述溶液含有多于一种的生物可降解聚合物。

辐射加热可通过任何一种采用辐射作为热源的设备来进行。现已发现, 通过使用辐射干燥, 可显著降低生物质或生物可降解聚合物溶液的挥发物含量。辐射加热技术的一个实例是微波干燥。在生物质或生物可降解聚合物溶液的微波干燥过程中, 使样本接触微波辐射线。极性溶剂和水对微波能量作出响应, 因而其被从样本中除去。普遍采用的工业微波辐射频率为 915 MHz 和 2450 MHz。在干燥过程中可改变一些条件, 在下面将描述这样的一些实例。工业上, 生物可降解聚合物溶液或生物质可放置在托盘上、振动托盘上, 并通过一些辐射技术(将红外线、无线电频率、微波和电阻作为产生加热的来源)的组合而加以干燥或浓缩。可对放置在托盘上的生物可降解聚合物或生物质溶液的厚度作出调整, 从而使干燥过程的时间和效率最优化。也可将辐射加热技术用作最后加热方法, 来除去残留的几个百分比的水分, 而又不使该样本过热。在干燥过程中, 也可将干空气吹入辐射加热设备中, 从而减少干燥时间并排出气体(蒸发的水和溶剂)。

使用辐射加热技术代替当前的干燥方法(热处理、真空干燥、喷雾干燥、冷冻干燥、在强制通风道中的托盘上干燥或低压升华干燥),显著地减少了完全干燥样本所需的时间。例如,生物质低压升华干燥方法所需的最少时间为大约 24 小时,从 PHA 富集溶液中回收 PHA 期间发生的干燥方法(于 45-50°C 真空烘箱)需要大约 12 小时。与标准干燥方法相反,根据干燥条件辐射干燥技术能将干燥时间减少至几分钟或数小时。

这种用来干燥生物可降解聚合物或生物质溶液的不同途径将显著减少生物可降解聚合物生产的加工时间。用辐射加热技术干燥生物可降解聚合物或生物质溶液的高效率能降低生物可降解聚合物生产的成本。

参考下面的实施例,本发明将更容易理解,所述实施例用来举例说明本发明,而不是限制其范围。

实施例 I

用低微波功率水平(10%)对生物质进行干燥

根据我们的方案,在实验室中制备出含有 PHBV(93%羟基丁酸酯-7%羟基戊酸酯)的生物质。在干燥过程中,使用 Sylvania 微波炉(SM81004,容积 1 立方英尺,1600W 的消耗功率以及 1100W 的最大微波功率)。将 82.2g 生物质置于微波炉中,在 10%功率水平干燥短时间(2 分钟),再从微波中移出,混合并称重。重复这些步骤直至获得恒定的样本重量。要求进行短期的微波照射来避免溶液的溢出。将每一短期微波照射后的生物质混合,从而获得了样本的均匀干燥。在这些微波条件下,对 82.2g 含有 46.5%w/w 的水的生物质进行干燥需要 52 分钟(图 1)。

实施例 II

用低微波功率水平(10%)干燥 PHBV 乳液

在干燥过程中,使用一种含有 PHBV(93%羟基丁酸酯-7%羟基戊酸酯)的乳液。该乳液在水中含有 15%w/w 的 PHBV。

在干燥过程中,使用 Sylvania 微波炉(SM81004,容积 1 立方英尺,1600W 的消耗功率以及 1100W 的最大微波功率)。将 18.49g PHBV 乳液置于微波炉中,在 10%功率水平干燥短时间(2 分钟),再从微波中移出,混合并称重。

重复这些步骤直至获得恒定的样本重量。

要求进行短期的微波照射来避免溶液的溢出。将每一短期微波照射后的生物质混合，从而获得了样本的均匀干燥。为确认微波功率水平对于干燥过程效率的影响，使样本在最大微波功率水平下经 2 分钟的微波照射。由在最大功率水平而不是 10% 下经 2 分钟的短微波照射，解释了经 46 分钟的微波干燥后高的样本重量损失。在这些微波条件下，干燥该 PHBV 乳液需要 88 分钟(图 2)。

为了验证微波干燥处理不会改变聚合物性能，在干燥处理之前和之后通过诸如热重量分析法(TGA)、差示扫描量热法(DSC)和尺寸排阻色谱法(SEC)等技术对该 PHBV 聚合物进行表征。对微波干燥处理后获得和快速真空干燥处理后获得的 PHBV 的物质化学性质的比较表示没有区别。

实施例 III

用高微波功率水平(50%)干燥 PHBV 乳液

在干燥处理中，使用一种含有 PHBV(93%羟基丁酸酯-7%羟基戊酸酯)的乳液。该乳液在水中含有 15%w/w 的 PHBV。

在干燥过程中，使用 Sylvania 微波炉(SM81004，容积 1 立方英尺，1600W 的消耗功率以及 1100W 的最大微波功率)。将 23.09g PHBV 乳液置于微波炉中，在 50% 功率水平干燥短时间(30 秒至 2 分钟)，再从微波中移出，混合并称重。如果微波干燥处理在高于 10% 的功率水平上进行，则需要减少微波照射时间(几分钟至几秒钟)来避免溶液的溢出。重复这些步骤直至获得恒定的样本重量。将每一短期微波照射后的生物质混合，从而获得了样本的均匀干燥。在这些微波条件下，干燥该 PHBV 乳液需要 40 分钟。

为了验证微波干燥处理不会改变聚合物性能，在干燥处理之前和之后通过诸如热重量分析法(TGA)、差示扫描量热法(DSC)和尺寸排阻色谱法(SEC)等技术对该 PHBV 聚合物进行表征。对微波干燥处理后获得和快速真空干燥处理后获得的 PHBV 的物质化学性质的比较表示没有区别(图 3)。

本发明涉及一种干燥或浓缩溶液的方法，所述溶液含有任何种类的生物可降解聚合物，该生物可降解聚合物通常的生产方法包括至少对生物可降解聚合物溶液进行干燥或对生物可降解聚合物溶液进行浓缩的步骤，其

中，该溶液含有任何种类的极性溶剂或极性溶剂的混合物。本发明还涉及一种干燥或浓缩溶液的方法，所述溶液含有不止一种的生物可降解聚合物。

在不同条件下经微波处理后的 PHA 衍生物的外观见图 4 至 11。

虽然联系本发明的具体实施方案对本发明进行了阐述，但应当理解的是，本发明能作进一步的改变，并且本申请包括通常根据本发明的原理而作出的任何变化、用途或者适应，并且也包括源自本发明的修改，只要这种修改在本发明所属领域的公知或者习惯性实践的范围内，和应用了本文中所阐述的必要特征，以及落入后附权利要求的范围内。

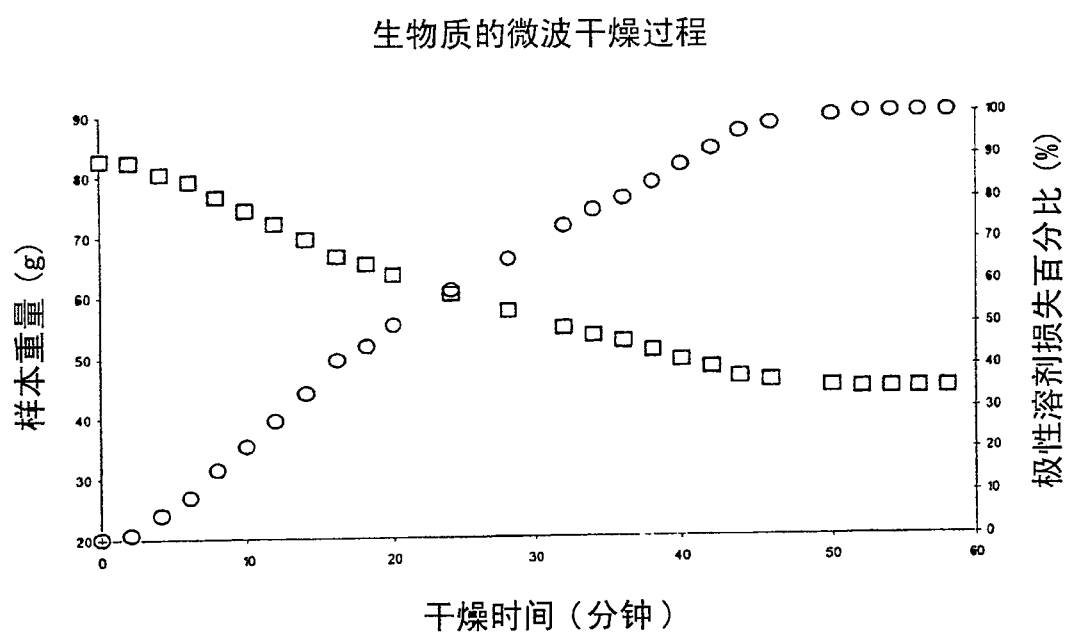


图 1

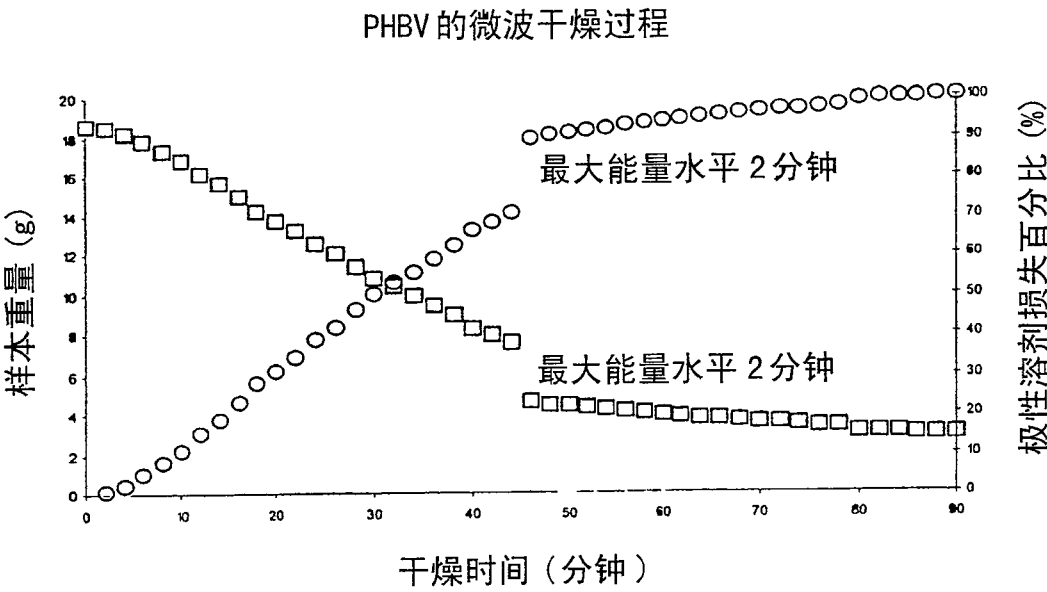


图 2

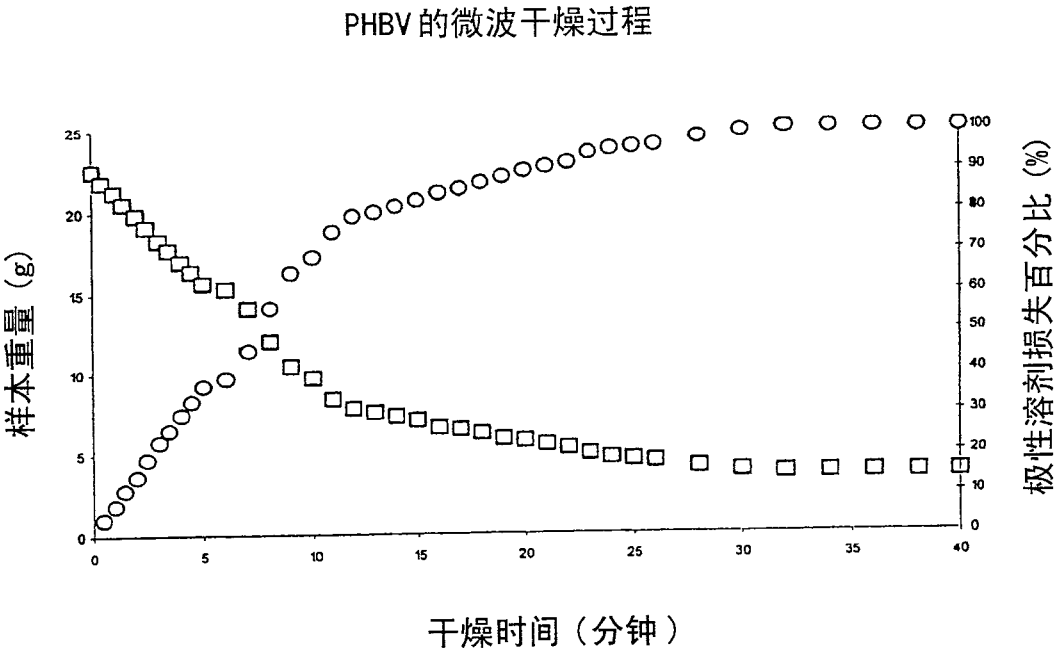


图 3

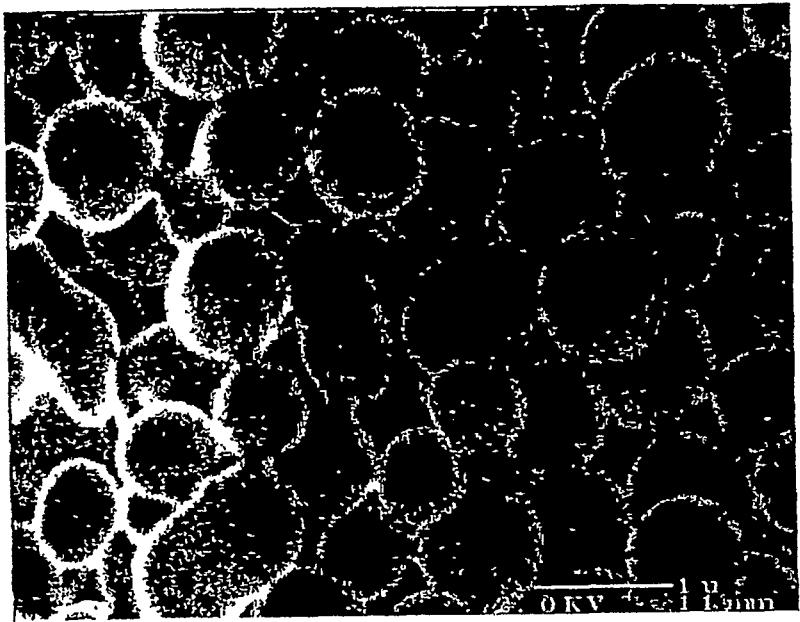


图 4

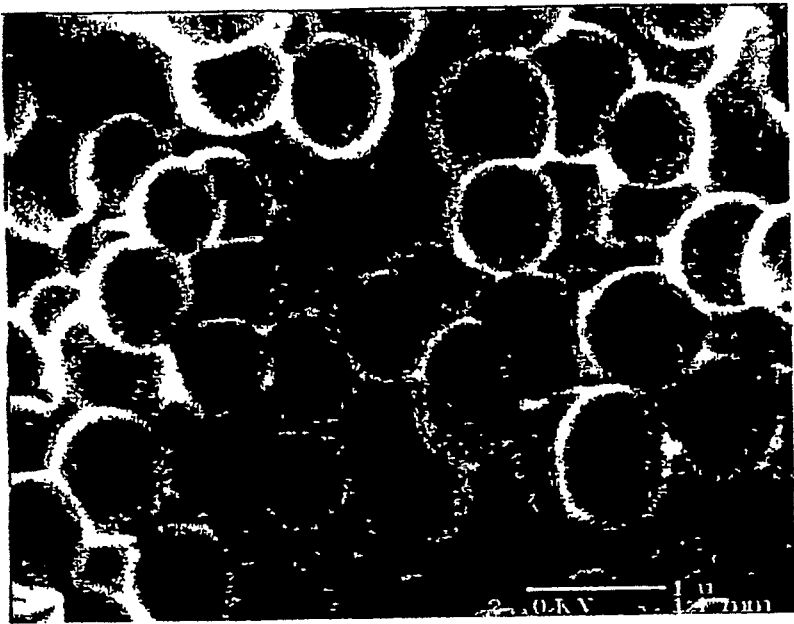


图 5

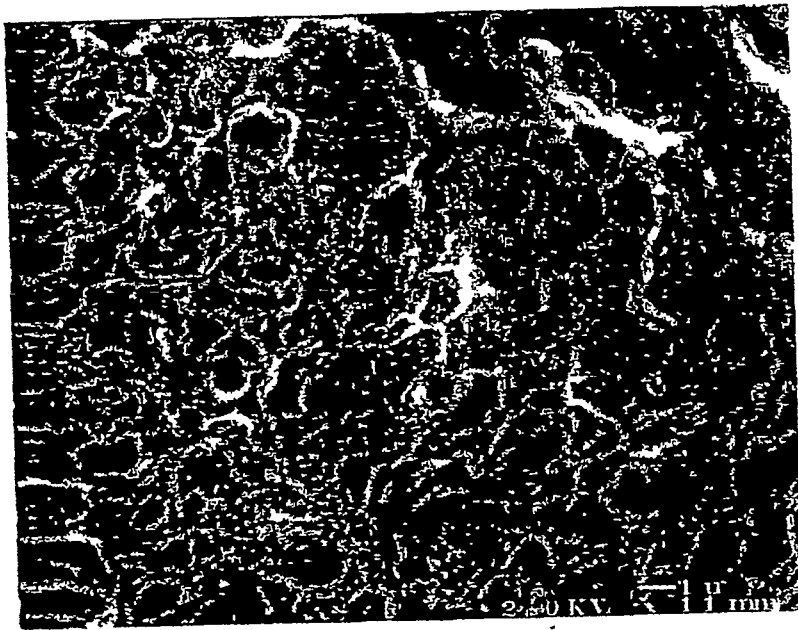


图 6

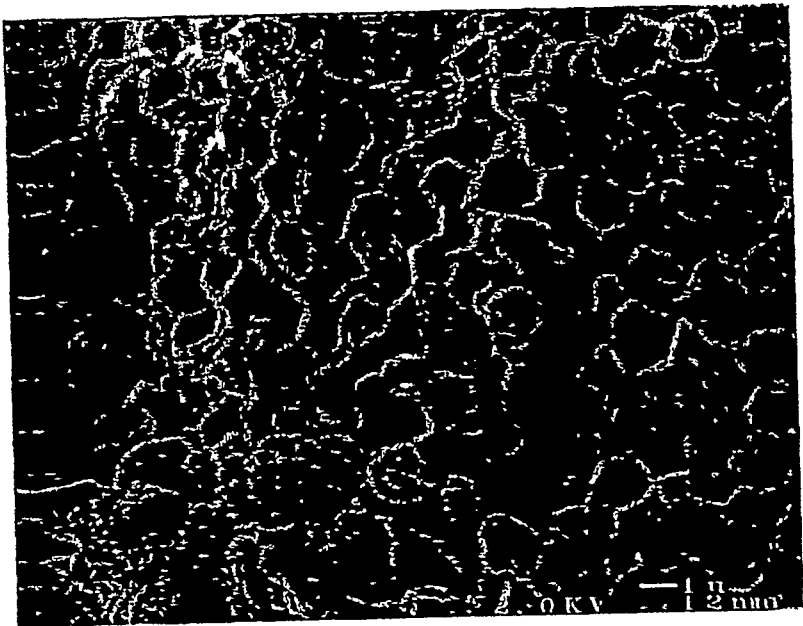


图 7

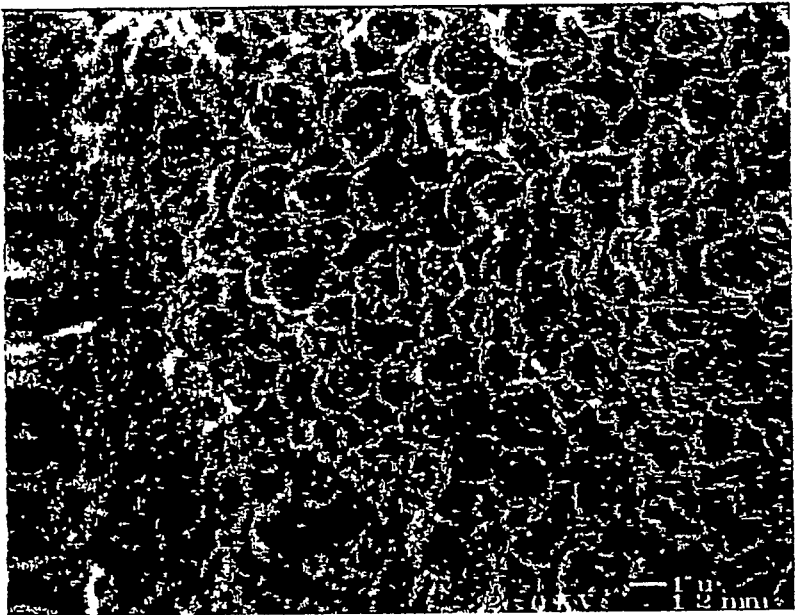


图 8

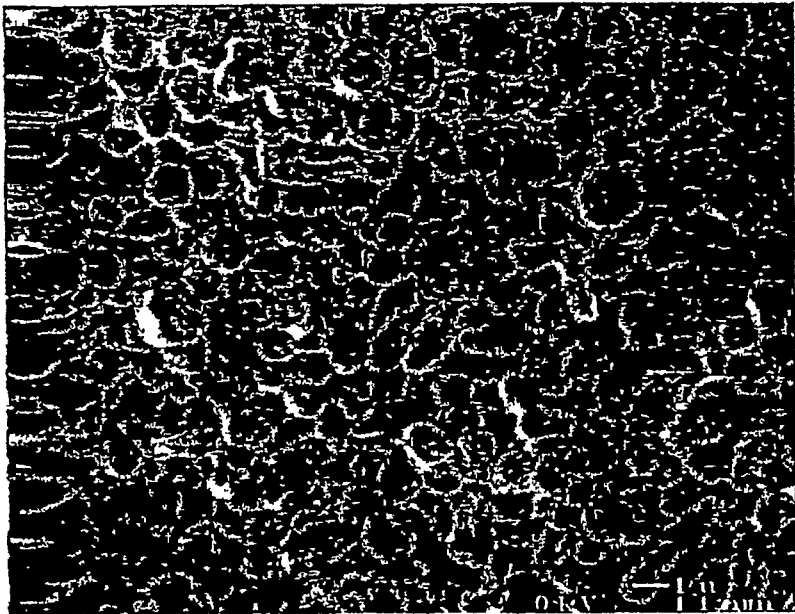


图 9

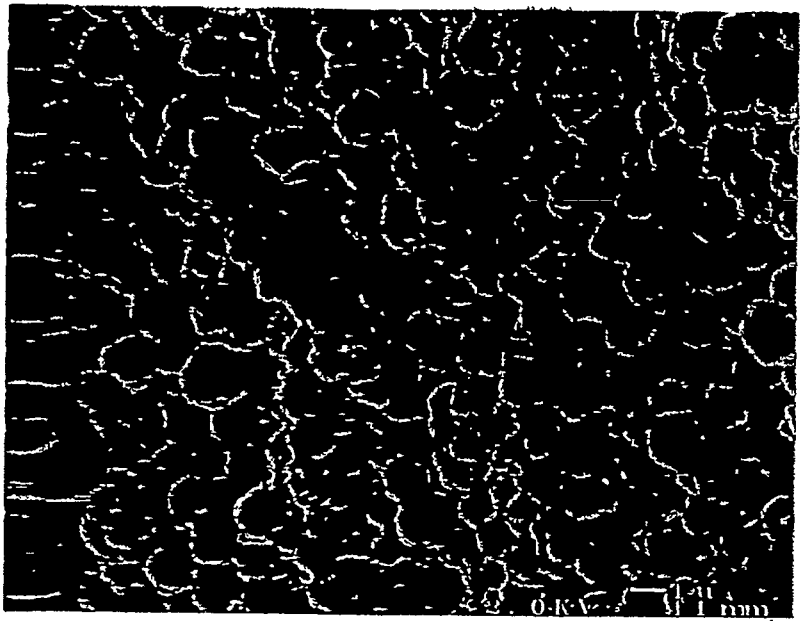


图 10

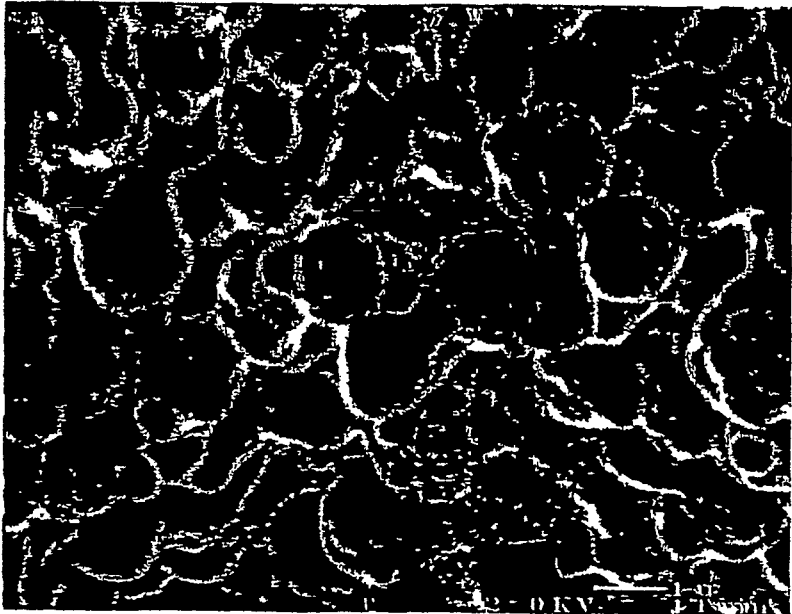


图 11