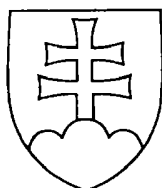


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **22. 3. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **00870052.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 3. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/BE01/00047**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/70721**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1344-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D319/12

- (71) Prihlasovateľ: **BRUSSELS BIOTECH, Brussels, BE;**
(72) Pôvodca: **Coszach Philippe, Brussels, BE;**
Van Gansberghe Frédéric, Brussels, BE;
Di Salvatore Patricia, Brussels, BE;
Bogaert Jean-Christophe, Brussels, BE;
(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

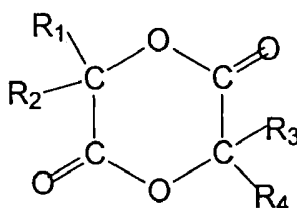
(54) Názov: **Spôsob rafinácie cyklických esterov**

- (57) Anotácia:
Je opísaný spôsob rafinácie dimérnych cyklických esterov kyseliny mliečnej (alebo glykolovej) vychádzajúci zo surového laktidu (alebo glykolidu) obsahujúceho nečistoty, spočívajúci na riadenej extraktívnej kryštalizácii surového laktidu vo vodnom prostredí, ovládajúcej geometriu vytváraných kryštálov a spôsobujúcej rozdelenie fáz medzi laktid a nečistoty, separácii vzniknutej suspenzie kryštálov na fázu chudobnú na laktid a zanesenou nečistotami a na vlhký, na kryštály laktidu bohatý koláč; na sušení vznikajúceho vlhkého koláča; a na rekryštalizácii získaného vysušeného nečistého laktidu v prostredí taveniny a získaní rafinovaného laktidu.

Spôsob rafinácie cyklických esterov

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka spôsobu rafinácie dimérnych cyklických esterov (zvlášť laktidov alebo glykolidov) všeobecného vzorca:



kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 môže byť alternatívne vodík, aromatická skupina alebo substituovaná či nesubstituovaná alifatická skupina majúca od 1 do 10 uhlíkových atómov. Tieto estery môžu byť konvertované na polyméry, ktoré sú užitočné predovšetkým na prípravu biodegradabilných a bioabsorbovateľných plastov v medicíne. Polyméry laktidu (kde $R_1 = R_3 = H$ a $R_2 = R_4 = CH_3$) sú za väčšiny okolitých podmienok vo vode hydrolýzou degradovateľné a poskytujú kyselinu mliečnu alebo oligoméry.

Doterajší stav techniky

Dve opticky aktívne formy kyseliny mliečnej (L-LA) a (D-LA) môžu poskytovať laktid (LD alebo cyklický dimér) v 3 diastereoizomérnych formách: s 2 molekulami kyseliny D-mliečnej (D,D-laktid alebo D-LD), s 2 molekulami kyseliny L-mliečnej (L,L-laktid alebo L-LD), alebo s jednou molekulou od každej (mezo-laktid alebo mezo-LD). Stretávame sa i s racemickou zmesou [(D,L)-laktid] charakterizovanou vyšším bodom topenia (b.t. = 126 °C) než má L-LD alebo D-LD (b.t. = 97 °C).

V súčasnej dobe sa dva hlavné spôsoby produkcie laktidu rozlišujú v podstate priemerným stupňom polymerizácie (DP) oligomérov z kondenzačného kroku.

Prvý spočíva v extrakcii vody z roztoku kyseliny mliečnej, aby sa získali oligoméry, kde $8 \leq DP \leq 25$. Tieto oligoméry sú Lewisovou kyselinou ako katalyzátorom následne depolymerizované (reakcia "back biting"), buď za zníženého tlaku pri vyššej alebo nižšej teplote alebo v prúde dusíka. Tento postup sa uskutočňuje za náročných podmienok, ktoré sa ukazujú byť nákladné a ovplyvňujú optickú čistotu laktidu (vysoké percento racemizácie).

Druhý spôsob využíva oligomér, kde $1,5 \leq DP \leq 2,5$, získavaný v plynnej fáze pri vysokej teplote alebo v kvapalnej fáze v prítomnosti ko-solventu, ktorý s vodou tvorí azeotrop. Hlavnými nevýhodami sú: prítomnosť rozpúšťadla, často aromatického rozpúšťadla s vysokým bodom varu; reakčná teplota $> 180^{\circ}\text{C}$; nedostatok selektivity a nezanedbateľné kvantum protických nečistôt.

Surový laktid získaný rôznymi syntetickými cestami obvykle obsahuje rad protických nečistôt (karboxylové kyseliny, hydroxyzlúčeniny, vodu atď.), ktoré musia byť extrahované, aby sa u surového produktu zaistila dostatočná čistota a mohol byť začlenený do spôsobu polymerizácie otvorením kruhu.

V nasledujúcom texte bude percentuálny obsah vyjadrovaný vždy v hmotnostných percentách.

Skúsený pracovník je zoznámený s CA 2 115 472, kde sa navrhuje spôsob rafinácie dynamickou kryštalizáciou v tavenine s výťažkom mezo-LD v obohatenej forme. Avšak postup je aplikovateľný len u surových laktidov majúcich pomery L-LD / D-LD pri najmenšom 80 / 20 alebo 20 / 80. Kde je zistené, že zloženie surového produktu zodpovedá zloženiu mimo eutektikum, dochádza potom k obohateniu racemickou zmesou L-LD + D-LD s potlačením L-LD spolu s nečistotami ako vodou, mliečnou kyselinou a oligomérmi. Na druhej strane je nutné vychádzať zo surového laktidu, ktorý je na laktidy už bohatý ($> 90\%$ L-LD + mezo-LD).

US patent 5,502,215 sa týka spôsobu rafinácie surového laktidu, ktorý zahrnuje kryštalizáciu L-LD a/alebo D-LD vo vodnom prostredí s nasledujúcou separáciou centrifugovaním, sušením v plynnej fáze a rekryštalizáciu z organického rozpúšťadla so separáciou centrifugovaním a sušením v plynnej fáze a, kde je to vhodné, premytím týmto organickým rozpúšťadlom. Dôraz je položený na odstránenie mezo-LD hydrolýzou a nie na extrakciu protických nečistôt vodou. Na druhej strane, produkcia kryštálov laktidu konkrétneho typu nie je cieľom.

Dva vyššie opísané rafinačné spôsoby umožňujú spracovávať rozmanité surové laktidy a získavať čistoty v rade 99 %, ktoré dovoľujú polymerizáciu na polylaktid (PLA) za prijateľných podmienok. Tieto spôsoby však znamenajú buď veľké straty výťažku vplyvom otvorenia, chemickej racemizácie a/alebo racemizácie laktidového kruhu teplom alebo vysoké investičné náklady a náklady na využitie zviazané s potrebami pre skladovanie a spracovanie, ktoré sú spojené s postupom čistenia rozpúšťadla.

Predložený vynález prekonáva tieto nevýhody a za dobrých ekonomických podmienok umožňuje produkciu laktidu, ktorý je pre polymerizáciu dostatočne čistý.

Podstata vynálezu

Predložený vynález poskytuje postup pre rafináciu cyklických esterov, zvlášť diméru kyseliny mliečnej (laktidu), vychádzajúcu zo "surového laktidu", totiž zmesi kyseliny mliečnej a/alebo esteru kyseliny mliečnej a nim príslušných oligomérov (L_nA s $n < 5$), vody a/alebo alkoholu a tiež rôznych diastereoizomérnych foriem laktidu.

Tento surový produkt môže byť získaný vychádzajúc buď z kyseliny mliečnej a/alebo jej soli a/alebo ich esterov, pochádzajúcich z ktorejkoľvek odborníkom známej syntézy, ktorých neúplný opis bol vyššie uvedený, alebo vychádzajúc zo zvyškov v prostredí taveniny po rafinačných postupoch ako destilácii alebo kryštalizácii.

Nižšie sa budeme vždy odkazovať na syntézu laktidu vychádzajúcu z mliečnej kyseliny, i keď môže byť aplikovaná taktiež na estery kyseliny mliečnej. Laktidom je myslená jedna z dvoch diastereoizomérnych foriem (L-LD alebo D-LD) a nie mezo-LD.

Rafinačný proces opisovaný v tomto vynáleze je originálny, pretože vychádzajúc zo surového laktidu (i na laktid chudého), poskytuje laktid veľmi vysokej kvality, s vysokým celkovým výťažkom a minimálnou spotrebou energie. Laktid veľmi vysokej kvality (chemickej alebo optickej kvality) môže po otvorení kruhu slúžiť ako monomér pre syntézu PLA.

Kvantitatívny a selektívny postup je zaistený spojenými operáciami: (a) kontrolovanou, extraktívnou kryštalizáciou laktidu vo vodnom prostredí, aby sa podporovala tvorba veľkých kryštálov a prechod protických nečistôt do kvapalnej fázy, (b) odstredením alebo inou separáciou laktidu (spolu alebo bez premývania) a vodnej fázy, (c) sušením získaného vlhkého koláča v tuhej fáze alebo v kvapalnej fáze a (d) jednou alebo viacerými rekryštalizáciami z prostredia taveniny.

Táto sekvencia umožňuje ľahkú a kvantitatívnu recykláciu nečistôt z vodnej fázy do výrobných procedúr kyseliny mliečnej. Optimalizovaním teploty a podmienok v priebehu reakcie je na rozdiel od konvenčných postupov možné zabrániť chemickému a tepelnému pokazeniu laktidu počas procesu jeho rafinácie. Priemyselné kritériá kvality a výťažku sú docieľované ďaleko ľahšie.

Vynaloženie energie je minimálne kvôli jednoduchosti technológií, vzhľadom k nízkym pracovným teplotám a premyslenému porovnaniu krokov. Rekryštalizácia z taveniny je pre odborníkov bežná, pretože umožňuje získať laktid vynikajúcej kvality a selektivity, ktorý je pre syntézu PLA nevyhnutný. Avšak, ak sa vychádza zo surového laktidu chudobného na laktid, neumožňuje táto technológia ani zaručiť adekvátny výťažok laktidu ani odolnosť ekonomickému porovnaniu s inými technológiami (s destiláciou, s kryštalizáciou z rozpúšťadla atď.). Na druhej strane sled krokov (a) až (d) a metodológie doporučované predkladaným vynálezom handicap kompenzujú.

Podrobný opis vynálezu

Východisková zmes má mať zloženie jedného z laktidov prednostne v rozmedzí medzi 30 % a 90 %, výhodne 40 % a 85 %, vody (keď sa pracuje s esterom nahradí sa voda alkoholom) v rozmedzí medzi 0% a 2 %, výhodne 0% a 1 %, a kyseliny mliečnej a jej oligomérov (L_nA s $n < 5$) v rozmedzí medzi 0 % a 50 %, zvyšok (mezo-LD a iný stereoizomér laktidu) medzi 0 % a 30 %.

Táto zmes alebo surový produkt pochádza z extrakcie v špecifickom štádiu pri kondenzačnom kroku pár získaných pri syntéze cyklického diméru mliečnej kyseliny. Je tiež možné regenerovať frakcie získané z rafinačných pochodov (destilácie alebo kryštalizácie z prostredia taveniny), u ktorých je obsah laktidu príliš nízky než aby boli rafinované, ale je dostatočný na recykláciu ako laktid a nie ako zdroj kyseliny mliečnej (hydrolýza laktidu).

Tento postup sa v podstate skladá z nasledujúcich krokov:

a) riadenej extraktívnej kryštalizácie.

Ta spočíva na kvantitatívnej, selektívnej a pridávaním vody riadenej kryštalizácii laktidu vo vodnom prostredí s koncentrovaním protických nečistôt v kvapalnej fáze.

V spojení s krokom separácie centrifugáciou (b) a nasledujúceho sušenia (c) vytvára predčistenie, ktoré poskytuje zmes, ktorej selektivita (obsah LD) je dostatočná pre finálnu efektívnu a výnosnú rafináciu rekryštalizáciou z prostredia taveniny (d). Vysoká selektivita bude dávať LD s obsahom viac než 90 % a najvýhodnejšie viac než 95 %, bez brania pridanej vody do úvahy.

Vzhľadom k existujúcim procesom extrakcie vodou, hlavná časť mezo-LD tu nie je odstraňovaná hydrolýzou kruhu, ale geometria vytváraných kryštálov je riadená, bolo dosiahnuté oddelenie fáz medzi laktidom (tuhá fáza) a nečistotami (kvapalná fáza) a je podporená extrakcia rozpustných protických nečistôt. Znižovaniu obsahu mezo-LD sa nedá úplne vyhnúť. Finálny krok postupu umožní účinnú a stereospecifickú separáciu laktidu a mezo-LD; preto je

nevyhnutné vyvarovať sa u mezo-LD hydrolýzy otvorením kruhu. U určitých aplikácií predstavuje získanie mezo-LD a jeho využitie pre PLA hlavný prínos.

Tento postup umožňuje recyklovať nečistoty do produkcie laktidu z kyseliny mliečnej, dovoľuje, aby mohla byť riadená geometria kryštálov, poskytuje efektívnu extrakciu protických nečistôt vodou a pripúšťa reakčné podmienky, ktoré sú veľmi mierne, aby sa tak predchádzalo stratám chemickým alebo tepelným otvorením laktidu.

Predložený vynález doporučuje počiatočné a konečné teploty zmesi [surový laktid + voda použitá na extrakciu] neprekračujúce 100°C respektíve 50 °C, prednostne menej než 90 °C a 35 °C a predovšetkým menej než 80 °C a 25 °C, a doby spracovávania medzi 1 až 90 min, prednostne 1 a 60 min, aby sa iniciovala a dokonala extrakcia tak, aby bola znížená racemizácia a vynaložená energia a zvýšila sa produktivita procesu.

Avšak pričinenie neprimeraného množstva vody spôsobuje problémy pre-stupu, v účinnosti extrakcie alebo v riadení kryštalizácie. Je tomu tak preto, že príliš veľké množstvo vody umožňuje hydrolýzu mezo-LD, ale i hydrolýzu laktidu otvorením kruhu (čo podstatne ovplyvňuje výťažok). U obvyklých extrakčných pochodov je táto degradácia spomaľovaná veľmi rýchlym znížením teploty zmesi, ktorá v zmesi spôsobuje veľmi výraznú nukleáciu a tuhnutie. To nie je v neprospech známych extrakčných pochodov, ktoré sú zamerané na selektívnu hydrolýzu mezo-LD prítomného v kryštalickej forme a nie na extrakciu protických nečistôt vodou (čistota východiskového produktu je pri tom relatívne vysoká). Na rozdiel od toho, pokiaľ sa týka vynálezu, nukleácia a rast kryštálov musia byť ovládané, aby sa zabránilo tuhnutiu, ktoré znižuje účinnosť extrakcie: pokles teploty spôsobuje zvýšenie viskozity nečistôt (takých ako je kyselina mliečna alebo oligoméry kyseliny mliečnej), ktoré sa ďaleko menej ľahko odstraňujú z povrchu kryštálov a spôsobujú tiež vytváranie prekážky, ktorú je neľahké vodou rozpustiť.

Tuhnutie navyše bráni riadeniu geometrie kryštálov, ktoré nie sú schopné vytvárať lamelárnu štruktúru. Tieto kryštály podľa vynálezu, bez inklúzií a bez oklúzií, majú vysokú čistotu, stabilitu a manipulovateľnosť.

Aby sa nepodporovala hydrolýza mezo-LD, má byť v tomto vynáleze koncentrácia vody pridávanej k východiskovej zmesi menšia, medzi 0 % a 40 %, prednostne medzi 0 % a 30 % a predovšetkým 0 % a 20 %. Degradácia laktidu je potom ďaleko pomalšia a umožňuje lepšie ovládanie teploty a kryštalizácie, pretože existuje špecifická teplota kryštalizácie príslušná pre každé zloženie laktidu v surovom laktide. V prvej fáze sa zmes uvedie na 10 °C, prednostne na 5 °C a predovšetkým na 2 °C pod túto teplotu a na nej sa udržiava medzi 1 a 45 min, prednostne medzi 1 a 30 min a predovšetkým medzi 1 a 15 min. Jeden prístup vynálezu spočíva v nastavení teploty pridávanej vody tak, aby po zmiešaní zodpovedala jej teplota požadovanej teplote udržiavania. Druhý prístup vynálezu spočíva na iniciácii kryštalizácie kryštálov čistého laktidu (progresívnym naočkovaním).

Počas fázy nasledujúcej po prvom kroku je teplota zmesi pomaly znížená, aby sa vyvolal progresívny rast kryštálov a zvýšil výťažok. Toto riadenie kryštalizačného pochodu postupne vytlačuje nečistoty do kvapalnej fázy a vytvárajú sa kryštály majúce lamelárnu štruktúru bez inklúzie. Geometria kryštálov, ktoré sa získajú, zvyšuje podstatne účinnosť dvoch krokov, separácie (b) a sušenia (c). Na druhej strane, pri obsahu vody blízkom 1 %, sa chemická stabilita kryštálov laktidu zvyšuje oproti tým, ktoré boli získané tuhnutím zmesi.

V predkladanom vynáleze má reaktor zaistiť efektívne miešanie, aby teplo bolo distribuované po celej zmesi, zabráňovať tuhnutiu a umožňovať ľahké vyprázdnenie zmesi z reaktora. Jeho veľká termostatická kapacita bude podporovať progresívnu kryštalizáciu (výťažok) a riadenú kryštalizáciu (rast kryštálov) laktidu. Každý vsádzkový alebo kontinuálny reaktor, ktorý vyhovuje týmto požiadavkám je vhodný, tak ako je vsádzkový reaktor spojený s vonkajším výmenníkom tepla. Okrem toho skúsený pracovník je taktiež schopný na podporu kryštalizácie laktidu predstaviť si kryštalizáciu pomocou ultrazvuku alebo očkovania kryštálom.

Na rozdiel od známych spôsobov extrakcie vodou táto nová metóda spracovania podporuje výskyt jednej, konkrétnej formy laktidu.

Plynovo chromatografická analýza produktov získaných z tejto riadenej, extraktívnej kryštalizácie umožnila zaznamenať výskyt ďalšej neznámej zlúčeniny.

Množstvo tejto zlúčeniny sa ako funkcie teploty, koncentrácie vody a kontaktnej doby menilo inverzne k množstvu laktidu.

GC-MS, NMR (^{13}C , ^1H) a IČ analýzy ukázali, že táto zlúčenina je molekula laktidu "komplexovaná" molekulou vody. Tento komplex predpokladá pomerne silnú polárnu interakciu, avšak nie kovalentnú väzbu, pretože analýza tých dvoch molekúl (laktidu a komplexu) poskytla dve celkom identické hmotnostné spektrá, bez dodatočného peaku pri m/z 162, čo sa prikláňa k dôkazu existencie komplexu a nie chemickej väzby. NMR a IČ spektrá ukazujú modifikáciu, ktorá s konečnou platnosťou zodpovedá prítomnosti vody.

Tento komplex nie je generovaný v prípade náhleho ochladenia. Len poznanie existencie a povahy tohto komplexu umožnilo správne a účinne riadiť kroky sušenia a kryštalizácie z taveniny, ktoré sú s týmto postupom spojené.

(b) Separácie odstred'ovaním.

Ak sa vychádza zo suspenzie získanej pod (a), u ktorej obsah vody je medzi 1 % a 40 % hmotnostnými, prednostne medzi 1 % a 25 % a predovšetkým medzi 1 % a 20 %, obsah laktidu (vrátane komplexu) je medzi 35 % a 90 %, prednostne medzi 40 % a 90 % a predovšetkým medzi 45 % a 90 %, obsah mliečnej kyseliny a jej oligomérov (L_nA s $n < 5$) je medzi 0 % a 10 %, prednostne medzi 0 % a 50 %, zvyšok pri tom je mezo-LD a iné stereoizoméry laktidu, spočíva tento krok na oddelení laktidu centrifugovaním alebo inej separácii laktidu, ktorý je prítomný v podstate v tuhej fáze (koláč) a vodných filtrátov, ktoré sú naplnené protickými nečistotami.

Filtráty budú celkom dobre spôsobilé byť recyklované na produkciu laktidov vychádzajúcich z kyseliny mliečnej, aby sa zvýšil celkový výťažok syntézy PLA.

Separácia centrifugovaním je žiaduca; je veľmi rýchla vzhľadom na priaznivú geometriu kryštálov vytvorených v kroku (a). Okrem toho suchosť kryštálového koláča uľahčuje manipuláciu s produktom. Navyše ďalej chemická stabilita kryštálov bráni stratám výťažku otvorením kruhu.

Jeden favorizovaný prístup doporučuje dobu odsávania dostačujúcu, aby sa docielil zvyšok obsahu voľnej vody medzi 0 % a 3 %, prednostne medzi 0 % a 1 % a predovšetkým medzi 0 % a 0,5 %.

Filtračný koláč sa premýva, aby sa uľahčil alebo potlačil nasledujúci krok sušenia. Premytie uľahčuje skrátiť kontaktnú dobu na minimum a zvyšuje výťažok. V súvislosti s týmto vynálezom bude vhodný ktorýkoľvek postup.

Voľba premývacej kvapaliny umožňuje vylúčiť jednoduchým spôsobom nečistoty usadené vo forme filmu na povrchu kryštálov, znížiť zvyškový obsah vody vo filtračnom koláči a zvýšiť chemickú stabilitu kryštálov. Rozpúšťadlo by malo byť miešateľné s vodou (zníženie zvyškovej vody), malo by s vodou tvoriť nižšievriaci azeotrop (ľahšie oddestilovanie stop vody), malo by mať relatívne nízky bod varu (ekonómia), malo by byť vzhľadom na laktid chemic-ky inertné (zabraňovanie otvorenia kruhu), malo by byť vzhľadom na laktid ľahko rozpustné (zabraňovanie stratám na výťažku), malo by vytvárať silnejšiu interakciu s vodou než s laktidom (odstraňovanie vody viazanej na laktid). Neľahká voľba rozpúšťadla bude preto vyúsťovať do kompromisu medzi účinnosťou extrakcie, výťažkom a hospodárnosťou procesu.

Rozpúšťadlá, ktoré je možné používať sú ketóny, étery, aromatické alebo alifatické uhľovodíky, rozpúšťadlá na báze silikónov, a halogenované rozpúšťadlá (acetón, 2-butanón, 2-pentanón, 2-hexanón, 2-heptanón, 2-oktanón, anizol, etyléter, izopropyléter, butyléter, metyl(fenyl)éter, metyl(izobutyl)ketón, benzén, kumén, cymén, p-xylén, o-xylén, m-xylén, toluén, cyklohexán, hexán, heptán, oktán, nonán, 1-pentén, 4-metylanizol, 1,2-dimetoxybenzén, 1,3-dimetoxybenzén, 1,4-dimetoxybenzén, mezitylén, chlórbenzén, 1,2-dichlórbenzén, 1,3-dichlórbenzén, 1,4-dichlórbenzén, 2-chlórtoluén, 3-chlór-toluén, 4-chlórtoluén, etanol, izopropylalkohol).

(c) Sušenie

Ak sa vychádza z vlhkého filtračného koláča získaného pod (b) s obsahom vody medzi 0 % a 5 %, prednostne medzi 0 % a 2 % a predovšetkým medzi 0 % a 1 %, s obsahom laktidu (vrátane komplexu) medzi 75 % a 98 %, prednostne medzi 85 % a 98 % a predovšetkým medzi 90 % a 98 %, s obsahom mliečnej kyseliny a jej oligomérov (L_nA s $n < 5$) medzi 0 % a 5 %, prednostne medzi 0 % a 3 % a predovšetkým medzi 0 % a 1 %, pričom zvyšok je mezo-LD a iné stereoizoméry laktidu, spočíva tento krok na odparení zvyškových množstiev vody. Tento krok môže tiež umožniť odohnať všetky alebo niektoré z rozpúšťadiel vnesených v priebehu premývania.

Okrem toho sa bude musieť s komplexom vzniknutým v tomto procese zachádzať starostlivo, pretože jeho tvorba je reverzibilná a komplex by za určitých podmienok uvoľňoval vodu.

V kroku (b) získaný vlhký koláč musí byť teda spracovávaný s ohľadom na skutočnosť, že obsahuje voľnú, zvyškovú vodu a vodu viazanú (v komplexnej forme).

Nízky obsah vody (voľnej + viazanej) v mokrom laktide, ktorý je nepostrádateľný na zaistovanie prechodnej chemickej stability laktidu, však nedovoľuje finálnu rafináciu rekryštalizáciou z prostredia taveniny; tento obsah vody znižuje výťažok otvorením kruhu pri procedúrach pretavovania. Jeden favorizovaný prístup umožňuje získať obsah voľnej zvyškovej vody medzi 0 ppm a 800 ppm, prednostne medzi 0 ppm a 600 ppm a predovšetkým medzi 0 ppm a 400 ppm. Podobne obsah v komplexe by mal byť medzi 0 % a 3 %, prednostne medzi 0 % a 0,5 % a predovšetkým medzi 0 % a 0,05 %.

V predkladanom vynáleze môžu byť na spracovanie týchto množstiev vody uvažované dve techniky sušenia.

Prvá spočíva v spracovaní produktu získaného v kroku (b) v jeho pôvodnej forme (v tuhom stave). Sušička, ktorá ponúka veľkú vyparovaciu kapacitu na odstraňovanie vody alebo zvyškového rozpúšťadla, bude vykonávať sušenie za miernych a ovládateľných podmienok, aby sa predišlo akémukoľvek tepel-

nému poškodeniu produktu. Operácia sušenia je chýlostivejšia vzhľadom na skutočnosť, že mokrý koláč, na rozdiel od iných spôsobov extrakcie vodou, obsahuje mezo-LD s bodom topenia medzi 45 °C a 50 °C. Je vhodné vykonávať sušenie pri najmenej 50 °C pod vákuom alebo v prúde plynu. Navyše komplex, ktorý je náchylný na uvoľňovanie svojej vody, dáva taktiež popud pracovať pri nižšej teplote, aby sa predišlo degradácii laktidu. Každý sušiaci pochod a každá pre odborníkov bežná technológia, ktorá podporuje odparovanie a extrakciu vody alebo rozpúšťadla z vlhkej tuhej látky, prichádza pre tento vynález do úvahy; sušičky s miešadlom pracujúce pod vákuom alebo prúdmi suchého plynu, princíp zeodratácie, doskové sušičky atď.

Druhá technika doporučuje skvapalnenie mokrého koláča z kroku (b) a odstránenie vody (voľnej i viazanej) prefukovaním alebo ofukovaním prúdom suchého plynu. Aby sa zaistila chemická stabilita laktidu má byť, rovnako ako u techniky prvej, teplota sušenia tesne okolo minima požadovaného, aby mokrý laktid zostával v kvapalnej forme. V tejto súvislosti je možné brať do úvahy každý sušiaci pochod a každú technológiu, ktorá je skúseným odborníkom známa, a ktorá podporuje extrakciu vody alebo rozpúšťadla z vlhkej kvapaliny; kolónu na pranie plynom (stripovanie), sušenie v tenkom filme, molekulárne sitá atď.

Na druhej strane, ak je počas premývania koláča rozpúšťadlom obsah zvyškové vody po extrakcii zlúčiteľný s opísanou rekryštalizáciou v prostredí taveniny a ak zvyškové množstvo rozpúšťadla zostáva z chemického (laktid sa rozpúšťadlom neotvára) a technického hľadiska zlúčiteľné s finálnym krokom (žiadne zníženie rozpúšťadla počas procesu), môže byť tento sušiaci krok zrušený.

Ideálne by na premývanie koláča malo rozpúšťadlo s vodou tvoriť azeotrop: potom bude ľahké a výhodné extrahovať posledné stopy vody a rozpúšťadla tak, aby to dovolilo hospodárne využívanie finálneho rafinačného kroku.

(d) Rekryštalizáciu z prostredia taveniny

Suchý, nečistý laktid získaný pod (c), ktorého zloženie je až na nižší obsah voľnej vody a viazanej vody podobné ako u produktu získaného z kroku (b), sa podrobuje finálnej rafinácii rekryštalizáciou z taveniny (jedno- alebo viacstupňovej), aby poskytol laktid, ktorého chemická a stereošpecifická čistota je dostačujúca na syntézu PLA otvorením kruhu. Dostatočná čistota znamená množstvo jedného laktidu medzi 99,0 % a 99,9 %, prednostne 99,5 % a 99,9 %, obsah mezo-LD medzi 0 % a 0,5 %, prednostne 0 % a 0,2 %, obsah vody medzi 0 ppm a 100 ppm, prednostne 0 ppm a 50 ppm, a kyslosť medzi 0 a 10 miliekvivalentami na kg (miliekviv. / kg), prednostne medzi 0 a 1 miliekviv. / kg.

Suchý, nečistý laktid získaný pod (c) sa roztaví a podrobí riadenému ochladzovaniu, aby sa vyvolala kryštalizácia. Nečistoty sa budú hromadiť v kvapalnej fáze. Po kryštalizácii sa samospádom odlučuje kvapalná fáza a zanecháva kryštály pokryté filmom nečistôt. Aby sa odstránil film, uskutoční sa procedúra čiastočného roztavenia znova. Takto získaná kvapalina film strhuje a je odstraňovaná samospádom. Operácia sa opakuje dokiaľ sa nedosiahne požadovanej čistoty. Tento sled krokov môže byť statický alebo dynamický.

Akonáhle bola dosiahnutá požadovaná čistota, obsah kryštalizátora sa roztaví a získa späť.

Tento finálny rafinačný krok sa dá kvantitatívne, ekonomicky a energeticky využívať len po skoršom spracovaní surového laktidu podľa 3 vyššie uvedených krokov. Pre schodné využívanie procesu má mať produkt prichádzajúci k rekryštalizácii z prostredia taveniny čistotu viac než 90 %, prednostne viac než 95 %. Neadekvátne čistota podstatne zvyšuje počet operácií a teda i investičné náklady.

Nízky obsah voľnej vody (< 800 ppm, prednostne < 400 ppm) umožňuje predchádzať rýchlemu chemickému zničeniu laktidu a poklesu produktivity a výťažku. Voda sa koncentruje v kvapalnej fáze z prvého kroku a spôsobuje vznik predčasného otvorenia laktidu vplyvom zahrievacích cyklov, ktoré sú inherentnou súčasťou technológie. Pretože je proces založený na recyklácii rôz-

nych frakcií, potom konečný výťažok priamo ovplyvňuje z toho plynúca strata. Množstvo komplexu v produkte, ktorý prichádza ku kryštalizácii v tavenine, musí byť ostro znížené; podmienky tohto kroku môžu spôsobiť uvoľnenie vody pochádzajúcej z komplexu.

Vhodná voľba parametrov na rekryštalizáciu z taveniny umožňuje získavať mezo-LD na základe nízkych strát v kroku (a). Tento pochod slúži na syntézu PLA s riadenou kinetikou degradácie.

Počas posledného kroku vynálezu viskozita nečistôt v produkte, ktorý má byť rafinovaný, veľmi ovplyvňuje koeficient prenosu hmoty a z toho dôvodu priamo ovplyvňuje tvar kryštálov, rýchlosť kryštalizácie a výťažok. Pridávanie rozpúšťadla k východiskovému produktu v kroku (d) umožňuje viskozitu znížiť. Toto rozpúšťadlo môže byť miešané so suchým produktom z kroku (c) v priebehu rafinácie bez rozpúšťadla, alebo môže byť zvyšok rozpúšťadla zavedený pri procese počas kroku (b). Toto množstvo môže kolísať v závislosti od toho, čo bol alebo nebol sušiaci krok (c) vykonaný.

Toto rozpúšťadlo musí byť prítomné v koncentráciách, ktoré umožnia udržať priemyselné využitie nášho vynálezu a to v koncentráciách medzi 0 % a 30 %, prednostne medzi 0 % a 20 % a predovšetkým medzi 0 % a 10 %. Pridanie príliš veľkého množstva vody by mohlo byť rovnaké ako rekryštalizácia z rozpúšťadla, ktorá by vyžadovala kryštalizátory s väčšou kapacitou, čím sa vyruší prospech z využívania rozpúšťadla. Uvedené rozpúšťadlo musí byť vzhľadom k laktidu inertné a musí byť ľahko recyklované pri celkovom procese produkcie PLA; spomenúť je možné napríklad estery kyseliny mliečnej alebo rozpúšťadlo z kroku (b).

Ďalšie detaily a špecifické rysy vynálezu, ktoré sú nižšie uvádzané pomocou príkladov, bez toho aby bol na ne obmedzený, opisujú možné uskutočnenia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Vzorka (násada) surového laktidu (0,696 kg) obsahujúca 83 % L-LD, 8 % mezo-LD a 1,6 % hydratovaného L-LD komplexu (komplex) so zvyškovou aciditou 570 miliekviv. / kg bol vložený do kryštalizéra skladajúceho sa z vertikálnej trubice z nerezovej ocele s dĺžkou 1 m a priemerom 30 mm. Plášť trubice bol opatrený kvapalinou na prenos tepla s jednotkou termostatovaného vytápania na ovládanie kryštalizačných fáz, natavovanie alebo pretavenie. Tento surový produkt sa topil pri 105°C.

Potom bola zavedená kryštalizácia postupným znižovaním teploty kvapaliny, ktorá je na prenos tepla v plášti. Aby sa zabránilo oklúziám a inklúziám u čistých kryštálov, má byť toto znižovanie teploty od 2 °C do 5 °C za hodinu. Časť surového produktu kryštalizuje na stenách, zatiaľ čo stredná časť obsahuje kvapalnú fázu (odpad) obsahujúci väčšinu nečistôt.

Keď sa kvapalina na prenos tepla uviedla na 60 °C, kvapalná fáza je odlučovaná samospádom.

Kryštály zostávajú pokryté filmom nečistôt, ktorých odstránenie vyžaduje krok opätovného natavenia: povrch trubice sa veľmi postupne vyhreje (od 60 °C do 98 °C) tak, že spôsobí, že sa roztápa povrch kryštálov s najmenšou čistotou, keďže ich bod topenia je nižší než má čistý produkt. V závislosti od povahy surového produktu predstavuje natavená frakcia nazhromaždená samospádom od 5 % do 25 % pôvodnej násady.

Nakoniec sa kryštalizér nastaví (pri 4 °C / min) na roztavenie produktu (97 °C – 102 °C), aby sa skvapalnili všetky substancie nazhromaždené samospádom (tavenina).

Konečný produkt, u ktorého sa požaduje, aby vyhovel špecifikácii laktidu na syntézu PLA, sa podrobí druhému a i tretiemu stupňu rafinácie rovnakou procedúrou.

Tabuľka I ukazuje obohatenie intermediálnych frakcií s nečistotami a tiež vzrast hmotnosti výťažku nazhromaždených frakcií ako funkciu stupňov.

Tabuľka I

	Stupeň 1			Stupeň 2			Stupeň 3		
	Násada	Odpad	Tave- nina	Násada	Odpad	Tave- nina	Násada	Odpad	Tave- nina
L-LD (%)	83	55	97	97	97	89	99,2	98,5	99,5
mezo- LD (%)	8	23	1,8	1,8	7	0,5	0,5	1	0,3
Kom- plex (%)	1,6	6	0,3	0,3	1,5	0,1	0,1	0,2	0,1
Acidita (meq / kg)	570	1652	160	160	260	35	35	-	10
Voda (ppm)	460	586	230	230	-	140	140	-	50
Výťažok (%)	100	28	51	100	13	73	100	5	83

Obsahy L-LD, mezo-LD a komplexu boli určené pomocou GC po esterifikácii karboxylových zlúčenín. Acidity boli titrované metoxidom sodným v bezvodom rozpúšťadle pri použití fenolftaleínu ako indikátora. Obsahy vody boli určené činidlom Karla Fishera.

Príklad 2

Vzorka surového laktidu obsahujúca 77,2 % L-LD, 8,6 % mezo-LD a 1,2 % komplexu a majúca zvyškovú aciditu 1 840 miliekviv. / kg sa podrobí operácii predčistenia pred rafináciou rekryštalizáciou v prostredí taveniny ako v príklade 1.

25 hmotnostných % studenej vody sa pridalo k 2 583 kg surového produktu pri 90 °C. Zmes bola rýchlo uvedená na svoju kryštalizačnú teplotu a udržovala sa na nej 30 minút, aby sa podporila nukleácia kryštálov. Potom sa teplota postupne znižovala na 25 °C.

Nato sa zmes vysušila pri 1 500 ot / min a vyťažilo sa 1 553 kg bielych kryštálov. Analýzu tohto produktu pred a po sušení znázorňuje tabuľka II.

Tabuľka II

	Pred sušením	Po sušení
L-LD (%)	94,3	85,8
mezo-LD (%)	0,7	0,7
Komplex (%)	3,5	11,8
Voda (ppm)	5 000	440

Keďže je obsah vody príliš vysoký pre priamu kryštalizáciu v prostredí taveniny, prefukoval sa produktom pri 110°C prúd suchého dusíka po 1,5 h. Táto úprava znižuje obsah vody na 440 ppm, ale zvyšuje koncentráciu komplexu na útraty L-LD.

Vysušený produkt získaný touto úpravou sa podrobí dvom alebo trom stupňom rafinácie rekryštalizáciou z prostredia taveniny podľa príkladu 1.

Tabuľka III ukazuje vzrast účinnosti rafinácie v prostredí taveniny. V skutočnosti sú s násadou nižšej čistoty na dosiahnutie požadovanej kvality

dostatočné dva stupne. Prítomnosť komplexu má silne nepriaznivý vplyv na hmotnosť výťažku frakcií nazhromaždených počas finálneho rafinačného kroku.

Tabuľka III

	Stupeň 1			Stupeň 2		
	Násada	Odpad	Tavenina	Násada	Odpad	Tavenina
L-LD (%)	85,8	75,8	99,1	99,1	93,3	99,5
mezo-LD (%)	0,7	1,6	0,1	0,1	1,9	0,2
Komplex (%)	11,8	17,2	0,6	0,6	3,3	0,1
Acidita (meq/kg)	-	-	68	68	260	9,7
Voda (ppm)	440	670	220	220	-	58
Výťažok (%)	100	44	37	100	9	72

Príklad 3

Vzorka surového laktidu obsahujúca 84,9 % L-LD, 5,5 % mezo-LD a 3,3 % komplexu a majúca zvyškovú aciditu 830 miliekviv. / kg sa podrobí spracovaniu podľa príkladu 2, okrem fáz odtoku a sušenia, ktoré boli adaptované, aby sa minimalizovala tvorba komplexu.

25 hmotnostných % studenej vody sa pridalo k 2 587 kg surového produktu pri 90 °C. Zmes bola rýchlo uvedená na svoju kryštalizačnú teplotu a udržiavala sa na nej 30 minút. Potom sa teplota znížila na 25 °C.

Následne sa zmes sušila pri 2 000 ot. / min a vyťažilo sa 1 786 kg bielych kryštálov. Tieto kryštály boli sušené pri 45 °C vo vákuu, aby sa odstránila voľná voda, ale i voda, ktorá je viazaná v komplexnej forme. Zmiznutie komplexu vlastne zodpovedá zvýšeniu obsahu L-LD. Analýzu vlastností produktu po sušení znázorňuje tabuľka IV.

Tabuľka IV

	Pred sušením	Po sušení
L-LD (%)	90,8	97,6
mezo-LD (%)	0,9	0,7
Komplex (%)	5	1,1
Voda (ppm)	3 450	370

Vysušený produkt získaný touto úpravou sa podrobí rekryštalizácii z prostredia taveniny podľa príkladu 1.

Tabuľka V ukazuje v porovnaní s príkladom 2 vzrast výťažku hmotností frakcií nazhromaždených pri tomto rafinačnom pochode, keď je vo východiskovom produkte nižšie množstvo komplexu.

Tabuľka V

	Stupeň 1			Stupeň 2		
	Násada	Odpad	Tavenina	Násada	Odpad	Tavenina
L-LD (%)	97,6	94,1	99,2	99,2	98,7	99,6
mezo-LD (%)	0,7	1,7	0,3	0,3	0,9	0,1
Komplex (%)	1,1	3,3	0,3	0,3	0,4	0,1
Acidita (meq / kg)	230	491	35	35	190	5,6
Voda (ppm)	370	-	125	125	-	37
Výťažok (%)	100	10	73	100	5	86

Príklad 4

Tento príklad ukazuje účinnosť rafinácie zmesí s nízkym obsahom laktidu, ktoré sú vedľajším produktom rafinačného procesu. Vzorka surového laktidu obsahujúca 41,9 % L-LD, 14,3 % mezo-LD a 2,2 % komplexu sa podrobí spracovaniu podľa príkladu 3.

25 hmotnostných % studenej vody sa pridalo k 1 082 kg surového produktu pri 80 °C. Zmes bola rýchlo uvedená na svoju kryštalizačnú teplotu a udržovala sa na nej 30 minút. Potom sa teplota znížila na 25 °C.

Následne sa zmes vysušila a nazhromaždilo a vysušilo sa 0,400 kg bielych kryštálov. Analýzu vlastností vysušeného produktu znázorňuje tabuľka VI.

Tabuľka VI

	Pred sušením	Po sušení
L-LD (%)	91,1	93,2
mezo-LD (%)	2,6	2,2
Komplex (%)	2,4	0,8
Voda (ppm)	4 200	800

Vysušený produkt získaný touto úpravou sa môže podrobiť rekryštalizácii z prostredia taveniny podľa príkladu 1. Proti konvenčným spôsobom produkcie PLA s rôznymi režimami recyklácie, naša technika poskytuje výhodu recyklácie laktidu ako takého a už nie vo forme laktátu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob rafinácie dimérneho cyklického esteru kyseliny mliečnej vychádzajúci zo surového laktidu obsahujúceho nečistoty, **vyznačujúci sa tým, že** zahrnuje tieto stupne:
 - a) riadenú extraktívnu kryštalizáciu surového laktidu vo vodnom prostredí, ovládajúcu geometriu vytváraných kryštálov a spôsobujúcu rozdelenie fáz medzi laktid (tuhá fáza) a nečistoty (kvapalná fáza), podporujúcu extrakciu nečistôt vodou;
 - b) separáciu suspenzie kryštálov získanej v stupni a) na kvapalnú, na laktid chudobnú fáz naplnenú nečistotami a na vlhký, na kryštály laktidu bohatý koláč;
 - c) sušenie vlhkého koláča získaného v stupni b);
 - d) rekryštalizáciu vysušeného nečistého laktidu získaného v stupni c) v prostredí taveniny a získanie rafinovaného laktidu.
2. Spôsob podľa nároku 1 **vyznačujúci sa tým, že** surový laktid zahrnuje zmes kyseliny mliečnej a/alebo esteru kyseliny mliečnej a ich príslušných oligomérov, vody a/alebo alkoholu a rôznych diastereoizomérnych foriem laktidu alebo ich zmesi.
3. Spôsob podľa nároku 2 **vyznačujúci sa tým, že** surový laktid je získaný zmiešaním frakcií pochádzajúcich z rafinácie laktidu alebo zo syntetických postupov.
4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov **vyznačujúci sa tým, že** surový laktid má obsah jedného diastereoizoméru laktidu medzi

30 % a 90 %, prednostne medzi 40 % a 85 %, obsah vody medzi 0 % a 2 %, prednostne medzi 0 % a 1 %, obsah kyseliny mliečnej a oligomérov kyseliny mliečnej medzi 0 % a 50 % a obsah mezo-laktidu a druhého diastereoizoméru laktidu medzi 0 % a 30 %.

5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov **vyznačujúci sa tým, že** riadená extraktívna kryštalizácia (a) zahrnuje prvú fázu progresívneho naočkovania laktidu a druhú fázu rastu kryštálov s vypudením nečistôt do vodnej fázy.
6. Spôsob podľa nároku 5 **vyznačujúci sa tým, že** progresívna očkovacia fáza je iniciovaná ponechaním zmesi pri teplote, ktorá je nepatrne nižšia než je kryštalizačná teplota laktidu v zmesi.
7. Spôsob podľa nároku 5 **vyznačujúci sa tým, že** rastová fáza s extrakciou nečistôt je zaist'ovaná riadeným znižovaním teploty zmesi, podporujúca rast kryštálov laktidu.
8. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov **vyznačujúci sa tým, že** riadená extraktívna kryštalizácia (a) sa vykonáva pri teplote medzi 100 °C a 0 °C, prednostne medzi 80 °C a 10 °C.
9. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov **vyznačujúci sa tým, že** stupeň riadenej extraktívnej kryštalizácie (a) sa vykonáva u zmesi, v ktorej je množstvo pridávanej vody vzťahnuté na surový laktid medzi 0 % a 40 %, prednostne medzi 0 % a 30 %.

10. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov **vyznačujúci sa tým**, že stupeň riadenej extraktívnej kryštalizácie (a) zahrnuje použitie reaktora s miešaním, majúceho termostatujúcu kapacitu a extrakčný systém, ktorý je vhodný tiež pre pastovité produkty, s dobou pobytu medzi 1 a 90 min, prednostne 1 a 60 min.
11. Zloženie suspenzie kryštálov získanej po stupni (a) **vyznačujúce sa tým**, že zahrnuje predovšetkým obsah vody medzi 1 % a 40 %, prednostne medzi 1 % a 25 %, obsah jedného diastereoizoméru laktidu medzi 35 % a 90 %, prednostne medzi 40 % a 90 %, obsah kyseliny mliečnej a oligomérov kyseliny mliečnej medzi 0 % a 10 %, prednostne medzi 0 % a 5 %, a obsah mezo-laktidu a druhého diastereoizoméru laktidu.
12. Zloženie podľa nároku 11 **vyznačujúce sa tým**, že diastereoizomér laktidu zahrnuje laktid ako taký a komplex laktidu, ktorý pozostáva z jednej molekuly laktidu reverzibilne viazanej vodíkovou väzbou s jednou molekulou vody.
13. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich spôsobových nárokov **vyznačujúci sa tým**, že separačný stupeň (b) je separáciou centrifugovaním alebo inou separáciou, ktorá umožňuje získať vo vlhkom koláči obsah zvyškovej voľnej vody medzi 0 % a 3 %, prednostne medzi 0 % a 1 %.
14. Spôsob podľa nároku 13 **vyznačujúci sa tým**, že stupeň sušenia (c) je nahradený premytím v stupni (b) získaného vlhkého koláča, bohatého na kryštály laktidu, rozpúšťadlom pri centrifugovaní, aby sa z neho odstránila voda.

15. Zloženie vlhkého koláča získaného po stupni (b) **vyznačujúce sa tým, že** zahrnuje predovšetkým obsah voľnej vody medzi 0 % a 5 %, prednostne medzi 0 % a 2 %, celkový obsah laktidu medzi 75 % a 98 %, prednostne medzi 85 % a 98 %, obsah kyseliny mliečnej a oligomérov kyseliny mliečnej medzi 0 % a 5 %, prednostne medzi 0 % a 3 %, a obsah mezo-laktidu a druhého diastereoizoméru laktidu.
16. Zloženie podľa nároku 15 **vyznačujúce sa tým, že** celkový obsah laktidu, zahrnujúci požadovaný diastereoizomér laktidu a komplexovaný laktid, je medzi 1 % a 30 %, prednostne medzi 1 % a 20 %.
17. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich spôsobových nárokov, **vyznačujúci sa tým, že** stupeň (c) zahrnuje procedúru sušenie, ktorá dosahuje obsah zvyškovej voľnej vody v sušenom nečistom laktide medzi 0 a 800 ppm, prednostne medzi 0 a 400 ppm, a zvyškový obsah vody viazanej vo forme komplexu laktidu medzi 0 % a 3 %, prednostne medzi 0 % a 0,5 %.
18. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich spôsobových nárokov, **vyznačujúci sa tým, že** sušenie (c) vlhkého koláča v tuhej fáze, získaného v (b) sa vykonáva vo vákuu, v prúde suchého plynu pri teplote nižšej než 50 °C.
19. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich spôsobových nárokov **vyznačujúci sa tým, že** stupeň sušenia (c) v kvapalnej fáze zahrnuje najprv skvapalnenie vlhkého koláča získaného v (b) a potom odtiahnutie vody

(voľnej a viazanej) pomocou ofukovania a/alebo prefukovania suchého plynu do roztoku.

20. Spôsob podľa nároku 19 **vyznačujúci sa tým, že** teplota sušenia (c), ktorá je mierne vyššia než teplota skvapalnenia vlhkého laktidu, je medzi 90 °C a 130 °C, prednostne medzi 95 °C a 115 °C.
21. Spôsob podľa nároku 18 alebo 19 **vyznačujúci sa tým, že** prúdom suchého plynu je inertný plyn alebo vzduch, a kde je to vhodné, je tento prúd plynu predhrievaný.
22. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich spôsobových nárokov **vyznačujúci sa tým, že** stupeň (d) zahrnuje jednu alebo viac rekryštalizácií suchého nečistého laktidu získaného v stupni (c) v prostredí taveniny.
23. Spôsob podľa nároku 22 **vyznačujúci sa tým, že** so suchým nečistým laktidom získaným z kroku (c) je zmiešaný prostriedok znižujúci viskozitu, aby sa zvýšila rýchlosť kryštalizácie, koeficient prenosu hmoty a účinnosť rekryštalizácie v prostredí taveniny.
24. Spôsob podľa nároku 23 **vyznačujúci sa tým, že** prostriedok znižujúci viskozitu je rozpúšťadlo, ktoré je zavedené ku koncu sušiaceho stupňa (c) a je volené z ketónov, éterov, aromatických alebo alifatických rozpúšťadiel, rozpúšťadiel na báze silikónov, halogenovaných rozpúšťadiel, alkoholov a esterov mliečnej kyseliny.

25. Spôsob podľa nároku 23 **vyznačujúci sa tým**, že prostriedok znižujúci viskozitu je zvyškové rozpúšťadlo zavedené počas stupňa (b) separácie centrifugovaním pri procese a je volené z ketónov, éterov, aromatických alebo alifatických rozpúšťadiel, rozpúšťadiel na báze silikónov, halogenovaných rozpúšťadiel, alkoholov a esterov mliečnej kyseliny.
26. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 23 až 25 **vyznačujúci sa tým**, že obsah prostriedku znižujúceho viskozitu je medzi 0 % a 30 %, prednostne medzi 0 % a 20 %.
27. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich spôsobových nárokov **vyznačujúci sa tým**, že obsah laktidu na konci stupňa (d) je medzi 99,0 % a 99,9 %, prednostne medzi 99,5 % a 99,9 %, obsah mezo-laktidu je medzi 0 % a 0,5 %, prednostne medzi 0 % a 0,2 %, obsah vody je medzi 0 ppm a 100 ppm, prednostne medzi 0 ppm a 50 ppm, množstvo kyseliny mliečnej a oligomérov je medzi 0 miliekviv. / kg a 10 miliekviv. / kg, prednostne medzi 0 miliekviv. / kg a 1 miliekviv. / kg.
28. Spôsob rafinácie dimérneho cyklického esteru kyseliny glykolovej vychádzajúci zo surového glykolidu obsahujúceho nečistoty, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa tieto stupne:
- a) riadenú extraktívnu kryštalizáciu surového glykolidu vo vodnom prostredí, ovládajúcu geometriu vytváraných kryštálov a spôsobujúcu rozdelenie fáz medzi glykolid (tuhá fáza) a nečistoty (kvapalná fáza), podporujúcu extrakciu nečistôt vodou;
 - b) separáciu suspenzie kryštálov získanej v stupni (a) na kvapalnú, na glykolid chudobnú fázu s nečistotami a na vlhký, na kryštály glykolidu bohatý koláč;

- c) sušenie vlhkého koláča získaného v stupni (b);
- d) rekryštalizáciu vysušeného nečistého glykolidu získaného v stupni (c) v prostredí taveniny a získanie rafinovaného glykolidu.