

ХИМИЯ

УДК 544.77.022.823

О.В. Бабкина, В.Т. Новиков, А.С. Князев, К.В. Алексенко

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛАКТИДА МЕДИЦИНСКОЙ ЧИСТОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, контракт №16.522.11.2006

Представлены результаты исследований, направленных на разработку способа получения лактида, включающего в себя стадии предварительной очистки, обезвоживания раствора молочной кислоты, получения олигомера и его дальнейшей деполимеризации. Показано, что для получения лактида высокой чистоты необходима очистка концентрированных растворов молочной кислоты экстракцией толуолом. На основании исследований процессов, протекающих при обезвоживании раствора молочной кислоты и деполимеризации, выбраны оптимальные условия синтеза лактида и разработана методика синтеза лактида в ротационном испарителе с выходом 70–85%. Для очистки полученного лактида-сырца от олигомеров, молочной кислоты и других примесей использован способ перекристаллизации из этилацетата. Полученный лактид соответствует требованиям, предъявляемым мономерам, предназначенным для получения полимеров медицинского назначения.

Ключевые слова: лактид; биоразлагаемые полимеры; способ синтеза.

Лактид является циклическим димером молочной кислоты и промежуточным продуктом в процессе получения биоразлагаемых гомо- и сополимеров с высокой молекулярной массой, используемых для изготовления резорбируемых медицинских материалов и изделий.

Лактид можно изготовить посредством любого традиционного способа получения лактида, такого как удаление воды из раствора молочной кислоты или реакция конденсации сложных эфиров молочной кислоты (лактатов), сопровождаемой реакцией циклизации в реакторе для получения лактида с помощью катализатора. На практике современные промышленные методы включают в себя термическую каталитическую деполимеризацию для получения лактида.

Известно, что молочная кислота существует в двух формах – D-молочная кислота и L-молочная кислота. И D-молочную кислоту, и L-молочную кислоту или их смеси можно полимеризовать до образования полимерной кислоты с промежуточным молекулярным весом, которая в результате дальнейшей полимеризации генерирует лактид, как указано выше. Лактид может иметь один из трех типов оптической активности в зависимости от того, состоит ли он из двух молекул L-молочной кислоты, двух молекул D-молочной кислоты или одной молекулы L-молочной кислоты, соединенной с одной молекулой D-молочной кислоты и образующих димер. Это L-лактид, D-лактид и мезо-лактид соответственно, кроме того, 50 / 50 смесь L-лактида и D-лактида с точкой плавления около 126°C часто называют D,L-лактидом.

Как известно, относительные концентрации D- и L-форм в исходных материалах (веществах), наличие примесей или катализаторов, время реакции, температу-

ра и давление влияют на скорость течения реакции [1]. В связи с этим для отработки процесса синтеза лактида с чистотой, требуемой для синтеза полимеров медицинского назначения, проведены исследования процессов очистки молочной кислоты и лактида, отработаны режимы получения лактида с высоким выходом продукта.

Для проведения исследований использовалась 50%-ная D,L-молочная кислота российского производства. С использованием метода ВЭЖХ установлено, что российская молочная кислота имеет большое количество примесей, наличие которых обусловлено рецептурой синтеза. Для уменьшения количества примесей молочную кислоту необходимо очистить от других кислот (щавелевая, винная, уксусная, лимонная и т.д.). Наиболее технологическими и экологичными способами очистки концентрированных растворов молочной кислоты является экстракция и азеотропная отгонка кислот с водой. Для экстракции кислот из водных растворов обычно рекомендуют эфиры (диэтиловый и т.д.) и спирты. Диэтиловый эфир является ЛВЖ с низкой температурой вспышки, и поэтому его нежелательно использовать в опытно-промышленных установках периодического действия. С точки зрения технологии, важно четкое и быстрое расслаивание экстрагента с молочной кислотой. Для этого экспериментально проверены характеристики поведения экстракционной системы молочной кислоты с некоторыми эфирами и кислотами (табл. 1).

Таким образом, экстракция примесей-кислот из концентрированных растворов молочной кислоты эфирами и кетонами затруднительна. Поэтому были проверены и другие экстрагенты (табл. 2), которые могут быть использованы также и в азеотропной перегонке.

Т а б л и ц а 1

Характеристики расслаивания системы раствор молочной кислоты – экстрагент

Вещество	Растворимость	Расслаиваемость	Время расслоения, мин	Примечания
Изоамиловый спирт, $\rho = 0,812^{20}$	+	–	5–10	Не наблюдается границ раздела
Метилэтилкетон $\rho = 0,8054^{20}$	+	–	60	Не наблюдается границ раздела
Бутилацетат $\rho = 0,8825^{20}$	+	–	–	Не наблюдается границ раздела
Этиловый эфир уксусной кислоты $\rho = 0,901^{20}$	+	–	–	Не наблюдается границ раздела
n-бутиловый эфир $\rho = 0,8710^{15}$	–	+	15–20	Наблюдаются четкие границы раздела

Характеристики расслаивания системы раствор молочной кислоты – экстрагент

Вещество	Растворимость	Расслаиваемость	Время расслоения, мин	Примечания
Хлорбензол, $\rho = 1,1066^{20}$	–	+	10–15	Наблюдаются четкие границы раздела
Толуол, $\rho = 0,8669^{20}$	–	+	10–15	Наблюдаются четкие границы раздела
Четыреххлористый углерод, $\rho = 1,5954^{20}$	–	+	30–40	Наблюдаются четкие границы раздела
Метилен хлористый, $\rho = 1,3255^{20}$	Частично	+	15	Наблюдаются нечеткие границы раздела
Бензил хлористый, $\rho = 1,1002^{20}$	–	+	10–15	Наблюдаются четкие границы раздела

Исследования показали, что в качестве экстрагентов для очистки молочной кислоты наиболее подходящими являются хлорбензол, толуол, четыреххлористый углерод. Эти вещества имеют невысокую токсичность, у них высокая температура вспышки, они все химически стойкие, доступные и недорогие, не растворяются в молочной кислоте, хорошо расслаиваются.

Предварительная очистка молочной кислоты позволяет достигать более высокого качества лактида.

На основе полученных данных выбран толуол. Хроматограмма ВЭЖХ и содержание примесей в российской пищевой молочной кислоте после экстракции толуолом показаны на рис. 1.

После экстракции толуолом преимущественно наблюдаются примеси лимонной, винной и муравьиной кислоты. Проведенные исследования показали, что для увеличения выхода лактида на стадии концентрирова-

ния и деполимеризации олигомера необходимо использовать ротационный испаритель. При использовании на стадии деполимеризации олигомера емкостного реактора без перемешивающего устройства достигался максимальный выход лактида менее 40%. Использование ротационного испарителя позволяет повысить эффективность перемешивания, а следовательно, и скорость тепло- и массопереноса в зоне реакции, что увеличивает выход целевого продукта с 40 до 75–85%. Такой результат достигнут путем изучения гидродинамических параметров в реакторе с перемешивающим устройством в условиях двухфазной системы жидкость – парогазовая смесь (ПГС). Жидкая фаза представляет собой олигомер, вводимый в зону реакции, ПГС – продукты реакции деполимеризации – пары H_2O , лактида, легколетучие продукты термической дегидратации низкомолекулярного полимера молочной кислоты, CO_2 , CO .

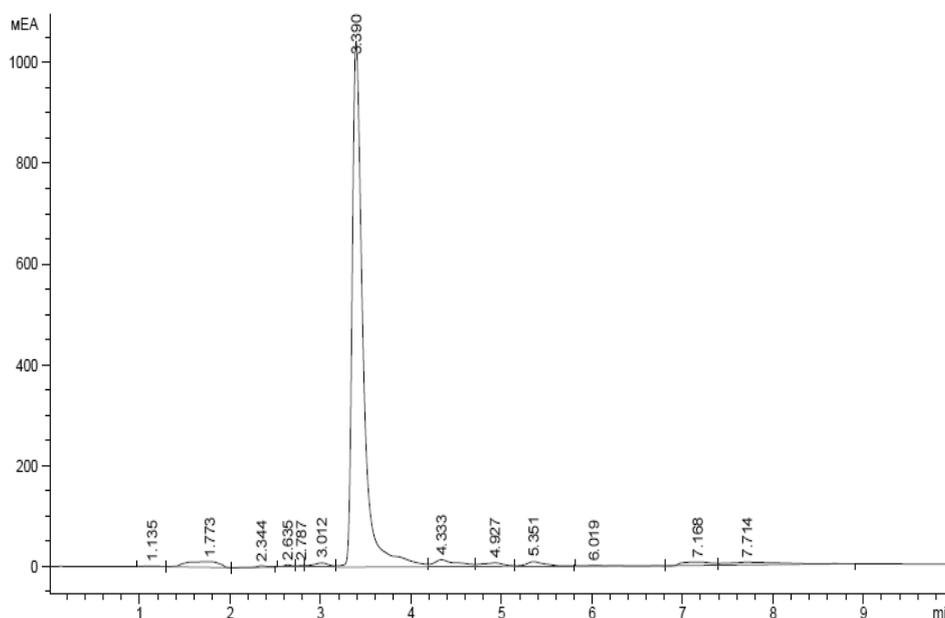


Рис. 1. Хроматограмма ВЭЖХ российской пищевой молочной кислоты после экстракции толуолом

Поскольку система достаточно сложная, то экспериментальные исследования проведены на доступных смесях, моделирующих с определенным приближением количественную характеристику гидродинамики. В качестве модельной жидкости использована вода, ПГС – азот. Количество азота определялось пределами объема ПГС, которая образуется в реальном процессе деполимеризации полимолочной кислоты (димеров и тримеров) при разных тепловых нагрузках.

В табл. 3 приведены условия и результаты экспериментальной проверки синтеза лактида из олигомера на

пилотной установке с емкостным реактором с мешалкой.

Приведенные в табл. 3 данные показывают, что при температуре деполимеризации олигомера 235–240°C, времени перемешивания 3 с и продолжительности реакции 30–34 мин (опыты 1, 2) выход лактида достигает 72–73% и с учетом регенерации (извлечения) лактида из маточного раствора равен 86–88%. С повышением температуры стенки реактора с 250 до 300°C при прочих равных условиях выход лактида снижается с 88% (опыт 2) до 71% (опыт 3). Это снижение связано с

ускорением деструкции олигоэфира. При остановленной мешалке (опыт 4) выход лактида снижается

до 42–51%, что связано с осмолением продукта в донной части на стенках реактора.

Таблица 3

Синтез лактида из олигомера на установке с емкостным реактором с мешалкой (опыты 1–7) и роторно-пленочным реактором (опыт 8). Концентрация катализатора 0,6%

№ опыта	Температура, °С		Остаточ. давление, мм рт. ст.	Время реакции, мин	Частота вращения мешалки, об./мин т перемеш, с	Получено, г		Выход лактида, % без регенерац. маточ. р. / с регенер. маточ. р.
	стенки реактора	в объеме реактора				кубового остатка	лактида-сырца	
1	260	240	3-5	30	120/3	34	390	72/86
2	250	235	2-3	34	120/3	34	420	73/88
3	300	240	3-4	28	120/3	30	340	63/71
4	260	240	3-4	40	–	240	252	42/51
5	260	230	3-4	50	80/4	40	426	71/85
6	260	240	6-7	70	80/4	390	205	36/41
7	260	210	3-4	60	80/4	230	282	46/52
8	260	240	3	15	80/3	35	406	74/88
9	210	180	12	20	120/3	40	400	75/85

Снижение числа оборотов мешалки с 120 об./мин (при времени смешения 3 с) (опыт 1) до соответственно 80 об./мин при увеличении времени смешения до 4 с (опыт 5) не приводит к существенному снижению выхода лактида (72/86 и 71/85%).

Повышение остаточного давления в реакторе с 2–3 мм рт. ст. (опыт 2) до 6–7 мм рт. ст. (опыт 6) резко снижает выход лактида (с 73/88 до 36–40%), при этом время реакции возрастает приблизительно в два раза – с 34 до 70 мин.

Аналогичное влияние на снижение выхода лактида оказывает понижение температуры в реакторе до 210°С (опыт 7). При проведении реакции в роторно-пленочном аппарате (опыт 8) выход лактида соизмерим с полученным при использовании реактора емкостного типа (опыт 1). Таким образом, установлено, что синтез лактида целесообразно проводить с использованием роторного испарителя при скорости мешалки 80–120 об./мин, температуре стенки реактора 250–260°С. При уменьшении температуры в объеме реактора и увеличении давления возможно получение лактида с достаточно высоким выходом при частоте вращения мешалки 120 об./мин.

Для получения лактида-сырца в лабораторных условиях [2] предварительно очищенный раствор 50%-ной молочной кислоты в объеме 1000 мл помещался в выпарную колбу тонкопленочного ротационного испарителя Laborota 4003 Control. Установка продувалась азотом. При постоянной подаче азота (0,5 л/мин) реакционную массу нагревали до 110–115°С при атмосферном давлении. Получаемый дистиллят охлаждался в холодильнике водой, конденсировался и собирался в приемной колбе. Скорость отгонки воды контролируется по уровню воды в приемнике тонкопленочного роторного испарителя (100 мл/ч). Процесс отгонки воды продолжается 3–4 часа.

При получении объема дистиллята 120–125 мл в установке создают вакуум 300 мм рт. ст., увеличивают температуру раствора до 140–150°С и продолжают отгонку воды. Несконденсировавшиеся пары, отсасываемые мембранным вакуумным насосом LABOPORT N 820.3. FT.18, проходят последовательно ловушку, наполненную прокаленным силикагелем, и далее сбрасываются под тягу.

При получении общего объема дистиллята 225–230 мл выключается нагрев, сбрасывается вакуум и в реакционную массу вносят катализатор (ZnO) 0,3–0,5% массовых. Далее снова включается нагрев установки, устанавливается прежний расход азота, вакуум увеличивают до 150 мм рт. ст., а температуру до 170–180°С, и при этом продолжается отгонка воды, выделяющейся при конденсации МК. После прекращения отгонки воды (4–6 ч) отключается нагрев ротационного испарителя, сбрасывается вакуум и перекрывается подача азота. Реакционная масса олигомера выливается тонким слоем в эмалированный поддон и остужается. Конденсат летучих веществ сливается из приемника в емкость для временного хранения. Застывшая масса олигомера взвешивается, к ней добавляется 0,5–1,5% массовых катализатора (Sb₂O₃), и смесь тщательно перетирается в ступке. Полученная смесь загружается в установку для перегонки в вакууме, продувается азотом, включается нагрев электромагнитной мешалки и создается вакуум 15–20 мм рт. ст., и установка нагревается до 170–180°С. Перемешивание реакционной массы осуществляется барботированием сухим азотом. Через час нагрева олигомера начинается отгоняться молочная кислота в виде прозрачного или желтоватого масла. Приемник дистиллята охлаждается льдом.

В качестве промежуточного продукта при синтезе чистого лактида получают олигомолочную кислоту и лактид-сырец, свойства которых представлены в табл. 4.

Несконденсировавшиеся пары, отсасываемые мембранным вакуумным насосом, последовательно проходят ловушку, охлаждаемую жидким азотом, и ловушку, наполненную прокаленным силикагелем, далее сбрасываются под тягу.

Полученный лактид-сырец кристаллизовался в приемной колбе, которая затем взвешивалась. В зависимости от качества исходной молочной кислоты получался лактид-сырец с $t_{пл} = 110–115^{\circ}\text{C}$.

Для очистки полученного лактида-сырца от олигомеров, молочной кислоты и других примесей он трижды перекристаллизовывался из этилацетата и промывался этим же растворителем. Первая перекристаллизация лактида-сырца проводилась в стандартной установке, состоящей из круглодонной колбы, обратного холодильника и колбонагревателя ES-4100. Для этого

полученный лактид-сырец переносился в круглодонную колбу и к нему добавлялся маточник третьей перекристаллизации в количестве ≈ 2 мл/гр. Кипячение мас-

сы осуществлялось в течение 10 мин. При наличии твердых остатков в растворе проводилось горячее фильтрование.

Таблица 4

Свойства олигомолочной кислоты

Показатель, размерность	Значения показателя	Метод контроля или анализа
Внешний вид	Отвердевшая смола от светло-сероватого до желтого цвета, липкая на ощупь	Визуально
Температура плавления, °С	≥ 50	По прибору
Плотность расплава, г/см ³	1,230 при 100°С	По методике
Число омыления, мг КОН/г	750÷770	По методике
Содержание групп [COOH]	0,5÷1 мг-экв/г	По методике
Твердость	Растирается в ступке	
Растворимость: – в воде – в органических растворителях	Не растворяется, постепенно разлагается Не растворяется в обычных растворителях, но растворяется при нагревании в смеси фенол:толуол = 65:35 мас. ч	
Химически разлагается	Водой, водными щелочами, аммиаком, аминами, первичными и вторичными спиртами, особенно при нагревании	
Термически разлагается	Заметно разлагается при температуре более 200°С	

Для фильтрации используют фильтровальную бумагу ФБ и лабораторную установку фильтрации в вакууме, включая колбу Бунзена, воронку Бюхнера, герметизирующие соединения, вакуумный шланг и водоструйный насос.

Вторая и третья перекристаллизации проводились аналогично, но со свежим этилацетатом. В табл. 5 показаны выход и температура плавления лактида, полученного разработанным методом из российской молочной кислоты.

Таблица 5

Выход и температура плавления лактида, полученного из российской молочной кислоты

Объем 77,6%-ной МК, мл	Отгоняемая вода, мл	Масса лактида, г	Температура плавления, °С		Выход очищенного лактида, %
			До перекристаллизации	После перекристаллизации	
30	9,5	1) 4,39	93–95	91–93	38
		2) 13,3	80–100	96–97	
50	17,4	24,69	80–84	96–97	53
100	35,6	1) 6,98	80–88	94–95	15
		2) 7,1	77–92		

Идентификацию полученных лактидов проводили по аттестованным методикам измерения.

Разработанная методика основана на измерении изменения рассеяния раствора: визуальном наблюдении опалесценции раствора гликолида / лактида в этилацетате либо на инструментальном сравнении спектров пропускания лактида в этилацетате до и после центрифугирования раствора.

Разработанная методика измерений основана на потенциометрическом методе измерения рН раствора гликолида или лактида после растворения в метаноле и пересчете полученного значения в массовую долю примесей, содержащих карбоксильную группу в гликолиде / лактиде.

Метод основан на явлении вращения плоскости поляризации света.

В зависимости от качества исходной молочной кислоты получался лактид-сырец с $t_{пл} = 110–115^{\circ}\text{C}$. Выход лактида 70–85%.

Сушка готового продукта проводилась в вакуумном сушильном шкафу под азотной подушкой при температуре 45–50°С. Получаются белые кристаллы лактида с температурой плавления 125°С.

Свойства получаемого лактида указаны в табл. 6. Для сохранения чистоты хранить лактид необходимо без доступа воздуха и паров воды при температуре не более 4°С.

Таблица 6

Свойства лактида сырца

Параметр	Показатель
Внешний вид	Закристаллизовавшийся расплав от прозрачного до темно-желтого цвета с включениями вязкой жидкости
Температура плавления, С ⁰	100±110°С
Твердость	Разрыхляется шпателем
Отбор фракции дистиллята	115±150°С (0,1÷0,7 кПа)
Плотность расплава, кг/м ³	1300±1450
Растворимость в эфире и ЭА	Частично растворяется за счет жидких включений и 2÷6%
Содержание [–COOH] групп	≤ 200 мкг-экв/г ($\leq 1,5\%$ в пересчете на МК)
Содержание олигомеров	Имеется и допускается

В тонкопленочном ротационном испарителе Laborota 4003 Control периодически осуществлялась регенерация этилацетата из маточников 1 и 2. Отбор дистиллята этилацетатом проводится при температуре 73–76°C при атмосферном давлении. Перекристаллизацию и фильтрование также проводили в типовых лабораторных установках.

Таким образом, в ходе работы установлено, что для получения лактида высокой чистоты, пригодного для получения полимеров для медицины, необходимо проводить предварительную очистку молочной кислоты экстракцией толуолом. Для получения олигомера и его дальнейшей деполимеризации целесообразно исполь-

зовать роторный испаритель со скоростью мешалки 80–120 об./мин при температуре стенки реактора 250–260°C. При уменьшении температуры в объеме реактора и увеличении давления возможно получение лактида с достаточно высоким выходом при частоте вращения мешалки 120 об./мин. Разработанная методика синтеза позволяет проводить синтез с выходом лактида-сырца 70–85%. Для получения чистого лактида дополнительно требуется перекристаллизация его из этилацетата, сушка готового продукта в вакуумном сушильном шкафу под азотной подушкой при температуре 45–50°C и хранение без доступа воздуха и паров воды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gruber P., Kolstad J. et al. Pat. US 6277951B1. 21.08.2001.
2. Бабкина О.В., Новиков В.Т. Заявка на патент РФ № 2012150713 от 27.11.2012.

Статья представлена научной редакцией «Химия» 24 декабря 2012 г.