



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **45 971** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07F 9/38 A, C 02F 1/52 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 97010041, 02.06.1995

(24) Дата начала действия патента: 15.05.2002

(30) Приоритет: 06.06.1994 US 254.213

(46) Дата публикации: 15.05.2002

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US95/06965, 19950602

(72) Изобретатель:

Венкатарамани Эдаманал С., US,
Форман Эндрю Л., US,
Маглитт Ральф Дж., US,
Вогн Уильям А., US,
Дауэр Ричард Р., US

(73) Патентовладелец:

МЕРК ЭНД КО., ИНК., US

(54) СПОСОБ УДАЛЕНИЯ ОТРАБОТАННЫХ МЕТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ФОСФОРИСТОЙ КИСЛОТЫ (ВАРИАНТЫ) И ИХ СУХАЯ СМЕСЬ

(57) Реферат:

Процесс регенерации и рециклизации отходов метансульфоновой кислоты (МСК) и фосфористой кислоты (H_3PO_3) при процессе бифосфонирования для повторного использования в процессе. Процесс регенерации включает обработку отбрасываемого потока неочищенной маточной жидкости HCl для удаления ионов натрия в виде хлорида натрия, регенерацию HCl - H_2O путем атмосферной дистилляции, отделение и дегидратацию смеси метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты путем вакуумной

дистилляции с целью рециклизации. По существу сухие метансульфоновая кислота и фосфористая кислота, и предыдущая HCl - все могут снова рециклизоваться в процесс для повторного использования.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 5, 15.05.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **45 971** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07F 9/38 A, C 02F 1/52 B**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 97010041, 02.06.1995

(24) Effective date for property rights: 15.05.2002

(30) Priority: 06.06.1994 US 254.213

(46) Publication date: 15.05.2002

(86) PCT application:
PCT/US95/06965, 19950602

(72) Inventor:

Venkataramani Edamanel S., US,
Forman Andrew L., US,
Maglitt Ralf J., US,
Vogne William A., US,
Dower Richard R., US

(73) Proprietor:

MERK AND CO., INC., US

(54) **METHOD OF REMOVING OF WASTE METHANESULFONIC ACID AND PHOSPHOROUS ACID (VARIANTS)
AND THEIR DRY MIX**

(57) Abstract:

Disclosed is a process for recovering and recycling waste methanesulfonic acid (MSA) and phosphorous acid (H_3PO_3) in a bisphosphonation process for reuse in the process. The recovery process involves treating a waste crude mother liquor stream with HCl to remove sodium ion, as sodium chloride, recovering HCl- H_2O by atmospheric distillation, separating and dehydrating a mixture of methanesulfonic acid and phosphorous

acid by vacuum distillation for recycle. The substantially dry methanesulfonic acid and phosphorous acid, and previous HCl, can all be recycled back to the process for reuse.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 5, 15.05.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **45 971** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07F 9/38 A, C 02F 1/52 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
97010041, 02.06.1995

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 06.06.1994 US 254.213

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.05.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/US95/06965, 19950602

(72) Винахідник(и):
Венкатарамані Едаманал С. , US,
Форман Ендрю Л. , US,
Маглітт Ральф Дж. Мол. , US,
Вогн Уільям А. , US,
Дауер Річард Р. , US

(73) Власник(и):
МЕРК ЕНД КО., ІНК., US

(54) СПОСІБ ВИЛУЧЕННЯ ВІДПРАЦЬОВАНИХ МЕТАНСУЛЬФОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ФОСФОРИСТОЇ КИСЛОТИ (ВАРІАНТИ) ТА ЇХ СУХА СУМІШ

(57) Реферат:

Процес регенерації та рециклізації відходів метансульфонової кислоти (МСК) і фосфористої кислоти (H_3PO_3) під час процесу біфосфонування для повторного використання в процесі. Процес регенерації включає обробку потоку, що відкидається, неочищеної маточної рідини HCl для видалення іонів натрію у вигляді хлориду натрію,

регенерацію HCl - H_2O шляхом атмосферної дистиляції, відділення і дегідратацію суміші метансульфонової кислоти та фосфористої кислоти шляхом вакуумної дистиляції з метою рециклізації. По суті сухі метансульфонова кислота і фосфориста кислота, і попередня HCl - усі можуть знову рециклізуватися в процес для повторного використання.

Опис винаходу

Это изобретение относится к способу извлечения и рециркуляции отработанной метансульфоновой кислоты (МСК) и фосфористой кислоты (H_3PO_3) при процессе бифосфонирования путем отделения и дегидратации смеси метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты путем последовательной дистилляции, для повторного использования в процессе.

Описание уровня техники.

Алендронат натрия, тригидрат моновалентной соли 4-амино-1-гидроксипропилиден-1-бифосфоновой кислоты, является многообещающим новым средством для борьбы с резорбцией костей при заболевании костей, включая остеопороз, особенно у женщин в постменопаузе. Это соединение, его применение и способ получения описаны в патентах США 4922007 и 5019651, на оба имеет права Merck & Co, Inc.

При крупномасштабных процессах, которые описаны в вышеуказанных патентах, для производства алендроната натрия генерируются большие объемы материалов, содержащих высокие концентрации растворимых фосфорсодержащих веществ (PO_4), включая натриевые соли фосфатов, фосфитов, пирофосфатов и метансульфоновой кислоты/фосфористой кислоты.

В основном установки для технологического процесса обработки отработанной воды (ПООВ) позволяют перерабатывать в расчете в целом на сутки примерно 1 – 10ppm(мг/л) фосфора на литр и 50 - 500ppm(мг/л) МСК.

Однако, при процессе получения алендроната могут генерироваться такие большие количества, как 500мг фосфора и свыше 1000мг МСК на литр отходов в день, что значительно превосходит допустимые пределы для многих географических областей для переработки отработанной воды и сброса сточной воды.

Общие методы решения этой проблемы включали промышленное сжигание (озоление), хранение и сброс отработанных водных материалов в течение продолжительных периодов времени при допустимых диктуемых с точки зрения окружающей среды лимитах для PO_4 и МСК.

Однако процесс сжигания страдает от высокой стоимости из-за объема отходов, низкого значения БТЕ для растворов солей и их потенциала в отношении выделения кислот, что приводит к кислотным дождям. Удаление путем обработки отработанной воды, ПООВ, страдает тем, что требует больших устойчивых к коррозии резервуаров для хранения, используемых в течение продолжительных периодов времени и высоких затрат на рабочую силу из-за высокой степени контроля рабочих параметров процесса ПООВ.

Другие методы включают биоразложение метансульфоновой кислоты (МСК) с использованием активного ила и окисление фосфористой кислоты (H_3PO_3) до фосфорной кислоты (H_3PO_4) с целью более легкого удаления.

Однако эти методы страдают тем недостатком, что отходы PO_4 /МСК можно перерабатывать только небольшими частями в течение данного цикла биоразложения. Кроме того, эффективное биоразложение МСК может потенциально мешать способности ПООВ разрушать другие более легко окисляемые субстраты. Оптимальные условия для биоразложения МСК значительно отличаются от стандартных рабочих условий ПООВ, изменяются в зависимости от места и являются разрушительными для планирования продукции.

Что желательно в этой области техники - это процесс извлечения и рециклизации метансульфоновой кислоты, МСК, и фосфористой кислоты H_3PO_3 безопасным для окружающей среды, эффективным и экономически выгодным способом, при котором оказывается минимальное влияние на обычные рабочие параметры при ПООВ.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 показан химизм бифосфатного процесса получения алендроната натрия в целом.

На фигуре 2 показана технологическая схема бифосфатного процесса получения алендроната натрия в целом.

На фигуре 3 показана стадия извлечения метансульфоновой кислоты/фосфористой кислоты.

На фигуре 4 показан способ регенерации растворителя в целом, включая стадию извлечения метансульфоновой кислоты/фосфористой кислоты.

На фигуре 5 показана стадия осаждения кальцием/удаления фосфористой кислоты.

Краткое изложение изобретения

Было обнаружено, что отходы метансульфоновой кислоты (МСК) и фосфористой кислоты (H_3PO_3) могут быть эффективно извлечены из бифосфатного процесса получения алендроната натрия путем обработки потока отработанной неочищенной маточной жидкости HCl для удаления иона натрия в виде хлорида натрия, извлечения существенной части HCl-O из потока путем атмосферной дистилляции с последующим завершением удаления HCl-H₂O из полученной в результате сухой смеси метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты путем вакуумной дистилляции. Сухую смесь метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты вместе можно повторно вернуть в процесс для повторного использования. Дистиллированные HCl-H₂O могут быть собраны и возвращены на повторный цикл в процессы.

По настоящему изобретению представлен способ, включающий стадии:

(i) контактирования водной среды, например раствора, с pH, примерно равным 4 - 8, содержащей натриевые соли метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты, с хлористоводородной кислотой, являющейся водной концентрированной HCl или газообразным HCl, для получения концентрации HCl, равной примерно 6N или выше для осаждения хлорида натрия;

(ii) отделения хлорида натрия из водной среды, например, раствора из (i);

(iii) промывания отделенного хлорида натрия насыщенным водным раствором соли натрия, например, раствором хлорида натрия, для удаления остаточной метансульфоновой кислоты и объединения промывного фильтрата с водной средой со стадии (ii);

(iv) удаления хлористоводородной кислоты и воды из полученной объединенной водной среды, например, фильтратов, со стадии (ii) и стадии (iii), путем атмосферной дистилляции;

(v) отделения небольших количеств HCl и H₂O от метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты в полученной среде на стадии (iv) с помощью вакуумной дистилляции с получением сухой смеси метансульфоновой кислоты/фосфористой кислоты.

А также представлен способ, включающий стадии:

а) контактирования водной среды с pH 4 - 8, содержащей соли, например, натриевые, омега-амино-(C₂-C₆)-алкилиден-1-гидрокси-1,1-бифосфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фосфористой кислоты и фосфорной кислоты с хлоридом кальция в количестве 2-10 частей по весу хлорида кальция, взятого в виде безводной соли, на 100 частей по объему среды при примерно комнатной температуре;

б) контактирования указанного раствора со стадии (а) с окисью кальция в количестве, достаточном для повышения pH до 11 - 12, чтобы вызвать осаждение солей, содержащих кальций/ фосфор;

с) контактирования указанной со стадии (б) с кислотой, например, хлористоводородной кислотой, для доведения pH водной части смеси до примерно 6 - 8 для дальнейшего осаждения указанных содержащих кальций/фосфор солей;

д) отделения указанной осажденной смеси содержащих кальций/фосфор солей от водной среды со стадии (с);

е) контактирования указанной водной среды со стадии (д), содержащей натриевые соли метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты с хлористоводородной кислотой для получения концентрации HCl, равной примерно 6N или выше, чтобы осадить хлорид натрия;

ф) отделения хлорида натрия от среды со стадии (е);

г) промывания отделенного NaCl насыщенным водным раствором соли натрия для удаления остаточной метансульфоновой кислоты;

h) удаления существенной части хлористоводородной кислоты и воды из полученной среды со стадии (г) путем атмосферной дистилляции;

и) отделения метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты от полученной среды со стадии (h) путем вакуумной дистилляции с получением по существу сухой безводной смеси метансульфоновой кислоты/фосфористой кислоты.

Краткое описание изобретения и предпочтительные варианты осуществления

Весь химизм процесса получения алендроната натрия, который показан на фигуре 1, включает три стадии: реакцию бифосфонирования, водное гашение с контролируемым pH и стадию гидролиза/кристаллизации неочищенного продукта. Процесс может проводиться в виде периодического или непрерывного процесса с использованием стандартной аппаратуры.

При реакции бифосфонирования (смотрите USP 4922007) гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) реагирует с треххлористым фосфором (PCl₃) и фосфористой кислотой (H₃PO₃) в метансульфоновой кислоте (МСК) в качестве растворителя при температуре кипения с обратным холодильником, т.е. 80 - 100°C в течение примерно 0,5 - 3 часов. Реакция может обычно проводиться при атмосферном давлении. Как видно на фигуре 1, исходным продуктом в реакции является пиродифосфат (ПФ) и многомерные предшественники алендроната (не показаны).

Реакционную смесь затем гасят в воду при контроле pH с использованием водной каустической соды при поддержании pH, равным 4 - 7. Затем pH доводят до 4 - 5, например 4,3 - 4,7, и затем нагревают под давлением, например 1-10 атмосфер, подходящий интервал составляет 1 - 4 атмосфер, при температуре, равной примерно 100 - 150°C, подходящий интервал составляет 135 - 145°C, в течение примерно 2 - 30 часов, подходящий интервал составляет 20 - 24 часов, чтобы в основном превратить пи-рофосфат и многомерные предшественники в алендронат натрия. Небольшая остаточная фракция, которая не превращается в алендронат натрия, названа "побочными продуктами алендроната".

Кристаллизация неочищенного продукта осуществляется путем охлаждения гидролизной смеси до примерно 0 - 60°C, например примерно 50°C, и доведения pH до примерно 4 - 5, подходящий интервал составляет 4,2 - 4,7, путем добавления водного раствора каустической соды или хлористоводородной кислоты с получением кристаллического алендроната натрия (тригидрата), который отфильтровывают, собирают, очищают и обрабатывают.

Полная технологическая схема процесса получения алендроната натрия показана на фигуре 2.

Как видно, сырье ГАМК получают из смеси ГАМК, МСК и H₃PO₃ и затем подают в сосуд для реакции бифосфонирования вместе с PCl₃ с образованием пиродифосфата (ПФ).

После стадии бифосфонирования реакционная смесь реагирует с водным раствором каустической соды на стадии гашения в условиях контролируемого pH, равного 4 - 7 с образованием пиродифосфата натрия (другие пиродифосфаты не показаны) и затем ее нагревают при повышенных давлении и температуре на последующей стадии гидролиза с образованием алендроната натрия.

Гидролизную смесь охлаждают, pH доводят до 4 - 5, и алендронат мононатрий тригидрату дают выпасть в осадок в виде неочищенной кристаллизационной массы.

Неочищенный закристаллизованный алендронат натрия отфильтровывают, отделяют от неочищенной маточной жидкости, промывают минимальным объемом холодной деминерализованной (ДМ) воды и затем

подвергают стадии чистой кристаллизации из деминерализованной (ДМ) воды.

Чистый закристаллизованный алендронат натрия, который имеет фармацевтически приемлемое качество, собирают и размалывают с получением чистого, сыпучего, измельченного алендроната натрия, который может быть дополнительно обработан для получения фармацевтической дозированной формы.

Газообразные побочные продукты от реакции бифосфонирования, состоящие в основном из HCl, PCl и пары из сосудов, использованных при гашении, гидролизе и стадий получения неочищенного продукта, содержащие следовые количества диметил-дисульфида (ДМДС), проходят через газоочиститель, содержащий воду, каустическую соду и гипохлорит натрия с получением потока отработанной воды процесса, содержащей преимущественно смесь Na_2HPO_3 , Na_2HPO_4 , NaPO_3 , Na_3PO_4 и хлорида натрия, который может быть сброшен путем спуска в контролируемых условиях. Неочищенные маточные жидкости (MLs) можно пропускать над слоем активированного угля для удаления диметилдисульфида, ДМДС, и собирать в резервуар для регенерации МСК/ H_3PO_3 . Перед процессом регенерации МСК/ H_3PO_3 $\text{PO}_x(\text{PO}_4$, а также PO_3) и алендронат могут частично или полностью удаляться с помощью стадии осаждения CaCl_2/CaO , описанной ниже.

Новый аспект этого изобретения включает новый путь обработки/рециклизации/удаления отходов/избытка метансульфоновой кислоты/фосфористой кислоты, продуцируемых и обнаруженных главным образом в неочищенных маточных жидкостях.

Сначала избыток Р (в виде PO_4 и PO_3) и остаточный алендронат натрия в основном удаляют из неочищенной маточной жидкости с применением стадии осаждения CaCl_2/CaO , как описано в примере 1. Затем натрий в виде хлорида натрия удаляют из неочищенной маточной жидкости путем добавления концентрированной HCl или безводного HCl до тех пор, пока в смеси не будет по крайней мере 6N HCL или более. Применимый интервал составляет от 6N до 10N/HCL, а особенно подходящая концентрация равна 8NHCl. Растворимость NaCl в кислой среде в присутствии HCl низка. Поскольку на стадии гашения алендроната все виды кислот нейтрализуются NaOH в процессе стадии гашения и доведения pH перед гидролизом и стадией получения неочищенного продукта, это дает механизм, посредством которого натрий может быть селективно удален из других анионов путем добавления высоких концентраций HCl. При концентрациях HCl выше 6N растворимость NaCl составляет ; 5г/л, что дает в результате более чем 90 - 95%, удаление NaCl. При этом остаются протонные формы других анионов, которые не удаляются на стадии осаждения кальцием. На данном этапе водный фильтрат состоит из 5г/л NaCl плюс вся МСК, H_3PO_3 , в правильной пропорции, загрязняющие примеси и HCl в высокой концентрации. Следующие стадии включают удаление остаточного HCl и воды и вакуумную дистилляцию с получением сухого, т.е. по существу безводных МСК/ H_3PO_3 для повторного использования на стадии реакции бифосфонирования. Последующая регенерация HCl и повторный цикл улучшает экономику процесса.

Удаление HCl выполняется с помощью атмосферной дистилляции с последующим промыванием остатка водой. Существует высококипящий азеотроп для HCl и воды при температуре 108 - 110°C при атмосферном давлении. В основном, примерно 80 - 90% присутствующих HCl и H_2O может быть удалено при помощи стадии атмосферной дистилляции, оставляя 10 - 20% HCl/ H_2O , присутствующих в остатке, содержащем МСК/ H_3PO_3 , подлежащих удалению во время вакуумной дистилляции. Поэтому, чтобы достичь полного удаления HCl из осадка МСК/ H_3PO_3 , должны применяться промывания водой, или окончательное удаление HCl должно производиться во время последующей стадии вакуумной дегидратации.

И наконец, осуществляют дегидратацию МСК/ H_3PO_3 путем вакуумной дистилляции в чашечном или тонкослойном (с падением жидкости или распределением по поверхности) испарителе. Типичный аппарат для проведения этого процесса описан в патентах США 4450047 и 4938846. Из-за термической нестабильности МСК при атмосферной температуре кипения, равной 265°C, стадия дегидратации должна выполняться под вакуумом. Температура кипения МСК при 10мм Hg составляет 167°C. Обычно, вакуумная дистилляция проводится при температуре в интервале 80 - 110°C при пониженном давлении, равном 3 - 7мм Hg. Практическое сочетание условий представляют температура, равная примерно 100°C, при 15мм Hg. Желательно пониженное давление, которое практически достижимо и используется, чтобы максимально снизить температуру кипения МСК. Следует избегать более высоких температур, чтобы подавлять нежелательные химические реакции МСК. Технология получения безводного МСК из МСК/водной смеси хорошо разработана и в настоящее время применяется на практике в коммерческом масштабе (см. патенты США 4450047 и 4938846).

Если необходимо, может быть проведена очистка от загрязняющих примесей, состоящая из стадии удаления 0 - 50%, предпочтительно 20%, регенируемого материала (МСК/ H_3PO_3)/ чтобы исключить чрезмерное образование загрязняющих примесей, например, 2-фосфонопирролидинона.

Полученная в результате смесь МСК/ H_3PO_3 содержит примерно 60 - 90 весовых процентов МСК и 30 - 40 весовых процентов H_3PO_3 , в основном, в весовом отношении МСК/ H_3PO_3 4:1. Смесь, будучи гомогенным раствором, является "по существу сухой" и содержит менее 1 весового процента воды. Добавление PCl_3 в таком количестве, чтобы только прореагировать с остатком присутствующей воды, дает в результате безводные смеси МСК/ H_3PO_3 для рециклизации.

Экономика процесса регенерации МСК связана непосредственно с потребностью в HCl как для протонирования всей загрузки натрия, так и насыщения потока процесса до минимума 6N концентрации. После удаления натрия в виде NaCl, весь HCl должен быть удален и, если удаляется, должен нейтрализоваться путем добавления NaOH. Таким образом, в расчете на одну общую загрузку для осуществления стадии удаления натрия было необходимо огромное суммарное количество HCl и NaOH. Принимая во внимание эту стоимость, была разработана технология стадии регенерации для разбавленной HCl. В отношении этого процесса

обращено внимание на обычную промышленную практику концентрирования разбавленной HCl. Сначала отгоняется H₂O, обычно в многотарельчатой колонне, до достижения высококипящей при атмосферном давлении азеотропной смеси. Затем, к концентрированной HCl добавляется CaCl₂ чтобы разрушить высококипящую азеотропную смесь HCl и воды во время последующей атмосферной дистилляции. Азеотропная смесь полностью устраняется путем добавления > 75мм CaCl₂. При осуществлении этого процесса требуется единственная стадия дистилляции на начальной стадии, которая включает применение высокой концентрации CaCl₂. Достигается очень высокое давление паров HCl. Затем уровень частичного возвращения регулируется так, чтобы достичь концентрации ;50 вес.% HCl в дистилляте, который затем может быть рециркулирован для использования на стадии осаждения хлорида натрия, где необходима очень концентрированная HCl для достижения концентрации HCl, равной 6N или выше.

Технологическая схема производства, включающая ключевые элементы процесса: 1) удаление Na путем насыщения HCl, 2) извлечение HCl путем чашечной дистилляции, 3) дегидратация МСК/фосфористой кислоты путем выпаривания с падающей пленкой и 4) регенерация/концентрация разбавленной HCl с помощью колоночной дистилляции с CaCl₂, дана на фигуре 4. Процесс может проводиться непрерывным образом, чтобы свести к минимуму поднимаемые объемы на различных стадиях. Этот процесс может проводиться параллельно со стадией реакции бифосфонирования и обеспечивает по существу количественную регенерацию МСК и >25% повторного использования общего Р в виде PO₃. Регенерированные МСК и H₃PO₃ из этого процесса успешно использовали при реакции бифосфонирования. Результаты показывают, что регенерированные МСК и H₃PO₃ могут повторно использоваться без какого-либо отрицательного влияния на выход или качество.

На стадии осаждения кальцием перед регенерацией МСК/H₃PO₃ неочищенные маточные жидкости поступают в резервуар для осаждения для регулирования содержания CaCl₂/извести/pH, как показано на фигуре 5.

Неочищенные маточные жидкости (MLs) первоначально содержат примерно 5 - 10% по весу фосфата и фосфита в виде PO_x, 22 - 25% МСК, 5% NaCl, 1 - 2% ГАМК, 0 - 0,05 алендроната натрия и побочных продуктов и 60 - 65% воды.

Перерабатываемая маточная жидкость после частичного удаления PO_x путем осаждения CaO, но непосредственно перед процессом регенерации МСК/ H₃PO₃ данного изобретения, содержит примерно 0 - 3% по весу фосфата и фосфита в виде PO_x, 12 - 25% МСК, 4 - 6% NaCl, 1 - 2% ГАМК, 0 - 0,05% алендроната натрия и побочных продуктов и 60 - 80% воды.

На первоначальном этапе CaCl₂ добавляется в количестве, равном примерно 2 - 10 % вес по объему маточной жидкости, и обычно 2 - 4вес/объемн. процентов, взятый как безводный CaCl₂ CaCl₂ обычно используется для удобства в виде гексагидрата, хотя может также использоваться безводная форма, которая дорогостояща. Цель первоначального добавления CaCl₂ в процессе состоит в том, чтобы повысить ионную силу жидкой среды и высолить в дальнейшем образованные кальций/фосфорные соли.

Затем добавляется CaO(известь) в количестве, достаточном, обычно 3 - 7 вес/об % и обычно примерно 5вес/объемн. процентов, чтобы создать pH, равный примерно 10 - 12, чтобы облегчить последующее осаждение разных видов PO_x.

Затем, смесь нейтрализуют путем добавления, например, хлористоводородной кислоты, чтобы снизить pH до примерно 6 - 8, например 7. Полученную в результате взвесь перемешивают в течение примерно 2 - 4 часов, чтобы обеспечить максимально возможное осаждение всех видов PO_x в маточной жидкости.

Устранение добавления CaCl₂ или стадии нейтрализации вообще приводит к сниженной регенерации PO_x. Регенерация PO_x, равная примерно 90 - 95 + % достигается с помощью данного раскрываемого метода изобретения. Однако, применение одной стадии с CaO дает примерно 60% регенерацию. Кроме того, использование добавления CaCl₂/CaO без стадии нейтрализации дает в результате примерно 88% регенерацию.

Дополнительное преимущество этой методики удаления PO_x состоит в том, что остаточный алендронат натрия, который является активным лекарственным ингредиентом, а также и побочные продукты алендроната тоже селективно и количественно удаляются из отфильтрованного осадка PO_x, что удовлетворяет требованиям охраны окружающей среды.

После осаждения CaO взвесь фильтруют и промывают водой, причем используется деминерализованная (ДМ) вода. Фильтраты проходят цикл на завод по обработке отработанной воды (300B) или на регенерацию растворителя или, если содержание PO_x достаточно низко, на отдельную стадию биоразложения бактериями для обработки МСК перед переходом на 300B.

Может использоваться стадия микробиологического разложения с участием акклиматизируемой культуры ила для биоразложения МСК, при которой на ил подаются повышающиеся концентрации МСК в отработанной воде при поддержании pH, БОП (бактериальной оптической плотности), времени гидравлической обработки сточных вод и плотности ила в пределах оптимизированного процесса.

Осадок PO_x на фильтре, который содержит преимущественно СаНРО₃, СаНРО и алендронат кальция высушивается и используется при захоронении отходов, сжигается или рециркулируется на завод удобрений для экстракции фосфора, который можно использовать.

При средних уровнях производства этот процесс может проводиться в периодическом режиме. Однако, процесс снижения PO_x также вполне применим и при непрерывной работе при полномасштабном производстве.

Эффективность удаления PO_x в процессе является функцией используемых реагентов и pH.

Альтернативным реагентом, используемым при осаждении PO_x, является Al(OH)₃ но это только добавляет новый катион к уже сложному потоку отходов. К тому же, было обнаружено, что Al⁺⁺⁺ менее эффективен, чем

Ca⁺⁺ при удалении PO_x из этого потока.

Описанный процесс регенерации PO_x может также использоваться в других процессах бифосфонирования, когда соответствующий исходный материал аминокислот может использоваться для получения следующих

5 омега-амино-(C₂ — C₆)алкилиден-1,1-би-фосфоновых кислот:
2-амино-1-гидроксиизобутилиден-1,1-бифос-фоновой кислоты,
3-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бифосфоно-вой кислоты, 5-амино-1-гидроксипентилиден-1,1-бифосфоновой
кислоты и 6-амино-1-гидроксигексилиден-1,1-бифосфоновой кислоты. Термин "омега-амино" использован здесь,
10 чтобы показать наличие аминогруппы на концевом углеродном атоме алкилиденовой цепи на другом конце от бифосфонатного углеродного атома.

Следующие примеры являются иллюстрацией исполнения изобретения, как предполагают изобретатели.

ПРИМЕР 1

Нейтрализация CaCl₂/CaO

15 К 4 литру неочищенной маточной жидкости (Crude MIs) для получения алендроната натрия (pH ; 4,5) при комнатной температуре (20 - 25°C) добавляют 70г хлорида кальция (CaCl₂) и перемешивают в течение 15 минут (pH ;4, T = 20 - 25°C).

Затем, добавляют 50г извести (CaO) и быстро перемешивают в течение 30 минут (pH 12), pH и температура обычно повышаются до примерно 12 и ;45°C, соответственно.

20 Затем добавляют концентрированную HCl(36%) для доведения pH смеси до примерно 7. Может потребоваться несколько добавлений HCl для стабилизации pH до 7. Требуется примерно 75мл 36% HCl. Нейтрализация считается полной, когда pH стабилизируется на примерно 7 в течение по крайней мере 10 минут. Повышение температуры обычно минимально (≤5°C).

Смесь оставляли перемешиваться в течение 5 минут, затем фильтровали, используя фильтровальную
25 бумагу Whatman #4, в воронке Бюхнера, используя вакуум. Осадок на фильтре промывают 2 - 5 объемами ДМ воды для удаления остаточной МСК из отфильтрованного осадка CaHPO_x. Промывные воды объединяли с фильтратом для регенерации МСК. Время фильтрования в целом составляет обычно примерно ≤1 час.

Фильтрат может обрабатываться с помощью системы с активированным илом, описанной выше. Осадок сохраняется для окончательного устранения.

30 Эффективность удаления PO_x составляет 96 - 98%.

Весь процесс удаления PO_x может быть записан как: Crude MLs + 70г/л CaCl₂ (смешивание) + 50г/л извести (смешивание) + доведение pH с использованием HCl до ;7 с последующим фильтрованием и промыванием ДМ водой.

Повторение вышеописанного процесса в отсутствие стадий добавления CaCl₂ и нейтрализации дает в
35 результате извлечения PO_x, равное только примерно 60%.

Повторение вышеописанного процесса в отсутствие только конечной стадии нейтрализации pH дает в результате извлечения PO_x, равное примерно 88%.

Afzal, M. and Ahmed, J., "Harned/Akerlof Equations and the solubility of NaCl in HCL-water system", Pakistan J. Sci. Ind. Res., Vol. 17, №. 6, 1974.

40 Baker, S.C., Kelly, D.P., and Murrell, J.C., "Microbial Degradation of Methanesulphonic acid: A Missing Link in the Biogeochemical Sulfur Cycle", Nature. 350:527-8, 1991.

Linke, W.F. "Solubilities of Inorganic and Metal Organic Compounds", 4th ed., Vol. 2, American Chemical Society, Washington, D.C., 1965.

Miller, E., "Vapor-Liquid Equilibria below 0°C of hydrogen chloride solutions saturated with calcium
45 chloride", J. Chem. Eng. Data (1990), Vol. 35, №. 4, 436 - 440.

Potter, R.W. II and Clynne, M.A., J. Chem Eng. Data (1980) Vol. 25,50 - 51.

Ruth, J., "Odor Thresholds and Irritation Levels of Several Chemical Substances: A Review", Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 47. 142 - 150, 1986.

Sako, T., Jakuta, T., Yoshitoma, H., "Salt effects of vapor-liquid equilibria for volatile strong
50 electrolyte-water systems", J. Chem. Eng. Japan (English), Vol. 17, №. 4, 381 - 388, 1984.

U.S. Patent №. 4,938,846 to Comstock, et. al. assigned to ATOGHEM North America, Inc.).

U.S. Patent No. 4,922,007 to Kieczkowski, et. al. (assigned to Merck & Co., Inc.).

U.S. Patent №. 4,450,047 (assigned to Elf-Atochem).

U.S. Patent №. 5,019,651 (assigned to Merck & Co., Inc.). Venkataramani, E.S., Vaidya, F., Qlsen, W. and
55 Wittmer, S., "Create Drugs, Not Waste - Case Histories of One Company's Successes", Chemtech. p. 674, November 1992.

Wierenga, D.E. and Eaton, C.R., "The Drug Development and Approval Process", page 10 in "New Drug Approvals in 1992" presented by the Pharmaceutical Manufacturers Association, January 1992.

Формула винаходу

1. Способ извлечения отработанных метансульфоновой и фосфористой кислот, используемых при
получении солей омега-амино(C₂-C₆)алкилиден-1-гидрокси-1,1-бифосфоновых кислот, включающий стадии:

65 (i) контактирования водной среды, состоящей из натриевых солей метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты, с хлористоводородной кислотой до получения концентрации HCl, равной примерно 6N

или выше, для осаждения хлорида натрия,

(ii) отделения хлорида натрия от водной среды со стадии (i),

(iii) промывания отделенного хлорида натрия насыщенным водным раствором натриевой соли для удаления остаточной метансульфоновой кислоты,

(iv) удаления хлористоводородной кислоты и воды из среды, полученной на стадии (iii), с помощью атмосферной дистилляции,

(v) отделения метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты от среды, полученной на стадии (iv), которая содержит небольшие количества HCl и H₂O, путем вакуумной дистилляции с получением сухой смеси метансульфоновой кислоты/фосфористой кислоты.

2. Способ по п.1, в котором указанная концентрация HCl находится в интервале 6N-10N HCl.

3. Способ по п.2, в котором указанная концентрация HCl равна 8N HCl.

4. Способ по п.1, в котором стадия (iv) проводится при температуре в интервале 108-110°C при атмосферном давлении.

5. Способ по п.1, в котором на стадии (iv) примерно 80-90% HCl и H₂O удаляется.

6. Способ по п.1, в котором на стадии (v) указанная вакуумная дистилляция проводится при температуре 80-110°C при пониженном давлении, равном 3 - 7 мм Hg.

7. Способ по п.6, в котором указанная температура равна примерно 100°C и указанное пониженное давление составляет примерно 5 мм Hg.

8. Способ по п.1, в котором полученная на стадии (v) смесь содержит 60-90 мас.% МСК и 30-10 мас.% фосфористой кислоты.

9. Способ по п.1, в котором указанный водный щелочной раствор со стадии (i) дополнительно содержит омега-амино(С₂-С₆)алкилиден-1,1-бифосфоновую кислоту, выбранную из 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бифосфоновой кислоты, 2-амино-1-гидроксиизобутилиден-1,1-бифосфоновой кислоты, 3-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бифосфоновой кислоты, 5-амино-1-гидроксипентилен-1,1-бифосфоновой кислоты и 6-амино-1-гидроксигексилен-1,1-бифосфоновой кислоты.

10. Способ по п.9, в котором омега-амино(С₂-С₆)алкилиден-1,1-бифосфоновая кислота является 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бифосфоновой кислотой.

11. Сухая смесь метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты, полученная путем вакуумной дистилляции продукта, полученного по п.1.

12. Способ извлечения отработанных метансульфоновой и фосфористой кислот, используемых при получении солей омега-амино(С₂-С₆)алкилиден-1-гидрокси-1,1-бифосфоновых кислот, включающий стадии:

а) контактирования водной среды, содержащей соли омега-амино(С₂-С₆)алкилиден-1-гидрокси-1,1-бифосфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фосфористой кислоты и фосфорной кислоты с хлоридом кальция в количестве, равном 2-10 частям по весу хлорида кальция, взятого в виде безводной соли, на 100 частей по объему среды,

б) контактирования указанного раствора со стадии (а) с оксидом кальция в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать осаждение кальций/фосфорсодержащих солей,

с) контактирования указанной смеси со стадии (б) с кислотой для доведения pH водной части смеси до примерно 6-8, чтобы вызвать по существу полное осаждение указанных кальций/фосфорсодержащих солей,

д) отделения указанной осажденной смеси кальций/фосфорсодержащих солей от водной среды,

е) контактирования указанной водной среды со стадии (д), содержащей соли метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты, с хлористоводородной кислотой, чтобы получить концентрацию HCl, равную примерно 6N или выше, для осаждения хлорида натрия,

ф) отделения хлорида натрия от среды со стадии (е),

г) промывания отделенного хлорида натрия насыщенным водным раствором натриевой соли для удаления остаточной метансульфоновой кислоты,

х) удаления хлористоводородной кислоты и воды из среды, полученной на стадии (г), путем атмосферной дистилляции,

и) отделения метансульфоновой кислоты и фосфористой кислоты от среды, полученной на стадии (х), путем вакуумной дистилляции с получением, по существу, сухой безводной смеси метансульфоновой кислоты/фосфористой кислоты.

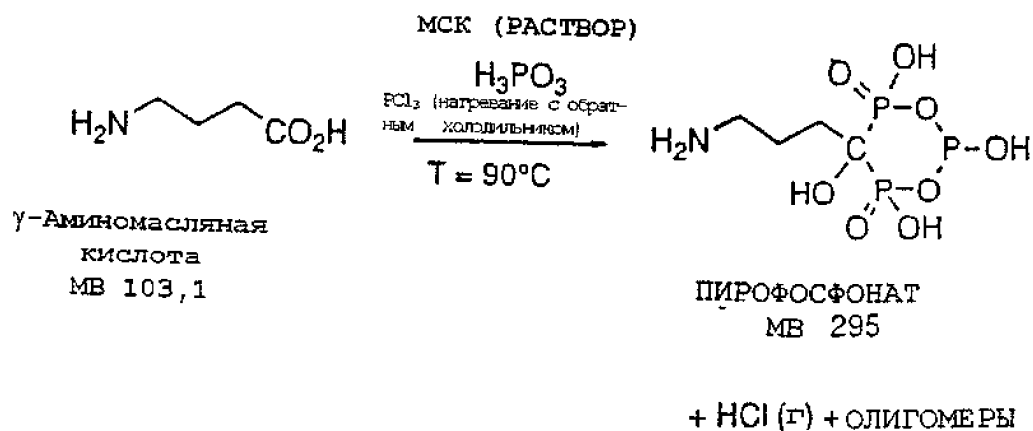
13. Способ по п.12, в котором указанная омега-амино(С₂-С₆)алкилиден-1,1-бифосфоновая кислота выбирается из 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бифосфоновой кислоты, 2-амино-1-гидроксиизобутилиден-1,1-бифосфоновой кислоты, 3-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бифосфоновой кислоты, 5-амино-1-гидроксипентилен-1,1-бифосфоновой кислоты и 6-амино-1-гидроксигексилен-1,1-бифосфоновой кислоты.

14. Способ по п.13, в котором указанная омега-амино(С₂-С₆)алкилиден-1,1-бифосфоновая кислота является 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бифосфоновой кислотой.

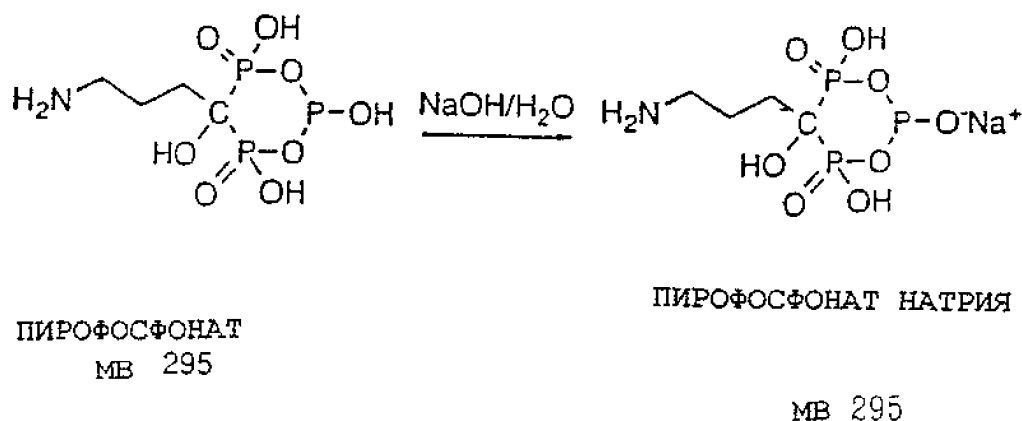
ФИГУРА 1

Химизм процесса синтеза алендроната натрия в целом

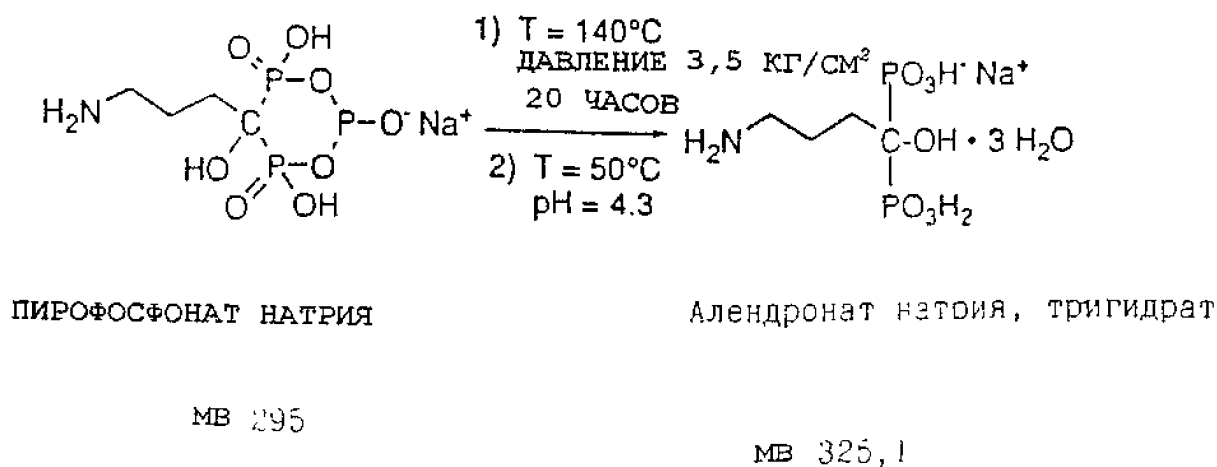
СТАДИЯ 1: РЕАКЦИЯ БИФОСФОНИРОВАНИЯ



СТАДИЯ 2: ВОДНОЕ ГАШЕНИЕ/рН РЕГУЛИРУЕМОЕ

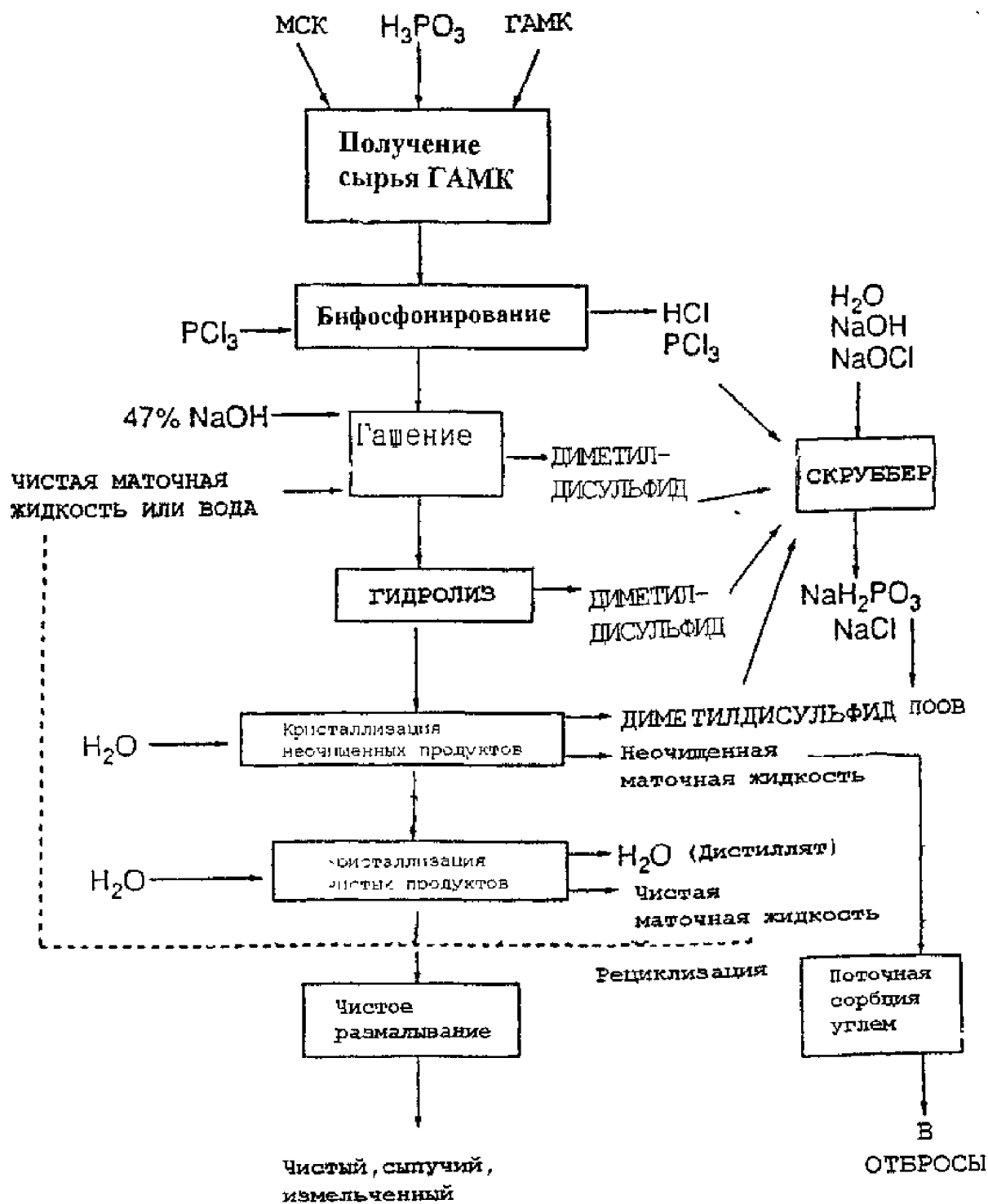


СТАДИЯ 3: ГИДРОЛИЗ/КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ НЕОЧИЩЕННОГО ПРОДУКТА



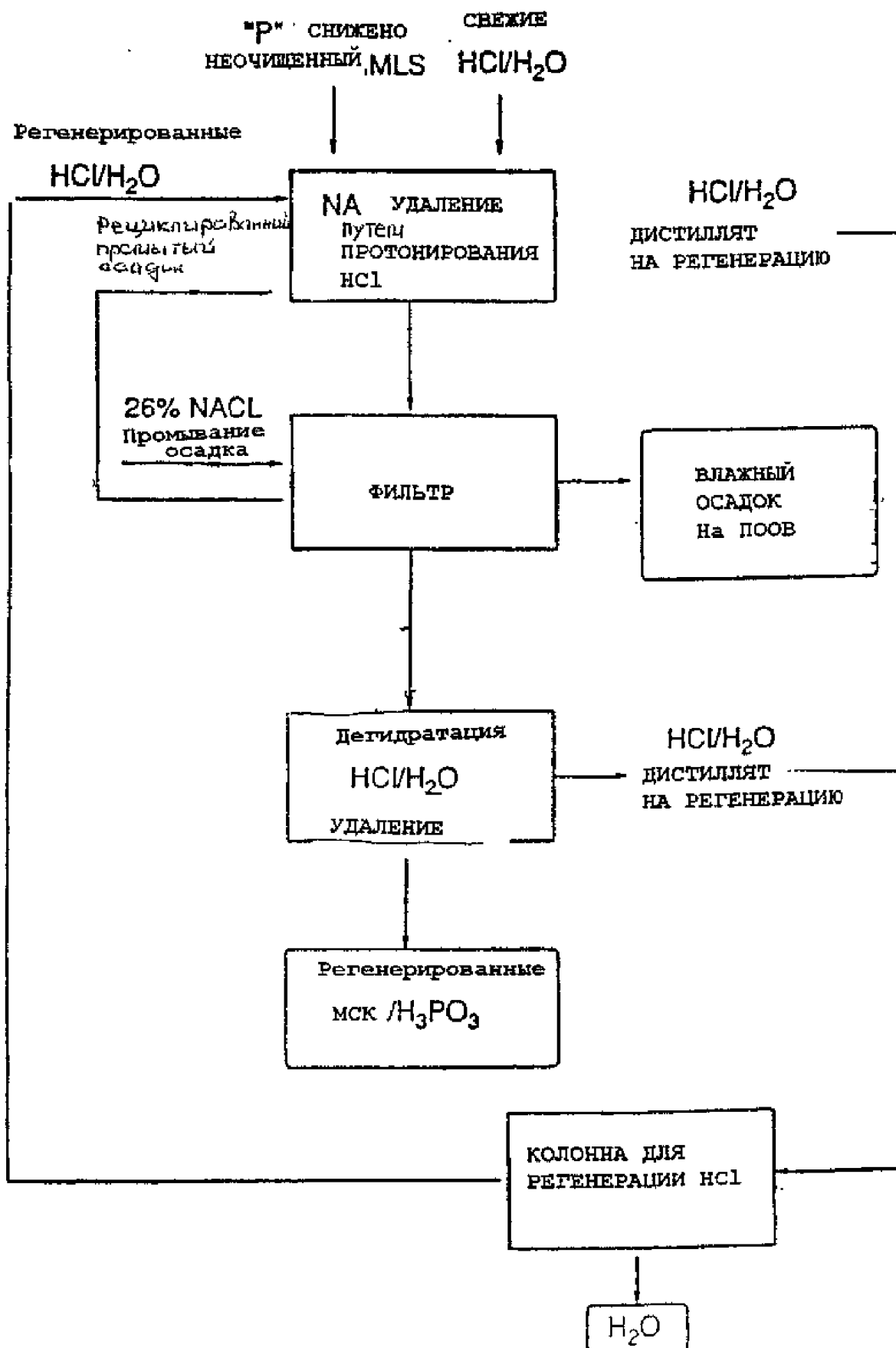
ПОЛНАЯ СХЕМА ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА АЛЕНДРОНАТА НАТРИЯ

МАРШРУТНАЯ КАРТА ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА АЛЕНДРОНАТА НАТРИЯ



АЛЕНДРОНАТ НАТРИЯ

СХЕМА ПРОЦЕССА РЕГЕНЕРАЦИИ РАСТВОРИТЕЛЯ
ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ АЛЕНДРОНАТА НАТРИЯ

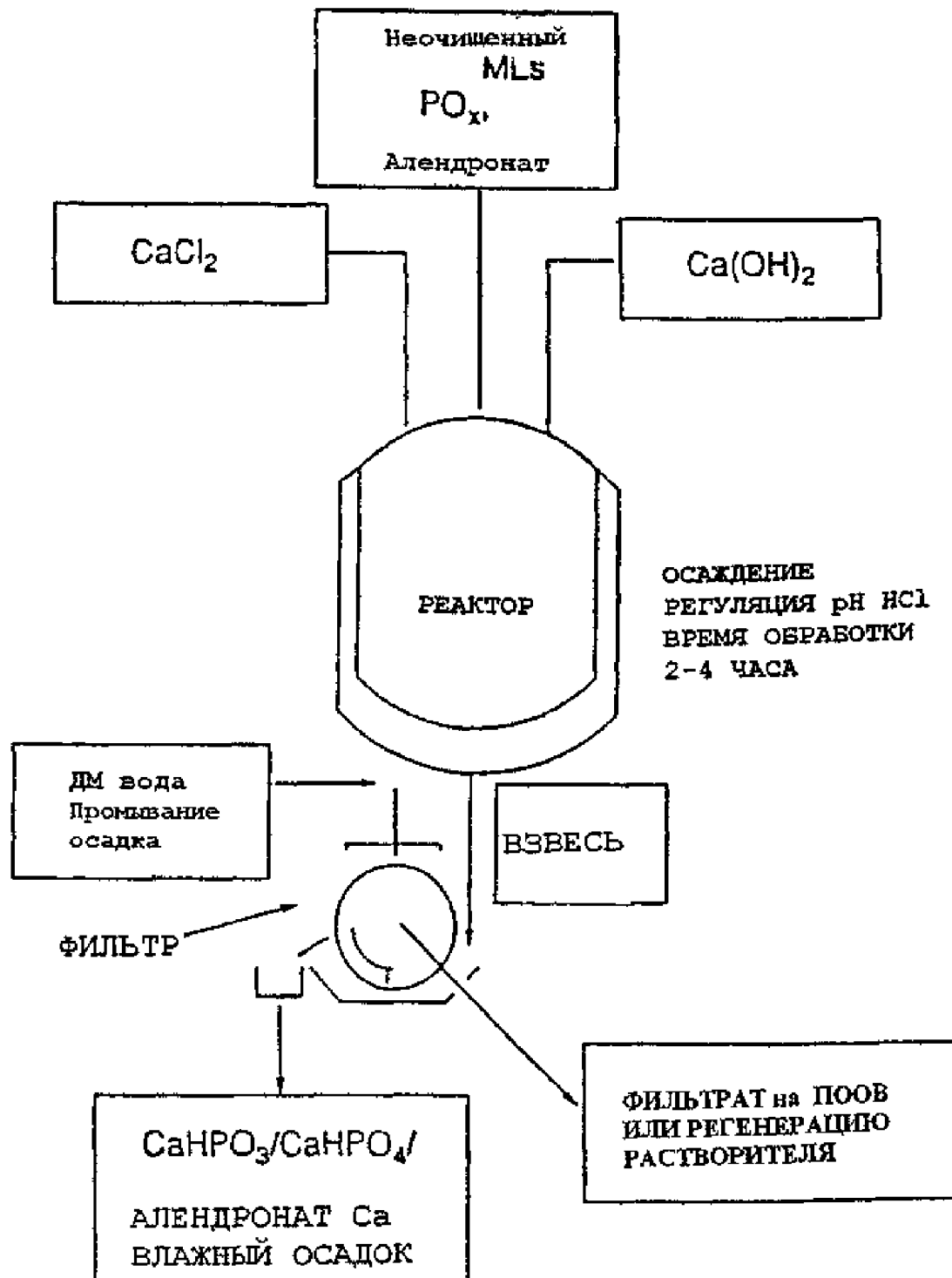


U A 4 5 9 7 1 C 2

U A 4 5 9 7 1 C 2

АЛЕНДРОНАТ НАТРИЯ

УДАЛЕНИЕ ФОСФОРА



Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 5, 15.05.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 4 5 9 7 1 C 2

U A 4 5 9 7 1 C 2