



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 113 404** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) МПК<sup>6</sup> **C 01 D 7/00, 7/10, A 61 K 33/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

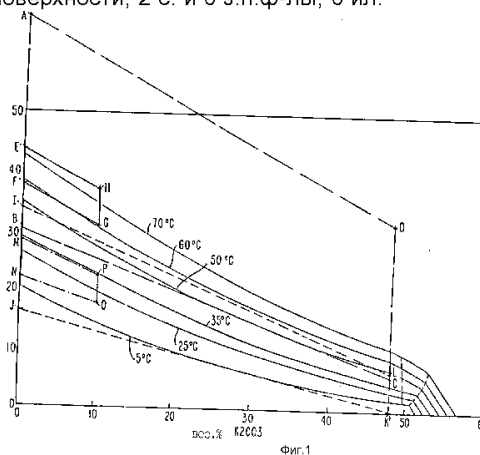
(21), (22) Заявка: 95122172/25, 06.05.1994  
 (30) Приоритет: 06.05.1993 US 058,579  
 (46) Дата публикации: 20.06.1998  
 (56) Ссылки: 1. SU, патент, 3547597, кл. C 01 D 7/00, 1970. 2. DE, заявка, 1767316, кл. A 61 K 33/00, 1977. (56) 1. Мазель В.А. Производство глинозема. - М.: 19 95, с.318. 2. SU, авторское свидетельство 132208, C 01 F 7/06, 1960. 3. SU, авторское свидетельство, 468887, C 01 F 7/46. 4. Лайнер А.И. и др. Произ водство глинозема. - М.: Металлургия, 1978, с. 268 - 271.  
 (86) Заявка PCT: US 94/05017 (06.05.94)

(71) Заявитель:  
 Чеч энд Дуайт Ко., Инк. (US)  
 (72) Изобретатель: Зуккарелло Уильям (US), Курц Эндрю Д. (US), Кишнер Лоуренс (US), Мэрдер Герман (US)  
 (73) Патентообладатель:  
 Чеч энд Дуайт Ко., Инк. (US)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ БИКАРБОНАТ КАЛИЯ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:  
 Изобретение относится к кристаллам бикарбоната калия большого размера и с маленькой площадью поверхности, пригодным для применения в качестве активных ингредиентов фармацевтических оральных дозированных форм для лечения перерождения костей или сердечно-сосудистых заболеваний, особенно остеопороза и гипертонии, имеющим средний размер частиц по меньшей мере 350 мкм и площадь поверхности по БЭТ менее 0,02 м<sup>2</sup>/г. Раскрывается способ получения такого продукта, при котором раствор бикарбоната калия вводится в суспензию кристаллов бикарбоната калия в кристаллизаторе, температуры и концентрации бикарбоната калия в растворе и суспензии, а также время пребывания и степень перемешивания в кристаллизаторе регулируются таким

образом, что получают кристаллы бикарбоната калия желаемого большого размера и с маленькой площадью поверхности, 2 с. и 6 з.п.ф-лы, 6 ил.



RU 2 113 404 C1

RU 2 113 404 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 113 404** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) Int. Cl. <sup>6</sup> **C 01 D 7/00, 7/10, A 61 K 33/00**

RUSSIAN AGENCY  
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95122172/25, 06.05.1994  
 (30) Priority: 06.05.1993 US 058,579  
 (46) Date of publication: 20.06.1998  
 (86) PCT application:  
 US 94/05017 (06.05.94)

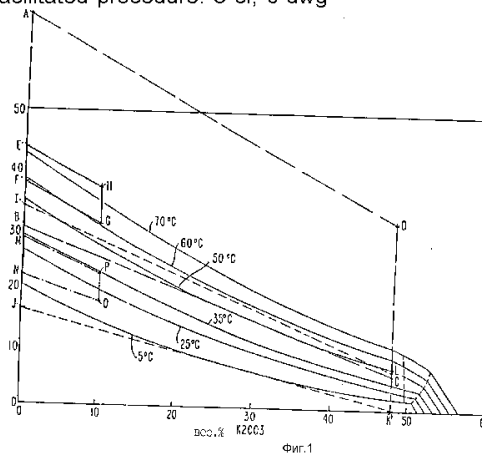
(71) Applicant:  
 Chech ehnd Duajt Ko., Ink. (US)  
 (72) Inventor: Zukkarello Uil'jam (US),  
 Kurts Ehndrju D. (US), Kirshner Lourens  
 (US), Mehrder German (US)  
 (73) Proprietor:  
 Chech ehnd Duajt Ko., Ink. (US)

(54) **CRYSTALLINE POTASSIUM BICARBONATE AND METHOD OF PREPARATION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: crystal growing. SUBSTANCE: invention relates to potassium bicarbonate crystals having large size (average size at least 350 mcm) and small surface area (below 0.02 sq.m/g) which are useful as active ingredients of pharmaceutical oral dosed forms for treating bone degeneration or cardiovascular disorders, especially osteoporosis and hypertension. Potassium bicarbonate solution is introduced into suspension of potassium bicarbonate crystals in crystallizer at a specified temperature and specified concentrations of potassium bicarbonate solution and suspension. Residence time in crystallizer and agitation ratio are regulated such that crystals with desired characteristics are formed. EFFECT:

facilitated procedure. 8 cl, 6 dwg



RU 2 113 404 C1

RU 2 113 404 C1

Изобретение относится к кристаллам бикарбоната калия зернистой структуры, обладающим большим размером и маленькой площадью поверхности, особенно пригодным в качестве активных ингредиентов лекарственных оральных форм для введения калия и для лечения перерожденных костей или сердечно-сосудистых заболеваний, например, остеопороза и гипертонии, и к способу получения таких кристаллов.

Бикарбонат калия является хорошо известным товарным продуктом, используемым для различных целей, например, в порошках для выпечки, в качестве шипучей соли в безалкогольных напитках, агента для огнетушения, и в различных фармацевтических целях, например, при лечении повышенной кислотности. В настоящее время бикарбонат калия доступен в промышленном масштабе в виде очень мелких кристаллов или агломератов, которые имеют неправильную форму, неровную поверхность, плохо упаковываются и имеют плохую текучесть, и могут вызвать проблемы, связанные с пылением и спеканием.

Один промышленно доступный продукт, выпускаемый под названием "Coarse Granular Potassium Bicarbonate" Armand Products Co., Princeton, N.Y. USA, представляет собой кристаллы неправильной формы с неровной поверхностью с немногочисленными агломератами, которые имеют частицы со средним размером около 180 мкм практически не содержат отдельных кристаллов размером более 300 мкм и характеризуются удельной площадью поверхности по БЭТ, равной 0,06 м<sup>2</sup>/г. Другой коммерческий продукт, доступный из Mallinckodt Specialty Chemicals Co., St. Louis, Mo, USA, под названием "Potassium Bicarbonate USP Granular TAC", представляет собой похожие неагломерированные кристаллы неправильной формы с неровной поверхностью со средним размером частиц около 180 мкм практически не содержащие отдельных кристаллов размером более 420 мкм и характеризующиеся удельной площадью поверхности по БЭТ, равной 0,02 м<sup>2</sup>/г. Третий доступный продукт "Alpharug Granular Potassium Bicarbonate", производимый SCPA of Paris, France, является сильно агломерированным продуктом с неровной поверхностью со средним размером частиц около 300 мкм и удельной площадью поверхности, равной 0,02 м<sup>2</sup>/г. После разделения на сите на фракции с частицами различного размера около 10% этого продукта представляет собой агломераты размером 600 - 850 мкм с удельной площадью поверхности по БЭТ, равной 0,018 м<sup>2</sup>/г.

Недавно было предложено использовать бикарбонат калия в качестве активного ингредиента для лечения остеопороза или гипертонии (патент США N 5171583 (Morris et al.), опубликованный 15 декабря 1992 г., и заявку PCT N PCT/US89/04771) Кристаллы бикарбоната калия согласно данному изобретению особенно пригодны для оральных лекарственных форм для этого назначения. Они также пригодны для других целей, например, в сельском хозяйстве или там, где важно избежать пыления или спекания.

Эффективная оральная доза бикарбоната калия при лечении остеопороза или гипертонии равна  $\approx 40$  - 400 ммол, предпочтительно,  $\approx 40$  - 250 ммол на 70 кг веса пациента в день. Согласно особенно предпочтительному варианту бикарбонат калия вводят дозой 60 ммол (6 г) в день. Когда, например, бикарбонат калия применяют по 4 таблетки в день, каждая такая оральная доза должна включать 1,5 г бикарбоната калия. Так как бикарбонат калия имеет горький вкус и раздражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, нужно наносить покрытие, регулирующее выделение лекарства, маскирующее его вкус и облегчающее регулируемое выделение в желудочно-кишечный тракт в течение продолжительного периода.

Для облегчения проглатывания твердые дозированные формы лекарств, предназначенных для постоянного приема людьми, не должны иметь общие объемы, превышающие примерно один мл. Когда таблетуют 1,5 г коммерчески доступного в настоящее время зернистого бикарбоната калия с маленьким размером частиц (неагломерированного) с покрытием с плотностью 1 г/мл, получаемая дозированная форма имеет гораздо больший объем. Очевидно, что такую таблетку будет трудно проглотить, и это будет неприятно пациентам, особенно в случае лечения хронической болезни. Было установлено согласно данному изобретению, что необходимо получать кристаллы бикарбоната калия, имеющие значительно большие размеры частиц и заметно меньшие удельные площади поверхности по сравнению с доступным в настоящее время кристаллическим бикарбонатом калия.

В патентной литературе описаны различные способы получения бикарбоната калия. Ни одна из этих ссылок не содержит специального упоминания об образовании кристаллов бикарбоната калия с большим размером частиц и маленькой удельной поверхностью (например, патенты США N... 1477086; 2013977; 2543658; 2768060; 3141730; 3347623 и 4919910),

С другой стороны, в патентной литературе был описан ряд методик по получению крупных кристаллов бикарбоната натрия или других солей (например, патенты США N 2773739; 2792283; 2926995; 3647365; 3855397; 3870784; европейская опубликованная заявка N 395134 (бикарбонат натрия); патент США N 2721209 (этилендиаминтарtrat); и патент США N 5085670 (хлорид калия). Кристаллизация, однако, это эмпирическая область и способы, используемые для выращивания кристаллов одного вещества, часто не пригодны для другого.

Таким образом, способы, описанные в литературе, для получения крупных кристаллов бикарбоната натрия, как было установлено, непригодны для формирования больших, чистых кристаллов бикарбоната калия. И, наоборот, методика, описанная ниже, для формирования больших кристаллов бикарбоната калия с маленькой площадью поверхности не является пригодной для получения больших кристаллов бикарбоната натрия, так как последний имеет тенденцию образовывать зародыши во время

кристаллизации с образованием кристаллов маленького размера. Кроме того, модификаторы роста кристаллов (которые можно использовать в промышленных способах) могут оказаться непригодными при получении бикарбоната калия, используемого в фармацевтических целях из-за строгих требований к чистоте таких продуктов.

Следовательно, целью настоящего изобретения является получение кристаллов бикарбоната калия больших размеров с маленькой площадью поверхности, которые можно получать эффективно в промышленном масштабе и которые можно использовать при приготовлении вводимых перорально лекарственных форм, используемых в фармацевтике, и в частности, дозированных форм, пригодных при лечении остеопороза или гипертонии. Еще одной целью изобретения является создание способа получения таких крупных кристаллов бикарбоната калия, которые могут быть эффективно использованы при промышленном изготовлении этих дозированных форм. Другие цели и преимуществ данного изобретения будут очевидны из нижеследующего описания.

В соответствии с данным изобретением было установлено, что можно получить зернистые (т.е. неагломерированные) кристаллы бикарбоната калия большого размера с маленькой площадью поверхности, имеющие частицы со средним размером (средний размер частиц, по весу) по меньшей мере около 350 мкм и до примерно 3000 мкм, предпочтительно в пределах примерно 500-1200 мкм, и маленькой удельной площадью поверхности, то есть площадью поверхности по БЭТ\* менее  $\approx 0,02 \text{ м}^2/\text{г}$ , предпочтительно, менее  $0,015 \text{ м}^2/\text{г}$ . (\* Уравнение Брунауэра-Эммета-Теллера).

Наиболее желательно, чтобы кристаллы бикарбоната калия, пригодные в качестве активных ингредиентов фармацевтических оральных форм для введения калия и для лечения перерожденных костей и сердечно-сосудистых заболеваний, например, остеопороза и гипертонии, имели частицы со средним размером в интервале около 800-900 мкм, с удельной площадью поверхности по БЭТ около  $0,004-0,01 \text{ м}^2/\text{г}$  и таким распределением частиц по размерам, что более 90 мас. % кристаллов характеризуются размером в пределах около 700-1000 мкм.

Кристаллы согласно данному изобретению можно использовать для приготовления лекарственных форм, содержащих множество частиц, для перорального введениями содержащих 15 ммол (1,5 г) активного бикарбоната калия, с общим объемом около 1 мл. Применение таких оральных лекарственных форм обеспечивает пациентам введение больших доз бикарбоната калия при лечении остеопороза или гипертонии. Более того, крупные зернистые кристаллы особенно пригодны при их переработке, требующейся при приготовлении лекарственных форм. В отличие от используемых в настоящее время агломерированных материалов (которые крошатся при сжатии) их можно подвергать сильному сжатию, применяемому при прессовании таблеток, без заметного изменения размеров частиц или площади поверхности. Кроме того, большая величина

инерционных сил, требующихся для приведения в движение крупных кристаллов (по сравнению с более мелкими кристаллами бикарбоната калия), упрощает их переработку, например, облегчается регулирование условий сушки в псевдоожиженном слое, уменьшаются проблемы с пылением и т.д.

Предпочтительно, чтобы кристаллы бикарбоната калия по изобретению имели неагломерированную форму "блоков", то есть они имеют такую форму, как правильные твердые частицы, имеющие значительные размеры во всех трех измерениях, в отличие от ярко выраженных игольчатых, волоконных или чешуйчатых форм, и характеризуются довольно ровной поверхностью. Будучи покрыты покрытием с регулируемым выделением, смешанные с обычными носителями и спрессованные в таблетку, такие кристаллы хорошо упаковываются и между ними остается сравнительно незначительные промежуточные пустоты.

Крупные кристаллы бикарбоната калия с небольшой площадью поверхности согласно данному изобретению получают по новому способу, созданному для увеличения размера частиц и уменьшения удельной площади поверхности кристаллов, и, предпочтительно, для получения кристаллов неагломерированной (зернистой), блокообразной формы с ровной поверхностью. В соответствии с этим способом крупные кристаллы согласно данному изобретению получают путем:

а) подачи водного раствора бикарбоната калия при повышенной температуре T1 и концентрации, меньшей чем концентрация при насыщении при T1, к суспензии кристаллов бикарбоната калия в кристаллизатор, при этом температура T2 суспензии ниже температуры насыщения подаваемого раствора, и концентрация подаваемого раствора и температуры T1 и T2 имеют такие величины, что степень перенасыщения в жидкой фазе суспензии поддерживается сравнительно низкой, что вызывает рост размера кристаллов в суспензии без значительного зародышеобразования;

б) подачи раствора бикарбоната калия в суспензию с такой скоростью, что время пребывания в кристаллизаторе является достаточным для роста кристаллов бикарбоната калия до крупных кристаллов;

в) выдержки суспензии бикарбоната калия в кристаллизаторе при умеренном перемешивании для суспендирования твердых частиц бикарбоната калия без вспенивания суспензии или разрушения кристаллов;

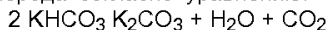
г) отделения и удаления крупных кристаллов из суспензии.

При проведении кристаллизации таким способом сводятся к минимуму первичное зародышеобразование и вторичное зародышеобразование в суспензии бикарбоната калия и кристаллы бикарбоната калия, первоначально присутствовавшие в суспензии, имеют возможность расти до желательных крупных кристаллов, имеющих частицы с однородным распределением размеров. Первичное (зародышеобразование, то есть обычное осаждение бикарбоната калия из-за изменений температуры и

концентрации суспензии в кристаллизаторе, сводится к минимуму путем подачи раствора бикарбоната калия с концентрацией меньшей, чем концентрации насыщения и обеспечения достаточно большого времени пребывания в кристаллизаторе. При этом в подаваемом потоке не образуются зародыши, когда его вводят в суспензию в кристаллизаторе, и вследствие эффекта значительного разбавления при введении в кристаллизатор растворенный бикарбонат калия не осаждаются и не образует независимые зародыши. В то же самое время вторичное зародышеобразование, то есть быстрое выделение и механическое разрушение кристаллов в суспензии, не возникает. Степень перемешивания в кристаллизаторе внимательно контролируется, чтобы избежать вторичного зародышеобразования. Таким образом рост кристаллов в суспензии имеет место в первую очередь, если не исключительно, на кристаллах бикарбоната калия, первоначально присутствующих в суспензии, позволяя точно контролировать размер частиц и распределение по размерам продукта.

Предпочтительно в целях получения кристаллического продукта по настоящему изобретению, чтобы кристаллы бикарбоната калия в первоначальной суспензии в кристаллизаторе получать затравливанием. Затравливающие кристаллы могут быть любого типа, например, обычными - выпускаемыми в промышленности частицами бикарбоната калия размером около 50 - 300 мкм и практически однородным распределением частиц по размерам по меньшей мере 80 мас.% кристаллов имеют размер 100 - 200 мкм. Следует иметь в виду, что в суспензии затравливание можно осуществлять кристаллами бикарбоната калия с другим размером и другим распределением по размерам, в этом случае количество затравочных кристаллов будет изменено, чтобы получить кристаллы бикарбоната калия с требующимся большим размером и практически однородным распределением частиц по размерам согласно изобретению.

Бикарбонат калия находится в равновесии с карбонатом калия, водой и двуокисью углерода согласно уравнению:



Для того, чтобы увеличить концентрацию бикарбоната калия и предотвратить образование карбоната калия, предпочтительно добавлять двуокись углерода в сборник для исходного сырья или в кристаллизатор. CO<sub>2</sub> можно пропускать в исходный раствор бикарбоната калия или в суспензию для поддержания нужного равновесия как вспомогательное средство, или же его можно вводить как одеяло над слоем суспензии.

В соответствии с другой характеристикой изобретения, влажные кристаллы бикарбоната калия, выделенные из суспензии, могут быть промыты до сушки метанолом. Метанол удаляет жидкость, захваченную кристаллами, и делает их поверхность ровной, не содержащей примеси. Затем метанол можно удалить обычными методами сушки.

Используя указанный способ, добиваются формирования крупных зернистых кристаллов

бикарбоната калия с желаемыми размером частиц и небольшой площадью поверхности за один цикл с выходами около 5% или более. При применении замкнутого цикла с непрерывной рециркуляцией достигают практически полной конверсии в желаемый продукт. Кроме того, получают кристаллы бикарбоната калия с высокой степенью чистоты, удовлетворяющие требованиям фармакопеи США, предъявляемым к фармацевтическим препаратам. Они характеризуются большей степенью чистоты, чем коммерческий бикарбонат калия, так как получают перекристаллизацией (и без необходимости добавления каких-либо модификаторов роста кристаллов). Более того, сравнительно небольшая площадь поверхности кристаллов по изобретению уменьшает наличие адсорбированных поверхностью примесей, например, карбоната калия. Таким образом, кристаллы практически не содержат примесей карбоната калия, то есть они содержат менее ≈0,1 мас.% и, предпочтительно, менее ≈0,5 мас.% карбоната калия.

Другие признаки данного изобретения станут очевидными из нижеследующего описания предпочтительных форм воплощения изобретения - крупных кристаллов бикарбоната калия и способа их формирования - в сочетании с имеющимися иллюстрирующими материалами.

На фиг. 1 представлена диаграмма фазового состояния системы бикарбонат калия/карбонат калия, показывающая широкие и предпочтительные пределы составов исходного раствора бикарбоната калия и первоначальной суспензии кристаллов, которые можно использовать для получения крупных кристаллов бикарбоната калия с практически однородным размером частиц согласно данному изобретению; на фиг. 2 - схема непрерывного способа получения кристаллов бикарбоната калия по данному изобретению; на фиг. 3 - микрофотография (с ≈25 х увеличением) известного коммерческого продукта, а именно "Coarse Granular Potassium Bicarbonate" (грубозернистый бикарбонат калия), производимый Armand Products Co.; на фиг. 4 - микрофотография (также при 25 х увеличении) другого известного продукта, а именно, "Potassium Bicarbonate USP Granular TAC", выпускаемого Mallinckrodt Specialty Chemicals Co.; на фиг. 5 - микрофотография (также при 25 х увеличении) третьего известного коммерческого продукта, а именно "Alphapur Granular Potassium Bicarbonate" выпускаемого SCPA; на фиг. 6 - микрофотография (также при 25 х увеличении) "блокообразных", обычно кубических кристаллов с ровной поверхностью по данному изобретению, которые обладают большим средним размером частиц (около 800 мкм), минимальной степенью агломерации и низкой удельной площадью поверхности по БЭТ (около 0,005-0,006 м<sup>2</sup>/г).

Как указано выше, особенно желательный кристаллический бикарбонат калия, согласно данному изобретению пригодный, для приготовления оральных лекарственных форм, имеет частицы со средним размером в пределах 800-900 мкм удельная площадь поверхности которых по БЭТ находится в

пределах 0,004-0,01 м<sup>2</sup>/г, и такое распределение частиц по размерам, что более 90 мас.% кристаллов имеет размер ≈700 - 1000 мкм. Эти особенно предпочтительные кристаллы имеют форму неагломерированных "блоков", конкретная форма которых очень зависит от размеров индивидуальных кристаллов и степени перемешивания, используемой в кристаллизаторе. Формы кристаллов меняются от кристаллов со сравнительно острыми углами, приближающихся к идеальной форме параллелепипеда или куба, до кристаллов со скругленными углами (вследствие истирания при трении кристаллов о поверхность кристаллизатора или друг о друга), и эллипсоидальных, сферических и даже колониальных кристаллов со скругленными концами (в случае самых крупных кристаллов и/или кристаллов, образовавшихся при самом сильном перемешивании).

При получении кристаллов (согласно данному изобретению) с использованием продолжительного времени пребывания продуктов и слабого перемешивания в кристаллизаторе, эти "блокообразные" кристаллы обладают особенно ровными поверхностями, которые имеют значение в различных областях применения. Такие частицы обладают минимальной удельной площадью поверхности. Кроме того, для некоторого закругления поверхности кристаллов можно изменить условия кристаллизации, например, увеличив степень перемешивания суспензии бикарбоната калия в кристаллизаторе. Соответственно, следует иметь в виду, что степень гладкости поверхности кристаллов бикарбоната калия по изобретению можно менять, если это требуется.

Признаки способа (согласно данному изобретению) можно рассматривать в контексте следующих четырех последовательных стадий: а) подачи раствора бикарбоната калия в суспензию бикарбоната калия при определенной температуре и концентрации; б) подачи раствора в суспензию со скоростью, достаточной для установления определенного времени пребывания в кристаллизаторе; в) поддержание умеренного перемешивания в кристаллизаторе; г) отделение и удаление полученного кристаллического бикарбоната калия.

А. Подача раствора бикарбоната калия в суспензию при определенных температуре и концентрации.

Как указано выше, процесс инициируется путем подачи водного раствора бикарбоната калия при повышенной температуре T1 и концентрации, меньшей чем концентрация насыщения при T1, в суспензию кристаллов бикарбоната калия в кристаллизаторе, причем температура T2 суспензии ниже температуры насыщения подаваемого раствора, и концентрация подаваемого раствора и температуры T1 и T2 имеют такие величины, что степень перенасыщенности в жидкой фазе суспензии поддерживается довольно низкой, что приводит к росту кристаллов в суспензии при низком уровне первичного зародышеобразования.

Водный раствор бикарбоната калия, который подают в кристаллизатор

5 ("питательная жидкость"), находится при температуре T1, равной, например, ≈40 - 90 °C или до 200°C при повышенном давлении, предпочтительно при ≈50 - 70°C при атмосферном давлении. Подаваемый раствор содержит бикарбонат калия в концентрации, например, по меньшей мере, на 0,5 мас.%, предпочтительно на ≈1 - 5 мас.% меньшей, чем концентрация насыщения раствора при T1. В абсолютных цифрах концентрация бикарбоната калия в питательной жидкости может быть, например, ≈20 - 50 мас.%, предпочтительно ≈35 - 50 мас.% бикарбоната калия, при атмосферном давлении.

10 Суспензия в кристаллизаторе, в которую подают питательную жидкость, находится при температуре T2, которая ≈ на 10 - 70°C ниже, предпочтительно, на ≈30 - 50°C ниже температуры T1 подаваемого раствора бикарбоната калия, вводимого в кристаллизатор. В абсолютных цифрах T2 может составлять, например, ≈0 - 50°C, предпочтительно ≈15 - 35°C. Плотность суспензии в кристаллизаторе, то есть мас.% твердых кристаллов в суспензии, зависит от величины концентрации бикарбоната калия в подаваемом растворе и температур T1 и T2. Обычно плотность суспензии будет в пределах ≈10 - 30 мас.%. Состав суспензии должен поддерживаться таким, чтобы бикарбонат калия был все время стабильной твердой фазой.

30 Величины концентраций бикарбоната калия в подаваемом растворе и в суспензии в кристаллизаторе, которые могут быть использованы при осуществлении способа, приведены на фиг. 1, на диаграмме фазового состояния бикарбонат калия/карбонат калия. Как видно на этой диаграмме, концентрации бикарбоната калия в подаваемом растворе находятся внутри области A,B,C,D диаграммы (показана пунктирной линией), предпочтительно, в области E,F,G,H (показана сплошными линиями). Концентрации бикарбоната калия в кристаллизаторе находятся в области I,J,K,L диаграммы (показана пунктирными линиями), предпочтительно в области M,N,O,P (показана сплошными линиями).

45 Исходная питательная жидкость готовится, предпочтительно, растворением в воде обычных кристаллов бикарбоната калия, размер и/или форма которых отличается от соответствующих характеристик кристаллов, которые хотят получить до получения желаемой концентрации, затем раствор нагревают до желательной температуры. Кроме того, подаваемый раствор можно приготовить как промежуточный продукт при промышленном получении бикарбоната калия, измененный, если это необходимо, добавлением бикарбоната калия или воды к раствору и нагреванием или охлаждением раствора, для получения питательной жидкости с требуемыми температурой и концентрацией.

60 Исходная суспензия в кристаллизаторе может быть приготовлена растворением коммерческого бикарбоната калия в воде до получения концентрации, являющейся концентрацией насыщения при T2, охлаждением раствора до T2 и диспергированием дополнительных

затравочных кристаллов бикарбоната калия с получением подходящей суспензии. Кроме того, исходную суспензию можно получить добавлением питательной жидкости к насыщенному раствору в кристаллизаторе при T2 для осаждения бикарбоната калия и образования суспензии, удалением суспензии из кристаллизатора, отделением кристаллов от суспензии, возвращением кристаллов в кристаллизатор и возвращением избытка жидкости в приемник. Эту процедуру продолжают до тех пор, пока суспензия в кристаллизаторе не будет содержать кристаллы, имеющие требуемое распределение частиц по размерам, после чего начинают кристаллизацию.

Когда питательную жидкость добавляют в суспензию, она быстро смешивается с жидкой фазой суспензии, которая является пересыщенной. Подаваемая жидкость содержит гораздо большую концентрацию бикарбоната калия, чем пересыщенная жидкая фаза суспензии в кристаллизаторе. Однако, так как подаваемая жидкость является в некоторой степени ненасыщенной при температуре T1, добавление жидкости к суспензии не вызывает такое увеличение локализованной степени перенасыщения жидкой фазы суспензии, которое могло бы вызвать нежелательно высокую степень зародышеобразования.

Таким образом, сравнительно умеренное увеличение общей степени перенасыщения жидкой фазы суспензии приводит в основном к росту существующих кристаллов, а не к образованию новых кристаллов при первичном зародышеобразовании.

Способ предпочтительно осуществлять непрерывно, когда большая часть воды и некоторая часть образовавшегося бикарбоната калия в питательной жидкости получается при возвращении в приемник для исходного раствора маточника, остающегося после того, как крупные кристаллы бикарбоната калия были отделены от суспензии, выходящей из кристаллизатора. Другой возвращаемый в цикл поток можно нагреть для растворения маленьких кристаллов, выходящих из кристаллизатора, до рециркуляции, тем самым рецикл служит как цикл для разрушения мелких частиц.

Как указано выше, можно также использовать двуокись углерода, пропуская ее в раствор или используя как одеяло для раствора в приемнике и/или суспензии в кристаллизаторе, для регулирования равновесия бикарбонат калия/карбонат калия и тем самым уменьшения образования карбоната калия и достижения высокой степени чистоты конечного кристаллического бикарбоната калия.

Б. Установление времени пребывания продуктов в кристаллизаторе.

Как указано выше, раствор бикарбоната калия подают в суспензию в кристаллизатор с такой скоростью, чтобы время пребывания в кристаллизаторе было достаточным для роста частиц бикарбоната калия до крупных кристаллов, например, кристаллов с размерами частиц  $\approx 600 - 1200^\circ\text{C}$ . Скорости подачи жидкости в кристаллизатор и отвода суспензии из кристаллизатора имеют такое значение, что "оборачиваемость" (O) или время пребывания, то есть период времени для подачи объема, равного объему

суспензии, находящейся в кристаллизаторе, при непрерывном процессе равна, например,  $\approx 0,5 - 10$  ч, предпочтительно  $\approx 3 - 6$  ч. В общем, чем больше оборачиваемость, тем больше размер полученных кристаллов.

Большая оборачиваемость или большое время пребывания достигаются ограничением скорости введения подаваемой жидкости до маленькой части объема суспензии в кристаллизаторе, например, до  $\approx 1/30 - 1/600$  объема суспензии в мин. Таким образом, суспензия выдерживается в кристаллизаторе довольно долго, способствуя желаемому росту первоначальных кристаллов бикарбоната калия и обеспечивая достаточное разбавление подаваемого потока, чтобы свести к минимуму первичное зародышеобразование.

В. Поддержание слабого перемешивания в кристаллизаторе.

Как указано, суспензию бикарбоната калия в кристаллизаторе выдерживают при умеренном перемешивании, чтобы избежать вторичного зародышеобразования и значительного разрушения кристаллов. Перемешивание должно быть достаточным для суспендирования бикарбоната калия без вспенивания суспензии. Соответствующую степень перемешивания можно определить эмпирически, отбирая образцы из кристаллизатора при различной степени перемешивания и исследуя кристаллы на предмет их разрушения под микроскопом.

Г. Выделение и удаление получаемых кристаллов бикарбоната калия.

Суспензию, отбираемую из кристаллизатора, подвергают операции разделения, например, центрифугированием, и выделенные кристаллы сушат и классифицируют на ситах. Кристаллы, которые больше или меньше желаемых, можно разрушить (растворить) и вернуть в цикл вместе с маточником со стадии выделения для приготовления питательной жидкости.

Следует иметь в виду, что способ по данному изобретению можно использовать для получения других крупных кристаллов бикарбоната калия размером  $350-1700$  мкм различной формы, например, волокноподобных, иглоподобных или чешуйчатых. Такие продукты можно получить, меняя параметры процесса, например, время пребывания и степень перемешивания суспензии в кристаллизаторе.

Данный способ предпочтительно осуществлять непрерывно при непрерывном введении жидкости в кристаллизатор, удалении суспензии из кристаллизатора для отделения полученных кристаллов бикарбоната калия и возвращении части маточника из кристаллизатора в цикл.

Предпочтительная система для проведения процесса таким образом показана на фиг. 2. Как показано на фиг. 2 коммерческий бикарбонат калия подают по линии 1, воду для приготовления раствора подают по линии 2 и маточник возвращают по линии 13 в емкость для растворения 3, где приготавливают исходный питательный раствор, содержащий бикарбонат калия и воду. Исходный раствор подают по линии 4 в сборник 5, где он выдерживается при заданной температуре T1, концентрация бикарбоната калия в растворе

поддерживается немного ниже, чем концентрация насыщения при этой температуре, подходящей для подачи в кристаллизатор. В сборник можно также вводить поток двуокиси углерода 6 или в качестве вспомогательного средства, или для создания одеяла над слоем подаваемого раствора.

Полученную питательную жидкость подают по линии 7 в кристаллизатор 8, содержащий суспензию кристаллов, при слабом перемешивании мешалкой 9 и при температуре T2, которая значительно ниже температуры подаваемого раствора. Хотя подаваемый раствор является ненасыщенным, его концентрация значительно выше, чем концентрация жидкой фазы суспензии в кристаллизаторе, что приводит к постепенному увеличению перенасыщенности суспензии и к росту кристаллов в суспензии при минимальном зародышеобразовании вследствие ненасыщенности подаваемого раствора. Создается цикл 10 разрушения мелких частиц, в котором маточник, содержащий эти мелкие частицы, может быть отделен от суспензии, нагрет для растворения мелких частиц и возвращен в кристаллизатор 8.

Суспензию, содержащую кристаллы с желательным распределением частиц по размерам, непрерывно или периодически выгружают из кристаллизатора 8 и подают по линии 11 в центрифугу 12, где влажные кристаллы отделяют от маточника, который возвращают в емкость для растворения 3 по линии 13. Для промывки кристаллов можно использовать спирт, например, метанол.

Влажные кристаллы перемещают средством 14 в сушилку 15, где они высушиваются, сухие кристаллы перемещаются средством 16 в классификатор 17, где их разделяют на фракции с различным размером на ситах, например, как показано на схеме, на три фракции, которые выгружают при помощи средств 18, 19 и 20.

Хотя предпочтительным является непрерывный способ, как показано на фиг. 2, в некоторых случаях может быть предпочтительно осуществлять процесс периодически. В этом случае раствор можно вводить в суспензию в кристаллизаторе без непрерывного или периодического частичного отвода суспензии из системы для отделения и выделения кристаллов, суспензия затем может быть охлаждена до тех пор, пока размер частиц и распределение кристаллов по размерам не достигнут желательной величины. Затем вся масса суспензии может быть выгружена из кристаллизатора и подвергнута обработке для выделения кристаллов, как описано. Такой периодический процесс можно осуществлять с внешней циркуляцией суспензии кристаллов для разрушения мелких частиц или без нее.

В нижеприведенном примере и в тексте данного описания указаны средние размеры частиц, определенные при взвешивании соответствующих кристаллических продуктов, и удельные площади поверхности, определенные по методу БЭТ.

Пример.

Готовят маточник, загружая 3500 фунтов (1587,5 кг) коммерческого бикарбоната калия в 1330 галлонов (5027,4 дм<sup>3</sup>) деионизированной воды, нагревая раствор до

45°C в сборнике 3 для растворения до полного растворения частиц, затем загружают раствор через фильтр в кристаллизатор 8. Этот маточник затем охлаждают до температуры 15 - 21°C, при которой в него загружают 25 фунтов (11,33 кг) затравочного коммерческого бикарбоната калия.

Исходный раствор готовят, загружая 3165 фунтов (1430 кг) бикарбоната калия в 646 галлонов (2441 дм<sup>3</sup>) деионизированной воды в сборник для растворения, нагревая смесь до температуры 69 - 70°C и выдерживая ее при этой температуре для поддержания всего бикарбоната калия в растворенном состоянии. При этой температуре исходный раствор является слегка ненасыщенным, что необходимо для уменьшения зародышеобразования в кристаллизаторе.

Затем исходный раствор по линии 7 подают в кристаллизатор со скоростью ≈5 галл/мин (0,315 дм<sup>3</sup>/с) через фильтр с фильтровальным патроном 1 мкм. Эту скорость подачи достигают, регулируя течение раствора через ротаметр и линию рецикла насосом. Образец подаваемого раствора анализируют каждый час, чтобы регулировать содержание карбоната и бикарбоната. Когда содержание карбоната превышает нужную величину, медленно пропускают в линию рецикла двуокись углерода.

Кристаллизатор 8 представляет собой футерованный стеклом реактор с рубашкой объемом 2000 галлонов (7570 дм<sup>3</sup>), снабженный одной турбинной мешалкой, вращающейся со скоростью 80 об/мин. Средний рабочий объем кристаллизатора равен ≈1650 галлонов (6270 дм<sup>3</sup>), следовательно, время пребывания равно ≈5,5 час.

Суспензию из кристаллизатора подвергают центрифугированию полунепрерывным методом на центрифуге 12 типа перфорированной корзины через 75 мин после начала подачи исходного раствора по линии 7. Примерно 300 галлонов (1130 дм<sup>3</sup>) центрифугата и 450 фунтов (204 кг) кристаллов получают в каждом цикле. Затем маточник возвращают в сборник 13 для растворения, куда его загружают вместе с бикарбонатом калия, нагревают до 69 - 71°C до полного растворения и затем подают в сборник 5. Влажный осадок на центрифуге можно также промыть метанолом, в котором бикарбонат калия растворим умеренно, что способствует обезвоживанию и сушке. В данном примере на 450 фунтов (204 кг) осадка используют 5 галлонов (18,9 дм<sup>3</sup>) метанола, промывные воды выгружают в сток. Следует принимать меры предосторожности, чтобы избежать загрязнения маточника.

Кристаллы бикарбоната калия выгружают из центрифуги в футерованные барабаны объемом 35 галлонов (132 дм<sup>3</sup>). После выгрузки кристаллов центрифугу промывают 30 галлонами (113,5 дм<sup>3</sup>) деионизированной воды, которую затем сливают в сток. Кристаллы периодически загружают в сушилку 15 и сушат при 50 - 60°C в течение 4 ч под вакуумом в атмосфере азота.

Типичный кристаллический продукт, выгруженный из центрифуги, содержит следующие кристаллы (выход определен как

весовая фракция после разделения на сите). Выход продукта после сушки был немного меньше вследствие истирания:

Размер частиц, мкм - Выход, мас.%

900±100 - 10

700±100 - 30

800±200 - 40

700±200 - 50

Фракция 800 мкм, полученная как описано выше, включает кристаллы, похожие на изображенные на фиг. 5, а именно кубические, блокообразные кристаллы с ровной поверхностью, имеющие небольшие площади поверхности по БЭТ и минимальное количество агломератов, они особенно пригодны для использования в фармацевтике.

Хотя данное изобретение было подробно описано при помощи чертежей и примера с целью его уяснения, следует иметь в виду, что различные изменения и модификации можно осуществить, не выходя за рамки изобретения, объем которого определяется нижеследующей формулой изобретения.

### Формула изобретения:

1. Кристаллический бикарбонат калия, пригодный в качестве активного ингредиента оральных фармацевтических лекарственных форм, состоящий из неагломерированных, имеющих форму блока кристаллов со средневесовым размером частиц по меньшей мере 350 мкм и удельной площадью поверхности по БЭТ менее 0,02 м<sup>2</sup>/г.

2. Бикарбонат калия по п.1, отличающийся средневесовым размером частиц в пределах 500 - 1200 мкм и удельной площадью поверхности по БЭТ менее 0,015 м<sup>2</sup>/г.

3. Бикарбонат калия по п.1, отличающийся средневесовым размером частиц в пределах 800 - 900 мкм, удельной площадью поверхности по БЭТ 0,004 - 0,01 м<sup>2</sup>/г и таким распределением частиц по размерам, что более 90 мас% кристаллов имеют размеры в пределах 700 - 1000 мкм.

4. Способ получения кристаллического бикарбоната калия, включающий (а) подачу водного раствора бикарбоната калия при атмосферном давлении и повышенной температуре T1 в интервале 40 - 90°C с концентрацией бикарбоната калия на 1 - 5 мас.% ниже, чем концентрация насыщения раствора при T1, в суспензию кристаллов бикарбоната калия в кристаллизаторе, причем суспензия содержит 10 - 30 мас.% кристаллов бикарбоната калия и эти кристаллы имеют заданное желаемое распределение частиц по размерам, температура T2 суспензии на 10 - 70°C ниже температуры T1 и ниже

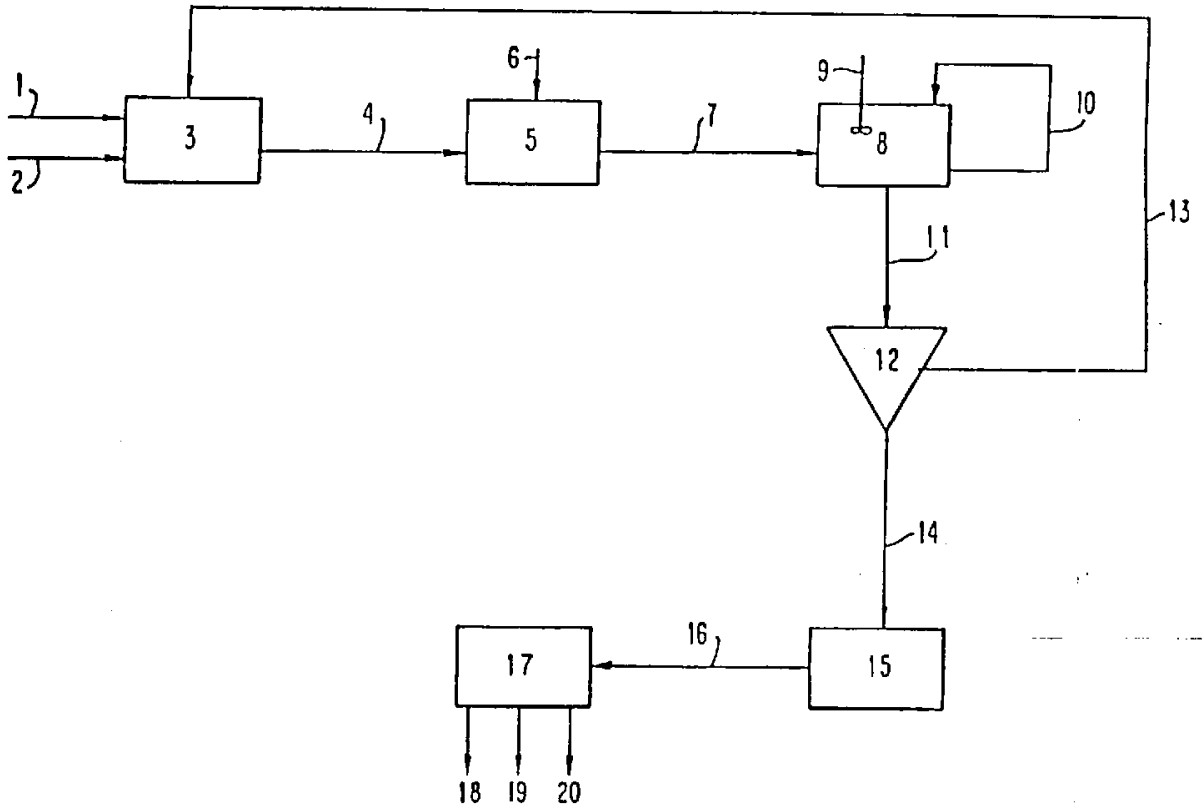
температуры насыщения подаваемого раствора, концентрация бикарбоната калия в подаваемом растворе и температуры T1 и T2 имеют такие значения, что жидкая фаза суспензии является перенасыщенной, но степень перенасыщения регулируют таким образом, чтобы вызвать рост кристаллов бикарбоната калия в суспензии без существенного первичного зародышеобразования; (б) подачу раствора бикарбоната калия в суспензию со скоростью, составляющей 1/30 - 1/600 объема суспензии в минуту для такого разбавления подаваемого потока, чтобы свести к минимуму первичное зародышеобразование, при этом поддерживают время пребывания в кристаллизаторе от 0,5 до 10 ч, достаточное для роста кристаллов бикарбоната калия до указанных крупных кристаллов; (в) выдерживание суспензии бикарбоната калия в кристаллизаторе при контролируемом перемешивании, достаточном для суспендирования твердых части бикарбоната калия без вспенивания суспензии или существенного вторичного зародышеобразования; (г) отделение и удаление указанных крупных кристаллов из суспензии.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что получают крупные кристаллы бикарбоната калия с небольшой площадью поверхности со средним размером частиц 500 - 1200 мкм и удельной площадью поверхности менее 0,015 м<sup>2</sup>/г.

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что кристаллы бикарбоната калия заданного размера вводят в суспензию в кристаллизаторе в качестве затравочных для получения указанных крупных кристаллов и суспензию периодически или непрерывно выводят из кристаллизатора для отделения и удаления указанных крупных кристаллов.

7. Способ по п. 4, отличающийся тем, что в качестве вспомогательного средства и/или для установления равновесия между образованием бикарбоната калия и карбоната калия и тем самым уменьшения до минимума количества образующегося карбоната калия в подаваемый раствор или в суспензию в кристаллизаторе вводят двуокись углерода.

8. Способ по п. 4, отличающийся тем, что получают кристаллический бикарбонат калия, представляющий собой неагломерированные, имеющие форму блоков кристаллы со средним размером частиц в пределах 800 - 900 мкм, удельной площадью поверхности по БЭТ 0,004 - 0,01 м<sup>2</sup>/г и таким распределением частиц по размерам, что более 90 мас.% кристаллов имеют размеры частиц в пределах 700 - 1000 мкм.



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4

RU 2113404 C1



Фиг.5



Фиг.6

RU 2113404 C1