

**NAGYMÉRETŰ KÁLIUM-HIDROGÉN-KARBONÁT KRISTÁLYOK ÉS ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA**

CHURCH &amp; DWIGHT CO., Inc., Princeton, NJ,

US

**KIVONAT**

A találmány tárgya szájon át adagolható, különösen magas vérnyomás illetve osteoporosis kezelésére alkalmazható, gyógyszer aktív hatóanyagaként használható kristályos kálium-hidrogén-karbonát termék, mely nem agglomerált, tömörszerű alakú kristályokból áll, melyek tömeg szerinti átlagos részecskemérete legalább 350  $\mu\text{m}$ , B.E.T. fajlagos felülete pedig kisebb, mint 0,02  $\text{m}^2/\text{g}$ .

Fenti terméket a találmány szerinti eljárással oly módon állítják elő, hogy kálium-hidrogén-karbonát vizes oldatát kristályosító tartályban lévő kálium-hidrogén-karbonát szuszpenzióhoz adagolják, ahol az adagolás mértékét, az oldat és a szuszpenzió hőmérsékletét és koncentrációját, a keverés mértékét, valamint a tartózkodási időt úgy szabályozzák, hogy a kívánt jellemzőkkel rendelkező kristályos terméket kapják.

*teljesen ábrázolva*  
*Grwald*

Képviseelő:

**DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.**

A

B u d a p e s t

**3 1 7 6 / 9 5 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

**NAGYMÉRETŰ KÁLIUM-HIDROGÉN-KARBONÁT KRISTÁLYOK ÉS ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA**

**CHURCH & DWIGHT CO., Inc., Princeton, NJ,**

US

**Feltalálók:**

**ZUCCARELLO William, Allentown, NJ,**

**KURTZ Andrew D., Belle Mead, NJ,**

**KIRSCHNER Lawrence, Flanders, NJ,**

**MARDER Herman, Princeton, NJ,**

US

Nemzetközi bejelentés napja: 1994. 05. 06.

Elsőbbsége: 1993. 05. 06.

(058,579)

US

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/05017

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/26664

A találmány nagyméretű, kis fajlagos felületű kálium-hidrogén-karbonát kristályszemcsékre vonatkozik, mely orálisan adagolt aktív gyógyszerkomponensként különösen alkalmas kálium bevitelére, és kóros csont- vagy kardiovaszkuláris megbetegedések, például osteoporosis és magas vérnyomás kezelésére, továbbá a kristályok előállítására.

A kálium-hidrogén-karbonát jól ismert, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető áru, mely különböző célokra hasznosítható, például sütőpor-ként, üdítőitalokban gázfejlődést kiváltó anyagként, tűzoltó anyagként, és különböző gyógyászati alkalmazásoknál, például savtúltermelés kezelésénél. Jelenleg a kálium-hidrogén-karbonát kereskedelmi mennyiségben nagyon finom kristályok, vagy ezek agglomerátumaiként hozzáférhető, a szemcsék alakja szabálytalan, felülete durva, töltési és folyási jellemzői rosszak, porlódási és összetapadási (csomósodási) problémák gyakran előfordulnak.

Egy kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kálium-hidrogén-karbonát termék az Armand Products Co., Princeton, N.J., USA, terméke, melyet mint „durva granulált kálium-hidrogén-karbonát”-ot jellemeznek, szabálytalan alakú, durva felületű kristályokból és csekély mennyiségű agglomerátumból áll, melyek átlagos részecskemérete körülbelül 180  $\mu\text{m}$ , 300  $\mu\text{m}$ -nél nagyobb különálló kristályokat lényegében nem tartalmaz, B.E.T. fajlagos felülete pedig 0,06  $\text{m}^2/\text{g}$ . Egy másik kereskedelmi forgalomban kapható termék, a Mallinckrodt Specialty Chemicals Co., St. Louis, Mo., USA, terméke, mely „Potassium Bicarbonate USP Granular TAC” néven kerül forgalomba, szabálytalan alakú, durva felületű, nem agglomerálódott kristályokból áll, melyek átlagos részecskemérete körülbelül 180  $\mu\text{m}$ , 420  $\mu\text{m}$ -nél nagyobb különálló kristályokat lényegében nem tartalmaz, B.E.T. fajlagos felülete pedig 0,02  $\text{m}^2/\text{g}$ . Egy harmadik jelenleg hozzáférhető termék az SCPA, Párizs, Franciaország cég által előállított „Alphapur

Granular Potassium Bicarbonate” nevű termék, mely durva felületű, nagymértékben agglomerálódott szemcséket tartalmazó termék, a szemcsék közepes részecskemérete körülbelül 300  $\mu\text{m}$  és B.E.T. fajlagos felülete 0,02  $\text{m}^2/\text{g}$ . A termék szitaanalízise azt mutatja, hogy a 600-850  $\mu\text{m}$ -es mérettartományba eső agglomerátumok mennyisége körülbelül 10 tömeg%, B.E.T. fajlagos felülete 0,018  $\text{m}^2/\text{g}$ .

A közelmúltban javasolták a kálium-hidrogén-karbonát alkalmazását aktív gyógyszerkomponensként az osteoporosis és a magas vérnyomás kezelésénél. Lásd Morris és munkatársai közzétett eredményeit: US 5,171,583 szabadalom, megadva 1992. december 15-én; PCT közzétételi száma: PCT/US89/04771. Az említett alkalmazásoknál a jelen találmány szerinti kálium-hidrogén-karbonát kristályok különösen előnyösek az olyan kezeléseknél, amikor a kálium-hidrogén-karbonátot szájon át adagolják. Ugyanakkor egyéb alkalmazásoknál is hasznosak, például a mezőgazdasági hasznosításnál, vagy amikor az a fontos, hogy a porképződést vagy az összetapadást elkerüljük.

A kálium-hidrogén-karbonát szájon át bevitt, hatásos adagja az osteoporosis és a magas vérnyomás kezelésénél körülbelül 40-400 mmól, előnyösen körülbelül 40-250 mmól, naponta, 70 kg-os beteg tömegre vonatkoztatva. A találmány egyik előnyös megvalósítási módja szerint a kálium-hidrogén-karbonátot 60 mmólos dózisokban adagoljuk (6 g) naponta. Ha például a kálium-hidrogén-karbonátot napi 4 tablettával adagoljuk, az egyes, előnyösen szájon keresztül bevett adagok 1,5 g kálium-hidrogén-karbonátot kell tartalmazzanak. Mivel a kálium-hidrogén-karbonát keserű és irritálja az emésztőrendszer nyálkahártyáját, a kálium-hidrogén-karbonátot szabályozott leadást biztosító bevonattal kell ellátni, mely az ízt elfedi, és az emésztőrendszerben hosszú időn át biztosítja a kálium-hidrogén-karbonát szabályozott felszabadulását.

Rendszeres humángyógyászati alkalmazáskor a szilárd gyógyszer-adagok könnyű lenyelhetősége miatt egy dózis térfogata nem lehet több, mint 1 ml. Ha a jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő 1,5 g-os dózist úgy állítjuk elő, hogy kis részecskeméretű, granulált (nem agglomerált) kálium-hidrogén-karbonát részecskéket tablettázunk és vonunk be bevonattal, a kapott sűrűség körülbelül 1 g/ml, azaz a dózis térfogata 1 ml-nél lényegesen nagyobb lesz. Nyilvánvaló, hogy az ilyen tablettát nehéz lenyelni, a betegek nem fogadnák el szívesen, különösen akkor, ha a terméket egy krónikus betegség kezelésénél kell használni. A jelen találmánnyal kapcsolatban úgy gondoltuk, fontos, hogy olyan kálium-hidrogén-karbonát kristályokat állítsunk elő, melyek részecskemérete lényegesen nagyobb, és fajlagos felülete jelentősen kisebb, mint a jelenleg hozzáférhető kristályos kálium-hidrogén-karbonát termékeké.

A szakirodalomban különböző eljárásokat ismertetnek a kálium-hidrogén-karbonát előállítására. Egyik alábbiakban hivatkozott munka sem tesz különösebben említést nagy részecskeméretű, kis fajlagos felületű kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállításáról. Példaként a következő szabadalmakat említjük meg: US 1,477,086; 2,013,977; 2,543,658; 2,768,060; 3,141,730; 3,347,623 és 4,919,910. Ugyanakkor a szabadalmi irodalomban igen sok eljárást ismertetnek részleteiben nátrium-hidrogén-karbonát és más sók durva kristályainak előállítására. Példaként a következő szabadalmakat említjük meg: US 2,773,739; 2,792,283; 2,926,995; 3,647,365; 3,855,397; 3,870,784; EP (közzétett bejelentés) 395,134 (nátrium-hidrogén-karbonát); US 2,721,209 (etilén-diamin-tartarát) és US 5,085,670 (kálium-klorid). A kristályosítás, mindazonáltal, egy kísérleti tapasztalatokra épülő eljárás és az egyik anyag kristályosítására használt módszer gyakran nem alkalmazható egy másik anyagnál.



A szakirodalomban a durva nátrium-hidrogén-karbonát kristályok előállítására ismertetett eljárást nem találtuk alkalmasnak nagyméretű, tiszta kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállítására. Ez fordítva is igaz, az alábbiakban ismertetésre kerülő eljárás, azaz a kis fajlagos felületű, nagy kristályú kálium-hidrogén-karbonát előállítására szolgáló eljárás nem alkalmas nagy nátrium-hidrogén kristályok előállítására, mivel utóbbi anyagban könnyen képződnek kristályosodás közben kristálygócok, ami kis részecskeméretű kristályok képződésére vezet. Felismertük továbbá, hogy a kristálynövekedés módosítására használatos anyagok (amelyeket a szokásos ipari gyártási műveleteknél alkalmaznak) nem használhatók a gyógyászati célra előállított kálium-hidrogén-karbonát gyártásánál, mivel ennél a termékénél a tisztasági követelmények igen szigorúak.

Jelen találmány tárgykörébe tartozik nagyméretű, kis fajlagos felületű kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállítása illetve olyan kristályok előállítása hatékony ipari eljárással, melyekből gyógyászati célokra alkalmas, szájon át beadható formájú dózis alakítható ki, nevezetesen olyan dózisok, melyek alkalmasak az osteoporosis és a magas vérnyomás kezelésére. A találmány további tárgya eljárás az említett formájú dózisok hatékony ipari előállítására alkalmas, nagy kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállítására. A találmány további tárgyait és azok előnyös megvalósítási módjait a leírás további részében ismertetjük.

Jelen találmány azon a felismerésen alapszik, hogy nagyméretű, kis fajlagos felületű, szemcsés (azaz nem agglomerált) kristályos kálium-hidrogén-karbonát terméket lehet előállítani, melynek átlagos részecskemérete (tömeg szerinti átlagos részecskeméret) legalább körülbelül 350  $\mu\text{m}$  és legfeljebb körülbelül 3000  $\mu\text{m}$ , előnyösen körülbelül 500-1200  $\mu\text{m}$  közötti; és fajlagos felülete kicsi, azaz B.E.T. fajlagos felülete kisebb, mint körülbelül 0,02  $\text{m}^2/\text{g}$ , előnyösen kisebb, mint körülbelül 0,015  $\text{m}^2/\text{g}$ .

A legelőnyösebb, ha csontozati és kardiovaszkuláris megbetegedések, például az osteoporosis és a magas vérnyomás káliumbevitellel végrehajtott kezelésénél olyan szájon át bevitt gyógyszeradagokat alkalmazunk, melyekben az aktív komponens olyan, találmány szerinti kálium-hidrogén-karbonát kristály, melynek közepes részecskemérete körülbelül 800-900  $\mu\text{m}$ , fajlagos B.E.T. felülete körülbelül 0,004-0,01  $\text{m}^2/\text{g}$ , és részecskeméret eloszlására az jellemző, hogy 90 tömeg%-nál nagyobb mennyiségben tartalmaz körülbelül 700-1000  $\mu\text{m}$ -es részecskeméretű kristályokat.

A találmány szerinti kristályok alkalmasak több részecskéből álló, szájon át bevihető gyógyszerformula kialakítására, mely 15 mmól (1,5 g) kálium-hidrogén-karbonát aktív komponenszt tartalmaz körülbelül 1 ml ösztérfogatban. Az ilyen szájon át történő nagy dózisú kálium-hidrogén-karbonát adagoláshoz az osteoporosisban vagy magas vérnyomásban szenvedő betegek képesek hozzászokni. Mitöbb, a nagyméretű kristályszemcsék továbbfeldolgozásra, gyógyászatilag alkalmazható adagolási formák előállítására különösen alkalmasak. A jelenleg hozzáférhető agglomerált anyagoktól (melyek nyomás hatására porrá esnek szét) abban különböznek, hogy igen nagy nyomóerőt alkalmazhatunk a tablettakészítési műveletnél anélkül, hogy a részecskeméret és a felület jelentős mértékben megváltozna. Előnyös továbbá, hogy a nagyobb kristályok összetapadásához nagyobb inerciális erőkre van szükség (összehasonlítva a kisebb kálium-hidrogén-karbonát kristályokkal), ami egyszerűbbé teszi feldolgozásukat, például a szárítási műveletnél egyszerűbb a fluidágy szabályozása, csökkennek a porlódási problémák, stb.

Előnyösen a találmány szerinti kálium-hidrogén-karbonát kristályok nem agglomerált „tömb” alakúak, azaz szabályos alakú szilárd anyagok, melyek mérete a három térirányban lényegében azonos, ezáltal jelentősen különbözik a tű, szál vagy lapka alaktól, és felületei viszonylag simák. A

szokásos, gyógyszerkötőanyaggal és préssel kialakított és szabályozott hatóanyagleadást biztosító bevonattal ellátott tablettákban a kristályok tömör elrendeződést vesznek fel, és a kristályközi üres tér viszonylag csekély.

A nagyméretű, kis fajlagos felületű, szemcsés kálium-hidrogén-karbonát kristályokat a találmány szerinti eljárásnak megfelelően úgy állítjuk elő, hogy a kristályok részecskemérete maximális, fajlagos felülete pedig minimális legyen, előnyösen úgy, hogy a kristályok az előzőekben ismertetett, nem agglomerált (szemcsés), sima felületű, tömb-szerű alakú kristályok legyenek. A találmány szerinti eljárással a nagy kristályokat úgy állítjuk elő, hogy

(a)  $T_1$  magasabb hőmérsékleten vizes kálium-hidrogén-karbonát oldatot táplálunk be egy  $T_2$  hőmérsékletű kálium-hidrogén-karbonát kristályokat szuszpenzióban tartalmazó kristályosítóba, ahol a betáplált oldat koncentrációja kisebb, mint a  $T_1$  hőmérsékleten a telítési koncentráció és a szuszpenzió  $T_2$  hőmérséklete kisebb, mint a betáplált oldat telítési hőmérséklete, és a betáplált oldat koncentrációja és a  $T_1$ , illetve  $T_2$  hőmérsékletek olyanok, hogy a szuszpenzió cseppfolyós fázisában a túltelítettség mértéke viszonylag alacsony, miáltal a szuszpenzióban a kristályok jelentős számú kristálygóc képződése nélkül növekednek;

(b) A kálium-hidrogén-karbonát oldat betáplálása a szuszpenzióhoz olyan sebességű, hogy a kristályosítóban kialakuló tartózkodási idő elegendő ahhoz, hogy a kálium-hidrogén-karbonát kristályok nagy kristályokká nőjenek;

(c) a kristályosítóban a kálium-hidrogén-karbonát szuszpenziót enyhén kevertetjük, és a szilárd kálium-hidrogén-karbonátot habzás nélkül és a kristályok aprózódását elkerülve szuszpenzióban tartjuk; és

(d) a szuszpenzióból a nagy kristályokat elkülönítjük, és kinyerjük.

A kristályosítást az említett módon végrehajtva a kálium-hidrogén-karbonát szuszpenzióban mimimálisra csökkenthetjük mind az elsődleges, mind a másodlagos gócképződést, és a szuszpenzióban kezdetben jelen lévő kálium-hidrogén-karbonát kristályok növekedése kívánt nagyméretű és lényegében egységes részecskeméret eloszlású kristályokká megtörténhet. Az elsődleges képződést, azaz a kálium-hidrogén-karbonát közöségi kicsapódását a kristályosító szuszpenzióban létrejövő hőmérséklet- és koncentrációviszonyok mellett oly módon csökkentjük, hogy a betáplált kálium-hidrogén-karbonát oldat koncentrációját a telítési koncentráció alatt tartjuk, és hosszú tartózkodási időket valósítunk meg a kristályosítóban. Ezzel az eljárással a betáplált anyagáram nem képez góccokat, amikor bekeveredik a kristályosítóban lévő szuszpenzióba, és a kristályosítóban fellépő jelentős hígítási hatás következtében a betáplálásban oldatban lévő kálium-hidrogén-karbonát nem csapódik ki és nem képez különálló magokat. Ugyanakkor a másodlagos gócképződés, azaz a kristályok gyors elkülönülése és mechanikai aprózódása a szuszpenzióban nem megy végbe, mivel a kristályosítóban a szuszpenzió kevertetését gondosan a másodlagos kristálygóccok képződésének elkerülése céljából szabályozzuk. Ez azt jelenti, hogy a szuszpenzióban a kristályok növekedése elsődlegesen, ha nem kizárólagosan, a szuszpenzióban kezdettől jelen lévő kálium-hidrogén-karbonát kristályok növekedésével valósul meg, ezáltal lehetővé téve a termék kristályok méretének és részecskeméret-eloszlásának pontos szabályozását.

Előnyösen a jelen találmány szerinti kristályos termék előállításánál úgy járunk el, hogy a kristályosító kiindulási szuszpenziójába a kálium-hidrogén-karbonát kristályokat, mint oltókristályokat, visszük be. Az oltókristályok tetszőlegesen lehetnek, lehetnek például szokásos kereskedelmi forgalomban beszerezhető kálium-hidrogén-karbonát részecskék, melyek részecskemérete körülbelül 50-300  $\mu\text{m}$ , és melyek részecskeméret-eloszlása

lényegében egységes, azaz a kristályok legalább 80 tömeg%-ának részecskemérete körülbelül 100-200  $\mu\text{m}$ . A szuszpenzió beoltható a szuszpenzióban jelen lévő kálium-hidrogén-karbonát kristályoktól eltérő részecskeméretű és méreteloszlású kristályokkal is. Ebben az esetben az oltókristályok bevitt mennyiségét úgy kell meghatározni, hogy a találmány követelményei teljesüljenek, azaz a szuszpenzióban nagy és lényegében egységes részecskeméretű kálium-hidrogén-karbonát kristályok legyenek.

A következő egyenlet szerint a kálium-hidrogén-karbonát kálium-karbonáttal, vízzel és szén-dioxiddal van egyensúlyban:



Hogy a kálium-hidrogén-karbonát koncentrációja maximális legyen, és a kálium-karbonát képződést megakadályozzuk, előnyösen a kristályosító tartályba szén-dioxidot táplálunk. A  $\text{CO}_2$  buborék formában elosztható a betáplált kálium-hidrogén-karbonátban vagy a szuszpenzióban. Mindkét esetben a szén-dioxid műveleti segédanyag, mellyel a kívánt egyensúly fenntartható. Úgy is eljárhatunk, hogy a szuszpenzió fölött alakítunk szén-dioxid atmoszférát.

A találmány egy másik jellemző vonása, hogy a kristályosító szuszpenziójából kinyert víznedves kálium-hidrogén-karbonát kristályokat szárítás előtt metanollal moshatjuk. A metanol eltávolítja a kristályok felületéhez tapadó folyadékot és sima, szennyeződéstől mentes felület marad vissza. A metanolt ezt követően ismert szárítási eljárásokkal távolíthatjuk el.

Az előzőekben ismertetett eljárást alkalmazva a találmány szerinti, kívánt nagyméretű, kis fajlagos felületű, szemcsés kálium-hidrogén-karbonát kristályokat egy menetben körülbelül legalább 5 tömeg%-os hozammal ál-

líthatjuk elő. Egy zárt gyártókörben folyamatos visszacirkuláltatást alkalmazva lényegében teljes terméké alakulást lehet elérni. A kapott kálium-hidrogén-karbonát kristályok nagy tisztaságúak, közvetlenül kielégítik az USP gyógyászati termékekkel szemben támasztott követelményeit. Tisztaságuk nagyobb, mint a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kálium-hidrogén-karbonát kiindulási anyagok tisztasága, mivel ezek átkristályosodásával keletkezik (és anélkül, hogy bármilyen további kristálynövekedést segítő módosító adalékot használnánk). A találmány szerinti kristályos termék viszonylag kis felülete miatt a felületen adszorbeált szennyezőanyagok, például kálium-karbonát, mennyisége minimális. A kristályok tehát lényegében mentesek a kálium-karbonát szennyeződéstől, azaz kevesebb, mint körülbelül 1 tömeg%, előnyösen kevesebb, mint körülbelül 0,5 tömeg% kálium-karbonátot tartalmaznak.

Jelen találmány jellemző vonásait a találmány előnyös megvalósítási módjainak ismertetésén keresztül mutatjuk be, a nagy kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállításának folyamatát a mellékelt ábrákkal kapcsolatban tárgyaljuk.

Az **1. ábra** a kálium-hidrogén-karbonát/kálium-karbonát rendszer fázisdiagramja, amely azt jelzi, hogy a találmány szerinti nagyméretű és lényegében egységes részecskeméretű kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállításához a betáplált kálium-hidrogén-karbonát oldat és a kiindulási kristályszuszpenzió összetétele széles koncentrációtartományokban előnyös;

a **2. ábrán** a találmány szerinti eljárással összhangban a kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállításának folyamatos eljárását mutatjuk be egy vonalas folyamatábrán;

a **3. ábra** a jelenleg kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kálium-hidrogén-karbonát termék, nevezetesen az Armand Products Co., „durva, szemcsés kálium-hidrogén-karbonát” termékének mikroszkópos (körülbelül

25-szörös nagyításnál) felvétele; az Armand Products Co. és jelen találmány bejelentője „joint venture” vállalkozások;

a **4. ábra** hasonlóképpen fénymikroszkópos felvétel (ugyancsak körülbelül 25-szörös nagyítás) egy másik, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kálium-hidrogén-karbonát termékről, nevezetesen a Mallinckrodt Specialty Chemicals Co. „Potassium Bicarbonate USP Granular TAC” néven forgalmazott terméke;

az **5. ábra** egy harmadik, jelenleg kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kálium-hidrogén-karbonát termék fénymikroszkópos képe (ismét körülbelül 25-szörös nagyítás), nevezetesen az SCPA „Alphapur Granular Potassium Bicarbonate” néven forgalmazott termékről készült felvétel;

a **6. ábra** pedig a jelen találmány szerinti tömbszerű, általában köbös, sima felületű kristályokról készült fénymikroszkópos felvétel (ismét 25-szörös nagyítás), mely készítmény közepes részecskemérete nagy (körülbelül 800  $\mu\text{m}$ ), agglomerálódása minimális, B.E.T. fajlagos felülete kics (körülbelül 0,005-0,006  $\text{m}^2/\text{g}$ ).

Fentiekkel összhangban a találmány szerinti, különösen előnyös, kristályos kálium-hidrogén-karbonát termék, mely szájon át adagolható formába hozva gyógyszerészetileg alkalmazható, körülbelül 800-900  $\mu\text{m}$ -es közepes részecskemérettel jellemezhető, fajlagos B.E.T. felülete körülbelül 0,004-0,01  $\text{m}^2/\text{g}$  és részecskeméret-eloszlására jellemző, hogy a kristályok több, mint 90 tömeg%-a a 700-1000  $\mu\text{m}$ -es részecskeméret-tartományba esik. Ezek a különösen előnyös kristályok kedvezően nem agglomerálódnak, tömbszerű formájúak, a tényleges forma pedig a kristálymérettől és a kristályosítóban alkalmazott keverés körülményeitől függ. A kristályalak tehát különböző lehet: lehet viszonylag éles sarkokkal jellemezhető, az ideális paralelepipedon kocka alakot megközelítő alakú, sarkai lehetnek enyhén lekerekítettek (az egymáshoz vagy a kristályosító felületéhez dörgő-

lódó kristályok kopása miatt), lehet ellipszoid alakú, gömb alakú vagy még kerekített végű, henger alakú is (a legnagyobb kristályok és/vagy a leghevesebb kevertetésnél keletkező kristályok esetében).

Ha a jelen találmány szerinti eljárást hosszú tartózkodási idővel és a kálium-hidrogén-karbonát kristályosító mérsékelt keverése mellett valósítjuk meg, a tömörszerű kristályok különösen sima felületűek lesznek, ami különböző alkalmazások szempontjából fontos. Az ilyen részecskéknek van a legkisebb fajlagos felülete. A kristályfelületek valamelyest durvábbak abban az esetben, hogyha a kristályosítási körülményeket megváltoztatjuk, például a kristályosítóban megnöveljük a kálium-hidrogén-karbonát szuszpenzió keverésének intenzitását. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a kálium-hidrogén-karbonát kristályok felületének érdekessége a találmány szerint a kívánt módon változtatható.

A találmány szerinti eljárás jellemző vonásait a következő négy, egymást követő eljárási lépéssel adhatjuk meg:

(a) a kálium-hidrogén-karbonát oldat betáplálása egy kálium-hidrogén-karbonát szuszpenzióhoz meghatározott hőmérséklet- és koncentrációviszonyok mellett;

(b) az oldat hozzáadása a szuszpenzióhoz olyan sebességgel, mely a kívánt tartózkodási idő eléréséhez szükséges;

(c) a kristályosítót folyamatosan enyhén kevertetjük; és

(d) a kapott kristályos kálium-hidrogén-karbonát terméket elkülönítjük és kinyerjük.

**(a) A kálium-hidrogén-karbonát oldat betáplálása a szuszpenzióba meghatározott hőmérséklet- és koncentrációviszonyok mellett**

A fentiek értelmében az eljárást úgy valósítjuk meg, hogy magasabb  $T_1$  hőmérsékleten egy vizes kálium-hidrogén-karbonát oldatot, mely oldatban a koncentráció a  $T_1$  hőmérséklethez tartozó telítési koncentrációnál



alacsonyabb, táplálunk egy kálium-hidrogén-karbonát kristályokat szuszpenzióban tartalmazó kristályosítóba, melyben a szuszpenzió  $T_2$  hőmérséklete a betáplált oldat telítési hőmérsékleténél alacsonyabb, és a betáplált oldat koncentrációját, valamint  $T_1$  és  $T_2$  hőmérsékleteket úgy választjuk meg, hogy a szuszpenzió folyadék fázisának túltelítettsége viszonylag alacsony maradjon, kiváltva ezáltal a szuszpenzióban a kristályok növekedését anélkül, hogy az elsődleges kristálygóc-képződés szintje magas lenne.

A kristályosítóba betáplált vizes kálium-hidrogén-karbonát oldat (a betáplált oldat)  $T_1$  hőmérsékletét például 40-90 °C-on szabályozzuk, vagy atmoszféránál nagyobb nyomásokon a hőmérséklet elérheti akár a 200 °C-ot is, de az eljárást előnyösen körülbelül 50-70 °C-on és atmoszférai nyomáson valósítjuk meg. A betáplált oldat kálium-hidrogén-karbonát koncentrációja lehet például legalább körülbelül 0,5 tömeg%-kal, előnyösen körülbelül 1-5 tömeg%-kal, a  $T_1$  hőmérséklethez tartozó telítési koncentráció alatt. Abszolút koncentrációban kifejezve a kálium-hidrogén-karbonát koncentrációja a betáplált oldatban körülbelül 20-50 tömeg%, előnyösen körülbelül 35-50 tömeg% kálium-hidrogén-karbonát atmoszférikus nyomáson.

A szuszpenzió hőmérséklete a kristályosító tartályban, melybe az oldatot betápláljuk,  $T_2$ , mely körülbelül 10-70 °C-kal, előnyösen körülbelül 30-50 °C-kal alacsonyabb, mint a kristályosítóba betáplált kálium-hidrogén-karbonát betáplálási oldat  $T_1$  hőmérséklete. Abszolút hőmérsékletekben megadva  $T_2$  lehet például körülbelül 0-50 °C, előnyösen körülbelül 15-30 °C. A szuszpenzió sűrűsége a kristályosítóban, azaz a szilárd kristályok tömeg%-ban kifejezett mennyisége a szuszpenzióban a betáplált oldat kálium-hidrogén-karbonát koncentrációjától függ, valamint  $T_1$  és  $T_2$  hőmérsékletektől. Általában a szuszpenzió sűrűsége körülbelül 10-30 tömeg% közötti. A szuszpenzió összetételét úgy állítjuk be, hogy mindig a kálium-hidrogén-karbonát legyen a stabilis, szilárd fázis.

A találmány szerinti eljárásnál alkalmazható kálium-hidrogén-karbonát koncentrációk tartományát a betáplálási oldatban és a kristályosító szuszpenziójában az 1. ábrán, a kálium-hidrogén-karbonát/kálium-karbonát fázisdiagramon adjuk meg. Mint az ábra mutatja, a betáplálási oldatban a kálium-hidrogén-karbonát koncentrációk a fázisdiagramnak azon a területén vannak, mely területet az A, B, C és D pontokat összekötő pontozott vonal jelöl ki, előnyösen a folytonos vonallal összekötött E, F, G és H pontok által határolt területen. A diagramon a pontozott vonalakkal összekötött I, J, K és L pontok által kijelölt területtel adjuk meg azokat a kálium-hidrogén-karbonát koncentrációkat, melyek a kristályosító tartályban lehetnek, az előnyös koncentrációk pedig azok, melyeket a folytonos vonallal összekötött M, N, O és P pontok által meghatározott terület jelöl ki.

A kiindulási betáplálási oldatot előnyösen úgy állítjuk elő, hogy közösleges, az előállítani kívánt kristályoktól különböző méretű és/vagy alakú kristályokat tartalmazó kálium-hidrogén-karbonátot vízben oldunk, a kívánt koncentrációt beállítjuk, és az oldat hőmérsékletét a kívánt hőmérsékletre emeljük. Egy másik lehetséges megoldás szerint a szokásos ipari kálium-hidrogén-karbonát gyártásnál előforduló közbenső anyagáramot használjuk a betáplálási oldat előállításához oly módon, hogy szükség esetén kálium-hidrogén-karbonátot vagy vizet adunk az oldathoz és melegítjük vagy hűtjük, hogy a kívánt hőmérsékletű és koncentrációjú betáplálási oldatot előállítsuk.

A kristályosító kiindulási szuszpenzióját úgy állíthatjuk elő, hogy közösleges kálium-hidrogén-karbonátot vízben oldunk, és a kálium-hidrogén-karbonát koncentrációt úgy állítjuk be, hogy az  $T_2$  hőmérsékleten a telítési koncentrációjának feleljen meg. Az oldatot a  $T_2$  hőmérsékletre hűtjük és ezt követően a megfelelő szuszpenziót úgy állítjuk elő, hogy az oldatban káli-

um-hidrogén-karbonát kristálymagokat oszlatunk el. Egy másik lehetséges megoldás szerint a kiindulási szuszpenziót úgy állíthatjuk elő, hogy a kristályosító  $T_2$  hőmérsékletén a telített oldathoz betáplálási oldatot adunk és ezáltal kálium-hidrogén-karbonát kicsapódást és szuszpenzióképződést váltunk ki. A szuszpenziót eltávolítjuk a kristályosítóból, a kristályokat elkülönítjük, a kristályokat a kristályosítóba, a fölös oldatot pedig a betáplálási tartályba vezetjük vissza. Fenti eljárást addig folytatjuk, amíg a kristályosítóban kialakuló szuszpenzió a kívánt szemcseméret eloszlású kristályokat tartalmazza. Ezt követően elindítjuk a kristályosítást.

A betáplálási oldatot hozzáadjuk a kristályosító szuszpenziójához, és gyorsan összekeverjük a szuszpenzió túltelített folyadékfázisával. A betáplálási oldat kálium-hidrogén-karbonát koncentrációja lényegesen magasabb, mint a kristályosítási szuszpenzió túltelített folyadékfázisának koncentrációja. Mivel a betáplálási oldat koncentrációja  $T_1$  hőmérsékletén nem éri el a telítettségi koncentrációt, hozzáadása a szuszpenzióhoz nem vált ki jelentős mértékű lokális növekedést a szuszpenzió folyadékfázisának túltelítettségében, ami nemkívántos mértékben okozhatna gócképződést. A szuszpenzió folyadékfázisának túltelítettsége tehát viszonylag mérsékelten nő, és ez inkább vezet a meglévő kristályok növekedéséhez, mint elsődleges gócképződéshez és új kristályok keletkezéséhez.

Az eljárást előnyösen folyamatos eljárásként valósítjuk meg, melynek során a víz nagy részét és a betáplálási oldathoz hozzáadott kálium-hidrogén-karbonátot a kristályosító visszacirkuláltatott anyalúgja szolgáltatja, mely anyalúg akkor keletkezik, amikor a kristályosítóból elvitt szuszpenzióból a kívánt nagyméretű, kálium-hidrogén-karbonát kristályokat elkülönítjük. A kristályosítóból elvett apró kristályokat tartalmazó anyagáramot visszacirkuláltatás előtt melegítjük, és a kristályokat feloldjuk. A



visszacirkuláltatási vezetékben történik meg tehát a finomszemcsés frakció feloldása.

Mint a fentiekben említettük, a kristályosító szuszpenziójába és/vagy a betáplálási tankba szén-dioxidot buborékolthatunk, vagy szén-dioxid atmoszférát alkalmazhatunk, és ezáltal szabályozhatjuk a kálium-hidrogén-karbonát/kálium-karbonát egyensúly helyzetét. Ezáltal minimálisra csökkenthetjük a kálium-karbonát képződést és biztosíthatjuk a végtermék kálium-hidrogén-karbonát kristályok nagy tisztaságát.

#### **(b) A tartózkodási idő beállítása a kristályosítóban**

A kálium-hidrogén-karbonát oldatot, mint említettük, olyan sebességgel tápláljuk be a kristályosító szuszpenziójába, hogy a kristályosítóban a tartózkodási idő elegendő legyen ahhoz, hogy a kálium-hidrogén-karbonát részecskék a kívánt méretű kristályokká növekedjenek, például a kristályok részecskemérete lehet körülbelül 600-1200  $\mu\text{m}$  (a kristályok áthullanak az ASTM 16 számú szitán, ami a magyar szabvány szerint 1,25 mm-es szitának felel meg, de fennmaradnak az ASTM 30-as szitán, ami a magyar szabvány szerint a 0,63 mm-es szitának felel meg). A kiindulási oldat betáplálási sebessége a kristályosítóba és a szuszpenzió elvételének sebessége a kristályosítóból olyan, hogy a „tér idő” vagy tartózkodási idő, vagyis az az időtartam, ami alatt a szuszpenzió térfogatával azonos térfogatot táplálunk folytonos műveletben a kristályosítóba, például körülbelül 0,5-10 óra, előnyösen körülbelül 3-6 óra legyen. Általánosságban azt lehet mondani, minél hosszabb a tartózkodási idő, annál nagyobb méretű kristályok képződnek.

Nagy tér idők vagy tartózkodási idők, ha az oldatbetáplálás sebességét úgy választjuk meg, hogy az csak egy kicsiny hányada legyen a kristályosítóban lévő szuszpenzió térfogatának, például, hogy a percenként betáplált térfogat a szuszpenzió térfogatának 1/30-1/600-ad része legyen.

Ha így járunk el, a szuszpenzió viszonylag hosszú ideig tartózkodik a kristályosítóban, lehetővé téve, hogy a kiindulási kálium-hidrogén-karbonát kristályok a kívánt méretűre nőjenek, és a betáplált oldat kellő mértékben felhíguljon, hogy az elsődleges gócképződés minimális legyen.

**(c) Az enyhén kevert állapot fenntartása a kristályosítóban**

A kálium-hidrogén-karbonát szuszpenziót a kristályosítóban, mint említettük, enyhén kevertetjük, hogy a kristályok aprítódása miatt bekövetkező másodlagos gócképződést elkerüljük. Ugyanakkor a kevertetésnek megfelelőnek kell lenni ahhoz, hogy a kálium-hidrogén-karbonát szilárd anyag szuszpenzióban maradjon, de a szuszpenzióból hab vagy tajték ne képződjön. A megfelelő keverést tapasztalati úton határozzuk meg, oly módon, hogy a kristályosítóból különböző keverési körülmények mellett mintát veszünk és mikroszkóppal megvizsgáljuk, hogy történt-e aprítódás.

**(d) A termék kálium-hidrogén-karbonát kristályok elkülönítése és kinyerése**

A kristályosítóból elvitt szuszpenziót szétválasztó műveletnek vetjük alá, például centrifugáljuk, és az elkülönített kristályokat szárítjuk és méret szerint osztályozzuk. A kívánt méretűnél nagyobb vagy kisebb kristályokat megsemmisítjük (feloldjuk) és visszavezetjük, a szétválasztási művelet anyalúgjával együtt visszacirkuláltatjuk és felhasználjuk a betáplálási oldat készítésénél.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a jelen találmány szerinti eljárás alkalmazható különböző méretű és alakú kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállítására a 350-1700  $\mu\text{m}$ -es mérettartományban, a kristályok lehetnek például szál, tű vagy lapka alakúak. A különböző termékek a műveleti körülmények változtatásával állíthatók elő, például változtathatjuk a tartózkodási időt, illetőleg a kristályosítóban a szuszpenzió kevertetésének intenzitását.

A találmány szerinti eljárást előnyösen folyamatos eljárásként valósítjuk meg, a betáplálási oldat folyamatos bevezetésével a kristályosítóba, és a szuszpenzió folyamatos elvételével a kristályosítóból, a termék kálium-hidrogén-karbonát kristályok elkülönítésével és a kristályosítóból származó anyalúg egy részének visszacirkuláltatásával. Az eljárás megvalósítására szolgáló előnyös berendezést a 2. ábrán mutatjuk be. A 3 oldótartályba 1 vezetéken át tápláljuk be a közösleges kálium-hidrogén-karbonátot, 2 vezetéken át a vizet és 13 vezetéken át a visszacirkuláltatott anyalúgot. A 3 oldótartályban készítjük el a kiindulási betáplálási oldatot, mely kálium-hidrogén-karbonátból és vízből áll. A kiindulási oldatot 4 vezetéken át 5 tartályba tápláljuk, ahol előre meghatározott  $T_1$  hőmérsékletre melegítjük. Itt állítjuk be a kálium-hidrogén-karbonát koncentrációt, mely valamivel alacsonyabb, mint az adott hőmérséklethez tartozó telítési koncentráció, és alkalmas a kristályosítóba táplálásra. A betáplálási tartályba 6 vezetéken át szén-dioxidot juttathatunk, mely lehet műveleti segédanyag vagy egyszerűen biztosíthatja a szén-dioxid atmoszférát a betáplált oldat felett.

A kapott betáplálási oldatot 7 vezetéken át 9 keverővel enyhén kevertett,  $T_2$  hőmérsékleten tartott kristályszuszpenziót tartalmazó 8 kristályosítóba vezetjük.  $T_2$  hőmérséklet lényegesen alacsonyabb, mint a betáplálási oldat hőmérséklete. Noha a betáplálási oldat bizonyos mértékben telítetlen, koncentrációja lényegesen magasabb, mint a kristályosítóban a szuszpenzió folyadékfázisának koncentrációja, ami azt jelenti, hogy a szuszpenzió túltelítetté válik, és a szuszpenzióban lévő kristályok növekedésnek indulnak, de a betáplálási oldat telítetlensége miatt a gócképződés minimális marad. A finom szemcsés frakció megsemmisítésére szolgál 10 hurokvezeték, melyen át a szuszpenziótól elkülönített finom szemcséket tartalmazó anyalúgot, miközben a finom szemcsét feloldása céljából felmelegítjük, visszavezetjük 8 kristályosítóba.



A kívánt részecskeméret-eloszlású kristályokat tartalmazó szuszpenziót folyamatosan vagy szakaszosan 8 kristályosítóból elvesszük és 11 vezetéken át 12 centrifugába tápláljuk. A nedves kristályokat az anyalúgtól elkülönítjük, az anyalúgot 13 vezetéken át visszacirkuláltatjuk 3 oldótartályba. A kristályok mosására használhatunk alkoholt, például metanolt.

A nedves kristályokat 14 szállítóeszközzel 15 szárítóba továbbítjuk, ahol megszáritjuk, és a száraz kristályokat 16 szállítóberendezéssel 17 osztályozóba visszük tovább. Az osztályozóban különböző szitaméretű frakciókat állítunk elő, például az ábrán jelzett módon három frakciót, melyet a 18, 19 és 20 szállítóberendezéssel viszünk el.

Noha a találmány szerinti eljárás előnyös megvalósítási módja, mint azt a 2. ábrán bemutattuk, folyamatos, bizonyos körülmények között a gyakorlatban előnyös lehet a szakaszos eljárás. Ilyenkor a betáplálási oldatot a kristályosító szuszpenzióba vezetjük anélkül, hogy kristályok elkülönítésére és kinyerésére folyamatosan vagy szakaszosan a szuszpenzió egy részét elvinnénk a rendszerből. A szuszpenziót ezután lehűtjük, amíg a szuszpenzióban a kristályok szemcsemérete és szemcseméret-eloszlása a kívánt nem lesz. Ezt követően a kristályosítóból a szuszpenzió teljes mennyiségét alávetjük az ismertetett szétválasztási és kristálykinyerési műveleteknek. A szakaszos műveletet végrehajthatjuk a szuszpenzióban képződő finom szemcsék feloldására szolgáló külső cirkuláció alkalmazásával vagy anélkül is.

A találmány részletesebb bemutatására szolgál a következő példa. A példában, illetőleg a leírásban máshol is, az átlagos részecskeméret a megfelelő kristályos termékre vonatkozó, tömeg szerinti átlagos részecskeméretet jelenti, a fajlagos felületet pedig a B.E.T. módszerrel határozzuk meg.

### **Példa**

1585 kg, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kálium-hidrogén-karbonátot adunk 5027 l ionmentes vízhez és anyalúgot készítünk, az oldat hőmérsékletét 45 °C-ra emeljük 3 oldótartályban, teljes feloldódást követően a készítményt beépített szűrőn át 8 kristályosítóba továbbítjuk. Az anyalúgot ezt követően 15 és 21 °C közötti hőmérsékletűre hűtjük, majd 11 kg kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kálium-hidrogén-karbonát oltókristályt adunk hozzá.

A betáplálási oldatot úgy állítjuk elő, hogy az oldótartályban 2450 l ionmentes vízhez 1434 kg kálium-hidrogén-karbonátot adunk, keverés közben hőmérsékletét 69-70 °C-ra emeljük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk, hogy az összes kálium-hidrogén-karbonát oldott állapotban maradjon. Ezen a hőmérsékleten a betáplálási oldat koncentrációja valamivel kisebb, mint a telítési koncentráció. Erre azért van szükség, hogy a lehető legkisebbre szorítsuk vissza a kristályosítóban a kristálygócok keletkezését.

A betáplálási oldatot ezután 7 vezetéken át 19 l/perc sebességgel a kristályosítóba továbbítjuk egy vezetékbe épített, 1 µm-es szűrőbetéttel ellátott szűrőn keresztül. A betáplálási sebességet úgy érjük el, hogy a betáplálási oldatot egy rotaméteren vezetjük át, és a betáplálás, valamint a visszacirkulálás sebességét szabályozzuk. A betáplálási oldat karbonát és hidrogén-karbonát tartalmát óránként analizáljuk. Ha az eredmények arra mutatnak, hogy a karbonátszint a kívántnál magasabb, lassan szén-dioxidot táplálunk egy gázpalackból a visszakeringető vezetékbe.

8 kristályosító tartály egy 7600 l-es üvegbevonatú, fűtőköpennyel és 80 fordulat/perc sebességgel forgó egylapátos keverővel ellátott tartály. A kristályosító tartály feltöltött térfogata átlagosan körülbelül 6250 l, a tartózkodási idő ezért körülbelül 5,5 óra.

A kristályosítóból elvett szuszpenziót 12 lyukacsos kosoras centrifugával félfolyamatos eljárással a betáplálási oldat 7 vezetéken történő elindítását követően 75 perces ciklusidővel centrifugáljuk. Minden egyes ciklusban körülbelül 1140 l oldatot és 203 kg kristályt kapunk. Az anyalúgot ezután 13 vezetéken át az oldótartályba visszük vissza, ahol kálium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá, 69-71 °C közötti hőmérsékletre melegítjük, és a teljes feloldódást követően 5 betáplálási tartályba továbbítjuk.

A centrifugálással kapott nedves, szilárd anyagot metanollal moshatjuk, amiben a kálium-hidrogén-karbonát gyengén oldódik. Ily módon a víztelenítést és a szárítási folyamatot elősegítjük. Jelen példa szerint 19 l metanolt használunk 204 kg nedves, szilárd anyag mosására, és a mosófolyadékot hulladékként kezeljük. Kellő körültekintéssel járunk el ahhoz, hogy az anyalúg szennyeződését elkerülhessük.

A kálium-hidrogén-karbonát kristályokat a centrifugából 132 l-es bélelt rosthordóba töltjük. A centrifugát - kiürítését követően - 113 l ionmentes vízzel mossuk. A mosóvizet szennyvízként elvezetjük. A kristályokat szakaszosan 15 szárítóba töltjük, és 50-60 °C-on 4 órán át vákuumban, vagy nitrogénöblítés mellett szárítjuk.

A különböző méretű kristályok hozamát egy jellegzetes centrifugából kinyert kristályos terméknel a szitaanalízis szerint az egyes szitafrakciók mennyiségét tömeg%-ban kifejezve adjuk meg. A szárított termékre vonatkozó hozamok valamivel kisebbek, mivel a nem minden tekintetben optimális körülmények között a kristályok aprítódnak.

<b>Részecskeméret (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Hozam (tömeg%)</b>
900 $\pm$ 100	10 %
700 $\pm$ 100	30 %
800 $\pm$ 200	40 %
700 $\pm$ 200	50 %

A fentiekben ismertetett termék 800  $\mu\text{m}$ -es frakciója olyan kristályokat tartalmaz, melyeket az 5. ábrán mutatunk be, azaz tömörszerű, kocka alakú, sima felületű kristályokat, melyek fajlagos B.E.T. felülete kicsi és az agglomerálódás minimális. A kristályok különösen alkalmasak a találmány szerint előnyösnek tekintett gyógyászati célú felhasználásra.

Annak ellenére, hogy jelen találmányt részleteiben ismertettük és példákön át is bemutattuk, ez csupán a találmány szerinti megoldások megvilágítására és megértetésére szolgált, a találmány szerinti megoldások különböző változatai és módosításai ugyanakkor jelen találmány tárgykörébe és oltalmi körébe tartoznak.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Szájon át adagolható gyógyszer aktív hatóanyagaként használható kristályos kálium-hidrogén-karbonát termék, mely nem agglomerált, tömb-szerű alakú kristályokból áll, melyek tömeg szerinti átlagos részecskemérete legalább  $350 \mu\text{m}$ , B.E.T. fajlagos felülete pedig kisebb, mint  $0,02 \text{ m}^2/\text{g}$ .

2. Az 1. igénypont szerinti kristályos kálium-hidrogén-karbonát termék, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy tömeg szerinti átlagos részecskemérete  $500\text{-}1200 \mu\text{m}$  közötti, B.E.T. fajlagos felülete pedig kisebb, mint  $0,015 \text{ m}^2/\text{g}$ .

3. Az 1. igénypont szerinti kristályos kálium-hidrogén-karbonát termék, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy tömeg szerinti átlagos részecskemérete  $800\text{-}900 \mu\text{m}$  közötti, B.E.T. fajlagos felülete  $0,004\text{-}0,01 \text{ m}^2/\text{g}$  közötti, részecskeméret-eloszlása pedig olyan, hogy a kristályok 90 tömeg%-ának részecskemérete  $700\text{-}1000 \mu\text{m}$  közötti.

4. Eljárás nem agglomerált, tömb-szerű alakú, nagyméretű kálium-hidrogén-karbonát kristályok előállítására, mely kristályok tömeg szerinti átlagos részecskemérete legalább  $350 \mu\text{m}$  és B.E.T. fajlagos felülete kisebb, mint  $0,02 \text{ m}^2/\text{g}$ , **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy

(a) egy vizes kálium-hidrogén-karbonát oldatot atmoszférikus nyomáson  $T_1$  emelt hőmérsékleten, mely hőmérséklet  $40\text{-}90 \text{ }^\circ\text{C}$  között lehet, és mely oldatban a kálium-hidrogén-karbonát koncentrációja 1-5 tömeg%-kal kisebb, mint az oldat  $T_1$  hőmérsékletéhez tartozó telítési koncentrációja, egy kristályosítása tartályban lévő kálium-hidrogén-karbonát kristályokat tartalmazó szuszpenzióhoz táplálunk, mely szuszpenzió 10-30 tömeg% szilárd, adott részecskeméret-eloszlású kálium-hidrogén-karbonát kristályt tartalmaz, és mely szuszpenzió hőmérséklete  $T_2$ , mely  $T_2$  hőmérséklet  $10\text{-}70 \text{ }^\circ\text{C}$ -kal kisebb, mint  $T_1$  hőmérséklet, és kisebb, mint a betáplált oldat telítési

hőmérséklete, és a betáplált oldatban a kálium-hidrogén-karbonát koncentrációja és a  $T_1$  és a  $T_2$  hőmérséklet olyan, hogy a szuszpenzió folyadékfázisa túltelített legyen, de a túltelítettség mértékét úgy szabályozzuk, hogy lejártsódjon a kálium-hidrogén-karbonát kristályok növekedése a szuszpenzióban anélkül, hogy jelentős elsődleges gócképződés menne végbe;

(b) a kálium-hidrogén-karbonát oldatot olyan sebességgel tápláljuk a szuszpenzióhoz, hogy a percenként betáplált mennyiség a szuszpenzió térfogatának  $1/30$ -ad és  $1/600$ -ad része közötti térfogatú legyen, és a betáplált oldat felhígulása miatt az elsődleges magképződés minimális maradjon, és a kristályosítóban  $0,5-10$  óra közötti tartózkodási időt tartson fenn, mely tartózkodási idő elegendő ahhoz, hogy a kálium-hidrogén-karbonát kristályok a kívánt nagyméretű kristályokká nőjenek;

(c) a kálium-hidrogén-karbonát szuszpenziót a kristályosítóban olyan szabályozott kevertetés alatt tartjuk, mely elegendő ahhoz, hogy a szilárd kálium-hidrogén-karbonát szuszpenzióban maradjon anélkül, hogy a szuszpenzióban habosodást vagy másodlagos magképződést váltana ki; és

(d) a nagyméretű kristályokat a szuszpenzióból elkülönítjük és kinyerjük.


5. A 4. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy nagyméretű, kis fajlagos felületű kálium-hidrogén-karbonát kristályokat állítunk elő, melyek átlagos részecskemérete  $500-1200 \mu\text{m}$  közötti és fajlagos felülete kisebb, mint  $0,015 \text{ m}^2/\text{g}$ .

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a nagyméretű kristályok előállításához egy kristályosító tartályba kristálymagként előre meghatározott méretű kálium-hidrogén-karbonát kristályok szuszpenzióját használjuk, és a kristályosítóból szakaszosan vagy folyamatosan szuszpenziót veszünk el, melyből a nagy kristályokat elkülönítjük és kinyerjük.

7. A 4. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy vagy a betáplált oldatba, vagy a kristályosító tartály szuszpenziójába széndioxidot vezetünk, mint eljárási segédanyagot, és/vagy a kálium-hidrogén-karbonát és a kálium-karbonát egyensúlyi koncentrációját szabályozzuk a szuszpenzióban, és ezáltal minimális értékre szorítjuk vissza a kálium-karbonát képződést.

8. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan kristályos kálium-hidrogén-karbonát előállítására, mely magas vérnyomás vagy osteoporosis kezelésére alkalmazható, szájon át adagolható gyógyszer aktív hatóanyagaként alkalmazható, és amely kálium-hidrogén-karbonát termék nem agglomerált, tömbszerű alakú kristályokból áll, melyek átlagos részecskemérete 800-900  $\mu\text{m}$  közötti, B.E.T. fajlagos felülete 0,004-0,01  $\text{m}^2/\text{g}$  és részecskeméret-eloszlása olyan, hogy a kristályoknak több, mint 90 tömeg%-a a 700-1000  $\mu\text{m}$  közötti részecskeméret-tartományba esik.

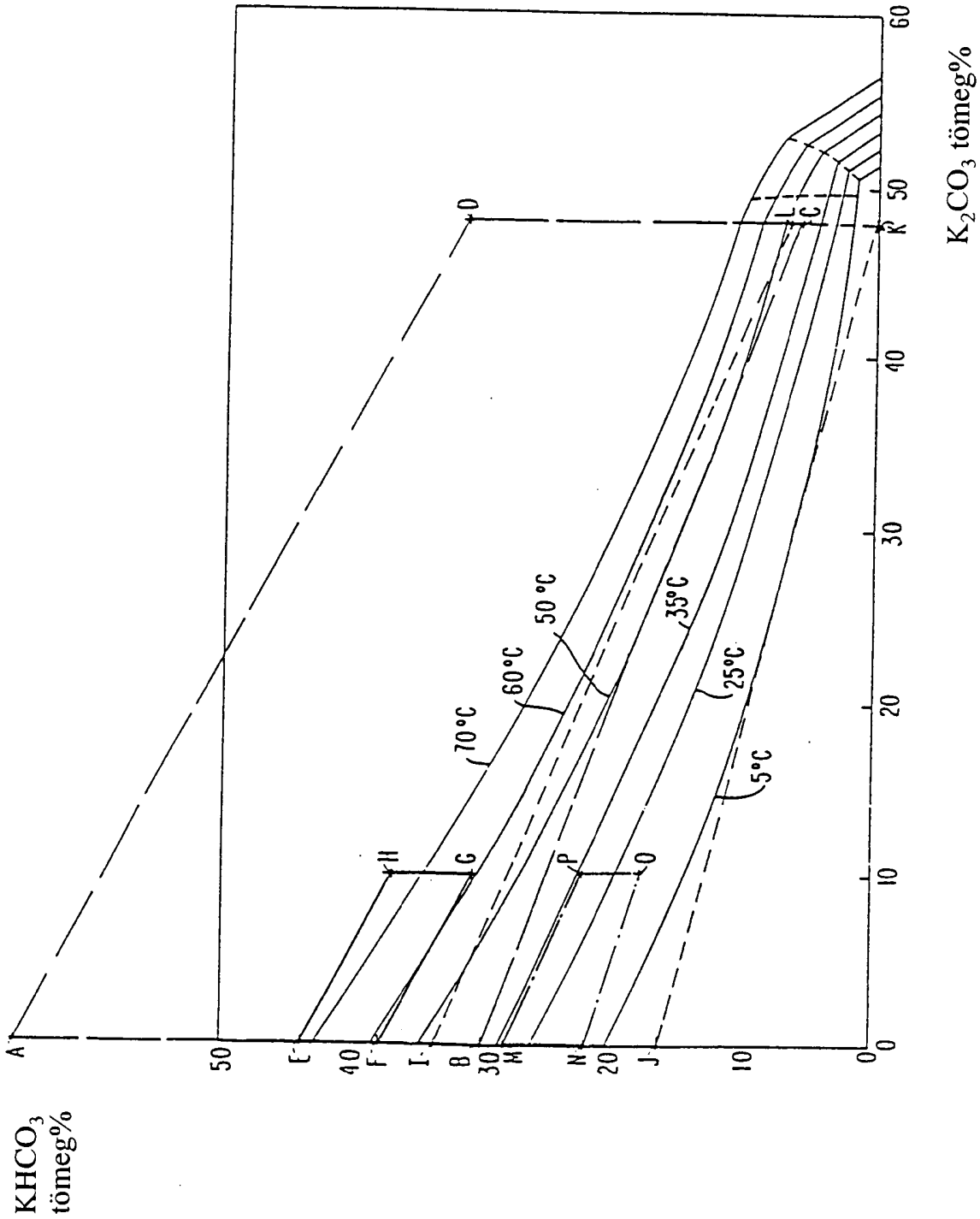
A meghatalmazott:

  
 dr. Valyonné T. Elvira

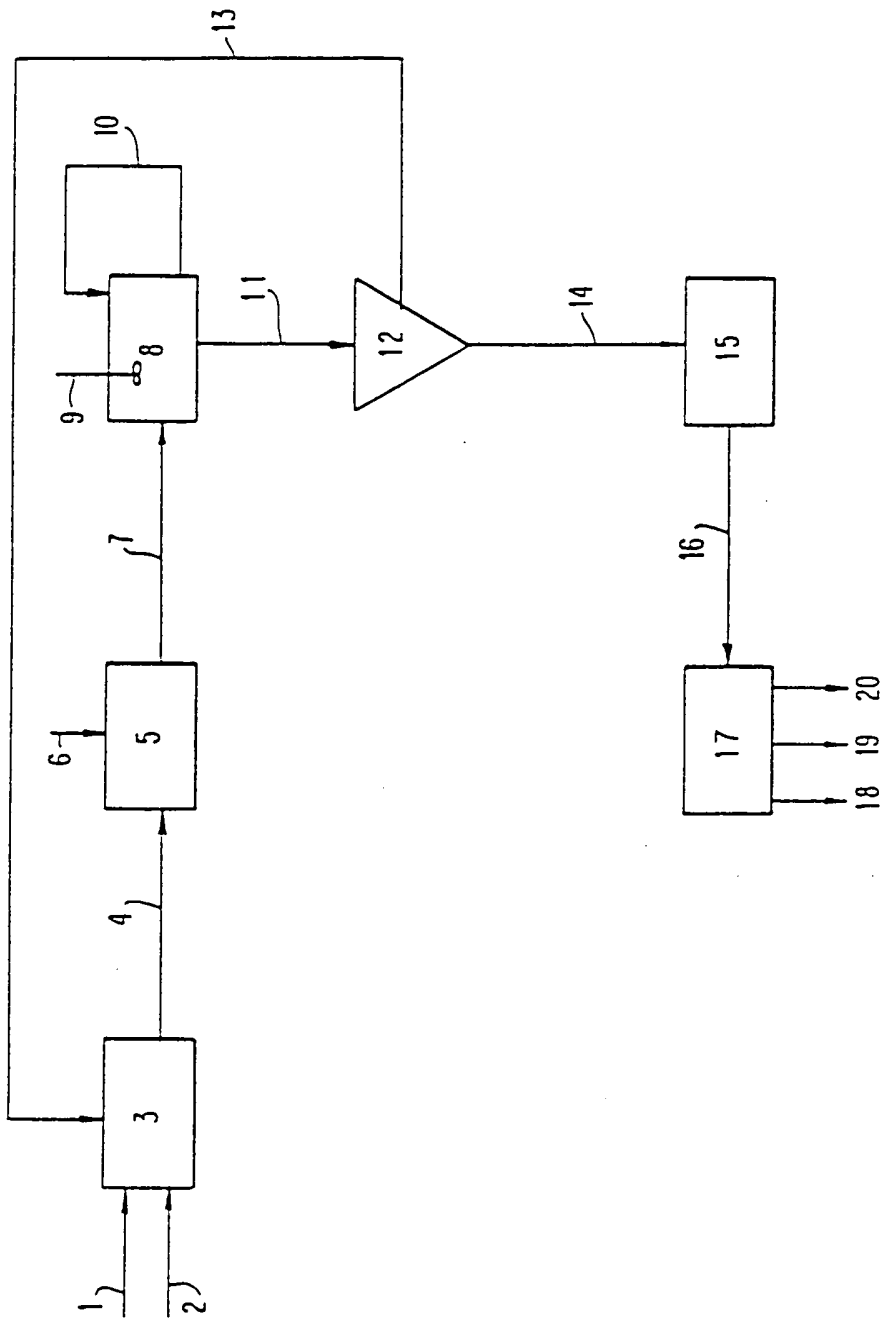
dr. Valyonné T. Elvira

szabadalmi ügyvivő

*Le mer  
Gwala*



1. ábra



2. ábra



3. ábra



4. ábra

*Handwritten signature*



5. ábra



6. ábra

Kafk