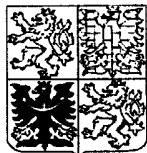


# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 288 604

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 2866  
(22) Přihlášeno: 06.05.1994  
(30) Právo přednosti: 06.05.1993 US 1993/058579  
(40) Zveřejněno: 15.05.1996  
(Věstník č. 5/1996)  
(47) Uděleno: 28.05.2001  
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.07.2001  
(Věstník č. 7/2001)  
(86) PCT číslo: PCT/US94/05017  
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/26664

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 01 D 7/10  
C 01 D 7/40  
A 61 K 33/00

(73) Majitel patentu:

CHURCH & DWIGHT CO. INC., Princeton, NJ,  
US;

(72) Původce vynálezu:

Zuccarello William, Allentown, NJ, US;  
Kurtz Andrew D., Bella Mead, NJ, US;  
Kirschner Lawrence, Flanders, NJ, US;  
Marder Hermann, Princeton, NJ, US;

(74) Zástupce:

Smola Josef Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název vynálezu:

**Krystalický produkt kyselého uhličitanu  
draselného**

(57) Anotace:

Krystalický produkt kyselého uhličitanu draselného obsahuje neaglomerované krystaly pravidelného tvaru, které mají střední velikost částic ve všech třech rozměrech v rozsahu 350 až 1700 mikrometrů a jsou průchodné sítím o velikosti ok odpovídající 1700 mikrometrům a neprůchodné sítím o velikosti ok odpovídající 350 mikrometrům, a které mají B.E.T. specifický povrch menší než 0,02 m<sup>2</sup>/g. Produkt je vhodný jako orální dávková forma pro léčení degenerativních kostních nebo kardiovaskulárních chorob.

CZ 288604 B6

## Krystalický produkt kyselého uhličitanu draselného

### Oblast techniky

5

Vynález se týká krystalického produktu kyselého uhličitanu draselného vhodného pro aplikace jako aktivní složka farmaceutických orálních dávkových forem.

### 10 Dosavadní stav techniky

15 Kyselý uhličitan draselný je dobře známá obchodní komodita mající různá použití, například v kypřících prášcích, jako šumivá sůl v nealkoholických nápojích a jako hasicí činidlo a v různých farmaceutických aplikacích, například pro léčení překyselení. Nyní je kyselý uhličitan draselný dostupný v komerčních množstvích ve formě velmi jemných krystalů nebo aglomerátů, které mají nepravidelný tvar, mají drsný povrch, vykazují špatné usazovací a tokové charakteristiky a mohou působit problémy s prašením a tvorbou koláčů.

20 Jeden komerčně dostupný produkt kyselého uhličitanu draselného je prodáván jako „Coarse Granular Potassium Bicarbonate“ firmou Armand Products Co., Princeton, N. J., USA. Obsahuje nepravidelně tvarované krystaly s drsným povrchem s málo aglomeráty. Má střední velikost částic asi 180 mikrometrů, v podstatě žádné individuální krystaly větší než 300 mikrometrů B.E.T. specifický povrch 0,06 m<sup>2</sup>/g. Druhý komerční produkt kyselého uhličitanu draselného, dostupný od Mallincrodt Speciality Chemicals Co., St. Louis, jako „Potassium Bicarbonate USP  
25 Granular TAC“ obsahuje podobně nepravidelně tvarované a naaglomerované krystaly s drsným povrchem. Má střední velikost částic asi 180 mikrometrů, v podstatě žádné individuální krystaly větší než 420 mikrometrů a B.E.T. specifický povrch 0,02 m<sup>2</sup>/g. Třetí nyní komerčně dostupný produkt kyselého uhličitanu draselného „Alphapur Granular Potassium Bicarbonate“ vyrábí firma SCPA, Paříž, Francie. Je to silně aglomerovaný produkt s drsným povrchem. Má střední velikost  
30 částic asi 300 mikrometrů a B.E.T. specifický povrch 0,02 m<sup>2</sup>/g. Pokud se na síť oddělí frakce s různou velikostí, asi 10 % tohoto produktu obsahuje aglomeráty mající rozměr v rozmezí od 600 do 850 mikrometrů a B.E.T. specifický povrch 0,018 m<sup>2</sup>/g.

35 Nedávno bylo navrženo použití kyselého uhličitanu draselného jako aktivní složka pro léčení osteoporózy a hypertenze. Viz Morris aj. US patent 5,171,583 udělený 15. prosince 1992 a PCT publikovanou přihláškou číslo PCT/US89/04771. Krystaly kyselého uhličitanu draselného podle vynálezu jsou zvláště vhodné pro orální dávkové formy užitečné v této posledně zmíněné aplikaci. Mohou být užitečné také v jiných aplikacích, například při použití v zemědělství nebo  
40 když je důležité se vyvarovat tvorbě prachu nebo koláčů.

Účinná orální dávka pro léčení osteoporózy a hypertenze je asi 40–400 mmol, s výhodou asi 40–250 mmol na 70 kg hmotnosti pacienta za den. Ve zvláště výhodném provedení se kyselý uhličitan draselný podává v dávce 60 mmol (6 gramů) za den. Když se například kyselý uhličitan draselný podává ve formě čtyř tablet denně, každá taková výhodná dávková forma by měla obsahovat 1,5 gramů kyselého uhličitanu draselného. Protože kyselý uhličitan draselný má  
45 hořkou chuť a dráždí gastrointestinální sliznice, musí se pokrýt nánosem s kontrolovaným uvolňováním maskujícím jeho chuť a usnadňujícím kontrolované uvolňování v gastrointestinálním traktu během delšího časového období. Pro snadné polknutí by pevná dávka léku zamýšleného pro chronické podávání neměla mít větší objem než asi jeden mililitr. Když se  
50 tabletuje 1,5 gramů nyní komerčně dostupného granulovaného kyselého uhličitanu draselného (neaglomerovaného) s malou velikostí částic s uvolňovacím nánosem majícím hustoty asi 1 g/ml, vzniklá dávková forma má významně větší objem. Je jasné, že taková tableta by se nesnadno polykala a nesetkala by se s dobrým přijetím u pacienta, zejména u jakéhokoliv produktu použitého pro léčení chronické nemoci. Bylo tedy shledáno kritickým, aby se v souladu  
55 s vynálezem zajistily krystaly kyselého uhličitanu draselného mající výrazně větší velikost částic

a výrazně menší specifický povrch než běžně komerčně dostupné produkty kyselého uhličitanu draselného.

V patentové literatuře jsou popsány různé způsoby přípravy kyselého uhličitanu draselného. Žádný ze zaznamenaných odkazů se specificky nezmiňuje o tvorbě velkých částic s malým specifickým povrchem. Viz například US patenty čísel 1,477,086, 2,013,977, 2,543,658,- 2,768,060, 3,141,730, 3,347,623 a 4,919,910. Na druhé straně byla v patentové literatuře specificky popsána řada způsobů pro výrobu hrubých krystalů kyselého uhličitanu sodného. Viz například US patenty čísel 2,773,739, 2,729,283, 2,926,885, 3,647,365, 3,855,397, 3,870,784, EP publikovanou přihláškou číslo 395,134 (kyselý uhličitan sodný), US patent číslo 2,721,209 (vinan ethylendiaminu) a US patent číslo 5,085,670 (chlorid draselný). Krystalizace je však empirické umění a způsoby použité pro růst krystalů jedné látky často nefungují u jiné.

Způsoby, které jsou popsány v literatuře pro výrobu hrubých krystalů kyselého uhličitanu sodného, nebyly shledány užitečné pro tvorbu velkých čistých krystalů kyselého uhličitanu draselného. Naopak, způsoby, které jsou popsány níže pro tvorbu velkých krystalů kyselého uhličitanu draselného s malou plochou povrchu, nebyly úspěšné při tvorbě velkých krystalů kyselého uhličitanu sodného, protože tento materiál má tendenci nukleovat během krystalizace s tvorbou krystalů majících drobnou velikost částic. Mimo to modifikátory růstu krystalů, které lze použít v komerčních výrobních postupech, nejsou vhodné při výrobě kyselého uhličitanu draselného používaného v farmaceutických produktech pro přísné požadavky na čistotu takových produktů.

K cílům vynálezu tedy patří zajištění velkých krystalů kyselého uhličitanu draselného s malou plochou povrchu, které lze efektivně vyrábět v komerčních množstvích a které lze tvarovat do orálních dávkových forem užitečných pro farmaceutické aplikace a zejména v dávkových formách vhodných pro léčení osteoporózy a hypertenze. Dalším cílem vynálezu je zajištění způsobu výroby takových velkých krystalů kyselého uhličitanu sodného, které lze efektivně použít v komerční produkci takových dávkových forem. Jiné cíle a výhody vynálezu budou zřejmé z následujícího popisu.

#### Podstata vynálezu

Nevýhody stavu techniky do značné míry odstraňuje krystalický produkt kyselého uhličitanu draselného vhodný pro aplikace jako aktivní složka farmaceutických orálních dávkových forem obsahující neaglomerované krystaly pravidelného tvaru, které mají charakteristickou velikost ve všech třech rozměrech v rozsahu 350 až 1700 mikrometrů a jsou průchodné sítím o velikosti ok odpovídající 1700 mikrometrům a neprůchodné sítím o velikosti ok odpovídající 350 mikrometrům. a které B.E.T. specifický povrch menší než 0,02 m<sup>2</sup>/g.

Je také podstatné, že jednotlivé krystaly mají tvary kvádrů nebo krychlí elipsoidní tvary, kulové tvary nebo sloupkové tvary a velikosti krystalů jsou v rozmezí 500 až 1200 mikrometrů a B.E.T. specifický povrch menší než 0,015 m<sup>2</sup>/g.

Výhodné provedení spočívá v tom, že má B.E.T. specifický povrch menší než 0,004 až 0,01 m<sup>2</sup>/g, přičemž velikost jednotlivých krystalů je taková, že alespoň 90 % hmotnostních je průchodných sítím o velikosti ok odpovídající 1000 mikrometrům a jsou neprůchodné sítím o velikosti ok odpovídající 700 mikrometrům.

Podle vynálezu se ukázalo možné získat velkorozměrné neaglomerované krystalické produkty kyselého uhličitanu draselného s malou plochou povrchu, které mají velikost ve všech třech rozměrech v rozsahu 350 až 1700 mikrometrů, takže jsou průchodné sítím s velikostí ok odpovídající přibližně 1700 mikrometrům a jsou zachyceny sítím s velikostí ok odpovídající

přibližně 350 mikrometrům, a které mají malý specifický povrch, tj. B.E.T. specifický povrch menším než 0,02 m<sup>2</sup>/g.

5 Výhodnější krystaly kyselého uhličitanu draselného podle vynálezu, které jsou užitečné jako aktivní složky farmaceutických orálních dávkových forem pro přidávání draslíku a pro léčení degenerativních kostních a kardiovaskulárních chorob, například osteoporózy a hypertenze, mají velikost částic jak je definováno výše v rozmezí asi 800–900 mikrometrů, B.E.T. specifický povrch asi 0,004–0,01 m<sup>2</sup>/g a distribuci velikosti částic takovou, že 90 % hmotnostních krystalů má velikost částic v rozmezí asi 700 až 1000 mikrometrů, tj. že alespoň 90 hmotnostních % 10 krystalů projde sítí s velikostí ok odpovídající přibližně 1000 mikrometrům a jsou zachyceny sítí s velikostí ok odpovídající přibližně 700 mikrometrů.

Krystaly podle vynálezu lze použít pro zajištění mnohočásticových orálních dávkových forem obsahujících 15 mmol (1,5 gramu) aktivní ingredience kyselého uhličitanu draselného s celkovým 15 objemem asi jeden mililitr. Použití takových orálních dávkových forem zajišťuje pacientův souhlas s režimem žádoucím pro léčení osteoporózy a hypertenze. Mimoto velkorozměrné krystaly jsou zvláště užitečné pro následující úpravy, potřebné pro přípravu farmaceutických orálních dávkových forem. Protože se liší od běžně dostupných aglomerovaných materiálů (které se drtí při stlačování), mohou se podrobit silným lisovacím silám používaných při tabletování bez 20 znatelné změny velikosti částic nebo specifického povrchu. Mimo to větší krystaly (ve srovnání s menšími krystaly kyselého uhličitanu draselného) zjednodušují jejich zpracování, například usnadněním kontroly sušících operací ve fluidním loži, minimalizací problémů s prášením, atd..

Krystaly kyselého uhličitanu draselného podle vynálezu jsou tvarované jako pravidelné 25 prostorové útvary, což je liší od zřetelně jehličkových, vláknitých nebo destičkových tvarů, a mají relativně hladký povrch. Když se pokryjí nánosem s kontrolovaným uvolňováním, smíchaným z běžných excipientů a slisují se do tablety, takové krystaly se dobře balí a mají mezi sebou relativně malé prázdné prostory.

30 Velkorozměrové krystaly kyselého uhličitanu draselného s malou plochou povrchu se vyrábějí novým způsobem navrženým tak, aby jak maximalizoval velikost částic a minimalizoval specifický povrch krystalů, tak s výhodou produkoval krystaly v neaglomerovaných (granulovaných) tvarech s hladkým povrchem. V souladu s tímto způsobem velké krystaly podle vynálezu se získají.

35 a) přívodem vodného roztoku kyselého uhličitanu draselného při zvýšené teplotě  $T_1$  a koncentraci pod bodem nasycení při  $T_1$  k suspenzi krystalů kyselého uhličitanu draselného v krystalizátoru, teplota  $T_2$  suspenze je pod bodem nasycení přiváděného roztoku a teploty  $T_1$  a  $T_2$  jsou takové, aby stupeň přesycení kapalně fáze suspenze se udržoval relativně nízko a působil růst krystalů 40 v suspenzi bez vysokého stupně nukleace,

b) přívodem roztoku kyselého uhličitanu draselného ke suspenzi takovou rychlostí, aby doba pobytu v krystalizátoru dostačovala krystalům kyselého uhličitanu draselného k růstu,

45 c) udržováním suspenze kyselého uhličitanu draselného v krystalizátoru mírným mícháním, dostačujícím pro suspenzování pevného kyselého uhličitanu draselného bez pění suspenze nebo degradace krystalů, a

d) separací a získáním velkých krystalů ze suspenze.

50 Při provádění krystalizace tímto způsobem se jak primární nukleace tak sekundární nukleace suspenze kyselého uhličitanu draselného minimalizuje a krystaly kyselého uhličitanu draselného původně přítomné v suspenzi mohou růst na žádané velké krystaly mající podstatně uniformní distribuci velikosti částic. Primární nukleace, to je normální srážení kyselého uhličitanu draselného z důvodů kolísání teploty a koncentrace suspenze v krystalizátoru se minimalizuje 55

udržováním přiváděného roztoku kyselého uhličitanu draselného na nižší koncentraci než je koncentrace nasycení a zajištěním dlouhé doby pobytu v krystalizátoru. Tímto způsobem přiváděný proud nenukleuje, když je zaveden do suspenze v krystalizátoru a pro podstatný vliv zředění po zavedení do krystalizátoru, kyselý uhličitan draselný v proudě se nesráží a netvoří další jádra. Současně v suspenzi neprobíhá sekundární nukleace, to je rychlá separace a mechanické rozbití krystalů, protože stupeň v krystalizátoru se pečlivě kontroluje, aby se zabránilo tvorbě sekundárních jader krystalů. Tímto způsobem růst krystalů v suspenzi probíhá primárně pokud ne výhradně na krystalech kyselého uhličitanu draselného původně přítomných v suspenzi, což dovoluje přesnou kontrolu jak velikosti, tak distribuce velikosti částic krystalů produktu.

Aby se zajistila výhodná výroba krystalů produktu podle vynálezu, krystaly kyselého uhličitanu draselného v počáteční suspenzi v krystalizátoru se získají očkováním. Zárodečné krystaly mohou být jakéhokoliv typu, například konvenční komerční částice kyselého uhličitanu draselného mající rozmezí velikosti částic asi 50–300 mikrometrů (síto –50/+270) a distribuci velikosti takovou, že 80 % hmotnostních krystalů má velikost částic v rozmezí asi 100–200 mikrometrů (síto –70/+140). Rozumí se, že se suspenze může očkovat krystaly kyselého uhličitanu draselného majícími jiné velikosti částic a jinou distribuci velikosti částic. V tom případě se upraví množství zaváděné násady, aby produkovaly žádané velké krystaly mající podstatně uniformní distribuci velikosti částic podle vynálezu.

Kyselý uhličitan draselný je v rovnováze s uhličitanem draselným, vodou a oxidem uhličitým podle následující rovnice



Aby se maximalizovala koncentrace přítomného kyselého uhličitanu draselného a zabránilo se tvorbě uhličitanu draselného, uvádí se s výhodou oxid uhličitý do zásobní nádrže nebo do krystalizátoru. Oxid uhličitý se může buď bublat do přiváděného kyselého uhličitanu draselného, nebo do suspenze, či do obou, aby se udržovala žádaná rovnováha a jako zpracovatelská přísada, nebo se může přivádět jako clona nad suspenzi.

V souladu s jiným rysem vynálezu se krystaly kyselého uhličitanu draselného nasáklé vodou, získané ze suspenze v krystalizátoru, mohou před sušením promýt methanolem. Methanol odstraní všechnu kapalinu Inoucí ke krystalům a zanechá jejich povrch hladký, bez nečistot. Methanol se pak může odstranit konvenčními sušícími technikami.

Při použití uvedeného způsobu se tvoří zvláště žádané velkorozměrné granulované krystaly kyselého uhličitanu draselného s malou plochou povrchu podle vynálezu při jednom průchodu ve výtěžcích asi 5 % či více. S využitím operace v uzavřené smyčce s kontinuálním recyklem se dosáhne v podstatě úplná konverze žádaného produktu. Mimo to se krystaly kyselého uhličitanu draselného připraví s vysokou čistotou, snadno vyhovují požadavkům USP na farmaceutické produkty. Mají vyšší čistotu než komerčně dostupný výchozí materiál kyselého uhličitanu draselného, protože se připravují jeho rekrystalizací (a bez potřeby přidávání modifikátorů růstu krystalů). Navíc relativně malá plocha povrchu krystalického produktu podle vynálezu minimalizuje nečistoty adsorbované na povrchu, například uhličitan draselný. Tedy krystaly jsou v podstatě bez jakékoliv nečistoty uhličitanu draselného, to znamená, že obsahují méně než asi 1 % hmotnostní a výhodně méně než asi 0,5 % hmotnostních uhličitanu draselného.

Jiné rysy vynálezu budou zřejmé z následujícího popisu výhodných provedení velkých krystalů kyselého uhličitanu draselného a způsobu dávajícího krystaly doprovázeného obrázky.

### Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je fázový diagram soustavy uhličitanu draselného a kyselého uhličitanu draselného ukazující široké a preferované rozmezí kompozic přiváděného vodného roztoku kyselého uhličitanu draselného a počáteční suspenze krystalů, kterou lze použít pro výrobu velkých krystalů kyselého uhličitanu draselného podle vynálezu, které mají podstatně uniformní distribuci velikosti částic.

Na obr. 2 je schematický diagram průběhu kontinuálního způsobu výroby krystalů kyselého uhličitanu draselného způsobem podle vynálezu.

Obr. 3 je mikrofotografie (při asi 25 násobném zvětšení) běžného komerčního produktu kyselého uhličitanu draselného, viz „Coarse Granular Potassium Bicarbonate“ dostupného od Armand Products Co., společného podniku přihlašovatele vynálezu.

Obr. 4 je podobná mikrofotografie (také při 25 násobném zvětšení) dalšího komerčního produktu kyselého uhličitanu draselného, viz „Potassium Bicarbonate USP Granular TAC“ distribuovaného Mallincrodt Speciality Chemicals Co..

Obr. 5 je mikrofotografie (opět při 25 násobném zvětšení) třetího nyní komerčně dostupného produktu kyselého uhličitanu draselného, viz „Alphapur Granular Potassium Bicarbonate“ vyráběného SCPA.

Obr. 6 je mikrofotografie (opět při 25 násobném zvětšení) blokovitých, obecně kubických krystalů s hladkým povrchem podle vynálezu, které mají velkou střední velikost částic (asi 800 mikrometrů), minimální aglomeraci a malý B.E.T. specifický povrch (asi 0,005–0,006 m<sup>2</sup>/g).

### Příklady provedení vynálezu

Jak bylo naznačeno výše, zvláště žádané produkty krystalického kyselého uhličitanu draselného, které mohou být užitečné ve farmaceutických orálních dávkových formách, mají velikost částic jak definováno výše v rozmezí 800 až 900 mikrometrů a B.E.T. specifický povrch 0,004–0,01 m<sup>2</sup>/g a distribuci velikosti částic takovou, že 90 % hmotnostních krystalů má velikost částic v rozmezí asi 700–1000 mikrometrů. Tyto zvláště výhodné krystaly mají tvary, které se mohou měnit podle velikosti jednotlivých krystalů a stupně krystalů a stupně míchání použitého v krystalizátoru. Tvary krystalů tedy kolísají od forem majících relativně ostré rohy blížící se ideálnímu tvaru kvádrů nebo krychle k formám majícím zaoblené rohy (v důsledku otěru působeného třením krystalů o povrch krystalizátoru nebo vzájemně), k elipsoidním tvarům, kulovým tvarům nebo sloupkovým tvarům majícím zaoblené konce (v případě největších krystalů vzniklých při nejvyšších stupních míchání).

Když se vyrábějí v souladu s tímto způsobem, vyžadujícím použití dlouhých dob pobytu a nízkého stupně míchání v krystalizátoru kyselého uhličitanu draselného, krystalové produkty mají zvláště hladké povrchy, což je důležité pro různé aplikace. Takové částice mají minimální specifický povrch. Případně lze měnit krystalizační parametry, například zvýšením stupně míchání suspenze kyselého uhličitanu draselného v krystalizátoru, aby se povrch krystalů trochu zdrnil. Rozumí se tedy, že stupeň hladkosti krystalů kyselého uhličitanu draselného podle vynálezu se může podle požadavků měnit.

Rysy způsobu podle vynálezu se mohou posuzovat v kontextu čtyř postupných kroků a) přívod roztoku kyselého uhličitanu draselného ke suspenzi kyselého uhličitanu draselného za specifických teplotních a koncentračních podmínek, b) přívod roztoku ke suspenzi rychlostí dostatečnou k zajištění dané doby pobytu v krystalizátoru, c) udržování mírných podmínek

míchání v krystalizátoru, d) separaci a získání žádaného produktu krystalického kyselého uhličitanu draselného:

- 5 a) přívod roztoku kyselého uhličitanu draselného ke suspenzi kyselého uhličitanu draselného za specifických teplotních a koncentračních podmínek

10 Jak bylo naznačeno výše, postup se zahajuje přívodem vodného roztoku kyselého uhličitanu draselného při zvýšené teplotě  $T_1$  a koncentraci pod bodem nasycení při  $T_1$  k suspenzi krystalů kyselého uhličitanu draselného v krystalizátoru, teplota  $T_2$  suspenze je pod bodem nasycení přiváděného roztoku a teploty  $T_1$  a  $T_2$  jsou takové, aby stupeň přesycení kapalné fáze suspenze se udržoval relativně nízko a působil růst krystalů v suspenzi bez vysokého stupně nukleace.

15 Vodný roztok kyselého uhličitanu draselného, který se má přivádět do krystalizátoru („přiváděný louh“) se kontroluje při teplotě  $T_1$  například od asi 40 °C do 90 °C, nebo až do 200 °C při vyšším než atmosférickém tlaku, s výhodou od asi 50 °C do 70 °C při atmosférickém tlaku. Přiváděný roztok má koncentraci kyselého uhličitanu draselného například asi 0,5 % hmotnostních, s výhodou od 1 do 5 % hmotnostních pod bodem nasycení roztoku při  $T_1$ . V absolutních termínech může být koncentrace kyselého uhličitanu draselného v přiváděném louhu například 20 až 50 % hmotnostních, s výhodou 35 až 50 % hmotnostních kyselého uhličitanu draselného při atmosférickém tlaku.

25 Suspenze v krystalizátoru, kam se louh přivádí, je při teplotě  $T_2$ , která je 10 až 70 °C, s výhodou 30 až 50 °C pod teplotou  $T_1$  roztoku kyselého uhličitanu draselného, přiváděného do krystalizátoru. V absolutních hodnotách může být  $T_2$  asi až 50 °C, s výhodou 15 až 35 °C. Hustota suspenze v krystalizátoru, tj. hmotnostní procenta pevných krystalů v suspenzi, bude závislá na hodnotách koncentrace kyselého uhličitanu draselného v přiváděném roztoku a teplotách  $T_1$  a  $T_2$ . Typicky bude hustota suspenze v rozmezí asi 10 až 30 % hmotnostních. Složení suspenze by mělo udržovat tak, aby kyselý uhličitan draselný byl pořád ve stabilní pevné fázi.

30 Rozmezí koncentrací kyselého uhličitanu draselného v přiváděném roztoku a v suspenzi v krystalizátoru, které lze při způsobu podle vynálezu použít, jsou ukázány na obr. 1 – fázovém diagramu soustavy uhličitanu draselného a kyselého uhličitanu draselného. Jak ukazuje, koncentrace kyselého uhličitanu draselného v přiváděném louhu jsou v oblasti A, B, C, D fázového diagramu (ukázáno čárkovaně), preferovaně v oblasti E, F, G, H (ukázáno nepřerušovanými čarami). Koncentrace kyselého uhličitanu draselného v krystalizátoru jsou v oblasti I, J, K, L fázového diagramu (ukázáno čárkovaně), preferovaně v oblasti M, N, O, P (ukázáno nepřerušovanými čarami).

40 Počáteční roztok se s výhodou přivádí rozpuštěním ve vodě konvenčních krystalů kyselého uhličitanu draselného, které mají velikost a/nebo tvar odlišný od žádaných krystalů, které se mají vyrábět, aby se získala žádaná koncentrace, a přivedením roztoku na žádanou teplotu. Případně se může získat roztok jako meziproud při komerční výrobě kyselého uhličitanu draselného, podle potřeby pozměněné přidáním kyselého uhličitanu draselného nebo vody k roztoku a zahřátím nebo ochlazením roztoku, aby se získal roztok o žádané teplotě a koncentraci.

45 Počáteční suspenze v krystalizátoru se může připravit rozpouštěním ve vodě komerčních krystalů kyselého uhličitanu draselného, aby se získala koncentrace kyselého uhličitanu draselného, která je nasycená při teplotě  $T_2$  a ochlazením roztoku na  $T_2$  a dispergováním dodatečných násadových krystalů, aby se získala vhodná suspenze. Případně se může získat počáteční suspenze přidáním 50 přiváděného roztoku k nasycenému roztoku v krystalizátoru při teplotě  $T_2$  a vysrážením krystalů, aby se získala suspenze, odstraněním suspenze z krystalizátoru, separací krystalů ze suspenze a recyklací krystalů do krystalizátoru, s recyklací přebytečného louhu do zásobní nádrže. Tato procedura probíhá, dokud suspenze v krystalizátoru neobsahuje krystaly mající žádoucí distribuci velikosti částic. Pak se iniciuje krystalizace.

55

Když se roztok přidává do suspenze v krystalizátoru, rychle se míchá s kapalnou fází suspenze, která je přesycená. Přiváděný roztok obsahuje podstatně větší koncentrace kyselého uhličitanu draselného než přesycená kapalná fáze suspenze v krystalizátoru. Protože však je přiváděný roztok poněkud nenasyčený při své teplotě  $T_1$ , přidání do suspenze nezpůsobí tak velké lokalizované přesycení kapalně fáze suspenze, které by mohlo vyvolat nežádoucí stupeň nukleace. Relativně mírné zvýšení celkové úrovně přesycení kapalně fáze suspenze přispívá primárně k růstu existujících krystalů spíše než k tvorbě nových krystalů primárních nukleací.

Postup se výhodně provádí kontinuálně. Během něj se většina vody a část upraveného kyselého uhličitanu draselného v přiváděném roztoku získává recyklací matečného louhu, zbývajícího po separaci velkých krystalů kyselého uhličitanu draselného ze suspenze, odebrané z krystalizátoru do zásobní nádrže. Jiný proud recyklu se může před recyklací zahřívát, aby se rozpustily všechny malé krystalky odebrané z krystalizátoru, recykl tedy slouží jako destrukční smyčka jemných částic.

Jak bylo naznačeno výše, oxid uhličitý se může bublat do kyselého uhličitanu draselného nebo sloužit jako clona nad roztokem v zásobní nádrži nebo v krystalizátoru, aby se regulovala rovnováha kyselého uhličitanu draselného s uhličitánem draselným a tak se minimalizovala tvorba druhého a zachovala se vysoká čistota produktu krystalů kyselého uhličitanu draselného.

b) přívod roztoku ke suspenzi rychlostí dostačující k zajištění dané doby pobytu v krystalizátoru,

Jak bylo dále naznačeno výše, roztok kyselého uhličitanu draselného se přivádí ke suspenzi v krystalizátoru takovou rychlostí, aby doba pobytu v krystalizátoru dostatočně částicím kyselého uhličitanu draselného k růstu na žádoucí velké krystaly, například krystaly mající velikost částic od 600 do 1200 mikrometrů. Rychlosti, s jakou se roztok přivádí do krystalizátoru a jakou se suspenze odebírá z krystalizátoru, jsou takové, aby doba „obratu“ (T.O) či pobytu, to je období pro zavedení objemu rovnému objemu suspenze přítomné v krystalizátoru při kontinuální operaci byla například od 0,5 do 10 hodin, výhodně od 3 do 6 hodin.

Delší dobu obratu či pobytu se dosáhnou omezením rychlosti zavádění roztoku do malé části objemu suspenze v krystalizátoru, například od 1/30 do 1/600 objemu suspenze za minutu. Tímto způsobem se suspenze v krystalizátoru zadržuje relativně dlouhou dobu, což usnadňuje žádoucí růst iniciačních krystalů kyselého uhličitanu draselného a zajistilo se dostatečně zředění přiváděného proudu, aby se minimalizovala primární nukleace.

c) udržování mírných podmínek míchání v krystalizátoru,

Jak bylo naznačeno, suspenze kyselého uhličitanu draselného v krystalizátoru se udržuje pod mírnými podmínkami míchání, aby se zabránilo sekundární nukleaci a významnému rozbíjení krystalů. Míchání by mělo být dostatečné, aby suspendovalo pevné částice kyselého uhličitanu draselného bez rozbíjení suspenze do pěny či pění. Vhodný stupeň míchání lze učinit empiricky odebíráním vzorků z krystalizátoru za různých stupňů a mikroskopickou prohlídkou krystalů na příznaky rozbíjení.

d) separace a získání žádaného produktu krystalického kyselého uhličitanu draselného

Suspenze odtážená z krystalizátoru se podrobí separačnímu procesu, například centrifugaci a separované krystaly se suší a třídí na sítích. Krystaly, které jsou větší nebo menší než je žádoucí, se mohou zničit – rozpustit – a recyklovat spolu s matečným louhem ze separačního procesu do přípravy přiváděného louhu.

Rozumí se, že způsob podle vynálezu lze použít k produkci jiných velkých krystalů kyselého uhličitanu sodného majících rozměry v rozmezí 350–1700 mikrometrů, různých tvarů, například

vláknité, jehličkové nebo destičkové tvary. Takové produkty se mohou vyrábět obměnami parametrů způsobu, například doby pobytu a stupně míchání suspenze v krystalizátoru.

Tento způsob se výhodně provádí kontinuálně, s kontinuálním zaváděním roztoku do krystalizátoru, odtahováním suspenze z krystalizátoru pro separaci krystalů produktu a recyklováním části matečného louhu z krystalizátoru. Výhodná soustava pro provádění procesu takovým způsobem je znázorněna na obr. 2. Odkazujíc se na tento obrázek, upravený komerční kyselý uhličitán draselný se přivádí potrubím 1, upravená voda se přivádí potrubím 2 a recyklovaný matečný louh se přivádí potrubím 13 do rozpouštěcí nádrže 3, kde se připraví počáteční roztok, obsahující kyselý uhličitán draselný a vodu. Roztok se přivádí potrubím 4 do zásobní nádrže 5, kde se udržuje na předem stanovené teplotě  $T_1$  a koncentraci kyselého uhličitánu draselného, která je poněkud nižší, než je nasycená koncentrace při této teplotě, vhodné pro přivádění do krystalizátoru. Do zásobní nádrže se také může přivádět oxid uhličitý potrubím buď jako zpracovatelská přísada, nebo jako clona oxidu uhličitého nad přiváděným roztokem.

Vzniklý roztok se přivádí potrubím 7 do krystalizátoru 8, obsahujícího suspenzi krystalů mírně míchanou míchadlem 9 a udržovanou na teplotě  $T_2$ , která je podstatně nižší, než je teplota přiváděného roztoku. Ačkoliv je přiváděný roztok poněkud nenasycený, jako koncentrace je podstatně vyšší, než u kapalně fáze suspenze v krystalizátoru. To vede k postupnému zvýšení přesycení suspenze a růstu krystalů suspenze s minimální nukleací v důsledku nenasycenosti přiváděného roztoku. Je připojena destruční smyčka jemných částic 10, ve které se matečný louh může oddělit od suspenze, znovu zahřát, aby se rozpustily jemné částice a recyklovaly do krystalizátoru 8.

Suspenze obsahující krystaly s žádoucí distribucí velikosti částic se kontinuálně nebo periodicky odtahuje z krystalizátoru 8 a přivádí se potrubím 11 do odstředivky 12, kde se vlhké krystaly oddělí od matečného louhu, který se recykluje potrubím 13 do rozpouštěcí nádrže 3. K promytí krystalů lze použít alkohol, například methanol.

Vlhké krystaly se přesunou pásem 14 do sušičky 15, kde se suší. Suché krystaly se přesunou pásem 16 do třídičky 17, kde se dělí na sítech různé velikosti, například do tří frakcí, jak je ukázáno na obrázku, které jsou odtahovány pásy 18, 19 a 20.

Ačkoliv preferovaný způsob podle vynálezu je kontinuální, jak je ukázáno na obr. 2, může být za jistých okolností výhodné jej praktikovat v šaržích. Roztok se tedy může uvádět do krystalizátoru bez jakéhokoliv kontinuálního či periodického odtahování suspenze ze soustavy pro separaci a získání krystalů a suspenze se může chladit, dokud velikost částic a distribuce velikosti částic krystalů v suspenzi nedosáhne žádoucí stav. Celá šarže suspenze se pak může odebrat z krystalizátoru a zpracovat, aby se krystaly separovaly a získaly, jak bylo popsáno. Taková šaržová operace se může provádět s vnější cirkulací suspenze krystalů pro destrukci jemných částic, anebo bez ní.

Následující příklad dále ilustruje vynález. Jak je v příkladě a jinde v popise použito, střední velikost částic se stanovila procentuálním podílem hmotnosti příslušných krystalových produktů zachycených na sítech s velikostí ok odpovídajících příslušným velikostem částic, a specifický povrch se stanovil B.E.T. metodou.

#### Příklad

Matečný roztok se připravil z násady 1587 kg komerčně dostupného kyselého uhličitánu draselného v 5034 litrech deionizované vody, zahříváním v rozpouštěcí nádrži 3 na teplotu 45 °C, až se kyselý uhličitán draselný zcela rozpustil a přesunem roztoku potrubím filtrem do krystalizátoru 8. Tento roztok se pak ochladil na 15 až 21 °C, kdy se naočkoval 11,33 kg komerčně dostupného kyselého uhličitánu draselného.

Přiváděný roztok se připravil z násady 1436 kg kyselého uhličitanu draselného v 2445 litrech deionizované vody, zahříváním směsi v rozpouštěcí nádrži na teplotu 69–70 °C, a udržováním této teploty, aby se všechny kyselý uhličitan draselný udržel v roztoku. Při těchto teplotách je tento roztok poněkud nenasyčený, což je nutné pro minimalizaci nukleace v krystalizátoru.

Roztok se pak zaváděl potrubím 7 do krystalizátoru rychlostí asi 19 litrů za minutu potrubním filtrem s 1 mikrometrovou filtrační patronou. Tato rychlost přivádění se dosáhla regulací přiváděného roztoku rotametrem a čerpadlem proudu recyklu. Vzorek přiváděného roztoku se analyzoval každou hodinu, aby se sledoval obsah kyselého uhličitanu a uhličitanu. Když výsledky ukázaly vyšší než žádoucí hladiny uhličitanu, přiváděl se oxid uhličitý z lahví do čerpadla proudu recyklu.

Krystalizátor 8 byl sklem vyložený reaktor o objem 7570 l s přírubami a s jedním lopatkovým míchadlem otáčecím se rychlostí 80 otáček za minutu. Průměrný pracovní objem krystalizátoru byl 6246 litrů, tedy doba pobytu byla asi 5,5 hodin.

Suspenze z krystalizátoru se odstředovala odstředivkou 12 s perforovaným košem, v 75 minutovém cyklu po zahájení přesunu přiváděného roztoku potrubím 7. V každém cyklu se získalo asi 1136 litrů centrifugátu a 204 kg krystalů. Matečný louh se recykloval potrubím 13 do rozpouštěcí nádrže, kde se doplnil kyselým uhličitanem draselným zahřátým na teplotu mezi 69 a 71 °C, až se zcela rozpustila, a pak se zavedl do zásobní nádrže 5.

Vlhký koláč z odstředivky se může alternativně promýt methanolem, ve kterém je kyselý uhličitan draselný málo rozpustný, aby se pomohlo odvodnění a sušicímu procesu. V tomto příkladě se použilo 19 litrů methanolu na 204 kg vlhkého koláče a promytí se vypustilo do odpadu. Přitom se dbalo, aby se nezamořil matečný louh.

Krystaly kyselého uhličitanu draselného se odtahovaly z odstředivky do 133 litrových sudů ze skloaminátu. Když se odstředivka vyprázdnila, vypláchla se 114 litry deionizované vody, která se vypustila do odpadu. Krystaly se dávaly v šaržích do sušičky 15, kde se sušily při 50 až 60\* po 4 hodiny ve vakuu s proplachem dusíkem.

Typický produkt krystalů získaný z odstředivky obsahoval následující výtěžek krystalů, stanovený jako hmotnostní frakce po dělení na sítěch. Výtěžek produktu ze sušičky byl poněkud snížen v důsledku otěru za neoptimálních podmínek:

Velikost částic (mikrometrů)	Výtěžek (% hmotnostní)
900+/-100	10 %
700+/-100	30 %
800+/-200	40 %
700+/-200	50 %

800 mikrometrová frakce vyrobená, jak je ukázáno shora, obsahuje krystaly ukázané na obr. 6 shora. Viz kubické krystaly s hladkým povrchem, které mají malý B.E.T. specifický povrch a minimální aglomeraci. Jsou zvláště vhodné pro preferované farmaceutické aplikace podle vynálezu. Ačkoliv byl vynález podrobně popsán jak ilustracemi, tak příkladem pro jasnost a porozumění, rozumí se, že lze uskutečnit různé změny a modifikace v rozsahu připojených nároků.

## PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Krystalický produkt kyselého uhličitanu draselného vhodný pro aplikace jako aktivní složka farmaceutických orálních dávkových forem obsahující neaglomerované krystaly pravidelného tvaru, které mají charakteristickou velikost ve všech třech rozměrech v rozsahu 350 až 1700 mikrometrů a jsou průchodné sítem o velikosti ok odpovídající 1700 mikrometrům a neprůchodné sítem o velikosti ok odpovídající 350 mikrometrům, a které mají B.E.T. specifický povrch menší než  $0,02 \text{ m}^2/\text{g}$ .

10

2. Krystalický produkt kyselého uhličitanu draselného podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že jednotlivé krystaly mají tvar kvádru nebo krychle, elipsoidní tvar, kulový tvar nebo sloupkový tvar.

15

3. Krystalický produkt kyselého uhličitanu draselného podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že jeho velikost je alespoň v jednom rozměru v rozmezí 500 až 1200 mikrometrů a B.E.T. specifický povrch je menší než  $0,015 \text{ m}^2/\text{g}$ .

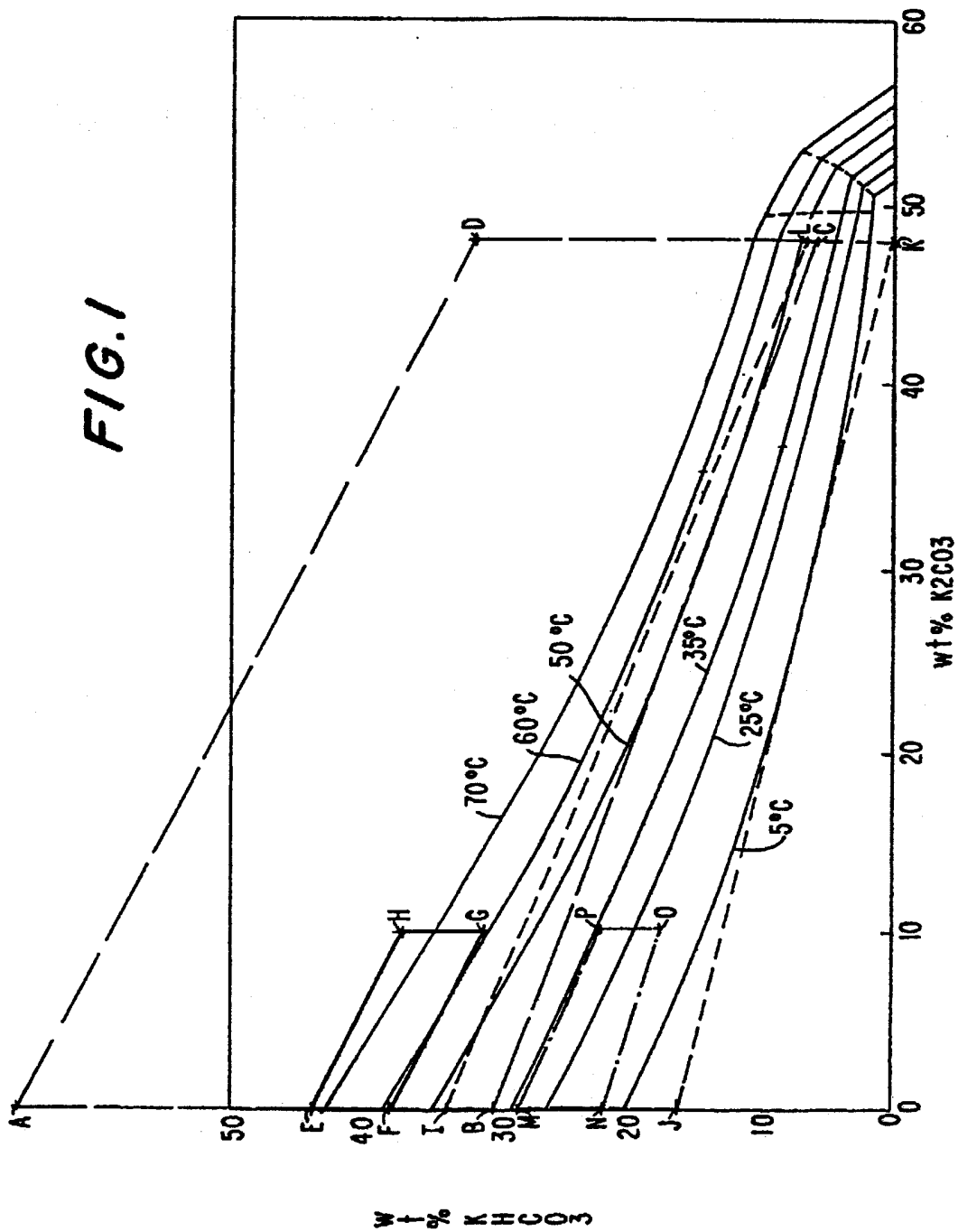
20

4. Krystalický produkt kyselého uhličitanu draselného podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že má B.E.T. specifický povrch menší než  $0,004$  až  $0,01 \text{ m}^2/\text{g}$ , přičemž velikost jednotlivých krystalů je taková, že alespoň 90 % hmotnostních je průchodných sítem o velikosti ok odpovídajícím 1000 mikrometrům a je neprůchodných sítem o velikosti ok odpovídajícím 700 mikrometrům.

25

30

4 výkresy



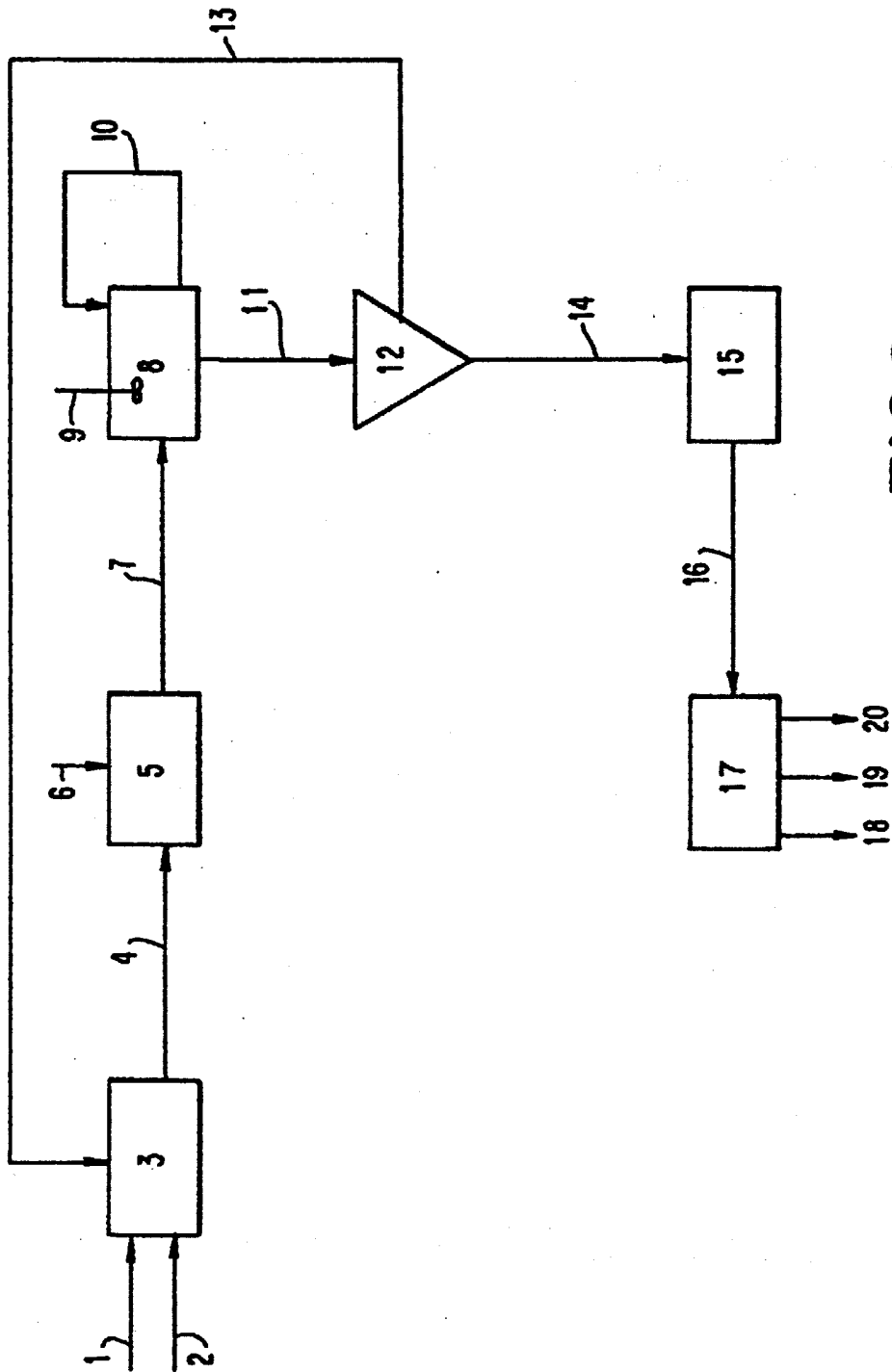


FIG.2



*FIG. 3*



*FIG. 4*



*FIG. 5*



*FIG. 6*

---

Konec dokumentu

---