



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **96-02297**

(22) Data de depozit: **02.06.1995**

(30) Prioritate: **06.06.1994 US 254 213;**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
29.12.2000 BOPI nr. **12/2000**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 95 / 06965 02.06.1995**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 95/33756 14.12.1995**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 5019651; 4922007

(71) Solicitant: **MERCK & CO., INC., RAHWAY, US;**

(73) Titular: **MERCK & CO., INC., RAHWAY, US;**

(72) Inventatori: **VENKATARAMANI EDAMANAL S., WOODBRIDGE, US; FORMAN ANDREW L., SCOTCH PLAINS, US; MAGLIETTE RALPH J.JR., PISCATAWAY, US; VAUGHN WILLIAM A., AVENEL, US; DAUER RICHARD R., LONGMONT, US;**

(74) Mandatar: **S.C. ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI**

(54) **PROCEDEU PENTRU RECUPERAREA ȘI RECICLAREA
ACIDULUI METANSULFONIC ȘI A ACIDULUI FOSFOROS**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu pentru recuperarea și reciclarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos, epuizați într-un procedeu de bifosfonare pentru reutilizarea în procesul de obținere a alendonatului de sodiu. Procedeul cuprinde precipitarea clorurii de sodiu dintr-un mediu apos alcalin ce conține săruri de sodiu ale acidului metansulfonic și acidului fosforos prin adăugarea de acid clorhidric până la o concentrație de cel puțin 6 N, separarea

clorurii de sodiu din mediul apos, spălarea clorurii de sodiu separate cu soluție apoasă saturată de sare de sodiu, pentru a îndepărta acidul metansulfuric, îndepărtarea acidului clorhidric și a apei din mediu prin distilare atmosferică, separarea amestecului metansulfonic și a acidului fosforos, prin distilare sub vid, până la obținerea unui amestec uscat de acid metansulfonic/acid fosforos.

Revendicări: 9

Figuri: 5

RO 116281 B1



Invenția se referă la un procedeu pentru recuperarea și reciclarea acidului metansulfonic (MSA) și a acidului fosforos (H_3PO_3) epuizate, dintr-un procedeu de bisfosfonare, în scopul reutilizării în procesul de obținere a alendronatului de sodiu.

Se cunoaște că alendronatul de sodiu, 4-amino-1-hidroxitiliden-1-bisfosfonatul monosodic trihidrat, este un nou agent promițător pentru combaterea resorbției osoase în bolile de oase, inclusiv în osteoporoză, în special la femeile aflate în perioada de post-menopauză. Compusul, utilizarea și metoda de preparare sunt descrise în brevetele **US 4922007** și **5019651**, amândouă Merck & Co., Inc.

Așa cum sunt descrise în brevetele de mai sus, procesele pe scară largă pentru producerea alendronatului de sodiu generează volume mari de materii ce conțin concentrații mari de produși cu conținut de fosfor solubil (PO_4), incluzând aici sărurile de sodiu ale fosfaților, fosfiților, pirofosfaților și acidul metansulfonic/acidul fosforos.

În general, posibilitățile procedurii de tratare a apelor reziduale uzate pot conduce la o bază totală zilnică de circa 1 ... 10 ppm (mg/l) fosfor per litru și 50 ... 500 ppm (mg/l) de acid metansulfonic.

Totuși, procedeu de obținere a alendronatului poate genera până la 500 g de fosfor și peste 1000 mg acid metansulfonic per litru de reziduu per zi, trecând peste limitele permise în multe regiuni geografice pentru procedeele cu ape reziduale și descărcarea efluentului.

Metodele generale pentru rezolvarea acestei probleme au inclus incinerarea industrială, depozitarea și aranjarea materialelor cu ape reziduale pe perioade extinse de timp, în limitele de mediu impuse și permise pentru PO_4 și acid metansulfonic.

Totuși, incinerarea prezintă costuri înalte datorate volumului de deșeuri, valorii scăzute BTU a soluțiilor de sare și datorită potențialului lor de eliberare de acizi care pot duce la ploii acide. Tratamentul apelor reziduale prin depozitare necesită rezervoare mari, rezistente la coroziune, care se utilizează în perioade extinse de timp și de asemenea implică costuri de muncă excesive datorită gradului avansat de monitorizare a parametrilor de operare în cazul procedurii de tratare a apelor uzate.

Alte metode includ biodegradarea acidului metansulfonic (MSA) folosind un reziduu activat și acid fosforos (H_3PO_3), care se oxidează la acidul fosforic (H_3PO_4), pentru o îndepărtare mai ușoară.

Totuși, aceste metode prezintă dezavantaje, deoarece sunt capabile să prelucreze cantități mici de PO_4 /MSA reziduale într-un ciclu de biodegradare dat. În plus, biodegradarea eficientă a acidului metansulfonic poate interfera potențial cu capacitatea procedurii de tratare a apelor uzate de a degrada alte substraturi oxidabile mult mai ușor. Condițiile optime pentru biodegradarea MSA sunt considerabil diferite de condițiile de operare standard în procesul de tratare a apelor uzate, variază după loc și sunt disruptive în programarea producției.

Problema pe care o rezolvă invenția este de a realiza un procedeu pentru recuperarea și reciclarea acidului metansulfonic, MSA, și a acidului fosforos H_3PO_3 cu siguranță pentru mediul înconjurător, cu costuri efective eficiente și care să prezinte un impact minim pentru parametrii de operare procedurii de tratare a apelor uzate tipici.

Procedeu, conform invenției, pentru recuperarea și reciclarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos dintr-un proces de bisfosfonare, cuprinde precipitarea

pletarea îndepărtării de $\text{HCl-H}_2\text{O}$ din amestecul uscat rezultat de acid metansulfonic și acid fosforos prin distilare în vacuum. Amestecul uscat de acid metansulfonic și acid fosforos poate fi reciclat, împreună, înapoi în proces, pentru reutilizare. Amestecul de $\text{HCl-H}_2\text{O}$ poate fi colectat și reciclat în procese.

Procedeul chimic general, de obținere a alendronatului de sodiu, așa cum este prezentat în fig. 1, include trei etape: reacția de bisfosfonare, stingerea apoasă la pH controlat și hidroliza/cristalizarea brută. Procedeul poate fi efectuat fie în șarje, fie ca un proces continuu, utilizând aparatură standard.

În reacția de bisfosfonare (**US 4922007**), acidul *gamma*-aminobutiric (GABA) este reacționat cu triclorura de fosfor (PCl_3) și acidul fosforos (H_3PO_3) în acid metansulfonic (MSA) ca solvent, sub temperatura de reflux, de exemplu $80 \dots 100^\circ\text{C}$, timp de $0,5 \dots 3$ h. Reacția poate fi, în general, efectuată la presiune atmosferică. Așa cum se observă în fig. 1, produsul inițial de reacție este pirofosfatul (PP) și precursorii multimerici de alendronat (nefigurați).

Amestecul de reacție este apoi stins în apă, sub control de pH, utilizând o soluție apoasă de sodă caustică, la un pH menținut între 4 și 7, după care pH-ul este ajustat la $4 \dots 5$, de exemplu $4,3 \dots 4,7$, și amestecul este încălzit sub presiune, de exemplu, între 1 și 10 at, un interval preferabil fiind de $1 \dots 4$ at, la o temperatură de $100 \dots 150^\circ\text{C}$, un interval utilizabil fiind $135 \dots 145^\circ\text{C}$, timp de $2 \dots 30$ h, un interval utilizabil fiind $20 \dots 24$ h, pentru a transforma, substanțial, pirofosfatul și precursorii multimerici în alendronat de sodiu. Frațiunea reziduală mică, care nu este transformată în alendronat de sodiu, este denumită "produși secundari de alendronat".

Cristalizarea brută este efectuată prin răcirea amestecului de hidroliză la $0 \dots 60^\circ\text{C}$, de preferință 50°C , și ajustarea pH-ului între 4 și 5, un interval utilizabil fiind $4,2 \dots 4,7$, prin adăugare de soluție apoasă de sodă caustică sau acid clorhidric, obținându-se alendronatul de sodiu (trihidratat) cristalin, care este filtrat, colectat, purificat și prelucrat.

Schema tehnologică a întregului procedeu pentru obținerea alendronatului de sodiu este arătată în fig. 2.

Așa cum se observă, acidul γ -aminobutiric (GABA) de alimentare este preparat dintr-un amestec de GABA, MSA și H_4PO_3 și apoi se încarcă într-un vas de reacție de bisfosfonare împreună cu PCl_3 , pentru a se forma pirofosfatul (PP).

După etapa de bisfosfonare, amestecul de reacție este pus să reactiveze cu soluție apoasă de sodă caustică, într-o etapă de stingere, în condiții de pH controlat cuprinse între 4 și 7, pentru a se forma pirofosfatul de sodiu (ceilalți pirofosfați nu sunt arătați) și apoi, este încălzit sub presiune și temperatură mărite, într-o etapă de hidroliză ulterioară, pentru a se forma alendronatul de sodiu.

Amestecul de hidroliză este răcit, pH-ul este ajustat la $4 \dots 5$ și trihidratul de alendronat monosodic este lăsat să precipite ca o masă de cristalizare brută.

Alendronatul de sodiu cristalizat, brut, este filtrat, separat din lichidele mumă brute, spălat cu un volum minim de apă demineralizată (DM) rece și apoi este supus la o etapă de cristalizare, pentru purificare, din apă demineralizată (DM).

Alendronatul de sodiu cristalizat purificat, fiind de o calitate acceptabilă farmaceutic, este colectat și măcinat pentru a se produce alendronat de sodiu global, pur, pulverulent, care poate fi mai departe prelucrat pentru formulări și dozare farmaceutică.

clorurii de sodiu dintr-un mediu apos alcalin ce conține săruri de sodiu ale acidului metansulfonic și acidului fosforos prin adăugarea de acid clorhidric până la o concentrație de cel puțin 6N, separarea clorurii de sodiu din mediul apos, spălarea clorurii de sodiu separate cu soluție apoasă saturată de sare de sodiu pentru a îndepărta acidul metansulfonic, îndepărtarea acidului clorhidric și a apei din mediu prin distilare atmosferică, separarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos prin distilare sub vid până la obținerea unui amestec uscat de acid metansulfonic/acid fosforos.

De asemenea, procedeul, conform invenției, pentru recuperarea și reciclarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos rezultați dintr-un proces de bisfosfonare, atunci când mediul conține săruri de acid *omega*-aminoalchiliden (C_2-C_6)-1-hidroxi-1,1-bisfosfonic, acid metansulfonic, acid fosforos și acid fosforic, cuprinde punerea lui în contact cu un compus de clorură de calciu, în cantitate de 2 ... 10 părți, în greutate, sub formă de sare anhidră, la 100 părți, în volum, de mediu, după care soluția obținută se tratează cu oxid de calciu într-o cantitate suficientă pentru a determina precipitarea sărurilor cu conținut de calciu/fosfor, se corectează pH-ul amestecului rezultat cu acid, până la valoarea fracției apoase a amestecului, $pH=6 \dots 8$, în scopul precipitării sărurilor cu conținut de calciu/fosfor care se separă, iar mediul apos rezultat, conținând săruri ale acidului metansulfonic și acidului fosforos se tratează cu acid clorhidric până la o concentrație de cel puțin 6N pentru precipitarea clorurii de sodiu, care se separă din mediu, se spală cu soluție apoasă de sare de sodiu saturată pentru a îndepărta acidul metansulfonic rezidual, după care acidul clorhidric și apa se îndepărtează din mediul rezultat prin distilare atmosferică, urmată de distilare sub vid pentru separarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos, până la obținerea unui amestec uscat de acid metansulfonic/acid fosforos.

Prin aplicarea invenției, se obține ca avantaj un procedeu de recuperare simplificat, necostisitor și lipsit de toxicitate pentru mediul înconjurător.

Un avantaj adițional al acestei metodologii de îndepărtare a PO_3 este că alendronatul de sodiu rezidual, care este un ingredient activ în medicament, la fel ca și produșii secundari de alendronat, sunt, de asemenea, eliminați selectiv și cantitativ din turta de filtru de PO_3 , satisfăcând condițiile de mediu.

Se prezintă în continuare 3 exemple de realizare a invenției, în legătură și cu fig.1 ... 5, care reprezintă:

- fig.1, schema de reacție chimică generală a procedeuului pe bază de bisfosfonat pentru producerea alendronatului de sodiu;
- fig.2, procedeul tehnologic general pe bază de bisfosfonat pentru obținerea alendronatului de sodiu;
- fig.3, etapa de recuperare a acidului metansulfonic/acidului fosforos;
- fig.4, procedeul global de recuperare de solvent, incluzând etapa de recuperare a acidului metansulfonic/acidului fosforos;
- fig.5, etapa de precipitare calciu/extragere fosfor.

Autorii au descoperit că acidul metansulfonic (MSA) și acidul fosforos (H_3PO_3) epuizați din procedeul de preparare a alendronatului de sodiu prin bisfosfonat pot fi recuperați eficient prin tratarea curentului de lichide mumă brute, epuizate, cu HCl, pentru a îndepărta ionul de sodiu sub formă de clorură de sodiu, recuperând o porțiune substanțială de $HCl-H_2O$ din curent prin distilare atmosferică, urmată de com-

Prođușii gazoși secundari din reacția de bisfosfonare, constând în principal din HCl, PCl_3 și vaporii din recipientele utilizate în etapele de stingere, hidroliză și etapele incipiente, conținând urme de dimetildisulfură (DMS), sunt tecuți la un scrubber ce conține apă, sodă caustică și hipoclorit de sodiu, pentru a se produce un curent de apă reziduală de proces, ce conține predominant un amestec de Na_2HPO_3 , Na_2HPO_4 , Na_3PO_3 , Na_3PO_4 și clorură de sodiu, de care se poate dispune prin descărcare în condiții controlate. Lichidele mumă neprelucrate (LM) pot fi trecute peste un pat de carbon activat pentru a îndepărta dimetildisulfura (DMS) și colectate într-un rezervor pentru recuperarea MSA/ H_3PO_3 . Înainte de procesul de recuperare a MSA/ H_3PO_3 , PO_x (PO_4 la fel ca și PO_3) și alendronatul pot fi parțial sau total îndepărtate prin etapa de precipitare cu CaCl_2/CaO , descrisă mai jos.

Un aspect al acestei invenții se referă la o cale nouă de tratare/ reciclare/ dispunere de reziduuri/exces de acid metansulfonic/acid fosforos, produși aflați în principal în lichidele mumă brute.

În primul rând, excesul de fosfor (ca PO_4 și PO_3) și alendronatul de sodiu rezidual sunt substanțial îndepărtate din lichidele mumă brute, utilizând etapa de precipitare cu CaCl_2/CaO , așa cum este descris în exemplul 1. Apoi, sodiul, sub formă de clorură de sodiu, este îndepărtat din lichidele mumă brute prin adăugare de HCl concentrat sau HCl anhidru, până când amestecul conține cel puțin o concentrație de 6N HCl sau mai mult. Intervalul utilizabil este de 6N până la 10N HCl și o concentrație utilizată în special este de 8N HCl. Solubilitatea clorurii de sodiu în mediul acid, în prezență de HCl, este mică. Întrucât în timpul etapei de stingere a alendronatului toate speciile acide sunt neutralizate cu NaOH, în timpul etapei de stingere și de ajustare a pH-ului, înainte de hidroliză și de etapele inițiale, este prevăzut un mecanism în care sodiul poate fi selectiv îndepărtat de alți anioni prin adăugare de HCl de concentrații înalte. La concentrații de HCl peste 6N, solubilitatea NaCl este <5g/l, rezultând o îndepărtare mai mare decât 90 ... 95% a NaCl. Aceasta conduce la forme protonate ale celorlalți anioni care nu sunt scoși în etapa de precipitare cu calciu. În acest punct, filtratul apos este compus din <5 g/l NaCl plus toată cantitatea de MSA, o proporție potrivită de H_3PO_3 , impurități și o concentrație înaltă de HCl. Etapele următoare includ îndepărtarea acidului clorhidric rezidual și a apei și distilarea sub vacuum, pentru a se obține MSA/ H_3PO_3 uscat, adică substanțial anhidru, pentru reutilizare în etapa reacției de bisfosfonare. Recuperarea și reciclarea HCl în continuare aduc economii procesului.

Îndepărtarea HCl este desăvârșită prin distilare atmosferică, urmată de spălarea reziduului cu apă. Apare aici la presiune atmosferică un azeotrop HCl-apă, cu punct de fierbere înalt, la 108 ... 110°C. În general, circa 80 ... 90% din HCl și H_2O prezente pot fi îndepărtate prin etapa de distilare atmosferică, lăsând ca 10 ... 20% HCl/ H_2O prezente în reziduul ce conține MSA/ H_3PO_3 să fie îndepărtați în timpul distilării sub vacuum. Așadar, pentru a realiza îndepărtarea completă a HCl din reziduul de MSA/ H_3PO_3 , trebuie folosite jeturi de apă pentru spălare sau îndepărtarea finală a HCl poate fi realizată în timpul etapei următoare, de dehidratare sub vacuum.

În final, dehidratarea MSA/ H_3PO_3 este desăvârșită prin distilare sub vacuum într-un vas sau un evaporator cu film subțire. Un aparat tipic pentru această operație este descris în **US 4450047** și **4938846**. Datorită instabilității termice a MSA, la punctul său de fierbere sub presiune atmosferică de 265°C, etapa de dehidratare

trebuie să fie realizată sub vacuum. Punctul de fierbere al MSA la 10 mm Hg este 167°C. În general, distilarea sub vacuum este condusă într-un interval de temperatură de 110°C, la o presiune redusă de 3 ... 7 mm Hg. Drept condiții practice de realizare preferate se consideră o temperatură de circa 100°C la o presiune de 15 mm/Hg. Practic, este de dorit să se folosească presiunea cea mai redusă pentru a aduce la maximum scăderea punctului de fierbere al MSA. Sunt evitate temperaturi mai înalte pentru a inhiba reacțiile chimice nedorite ale MSA. Tehnologia de producere a MSA anhidru din amestecul de MSA/apă este bine cunoscută și curent practică pe scară comercială (**US 4450047** și **4938846**).

Dacă este necesar, poate fi efectuată o purjare de impurități, constând din etapa de dispunere a 0 ... 50%, preferabil 20% din materialul recuperat (MSA/ H_3PO_3), pentru a evita adunarea excesivă a impurităților, de exemplu a 2-fosfopirrolidinonei.

Amestecul rezultat de MSA/ H_3PO_3 conține circa 60 ... 90%, în greutate, MSA și 30 ... 40%, în greutate, H_3PO_3 , în general, într-un raport în greutate MSA/ H_3PO_3 de 4:1. Amestecul fiind o soluție omogenă, este "substanțial uscat" și conține mai puțin decât 1%, în greutate, apă. Adăugarea de PCl_3 într-o cantitate exactă pentru a reacționa cu apa reziduală prezentă duce la obținerea de amestecuri MSA/ H_3PO_3 anhidre, pentru reciclare.

Economia procesului de recuperare a MSA este legată direct de necesitatea ca HCl să realizeze protonarea întregii sarcini de sodiu și saturarea procesului până la o concentrație de minimum 6N. După îndepărtarea sodiului sub formă de NaCl, tot acidul clorhidric trebuie să fie îndepărtat și, dacă este necesar, trebuie să fie neutralizat prin adăugare de NaOH. Astfel, ar fi necesară o cantitate mare de HCl și NaOH pentru a desăvârși etapa de îndepărtare a sodiului. Luând în considerare această pierdere, a fost efectuată o etapă de recuperare a HCl diluat. Procedul ia în considerare practica industrială uzuală pentru concentrarea HCl diluat. În primul rând, H_2O este îndepărtată prin distilare într-o coloană cu talere pentru a se ajunge la un azeotrop cu punct de fierbere înalt, la presiune atmosferică. Apoi, este adăugată CaCl_2 la HCl concentrat pentru a rupe azeotropul cu fierbere înaltă dintre HCl și apă în timpul unei distilări atmosferice ulterioare. Azeotropul este complet eliminat prin adăugarea de > 75 mM CaCl_2 . Implementarea acestui proces necesită o distilare într-o singură fază pentru stadiul inițial, care include o concentrație înaltă a CaCl_2 . Este realizată o presiune de vapori foarte înaltă de HCl. Nivelul refluxului parțial este apoi ajustat până se atinge circa 50% în greutate HCl în distilat, care poate fi apoi reciclat pentru utilizarea în etapa de precipitare a clorurii de sodiu, când este necesar HCl concentrat pentru a realiza o concentrație de HCl 6N sau mai mare.

O schemă tehnologică încorporând elemente procesuale cheie: (1) îndepărtarea Na prin saturare cu HCl, (2) recuperarea HCl prin distilare în recipient, (3) dehidratarea MSA/acid fosforos prin evaporare prin cădere și (4) recuperare HCl diluat/concentrare în CaCl_2 prin distilare în coloană, este dată în fig.4. Procedul poate fi realizat în mod continuu pentru a minimiza volumele oscilante din diferitele etape. Acest proces poate fi realizat în paralel cu etapa de reacție de bisfosfonare și prevede o recuperare esențial cantitativă a MSA și o reutilizare peste 25% din fosforul total sub formă de PO_3 . MSA și H_3PO_3 recuperate din acest proces au fost folosite cu succes în reacția de bisfosfonare. Rezultatele arată că MSA și H_3PO_3 pot fi reutilizate

fără a dezavantaja randamentul sau calitatea.

În etapa de precipitare, înainte de recuperarea MSA/ H_3PO_3 , lichidele mumă brute sunt trecute la un rezervor de precipitare pentru $CaCl_2$ /var/ajustare de pH, așa cum este arătat în fig.5.

Lichidele mumă brute (LM) conțin inițial circa 5 ... 10% în greutate fosfat și fosfit ca PO_x , 22 ... 25% MSA, 5% NaCl, 1 ... 2% GABA, 0 ... 0,05% alendronat de sodiu și produși secundari și 60 ... 65% apă.

Lichidele mumă prelucrate, după îndepărtarea parțială a PO_3 prin precipitare cu CaO, dar chiar înainte de procedeul de recuperare a MSA/ H_3PO_3 al prezentei invenții, conțin circa 0... 3%, în greutate, fosfat și fosfit ca PO_x , 12 ... 25% MSA, 4 ... 6%NaCl, 1 ... 2% GABA, 0 ... 0,05% alendronat de sodiu și produși secundari și 60 ... 80% apă.

În etapa inițială, este adăugată $CaCl_2$ într-o cantitate de circa 2 ... 10%, în greutate, din volumul de lichidmumă și uzual 2 ... 4% greutate/volum luate ca $CaCl_2$ anhidru. Pentru comoditate, $CaCl_2$ este în general utilizat ca hexahidrat, deși forma anhidră poate fi, de asemenea, acceptată. Scopul pentru adăugarea $CaCl_2$ în primul rând, în proces, este mărirea intensității ionice a mediului lichid și scoaterea prin salifiere a sărurilor de calciu/fosfor formate ulterior.

În etapa următoare, CaO (varul) este adăugat într-o cantitate suficientă, uzual 3 ... 7% în greutate/volum și uzual circa 5% în greutate/volum, pentru a obține un pH de circa 10... 12 și a facilita precipitarea ulterioară a speciilor de PO_x .

În continuare, amestecul este neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric în vederea scăderii pH-ului la circa 6 ... 8, de exemplu 7. Șlamul rezultat este agitat timp de circa 2 ... 4 h pentru a asigura o precipitare maximum posibilă a tuturor speciilor de PO_x în lichidele mumă.

Eliminând aditia de $CaCl_2$ sau etapa de neutralizare, rezultă o recuperare scăzută a PO_x . Recuperarea PO_x de circa 90 ... 95% este realizată prin metoda descrisă în prezenta invenție. Totuși, utilizând etapa CaO singură, se obține o recuperare de circa 60%. În plus, utilizând aditia de $CaCl_2$ /CaO fără etapa de neutralizare rezultă o recuperare de circa 88%.

După precipitarea CaO, șlamul este filtrat și spălat cu apă, o formă utilizabilă fiind apă demineralizată (DM). Filtratele sunt reciclate la secția de tratare a apelor reziduale (PTAU) sau pentru recuperarea solventului sau dacă este suficient de scăzut în PO_x , la o etapă separată de biodegradare bacteriană pentru tratarea MSA înainte de a trece la procedeul de tratare a apelor uzate.

O etapă de biodegradare microbiană poate fi inclusă prin folosirea unei culturi reziduale specializată în biodegradarea MSA, în care concentrațiile crescânde ale MSA în apele reziduale ajung până la reziduu, în timp ce se mențin pH-ul, BOD, timpul de retenție hidraulică și densitatea reziduului în limitele procesuale optimizate.

Turta de pe filtru, de PO_x precipitat, care conține predominant $CaHPO_3$, $CaHPO_4$ și alendronat de calciu este uscată și utilizată ca pământ de umplutură, incinerat sau reciclat la o fabrică de îngrășăminte pentru extracția fosforului utilizabil.

La niveluri de producție moderate, acest procedeu poate fi condus în mod discontinuu. Totuși, procesul de reducere a PO_x se pretează, de asemenea, la operare continuă pe scară industrială.

Eficiența îndepărtării PO_2 în procedeu este în funcție de reactivii utilizați și de

pH. Un reactiv alternativ utilizabil în precipitarea PO_3 este $\text{Al}(\text{OH})_3$, dar acesta doar adaugă un nou cation la un curent de reziduu deja complex. De asemenea, Al^{3+} s-a găsit a fi mai puțin eficient decât Ca^{2+} în îndepărtarea PO_2 din acest curent.

Procesul de recuperare a PO_x poate fi, de asemenea, utilizat în alte procedee de bisfosfonare în care aminoacidul corespunzător ca material inițial poate fi folosit pentru a produce următorii acizi *omega*-aminoalchiliden($\text{C}_2\text{-C}_6$)-1,1-bisfosfonici: acidul 2-amino-1-hidroxiizobutiliden-1,1-bisfosfonic, acidul 3-amino-1-hidroxipropiliden-1,1-bisfosfonic, acidul 5-amino-1-hidroxipentiliden-1,1-bisfosfonic și acidul 6-amino-1-hidroxihexiliden-1,1-bisfosfonic. Termenul de "omega amino" este utilizat aici pentru a indica prezența unei grupări amino la atomul de carbon terminal al catenei de alchiliden de la celălalt capăt față de atomul de carbon bisfosfonat.

Se dau în continuare 3 exemple, în legătură cu invenția.

Exemplul 1. *$\text{CaCl}_2/\text{CaO}/\text{Neutralizare}$*

La 1l de lichide mumă brute de alendronat de sodiu ($\text{pH}=4,5$) la temperatura camerei ($20 \dots 25^\circ\text{C}$), se adaugă 70 g clorură de calciu (CaCl_2) și se agită timp de 15 min ($\text{pH} \sim 4$, $T = 20 \dots 25^\circ\text{C}$).

În continuare, 50 g de var (CaO) se adaugă și se amestecă rapid timp de 30 min ($\text{pH} 12$). Valoarea pH -ului și a temperaturii, în general, crește la circa 12 și $\sim 45^\circ\text{C}$, respectiv.

După aceea, este adăugat HCl concentrat (36%) pentru a aduce pH -ul amestecului la circa 7. Și alte adăugări de HCl pot fi necesare pentru a stabili pH -ul la 7. Sunt necesari aproximativ 75 ml de HCl 36%. Neutralizarea este completă când pH -ul este stabilizat la circa 7, pentru cel puțin 10 min. Creșterea temperaturii este uzual minimală ($\leq 5^\circ\text{C}$).

Amestecul este lăsat sub agitare timp de 5 min, apoi filtrat, folosind un filtru de hârtie Whatman #4 într-o pâlnie Büchner și sub vacuum. Turta de pe filtru este spălată cu 2 ... 5 volume de apă demineralizată (DM) pentru a scoate MSA rezidual din turta de filtru CaHPO_2 . Apele de spălare sunt reunite cu filtratul pentru recuperarea MSA. Timpul total pentru filtrare este, în general, de circa ≤ 1 h.

Filtratul poate fi tratat ca un sistem de reziduuri lichide activate, descris mai sus. Turta este trecută la stocare.

Eficiența de îndepărtare a PO_x este 96 ... 98%.

Întregul procedeu pentru îndepărtarea PO_x poate fi scris astfel: LM brute + 70 g/l CaCl_2 (amestecare) + 50 g/l var (amestecare) + ajustare de pH utilizând HCl la ~ 7 , urmată de filtrare și spălare cu apă DM.

Repetând procedeul de mai sus în absența etapelor de adăugare de CaCl_2 și de neutralizare rezultă o recuperare de PO_x de numai circa 60%.

Repetând procesul de mai sus în absența etapei finale de neutralizare a pH -ului rezultă o recuperare a PO_x doar de circa 88%.

Exemplul 2 . *Date experimentale pentru lichide mumă brute dezodorizate MSA și PO_x și spălare*

Tratarea curentilor apoși de la procedeul de obținere a alendronatului de sodiu nu este o problemă neimportantă. Doi curenti apoși și evacuarea din scrubber și lichidele mumă brute reprezintă reziduurile apoase ale procedurii. Evacuatul din scrubber conține săruri de sodiu ca clorură și fosfat datorită oxidării a unei părți din

PO₃ la PO₄ și clorură. În plus, un curent rezidual complex, compus din lichide mumă brute plus apele de la spălarea turtei, conține metansulfonat de sodiu, fosfit de sodiu, fosfat de sodiu și produse secundare de alendronat de sodiu.

Tratarea reziduurilor apoase este complexă când concentrația speciilor individuale este foarte ridicată și impactul lor special asupra sistemului de tratare a reziduurilor este în funcție de amestecul celorlalte produse.

Lichidele mumă brute conțin, de asemenea, H₃PO₃ care nu se oxidează ușor la PO₄. Reactorul continuu utilizează un echivalent de H₃PO₃ în exces, până la un echivalent de PCl₃ exces (care devine H₃PO₃ în etapa de stingere a reacției sau în scrubler) și 6 echivalenți de solvent MSA care nu sunt consumați în reacție. La volume de producție mici, lichidele mumă brute dezodorizate, tratate cu carbon, pot fi tratate în timp ce la alimentare se menține concentrația de MSA la ≤ 250 ppm. La niveluri de producție mai mari, pot fi manipulate variabilele de proces, cum ar fi HRT, MLSS și BOD.

PO_x este, în mod real, factorul de limitare principal la niveluri de producție moderată până la producției maxime. Cu alte cuvinte, este necesară o metodă pentru îndepărtarea excesului de PO_x din reziduurile apoase.

Îndepărtarea de PO_x (și de alendronat de sodiu) din reziduurile apoase este realizată prin adăugare de CaCl₂, urmată de oxid de calciu (CaO), pentru a precipita sărurile de calciu ale PO_x.

La volume de producție totuși mai mari, depozitarea de PO₃ și MSA poate deveni limitatoare de viteză. Au fost concepute, dezvoltate și verificate, în mod experimental, metode pentru recuperarea și recircularea de MSA anhidru.

Un set de cerințe separate trebuie să fie rezolvate pentru a face posibilă recuperarea de MSA anhidru (vezi tabelul 1). Inițial, P în exces (PO₄ și PO₃) și alendronatul de sodiu rezidual sunt îndepărtați utilizând precipitarea cu calciu, așa cum a fost descrisă mai sus. Apoi, sodiul este îndepărtat din lichidele mumă brute. Solubilitatea în apă a NaCl în prezență de HCl este scăzută. Deoarece toate speciile acide sunt neutralizate cu NaOH în timpul etapei de stingere a reacției și a ajustării pH-ului înaintea etapelor de hidroliză și de cristalizare brută, acest fapt dă un mecanism prin care sodiul poate fi îndepărtat, în mod selectiv, dintre alți anioni, prin adăugarea de concentrații mari de HCl. La concentrații peste 6 N, solubilitatea NaCl este <5 g/L, care are ca rezultat îndepărtarea sodiului în proporție mai mare de 95%. Acesta părăsește formele protonate ale celorlalți anioni care nu sunt îndepărtați în etapa de îndepărtare a fosforului. La acest punct, filtratul apos este compus din <5 g/l NaCl plus tot MSA, unele impurități și o concentrație ridicată de HCl. Operațiile unitare finale se concentrează asupra îndepărtării apei și acidului clorhidric pentru a da MSA anhidru pentru reutilizare în etapa reacției de bisfosfonare. HCl este recuperat, de asemenea, pentru reciclare.

Îndepărtarea HCl este realizată prin distilare atmosferică, urmată de spălare cu apă. Există un azeotrop cu punct de fierbere ridicat pentru HCl și apă la 108°C la presiune atmosferică și calea pentru a realiza îndepărtarea completă a acidului clorhidric implică spălări cu apă sau îndepărtarea finală a HCl în timpul etapei care urmează de deshidratare la vid.

În final, deshidratarea MSA este realizată prin distilare în vid într-un vas sau evaporator cu peliculă subțire (descendent sau rotativ). Datorită punctului de fierbere

ridicat al MSA în condiții atmosferice (punct de fierbere de 265°C), etapa de deshidratare este realizată la vid. Punctul de fierbere al MSA la 10 mm Hg este 167°C, $C_p = 0,6 \text{ BTU/lb}^\circ\text{F}$ și $\Delta H_{\text{vap}} = 294 \text{ BTU/lb @ } 180^\circ\text{C}$.

Procedeul de recuperare a MSA este direct legat de necesarul de HCl atât pentru a protona încărcătura totală de sodiu, cât și pentru a satura până la 6 N curentul rezultat din procedeu. După îndepărtarea sodiului ca NaCl, tot acidul clorhidric este îndepărtat și neutralizat prin adăugare de NaOH. Ținând cont de acest cost, a fost dezvoltată o etapă de recuperare pentru HCl diluat. Procedeul ține cont de practica industrială uzuală pentru concentrarea HCl diluat. Metoda implică adăugarea de CaCl_2 în scopul de a întrerupe azeotropul cu punct de fierbere ridicat dintre HCl și apă.

Azeotropul este complet eliminat cu $> 75 \text{ mM CaCl}_2$. Implementarea acestui procedeu necesită distilarea într-un recipient pentru etapa inițială care include o concentrație ridicată de CaCl_2 . Sunt realizate presiuni de vapori foarte ridicate pentru HCl. Nivelul refluxului parțial este apoi ajustat pentru a obține ~ 50% în greutate HCl în distilat.

Tabelul 1

Componente ale unui procedeu de recuperare/reciclare MSA/ PO_3 în stare anhidră

- Indepărtarea fosforului în exces (precipitare cu calciu)
- Indepărtarea sodiului cu HCl (precipitare de NaCl)
- Indepărtarea de HCl - H_2O prin distilare (atmosferică)
- Deshidratarea MSA prin
 - Evaporare cu peliculă descendentă (vid)
 - Reacție cu PCl_3 pentru îndepărtarea H_2O
- Recuperare - reciclare HCl/ H_2O

Exemplul 3. Un set de experimente separate au fost efectuate pentru a valida recuperarea acidului metansulfonic (în continuare codificat MSA), fosfatului și fosfitului, utilizând lichidele mumă brute rezultate la procedeu de obținere a alendronatului de sodiu. Compoziția lichidului mumă brut a fost MSA = 225 g/L, fosfat = 7,7 g/L și fosfit = 70,0 g/L. După adăugarea clorurii de calciu și a oxidului de calciu, amestecul a fost neutralizat cu acid clorhidric concentrat. Amestecul neutralizat a fost filtrat printr-un disc Whatman # 2 utilizând o pâlnie Büchner și vid. Analiza prin cromatografie de separare de ioni (în continuare codificată IC) a indicat că $> 99\%$ de fosfat și de fosfit au fost îndepărtate. Turta umedă a fost uscată la 80°C într-o etuvă de vid și au fost obținute 286 g de turtă uscată per litru de lichid mumă brut de alendronat.

Filtratul apos a fost compus din $< 5 \text{ g/L NaCl}$, plus toată cantitatea de MSA, fosfiți, impurități și o concentrație ridicată de HCl. Indepărtarea HCl a fost realizată prin distilare atmosferică, urmată de spălare cu apă. Deshidratarea MSA a fost realizată prin distilare în vid într-un vas sau într-un evaporator pelicular rotativ. Adăugarea de PCl_3 înlesnește îndepărtarea urmelor finale de apă prin formare de HCl și PO_3 . MSA recuperat și reutilizarea de $> 25\%$ a fosforului total ca fosfit din acest procedeu au fost "testate prin utilizare" cu succes deplin în reacția de bisfosfonare. MSA anhidru obținut pentru reutilizare a avut o puritate procentuală $> 99\%$.

RO 116281 B1

A fost pusă la punct o metodă IC pentru a separa anionii prezenți și a determina puritatea procentuală în greutate a fiecărui reactant din curentul rezidual de lichide de la procedeul de obținere a alendronatului de sodiu. Metoda este capabilă să separe anionii: fluorură, sulfat, clorură, azotat, fosfat, fosfit și acid metansulfonic ca metilsulfonat. Metoda are o limită de detecție de 1 mg/L.

415

A fost pusă la punct o metodă cromatografică de separare de ioni de către Laboratorul de Inginerie a Mediului (Environmental Engineering Laboratory-EEL) pentru separarea anionilor prezenți în curentul rezidual de la procedeul alendronat. Metoda este capabilă să separe anionii: fluorură, metilsulfonat, clorură, azotat, fosfat și sulfat. Anionii sunt separați pe un cromatograf de separare de ioni Dionex 200i utilizând o coloană de separare, prin schimb, HPIC - AS4A cu un tampon eluant carbonat/bicarbonat. Detecția este prin conductivitate cu suprimare de eluant chimic.

420

Procedură

425

A fost cumpărat de la Dionex un standard de cinci anioni care conține următoarele: 20 mg/L fluorură, 30 mg/L clorură, 100 mg/L azotat, 150 mg/L fosfat, 150 mg/L sulfat.

A fost preparată o soluție de MSA prin cântărirea a 1000 mg de MSA într-un balon cotat de 1l.

430

A fost preparată o soluție standard după cum urmează:

1. 10,0 mL de standard de cinci anioni au fost introduși într-un balon cotat de 100 mL.

2. 1,0 mL de standard MSA 1000 mg/L a fost adăugat la balonul cotat de 100 mL.

435

3. Balonul cotat a fost adus la semn cu apă deionizată (DI).

4. Au rezultat următoarele concentrații: 2,0 mg/L fluorură, 3,0 mg/L clorură, 10,0 mg/L MSA, 10,0 mg/L azotat, 15,0 mg/L fosfat, 15,0 mg/L sulfat.

Condițiile cromatografice indicate în Metoda I (care urmează) formează baza metodei cromatografice de separare de ioni pusă la punct de EEL. Este atașată o cromatogramă tipică a soluției standard.

440

METODA I

Determinarea de fluorură, MSA, clorură, azotat, fosfat, sulfat prin cromatografie de separare de ioni

ANALIZATE:

445

Fluorură, MSA/metilsulfonat, clorură, azotat, fosfat, sulfat.

ECHIPAMENT:

Orice cromatograf de separare de ioni Dionex echipat cu un detector de conductivitate: QIC, 200i, 200i/SP sau 400i.

CONDIȚII:

450

Volumul ciclic de mostră: 50 μ L

Coloană de protecție: HPIC - AG4A

Coloană de separare: HPIC - AS4A

Eluant: 1,80 mM Na_2CO_3
1,70 mM NaHCO_3

455

Viteza de curgere a eluantului: 1,0 mL/min

Supresor: Micromembrană de anioni (AMMS)

Regenerator: 25 mN H_2SO_4

Viteza de curgere a regeneratorului: 3mL/min cu accesoriu AutoRegen

460 Conductivitatea de fond așteptată: 15 la 21 μ S

SOLUȚII ȘI REACTIVI

Eluant: 1,80 mM Na_2CO_3 ; 0,143 g/L de apă

1,70 mM NaHCO_3 ; 0,191 g/L de apă

Regenerator: 25 mN H_2SO_4 ; 0,7 mL/L de apă

465 CONDIȚII CROMATOGRAFICE

Atenuare: 1024 Limita maximului: 10558

Lățimea maximului: 6 Viteza hârtiei 0,5

LIMITA DE DETECȚIE A METODEI:

0,5 mg/L

470

Revendicări

1. Procedeu pentru recuperarea și reciclarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos rezultați dintr-un proces de bisfosfonare, **caracterizat prin aceea**
 475 **că**, cuprinde precipitarea clorurii de sodiu dintr-un mediu apos alcalin ce conține săruri de sodiu ale acidului metansulfonic și ale acidului fosforos, prin adăugarea de acid clorhidric până la o concentrație de cel puțin 6N, separarea clorurii de sodiu din mediul apos, spălarea clorurii de sodiu separate cu soluție apoasă saturată de sare de sodiu pentru a îndepărta acidul metansulfonic, îndepărtarea acidului clorhidric și a
 480 a apei din mediu prin distilare atmosferică, separarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos prin distilare sub vid până la obținerea unui amestec uscat de acid metansulfonic/acid fosforos.

2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, concentrația acidului clorhidric este aleasă din intervalul 6 ... 10N, de preferință 8N.

485 3. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, îndepărtarea acidului clorhidric și a apei din mediul de reacție are loc la o temperatură aleasă din intervalul 108 .. 110°C, la presiune atmosferică.

4. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în etapa de îndepărtare a acidului clorhidric și a apei din mediul de reacție, se înlătură 80 ... 90
 490 părți, în greutate, acid clorhidric și apă.

5. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, distilarea pentru separarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos are loc la o temperatură aleasă din intervalul 80 ... 110°C, de preferință 100°C, la o presiune redusă cuprinsă între 3 și 7 mm Hg, de preferință 5 mm Hg.

495 6. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, după etapa de separare a acidului metansulfonic și a acidului fosforos, amestecul rezultat conține 60 ... 90 părți, în greutate, acid metansulfonic și 30 ... 10 părți, în greutate, acid fosforos.

7. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, mediul apos
 500 alcalin care se supune recuperării acidului metansulfonic și a acidului fosforos mai cuprinde un acid *omega*-aminoalchiliden ($\text{C}_2\text{-C}_6$)-1,1-bisfosfonic, ales dintre acidul 4-amino-1-hidroxbutiliden-1,1-bisfosfonic, acidul 2-amino-1-hidroxiizobutiliden-1,1-bisfosfonic, acidul 3-amino-1-hidroxiipropiliden-1,1-bisfosfonic, acidul 5-amino-1-hidroxiipentili-

den-1,1-bisfosfonic și acidul 6-amino-1-hidroxihexiliden-1,1-bisfosfonic, de preferință acid 4-amino-1-hidroxiutiliden-1,1-bisfosfonic.

505

8. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, mediul apos care se supune recuperării acidului metansulfonic și a acidului fosforos cuprinde săruri de acid *omega*- aminoalchiliden (C_2-C_6)-1-hidroxi-1,1-bisfosfonic, acid metansulfonic, acid fosforos și acid fosforic.

9. Procedeu pentru recuperarea și reciclarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos rezultați dintr-un proces de bisfosfonare, **caracterizat prin aceea că**, atunci când mediul conține săruri de acid *omega*-aminoalchiliden (C_2-C_6)-1-hidroxi-1,1-bisfosfonic, acid metansulfonic, acid fosforos și acid fosforic, cuprinde punerea lui în contact cu un compus de clorură de calciu, în cantitate de 2 ... 10 părți, în greutate, sub formă de sare anhidră, la 100 părți, în volum de mediu, după care soluția obținută se tratează cu oxid de calciu într-o cantitate suficientă pentru a determina precipitarea sărurilor cu conținut de calciu/fosfor, se adaugă la amestecul rezultat acid, pentru a ajusta pH-ul fracției apoase a amestecului la $pH=6 \dots 8$, în scopul precipitării sărurilor cu conținut de calciu/fosfor, care se separă, iar mediul apos rezultat, conținând săruri ale acidului metansulfonic și acidului fosforos se tratează cu acid clorhidric până la o concentrație de cel puțin 6N, pentru precipitarea clorurii de sodiu, care se separă din mediu, se spală cu soluție apoasă de sare de sodiu saturată pentru a îndepărta acidul metansulfonic rezidual, după care acidul clorhidric și apa se îndepărtează din mediul rezultat prin distilare atmosferică, urmată de distilare sub vid pentru separarea acidului metansulfonic și a acidului fosforos, până la obținerea unui amestec uscat de acid metansulfonic/acid fosforos.

510

515

520

525

Președintele comisiei de examinare: **biochim. Crețu Adina**

Examinator: **ing. Petrea Dana-Maria**

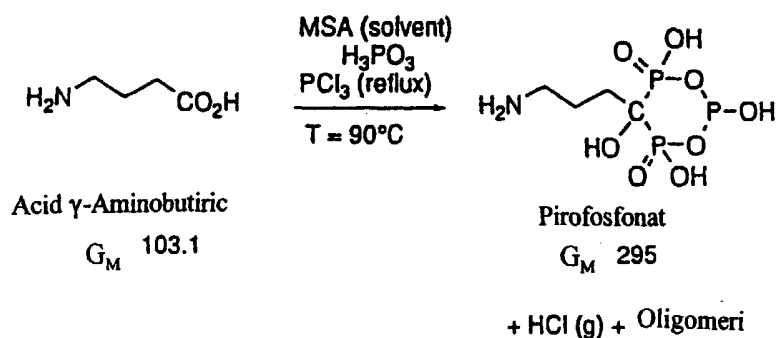
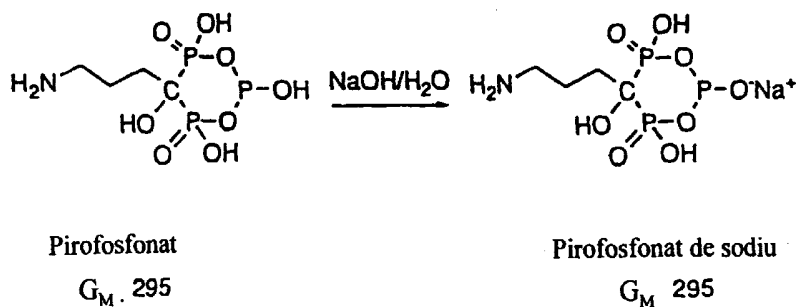
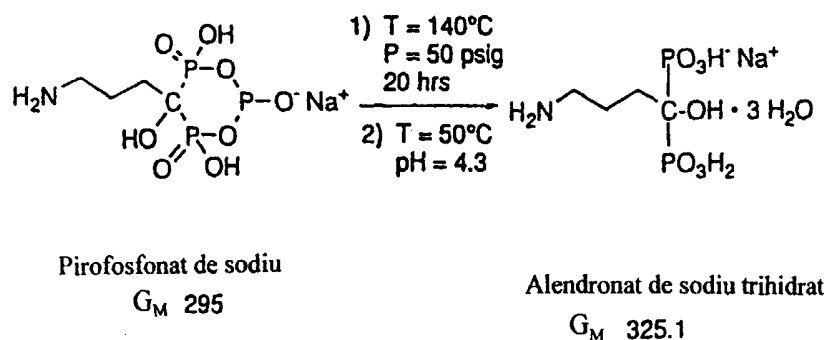
Schema globală de reacție pentru sinteza alendronatului de sodiuEtapa 1: Reacția de bisfosfonareEtapa 2: Stingere apoasă/pH controlatEtapa 3: Hidroliză/Cristalizare brută

Fig. 1

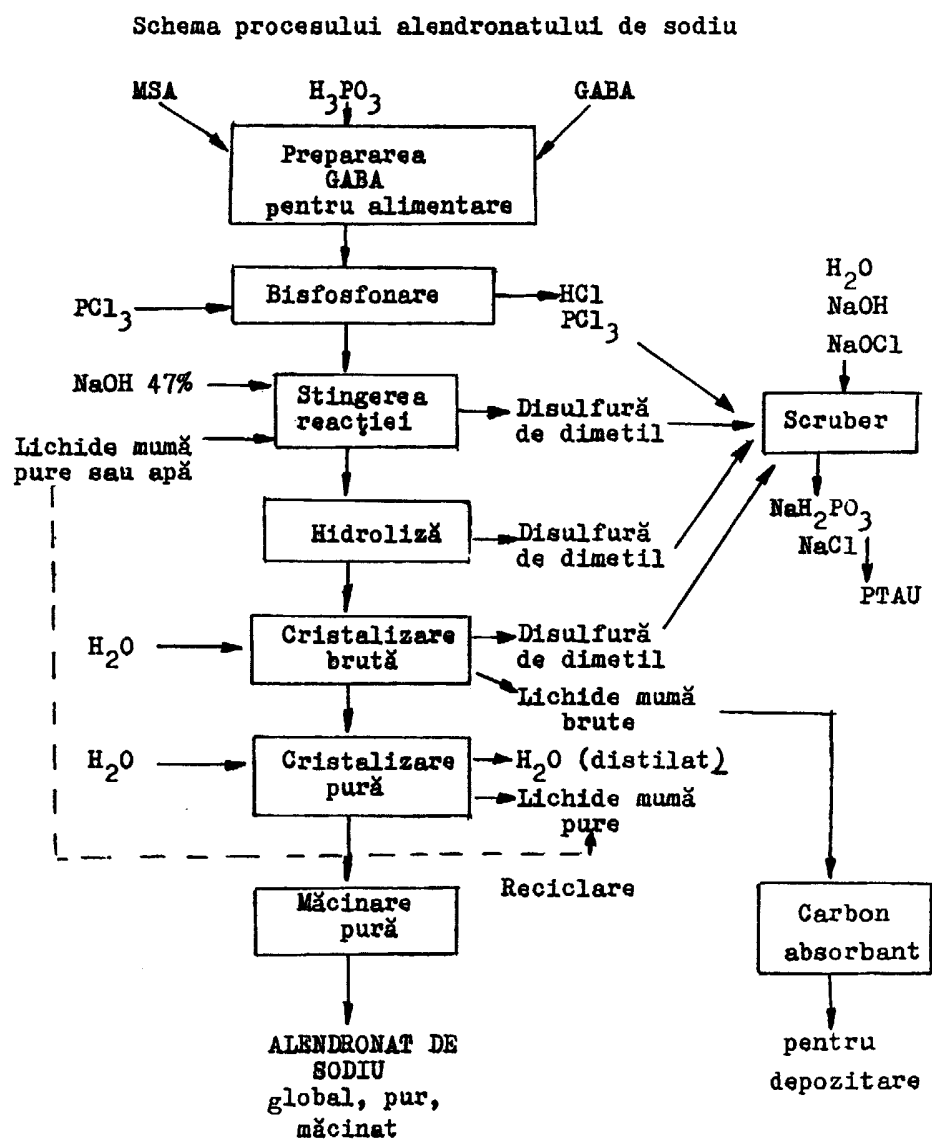
Schema tehnologică generală pentru obținerea alendronatului de sodiu

Fig. 2

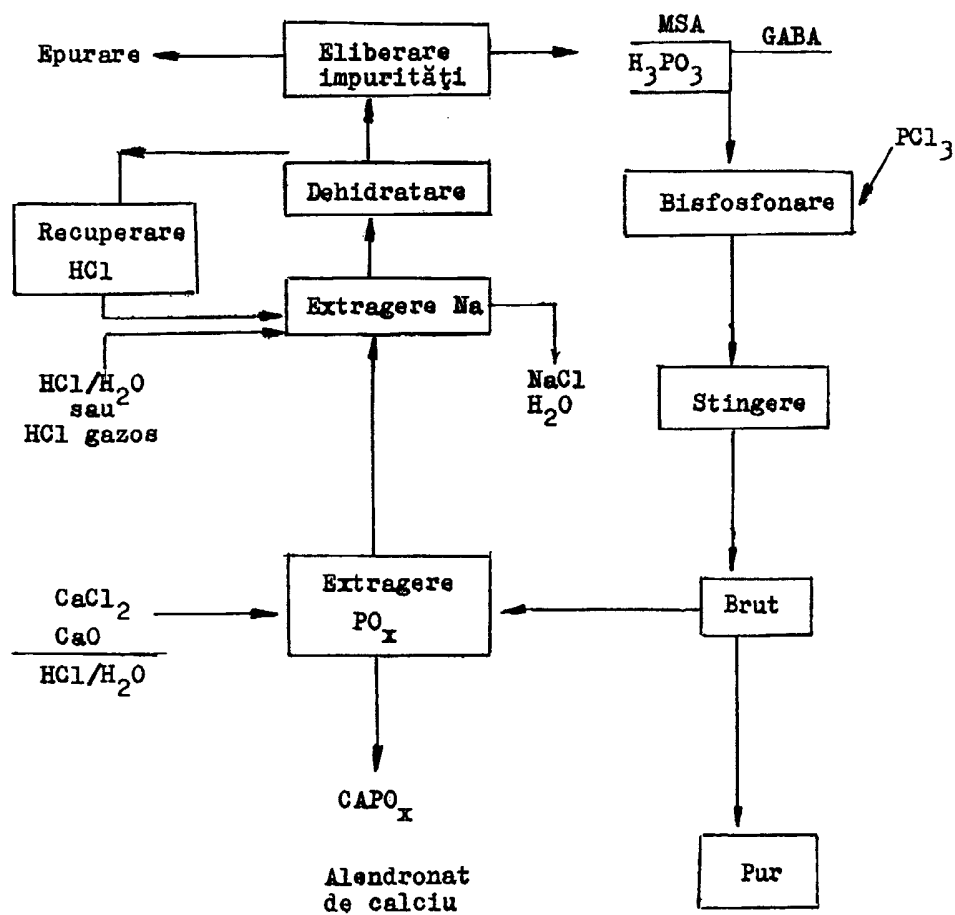
Alendronatul de sodiuSchema tehnologică a întregului proces cu reciclare/recuperare deMSA/PO₃

Fig. 3

Schema tehnologică generală pentru recuperarea solventului în procesul de obținere a alendronatului de sodiu

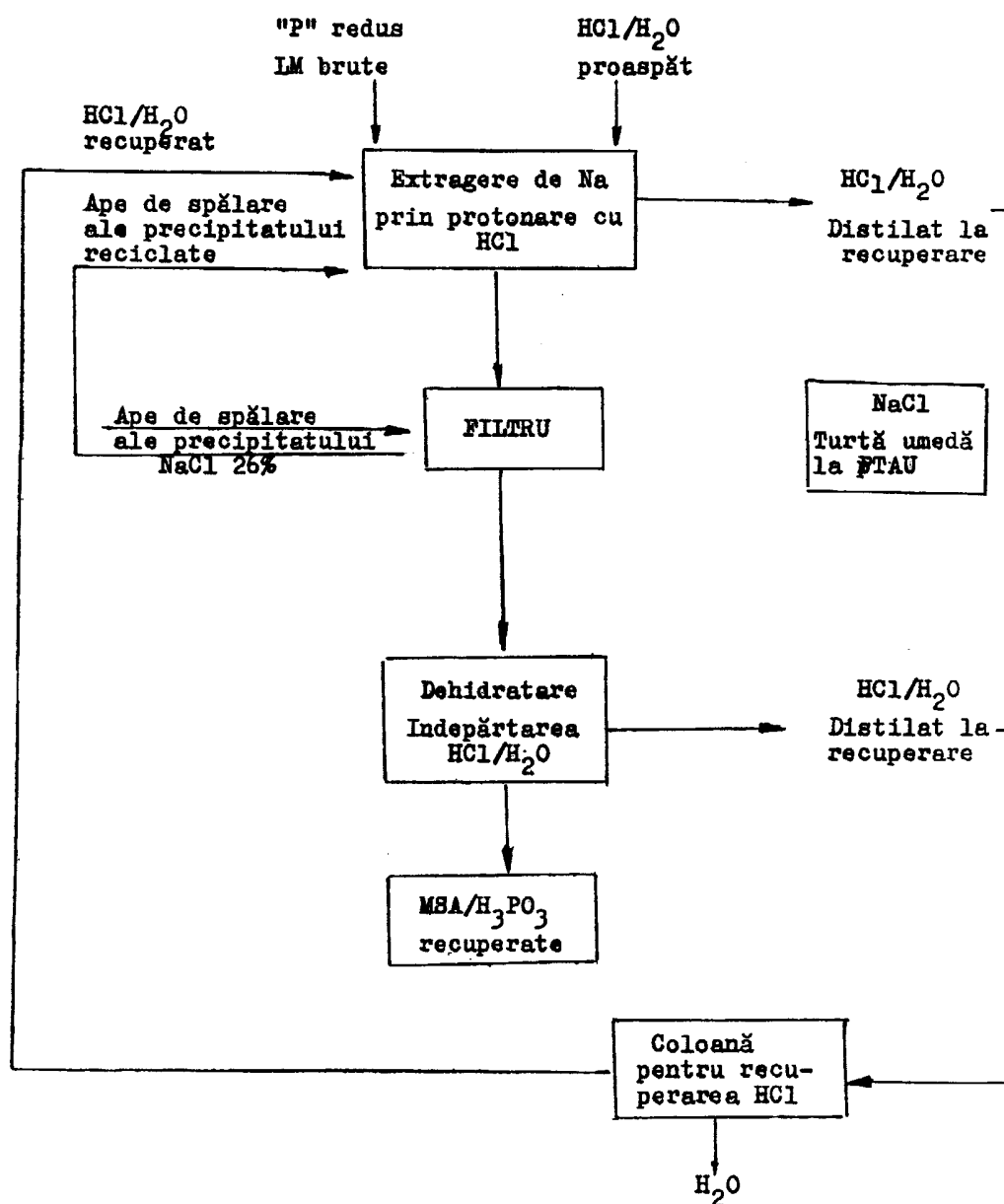


Fig. 4

Alendronat de sodiu

Extragere fosfor

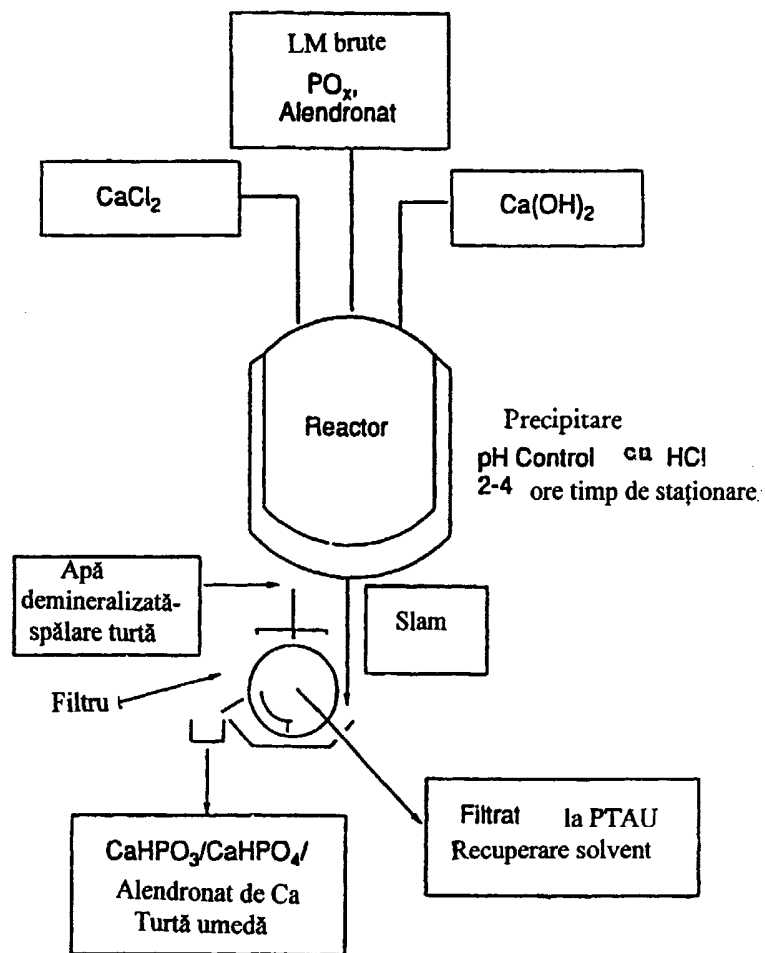
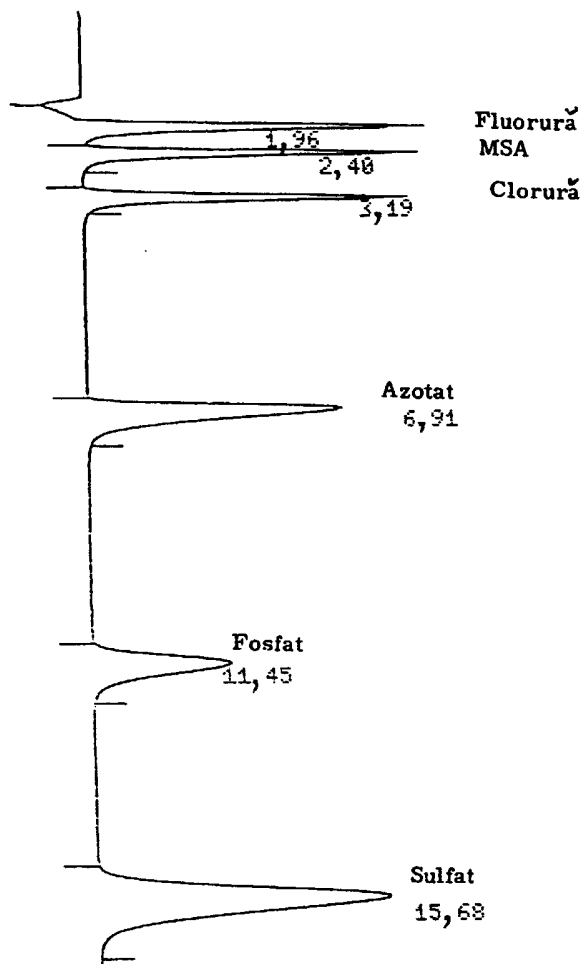


Fig. 5

ANEXA

Cromatograma tipică a soluției standard



ANIONI

02/23/93 11:04:14

CH= "A" PS= 1

Fila 1.

Metoda 5.

Exp. 34

Index 33

Nume	PPM	RT	Aria	SC	RF
Fluorura	1,97	1,96	6470337	023284360.	
MSA	9,717	2,4	5373047	03 552976, 5	
Clorura	3,178	3,19	5167727	011626010.	
Azotat	10,193	6,91	8775203	01 860911,699	
Fosfat	14,842	11,45	6253262	01 421310,866	
Sulfat	15,433	15,68	17946898	011162865,266	
TOTAL	55,333			49986474	

