(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

FI000119428B

(10) **FI 119428 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **14.11.2008**

(51) Kv.lk. - Int.kl.

C07F 9/38 (2006.01)
C01B 25/163 (2006.01)
C07C 303/44 (2006.01)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **964896**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **05.12.1996**

(24) Alkupäivä - Löpdag **02.06.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **05.02.1997**

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan **PCT/US95/06965**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

06.06.1994 US 254213 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •**Merck & Co., Inc.**, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •**Venkataramani,Edamanal S.**, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Forman,Andrew L.**, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •**Magliette,Jr., Ralph J.**, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •**Vaughn,William A.**, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 •**Dauer,Richard R.**, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen talteenottamiseksi ja uudelleen käyttämiseksi
Förfarande för att tillvarata och återanvända metansulfonsyra och fosforsyrlighet

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

---

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kuvataan prosessi jätteenä bisfosfonointiprosessissa saatavan metaanisulfonihapon (MSA) ja fosforihapokkeen (H_3PO_3) talteenottamiseksi ja kierrättämiseksi käytettäväksi uudelleen prosessissa. Talteenottoprosessi pitää sisällään jätteen epäpuhtaan emäliuosvirran käsittelemisen HCl:lla natriumionin poistamiseksi natriumkloridina, HCl-H_2O:n talteenoton tislauksella ilmakehän paineessa, metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen seoksen erottamisen ja dehydrauksen tyhjiötislauksella kierrättämistä varten. Oleellisesti kuiva metaanisulfonihappo ja fosforihapoke, ja edellä mainittu HCl voidaan kaikki uudelleenkierrättää takaisin prosessiin uudelleenkäyttöä varten.

Uppfinningen avser en process för återvinning och materialåtervinning av avfallsprodukterna metansulfonsyra (MSA) och fosforsyrlighet (H_3PO_3) i en bisfosfoneringsprocess för återanvändning i processen. Återvinningsprocessen omfattar behandling av den som avfall bildade förorenade moderlutströmmen med HCl för avlägsnande av natriumjonen som natriumklorid, återvinning av HCl-H_2O genom destillering vid atmosfärtryck, separering och dehydratisering av blandningen av metansulfonsyra och fosforsyrlighet genom vakuumdestillering för materialåtervinning. Den väsentligen torra metansulfonsyran och fosforsyrligheten och ovan nämnda HCl kan alla cirkuleras tillbaka till processen för återanvändning.

Menetelmä metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen talteenottamiseksi ja uudelleen käyttämiseksi

Keksinnön tausta

1. Keksinnön alue

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään bisfosfonointimenetelmässä jätteeksi jäävän metaanisulfonihapon (MSA) ja fosforihapokkeen (H_3PO_3) talteenottamiseksi ja kierrättämiseksi, jossa menetelmässä erotetaan ja dehydrataan metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen seos jaksottaisella tislauksella uudelleenkäytettäväksi menetelmässä.

2. Alan tekniikan lyhyt kuvaus

Natriumalendronaatti, 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1-bisfosfonihapon mononatriumtrihydraatti, on lupaava uusi aine taisteltaessa luukatoa vastaan luusairauksissa, joihin kuuluu osteoporoosi, etenkin naisilla menopaussin jälkeen. Yhdiste, sen käyttö ja valmistusmenetelmä on kuvattu US-patenttijulkaisuissa nro 4 922 007 ja nro 5 019 651, molemmat myönnetty Merck & Co., Inc:lle.

Laajamittakaavaiset prosessit, kuten on kuvattu yllä mainituissa patenteissa, natriumalendronaatin valmistamiseksi tuottavat suuria määriä materiaaleja, joissa on suuria pitoisuuksia liukenevia fosforia sisältäviä aineksia (PO_x), kuten fosfaattien, fosfiittien, pyrofosfaattien natriumsuoloja ja metaanisulfonihappoa/fosforihapoketta.

Yleensä jätevedenkäsittelyprosessin (WWTP) laitteistot voivat käsitellä kokonaispäiväkuormana noin 1 - 10 ppm (mg/l) fosforia litraa kohti ja 50 - 500 ppm (mg/l) MSA:a.

Alendronaattiprosessi voi kuitenkin tuottaa aina 500 mg fosforia ja yli 1 000 mg MSA:a litraa jätevettä kohti päivässä ylittäen suuresti monien maantieteellisten alueiden jäteveden käsittelylle ja jäteveden päästölle asetetut sallitut rajat.

Yleisiä menetelmiä tämän ongelman ratkaisemiseksi ovat teollinen tuhkaksi polttaminen, varastointi ja jätevesiainesten päästäminen pitämmän ajan kuluessa ympäristön kannalta sallituissa PO_x:n ja MSA:n rajoissa.

Kuitenkin polttaminen on erittäin kallista johtuen jätteiden määrästä, suolaliuosten alhaisesta BTU-arvosta ja niiden mahdollisista happamista päästöistä, jotka voivat johtaa happosateisiin. Päästöt jäteveden käsittelyn kautta, WWT, ovat ongelmallisia siinä, että tarvitaan suuria korroosionkestäviä varastointitankkeja, joita käytetään pitkiä ajanjaksoja, ja että työvoimakustannukset ovat suuria johtuen WWTP-operaatioparametrien monitoroinnin lisääntyneistä tasoista.

Muihin menetelmiin kuuluu metaanisulfonihapon (MSA) biohajottaminen käyttäen aktivoitua lietettä ja fosforihapokkeen (H_3PO_3) hapettaminen fosforihapoksi (H_3PO_4) poiston helpottamiseksi.

Kuitenkin näiden menetelmien haittoina on se, että vain pieniä määriä jätteenä saatavaa PO_x/MSA:a voidaan käsitellä biohajotusketjussa. Edelleen MSA:n tehokas biohajoaminen voi mahdollisesti vaikuttaa WWTP:n kykyyn hajottaa muita helpommin hajoavia substraatteja. Optimaaliset olosuhteet MSA:n hajoamiselle ovat oleellisesti erilaiset kuin tavanomaiset WWTP:n operointiolosuhteet, vaihtelevat paikasta toiseen ja ovat hajottavia tuotannonsuunnittelulle.

Se, mitä alalla tarvitaan, on menetelmä metaanisulfonihapon, MSA:n, ja fosforihapokkeen, H_3PO_3:n, talteenottamiseksi ja kierrättämiseksi ympäristön kannalta turvallisella, tehokkaalla ja edullisella tavalla, jolla on mahdollisimman vähän vaikutusta tyypillisin WWTP:n operointiparametreihin.

Kuvioiden lyhyt kuvaus

Kuvio 1 kuvaa biofosfonaattiprosessin kokonaiskemian tuotettaessa natriumalendronaattia.

Kuvio 2 kuvaa kokonaisuudessaan biofosfonaattiprosessin virtauskaavion natriumalendronaatin valmistukselle.

Kuvio 3 kuvaa metaanisulfonihapon/fosforihapokkeen talteenottovaiheen.

Kuvio 4 kuvaa kokonaisuudessaan liuottimen talteenottoprosessin, johon sisältyy metaanisulfonihapon/fosforihapokkeen talteenottovaiheen.

Kuvio 5 kuvaa kalsiumin saostus/fosforin poisto -vaihe.

Keksinnön yhteenveto

Olemme havainneet, että natriumalendronaatin biofosfonaattiprosessista jätteenä saatava metaanisulfonihappo (MSA) ja fosforihapoke (H_3PO_3) voidaan tehokkaasti ottaa talteen käsittelemällä jätteenä saatavaa epäpuhdasta emäliuosvirtaa HCl:lla natrium-ionin poistamiseksi natriumkloridina, ottamalla talteen oleellinen osa HCl-H_2O:sta virrasta normaalissa ilmanpaineessa tislaamalla, jonka jälkeen suoritetaan HCl-H_2O:n täydellinen poisto saadusta metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen kuivasta seoksesta tyhjiötislauksella. Kuiva metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen seos voidaan uudelleenkierrättää yhdessä takaisin prosessiin uudelleen käyttöä varten. Tislattu HCl-H_2O voidaan ottaa talteen ja uudelleenkierrättää prosesseissa.

Tällä keksinnöllä tarjotaan menetelmä, joka koostuu seuraavista osista:

(i) saatetaan kosketuksiin vesipitoinen väliaine, esim. liuos, jonka pH on noin 4 - 8 ja joka sisältää metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen natriumsuoloja, kloorivetyhapon kanssa, joko vesipitoisen väkevän HCl:n tai kaasumaisen HCl:n, niin että saadaan HCl:n pitoisuudeksi noin 6N tai yli, jolloin natriumkloridi saostuu;

(ii) erotetaan natriumkloridi kohdan (i) vesipitoisesta väliaineesta, esim. liuoksesta;

(iii) pestään erotettu natriumkloridi kyllästetyllä vesipitoisella natriumsuolaliuoksella, esim. natriumklori-

diliuoksella, jäljelle jääneen metaanisulfonihapon poistamiseksi, ja yhdistetään pesusuodos vaiheen (ii) vesipitoiseen väliaineeseen;

(iv) poistetaan kloorivetyhappo ja vesi saadusta yhdistetystä vesipitoisesta väliaineesta, esim. suodoksista vaiheista (ii) ja (iii) tislaamalla ilmakehän paineessa;

(v) erotetaan pienet määrät HCl:a ja H_2O:ta metaanisulfonihaposta ja fosforihapokkeesta vaiheessa (iv) saadusta väliaineesta tyhjiötislauksella, jolloin saadaan kuiva metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen liuos.

Esille tuodaan myös menetelmä, joka koostuu vaiheista:

a) saatetaan kosketuksiin vesipitoinen väliaine, jonka pH on 4 - 8 ja joka sisältää suoloja, esim. omega-amino-C_{2-6}-alkylideeni-1-hydroksi-1,1-bisfosfonihapon, metaanisulfonihapon, fosforihapokkeen ja fosforihapon natriumsuoloja, kalsiumkloridiyhdisteen kanssa, niin että kalsiumkloridia on 2-10 paino-osaa, laskettuna vedettömänä suolana, 100 osaa väliainetta kohti, huoneenlämpötilassa;

b) saatetaan liuos vaiheesta (a) kosketuksiin riittävän määrän kanssa kalsiumoksidia, jotta pH nousee arvoon 11 - 12 ja aiheuttaa kalsiumia/fosforia sisältävien suolojen saostumisen;

c) saatetaan vaiheen (b) seos kosketuksiin hapon, esim. kloorivetyhapon, kanssa seoksen vesipitoisen osan pH:n säätämiseksi noin arvoon 6 - 8 edelleen kalsiumia/fosforia sisältävien suolojen saostamiseksi;

d) erotetaan vaiheen (c) vesipitoisesta väliaineesta saostunut seos, joka sisältää kalsiumia/fosforia sisältäviä suoloja;

e) saatetaan vaiheen (d) vesipitoinen väliaine, joka sisältää metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen natriumsuoloja, kosketuksiin kloorivetyhapon kanssa niin,

että HCl:n pitoisuudeksi saadaan noin 6N tai yli, jolloin natriumkloridi saostuu;

f) erotetaan natriumkloridi vaiheen (e) väliaineesta;

g) pestään erotettu NaCl kyllästetyllä natriumsuolaliuoksella jäljelle jääneen metaanisulfonihapon poistamiseksi;

h) poistetaan oleellinen osa kloorivetyhaposta ja vedestä saadusta vaiheen (g) väliaineesta tislaamalla ilmakehän paineessa;

i) erotetaan metaanisulfonihappo ja fosforihapoke saadusta vaiheen (h) väliaineesta tyhjiötislauksella, jolloin saadaan oleellisesti kuiva vedetön metaanisulfonihapon/fosforihapokkeen seos.

Keksinnön lyhyt kuvaus ja edullisia suoritusmuotoja

Natriumalendronaatin kokonaisprosessin kemia, kuten kuviossa 1 on esitetty, koostuu kolmesta vaiheesta; bisfosfonointireaktio, pH-kontrolloitu vesipitoinen reaktion sammutus, ja hydrolyysi/epäpuhdas kiteytys -vaihe. Prosessi voidaan suorittaa joko panos- tai jatkuvana prosessina käyttäen tavanomaisia laitteistoja.

Bisfosfonointireaktiossa (katso US-patenttijulkaisu nro 4 922 007), gamma-aminobutyyrihapon (GABA) annetaan reagoida fosforitrikloridin (PCl_3) ja fosforihapokkeen (H_3PO_3) kanssa metaanisulfonihapon (MSA) toimiessa liuottimena palautusjäähdytyslämpötilassa, esim. 80 - 100 °C:ssa noin 0,5 - 3 tunnin ajan. Reaktio voidaan yleensä suorittaa ilmakehän paineessa. Kuten kuviossa 1 nähdään, reaktion ensimmäinen tuote on pyrofosfaatti (PP) ja multimeeriset alendronaatin esiasteet (ei esitetty).

Sitten reaktioseos sammutetaan kaatamallaveteen pH-kontrollissa käyttäen vesipitoista emästä pH:n ollessa välillä 4 - 7. Sitten pH säädetään välille 4 - 5, esim. 4,3 - 4,7, ja sitten kuumennetaan paineen alaisena, esimerkiksi 1 - 10 ilmakehän paineessa, käyttökelpoisen vaih-

teluvälin ollessa 1 - 4 ilmakehää, lämpötilassa välillä noin 100 - 150 °C, käyttökelpoisen välin ollessa 135 - 145 °C, noin 2 - 30 tunnin ajan, käyttökelpoisen vaihteluvälin ollessa 20 - 24 tuntia, jolloin oleellisesti kaikki pyrofosfaatti ja multimeeriset esiasteet muuttuvat natriumalendronaatiksi. Pienet jäännösjakeet, jotka eivät ole muuttuneet natriumalendronaatiksi, on nimetty "alendronaatin sivutuotteiksi".

Epäpuhdas kiteyttäminen suoritetaan jäähdyttämällä hydrolyysiseos noin 0 - 60 °C:seen, esim. 50 °C:een ja säätämällä pH noin arvoon 4 - 5, käyttökelpoisen vaihteluvälin ollessa 4,2 - 4,7, lisäämällä vesipitoista emästä tai kloorivetyhappoa, jolloin muodostuu kiteistä natriumalendronaattia (trihydraatti), joka suodatetaan, otetaan talteen, puhdistetaan ja prosessoidaan.

Kokonaisuudessaan prosessin virtauskaavio natriumalendronaatin valmistukselle on kuvattu kuviossa 2.

Kuten nähdään, GABA:n syöttö valmistetaan GABA:n, MSA:n ja H_3PO_3:n seoksesta, ja syötetään bisfosfonointireaktioastiaan yhdessä PCl_3:n kanssa, jolloin muodostuu pyrofosfaattia (PP).

Bisfosfonointivaiheen jälkeen reaktioseoksen annetaan reagoida vesipitoisen emäksen kanssa sammutusvaiheessa säädellyissä pH-olosuhteissa pH:n ollessa 4 - 7, jolloin muodostuu natriumpyrofosfaattia (muita pyrofosfaatteja ei ole esitetty), ja sitten kuumennetaan kohotetussa paineessa ja lämpötilassa sitä seuraavassa hydrolyysivaiheessa natriumalendronaatin muodostamiseksi.

Hydrolyysiseos jäähdytetään, pH säädetään arvoon 4 - 5 ja natriumalendronaatin trihydraatin annetaan saostua epäpuhtaaksi kiteytysmassaksi.

Epäpuhdas kiteinen natriumalendronaatti suodatetaan, erotetaan epäpuhtaista emälioksista, pestään mahdollisimman pienellä määrällä kylmää demineralosoitua (DM)

vettä ja sitten suoritetaan puhdistuskiteytys demineralisoidusta (DM) vedestä.

Puhdas kiteinen natriumalendronaatti, joka on farmaseuttisesti hyväksyttävää laatua, otetaan talteen ja jauhetaan, jolloin muodostuu puhdasta, bulkkia, jauhettua natriumalendronaattia, jota voidaan edelleen prosessoida farmaseuttiseksi annosmuodoksi.

Kaasumaiset sivutuotteet bisfosfonointireaktiosta, koostuen pääasiassa HCl:sta, PCl_3:sta ja höyryistä sammutuksessa, hydrolyysissä ja epäpuhtaissa vaiheissa käytettävistä reaktioastioista, sisältäen pieniä määriä dimetyylisulfidia (DMDS), johdetaan vettä, emästä ja natriumhypokloriittia sisältävän strippauslaitteen läpi, jolloin muodostuu jäteveden prosessivirta, joka pääasiassa sisältää Na_2HPO_3:n, Na_2HPO_4:n, Na_3PO_3:n, Na_3PO_4:n ja natriumkloridin seosta, joka voidaan hävittää laskemalla jätyeveden mukana säädellyissä olosuhteissa. Epäpuhtaat emäliuokset (ML) voidaan johtaa aktiivihiiltä sisältävän kerroksen läpi dimetyylidisulfidin, DMDS, poistamiseksi, ja kerätä säiliöihin MSA/H_3PO_3:n talteenottamista varten. Ennen MSA/H_3PO_3:n talteenottoprosessia PO_x (PO_4 samoin kuin PO_3:n lajit) ja alendronaatti voidaan osittain tai kokonaan poistaa $CaCl_2$/CaO-saostusvaiheessa yllä kuvatulla tavalla.

Tämän keksinnön uusi piirre on uusi tapa käsitellä/kierrättää/tuhota jätteeksi jäävä/ylimääräinen metaanisulfonihappo/fosforihapoke, jota muodostuu ja löytyy pääasiassa epäpuhtaissa emäliuoksissa.

Ensiksi ylimääräinen P (PO_4:nä ja PO_3:na) ja natriumalendronaatti poistetaan pääosin epäpuhtaista emäliuoksista käyttäen $CaCl_2$/CaO-saostusvaihetta kuten esimerkissä 1 on kuvattu. Sitten natrium poistetaan natriumkloridina epäpuhtaista emäliuoksista lisäämällä väkevää HCl:a tai vedetöntä HCl:a kunnes seoksen HCl-pitoisuus on vähintään 6 N tai yli. Käyttökelpoinen vaihteluväli on 6N - 10N, ja erityisen käyttökelpoinen HCl:n väkevyys on 8N. NaCl:n

liukoisuus happamassa väliaineessa HCl:n läsnäollessa on alhainen. Koska alendronaatin sammutusvaiheen aikana kaikki happamat ainekset neutraloituvat NaOH:lla sammutusvaiheen ja pH:n säädön aikana ennen hydrolyysiä ja epäpuhtaita vaiheita, tämä tarjoaa mekanismin, jolla natrium voidaan selektiivisesti poistaa muista anioneista lisäämällä suuria pitoisuuksia HCl:a. HCl:n pitoisuuksissa, jotka ovat yli 6N, natriumkloridin liukoisuus on < 5 g/l, jolloin saadaan poistettua 90 - 95 % NaCl:sta. Tämä jättää muiden anionien protonoituja muotoja, jotka eivät poistu kalsiumsaostusvaiheessa. Tässä vaiheessa vesipitoinen suodos sisältää <5 g/l NaCl:a plus kaiken MSA:n, oikeassa suhteessa H_3PO_3:a, epäpuhtauksia ja suurena pitoisuutena HCl:a. Seuraavat vaiheet sisältävät jäljelle jääneen HCl:n ja veden poiston tyhjiötislauksella, jolloin saadaan kuivaa, esim. oleellisesti vedetöntä MSA/H_3PO_3:a uudelleenkäytettäväksi bisfosfonointireaktiovaiheessa. Tätä seuraava HCl:n talteenotto ja kierrätys parantavat prosessiin taloudellisuutta.

HCl:n poisto suoritetaan tislaamalla ilmakehän paineessa, jota seuraa lopun huuhtelu veden avulla. HCl:lle ja vedelle on voimakas kiehumisatseotroopi 108 - 110 °C:ssa ilmakehän paineessa. Yleensä noin 80 - 90 % läsnä olevasta HCl.sta ja vedestä voidaan poistaa ilmakehän paineessa tislaamalla, jolloin läsnä olevasta HCl/H_2O:sta jää jäljelle 10 - 20 % jäännökseen, joka sisältää MSA/H_3PO_3:a poistettavaksi tyhjiössä tislauksella. Niinpä jotta saavutettaisiin HCl:n täydellinen poistuminen MSA/H_3PO_3-jäännöksestä, vesihuuhtelua täytyy käyttää, tai lopullinen HCl-poisto täytyy suorittaa seuraavassa tyhjiödehydrausvaiheessa.

Lopuksi MSA/H_3PO_3-dehydraus suoritetaan tyhjiössä tislaamalla pullossa tai ohutkalvolla (putoava tai pyyhkivä) haihduttamalla. Tyypillinen laitteisto tämän suorittamiseksi on kuvattu US-patenttijulkaisuissa 4 450 047 ja

4 938 846. Johtuen MSA:n termisestä pysymättömyydestä ja sen kiehumispisteestä ilmakehässä, 265 °C, dehydrausvaihe täytyy suorittaa tyhjiössä. MSA:n kiehumispiste 10 mm Hg:ssä on 167 °C. Yleisesti ottaen tyhjiötislaus suoritetaan lämpötilassa välillä 80 - 110 °C, alennetussa paineessa, 3 - 7 mm Hg. Käytännölliset olosuhteet ovat lämpötila noin 100 °C ja paine 15 mm Hg. On toivottavaa, että käytetään alhaisinta mahdollista painetta maksimoimaan MSA:n kiehimispisteen aleneminen. Korkeampia lämpötiloja vältetään, jotta estettäisiin ei-toivotut MSA:n kemialliset reaktiot. Teknologia vedettömäm MSA:n tuottamiseksi MSA/vesi-seoksesta on kehittynyttä ja se on äskettäin tuotu kaupalliseen mittakaavaan (katso US-patenttijulkaisut 4 450 047 ja 4 938 846).

Haluttaessa voidaan tehdä epäpuhtauksien poisto, johon kuuluu vaihe, jossa poistetaan 0 - 50 %, edullisesti 20 % talteenotetusta materiaalista (MSA/H_3PO_3), jotta vältettäisiin epäpuhtauksien, esim. 2-fosfonopyrrolidinonin, liiallinen muodostuminen.

Saatu MSA/H_3PO_3-seos sisältää noim 60 - 90 paino-% MSA:a ja 30 - 40 paino-% H_3PO_3:a, yleensä MSA/H_3PO_3-painosuhteena noin 4:1. Seos, ollen homogeeninen liuos, on "oleellisesti kuiva" ja sisältää vähemmän kuin 1 paino-% vettä. Lisäämällä PCl_3:a määrä, joka juuri reagoi jäljelle jääneen veden kanssa, johtaa vedettömiin MSA/H_3PO_3-seoksiin uudelleenkierrättämistä varten.

MSA:n talteenottoprosessin taloudellisuus liittyy suoraan HCl:n tarpeeseen, sekä protonoimaan natriumkuorma kokonaisuudessaan että kyllästämään prosessivirta aina vähintään väkevyyteen 6 N. Sen jälkeen, kun natrium on poistettu NaCl:na, kaikki HCl täytyy poistaa ja mahdollista pois laskemista varten neutraloida lisäämällä NaOH:a. Niinpä tältä pohjalta tarvittaisiin valtavia varastoja HCl:a ja NaOH:a, jotta saavutettaisiin natriumin poisto. Huomioon ottaen tämä kustannus, kehitettiin talteenotto-

vaihe laimealle HCl:lle. Prosessi hyödyntää tavanomaisen teollisen käytännön laimean HCl:n väkevöimiseksi. Ensin H_2O tislataan pois tyypillisesti monilevyisessä kolonnissa korkealla kiehuvan ilmakehän paineisen atseotroopin muodostamiseksi. Sitten lisätään $CaCl_2$:a väkevöimään HCl tarkoituksena rikkoa korkealla kiehuva atseotrooppi HCl:n ja veden välillä seuraavan ilmanpaineessa tapahtuvan tislauksen aikana. Atseotrooppi poistetaan täydellisesti lisäämällä > 75 mM $CaCl_2$:a. Tämän menetelmän toteuttaminen vaatii yksivaiheisen tislauksen alkuvaiheeseen, jossa on suuri $CaCl_2$:n pitoisuus. Erittäin korkeita HCl:n hyörynpaineita saavutetaan. Osittaisen refluksoinnin taso säädetään sitten niin, että saadaan noin 50 paino-% HCl:a tisleessä, joka sitten voidaan kierrättää käytettäväksi natriumkloridin saostusvaiheessa, jossa tarvitaan erittäin vahvaa HCl:a, jotta saavutettaisiin HCl:n väkevyydeksi 6N tai enemmän.

Prosessikaavio, joka sisältää prosessin avainelementit: (1) Na:n poisto HCl-kyllästyksellä, (2) HCl:n talteenotto pullotislauksella, (3) MSA/fosforihapokkeen dehydraus valuvalta kalvolta haihduttamalla, ja (4) laimean HCl:n talteenotto/väkevöinti $CaCl_2$:lla pylvästislauksella, on esitetty kuviossa 4. Prosessi voidaan viedä läpi jatkuvana, jolloin minimoidaan tilavuuksien vaihtelut eri vaiheissa. Tämä prosessi voidaan viedä läpi rinnakkain bisfosfonointireaktiovaiheen kanssa, ja se tarjoaa käytännöllisesti katsoen kvantitatiisien MSA:n talteenoton ja > 25 % uudellenkäytön kokonais-P:lle PO_3:na. Tästä menetelmästä talteenotettua MSA:a ja H_3PO_3:a on menetstyksellisesti käytetty bisfosfonointireaktiossa. Tulokset osoittavat, että talteenotetut MSA ja H_3PO_3 voidaan käyttää uudelleen ilman mitään haittaa saannolle tai laadulle.

Kalsiumin saostusvaiheessa, ennen MSA/H_3PO_3:n talteenottoa, epäpuhtaat emäliuokset johdetaan saostustank-

kiin $CaCl_2$/kalkki/pH-säätöä varten kuten kuviossa 5 on esitetty.

Epäpuhtaat emäliuokset (MLs) sisältävät alkujaan 5 - 10 paino-% fosfaattia ja fosfiittia PO_x:nä, 22 - 25 % MSA:a, 5 % NaCl:a, 1 - 2 % GABA:a, 0 - 0,05 % natriumalendronaattia ja sivutuotteita ja 60 - 65 % vettä.

Prosessoidut emäliuokset, sen jälkeen kun PO_x on osittain poistettu CaO-saostuksella, mutta juuri ennen esillä olevan keksinnön mukaista MSA/H_3PO_3:n talteenottoprosessia, sisältävät noin 0 - 3 paino-% fosfaattia ja fosfiittia PO_x:nä, 12 - 25 % MSA:a, 4 - 6 % NaCl:a, 1 - 2 % GABA:a, 0 - 0,05 % natriumalendronaattia ja sivutuotteita ja 60 - 80 % vettä.

Ensimmäisessä vaiheessa $CaCl_2$:a lisätään noin 2 - 10 paino-% emäliuoksen tilavuudesta, ja tavallisesti 2 - 4 paino/tilavuus-prosenttia laskettuna vedettömänä $CaCl_2$:na. $CaCl_2$:a käytetään mukavuussyistä heksahydraattina, vaikkakin vedetöntä muotoa, joka on kallista, voidaan myös käyttää. Tarkoituksena sille, että $CaCl_2$ lisätään ensin prosessissa, on lisätä nestemäisen väliaineen ionivahvuutta ja suolata ulos sen jälkeen muodostuneet kalsium/fosforisuolat.

Seuraavaksi lisätään CaO:a (kalkkia) niin paljon, tavallisesti 3 - 7 paino-% suhteessa tilavuuteen, ja tavallisesti noin 5 paino/tilavuus-prosenttia, jotta pH saadaan arvoon noin 10 - 12 helpottamaan seuraavaa PO_x-tuotteiden saostusta.

Seuraavaksi seos neutraloidaan lisäämällä esim. kloorivetyhappoa alentamaan pH arvoon noin 6 - 8, esim. 7. Saatua lietettä sekoitetaan noin 2 - 4 tuntia, jotta varmistetaan kaikkien PO_x-tyyppien suurin mahdollinen saostuminen emäliuoksista.

Jättämällä pois $CaCl_2$:n lisääminen tai neutralointivaihe tuloksena on PO_x:n talteenoton huononeminen. Noin

90 - 95 + %:n talteenotto PO_x:lle saavutetaan tällä nyt kuvatun keksinnön menetelmällä. Kuitenkin pelkkä CaO-vaihe yksin antaa 60-%:isen talteenoton. Edelleen käyttäen $CaCl_2$/CaO-lisäystä ilman neutralointivaihetta saadaan noin 88 % talteenotto.

Lisäetu tästä PO_x:n poiston metodologiasta on se, että jäljelle jäänyt natriumalendronaatti, joka on aktiivinen lääkeaineen ainesosa, samoin kuin alendronaatin sivutuotteet, saadaan myös selektiivisesti ja kvantitatiivisesti poistettua PO_x:n suodoskakusta, jolloin myös ympäristönsuojelulliset kysymykset tulevat hoidettua.

CaO-saostuksen jälkeen liete suodatetaan ja pestään vedellä, käyttökelpoisen muodon ollessa demineralisoitu (DM) vesi. Suodokset kierretetään jätevedenkäsittelylaitokselle (WWTP), tai liuottimen talteenottoon, tai jos sen PO_x-pitoisuus on riittävän alhainen, erilliseen bakteereilla suoritettavaan biohajotusvaiheeseen, joka on tarkoitettu MSA:n käsittelyyn ennen johtamista jätevedenkäsittelyyn.

Mikrobeilla tapahtuvaa biohajotusvaihetta, jossa käytetään hyväksi mukautettua lieteviljelmää MSA:n biohajottamiseksi, voidaan käyttää, vaiheessa johdetaan jätevedessä olevat nousevat MSA:n pitoisuudet lietteeseen ja samalla pidetään pH, BOD, hydraulinen viipymäaika ja lietteen tiheys optimoidun prosessin rajoissa.

Saostunut PO_x-suodoskakku, joka sisältää pääasiassa $CaHPO_3$:a, $CaHPO_4$:a ja kalsiumalendronaattia, kuivataan ja käytetään maantäytteeksi, poltetaan tai uudelleenkierrätetään lannoitustehtaalle käyttökelpoisen fosforin uuttamiseksi.

Kohtuullisilla tuotantoasteilla tämä prosessi voidaan suorittaa panosmuodossa. Kuitenkin PO_x:n pelkistysprosessi on erittäin sopiva jatkuvaan operointiin täyden tuoton mittakaavassa.

PO_x:n poiston tehokkuus prosessissa on funktio käytetyistä reagensseista ja pH:sta. Vaihtoehtoinen reagenssi, joka on käyttökelpoinen PO_x:n saostuksessa, on $Al(OH)_3$, mutta tällä vain saadaan uusi kationi jo kompleksiseen jätevesivirtaan. On myös havaittu, että Al^{+++} on vähemmän tehokas kuin Ca^{++} PO_x:n poistossa tästä virrasta.

Kuvattua PO_x:n talteenottoprosessia voidaan myös käyttää muissa bisfosfonointiprosesseissa, joissa sopivaa lähtöaineena käytettävää aminohappoa voidaan käyttää tuottamaan seuraavat omega-amino-C_{2-6}-alkylideeni-1,1-bisfosfonihapot: 2-amino-1-hydroksi-isobutylideeni-1,1-bisfosfonihappo, 3-amino-1-hydroksipropylideeni-1,1-bisfosfonihappo, 5-amino-1-hydroksipentylideeni-1,1-bisfosfonihappo ja 6-amino-1-hydroksiheksylideeni-1,1-bisfosfonihappo. Termiä "omega-amino" käytetään tässä osoittamaan aminoryhmän läsnäolo alkylideeniketjun päätehiilessä toisessa päässä kuin bisfosfonaattihiiliatomi.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksinnön suorittamista keksijöiden ajattelemalla tavalla.

Esimerkki 1

$CaCl_2$/CaO/Neutralointi

Yhteen litraan natriumalendronaatin epäpuhtaitaita emäliuoksia (pH noin 4,5) huoneenlämpötilassa (20 - 25 °C) lisätään 70 g kalsiumkloridia ($CaCl_2$) ja sekoitetaan 15 minuuttia (pH noin 4, T = 20 - 25 °C).

Sitten 50 g kalkkia (CaO) lisätään ja sekoitetaan nopeasti 30 minuutin ajan (pH 12). pH ja lämpötila tavallisesti nousevat vastaavasti noin arvoihin 12 ja noin 45 °C.

Sitten lisätään väkevää HCl:a (36 %) säätämään seoksen pH noin arvoon 7. Lukuisia HCl-lisäyksiä voidaan tarvita pH:n stabiloimiseksi 7:ään. Noin 75 ml 36-%:ista HCl:a tarvitaan. Neutralointi on täydellinen, kun pH on stabiloitunut noin 7:ään ainakin 10 minuutin ajaksi. Lämpötilan nousu on tavallisesti hyvin pieni ($\leq$ 5 °C).

Seosta sekoitetaan 5 minuuttia, sitten se suodatetaan käyttäen Whatman #4 -suodatinpaperia Buchner-suppilossa käyttäen tyhjiötä. Suodatinkakku pestään 2 - 5 tilavuudella DM-vettä jäljelle jääneen MSA:n poistamiseksi $CaHPO_x$-suodatinkakusta. Pesuliuokset yhdistetään suodokseen MSA:n talteenottoa varten. Kokonaisaika suodatukselle on yleensä noin ≤ 1 tunti.

Suodosta voidaan käsitellä aktivoidulla lietesysteemillä yllä kuvatulla tavalla. Kakku säästetään lopullista tuhoamista varten.

PO_x:n poistotehokkuus on 96 - 98 %.

Kokonaisprosessi PO_x:n poistolle voidaan kirjoittaa seuraavasti:

Epäpuhtaat emäliuokset + 70 g/l $CaCl_2$:a (sekoitus) + 50 g/l kalkkia (sekoitus) + pH:n säätö käyttäen HCl:a noin 7:ään, jota seuraa suodatus ja pesu DM-vedellä.

Toistamalla yllä kuvattu prosessi ilman $CaCl_2$:n lisäystä ja neutralointivaiheita PO_x:n talteenotoksi saadaan vain noin 60 %.

Toistamalla yllä kuvattu prosessi ilman lopullista pH-neutralointivaihetta PO_x:n talteenotoksi saadaan vain noin 88 %.

Viitteet

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

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

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

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

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

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

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

US-patenttijulkaisu no 4 938 846, Comstock, et al., (osoitettu ATOCHEM North America, Inc.:lle).

US-patenttijulkaisu no 4 922 007, Kieczykowski, et al. (osoitettu Merck & Co., Inc.:lle).

US-patenttijulkaisu no 4 450 047 (osoitettu Elf-Atochem'ille)

US-patenttijulkaisu no 5 019 651 (osoitettu Merck & Co., Inc.:lle).

Venkataramani, E.S., Vaidya, F., Olsen, W. ja Wittmer, S., "Create Drugs, Not Waste - Case Histories of One Company's Successes", Chemtech, s. 674, Marraskuu 1992.

Wierenga, D.E. ja Eaton, C.R., "The Drug Development and Approval Process", sivu 10, "New Drug Approvals in 1992", esitetty Pharmaceutical Manufacturers Association'issa, tammikuussa 1992.

Patenttivaatimukset

1. Prosessi, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vaiheet:

(i) saatetaan kosketuksiin vesipitoinen väliaine, joka sisältää metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen natriumsuoloja, kloorivetyhapon kanssa, niin että saadaan HCl:n pitoisuudeksi noin 6N tai yli, jolloin natriumkloridi saostuu;

(ii) erotetaan natriumkloridi kohdan (i) vesipitoisesta väliaineesta;

(iii) pestään erotettu natriumkloridi kyllästetyllä vesipitoisella natriumsuolaliuoksella, jäljelle jääneen metaanisulfonihapon poistamiseksi;

(iv) poistetaan kloorivetyhappo ja vesi saadusta yhdistetystä vesipitoisesta väliaineesta vaiheesta (iii) tislaamalla ilmakehän paineessa;

(v) erotetaan metaanisulfonihappo ja fosforihapoke vaiheessa (iv) saadusta väliaineesta, joka sisältää pieniä määriä HCl:a ja H_2O:ta, tyhjiötislauksella, jolloin saadaan kuiva metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen seos.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että kyseinen HCl:n väkevyys on välillä 6N - 10 N.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että kyseinen HCl:n väkevyys on 8N.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että vaihe (iv) suoritetaan lämpötilassa, joka vaihtelee välillä noin 108 - 110 °C, ilmakehän paineessa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (iv) noin 80 - 90 % HCl:sta ja H_2O:sta poistetaan.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että vaiheen (v) tyhjiötislaus suori-

tetaan lämpötilassa 80 - 110 °C alennetussa paineessa, 3 - 7 mm Hg.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että kyseinen lämpötila on noin 100 °C ja kyseinen alennettu paine noin 5 mm Hg.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (v) saatu seos sisältää noin 60 - 90 paino-% MSA:a ja 30 - 10 paino-% fosforihapoketta.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että kyseinen alkaalinen vesipitoinen liuos vaiheesta (i) edelleen sisältää omega-amino-C_{2-6}-alkylideeni-1,1-bisfosfonihappoa, joka on valittu ryhmästä 4-amino-1-hydroksi-butylideeni-1,1-bisfosfonihappo, 2-amino-1-hydroksi-isobutylideeni-1,1-bisfosfonihappo, 3-amino-1-hydroksipropylideeni-1,1-bisfosfonihappo, 5-amino-1-hydroksipentylideeni-1,1-bisfosfonihappo ja 6-amino-1-hydroksiheksylideeni-1,1-bisfosfonihappo.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että kyseinen omega-amino-C_{2-6}-alkylideeni-1,1-bisfosfonihappo on 4-amino-1-hydroksi-butylideeni-1,1-bisfosfonihappo.

11. Oleellisesti kuiva metaanisulfonihapon/fosforihapokkeen seos, joka on valmistettu patenttivaatimuksen 1 vaiheessa (v).

12. Prosessi, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vaiheet:

a) saatetaan kosketuksiin vesipitoinen väliaine, joka sisältää omega-amino-C_{2-6}-alkylideeni-1-hydroksi-1,1-bisfosfonihapon, metaanisulfonihapon, fosforihapokkeen ja fosforihapon suoloja, kalsiumkloridiyhdisteen kanssa, niin että kalsiumkloridia on 2 - 10 paino-osaa, laskettuna vedettömänä suolana, 100 tilavuusosaa väliainetta kohti;

b) saatetaan liuos vaiheesta (a) kosketuksiin riittävän määrän kanssa kalsiumoksidia, jotta saadaan aikaan kalsiumia/fosforia sisältävien suolojen saostumisen;

c) saatetaan vaiheen (b) seos kosketuksiin hapon kanssa seoksen vesipitoisen osan pH:n säätämiseksi noin arvoon 6 - 8 kyseisten kalsiumia, fosforia sisältävien suolojen käytännöllisesti katsoen täydelliseksi saostamiseksi;

d) erotetaan kyseinen kalsiumia/fosforia sisältävien suolojen saostunut seos vesipitoisesta väliaineesta;

e) saatetaan vaiheen (d) vesipitoinen väliaine, joka sisältää metaanisulfonihapon ja fosforihapokkeen suoloja, kosketuksiin kloorivetyhapon kanssa niin, että HCl:n pitoisuudeksi saadaan noin 6N tai yli natriumkloridin saostamiseksi;

f) erotetaan natriumkloridi vaiheen (e) väliaineesta;

g) pestään erotettu NaCl kyllästetyllä natriumsuolaliuoksella jäljelle jääneen metaanisulfonihapon poistamiseksi;

h) poistetaan kloorivetyhappo ja vesi saadusta vaiheen (g) väliaineesta tislaamalla ilmakehän paineessa;

i) erotetaan metaanisulfonihappo ja fosforihapoke saadusta vaiheen (h) väliaineesta tyhjiötislauksella, jolloin saadaan oleellisesti kuiva vedetön metaanisulfonihapon/fosforihapokkeen seos.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että kyseinen omega-amino-C_{2-6}-alkylideeni-1,1-bisfosfonihappo on valittu ryhmästä 4-amino-1-hydroksi-butylideeni-1,1-bisfosfonihappo, 2-amino-1-hydroksi-isobutylideeni-1,1-bisfosfonihappo, 3-amino-1-hydroksipropylideeni-1,1-bisfosfonihappo, 5-amino-1-hydroksipentylideeni-1,1-bisfosfonihappo ja 6-amino-1-hydroksiheksylideeni-1,1-bisfosfonihappo.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että kyseinen omega-amino-C_{2-6}-alkylideeni-1,1-bisfosfonihappo on 4-amino-1-hydroksi-butylideeni-1,1-bisfosfonihappo.

Patentkrav

1. Process, kännetecknad av att den består av stegen:

(i) bringande ett vattenhaltigt medium som innehåller metansulfonsyra och natriumsalter av fosfonsyra i kontakt med klorvätesyra, så att halten HCl är ungefär 6N eller över, varvid natriumkloriden faller ut;

(ii) separering av natriumkloriden ur det vattenhaltiga mediet i steg (i);

(iii) tvättning av den separerade natriumkloriden med mättad vattenhaltig natriumsaltlösning, för att avlägsna kvarbliven metansulfonsyra;

(iv) avlägsning av klorvätesyran och vatten från det erhållna vattenhaltiga mediet i steg (iii) genom destillation i atmosfäriskt tryck;

(v) separering av metansulfonsyra och fosfonsyran från det i steg (iv) erhållna mediet, som innehåller små mängder av HCl och H_2O, genom vacuumdestillation, varvid en torr blandning av metansulfonsyra och fosfonsyra erhålls.

2. Process enligt patentkrav 1, kännetecknad av att halten av ifrågavarande HCl är mellan 6N - 10N.

3. Process enligt patentkrav 2, kännetecknad av att halten av ifrågavarande HCl är 8N.

4. Process enligt patentkrav 1, kännetecknad av att steg (iv) sker i en temperatur som varierar mellan ungefär 108 - 110 °C, i atmosfäriskt tryck.

5. Process enligt patentkrav 1, kännetecknad av att i steg (iv) ungefär 80 - 90 % av HCl och H_2O avlägsnas.

6. Process enligt patentkrav 1, kännetecknad av att vacuumdestillationen i steg (v) sker i en temperatur om 80 - 110 °C i reducerat tryck, 3 - 7 mmHg.

7. Process enligt patentkrav 5, kännetecknad av att ifrågavarande temperatur är ungefär 100 °C och ifrågavarande reducerat tryck är ungefär 5 mmHg.

8. Process enligt patentkrav 1, kännetecknad av att den i steg (v) erhållna blandningen innehåller ungefär 60 - 90 vikt-% MSA och 30 - 10 vikt-% fosfonsyra.

9. Process enligt patentkrav 1, kännetecknad av att ifrågavarande alkaliska vattenhaltiga lösning i steg (i) vidare innehåller omega-amino-C_{2-6}-alkyliden-1,1-bisfosfonsyra, som är vald ur gruppen 4-amino-1-hydroxi-butyliden-1,1-bisfosfonsyra, 2-amino-1-hydroxi-isobutyliden-1,1-bisfosfonsyra, 3-amino-1-hydroxipropyliden-1,1-bisfosfonsyra, 5-amino-1-hydroxipentyliden-1,1-bisfosfonsyra och 6-amino-1-hydroxihexyliden-1,1-bisfosfonsyra.

10. Process enligt patentkrav 9, kännetecknad av att ifrågavarande omega-amino-C_{2-6}-alkyliden-1,1-bisfosfonsyra är 4-amino-1-hydroxi-butyliden-1,1-bisfosfonsyra.

11. Väsentligen torr metansulfonsyra/fosfonsyra blandning, som är framställd enligt steg (v) i patentkrav 1.

12. Process, kännetecknad av att den består av stegen:

a) bringande att ett vattenhaltigt medium, som innehåller omega-amino-C_{2-6}-alkyliden-1-hydroxi-1,1-bisfosfonsyra, metansulfonsyra, fosfonsyra och fosforsyrasalter i kontakt med en kalciumkloridförening, så att andelen kalciumklorid är 2 - 10 viktdelar, räknat som vattenfritt salt, per 100 volymenheter medium;

b) bringande av lösningen från steg (a) i kontakt med en tillräcklig mängd kalciumoxid för att erhålla en utfällning av salter som innehåller kalcium/fosfor;

c) bringande av blandningen från steg (b) i kontakt med en syra för att justera den vattenhaltiga delens pH till ungefär 6 - 8 för att åstadkomma väsentligen full-

ständig utfällning av salter som innehåller kalcium, fosfor;

d) separering av den ifrågavarande utfällda blandningen av salter som innehåller kalcium/fosfor från det vattenhaltiga mediet;

e) bringande av det vattenhaltiga mediet som innehåller metansulfonsyra och fosfonsyra salter i steg (d) i kontakt med klorvätesyra så att halten av HCl är ungefär 6N eller över för att fälla ut natriumklorid;

f) separering av natriumkloriden i steg (e) från mediet;

g) tvättning av den separerade NaCl med en mättad natriumsaltlösning för att avlägsna kvarbliven metansulfonsyra;

h) avlägsning av klorvätesyra och vatten från det i steg (g) erhållna mediet genom destillation i atmosfäriskt tryck;

i) separering av metansulfonsyra och fosfonsyra från det i steg (h) erhållna mediet genom vacuumdestillation, varvid erhålls en väsentligen torr blandning av metansulfonsyra/fosfonsyra.

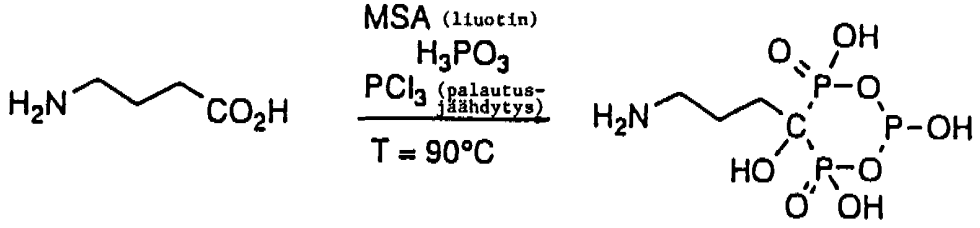
13. Process enligt patentkrav 12, kännetecknad av att den ifrågavarande omega-amino-C_{2-6}-alkyliden-1,1-bisfosfonsyra, är vald ur gruppen 4-amino-1-hydroxi-butyliden-1,1-bisfosfonsyra, 2-amino-1-hydroxi-isobutyliden-1,1-bisfosfonsyra, 3-amino-1-hydroxipropyliden-1,1-bisfosfonsyra, 5-amino-1-hydroxipentyliden-1,1-bisfosfonsyra och 6-amino-1-hydroxihexyliden-1,1-bisfosfonsyra.

14. Process enligt patentkrav 13, kännetecknad av att den ifrågavarande omega-amino-C_{2-6}-alkyliden-1,1-bisfosfonsyra, är 4-amino-1-hydroxi-butyliden-1,1-bisfosfonsyra.

Kuvio 1

Synteettisen prosessin kokonaiskemia valmistettaessa natriumalendronaattia

Vaihe 1: Bisfosfonointireaktio

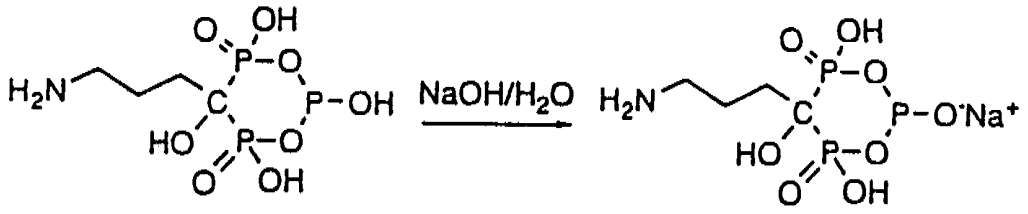


γ-aminobutyyrihappo
MP 103,1

Pyrofosfonaatti
MP 295

+ HCl (g) + oligomeeri

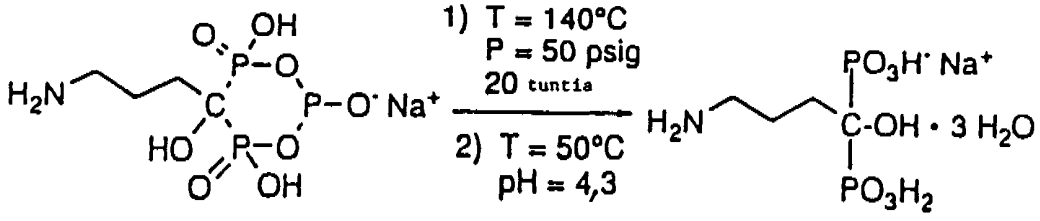
Vaihe 2: Vesipitoinen sammutus/pH:n säätö



Pyrofosfonaatti
MP 295

Natriumpyrofosfonaatti
MP 295

Vaihe 3: Hydrolyysi/epäpuhdas kiteytys



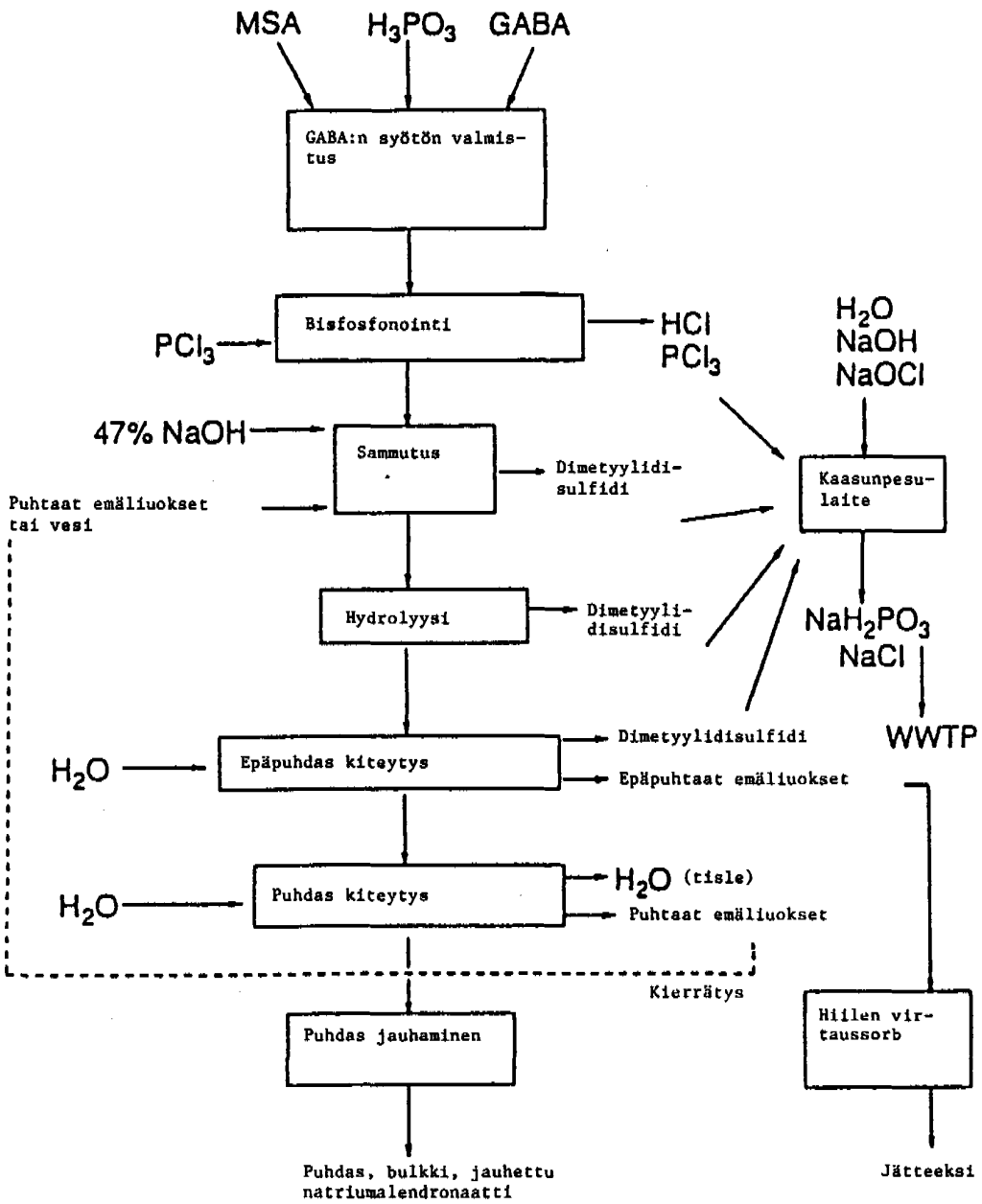
Natriumpyrofosfonaatti
MP 295

Natriumalendronaattitrihydraatti
MP 325,1

Kuvio 2

Kokonaisprosessin virtauskaavio natriumalendronaatin valmistuksessa

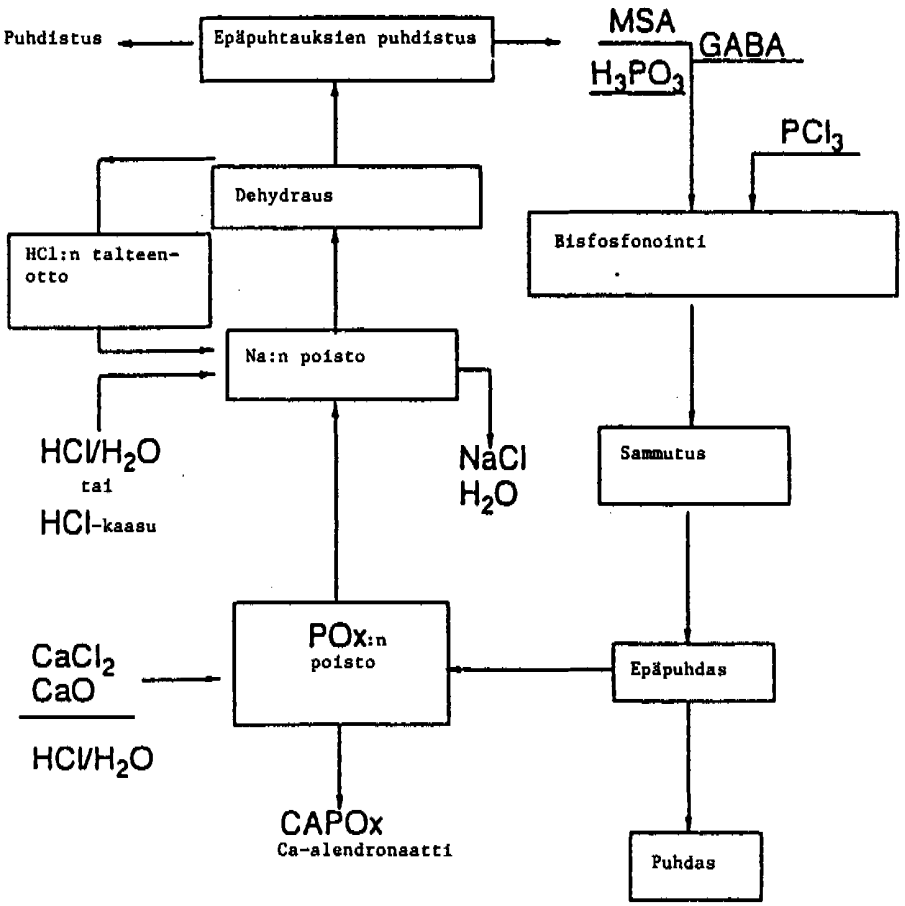
Natriumalendronaattiprosessin virtauskaavio



Kuvio 3

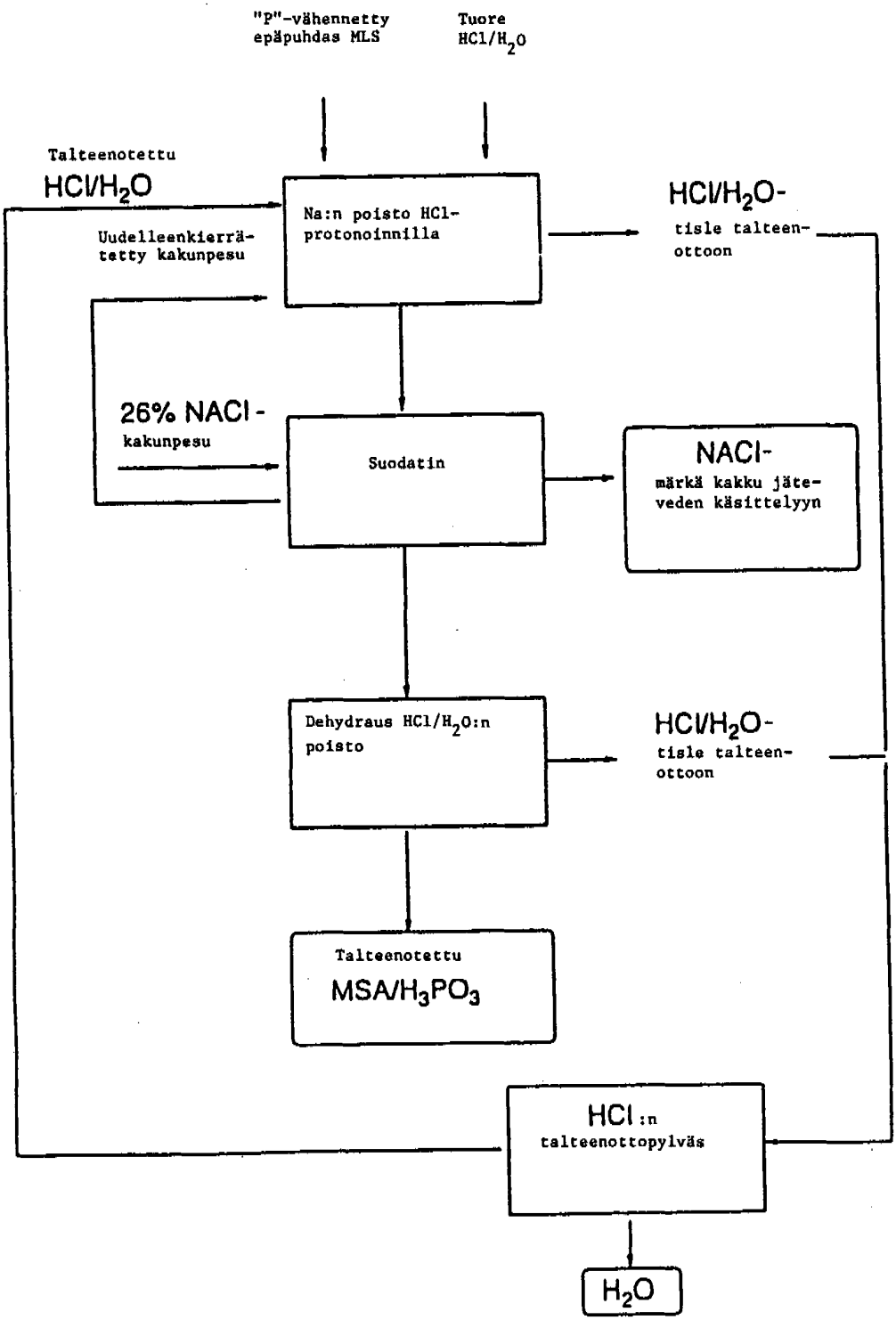
Natriumalendronaatti

MSA/PO_3:n talteenoton/kierrätyksen kokonaisprosessin virtauskaavio



Kuvio 4

Natriumalendronaatin virtauskaavio liuottimen talteenotolle



Kuvio 5

Natriumalendronaatti

Fosforin poisto

