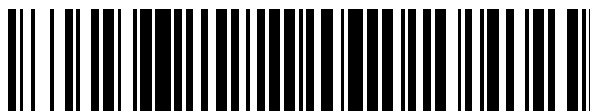


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 129**

51 Int. Cl.:

C01D 7/12 (2006.01)

C01D 7/26 (2006.01)

C01D 7/35 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2012 PCT/EP2012/004679**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2012 E 12784210 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2788289**

54 Título: **Carbonato de sodio libre de agua, con bajo contenido en poros**

30 Prioridad:

09.12.2011 EP 11009721

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.04.2020

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**KLATYK, JENS;
PETH, HANS-KURT;
WEDEL, THORSTEN y
MODELMOG, GUENTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 753 129 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Carbonato de sodio libre de agua, con bajo contenido en poros

La presente invención se refiere a un carbonato de sodio libre de agua, con bajo contenido en poros, altamente puro para su uso en formulaciones farmacéuticas y en la industria alimentaria. Además se facilita un nuevo procedimiento para la preparación de este carbonato de sodio.

Estado de la técnica

El carbonato de sodio libre de agua ("soda calcinada") se usa para una pluralidad de procesos técnicos, farmacéuticos y de tecnología de alimentos y en las más diversas formulaciones. En estas formulaciones éste actúa entre otras cosas de manera alcalinizante – sin embargo con frecuencia se considera también, debido a su propiedad de desarrollar con ácidos diluidos una liberación de dióxido de carbono, en el desarrollo de formulaciones de preparados "efervescentes".

Para la preparación de carbonato de sodio que contiene agua se conocen distintos procedimientos. A este respecto se produce el carbonato de sodio como deca-, hepta- o monohidrato. Se obtiene carbonato de sodio libre de agua habitualmente mediante calcinación o calentamiento del monohidrato.

El procedimiento más antiguo para la preparación de carbonato de sodio libre de agua se desarrolló en 1790 por Leblanc. En éste, a partir de sulfato de sodio mediante calentamiento con cal y carbón se obtiene el Na_2CO_3 , CaS y dióxido de carbono. El carbonato de sodio se separa mediante lixiviación del producto de reacción. Los inconvenientes de este procedimiento son el CaS y HCl que se producen como productos secundarios así como el alto consumo de energía. Este procedimiento se reemplazó por el procedimiento de Solvay desarrollado en 1861. Según esto se introduce en una solución de cloruro de sodio casi insaturada en primer lugar amoníaco y a continuación dióxido de carbono. Debido a ello se forma el hidrogenocarbonato de sodio difícilmente soluble. Mediante calentamiento se obtiene a partir del monohidrato de carbonato de sodio separado el carbonato de sodio libre de agua deseado.

Por Toyo Soda se describe en el documento DE 29 26 380 A1 un procedimiento, según el cual se prepara carbonato de sodio libre de agua a partir de una solución concentrada de una mezcla de cloruro de sodio y carbonato de sodio. El carbonato de sodio deseado se cristaliza en la solución concentrada.

Por Tianjin Chemical Reagent Res. de nuevo se describe en el documento CN101712480A un procedimiento similar, en el que se separan iones metálicos perturbadores tal como Mg^{2+} , Ca^{2+} y Fe^{2+} mediante adición de peróxido de hidrógeno de soluciones de carbonato de sodio. Los cristales de carbonato de sodio se separan mediante filtración. El producto cristalino obtenido se seca a continuación. Aunque mediante el último procedimiento debe mejorarse la pureza del producto industrial, no es adecuado el producto para la preparación de productos farmacéuticos.

Debido a la baja demanda energética se prefiere cada vez más la obtención de carbonato de sodio a partir de fuentes naturales. Se conocen yacimientos naturales por ejemplo de Trona (EE.UU.), los grandes lagos salados en Egipto (Wadi Natrum) y Norteamérica y Sudamérica. El carbonato de sodio libre de agua deseado se obtiene a partir de esto mediante procesos de disolución, purificación y concentración o bien calcinación.

Así se conoce por la patente japonesa JP 46026101B4 un procedimiento en el que se prepara una solución de carbonato de sodio que se mezcla con NaOH. En la solución así obtenida se introduce gas CO_2 . Mediante una evaporación a vacío se obtiene una solución saturada, en la que de nuevo se cristaliza el monohidrato, cuando se añade NaOH adicional. El inconveniente de este procedimiento es que debe introducirse por un lado gas CO_2 para conseguir una cristalización del monohidrato. Por otro lado tras la separación debe realizarse una calcinación separada para obtener el carbonato de sodio libre de agua.

El carbonato de sodio libre de agua es higroscópico y puede unir incluso hasta el 10 % en peso de agua del entorno sin que parezca húmedo. A este respecto se produce la nueva formación del monohidrato. Esta capacidad de unión a agua marcada del carbonato de sodio libre de agua puede conducir a problemas de estabilidad en formulaciones farmacéuticas - en particular cuando están contenidas sustancias sensibles a la humedad. Además, mediante el agua absorbida pueden producirse reacciones de decoloración.

Un problema considerable resulta sin embargo mediante un desarrollo de dióxido de carbono indeseado en presencia de componentes de formulación que reaccionan de manera ácida. En particular en las denominadas formulaciones efervescentes puede conducir este desarrollo de dióxido de carbono anticipado a una presurización en envases acabados y a su destrucción ("abombamiento").

Objetivo

Por tanto, el objetivo de la presente invención es facilitar un procedimiento económico, que pueda realizarse con ahorro de energía de manera sencilla para la preparación de carbonato de sodio libre de agua, altamente puro, mediante lo cual puede facilitarse un producto que no presente los inconvenientes enumerados, que sea estable en

almacenamiento y debido a su estructura morfológica tiende menos a la liberación de CO₂ en presencia de ácidos y que tenga una higroscopicidad más baja en comparación con carbonatos de sodio libres de agua habituales en el comercio.

Breve descripción de la invención

- 5 Se encontró que mediante un procedimiento de preparación sintético se obtiene un carbonato de sodio cristalino, que se caracteriza por un contenido en agua especialmente bajo y por tanto puede designarse como libre de agua y que tiene una superficie especialmente baja con un volumen de poros muy bajo. En registros REM se muestra que el carbonato de sodio libre de agua preparado según el procedimiento nuevamente desarrollado presenta una estructura de superficie especialmente compacta en comparación con el carbonato de sodio libre de agua, convencional, que puede obtenerse en el comercio. Estas nuevas propiedades conducen a una compatibilidad mejorada con otros coadyuvantes y principios activos, en particular con coadyuvantes y principios activos sensibles a la hidrólisis con al mismo tiempo higroscopicidad claramente reducida.

En particular se caracteriza el carbonato de sodio libre de agua porque éste

- 15 a) está constituido por partículas con una estructura de superficie lisa, con bajo contenido en poros, b) tiene una superficie BET inferior a 1 m²/g, preferentemente inferior a 0,5 m²/g, en particular preferentemente inferior a 0,2 m²/g y c) tras su preparación presenta una pérdida por secado de no más del 0,2 % en peso, preferentemente de menos del 0,15 % en peso. Además éste presenta una capacidad de absorción de vapor de agua (DVS) de <5 % en peso con el 60 % de humedad relativa; < 10 % en peso con el 70 % de humedad relativa; <15 % en peso con el 80 % de humedad relativa y < 40 % en peso con el 90 % de humedad relativa. Mediante determinación acidimétrica se determinó para el carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con la invención un contenido en carbonato de sodio del 99,5 al 100 %. Por consiguiente puede facilitarse al usuario un carbonato de sodio libre de agua, altamente puro, que en comparación con productos convencionales presenta propiedades esencialmente mejoradas, en particular cuando se usa para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

- 25 Para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de este carbonato de sodio libre de agua novedosos con propiedades mejoradas se prepara una solución acuosa, en la que

- a) están disueltos hidrogenocarbonato de sodio (NaHCO₃) y solución de hidróxido de sodio (NaOH) en una relación molar de 1 : 1 a 1 : 1,3

y

- 30 b) están disueltos hidrogenocarbonato de sodio y solución de hidróxido de sodio en una cantidad tal que la solución presenta a 65 °C una densidad en el intervalo de 1,2 a 1,4 g/ml, preferentemente en el intervalo de 1,25 a 1,34 g/ml, de manera especialmente preferente en el intervalo de 1,28 a 1,31 g/ml,

- c) la solución se mezcla sucesivamente con una cantidad catalítica de peróxido de hidrógeno y con carbón activo y se filtra tras mezclado suficiente

- 35 y

d) se alimenta la solución transparente obtenida a un aparato de cristalización, en el que mediante evaporación a vacío a temperatura elevada se separa líquido y se ajusta una densidad de suspensión en el intervalo de 1,54 - 1,86 g/ml, preferentemente de 1,58 - 1,82 g/ml, de manera especialmente preferente en el intervalo de 1,62 - 1,78 g/ml, con la que se realiza la cristalización,

- 40 e) los cristales formados se separan mediante filtración, centrifugación o separación por proyección y f) a una temperatura en el intervalo de 60 -70 °C se introducen en un secador y con mezclado continuo a una temperatura de 115 a 125 °C se secan hasta que el producto obtenido presenta una pérdida por secado de no más del 0,2 % en peso.

- 45 Se consiguen buenos resultados de cristalización cuando la temperatura durante la cristalización se ajusta en el intervalo de 50 a 95 °C y la densidad de la suspensión se encuentra en el intervalo de 1,54 - 1,86 g/ml, en particular cuando la temperatura se ajusta en el intervalo de 55 a 90 °C y la densidad de la suspensión se encuentra en el intervalo de 1,62 a 1,78 g/ml.

Preferentemente se realiza la cristalización en un cristizador en bucle. En una forma de realización especial se conduce el cristalizado obtenido desde el cristizador por medio de husillo mezclador hasta un hidroextractor de tamiz, se lava con agua y se introduce a través de un secador de flujo en un secador-mezclador.

- 50 En una forma de realización preferente se conduce el cristalizado a través de un husillo transportador a un secador de lecho fluidizado y se seca a una temperatura en el intervalo de 175 a 200 °C, preferentemente en el intervalo de 180 a 195 °C, en particular preferentemente a 187 °C, con un tiempo de permanencia suficiente, de modo que el producto obtenido presenta una pérdida por secado de no más del 0,2 % en peso.

- 55 Dependiendo de las condiciones previas dadas puede realizarse la cristalización de manera discontinua o de manera continua. Preferentemente se realiza la cristalización de manera continua, con lo que pueden aprovecharse las condiciones de cristalización más favorables.

El carbonato de sodio libre de agua preparado de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para su uso

en preparaciones galénicas, en particular en formulaciones éticas y OTC. Éste puede usarse en formulaciones efervescentes que contienen vitaminas y/o minerales y/u oligoelementos y/o principios activos sensibles a la hidrólisis y conduce a propiedades mejoradas de estos productos, tal como por ejemplo estabilidad al largo plazo mejorada. Especialmente adecuado es el carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con la invención para su uso en formulaciones efervescentes que contienen principios activos de acción ácida y/o principios activos sensibles a la hidrólisis, tal como vitamina C o ácido acetilsalicílico, ya que tiende esencialmente menos a disociar CO₂ en presencia de aditivos ácidos o principios activos ácidos. A este respecto puede usarse el carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con la invención tanto en el estado no modificado como también en el estado modificado. Al estado modificado pueden pertenecer modificaciones en la distribución de grano, por ejemplo mediante fraccionamiento por tamizado o mediante molienda, también modificaciones en la superficie del material, tal como por ejemplo mediante la aplicación de recubrimientos así como otras manipulaciones. Las propiedades mejoradas tienen la ventaja de que las formulaciones preparadas presentan mejores estabilidades a largo plazo y se llega a una presurización esencialmente más baja en envases cerrados, tal como por ejemplo en tubos para fármacos, sobres cerrados de manera hermética al aire o envases de tipo blíster.

Mediante estas propiedades obtiene el formulador en la industria farmacéutica, en la industria alimentaria o también en campos técnicos un material que mejora la estabilidad de su producto final. Adicionalmente se ralentiza el desarrollo de dióxido de carbono en presencia de ácidos de formulaciones. Esto tiene como consecuencia, tal como se ha mencionado ya anteriormente, una estabilidad en almacenamiento mejorada del producto acabado envasado.

Como consecuencia de esto tiene el producto preparado de acuerdo con la invención en comparación con artículos habituales en el comercio propiedades especialmente ventajosas. A este respecto se trata de un carbonato de sodio libre de agua, altamente puro preparado de manera sintética, que cumple los requerimientos de la PhEur (Farmacopea Europea), BP (Farmacopea Británica), NF (Compendios USP/NF) y presenta un contenido de no menos del 99,5 % en peso de carbonato de sodio, así como una pérdida por secado de no más del 0,2 % en peso. Este contenido puede determinarse de manera acidimétrica y se determina con respecto a la sustancia secada. En particular se trata de un producto con contenido en agua muy bajo que si bien presenta una estructura de grano más gruesa, sin embargo tiene también una densidad aparente y densidad de masa apisonada claramente más alta. El ángulo de inclinación de flujo más bajo del producto puede considerarse como indicador de un comportamiento de flujo mejorado de la masa de polvo. La evaluación de los registros REM de muestras de producto muestra que el carbonato de sodio preparado de acuerdo con la invención presenta una superficie de cristal claramente más lisa y con ello una superficie BET claramente más baja que los artículos habituales en el comercio, unido con un volumen de poros claramente más bajo, tal como muestran los valores de los ejemplos 1 y 2 en la tabla 3. Esto último puede determinarse mediante intrusión de mercurio.

El material muestra una higroscopicidad claramente más baja que el carbonato de sodio conocido y tiene directamente tras la preparación un contenido en agua extremadamente bajo sin etapa de secado especial. Tal como han dado como resultado las mediciones, el contenido en agua directamente tras la preparación del producto asciende a no más del 0,2 % en peso, preferentemente a menos del 0,15 % en peso.

El producto de acuerdo con la invención presenta una superficie lisa. Mediante registros REM se muestra que éste tiene al mismo tiempo una baja porosidad. Ambas cosas dan como resultado una capacidad de absorción de agua reducida.

De esto resultan distintas propiedades ventajosas. Por ejemplo reacciona el material en formulaciones galénicas de manera claramente más lenta, en particular con sustancias sensibles a la hidrólisis y presenta de manera condicionada por ello una estabilidad en almacenamiento mejorada.

Mediante la absorción de agua retardada en comparación con carbonato de sodio convencional se retarda, en particular en formulaciones con un componente que reacciona de manera ácida, el desarrollo de dióxido de carbono en forma de gas y con ello se evita un hinchamiento anticipado por ejemplo de envases de tipo blíster o la separación por explosión de tapones de envases de tipo tubo.

En polvos efervescentes o comprimidos efervescentes se consigue mediante la reacción ralentizada en agua con el componente de formulación ácido, por ejemplo con ácido cítrico, también una ralentización de la formación de dióxido de carbono y así se evita un desbordamiento demasiado intenso de la solución lista para beber.

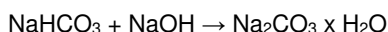
50 Procedimiento de preparación:

Hasta ahora se prepara carbonato de sodio mediante una cristalización discontinua. Según el nuevo procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse la cristalización igualmente de manera discontinua, sin embargo se configuran las condiciones de manera esencialmente más ventajosa cuando el procedimiento se realiza de manera continua a diferencia del procedimiento convencional, y en particular se realiza una cristalización continua. De esta manera es posible dejar transcurrir la cristalización en condiciones continuamente iguales, de modo que se obtenga un producto siempre igual. Preferentemente se realiza la preparación de manera continua en un cristizador en bucle. A continuación se describe la preparación de correspondientes productos y se aclara en más detalle mediante los ejemplos 1 y 2 dados. Los ejemplos dados se diferencian en particular mediante el tipo de secado

final/calcinación. En sí se trata de una calcinación en condiciones suaves, dado que esta etapa de procedimiento se realiza a temperaturas bastante bajas. En esta fase, a partir del carbonato de sodio hidratado obtenido de manera primaria se forma el carbonato de sodio libre de agua deseado. En este contexto significa calcinación en condiciones suaves que la disociación de agua se realiza de acuerdo con la invención a temperaturas de aproximadamente 110 a aproximadamente 200 °C, dependiendo de la configuración del secador y del tiempo de secado deseado, mientras que habitualmente la calcinación con disociación de agua se realiza preferentemente en algunos cientos de grados, es decir a de 300 a 400 °C o bien más.

Para la realización del procedimiento se prepara una solución acuosa de carbonato de sodio lo más puro posible y solución de hidróxido de sodio. En esta solución se cristaliza en una primera etapa en condiciones adecuadas carbonato de sodio como monohidrato. Para este fin se prepara una solución de hidróxido madre, en la que están disueltos hidrogenocarbonato de sodio y solución de hidróxido de sodio en una relación molar de 1 : 1 a 1 : 1,3 , preferentemente en una relación de 1 : 1,1. Es decir que en particular mediante un exceso bajo de solución de hidróxido de sodio pueda conseguirse una cristalización mejorada.

Para la aceleración de la reacción



se añade a la mezcla de reacción una cantidad proporcionalmente baja de solución de H₂O₂ (al 30 %), y concretamente ha resultado que una adición en la relación de hidrogenocarbonato de sodio/solución de hidróxido de sodio con respecto a solución de H₂O₂ (al 30 %) en el intervalo de 700 : 1 a 900 : 1, preferentemente de 800 : 1 a 760 : 1, en particular preferentemente de 780 : 1 con respecto al peso de la solución total es especialmente ventajosa. La solución se calienta con agitación durante algunos minutos, preferentemente de 10 a 15 minutos, y para el posterior procesamiento se enfría de nuevo hasta una temperatura adecuada en el intervalo de 50 a 70 °C. Esta solución se deja en reposo durante algunas horas hasta que haya finalizado la reacción. Tras aproximadamente de 6 a 10 horas, preferentemente tras 8 horas puede procesarse posteriormente la solución. A continuación del tiempo de reposo se mezcla la solución así obtenida con carbón activo en una relación en peso de hidrogenocarbonato de sodio/solución de hidróxido de sodio con respecto a carbón activo en una relación de 20000 : 1 a 10000 : 1, preferentemente de 16500 : 1 a 14000 : 1, en particular preferentemente de 15600 : 1, con respecto al peso de la solución total y se mezcla de manera intensiva. Tras mezclado suficiente con agitación se filtra la solución con un dispositivo adecuado, preferentemente con el uso de instalaciones de filtro que presentan filtros finos con un ancho de poro de 1 µm.

Mediante la cantidad en peso de hidrogenocarbonato de sodio y solución de hidróxido de sodio, disuelta en la solución, presenta la solución a 65 °C una densidad en el intervalo de 1,2 a 1,4 g/ml, preferentemente en el intervalo de 1,25 a 1,34 g/ml, de manera especialmente preferente en el intervalo de 1,28 a 1,31 g/ml.

Esta solución transparente, filtrada se alimenta al aparato de cristalización. Preferentemente se trata a este respecto de un cristizador en bucle que puede calentarse con regulación del nivel de llenado, en el que puede conducirse la solución y puede recircularse por bombeo con una bomba. En particular es posible solicitar el cristizador con vacío, de modo que la cristalización pueda realizarse de manera continua con evaporación a vacío. Para la realización de la cristalización se ajusta mediante evaporación del agua, dependiendo de la temperatura ajustada, una densidad de suspensión en el intervalo de 1,54 - 1,86 g/ml, preferentemente de 1,58 - 1,82 g/ml, de manera especialmente preferente en el intervalo de 1,62 - 1,78 g/ml. Tal como se describe en el ejemplo 1, se ajusta a una temperatura en el intervalo de 70 - 90 °C y una presión de aproximadamente 67 mbar una densidad de suspensión de 1,62 - 1,78 g/ml. Para obtener un producto uniforme y para poder conseguir un rendimiento de producto constante, es importante prestar atención durante la realización de la cristalización a que se cumpla la densidad de suspensión y la temperatura se encuentre en el intervalo predeterminado. Los resultados óptimos se obtienen en estas condiciones cuando la densidad de suspensión durante la cristalización se encuentra en 1,70 g/ml y la temperatura se mantiene a 80 °C. Para la realización continua de la cristalización se introduce posteriormente solución de hidróxido continuamente preparada, que presenta a 65 °C una densidad de suspensión de aproximadamente 1,28 - 1,31 g/ml y tal como la solución usada de manera originaria se ha tratado previamente con solución de H₂O₂, carbón activo y mediante filtración.

Si se realiza la cristalización a temperatura más baja, puede ajustarse la densidad de suspensión con un valor más alto. Si se realiza por ejemplo la cristalización a temperaturas en el intervalo de 50 a 60 °C, preferentemente a 55 °C, puede ajustarse la densidad de la solución en suspensión a ser posible en el intervalo de 1,72 - 1,75 g/ml. Sin embargo en cualquier caso es aconsejable cumplir una densidad de suspensión en el intervalo de 1,62 - 1,78 g/ml para poder garantizar una separación rápida del cristalizado.

De manera correspondiente a la realización del procedimiento continuo se conduce en circulación la solución de hidróxido madre y se rellena de manera continua con hidrogenocarbonato de sodio y solución de hidróxido de sodio y, tal como se ha descrito anteriormente, se trata previamente antes de que se use la solución de nuevo para la cristalización. Sin embargo es también posible llenar en parte con correspondiente solución recién preparada, de modo que se cristalicen mezclas de reacción con adición de solución de hidróxido madre en una cantidad del 0 al 100 %, con respecto a la solución total.

El cristalizado que se forma se separa de la solución mediante dispositivos adecuados por medio de filtración, centrifugación o separación por proyección. Por ejemplo, la pasta de cristalizado formada puede bombearse por medio del husillo mezclador hasta un hidroextractor de tamiz (husillo rascador de 4 pasos con 0,25 mm de tejido metálico), donde se lava el producto con algo de agua y se introduce en un secador-mezclador a través de un
 5 secador de flujo. Con mezclado continuo se seca el producto obtenido durante al menos 10 horas y se transforma el monohidrato en el carbonato de sodio libre de agua deseado. El secador-mezclador usado se llena para este fin con aproximadamente 1000 kg de carbonato de sodio cristalino húmedo y se ajusta la potencia de calor de modo que se
 10 ajusta una temperatura en el intervalo de 115 a 125 °C. El secado se finaliza cuando el producto obtenido en forma de carbonato de sodio libre de agua presenta una pérdida por secado de no más del 0,2 % en peso, preferentemente de menos del 0,15 % en peso. Con las cantidades de producto dispuestas en el secador-mezclador es esto el caso tras aproximadamente 10 horas.

En lugar de en un secador-mezclador puede realizarse el secado posterior con formación del carbonato de sodio libre de agua también en un lecho fluidizado. Un lecho fluidizado de este tipo puede presentar distintas configuraciones conocidas por el experto. Para la realización del ejemplo 2 reproducido en esta descripción se usó
 15 un secador de lecho fluidizado de 3 zonas

En el ejemplo 1 descrito se realiza el secado en un secador-mezclador que puede calentarse a vacío (secador a vacío). En el caso del secador se trata de un secador de husillo en forma de cono que puede obtenerse en el comercio. Debido a las dimensiones del secador y su configuración se garantizan un intercambio de calor uniforme y un mezclado continuo del producto durante el secado. En el secador a vacío se realiza el secado con
 20 aproximadamente de 20 a 60 mbar, preferentemente con de 35 a 45 mbar. La temperatura de secado en el intervalo de 115 a 125 °C se regula durante el proceso de secado con calentamiento con vapor indirecto con aproximadamente 4 bar. Mediante la solicitación a vacío se realiza en un tiempo de secado acortado un secado especialmente cuidadoso. Para este fin pueden usarse también otros secadores-mezcladores de distinta configuración, que cumplan el mismo fin y puedan hacerse funcionar preferentemente de manera continua.

De distinta manera a lo descrito en el ejemplo 1 se realiza por el contrario en el ejemplo 2 el secado final en un lecho fluidizado con aire caliente, y concretamente de manera que se ajuste una temperatura en el intervalo de 175 a 200 °C. Preferentemente se realiza el secado a una temperatura en el intervalo de 180 a 195 °C. En la realización especial del ejemplo 2 se ajusta una temperatura de 187 °C. A esta temperatura se obtiene un producto con las propiedades mejoradas expuestas, tal como están reproducidas en las siguientes tablas para el producto del
 30 ejemplo 2. El lecho fluidizado usado para la realización del ejemplo 2 es un secador de lecho fluidizado de 3 zonas con una longitud de 4550 mm, una anchura de 450 mm, una presa en la 1ª zona de 130 mm y una presa en el lado de salida con una dimensión de 200 mm. Para el secado del cristalizado pueden usarse también secadores de lecho fluidizado con otras dimensiones y configuraciones, sin embargo es esencial tanto en el secado en el secador-mezclador como también en el secador de lecho fluidizado que el secado y la calcinación pueda realizarse en una
 35 etapa a temperaturas relativamente suaves y con mezclado continuo. En el secador de lecho fluidizado se realiza esto mediante la vorticidad continua, que se realiza durante el secado, de las partículas de producto cristalinas en el flujo de gas caliente.

Tras el enfriamiento del producto en la zona de enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 24 °C se obtiene un carbonato de sodio libre de agua como producto, que presenta una pérdida por secado de no más del 0,2
 40 % en peso. Preferentemente presenta el producto una pérdida por secado de menos del 0,15 % en peso con un contenido en carbonato de sodio de no menos del 99,5 % en peso. Especialmente para un producto que se prepara de manera correspondiente a la descripción del ejemplo 2, se encuentra el contenido en carbonato de sodio, determinado de manera acidimétrica, en el intervalo del 99,6 - 99,7 % en peso.

El carbonato de sodio libre de agua preparado de acuerdo con la invención presenta propiedades especialmente ventajosas para el procesamiento posterior para obtener formulaciones farmacéuticas. Tal como muestran los ejemplos 1 y 2 dados, los productos de acuerdo con la invención tienen densidades aparentes en el intervalo de 1,050 a 1,140 g/ml, y presentan una densidad de masa apisonada en el intervalo de 1,18 a 1,30 g/ml. Además, los ángulos de talud de los productos preparados de acuerdo con la invención se encuentran en el intervalo de 30,0 ° a 31,5 °, de manera que éstos puedan procesarse especialmente bien o puedan usarse dado el caso tras fraccionamiento de grano previo mediante tamizado o molienda en preparaciones galénicas en forma de formulaciones farmacéuticas sólidas, tal como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados o cápsulas para la administración oral. En el presente documento pueden procesarse éstos de nuevo especialmente bien con aditivos y principios activos ácidos o de acción ácida.

Condiciones para la preparación:

55 Las condiciones para la preparación del producto de acuerdo con la invención resultan de la siguiente descripción de preparación en los ejemplos 1 y 2. Las propiedades de producto resultan de los datos de caracterización físicos medidos, que están resumidos en las tablas 1 a 6.

Propiedades de producto y su determinación

Las propiedades del carbonato de sodio altamente puro descrito en el presente documento en su uso como

- coadyuvante de preparación de comprimidos y como parte constituyente en formulaciones farmacéuticas se determinan en particular mediante el tamaño de las partículas, su estructura y naturaleza de la superficie, sin embargo también mediante el contenido en agua. Para tener un producto que pueda almacenarse, que a ser posible no libere CO₂, es importante preparar un producto a ser posible libre de agua. Para la preparación de productos en forma de comprimidos a partir del carbonato de sodio descrito son considerablemente importantes la densidad aparente, la densidad de masa apisonada y el ángulo de talud. Para poder preparar para poder productos siempre constantes a lo largo del tiempo y para poder comparar las propiedades de estos productos de partida debían usarse siempre los mismos procedimientos para la determinación. Por tanto se usan también en el presente caso para la evaluación de las propiedades procedimientos normalizados para la determinación de las distintas propiedades del producto.
1. La determinación de la densidad aparente se realiza de acuerdo con la norma DIN EN ISO 60: 1999 (Versión alemana); indicación en las tablas como "g/ml".
 2. La determinación de la densidad de masa apisonada se realiza de acuerdo con la norma DIN EN ISO 787-11: 1995 (Versión alemana) – indicación en las tablas como "g/ml".
 3. La determinación del ángulo de talud se realiza de acuerdo con la norma DIN ISO 4324: 1983 (Versión alemana); indicación en las tablas como "grado".
 4. La superficie se determina de acuerdo con BET y la realización y la evaluación se realizan tal como se describe en la cita bibliográfica "BET Surface Area by Nitrogen Absorption" de S.Brunauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9,1983), realizándose las mediciones con el aparato: ASAP 2420 de la empresa Micromeritics Instrument Corporation (EE.UU.), y concretamente bajo nitrógeno. La determinación se realiza con una pesada inicial de 3,0000 g y un calentamiento a 50 °C (10 h). En el caso de los valores indicados se trata del valor medio aritmético de tres determinaciones.
 5. La determinación del volumen de poros se realiza mediante intrusión de mercurio con un aparato de la empresa CE INSTRUMENTS (PASCAL 400), en un intervalo de presión de 0-70 atm para poros con un diámetro de 200000-2000 Å y en un intervalo de presión de 70-2000 atm para poros con un diámetro de 2000-36 Å usando muestras con una pesada inicial de aprox. 100 mg.
 6. La determinación del tamaño de partícula se realiza o bien
 - a) a través de difracción láser con dispersión en seco con el aparato Mastersizer 2000 con la unidad de dispersión Scirocco 2000 de la empresa Malvern Instruments Ltd. (RU). Las determinaciones se realizan con 1, 2 y 3 bar de contrapresión; evaluación según Fraunhofer; modelo de evaluación: fin general; índice de difracción 1.000; oscurecimiento: 7 - 20 %; tiempo de medición (snaps o bien ms) 7500; tasa de alimentación: 100 %.
La realización de la medición se realiza de acuerdo con la norma ISO 13320-1 así como de manera correspondiente a las indicaciones del manual técnico del fabricante del aparato; indicaciones en % en volumen
 - o
 - b) a través de difracción láser con dispersión en húmedo con el aparato Mastersizer 2000 con la unidad de dispersión en húmedo Hydro 2000S de la empresa Malvern Instruments Ltd. (RU). Como medio de dispersión se usa etanol, desnaturalizado con un 1 % de etilmetilcetona (n.º de art. 1.00974 Merck KGaA, Alemania); índice de difracción 1.360; oscurecimiento: 10 - 20 %; tiempo de medición (snaps o bien ms) 7500; número de revoluciones de agitador 2000 RPM; ninguna potencia de ultrasonidos. Antes de la medición se dispersa previamente la muestra durante 3 minutos en la célula de medición con agitación con 2000 RPM. La realización de la medición se realiza de acuerdo con la norma ISO 13320-1, así como correspondientes indicaciones del manual técnico del fabricante del aparato; indicación en % en volumen;
 - o
 - c) mediante tamizado en seco a través de una torre de tamizado: Retsch AS 200 control de la empresa Retsch (Alemania). Para la realización se pesa una cantidad de sustancia de aproximadamente 200,00 mg; el tiempo de tamizado: 30 minutos; intensidad: 1 mm; intervalo: 5 segundos. Se usan tamices de análisis con tejido de hilo metálico de acuerdo con la norma DIN ISO 3310; anchuras de tamizado (en µm): 710, 600, 500, 400, 355, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 32. La indicación de la distribución de cantidad por fracción de tamizado en las tablas está indicado como "% en peso del peso inicial".
 7. Para la determinación del contenido se disuelve 1 g de material en 50 ml de agua y se titula rápidamente con HCl (1 mol/l) frente a naranja de metilo. Tras el cambio de color se calienta hasta ebullición la solución durante dos minutos, se enfría y, en el caso necesario, se titula otra vez hasta el cambio de color.
1 ml de ácido clorhídrico (1 mol/l) corresponde a 0,052995 g de carbonato de sodio. El contenido se calcula con respecto a la sustancia secada. El modo de procedimiento principal para la determinación se ha descrito en la bibliografía técnica tal como por ejemplo en G. Jander, K.F. Jahr, H. Knoll "Maßanalyse - Theorie und Praxis der klassischen und der elektrochemischen Titrierverfahren", Verlag Walter de Gruyter, 1973 ISBN 3 11 005934 7.

8. La determinación de la pérdida por secado se realiza pesándose de manera exacta 2 g de sustancia y secándose al menos durante dos horas a 300 °C, es decir hasta obtener un peso constante. La indicación de la pérdida de peso se realiza en % en peso.
9. Condiciones de registro REM: aparato LEO 1530 (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania).
- 5 10. Dispositivo para el revestimiento mediante pulverización catódica de metales FCD 050 (Balzers Union, Liechtenstein) o EMITECH K575 (EM Technologies, Ashford (Kent), Inglaterra). Las muestras se fijan con una tabla conductora y se someten a pulverización catódica de metales con platino en atmosfera de argón.
- 10 11. Condiciones de TGA: instrumento: Auto TGA 2950 HR V5.4A, método: 20K / min., Res. 3, Sens. 5 -> 500, 74 ml de N₂ /min., crisol de Pt; indicación de pérdida de peso en % en peso; realización de la medición de acuerdo con las especificaciones del fabricante.
12. Condiciones de DVS: Surface Measurement Systems Ltd. RU 1996 - 2000, método: 0 – 98 %, 10 % de pasos, 25 °C, 0,0005 % min., Halfcycle.sao; realización de la medición de acuerdo con las especificaciones del fabricante.
- 15 13. Determinaciones de la densidad: por regla general mediante mediciones con diapasón, por ejemplo con aparatos de la empresa Anton Para GmbH/Austria; excepción: la determinación de la densidad en el cristizador se realiza mediante un medidor de flujo de masa de Coriolis, por ejemplo de la empresa Endress + Hauser Messtechnik GmbH + Co. KG/Alemania. Todas las mediciones se realizan de acuerdo con las descripciones de realización de los fabricantes de aparatos.

La presente descripción permite al experto usar de manera extensa la invención. También son realizaciones adicionales se parte por tanto de que un experto puede usar la descripción anterior en el alcance más amplio.

- 20 En el caso de posibles confusiones se entiende de por sí consultar las publicaciones y bibliografía de patentes citadas.

Para el mejor entendimiento y para la ilustración de la invención se proporcionan a continuación dos ejemplos que se encuentra en el contexto del área de protección de la presente invención. Estos ejemplos sirven también para la ilustración de posibles variantes. Debido a la validez general del principio de invención descrito no son adecuados sin embargo los ejemplos para reducir el área de protección de la presente solicitud sólo a éstos.

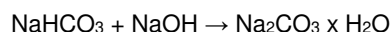
Además se entiende por el experto de por sí, que tanto en los ejemplos dados como también en la descripción restante se añaden las cantidades de componentes contenidas en las composiciones en la suma siempre sólo para dar el 100 % en peso o bien en mol, con respecto a la composición total y no pueden sobrepasar esto, aunque pudieran resultar valores más altos a partir de los intervalos de porcentaje indicados. Siempre que no se indique lo contrario se aplican por tanto indicaciones en % como % en peso o en mol, con excepción de relaciones que están reproducidas en indicaciones en volumen.

Las temperaturas indicadas en los ejemplos y la descripción así como en las reivindicaciones se aplican siempre en °C.

Ejemplos

35 Ejemplo 1

Reacción:



Productos químicos:

40 hidrogenocarbonato de sodio	23,8 kmol; 2000 kg de solución acuosa
solución de hidróxido de sodio 45 %	25,9 kmol, 2300 kg de solución acuosa
carbón activo	0,5 kg
peróxido de hidrógeno (al 30 %)	10 l
agua VE	3500 l

Producto-rendimiento: carbonato de sodio, libre de agua ≈ 1250 kg (aprox. 47 % d. t.)

45 Para la realización son necesarios los siguientes aparatos:

- 1 estación de carga de materias primas
 2 recipientes de mezcla de reacción 10000 l
 1 filtro de disco
 2 filtros control
 50 2 recipientes de filtrado puro 10000 l
 1 cristizador en bucle 6300 l
 1 recipiente de condensado

- 2 recipientes colectores de solución de hidróxido madre 5000 l
- 1 centrifuga de tamizado
- 1 husillo transportador
- 1 recipiente de recogida de agua de lavado 500 l
- 5 1 secador de flujo
- 1 ciclón
- 1 depósito de filtro
- 1 secador-mezclador 2500 l
- 2 dispositivo transportador de envasado
- 10 1 dispositivo de lavado de aire de escape
- 2 recipientes de agua residual 10000 l

15 Antes del inicio de la preparación del producto se unen y se conectan entre sí las partes de instalación de manera adecuada, pudiéndose considerar un tratamiento de aire de escape eficaz. Dado que carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio y solución de hidróxido de sodio son débilmente amenazantes para el agua (WGK 1), se inspeccionan las instalaciones de tratamiento de aire de escape, dispositivos de lavado y filtros por medio de una medición de partículas en el flujo de aire de escape. La cantidad de sustancia permitida como máximo en eflujo de aire de escape asciende a 20,00 mg/m³.

Realización:

20 Única preparación (mezcla de reacción previa) de una solución de hidróxido madre: En el recipiente de mezcla de reacción se disponen aprox. 3500 l de agua VE fría (agua completamente desalinizada) o condensado. El agitador se conecta. A continuación se introducen sucesivamente 1550 l de solución de hidróxido de sodio (al 45 %), y a continuación lentamente 2000 kg de hidrogenocarbonato de sodio (duración: aprox. 2 h debido al fuerte desarrollo de calor). La mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 10 minutos. Ahora se añaden aproximadamente 10 -15 l de peróxido de hidrógeno (al 30 %). A continuación se enfría de nuevo hasta 65 °C. La solución tiene al final una densidad de aprox. 1,28 - 1,31 g/ml a aprox. 65 °C. ¡Este ajuste ha de comprobarse! El siguiente tiempo de exposición de la mezcla de reacción debe ascender a al menos 8 horas.

30 Mezclas de reacción secundarias: Se dispone la solución de hidróxido madre obtenida de la mezcla de reacción previa. Con agitación se añaden 1050 l de solución de hidróxido de sodio (al 45 %). Lentamente se introducen en el intervalo de una hora 1500 kg de hidrogenocarbonato de sodio y se rellena con agua VE hasta 8000 l y se añaden 12,5 l de peróxido de hidrógeno (al 30 %) y se calientan hasta ebullición durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta 65 °C. A esta temperatura debe tener la solución una densidad de 1,28- 1,31 g/ml. El tiempo de exposición de la mezcla de reacción debe ascender igualmente a al menos 8 horas.

A continuación del tiempo de reposo se filtra la solución tras adición de carbón activo con la instalación de filtro prevista (filtro fino, filtro de 1,0 µm), de modo que se obtiene una solución transparente.

35 Para la cristalización se llena el cristizador y se conecta el agitador, la bomba de circulación y la bomba de vacío (tener en cuenta el ajuste óptimo). El calentamiento de suelo y el circuito de calefacción central se activan y se abre las válvulas de vapor en el intercambiador de calor.

40 La solución de carbonato de sodio se alimenta con regulación del nivel de llenado al cristizador en buble y se cristaliza de manera continua. Durante la cristalización ha de cumplirse una densidad de suspensión en el intervalo de 1,62-1,78 g/ml y una temperatura de cristalización en el intervalo de 70-90 °C. El condesado va a eliminarse, en lugar de agua VE en recipientes previstos para ello. Durante la cristalización ha de prestarse atención a un ajuste de valor teórico óptimo.

- Número de revoluciones de agitador ≈ 60 r/min
- Presión del recipiente ≈ 67 mbar
- 45 Nivel de llenado ≈ 45 %
- Densidad 1,70 g/ml (temperatura: 80 °C ajuste óptimo)

Para la realización continua de la cristalización ha de introducirse posteriormente de manera continua solución de hidróxido preparada de manera correspondiente, que presenta a 65 °C una densidad de aproximadamente 1,28 - 1,31 g/ml y se ha tratado previamente como la solución de hidróxido madre usada originariamente.

50 Prueba de la solución de hidróxido usada para la cristalización:

55 Para comprobar los ajustes, en un vaso de precipitados limpio se disponen 20 ml de solución de cloruro de bario (al 10 %). A esta solución de cloruro de bario se añaden entonces 2 ml de la solución de mezcla de reacción usada para la cristalización. Tras la adición de 5 gotas de solución de fenoltaleína se colorea la solución de rojo. La solución se titula lentamente con ácido clorhídrico 0,1 N hasta la decoloración. El consumo de ácido clorhídrico debe encontrarse entre 6,0 y 7,0 ml. Dado el caso se corrige la mezcla de reacción tal como sigue:

La solución de mezcla de reacción se lleva con enfriamiento con agua hasta una temperatura de 40 °C. En el caso de un consumo > 7,0 ml se añade hidrogenocarbonato de sodio.

En el caso de un consumo < 6,0 ml se añade solución de hidróxido de sodio.

- 5 La pasta de cristalizado formada se bombea por medio de husillos mezcladores hasta un hidroextractor de tamiz (husillo rascador de 4 pasos y 0,25 mm de tejido metálico) y el producto se lava con ≈ 55 l/h de agua VE. El producto húmedo se introduce a través de un secador de flujo (temperatura de escape en el intervalo de 60 - 70 °C) en el secador-mezclador de modo que el mezclador se llena con aprox. 1000 kg de carbonato de sodio. En el secador-mezclador se seca el producto durante 10 horas con 4 bar de calentamiento de vapor indirecto, ajustándose una temperatura final de aprox. 115 - 125 °C con 40 mbar de vacío. A continuación se enfría hasta 30 °C. El enfriamiento dura aprox. 3 horas. La pérdida por secado del producto debe ascender a no más del 0,2 % en peso.
- 10 La solución de hidróxido madre se conduce en circulación y se rellena con ≈ 1500 kg de hidrogenocarbonato de sodio y aprox. 1050 l de solución de hidróxido de sodio (al 45 %) y se procesa posteriormente tal como se ha descrito en "mezclas de reacción secundarias". Pueden conducirse mezclas de reacción con solución de hidróxido madre del 0-100 %.

Ejemplo 2

- 15 La preparación del cristalizado se realiza tal como se ha descrito en el ejemplo 1, sin embargo se cristaliza sólo a aprox. 55 °C y una densidad de 1,72 - 1,75 g/ml y a través de un husillo transportador se lleva a un secador de lecho fluidizado de 3 zonas (por ejemplo de Vibra Maschinenfabrik Schultheis GmbH & Co.KG/Alemania o de la empresa Hosokawa Micron Group/Japón) y se seca de manera libre de agua para obtener el carbonato de sodio. (El lecho fluidizado tiene a este respecto una longitud de 4550 mm y una anchura de 450 mm, la presa de la zona 1 tiene una altura 130 mm y la presa de salida tiene una altura de 200 mm.) El secado en el lecho fluidizado se realiza en las zonas 1 y 2 a 187 °C con una posterior zona de enfriamiento a 24 °C. La cantidad de aire usado en las zonas 1 y 2 se encuentra en 890 - 910 m³/h con un caudal másico de producto de 2000 a 6000 l/d (litro por día). La temperatura del aire de entrada y el tiempo de permanencia del material en la instalación deben seleccionarse de modo que el producto final presente tras el abandono del secador de lecho fluidizado una pérdida por secado máxima del 0,2 % en peso.
- 20
- 25

Mediante el secado del monohidrato en el secador de lecho fluidizado es posible preparar de manera continua un carbonato de sodio libre de agua que presenta un contenido del 99,6 - 99,7 % de carbonato de sodio.

Comparación de las propiedades del carbonato de sodio libre de agua preparado de acuerdo con la invención de los ejemplos 1 y 2 con patrones habituales en el comercio:

- 30 Comparación 1: carbonato de sodio, químicamente puro, libre de agua, en polvo, Ph. Eur., NF, FCC, E500, #1034, Ch.:RBA0290700, Chemische Fabrik Lehrte Dr.Andreas Kossel GmbH, D-Lehrte/Alemania

Comparación 2: carbonato de sodio IPH, Ch.:DOC2040821, Ph. Eur., Solvay Chemicals International, Dombasle plant, F-Dombasle/Francia

- 35 **Ejemplo 1: producto de acuerdo con la invención tras secado en un secador de contacto a vacío (secador de husillo en forma de cono)**

Ejemplo 2: producto de acuerdo con la invención tras secado en un secador de lecho fluidizado

Tabla 1:
densidad aparente, densidad de masa apisonada, ángulo de talud:

	Densidad aparente (g/ml)	Densidad de masa apisonada (g/ml)	Ángulo de talud (grado)
Comp. 1	0,721	0,906	33,0
Comp. 2	0,656	0,838	36,7
Ejem. 1	1,066	1,208	30,5
Ejem. 2	1,122	1,276	31,0

- 40 **Tabla 2:**
Contenido, pérdida por secado, TGA (termogravimetría):

	Contenido (% en peso)	Pérdida por secado (% en peso)	TGA (% en peso)
Comparación 1	98,3	1,4	1,037

Comparación 2	98,6	1,3	1,117
Ejemplo 1	99,8	0,12	0,065
Ejemplo 2	99,7	0,20	0,161

Tabla 3:

Superficie y volumen de poros, determinados según el procedimiento BET, volumen de poros acumulativo total y diámetro de poros, determinados mediante intrusión de mercurio

	Superficie BET (m ² /g)	Volumen de poros BET (cm ³ /g)	Vol. acumulativo total (mm ³ /g)	Diámetro de poro promedio (Å)
Comp. 1	2,34	~0,0079	353	4138
Comp. 2	2,22	~0,0067	330	4068
Ejemplo 1	~0,09	~0,0008	151	56
Ejemplo 2	~0,12	~0,0013	85	38

5

Tabla 4:

Medición de DVS (Dynamic Vapor Sorption, sorción de vapor dinámica):

	Humedad relativa (%)										
	0,0	10,0	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0	70,0	80,0	90,0	98,0
Comp. 1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	1,0	10,3	14,9	29,9	60,0	111,7
Comp. 2	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,7	10,8	16,1	31,2	68,4	112,1
Ejem. 1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	3,4	8,5	30,4	71,0
Ejem. 2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	2,7	10,0	46,7	79,0

10

Tabla 5

Distribución de tamaño de grano (determinada por medio de difracción láser con dispersión en seco y en húmedo):

Indicación en µm

Presión	Medición en seco 1 bar				Medición en seco 2 bar				Medición en seco 3 bar			
	D(25)	D(50)	D(75)	D(90)	D(25)	D(50)	D(75)	D(90)	D(25)	D(50)	D(75)	D(90)
Comp. 1	69	105	147	190	42	83	126	171	25	74	120	159
Comp. 2	52	83	122	165	28	63	104	149	17	52	95	140
Ejem. 1	279	370	490	616	286	387	518	655	267	373	509	650
Ejem. 2	360	470	612	762	332	448	597	751	269	389	538	692

Continuación **Tabla 5**

	Medición en húmedo en EtOH			
Muestra	D(25)	D(50)	D(75)	D(90)
Comp.	62	99	130	172

1				
Comp. 2	68	96	134	176
Ejem. 1	339	447	587	733
Ejem. 2	283	375	495	620

Tabla 6
Distribución de tamaño de grano (determinada a través de tamizado de torre):
Indicación en % en peso

Muestra	<32 µm	32-50 µm	50-75 µm	75-100 µm	100-150 µm	150-200 µm	200-250 µm	250-300 µm	300-355 µm
Comp. 1	4,5	5,7	15,3	26,6	45,2	2,0	0,1	0,1	0,1
Comp. 2	3,6	12,5	29,0	24,2	29,8	0,2	0,1	0,1	0,1
Ejem. 1	0,0	0,1	0,2	0,5	7,2	11,9	15,9	17,6	16,2
Ejem. 2	0,0	0,0	0,1	0,1	2,2	5,9	10,7	17,6	14,7

5

Continuación **Tabla 6**

Muestra	355-400 µm	400-500 µm	500-600 µm	600-710 µm	>710 µm
Comp. 1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Comp. 2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Ejem. 1	9,6	15,2	4,7	0,7	0,2
Ejem. 2	10,7	20,6	11,4	4,5	1,5

10 También en correspondientes registros REM (véase registros REM (2500x) fig. 1-4) se muestra que el carbonato de sodio preparado de acuerdo con la invención (ejemplos 1 y 2) presenta una estructura de superficie (con bajo contenido en poros) claramente más compacta que los productos que pueden obtenerse en el comercio (comparaciones 1 y 2). Mientras que los materiales preparados de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 (fig. 3 y 4) presentan superficies muy compactas, pueden distinguirse en las superficies de los materiales de comparación 1 y 2 (fig. 1 y 2) estructuras claramente porosas.

Lista de las figuras:

15 **Fig.1:**
Registro REM (2500x) de carbonato de sodio, químicamente puro, libre de agua, en forma de polvo, Ph.Eur., NF, FCC, E500,#1034, Ch. RBA0290700, Chemische Fabrik Lehrte Dr. Andreas Kossel GmbH, D-Lehrte/Alemania

20 **Fig. 2:**
Registro REM (2500x) de carbonato de sodio IPH, Ch.: DOC2040821, Ph. Eur., Solvay Chemicals International, Dombasle/Francia

Fig. 3:
Registro REM (2500x) de una muestra de un carbonato de sodio libre de agua, preparado de acuerdo con la invención según el ejemplo 1

Fig. 4:

Registro REM (2500x) de una muestra de un carbonato de sodio libre de agua, preparado de acuerdo con la invención según el ejemplo 2.

REIVINDICACIONES

1. Carbonato de sodio cristalino, caracterizado porque éste es un producto libre de agua, con bajo contenido en poros, altamente puro, que presenta un contenido en carbonato de sodio de no menos del 99,5 % (determinado de manera acidimétrica) y
- 5 a) está constituido por partículas con una estructura de superficie lisa, con bajo contenido en poros,
b) tiene una superficie BET inferior a 1 m²/g, preferentemente inferior a 0,5 m²/g, en particular preferentemente inferior a 0,2 m²/g y
c) tras su preparación presenta una pérdida por secado de no más del 0,2 % en peso, preferentemente de menos del 0,15 % en peso.
- 10 2. Carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque éste presenta una capacidad de absorción de vapor de agua (DVS) de <5 % en peso con un 60 % de humedad relativa; < 10 % en peso con un 70 % de humedad relativa; <15 % en peso con un 80 % de humedad relativa y < 50 % con un 90 % de humedad relativa.
- 15 3. Carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, o 3, caracterizado porque éste tiene una densidad aparente en el intervalo de 1,050 a 1,140 g/ml, una densidad de masa apisonada en el intervalo de 1,18 a 1,30 g/ml y un ángulo de talud en el intervalo de 30,0 ° a 31,5 °.
4. Procedimiento para la preparación de un carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque
- 20 a) se prepara una solución acuosa, en la que están disueltos hidrogenocarbonato de sodio y solución de hidróxido de sodio en una cantidad tal que la solución presenta a 65 °C una densidad en el intervalo de 1,2 a 1,4 g/ml, preferentemente en el intervalo de 1,25 a 1,34 g/ml, de manera especialmente preferente en el intervalo de 1,28 a 1,31 g/ml y están contenidos hidrogenocarbonato de sodio (NaHCO₃) y solución de hidróxido de sodio (NaOH) en ésta en una relación molar de 1 : 1 a 1 : 1,3,
a continuación
- 25 b) se mezcla la solución sucesivamente con una cantidad catalítica de peróxido de hidrógeno y con carbón activo y se filtra tras mezclado suficiente y
c) se alimenta la solución transparente obtenida a un aparato de cristalización, en el que mediante evaporación a vacío a temperatura elevada se separa líquido y se ajusta una densidad de suspensión en el intervalo de 1,54 - 1,86 g/ml, preferentemente de 1,58 - 1,82 g/ml, de manera especialmente preferente en el intervalo de 1,62 - 1,78 g/ml,
30 con la que se realiza la cristalización,
e) los cristales formados se separan mediante filtración, centrifugación o separación por proyección y
f) se introducen en un secador y con mezclado continuo a temperatura elevada se secan hasta que el producto obtenido presenta una pérdida por secado de no más del 0,2 % en peso.
- 35 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque éste se realiza en un cristizador en bucle.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, caracterizado porque éste se realiza de manera discontinua o de manera continua.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, 5 o 6, caracterizado porque la temperatura se ajusta durante la cristalización en el intervalo de 50 a 95 °C, preferentemente en el intervalo de 55 a 90 °C, mientras que la densidad de la suspensión se encuentra en el intervalo de 1,54 - 1,86, preferentemente en el intervalo de 1,62 a 1,78 g/ml.
- 40 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, 5, 6 u 8, caracterizado porque la solución preparada en la etapa a) se mezcla con peróxido de hidrógeno (al 30 %) en una relación de 700 : 1 a 900 :1, preferentemente de 800 : 1 a 760 : 1, en particular preferentemente de 780 : 1, con respecto al peso de la solución total y con carbón activo en una relación de 20000 : 1 a 10000 : 1, preferentemente de 16500 : 1 a 14000 : 1, en particular preferentemente de 15600 : 1 con respecto al peso de la solución total.
- 45 9. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado porque la cristalización se realiza a una temperatura en el intervalo de 70 a 90 °C y una densidad de suspensión en el intervalo de 1,62 - 1,78 g/ml.
- 50 10. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizado porque la cristalización se realiza a una temperatura en el intervalo de 50 a 60 °C, preferentemente a 55 °C y una densidad de suspensión en el intervalo de 1,72 a 1,75 g/ml.
- 55 11. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 10, caracterizado porque el cristalizado se conduce por medio del husillo mezclador hasta un hidroextractor de tamiz, se lava con agua y se introduce a través de un secador de flujo en un secador-mezclador y con mezclado continuo a una temperatura de 115 a 125 °C se seca hasta que el producto obtenido presenta una pérdida por secado de menos del 0,2 % en peso
o
tras la separación por proyección a través de un husillo transportador se conduce a un secador de lecho fluidizado y

ES 2 753 129 T3

se seca a una temperatura en el intervalo de 175 a 200 °C, preferentemente en el intervalo de 180 a 195 °C, en particular preferentemente a 187 °C, con un tiempo de permanencia suficiente, de modo que el producto obtenido presenta una pérdida por secado de no más del 0,2 % en peso.

- 5 12. Uso de carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en preparaciones galénicas, dado el caso tras clasificación de grano previa mediante tamizado o molienda, en forma de formulaciones farmacéuticas sólidas, tal como comprimidos, cápsulas, polvo, granulados o cápsulas para la administración oral.
13. Uso de carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en formulaciones efervescentes que contienen vitaminas y/o minerales y/u oligoelementos y/o principios activos sensibles a la hidrólisis.
- 10 14. Uso de carbonato de sodio libre de agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en comprimidos, granulados o formulaciones efervescentes que contienen principios activos de acción ácida y/o principios activos sensibles a la hidrólisis.

Fig. 1

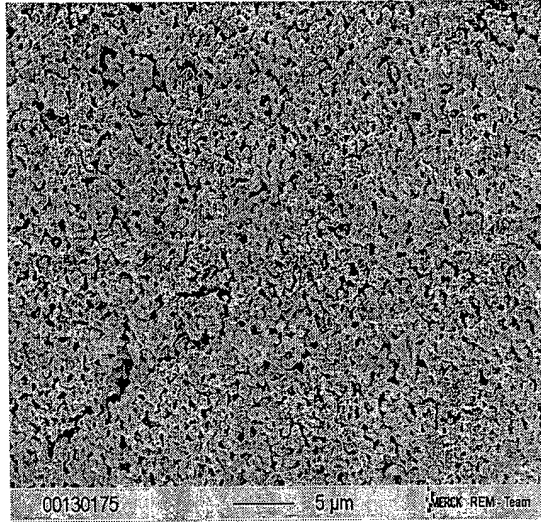


Fig. 2

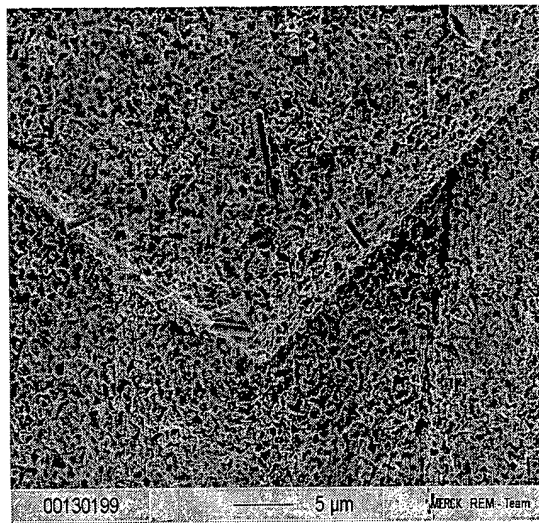


Fig. 3

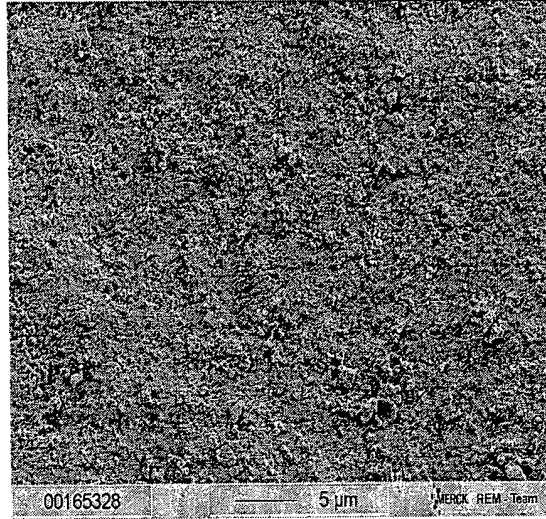


Fig. 4

