



(51) МПК
C07C 209/84 (2006.01)
C07C 211/59 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006119477/04, 04.11.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 04.11.2004

(30) Конвенционный приоритет:
 04.11.2003 IN 1158/MUM/2003

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2007

(45) Опубликовано: 20.12.2009 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 5248699 A, 28.09.1993. US 6495721 B1, 17.12.2002. WO 01/32601 A, 10.05. 2001. US 6500987 B1, 31.12.2002. WO 01/45692 A1, 28.06.2001. ALMARSSON O ET AL: "High-Throughput Surveys of Crystal Form Diversity of Highly Polymorphic Pharmaceutical Compounds" CRYSTAL GROWTH & DESIGN, 2003, vol.3, no.6, pages 927-33. KALEBLIAN J K: "CHARACTERIZATION (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 05.06.2006

(86) Заявка РСТ:
 GB 2004/004672 (04.11.2004)

(87) Публикация РСТ:
 WO 2005/047229 (26.05.2005)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

РАО Дхармарадж Рамачандра (IN),
 КАНКАН Раджендра Нараянрао (IN)

(73) Патентообладатель(и):

СИПЛА ЛИМИТЕД (IN)

RU 2 376 279 C2

RU 2 376 279 C2

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФОВ ИНГИБИТОРА ПОВТОРНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способам получения различных кристаллических полиморфных форм сертралин хлоргидрата из сертралин ацетата. Сертралин хлоргидрат и его кристаллические полиморфные формы известны и

используются, например, для лечения депрессивных, абсессивно-компульсивных и панических расстройств, а также для контроля за продуктами питания. Способ получения кристаллических полиморфных форм сертралин хлоргидрата включает следующие стадии: а) суспендирование/растворение

сертралин ацетата в органических растворителях, выбранных из метанола, этанола, изопропанола, толуола или их смесей, или в воде; б) установление рН смеси до значения 1-2 хлористым водородом при температуре в диапазоне от 40 до 65°C, или 25°C; в) охлаждение реакционной смеси, г) выделение и сушку. При этом при варьировании условий охлаждения, выделения

и сушки можно получить согласно предлагаемому способу кристаллические полиморфные формы II, III, IV и V. Предлагаемый способ является экономически эффективным и пригоден для крупномасштабного получения разных полиморфных форм сертралин хлоргидрата. 5 н. и 7 з.п. ф-лы, 3 табл.

(56) (продолжение):

OF HABITS AND CRYSTALLINE MODIFICATION OF SOLIDS AND THEIR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS "JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1975, vol.64, no.8, page 1269-71. FJCHAR J F ET AL: "Salt Selection and Simultaneous Polymorphism Assessment via High Throughput Crystallization: The Case of Sertraline "ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, 2003, vol.7, no.6, p.990-996. US 6517866 B1, 11.02.2003. SU 1014467 A, 28.10.1980. RU 2079483 C1, 20.05.1997.

RU 2 3 7 6 2 7 9 C 2

RU 2 3 7 6 2 7 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07C 209/84 (2006.01)
C07C 211/59 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006119477/04, 04.11.2004**

(24) Effective date for property rights:
04.11.2004

(30) Priority:
04.11.2003 IN 1158/MUM/2003

(43) Application published: **20.12.2007**

(45) Date of publication: **20.12.2009 Bull. 35**

(85) Commencement of national phase: **05.06.2006**

(86) PCT application:
GB 2004/004672 (04.11.2004)

(87) PCT publication:
WO 2005/047229 (26.05.2005)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**RAO Dkharmaradzh Ramachandra (IN),
KANKAN Radzhendra Narajanrao (IN)**

(73) Proprietor(s):

SIPLA LIMITED (IN)

(54) METHOD OF PRODUCING POLYMORPHS OF SEROTONIN RECAPTURE INHIBITORS (VERSIONS)

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: sertraline hydrochloride and its crystalline polymorphous forms are known and used, for example for treating depression, obsessive-compulsive and panic disorders, as well as for monitoring food products. The method of producing crystalline polymorphous forms of sertraline hydrochloride involves the following steps: a) suspending/dissolving sertraline acetate in organic solvents, selected from methanol, ethanol, isopropanol, toluene or their mixture, or in

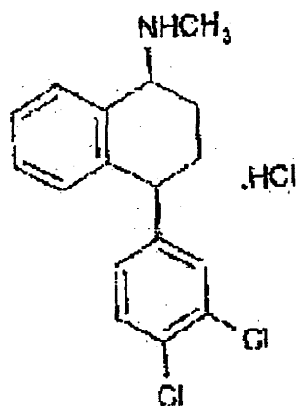
water; b) setting pH of the mixture to a value between 1 and 2 using hydrogen chloride at temperature ranging from 40 to 65°C, or 25°C; c) cooling the reaction mixture, d) separation and drying. According to the method, crystalline polymorphous forms II, III, IV and V can be obtained by varying conditions for cooling, separation and drying.

EFFECT: method is economically effective and is suitable for large-scale production of different polymorphous forms of sertraline hydrochloride.

12 cl, 3 tbl, 6 ex

Настоящее изобретение относится к способу получения разных кристаллических полиморфных форм сертралин хлоргидрата из сертралина основания или сертралин ацетата. Способ надежен и пригоден для крупномасштабного получения разных форм сертралин хлоргидрата, а именно формы II, формы III, формы IV и формы V.

Сертралин хлоргидрат,
(1S-цис)-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-N-метил-1-нафталинамин хлоргидрат формулы 1, разрешен Администрацией США по контролю за продуктами питания и лекарствами для лечения депрессивных, обсессивно-компульсивных и панических расстройств



ФОРМУЛА 1

Патент США 4536518 ("патент 518") описывает получение сертралин хлоргидрата с температурой плавления 243-245°C обработкой раствора свободного основания в этилацетате-эфире газообразным хлористым водородом. Другие свойства полученного сертралин хлоргидрата в твердом состоянии не раскрыты.

Патент США 5734083 описывает получение формы сертралин хлоргидрата, названного полиморф «Т1».

Согласно патенту США 5248699 ("патент 699") сертралин хлоргидрат, полученный по способу патента 518, имеет кристаллическую форму, названную «форма II».

Патент 699 описывает четыре другие Формы I, III, IV и V и характеризует их рентгенографическим анализом монокристалла и рентгеноструктурным анализом порошка, инфракрасной спектроскопией и дифференциальной сканирующей калориметрией. Патент 699 раскрывает, что форму II получают быстрой кристаллизацией сертралин хлоргидрата из органического растворителя, включая изопропиловый спирт, этилацетат или гексан, и, в общем, описывает получение Форм I-V сертралин хлоргидрата. Согласно этому патенту предпочтительное образование Форм I, II или V в кислотном растворе, состоящем из изопропилового спирта, гексана, ацетона, метилизобутилкетона, ледяной уксусной кислоты или предпочтительно этилацетата, зависит от скорости кристаллизации. Единственным способом, описанным в этом патенте для получения Форм II и IV, является быстрая кристаллизация сертралин хлоргидрата из органического растворителя, такого как перечисленные выше растворители.

Патент США 6452054 описывает новые полиморфные формы XI, XII, XIII, XIV, XV и XVI сертралин хлоргидрата, способы их получения, их применение для лечения заболеваний, их применения для приготовления других форм сертралин хлоргидрата и фармацевтические дозировочные формы, содержащие эти новые формы.

Патент США 6 495 721 раскрывает новые способы получения Формы II сертралин

хлоргидрата. Форма II сертралин хлоргидрата может быть получена непосредственно из сертралин основания или сертралин манделата. Она также может быть получена из сертралин хлоргидрата.

5 Патент США 6500987 относится к Формам II, III, V, VI, VII, VIII, IX и X сертралин хлоргидрата и способам их получения.

Патент США 6600073 описывает новые способы получения Форм III, V, VI, VII, VIII, IX и X сертралин хлоргидрата.

10 Заявка на патент США 0020183555 относится к способу получения сертралин хлоргидрата Формы II, включающему стадии растворения сертралина основания или сертралин манделата в органическом растворителе с получением раствора, добавления хлористого водорода в раствор, нагревание раствора до температуры между примерно комнатной температурой и примерно температурой кипения в течение времени, достаточного, чтобы вызвать образование сертралин хлоргидрата
15 Формы II, и выделение сертралин хлоргидрата Формы II.

20 Заявка на патент США 20030055112 описывает Формы II, III, V, VI, VII, VIII, IX и X сертралин хлоргидрата и новые способы их получения. Согласно настоящему изобретению полиморф II сертралин хлоргидрата может быть получен суспендированием полиморфа VI сертралин хлоргидрата в апротонном органическом растворителе. Полиморфная Форма III сертралин хлоргидрата может быть получена нагреванием полиморфов V и VI сертралин хлоргидрата. Формы V и VI сертралин хлоргидрата могут быть получены из сертралин хлоргидрата или сертралина основания кристаллизацией. Сертралин хлоргидрат Форма VII может быть получена
25 суспендированием полиморфа V в воде и последующим фильтрованием. Сертралин хлоргидрат Формы VIII и IX могут быть получены суспендированием сертралина основания в воде с последующим подкислением и фильтрованием. Сертралин хлоргидрат Форма X может быть получена суспендированием сертралин хлоргидрата
30 в бензиловом спирте, нагреванием и последующим фильтрованием.

Патент США 6517866 касается разных солей сертралина, таких как сертралин аспартат, сертралин ацетат и сертралин лактат, и дозированных форм пролонгированного действия.

35 Настоящее изобретение относится к способу получения полиморфов сертралин хлоргидрата, Формы II, Формы III, Формы IV и Формы V.

Настоящее изобретение далее относится к новому и экономически эффективному способу получения сертралин хлоргидрата Формы II, Формы III, Формы IV и Формы V, включающему стадии обработки сертралин ацетата в подходящих
40 растворителях газообразным хлористым водородом с получением Формы II, Формы III или Формы IV, в зависимости от растворителя и температуры.

Изобретение далее также относится к способу получения сертралин хлоргидрата Формы V, включающему стадии растворения сертралина основания в уксусной кислоте, обработки хлористоводородной кислотой и выделения сертралин
45 хлоргидрата Формы V.

Настоящее изобретение обеспечивает новые способы получения сертралин хлоргидрата из сертралин ацетата. Сертралин ацетат получают согласно способу, описанному в патенте США 6517866, из сертралина основания.

50 Сертралин основание растворяют в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают этилацетат, толуол, ацетон, метилбутиловый эфир, гексан, циклогексан и их смеси. pH раствора сертралина основания понижают добавлением ледяной уксусной кислоты, чтобы осадить сертралин ацетат. Наиболее

предпочтительными растворителями являются н-гексан и толуол.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения сертралин ацетат суспендируют/растворяют в подходящих растворителях и добавляют хлористый водород, чтобы превратить сертралин ацетат в сертралин хлоргидрат.

Применяемый хлористый водород может быть добавлен в виде газа или раствора с органическим растворителем, такого как раствор изопропилового спирта и хлористого водорода, н-бутанола и хлористого водорода, ацетона и хлористого водорода и других.

В другом предпочтительном варианте этого изобретения для получения Формы II сертралин хлоргидрата сертралин ацетат суспендируют/растворяют в подходящем растворителе, таком как изопропанол, толуол, метанол, этанол, этилацетат или их смесь, при температуре от окружающей до повышенной в интервале 30-80°C и добавляют хлористый водород до установления pH 1-2 в реакционной смеси.

Добавление хлористого водорода в сертралин ацетат в подходящих растворителях является экзотермическим процессом, и температура повышается до 60-65°C. Смесь затем постепенно охлаждают до температуры окружающей среды без применения внешнего охлаждения в течение нескольких часов. Продукт может быть охлажден за этот период от 60-65°C до 25-20°C. Продукт, полученный таким образом, выделяют и сушат при примерно 80°C в вакууме с получением сертралин хлоргидрата формы II. Время охлаждения обычно составляет 2-6 ч, но оно может быть вне этого интервала (например, больше этого интервала) в зависимости от размера загрузки.

Наиболее предпочтительным растворителем для получения формы II сертралин хлоргидрата является смесь изопропанола и толуола. Предпочтительно растворители включают от 1 до 95%, более предпочтительно от 2 до 8%, толуола. Наиболее предпочтительно используется от 3 до 5% толуола в изопропанол.

В другом предпочтительном варианте изобретения, чтобы получить форму III сертралин хлоргидрата, сертралин ацетат суспендируют/растворяют в подходящих растворителях, таких как изопропанол, толуол, метанол, этанол, этилацетат или их смесь, при температуре от окружающей до 30-80°C и добавляют хлористый водород до достижения pH 1-2 в реакционной смеси. Добавление хлористого водорода к сертралин ацетату в подходящих растворителях является экзотермическим процессом, и температура повышается от окружающей до 60-65°C. Смесь затем быстро охлаждают с помощью ледяной бани до 15-18°C за 15 мин. Полученный таким образом продукт выделяют фильтрованием и сушат примерно при 80°C в вакууме с получением сертралин хлоргидрата формы III. Охлаждение смеси при получении формы III может быть проведено до 15-25°C, предпочтительно до 15-20°C. Время охлаждения может быть меньше 30 мин, меньше 15 мин или от 15 до 30 мин.

Наиболее предпочтительным растворителем для получения формы III сертралин хлоргидрата является смесь изопропанола и толуола. Предпочтительно растворители включают от 1 до 95%, более предпочтительно от 2 до 8%, толуола. Наиболее предпочтительно используется от 3 до 5% толуола в изопропанол.

В другом предпочтительном варианте изобретения, чтобы получить форму IV сертралин хлоргидрата, сертралин ацетат суспендируют/растворяют в подходящих растворителях, таких как изопропанол, толуол, метанол, этанол, этилацетат или их смесь, при температуре от окружающей до 30-80°C и добавляют хлористый водород до достижения pH 1-2 в реакционной смеси. Добавление хлористого водорода к сертралин ацетату в подходящих растворителях является экзотермическим процессом, и температура повышается от окружающей до 60-65°C. Смесь затем быстро

охлаждают с помощью ледяной бани до 15-18°C за 30 мин. Полученный таким образом продукт выделяют фильтрованием и сушат примерно при 60°C в сушилке с псевдооживленным слоем с получением сертралин хлоргидрата формы IV. Охлаждение смеси при получении формы IV может быть проведено до 15-25°C, предпочтительно до 15-20°C. Время охлаждения может быть от 30 мин до 1 ч или меньше 30 мин.

Наиболее предпочтительным растворителем для получения формы IV сертралин хлоргидрата является изопропанол. Предпочтительно растворитель, применяемый для получения формы IV сертралин хлоргидрата, не содержит толуола.

В другом предпочтительном варианте изобретения, чтобы получить форму V сертралин хлоргидрата, сертралин ацетат суспендируют/растворяют в воде и добавляют хлористый водород до достижения рН 1-2 в реакционной смеси. Смесь перемешивают 2 ч примерно при 25°C. Полученный таким образом продукт выделяют фильтрованием и сушат при 60°C в вакууме с получением сертралин хлоргидрата формы V.

В другом предпочтительном варианте изобретения, чтобы получить форму V сертралин хлоргидрата, сертралин основание растворяют в уксусной кислоте. Добавляют воду в качестве разбавителя и добавляют водный хлористый водород до достижения рН 1-2 в реакционной смеси. После осаждения продуктов реакцию дополнительно разбавляют водой перед выделением продукта. Полученный таким образом продукт выделяют фильтрованием и сушат при 65°C в сушилке с псевдооживленным слоем с получением сертралин хлоргидрата формы V.

В данном описании термин «окружающая температура» предпочтительно означает температуру от 20 до 35°C.

Следующие примеры описывают способ по изобретению, однако не ограничивают объем изобретения.

Ссылочные Примеры

Получение сертралин ацетата

Сертралин основание (30 г) растворяют в толуоле (200 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Добавляют уксусную кислоту (5 мл), чтобы осветлить толуольный раствор, и перемешивают 1 ч при 25°C с получением густого белого осадка. Твердые вещества отфильтровывают, снова суспендируют в толуоле (100 мл) в течение 30 мин и фильтруют. Продукт сушат в вакууме 5-6 ч при 60°C с получением сертралин ацетата.

Получение сертралин ацетата

Сертралин основание (71 г) растворяют в н-гексане (350 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Добавляют уксусную кислоту (14 мл), чтобы осветлить раствор, перемешивают 10 мин при 25°C и кипятят с обратным холодильником 30 мин при 60°C с получением густого белого осадка. Осадок отфильтровывают. Продукт сушат в сушилке с псевдооживленным слоем 3-4 ч при 60°C с получением сертралин ацетата.

Пример 1

Получение сертралин хлоргидрата формы II

Сертралин ацетат (20 г) суспендируют в смеси изопропанола (100 мл) и толуола (4 мл). Смесь нагревают до 50°C, получая прозрачный раствор, и барботируют через него сухой хлористый водород до достижения рН 1-2. Реакция экзотермическая, и температура повышается до 60°C. Реакционную смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры. Выпавшие твердые вещества фильтруют, промывают изопропанолом и сушат в вакууме 4-5 ч при 80°C с получением сертралин

хлоргидрата формы II.

Пример 2

Получение сертралин хлоргидрата формы III

Сертралин ацетат (20 г) суспендируют в смеси изопропанола (100 мл) и толуола (4 мл). Смесь нагревают до 50°C, получая прозрачный раствор, и барботируют через него сухой хлористый водород до достижения pH 1-2. Реакция экзотермическая, и температура повышается до 60°C. Реакционную смесь быстро охлаждали ледяной баней до 15-20°C за 15-20 мин. Выпавшие твердые вещества фильтруют, промывают изопропанолом и сушат в вакууме 4-5 ч при 80°C с получением сертралин хлоргидрата формы III.

Пример 3

Получение сертралин хлоргидрата формы IV

Сертралин ацетат (50 г) суспендируют в изопропаноле (250 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревают до 50°C, получая прозрачный раствор, и барботируют через него сухой хлористый водород до достижения pH 1-2. Реакционную смесь охлаждали до 15-20°C за 30 мин при перемешивании. Выпавшие твердые вещества фильтруют, промывают изопропанолом и сушат в сушилке с псевдооживленным слоем 4-5 ч при 60°C с получением сертралин хлоргидрата формы IV.

Пример 4

Получение сертралин хлоргидрата формы V

Сертралин ацетат (10 г) растворяют в воде (100 мл) при комнатной температуре при перемешивании. Раствор фильтруют, чтобы получить прозрачный раствор. К прозрачному фильтрату добавляют по каплям 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты до достижения pH 1-2. Выпавшие твердые вещества перемешивают 1 ч при 25°C, фильтруют и сушат в вакууме 8 ч при 60°C с получением сертралин хлоргидрата формы V.

Пример 5

Получение сертралин хлоргидрата формы V из сертралина основания

Сертралин основание (300 г) растворяют в уксусной кислоте (600 мл) при комнатной температуре при перемешивании за 20 мин при 25°C. Реакционную смесь охлаждают до 5-10°C и перемешивают 1 ч. К прозрачному раствору добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту при 5-10°C до достижения pH 1-2. Реакционную смесь перемешивают 15 мин, в течение которых выпадает сертралин хлоргидрат. Добавляют 600 мл воды и реакционную смесь перемешивают 1 ч при 10-15°C. Твердые вещества фильтруют и сушат в сушилке с псевдооживленным слоем 4-5 ч при 60-70°C с получением сертралин хлоргидрата формы V.

Пример 6

Получение препарата сертралин хлоргидрата

Сертралин хлоргидрат (Форма II) и микрокристаллическую целлюлозу совместно просеивали с образованием премикса А. Премикс А смешивали с крахмалом и натрийкрахмалгликолятом. Смесь гранулировали с применением крахмальной пасты, полученной из крахмала и очищенной воды. Полученные гранулы затем смазывали, используя микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния. Смазанные гранулы затем прессовали в таблетки. Таблетки затем покрывали пленкой, применяя пленочное покрытие, полученное диспергированием Opadry Green 04F51279 в очищенной воде.

Состав приведен в следующей таблице.

Номер	Ингредиенты	25 мг/таб прочность
-------	-------------	---------------------

Внутригранульные		
1.	Сертралин хлоргидрат (Форма II)	27,98
2.	Микрокристаллическая целлюлоза	29,77
3.	Крахмал	7,50
4.	Натрийкрахмалгликолят	4,00
Связующее		
5.	Крахмал	2,50
6.	Очищенная вода	q.s.
Лубрикант		
7.	Микрокристаллическая целлюлоза	7,50
8.	Стеарат магния	0,75
Пленочное покрытие		
9.	Opadry Green 04F51279	2,00
10.	Очищенная вода	q.s.

Пример 7

Получение препарата Сертралин хлоргидрата

Сертралин хлоргидрат (Форма II) и микрокристаллическую целлюлозу совместно просеивали с образованием премикса А. Премикс А смешивали с крахмалом и натрийкрахмалгликолятом. Смесь гранулировали с применением крахмальной пасты, полученной из крахмала и очищенной воды. Полученные гранулы затем смазывали, используя микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния. Смазанные гранулы прессовали в таблетки. Таблетки затем покрывали пленкой, применяя пленочное покрытие, полученное диспергированием Opadry Blue 04F50603 в очищенной воде.

Состав приведен в следующей таблице.

Номер	Ингредиенты	50 мг/таб прочность
Внутригранульные		
1.	Сертралин хлоргидрат (Форма II)	55,96
2.	Микрокристаллическая целлюлоза	59,54
3.	Крахмал	15,00
4.	Натрийкрахмалгликолят	8,00
Связующее		
5.	Крахмал	5,00
6.	Очищенная вода	q.s.
Лубрикант		
7.	Микрокристаллическая целлюлоза	15,00
8.	Стеарат магния	1,5
Пленочное покрытие		
9.	Opadry Blue 04F50603	4,00
10.	Очищенная вода	q.s.

Пример 8

Получение препарата Сертралин хлоргидрата

Сертралин хлоргидрат (Форма II) и микрокристаллическую целлюлозу совместно просеивали с образованием премикса А. Премикс А смешивали с крахмалом и натрийкрахмалгликолятом. Смесь гранулировали с применением крахмальной пасты, полученной из крахмала и очищенной воды. Полученные гранулы затем смазывали, используя микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния. Смазанные гранулы прессовали в таблетки. Таблетки затем покрывали пленкой, применяя пленочное покрытие, полученное диспергированием Opadry Yellow 04F52565 в очищенной воде.

Состав приведен в следующей таблице.

Номер	Ингредиенты	100 мг/таб прочность
-------	-------------	----------------------

Внутригранульные		
1.	Сертралин хлоргидрат (Форма II)	111,92
2.	Микрокристаллическая целлюлоза	119,08
3.	Крахмал	30,00
4.	Натрийкрахмалгликолят	16,00
Связующее		
5.	Крахмал	10,00
6.	Очищенная вода	q.s.
Лубрикант		
7.	Микрокристаллическая целлюлоза	30,00
8.	Стеарат магния	3,00
Пленочное покрытие		
9.	Opadry Yellow 04F52565	8,00
10.	Очищенная вода	q.s.

Формула изобретения

1. Способ получения кристаллических полиморфных форм сертралин хлоргидрата (а) суспендированием/растворением сертралин ацетата в органических растворителях, выбранных из метанола, этанола, изопропанола, толуола или их смесей, или в воде;

b) установлением pH смеси до значения 1-2 хлористым водородом при температуре в диапазоне от 40 до 65°C, или 25°C;

c) охлаждением реакционной смеси,

d) выделением и сушкой.

2. Способ получения сертралин хлоргидрата формы II

a) суспендированием/растворением сертралин ацетата в органических растворителях,

b) установлением pH смеси до значения 1-2 газообразным хлористым водородом при повышенной температуре от 40 до 65°C,

c) охлаждением реакционной смеси в течение более 2 ч до температуры 20-25°C,

d) выделением и сушкой при температуре 80°C с получением сертралин хлоргидрата формы II.

3. Способ получения сертралин хлоргидрата формы III

a) суспендированием/растворением сертралин ацетата в органических растворителях,

b) установлением pH смеси до значения 1-2 газообразным хлористым водородом при повышенной температуре от 40 до 65°C,

c) охлаждением реакционной смеси в течение менее 15 мин до температуры 15-20°C,

и

d) выделением и сушкой в вакууме при температуре 80°C с получением сертралин хлоргидрата формы III.

4. Способ получения сертралин хлоргидрата формы IV

a) суспендированием/растворением сертралин ацетата в органических растворителях,

b) установлением pH смеси до значения 1-2 газообразным хлористым водородом при повышенной температуре от 40 до 65°C,

c) охлаждением реакционной смеси в течение менее 30 мин. до температуры 15-25°C,

d) выделением и сушкой в сушилке с псевдоожиженным слое при температуре 60°C с получением сертралин хлоргидрата формы IV.

5. Способ по п.3, в котором сертралин ацетат суспендируют/растворяют в растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол, этилацетат или их смеси.

6. Способ по п.3 или 4, в котором применяемым растворителем является изопропанол.

7. Способ по п.1 или 2, в котором сертралин ацетат суспендируют/растворяют в растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол, этилацетат, толуол или их смеси.

5 8. Способ по п.1 или 2, в котором применяемым растворителем является смесь изопропанола и толуола.

9. Способ по п.8, в котором толуол составляет 2-8 вес.% от общего объема растворителя.

10. Способ получения сертралин хлоргидрата формы V

10 а) суспендированием/растворением сертралин ацетата в подходящих растворителях,

б) установлением рН смеси до значения 1-2 водным хлористым водородом при температуре 25°C,

с) перемешиванием реакционной смеси при температуре 25°C в течение 2 ч, и

15 d) выделением и сушкой в вакууме при температуре 60°C с получением сертралин хлоргидрата формы V.

11. Способ по п.10, в котором сертралин ацетат суспендируют/растворяют в растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол, этилацетат, вода или их смеси.

20 12. Способ по п.10 или 11, в котором применяемым растворителем является вода.

25

30

35

40

45

50