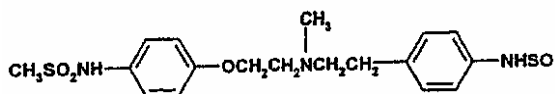


Згідно з винаходом запропоновано поліморфи відомої як дофетилід сполуки. Точніше, винахід стосується нових поліморфів дофетиліду, відомих як P162, P162a та P143, способів їх виготовлення, композицій, що їх містять, та використанню таких поліморфів.

Дофетилід, N-[4-(2-[2-(4-(метансульфонамідо)фенокси)-N<sup>1</sup>-метилетиламіно]етил)феніл]метансульфонамід має таку будову:



Дофетилід розкрито в EP-A-0245997, як антиаритмічний засіб, що збільшує тривалість дії потенціалу в серцевому м'язі та провідній тканині, посилюючи цим стійкість відносно передчасної стимуляції. Тому він є антиаритмічним засобом III класу за класифікацією Vaghan Williams ("Anti-Arrhythmic Action", E.M.Vaghan Williams, Academic Press, 1980). Він ефективний у передсердях, шлуночках та провідній тканині як *in vitro*, так і *in vivo*, а тому міг би бути корисним для попередження і лікування широкого кола вентрикулярних та суправентрикулярних .3203, включаюч передсерцеву та шлуночкову фібриляцію. Оскільки він не змінює швидкості проходження імпульсу, то має меншу у порівнянні з іншими антиаритмічними ліками (головним чином I класу) схильність до виклику чи загострення аритмії, а також призводить до зменшення побічного неврологічного впливу, він також не має негативної інотропної активності і тому виявляє переваги над іншими антиаритмічними засобами для пацієнтів з послабленою серцевою функцією. Використання дофетиліду при лікуванні серцевої нестачі описано в Європейській патентній заявці №98306188.8, зміст якої представлено тут як посилання.

Переважають зараз композиції дофетиліду в капсулах. Дофетилід є дуже потужним лікувальним засобом і тому його використовують в дуже малих дозах. Внаслідок дуже малого завантаження його для композицій у капсулах важливо, щоб активний інгредієнт мав малий розмір частинок для забезпечення гомогенності суміші.

Відомі до цього способи виготовлення дофетиліду, що описані в EP-A-0245997, є погано відтворюваними і дають або суміш поліморфів дофетиліду P162/P162a, P162b/P136 чи P162b/P136/P147, або в основному поліморф дофетиліду P136 чи P162b, які всі мають тенденцію кристалізуватися у форму агломерату, яку слід деагломерувати (наприклад, розмелюванням чи мікронізацією) для отримання потрібних частинок малого розміру. Тому, жодний з них непридатний для безпосереднього використання в композиціях у капсулах.

Згідно з винаходом запропоновано придатну, по суті чисту, кристалічну поліморфну форму дофетиліду, яку можна легко, економічно та відтворювано виготовити з частинками потрібного розміру для використання в композиціях у капсулах, переважно без будь-якої необхідності розмелювання у процесі виробництва.

Несподівано було виявлено, що цього можна досягти згідно з винаходом, яким запропоновано відому як P162 по суті чисту, кристалічну поліморфну форму дофетиліду та винайдено спосіб її виготовлення. Поліморф дофетиліду P162 кристалізується з водного ацетонітрилу як пластівці/пластинки з постійно невеликим розподілом частинок за розміром, 90% частинок мають розмір менший за 45мкм. Тому ця форма перед використанням в композиціях у капсулах не потребує розмелювання. Вона також в широких межах відносно вологості негігроскопічна, фізично та хімічно стійка, швидко поглинається *in vivo* і її можна легко та відтворювано виготовити в промисловій кількості описаним тут способом кристалізації.

Таким чином, згідно з винаходом запропоновано по суті чистий, кристалічний поліморф дофетиліду P162, який характеризується диференціальною скануючою калориметрією (ДСК), як такий, що виявляє ендотермічний пік приблизно при 162°C.

Крім того, поліморф дофетиліду P162 характеризується отриманою на частоті випромінювання К-альфа міді (довжина хвилі 1,5406 ангстрем) порошковою рентгенодифрактограмою (ПРДГ), яка дає головні піки з міжповерхневою відстанню при dA 21,303, 10,597, 7,053, 5,288, 5,088, 4,856, 4,793, 4,569, 4,504, 4,430, 4,256, 4,230, 4,133, 3,956, 3,911, 3,866, 3,674, 3,606, 3,524, 3,424, 3,384, 3,309, 3,255, 3,171, 3,083, 3,038, 3,021, 2,893, 2,842, 2,776, 2,679, 2,598, 2,557, 2,503, 2,482, 2,436, 2,419, 2,399, 2,345 та 2,323.

Крім того, поліморф дофетиліду P162 характеризується інфрачервоним (ІЧ) спектром зі смугами поглинання при 3246, 3013, 2807, 2776, 1907, 1611, 1593, 1510, 1398, 1366, 1357, 1321, 1300, 1277, 1251, 1220, 1171, 1146, 1106, 1091, 1051, 1031, 1023, 994, 966, 934, 925, 903, 851, 825, 808, 774, 723, 657, 603, 586, 559, 538, 528, 509, 499, 461 та 431cm<sup>-1</sup>.

Поліморф дофетиліду P162 було зроблено придатним до несподіваним відкриттям, що кристалізація будь-яких інших форм дофетиліду з водного ацетонітрилу дає в якості продукту цей поліморф.

Крім того, згідно з винаходом запропоновано по суті чисті, кристалічні поліморфи дофетиліду P162a та P143. Треба розуміти, що ці поліморфи треба вважати не тільки синтетичними інтерме-діатами, які далі можна перетворити в поліморф дофетиліду P162 кристалізацією з водного ацетонітрилу, вони також мають ті ж самі терапевтичні властивості. Однак, поліморфи дофетиліду P162a та P143, а також P162b та P136 не є такими придатними для використання при виготовленні лікарняних композицій у капсулах як поліморф дофетиліду P162, оскільки для досягнення потрібного розміру частинок часто необхідно розмелювання. Поліморфи дофетиліду P162a та P162b мають подібні ПРДГ та ІЧ-спектри, але відмінні характеристики ДСК у порівнянні з поліморфом дофетиліду P162. Різниця в температурі плавлення цих поліморфів обумовлена різним ступенем безладдя в кристалічній структурі поліморфів.

По суті чистий, 203 поліморф дофетиліду P162a характеризується ДСК з ендотермічним піком приблизно при 160°C.

Крім того, поліморф дофетиліду P162a характеризується отриманою на частоті випромінювання К-альфа міді (довжина хвилі 1,5406 ангстрем) порошковою рентгенодифрактограмою (ПРДГ), яка дає головні піки з міжповерхневою відстанню при dA 21,306, 10,603, 7,054, 5,289, 5,114, 5,094, 4,860, 4,793, 4,572, 4,431, 4,260, 4,247, 4,228, 4,153, 4,136, 3,957, 3,870, 3,676, 3,607, 3,524, 3,435, 3,421, 3,384, 3,176, 3,038, 2,895, 2,778, 2,684, 2,559, 2,501, 2,486, 2,433, 2,326, 2,283, 2,248, 2,216, 2,171, 2,119, 2,051, 1,989 та 1,948.

Крім того, поліморф дофетиліду P162a характеризується інфрачервоним (ІЧ) спектром зі смугами

поглинання при 3246, 3013, 2807, 2776, 1907, 1611, 1593, 1510, 1397, 1366, 1357, 1321, 1300, 1277, 1251, 1220, 1171, 1146, 1106, 1091, 1051, 1031, 1023, 994, 966, 934, 926, 903, 851, 825, 807, 774, 726, 657, 602, 586, 559, 538, 528, 509, 499, 461 та  $430\text{см}^{-1}$ .

По суті чистий, кристалічний поліморф дофетиліду Р143 характеризується ДСК з ендотермічним піком приблизно при  $144^{\circ}\text{C}$ .

Крім того, поліморф дофетиліду Р143 характеризується отриманою на частоті випромінювання К-альфа міді (довжина хвилі  $1,5406\text{ ангстрем}$ ) порошковою рентгенодифрактограмою (ПРДГ), яка дає головні піки з міжповерхневою відстанню при  $d\text{A}$  10,993, 9,006, 8,243, 6,789, 5,807, 5,807, 5,530, 5,375, 5,104, 4,998, 4,735, 4,575, 4,539, 4,237, 4,179, 4,159, 4,019, 3,854, 3,705, 3,682, 3,601, 3,562, 3,482, 3,392, 3,343, 3,331, 3,263, 3,227, 3,173, 3,135, 3,082, 3,009, 2,946, 2,905, 2,859, 2,830, 2,803, 2,769, 2,672, 2,608 та  $2,567$ .

Крім того, поліморф дофетиліду Р143 характеризується інфрачервоним (ІЧ) спектром зі смугами поглинання при 3266, 3123, 3107, 3041, 3027, 3013, 2766, 2723, 2610, 1895, 1614, 1607, 1587, 1511, 1511, 1414, 1395, 1337, 1319, 1301, 1287, 1248, 1230, 1215, 1202, 1187, 1157, 1148, 1130, 1110, 1060, 1042, 1018, 1005, 980, 975, 959, 940, 917, 853, 844, 831, 803, 7856, 766, 752, 743, 718, 640, 613, 553, 536, 526, 509, 499, 455 та  $429\text{см}^{-1}$ .

Вираз "по суті чистий" стосовно поліморфів дофетиліду Р162, Р162а та Р143 означає чистоту щонайменше 95% за масою. Переважно, "по суті чистий" означає чистоту щонайменше 98% за масою, а найкраще - чистоту щонайменше 99% за масою.

Поліморф дофетиліду Р162 можна виготовити кристалізацією будь-якої іншої форми дофетиліду, включаючи суміші його поліморфів, з водного ацетонітрилу. Як розчинник для кристалізації використовують переважно ацетонітрил:воду у співвідношенні 98,5:1,5-99,5:0,5 за об'ємом. Найкраще використовувати ацетонітрил:воду у співвідношенні 99:1 за об'ємом.

Поліморф дофетиліду Р162а можна виготовити розчиненням будь-якої іншої форми дофетиліду у водному розчині придатної основи, як-то гідроксиду натрію, доводячи рН розчину до приблизно 8,5 придатною мінеральною кислотою, наприклад, гідрохлоридною, і збираючи продукт. При цьому, коли використовують гідроксид натрію та гідрохлоридну кислоту, може співосаджуватися як забруднення хлорид натрію.

Поліморф дофетиліду Р143 можна виготовити розчиненням будь-якої іншої форми дофетиліду у метанолі, перенесенням отриманого розчину у колонку з діоксидом силіцію, елююванням метанолом та концентруванням елюату досуха під зниженим тиском з отриманням кристалічного продукту.

Спосіб синтезу дофетиліду описано в ЕР-А-0245997 та представлених посилальних прикладах.

Для дослідження антиаритмічної фармакологічної дії поліморфів дофетиліду використовували ізольовану тканину серця собаки. Перетиночку правого шлуночка, папілярний м'яз чи волокна Пуркін'є виділяли з кожного шлуночка, закріплювали в заповненій фізіологічним розчином бані для органів та електростимулювали. Одержані потенціали дії реєстрували внутрішньоклітинними мікроелектродами. Визначали вплив зростання концентрації поліморфу в розчині у бані на тривалість потенціалу дії та ефективний період резистентності (ЕПР). ЕПР вимірювали подразненням тканини екстраподразненням при прогресуючому скороченні міжподразнювальних інтервалів, доки екстраподразнення не переставало викликати потенціал дії. По суті використано спосіб, описаний M.Gwilt, J.E.Arrowsmith, K.J.Blackburn et al., "UK-68798. A novel, potent and highly selective class III antiarrhythmic agent which blocks potassium channels in cardiac cells" (Новий потужний та високо-коселективний антиаритмічний засіб III класу, що блокує калієві канали в клітинах серця) J.Pharmacol. Exp.Ther. ,256. 318-24 (1991).

Способи дослідження активності поліморфів дофетиліду при лікуванні серцевої нестачі описано в Європейській патентній заявці №98306188.8.

Поліморфи дофетиліду можна приймати поодиночі, але в основному їх слід приймати у суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем чи носієм, що вибрано з огляду на шлях прийому та звичайну фармацевтичну практику. Наприклад, їх можна приймати перорально у формі таблеток з такими ексципієнтами, як крохмаль чи лактоза, або в капсулах поодиночі чи в суміші з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, або у формі еліксирів чи суспензій зі смаковими засобами чи барвниками. їх можна ін'єкувати парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово чи підшкірно. Для парентерального прийому їх найкраще використовувати у формі стерильних водних розчинів, які можуть містити інші розчинені речовини, наприклад, достатню для надання розчину ізотонічності з кров'ю кількість солі чи глюкози.

Поліморфи дофетиліду переважно приймають як композиції в капсулах. Такі композиції можна виготовити змішуванням поліморфу дофетиліду з такими придатними носіями чи ексципієнтами, як мікрокристалічна целюлоза, висушений кукурудзяний крохмаль, колоїдний діоксид силіцію та стеарат магнію.

Для прийому людиною при лікуванні таких серцевих станів, як вентрикулярні та суправент-рикулярні аритмії, включаючи передсерцеву та шлуночкову фібриляцію, припускають, що пероральні дози сполуки формули (I) для пересічного дорослого пацієнта (70кг) знаходитимуться в межах 0,125-1мг, переважно, 0,25-1мг на добу, розділеними на два прийоми на добу. Отже, для типового дорослого пацієнта окремі таблетки чи капсули можуть містити, наприклад, межах 0,125-0,5мг активної сполуки разом з придатним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем чи ексципієнтом. Зміни можливі в залежності від маси та стану лікуемого суб'єкту і відомі медичним працівникам.

Прийнятне дозування поліморфів дофетиліду для лікування серцевої нестачі висвітлено в Європейській патентній заявці №98306188.8.

Слід зауважити, що посилання на медичне лікування означає лікування, полегшення стану чи профілактику.

тому згідно з винаходом запропоновані:

- (i) по суті чистий, кристалічний поліморф дофетиліду Р162, Р162а чи Р143,
- (ii) спосіб виготовлення по суті чистого, кристалічного поліморфу дофетиліду Р162, Р162а чи Р143,
- (iii) фармацевтична композиція, що містить по суті чистий, кристалічний поліморф дофетиліду Р162, Р162а чи Р143 разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем чи носієм,

(iv) фармацевтична капсула, що містить по суті чистий, кристалічний поліморф дофетиліду Р162, Р162а чи Р143 разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем чи носієм,

(v) по суті чистий, кристалічний поліморф дофетиліду Р162, Р162а чи Р143 для використання в якості лікувального засобу,

(vi) використання по суті чистого, кристалічного поліморфу дофетиліду Р162, Р162а чи Р143 для виробництва антиаритмічного засобу,

(vii) спосіб лікування серцевої аритмії, що включає прийом потребуючою цього лікування твариною, включаючи людину, ефективної кількості по суті чистого, кристалічного поліморфу дофетиліду Р162, Р162а чи Р143, чи його фармацевтично прийнятної композиції,

(viii) використання по суті чистого, кристалічного поліморфу дофетиліду Р162, Р162а чи Р143 для виробництва лікувального засобу для лікування серцевої нестачі, зокрема, закупорювальної серцевої нестачі,

(ix) спосіб лікування серцевої нестачі, зокрема, закупорювальної серцевої нестачі, що включає прийом потребуючою цього лікування твариною, включаючи людину, ефективної кількості по суті чистого, кристалічного поліморфу дофетиліду Р162, Р162а чи Р143, чи його фармацевтично прийнятної композиції.

Нижченаведені приклади 1-8 ілюструють виготовлення нових по суті чистих, кристалічних поліморфів дофетиліду Р162, Р162а чи Р143 та відомого поліморфу дофетиліду Р162b. Аналітичні дані з ПРДГ, ІЧ, ДСК та розміру часток представлених зразків цих поліморфів представлені в таблицях 1-5.

Приклад 1 Поліморф дофетиліду Р162. До розчину 18л ацетонітрилу та 180мл води при перемішуванні додали 3,62кг дофетиліду<sup>1</sup> і нагрівали суміш до повного розчинення твердого матеріалу. Гарячий розчин фільтрували крізь прошарок фільтрувального допоміжнику CLaRCEL-FLO (торгова марка, виготовлено як описано нижче у виносці) і промивали ацетонітрилом. Фільтрат перемішували та охолоджували до кімнатної температури. Суспензію гранулювали при кімнатній температурі протягом 18 годин, тверду фазу відфільтровували, двічі по 400мл промивали ацетонітрилом та сушили під зниженим тиском при 70°C, отримавши 3,043кг потрібного продукту.

Виноска 1. Вихідний матеріал можна попередньо обробляти активованим вугіллям для видалення забруднень перед застосуванням наступного способу.

До розчину 10,145мл ацетонітрилу та 101мл води при перемішуванні додали 2028,9г дофетиліду і нагрівали суміш до повного розчинення твердого матеріалу. Додавали 202,9г обезбарвлювального вугілля (торгова марка BDH) і гріли під зворотним холодильником протягом 15 хвилин.

Попередньо нанесений фільтрувальний прошарок готували суспендуванням 200г фільтрувального допоміжнику CLaRCEL-FLO (торгова марка) в 1000мл ацетонітрилу та профільтровували суміш при відсмоктуванні через паперову мембрану. Фільтрат відкидали, а прошарок промивали 1000мл ацетонітрилу до прозорості фільтрату. Відсмоктування продовжували до досягнення щільного, але вологого прошарку, а промивну рідину відкидали.

Гарячий розчин дофетиліду фільтрували крізь прошарок при відсмоктуванні і охолоджували при перемішуванні до кімнатної температури. Суспензію гранулювали при кімнатній температурі протягом 18 годин, тверду фазу відфільтровували, двічі по 200мл промивали ацетонітрилом та сушили під зниженим тиском при 70°C, отримавши 1525,6г потрібного продукту.

Приклад 2 Поліморф дофетиліду Р162а. До розчину 25г гідроксиду натрію в 1000мл води при перемішуванні додали 100г дофетиліду. Розчин протягом 30 хвилин обробляли 5г обезбарвлювального вугілля і відфільтровували вугілля. рН фільтрату доводили до 8,5 концентрованою гідрохлоридною кислотою і гранулювали суміш протягом 90 хвилин. Тверду фазу розчиняли в розчині 25г гідроксиду натрію в 1000мл води і повторювали обробку обезбарвлювальним вугіллям. рН фільтрату доводили до 8,5 концентрованою гідрохлоридною кислотою і гранулювали суміш протягом 90 хвилин. Тверду фазу відфільтровували та промивали водою і сушили під зниженим тиском при 70°C, отримавши 93,3кг потрібного продукту.

Приклад 3 (для посилення) Поліморф дофетиліду Р162b 37,0г дофетиліду при перемішуванні розчинили у 750мл ацетону додали і розчин фільтрували крізь прошарок фільтрувального допоміжнику CLaRCEL-FLO (торгова марка). Фільтрат випарювали під зниженим тиском, слідкуючи, щоб температура не перевищувала 20°C. Утворений сироп кристалізували та додавали 100мл ацетону. Тверду фазу відфільтровували, двічі по 400мл промивали ацетонітрилом та сушили під зниженим тиском при 70°C, отримавши 29,1г потрібного продукту.

Приклад 4 (для посилення) Поліморф дофетиліду Р162b. Дофетилід нагрівали до температури приблизно на 5°C вище точки плавлення, а потім охолоджували до кімнатної температури, отримавши некристалічний склоподібний продукт, який далі нагрівали до 70-125°C, отримавши потрібний продукт як кристалічну речовину.

Приклад 5 Поліморф дофетиліду Р143 60г дофетиліду при перемішуванні розчинили у 6000мл метанолу і внесли розчин у колонку з 1000г діоксиду силіцію (торгова марка WOELM типу TSC). Колонку елюювали метанолом і початкові 12л елюйованого розчину концентрували досуха під зниженим тиском при 60°C, отримавши 54,9г потрібного продукту як порошок.

Приклад 6 Поліморф дофетиліду Р162 Поліморф дофетиліду Р162а перекристалізовували з водного ацетонітрилу способом з прикладу 1, одержавши поліморф дофетиліду Р162.

Приклад 7 Поліморф дофетиліду Р162 Поліморф дофетиліду Р162b перекристалізовували з водного ацетонітрилу способом з прикладу 1, одержавши поліморф дофетиліду Р162.

Приклад 8 Поліморф дофетиліду Р162 Поліморф дофетиліду Р143 перекристалізовували з водного ацетонітрилу способом з прикладу 1, одержавши поліморф дофетиліду Р162.

Посилальні приклади 1, 1А, 2, 2А, 3, 3А та 4. У нижченаведених посилальних прикладах 1, 1А, 2, 2А, 3 та 3А повторено умови кристалізації з прикладів 7, 19, 20, 21 та 22 EP-A-0245997. Фахівці розуміють, що використані в кожному з описаних в Р-А-0245997 прикладах способи синтезу дофетиліду не будуть ефективними у виробництві поліморф/поліморфної суміші. Це визначають лише застосовані умови кристалізації. Точку плавлення визначали на приладі Electrothermal ІА9100 з бензанлідом як зразковим

еталоном.

Аналітичні дані з ПРДГ, ІЧ, ДСК та розміру часток продуктів з цих посилальних прикладів представлені в таблицях 1-5.

Жодний з прикладів 1, 1А, 2, 2А, 3 та 3А не забезпечує по суті чистого поліморфу дофетиліду Р162, Р162а чи Р143.

Посилальний приклад 4 описує виготовлення використаного як вихідний матеріал в прикладах 1-5 та посилальних прикладах 1, 1А, 2, 2А, 3 та 3А дофетиліду.

Посилальний приклад 1 (відп. прикладам 21 та 22 з EP-A-0245997). Суміш поліморфів дофетиліду Р136/Р162b 5г дофетиліду суспендували в 100мл етилацетату та нагрівали під зворотним холодильником до кипіння. Через 15 хвилин витримки під зворотним холодильником додавали ще 100мл етилацетату, а ще через 15 хвилин ще 100мл етилацетату. Гарячий розчин фільтрували та охолоджували, але без початку кристалізації. Розчин гріли під зворотним холодильником, доводячи його об'єм приблизно до 100мл випарюванням розчиннику, охолоджували та залишали при кімнатній температурі на ніч. Кристалічний продукт відфільтровували, промивали холодним етилацетатом і сушили (1,7г). Т.пл. 160-1°C\*.

\*Бензанілідний еталон (Т.пл. за літературними даними 163°C). Т.пл. 164-5°C.

Посилальний приклад 1А (відп. прикладам 21 та 22 з EP-A-0245997). Суміш поліморфів дофетиліду Р162/Р162а Недоліки відтворюваності прикладів 21 та 22 з EP-A-0245997 продемонстровані тим фактом, що при повторенні умов кристалізації з посилального прикладу 1, використовуючи 20,0г дофетиліду, отримали суміш поліморфів дофетиліду Р162/Р162а.

Посилальний приклад 2 (відп. прикладам 19 та 20 з EP-A-0245997). Суміш поліморфів дофетиліду Р136/Р162b 5,0г дофетиліду додали до 100мл етилацетату та нагрівали під зворотним холодильником при перемішуванні до повного розчинення. Гарячий розчин фільтрували та обробляли фільтрат 100мл н-гексану. Утворений білий осад та суспензію гранулювали при кімнатній температурі протягом ночі. Твердий продукт відфільтровували, промивали н-гексаном і сушили (3,7г). Т.пл. 158-60°C\*.

\*Бензанілідний еталон (Т.пл. за літературними даними 163°C). Т.пл. 164-5°C.

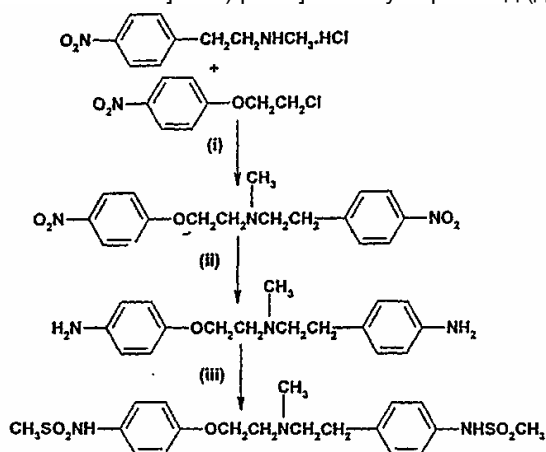
Посилальний приклад 2А (відп. прикладам 19 та 20 з EP-A-0245997). Суміш поліморфів дофетиліду Р162/Р162b/Р143. Недоліки відтворюваності прикладів 19 та 20 з EP-A-0245997 продемонстровані тим фактом, що при повторенні умов кристалізації з посилального прикладу 2, використовуючи 20,0г дофетиліду, отримали суміш поліморфів дофетиліду Р162/Р162b/Р143.

Посилальний приклад 3 (відп. прикладу 7 з EP-A-0245997) Поліморф дофетиліду Р136 10,0г дофетиліду додали до 200мл етилацетату та нагрівали під зворотним холодильником при перемішуванні. Утворену суспензію краплями обробляли метанолом до повного її розчинення. Гарячий розчин фільтрували та охолоджували, не доводячи до кристалізації. Розчин гріли під зворотним холодильником для видалення розчиннику до початку кристалізації. Суміш охолоджували, гранулювали протягом 4 годин, фільтрували і сушили (2,6г). Т.пл. 147-8°C\*.

\*Бензанілідний еталон (Т.пл. за літературними даними 163°C). Т.пл. 164-5°C.

Посилальний приклад 3А (відп. прикладу 7 з EP-A-0245997). Поліморф дофетиліду Р162b. Недоліки відтворюваності прикладу 7 з EP-A-0245997 продемонстровані тим фактом, що при повторенні умов кристалізації з посилального прикладу 3, використовуючи 20,0г дофетиліду, отримали поліморф дофетиліду Р162b.

Посилальний приклад 4 N-[4-(2-[2-[4-(метансульфонамідо)фенікси]-N<sup>1</sup>-метилетиламіно]етил)феніл]метансульфонамід (дофетилід)



(i) N-метил-N-[2-(4-нітрофенокси)етил]-4-нітрофенетиламін. До 60мл деіонізованої води додали при перемішуванні 20г гідрохлориду N-метил-2-(4-нітрофеніл)етиламіну<sup>1</sup>, 18,61г 4-(2-хлоретокси)нітробензолу<sup>2</sup>, 14,04г безводного карбонату калію, 3,06г йодиду калію та 1,70г йодиду тетра-н-бутиламонію. Суміш гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували приблизно до 40°C, додавали 100мл етилацетату і перемішували 10 хвилин. Органічну фазу відділяли, а водну двічі по 100мл промивали етилацетатом. Поєднані органічні фази промивали 50мл води<sup>3</sup>, концентрували під зниженим тиском до співвідношення об'єм/маса 2мл на г потрібної сполуки (на основі теоретичного виходу), а потім додавали два об'єми етанолу. Суміш перемішували та гранулювали при кімнатній температурі протягом ночі. Твердий продукт відфільтровували, двічі по 100мл промивали етанолом та сушили під зниженим тиском при 40°C, отримавши 21,34г (67%) потрібної сполуки.

Виноски 1. J.Med.Chem., 32 873-7 (1990)

2. J.Org.Chem.,49 3114-21 (1984)

3. Можна використовувати розсіл

(ii) N-метил-N-[2-(4-амінофенокс)етил]-4-нітрофенетиламін До 2000мл метанолу додали 200г сполуки з розділу (i) та 20г 5% за масою паладію на вуглеці (з вмістом 50% води). Суміш перемішували та гідрували при 414кПа, доки водень не перестав поглинатися. Каталізатор відділяли, двічі по 100мл промивали метанолом і поєднані фільтрат та промивки випарювали до невеликого об'єму під зниженим тиском. Залишок розчинників замішували толуолом при азеотропній перегонці, а по завершенню цього об'єм розчину доводили приблизно до 400мл толуолом (загалом було використано приблизно 800мл толуолу). Розчин охолоджували до кімнатної температури та гранулювали протягом приблизно 90 хвилин. Твердий продукт відфільтровували, промивали 100мл толуолу та сушили під зниженим тиском при 40°C, отримавши 152,3г (93%) потрібної сполуки.

(iii) N-[4-(2-[2-[4-(метансульфонамідо)фенокс)]-N'-метилетиламіно]етил)феніл]-метансульфонамід (дофетилід)

До 235мл ацетонітрилу додали при перемішуванні 57,0г сполуки з розділу (ii), а потім 50,5 тріетиламіну. До суміші повільно, протягом 30 хвилин<sup>1</sup> додавали розчин 57,2г метансульфонілхлориду в 50мл ацетонітрилу. Суміш перемішували протягом 90 хвилин та гасили 200мл води. Додавали 26,7 карбонату натрію і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Об'єм суміші зменшували наполовину відгонкою<sup>2</sup>, додавали 200мл води та знов відгонкою зменшували об'єм суміші наполовину. Суміш охолоджували, додавали 16,0г гідроксиду натрію і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин<sup>3</sup>. Краплями, протягом 30 хвилин, додавали 35мл концентрованої гідрохлоридної кислоти і гранулювали протягом 90 хвилин. Твердий продукт відфільтровували, двічі по 70мл промивали водою та сушили під зниженим тиском при 60°C, отримавши 87,4г (99%) потрібної сполуки<sup>4</sup>.

Виноски 1. Температура реакційної суміші не повинна підвищуватись протягом додавання вище 50°C.

2. Цього також можна досягти випарюванням під зниженим тиском.

3. Треба слідкувати, щоб рН суміші після цього був >13, в іншому разі треба додавати ще основу для досягнення цього рН.

4. ВЕРХ свідчить про чистоту продукту >99%. Далі його можна очистити обробкою вуглицем (див. приклад 1, виноски 1її.

Результати аналізу

а) ПРДГ Порошкові рентгенодифрактограми одержували на рентгенодифрактометрі Siemens D5000 з автоматичною заміною зразків, тета-тета гоніометром, щілинами автоматичного розходження пучка, вторинним монохроматором та сцинтиляційним рахівником.

Зразки для аналізу готували пакуванням порошку в порожнини діаметром 12мм та глибиною 0,25мм, висічених в підкладці для зразків в силіцієвій вафлі. Кожний зразок обертали при опромінюванні частотою К-альфа міді (довжина хвилі 1,5406 ангстрем) при роботі рентгенівської трубки при 40кВ/20мА. Аналіз проводили на гоніометрі з поетапним скануванням по 5с підрахунку на 0,02° 2-тета в межах 2-55°.

Фіг.1 показує ПРДГ поліморфу дофетиліду Р162.

Фіг.2 показує ПРДГ поліморфу дофетиліду Р162а.

Фіг.3 показує ПРДГ поліморфу дофетиліду Р162b.

Фіг.4 показує ПРДГ поліморфу дофетиліду Р143.

Фіг.5 показує ПРДГ продукту з посилального прикладу 1.

Фіг.5А показує ПРДГ продукту з посилального прикладу 1А.

Фіг. 6 показує ПРДГ продукту з посилального прикладу 2.

Фіг.6А показує ПРДГ продукту з посилального прикладу 2А.

Фіг.7 показує ПРДГ продукту з посилального прикладу 3.

Фіг.7А показує ПРДГ продукту з посилального прикладу 3А.

Фіг.7В показує ПРДГ продукту з прикладу 6.

Фіг.7С показує ПРДГ продукту з прикладу 7.

Фіг.7D показує ПРДГ продукту з прикладу 8.

Перелік піків для вищенаведених фіг.фіг. надано в таблиці 1, де dA - виміри міжповерхневої відстані, а I/I<sub>i</sub> - виміри відносної інтенсивності.

Таблиця 1

P162		P162a <sup>(1)</sup>		P162b		P143	
dA	M	dA	I/I <sub>i</sub>	dA	I/I <sub>i</sub>	dA	I/I <sub>i</sub>
21.303	74	21.306	40	21.508	24	10.993	5
10.597	5	10.603	2	10.640	2	9.006	3
7.053	4	7.054	2	7.073	3	8.243	12
5.288	4	5.289	2	5.292	3	6.769	5
5.088	18	5.114	16	5.098	20	5.807	7
4.856	36	5.094	19	4.868	37	5.530	18
4.793	3	4.860	34	4.580	17	5.375	100
4.569	15	4.572	16	4.436	100	5.104	5
4.504	3	4.431	100	4.270	16	4.998	54
4.430	100	4.260	15	4.250	17	4.735	11
4.256	17	4.247	14	4.234	20	4.575	62
4.230	36	4.228	16	4.140	17	4.539	33
4.133	18	4.153	11	3.961	23	4.237	20
3.956	28	4.136	16	3.921	9	4.179	25

3.911	8	3.955	20	3.679	11	4.159	41
3.866	5	3.870	4	3.528	19	4.019	45
3.674	15	3.676	9	3.426	6	3.854	24
3.606	3	3.607	4	3.388	6	3.705	4
3.524	24	3.524	17	3.172	4	3.682	7
3.424	7	3.435	5	3.090	4	3.601	18
3.384	8	3.421	6	3.040	8	3.562	5
3.309	3	3.384	6	2.895	7	3.482	о
3.255	2	3.176	3	2.842	5	3.392	40
3.171	3	3.038	6	2.782	4	3.343	18
3.083	4	2.895	7	2.684	3	3.331	22
3.038	9	2.778	3	2.559	6	3.263	6
3.021	6	2.684	3	2.504	5	3.227	5
2.893	8	2.559	5	2.492	6	3.173	10
2.842	5	2.501	6	2.482	7	3.135	7
2.776	2	2.486	6	2.431	10	3.082	10
2.679	3	2.433	10	2.326	5	3.009	12
2.598	4	2.326	5	2.283	5	2.946	8
2.557	4	2.283	4	2.250	5	2.905	8
2.503	5	2.248	5	2.216	8	2.859	13
2.482	6	2.216	8	2.164	4	2.830	9
2.436	12	2.171	4	2.119	5	2.803	6
2.419	7	2.119	5	2.047	5	2.769	6
2.399	4	2.051	5	1.798	5	2.672	11
2.345	3	1.989	7	1.748	3	2.608	17
2.323	5	1.948	3	-	-	2.567	9

Продовження таблиці 1

Посилальний приклад 1 <sup>(2)</sup>		Посилальний приклад 2 <sup>(3)</sup>		Посилальний приклад 3 <sup>(4)</sup>	
dA	I/I <sub>i</sub>	dA	I/I <sub>i</sub>	dA	I/I <sub>i</sub>
21.243	26	21.252	25	11.793	3
11.808	3	12.384	1	11.028	1
10.606	2	11.815	2	9.911	6
9.937	6	10.567	2	9.183	2
9.207	2	9.925	4	8.513	1
8.640	2	9.135	2	8.262	1
8.317	2	7.721	4	7.715	5
7.755	8	7.042	2	6.638	4
7.049	2	6.633	2	6.280	9
6.658	4	6.300	7	6.237	10
6.309	10	6.229	7	5.874	1
6.243	10	5.603	7	5.610	11
5.624	10	5.418	8	5.411	12
5.428	9	5.147	21	5.159	25
5.170	22	5.078	20	4.968	100
5.081	18	4.966	55	4.653	6
4.977	84	4.850	31	4.586	20
4.857	26	4.569	24	4.516	12
4.662	•8	4.546	19	4.426	46
4.583	26	4.426	100	4.263	24
4.518	13	4.255	29	4.144	19
4.432	100	4.137	26	4.082	43
4.263	44	4.088	28	4.025	23
4.145	28	4.027	18	3.924	12
4.093	39	3.969	14	3.857	13
4.031	24	3.936	19	3.835	10
3.966	15	3.859	13	3.783	22
3.943	21	3.840	12	3.760	16
3.858	19	3.779	17	3.655	3
3.782	22	3.670	8	3.614	6
3.670	10	3.617	9	3.495	3
3.628	7	3.520	16	3.420	18
3.612	7	3.422	16	3.363	12
3.522	14	3.368	12	3.317	3
3.425	20	3.311	6	3.216	13

3.370	15	3.217	9	3.155	12
3.222	11	3.158	10	3.113	7
3.164	13	3.116	7	3.063	5
3.123	10	3.048	8	3.022	3
3.109	10	2.901	9	2.950	5

Виноски

1. Обумовлені забрудненням NaCl піки пропущено.
2. Суміш поліморфів дофетиліду P136/P162b.
3. Суміш поліморфів дофетиліду P136/P162b.
4. Поліморф дофетиліду P136.

Продовження таблиці 1

Посилальний приклад 1A <sup>(5)</sup>		Посилальний приклад 2A <sup>(6)</sup>		Посилальний приклад 3A <sup>(7)</sup>	
dA	I/I <sub>j</sub>	dA	I/I <sub>j</sub>	dA	I/I <sub>j</sub>
21.415	20	21.514	15	21.346	29
10.615	2	9.939	3	10.617	2
7.054	3	8.302	3	7.064	4
5.286	3	7.755	3	5.295	4
5.087	18	7.039	3	5.093	17
4.859	34	6.819	3	4.857	34
4.775	4	6.299	6	4.573	18
4.571	17	5.865	4	4.431	100
4.430	100	5.607	5	4.237	28
4.237	20	5.409	23	4.137	17
4.135	16	5.163	13	3.956	23
3.958	22	5.080	22	3.867	5
3.907	7	5.025	28	3.676	11
3.861	4	4.975	40	3.602	4
3.675	10	4.852	34	3.524	20
3.607	4	4.749	9	3.423	8
3.524	19	4.577	26	3.384	7
3.420	6	4.548	28	3.173	5
3.386	6	4.429	100	3.088	6
3.309	3	4.259	31	3.038	9
3.175	3	4.214	25	2.892	8
3.076	5	4.156	24	2.850	6
3.039	8	4.141	27	2.778	3
2.895	8	4.097	26	2.682	4
2.848	5	4.031	22	2.599	4
2.836	5	3.866	17	2.555	5
2.777	4	3.782	14	2.503	6
2.682	4	3.687	11	2.483	7
2.599	4	3.521	20	2.433	9
2.556	5	3.417	16	2.322	6
2.500	5	3.340	11	2.245	6
2.481	6	3.229	8	2.216	11
2.431	9	3.161	9	2.163	5
2.398	5	3.018	10	2.118	6
2.324	5	2.910	10	2.052	5
2.277	4	2.899	10	-	-
2.245	6	2.844	11	-	-
2.215	9	2.744	8	-	-
2.161	4	2.714	7	-	-
2.116	6	2.681	10		•

5. Суміш поліморфів дофетиліду P162/P162a.
6. Суміш поліморфів дофетиліду P136/P162b/P143.
7. Поліморф дофетиліду P162b

Продовження таблиці 1

Р162 Приклад 6		Р162 Приклад 7		Р162 Приклад 8	
dA	I/I <sub>i</sub>	dA	I/I <sub>i</sub>	dA	I/I <sub>i</sub>
21.318	76	21.547	14	21.422	51
10.580	6	10.630	2	10.622	5
7.042	6	7.067	3	7.054	7
5.282	7	5.300	5	5.291	8
5.095	16	5.104	15	5.091	16
4.861	33	4.871	29	4.856	37
4.790	4	4.798	3	4.782	3
4.574	15	4.438	100	4.568	15
4.501	5	4.279	15	4.505	5
4.429	100	4.237	34	4.429	100
4.224	52	4.143	20	4.230	66
4.137	19	3.964	28	4.132	19
3.956	28	3.921	9	3.956	29
3.907	8	3.876	5	3.907	9
3.870	6	3.678	15	3.866	6
3.672	16	3.611	4	3.673	16
3.607	4	3.530	26	3.606	4
3.524	28	3.431	8	3.523	34
3.425	10	3.391	8	3.422	8
3.386	9	3.315	3	3.382	8
3.307	3	3.264	3	3.307	3
3.252	3	3.178	5	3.256	3
3.172	5	3.087	4	3.172	5
3.083	5	3.043	11	3.083	4
3.036	12	2.896	10	3.041	12
3.019	8	2.849	6	3.023	9
2.894	11	2.778	3	2.893	9
2.847	6	2.684	4	2.847	5
2.777	3	2.601	5	2.828	5
2.679	4	2.559	6	2.775	3
2.602	5	2.508	6	2.682	4
2.559	5	2.486	7	2.556	4
2.504	6	2.439	13	2.503	5
2.482	7	2.419	8	2.482	6
2.438	13	2.400	5	2.437	12
2.416	9	2.346	5	2.398	5
2.398	5	2.328	6	2.347	5
2.346	5	2.284	5	2.323	5
2.325	7	2.247	7	2.280	4
2.287	4	2.218	13	2.244	7

б) ДСК Диференціальну скануючу калориметрію (ДСК) проводили на приладі Perkin-Elmer DSC-7 з автоматичною заміною зразків. Приблизно 2мг кожного зразку акуратно зважували в алюмінієву чашку на 50мкл і загвинчували перфорованою кришкою.

Зразки нагрівали зі швидкістю 20°С/хвилину в межах 40-200°С з продуванням азотом.

Фіг.8 показує термограму ДСК для поліморфу дофетиліду Р162.

Фіг.9 показує термограму ДСК для поліморфу дофетиліду Р162а.

Фіг.10 показує термограму ДСК для поліморфу дофетиліду Р162b.

Фіг.11 показує термограму ДСК для поліморфу дофетиліду Р143.

Фіг.12 показує термограму ДСК для посиального прикладу 1.

Фіг.12А показує термограму ДСК для посиального прикладу 1А.

Фіг.13 показує термограму ДСК для посиального прикладу 2.

Фіг.13А показує ПРДГ продукту з посиального прикладу 2А.

Фіг.14 показує термограму ДСК для з посиального прикладу 3.

Фіг.14А показує термограму ДСК для посиального прикладу 3А.

Фіг.14В показує термограму ДСК для прикладу 6.

Фіг.14С показує термограму ДСК для прикладу 7.

Фіг.14D показує термограму ДСК для прикладу 8.

Таблица 2

Зразок	Термічні характеристики			
Р162	Пік162,5°С (ендотермічний) Початок 160,2°С			



	Ентальпія 114,6Дж/г			
P162a	Пік159,8°C (ендотермічний) Початок 157,5°C Ентальпія 104,9Дж/г			
P162b	Пік144,3°C (ендотермічний) Початок 141,6°C Ентальпія 138,2Дж/г			
P143	Пік162,5°C (ендотермічний) Початок 160,2°C Ентальпія 114,6Дж/г			
Посилальний приклад 1	Пік136,3°C (ендотермічний) Початок 132,0°C Ентальпія 56,3Дж/г	Пік 139,4°C (екзотермічний)	Пік141,2°C (ендотермічний)	Пік156,8°C (ендотермічний) Початок 153,6°C Ентальпія 67,1Дж/г
Посилальний приклад 2	Пік134,4°C (ендотермічний) Початок 131,3°C Ентальпія 17,7Дж/г	Пік 137,4°C (екзотермічний)	Пік139,8°C (ендотермічний)	Пік153,3°C (ендотермічний) Початок 148,7°C Ентальпія 86,3Дж/г
Посилальний приклад 3	Пік137,0°C (ендотермічний) Початок 134,7°C Ентальпія 129,4Дж/г	Пік 140,7°C (ендотермічний)		
Посилальний приклад 1А	Пік 160,4°C (ендотермічний) Початок 158,3°C Ентальпія 106,8Дж/г			
Посилальний приклад 2А	Пік136,3°C (ендотермічний) Початок 132,8°C Ентальпія 13,2Дж/г	Пік 143,5°C (ендотермічний) Початок 140,1°C Ентальпія 12,6Дж/г		Пік153,4°C (ендотермічний) Початок 149,3°C Ентальпія 50,7Дж/г
Посилальний приклад 3А	Пік159,8°C (ендотермічний) Початок 157,7°C Ентальпія 106,1Дж/г			
Приклад 6	Пік162,0°C (ендотермічний) Початок 160,1°C Ентальпія 115,2 Дж/г			
Приклад 7	Пік 164,1°C (ендотермічний) Початок 161,7°C Ентальпія 111,8Дж/г			
Приклад 8	Пік 162,8°C (ендотермічний) Початок 160,7°C Ентальпія 115,2Дж/г			

Інфрачервону (ІЧ) спектроскопію проводили на спектрометрі Nicolet 800 FT-IR з детектором MCT-B. Всі спектри отримані при розділенні  $2\text{см}^{-1}$ . Зразки для отримання спектру розташовували поміж двома пластинами KBr.

Фіг.15 показує ІЧ-спектр поліморфу дофетиліду P162.

Фіг.16 показує ІЧ-спектр поліморфу дофетиліду P162a.

Фіг.17 показує ІЧ-спектр поліморфу дофетиліду P162b.

Фіг.18 показує ІЧ-спектр поліморфу дофетиліду P143.

Фіг.19 показує ІЧ-спектр для посилального прикладу 1.

Фіг.20 показує ІЧ-спектр для посилального прикладу 2.

Фіг.21 показує ІЧ-спектр для посилального прикладу 2.

Перелік піків для фіг.фіг.15-21 надано в таблиці 3, в якій надано хвильове число ( $\text{см}^{-1}$ ) кожного піку.

Перелік піків для фіг.фіг.15-18 показано також в таблиці 4, де надано хвильове число ( $\text{см}^{-1}$ ) та процент пропускання (%T) для кожного піку.

Таблиця 3

P162	P162a	P162b	P143	Посилальний приклад 1 <sup>(1)</sup>	Посилальний приклад 2 <sup>(2)</sup>	Посилальний приклад 3 <sup>(3)</sup>
				3285.9	3284.8	3286.3
			3266.4			
3245.6	3245.6	3245.7		3246.2	3246.0	
			3123.5			3123.0
			3106.7			3105.9
			3041.3			3042.8
			3026.7			
3012.8	3012.9	3012.6	3012.8	3011.5	3011.8	3010.1
2950 - 2850 смуги-Також дивись смуги позначені *						
2807.1	2807.1	2807.0		2806.8	2807.0	2808.4
2776.2	2776.3	2776.2		2776.4	2776.6	2774.9
			2766.5			
			2722.6	2721.0	2721.9	
			2610 широк.	2670 широк.	2670 широк.	2670 широк.
1907.1	1907.1	1906.7				
			1894.6	1894.8	1894.8	1894.8
			1614.0	1613.6		1614.6
1610.7	1610.6	1610.5				
			1606.6	1606.0	1606.4	1605.9
1592.9	1592.9	1592.8		1592.7	1592.8	
			1587.1	1587.2	1587.6	1586.6
1510.0	1509.9	1509.7	1511.2	1510.4	1510.4	1510.6
1463.6*	1463.7*	1463.5*	1464.4*	1462.6*	1462.7*	1462.3*
			1414.3	1415.6	1415.3	1416.0
1397.6	1397.3	1397.1				
			1395.4	1395.4	1395.9	1394.3
1377.7*	1377.7*	1377.7*	1376.9*	1377.8*	1377.7*	1377.1*
1366.1	1366.1	1366.2				1369.3
1356.9	1356.8	1356.8		1356.5	1356.8	
			1337.3	1338.5	1338.1	1338.8
1321.4	1321.3	1321.2				
			1319.0			
				1316.3	1316.6	1315.9
			1301.5	1301.8	1301.0	1302.9
1300.3	1300.2	1300.0				
			1287.4	1287.1	1288.0	1286.1
1276.8	1276.8	1276.6				
1251.5	1251.2	1251.1				
			1248.0			

Таблица 3, продолжения

P162	P162a	P162b	P143	Посилальный приклад 1 <sup>(1)</sup>	Посилальный приклад 2 <sup>(2)</sup>	Посилальный приклад 3 <sup>(3)</sup>
				1246.0	1246.3	1245.8
			1230.5			1227.6
1219.9	1219.8	1219.6		1220.0	1219.9	1215.1
			1214.9			1197.5
			1201.6			1186.3
			1186.8	1186.1	1186.0	1177.4
1170.9	1171.0	1171.0		1170.7	1170.9	
			1157.0			1153.6
			1148.3			1146.3
1146.1	1146.0	1145.9		1146.2	1146.3	1130.1
			1129.9			1110.5
			1110.0	1109.7		
1106.4	1106.4	1106.2			1107.6	
1091.3	1090.6	1089.6				
			1059.7			1059.7
1051.4	1051.4	1051.3		1050.6	1051.0	
			1042.0	1042.9	1042.9	1042.9
1030.8	1031.4	1031.3			1032.6	
1022.7	1022.8	1022.7		1023.7	1023.1	1024.1
			1018.2	1019.5	1019.7	1019.3
			1004.9	1004.9	1004.8	1005.1
993.9	993.8	993.5		993.9	993.9	
			979.6			
			975.0	973.4	973.5	973.5
966.0	965.7	965.6			966.1	
			958.9			
				949.0	949.2	948.8
			940.2	939.1	939.1	939.5
934.1	934.0	933.9			924.6	
925.5	925.6	925.4				
			917.1	917.7	917.8	917.4
903.5	903.4	903.2		904.1	903.9	904.8
				853.3		854.3
851.3	851.2	851.2	852.6		852.1	
			844.4			

Таблиця 3, продовження

P162	P162a	P162b	P143	Посилальний приклад 1 <sup>(1)</sup>	Посилальний приклад 2 <sup>(2)</sup>	Посилальний приклад 3 <sup>(3)</sup>
			831.5	831.8	831.5	832.0
824.8	824.9	824.8		826.6	825.3	
						820.1
807.8	807.4	807.4				
			803.1	804.0	804.5	803.6
			784.8			786.4
774.4	774.0	773.7		773.9	774.0	
			765.9			
						762.2
			752.3			
			742.7			
722.6(шир.)	725.7(шир.)	725.5(шир.)			722.8	
			718.0	718.8		718.6
657.3	657.3	656.0		656.5	656.8	
			639.7	639.3	639.3	639.3
			613.2			
				611.3	611.2	611.3
602.6	602.4	602.3				
						590.1
585.9	585.8	585.7		586.4	586.2	
559.0	559.1	559.0				
			552.7			
				549.6	549.5	549.8
538.4	538.3	538.2		537.9	537.9	
			535.8			
528.3	528.3	528.2				
			526.2	526.6	526.7	526.5
						520.8
509.2	509.0	508.9	508.9	508.0	508.1	507.9
499.2	499.2	499.0	499.2	498.5	498.6	498.0
461.0	460.8	461.0				
				459.7	460.0	459.6
			454.7			
430.7	430.4	430.1		430.5	431.1	432.8
			428.6			

## Виноски

1. Суміш поліморфів дофетиліду P136/P162b.
2. Суміш поліморфів дофетиліду P136/P162b.
3. Поліморф дофетиліду P136.



Таблица 4, продолжения

P162		P162a		P162b		P143	
cm <sup>-1</sup>	%T	cm <sup>-1</sup>	%T	cm <sup>-1</sup>	%T	cm <sup>-1</sup>	%T
						1230.5	27.28
1219.9	43.84	1219.8	37.96	1219.6	42.27	1214.9	44.47
						1201.6	61.98
						1186.8	65.50
1170.9	66.62	1171.0	62.74	1171.0	65.32	1157.0	7.06
						1148.3	8.69
1146.1	10.87	1146.0	11.76	1145.9	15.56	1129.9	33.72
						1110.0	42.71
1106.4	63.35	1106.4	57.85	1106.2	59.14		
1091.3	81.66	1090.6	80.59	1089.6	78.73	1059.7	72.50
1051.4	62.12	1051.4	57.89	1051.3	59.76	1042.0	25.15
1030.8	68.18	1031.4	65.66	1031.3	66.06		
1022.7	73.40	1022.8	72.44	1022.7	71.73	1018.2	65.16
						1004.9	39.30
993.9	43.34	993.8	38.47	993.5	42.33	979.6	14.24
						975.0	16.68
966.0	54.49	965.7	49.36	965.6	51.61	958.9	56.46
						940.2	55.22
934.1	79.38	934.0	79.14	933.9	77.31		
925.5	72.03	925.6	70.33	925.4	70.06		
						917.1	30.82
903.5	60.15	903.4	55.00	903.2	56.70		
851.3	70.46	851.2	68.87	851.2	68.50	852.6	53.44
						844.4	57.06



Таблиця 4, продовження

P162		P162a		P162b		P143	
cm <sup>-1</sup>	%T	cm <sup>-1</sup>	%T	cm <sup>-1</sup>	%T	cm <sup>-1</sup>	%T
824.8	64.37	824.9	61.56	824.8	62.02	831.5	50.93
807.8	78.81	807.4	78.76	807.4	76.12	803.1	56.74
						784.8	68.95
774.4	36.35	774.0	31.38	773.7	35.34	765.9	57.94
						752.3	51.78
						742.7	57.54
		725.7 (шир.)	79.71	725.5 (шир.)	75.5		
722.6 (шир.)	77.86					718.0	78.20
657.3	67.41	657.3	65.23	656.0	64.07	639.7	61.93
						613.2	58.32
602.6	81.33	602.4	84.03	602.3	78.67		
585.9	80.63	585.8	83.12	585.7	77.98		
559.0	78.39	559.1	80.71	559.0	76.17		
						552.7	62.39
538.4	43.29	538.3	39.69	538.2	41.72		
						535.8	39.14
528.3	64.08	528.3	62.37	528.2	60.02	526.2	18.67
509.2	69.57	509.0	70.43	508.9	66.94	508.9	53.06
499.2	55.62	499.2	52.44	499.0	52.02	499.2	38.97
461.0	85.33	460.8	90.56	461.0	82.53		
						454.7	81.65
430.7	83.14	430.4	86.76	430.1	80.77	428.6	83.40

d) Розмір частинок. Аналіз розміру частинок провели дифракцією лазерного світла на приладі Malvern Mastersizer S. Приблизно 0,5г кожного зразку додали у 100мл 2-пропанолу, утворений насичений розчин профільтрували, потім додавали зразок і диспергували його ультразвуком з наступним перемішуванням. З трикратного визначення розраховували визначений як D розмір більшості частинок (v, 0,9).

Розмір частинок, що отримали для поліморфу дофетиліду P162 та для кожного продукту з посилальних прикладів 1A, 2A та 3A, представлено в таблиці 5.

Таблиця 5

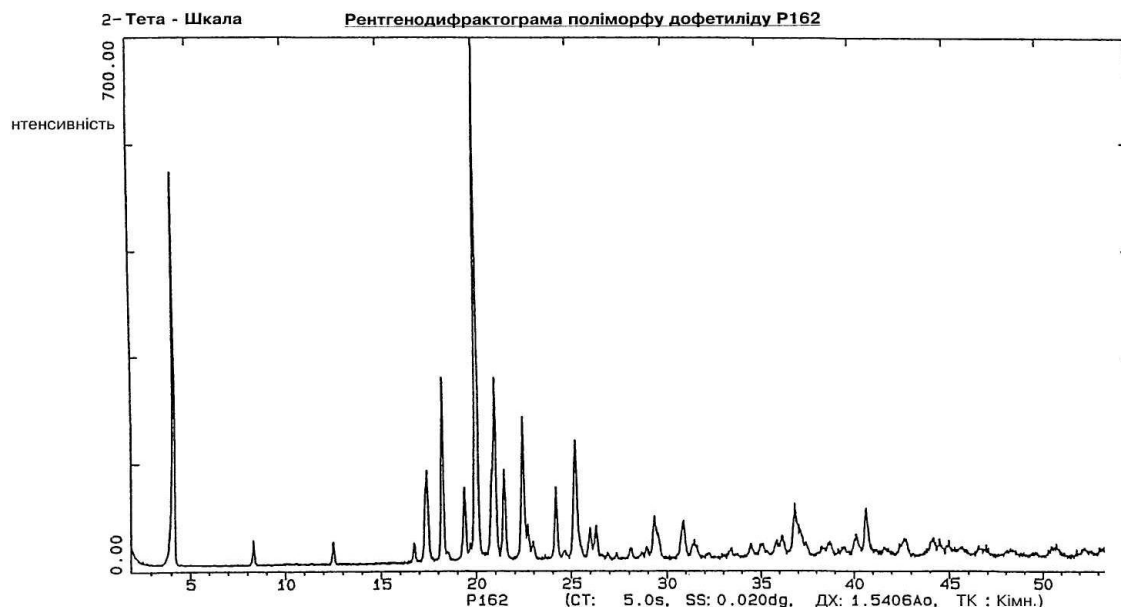
Зразок	Результат
Поліморф дофетиліду P162	90% частинок менше 45мкм
Посилальний приклад 1A <sup>1</sup>	90% частинок менше 53мкм
Посилальний приклад 2A <sup>2</sup>	90% частинок менше 368мкм
Посилальний приклад 3A	90% частинок менше 14мкм

Виноски 1,2. На відміну від поліморфу дофетиліду P162 кожний з продуктів з посилальних прикладів 1A, 2A та 3A містить суміш подрібненого матеріалу та великих грудок до 6-8мм. Після ультразвукової обробки кожного з продуктів з посилальних прикладів 1A, 2A та 3A в насиченому розчині багато великих грудок залишилося в продуктах з посилальних прикладів 1A та 2A і їх не включали при проведенню аналізу розміру

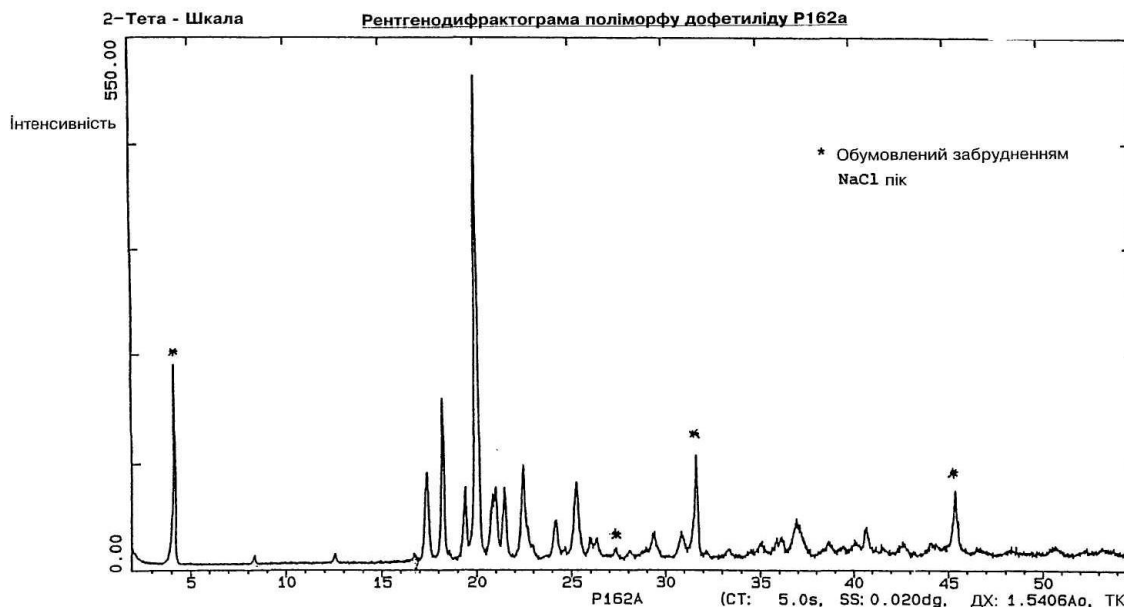
частинок. В результаті розмір частинок в продуктах з посилальних прикладів 1А та 2А не є правильним, оскільки аналізували тільки дрібну фракцію.

Представлені в таблиці 5 результати показують, що на додаток до поліморфу дофетиліду Р162 тільки продукт з посилального прикладу 3А мав 90% своїх частинок розміром менше 45мкм. Однак, продукт з посилального прикладу 3А мав розмір частинок менше 14мкм, які занадто малі, щоб бути придатними для використання в композиціях для капсул.

Слід зауважити, що для позбавлення від великих грудок матеріалу продуктів з посилальних прикладів 1А, 2А та 3А у виробничому процесі необхідна операція розмелювання, в чому нема необхідності у випадку поліморфу дофетиліду Р162.

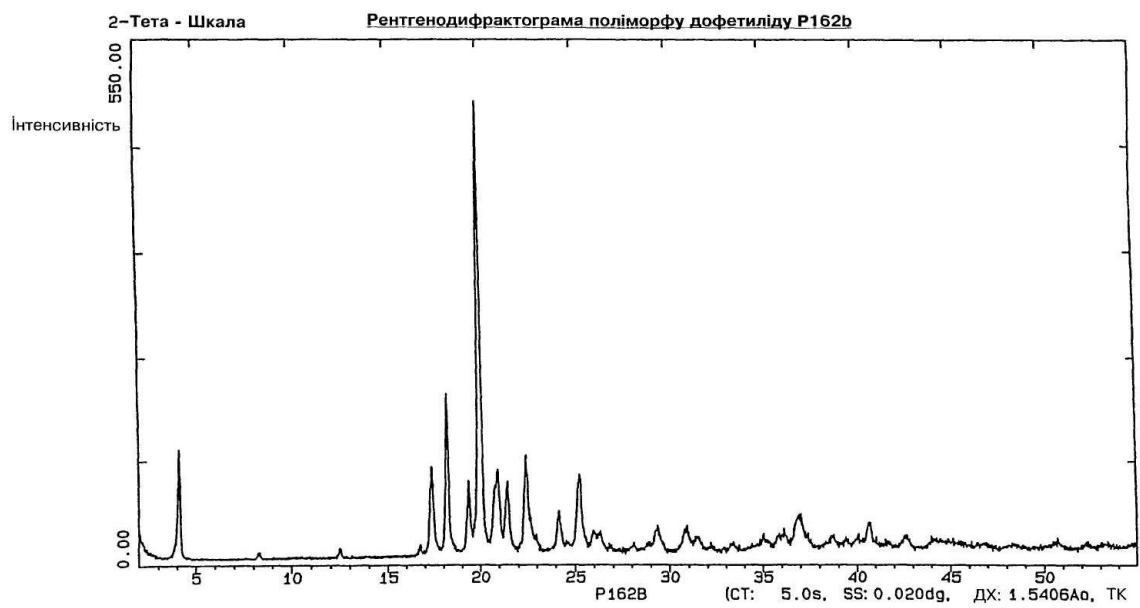


Фіг. 1

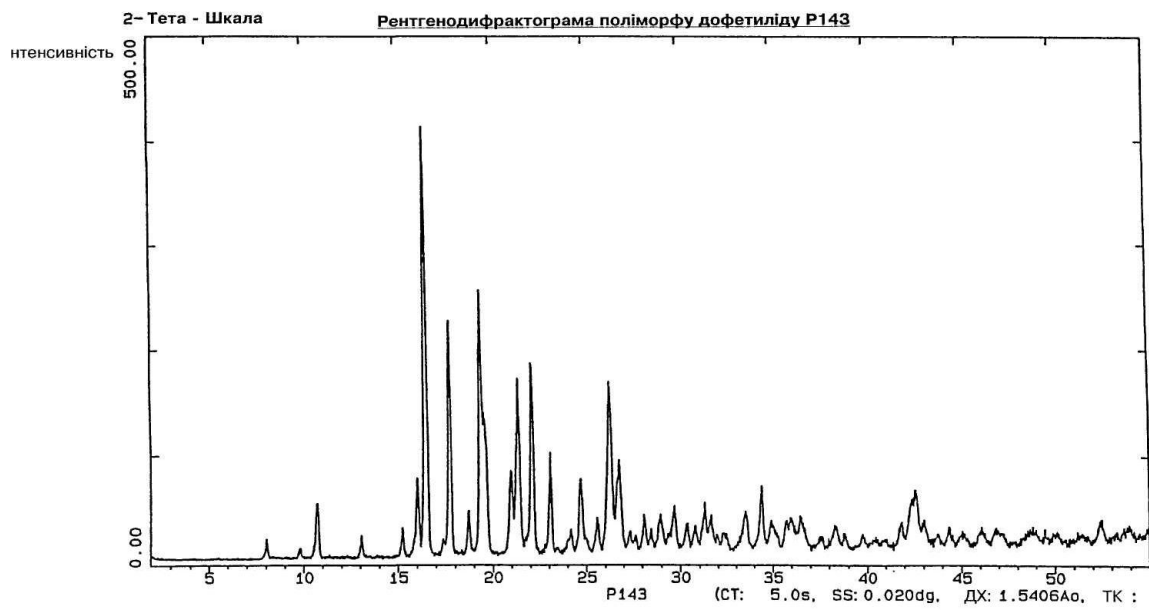


Фіг. 2

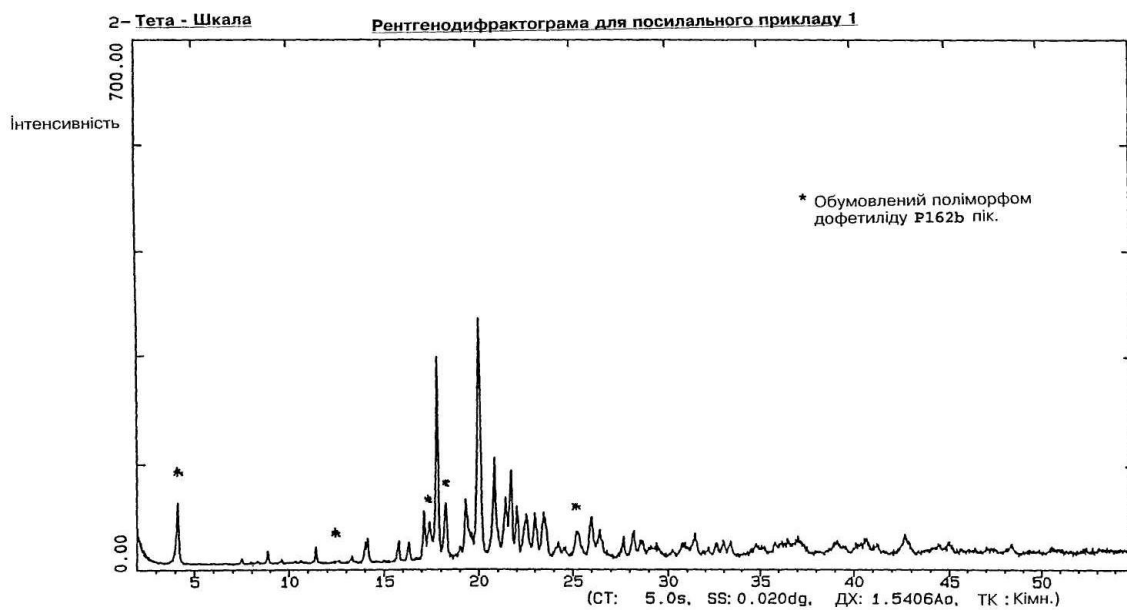




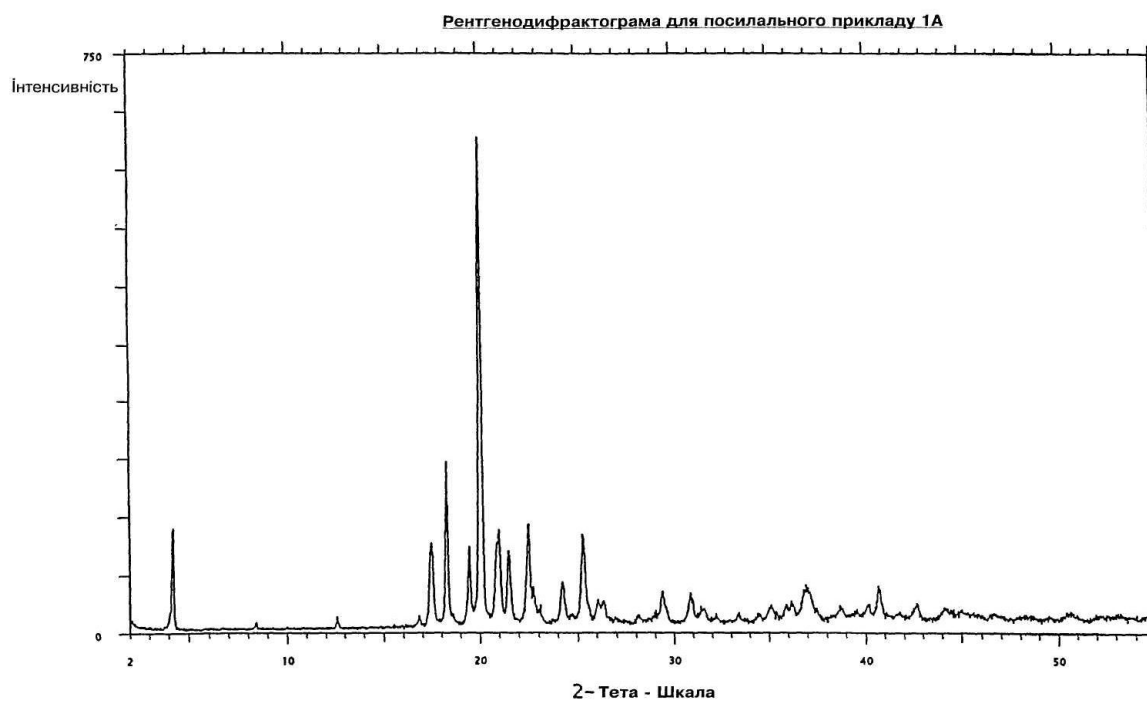
Фіг. 3



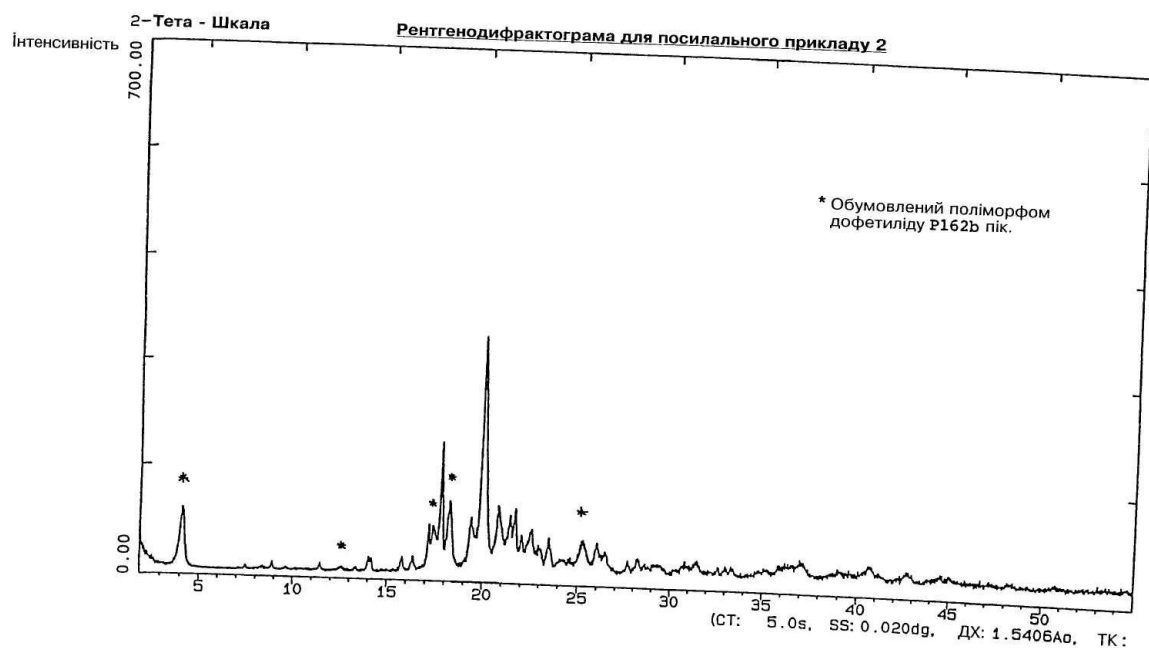
Фіг. 4



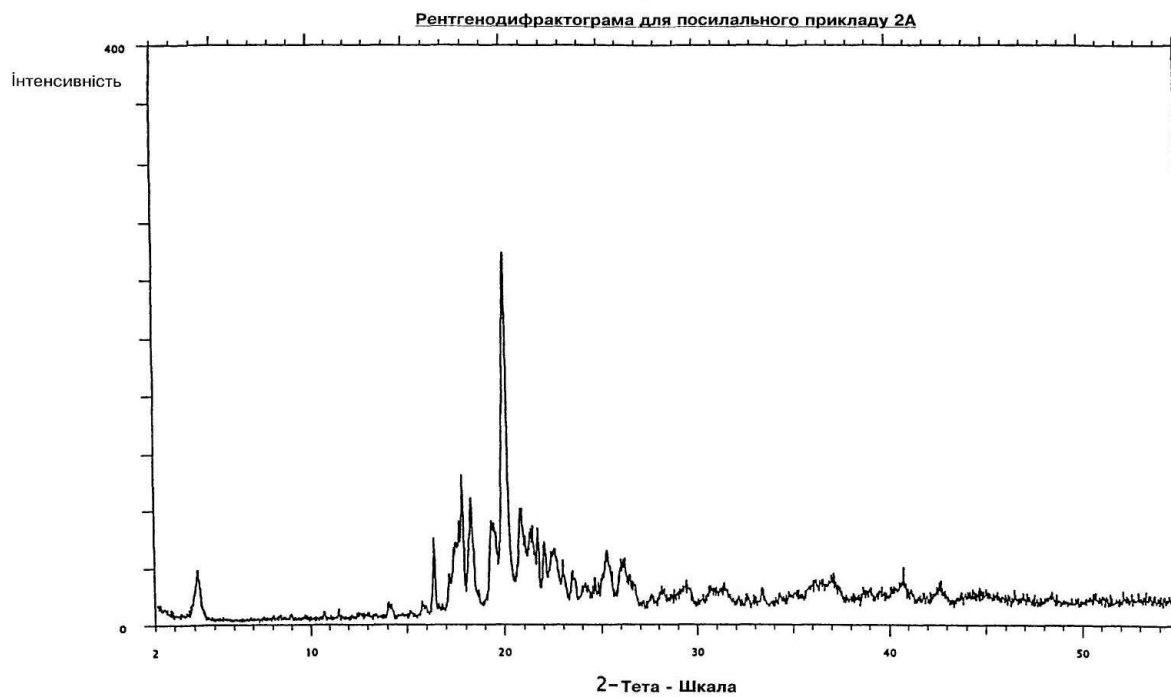
Фіг. 5



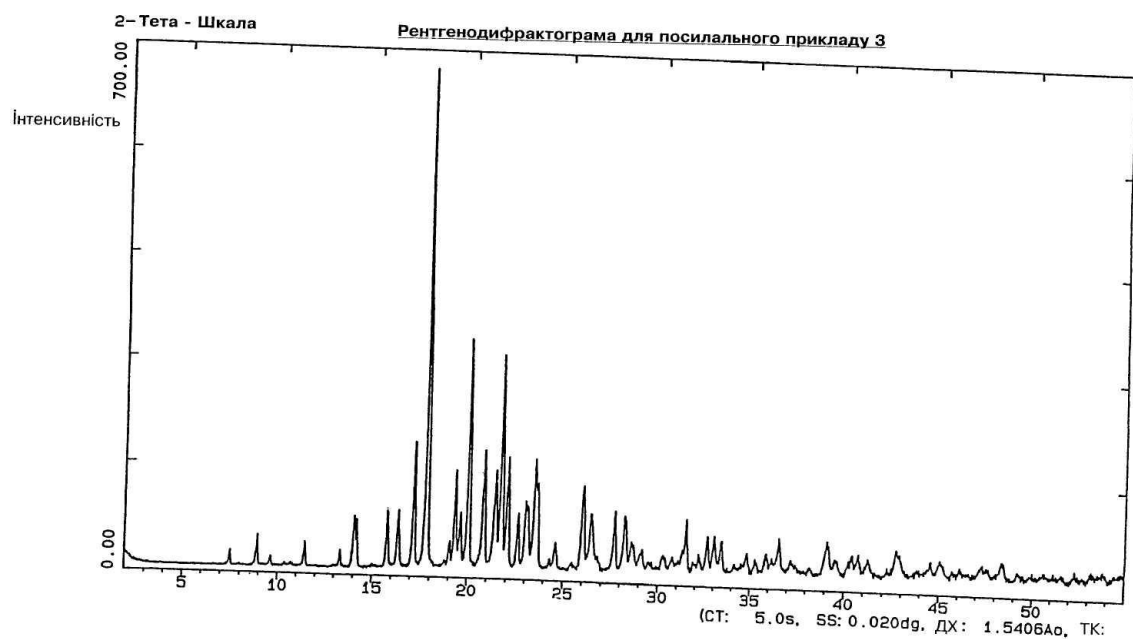
Фіг. 5А



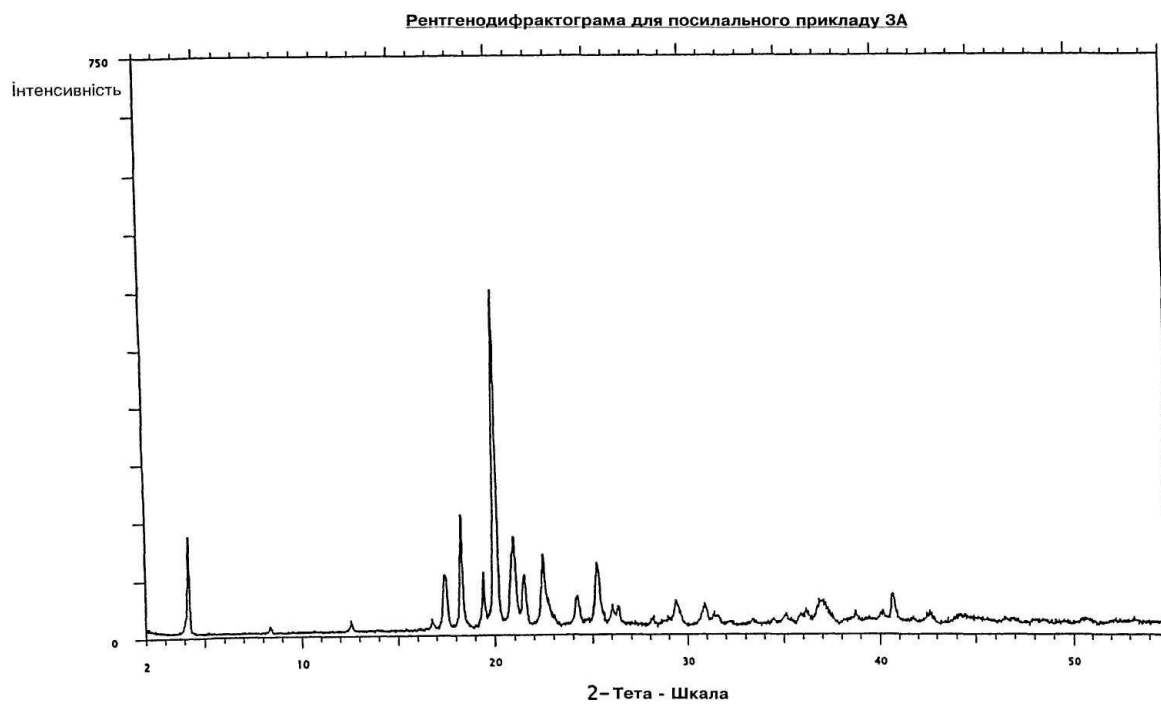
Фіг. 6



Фіг. 6А

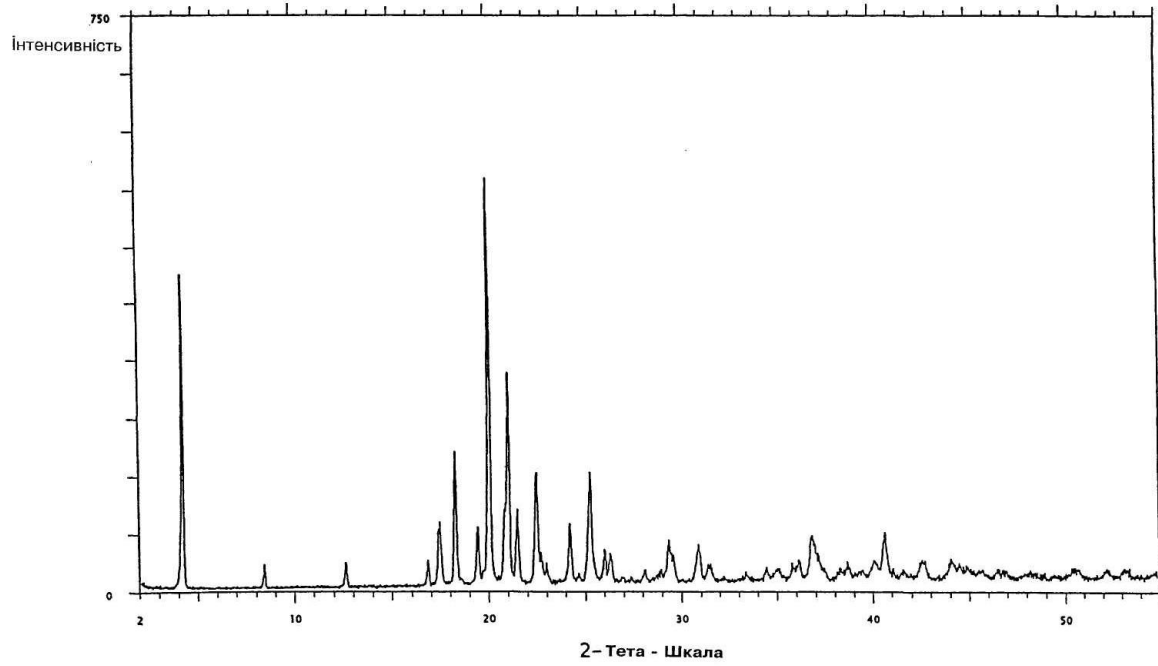


Фіг. 7



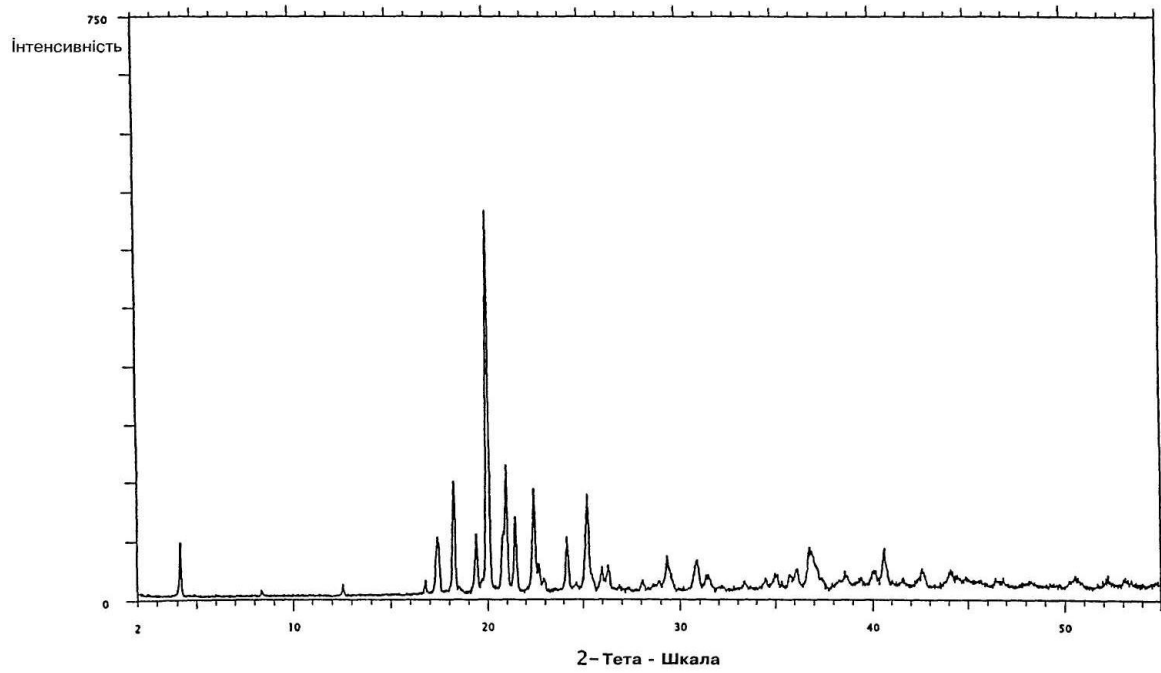
Фіг. 7А

Рентгенодифрактограма для прикладу 6



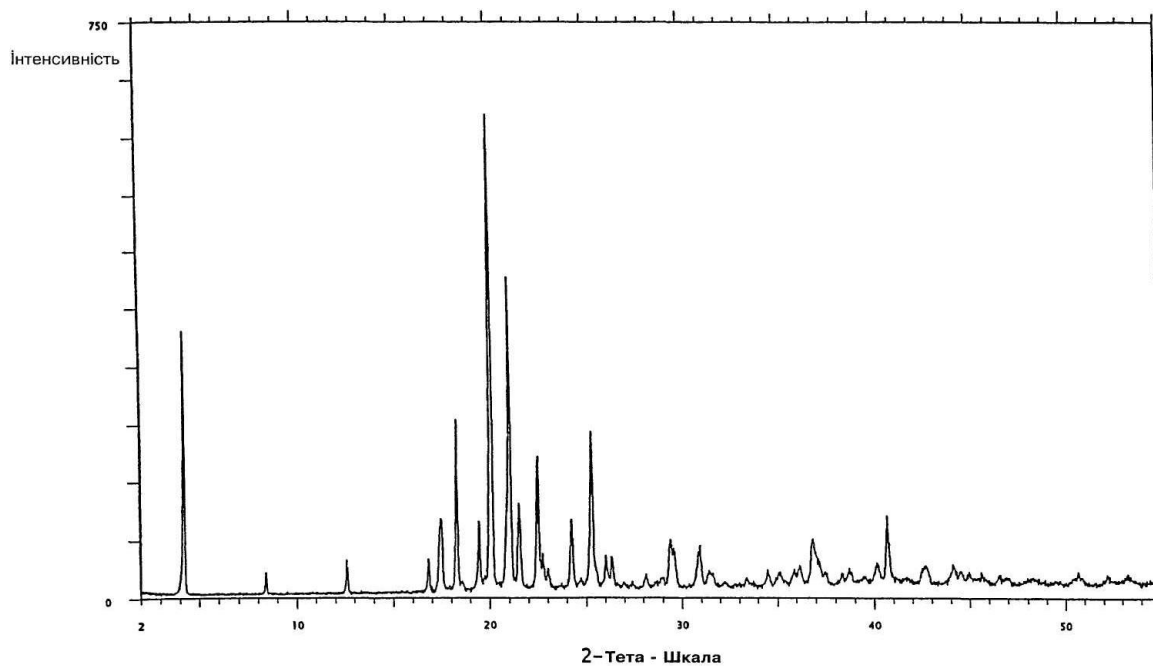
Фіг. 7Б

Рентгенодифрактограма для прикладу 7



Фіг. 7В

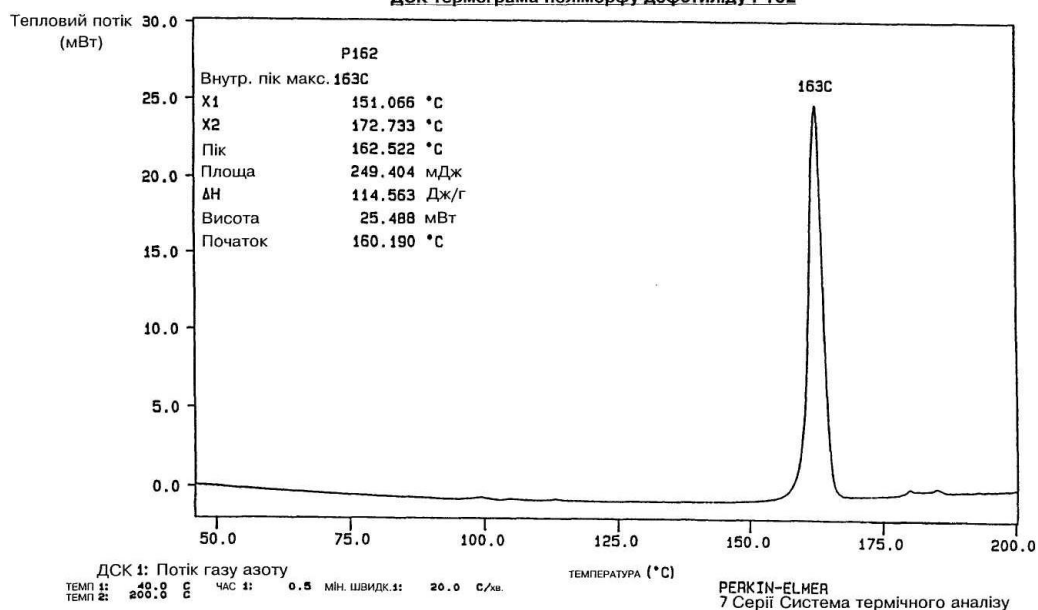
Рентгенодифрактограма для прикладу 8



ФІГ. 7Г

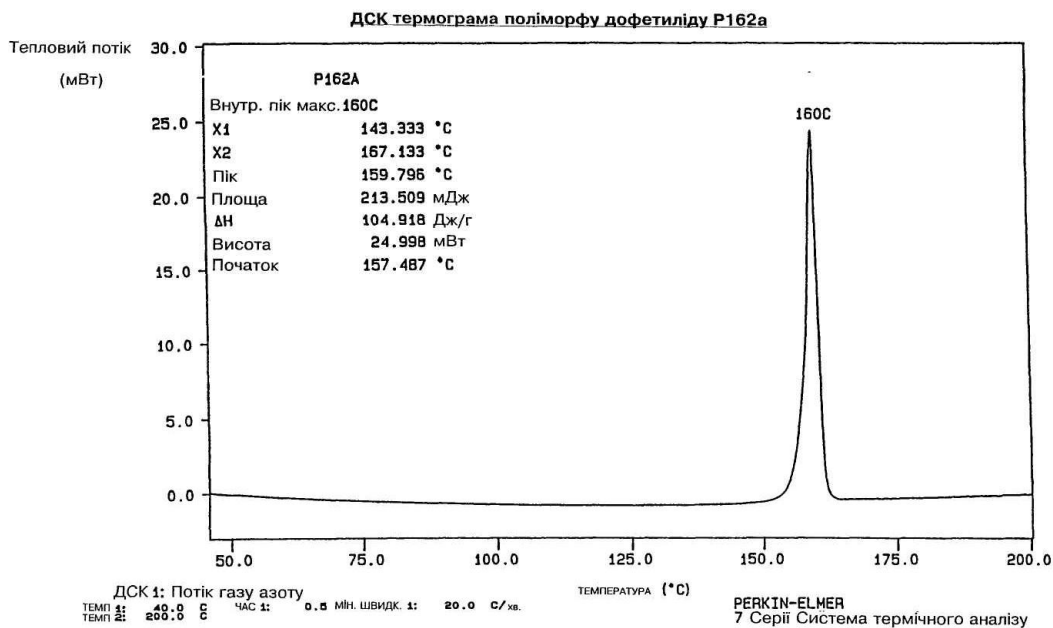
Маса зразка : 2.177 мг

ДСК термограма поліморфу дофетиліду Р162



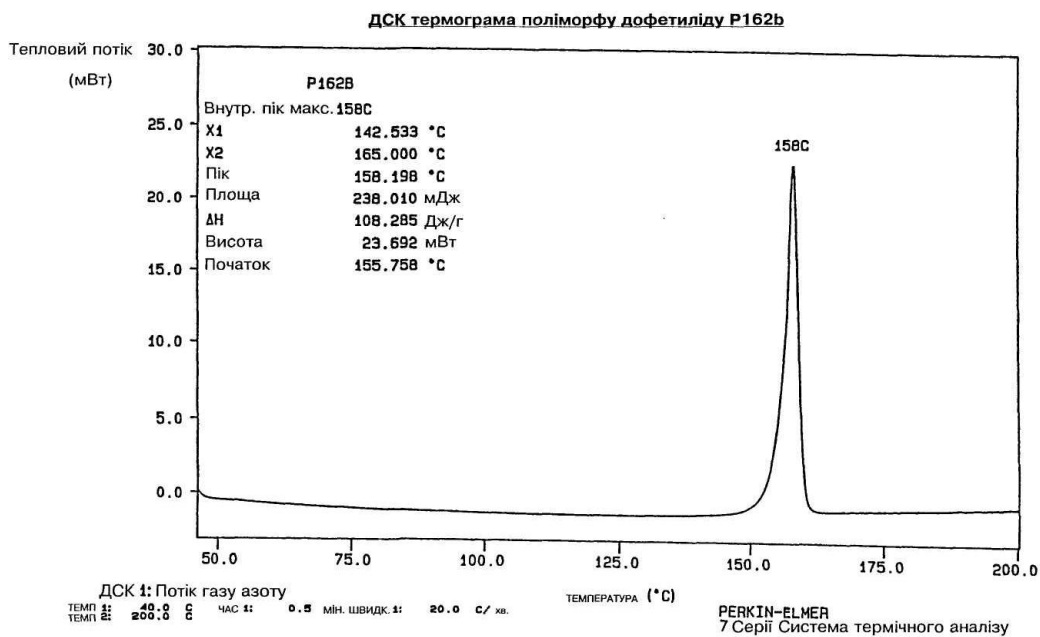
ФІГ. 8

Маса зразка : 2.035 мг



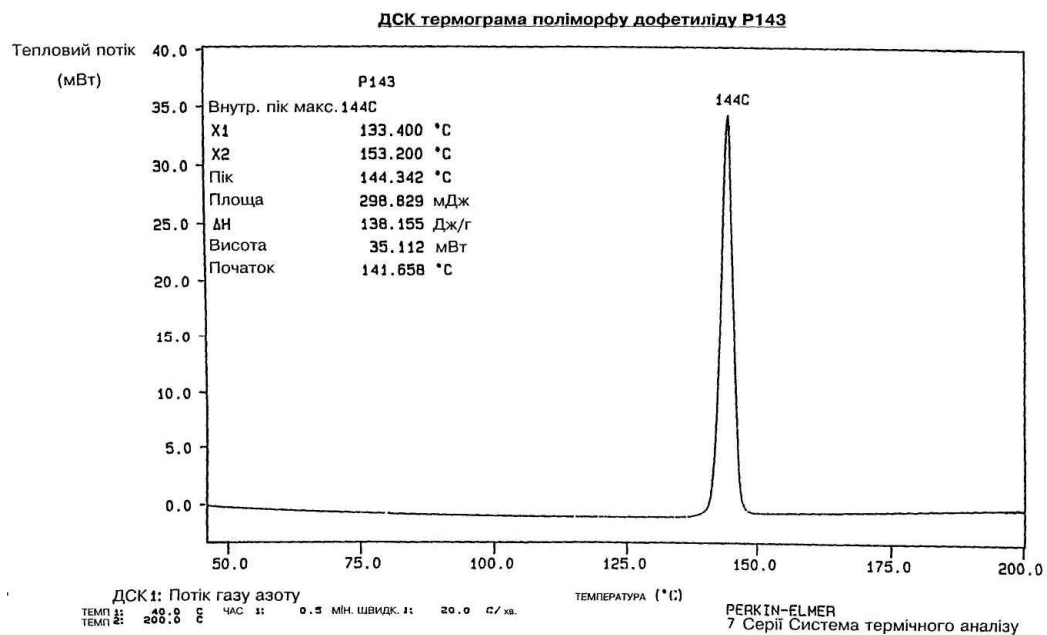
Фіг. 9

Маса зразка : 2.198 мг



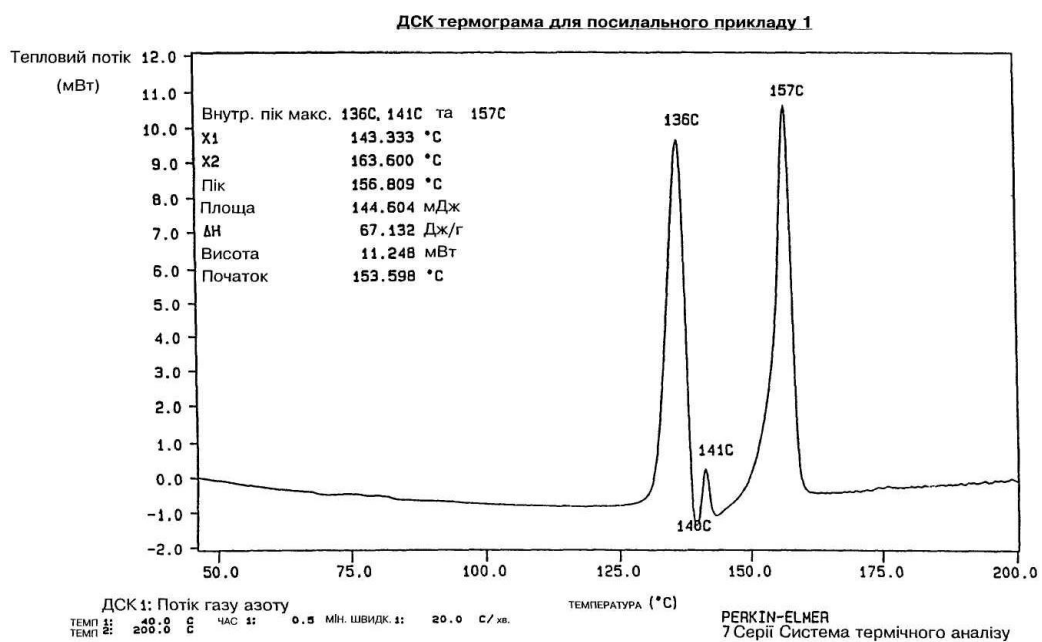
Фіг. 10

Маса зразка : 2.163 мг



Фіг. 11

Маса зразка : 2.154 мг

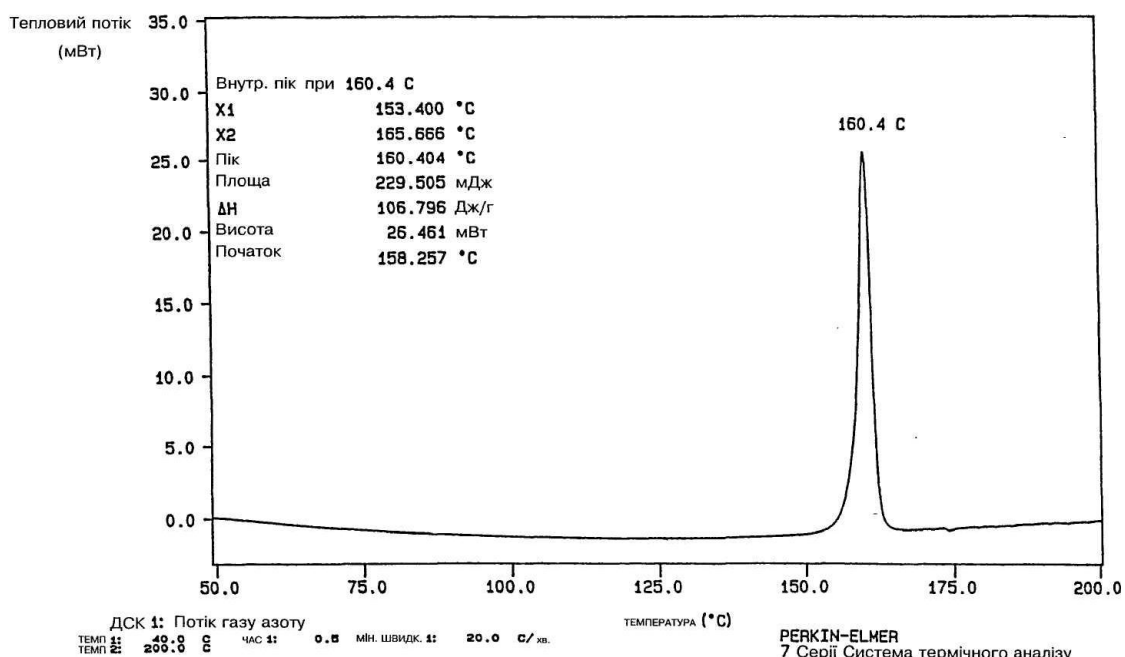


Фіг. 12



Маса зразка : 2.149 мг

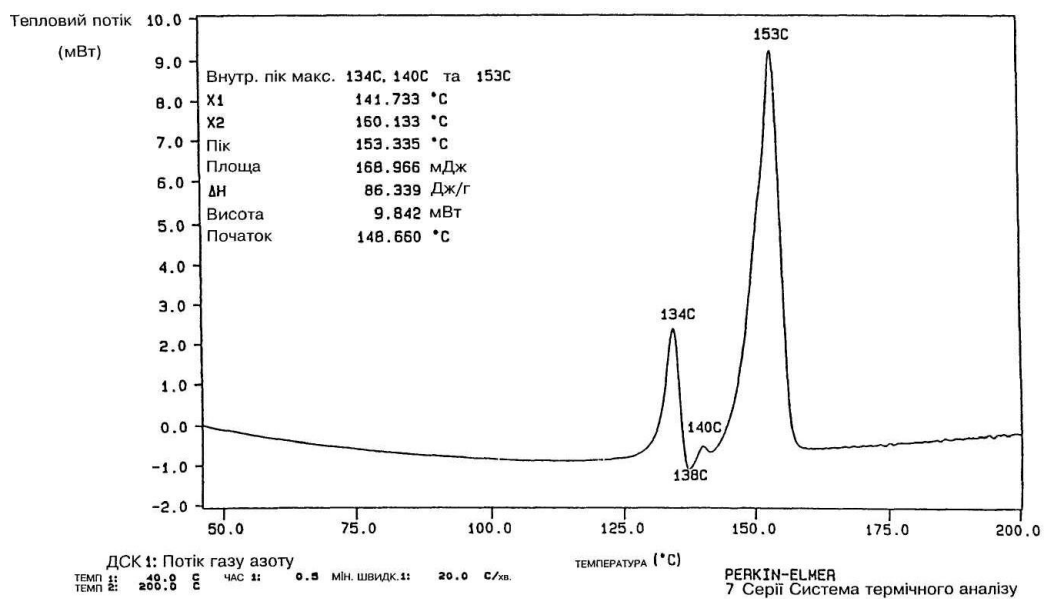
ДСК термограма для посилального прикладу 1А



ФІГ. 12А

Маса зразка : 1.957 мг

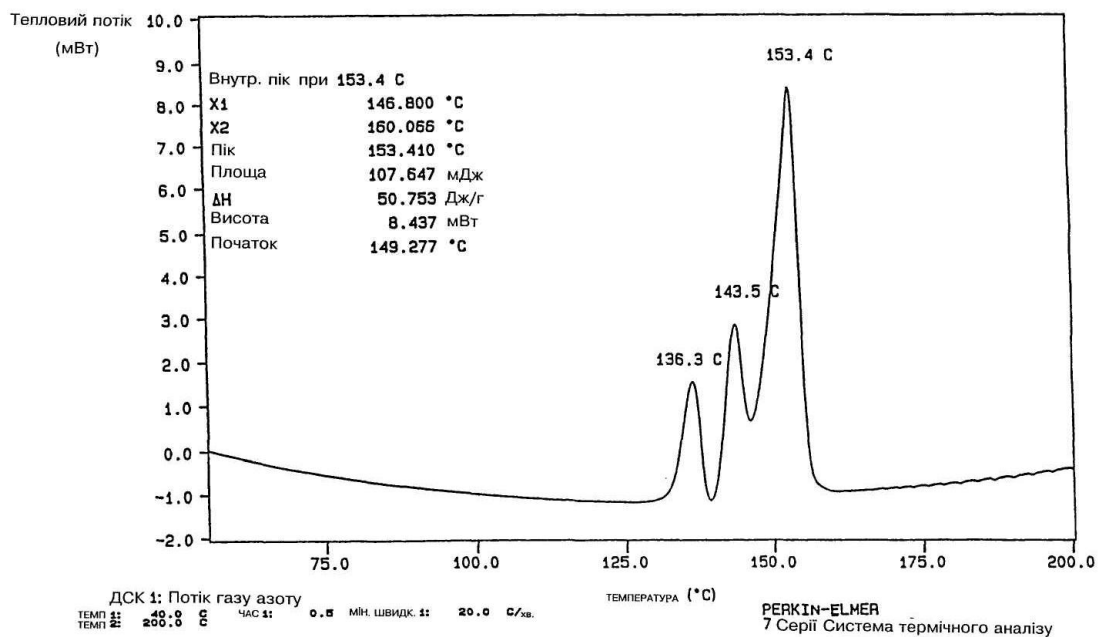
ДСК термограма для посилального прикладу 2



ФІГ. 13

Маса зразка : 2.121 мг

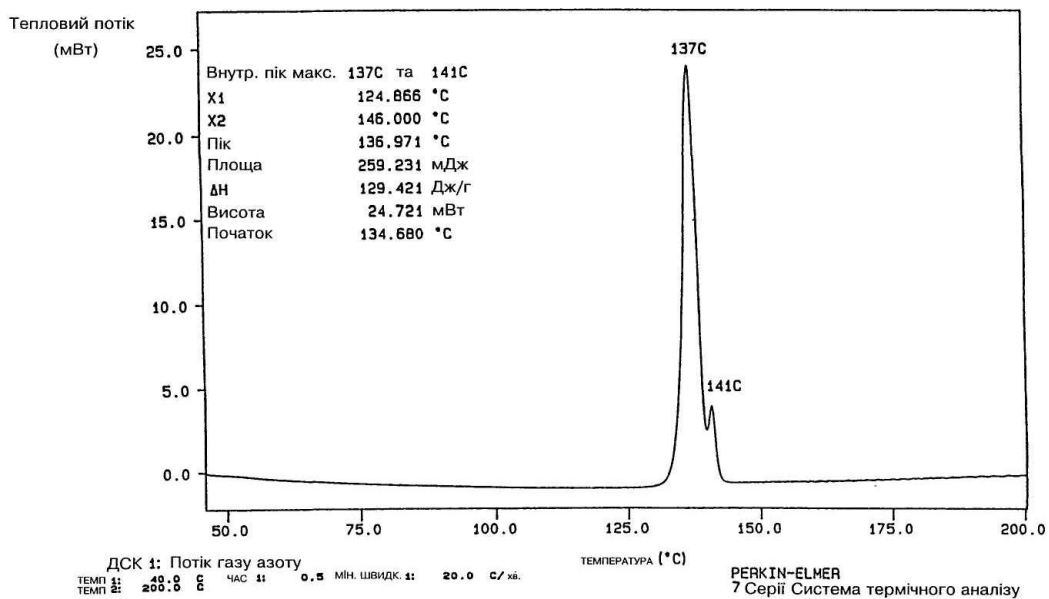
ДСК термограма для посилального прикладу 2А



Фіг. 13А

Маса зразка : 2.003 мг

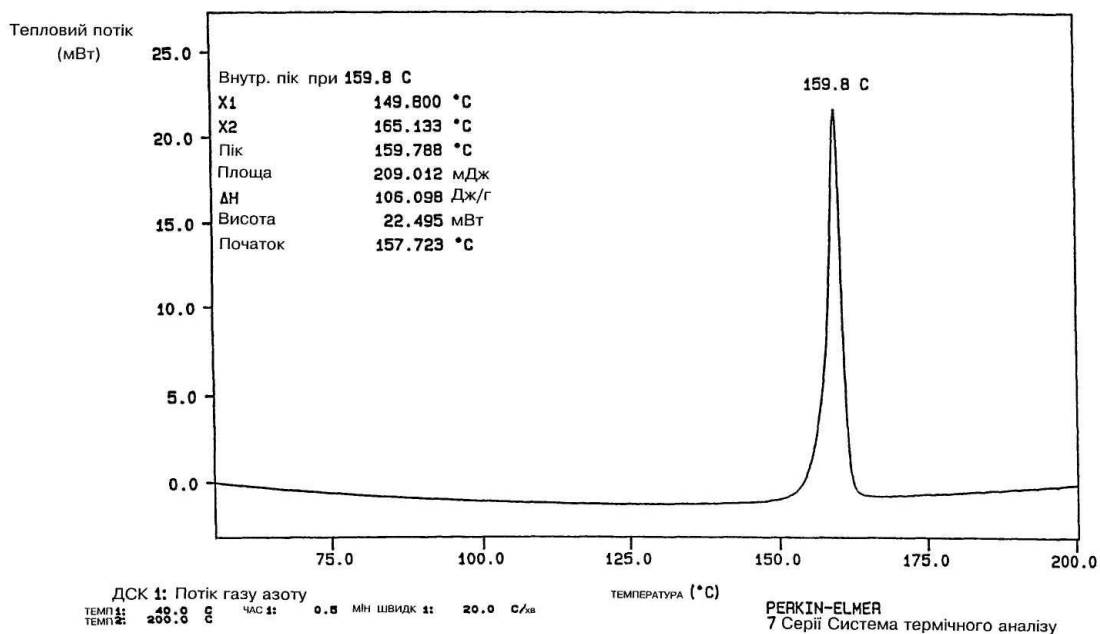
ДСК термограма для посилального прикладу 3



Фіг. 14

Маса зразка : 1.970 мг

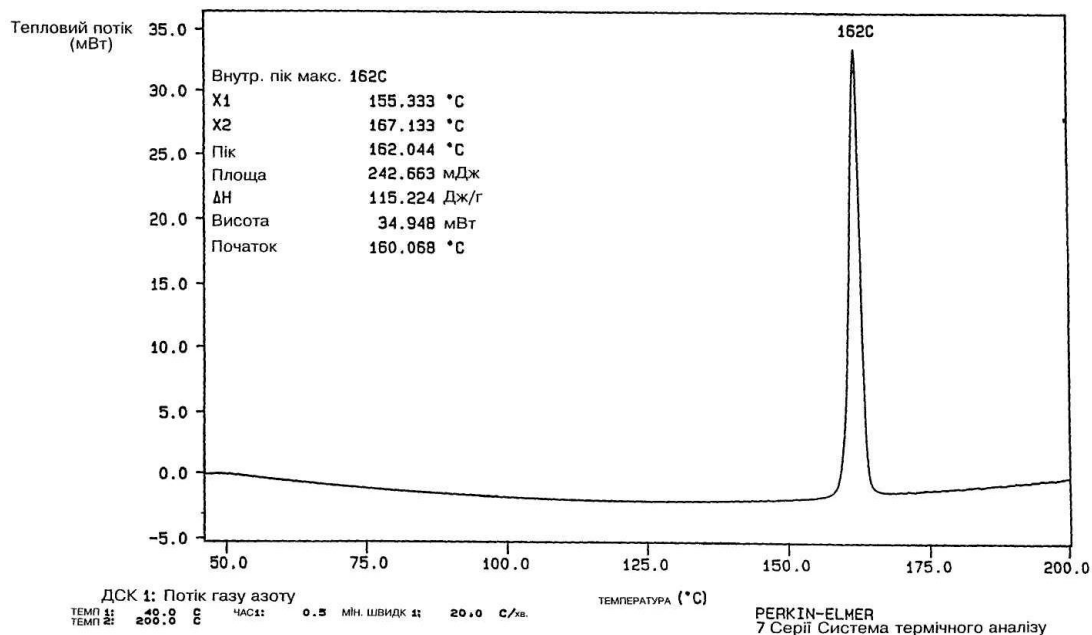
ДСК термограма для посилального прикладу 3А



Фіг. 14А

Маса зразка : 2.106 мг

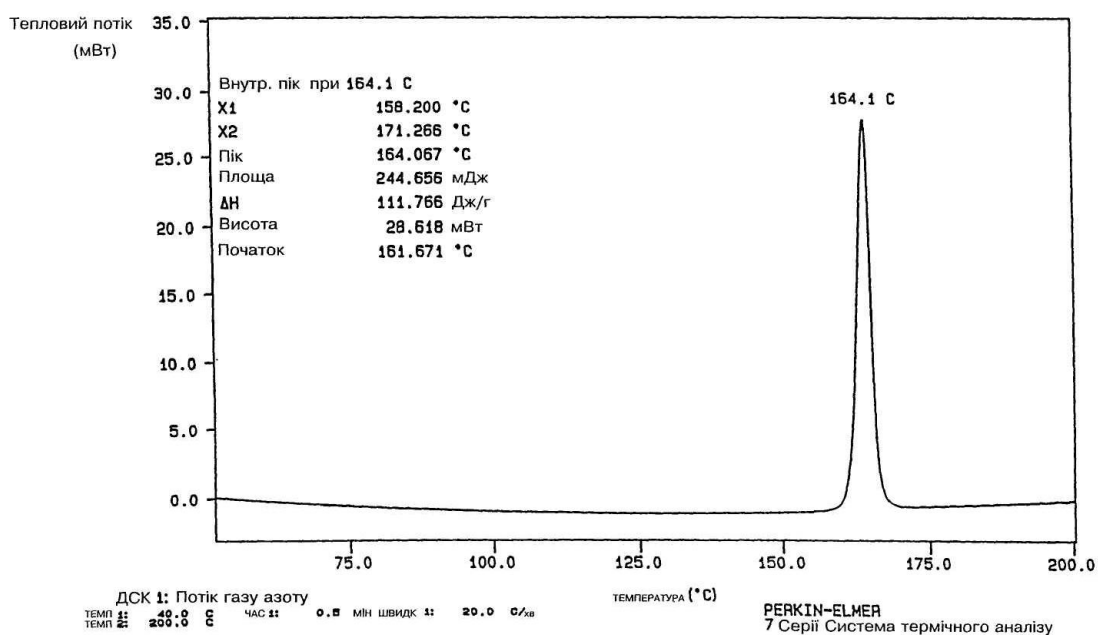
ДСК термограма для прикладу 6



Фіг. 14Б

Маса зразка : 2.189 мг

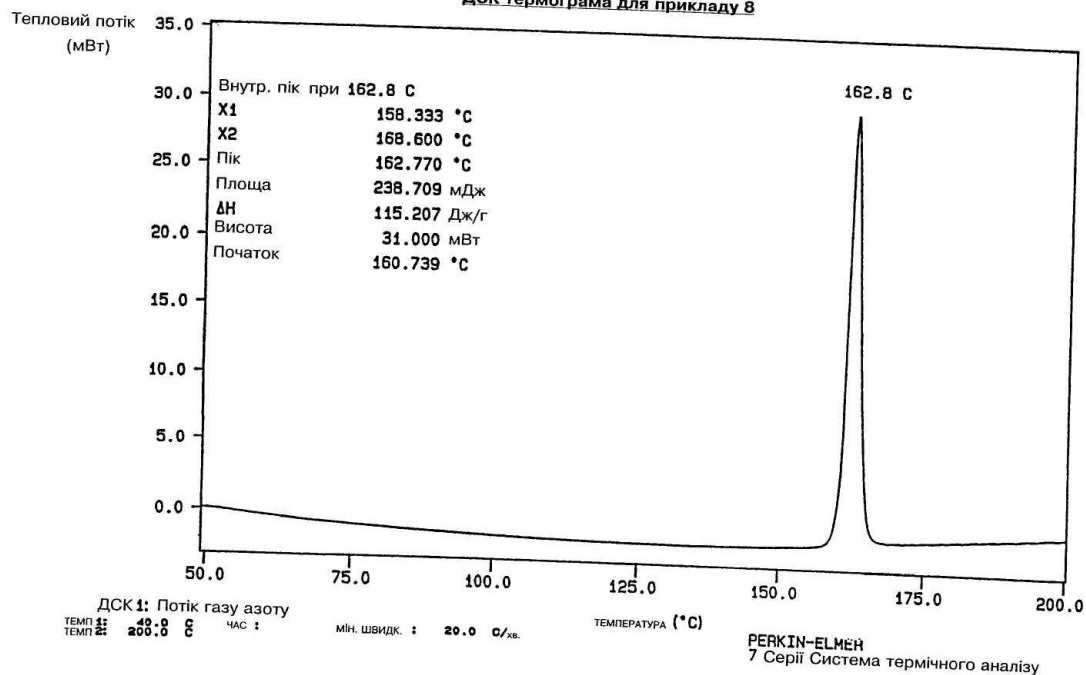
ДСК термограма для прикладу 7



Фіг. 14В

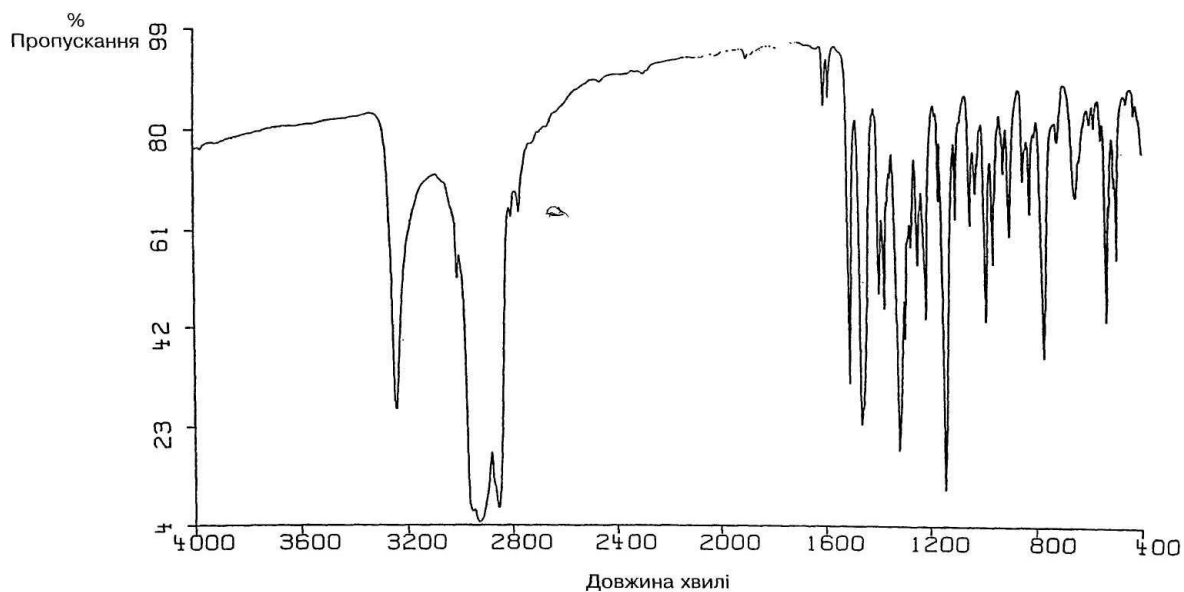
Маса зразка : 2.072 мг

ДСК термограма для прикладу 8



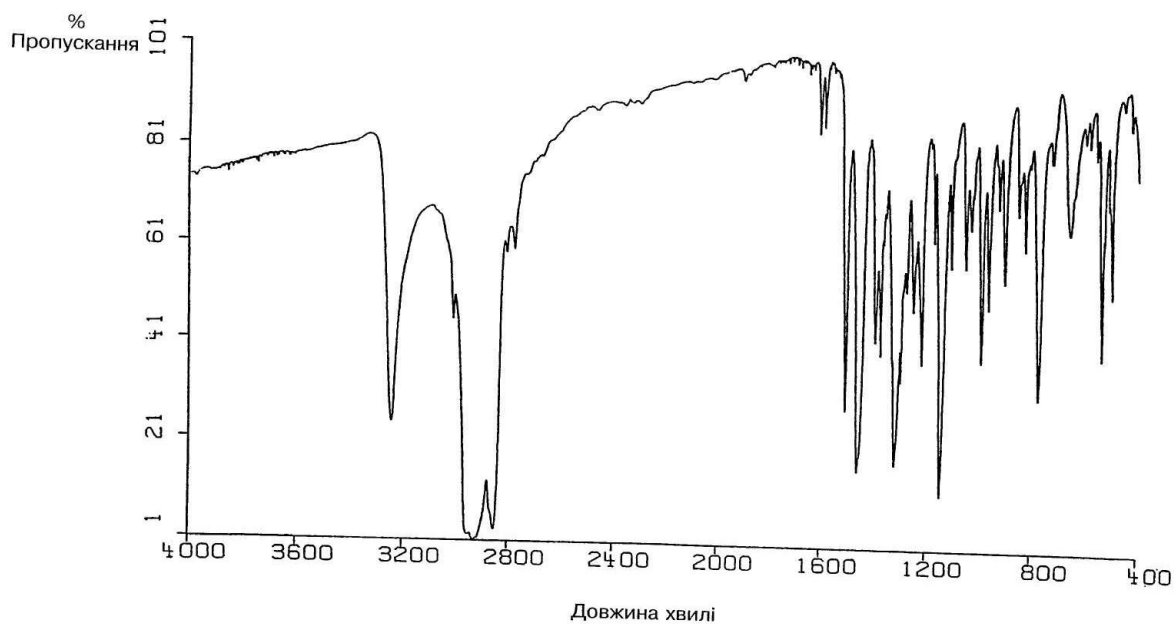
Фіг. 14Г

**ІЧ-спектр для поліморфу дофетиліду Р162**



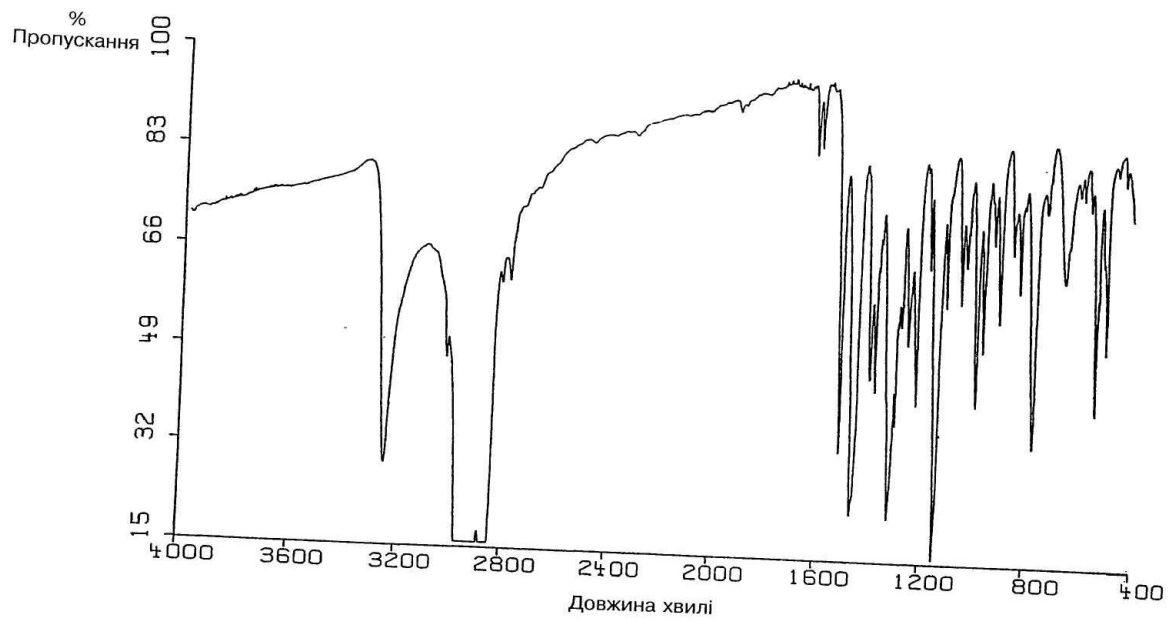
**Фіг. 15**

**ІЧ-спектр для поліморфу дофетиліду Р162а**



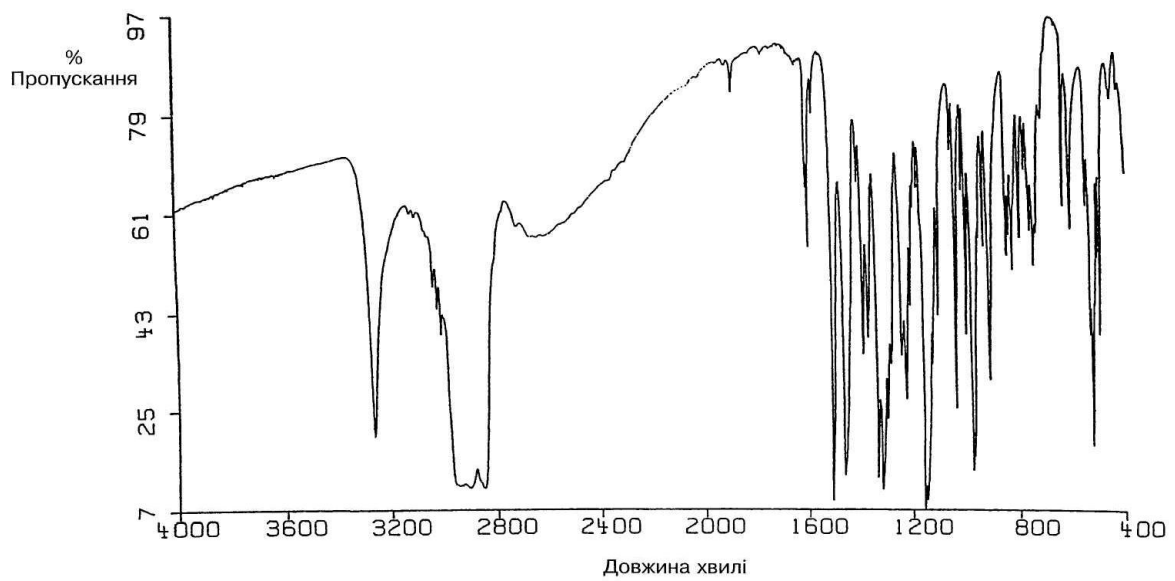
**Фіг. 16**

ІЧ-спектр для поліморфу дофетиліду Р162b



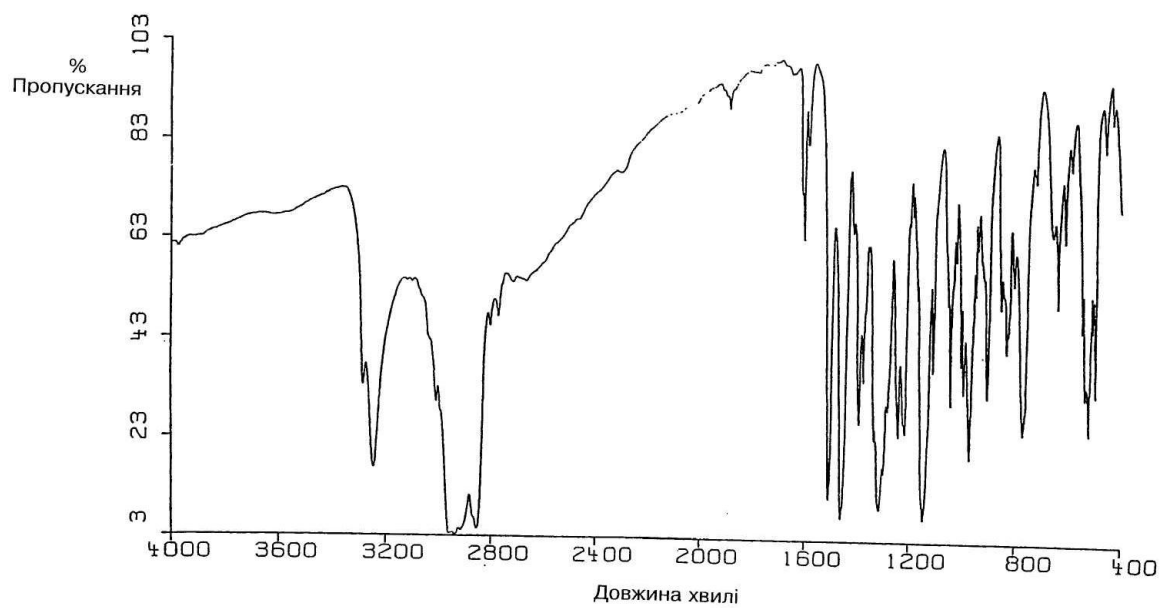
**Фіг. 17**

ІЧ-спектр для поліморфу дофетиліду Р143



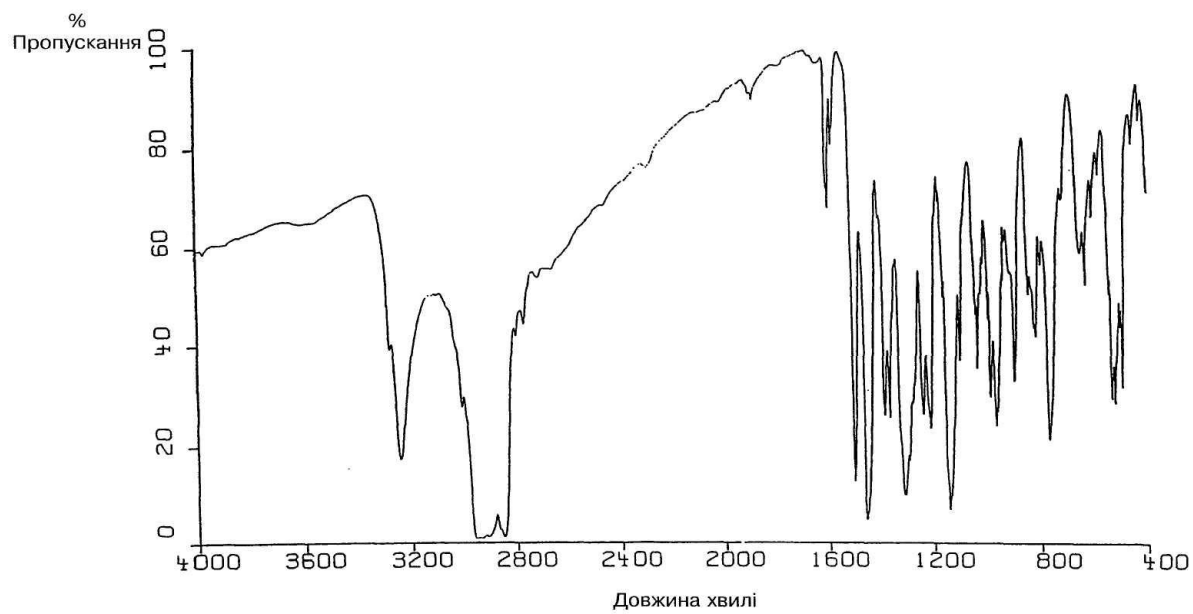
**Фіг. 18**

ІЧ-спектр для посилального прикладу 1



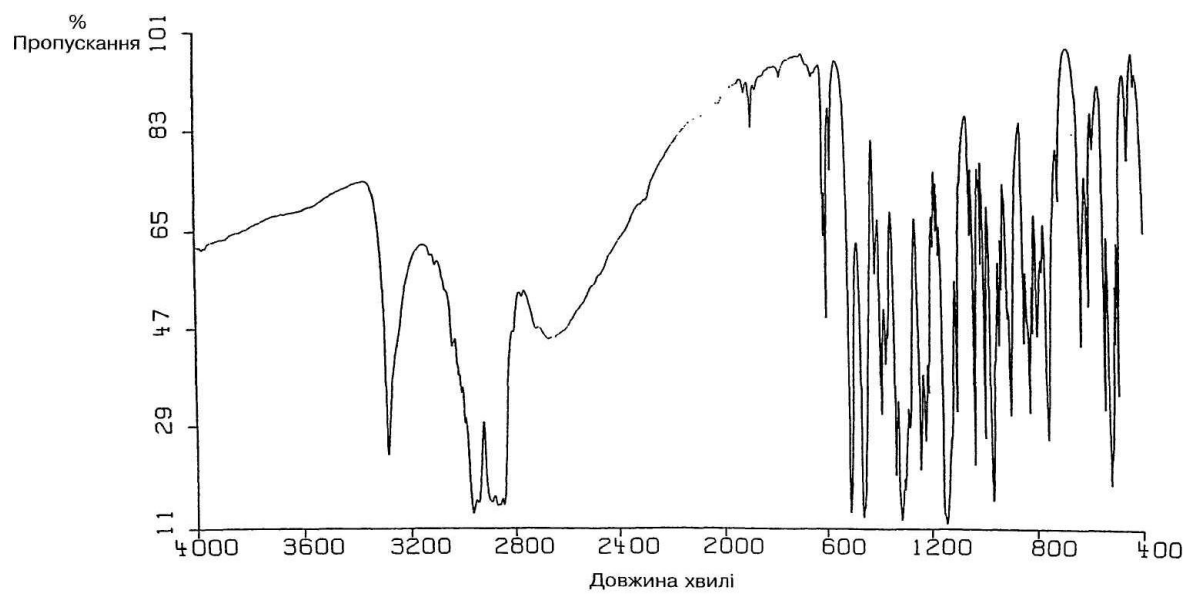
**Фіг. 19**

ІЧ-спектр для посилального прикладу 2



**Фіг. 20**

**ІЧ-спектр для посиального прикладу 3**



**Фіг. 21**