



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **325630**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 311/08 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

C07C 311/05 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

Patentstyret

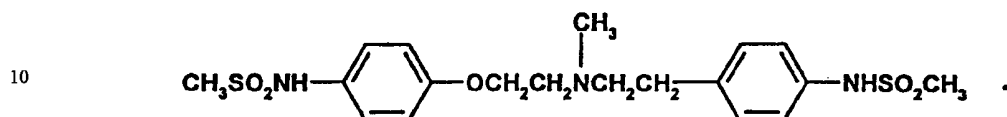
(21)	Søknadsnr	20002191	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.10.09 PCT/EP98/06641
(22)	Inng.dag	2000.04.27	(85)	Videreføringsdag	2000.04.27
(24)	Løpedag	1998.10.09	(30)	Prioritet	1997.10.27, GB, 9722662
(41)	Alm.tilgj	2000.04.27			
(45)	Meddelt	2008.06.30			
(73)	Innehaver	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road, Dun Laoghaire DUBLIN, IE			
(72)	Oppfinner	Ian Colin Appleby, Sandwich, Kent, England, GB Trevor Jack Newbury, Sandwich, Kent, England, GB Gary Nichols, Sandwich, Kent, England, GB			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO			

(54)	Benevnelse	Dofetilidpolymorf, fremgangsmåte for fremstilling derav samt anvendelse derav for fremstilling av medikamenter og medisinske preparater.			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 245 997 A			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen vedrører de hovedsakelige rene dofetilid polymorfer P162, P162a og P143, og fremgangsmåter for fremstillingen av, sammensetninger inneholdende og anvendelsene av, slike polymorfer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører polymorfer av forbindelsen kjent som dofetilid hvor forbindelsen ved 90 % renhet utviser ved differensial skanning kalorimetri (DSC) en endotermisk oppførsel ved omkring 162 °C . Mer spesielt vedrører oppfinnelsen nye dofetilid polymorfer kjent som P162, P162a og P143, og fremgangsmåter for fremstilling av, sammensetninger inneholdende og anvendelsene av slike polymorfer.

Dofetilid, N-[4-(2-[2-[4—(metansulfonamido)fenoksy]-N¹-metyletylamino]etyl)metansulfonamid, har følgende struktur:



Dofetilid er redegjort for i EP-A-0245997 som et antiarytmisk middel som forlenger varigheten av aksjonspotensialet i hjertemuskel og ledende vev, ved derved å øke refraktoritet for prematur stimuli. Det er derfor et klasse III antiarytmisk middel i henhold til Vaughan Williams klassifiseringen ("Anti-Arrhythmic Action", E.M. Vaughan Williams, Academic Press, 1980). Det er effektivt i atria, ventrikler og ledende vev både in vitro og in vivo og kan derfor være nyttig for hindring og behandling av en bred variasjon av ventrikulære og supraventrikulære arytmia inkludert atrial og ventrikulær fibrillering. Ettersom det ikke endrer hastigheten ved hvilken impulser ledes, har det mindre tilbøyelighet enn andre antiarytmiske legemidler (for det meste Klasse I) til å fremskynde eller forverre arytmia og det produserer også mindre neurologiske bieffekter. Det mangler også negativ inotropisk aktivitet og gir derfor fordeler over andre antiarytmiske midler hos pasienter med svekket hjertepumpefunksjon.

25 Anvendelsen av dofetilid i behandlingen av hjertesvikt, spesielt kongestiv hjertesvikt, er beskrevet i Europeisk Patent Søknad nr. 98306188.8.

En kapselformulering av dofetilid er for tiden foretrukket. Dofetilid er et veldig sterkt legemiddel og skal derfor brukes i veldig lave doseringer. Fordi en veldig lav legemiddellast vil være nødvendig for kapselformuleringen, er det essensielt at den aktive ingrediens har en liten partikkelstørrelse for å forsikre at en homogen blanding oppnås.

De tidligere kjente metoder for fremstilling av dofetilid som er beskrevet i EP-A-0245997 er vanskelige å reproducere og har enten fremstilt en blanding av dofetilid polymorfer P162/162a, P162b/P136 eller P162b/P136/P143 eller, essensielt dofetilid polymorfer P136/P162b, alle hvilke er tilbøyelige til å krystallisere i en agglomerert form

som ville måtte bli deagglomerert (f.eks. ved oppmaling eller mikronisering) for å oppnå den nødvendige lille partikkelstørrelse. Følgelig ville ingen av disse produktene være direkte egnet for anvendelse i kapselformulering.

5 Det er et formål for denne oppfinnelse å gi en egnet, hovedsakelig ren, krystallinsk, polymorf form av dofetilid som lett, økonomisk og reproducerbart kan fremstilles med den nødvendige lille partikkelstørrelse for anvendelse i en kapselformulering, fortrinnsvis uten at noen maling av legemiddelet er nødvendig i produksjonsprosessen.

10 Det har nå overraskende blitt funnet av dette formål har blitt oppnådd ved foreliggende oppfinnelse som tilveiebringer en hovedsakelig ren, krystallinsk, polymorf form av dofetilid kjent som P162 og en oppfinnerisk fremgangsmåte for fremstillingen derav. Dofetilid polymorf P162 krystalliserer fra vandig acetonitril som flak/plater med en ensartet liten partikkelstørrelse fordeling, 90% av partiklene er mindre enn 45 μm i størrelse. Denne form trenger derfor ikke maling før anvendelse i en kapselformulering. Det er også ikke-hygroskopisk over et bredt område av relative fuktigheter, er kjemisk og
15 fysisk stabilt, absorberes raskt in vivo og det kan rutinemessig og reproducerbart fremstilles i kommersielle mengder ved krystalliseringsprosessen beskrevet heri.

Henholdsvis gir foreliggende oppfinnelse hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162 som er karakterisert ved differensial skanning kalorimetri (DSC) hvori det viser et endotermisk termal oppførsel ved omtrent 162°C.

20 Dofetilid polymorf P162 er videre karakterisert ved et pulver røntgen-diffraksjon (PXRD) mønster oppnådd ved bestråling med kobber K-alfa₁ røntgenstråler (bølglengde = 1,5406 Ångstrøm) som viser hoved-topper med interplane mellomrom ved dÅ 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,
25 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 og 2,323.

Dofetilid polymorf P162 er videre karakterisert ved et infrarødt (IR) spekter som en malt masse i nujol som viser absorpsjonsbånd ved 3246, 3013, 2807, 2776, 1907, 1611, 1593, 1510, 1398, 1366, 1357, 1321, 1300 1277, 1251, 1220, 1171, 1146, 1106, 1091,
30 1051, 1031, 1023, 994, 966, 934, 925, 903, 851, 825, 808, 774, 723, 657, 603, 586, 559, 538, 528, 509, 499, 461, og 431 cm^{-1} .

Dofetilid polymorf P 162 har blitt gjort tilgjengelig ved det overraskende funn at krystallisering av enhver form av dofetilid fra vandig acetonitril gir denne polymorf som produktet.

Utrykket "hovedsakelig ren" når anvendt i sammenheng med dofetilid polymorf P162, betyr minst 90 vekt% rent. Mer fordelaktig betyr "hovedsakelig ren" minst 98 vekt% rent og mest fordelaktig minst 99 vekt% rent.

Dofetilid polymorf P162 kan fremstilles ved krystallisering av enhver annen form av dofetilid, inkludert polymorfe blandinger derav, fra vandig acetonitril. Fortrinnsvis anvendes fra 98,5:1,5 til 99,5:0,5 i volum acetonitril:vann som løsemiddelet for krystallisering. Mest fordelaktig anvendes omtrent 99:1 i volum acetonitril:vann.

Syntetiske ruter for å fremstille dofetilid er beskrevet i EP-A-0245997 og i den foreliggende referanseeksempel delen.

For vurdering av de antiarytmiske farmakologiske virkninger av dofetilidpolymorfene, anvendes isolert vev av hundehjerte. Høyre ventrikulær trabekulae, papillærmuskel eller purkinjefibre isoleres fra enhver ventrikel, monteres i et organbad inneholdende fysiologisk saltløsning og stimuleres elektrisk. De resulterende aksjonspotensialer registreres anvendende intracellulære mikroelektroder. Effekten av å øke konsentrasjonen av polymorf innen badeløsningen på varigheten av aksjonspotensial og på den effektive refraktoriske periode (ERP) vurderes. ERP måles ved å stimulere vevet med ekstra stimuli ved økende kortere inter-stimulus intervaller inntil den ekstra stimulus opphører å fremkalle et aksjonspotensial. Hovedsakelig er metodene anvendt beskrevet av Gwilt M., Arrowsmith J.E., Blackburn K.J. et al., "UK-68798. A novel, potent and highly selective class III antiarrhythmic agent which block potassium channels in cardiac cells", J. Pharmacol. Exp. Ther., 256, 318-24 (1991).

Metoder for å vurdere aktiviteten av dofetilidpolymorfene i behandling av hjertesvikt er beskrevet i Europeisk Patent Søknad nr. 98306188.8.

Dofetilid polymorfene kan administreres alene men vil generelt bli administrert i et blandingsmiddel med en farmasøytisk akseptabel fortynner eller bærer valgt med hensyn på den tiltenkte ruten for administrering og standard farmasøytisk praksis. F.eks. kan de administreres oralt i formen av tabletter inneholdende slike eksipienter som stivelse eller laktose, eller i kapsler enten alene eller i blandingsmidler med eksipienter, eller i formen av eliksirer eller suspensjoner inneholdende smaks- eller fargetilsetninger.

De kan injiseres parenteralt, f.eks. intravenøst, intramuskulært eller subkutant. For parenteral administrering er de best anvendt i formen av en steril vandig løsning som kan inneholde andre oppløste produkter, f.eks. nok salter eller glukose for å gjøre løsningen isoton med blod.

- 5 Dofetilid polymorfene administreres fortrinnsvis som kapselformuleringer. Slike formuleringer kan fremstilles ved å blande dofetilid polymorfen sammen med egnede bærere eller eksipienter slik som mikrokrySTALLinsk cellulose, tørket maisstivelse, kolloidal silikondioksid og magnesiumstearat.

- 10 For administrering til menneske i behandlingen av hjertetilstander slik som ventrikulær og supraventrikulær arytmi, inkludert atrial og ventrikulær fibrillering, er det forventet at orale doser av forbindelsene med formelen (I) vil være i området fra 0,125 til 1 mg, fortrinnsvis fra 0,25 til 1 mg daglig, tatt i opptil to delte doser per dag, for en gjennomsnittlig voksen pasient (70 kg). For en typisk voksen pasient kan derved individuelle tabletter eller kapsler f.eks. inneholde fra 0,125 til 0,5 mg av aktiv forbindelse sammen
15 med en egnet farmasøytisk akseptabel fortynner, eksipient eller bærer. Variasjoner kan oppstå avhengig av vekten og tilstanden av individet som skal behandles som vil være kjent for medisinske behandlere.

Hensiktsmessige doseringer av dofetilid polymorfer for behandling av hjertesvikt er beskrevet i Europeisk Patent Søknad nr. 98306188.8.

- 20 Det vil bli forstått at referanse til medisinsk behandling betyr legende, lindrende, eller forebyggende behandling.

Oppfinnelsen tilveiebringer derfor:

- (i) hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162;
- (ii) en fremgangsmåte for fremstillingen av hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid
25 polymorf P162;
- (iii) en farmasøytisk sammensetning omfattende hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162, sammen med en farmasøytisk akseptabel fortynner eller bærer;

(iv) en farmasøytisk kapsel-sammensetning omfattende hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162, sammen med en farmasøytisk akseptabel fortynner eller bærer;

5 (v) hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162 for anvendelse som et medikament;

(vi) anvendelsen av hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162 for tilvirking av et antiarytmisk middel; og

(vii) anvendelsen av hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162 for tilvirkingen av et medikament for å behandle hjertesvikt, spesielt kongestiv hjertesvikt.

10 **EKSEMPLER 1-8**

Følgende eksempler illustrerer fremstillingen av de nye dofetilid polymorfer P162, P162a og P143, og den kjente dofetilid polymorf P162b. PXRD, IR, DSC og partikkelstørrelse analytiske data for representative prøver av disse polymorfer er gitt i Tabeller 1 til 5.

15 **EKSEMPEL 1**

Dofetilid polymorf P162

Til en omrørt løsning av acetonitril (18 liter) og vann (180 ml) ble dofetilid¹ (3,62 kg) tilsatt og blandingen oppvarmet for å oppnå fullstendig oppløsning av det faste materialet.

20 Den varme løsning ble filtrert gjennom en pute av CLARCEL-FLO (varemerke) filterhjelpe (fremstilt som beskrevet i Fotnote 1 under) og puten ble vasket med acetonitril. Filtratet ble omrørt og avkjølt til omgivende temperatur. Suspensjonen ble granulert i 18 timer ved omgivende temperatur, faststoffet samlet ved filtrering, vasket med acetonitril (2 x 400 ml) og produktet tørket under redusert trykk ved 70°C for å gi tittelforbindelsen (3,043 kg).
25

Fotnote

1. Startmaterialet kan være forhåndsbehandlet med kull for å fjerne urenheter før bruk, anvendende følgende metode.

5 Til en omrørt løsning av acetonitril (10,145 ml) og vann (101 ml) ble det tilsatt dofetilid (2028,9 g) og blandingen ble oppvarmet for å oppnå fullstendig oppløsning av det faste materiale. Avfargingskarbon (BDH [varemerke], 202,9 g) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet under reflux i 15 minutter.

10 En forhåndsbelagt filterpute ble fremstilt ved å suspendere CLARCEL-FLO (varemerke) filterhjelp (200 g) i acetonitril (1000 ml) og å filtrere blandingen med sug over på en papirmembran. Filteret ble kastet og puten vasket med acetonitril (1000 ml) inntil filtratet rant klart. Puten ble sugd inntil fast men fuktig og vaskingene ble kastet.

15 Den varme dofetilidløsning ble filtrert gjennom puten med sug og filtratet avkjølt til omgivende temperatur under omrøring. Suspensjonen ble granulert i 18 timer til omgivende temperatur. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med acetonitril (2 x 200 ml) og produktet ble tørket under redusert trykk ved 70°C for å gi 1525,6 g materiale.

EKSEMPEL 2 (som referanse)Dofetilid polymorf P162a

20 Dofetilid (100 g) ble oppløst med omrøring i en løsning natriumhydroksid (25 g) i vann (1000 g). Løsningen ble behandlet med avfargende karbon (5 g) i 30 minutter ved omgivende temperatur og karbonet filtrert av. Filtratet ble justert til pH 8,5 med konsentrert saltsyre og blandingen granulert i 90 minutter. Faststoffet ble samlet ved filtrering og vasket med vann (2 x 100 ml). Faststoffet ble løst i en løsning av natriumhydroksid (25 g) i vann (1000 ml) og behandlingen med avfargende karbon gjentatt som før. Filtratet ble justert til pH 8,5 som før og blandingen granulert i 90 minutter. Faststoffet ble filtrert
25 av, vasket med vann og tørket under redusert trykk ved 70°C for å gi tittelforbindelsen (93,3 g).

EKSEMPEL 3 (som referanse)Dofetilid polymorf P162b

Dofetilid (37,0 g) ble oppløst med omrøring i aceton (750 ml) ved omgivende temperatur og løsningen gjort klar ved filtrering gjennom en pute av CLARCEL-FLO (vare-
5 merke) filterhjelp. Filtratet ble fordampet under redusert trykk ved å forsikre at temperaturen ikke oversteg 20°C. Den resulterende sirup krystalliserte og aceton (100 ml) ble tilsatt. Faststoffet ble samlet ved filtrering og tørket under redusert trykk ved 70°C overnatten for å gi tittelforbindelsen (29,1 g).

EKSEMPEL 4 (som referanse)10 Dofetilid polymorf P162b

Dofetilid varmes til omtrent 5°C over smeltepunktet og avkjøles deretter til omgivende temperatur for å gi et ikke-krystallinsk glassaktig faststoff. Dette glass varmes deretter til fra 70 til 125°C for å gi tittelforbindelsen som et krystallinsk faststoff.

EKSEMPEL 5 (som referanse)15 Dofetilid polymorf P143

Dofetilid (60 g) ble oppløst med omrøring i metanol (6000 ml) og den resulterende løsning anvendt til en kolonne av silika (WOELM Type TSC [varemerke]) (1000 g). Kolonnen ble eluert med metanol og de første 12 liter av den eluerte løsning ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et pulver som ble tørket under redusert trykk ved 60°C (54,9 g).
20

EKSEMPEL 6Dofetilid polymorf P162

Dofetilid polymorf P162a ble krystallisert fra vandig acetonitril med en lignende metode den anvendt i eksempel 1 for å gi dofetilid polymorf P 162.

EKSEMPEL 7Dofetilid polymorf P162

Dofetilid polymorf P162b ble krystallisert fra vandig acetonitril med en lignende metode den anvendt i eksempel 1 for å gi dofetilid polymorf P 162.

5 EKSEMPEL 8Dofetilid polymorf P162

Dofetilid polymorf P143 ble krystallisert fra vandig acetonitril med en lignende metode den anvendt i eksempel 1 for å gi dofetilid polymorf P 162.

REFERANSEKSEMPLER 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A og 4

- 10 I de følgende referanseeksempler 1, 1A, 2, 2A, 3 og 3A, ble forholdene for krystallisering av eksemplene 7, 19, 20, 21 og 22 av EP-A-0245997 gjentatt. Fagpersonene vil forstå at de syntetiske ruter anvendt for å fremstille dofetilid i hvert av eksemplene beskrevet i EP-A-0245997 ikke vil ha innvirkning på polymorf/polymorf-blandingen tilvirket. Det er kun forholdene for krystallisering anvendt som vil bestemme dette.
- 15 Smeltepunktene ble bestemt anvendende et Elektrothermal IA9100 apparat i forbindelse med en benzanilid referanse standard.

PXRD, IR, DSC og partikkelstørrelse data for produktene av disse referanseeksempler er gitt i tabeller 1 til 5.

- 20 Ingen av referanseeksemplene 1, 1A, 2, 2A, 3 og 3A gir hovedsakelig rene dofetilid polymorfer P162, P162a eller P143.

Referanseeksempel 4 beskriver fremstillingen av dofetilid anvendt som startmateriale i eksempler 1 til 5 og referanseeksempler 1, 1A, 2, 2A, 3 og 3A.

REFERANSEKSEMPEL 1 (re. eksempler 21 og 22 av EP-A-0245997)Dofetilid polymorf P136/P162b blanding

Dofetilid (5,0 g) ble suspendert i etylacetat (100 ml) og den omrørte blanding oppvarmet til refluksstemperaturen. Etter 15 minutter under refluks, ble videre etylacetat (100 ml) tilsatt og etter enda 15 minutter, ble mer etylacetat (100 ml) tilsatt. Den varme løsning ble filtrert og avkjølt men ingen krystallisering oppstod. Løsningen ble oppvarmet under refluks, redusert til et volum på ca. 100 ml ved fordamping av løsemiddelet, avkjølt og tillatt å stå ved romtemperatur overnatten. Det krystallinske produkt ble samlet ved filtrering, vasket med kald etylacetat og tørket (1,7 g). smeltepunkt 160-1°C*.

* Benzanilid standard (Litteratur smeltepunkt 163°C) smeltepunkt 164-5°C.

REFERANSEKSEMPEL 1A (re. eksempler 21 og 22 av EP-A-0245997)

10 Dofetilid polymorf P162/P162a blanding

Mangelen på reproduserbarhet i eksempler 21 og 22 av EP-A-0245997 demonstreres ved det faktum at ved å repetere forholdene for krystallisering av referanseeksempel 1 anvendende dofetilid (20,0 g), ble en blanding av dofetilid polymorfer P162/P162a oppnådd.

15 REFERANSEKSEMPEL 2 (re. eksempler 19 og 20 av EP-A-0245997)

Dofetilid polymorf P136/P162b blanding

Dofetilid (5,0 g) ble tilsatt til etylacetat (300 ml) og blandingen omrørt og oppvarmet under refluks for å oppnå fullstendig oppløsning. Den varme løsning ble filtrert og filtratet behandlet med n-heksan (100 ml). Et hvitt bunnfall resulterte og suspensjonen ble granulert ved romtemperatur overnatten. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med n-heksan og tørket (3,7 g). smeltepunkt 158-60°C.*

* Benzanilidstandard (Litteratur smeltepunkt 163°C) smeltepunkt 164-5°C.

REFERANSEKSEMPEL 2A (re. eksempler 19 og 20 av EP-A-0245997)

Dofetilid polymorf P136/P162b/P143 blanding

25 Mangelen på reproduserbarhet i eksempler 19 og 20 av EP-A-0245997 demonstreres ved det faktum at ved å gjenta forholdene for krystallisering av referanseeksempel 2

anvendende dofetilid (20,0 g), ble en blanding av dofetilid polymorfer P136/P162b/P143 oppnådd.

REFERANSEEKSEMPEL 3 (re. eksempel 7 av EP-A-0245997)

Dofetilid polymorf P136

- 5 Dofetilid (10,0 g) ble tilsatt til etylacetat (200 ml) og blandingen omrørt og oppvarmet under reflux. Den resulterende suspensjon ble behandlet med metanol, dråpevis, inntil fullstendig oppløsning oppstod. Den varme løsning ble filtrert og avkjølt men krystallisering oppstod ikke. Løsningen ble oppvarmet under reflux for å fordampe løsemidde-
- 10 let inntil krystallisering startet. Blanding ble avkjølt, granulert i 4 timer, filtrert og tørket (2,6 g). smeltepunkt 147-8°C.*

* Benzanilidstandard (Litteratur smeltepunkt 163°C) smeltepunkt 164-5°C.

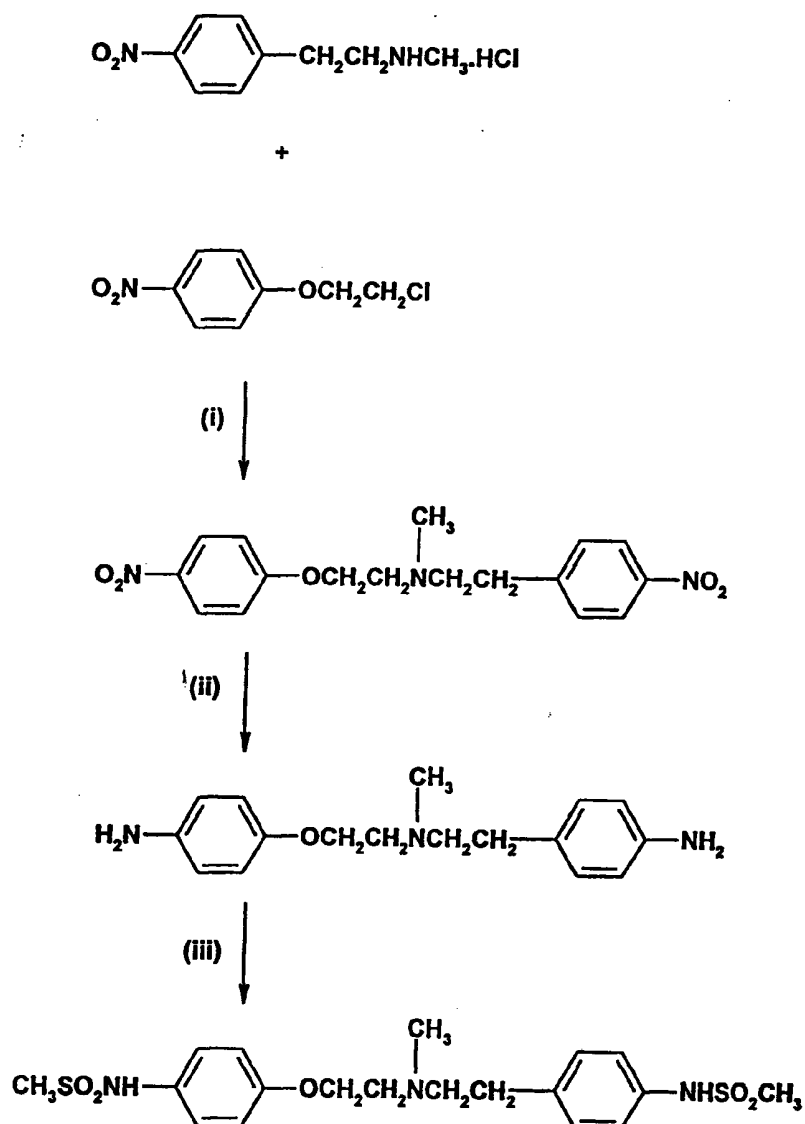
REFERANSEEKSEMPEL 3A (re. eksempel 7 av EP-A-0245997)

Dofetilid polymorf P162b

- 15 Mangelen på reproduserbarhet i eksempel 7 av EP-A-0245997 demonstreres ved det faktum at ved å repetere forholdene for krystallisering i referanseeksempel 3 anvendende dofetilid (20,0 g), ble dofetilid polymorf P162b oppnådd.

REFERANSEKSEMPEL 4

N-[4-(2-[2-[4-(Metansulfonamido)fenoksy]-N¹-metyletylamino]etyl)fenyl]metansulfonamid (dofetilid)



(i) N-Metyl-N-[2-(4-nitrofenoksy)etyl]-4-nitrofenetylamin

- 5 Til omrørt avionisert vann (60 ml) ble det tilsatt N-metyl-2-(4-nitrofenyl)etylamin saltsyre¹ (20,0 g), 4-(2-kloretoksy)nitrobenzen² (18,61 g), vannfritt kaliumkarbonat (14,04 g), kaliumiodid (3,06 g) og tetra-n-butylammonium-iodid (1,70 g). Blandingen

ble oppvarmet under reflux i 3 timer, avkjølt til ca. 40°C, etylacetat (100ml) tilsatt og omrørt i 10 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase vasket med etylacetat (2 x 100 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med vann³ (50 ml), konsentrert under redusert trykk til et volum inneholdende 2 ml per gram av tittel-
 5 forbindelsen (basert på det teoretiske utbytte) og deretter ble to volumer etanol tilsatt. Blandingen ble omrørt og granulert ved omgivende temperatur overnatten, faststoffet samlet ved filtrering, vasket med etanol (2 x 100 ml) og tørket under redusert trykk ved 40°C for å gi tittelforbindelsen (21.34 g, 67%).

Fotnoter

- 10 1. J. Med. Chem., 33, 876-7 (1990).
2. J. Med. Chem., 49, 3114-21 (1984).
3. Saltoppløsning kan anvendes.

(ii) N-Metyl-N-[2-(4-aminofenoksy)etyl]-4-aminofenetylamin

Til metanol (2000 ml) ble det tilsatt forbindelsen av del (i) (200 g) og 5% vekt/vekt
 15 palladium-på-karbon (inneholdende 50% vann) (20 g). Blandingen ble omrørt og hydrogenert ved 60 psi (414 kPa) inntil hydrogenopptaket stoppet. Katalysatoren ble filtrert av, vasket med metanol (2 x 100 ml) og det kombinerte filtrat og vaskinger fordampet til lavt volum under redusert trykk. Gjenværende løsemidler ble erstattet med toluen ved aseptropisk destillering og ved slutføring av denne prosess ble volumet av løsningen
 20 justert til ca. 400 ml med toluen (ca. 800 ml toluen ble anvendt totalt). Løsningen ble avkjølt til omgivende temperatur og granulert i ca. 90 minutter. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med toluen (100 ml) og tørket under redusert trykk ved 40°C for å gi tittelforbindelsen (152,3 g, 93%).

(iii) N-[4-(2-[2-[4-(Metansulfonamido)fenoksy]-N¹-metyletyl]-amino)etyl]fenyl]metansulfonamid (dofetilid)

Til omrørt acetonitril (235 ml) ble det tilsatt forbindelsen av del (ii) (57,0 g), etterfulgt av trietylamin (50,5). Til denne blanding ble det sakte tilsatt en løsning av metansulfonfyl-klorid (57,2 g) i acetonitril (50 ml) over 30 minutter¹. Blandingen ble omrørt i 90 minutter og avkjølt med vann (200 ml). Natriumkarbonat (26,7 g) ble tilsatt
 30 og blandingen omrørt i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble redusert til halvt volum ved destillering², vann (200 ml) ble tilsatt og destillert til halvt volum igjen. Blandingen ble avkjølt, natriumhydroksid pelleter (16,0 g) tilsatt og blandingen omrørt i 3 timer ved

omgivende temperatur³. Konsentrert saltsyre (35 ml) ble tilsatt, dråpevis, over 30 minutter og blandingen granulert i 90 minutter. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med vann (2 x 70 ml) og tørket under redusert trykk ved 60°C for å gi tittelforbindelsen⁴ (87,4g, 99%).

5 Fotnoter

1. Temperaturen av reaksjonsblandingen ble ikke tillatt å stige over 50°C under tilsetningen.
2. Dette kan også oppnås ved fordamping under redusert trykk.
3. Det bør sikres at blandingen har en pH>13 etter denne perioden. Dersom ikke,
10 bør mer base tilsettes for å oppnå denne pH.
4. HPLC indikerte at dette materiale var >99% rent. Det kan bli videre rensset ved karbonbehandling (se eksempel 1, fotnote 1).

ANALYTISKE DATA

a) PXRD

- 15 Pulver røntgendiffraksjonmønster ble bestemt anvendende et Siemens D5000 pulver røntgendiffraktometer utstyrt med en automatisk prøvebytter, et teta-teta goniometer, automatisk stråledivergensspalter, en sekundær monokromator og en scintillator.

Prøvene ble forberedt for analyse ved å pakke pulveret i 12 mm diameter, 0,25 mm dype fordypninger som måtte kuttes inn i stansede silikon prøveholdere. Hver prøve ble
20 rotert mens den ble bestrålt med kobber K- α_1 , røntgenstråler (bølgelengde = 1,5406 Ångstrøm) med røntgenstråle-tuben anvendt ved 40 kV/40 mA. Analysene ble utført med goniometeret fungerende i trinn-scan innstilling satt til en 5 sekunder telling per 0,02° trinn over et to-teta område på 2° til 55°.

- Figur 1 viser PXRD mønsteret av dofetilid polymorf P162.
- 25 Figur 2 viser PXRD mønsteret av dofetilid polymorf P162a.
 - Figur 3 viser PXRD mønsteret av dofetilid polymorf P162b.
 - Figur 4 viser PXRD mønsteret av dofetilid polymorf P143.
 - Figur 5 viser PXRD mønsteret av produktet av referanseeksempel 1.
 - Figur 6 viser PXRD mønsteret av produktet av referanseeksempel 2.
 - 30 Figur 6A viser PXRD mønsteret av produktet av referanseeksempel 2A.
 - Figur 7 viser PXRD mønsteret av produktet av referanseeksempel 3.

Figur 7A viser PXRD mønsteret av produktet av referanseeksempel 3A.

Figur 7B viser PXRD mønsteret av produktet av eksempel 6.

Figur 7C viser PXRD mønsteret av produktet av eksempel 7.

Figur 7D viser PXRD mønsteret av produktet av eksempel 8.

- 5 Topp-listingene for figurene over er gitt i tabell 1 hvori dÅ er et mål av det interplane mellomrom og I/I_i er et mål på relativ intensitet.

TABELL 1

Referanse eksempel 1 ⁽²⁾		Referanse eksempel 2 ⁽³⁾		Referanse eksempel 3 ⁽⁴⁾	
dÅ	I/I_i	dÅ	I/I_i	dÅ	I/I_i
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
8.540	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

Fotnoter

1. Topper forårsaket av enhver natriumklorid urenhet har blitt utelatt.
2. Dofetilid polymorf P136/P162b blanding.
3. Dofetilid polymorf P136/P162b blanding.
- 5 4. Dofetilid polymorf P136.

TABELL 1 (Fortsettelse)

Referanse		Referanse		Referanse	
eksempel 1A ⁽⁵⁾		eksempel 2A ⁽⁶⁾		eksempel 3A ⁽⁷⁾	
dÅ	I/I ₁	dÅ	I/I ₁	dÅ	I/I ₁
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	-	-

Fotnoter

5. Dofetilid polymorf P136/P162a blanding.
6. Dofetilid polymorf P136/P162b/P143 blanding.
7. Dofetilid polymorf P162b.

5

Tabell 1 (fortsettelse)

P162 EKSEMPEL 6		P162 EKSEMPEL 7		P162 EKSEMPEL 8	
dÅ	I/I _i	dÅ	I/I _i	dÅ	I/I _i
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
3.038	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

b) DSC

Differensial skanning kalorimetri (DSC) ble utført anvendende en Perkin Elmer DSC-7 maskin utstyrt med en automatisk prøvebytter. Omtrent 2 mg av hver prøve ble nøyaktig veid i en 50 mikroliter aluminiumsform og krympeforseglet med et perforert lokk.

Prøvene ble oppvarmet ved 20°C/minutt over området 40°C til 200°C med en nitrogen gass strøm.

Figur 8 viser DSC termogram for dofetilid polymorf P162.

Figur 9 viser DSC termogram for dofetilid polymorf P162a.

10 Figur 10 viser DSC termogram for dofetilid polymorf P162b.

Figur 11 viser DSC termogram for dofetilid polymorf P143.

Figur 12 viser DSC termogram for referanseeksempel 1.

Figur 12A viser DSC termogram for referanseeksempel 1A.

Figur 13 viser DSC termogram for referanseeksempel 2.

15 Figur 13A viser DSC termogram for referanseeksempel 2A.

Figur 14 viser DSC termogram for referanseeksempel 3.

Figur 14A viser DSC termogram for referanseeksempel 3A.

Figur 14B viser DSC termogram for eksempel 6.

Figur 14C viser DSC termogram for eksempel 7.

20 Figur 14D viser DSC termogram for eksempel 8.

Termal oppførsel for ovennevnte figurer er oppsummert i tabell 2.

TABELL 2

PRØVE	TERMISKE OPPFØRSLER			
P162	Topp=162,5°C (endoterm) Onset=160,2°C Entalpi=114,6 J/g			
P162a	Topp=159,8°C (endoterm) Onset=157,5°C Entalpi=104,9 J/g			
P162b	Topp=158,2°C (endoterm) Onset=155,8°C Entalpi=108,3 J/g			
P143	Topp=144,3°C (endoterm) Onset=141,6°C Entalpi=138,2 J/g			
Referanse eksempel 1	Topp=136,3°C (endoterm) Onset=132,0°C Entalpi=56,3 J/g	Topp=139,4°C (eksoterm)	Topp=141,2°C (endoterm)	Topp=156,8°C (endoterm) Onset=153,6°C Entalpi=67,1 J/g
Referanse eksempel 2	Topp=134,4°C (endoterm) Onset=131,3°C Entalpi=17,7 J/g	Topp=137,4°C (eksoterm)	Topp=139,8°C (endoterm)	Topp=153,3°C (endoterm) Onset=148,7°C Entalpi=86,3 J/g
Referanse eksempel 3	Topp=137,0°C (endoterm) Onset=134,7°C Entalpi=129,4 J/g	Topp=140,7°C (endoterm)		

TABELL 2 (Fortsettelse)

PRØVE	TERMISK OPPFØRSEL		
Referanse eksempel 1A	Topp=160,4°C (endoterm) Onset=158,3°C Entalpi=106,8 J/g		
Referanse eksempel 2A	Topp=136,3°C (endoterm) Onset=132,8°C Entalpi=13,2 J/g	Topp=143,5°C (endoterm) Onset=140,1°C Entalpi=12,6 J/g	Topp=153,4°C (endoterm) Onset=149,3°C Entalpi=50,7 J/g
Referanse eksempel 3A	Topp=159,8°C (endoterm) Onset=157,7°C Entalpi=106,1 J/g		
Eksempel 6	Topp=162,0°C (endoterm) Onset=160,1°C Entalpi=115,2 J/g		
Eksempel 7	Topp=164,1°C (endoterm) Onset=161,7°C Entalpi=111,8 J/g		
Eksempel 8	Topp=162,8°C (endoterm) Onset=160,7°C Entalpi=115,2 J/g		

c) IR

Infrarødt(IR)spektroskopi ble utført på et Nicolet 800 FT-IR spektrometer utstyrt med en MCT-B detektor. Alle spektra ble oppnådd ved 2cm^{-1} oppløsning. Prøvene ble fremstilt som nujol malte masser og montert mellom to KBr plater før ervervelsen av spektrene.

Figur 15 viser IR spekteret for dofetilid polymorf P162.

Figur 16 viser IR spekteret for dofetilid polymorf P162a.

Figur 17 viser IR spekteret for dofetilid polymorf P162b.

Figur 18 viser IR spekteret for dofetilid polymorf P143.

10 Figur 19 viser IR spekteret for referanseeksempel 1.

Figur 20 viser IR spekteret for referanseeksempel 2.

Figur 21 viser IR spekteret for referanseeksempel 3.

Topplistingen for Figurer 15 til 21 er vist i Tabell 3 hvori bølgenummeret (cm^{-1}) for hver topp er registrert.

15 Topplistingen for Figurer 15 til 18 er også vist i Tabell 4 hvori både bølgenummeret (cm^{-1}) og prosentandel transmisjon (%T) for hver topp er registrert.

Tabell 3

P162	P162a	P162b	P143	Referanse eksempel 1 ⁽¹⁾	Referanse eksempel 2 ⁽²⁾	Referanse eksempel 3 ⁽³⁾
				3285.9	3284.8	3286.3
3245.6	3245.6	3245.7	3266.4	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 nujol bånd – Se også bånd merket *						
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	
			ca. 2610 bred	ca. 2670 bred	ca. 2670 bred	ca. 2670 bred
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			

Tabell 3 (Fortsettelse)

P162	P162a	P162b	P143	Referanse eksempel 1 ⁽¹⁾	Referanse eksempel 2 ⁽²⁾	Referanse eksempel 3 ⁽³⁾
				1246.0	1246.3	1245.8
			1230.5			1227.6
1219.9	1219.8	1219.6		1220.0	1219.9	
			1214.9			1215.1
			1201.6			
				1197.7		1197.5
			1186.8	1186.1	1186.0	1186.3
						1177.4
1170.9	1171.0	1171.0		1170.7	1170.9	
			1157.0			
						1153.6
			1148.3			
1146.1	1146.0	1145.9		1146.2	1146.3	1146.3
			1129.9			1130.1
			1110.0	1109.7		1110.5
1106.4	1106.4	1106.2			1107.6	
1091.3	1090.6 (sh)	1089.6 (sh)				
			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				
925.5	925.6	925.4			924.6	
			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			

Tabell 3 (fortsettelse)

P162	P162a	P162b	P143	Referanse eksempel 1 ⁽¹⁾	Referanse eksempel 2 ⁽²⁾	Referanse eksempel 3 ⁽³⁾
824.8	824.9	824.8	831.5	831.8	831.5	832.0
				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			
	725.7(br)	725.5(br)				
722.6(br)					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			

Fotnoter

1. Dofetilid polymorf P136/P162b blanding.
2. Dofetilid polymorf P136/P162b blanding.
3. Dofetilid polymorf P136.

[illegible]

Tabell 4 (Fortsettelse)

P162		P162a		P162b		P143	
cm ⁻¹	%T	cm ⁻¹	%T	cm ⁻¹	%T	cm ⁻¹	%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

Tabell 4 (Fortsettelse)

P162		P162a		P162b		P143	
cm ⁻¹	%T	cm ⁻¹	%T	cm ⁻¹	%T	cm ⁻¹	%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
774.4	36.35	774.0	31.38	773.7	35.34	784.8	68.95
						765.9	57.94
						752.3	51.78
						742.7	57.54
722.6 (br)	77.86	725.7 (br)	79.71	725.5 (br)	75.5		
						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) Partikkelstørrelse

Partikkelstørrelse analyser ble utført ved laserlysdiffraksjon anvendende en Malvern Mastersizer S maskin. Omtrent 0,5g av hver prøve ble tilsatt til 100 ml propan-2-ol, den

resulterende mettede løsning filtrert, videre prøve tilsatt og dispergert ved hjelp av ultrasonisk behandling etterfulgt av omrøring. Fra tredoble bestemmelser, ble gjennomsnittsverdier for partikkelstørrelsen gitt av $D(v,0,9)$ beregnet.

Partikkelstørrelsesanalyser oppnådd for dofetilid polymorf P162 og for hver av produktene av Referanse Eksempler 1A, 2A og 3A er presentert i Tabell 5.

Tabell 5

Prøve	Resultat
Dofetilid polymorf P162	90% av partikler mindre enn 45 μm
Referanseeksempel 1A ¹	90% av partikler mindre enn 53 μm
Referanseeksempel 2A ²	90% av partikler mindre enn 368 μm
Referanseeksempel 3A	90% av partikler mindre enn 14 μm

Fotnoter

1,2. Ulikt for dofetilid polymorf P162, inneholder hver av produktene av Referanse Eksempler 1A, 2A og 3A en blanding av fint materiale og store klumper som var opp til 6-8 mm på tvers. Etter sonisk behandling av hver av produktene av Referanse Eksempler 1A, 2A og 3A i den mettede løsning, forble mange store klumper i produktene av Referanse Eksempler 1A og 2A og disse var ikke inkludert partikkelstørrelsesanalyser som ble utført. Som et resultat er partikkelstørrelsesdata oppnådd for produktene med Referanse Eksempler 1A og 2A ikke nøyaktige fordi kun de finere fraksjoner ble analysert.

Resultatene presentert i Tabell 5 viser at i tillegg til dofetilid polymorf P162, hadde kun produktet av referanseeksempel 3A 90% av dens partikler med en størrelse på mindre enn 45 μm . Derimot hadde produktet av referanseeksempel 3A 90% av dens partikler mindre enn 14 μm som er ansett å være for små for å være egnet for anvendelse i en kapsel formulering.

Det bør noteres at for å fjerne de store klumper av materiale fra produktene av referanseeksempler 1A, 2A og 3A, vil et maletrinn være nødvendig i tilvirkningsprosessen som er unødvendig for dofetilid polymorf P162.

Patentkrav

1. Hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162,

5 karakterisert ved at det utviser ved differensial skanning kalorimetri (DSC) en endotermisk termal oppførsel ved omtrent 162°C, hvor hovedsakelig ren betyr minst 90 vekt% ren.

2. Dofetilid polymorf P162 som krevd i krav 1, videre

10 karakterisert ved et pulver røntgen-diffraksjon (PXRD) mønster oppnådd ved bestråling med kobber K-alfa₁ røntgenstråler (bølgelengde = 1,5406 Ångstrøm) som viser hovedtopper med interplane mellomrom ved dÅ 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 og 2,323.

3. Dofetilid polymorf som krevd i krav 1 eller 2, videre

15 karakterisert ved et infrarødt (IR) spekter som en malt masse i nujol som viser absorpsjonsbånd ved 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, og 431 cm⁻¹.

4. Fremgangsmåte ved fremstilling av dofetilid polymorf P162 som krevd i krav 1, 20 2 eller 3 som omfatter krystallisering av enhver annen form av dofetilid, inkludert blandinger derav, fra vandig acetonitril.

5. Fremgangsmåte som krevd i krav 4 hvori fra 98,5:1,5 til 99,5:0,5 i volum acetonitril:vann anvendes.

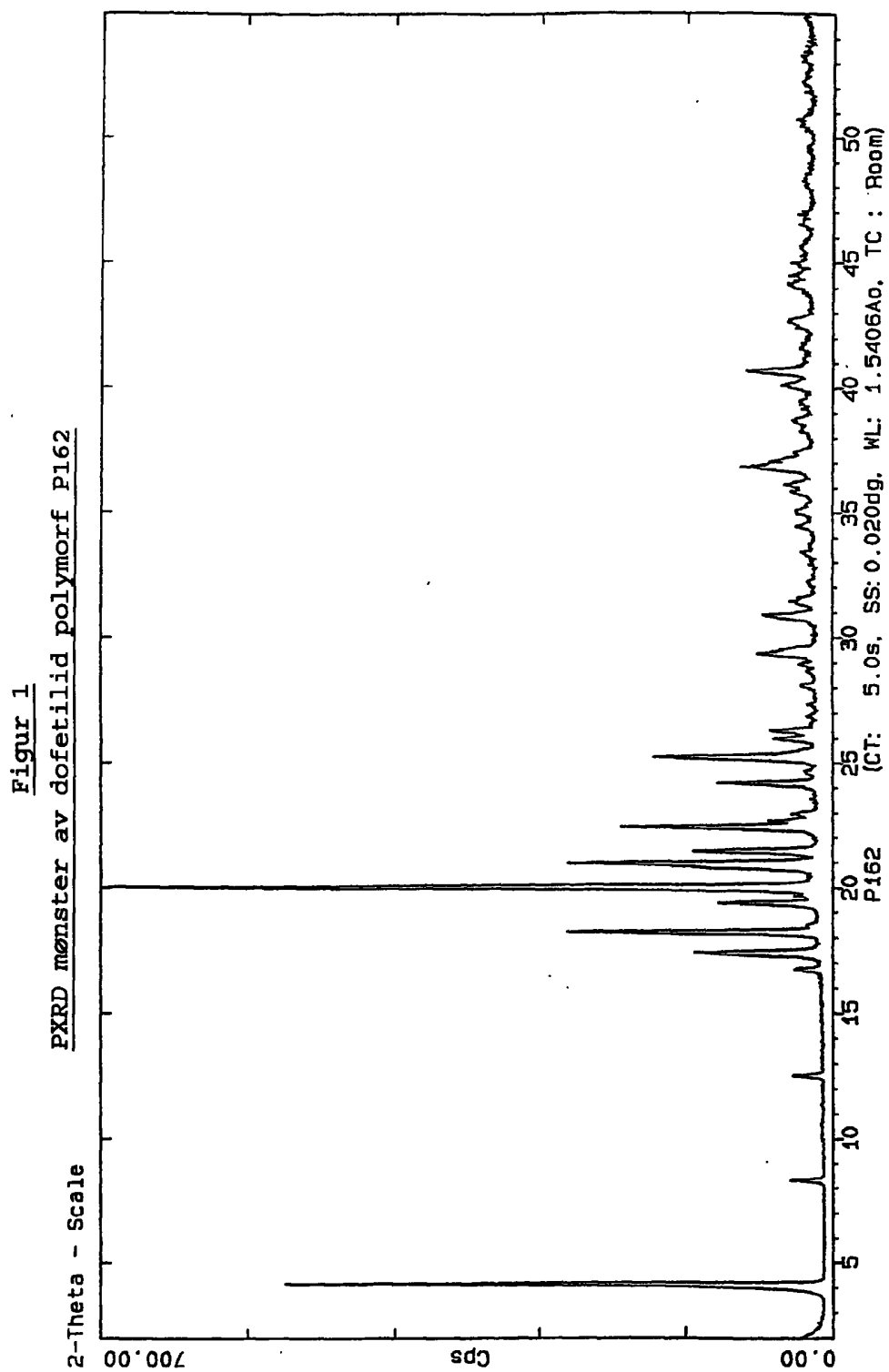
6. Fremgangsmåte som krevd i krav 5 hvori omtrent 99:1 i volum acetonitril:vann 25 anvendes.

7. Farmasøytisk sammensetning omfattende dofetilid polymorf P162 som krevd i krav 1, 2 eller 3, sammen med en farmasøytisk akseptabel oppløser eller bærer.

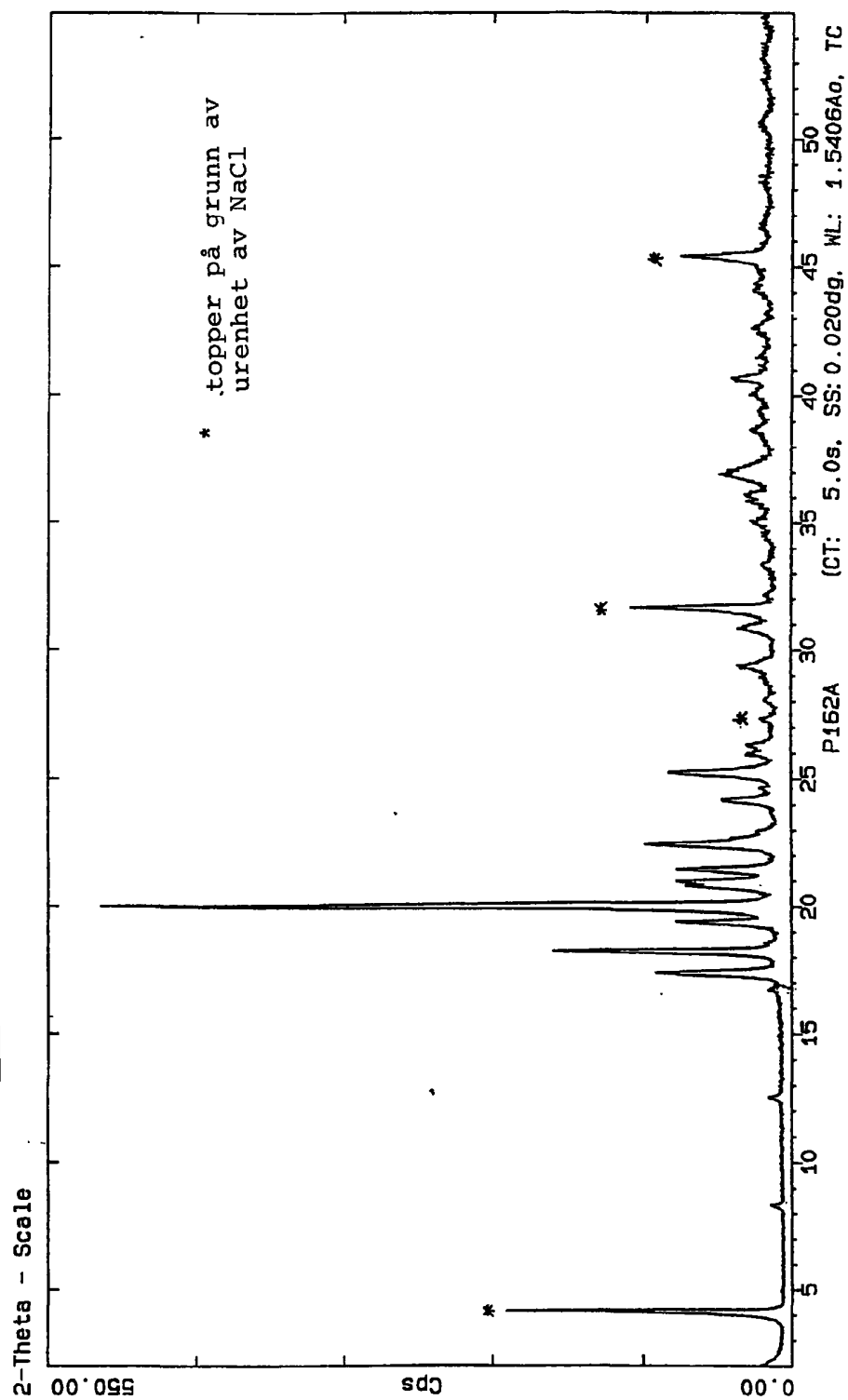
8. Sammensetning som krevd i krav 7 som er egnet for administrering i en kapsel-doseringsform.
9. Dofetilid polymorf P162 som krevd i krav 1, 2 eller 3, eller en farmasøytisk akseptabel sammensetning derav som krevd i krav 7 eller 8, for anvendelse som et medikament.
10. Anvendelsen av dofetilid polymorf P162 som krevd i krav 1, 2 eller 3, eller av en farmasøytisk akseptabel sammensetning derav som krevd i krav 7 eller 8, for tilvirkningen av et antiarytmisk middel.
11. Anvendelse av dofetilid polymorf P162 som krevd i krav 1, 2 eller 3, eller av en farmasøytisk akseptabel sammensetning derav som krevd i krav 7 eller 8, for tilvirkningen av et medikament for å behandle hjertesvikt, spesielt kongestiv hjertesvikt.
12. Hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P162a,
 karakterisert ved DSC hvori det utviser en endotermisk termal oppførsel ved omtrent 160°C, hvor hovedsakelig ren betyr minst 95 vekt% ren.
13. Dofetilid polymorf P162a som krevd i krav 12, videre
 karakterisert ved et PXRD mønster oppnådd ved bestråling med kobber K- α_1 røntgenstråler (bølgelengde = 1,5406 Ångstrøm) som viser hovedtopper med interplane mellomrom ved dÅ 21,306, 10,603, 7,054, 5,289, 5,114, 5,094, 4,860, 4,572, 4,431, 4,260, 4,247, 4,228, 4,153, 4,136, 3,955, 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 og 1,948.
14. Dofetilid polymorf P162a som krevd i krav 12 eller 13, videre
 karakterisert ved et IR-spekter som en malt masse i nujol som viser absorpsjonsbånd ved 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, og 430 cm^{-1} .

15. Fremgangsmåte ved fremstilling av dofetilid polymorf P162a som krevd i krav 12, 13 eller 14 som omfatter å løse enhver annen form av dofetilid, inkludert blandinger derav, i en vandig løsning av en base, å justere løsningen til omtrent pH 8,5 anvendende en syre og å samle produktet.
- 5 16. Fremgangsmåte som krevd i krav 15 hvori basen er natriumhydroksid.
17. Fremgangsmåte som krevd i krav 15 eller 16 hvori syren er en mineralsyre slik som saltsyre.
18. Hovedsakelig ren, krystallinsk, dofetilid polymorf P143,
- 10 k a r a k t e r i s e r t v e d DSC hvori den utviser en endotermisk termal oppførsel ved omtrent 144°C, hvor hovedsalig ren betyr minst 95 vekt% ren.
19. Dofetilid polymorf P143 som krevd i krav 18, videre
- k a r a k t e r i s e r t v e d et PXRD mønster oppnådd ved bestråling med kobber K- α_1 røntgenstråler (bølgelengde = 1,5406 Ångstrøm) som viser hovedtopper med interplane mellomrom ved dÅ 10,993, 9,006, 8,243, 6,769, 5,807, 5,530, 5,375, 5,104,
- 15 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, og 2,567.
20. Dofetilid polymorf P143 som krevd i krav 18 eller 19, videre
- k a r a k t e r i s e r t v e d et IR-spekter som en malt masse i nujol som viser
- 20 absorpsjonsbånd ved 3266, 3123, 3107, 3041, 3027, 3013, 2766, 2723, 2610, 1895, 1614, 1607, 1587, 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, 785, 766, 752, 743, 718, 640, 613, 553, 536, 526, 509, 499, 455, og 429 cm^{-1} .
- 25 21. Fremgangsmåte ved fremstilling av dofetilid polymorf P143 som krevd i krav 18, 19 eller 20 som omfatter å løse enhver annen form av dofetilid, inkludert blandinger derav, i metanol, å anvende løsningen oppnådd på en silika kolonne, å eluere kolonnen med metanol og å konsentrere den eluerte løsning til tørrhet for å gi produktet.

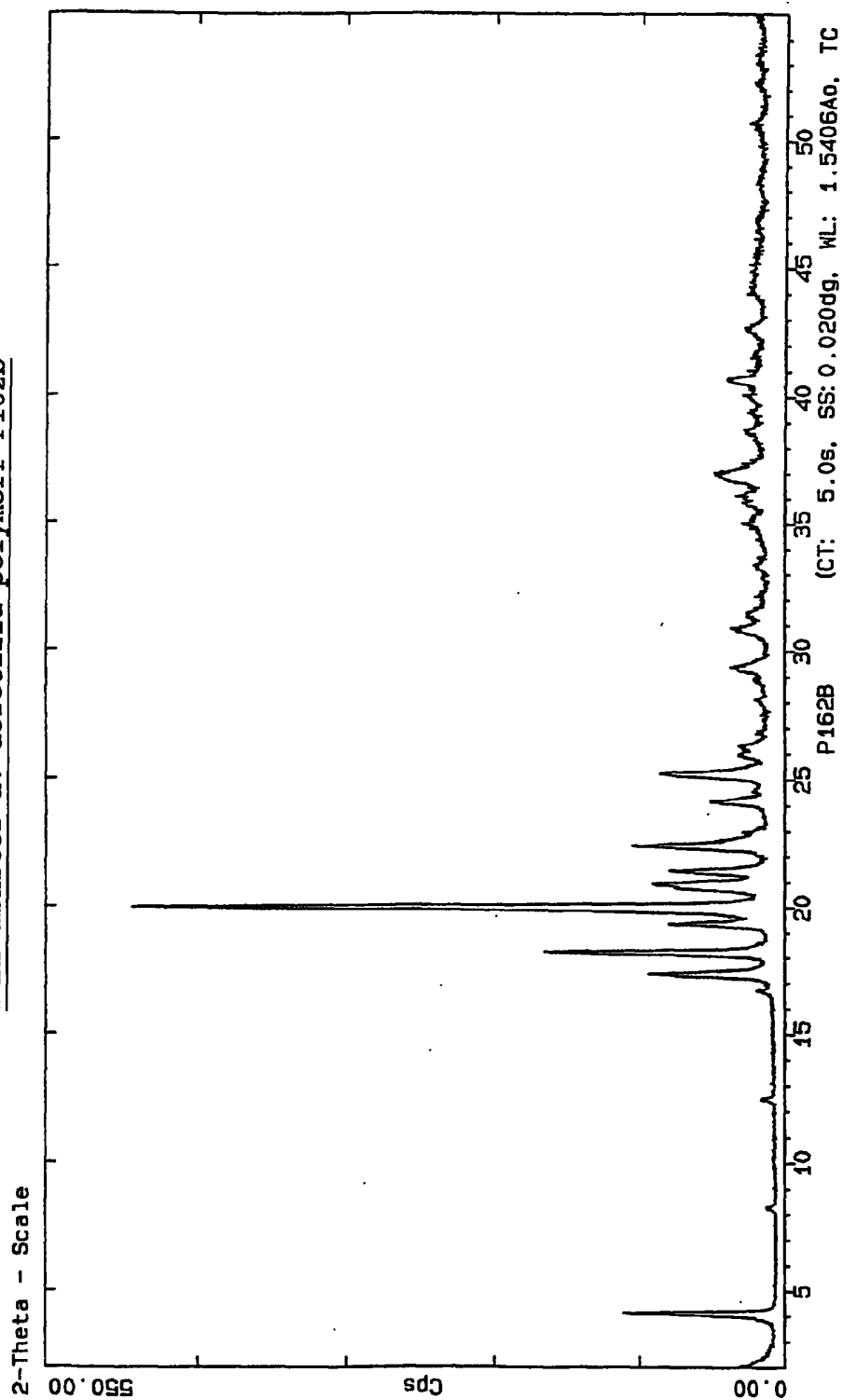
22. Farmasøytisk sammensetning omfattende dofetilid polymorf P162a eller P143, som krevd i ethvert av kravene 14 til 16 og 20 til 22, henholdsvis, sammen med en farmasøytisk akseptabel oppløser eller bærer.
23. Dofetilid polymorf P162a eller P143, som krevd i ethvert av kravene 12 til 14 og 18 til 20, henholdsvis, eller en farmasøytisk akseptabel sammensetning derav som krevd i krav 22, for anvendelse som et medikament.
24. Anvendelsen av dofetilid polymorf P162a eller P143, som krevd i ethvert av kravene 12 til 14 og 18 til 20, henholdsvis, eller av en farmasøytisk akseptabel sammensetning derav som krevd i krav 22, for tilvirkningen av et antiarytmisk middel.
25. Anvendelse av dofetilid polymorf P162a eller P143, som krevd i ethvert av kravene 12 til 14 og 18 til 20, henholdsvis, eller av en farmasøytisk akseptabel sammensetning derav som krevd i krav 22, for tilvirkningen av et medikament for å behandle hjertesvikt, spesielt kongestiv hjertesvikt.
26. En polymorf som krevd i krav 1, 2, 3, 12, 13, 14, 18, 19 eller 20 hvori hovedsakelig ren betyr minst 98% i vekt rent.
27. En polymorf som krevd i krav 26 hvori hovedsakelig ren betyr minst 99% i vekt rent.



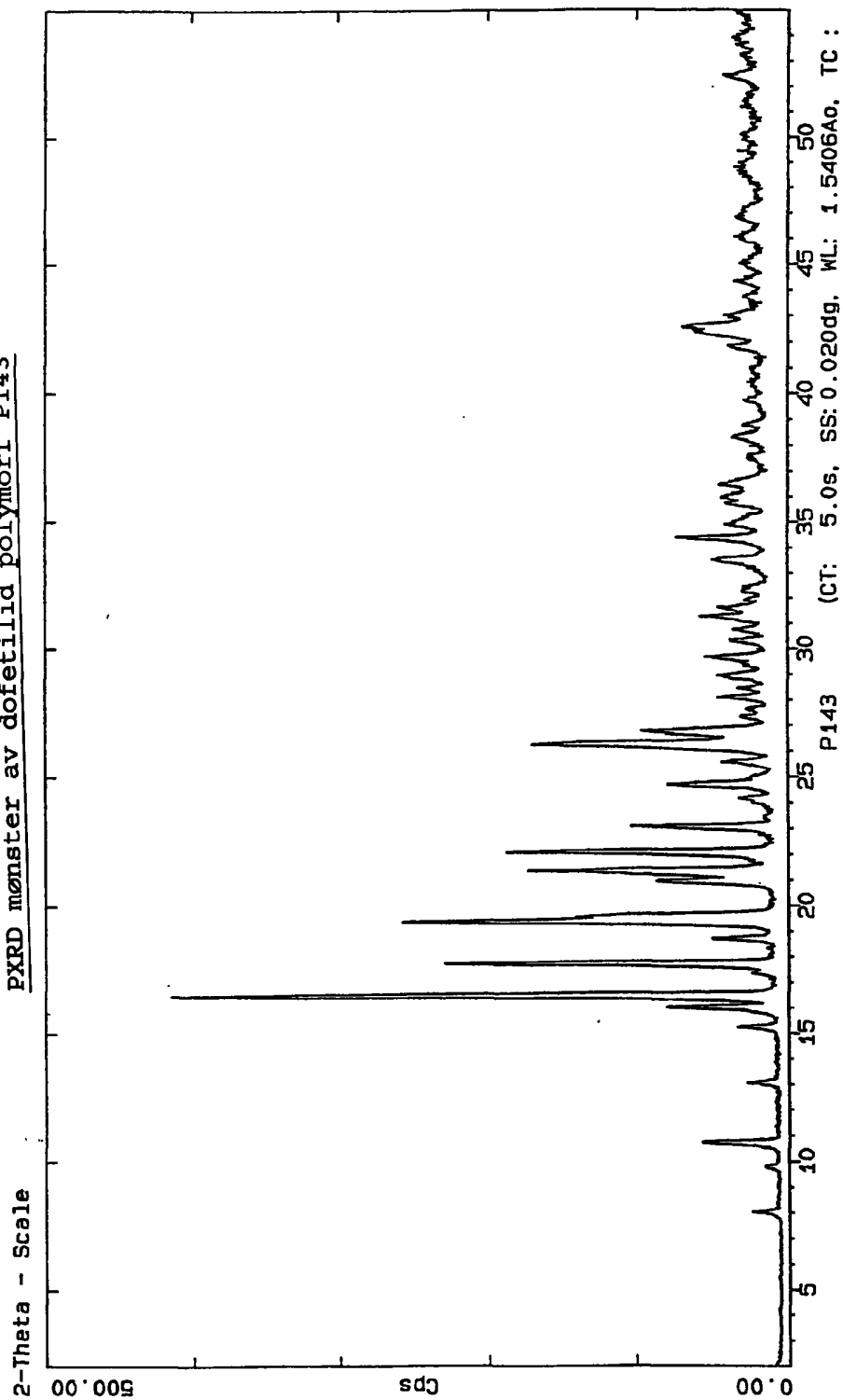
Figur 2
PXRD mønster av dofetilid polymorf P162a

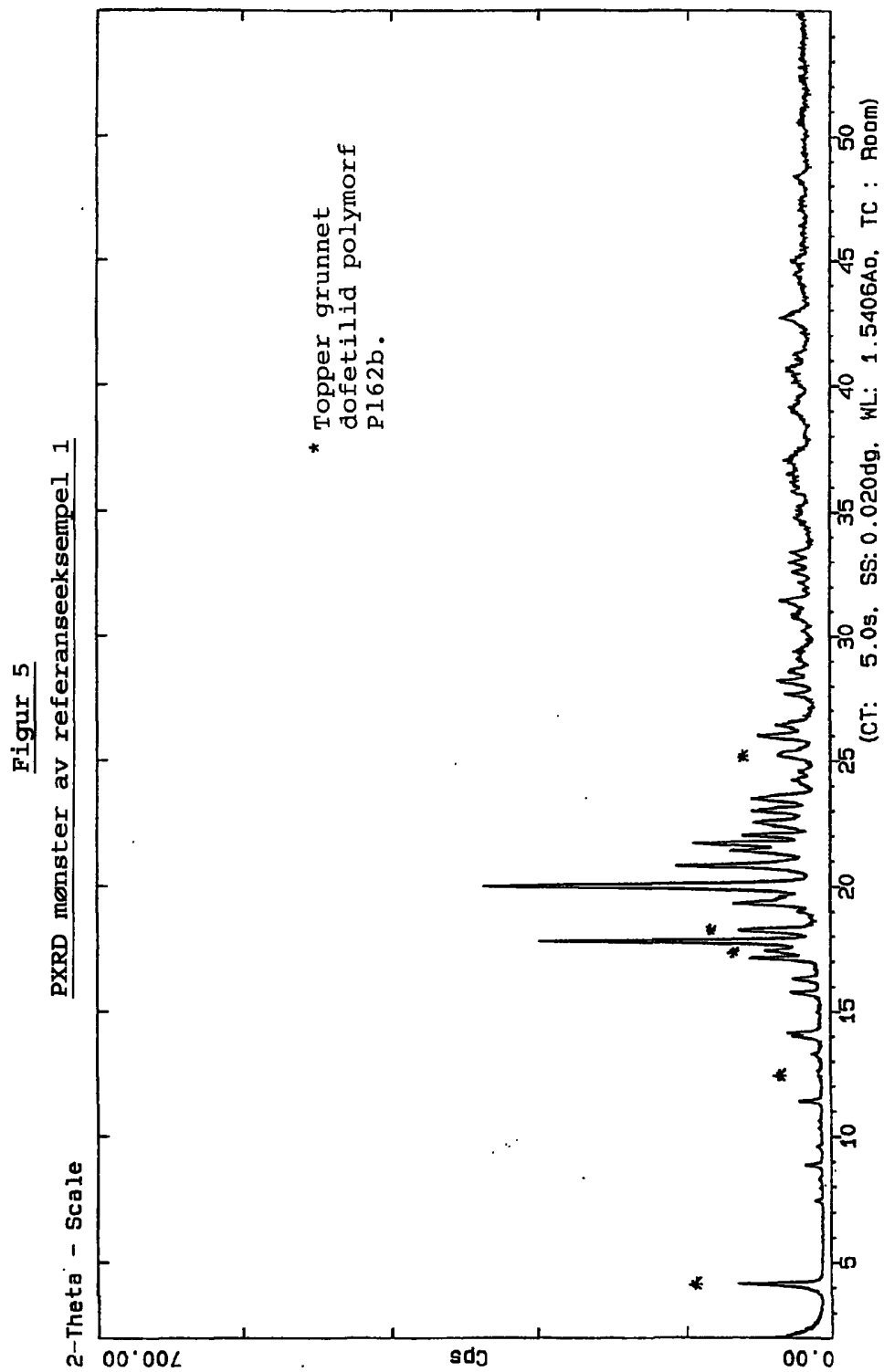


Figur 3
PXRD mønster av dofetilid polymorf P162b

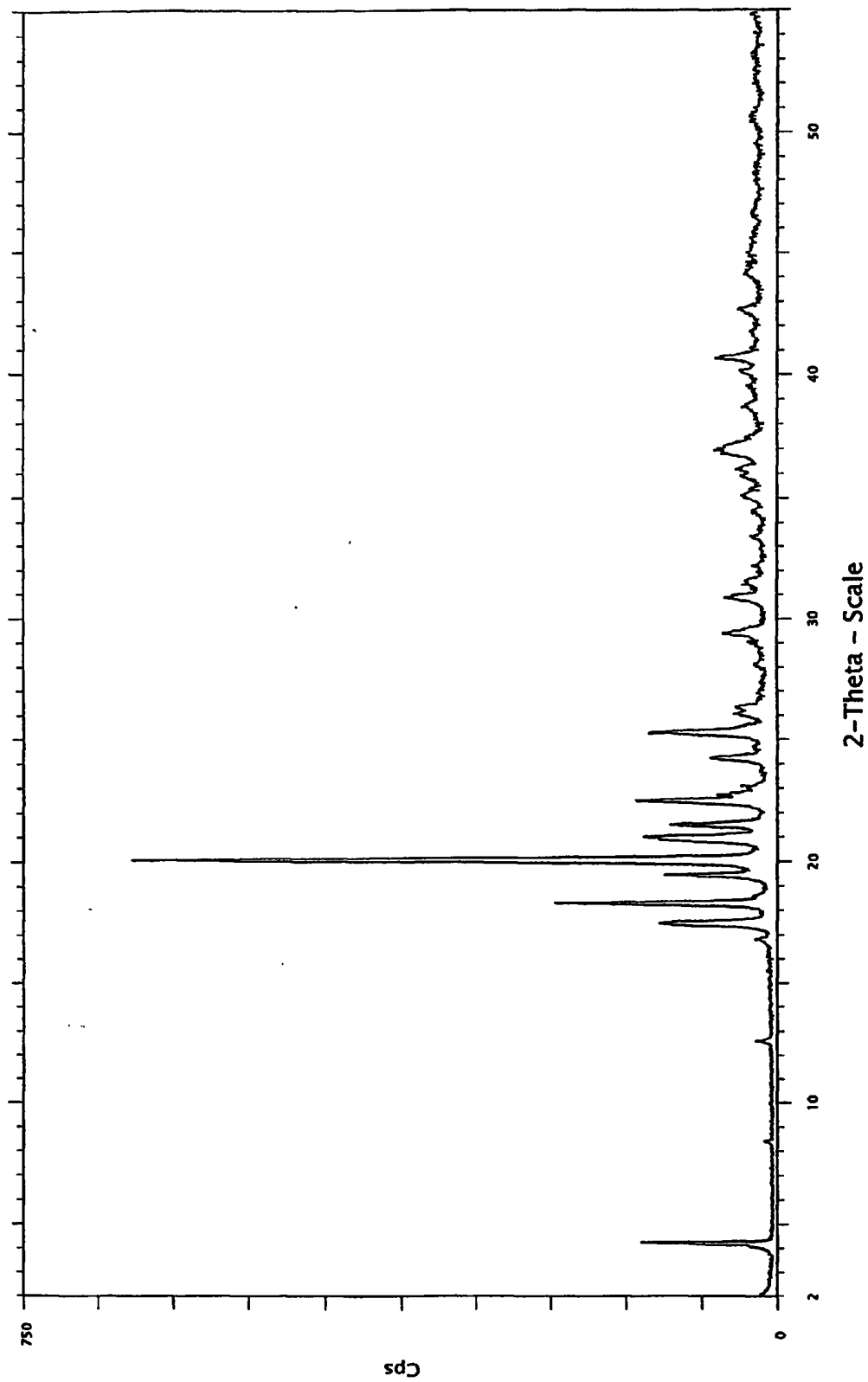


Figur 4
PXRD mønster av dofetilid polymorf P143

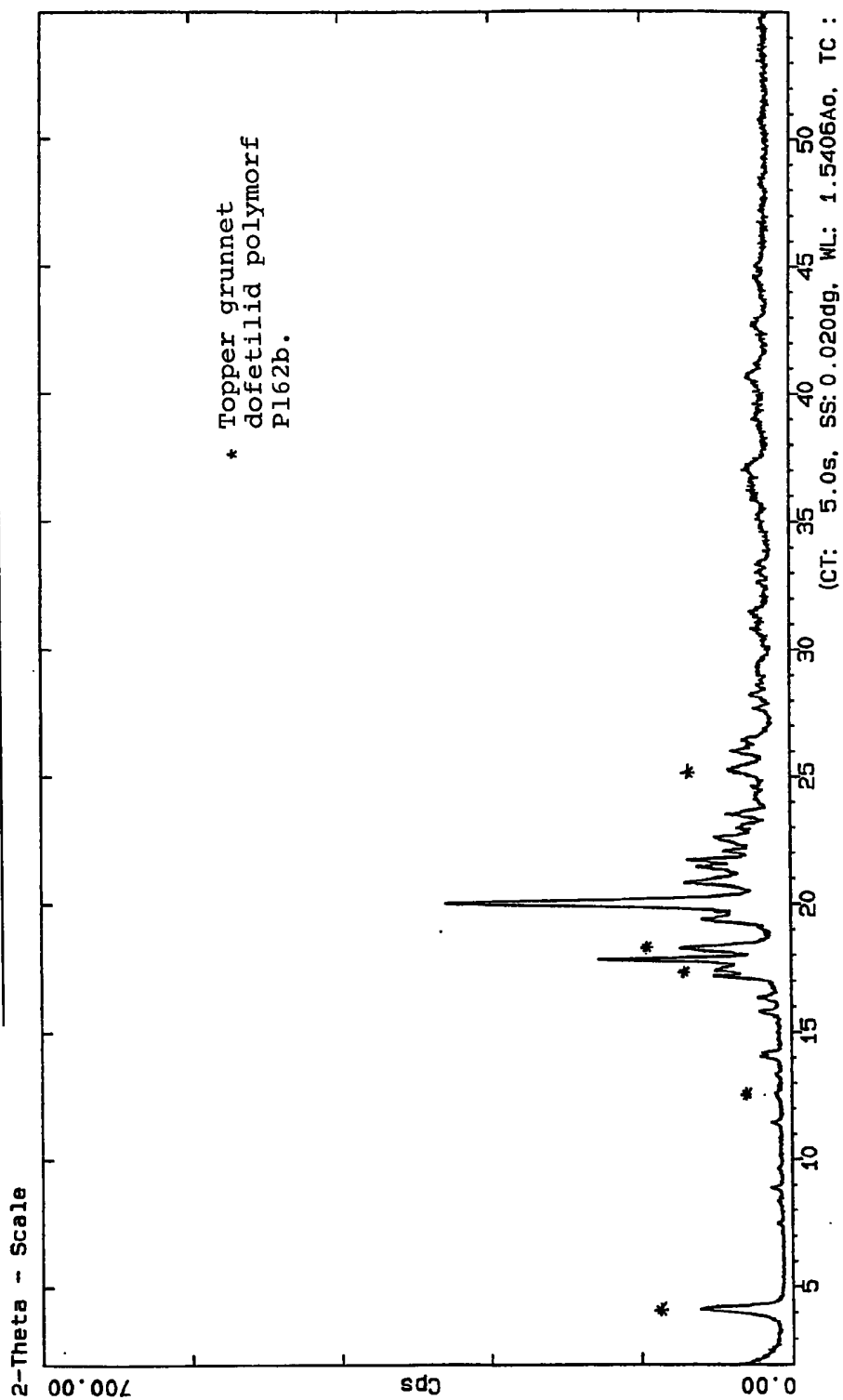




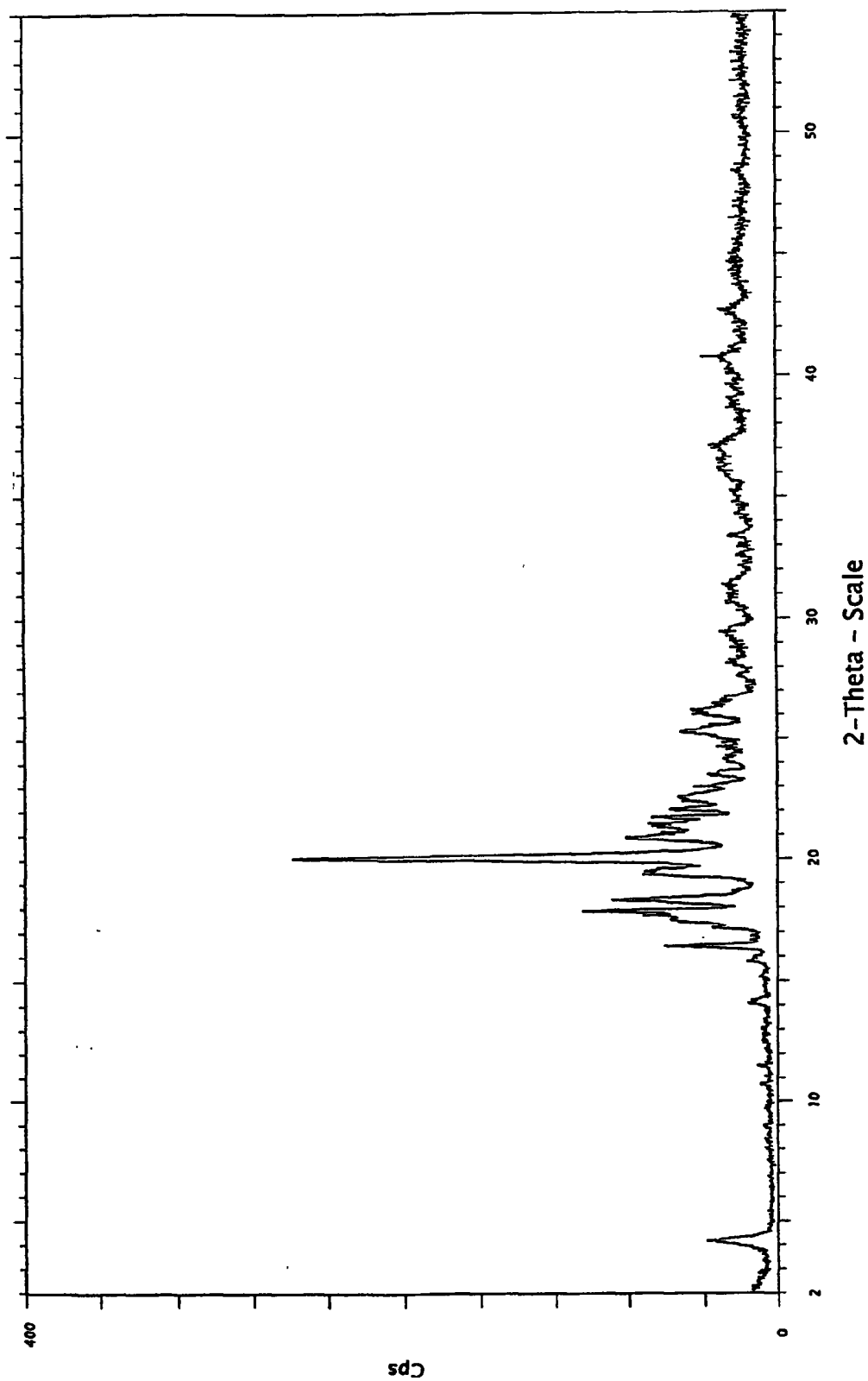
Figur 5A

PXRD mønster av referanseeksempel 1A

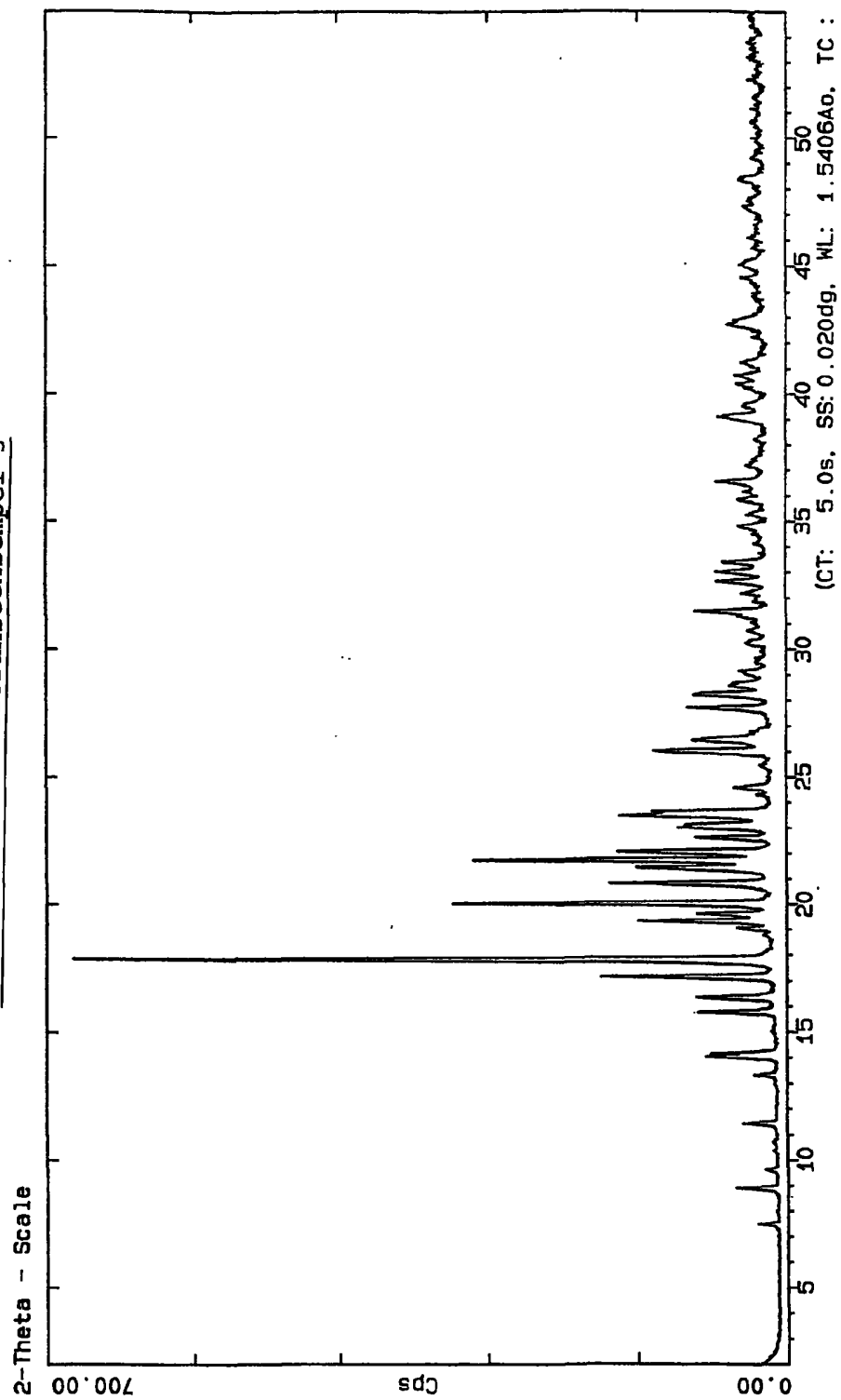
Figur 6

PXRD mønster av referanseeksempel 2

Figur 6A

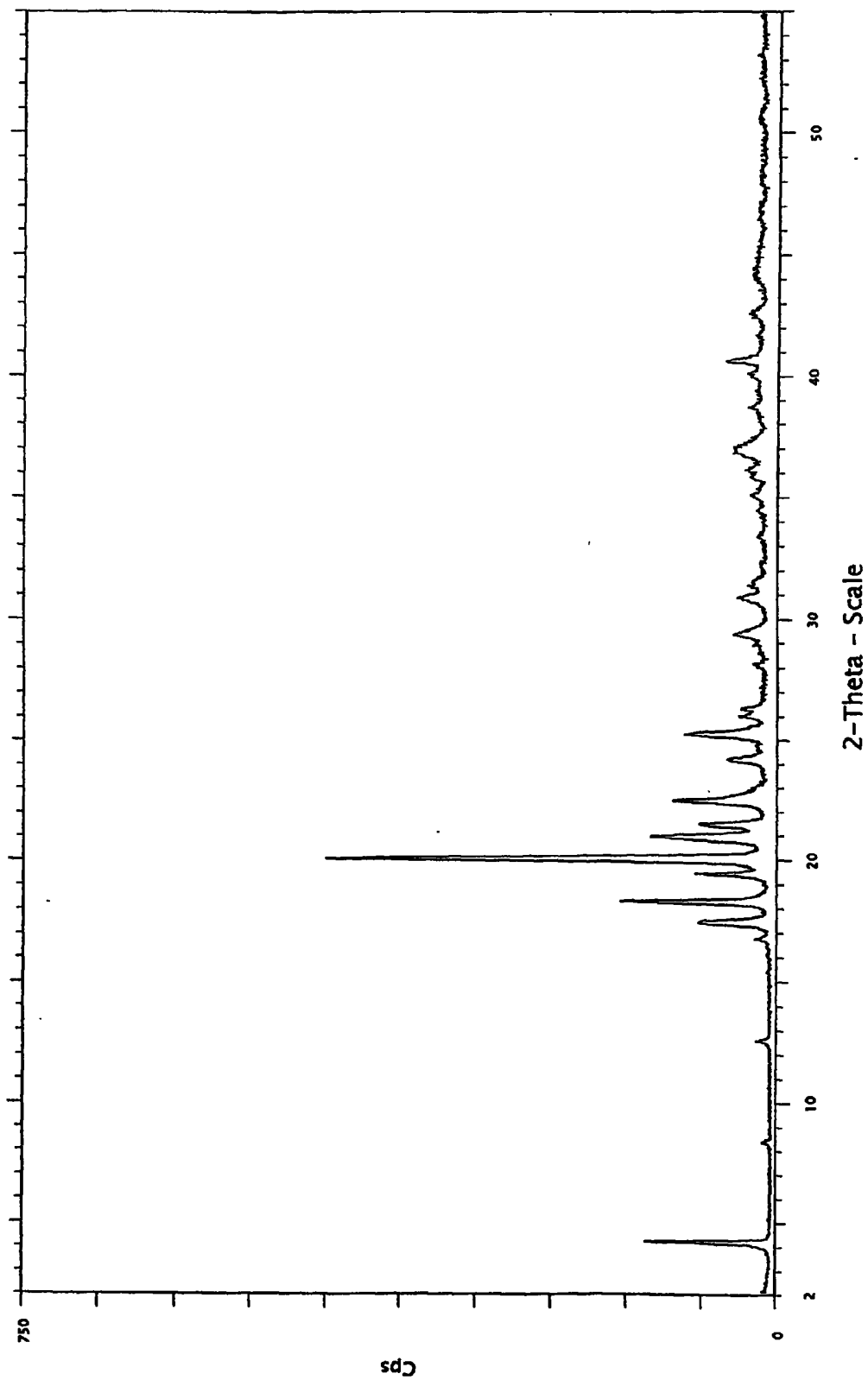
PXRD mønster av referanseeksempel 2A

Figur 7
PXRD mønster av referanseeksempel 3

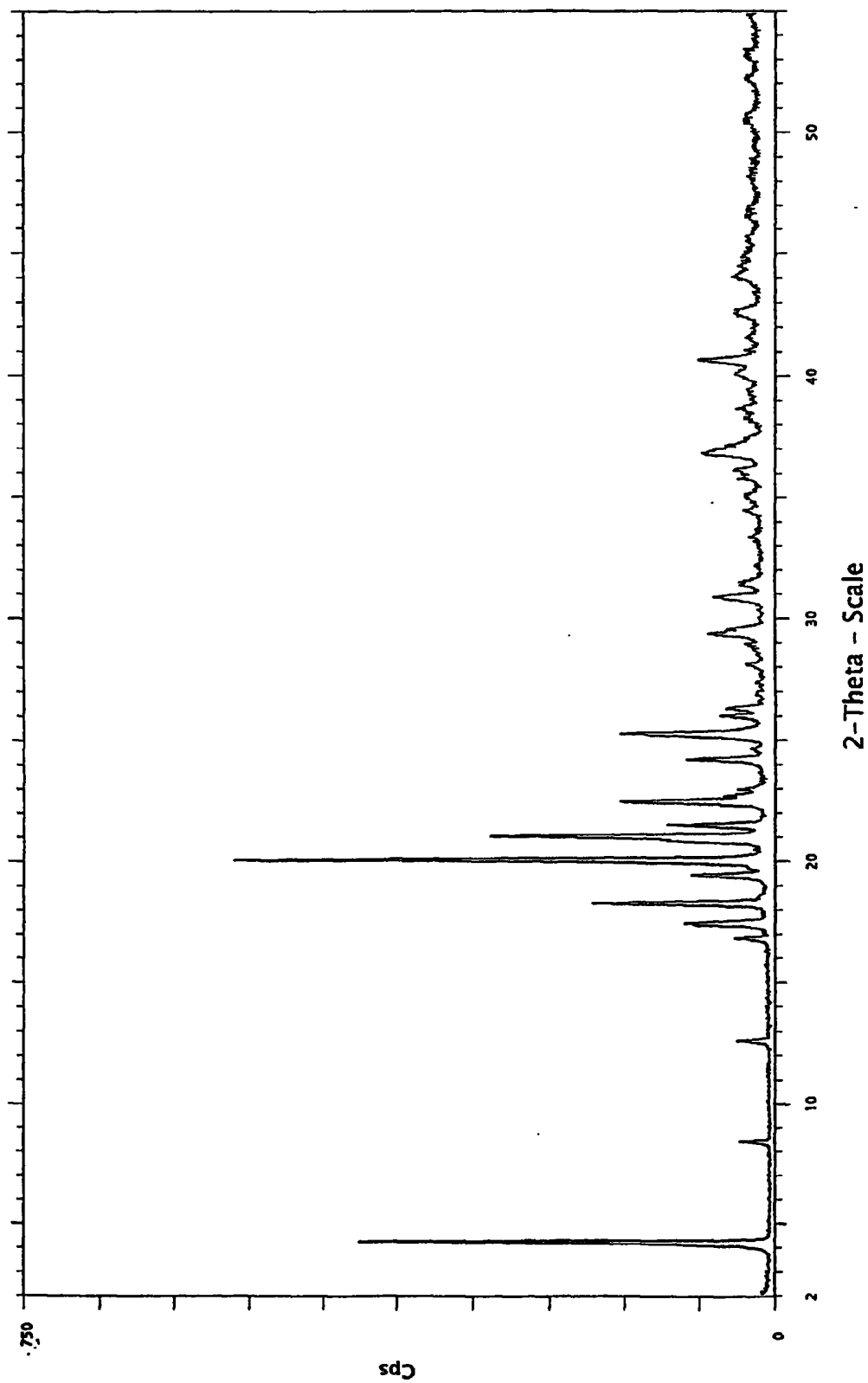


Figur 7A

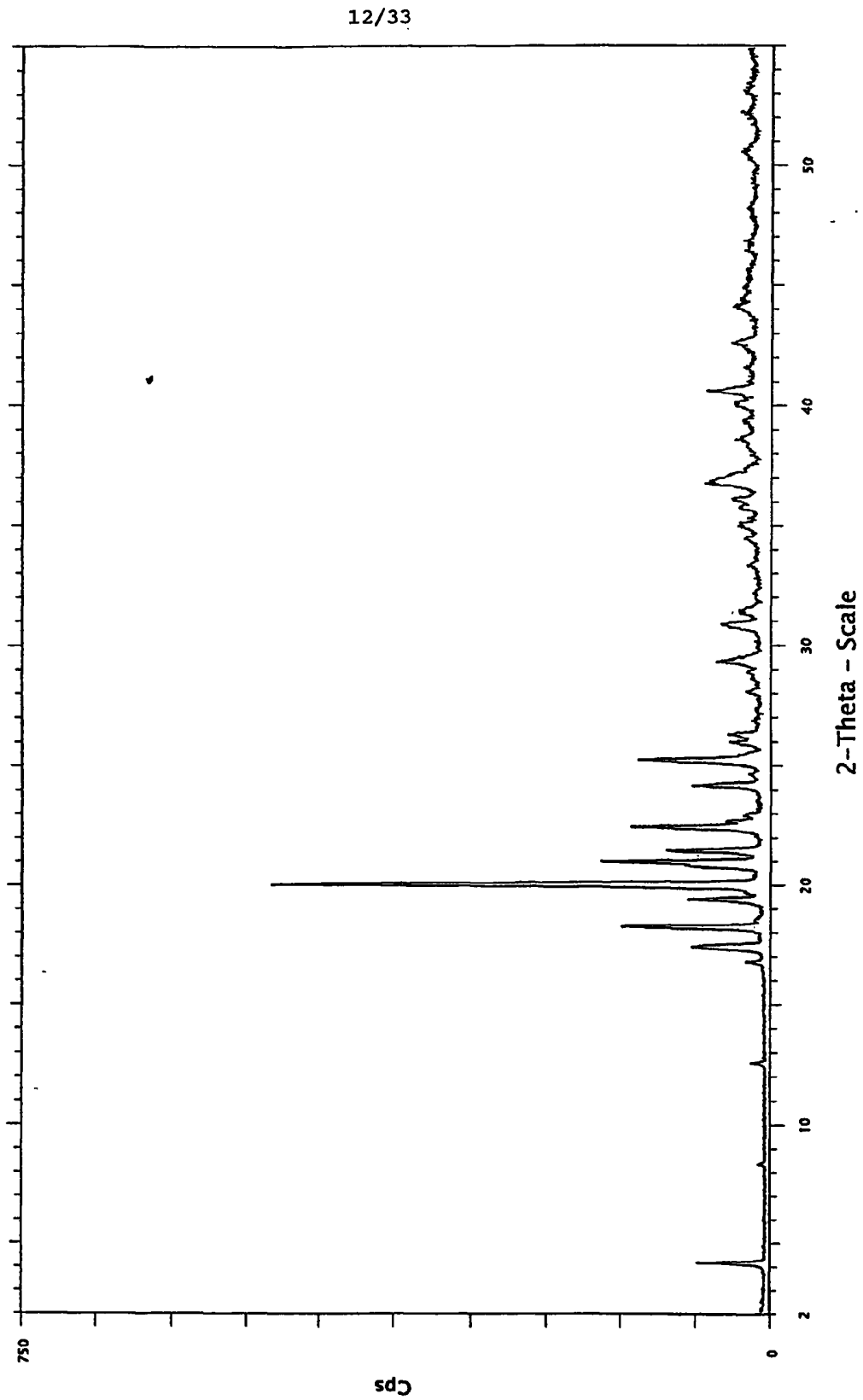
PXRD mønster av referanseeksempel 3A



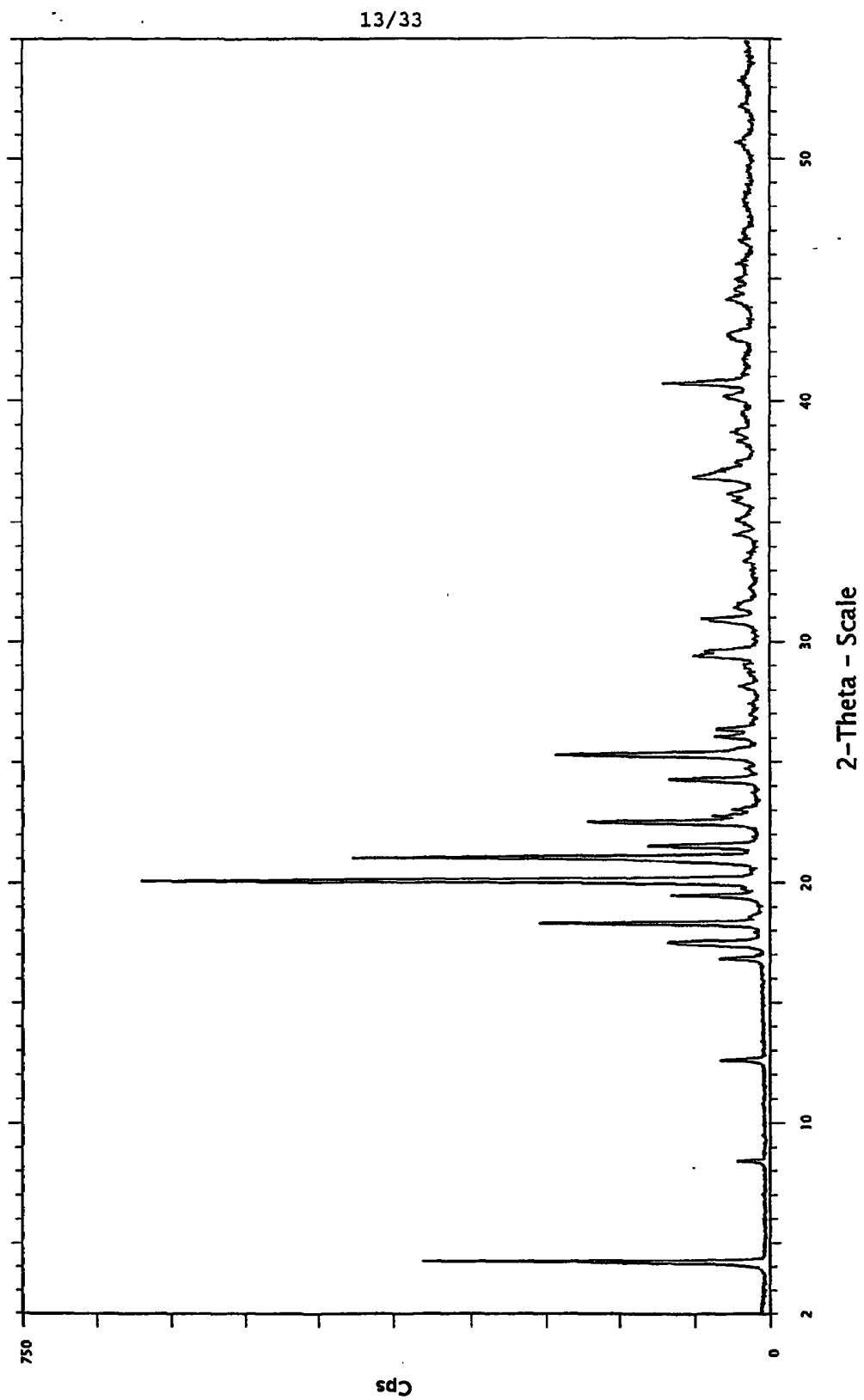
Figur 7B
PXRD mønster av eksempel 6

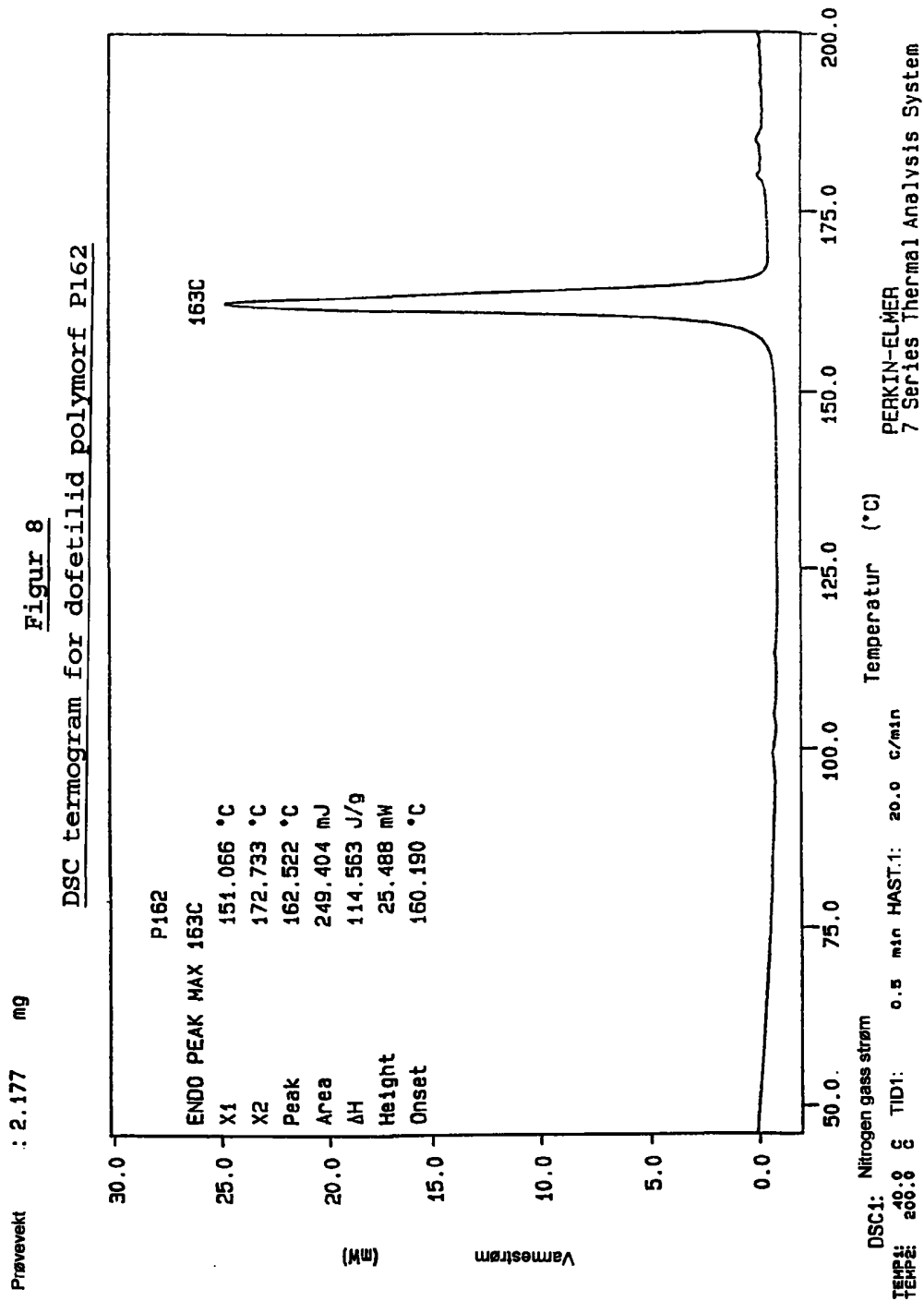


Figur 7C
PXRD mønster av eksempel 7



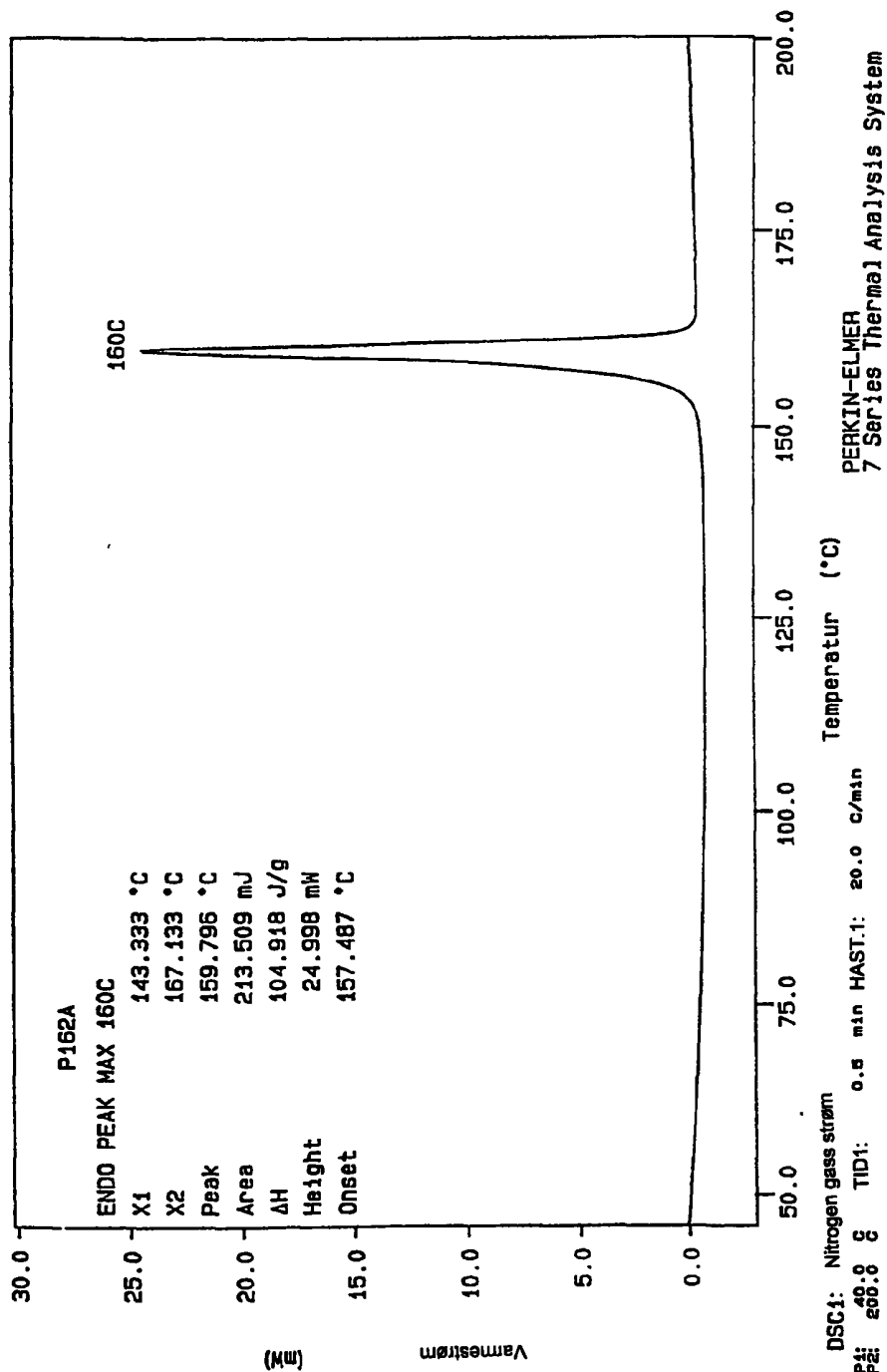
Figur 7D
PXRD mønster av eksempel 8





Figur 9
DSC termogram for dofetilid polymorf P162a

Prøvevekt : 2.035 mg

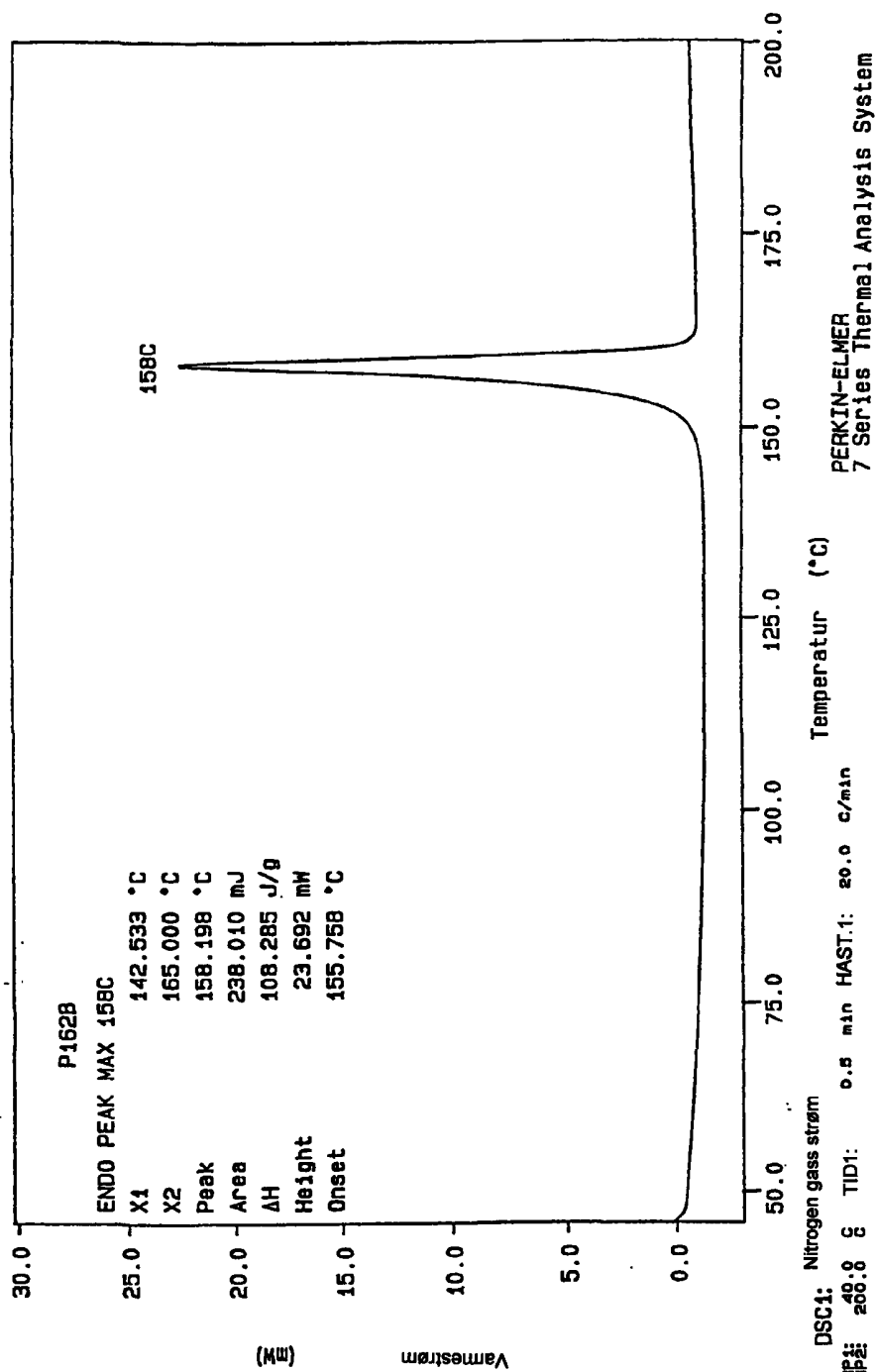


Prøvevekt

: 2.198 mg

Figur 10

DSC termogram for dofetilid polymorf P162b

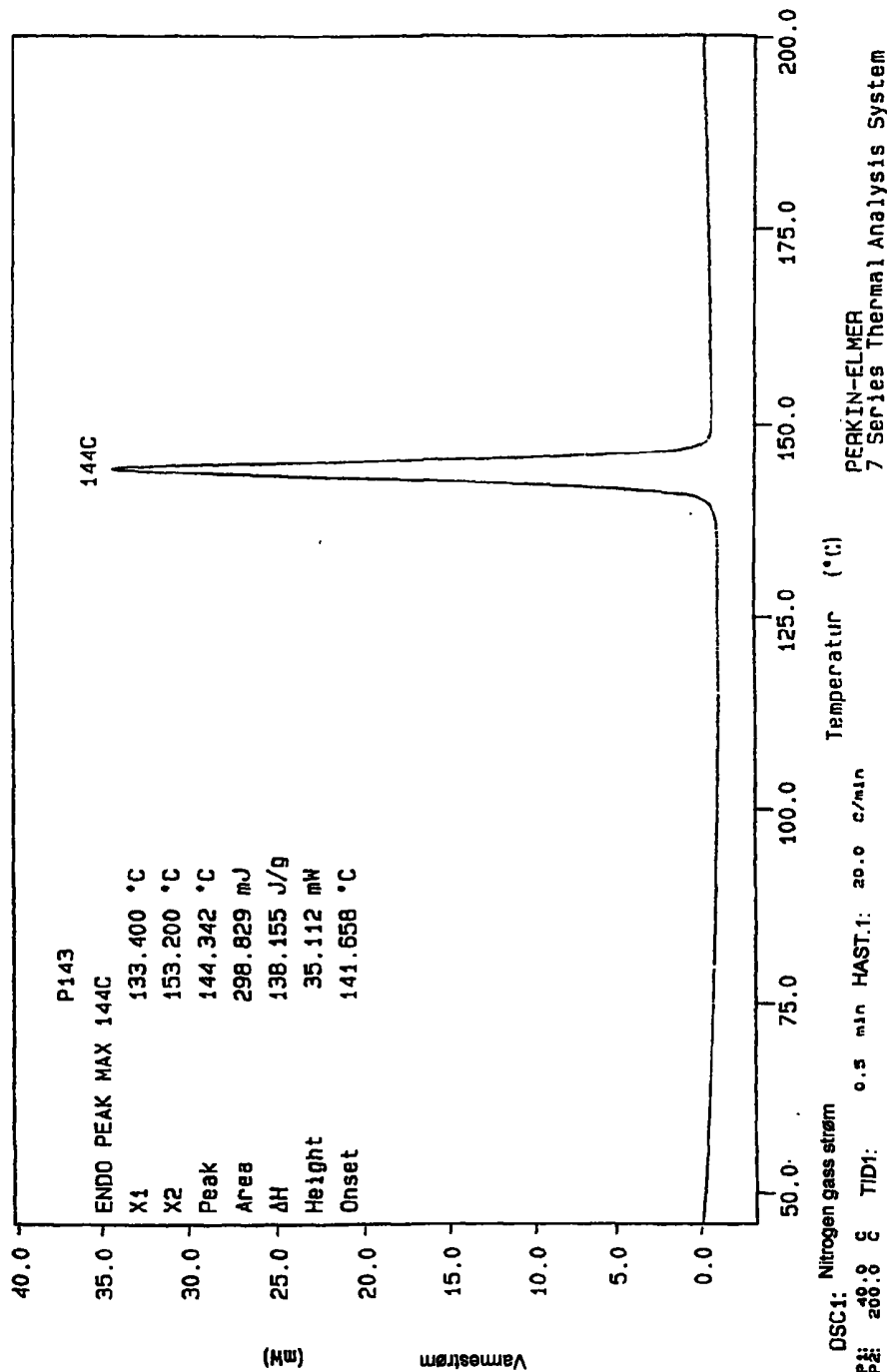


Prøvevekt

: 2.163 mg

Figur 11

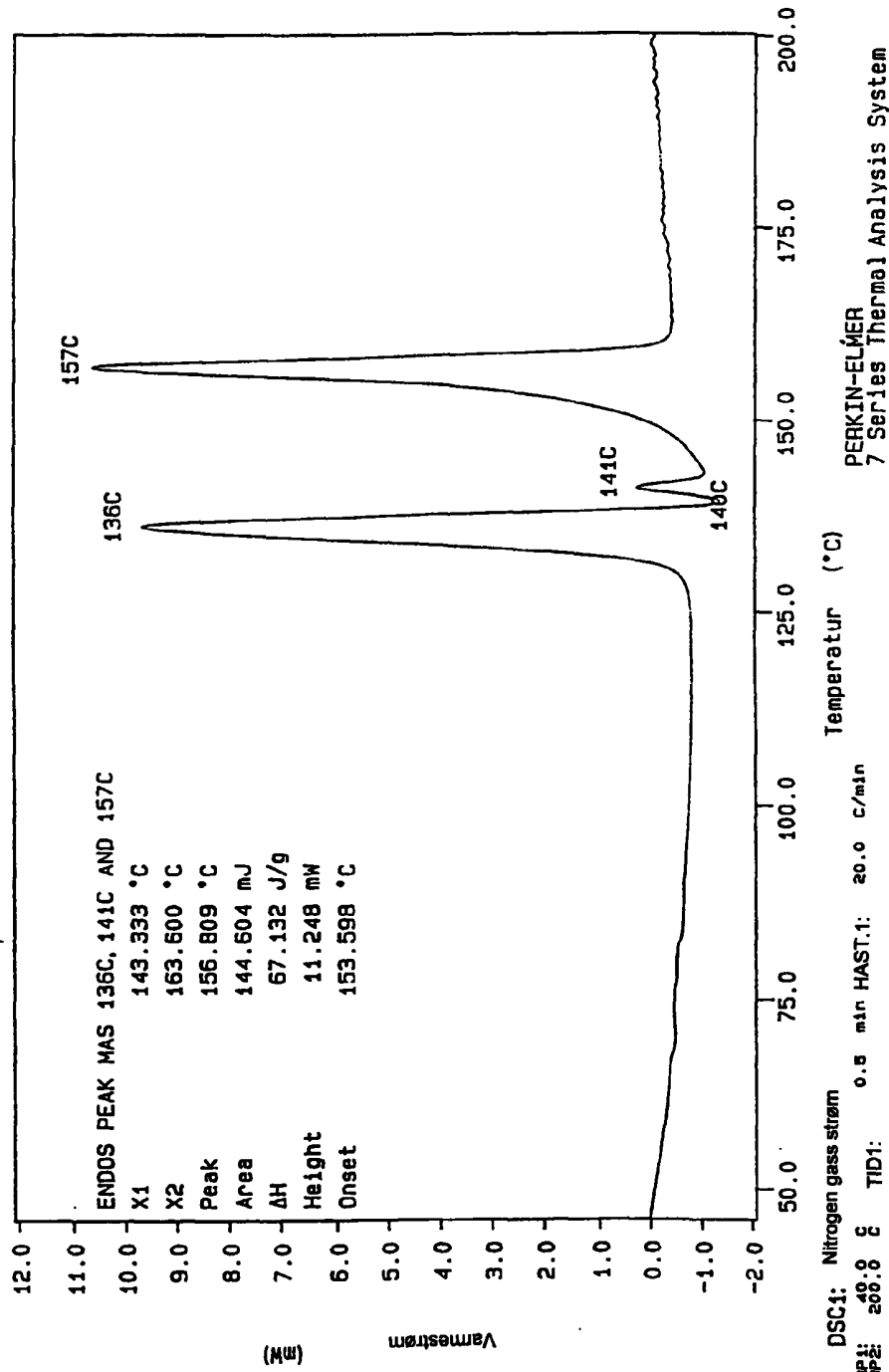
DSC termogram for dofetilid polymorf P143



Prøvevekt : 2.154 mg

Figur 12

DSC termogram for referanseeksempel 1

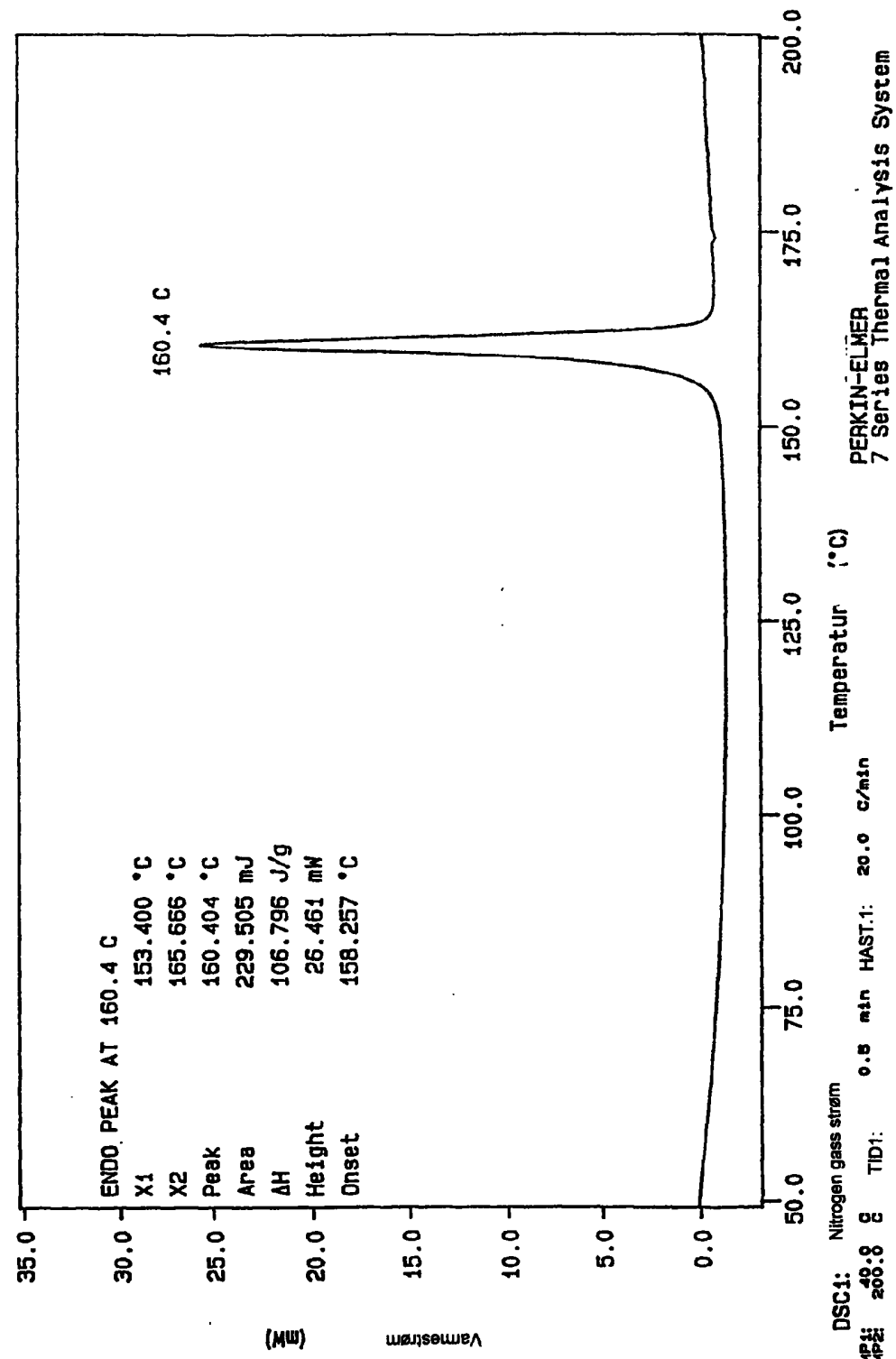


Prøvevekt

: 2.149 mg

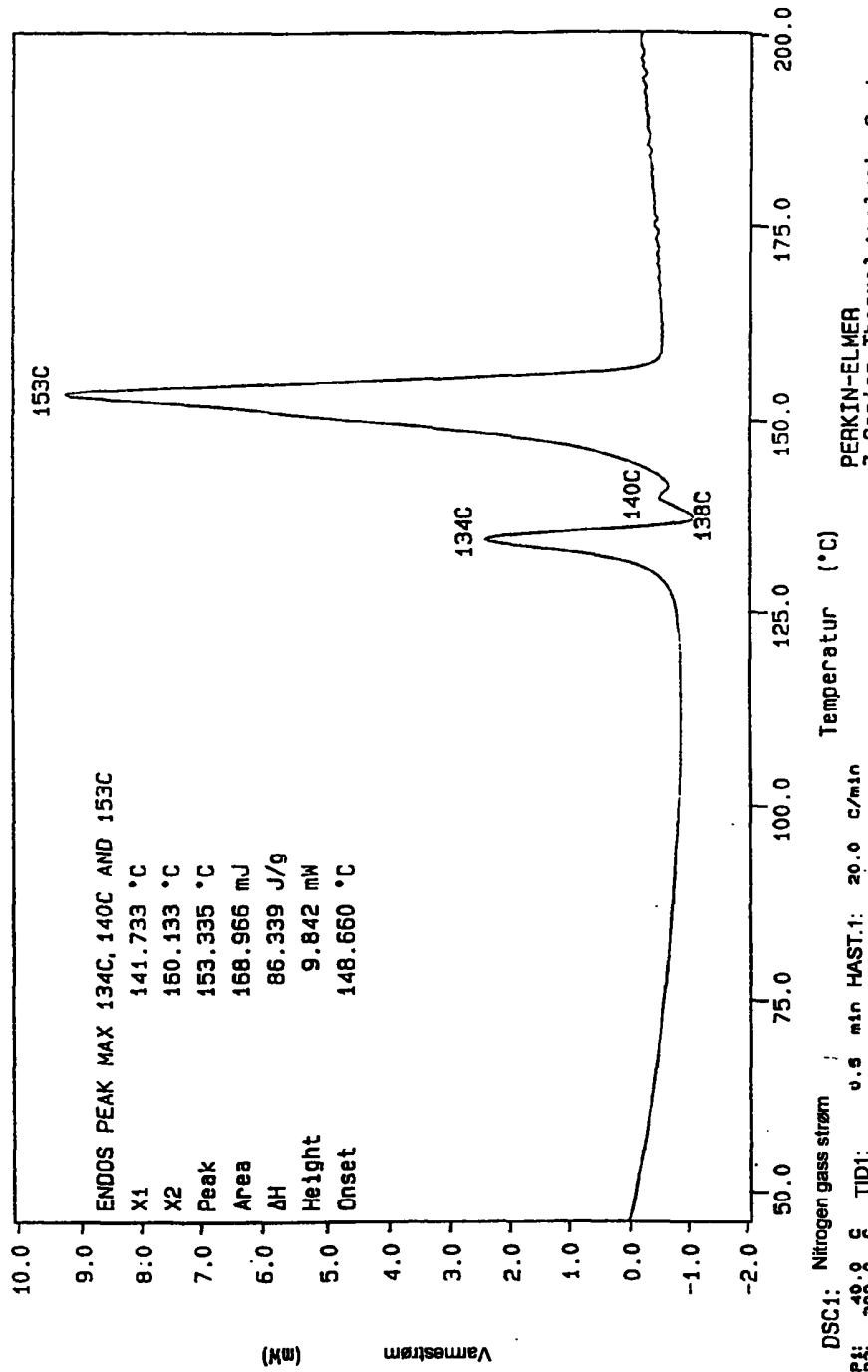
Figur 12A

DSC termogram for referanseeksempel 1A



Figur 13
DSC termogram for referanseeksempel 2

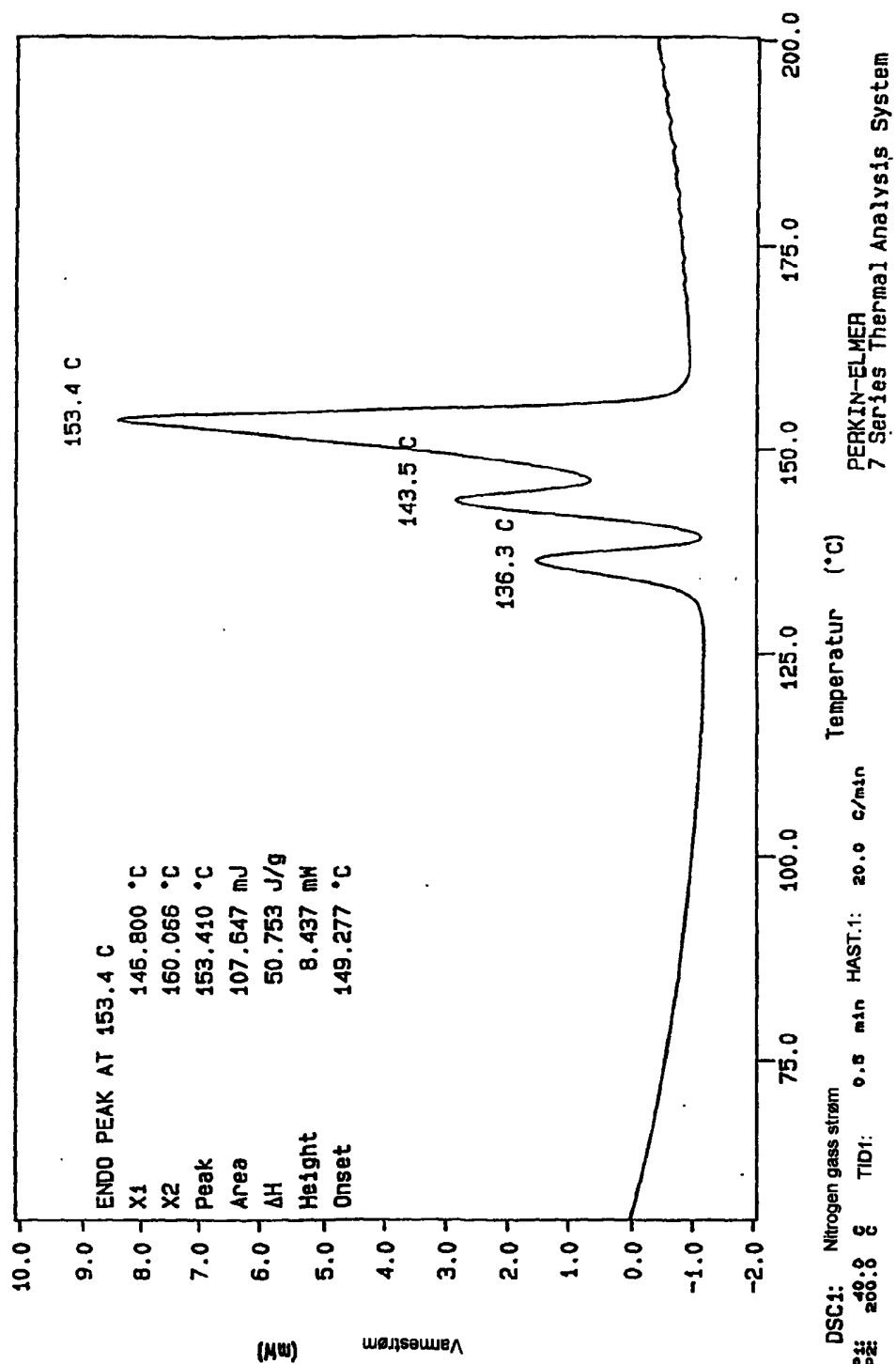
Prøvevekt : 1.957 mg



Prøvevekt : 2.121 mg

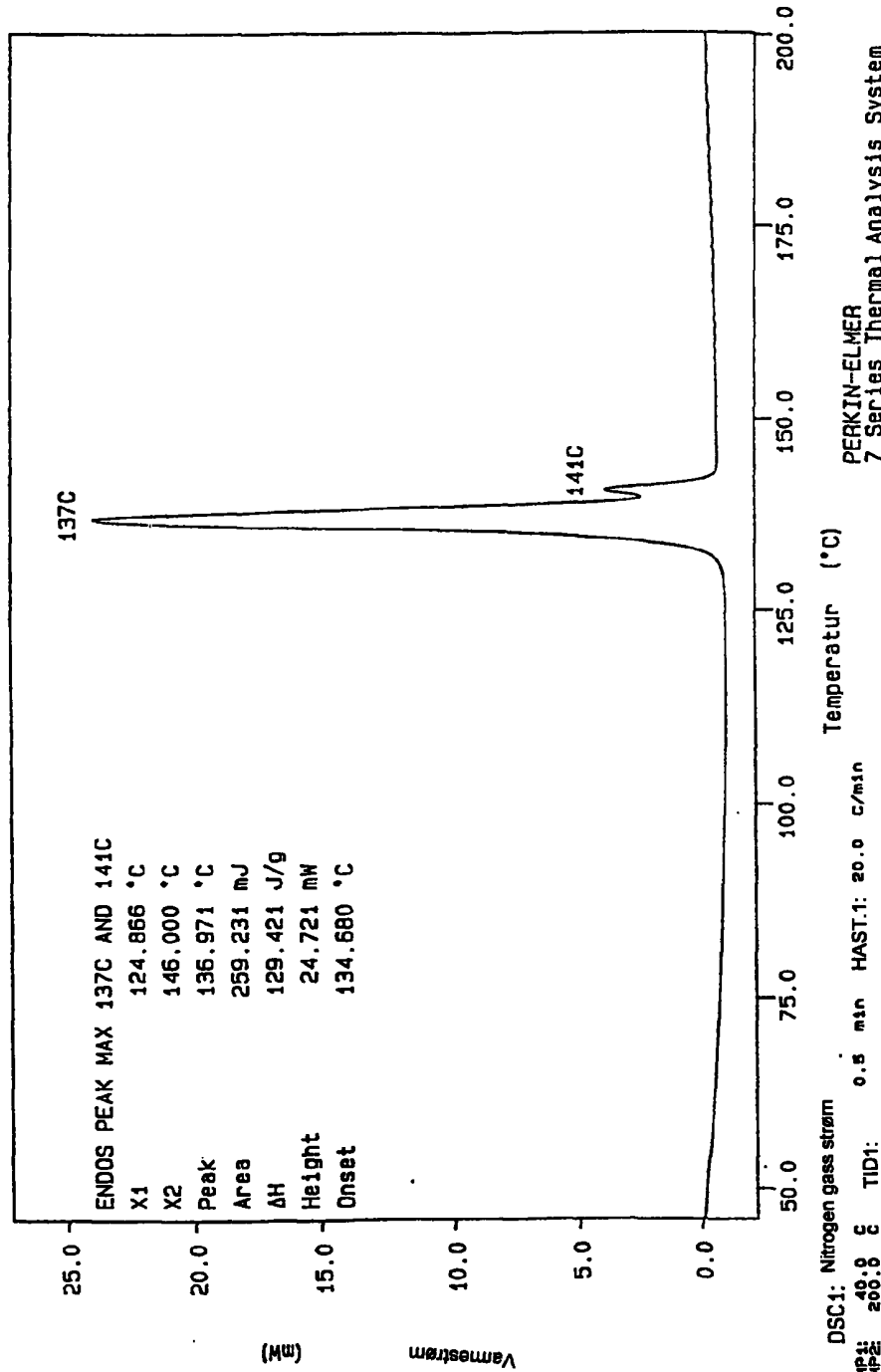
Figur 13A

DSC termogram for referanseeksempel 2A



Figur 14
DSC termogram for referanseeksempel 3

Prøvevekt : 2.003 mg

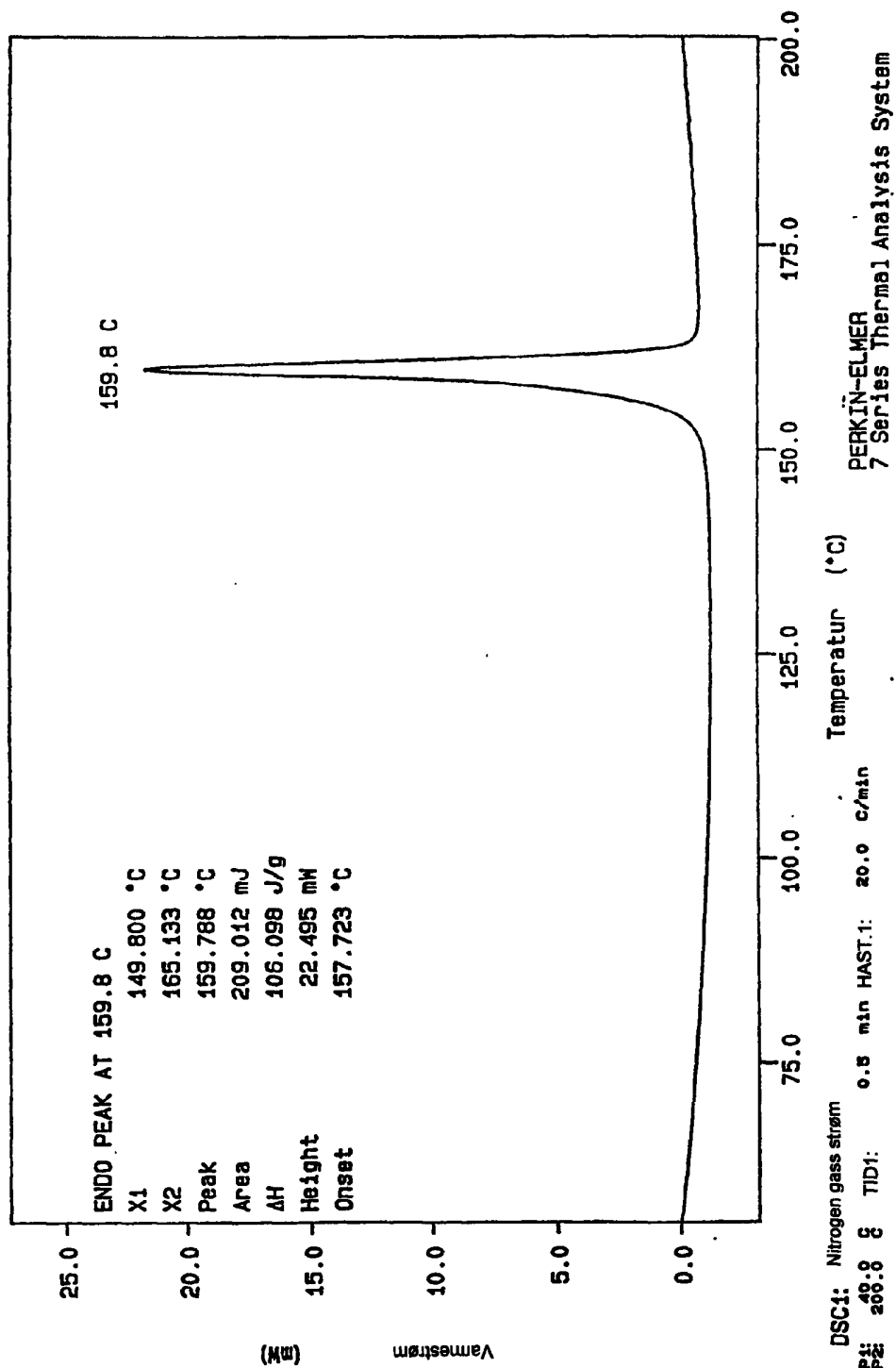


Prøvevekt

: 1.970 mg

Figur 14A

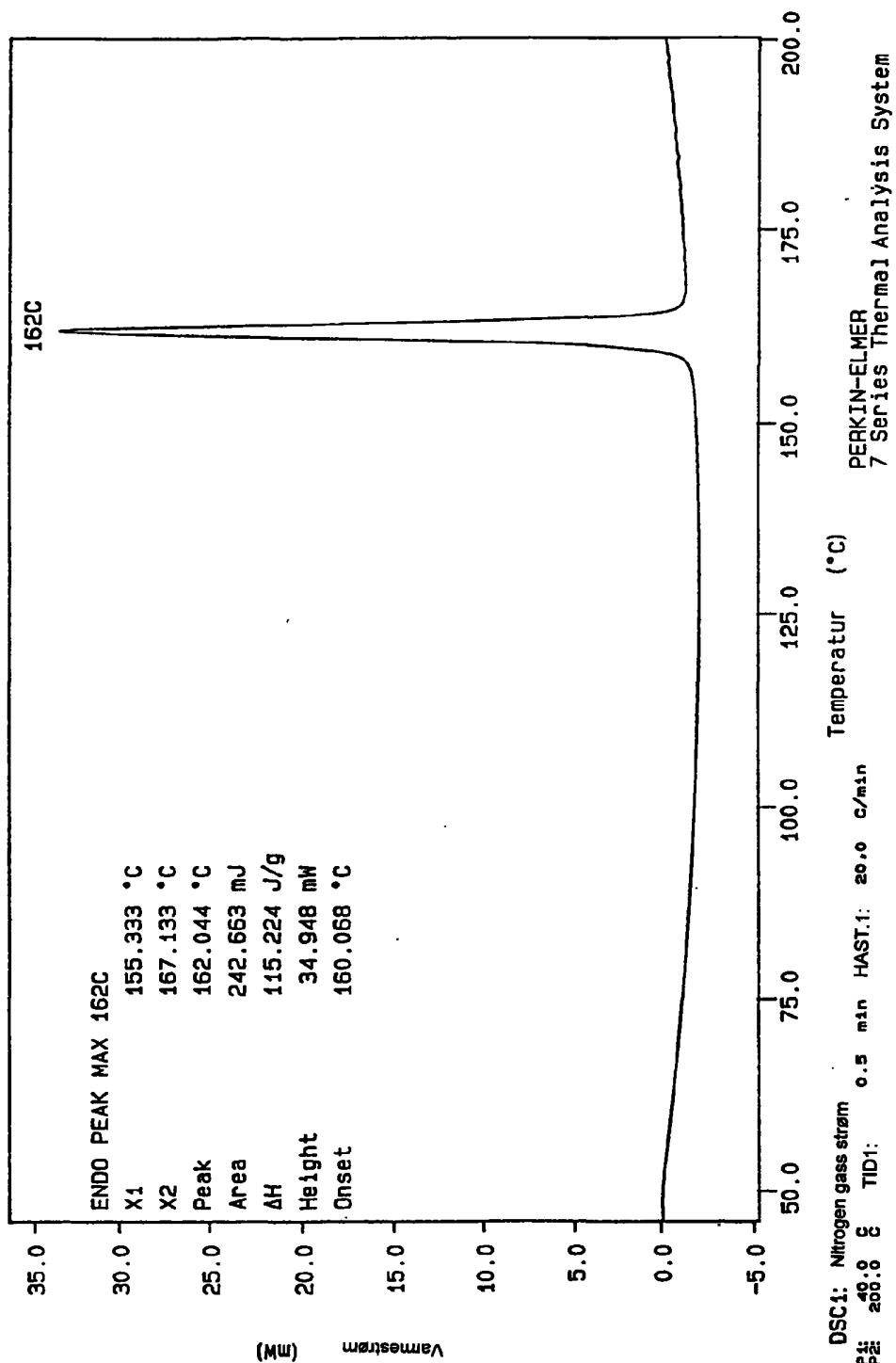
DSC termogram for referanseeksempel 3A



Prøvevekt : 2.106 mg

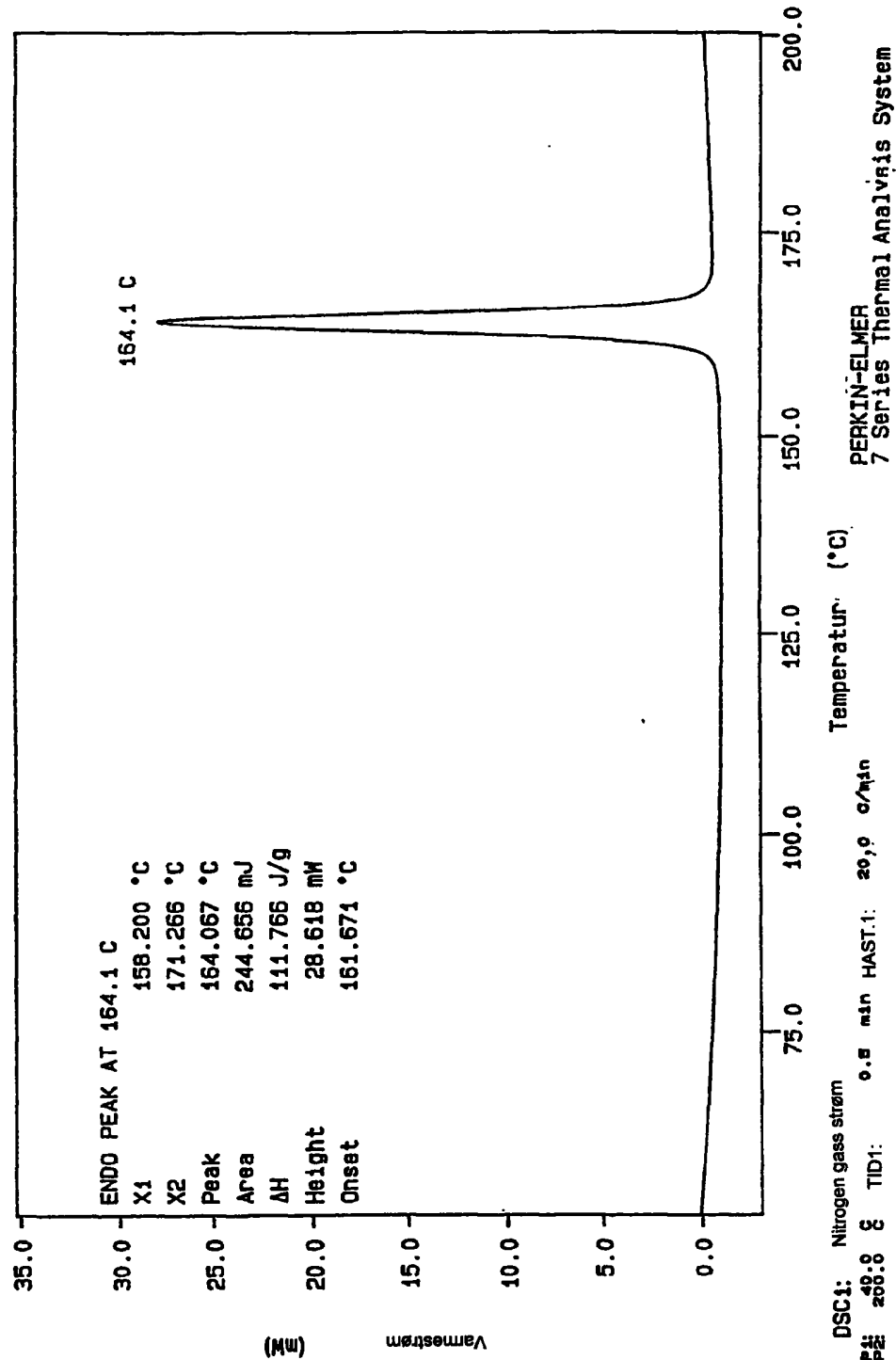
Figur 14B

DSC termogram for eksempel 6



Prøvevekt : 2.189 mg

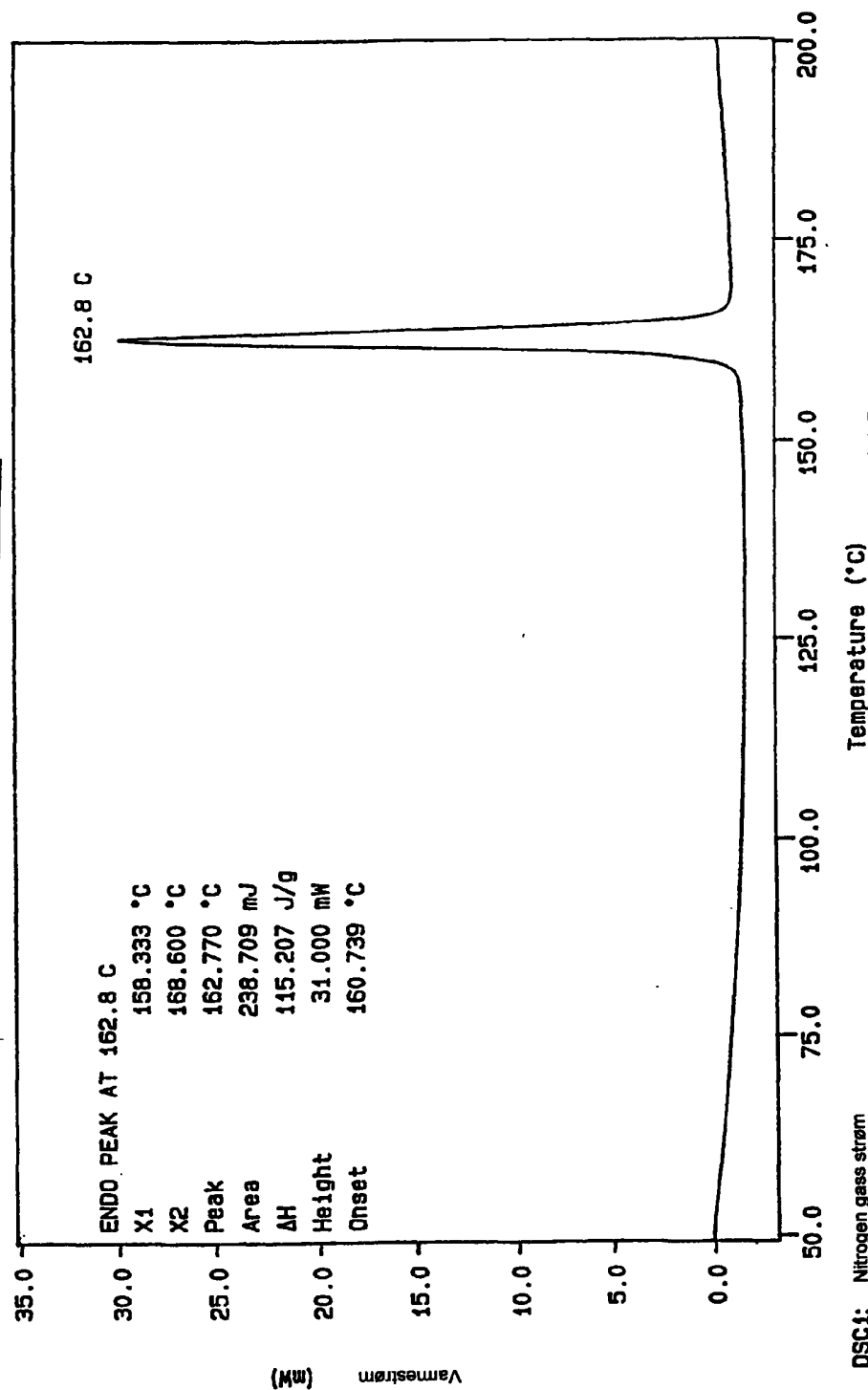
Figur 14C
DSC termogram for eksempel 7



Prøvevekt : 2.072 mg

Figur 14D

DSC termogram for eksempel 8

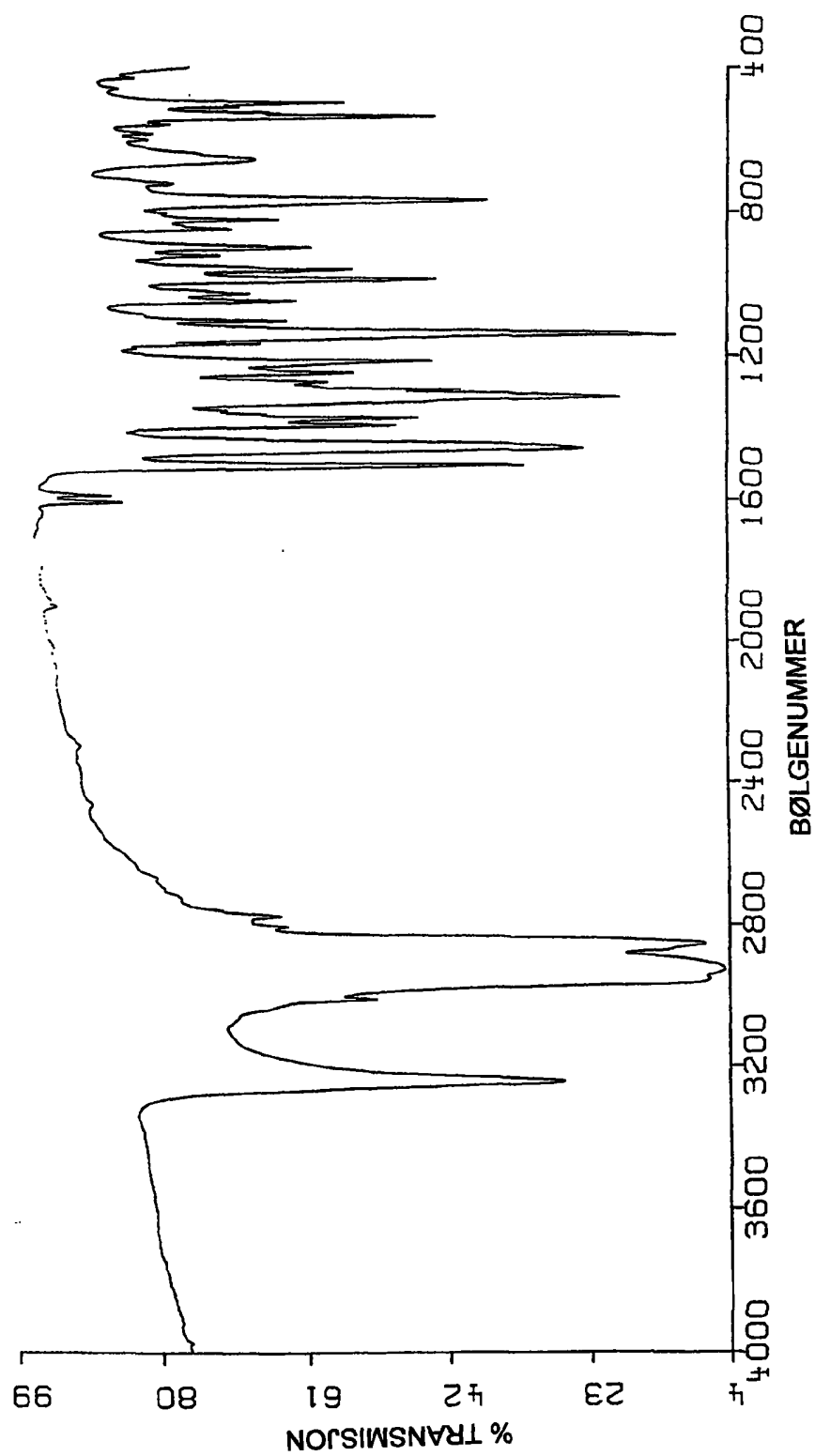


DSC1: Nitrogen gas strøm

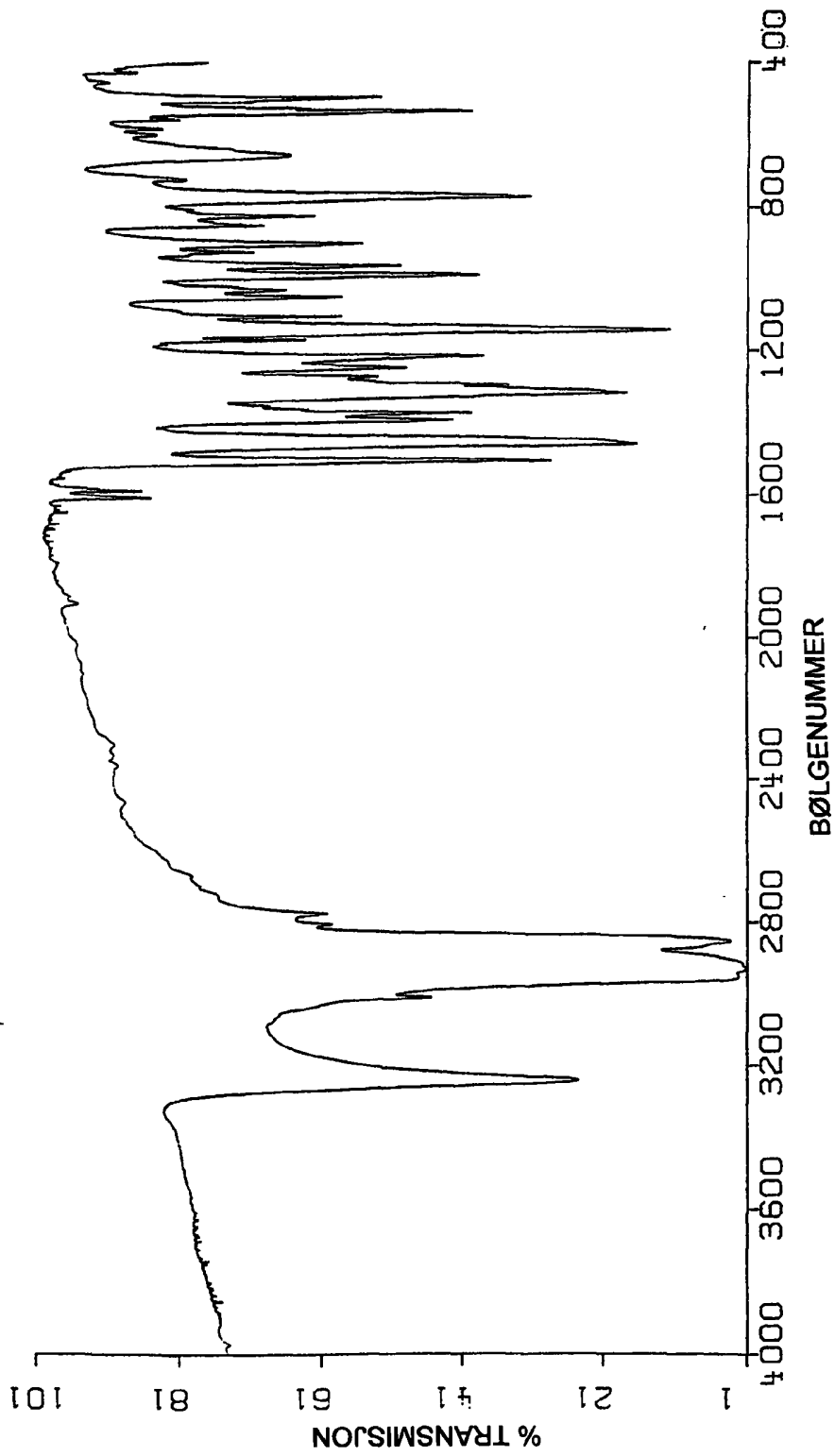
TEMP: 40.0 °C TID1: 0.5 min HAST.1: 20.0 °/min

PERKIN-ELMER
7 Series Thermal Analysis System

Figur 15
IR spekter for dofetilid polymorf P162

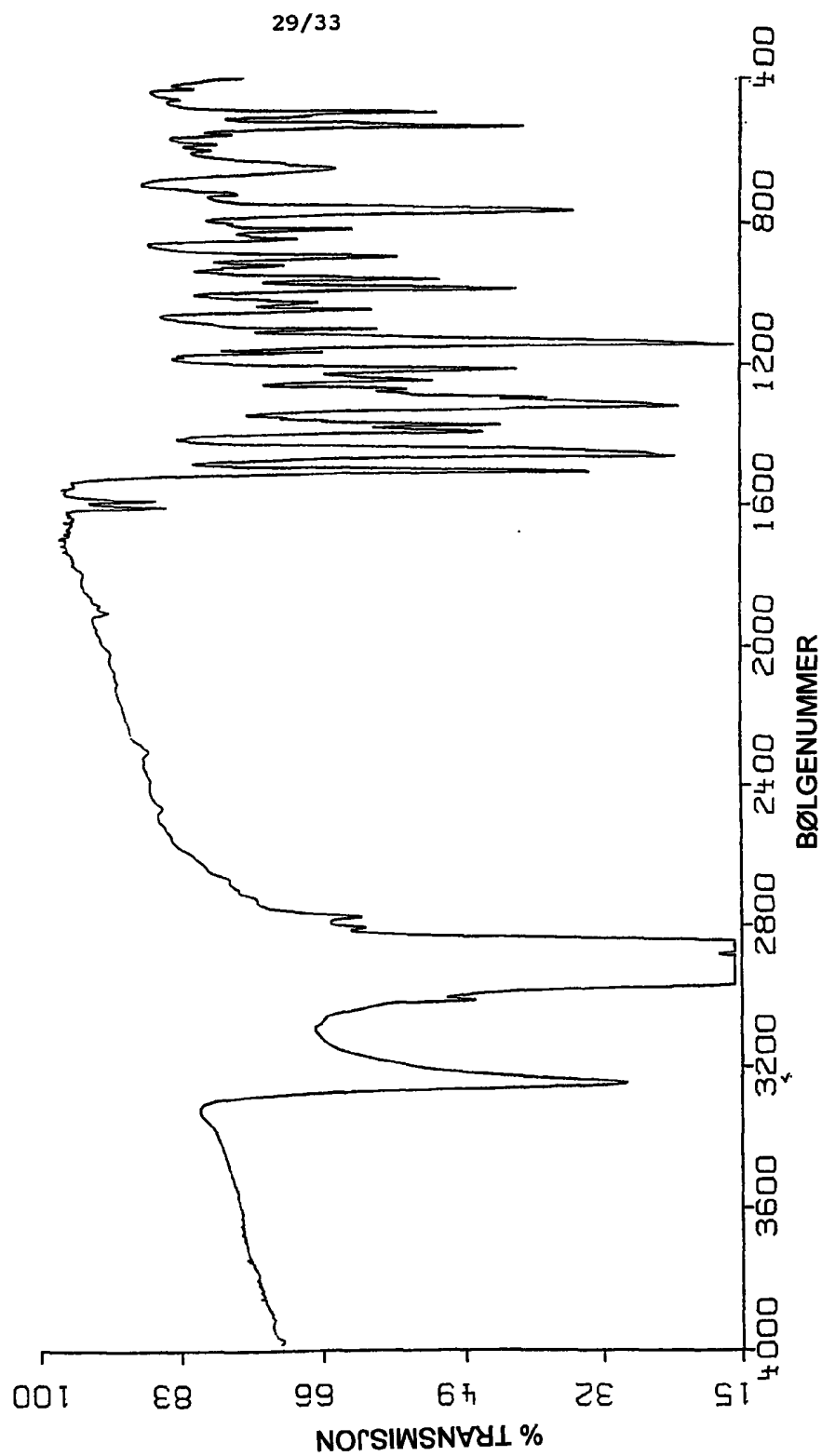


Figur 16
IR spekter for dofetilid polymorf P162a



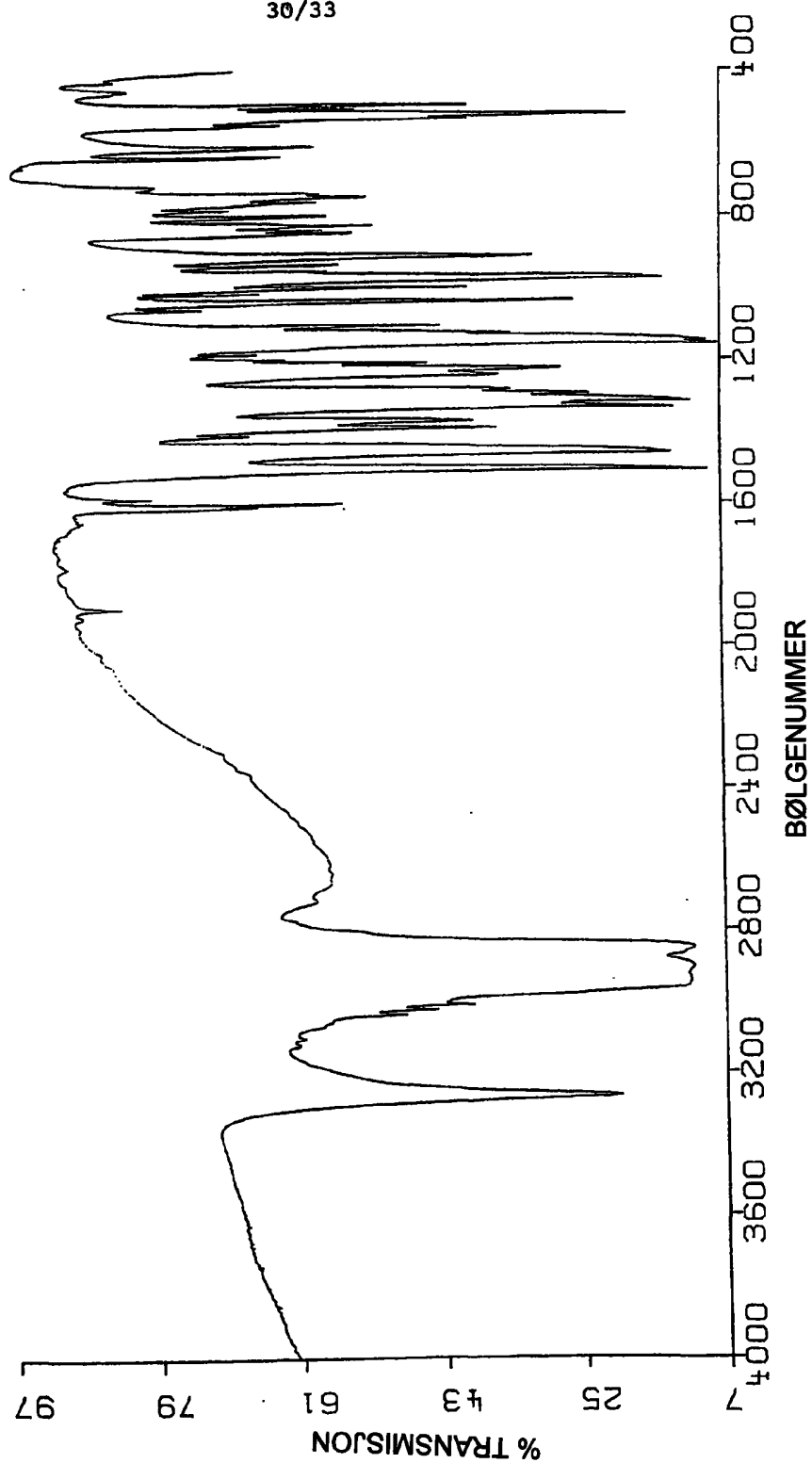
Figur 17

IR spekter for dofetilid polymorf P162b

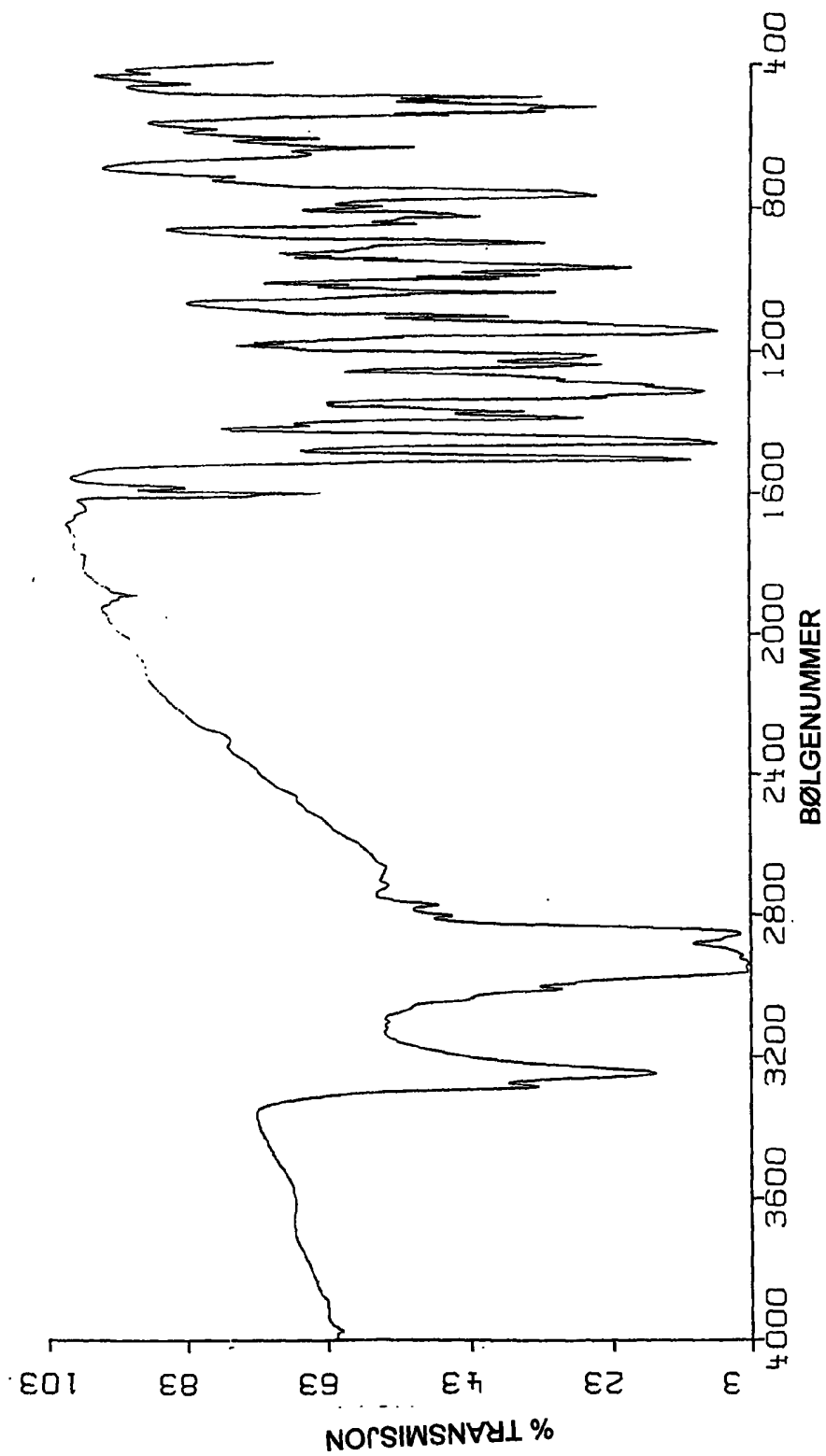


Figur 18

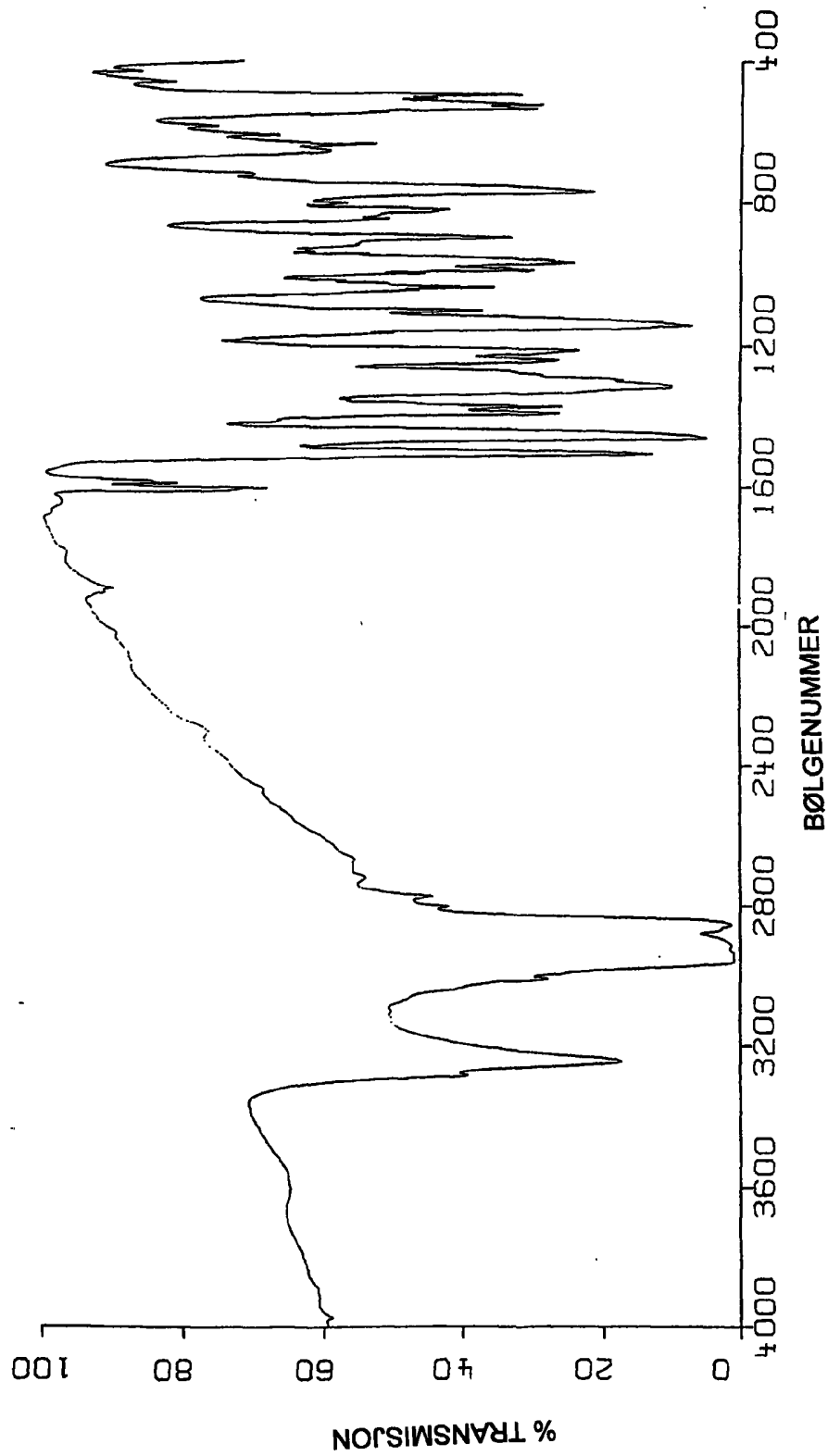
IR spekter for dofetilid polymorf P143



Figur 19
IR spekter for referanseeksempel 1



Figur 20

IR spekter for referanseeksempel 2

Figur 21
IR spekter for referanseeksempel 3

