



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 260**

51 Int. Cl.:
C07C 211/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06771215 .8**

96 Fecha de presentación : **23.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1883618**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2008**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de la forma I cristalina de clorhidrato de Cinacalcet.**

30 Prioridad: **23.05.2005 US 684152 P**
05.07.2005 US 696981 P
06.07.2005 US 697111 P
11.07.2005 US 698613 P
20.07.2005 US 701232 P
26.07.2005 US 702918 P
09.08.2005 US 706910 P
24.10.2005 US 730050 P
31.10.2005 US 732083 P
02.11.2005 US 733008 P
07.11.2005 US 734669 P
08.11.2005 US 735126 P
21.11.2005 US 738827 P
01.12.2005 US 741787 P
15.12.2005 US 750910 P
24.04.2006 US 794804 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2010

73 Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

72 Inventor/es: **Lifshitz-Liron, Revital y**
Avhar-Maydan, Sharon

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

DESCRIPCIÓN

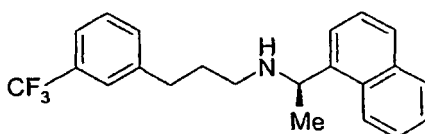
Procedimientos para la preparación de la forma I cristalina de clorhidrato de Cinacalcet.

5 **Campo de la invención**

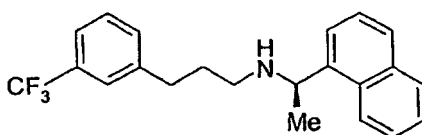
La presente invención se refiere a un procedimiento destinado a la preparación de una forma cristalina de clorhidrato de (R)- α -metil-N-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]-1-naftalenmetano amina.

10 **Antecedentes de la invención**

(R)- α -metil-N-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]-1-naftalenmetano amina (en la presente memoria referido como “Cinacalcet” o “CNC”) tiene el número CAS: 226256-56-0, fórmula $C_{22}H_{22}F_3N$ y la siguiente estructura:



Cinacalcet es la base libre del clorhidrato de Cinacalcet (en la presente memoria “CNC-HCL”), con número CAS 364782-34-3 y la siguiente estructura:



·HCl

CNC-HCL se comercializa como SENSIPARTM y fue el primer fármaco aprobado por la FDA de una clase de compuestos conocidos como calcimiméticos. Los calcimiméticos son una clase de moléculas pequeñas oralmente activas que disminuyen la secreción de hormona paratiroide (“PTH”) mediante la activación de los receptores de calcio. La secreción de PTH está normalmente regulada mediante la acción del receptor sensible al calcio. Los calcimiméticos incrementan la sensibilidad de este receptor al calcio, lo que inhibe la liberación de hormona paratiroide y disminuye los niveles de hormona paratiroide en pocas horas. Los calcimiméticos se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo, un trastorno caracterizado por la excesiva secreción de PTH que tiene lugar cuando los receptores de calcio en las glándulas paratiroides dejan de responder adecuadamente al calcio en la corriente sanguínea. Los niveles elevados de PTH, un indicador de hiperparatiroidismo secundario, están asociados con un metabolismo del calcio y fósforo alterado, que puede producir dolor óseo, fracturas y puede incrementar el riesgo de muerte cardiovascular. Como calcimimético, el CNC-HCL está aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con trastorno renal crónico, sometidos a diálisis. El tratamiento con CNC-HCL reduce los niveles séricos de PTH además del producto iónico calcio/fósforo, un indicador de la cantidad de calcio y fósforo en la sangre.

Las moléculas iónicas inorgánicas activas en los receptores, especialmente las moléculas activas en los receptores de calcio, tales como las que tienen la estructura general del Cinacalcet, se dan a conocer en la patente US n° 6.011.068. La patente US n° 6.211.244 da a conocer compuestos activos en el receptor de calcio relacionados al Cinacalcet y procedimientos para la producción de dichos compuestos. El Cinacalcet y su enantiómero se pueden producir mediante múltiples procedimientos, utilizando procedimientos dados a conocer en la patente US n° 6.211.244; *Drugs of the future*, 27(9):831 (2002); patentes US n° 5.648.541; n° 4.966.988 y *Tetrahedron Letters* 45:8355 (2004), anotación 12.

La presente invención se refiere a las propiedades físicas del clorhidrato de Cinacalcet en estado sólido. Estas propiedades se pueden influenciar mediante el control de las condiciones de obtención del clorhidrato de Cinacalcet en forma sólida. Las propiedades físicas en estado sólido comprenden, por ejemplo, la fluidez del sólido molido, la velocidad de disolución en fluido acuoso, el comportamiento de compactación y la estabilidad de almacenamiento. El descubrimiento de nuevos procedimientos para la preparación de dichas formas polimórficas proporciona oportunidades de mejorar las características de comportamiento de un producto farmacéutico.

El *Summary Basis of Approval of New Drug Applications* #21688 publicado por la FDA menciona que el clorhidrato de Cinacalcet tiene solamente una forma cristalina estable a temperatura ambiente. Sin embargo, no existen publicaciones de la técnica anterior de procedimientos de preparación de clorhidrato de Cinacalcet cristalino. Por consiguiente, existe la necesidad en la materia de procedimientos adicionales de preparación de clorhidrato de Cinacalcet cristalino.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de la forma cristalina de clorhidrato de Cinacalcet (referida como Forma I) caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo a 13,9, 19,0, 21,3 y $25,5 \pm 0,2$ grados 2θ .

En otra forma de realización, la presente invención comprende un procedimiento de preparación de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet que comprende proporcionar una disolución de base de Cinacalcet en un disolvente en el que el clorhidrato de Cinacalcet tiene baja solubilidad; acidificar la disolución con ácido clorhídrico con el fin de obtener una mezcla de reacción; manteniendo la mezcla de reacción para obtener un precipitado, y recuperar la Forma I cristalina de clorhidrato de Cinacalcet precipitado, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, una cetona C_3-C_6 un hidrocarburo alifático o aromático C_5-C_8 , un éster C_3-C_6 diferente del acetato de etilo, un alcohol C_2-C_5 , un éter C_2-C_6 , acetonitrilo DMAc, DMF, DMSO, NMP y mezclas de los mismos.

En una forma de realización de la presente invención, la presente invención comprende un procedimiento de preparación de la forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet que comprende proporcionar una lechada de clorhidrato de Cinacalcet amorfo en un disolvente seleccionad de entre el grupo constituido por agua, MTBE y alcanos C_5-C_8 ; mantener la lechada a una temperatura de entre aproximadamente temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante entre 2 y 30 horas y recuperar la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

En otra forma de realización, la presente invención comprende un procedimiento de preparación de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet que comprende proporcionar una disolución de clorhidrato de Cinacalcet en un disolvente seleccionado del entre cetona C_3-C_8 o alcohol lineal o ramificado C_1-C_5 , combinar la disolución con un anti-disolvente, mantener la disolución con el fin de obtener un precipitado y recuperar la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un difractograma XRD de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

La Figura 2 ilustra un termograma DSC de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

La Figura 3 ilustra un termograma TGA de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

La Figura 4 ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de clorhidrato de Cinacalcet amorfo.

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, “RT” se refiere a temperatura ambiente e indica una temperatura comprendida entre aproximadamente 18°C y 25°C, preferentemente comprendida entre 20°C y 22°C.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet” se refiere a una forma cristalina del clorhidrato de Cinacalcet caracterizada por picos de difracción de rayos X (“XRD”) en polvo a 13,9, 19,0, 21,3 y $25,5 \pm 0,2$ grados 2θ .

Tal como se utiliza en la presente memoria, “clorhidrato de Cinacalcet amorfo” se refiere a una forma amorfa de clorhidrato de Cinacalcet caracterizada por un patrón de XRD en polvo sustancialmente como se describe en la Figura 4 y que se puede preparar mediante el procedimiento dado a conocer en las solicitudes de patente co-pendientes US nº 60/739.215 y 60/742.626.

El clorhidrato de Cinacalcet cristalino corrientemente comercializado como SENSIPARTM está caracterizado por que presenta unos picos de difracción XRD en polvo a 13,9, 19,0, 21,3 y $25,5 \pm 0,2$ grados 2θ . Esta forma cristalina se puede caracterizar adicionalmente mediante un patrón XRD en polvo con picos a aproximadamente 15,0, 15,5, 16,0, 17,9, 23,7 y $24,3 \pm 0,2$ grados 2θ o sustancialmente tal como se describe en la Figura 1. El termograma de calorimetría diferencial de rastreo (“DSC”) de la forma cristalina muestra dos picos endotérmicos a entre aproximadamente 160°C y aproximadamente 170°C y a entre 175°C y aproximadamente 185°C, sustancialmente tal como se describe en la Figura 3. El análisis Termogravimétrico (“TGA”) de esta forma cristalina, sustancialmente tal como se describe en la Figura 4, muestra pérdidas de peso inferiores al 1%, por consiguiente esta forma se puede considerar anhidra.

En otra forma de realización, la presente invención comprende un procedimiento de preparación de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet que comprende proporcionar una disolución de base de Cinacalcet en un disolvente en el que el clorhidrato de Cinacalcet tiene baja solubilidad; acidificar la disolución con ácido clorhídrico con el fin de obtener una mezcla de reacción, mantener la mezcla de reacción con el fin de obtener un precipitado y recuperar el precipitado de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, cetona C_3-C_6 , hidrocarburos aromáticos o alifáticos C_5-C_8 , éster C_3-C_6 distinto de acetato de etilo, alcohol C_2-C_5 , éter C_2-C_5 , DMAc, DMF, DMSO, NMP y mezclas de los mismos.

ES 2 334 260 T3

Los disolventes en los que el clorhidrato de Cinacalcet tiene baja solubilidad comprenden, sin quedar limitado a estos, agua, cetona C₃-C₆, hidrocarburo aromático o alifático C₅-C₈, éster C₃-C₆ diferente de acetato de etilo, alcohol C₁-C₅, éter C₂-C₅, dimetilacetamida ("DMAc"), dimetilformamida ("DMF"), dimetilsulfóxido ("DMSO"), N-metil-2-pirrolidona ("NMP") y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente se selecciona de entre el grupo
5 constituido por agua, acetona, n-heptano, n-pentano, éter dietílico, acetato de isobutilo, tolueno, metil ter-butil éter, ("MTBE"), etanol, DMF, DMSO, NMP, acetonitrilo, DMAc, n-pentano, n-hexano, y ciclohexano. Más preferentemente el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, tolueno, acetona y MTBE. El disolvente más preferido es MTBE.

10 Se combina base de Cinacalcet y disolvente a aproximadamente temperatura ambiente en por lo menos una cantidad suficiente para obtener una disolución.

La acidificación de la mezcla puede ser mediante ácido clorhídrico gaseoso o líquido. Preferentemente, cuando la disolución se acidifica con ácido clorhídrico acuoso, la cantidad de ácido es suficiente para reaccionar con sustancial-
15 mente todo el base de Cinacalcet, más preferentemente una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 a 2 moles por mol de base de Cinacalcet. La disolución acuosa se puede añadir gota a gota o en una porción. Preferentemente, cuando se acidifica la disolución con ácido clorhídrico gaseoso, se acidifica hasta que no se forma más precipitado.

Preferentemente, la mezcla de reacción obtenida mediante la adición de ácido clorhídrico se agita durante entre
20 aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 72 horas.

La Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet se puede recuperar mediante uno cualquiera de los procedimientos conocidos en la materia, tal como mediante filtrado, lavado, preferentemente con el disolvente utilizado, y
25 secado. El secado se realiza preferentemente hasta que se obtiene un peso constante, preferentemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 45°C y 55°C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 50°C, a presión reducida.

En una forma de realización de la presente invención, la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet se prepara mediante un procedimiento que comprende proporcionar una lechada de clorhidrato de Cinacalcet amorfo, en un
30 disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por agua, MTBE, alcanos C₅-C₆, mantener la lechada a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante entre 2 y 30 horas y recuperar la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Preferentemente, el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, MTBE y n-hexano. Preferente-
35 mente, el disolvente se utiliza en una cantidad comprendida entre aproximadamente 5 y 25 ml por gramo de clorhidrato de Cinacalcet amorfo.

Preferentemente, la lechada se mantiene durante entre aproximadamente 2 horas, más preferentemente entre apro-
ximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.
40

La etapa de recuperación puede comprender filtrado, lavado y secado. El secado se realiza preferentemente a presión reducida, preferentemente al vacío, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40°C y aproxi-
madamente 60°C, más preferentemente entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 50°C. Preferentemente, el
45 producto se seca durante por lo menos aproximadamente 5 horas y más preferentemente, entre aproximadamente 7 horas y aproximadamente 24 horas.

En otra forma de realización, la presente invención comprende un procedimiento de preparación de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet que comprende proporcionar una disolución de clorhidrato de Cinacalcet en
50 un disolvente seleccionado de entre cetonas C₃₋₆ o alcoholes lineales o ramificados C₁-C₅, combinar la disolución con un antidisolvente, manteniendo la disolución con el fin de obtener un precipitado y recuperar la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Preferentemente, el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por acetona, etanol, alcohol isopropílico ("IPA") y metanol. Preferentemente, la cantidad de disolvente es por lo menos suficiente para obtener una disolución,
55 preferentemente la cantidad se encuentra comprendida entre aproximadamente 3 y aproximadamente 33 ml por gramo de clorhidrato de Cinacalcet.

El antidisolvente es un disolvente en el que el clorhidrato de Cinacalcet es poco soluble. Preferentemente, el antidisolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, un hidrocarburo cíclico o no cíclico C₅-C₆, éteres
60 alifáticos o ramificados C₂-C₅ y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el antidisolvente es un disolvente en el que el clorhidrato de Cinacalcet es sustancialmente insoluble, tal como agua, n-heptano, n-hexano, n-pentano, dietil éter, MTBE, ciclohexano, o mezclas de los mismos.

La combinación de la disolución con el antidisolvente se puede lograr en una sola porción o gota a gota. El
65 antidisolvente se añade preferentemente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 4 volúmenes y aproximadamente 100 volúmenes de disolución. La mezcla de reacción obtenida después de la adición del antidisolvente preferentemente se agita durante por lo menos aproximadamente 10 minutos, más preferentemente entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

ES 2 334 260 T3

El clorhidrato de Cinacalcet cristalino Forma I se puede recuperar mediante uno cualquiera de los procedimientos conocidos en la materia, tales como mediante filtrado, lavado, preferentemente con el disolvente utilizado y secado. El secado se realiza preferentemente hasta que se obtiene un peso constante, preferentemente a una temperatura comprendida entre 45°C y aproximadamente 55°C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 50°C, a presión reducida.

Habiendo descrito la presente invención con referencia a ciertas formas de realización preferidas, otras formas de realización serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la especificación.

La presente invención se define adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos que describen con detalle los procedimientos de preparación de la presente invención. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los procedimientos, sin apartarse, por ello, del alcance de la presente invención.

Ejemplos

Preparación de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet a partir de clorhidrato de Cinacalcet amorfo

Ejemplo 1

Se agitó una lechada de 0,5 gramos de clorhidrato de Cinacalcet amorfo en 4 ml de agua a la temperatura de reflujo durante 23,5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con 2 ml de agua y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 23 horas, proporcionando 0,43 gramos de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 2

Se agitó una lechada de 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet amorfo en 4 ml de MTBE a temperatura ambiente durante 18,5 horas. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con 2 ml de MTBE y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 7 horas, proporcionando 0,26 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 3

Se agitó una lechada de 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 6 ml de MTBE a la temperatura de reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con 4 ml de MTBE y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 7 horas, proporcionando 0,19 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 4

Se agitó una lechada de 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet amorfo en 6 ml de n-hexano a la temperatura de reflujo durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El producto se aisló por filtración, se lavó con 5 ml de n-hexano y se secó a 45°C en un horno al vacío durante 15 horas, proporcionando 0,23 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Preparación de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet a partir de base de Cinacalcet

Ejemplo 5

Se produjo una disolución de base de Cinacalcet mediante la disolución de 1,0 g de base de Cinacalcet en 4 ml de etanol absoluto. A continuación, se añadió gota a gota 15 ml de ácido clorhídrico ("HCl") 1 N a la disolución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, generando un precipitado. El producto se aisló por filtración, se lavó con 6 ml de agua y se secó en un horno al vacío a 50°C durante 24 horas, produciendo 0,97 g de clorhidrato de Cinacalcet. El producto final se analizó mediante XRD de polvo. El difractograma de polvo resultante ilustrado en la Figura 2, muestra que el producto es clorhidrato de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 6

Se disolvió 0,93 g de base de Cinacalcet en 50 ml de n-heptano a temperatura ambiente. A continuación, se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución, produciendo un precipitado. El gas de HCl se añadió hasta que no se observó más precipitación. La lechada resultante a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de n-heptano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17 horas, produciendo 0,75 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

ES 2 334 260 T3

Ejemplo 7

Se agitó 0,3 g de base de Cinacalcet en 6 ml de n-heptano a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 3 ml de HCl 1 N en una porción, produciendo una precipitación inmediata. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, es decir, a entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, durante la noche. El producto se aisló por filtración, se lavó con 4 ml de n-heptano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 25 horas, produciendo 0,3 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 8

Se disolvió 0,8 g de base de Cinacalcet en 50 ml de n-hexano a temperatura ambiente. A continuación se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución, produciendo un precipitado. El HCl gas se añadió hasta que no se observó precipitación adicional. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de n-hexano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17 horas, produciendo 0,76 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 9

Se disolvió 0,85 g de base de Cinacalcet en 50 ml de ciclohexano a temperatura ambiente. A continuación se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución hasta que se obtuvo un precipitado oleoso. A continuación se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto obtenido se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 24 horas, produciendo 0,54 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 10

Se disolvió 0,75 g de base de Cinacalcet en 50 ml de éter dietílico a temperatura ambiente. A continuación, se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución con el fin de obtener un precipitado. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de éter dietílico y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16 horas, produciendo 0,55 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 11

Se disolvió 0,3 g de base de Cinacalcet en 6 ml de éter dietílico a temperatura ambiente, es decir, a entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C. a continuación, se añadió a la disolución 3 ml de HCl 1 N en una sola porción, produciendo una precipitación de inmediato. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente, es decir, a entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, durante la noche. El producto resultante se aisló por filtración, se lavó con 5 ml de éter dietílico y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 24 horas, produciendo 0,26 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 12

Se agitó 0,72 g de base de Cinacalcet en 50 ml de agua a temperatura ambiente. A continuación, se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución para obtener un precipitado. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 20 ml de agua, se secó a 50°C en un horno al vacío durante 19 horas, produciendo 0,56 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 13

Se disolvió parcialmente 1,0 g de base de Cinacalcet en 30 ml de n-pentano a temperatura ambiente. A continuación se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución, produciendo un precipitado. El HCl gas se añadió hasta que no se observó precipitación adicional. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó dos veces con 25 ml de n-pentano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16 horas, produciendo 0,87 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 14

Se disolvió 2,2 g de base de Cinacalcet en 2 ml de acetona a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 10 ml de HCl 1N en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, produciendo un precipitado. El producto se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de agua y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 24 horas, produciendo 1,75 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet. Pureza: 99,9% área HPLC.

Ejemplo 15

Se disolvió 2,0 g de base de Cinacalcet en acetona (10 ml). A continuación se hizo burbujear HCl gas (0,3 g; 1,5 eq.) a través de la disolución. La disolución obtenida se evaporó a presión reducida hasta la sequedad para obtener 2,1 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

ES 2 334 260 T3

Ejemplo 16

Se disolvió base de Cinacalcet (2,0 g) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. A continuación se añadió 1 N HCl (1,5 eq.) y agua (40 ml) a la disolución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas para obtener un precipitado. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 24 horas para obtener 1,75 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 17

Se disolvió 0,3 g de base de Cinacalcet en 4 ml de acetato de isobutilo a temperatura ambiente, es decir, a entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C. a continuación, se añadió 2 ml de 1 N HCl en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, produciendo un precipitado. El producto se aisló por filtración, se lavó con 5 ml de acetato de isobutilo y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 24 horas, produciendo 0,12 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 18

Se disolvió 0,49 g de base de Cinacalcet en 10 ml de tolueno a temperatura ambiente, es decir a entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C. A continuación, se añadió 2 ml de 1 N HCl en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, produciendo un precipitado. El producto se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de tolueno y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17 horas, produciendo 0,02 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 19

Se agitó 1,2 g de base de Cinacalcet en 20 ml de MTBE a temperatura ambiente. A continuación se añadió 10 ml de 1 N HCl en una porción. La precipitación ocurrió de inmediato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 5 ml de MTBE y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16,5 horas, produciendo 0,58 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 20

Se disolvió 0,83 g de base de Cinacalcet en 50 ml de MTBE a temperatura ambiente. A continuación se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas para obtener un precipitado. El producto se aisló por filtración, se lavó con 8 ml de MTBE y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 15 horas, produciendo 0,5 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 21

Se disolvió CNC base (3,15 g) en MTBE (15 vol.) a temperatura ambiente. Se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución obtenida, produciendo un precipitado. El HCl gas se añadió hasta que no se observó precipitación adicional. La lechada se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. El producto se aisló por filtración, se lavó con MTBE (2 x 2 ml) y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16 horas para obtener 1,93 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 22

Se disolvió CNC base (3,0 g) en MTBE (20 vol.) a temperatura ambiente. Se hizo burbujear HCl gas a través de la disolución obtenida, produciendo un precipitado. El HCl gas se añadió en hasta que no se observó precipitación adicional. La lechada se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. El producto se aisló por filtración, se lavó con MTBE (2 x 2 ml) y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 15 horas para obtener 2,08 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 23

Se disolvió 0,75 g de base de Cinacalcet en 3 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 14 ml de 1N HCl gota a gota a la disolución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas para obtener un precipitado. El producto se aisló por filtración, se lavó con 2 ml de agua y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17 horas, produciendo 0,5 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 24

Se disolvió 5 g de CNC base en 5 ml de DMF a temperatura ambiente. A continuación se añadió a la disolución 50 ml de 1 N HCl gota a gota durante un período de 4 minutos. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con 2 x 10 ml de agua y se secó a 50°C durante 14,5 horas para obtener 4,13 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

ES 2 334 260 T3

Ejemplo 25

Se disolvió 5 g de CNC base en 5 ml de DMSO a temperatura ambiente. A continuación se añadió a la disolución 50 ml de 1 N HCl gota a gota durante un período de 10 minutos. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto se aisló mediante filtración al vacío, se lavó con 2 x 15 ml de agua y se secó a 50°C durante 14,5 horas para obtener 4,11 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 26

Se disolvió 5 g de CNC base en 5 ml de NMP a temperatura ambiente. A continuación se añadió 50 ml de 1 N HCl gota a gota durante un período de 8 minutos. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con 2 x 10 ml de agua y se secó a 50°C durante 14,5 horas para obtener 4,31 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 27

Se disolvió 5 g de CNC base en 5 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A continuación se añadió 50 ml de 1 N CHI gota a gota durante un período de 7 minutos. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con 2 x 10 ml de agua y se secó a 50°C durante 14,5 horas para obtener 4,30 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 28

Se disolvió 5 g de CNC base en 5 ml de dimetilacetamida a temperatura ambiente. A continuación se añadió a la disolución 50 ml de 1 N HCl gota a gota durante un período de 12 minutos. La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con 2 x 10 ml de agua y se secó a 50°C durante 14,5 horas para obtener 4,53 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Preparación de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet a partir de clorhidrato de Cinacalcet mediante el procedimiento de disolvente/antidisolvente

Ejemplo 29

Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 7 ml de acetona a temperatura ambiente. A continuación, se añadió en una porción 35 ml de n-heptano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con 4 ml de n-heptano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 23 horas, produciendo 0,26 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 30

Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 9 ml de acetona a temperatura ambiente. A continuación, se añadió en una porción 45 ml de dietil éter y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 23 horas, produciendo 0,18 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 31

Se disolvió 1,0 g de clorhidrato de Cinacalcet en 18 ml de acetona a temperatura ambiente. La disolución obtenida se añadió gota a gota sobre 300 ml de dietil éter y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16 horas, produciendo 0,53 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 32

Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 9 ml de acetona a temperatura ambiente. A continuación se añadió 50 ml de n-hexano en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 2 ml de n-hexano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16 horas, produciendo 0,3 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 33

Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 9 ml de acetona a temperatura ambiente. A continuación se añadió en una porción 70 ml de MTBE y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 24 horas, produciendo 0,16 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

ES 2 334 260 T3

Ejemplo 34

- Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 7 ml de acetona a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 50 ml de ciclohexano en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 4 ml de ciclohexano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16 horas, produciendo 0,23 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 35

- Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 9 ml de acetona a temperatura ambiente. A continuación, se añadió en una porción 50 ml de n-pentano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 3 ml de n-pentano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16 horas, produciendo 0,35 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 36

- Se disolvió 0,36 g de clorhidrato de Cinacalcet en 2 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 15 ml de n-pentano gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 2 ml de n-pentano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 18 horas, produciendo 0,24 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 37

- Se disolvió 0,5 g de clorhidrato de Cinacalcet en 3 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. La disolución obtenida se añadió gota a gota a 300 ml de n-pentano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17,5 horas, produciendo 0,3 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 38

- Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 2 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota 15 ml de n-pentano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 2 ml de n-pentano y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 18 horas, produciendo 0,18 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 39

- Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 2 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota 15 ml de MTBE y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 18 horas, produciendo 0,16 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 40

- Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 2 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota 15 ml de agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con 5 ml de agua y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 18 horas, produciendo 0,19 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 41

- Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 2 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota 15 ml de éter dietílico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17 horas, produciendo 0,14 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 42

- Se disolvió 0,24 g de clorhidrato de Cinacalcet en 1,5 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 15 ml de n-hexano gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17 horas, produciendo 0,23 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 43

- Se disolvió 0,4 g de clorhidrato de Cinacalcet en 13 ml de IPA a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 50 ml de n-hexano en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6,5 horas. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 16 horas, produciendo 0,05 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

ES 2 334 260 T3

Ejemplo 44

Se disolvió 0,3 g de clorhidrato de Cinacalcet en 10 ml de IPA a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 50 ml de n-pentano en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17,5 horas, produciendo 0,1 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 45

Se disolvió 0,64 g de clorhidrato de Cinacalcet en 2 ml de metanol a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 15 ml de agua en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos. El producto se aisló por filtración y se secó a 50°C en un horno al vacío durante 17 horas, produciendo 0,4 g de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

Mientras es evidente que la presente invención dada a conocer en la presente memoria está bien calculada para alcanzar el objetivo anteriormente mencionado, se apreciará que los expertos en la materia pueden diseñar múltiples modificaciones y formas de realización. Por consiguiente, se pretende que las reivindicaciones adjuntas comprendan dichas modificaciones y formas de realización dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento destinado a la preparación de una forma cristalina de clorhidrato de Cinacalcet, en el que la forma cristalina del clorhidrato de Cinacalcet está **caracterizada** porque presenta unos picos a 13,9, 19,0, 21,3, 25,5 \pm 0,2° 2 θ , comprendiendo el procedimiento:

- a. proporcionar una disolución de base de Cinacalcet en un disolvente en la que el clorhidrato de Cinacalcet tiene baja solubilidad;
- b. acidificar la disolución con ácido clorhídrico con el fin de obtener una mezcla de reacción;
- c. mantener la mezcla de reacción para obtener un precipitado; y
- d. recuperar la forma cristalina I del clorhidrato de Cinacalcet precipitado;

en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, una cetona C₃-C₆, hidrocarburo alifático o aromático C₅-C₈, éster C₃-C₆ diferente de acetato de etilo, un alcohol C₂-C₅, un éter C₂-C₅, acetonitrilo, DMAc, DMF, DMSO, NMP y mezclas de los mismos.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, acetona, n-heptano, n-pentano, éter dietílico, acetato de isobutilo, tolueno, MTBE, etanol, DMF, DMSO, NMP, acetonitrilo, DMAc, n-pentano, n-hexano y ciclohexano, más preferentemente el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, tolueno, acetona y MTBE.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el ácido clorhídrico es gaseoso o acuoso.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, que comprende además acidificar la disolución con ácido clorhídrico gaseoso hasta que no se produce precipitación adicional.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además mantener la mezcla de reacción durante entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 72 horas.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además filtrar, lavar y secar el precipitado para recobrar el clorhidrato de Cinacalcet.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, que comprende además secar el precipitado a una temperatura comprendida entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 55°C a presión reducida.

8. Procedimiento de preparación de una forma cristalina de clorhidrato de Cinacalcet, en el que el clorhidrato de Cinacalcet está **caracterizado** porque presenta unos picos de XRD de polvo a 13,9, 19,0, 21,3, 25,5, \pm 0,2° 2 θ , comprendiendo el procedimiento:

- a. proporcionar una lechada de clorhidrato de Cinacalcet amorfo, **caracterizado** porque presenta un difractograma XRD, tal como se describe en la Figura 4, en un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por agua, MTBE y alcanos C₅-C₈;
- b. mantener la lechada a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante un periodo comprendido entre 2 y 30 horas; y
- c. recuperar la forma cristalina del clorhidrato de Cinacalcet.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente es agua, MTBE o n-hexano.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, en el que el disolvente se utiliza en una cantidad comprendida entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 ml por gramo de clorhidrato de Cinacalcet amorfo.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la lechada se mantiene durante por lo menos 2 horas, preferentemente la lechada se mantiene durante aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende además filtrar, lavar y secar la lechada con el fin de recuperar el clorhidrato de Cinacalcet.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, que comprende además secar la lechada filtrada y lavada, a presión reducida, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, preferentemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 50°C.

ES 2 334 260 T3

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, que comprende además secar la lechada filtrada y lavada durante por lo menos 5 horas, preferentemente durante entre aproximadamente 7 y aproximadamente 24 horas.

15. Procedimiento destinado a la preparación de la Forma I cristalina del clorhidrato de Cinacalcet, en el que el clorhidrato de Cinacalcet está **caracterizado** porque presenta unos picos de XRD de polvo a 13,9, 19,0, 21,3, 25,5, \pm 0,2° 2 θ , que comprende:

- a. proporcionar una disolución de clorhidrato de Cinacalcet en un disolvente seleccionado de entre cetona C₃₋₆, alcohol lineal o ramificado C₁₋₅ y mezclas de los mismos;
- b. combinar la disolución con un antidisolvente;
- c. mantener la disolución para obtener un precipitado; y
- d. recuperar la Forma cristalina I del clorhidrato de Cinacalcet.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por acetona, etanol, IPA y metanol.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, en el que el antidisolvente es uno en el que el clorhidrato de Cinacalcet es sustancialmente insoluble, preferentemente el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, un hidrocarburo cíclico o no cíclico C₅₋₈, un éter alifático o ramificado C₂₋₅ y mezclas de los mismos, más preferentemente, el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua, n-heptano, n-hexano, n-pentano, éter dietílico, MTBE, ciclohexano y mezclas de los mismos.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el antidisolvente se añade en una cantidad comprendida entre aproximadamente 4 volúmenes y aproximadamente 100 volúmenes de disolución.

19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, que comprende además mantener la disolución para obtener un precipitado mediante la agitación durante por lo menos 10 minutos, preferentemente durante un periodo comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, que comprende además filtrar, lavar y secar el precipitado con el fin de recuperar el clorhidrato de Cinacalcet.

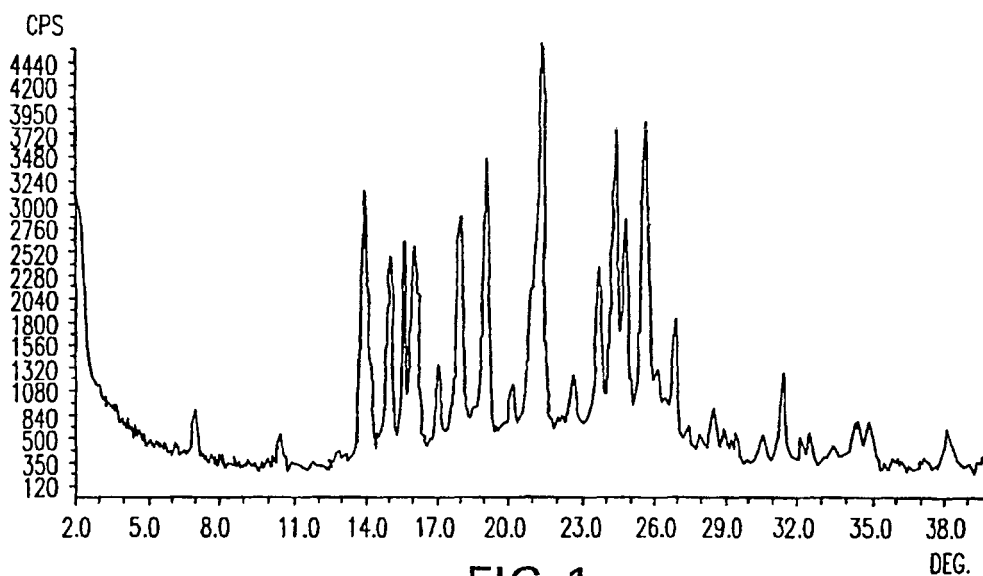
21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, que comprende además secar el precipitado a una temperatura comprendida entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 55°C a presión reducida.

Ilustra un difractograma XRD de clorhidrato de cinacalcet cristalino Forma I

Archivo: Forma I de cinacalcet MCI HS-1191, ID: Analista: Eran.

Fecha: Etapa: 0,050° Cnt Tiempo: 0,500 Seg.

Rango: 2,00 – 40,00 (Grad.) Cont. Velocidad de rastreo: 5,00 Gra./min.



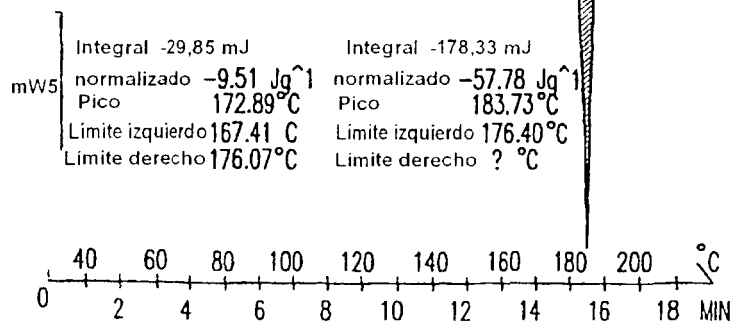
Termograma DSC de HCl cinacalcet cristalino Forma I

Cinacalcet HCl MS-1303-d.

^{exo} Cinacalcet HCl MS-1303-d. 3. 1200 mg

Procedimiento 30.220C 10C/min 40ml/min N2

30 0-200 0° C 10,00° Cmin N2 40,0 ml/min.



Termograma TGA de HCl cinacalcet cristalino Forma I

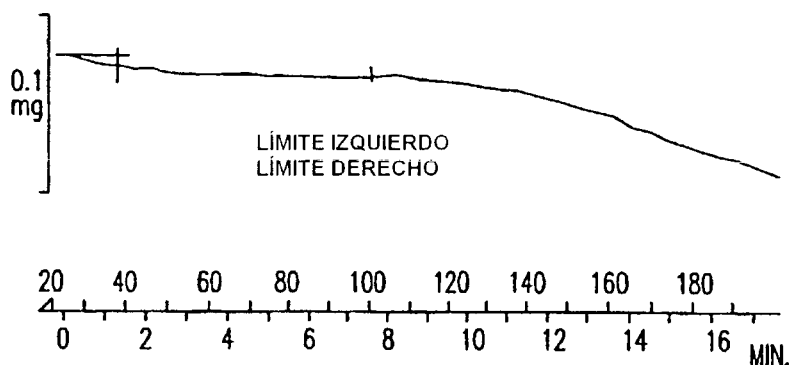


FIG.3

Ilustra un difractograma XRD de clorhidrato de cinacalcet amorfo

Archivo: cinacalcet HCl MS-1188, ID: Analista: Ayelet

Etapas: 0,050° Cnt Tiempo: 1,000 seg.

Rango 2,00 – 40,00 (Grd.) Cont: Velocidad de rastreo 3,00 Grd./min.

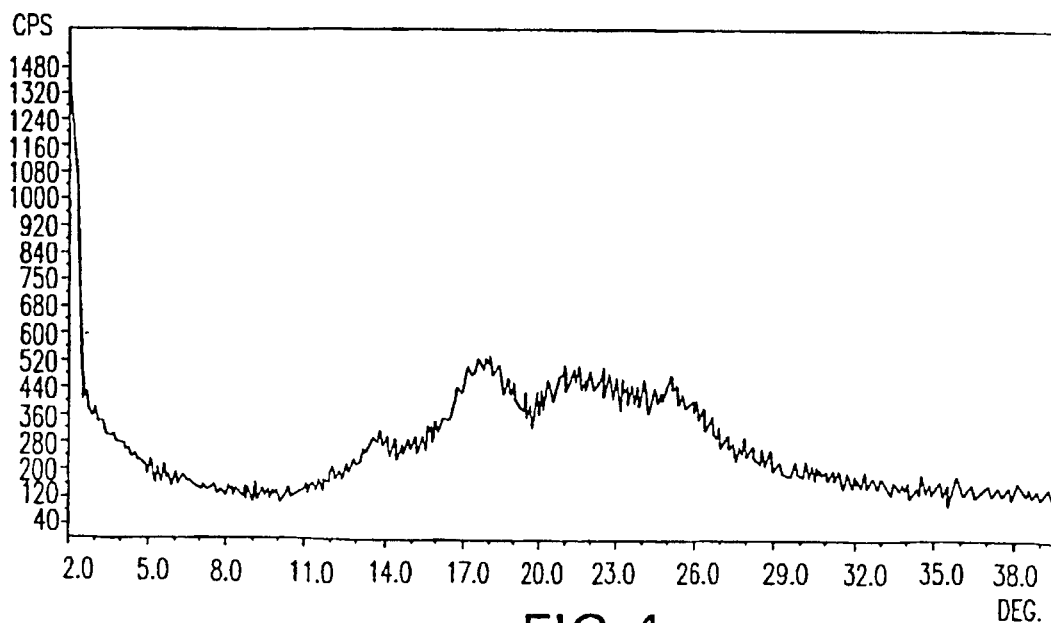


FIG.4