

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 avril 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/035122 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 333/38, A61K 31/381

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001515

(22) Date de dépôt international : 17 juin 2005 (17.06.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0410335 30 septembre 2004 (30.09.2004) FR

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **HOR-
VATH, Stéphane** [FR/FR]; 35, route d'Orléans, F-45380
La-Chapelle-Saint-Mesmin (FR). **DEMUYNCK, Isabelle**
[FR/FR]; 6, rue de la Bourie Rouge, F-45000 Orléans
(FR). **DAMIEN, Gérard** [FR/FR]; 31 bis, avenue du
Blénois, F-45130 Meung-sur-Loire (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

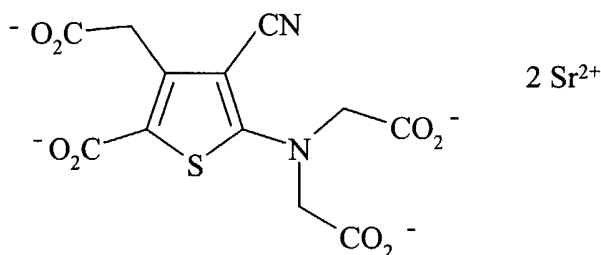
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: STRONTIUM RANELATE ALPHA CRYSTALLINE FORM, METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID AGENT

(54) Titre : FORME CRISTALLINE ALPHA DU RANELATE DE STRONTIUM, SON PROCÉDE DE PREPARATION, ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract: The inventive strontium
ranelate alpha crystalline form of formula (I)
is characterised by a diffraction pattern thereof
X on powder and by a water content ranging
from 22 to 24 %. The invention can be used
for drugs.

(57) Abrégé : Forme cristalline alpha du rané-
late de strontium de formule (I) caractérisée par
son diagramme de diffraction X sur poudre et
par une teneur en eau comprise entre 22 et 24
%. Médicaments.

WO 2006/035122 A1



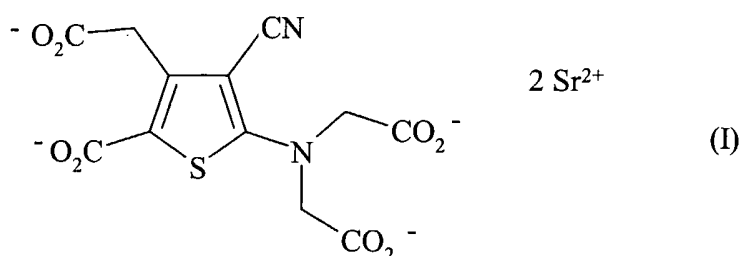
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

-1-

**FORME CRISTALLINE ALPHA DU RANELATE DE STRONTIUM,
SON PROCEDE DE PREPARATION,
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

La présente invention concerne la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

Le ranélate de strontium, représenté par la formule (I) :



- 5 ou sel distronique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, ainsi que ses hydrates, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui rendent ces composés utiles dans le traitement et la prévention des maladies osseuses.
- 10 Le ranélate de strontium, ainsi que ses hydrates, ont également des propriétés qui les rendent utiles dans le traitement et la prévention de l'arthrose.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique du ranélate de strontium et de ses tétrahydrate, heptahydrate et octahydrate ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

- 15 L'utilisation du ranélate de strontium dans la prévention et le traitement de l'arthrose a été décrite dans le brevet européen EP 0 813 869.

La demanderesse a présentement trouvé que le ranélate de strontium pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, caractérisée par une teneur en eau comprise entre 22 et 24% et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés), de hauteur de raie (exprimée en coups), de surface de raie (exprimée en coups x degrés), de largeur des raies à mi-hauteur ("FWHM", exprimée en degrés) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103

Raie n°	Angle 2. θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du ranélate de strontium ou de l'un de ses hydrates dans l'eau, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète et on recueille le produit par filtration.

- 5 • Dans le procédé de préparation selon l'invention, on peut utiliser le ranélate de strontium, ou l'un de ses hydrates, obtenu par n'importe quel procédé, par exemple l'octahydrate du ranélate de strontium obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0415 850.

- L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre une filtration particulièrement rapide et efficace, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

- La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline alpha du ranélate de strontium avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,2 g à 10 g par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro, détecteur X'Celerator,
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Filtre $K\beta$ (Ni),

-5-

- fente de serrer sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté : 0,04 rad,
- fentes de divergence : automatique, longueur irradiée : 10 mm,
- Masque : 10 mm,
- Fente anti-diffusion : $1/2^\circ$,
- 5 - Mode de mesure : continu de 3° à 34° , avec une incrémentation de $0,017^\circ$,
- Temps de mesure par pas : 31,1 s,
- Temps total : 8 min 07 s,
- Vitesse de mesure : $0,068^\circ/\text{s}$,
- Spinner : révolution de 1 tour/s,
- 10 - Température de mesure : ambiante.

EXEMPLE 1 : Forme cristalline alpha du ranélate de strontium

200 g de l'octahydrate du ranélate de strontium obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0415 850 sont mélangés à 2 l d'eau et portés au reflux.

Le milieu est ensuite refroidi jusqu'à 20°C .

- 15 Le solide obtenu est collecté par filtration.

La teneur en eau du produit obtenu, déterminée par perte à la dessiccation, est comprise entre 22 et 24%, ce qui correspond à un nombre de molécules d'eau compris entre 8,1 et 9 par molécule de ranélate de strontium.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

- 20 Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme alpha du ranélate de strontium est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant :

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967

-7-

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 0,5 g :

Composé de l'exemple 1 658 g

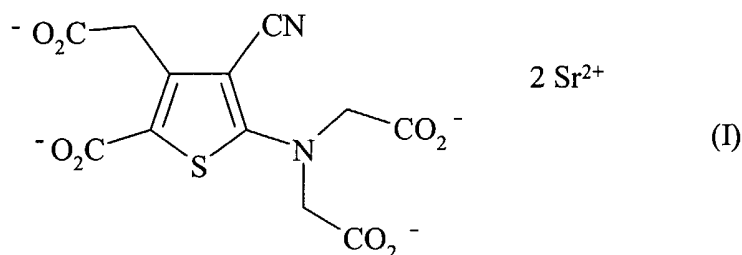
Carboxyméthylamidon sodique..... 25,5 g

5 Cellulose microcristalline 119,4 g

Povidone 38 g

Silice colloïdale anhydre 1,5 g

Stéarate de magnésium 7,6 g

REVENDEICATIONS**1. Forme cristalline alpha du ranélate de strontium de formule (I) :**

5 caractérisée par une teneur en eau comprise entre 22 et 24%, et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 thêta, exprimé en degrés), de hauteur de raie (exprimée en coups), de surface de raie (exprimée en coups x degrés), de largeur des raies à mi-hauteur ("FWHM", exprimée en degrés) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

2. Procédé de préparation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du ranélate de strontium ou de l'un de ses hydrates dans l'eau, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète et on recueille le produit par filtration.

3. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
4. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication
5 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose.
5. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'arthrose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/001515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D333/38 A61K31/381

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/029036 A (LES LABORATOIRES SERVIER; VAYSSE-LUDOT, LUCILE; LECOUE, JEAN-PIERE; L) 8 April 2004 (2004-04-08) page 1; claims 1-15; example 3 -----	1-5
X	EP 0 415 850 A (ADIR ET COMPAGNIE) 6 March 1991 (1991-03-06) cited in the application page 2 - page 4, line 45; claims 1-7; examples 1,2 -----	1-5
X	EP 0 813 869 A (ADIR ET COMPAGNIE; LES LABORATOIRES SERVIER) 29 December 1997 (1997-12-29) cited in the application page 1 - line 33; claims 1-6 ----- -/--	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2005

Date of mailing of the international search report

09/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001515

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SORBERA L A ET AL: "STRONTIUM RANELATE TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS BONE RESORPTION INHIBITOR BONE FORMATION STIMULANT" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 28, no. 4, 1 April 2003 (2003-04-01), pages 328-335, XP008036784 ISSN: 0377-8282 the whole document	1-5
X	REGINSTER J-Y ET AL: "STRONTIUM RANELATE: A NEW PARADIGM IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS" DRUGS OF TODAY / MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD, J.R. PROUS SS.A. INTERNATIONAL PUBLISHERS, ES, vol. 39, no. 2, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 89-101, XP008036782 ISSN: 0025-7656 the whole document	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/001515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004029036 A	08-04-2004	AU 2003248281 A1	08-04-2004
		AU 2003282179 A1	19-04-2004
		BR 0304213 A	31-08-2004
		CA 2442878 A1	24-03-2004
		CN 1496986 A	19-05-2004
		EP 1403266 A1	31-03-2004
		FR 2844795 A1	26-03-2004
		HR 20050359 A2	30-06-2005
		JP 2004149516 A	27-05-2004
		MA 26102 A1	01-04-2004
		NZ 528402 A	30-07-2004
		PL 362365 A1	05-04-2004
		SG 110071 A1	28-04-2005
		US 2004063972 A1	01-04-2004
		ZA 200307409 A	07-07-2004
EP 0415850 A	06-03-1991	AU 624022 B2	28-05-1992
		AU 6203390 A	07-03-1991
		CA 2024419 A1	02-03-1991
		DE 69005950 D1	24-02-1994
		DE 69005950 T2	21-07-1994
		DK 415850 T3	21-03-1994
		ES 2062450 T3	16-12-1994
		FR 2651497 A1	08-03-1991
		HK 57097 A	09-05-1997
		IE 903162 A1	13-03-1991
		JP 1959183 C	10-08-1995
		JP 3169876 A	23-07-1991
		JP 6092386 B	16-11-1994
		LU 91125 A9	15-02-2005
		NL 300168 I1	01-03-2005
		NZ 234770 A	26-11-1991
		OA 9463 A	15-11-1992
		PT 95184 A	22-05-1991
		US 5128367 A	07-07-1992
		ZA 9006716 A	26-06-1991
EP 0813869 A	29-12-1997	AT 233558 T	15-03-2003
		AU 711950 B2	28-10-1999
		AU 2490297 A	08-01-1998
		BR 9703603 A	01-09-1998
		CA 2206837 A1	17-12-1997
		CN 1179944 A	29-04-1998
		DE 69719408 D1	10-04-2003
		DE 69719408 T2	24-12-2003
		DK 813869 T3	02-06-2003
		ES 2193337 T3	01-11-2003
		FR 2749759 A1	19-12-1997
		HU 9701059 A2	02-03-1998
		JP 10059852 A	03-03-1998
		NO 972764 A	18-12-1997
		NZ 328106 A	27-04-2001
		US 5856356 A	05-01-1999
		ZA 9705323 A	14-01-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/001515

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
C07D333/38 A61K31/381

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2004/029036 A (LES LABORATOIRES SERVIER; VAYSSE-LUDOT, LUCILE; LECOUE, JEAN-PIERE; L) 8 avril 2004 (2004-04-08) page 1; revendications 1-15; exemple 3 -----	1-5
X	EP 0 415 850 A (ADIR ET COMPAGNIE) 6 mars 1991 (1991-03-06) cité dans la demande page 2 - page 4, ligne 45; revendications 1-7; exemples 1,2 -----	1-5
X	EP 0 813 869 A (ADIR ET COMPAGNIE; LES LABORATOIRES SERVIER) 29 décembre 1997 (1997-12-29) cité dans la demande page 1 - ligne 33; revendications 1-6 ----- -/--	1-5

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *G* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 novembre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/12/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kyriakakou, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No
PCT/FR2005/001515

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SORBERA L A ET AL: "STRONTIUM RANELATE TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS BONE RESORPTION INHIBITOR BONE FORMATION STIMULANT" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 28, no. 4, 1 avril 2003 (2003-04-01), pages 328-335, XP008036784 ISSN: 0377-8282 le document en entier -----	1-5
X	REGINSTER J-Y ET AL: "STRONTIUM RANELATE: A NEW PARADIGM IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS" DRUGS OF TODAY / MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD, J.R. PROUS SS.A. INTERNATIONAL PUBLISHERS, ES, vol. 39, no. 2, 1 février 2003 (2003-02-01), pages 89-101, XP008036782 ISSN: 0025-7656 le document en entier -----	1-5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document International No

PCT/FR2005/001515

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004029036 A	08-04-2004	AU 2003248281 A1	08-04-2004
		AU 2003282179 A1	19-04-2004
		BR 0304213 A	31-08-2004
		CA 2442878 A1	24-03-2004
		CN 1496986 A	19-05-2004
		EP 1403266 A1	31-03-2004
		FR 2844795 A1	26-03-2004
		HR 20050359 A2	30-06-2005
		JP 2004149516 A	27-05-2004
		MA 26102 A1	01-04-2004
		NZ 528402 A	30-07-2004
		PL 362365 A1	05-04-2004
		SG 110071 A1	28-04-2005
		US 2004063972 A1	01-04-2004
		ZA 200307409 A	07-07-2004
EP 0415850 A	06-03-1991	AU 624022 B2	28-05-1992
		AU 6203390 A	07-03-1991
		CA 2024419 A1	02-03-1991
		DE 69005950 D1	24-02-1994
		DE 69005950 T2	21-07-1994
		DK 415850 T3	21-03-1994
		ES 2062450 T3	16-12-1994
		FR 2651497 A1	08-03-1991
		HK 57097 A	09-05-1997
		IE 903162 A1	13-03-1991
		JP 1959183 C	10-08-1995
		JP 3169876 A	23-07-1991
		JP 6092386 B	16-11-1994
		LU 91125 A9	15-02-2005
		NL 300168 I1	01-03-2005
		NZ 234770 A	26-11-1991
		OA 9463 A	15-11-1992
		PT 95184 A	22-05-1991
		US 5128367 A	07-07-1992
		ZA 9006716 A	26-06-1991
EP 0813869 A	29-12-1997	AT 233558 T	15-03-2003
		AU 711950 B2	28-10-1999
		AU 2490297 A	08-01-1998
		BR 9703603 A	01-09-1998
		CA 2206837 A1	17-12-1997
		CN 1179944 A	29-04-1998
		DE 69719408 D1	10-04-2003
		DE 69719408 T2	24-12-2003
		DK 813869 T3	02-06-2003
		ES 2193337 T3	01-11-2003
		FR 2749759 A1	19-12-1997
		HU 9701059 A2	02-03-1998
		JP 10059852 A	03-03-1998
		NO 972764 A	18-12-1997
		NZ 328106 A	27-04-2001
		US 5856356 A	05-01-1999
		ZA 9705323 A	14-01-1998