



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2005/05/30
 (41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2006/03/30
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2009/03/24
 (30) Priorité/Priority: 2004/09/30 (FR04/10335)

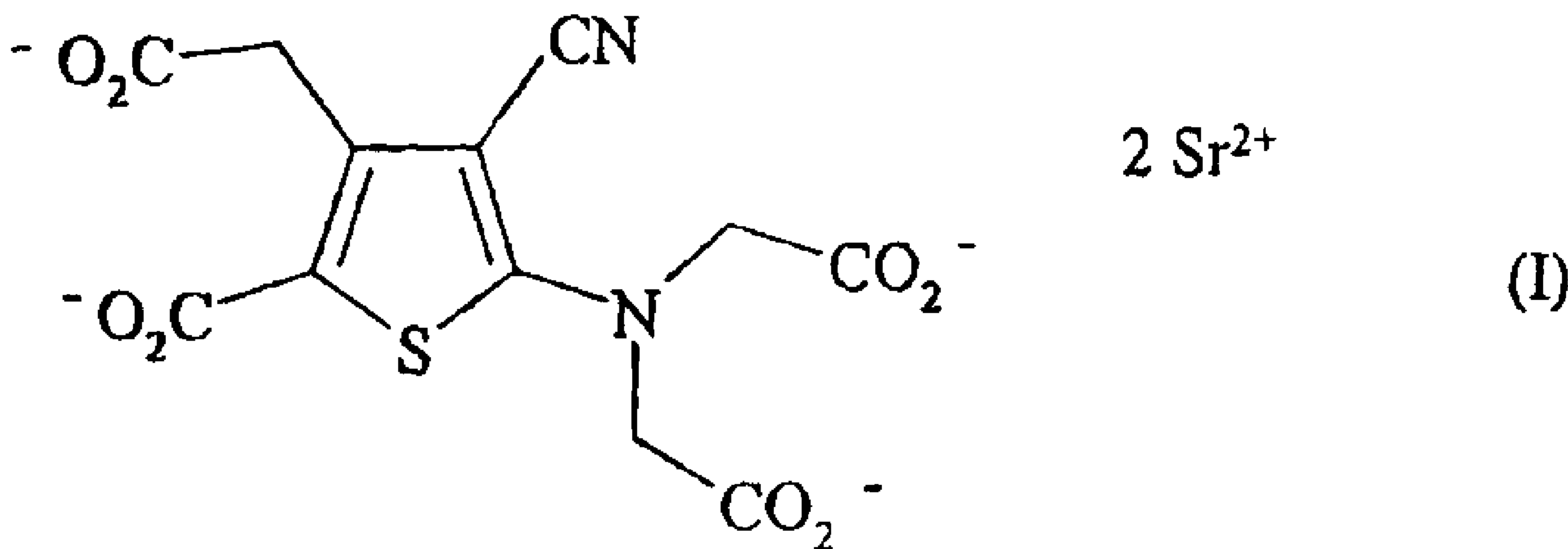
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 333/40* (2006.01),
A61K 31/381 (2006.01), *A61P 19/02* (2006.01),
A61P 19/10 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
 HORVATH, STEPHANE, FR;
 DEMUYNCK, ISABELLE, FR;
 DAMIEN, GERARD, FR

(73) Propriétaire/Owner:
 LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : FORME CRISTALLINE ALPHA DU RANELATE DE STRONTIUM, SON PROCEDE DE PREPARATION, ET
 LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT
 (54) Title: ALPHA CRYSTALLINE FORM OF STRONTIUM RANELATE, ITS PREPARATION PROCESS, AND THE
 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THAT CONTAIN IT



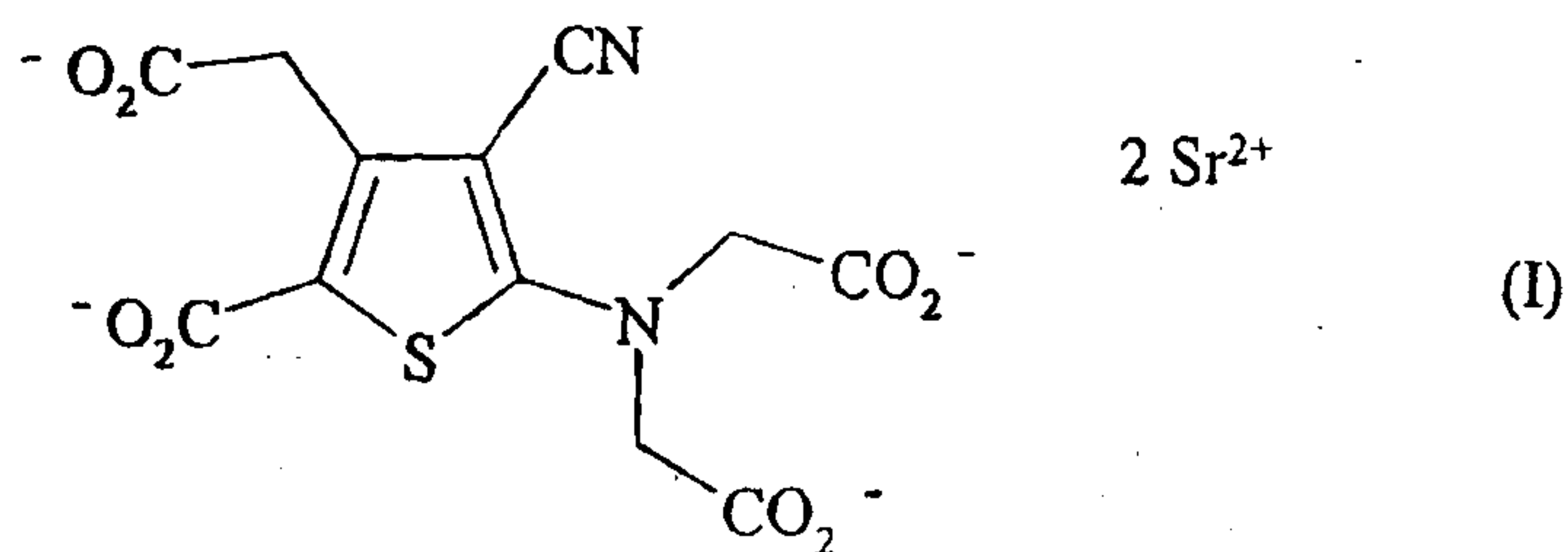
(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne la forme cristalline alpha du ranélate de strontium de formule (I) : (voir formule I) caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre et par une teneur en eau comprise entre 22 et 24%. L'invention s'étend à l'utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium de formule (I) ainsi qu'aux compositions pharmaceutiques les comprenant.

ABRÉGÉ

FORME CRISTALLINE ALPHA DU RANÉLATE DE STRONTIUM,
SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION,
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT

La présente invention concerne la forme cristalline alpha du ranélate de strontium de formule (I) :



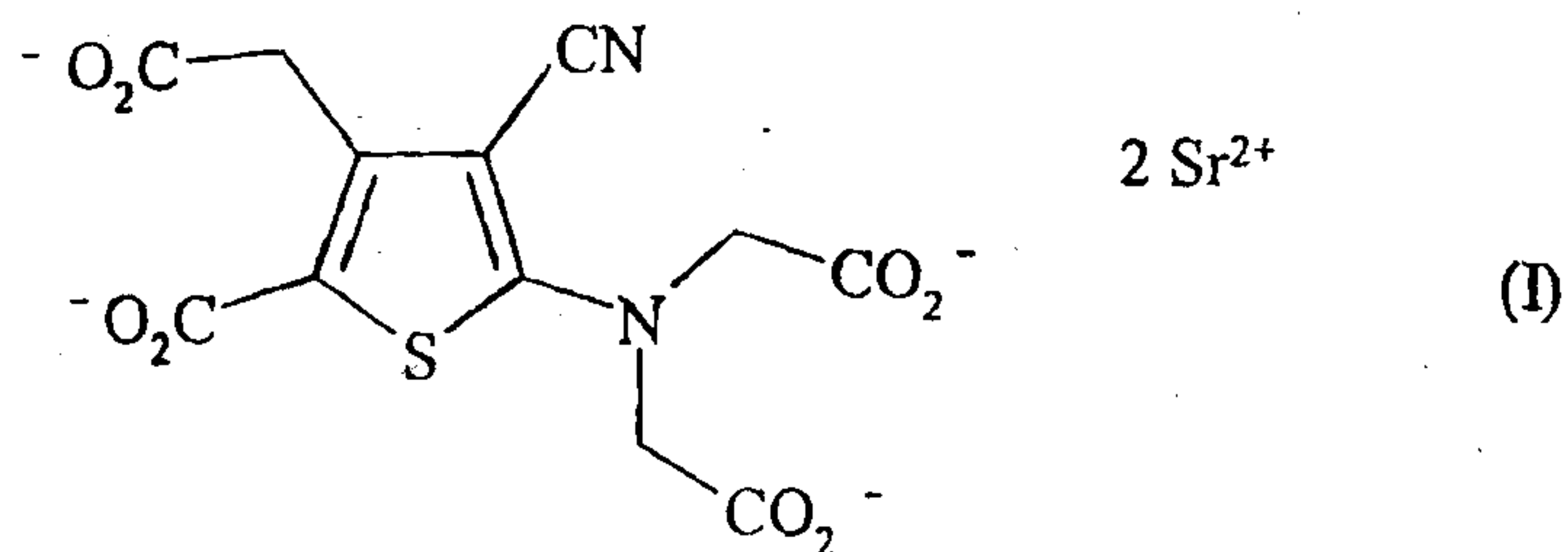
caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre et par une teneur en eau comprise entre 22 et 24%. L'invention s'étend à l'utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium de formule (I) ainsi qu'aux compositions pharmaceutiques les comprenant.

- 1 -

FORME CRISTALLINE ALPHA DU RANÉLATE DE STRONTIUM, SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION 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 distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophèncarboxylique, 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.

- 2 -

Plus précisément, un aspect de 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^{MC} avec un détecteur X'Celerator^{MC}, 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
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

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
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.
- 10
- 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.

Un autre aspect de l'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline alpha du ranélate de strontium avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables. 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 granules, 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.

Un autre aspect de l'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques de la présente invention destinées au traitement ou à la prévention de l'ostéoporose.

Un autre aspect de l'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques de la présente invention destinées au traitement ou à la prévention de l'arthrose.

Un autre aspect de l'invention concerne l'utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium pour la fabrication de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'ostéoporose.

Un autre aspect de l'invention concerne l'utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium pour la fabrication de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'arthrose.

Un autre aspect de l'invention concerne l'utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose.

Un autre aspect de l'invention concerne l'utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium pour le traitement ou la prévention de l'arthrose.

- 4a -

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 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^{MC}, détecteur X'Celerator^{MC},
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Filtre $K\beta$ (Ni),
- fente de siller 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 : $1/2^\circ$,
- 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,
- 5 - Vitesse de mesure : $0,068^\circ/\text{s}$,
- Spinner : révolution de 1 tour/s,
- 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
10 brevet EP 0415 850 sont mélangés à 2 l d'eau et portés au reflux.

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

Le solide obtenu est collecté par filtration.

La teneur en eau du produit obtenu, déterminée par perte à la dessiccation, est comprise
15 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 :

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
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

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
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
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

-7-

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

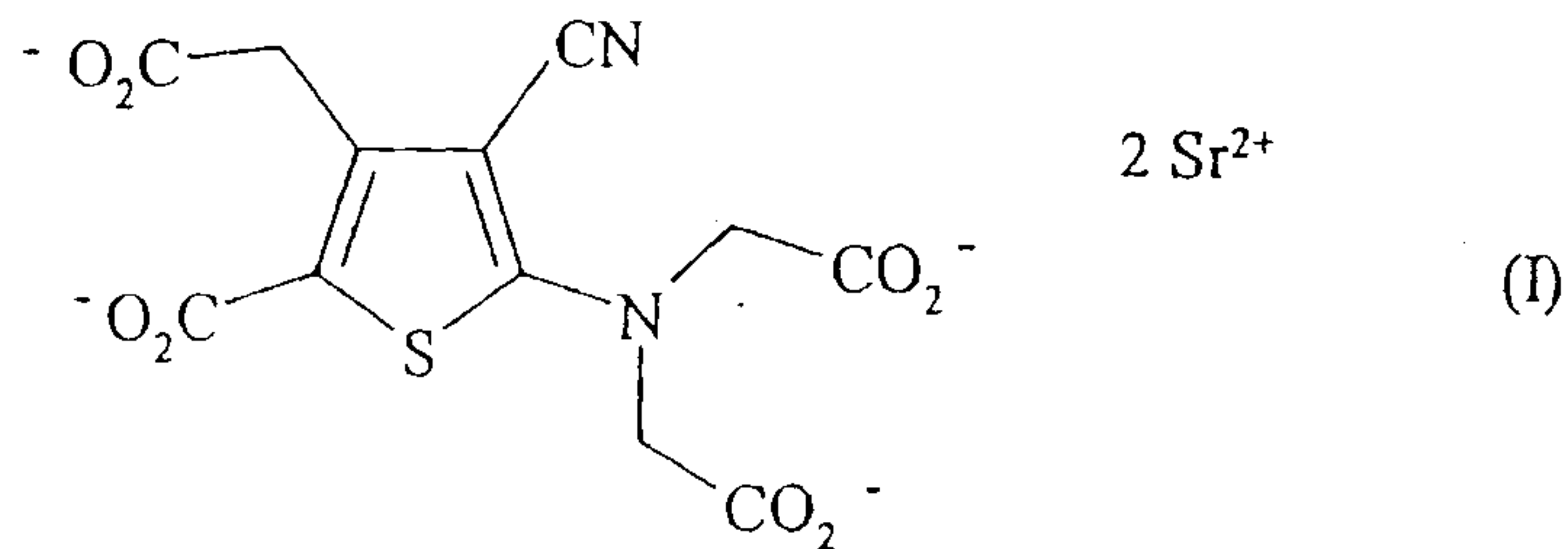
EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

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

REVENDICATIONS

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



5 caractérisée par une teneur en eau de 24%, et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert ProTM avec un détecteur X'CeleratorTM, 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. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, destinée au traitement ou à la prévention de l'ostéoporose.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, destinée au traitement ou à la prévention de l'arthrose.
6. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'ostéoporose.
7. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'arthrose.
8. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1 pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose.
9. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1 pour le traitement ou la prévention de l'arthrose.

