

(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
3 juin 2011 (03.06.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/064474 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/593 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/000787

(22) Date de dépôt international :
26 novembre 2010 (26.11.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09.05706 27 novembre 2009 (27.11.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BRIAULT, Gilles** [FR/FR]; 6, rue de la Tuilerie, F-45480 Saint Peravy Epreux (FR). **QUENAULT, Xavier** [FR/FR]; 160, rue Jean Bordier, F-45130 Baule (FR). **POIRIER, Cécile** [FR/FR]; 138, rue du Faubourg Saint Jean, F-45000 Orleans (FR). **PEAN, Jean-Manuel** [FR/FR]; 2 bis, rue Adolphe Crespín, F-45000 Orleans (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING STRONTIUM SALT, VITAMIN D, AND CYCLODEXTRIN

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN SEL DE STRONTIUM, DE LA VITAMINE D ET UNE CYCLODEXTRINE

(57) Abstract : The invention relates to a pharmaceutical composition including a strontium salt, vitamin D, and cyclodextrin.

(57) Abrégé : Composition pharmaceutique comprenant un sel de strontium, de la vitamine D et une cyclodextrine.



WO 2011/064474 A1

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN SEL DE STRONTIUM, DE LA VITAMINE D ET UNE CYCLODEXTRINE

La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un sel de strontium, de la vitamine D et une cyclodextrine, ainsi que son utilisation dans le traitement des maladies osseuses et de l'arthrose.

L'utilisation en thérapeutique des sels de strontium a été décrite notamment dans les brevets EP 0 415 850, EP 0 813 869, EP 1 534 305 et EP 1 845 082.

Des compositions contenant un sel de strontium et de la vitamine D ont été décrites de façon générique dans la demande de brevet WO 2004/098618.

Des compositions pharmaceutiques contenant du ranélate de strontium et de la vitamine D ont été décrites dans la demande de brevet CN 1823764.

Le Demandeur a trouvé que la complexation de la vitamine D à une cyclodextrine améliore à la fois la stabilité et l'uniformité de teneur de la vitamine D au sein de la composition.

Par vitamine D, on entend le cholécalciférol (vitamine D₃), l'ergocalciférol (vitamine D₂), le calcidiol (25-hydroxy-vitamine D₃) ou le calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D₃).

La vitamine D préférentiellement utilisée dans les compositions selon l'invention est la vitamine D₃.

Parmi les cyclodextrines utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut citer à titre non limitatif les α -cyclodextrines, les β -cyclodextrines et les γ -cyclodextrines, substituées ou non.

Parmi les cyclodextrines substituées, on pourra citer plus particulièrement les α -cyclodextrines, β -cyclodextrines et γ -cyclodextrines substituées par un ou plusieurs groupements méthyle, hydroxypropyle ou sulfobutyléther.

Les cyclodextrines préférées sont les β -cyclodextrines substituées.

Parmi les β -cyclodextrines substituées, on pourra citer plus particulièrement les HPBCD (hydroxypropyl- β -cyclodextrines), les SBECD (sulfobutyléther- β -cyclodextrines) et les β -cyclodextrines méthylées ou partiellement méthylées telles que le DIMEB (heptakis(2,6-
5 di-*O*-méthyl)- β -cyclodextrine), le RAMEB (β -cyclodextrine statistiquement méthylée) ou le TRIMEB (heptakis (2,3,6-tri-*O*-méthyl)- β -cyclodextrine).

Parmi les sels de strontium, on pourra citer plus particulièrement le ranélate de strontium, le malonate de strontium, l'acétate de strontium, le L-ascorbate de strontium, l'aspartate de strontium, le borate de strontium, le camphorate de strontium, le carbonate de strontium, le
10 cétooglutarate de strontium, le citrate de strontium, l'éthanesulfonate de strontium, le formate de strontium, le fumarate de strontium, le gluconate de strontium, le glutamate de strontium, l'hydrogénophosphate de strontium, le lactate de strontium, le L-lactate de strontium, le L-malate de strontium, le maléate de strontium, le méthanesulfonate de strontium, le nitrate de strontium, l'oxalate de strontium, le phosphate de strontium, le
15 propanesulfonate de strontium, le succinate de strontium, le sulfate de strontium, le tartrate de strontium,
ainsi que leurs hydrates.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, et notamment les comprimés à avaler
20 simples ou dragéifiés, les comprimés à croquer, les comprimés effervescents, les comprimés dispersibles, les comprimés sublinguaux, les gélules, et les granules pour sachets.

Outre le sel de strontium, la vitamine D et la cyclodextrine, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules tels
25 que des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des colorants, des édulcorants, des arômes.

A titre d'exemple d'excipients ou véhicules, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose,
 - ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
 - ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone, la maltodextrine,
 - ♦ *pour les désintégrants* : l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents, la carboxyméthylcellulose, la croscarmellose sodique,
 - ♦ *pour les édulcorants* : l'aspartame, l'acésulfame, le sucralose.
- 10 Le pourcentage de sel de strontium dans la composition pharmaceutique est préférentiellement compris entre 40% et 99.9% en poids.

La quantité de sel de strontium dans la composition pharmaceutique est préférentiellement comprise entre 200 mg et 2 g.

- 15 La quantité de vitamine D₃ dans la composition pharmaceutique est préférentiellement comprise entre 5 µg (200 UI) et 175 µg (7000 UI).

La quantité de cyclodextrine dans la composition pharmaceutique est préférentiellement comprise entre 200 µg et 140 mg, plus préférentiellement entre 2 mg et 70 mg.

Le rapport massique entre la quantité de vitamine D et la quantité de cyclodextrine est préférentiellement compris entre 1/40 et 1/800.

- 20 La présente invention concerne également l'utilisation des compositions pharmaceutiques selon l'invention dans le traitement des maladies osseuses, plus particulièrement l'ostéopénie et l'ostéoporose, et dans le traitement de l'arthrose.

ABREVIATIONS / SIGLES

- 25 DIMEB heptakis(2,6-di-*O*-méthyl)-β-cyclodextrine. Le degré de substitution du DIMEB est de 14 groupements méthyle / cyclodextrine.
- HPBCD hydroxypropyl-β-cyclodextrine.

HR	humidité relative
RAMEB	β -cyclodextrine statistiquement méthylée (<i>R</i> andomly <i>M</i> ethylated <i>B</i> etacyclodextrin). Le degré de substitution moyen du RAMEB est de 12.6 groupements méthyle / cyclodextrine.
5 SBECD	sulfobutyléther- β -cyclodextrine
UI	unités internationales. 1000UI = 25 μ g vitamine D.
TRIMEB	heptakis (2,3,6-tri- <i>O</i> -méthyl)- β -cyclodextrine. Le degré de substitution du TRIMEB est de 21 groupements méthyle / cyclodextrine.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

10 **EXEMPLE 1 : Complexe de vitamine D₃ et de RAMEB :**

Exemple 1A

25 μ g de cholécalférol sont mélangés à 0.975 mg de RAMEB dans de l'eau ou du tert-butanol, puis le solvant est éliminé par atomisation ou lyophilisation.

Exemple 1B

- 15 25 μ g de cholécalférol sont mélangés à 9.975 mg de RAMEB dans de l'eau ou du tert-butanol, puis le solvant est éliminé par atomisation ou lyophilisation.

Exemple 1C

25 μ g de cholécalférol sont mélangés à 19.975 mg de RAMEB dans de l'eau ou du tert-butanol, puis le solvant est éliminé par atomisation ou lyophilisation.

20 **EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique pour sachet contenant 2 g de ranélate de strontium et 1000 UI de vitamine D₃**

Exemple 2A

Le complexe de vitamine D₃ et de RAMEB de l'Exemple 1A est mélangé à 4 g de granules de Protelos® contenant 2 g de ranélate de strontium anhydre.

-5-

	Ranélate de strontium anhydre	2 g
	Cholécalciférol	25 µg
	RAMEB	0.975 mg
	Aspartame	20 mg
5	Maltodextrine	400 mg
	Mannitol	948 mg

Exemple 2B

Le complexe de vitamine D₃ et de RAMEB de l'Exemple 1B est mélangé à 4 g de granules de Protelos® contenant 2 g de ranélate de strontium anhydre.

10	Ranélate de strontium anhydre	2 g
	Cholécalciférol	25 µg
	RAMEB	9.975 mg
	Aspartame	20 mg
	Maltodextrine	400 mg
15	Mannitol	948 mg

Exemple 2C

Le complexe de vitamine D₃ et de RAMEB de l'Exemple 1C est mélangé à 4 g de granules de Protelos® contenant 2 g de ranélate de strontium anhydre.

	Ranélate de strontium anhydre	2 g
20	Cholécalciférol	25 µg
	RAMEB	19.975 mg
	Aspartame	20 mg
	Maltodextrine	400 mg
	Mannitol	948 mg

EXEMPLE 3 : Comprimé contenant 600 mg de malonate de strontium et 500 UI de vitamine D₃

Exemple 3A

	Malonate de strontium anhydre	600 mg
5	Cholécalciférol	12.5 µg
	RAMEB	487.5 µg
	Cellulose microcristalline	87 mg
	Polyvidone	24 mg
	Silice colloïdale anhydre	5 mg
10	Stéarate de magnésium	5 mg

Exemple 3B

	Malonate de strontium anhydre	600 mg
	Cholécalciférol	12.5 µg
	RAMEB	9.9875 mg
15	Cellulose microcristalline	87 mg
	Polyvidone	24 mg
	Silice colloïdale anhydre	5 mg
	Stéarate de magnésium	5 mg

Préparation du comprimé de l'Exemple 3.

20 *Pour environ 5000 comprimés :*

3000 g de malonate de strontium et 170 g de cellulose microcristalline sont soigneusement mélangés. Le mélange est tamisé, puis 120 g de Polyvidone et de l'eau purifiée (qsp obtenir un granulat homogène –environ 375 g) sont ajoutés. Le granulat est tamisé, séché à 40°C pendant 2h1/2 à 3h, puis tamisé à nouveau.

25 25 g de silice colloïdale anhydre et 265 g de cellulose microcristalline sont soigneusement mélangés et tamisés, puis ajoutés au granulat préparé précédemment et au complexe de l'Exemple 1 (2.5 g du complexe 1A lorsqu'on veut préparer des comprimés selon l'Exemple

-7-

3A; 50 g du complexe 1C lorsqu'on veut préparer des comprimés selon l'Exemple 3B).

300 g de ce mélange sont ajoutés à 25 g de stéarate de magnésium tamisé, puis, lorsqu'un mélange homogène est obtenu, le reste du mélange est ajouté.

Le mélange final est comprimé.

5 **EXEMPLE 4 : Comprimé contenant 798 mg d'acétate de strontium et 500 UI de vitamine D₃**

Exemple 4A

	Acétate de strontium anhydre	798 mg
	Cholécalciférol	12.5 µg
10	RAMEB	487.5 µg
	Cellulose microcristalline	116 mg
	Polyvidone	32 mg
	Silice colloïdale anhydre	6.66 mg
	Stéarate de magnésium	6.66 mg

15 Exemple 4B

	Acétate de strontium anhydre	798 mg
	Cholécalciférol	12.5 µg
	RAMEB	9.9875 mg
	Cellulose microcristalline	116 mg
20	Polyvidone	32 mg
	Silice colloïdale anhydre	6.66 mg
	Stéarate de magnésium	6.66 mg

Préparation du comprimé de l'Exemple 4.

Pour environ 5000 comprimés :

- 25 3990 g d'acétate de strontium et 227 g de cellulose microcristalline sont soigneusement mélangés. Le mélange est tamisé, puis 160 g de Polyvidone et de l'eau purifiée (qsp obtenir un granulat homogène –environ 500 g) sont ajoutés. Le granulat est tamisé, séché à 40°C

pendant 2h1/2 à 3h, puis tamisé à nouveau.

33.3 g de silice colloïdale anhydre et 353 g de cellulose microcristalline sont soigneusement mélangés et tamisés, puis ajoutés au granulat préparé précédemment et au complexe de l'Exemple 1 (2.5 g du complexe 1A lorsqu'on veut préparer des comprimés selon l'Exemple 4A; 50 g du complexe 1C lorsqu'on veut préparer des comprimés selon l'Exemple 4B).

400 g de ce mélange sont ajoutés à 33.3 g de stéarate de magnésium tamisé, puis, lorsqu'un mélange homogène est obtenu, le reste du mélange est ajouté.

Le mélange final est comprimé.

10 EXEMPLE 5 : Comprimé contenant 790 mg de succinate de strontium et 500 UI de vitamine D₃

Exemple 5A

	Succinate de strontium anhydre	790 mg
	Cholécalciférol	12.5 µg
15	RAMEB	487.5 µg
	Cellulose microcristalline	114.5 mg
	Polyvidone	31.6 mg
	Silice colloïdale anhydre	6.6 mg
	Stéarate de magnésium	6.6 mg

20 Exemple 5B

	Succinate de strontium anhydre	790 mg
	Cholécalciférol	12.5 µg
	RAMEB	9.9875 mg
	Cellulose microcristalline	114.5 mg
25	Polyvidone	31.6 mg
	Silice colloïdale anhydre	6.6 mg
	Stéarate de magnésium	6.6 mg

Préparation du comprimé de l'Exemple 5.*Pour environ 5000 comprimés :*

3950 g de succinate de strontium et 224 g de cellulose microcristalline sont soigneusement mélangés. Le mélange est tamisé, puis 158 g de Polyvidone et de l'eau purifiée (qsp obtenir
 5 un granulat homogène –environ 500 g) sont ajoutés. Le granulat est tamisé, séché à 40°C pendant 2h1/2 à 3h, puis tamisé à nouveau.

33 g de silice colloïdale anhydre et 348 g de cellulose microcristalline sont soigneusement mélangés et tamisés, puis ajoutés au granulat préparé précédemment et au complexe de
 l'Exemple 1 (2.5 g du complexe 1A lorsqu'on veut préparer des comprimés selon l'Exemple
 10 5A; 50 g du complexe 1C lorsqu'on veut préparer des comprimés selon l'Exemple 5B).

400 g de ce mélange sont ajoutés à 33 g de stéarate de magnésium tamisé, puis, lorsqu'un mélange homogène est obtenu, le reste du mélange est ajouté.

Le mélange final est comprimé.

EXEMPLE 6 : Comprimé contenant 900 mg de cétooglutarate de strontium et 500 UI
de vitamine D₃

Exemple 6A

Cétooglutarate de strontium anhydre	900 mg
Cholécalciférol	12.5 µg
RAMEB	487.5 µg
20 Cellulose microcristalline	130.5 mg
Polyvidone	36 mg
Silice colloïdale anhydre	7.5 mg
Stéarate de magnésium	7.5 mg

Exemple 6B

25 Cétooglutarate de strontium anhydre	900 mg
Cholécalciférol	12.5 µg

	RAMEB	9.9875 mg
	Cellulose microcristalline	130.5 mg
	Polyvidone	36 mg
	Silice colloïdale anhydre	7.5 mg
5	Stéarate de magnésium	7.5 mg

Préparation du comprimé de l'Exemple 6.

Pour environ 5000 comprimés :

4500 g de cétooglutarate de strontium et 255 g de cellulose microcristalline sont soigneusement mélangés. Le mélange est tamisé, puis 180 g de Polyvidone et de l'eau purifiée (qsp obtenir un granulat homogène –environ 560 g) sont ajoutés. Le granulat est
10 tamisé, séché à 40°C pendant 2h1/2 à 3h, puis tamisé à nouveau.

37.5 g de silice colloïdale anhydre et 397 g de cellulose microcristalline sont soigneusement mélangés et tamisés, puis ajoutés au granulat préparé précédemment et au complexe de l'Exemple 1 (2.5 g du complexe 1A lorsqu'on veut préparer des comprimés
15 selon l'Exemple 6A; 50 g du complexe 1C lorsqu'on veut préparer des comprimés selon l'Exemple 6B).

525 g de ce mélange sont ajoutés à 37.5 g de stéarate de magnésium tamisé, puis, lorsqu'un mélange homogène est obtenu, le reste du mélange est ajouté.

Le mélange final est comprimé.

20 **EXEMPLE 7 : Stabilité du complexe vitamine D₃+RAMEB de l'Exemple 1B**

La stabilité à 40°C/75% HR du complexe vitamine D₃+RAMEB de l'Exemple 1B a été testée et comparée à la stabilité de : 1) la vitamine D₃ pure, 2) un concentrat de vitamine D₃ sous forme poudre (DSM).

L'étude est réalisée dans des piluliers en verre brun étanche (bouchon type antibiotique
25 chlorobutyl gris D13 – cap aluminium naturel à sertir D20mm, opercule déchirable).

t	% vitamine D ₃		
	vitamine D ₃ pure	concentrat de vitamine D ₃	complexe vitamine D ₃ +RAMEB (Exemple 1B)
t ₀	98.0	92.7	94.3
t ₀ + 3 semaines 40°C/75% HR	20.3	87.4	93.6
t ₀ + 6 semaines 40°C/75% HR	23.1	88.1	94.3

Le tableau ci-dessus montre que le complexe de vitamine D₃ et de RAMEB selon l'invention a une stabilité améliorée.

EXEMPLE 8 : Stabilité de la composition pharmaceutique de l'Exemple 2B.

- 5 La stabilité de la composition pharmaceutique de l'Exemple 2B selon l'invention en sachet a été testée dans différentes conditions de température et d'humidité.

Les sachets sont constitués d'un complexe multicouche (papier/polyéthylène/aluminium/polyéthylène).

Sachet			
t	teneur en vitamine D ₃ (UI)		
	25°C/60% HR	30°C/65% HR	40°C/75% HR
t ₀	1011.8		
t ₀ + 6 semaines	997.6	999.3	1014.9
t ₀ + 3 mois	983.6	1000.0	986.1
t ₀ + 6 mois	1017.9	998.2	998.0

- 10 Le tableau ci-dessus montre que la vitamine D contenue dans la formulation sachet de ranélate de strontium, de vitamine D et de cyclodextrine selon l'invention a une excellente stabilité, même dans des conditions de température et d'humidité élevées (40°C/75% HR).

EXEMPLE 9 : Uniformité de teneur (vitamine D₃) de la composition pharmaceutique de l'Exemple 2B.

L'essai est effectué sur 10 sachets.

Le contenu de chaque sachet est introduit dans un flacon conique puis 25 ml de méthanol sont ajoutés. Le mélange est agité 1h, puis centrifugé 10 mn à 4000 rotations par minute.

Une solution de référence de vitamine D₃ dans le méthanol (concentration 1µg/ml) est également préparée.

Les solutions à tester sont dosées en utilisant la technique de chromatographie liquide phase inverse, avec une détection par spectrophotométrie UV.

La teneur en vitamine D₃ X_i du i^è sachet (i allant de 1 à 10) est calculée de la façon suivante :

$$X_i = AT_i / AR$$

où AT_i est l'aire sous le pic de vitamine D₃ pour le i^è sachet,

et AR est l'aire sous le pic de vitamine D₃ dans le chromatogramme de la solution de référence,

La teneur moyenne X_m est exprimée de la façon suivante :

$$X_m = (\sum X_i) / 10$$

La valeur d'acceptation (AV), exprimée en pourcentage de la valeur théorique, est donnée par la formule suivante :

$$AV = (M - X_m) + k \times s$$

où :

X_m est la teneur moyenne, exprimée en pourcentage de la valeur théorique;

M est la valeur de référence, exprimée en pourcentage de la valeur théorique : M=98.5 si

X_m < 98.5; M=X_m si 98.5 ≤ X_m ≤ 101.5; M=101.5 si X_m > 101.5;

k est la constante d'acceptabilité (k=2.4 pour 10 sachets);

s est l'écart type des teneurs X_i.

Résultats :

Paramètres d'uniformité de teneur (vitamine D₃)	Lot L0027602 (sachet) selon l'Exemple 2B
Teneur moyenne	94.4%
Coefficient de variation	2.3%
Valeur d'acceptation (AV)	9.4

Selon la Pharmacopée Européenne, article 2.9.40, une valeur d'acceptation inférieure à 15 signifie que l'uniformité de teneur est conforme (niveau L1).

- 5 Le tableau ci-dessus montre donc que la vitamine D contenue dans la formulation sachet de ranélate de strontium, de vitamine D et de cyclodextrine selon l'invention a une uniformité de teneur qui répond aux exigences réglementaires.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant comme principes actifs un sel de strontium et de la vitamine D, et comme excipients une cyclodextrine, ainsi que un ou plusieurs autres excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle la vitamine D est le cholécalciférol (vitamine D₃).
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, dans laquelle la vitamine D₃ est dosée à 1000 UI.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la cyclodextrine est une β -cyclodextrine substituée.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, dans laquelle la β -cyclodextrine est substituée par un ou plusieurs groupements méthyle, hydroxypropyle ou sulfobutyléther.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle la β -cyclodextrine substituée est choisie parmi les HPBCD (hydroxypropyl- β -cyclodextrines), les SBECD (sulfobutyléther- β -cyclodextrines) et les β -cyclodextrines méthylées ou partiellement méthylées.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, dans laquelle la β -cyclodextrine substituée est le RAMEB.
8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le rapport massique entre la quantité de vitamine D et la quantité de cyclodextrine est compris entre 1/40 et 1/800.

9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle le sel de strontium est choisi parmi le ranélate de strontium, le malonate de strontium, l'acétate de strontium, le L-ascorbate de strontium, l'aspartate de strontium, le borate de strontium, le camphorate de strontium, le carbonate de strontium, le cétylglutarate de strontium, le citrate de strontium, l'éthanesulfonate de strontium, le formate de strontium, le fumarate de strontium, le gluconate de strontium, le glutamate de strontium, l'hydrogénophosphate de strontium, le lactate de strontium, le L-lactate de strontium, le L-malate de strontium, le maléate de strontium, le méthanesulfonate de strontium, le nitrate de strontium, l'oxalate de strontium, le phosphate de strontium, le propanesulfonate de strontium, le succinate de strontium, le sulfate de strontium, le tartrate de strontium et leurs hydrates.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, sous la forme de comprimés à avaler, de comprimés à croquer, de comprimés effervescents, de comprimés dispersibles ou de granules pour sachet.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le sel de strontium est le ranélate de strontium.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 sous la forme de granules pour sachet.
13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour son utilisation dans le traitement des maladies osseuses ou de l'arthrose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/000787

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/593 A61K33/24 A61K47/40 A61K45/06 A61P19/00
ADD.

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)
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 1 823 764 A (CHONGQING MEDICINE INDUSTRY IN [CN]) 30 August 2006 (2006-08-30) cited in the application claims 1, 5, 6; example 2 & CHONGQING MEDICINE INDUSTRY IN [CN], machine translation: 30 August 2006 (2006-08-30), Retrieved from the Internet: URL: http://c2e.cnpat.com.cn/Translationtoen.aspx?AppNo=EACBGCECECCBKAIEDBBHDBCFFAFBKCDFHBCIFCCDIACCEBAA&Doc=XAAAaAFI&FileType=ZCEC [retrieved on 2010-03-15] http://c2e.cnpat.com.cn/Translationtoen.aspx?AppNo=EACBGCECECCBKAIEDBBHDBCFFAFBKCDFHBCIFCCDIACCEBAA&Doc=XAAAaAFI&FileType=ZCEC ----- -/-	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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

3 February 2011

Date of mailing of the international search report

11/02/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Uryga-Polowy, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/000787

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 10 2005 017775 A1 (SCHERING AG [DE]) 19 October 2006 (2006-10-19) paragraphs [0037], [0 39], [0 42] -----	1-13
Y	WO 2005/123130 A2 (OSTEOLOGIX AS [DK]; CHRISTGAU STEPHAN [DK]; HANSEN CHRISTIAN [DK]; NIL) 29 December 2005 (2005-12-29) claims 1, 5, 6, 8 -----	9,11
Y	US 2007/218111 A1 (EHRENKRANZ JOEL [US] ET AL) 20 September 2007 (2007-09-20) * abstract paragraph [0003] paragraph [0028] claims 1, 8 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/000787

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1823764	A	30-08-2006	NONE	

DE 102005017775	A1	19-10-2006	NONE	

WO 2005123130	A2	29-12-2005	NONE	

US 2007218111	A1	20-09-2007	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000787

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/593 A61K33/24 A61K47/40 A61K45/06 A61P19/00 ADD.		
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) 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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	CN 1 823 764 A (CHONGQING MEDICINE INDUSTRY IN [CN]) 30 août 2006 (2006-08-30) cité dans la demande revendications 1, 5, 6; exemple 2 & CHONGQING MEDICINE INDUSTRY IN [CN], machine translation: 30 août 2006 (2006-08-30), Extrait de l'Internet: URL: http://c2e.cnpat.com.cn/Translationtoen.aspx?AppNo=EACBGCECECCBKAIEDBBHDBCFFAFBKCDFHBCIFCCDIACCEBAA&Doc=XAAAaAFI&FileType=ZCEC [extrait le 2010-03-15] http://c2e.cnpat.com.cn/Translationtoen.aspx?AppNo=EACBGCECECCBKAIEDBBHDBCFFAFBKCDFHBCIFCCDIACCEBAA&Doc=XAAAaAFI&FileType=ZCEC ----- -/-	1-13
☒ 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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 3 février 2011		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 11/02/2011
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, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Uryga-Polowy, V

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000787

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	DE 10 2005 017775 A1 (SCHERING AG [DE]) 19 octobre 2006 (2006-10-19) alinéas [0037], [0 39], [0 42] -----	1-13
Y	WO 2005/123130 A2 (OSTEOLOGIX AS [DK]; CHRISTGAU STEPHAN [DK]; HANSEN CHRISTIAN [DK]; NIL) 29 décembre 2005 (2005-12-29) revendications 1, 5, 6, 8 -----	9,11
Y	US 2007/218111 A1 (EHRENKRANZ JOEL [US] ET AL) 20 septembre 2007 (2007-09-20) * abrégé alinéa [0003] alinéa [0028] revendications 1, 8 -----	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000787

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
CN 1823764	A	30-08-2006	AUCUN	
DE 102005017775	A1	19-10-2006	AUCUN	
WO 2005123130	A2	29-12-2005	AUCUN	
US 2007218111	A1	20-09-2007	AUCUN	