

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 32363 B1

(51) Cl. internationale :
A61P 3/06

(43) Date de publication :
01.06.2011

(21) N° Dépôt :
33348

(22) Date de Dépôt :
11.11.2010

(30) Données de Priorité :
27.11.2009 FR 09/05706

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 35 RUE DE VERDUN 92284 SURESNES CEDEX (FR)

(72) Inventeur(s) :
GILLES BRIAULT ; XAVIER QUENAULT ; CECILE POIRIER ; JEAN-MANUEL PEAN

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

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

(57) Abrégé : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN SEL DE STRONTIUM, DE VITAMINE D ET UNE CYCLODEXTRINE.**

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

5 Composition pharmaceutique comprenant un sel de strontium, de la vitamine D et
une cyclodextrine.

01 JUIN 2011¹⁻

32363

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
5 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.

10 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
15 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 -
20 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-di-*O*-méthyl)- β -cyclodextrine), le RAMEB (β -cyclodextrine statistiquement méthylée) ou le TRIMEB (heptakis (2,3,6-tri-*O*-méthyl)- β -cyclodextrine).

- 5 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 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
10 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,
15 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 simples ou dragéifiés, les comprimés à croquer, les comprimés effervescents, les comprimés dispersibles, les comprimés sublinguaux, les gélules, et les granules pour
20 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 que des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des colorants, des édulcorants, des arômes.

- 25 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.

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.

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.

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

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 (**R**andomly **M**ethylated **B**etacyclodextrin). Le degré de substitution moyen du RAMEB est de 12.6

groupements méthyle / cyclodextrine.

SBECD sulfobutyléther- β -cyclodextrine

UI unités internationales. 1000UI = 25 μ g vitamine D.

5 TRIMEB heptakis (2,3,6-tri-*O*-méthyl)- β -cyclodextrine. Le degré de substitution du TRIMEB est de 21 groupements méthyle / cyclodextrine.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 : Complexe de vitamine D₃ et de RAMEB :

Exemple 1A

10 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

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

15 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.

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

Exemple 2A

20 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.

Ranélate de strontium anhydre	2 g
Cholécalférol	25 μ g
RAMEB	0.975 mg

Aspartame	20 mg
Maltodextrine	400 mg
Mannitol	948 mg

Exemple 2B

- 5 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.

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

Exemple 2C

- 15 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
Cholécalciférol	25 µg
RAMEB	19.975 mg
Aspartame	20 mg
20 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 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

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 :

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
10 l'Exemple 1 (2.5 g du complexe 1A lorsqu'on veut préparer des comprimés selon l'Exemple 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
15 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 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 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 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.

- 10 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,

- 15 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 :

20
$$AV = (M - X_m) + k \times s$$

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;

- 25 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.

REVENDEICATIONS

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.
5
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.
- 10 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.
- 15 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.
20
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.