



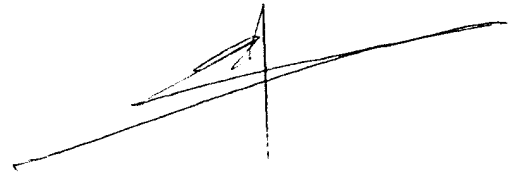
(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33676 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/675; A61K 31/59;
A61K 9/20; A61P 19/10**
- (43) Date de publication : **01.10.2012**
-
- (21) N° Dépôt : **34780**
- (22) Date de Dépôt : **16.04.2012**
- (30) Données de Priorité : **18.09.2009 KR 10-2009-0088480**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/KR2010/003920 17.06.2010**
- (71) Demandeur(s) : **HANLIM PHARMACEUTICAL CO., LTD, 1007, Yubang-dong, Cheoin-gu Yongin-si Gyeonggi-do 449-935 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **KIM, Jin-Sun ; LEE, Geun-Hyeog ; CHOI, Byong-Sun ; KIM, Jae-Shin ; PARK, Jin-Ha ; O, Mi-Jin ; KIM, Eun-Mi**
- (74) Mandataire : **CABINET AKSIMAN**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT DES DÉRIVÉS DE BISPHOSPHONATE ET DU CHOLÉCALCIFÉROL À DOSE ÉLEVÉE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR EMPÊCHER OU TRAITER L'OSTÉOPOROSE, QUI COMPRENNENT DES COMPOSÉS À BASE DE BISPHOSPHONATE TELS QUE LES ACIDES RISÉDRONIQUES OU LEURS SELS, LES ACIDES IBANDRONIQUES OU LEURS SELS, OU SIMILAIRES, ET DU CHOLÉCALCIFÉROL À HAUTE DOSE, ET QUI DOIVENT ÊTRE ADMINISTRÉS UNE FOIS PAR MOIS. LA PRÉSENTE INVENTION PORTE ÉGALEMENT SUR DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR EMPÊCHER OU TRAITER L'OSTÉOPOROSE, DEVANT ÊTRE ADMINISTRÉES UNE FOIS PAR MOIS, COMPRENANT : (A) DES GRANULÉS CONTENANT DU CHOLÉCALCIFÉROL OBTENUS PAR ADSORPTION, SUR DE LA CELLULOSE MICROCRISTALLINE, DE LA SOLUTION OBTENUE PAR DISSOLUTION, DANS L'ÉTHANOL OU UNE SOLUTION AQUEUSE D'ÉTHANOL DE : (I) 24 000 À 50 000 UI DE CHOLÉCALCIFÉROL ; (II) UN OU PLUSIEURS PREMIERS STABILISANTS

CHOISIS PARMIS L'ACÉTATE DE TOCOPHÉRYLE, L'HYDROXYTOLUÈNE BUTYLÉ ET L'HYDROXYANISOLE BUTYLÉ ; ET (III) UN LIANT ; (B) DU MANNITOL COMME SECOND STABILISANT ; ET (C) DES ACIDES RISEDRONIQUES OU LEURS SELS OU DES ACIDES IBANDRONIQUES OU LEURS SELS.

Résumé

La présente invention met en avant une composition pharmaceutique destinée à prévenir
5 ou à traiter l'ostéoporose qui sera administrée une fois par mois ; la composition
pharmaceutique comprend un dérivé de bisphosphonate, tel que l'acide risedronique ou son sel,
l'acide ibandronique ou son sel et une dose élevée de cholécalférol. La présente invention met
en avant aussi une composition pharmaceutique pour la prévention ou le traitement de
10 l'ostéoporose qui sera administrée une fois par mois qui comprend: (a) des granulés contenant
du cholécalférol obtenus par l'adsorption sur une cellulose microcristalline d'une solution
préparée en dissolvant (i) du cholécalférol en une quantité comprise entre 24.000 à 50.000 IU;
(ii) un ou plusieurs agents stabilisants sélectionnés parmi l'acétate de tocophérol, le
butylhydroxytoluène et le butylhydroxyanisol en tant que premier agent stabilisant et (iii) un liant
15 dans l'éthanol ou une solution aqueuse de l'éthanol, (b) du mannitol en tant que second agent
stabilisant et (c) l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel.



01 OCT 2012

Compositions pharmaceutiques comprenant des dérivés de bisphosphonate et du cholécalciférol à dose élevée**Domaine technique**

5 La présente invention concerne une composition pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter l'ostéoporose qui sera administrée une fois par mois. Cette composition pharmaceutique comprend un dérivé de bisphosphonate tel que l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel et du cholécalciférol en dose élevée, soit en une quantité comprise entre 24.000 et 50.000 IU.

10

Historique de l'art

L'ostéoporose, une maladie métabolique, provoque une réduction de la masse osseuse et des déformations micro-architecturales du tissu osseux, ce qui conduit, dans la plupart des cas à une détérioration osseuse, et enfin à des risques de fracture. L'ostéoporose est répandue
15 parmi les personnes âgées et ses complications de plus en plus nombreuses associées aux risques de fracture et à des coûts de traitement élevés constituent un grand fardeau pour la société. Pour traiter l'ostéoporose, des médicaments inhibant la résorption osseuse ont été utilisés en clinique. On cite parmi ces médicaments à titre d'exemple l'acide pamidronique, l'acide alendronique, l'acide risedronique, l'acide ibandronique, l'acide zoledronique et leurs
20 sels.

Mais, on rapporte que les médicaments basés sur le bisphosphonate sont associés à une hypocalcémie. Le bisphosphonate inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes ; ce qui inhibe la fuite du calcium de l'os et réduit sa concentration dans le sang. La réduction de la
25 concentration en calcium dans le sang augmente de manière homéostatique le niveau de l'hormone parathyroïde dans le sang. L'hypocalcémie est très dangereuse pour un patient qui subit une thérapie contre la déficience en vitamine D, un dysfonctionnement de la glande parathyroïde, une insuffisance rénale, ou la maladie de Paget, une prise appropriée de calcium et de la vitamine D est nécessaire avant et pendant le traitement en bisphosphonate (Recker RR,
30 Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. la sécurité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose: Am J Med. 2009 Feb; 122(2Supp):S22-32).

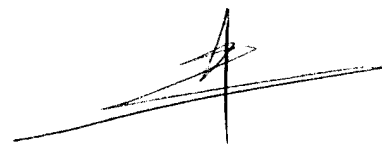
En réponse à l'augmentation du taux requis en calcium selon l'influx du calcium dans l'os liée à la thérapie par le bisphosphonate, l'absorption intestinale du calcium doit être élevée pour un traitement efficace de l'ostéoporose. A cet effet, le niveau de la vitamine D dans le sang est
35 un facteur important. Par conséquent, dans les traitements de l'ostéoporose où des



médicaments à base de bisphosphonate sont administrés, la prise de la vitamine D ou son dérivé est recommandée. En général, la vitamine D est administrée en une quantité comprise entre 400IU et 800IU par jour. Par exemple, le brevet coréen KR 2005-0110814 met en avant une composition pharmaceutique comprenant un bisphosphonate, des sels pharmaceutiquement acceptables, des dérivés des hydrates ou des hydrates du bisphosphonate, ou leurs mélanges et un composé de la vitamine D.

La vitamine D accroît l'absorption de calcium dans le petit intestin et joue un rôle important dans la différenciation des cellules osseuses et dans la génération d'une matrice osseuse de grande qualité des ostéoblastes. En conséquence, il est important de maintenir la concentration des métabolites de la vitamine D dans le sang à un niveau approprié pour améliorer aussi bien le métabolisme osseux que ses effets thérapeutiques contre l'ostéoporose. La vitamine D est une vitamine liposoluble et une déficience en vitamine D peut survenir en raison d'une exposition insuffisante à la lumière ou une prise alimentaire incorrecte (Martindale: La référence médicamenteuse complète, 35^e édition). La principale fonction biologique de la vitamine D est de favoriser l'absorption du calcium dans le petit intestin pour maintenir le niveau de calcium dans le sang à des valeurs normales. La vitamine D et ses dérivés (par exemple le cholécalciférol, l'ergocalciférol, le calcitriol, le doxercalciferol, le maxacalcitol, le paricalcitol, etc.) sont utilisés pour le traitement des infections au rickettsie, l'ostéomalacie et l'hypocalcémie.

En 1997, l'Académie nationale des sciences a recommandé un apport alimentaire en vitamine D de 200 IU pour les adultes âgés de 19 et 50, de 400 IU pour les 51-70 et de 600 IU pour les 71 ou plus. En 2007, la société coréenne du métabolisme osseux a recommandé un apport alimentaire en vitamine D de 800IU. L'apport alimentaire de la vitamine D dépend de facteurs qui affectent le niveau de la vitamine D dans le sang, tels que l'exposition à la lumière du jour et les réserves lipidiques de l'organisme. 25-Hydroxyvitamine D, un métabolite circulatoire de la vitamine D est considéré comme le marqueur le plus stable de la vitamine (Whiting SJ, Calvo MS. Recommandations alimentaires pour la vitamine D. J Nutr 2005; 135: 304-9). Pour maintenir une bonne santé, il est connu qu'une concentration minimale en vitamine D dans le sang est de 30 ng/ml, c'est-à-dire une concentration correspondant à 25-hydroxyvitamine D et qu'une concentration optimale en vitamine D est comprise entre 36 et 40 ng/ml, soit une concentration correspondant à 25-hydroxyvitamine D (Am J Clin Nutr 2006, 84:18-28, Estimation de la concentration sérique optimale du 25-hydroxyvitamine D pour les résultats cliniques multiples).



Cependant, une prise excessive de vitamine D ou ses dérivés peut entraîner un syndrome d'hypercalcémie ou un empoisonnement au calcium. Les effets secondaires qui surviennent occasionnellement incluent la perte d'appétit, le mal de tête, les vomissements, la constipation, etc. et les symptômes chroniques incluent la malnutrition, la paresthésie, la fièvre accompagnée de soif, l'hyperurésie, la déshydratation, l'indifférence, le retard de croissance, l'infection des voies urinaires, etc. Il est aussi connu que la dose thérapeutique de la vitamine D ou ses dérivés est très peu différente de la dose qui provoque l'hypercalcémie et son dosage doit donc être bien ajusté. Chez les adultes, une prise quotidienne de 1,25 à 2,5 mg (50.000IU-100.000IU de la vitamine D) de l'ergocalciférol provoque une hypervitaminose D (une toxicité à la vitamine D), et ce risque est très élevé en raison de la longue demi-vie et du trajet métabolique de l'accumulation de l'ergocalciférol dans les tissus (Bulletin d'information de l'AHFS, 2007).

Le brevet coréen KR 10-0822133 a mis en avant une préparation d'un complexe comprenant un bisphosphonate et une vitamine D ou son dérivé, dans laquelle la vitamine D ou son dérivé se présente sous forme d'une dispersion solide de manière à améliorer sa stabilité. Dans la présente invention, il est question d'une préparation d'un complexe destiné à prévenir ou à traiter l'ostéoporose qui comprend (i) une dispersion solide comprenant la vitamine D ou son dérivé et une cyclodextrine et (ii) un bisphosphonate.

Le brevet KR 10-0317935 a aussi mis en avant une composition pharmaceutique comprenant 1000 à 50.000 parties en poids d'alendronate pour une partie en poids de calcitriol. Selon le brevet KR 10-0317935, le test de miscibilité entre le calcitriol et l'alendronate a montré que le mélange des deux composants a provoqué la détérioration de la stabilité du calcitriol. Ainsi, pour éviter le contact direct entre le calcitriol et l'alendronate, le calcitriol et l'alendronate sont dilués séparément avec du mannitol pour obtenir les granulés respectifs des deux composants, qui sont mélangés, puis préparés sous forme de comprimés par exemple, ou autres. Et pour maintenir une uniformité dans la quantité des ingrédients lors de la préparation d'un comprimé, 50 à 60% (préférentiellement 52%) du mannitol total a été utilisé pour les granulés de calcitriol et 40 à 50% (préférentiellement 48%) du mannitol total a été utilisé pour les granulés d'alendronate, si bien que les deux types de granulés ont été ajustés pour obtenir des quantités égales avant de les mélanger.

Récemment, le brevet KR 10-2007-0038115 a dévoilé une méthode pour le traitement d'une maladie des os telle que l'ostéoporose qui comprend l'administration d'une quantité excessive de risedronate une fois par mois. Et la présente invention dévoile une méthode pour le traitement ou la prévention d'une maladie des os chez les humains et les mammifères qui en ont
5 besoin, comprenant l'administration orale à ceux-ci 65% à environ 110% de la dose efficace cumulative du risedronate selon un calendrier de dosage continu d'un, deux, ou trois jours consécutifs par mois.

Par conséquent, il serait très souhaitable pour obtenir l'adhésion des patients au
10 traitement par ces médicaments de développer une préparation d'un complexe qui sera administrée une fois par mois. La préparation comprend la vitamine D ou ses dérivés ainsi qu'un médicament à base de bisphosphonate. Cependant, tel que cela est décrit ci-dessus, l'apport alimentaire recommandé pour la vitamine D propre à éviter les effets secondaires est aussi bas que 800 IU. Donc, dans le cas d'une préparation à administrer une fois par mois, le
15 problème qui se pose réside dans le fait que l'on ne peut pas augmenter la quantité de la vitamine D pour obtenir le niveau de vitamine D désiré dans le sang. De plus, alors que la demi-vie de la vitamine D dans l'organisme est de deux mois à peu près, la demi-vie du calcitriol qui est un dérivé actif de la vitamine D est de 15 heures, ce qui rend difficile l'inclusion du calcitriol dans une préparation qui sera administrée une fois par mois.

20

PRÉSENTATION DE L'INVENTION

Problème technique

Les présents inventeurs ont réalisé plusieurs études afin de développer une préparation
25 d'un complexe à administrer une fois par mois, laquelle comprend un médicament à base de bisphosphonate et la vitamine D ou ses dérivés. Etant donné que le cholécalférol présente une longue demi-vie (environ 2 mois) dans l'organisme contrairement à d'autres dérivés de la vitamine D tel que le calcitriol, nous avons mis au point une préparation d'un complexe de cholécalférol et un médicament à base de bisphosphonate, en particulier, l'acide risedronique
30 (ou son sel) ou l'acide ibandronique (ou son sel). Il a été découvert, avec surprise, que l'administration une fois par mois d'un complexe composé d'une quantité de cholécalférol supérieure à l'apport alimentaire recommandé quotidiennement, soit de 400 à 800 IU, d'acide risedronique (ou son sel) ou d'acide ibandronique (ou son sel), entraîne une forte disparition de la résorption osseuse et en même temps, le maintien de la concentration de $25(\text{OH})\text{D}_3$ dans le

sang à un niveau approprié sans avoir des effets secondaires comme l'hypercalcémie.

En outre, il a été découvert qu'avec la formulation d'une préparation d'un complexe comprenant une quantité excessive de cholécalciférol à travers l'utilisation d'un granulé obtenu par l'adsorption du cholécalciférol sur la cellulose microcristalline en tant que vecteur; et un médicament à base de bisphosphonate, le problème de l'instabilité du cholécalciférol qui se pose avec le temps pourrait être résolu et, en même temps, la quantité d'excipient pourrait être réduite de manière considérable, ce qui permet de résoudre les problèmes causés par la grande dimension de la préparation obtenue, le comprimé en l'occurrence.

En conséquence, la présente invention met en avant une composition pharmaceutique pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose à administrer une fois par mois. Ladite composition pharmaceutique comprend l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel ; et le cholécalciférol en une quantité excessive (c'est-à-dire en une quantité comprise entre 24,000 - 50,000 IU) sous une forme médicamenteuse unitaire.

La présente invention met en avant également une composition pharmaceutique stabilisée pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose à administrer une fois par mois. Ladite composition pharmaceutique comprend de 24.000 à 50.000 IU de cholécalciférol et l'acide risedronique (ou son sel) ou l'acide ibandronique (ou son sel).

Solution technique

Selon un mode de réalisation de la présente invention, il est question d'une composition pharmaceutique pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose à administrer une fois par mois. Ladite composition pharmaceutique comprend l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel, et le cholécalciférol en une quantité comprise entre 24.000 et 50.000 IU, préférablement 30.000 IU, sous forme pharmaceutique unitaire. La forme pharmaceutique unitaire est de préférence le comprimé.

Selon un autre mode de réalisation de la présente invention, il est question d'une composition pharmaceutique pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose à administrer une fois par mois. Ladite composition pharmaceutique comprend : (a) les granulés contenant le cholécalciférol obtenus par l'adsorption sur la cellulose microcristalline d'une solution préparée par la dissolution du (i) cholécalciférol en une quantité comprise entre 24.000 et 50.000 IU,

préféablement 30.000 IU, (ii) un ou plusieurs agents stabilisants sélectionnés parmi l'acétate de tocophérol, le butylhydroxytoluène, et le butylhydroxyanisol comme premier agent stabilisant ; et (iii) un liant dans l'éthanol ou une solution aqueuse d'éthanol, (b) le mannitol comme second agent stabilisant agent, et (c) l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel.

5

Les granulés contenant le cholécalciférol peuvent être préparés par le biais d'un procédé de granulation qui consiste à : mélanger une solution préparée par la dissolution de cholécalciférol, premier agent stabilisant et le liant dans l'éthanol ou la solution aqueuse d'éthanol avec la cellulose microcristalline dans un mélangeur pour préparer un liquide chargé, à sécher et à moudre ce liquide chargé. Le premier agent stabilisant est de préférence un mélange d'acétate de tocophérol et de butylhydroxytoluène et un rapport pondéral d'acétate de tocophérol et de butylhydroxytoluène peut être de 1 : 0.2 à 1.0. Le premier agent stabilisant peut être présent en une quantité de 0.4 à 2.0 parties en poids, à raison d'une partie en poids de cholécalciférol. Le liant peut être de la cellulose d'hydroxypropyl.

10

15

Dans la composition pharmaceutique de la présente invention, le second agent stabilisant, à savoir le mannitol, peut être présent en une quantité de 5 à 20% par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.

20

La composition pharmaceutique de la présente invention peut en outre comprendre un ou plusieurs agents délitants choisis parmi le groupe composé de : crospovidone, glycolate d'amidon sodique, carboxyméthylecellulose sodique et l'acide alginique et un ou plusieurs lubrifiants choisis parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc et le dioxyde de silicium.

25

Une forme pharmaceutique de la composition pharmaceutique peut consister en un comprimé pelliculé dont la couche de pelliculage comprend un mélange de méthylcellulose d'hydroxypropyl et le glycol polyéthylénique, ayant préféablement un rapport pondéral de méthylcellulose d'hydroxypropyl et de glycol polyéthylénique d'une valeur de 5 à 15 : 1.

30

Selon un mode de réalisation de la présente invention, il est question d'une composition pharmaceutique sous forme de comprimé consistant en (a) des granulés contenant le cholécalciférol comprenant 0,75 mg de poudre de cholécalciférol (40.000 IU/mg), 0,5 mg de butylhydroxytoluène, 0,9 mg d'acétate de tocophérol, 6 mg de cellulose d'hydroxypropyl et 40

mg de cellulose microcristalline, (b) 40,0 mg de mannitol, (c) 150 mg de risedronate sodique ou 150 mg d'ibandronate sodique, et (d) 4 mg de crospovidone et 4 mg de stéarate de magnésium.

5 Selon un autre aspect de la présente invention, il est question d'une composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé pelliculé comprenant une couche de pelliculage consistant en 5,1 mg de méthylcellulose d'hydroxypropyl, 0,51 mg de glycol polyéthylénique 6000 (PEG 6000), 1,28 mg d'oxyde de titane et 0,11 mg de talc sur le comprimé.

EFFETS POSITIFS

10 La composition pharmaceutique de la présente invention est une préparation d'un complexe de cholécalciférol ayant une longue demi-vie (environ 2 mois) dans l'organisme, contrairement à d'autres dérivés de la vitamine D comme le calcitriol et un médicament à base de bisphosphonate, et plus particulièrement l'acide risedronique ou son sel, ou l'acide ibandronique ou son sel, la préparation complexe pouvant être administrée une fois par mois. En
15 particulier, il a été découvert récemment par la présente invention que, si l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel et une quantité de cholécalciférol allant de 24.000 à 50.000 IU, soit une quantité supérieure à l'apport alimentaire quotidien recommandé (400 à 800 IU) sont administrés par voie orale, un effet synergique peut être attendu de même qu'une observance améliorée du patient lors du traitement de l'ostéoporose, à travers la suppression,
20 de manière forte, de la résorption osseuse et le maintien de la concentration de la vitamine D dans le sang à des valeurs normales, sans avoir des effets secondaires comme l'hypercalcémie suite à une administration excessive du cholécalciférol.

En outre, lorsque la composition pharmaceutique de la présente invention est formulée
25 par l'utilisation d'un granulé obtenu par l'adsorption du cholécalciférol sur la cellulose microcristalline en tant que vecteur et un médicament à base de bisphosphonate, le problème de l'instabilité du cholécalciférol qui se pose avec le temps pourrait être résolu et, en même temps, la quantité d'excipient pourrait être réduite de manière considérable, résolvant ainsi les problèmes causés par la grande dimension de la préparation obtenue (par exemple, le
30 comprimé). En conséquence, la composition pharmaceutique selon la présente invention est une composition pharmaceutique stabilisée qui peut être administrée une fois par mois pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose, ce qui permettrait d'améliorer l'observance des patients au traitement.

MEILLEUR MODE DE REALISATION

Le terme « acide risedronique ou son sel » utilisé ici réfère à 3-pyridyle-1-hydroxyéthylidene-1,1-acide bisphosphonique ou son sel. Et le sel comprend un sel sodique, un sel potassique, un sel calcique, un sel de magnésium, un sel d'ammonium ou un sel
5 similaire et préférablement un sel sodique. Par ailleurs, l'acide risedronique ou son sel, comme par exemple le risedronate sodique, comprend différentes formes connues, telle que la forme anhydrate, la forme monohydrate, la forme hémipentahydrate et diverses formes polymorphes. La quantité d'acide risedronique ou son sel dans la composition pharmaceutique de la présente invention est efficace au niveau thérapeutique. La quantité peut varier par exemple entre environ
10 100 et 165 mg, préférablement environ 150 mg, par forme médicamenteuse unitaire comme le comprimé ou d'autres formes.

De même, le terme « acide ibandronique ou son sel » utilisé ici réfère à 1-hydroxy-3-(N-méthyle-N-pentyl)aminopropyl -1,1-acide diphosphonique ou son sel. Et le sel comprend
15 un sel sodique. La quantité d'acide ibandronique ou son sel dans la composition pharmaceutique de la présente invention est efficace sur le plan thérapeutique, La quantité peut varier par exemple entre environ 100 et 165 mg, préférablement environ 150 mg, par forme pharmaceutique unitaire comme le comprimé ou d'autres formes.

Le «Cholécalciférol » est produit par rayonnement ultraviolet de son précurseur 7-déhydrocholestérol présent dans la peau, et métabolisé dans le foie en calciférol, puis métabolisé dans le rein en calcitriol actif. Dans la composition pharmaceutique de la présente invention, le cholécalciférol est utilisé en quantité supérieure à la dose typique (par exemple 400 à 800 IU par jour) de vitamine D. Ceci étant, la quantité de cholécalciférol peut varier entre
25 environ 24.000 et 50.000 IU, préférablement environ 30.000 IU, par forme pharmaceutique unitaire comme le comprimé. 40 IU de cholécalciférol présente une masse d'environ 1 μ g. Par conséquent, une quantité de cholécalciférol dans une unité en mg correspondant à '24.000 à 50.000 IU' peut être facilement calculée par un expert dans le domaine. Par exemple, 0,75 mg de poudre de cholécalciférol disponible dans le commerce (40.000 IU/mg) correspond à environ
30 30.000 IU de cholécalciférol.

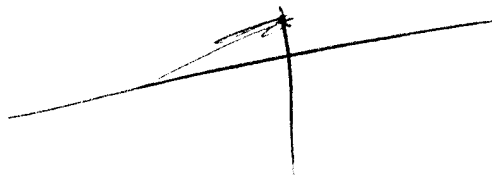
La composition pharmaceutique de la présente invention est une préparation d'un complexe de cholécalciférol ayant une longue demi-vie (environ 2 mois) dans l'organisme, contrairement à d'autres dérivés de la vitamine D comme le calcitriol et un médicament à base



de bisphosphonate, et en particulier l'acide risedronique ou son sel, ou l'acide ibandronique ou son sel, la préparation complexe pouvant être administrée une fois par mois. En particulier, il a été découvert récemment par la présente invention que, si l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel; et une quantité de cholécalciférol allant de 24,000 à 50,000 IU, soit une quantité supérieure à l'apport alimentaire quotidien recommandé (400 à 800 IU) sont administrés par voie orale, un effet synergique peut être attendu de même qu'une observance améliorée du patient lors du traitement de l'ostéoporose, à travers la suppression, de manière forte, de la résorption osseuse et le maintien de la concentration de la vitamine D dans le sang à des valeurs normales, sans avoir des effets secondaires comme l'hypercalcémie suite à une administration excessive du cholécalciférol.

Ainsi, la présente invention fournit une composition pharmaceutique pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose à administrer une fois par mois. La composition pharmaceutique comprend l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel et le cholécalciférol en une quantité comprise entre 24.000 et 50.000 IU, préférablement 30.000 IU, sous une forme pharmaceutique unitaire. La forme pharmaceutique unitaire peut se présenter sous forme d'un médicament à administrer par voie orale, comme un comprimé ou une capsule. La forme pharmaceutique unitaire est de préférence un comprimé.

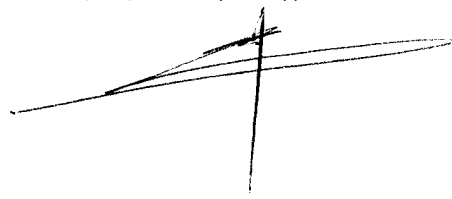
En même temps, le cholécalciférol devient très instable avec le temps. En guise de technique qui permettrait de résoudre ce problème, la technique de stabilisation connue peut être appliquée ; par exemple la technique de stabilisation d'une préparation d'un complexe de calcitriol et d'alendronate dévoilée dans le brevet KR 10-0317935 peut être prise en considération. Toutefois, si la méthode dévoilée dans le brevet KR 10-0317935 est appliquée, l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel et le cholécalciférol sont séparément granulés à la suite de deux processus de granulation, ce qui complique le procédé de fabrication et entraîne des coûts de production élevés. En outre, les processus de granulation exigent l'utilisation de quantités excessives d'excipients (par exemple, dans la composition présentée dans le brevet KR 10-0317935, la quantité totale du mannitol par rapport à l'ingrédient actif est d'environ 94,5% ou plus). Plus particulièrement, si les granulés sont préparés à travers les processus de granulation utilisant le mannitol pour garantir l'uniformité de la teneur en ingrédient actif et la stabilité et, si un comprimé est formé à partir des granulés obtenus, la taille du comprimé devient trop grande pour que les patients puissent en prendre.



Pour éviter le problème ci-dessus, un granulé de cholécalférol est disponible dans le marché (100 IU/mg, y compris le butylhydroxytoluène, la taille de la particule est de 150 μ m ou plus (maille 100), la société BASF, Allemagne). Toutefois, pour incorporer le cholécalférol en une quantité comprise entre 24.000 à 50.000 IU par dose unitaire, environ 300 mg (par exemple, 5 30.000 IU de cholécalférol) de cholécalférol devrait être ajouté à chaque comprimé. Ainsi, en prenant en considération la quantité d'un autre ingrédient actif [environ 150 mg par comprimé d'acide risedronique (ou son sel) ou d'acide ibandronique (ou son sel)], la quantité de l'ingrédient actif à elle seule est de 450 mg par comprimé. De surcroît, lorsqu'une quantité d'un excipient, par exemple le mannitol, qui est ajouté pour garantir la stabilité, est ajoutée au comprimé, 10 celui-ci constitue au moins 1000 mg par comprimé. Par conséquent, le comprimé obtenu est trop gros pour que les patients puissent en prendre. Aussi, la dimension particulière du granulé du cholécalférol est aussi grosse que 150 μ m ou plus (maille 100). Ainsi, si le granulé de cholécalférol est préparé avec l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel, il est difficile de garantir l'uniformité de la teneur en principe actif. De plus, une faible 15 compressibilité, c'est-à-dire une très faible dureté entraîne une grande friabilité et un effritement facile pendant la formation du comprimé.

Ceci étant bien considéré, les présents inventeurs ont réalisé différentes études pour mettre au point une technique de préparation capable de réduire la quantité de l'excipient tout en 20 maintenant la stabilité du cholécalférol. A la suite de ces études, il a été découvert, avec grande surprise, que l'emploi d'un granulé obtenu en adsorbant le cholécalférol sur la cellulose microcristalline en tant que vecteur peut résoudre le problème de l'instabilité du cholécalférol avec le temps, et, en même temps, la quantité de l'excipient serait réduite de façon significative, plus particulièrement la quantité du mannitol qui pourrait baisser à 20% ou moins, ce qui permet 25 de résoudre les problèmes causés par la grande taille de la préparation, qui se présente sous forme de comprimé en l'occurrence. Il a aussi été découvert que, comme le granulé obtenu a une excellente fluidité, l'uniformité de la teneur en principe actif pourrait être bien maintenue pendant le processus de préparation avec le mannitol et l'autre ingrédient actif, c'est-à-dire l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel.

30 Selon un aspect de la présente invention, il est question d'une composition pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter l'ostéoporose qui sera administrée une fois par mois. La composition pharmaceutique comprend: (a) des granulés contenant du cholécalférol obtenus en adsorbant sur une cellulose microcristalline une solution préparée par (i) la



dissolution du cholécalfcérol en une quantité comprise entre 24.000 et 50.000 IU, préféablement 30,000 IU; (ii) un ou plusieurs agents stabilisants sélectionnés parmi un acétate de tocophérol, un butylhydroxytoluène et un butylhydroxyanisol en tant que premier agent stabilisant et (iii) un liant dans l'éthanol ou une solution aqueuse de l'éthanol, (b) du mannitol en tant que second agent stabilisant et (c) l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel.

Le composant (a), soit les granulés contenant du cholécalfcérol, est préparé en adsorbant une solution préparée par la dissolution du cholécalfcérol, du premier agent stabilisant et du liant dans l'éthanol ou la solution aqueuse de l'éthanol sur une cellulose microcristalline. Les granulés contenant du cholécalfcérol peuvent être préparés en réalisant un processus de granulation qui consiste à mélanger une solution préparée en dissolvant du cholécalfcérol, le premier agent stabilisant et le liant dans l'éthanol ou la solution aqueuse de l'éthanol avec une cellulose microcristalline dans un mélangeur pour préparer un liquide chargé, à sécher et à moudre ce liquide chargé. Un rapport de l'éthanol avec l'eau dans la solution aqueuse de l'éthanol n'est pas limité, tant que le cholécalfcérol, le premier agent stabilisant et le liant se dissolvent facilement. Par exemple, la solution aqueuse de l'éthanol peut être une solution aqueuse de l'éthanol à 95%. L'éthanol ou la solution aqueuse de l'éthanol peut être utilisée en une quantité comprise entre 0.006 et 0.02 ml/comprimé. Lorsque cette quantité de l'éthanol ou de la solution aqueuse de l'éthanol est ajoutée, le cholécalfcérol et le premier agent stabilisant peuvent être facilement dissous pour former une solution. Ensuite, le liant est ajouté et dissous, ce qui donne lieu à une solution visqueuse, soit un liquide collant. Le mélangeur utilisé ici peut être de type classique que l'on emploie dans l'industrie pharmaceutique, tel un mélangeur à grande vitesse. Tel que décrit ci-dessus, lorsque le liquide visqueux dans lequel le cholécalfcérol, le premier agent stabilisant et le liant sont dissous et envoyés dans un mélangeur à grande vitesse, puis agités, un liquide chargé peut être obtenu. Ce liquide chargé est ensuite séché et moulu selon une méthode classique, d'où l'obtention de granulés. Le cas échéant, les granulés peuvent être criblés à l'aide d'un tamis à mailles.

La dimension des mailles peut être déterminée de façon à obtenir des granulés ayant une taille particulière similaire à celle du mannitol (second agent stabilisant) et à l'autre ingrédient actif, soit l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel, qui seront mélangés avec les granulés dans une opération ultérieure. Par exemple, les granulés peuvent être criblés à l'aide d'un tamis à mailles 30 ou 40.



Le premier agent stabilisant peut être choisi d'acétate de tocophérol, de butylhydroxytoluène, de butylhydroxyanisol et leur mélange. Un mélange d'acétate de tocophérol et de butylhydroxytoluène peut être préférablement employé comme premier agent stabilisant. Et le rapport pondéral d'acétate de tocophérol et de butylhydroxytoluène est d'une valeur de 1 : 0.2 à 1.0. Le premier agent stabilisant peut être présent en une quantité de 0.4 à 2.0 parties en poids, à raison d'une partie en poids de cholécalciférol.

Le liant permet au cholécalciférol d'être facilement adsorbée sur la cellulose microcristalline. Le liant peut consister en un liant classique utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Des exemples de liant sont la cellulose d'hydroxypropyle, le polyvidone, l'hyperomellose, etc. De préférence, le liant peut être la cellulose d'hydroxypropyl.

Dans la composition pharmaceutique de la présente invention, le second agent stabilisant à savoir le mannitol, peut être présent en une quantité de 5 à 20 wt% sur la base du poids total de la composition pharmaceutique.

La composition pharmaceutique de la présente invention peut en outre comprendre un excipient classique utilisé dans l'industrie pharmaceutique, en plus des composants de (a) à (c). Par exemple, la composition pharmaceutique de la présente invention peut comprendre en outre, un ou plusieurs agents délitants choisis du groupe consistant en le crospovidone, le glycolate d'amidon sodique, la carboxyméthylecellulose sodique et l'acide alginique ; et un ou plusieurs lubrifiants choisis du groupe consistant en le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc et le dioxyde de silicone.

Une forme pharmaceutique de la composition pharmaceutique de la présente invention peut consister en un comprimé et peut comprendre, si nécessaire, une couche de pelliculage pour l'obtention d'un comprimé pelliculé. La couche de pelliculage peut comprendre par exemple, une couche de pelliculage qui comprend un mélange de méthylcellulose d'hydroxypropyl et le glycol polyéthylénique, avec préférablement un rapport pondéral de méthylcellulose d'hydroxypropyl et de glycol polyéthylénique d'une valeur de 5 à 15 : 1, plus préférablement d'environ 10 : 1. Si nécessaire, la couche de pelliculage peut en plus comprendre un agent opacifiant comme le dioxyde de titane ou un lubrifiant comme le talc.



La couche de pelliculage peut être réalisée en dispersant et/ou en dissolvant de manière homogène les composants décrits ci-dessus dans un solvant organique comme le chlorure de méthylène, l'alcool d'isopropyl, etc. L'étape de pelliculage du comprimé est ensuite effectuée selon la technique de pelliculage classique.

5

Selon un mode de réalisation de l'invention, il est question d'une composition pharmaceutique sous forme de comprimé composé de (a) granulés contenant 0,75 mg de poudre de cholécalférol (40.000 IU/mg), 0,5 mg de butylhydroxytoluène, 0,9 mg d'acétate de tocophérol, 6 mg de cellulose d'hydroxypropyl et 40 mg de cellulose microcristalline, (b) 40,0 mg de mannitol, (c) 150 mg de risedronate sodique ou 150 mg d'ibandronate sodique, et (d) 4 mg de crospovidone et 4 mg de stéarate de magnésium.

Selon un autre aspect de la présente invention, il est question d'une composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé pelliculé comprenant une couche de pelliculage composée de 5,1 mg de méthylcellulose d'hydroxypropyl, 0,51 mg de glycol polyéthylénique 6000 (PEG 6000), 1,28 mg d'oxyde de titane et 0,11 mg de talc sur le comprimé.

La présente invention sera décrite avec de plus amples détails en référence aux exemples suivants et les exemples des expériences réalisées. Ces exemples et exemples des expériences réalisées sont destinés seulement à illustrer cette invention et ne visent nullement à limiter la portée de la présente invention.

Exemples 1 à 6 et des exemples comparatifs 1 à 3. Comprimé pelliculé contenant du risedronate sodique et du cholécalférol

Chaque comprimé pelliculé contenant du risedronate sodique et du cholécalférol a été préparé selon les composants et les quantités présentés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous. Les quantités présentées aux tableaux 1 et 2 correspondent aux quantités par comprimé.

La poudre de cholécalférol (40,000 IU/mg), un premier agent de stabilisation (butylhydroxytoluène, butylhydroxyanisol, et/ou acétate de DL- α -tocophérol) et la cellulose d'hydroxypropyl ont été complètement dissous dans l'éthanol sous agitation. La solution obtenue et la cellulose microcristalline ont été mélangées dans un mélangeur à haute vitesse pendant environ 30 secondes afin d'obtenir un liquide chargé. Le liquide chargé obtenu a été étalé de manière uniforme sur une plaque sèche puis séché à une température d'environ 40°C, puis



moulu dans un moulin Fitz, ce qui permet d'obtenir les granulés. Les granulés ont été criblés avec un tamis à mailles 40 pour obtenir les granulés dans lesquelles le cholécalciférol a été adsorbé sur la surface de la cellulose microcristalline. Les granulés de l'Exemple 2 comparatif ont été préparés sans utiliser le premier agent stabilisant.

5

Les granulés obtenus ci-dessus ont été mélangés avec le risedronate sodique et le mannitol ou le lactose (Exemples comparatifs 1 et 2), puis le crospovidone et le stéarate de magnésium y ont été ajoutés. Le mélange obtenu a été mixé de manière homogène puis compressé afin de préparer des comprimés non pelliculés.

10

Pendant que les comprimés non pelliculés tournaient en rotation dans une machine à pelliculer à une vitesse d'environ 15 rpm, on les pulvérisait d'une solution de pelliculage obtenue par la dissolution et la dispersion de manière homogène d'un mélange de méthylcellulose d'hydroxypropyl (hypromellose), le glycol polyéthylénique 6000, l'oxyde de titane et le talc dans un solvant mixte composé d'alcool isopropylique et de chlorure de méthylène (rapport pondéral de 1:1.2). Ceci permet de former une couche de pelliculage pour préparer un comprimé pelliculé.

15

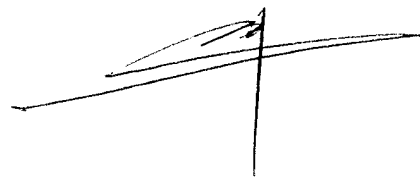
Le comprimé pelliculé de l'Exemple comparatif 3 a été préparé comme suit : l'acétate de DL- α -tocophérol huileux a été complètement dissous dans l'éthanol sous agitation, puis la cellulose d'hydroxypropyl y a été ajoutée et dissoute. La solution obtenue et la cellulose microcristalline ont été mélangés dans un mélangeur à grande vitesse pendant environ 30 secondes afin d'obtenir un liquide chargé. Le liquide chargé obtenu a été étalé de manière uniforme sur une plaque sèche puis séché à une température d'environ 40°C, puis moulu dans un moulin Fitz, ce qui permet d'obtenir les granulés. Les granulés ont été criblés avec un tamis à mailles 40 pour obtenir les granulés dans lesquelles l'acétate de DL- α -tocophérol a été adsorbé sur la surface de la cellulose microcristalline.

20

25

Les granulés de l'Exemple 2 comparatif ont été préparés sans utiliser le premier agent stabilisant. Les granulés obtenus ci-dessus ont été mélangés avec la poudre de cholécalciférol (40.000 IU/mg), le premier agent stabilisant (butylhydroxytoluène), le risedronate sodique et le mannitol, puis le crospovidone et le stéarate de magnésium y ont été ajoutés. Le mélange obtenu a été mixé de manière homogène puis compressé afin de préparer des comprimés non pelliculés. Pendant que les comprimés non pelliculés tournaient en rotation dans une machine à

30



5 pelliculer à une vitesse d'environ 15 rpm, on les pulvérisait d'une solution de pelliculage obtenue par la dissolution et la dispersion de manière homogène d'un mélange de méthylcellulose d'hydroxypropyl (hypromellose), le glycol polyéthylénique 6000, l'oxyde de titane et le talc dans un solvant mixte composé d'alcool isopropylique et de chlorure de méthylène (rapport pondéral de 1 :1.2). Ceci permet de former une couche de pelliculage pour préparer un comprimé pelliculé.

[Tableau 1]

Composants	Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4
Risedronate sodique	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
Poudre de cholécalférol (40,000 IU/mg)	0.75 mg	0.75 mg	0.75 mg	0.75 mg
Butylhydroxytoluène	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	-
Butylhydroxyanisol	-	-	-	0.5 mg
DL- α -acétate de tocophérol	-	-	0.9 mg	0.9 mg
Cellulose d'hydroxypropyl	6.0 mg	6.0 mg	6.0 mg	6.0 mg
Cellulose microcristalline	40.0 mg	40.0 mg	40.0 mg	40.0 mg
D-mannitol	20.0 mg	40.0 mg	40.0 mg	40.0 mg
Lactose	-	-	-	-
Crospovidone	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg
Stéarate de magnésium	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg
Hypromellose	5.10 mg	5.10 mg	5.10 mg	5.10 mg
Glycol polyéthylénique 6000	0.51 mg	0.51 mg	0.51 mg	0.51 mg
Dioxyde de titane	1.28 mg	1.28 mg	1.28 mg	1.28 mg
Talc	0.11 mg	0.11 mg	0.11 mg	0.11 mg

10

[Tableau 2]

Composants	Exemple 5	Exemple 6	Exemple comparatif 1	Exemple comparatif 2	Exemple comparatif 3
Risedronate sodique	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
Poudre de cholécalférol (40,000 IU/mg)	0.75 mg	0.75 mg	0.75 mg	0.75 mg	0.75 mg

Butylhydroxytoluène	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	-	0.5 mg
Butylhydroxyanisol	-	-	-	-	-
acétate de DL- α -tocophérol	1.8 mg	5.0 mg	-	-	0.9 mg
Cellulose d'hydroxypropyl	6.0 mg	6.0 mg	6.0 mg	-	6.0 mg
Cellulose microcristalline	40.0 mg	40.0 mg	40.0 mg	40.0 mg	40.0 mg
D-mannitol	40.0 mg	40.0 mg	-	-	40.0 mg
Lactose	-	-	40.0 mg	40.0 mg	-
Crospovidone	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg
Stéarate de magnésium	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg
Hypromellose	5.10 mg	5.10 mg	5.10 mg	5.10 mg	5.10 mg
Glycol polyéthylénique 6000	0.51 mg	0.51 mg	0.51 mg	0.51 mg	0.51 mg
Dioxyde de titane	1.28 mg	1.28 mg	1.28 mg	1.28 mg	1.28 mg
Talc	0.11 mg	0.11 mg	0.11 mg	0.11 mg	0.11 mg

Exemples 7 à 9. Comprimé pelliculé contenant de l'ibandronate sodique et du cholécalciférol

Les comprimés pelliculés contenant de l'ibandronate sodique et du cholécalciférol ont été préparés selon les composants et les quantités présentés au tableau 3 ci-après. Les quantités du tableau 3 correspondent à un seul comprimé.

La poudre de cholécalciférol (40.000 IU/mg), un premier agent stabilisant (butylhydroxytoluène, butylhydroxyanisol, et/ou acétate de DL- α - tocophérol), et la cellulose d'hydroxypropyl ont été complètement dissoutes dans l'éthanol sous agitation. La solution obtenue et la cellulose microcristalline ont été mélangées dans un mélangeur à grande vitesse pendant 30 secondes environ pour obtenir un liquide chargé. Le liquide chargé ainsi obtenu a été étalé uniformément sur une plaque sèche ; puis séché à une température d'environ 40°C, moulu dans un moulin Fitz, ce qui permet d'obtenir des granulés. Les granulés ont été criblés avec un tamis à mailles 40 pour obtenir les granulés dans lesquelles le cholécalciférol a été adsorbé sur la surface de la cellulose microcristalline.

Les granulés obtenus ci-dessus ont été mélangés avec l'ibandronate sodique et le mannitol, puis le crospovidone et le stéarate de magnésium y ont été ajoutés. Le mélange

obtenu a été mixé de manière homogène puis compressé afin de préparer des comprimés non pelliculés.

5 Pendant que les comprimés non pelliculés tournaient en rotation dans une machine à pelliculer à une vitesse d'environ 15 rpm, on les pulvérisait d'une solution de pelliculage obtenue par la dissolution et la dispersion de manière homogène d'un mélange de méthylcellulose d'hydroxypropyl (hypromellose), le glycol polyéthylénique 6000, l'oxyde de titane et le talc dans
10 un solvant mixte composé d'alcool isopropylique et de chlorure de méthylène (rapport pondéral de 1 :1.2). Ceci permet de former une couche de pelliculage pour préparer un comprimé pelliculé.

[Tableau 3]

Composants	Exemple 7	Exemple 8	Exemple 9
Ibandronate sodique	150 mg	150 mg	150 mg
Poudre de cholécalciférol (40.000 IU/mg)	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg
Butylhydroxytoluène	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
Acétate de DL- α -tocophérol	-	0.9 mg	5.0 mg
Cellulose d'hydroxypropyl	6.0 mg	6.0 mg	6.0 mg
Cellulose microcristalline	40.0 mg	40.0 mg	40.0 mg
D-mannitol	40.0 mg	40.0 mg	40.0 mg
Crospovidone	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg
Stéarate de magnésium	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg
Hypromellose	5.10 mg	5.10 mg	5.10 mg
Glycol polyéthylénique 6000	0.51 mg	0.51 mg	0.51 mg
Dioxyde de titane	1.28 mg	1.28 mg	1.28 mg
Talc	0.11 mg	0.11 mg	0.11 mg

Exemple expérimental 1: test de stabilité

15 Le test de stabilité des comprimés pelliculés préparés dans les exemples 1 à 9 et les exemples comparatifs 1 à 3 ont été réalisés. Tous les comprimés ont été exposés à une température de 50°C pendant deux semaines, et au septième et au quatorzième jour, les



quantités des ingrédients actifs des comprimés, c'est-à-dire que le risedronate sodique ou l'ibandronate sodique et le cholécalférol ont été mesurés.

(1) Les quantités du risedronate sodique ou d'ibandronate sodique

5 Les quantités du risedronate sodique ou d'ibandronate sodique mesurées au septième et au quatorzième jour selon les tests de stabilité sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4

	Etat Initial	Après une semaine	Après deux semaines
Exemple 1	100.0%	100.0%	100.0%
Exemple 2	100.0%	100.1%	100.0%
Exemple 3	100.0%	100.0%	99.8%
Exemple 4	100.0%	99.7%	99.5%
Exemple 5	100.0%	100.0%	99.7%
Exemple 6	100.0%	100.0%	99.9%
Exemple 7	100.0%	100.0%	99.5%
Exemple 8	100.0%	99.7%	99.7%
Exemple 9	100.0%	99.8%	99.9%
Exemple comparatif 1	100.0%	99.8%	99.8%
Exemple comparatif 2	100.0%	99.8%	100.0%
Exemple comparatif 3	100.0%	99.9%	99.7%

10 A partir des résultats présentés dans le tableau 4, on peut confirmer que la stabilité du risedronate sodique et de l'ibandronate sodique a été maintenue dans les préparations de la présente invention et celles des exemples comparatifs.

(2) Les quantités du cholécalférol

15 Les quantités du cholécalférol mesurées au septième et au quatorzième jour selon les tests de stabilité présentés dans le tableau 5.

Tableau 5

	Etat initial	Après une semaine	Après deux semaines

		semaine	semaines
Exemple 1	100.0%	98.5%	97.8%
Exemple 2	100.0%	99.2%	98.9%
Exemple 3	100.0%	99.8%	99.5%
Exemple 4	100.0%	99.6%	99.3%
Exemple 5	100.0%	99.9%	99.8%
Exemple 6	100.0%	100.0%	99.9%
Exemple 7	100.0%	99.7%	99.5%
Exemple 8	100.0%	100.0%	99.7%
Exemple 9	100.0%	100.0%	99.9%
Exemple comparatif 1	100.0%	92.7%	86.6%
Exemple comparatif 2	100.0%	45.7%	5.8%
Exemple comparatif 3	100.0%	95.5%	90.0%

A partir des résultats du tableau 5, on peut confirmer que les préparations de la présente invention gardent une excellente stabilité sans changer de façon significative la teneur en

5 cholécalciférol même après leur exposition à une température de 50°C pendant 2 semaines.

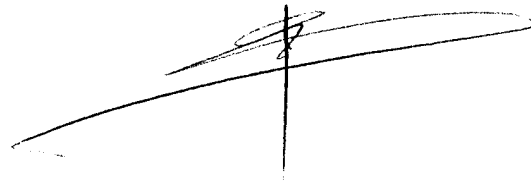
Aussi, une plus grande quantité de mannitol permet d'avoir une plus grande stabilité (Exemple 1 vs. Exemple 2); l'utilisation de l'acétate de tocophérol en tant que premier agent stabilisant a été souhaitable (Exemple 2 vs. Exemples 3-6); et l'utilisation d'une combinaison d'acétate de tocophérol et de butylhydroxytoluène a été plus souhaitable (Exemple 3 vs. Exemple 4-6). A

10 l'inverse, lorsque le premier agent stabilisant et /ou le second agent stabilisant, en l'occurrence le mannitol, n'avaient pas été inclus, la stabilité avait baissé de façon significative. Plus particulièrement, lorsque le premier agent stabilisant n'avait pas été utilisé, (exemple comparatif 2), la stabilité a baissé de façon marquante. Bien que les composants soient les mêmes, la préparation obtenue en mélangeant tout simplement le cholécalciférol et le premier agent

15 stabilisant sans les dissoudre dans un solvant (éthanol) montre une stabilité bien inférieure (Exemple 3 vs. Exemple comparatif 3). Par conséquent, il est souhaitable de réaliser un processus de préparation à l'aide de granulés, qui sont obtenus en dissolvant le cholécalciférol et le premier agent stabilisant en même temps et en adsorbant sur une cellulose microcristalline à travers une cellulose d'hydroxypropyl en tant que liant. Par rapport à une préparation

20 complexe avec de l'ibandronate sodique, on peut constater que l'utilisation d'une combinaison

d'acétate de tocophérol et de butylhydroxytoluène en tant que premier agent stabilisant est souhaitable (Exemples 7 à 9).



Revendications

1. Une composition pharmaceutique pour prévenir ou traiter l'ostéoporose qui sera administrée une fois par mois ; la composition pharmaceutique comprend l'acide risedronique ou son sel
5 ou l'acide ibandronique ou son sel et le cholécalférol en une quantité comprise entre 24.000 et 50.000 IU sous une forme médicamenteuse unitaire.
2. La composition pharmaceutique de la revendication 1, où le cholécalférol est présent en une quantité équivalent à 30.000 IU.
10
3. La composition pharmaceutique des revendications 1 ou 2, où la forme médicamenteuse unitaire consiste en un comprimé.
4. Une composition pharmaceutique pour prévenir ou traiter l'ostéoporose qui sera administrée
15 une fois par mois ; la composition pharmaceutique comprend:
- (a) des granulés contenant du cholécalférol obtenus par l'adsorption sur une cellulose microcristalline d'une solution préparée en dissolvant (i) du cholécalférol en une quantité comprise entre 24.000 et 50 .000 IU; (ii) un ou plusieurs agents stabilisants sélectionnés parmi un acétate de tocophérol, un butylhydroxytoluène et un
20 butylhydroxyanisol en tant que premier agent stabilisant et (iii) un liant dans l'éthanol ou une solution aqueuse de l'éthanol,
 - (b) du mannitol en tant que second agent stabilisant et
 - (c) l'acide risedronique ou son sel ou l'acide ibandronique ou son sel.
- 25 5. La composition pharmaceutique de la revendication 4, où le cholécalférol est présent en une quantité correspondant à 30.000 IU.
6. La composition pharmaceutique de la revendication 4, où les granulés contenant du cholécalférol sont préparés grâce à un processus de granulation qui consiste à mélanger une
30 solution préparée en dissolvant du cholécalférol, le premier agent stabilisant et le liant dans l'éthanol ou la solution aqueuse de l'éthanol avec une cellulose microcristalline dans un mélangeur pour préparer un liquide chargé, puis à sécher et à moudre ce liquide chargé.



7. La composition pharmaceutique de la revendication 4, où le premier agent stabilisant est un mélange d'acétate de tocophérol et de butylhydroxytoluène.
- 5 8. La composition pharmaceutique de la revendication 7, où le rapport pondéral de l'acétate de tocophérol et du butylhydroxytoluène est de l'ordre de 1, compris entre 0.2 et 1.0.
9. La composition pharmaceutique de la revendication 4, où le premier agent stabilisant est présent en une quantité comprise entre 0.4 à 2.0 en poids à raison d'une partie en poids du cholécalciférol.
- 10 10. La composition pharmaceutique de la revendication 4, où le liant est une cellulose d'hydroxypropyl.
11. La composition pharmaceutique de l'une des revendications 4 à 10, où le mannitol est présent en une quantité comprise entre 5 et 20% par rapport au poids total de la composition pharmaceutique
- 15 12. La composition pharmaceutique selon l'une des revendications 4 à 10, qui comprend en outre un ou plusieurs délitants sélectionnés parmi le groupe composé de crospovidone, glycolate d'amidon sodique, carboxyméthylcellulose sodique et l'acide alginique, et un ou plusieurs lubrifiants sélectionnés parmi le groupe composé de stéarate de magnésium, acide stéarique, talc et le dioxyde de silicium.
- 20 13. La composition pharmaceutique de l'une des revendications 4 à 10, où la composition se présente sous forme de comprimé.
- 25 14. La composition pharmaceutique de la revendication 13, qui comprend également une couche de pelliculage composée d'un mélange de méthylcellulose d'hydroxypropyl et de glycol polyéthylénique.
- 30 15. La composition pharmaceutique de la revendication 14, où le rapport pondéral de méthylcellulose d'hydroxypropyl et du glycol polyéthylénique est compris entre 5 et 15 : 1.



16. La composition pharmaceutique de la revendication 4, où la composition pharmaceutique se présente sous forme de comprimé composé de (a) granulés contenant du cholécalférol, soit 0.75 mg de poudre de cholécalférol (40,000 IU/mg), 0.5 mg de butylhydroxytoluène, 0.9 mg d'acétate de tocophérol, 6 mg de cellulose d'hydroxypropyl et 40 mg de cellulose microcristalline,
5 (b) 40.0 mg de mannitol, (c) 150 mg de risedronate sodique ou 150 mg d'ibandronate sodique et (d) 4 mg de crospovidone et 4 mg de stéarate de magnésium.

17. La composition pharmaceutique de la revendication 16, où la composition se présente sous forme d'un comprimé pelliculé avec une couche de pelliculage composée de 5.1 mg de méthylcellulose d'hydroxypropyl, 0.51 mg de glycol polyéthylénique 6000 (PEG 6000), 1.28 mg
10 de dioxyde de titane et 0.11 mg de talc sur le comprimé.

