



(11) **EP 1 642 897 B9**

(12) **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN CORRIGE**

(15) Information de correction:
Version corrigée no 1 (W1 B1)
Corrections, voir
Revendications FR1

(51) Int Cl.:
C07D 333/38 (2006.01) **A61K 31/381** (2006.01)

(48) Corrigendum publié le:
12.08.2009 Bulletin 2009/33

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
15.10.2008 Bulletin 2008/42

(21) Numéro de dépôt: **05291297.9**

(22) Date de dépôt: **17.06.2005**

(54) **Forme cristalline alpha du ranelate de strontium, son procede de preparation, et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent**

Alpha-Kristallform von Strontiumranelat, Verfahren zu ihrer Herstellung und dieser enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

Alpha-crystalline form of Strontium Ranelate, process of preparation thereof and pharmaceutical compositions containing it

(84) Etats contractants désignés:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Etats d'extension désignés:
AL BA HR LV MK YU

(30) Priorité: **30.09.2004 FR 0410335**

(43) Date de publication de la demande:
05.04.2006 Bulletin 2006/14

(60) Demande divisionnaire:
08007270.5 / 1 944 302

(73) Titulaire: **Les Laboratoires Servier**
92415 Courbevoie Cedex (FR)

(72) Inventeurs:
• **Horvath, Stéphane**
45380 La Chapelle-Saint-Mesmin (FR)
• **Demuynck, Isabelle**
45000 Orleans (FR)
• **Damien, Gérard**
45130 Meung-sur-Loire (FR)

(74) Mandataire: **Giudicelli, Cathy**
Les Laboratoires Servier
Direction Brevets
12, Place de la Défense
F-92415 Courbevoie (FR)

(56) Documents cités:
EP-A- 0 415 850 **EP-A- 0 813 869**
WO-A-20/04029036

- **SORBERA L A ET AL: "STRONTIUM RANELATE TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS BONE RESORPTION INHIBITOR BONE FORMATION STIMULANT" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 28, no. 4, 1 avril 2003 (2003-04-01), pages 328-335, XP008036784 ISSN: 0377-8282**
- **REGINSTER J-Y ET AL: "STRONTIUM RANELATE: A NEW PARADIGM IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS" DRUGS OF TODAY / MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD, J.R. PROUS SS.A. INTERNATIONAL PUBLISHERS, ES, vol. 39, no. 2, 1 février 2003 (2003-02-01), pages 89-101, XP008036782 ISSN: 0025-7656**

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 1 642 897 B9

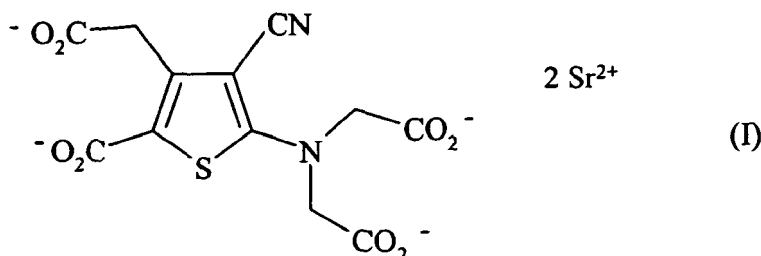
Remarques:

Le dossier contient des informations techniques
présentées postérieurement au dépôt de la demande
et ne figurant pas dans le présent fascicule.

Description

[0001] La présente invention concerne la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

[0002] Le ranélate de strontium, représenté par la formule (I) :



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

[0003] Le ranélate de strontium, ainsi que ses hydrates, ont également des propriétés qui les rendent utiles dans le traitement et la prévention de l'arthrose.

[0004] La préparation et l'utilisation en thérapeutique du ranélate de strontium et de ses tétrahydrate, heptahydrate et octahydrate ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

[0005] L'utilisation du ranélate de strontium dans la prévention et le traitement de l'arthrose a été décrite dans le brevet européen EP 0 813 869.

[0006] La demanderesse a présentement trouvé que le ranélate de strontium pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

[0007] Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, caractérisée par une teneur en eau de 24% et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés), de hauteur de raie (exprimée en coups), de surface de raie (exprimée en coups x degrés), de largeur des raies à mi-hauteur ("FWHM", exprimée en degrés) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

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

EP 1 642 897 B9

(suite)

	Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
5	14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
	15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
	16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
10	17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
	18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
	19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
15	20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
	21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
	22	20,3	788	78	0,1004	4,373
20	23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
	24	21,1	882	116	0,1338	4,211
	25	21,7	390	38	0,1004	4,103
25	26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
	27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
	28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
30	29	23,5	650	86	0,1338	3,792
	30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
	31	24,7	229	30	0,1338	3,600
35	32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
	33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
	34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
40	35	26,3	695	69	0,1004	3,385
	36	26,6	401	46	0,1171	3,355
	37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
45	38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
	39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
	40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
50	41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
	42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
	43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
55	44	30,5	707	117	0,1673	2,929
	45	30,9	596	59	0,1004	2,897
	46	31,8	577	76	0,1338	2,816
	47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
	48	32,5	512	51	0,1004	2,756
	49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
	50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

[0008] L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du ranélate de strontium ou de l'un de ses hydrates dans l'eau, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète et on recueille le produit par filtration.

- 5 • Dans le procédé de préparation selon l'invention, on peut utiliser le ranélate de strontium, ou l'un de ses hydrates, obtenu par n'importe quel procédé, par exemple l'octahydrate du ranélate de strontium obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0415 850.
- L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre une filtration particulièrement rapide et efficace, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui
- 10 • est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.
- La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

[0009] L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline alpha du ranélate de strontium avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

[0010] La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,2 g à 10 g par jour en une ou plusieurs prises.

[0011] Les exemples suivants illustrent l'invention.

[0012] Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- 25 - Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro, détecteur X'Celerator,
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Filtre $K\beta$ (Ni),
- fente de soler sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté : 0,04 rad,
- 30 - fentes de divergence : automatique, longueur irradiée : 10 mm,
- Masque : 10 mm,
- Fente anti-diffusion : $1/2^\circ$,
- Mode de mesure : continu de 3° à 34° , avec une incrémentation de $0,017^\circ$,
- Temps de mesure par pas : 31,1 s,
- 35 - Temps total : 8 min 07 s,
- Vitesse de mesure : $0,068^\circ/\text{s}$,
- Spinner : révolution de 1 tour/s,
- Température de mesure : ambiante.

40 **EXEMPLE 1 : Forme cristalline alpha du ranélate de strontium**

[0013] 200 g de l'octahydrate du ranélate de strontium obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0415 850 sont mélangés à 2 l d'eau et portés au reflux.

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

45 Le solide obtenu est collecté par filtration.

[0014] La teneur en eau du produit obtenu, déterminée par perte à la dessiccation, est de 24%, ce qui correspond à un nombre de molécules d'eau égal à 9 par molécule de ranélate de strontium.

Diagramme de diffraction X sur poudre:

50 **[0015]** Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme alpha du ranélate de strontium est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant :

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

EP 1 642 897 B9

(suite)

	Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
5	2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
	3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
	4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
10	5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
	6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
	7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
15	8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
	9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
	10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
20	11	14,1	154	30	0,2007	6,275
	12	14,7	803	79	0,1004	6,035
	13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
25	14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
	15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
	16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
30	17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
	18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
	19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
35	20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
	21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
	22	20,3	788	78	0,1004	4,373
40	23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
	24	21,1	882	116	0,1338	4,211
	25	21,7	390	38	0,1004	4,103
45	26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
	27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
	28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
50	29	23,5	650	86	0,1338	3,792
	30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
	31	24,7	229	30	0,1338	3,600
55	32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
	33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
	34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
	35	26,3	695	69	0,1004	3,385
	36	26,6	401	46	0,1171	3,355
	37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
	38	27,6	1415	140	0,1004	3,230

(suite)

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

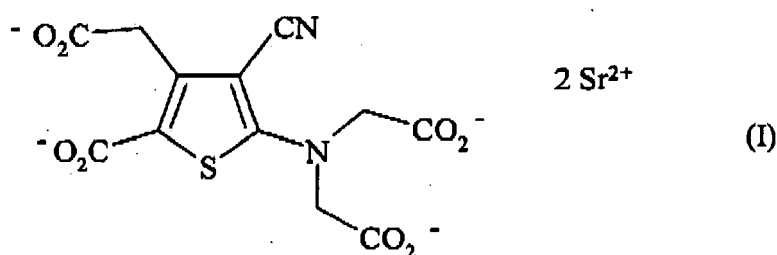
EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

[0016] Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 0,5 g :

Composé de l'exemple 1	658 g
Carboxyméthylamidon sodique	25,5 g
Cellulose microcristalline	119,4 g
Povidone	38 g
Silice colloïdale anhydre	1,5 g
Stéarate de magnésium	7,6 g

Revendications

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



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

EP 1 642 897 B9

	Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FHWM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
5	1	7,6	4527	448	0,1004	11.649
	2	8,0	1438	142	0,1004	11.069
	3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
10	4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
	5	8.9	7332	726	0,1004	9,889
	6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
15	7	11.3	1655	164	0,1004	7,840
	8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
	9	13.2	2887	381	0,1338	6,703
	10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
20	11	14.1	154	30	0,2007	6,275
	12	14,7	803	79	0,1004	6,035
	13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
25	14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
	15	16.0	3339	441	0,1338	5,527
	16	18,7	1845	183	0,1004	5,308
	17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
30	18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
	19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
	20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
35	21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
	22	20.3	788	78	0,1004	4.373
	23	20.6	1039	103	0,1004	4,317
	24	21,1	882	116	0,1338	4,211
40	25	217	390	38	0,1004	4,103
	26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
	27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
45	28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
	29	23,5	650	86	0,1338	3,792
	30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
	31	24,7	229	30	0,1338	3,600
50	32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
	33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
	34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
55	35	26,3	695	69	0,1004	3,385
	36	26,6	401	46	0,1171	3,355
	37	27,0	2800	370	0,1338	3,300

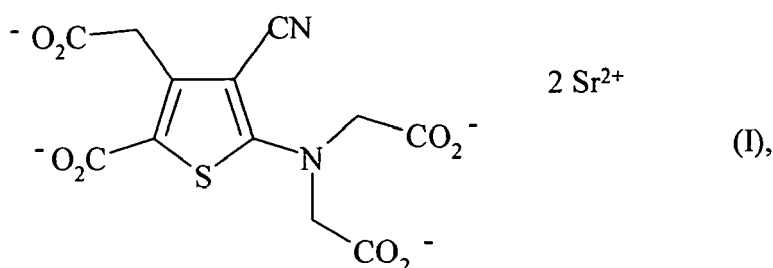
(suite)

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FHWM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

2. Procédé de préparation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** l'on porte à reflux une solution du ranélate de strontium ou de l'un de ses hydrates dans l'eau, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète et on recueille le produit par filtration.
3. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables,
4. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose.
5. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de arthrose.

Claims

1. Alpha crystalline form of strontium ranelate of formula (I) :



characterised by a water content of 24 % and by the following powder X-ray diffraction diagram measured using a PANalytical X'Pert Pro diffractometer together with an X'Celerator detector and expressed in terms of line position (Bragg's angle 2 θ , expressed in degrees), line height (expressed in counts), line area (expressed in counts x

EP 1 642 897 B9

degrees), line width at half-height ("FWHM", expressed in degrees) and interplanar distance d (expressed in Å):

5	Line no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
	1	7.6	4527	448	0.1004	11.649
	2	8.0	1438	142	0.1004	11.069
10	3	8.3	3522	349	0.1004	10.642
	4	8.6	11347	1123	0.1004	10.272
	5	8.9	7332	726	0.1004	9.889
	6	11.0	1047	104	0.1004	8.072
15	7	11.3	1655	164	0.1004	7.840
	8	12.0	2186	216	0.1004	7.355
	9	13.2	2887	381	0.1338	6.703
20	10	13.5	1705	169	0.1004	6.557
	11	14.1	154	30	0.2007	6.275
	12	14.7	803	79	0.1004	6.035
	13	14.9	1346	178	0.1338	5.942
25	14	15.8	1556	154	0.1004	5.613
	15	16.0	3339	441	0.1338	5.527
	16	16.7	1845	183	0.1004	5.308
30	17	17.3	2835	281	0.1004	5.127
	18	17.6	1252	124	0.1004	5.049
	19	18.0	2183	216	0.1004	4.939
	20	19.2	2303	228	0.1004	4.622
35	21	19.8	1298	128	0.1004	4.475
	22	20.3	788	78	0.1004	4.373
	23	20.6	1039	103	0.1004	4.317
40	24	21.1	882	116	0.1338	4.211
	25	21.7	390	38	0.1004	4.103
	26	22.3	1919	253	0.1338	3.990
	27	22.7	1805	179	0.1004	3.923
45	28	23.0	4043	467	0.1171	3.861
	29	23.5	650	86	0.1338	3.792
	30	24.0	8677	1002	0.1171	3.711
50	31	24.7	229	30	0.1338	3.600
	32	25.1	1246	164	0.1338	3.543
	33	25.6	1659	219	0.1338	3.473
	34	25.9	1773	175	0.1004	3.442
55	35	26.3	695	69	0.1004	3.385
	36	26.6	401	46	0.1171	3.355

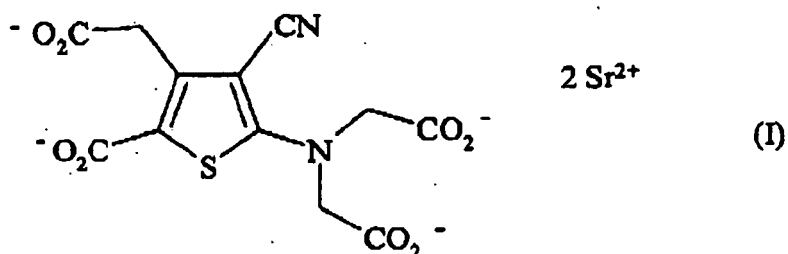
(continued)

Line no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
37	27.0	2800	370	0.1338	3.300
38	27.6	1415	140	0.1004	3.230
39	28.0	3250	429	0.1338	3.186
40	28.4	1513	250	0.1673	3.144
41	29.1	1456	144	0.1004	3.068
42	29.6	1943	192	0.1004	3.022
43	30.1	3637	540	0.1506	2.967
44	30.5	707	117	0.1673	2.929
45	30.9	596	59	0.1004	2.897
46	31.8	577	76	0.1338	2.816
47	32.0	1080	107	0.1004	2.796
48	32.5	512	51	0.1004	2.756
49	32.9	1268	167	0.1338	2.726
50	33.4	1180	117	0.1004	2.685

2. Process for the preparation of the alpha crystalline form of strontium ranelate according to claim 1, **characterised in that** a solution of strontium ranelate or a hydrate thereof in water is heated to reflux and then cooled until crystallisation is complete, and the product is collected by filtration.
3. Pharmaceutical composition comprising as active ingredient the alpha crystalline form of strontium ranelate according to claim 1 in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert and non-toxic carriers.
4. Use of the alpha crystalline form of strontium ranelate according to claim 1 in the manufacture of medicaments for use in the treatment or prevention of osteoporosis.
5. Use of the alpha crystalline form of strontium ranelate according to claim 1 in the manufacture of medicaments for use in the treatment or prevention of arthrosis.

Patentansprüche

1. Alpha-Kristallform von Strontiumranelat der Formel (I):



gekennzeichnet durch einen Wassergehalt von 24 % und das folgende Pulverröntgenbeugungsdiagramm, gemessen mit einem Diffraktometer PANalytical X'Pert Pro und einem Detektor X'Celerator und angegeben als Peak-

EP 1 642 897 B9

position (Bragg-Winkel 2 Theta, angegeben in Grad), Peakhöhe (angegeben in Zählimpulsen), Peakoberfläche (angegeben in Zählimpulsen x Grad), Peakbreite bei mittlerer Höhe ("FWHM", angegeben in Grad) und Gitterabstand d (angegeben in Å):

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Peak Nr.	Winkel 2 Theta (Grad)	Höhe (Zählimpulse)	Oberfläche (Zählimpulse x Grad)	FWHM (Grad)	Gitterabstand (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,513
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442

EP 1 642 897 B9

(fortgesetzt)

Peak Nr.	Winkel 2 Theta (Grad)	Höhe (Zählimpulse)	Oberfläche (Zählimpulse x Grad)	FWHM (Grad)	Gitterabstand (Å)
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

2. Verfahren zur Herstellung der alpha-Kristallform von Strontiumranelat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** man eine Lösung von Strontiumranelat oder eines seiner Hydrate in Wasser zum Sieden am Rückfluss erhitzt, dann bis zur vollständigen Kristallisation abkühlt und das Produkt durch Filtration gewinnt.
3. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend als Wirkstoff die alpha-Kristallform von Strontiumranelat nach Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen und pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen.
4. Verwendung der alpha-Kristallform von Strontiumranelat nach Anspruch 1 für die Herstellung von Arzneimitteln, die nützlich sind bei der Behandlung oder Vorbeugung von Osteoporose.
5. Verwendung der alpha-Kristallform von Strontiumranelat nach Anspruch 1 für die Herstellung von Arzneimitteln, die nützlich sind bei der Behandlung oder Vorbeugung von Arthrose.

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- EP 0415850 A [0004] [0008] [0013]
- EP 0813869 A [0005]