



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29278 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/404; A61K 9/20**
- (43) Date de publication : **01.02.2008**

-
- (21) N° Dépôt : **30179**
- (22) Date de Dépôt : **31.08.2007**
- (30) Données de Priorité : **01.03.2005 GB 0504203.1**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2006/001767 27.02.2006**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **GUITARD, Patrice ; WOLF, Marie-Christine**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN DERIVE DE L'INDOLYLMALÉIMIDE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES SOLIDES CONVENANT À UNE ADMINISTRATION ORALE ET COMPRENANT UN MÉDICAMENT SENSIBLE À L'EAU, DE PRÉFÉRENCE UN DÉRIVÉ DE L'INDOLYLMALÉIMIDE, AINSI QU'UN PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE CES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET LEUR UTILISATION .

Abrégé

Titre : Compositions pharmaceutiques comprenant un dérivé d'indolylnaléimide

La présente demande concerne des compositions pharmaceutiques solides appropriées à une administration orale, comprenant un médicament sensible à l'eau, de préférence un dérivé d'indolylnaléimide, un procédé pour leur préparation et l'utilisation des compositions pharmaceutiques.



01 FEV 2008

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques solides appropriées à l'administration orale, comprenant un médicament sensible à l'eau, de préférence un dérivé d'indolylnaléimide, un procédé pour leur préparation et l'utilisation des compositions pharmaceutiques.

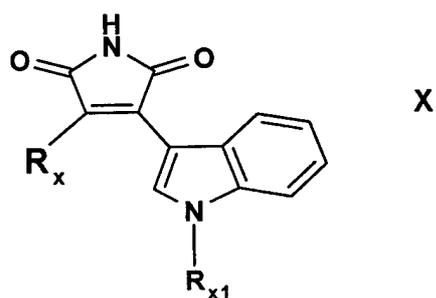
5 Les compositions pharmaceutiques pour administration orale sous forme solide sont connues d'une manière générale, ainsi que les procédés de préparation de celles-ci. Par exemple, une forme de comprimé peut être préparée par compression à l'état anhydre, par exemple compression directe ou compactage au rouleau. Il existe néanmoins un besoin d'un médicament sensible à l'eau, de préférence d'un dérivé d'indolylnaléimide, contenant une
10 composition pharmaceutique solide qui est adaptée à l'administration orale, de préférence sous forme d'un comprimé. Il existe également un besoin de telles compositions présentant une charge médicamenteuse élevée, par exemple une charge médicamenteuse supérieure à 20 %.

Par conséquent, la présente invention fournit une composition pharmaceutique solide
15 appropriée à l'administration orale, comprenant un médicament sensible à l'eau, de préférence un dérivé d'indolylnaléimide, appropriée à l'obtention de charges médicamenteuses élevées.

On a découvert à présent une composition pharmaceutique solide comprenant un médicament sensible à l'eau, de préférence un dérivé d'indolylnaléimide, appropriée à
20 l'administration orale. La composition selon la présente invention peut, en outre, présenter un niveau d'uniformité élevé dans la distribution du médicament ainsi qu'une haute stabilité. La composition selon la présente invention peut être fabriquée dans des installations automatisées à grande vitesse, évitant les techniques d'encapsulation qui demandent du temps.

25 L'expression médicament sensible à l'eau désigne un agent actif qui est hautement soluble dans l'eau et dans l'éthanol avec un rapport poudre - liquide élevé, par exemple un rapport de 10 mg/ml, et qui peut se transformer soit en un hydrate à base libre, un produit de solvataion ou une forme amorphe en présence d'éthanol et/ou d'eau.

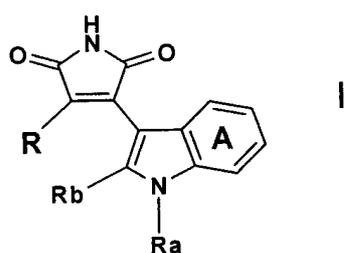
Plus particulièrement, la présente invention concerne une composition pharmaceutique
30 solide appropriée à l'administration orale, contenant un dérivé d'indolylnaléimide de formule X :



dans laquelle R_x est un résidu aromatique ou hétérocyclique, par exemple tel que défini ci-dessous, et R_{x1} représente H ou un substituant, par exemple tel qu'indiqué ci-dessous, le résidu indolyle étant facultativement substitué en outre, par exemple par un ou deux substituants.

5

Des dérivés représentatifs d'indolylmaléimide sont, par exemple, les composés de formule I :



10

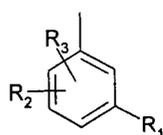
dans laquelle :

R_a représente H ; un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou alkyle en C_1 à C_4 substitué par un groupe

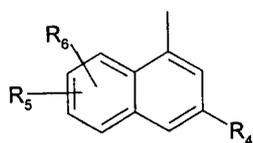
OH, NH_2 , NH-alkyle en C_1 à C_4 ou N(di-alkyle en C_1 à C_4)₂ ;

R_b représente H ; ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 ;

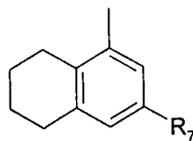
15 R est un radical de formule (a), (b), (c), (d), (e) ou (f) :



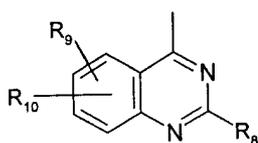
(a)



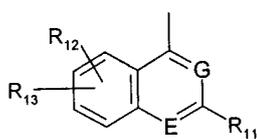
(b)



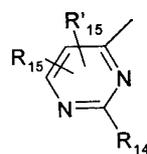
(c)



(d)



(e)



(f)

20

formules dans lesquelles :

chacun des radicaux $R_1, R_4, R_7, R_8, R_{11}$ et R_{14} représente OH ; SH ; un résidu
 hétérocyclique ; un groupe $NR_{16}R_{17}$, dans lequel chacun des radicaux R_{16} et R_{17}
 5 représente indépendamment H ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , ou bien R_{16} et R_{17} ,
 conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un résidu
 hétérocyclique ou un radical de formule α :



dans laquelle X est une liaison directe, O, S ou un groupe NR_{18} , dans lequel R_{18}
 10 représente H ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 ,

R_c est un groupe alkylène en C_1 à C_4 ou alkylène en C_1 à C_4 dans lequel un groupe
 CH_2 est remplacé par un groupe CR_xR_y , l'un des radicaux R_x et R_y représentant H et
 l'autre représentant CH_3 , chacun des radicaux R_x et R_y représentant CH_3 ; ou bien R_x
 et R_y forment conjointement un groupe $-CH_2-CH_2-$, et

15 Y est lié à l'atome de carbone terminal et est choisi parmi OH, un résidu hétérocyclique
 et un groupe $-NR_{19}R_{20}$, dans lequel chacun des radicaux R_{19} et R_{20} représente
 indépendamment H, un groupe cycloalkyle en C_3 à C_6 , cycloalkyle en C_3 à C_6 -alkyle en
 C_1 à C_4 , aryl-alkyle en C_1 à C_4 ou alkyle en C_1 à C_4 facultativement substitué, sur
 l'atome de carbone terminal, par un groupe OH, ou bien R_{19} et R_{20} forment,
 20 conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un résidu hétérocyclique ;

chacun des radicaux $R_2, R_3, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{15}$ et R'_{15} représente indépendamment
 H, un halogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 , CF_3 , OH, SH, NH_2 , alkoxy en C_1 à C_4 ,
 alkylthio en C_1 à C_4 , NH-alkyle en C_1 à C_4 , N-(di-alkyle en C_1 à C_4)₂ ou CN ;

soit E représente $-N=$ et G représente $-CH=$; soit E représente $-CH=$ et G représente $-N=$;

25 et

le cycle A est facultativement substitué.

Tout groupe alkyle ou groupement alkyle, par exemple dans un groupe alkoxy, peut être
 linéaire ou ramifié. L'halogène peut être F, Cl, Br ou I, de préférence F ou Cl. Tout groupe
 aryle peut être un groupe phényle ou naphthyle, de préférence phényle.

30 On désigne par résidu hétérocyclique en tant que radical $R_1, R_4, R_7, R_8, R_{11}, R_{14}$ ou Y
 ou formé, respectivement, par un groupe $NR_{16}R_{17}$ ou $NR_{19}R_{20}$, un cycle hétérocyclique
 saturé, insaturé ou aromatique à trois à huit, de préférence de cinq à huit, chaînons,
 comprenant 1 ou 2 hétéroatomes choisis de préférence entre N, O et S, et facultativement
 substitué. Des exemples appropriés comprennent, par exemple, les groupes pyridyle, par
 35 exemple 3- ou 4-pyridyle, pipéridyle, par exemple pipéridin-1-yle, 3- ou 4-pipéridyle,

homopipéridyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholin-4-yle, imidazolyle, imidazolidinyle, pyrrolyle ou pyrrolidinyle facultativement substitués, par exemple mono- ou polysubstitués. Lorsque le résidu hétérocyclique est substitué, il peut l'être sur un ou plusieurs atomes de carbone du cycle et/ou sur un atome d'azote du cycle lorsqu'il est

5 présent. Des exemples de substituants sur un atome de carbone du cycle comprennent, par exemple un groupe alkyle en C₁ à C₄, par exemple CH₃; cycloalkyle en C₃ à C₆, par exemple

cyclopropyle, facultativement substitué en outre par un groupe alkyle en C₁ à C₄; dans lequel p vaut 1, 2 ou 3, de préférence 1; CF₃; un halogène; un groupe OH; NH₂; -CH₂-NH₂; -CH₂-OH; pipéridin-1-yle; ou pyrrolidinyle. Des exemples de substituants sur un

10 atome d'azote du cycle sont, par exemple les groupes alkyle en C₁ à C₆; acyle, par exemple R'_x-CO, dans lequel R'_x représente H, un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou phényle facultativement substitué par un groupe alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄ ou amino, par exemple formyle; cycloalkyle en C₃ à C₆, cycloalkyle en C₃ à C₆-alkyle en C₁ à C₄; phényle; phényl-alkyle en C₁ à C₄, par exemple benzyle; un résidu hétérocyclique, par exemple tel

15 que décrit ci-dessus, par exemple un résidu hétérocyclique aromatique comprenant 1 ou 2 atomes d'azote, ou un résidu de formule β :



dans laquelle R₂₁ est un groupe alkylène en C₁ à C₄ ou alkylène en C₂ à C₄ interrompu par O, et Y' représente un groupe OH, NH₂, NH(alkyle en C₁ à C₄) ou N(alkyle en C₁ à C₄)₂.

20 Un groupe alkylène en C₂ à C₄ interrompu par O peut être, par exemple, un groupe -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-.

Lorsque le substituant sur un atome d'azote du cycle est un résidu hétérocyclique, il peut s'agir d'un cycle hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique à cinq ou six chaînons, comprenant un ou deux hétéroatomes choisis de préférence entre N, O et S. Des exemples

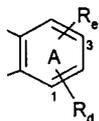
25 comprennent, par exemple, les groupes 3- ou 4-pyridyle, pipéridyle, par exemple pipéridin-1-yle; 3- ou 4-pipéridyle, homopipéridyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, pyrimidinyle, morpholin-4-yle, imidazolyle, imidazolidinyle, pyrrolyle et pyrrolidinyle.

Lorsque R_a est un groupe alkyle en C₁ à C₄ substitué, le substituant est de préférence sur l'atome de carbone terminal.

30 Lorsque le cycle A est substitué, il peut être mono- ou polysubstitué, de préférence monosubstitué, le(s) substituant(s) étant choisi(s) dans le groupe constitué, par exemple, par un halogène, un groupe OH, alkoxy en C₁ à C₄, par exemple OCH₃, un groupe alkyle en C₁ à

C₄, par exemple CH₃, NO₂, CF₃, NH₂, NH-alkyle en C₁ à C₄, N-(di-alkyle en C₁ à C₄)₂ et CN.

Par exemple, le cycle A peut être un résidu de formule :



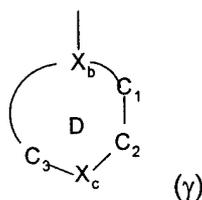
dans laquelle :

- 5 R_d représente H ; un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou un halogène ; et
 R_e représente OH ; NO₂ ; NH₂ ; NH-alkyle en C₁ à C₄ ou N-(di-alkyle en C₁ à C₄)₂.

De préférence, R_d est en position 1 ; de préférence R_e est en position 3.

Lorsque R_c a un groupe CH₂ remplacé par un groupe CR_xR_y, il s'agit de préférence du groupe CH₂ portant Y.

- 10 Des exemples de résidus hétérocycliques tels que R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁, R₁₄ ou Y, ou formés, respectivement, par un groupe NR₁₆R₁₇ ou NR₁₉R₂₀, comprennent, par exemple, un résidu de formule (γ) :



dans laquelle :

- 15 le cycle D est un cycle saturé, insaturé ou aromatique à 5, 6 ou 7 chaînons ;
 X_b représente -N-, -C= ou -CH- ;
 X_c représente -N=, un groupe -NH-, -NR_{f'}, -CR_{f'}= ou -CHR_{f'}- dans lequel R_{f'} est un substituant tel qu'indiqué ci-dessus pour un atome d'azote du cycle, et R_f est un substituant tel qu'indiqué ci-dessus pour un atome de carbone du cycle ;
- 20 la liaison entre C₁ et C₂ étant soit saturée, soit insaturée ;
 chacun des radicaux C₁ et C₂, représente indépendamment un atome de carbone qui est facultativement substitué par un ou deux substituants choisis parmi ceux indiqués ci-dessus pour un atome de carbone du cycle ; et
 la ligne située entre C₃ et X_b et entre C₁ et X_b, respectivement, représente le nombre
- 25 d'atomes de carbone qui est nécessaire pour obtenir un cycle D à 5, 6 ou 7 chaînons.

Un résidu préféré de formule (γ) est un résidu dans lequel le cycle D forme un cycle 1,4-pipérazinyle facultativement substitué en C et/ou en N comme indiqué.

Des exemples représentatifs d'un résidu de formule (γ) sont, par exemple, les groupes 3- ou 4- pyridyle ; pipéridin-1-yle ; 1-N-(alkyle en C₁ à C₄)- ou -(ω-hydroxy-alkyle en C₁ à C₄)-

3-pipéridyle ; morpholin-4-yle ; imidazolyle ; pyrrolidinyle ; 1-pipérazinyle ; 2- alkyle en C₁ à C₄- ou -cycloalkyle en C₃ à C₆-1-pipérazinyle ; 3-alkyle en C₁ à C₄- ou -cycloalkyle en C₃ à C₆-1-pipérazinyle ; 2,2- ou 3,5- ou 2,5- ou 2,6-di(alkyle en C₁ à C₄)-1-pipérazinyle ; 3,4,5-tri(alkyle en C₁ à C₄)-1-pipérazinyle ; 4-N-(alkyle en C₁ à C₄)- ou -(ω -hydroxy-alkyle en C₁ à C₄)- ou-(ω -diméthylamino-alkyle en C₁ à C₄)-1-pipérazinyle ; 4-N-pyridin-4-yl-1-pipérazinyle ; 4-N-phényl- ou -cycloalkyle en C₃ à C₆-1-pipérazinyle ; 4-N-(alkyle en C₁ à C₄)- ou -(ω -hydroxy-alkyle en C₁ à C₄)-3-alkyle en C₁ à C₄- ou-3,3-di(alkyle en C₁ à C₄)-1-pipérazinyle ; 4-N-(1-alkyle en C₁ à C₄-cycloalkyle en C₃ à C₆)-1-pipérazinyle ; 4-N-formyl-1-pipérazinyle ; 4-N-pyrimidin-2-yl-1-pipérazinyle ; 4-N-alkyle en C₁ à C₄-1-homopipérazinyle ; ou 4,7-diaza-
10 spiro [2.5] oct-7-yle.

Les composés de formule I peuvent exister sous forme libre ou sous forme de sels, par exemple de sels d'addition d'acides, par exemple avec des acides organiques ou inorganiques, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide acétique, lorsque le radical R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁ ou R₁₄ et/ou le radical R₂, R₃, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃ ou R₁₅ comprend(nent) un
15 groupe amino facultativement substitué ou un résidu hétérocyclique qui peut former des sels d'addition d'acides.

On appréciera que les composés de formule I puissent exister sous forme d'isomères optiques, de racémates ou de diastéréoisomères. Par exemple, un atome de carbone du cycle, portant un substituant dans le résidu hétérocyclique tel qu'un radical R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁, R₁₄ ou Y, ou formé, respectivement, d'un groupe NR₁₆R₁₇ ou NR₁₉R₂₀, est asymétrique,
20 et peut présenter la configuration D ou L. Il faut comprendre que la présente invention comprend tous les énantiomères et leurs mélanges. Des considérations similaires s'appliquent en relation avec des matières de départ présentant des atomes de carbone asymétriques, tels que ceux mentionnés.

25 Dans les composés de formule I, on préfère les significations suivantes, individuellement ou en n'importe quelle sous-combinaison :

1. R_a représente H ou un groupe CH₃ ;
 2. R_b représente H ;
 3. le cycle A est non substitué, ou est substitué par un groupe méthyle en position 7 ;
 - 30 4. Le résidu hétérocyclique préféré, tel que formé par le groupe NR₁₆R₁₇, est par exemple un groupe pipérazin-1-yle facultativement N-substitué, par exemple par un groupe alkyle en C₁ à C₄, ω -hydroxy-alkyle en C₁ à C₄, ω -diméthylamino-alkyle en C₁ à C₄, cycloalkyle en C₅ ou C₆, alkyle en C₁ à C₄-cycloalkyle en C₅ ou C₆, un résidu hétérocyclique aromatique comprenant 1 ou 2 atomes d'azote, par exemple pyridyle, ou pyrimidin-2-yle
- 

ou 4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-yle ; ou un résidu de formule β tel que défini ci-dessus et/ou un groupe facultativement substitué en C, par exemple par un groupe CH₃, par exemple



en position 2, et/ou 3 et/ou 5 et/ou 6 et/ou 2,2 ou 3,3 ou par position 2 ou 3, pipéridin-1-yle facultativement substitué en C, par exemple en position 4, par un groupe NH₂, -CH₂-NH₂ ou pipéridin-1-yle, ou en position 3, par exemple par un groupe OH ou NH₂; ou pyrrolidinyle facultativement substitué en C en position 3 par un groupe OH ou NH₂;

5. R₁₈ représente H ou CH₃;

6. R_c est un groupe alkylène en C₁ à C₄ ou alkylène en C₁ à C₄ dans lequel le groupe CH₂ terminal est remplacé par un groupe CR_xR_y dans lequel R_x et R_y forment conjointement un groupe -CH₂-CH₂-;

7. X représente O ;

8. Le radical de formule (α) est un groupe -O-CH₂-CH₂-Y ;

9. Chacun des radicaux R₁₉ et R₂₀ représente H, un groupe alkyle en C₁ à C₄, par exemple méthyle, alkyle en C₁ à C₄ substitué sur l'atome de carbone terminal par un groupe OH, par exemple -CH₂-CH₂-OH, ou cyclopropyle ;

10. Le résidu hétérocyclique préféré, tel que formé par le groupe NR₁₉R₂₀, est par exemple un groupe pipérazin-1-yle facultativement substitué en N par un groupe alkyle en C₁ à C₄, ou un résidu de formule β ; pipéridin-1-yle ; 1-(alkyle en C₁ à C₄)-pipéridin-3-yle ; 3- ou 4-pyridyle ; imidazolyle ; pyrrolidinyle; ou morpholin-4-yle ;

11. Chacun des radicaux R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁ et R₁₄ représente indépendamment un groupe 1-N-méthyl-pipéridin-4-yle ; 4-méthyl-pipérazin-1-yle ; 4-méthyl-1-homopipérazinyle ; 4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazin-1-yle ; ou -X'-alkylène en C₁, C₂ ou C₃-NR₁₉R₂₀ dans lequel X' est une liaison directe, O ou NH ;

12. Dans le résidu de formule (a) soit chacun des radicaux R₂ et R₃ représente H, soit l'un des radicaux R₂ et R₃ représente H et l'autre représente F, Cl, un groupe CH₃, OH, OCH₃ ou CF₃ ;

13. Dans le résidu de formule (a) R₂ représente OH ;

14. Dans le résidu de formule (b), soit chacun des radicaux R₅ et R₆ représente H, soit l'un des radicaux R₅ et R₆ représente H et l'autre représente F, Cl, CH₃, OCH₃ ou CF₃ ;

15. Dans le résidu de formule (b) R₄ est un radical de formule (α) ou un groupe NR₁₆R₁₇ ;

16. Dans le résidu de formule (d), soit chacun des radicaux R₉ et R₁₀ représente H, soit l'un des radicaux R₉ et R₁₀ représente H et l'autre représente F, Cl, CH₃, OCH₃ ou CF₃; de

préférence, R_{10} représente H et R_9 est en position 5, 6, 7 ou 8, de préférence en position 6 ;

17. Dans le résidu de formule (e), chacun des radicaux R_{12} et R_{13} représente H ;

18. Dans le résidu de formule (e), l'un des radicaux R_{12} et R_{13} représente H, et l'autre représente F, Cl, CH_3 , OCH_3 ou CF_3 ;

5 lorsque E représente $-N=$ et que G représente $-CH=$, de préférence R_{13} représente H et R_{12} est en position 6 ou 7 ;

lorsque E représente $-CH=$ et que G représente $-N=$, de préférence R_{13} représente H et R_{12} est en position 7 ;

10 19. Dans le résidu de formule (f), R_{15} représente H, CH_3 ou Cl, par exemple en position 5 ou 6 ;

20. Dans le résidu de formule (f), R'_{15} représente H ou CH_3 , par exemple en position 5, de préférence H ;

21. R est un radical de formule (d), (e) ou (f).

15 Les composés de formule I et leur préparation sont connus et sont décrits, par exemple, dans les documents WO 02/38561 et WO 03/82859, dont le contenu est incorporé à titre de référence dans le présent mémoire.

20 Conformément à l'invention, il est fourni une composition pharmaceutique solide appropriée à l'administration orale, comprenant 20 à 70 %, de préférence 20 à 55 %, en poids d'un médicament sensible à l'eau, de préférence d'un dérivé d'indolylnaléimide, et le plus préférablement d'un composé de formule I, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, de préférence 15 à 80 %, de préférence 20 à 70 %, plus préférablement 22 à 55 %, encore plus préférablement 25 à 52 %, par exemple 35 à 52 %, en poids, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, 25 dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

Un ou plusieurs support(s) ou diluant(s) pharmaceutiquement acceptable(s) peut(vent) être présent(s) dans les compositions pharmaceutiques solides, par exemple au moins une charge, au moins un agent de désintégration, au moins un agent de glissement, au moins un lubrifiant et, facultativement, au moins un liant et/ou agent tensioactif.

30 Les charges selon l'invention comprennent, par exemple, le lactose, en particulier le lactose monohydraté, de préférence le lactose monohydraté (mailles n° 200) ou le lactose séché par pulvérisation, la cellulose microcristalline, par exemple PH 102, PH 101, la cellulose microcristalline silicique, l'amidon, le phosphate de calcium ou un saccharide, par exemple le mannitol, la maltodextrine ou le maltose, ou un mélange de ceux-ci. On utilise de 35 préférence le lactose séché par pulvérisation, la cellulose microcristalline ou la cellulose

microcristalline silicique, plus préférablement le lactose séché par pulvérisation et la cellulose microcristalline ou le lactose séché par pulvérisation et la cellulose microcristalline silicique.

5 La composition de l'invention contient de préférence 15 à 65 %, de préférence 35 à 65 %, en poids, d'une charge, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé. Ainsi, une composition pharmaceutique solide particulièrement appropriée contient, à titre de charge, (a) 18 à 31 % en poids de lactose séché par pulvérisation et 18 à 31 % en poids de cellulose microcristalline, ou (b) 18 à 31 % en poids de lactose séché par pulvérisation et 23
10 à 31 % en poids de cellulose microcristalline silicique, de phosphate de calcium ou d'un saccharide, par exemple tel que mentionné précédemment, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

15 Les agents de désintégration selon l'invention comprennent, par exemple, des amidons naturels, tels que l'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre, etc., des amidons directement compressibles, par exemple le Sta-RX 1500, des amidons modifiés, par exemple des carboxyméthyl-amidons, et le glycolate d'amidon sodique, des dérivés d'amidon, tels que l'amylase, des polyvinylpyrrolidones réticulées, par exemple des crospovidones, par exemple la Polyplasdone^R XL ou le Kollidon^R CL, l'acide alginique ou
20 l'alginate de sodium, des sels copolymères d'acide méthacrylique-divinylbenzène, par exemple l'AMBERLITE 19 IRP-88, ou la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, disponible, par exemple, sous forme d'AC-DI-SOL; COMMAT; PRIMELLOSEF, PHARMACEL, EXPLOCEL, ou NYMCEL ZSX. On utilise de préférence des amidons directement compressibles, tels que le Sta-RX 1500.

25 La composition de l'invention contient de préférence 5 à 15 % en poids d'un agent de désintégration sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé. Ainsi, une composition pharmaceutique solide particulièrement appropriée contient comme agent de désintégration 5 à 15 % en poids d'un amidon directement compressible, sur la base du
30 poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

Les liants selon l'invention comprennent des amidons, par exemple l'amidon de pomme de terre, de blé ou de maïs, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, par exemple l'hydroxypropylméthylcellulose de type 2910



USP, l'hypermellose, et la polyvinylpyrrolidone, par exemple la POVIDONE K30 de BASF. On utilise de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose ou la polyvinylpyrrolidone 30.

5 La composition de l'invention peut contenir 0 à 5 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, d'un liant, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé. Ainsi, une composition pharmaceutique solide particulièrement appropriée contient, comme liant (A) 0 à 3 % en poids d'hydroxypropylméthylcellulose, ou (b) 0 à 5 % en poids de polyvinylpyrrolidone 30, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

10 La composition de l'invention peut contenir 0 à 3 % d'un agent tensioactif, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé. Les agents tensioactifs selon l'invention comprennent, par exemple, un agent tensioactif anionique, cationique ou non ionique, ou un mélange de ceux-ci, par exemple le laurylsulfate de sodium, le cétrimide, un polysorbate ou
15 un ester d'acide gras de sorbitan, et un ester d'acide gras de sorbitan provenant un acide gras tel que l'acide oléique, stéarique ou palmitique.

Les agents de glissement selon l'invention comprennent, par exemple, la silice, la silice colloïdale, par exemple le dioxyde de silicium colloïdal, par exemple l'AEROSIL 200, le trisilicate de magnésium, la cellulose en poudre, l'amidon et le talc. On utilise de préférence
20 le dioxyde de silicium colloïdal.

La composition de l'invention contient de préférence 0,5 à 1 % en poids d'un agent de glissement, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé. Ainsi, une composition pharmaceutique solide particulièrement appropriée contient, en tant qu'agent de
25 glissement, 0,5 à 1 % en poids de dioxyde de silicium colloïdal, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

Les lubrifiants selon l'invention comprennent, par exemple, le stéarate de Mg, d'Al ou de Ca, le PEG 4000 - 8000, le talc, le benzoate de sodium, un mono-acide gras de glycéryle, présentant, par exemple, un poids moléculaire de 200 à 800 Dalton, par exemple le monostéarate de glycéryle (par exemple, Danisco, Royaume-Uni), le dibéhénate de glycéryle (par exemple, le COMPRITOLAT™ 0888, Gattefossé, France), l'ester palmitostéarique de glycéryle (par exemple, PRECIROL™, Gattefossé, France), le polyoxyéthylèneglycol (PEG, BASF), l'huile de coton hydrogénée (Lubitrab, Edward Mendell
30



Co Inc.) et l'huile de ricin (Cutina HR, Henkel). On utilise de préférence le stéarate de magnésium.

5 La composition de l'invention contient de préférence 0,5 à 2 % en poids d'un lubrifiant, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé. Ainsi, une composition pharmaceutique solide particulièrement appropriée contient, en tant que lubrifiant, 0,5 à 2 % en poids de stéarate de magnésium, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

10 La composition de l'invention peut être sous forme d'une poudre, de granules ou de pastilles, ou sous une forme posologique unitaire, par exemple un comprimé ou une gélule. De préférence, la composition pharmaceutique solide de l'invention est sous forme d'un comprimé. La composition de la présente invention est bien adaptée à la compression directe sous forme de comprimés. Les comprimés peuvent éventuellement être enrobés, par
15 exemple avec un revêtement comprenant un polysaccharide, par exemple la cellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, par exemple HMPC 603, un polyéthylèneglycol, par exemple PEG 6000 ou PEG 8000, un ou plusieurs colorants, de la cire de carnauba ou une laque à base d'aluminium.

20 La composition de l'invention peut présenter de bonnes caractéristiques de stabilité, comme indiqué par des essais de stabilité de référence, ayant par exemple une stabilité à la conservation pouvant atteindre un, deux ou trois ans et même davantage. Les caractéristiques de stabilité peuvent être déterminées, par exemple, en mesurant les produits de décomposition par une analyse de CLHP après stockage pendant des périodes de temps particulières, à diverses températures, par exemple de 20, 40 ou 60 °C.

25 La composition de la présente invention peut être préparée par des procédés de référence, par exemple par des procédés classiques de mélange, compactage, granulation, compression ou enrobage avec ou sans sucre. Les modes opératoires que l'on peut utiliser sont connus dans la technique, par exemple ceux décrits par L. Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3^e éd., 1986, H. Sucker et al, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4^e éd.
30 (Springer Verlag, 1971) et Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13^e éd. (Mack Publ., Co., 1970) ou des éditions ultérieures.

Dans un aspect, la présente invention concerne un procédé de préparation d'une composition de l'invention comprenant : (a) le mélange d'un médicament sensible à l'eau,
35 par exemple un dérivé d'indolylmaléimide, avec une charge, un agent de désintégration, un



agent de glissement et, éventuellement, un liant ; (b) le broyage et/ou la granulation ou le compactage du mélange obtenu en (a) ; et (c) le mélange du mélange broyé et/ou granulé obtenu en (b) avec un lubrifiant.

5 En utilisant ce procédé, on obtient une préparation présentant un bon niveau d'uniformité du contenu et du mélange (c'est-à-dire une distribution sensiblement uniforme du médicament sensible à l'eau, de préférence un dérivé d'indolylnaléimide, dans toute la composition), de temps de dissolution et de stabilité.

10 Le procédé peut être conduit en mélangeant à sec les composants. Dans cette forme de réalisation, l'étape de broyage (b) peut comprendre, de manière appropriée, le passage du mélange obtenu en (a) à travers un tamis, ayant de préférence une ouverture de mailles de 900 à 1000 μm .

Le lubrifiant, par exemple le stéarate de magnésium, est de préférence pré-criblé, par exemple avec un tamis de 800 à 900 μm avant le mélange.

15 En variante, on peut utiliser un procédé de granulation à l'état humide. Dans cette forme de réalisation, le médicament est de préférence tout d'abord mélangé à sec avec les autres composants de la composition. On ajoute ensuite de l'eau ou un liquide de granulation et on granule le mélange, par exemple en utilisant un dispositif de granulation automatisé. On sèche ensuite les granules et on les broie.

20 La composition du comprimé, par exemple les comprimés ou les gélules, peuvent être colorés ou marqués de manière à leur conférer un aspect individuel et à les rendre instantanément reconnaissables. L'utilisation de colorants peut servir à améliorer l'aspect ainsi qu'à identifier les formes. Les colorants appropriés à une utilisation en pharmacie comprennent généralement des caroténoïdes, des oxydes de fer, la chlorophylle, des dioxydes de titane ou des laques à base d'aluminium.

25 La composition de l'invention peut être utilisée pour le traitement ou la prévention de maladies pour lesquelles l'ingrédient actif qu'elle contient est utile. Ainsi, la composition de l'invention, comprenant un dérivé d'indolylnaléimide de formule I, peut être utilisée dans le traitement et/ou la prévention de maladies ou d'affections à médiation par les lymphocytes T et/ou PKC, par exemple un rejet aigu ou chronique d'allo- ou de xénogreffes d'organes ou
30 de tissus, l'athérosclérose, une occlusion vasculaire due à une lésion vasculaire telle que l'angioplastie, la resténose, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une maladie pulmonaire obstructrice chronique, des maladies du SNC, telles que la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique, un cancer, des maladies infectieuses, telles que le SIDA, un choc septique ou le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, une ischémie/lésion de
35 reperfusion, par exemple l'infarctus du myocarde, l'ictus, une ischémie intestinale,



l'insuffisance rénale ou un choc hémorragique, ou un choc traumatique. Les composés de formule I sont également utiles dans le traitement et/ou la prévention de maladies ou d'affections inflammatoires à médiation par les cellules T, aiguës ou chroniques ou de maladies auto-immunes, par exemple l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, le lupus érythémateux disséminé, la thyroïdite de Hashimoto, la sclérose en plaques, la sclérose multiple, la myasthénie grave, le diabète de type I ou de type II et les affections qui lui sont associées, des maladies respiratoires telles que l'asthme ou une lésion pulmonaire inflammatoire, une infection hépatique inflammatoire, une infection glomérulaire inflammatoire, des manifestations cutanées d'affections de maladies à médiation immunologique et de maladies cutanées hyperprolifératives (telles que le psoriasis, la dermatite atopique, la dermatite de contact allergique, la dermatite de contact irritante et d'autres dermatites eczémateuses, la dermatite séborrhéique), des maladies oculaires inflammatoires, par exemple le syndrome de Sjogren, la kératoconjonctivite ou l'uvéïte, une maladie intestinale inflammatoire, la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.

Pour les utilisations ci-dessus, la posologie requise variera bien entendu en fonction de l'état particulier à traiter et de l'effet désiré. En général, il est indiqué que des résultats satisfaisants sont obtenus systématiquement à des posologies journalières d'environ 0,1 à environ 100 mg/kg de poids corporel. Une posologie journalière indiquée chez les mammifères supérieurs, par exemple l'homme, se situe dans l'intervalle d'environ 0,5 mg à environ 2000 mg, administrée de manière convenable, par exemple sous forme de doses divisées jusqu'à quatre fois par jour.

La composition de l'invention peut être administrée en conjonction avec un co-agent en fonction des maladies ou affections à traiter et de l'agent actif présent dans la composition. La composition de l'invention, comprenant un dérivé d'indolylnaléimide de formule I, peut être administrée en conjonction, soit simultanément, soit de manière séquentielle, avec d'autres médicaments dans des régimes immunomodulateurs, ou d'autres agents anti-inflammatoires, par exemple pour le traitement ou la prévention du rejet aigu ou chronique d'allo- ou de xénogreffes, ou d'affections inflammatoires ou autoimmunes. Par exemple, on peut l'utiliser en combinaison avec des cyclosporines ou des ascomycines, ou leurs analogues ou dérivés immunosuppresseurs, par exemple la cyclosporine A, la cyclosporine G, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibiteur de mTOR, par exemple, la rapamycine, la 40-O-(2-hydroxy-éthyl)-rapamycine, CCI779, ABT578, biolimus-7, biolimus-9, TAFA-93, AP23573, AP23464 ou AP23841, etc.; des corticostéroïdes ; le cyclophosphamide ; l'azathioprène ; le méthotrexate ; un modulateur du récepteur de S1P, par exemple FTY 720, ou un analogue de celui-ci ; le léflunomide ou des analogues de celui-

ci ; la mizoribine ; l'acide mycophénolique ; le mycophénolate-mofétil ; la 15-désoxyspergualine ou les analogues de celle-ci ; des anticorps monoclonaux immunosuppresseurs, par exemple des anticorps monoclonaux vis-à-vis de récepteurs leucocytaires, par exemple MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, 5 CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB ou leurs ligands, par exemple CD154 ; ou d'autres composés immunomodulateurs, par exemple une molécule de liaison recombinante ayant au moins une partie du domaine extracellulaire de CTLA4 ou d'un mutant de celui-ci, par exemple au moins une partie extracellulaire de CTLA4 ou d'un mutant de celui-ci, jointe à une séquence protéique non CTLA4, par exemple CTLA4Ig 10 (désignée par exemple par ATCC 68629) ou un mutant de celle-ci, par exemple LEA29Y, ou d'autres inhibiteurs moléculaires d'adhérence, par exemple des mAb ou des inhibiteurs à faible poids moléculaire, y compris des antagonistes de LFA-1, des antagonistes de sélectine et des antagonistes de VLA-4. La composition de l'invention, comprenant un dérivé d'indolyimaléimide de formule I, peut également être administrée en conjonction avec, par 15 exemple simultanément ou séquentiellement, un médicament antiprolifératif, par exemple un médicament chimiothérapeutique, par exemple dans le traitement du cancer, ou avec un médicament antidiabétique dans la thérapie du diabète. Les posologies de l'agent immunosuppresseur, immunomodulateur, anti-inflammatoire, antiprolifératif ou antidiabétique co-administré peuvent varier en fonction du type de co-agent utilisé, du 20 médicament spécifique utilisé, de l'état à traiter, etc.

Conformément à ce qui précède, la présente invention fournit en outre :

- 1.1 Une composition pharmaceutique selon appropriée à l'administration orale, telle que définie ci-dessus, pour une utilisant dans la prévention ou le traitement d'affections ou de maladies à médiation par les lymphocytes T et/ou PKC, par exemple de la manière 25 indiquée ci-dessus, chez un patient nécessitant un tel traitement.
 - 2.1 Un procédé de prévention ou de traitement de d'affections ou de maladies à médiation par les lymphocytes T et/ou PKC, par exemple tel qu'indiqué ci-dessus, chez un patient nécessitant un tel traitement, ledit procédé comprenant l'administration audit patient d'une quantité efficace d'une composition 30 pharmaceutique solide appropriée à une administration orale telle que définie ci-dessus.
 - 2.2 Un procédé de prévention ou de traitement d'un rejet de greffe aigu ou chronique ou de maladies inflammatoires ou auto-immunes à médiation par les cellules T, par exemple tel que décrit ci-dessus, chez un patient nécessitant un tel traitement, ledit
- 

procédé comprenant l'administration audit patient d'une quantité efficace d'une composition pharmaceutique solide appropriée à l'administration orale telle que définie ci-dessus.

- 5 2.3 Un procédé de prévention ou de traitement d'affections ou de maladies à médiation par les lymphocytes T et/ou PKC, par exemple tel que décrit ci-dessus, chez un patient nécessitant un tel traitement, ledit procédé comprenant la co-administration, par exemple de manière concomitante ou séquentielle, d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition pharmaceutique solide appropriée à l'administration orale telle que définie ci-dessus, et d'une deuxième substance médicamenteuse, ladite
- 10 deuxième substance médicamenteuse étant un médicament immunosuppresseur, immunomodulateur, anti-inflammatoire, antiprolifératif ou antidiabétique, par exemple tel qu'indiqué ci-dessus.
3. Une combinaison thérapeutique, par exemple un kit, comprenant a) une composition pharmaceutique solide appropriée à l'administration orale telle que définie ci-dessus, et
- 15 b) au moins un deuxième agent choisi parmi des médicaments immunosuppresseurs, immunomodulateurs, anti-inflammatoires, antiprolifératifs et antidiabétiques. Le composant a) et le composant b) peuvent être utilisés de manière concomitante ou séquentielle. Le kit peut comprendre des instructions pour son administration.
4. L'utilisation d'une composition pharmaceutique solide appropriée à l'administration
- 20 orale telle que définie ci-dessus pour la préparation d'un médicament pour la prévention ou le traitement d'affections ou de maladies à médiation par les lymphocytes T et/ou PKC, par exemple comme indiqué ci-dessus.

L'invention sera maintenant décrite par référence aux formes de réalisation spécifiques suivantes.

25 Les exemples suivants sont illustratifs de la présente invention, sans limitation.

Composé A: Sel de diacétate de 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione

Sta-RX 1500 : amidon directement compressible de Colorcon.

30 Exemple 1

On mélange 250 g du composé A avec 200 g de lactose séché par pulvérisation, 200 g de cellulose microcristalline, 12,5 d'hydroxypropylméthylcellulose 3 cps, 40 g de Star-RX 1500 et 2,5 g de dioxyde de silicium colloïdal (Aerosil 200) et les crible ultérieurement. On broie ensuite le mélange dans un dispositif Frewitt MGI (Key International Inc. Etats-Unis



d'Amérique) en utilisant un tamis à mailles de 1000 µm. On crible le stéarate de magnésium en utilisant un tamis à mailles de 800 µm, et on mélange 5 g du stéarate de magnésium criblé avec le mélange du composé A pour produire une composition de produit. On compacte ensuite la composition de produit sur une presse à comprimés en utilisant une

5 matrice de 18 mm de longueur pour former des comprimés dosés à 250 mg, contenant chacun : 250 mg du composé A, 200 mg de lactose séché par pulvérisation, 200 mg de cellulose microcristalline, 12,5 mg d'hydroxypropylméthylcellulose 3 cps, 40 mg de Star-RX 1500, 2,5 mg de dioxyde de silicium colloïdal et 5 mg de stéarate de magnésium. Finalement, on applique une couche de film à base d'eau classique.

10 Exemple 2 :

Dans un autre exemple, on répète le procédé de l'Exemple 1, à l'exception que la cellulose microcristalline est remplacée par de la cellulose microcristalline silicique.

Exemple 3 :

15 Dans un autre exemple, on répète le procédé de l'Exemple 1, à l'exception que l'hydroxypropylméthylcellulose est remplacée par de la polyvinylpyrrolidone 30.

Exemple 4 :

On répète le mode opératoire des Exemples 1 à 3, à l'exception que l'on remplace le composé A par la 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione.

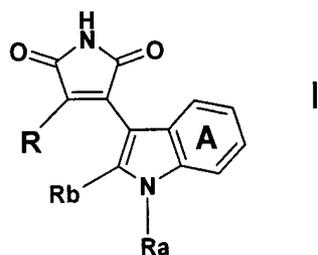
Exemple 5 :

20 On répète le mode opératoire des Exemples 1 à 3, à l'exception que l'on remplace le composé A par la 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-yl)-isoquinoléin-1-yl]-4-(7-méthyl-1H-indol-3-yl)-pyrrole-2,5-dione.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique solide appropriée à l'administration orale, comprenant un dérivé d'indolylmaléimide de formule I :

5



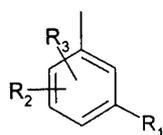
dans laquelle :

R_a représente H ; un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou alkyle en C₁ à C₄ substitué par un groupe

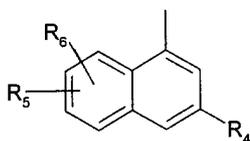
10 OH, NH₂, NH-alkyle en C₁ à C₄ ou N(di-alkyle en C₁ à C₄)₂ ;

R_b représente H ; ou un groupe alkyle en C₁ à C₄ ;

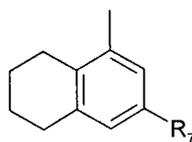
R est un radical de formule (a), (b), (c), (d), (e) or (f) :



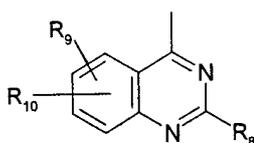
15 (a)



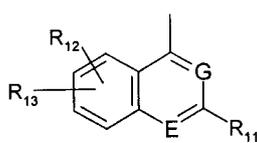
(b)



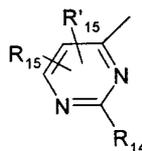
(c)



(d)



(e)



(f)

où :

20 chacun des radicaux R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁ et R₁₄ représente OH ; SH ; un résidu hétérocyclique ; un groupe NR₁₆R₁₇, dans lequel chacun des radicaux R₁₆ et R₁₇ représente indépendamment H ou un groupe alkyle en C₁ à C₄, ou bien R₁₆ et R₁₇, conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un résidu hétérocyclique ou un radical de formule α :

25



(α)



dans laquelle X est une liaison directe, O, S ou NR₁₈ où R₁₈ représente H ou un groupe alkyle en C₁ à C₄,

R_c est un groupe alkylène en C₁ à C₄ ou alkylène en C₁ à C₄ dans lequel un groupe CH₂ est remplacé par un groupe CR_xR_y, l'un des radicaux R_x et R_y représentant H et l'autre représentant CH₃, chacun des radicaux R_x et R_y représentant CH₃ ; ou bien R_x et R_y forment conjointement un groupe -CH₂-CH₂-, et

Y est lié à l'atome de carbone terminal et est choisi parmi OH, un résidu hétérocyclique et un groupe -NR₁₉R₂₀ où chacun des radicaux R₁₉ et R₂₀ représente indépendamment H, un groupe cycloalkyle en C₃ à C₆, cycloalkyle en C₃ à C₆-alkyle en C₁ à C₄, aryl-alkyle en C₁ à C₄ ou alkyle en C₁ à C₄ facultativement substitué, sur l'atome de carbone terminal, par un groupe OH, ou bien R₁₉ et R₂₀ forment, conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un résidu hétérocyclique ;

chacun des radicaux R₂, R₃, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₅ et R'₁₅ représentent indépendamment H, un halogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, CF₃, OH, SH, NH₂, alkoxy en C₁ à C₄, alkylthio en C₁ à C₄, NH-alkyle en C₁ à C₄, N-(di-alkyle en C₁ à C₄)₂ ou CN ;

soit E représente -N= et G représente -CH= ; soit E représente -CH= et G représente -N= ;
et

le cycle A est facultativement substitué,

sous forme libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle la composition comprend 20 à 70 % en poids du dérivé d'indolylmaléimide, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, comprenant en outre au moins une charge.

4. Composition selon la revendication 3, dans laquelle la composition comprend 15 à 65 % en poids de la charge, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant au moins un agent de désintégration.

6. Composition selon la revendication 5, dans laquelle la composition comprend 5 à 15 % en poids d'un agent de désintégration, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant au moins un agent de glissement.
8. Composition selon la revendication 6, dans laquelle la composition comprend 0,5 à 1 % en poids de l'agent de glissement, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant au moins un lubrifiant.
10. Composition selon la revendication 9, dans laquelle la composition comprend 0,5 à 2 % en poids du lubrifiant, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant au moins un liant.
12. Composition selon la revendication 11, dans laquelle la composition comprend 0 à 5 % en poids du liant, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.
13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant au moins un agent tensioactif.
14. Composition selon la revendication 13, dans laquelle la composition comprend 0 à 3 % en poids de l'agent tensioactif, sur la base du poids total de la composition, le poids total de la composition étant, dans le cas d'un comprimé, le poids total du noyau de comprimé.
15. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 14, dans laquelle la charge est choisie entre le lactose, la cellulose microcristalline, la cellulose microcristalline silicique, l'amidon, le phosphate de calcium et un saccharide.
16. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 15, dans laquelle l'agent de désintégration est choisi parmi des amidons naturels, des amidons directement compressibles, des amidons modifiés, des dérivés d'amidon, des polyvinylpyrrolidones réticulées, l'acide alginique ou l'alginate de sodium, des sels copolymères d'acide méthacrylique-divinylbenzène et la carboxyméthylcellulose sodique réticulée.
17. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 16, dans laquelle l'agent de glissement est choisi entre la silice, la silice colloïdale, le trisilicate de magnésium, la cellulose en poudre, l'amidon et le talc.
18. Composition selon l'une quelconque des revendications 9 à 17, comprenant du stéarate de magnésium à titre de lubrifiant.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 11 à 18, dans laquelle le liant est choisi parmi des amidons, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hypromellose et la polyvinylpyrrolidone.
20. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, dans laquelle la composition est sous forme d'une gélule ou d'un comprimé, le comprimé étant éventuellement enrobé.
21. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans laquelle le dérivé d'indolylmaléimide comprend de la 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
22. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans laquelle le dérivé d'indolylmaléimide comprend de la 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
23. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans laquelle le dérivé d'indolylmaléimide comprend de la 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-yl)-isoquinoléin-1-yl]-4-(7-méthyl-1H-indol-3-yl)-pyrrole-2,5-dione ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
24. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, à utiliser dans la prévention ou le traitement d'affections ou de maladies à médiation par les lymphocytes T et/ou PKC, chez un patient nécessitant un tel traitement.
25. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique solide appropriée à l'administration orale selon l'une quelconque des revendications 7 à 23, comprenant : (a) le mélange d'un dérivé d'indolylmaléimide de formule I tel que défini dans la revendication 1 avec une charge, un agent de désintégration, un agent de glissement et, éventuellement, un liant, (b) le mélange, le compactage à l'état anhydre, le broyage, la granulation, le séchage ou le compactage du mélange obtenu en (a) ; (c) le mélange du mélange obtenu en (b) avec un lubrifiant ; (d) éventuellement, la compression sous forme de comprimés, et (e) éventuellement, un enrobage.
26. Procédé selon la revendication 25 dans lequel, dans l'étape (b), le mélange est granulé à l'état humide, compacté au rouleau ou comprimé.
27. Procédé de prévention ou de traitement d'affections ou de maladies à médiation par les lymphocytes T et/ou PKC, chez un patient nécessitant un tel traitement, ledit procédé comprenant l'administration audit patient d'une quantité efficace d'une composition pharmaceutique solide appropriée à une administration orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 23.

28. Utilisation d'une composition pharmaceutique solide appropriée à l'administration orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 23 pour la préparation d'un médicament pour la prévention ou le traitement d'affections ou de maladies à médiation par les lymphocytes T et/ou PKC.

(SIX CENT SOIXANTE HUIT LIGNES)
(VINGT ET UNE PAGES)

NOVARTIS AG.
P. P. SABA & CO., Casablanca

