

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 31950 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/20; A61K 31/404**
(43) Date de publication : **01.12.2010**

(21) N° Dépôt : **32969**

(22) Date de Dépôt : **29.06.2010**

(30) Données de Priorité : **21.12.2007 EP 07150347.8**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/068051 19.12.2008**

(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG., LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)**

(72) Inventeur(s) : **KOCHHAR, Charu ; DEODHAR, Unmesh ; KERUDI, Aravind ; BABU, G.V. M.**

(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE**

(57) Abrégé : L'invention porte sur des compositions pharmaceutiques solides appropriées pour une administration orale, comprenant un dérivé d'indolylmaléimide, sur un procédé pour leur production et sur l'utilisation des compositions pharmaceutiques.

ABREGE

L'invention porte sur des compositions pharmaceutiques solides appropriées pour une administration orale, comprenant un dérivé d'indolylmaléimide, sur un procédé pour leur production et sur l'utilisation des compositions pharmaceutiques.

(DIX HUIT PAGES)

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

Composition pharmaceutique

01 DEC 2010

La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant du 3-(*I.H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à leur procédé de production et à l'utilisation de ces compositions pharmaceutiques.

Le 3-(*I.H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione est un dérivé d'indolylmaléimide qui s'est avéré faire preuve d'une activité immunosuppressive.

Le 3-(*I.H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione est sensible à l'eau et faiblement hydrosoluble. Le terme « sensible à l'eau » désigne un agent actif qui est fortement soluble dans l'eau et dans de l'éthanol avec un rapport important poudre-liquide, p.ex. un rapport de 10 mg/ml, et qui peut être converti en un hydrate à base libre, en un solvate ou en une forme amorphe en présence d'éthanol et/ou d'eau.

Les compositions pharmaceutiques comprenant le 3-(*I.H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sont décrites dans WO2006/092255 dont le contenu est incorporé à la présente sous forme de références. Plus particulièrement, WO2006/092255 décrit un comprimé contenant le sel acétate de 3-(*I.H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione.

Toutefois, on ressent toujours le besoin de préparer un comprimé amélioré contenant du 3-(*I.H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, on ressent le besoin de préparer un comprimé devant être enrobé. Le revêtement peut être nécessaire, par exemple, pour améliorer l'aspect esthétique du comprimé ou de façon à différencier les dosages disponibles. Le revêtement peut également améliorer la facilité d'administration et l'acceptation par le patient. Pour pouvoir être enrobé, un comprimé doit présenter certaines caractéristiques physiques, telles que la solidité et une faible friabilité.

Conformément à la présente invention, il a maintenant été découvert de façon surprenant que les comprimés adéquats comprenant du 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui sont particulièrement stables, durs et adéquats en vue d'une administration sont obtenus lorsque les comprimés comprennent au moins 2% en poids de lubrifiant, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Généralement, la quantité de lubrifiant contenue dans un comprimé est comprise entre 0,5 et 1,5% en poids, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Durant la préparation du comprimé, si les comprimés collent aux pièces (poinçons) de la machine destinée à la fabrication des comprimés, les comprimés doivent présenter une surface accidentée, ce qui entraîne des problèmes de revêtement, p.ex. un revêtement non-homogène sur la surface du comprimé. De plus, ce caractère collant peut entraîner une perte de puissance ou d'efficacité en raison de la perte de substance médicamenteuse. Il a été découvert de façon inattendue que ce problème peut être résolu en employant un lubrifiant selon une quantité supérieure à celle généralement employée pour les comprimés, c-à-d en employant plus de 0,5 à 2 % en poids de lubrifiant.

En outre, la présente invention prévoit un comprimé amélioré comprenant du 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui convient en vue d'obtenir de fortes charges médicamenteuses, et donc d'améliorer l'observance du traitement par le patient. Le comprimé selon la présente invention peut faire preuve d'un degré important d'uniformité dans la distribution des produits ainsi que d'une importante stabilité.

La présente invention prévoit un comprimé comprenant d'environ 5 à environ 90%, d'environ 10 à environ 85%, d'environ 15 à environ 80%, d'environ 20 à environ 70%, d'environ 20 à environ 55%, d'environ 25 à environ 52%, d'environ 35 à environ 52% en poids de 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Un ou plusieurs véhicules ou diluants pharmaceutiquement acceptables peuvent être présents dans le comprimé, p.ex. au moins un lubrifiant, au moins un

liant, au moins une charge ; et, éventuellement, au moins un excipient supplémentaire sélectionné parmi les délitants, glissants et tensioactif.

Les lubrifiants selon l'invention comprennent, p.ex. le stéarate de Mg, Al ou Ca, le PEG 4000-8000, le talc, le benzoate de sodium, le mono-glycéryle d'acide gras de, p.ex. présentant un poids moléculaire compris dans la gamme allant de 200 à 800 Daltons, p.ex. le monostéarate de glycéryle (p.ex. Danisco, UK), le dibéhénate de glycéryle (p.ex. COMPRITOLAT™ 0888, Gattefossé France), l'ester palmitostéarique de glycéryle (p.ex. PRECIROL™, Gattefossé France), le polyoxyéthylène glycol (PEG, BASF), l'huile de coton hydrogénée (Lubitrab, Edward Mendell Co Inc), l'huile de ricin (Cutina HR, Henkel) et le copolymère vinylpyrrolidone-vinylacétate (p.ex. Kollidon).

De préférence, le stéarate de magnésium est employé soit seul, soit en combinaison avec un autre lubrifiant.

La composition selon l'invention contient de 2 à 15%, de préférence de 2,5 à 12 %, de préférence encore de 3 à 10% en poids d'un lubrifiant, sur base du poids total de la composition, le poids total de la composition correspondant au poids total du noyau du comprimé.

Le comprimé de l'invention comprend au moins 2% en poids de lubrifiant, p.ex. au moins 2,5% en poids, p.ex. au moins 3% en poids, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Ainsi, un comprimé particulièrement adéquat contient en tant que lubrifiant de 2 à 15%, p.ex. de 2,5 à 12%, p.ex. de 3 à 10% en poids de stéarate de magnésium, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Dans des compositions préférées, le lubrifiant est présent selon une quantité allant de 3-5% sur base du poids total du noyau du comprimé ; cependant, de préférence, selon une quantité de 3-4%.

Les liants selon l'invention comprennent les amidons, p.ex. l'amidon de pommes de terre, de blé ou de maïs ; l'hydroxypropyl cellulose ; l'hydroxyéthyl cellulose ; l'hydroxypropylméthyl cellulose, p.ex. l'hydroxypropylméthyl cellulose de Type 2910 USP, l'hypromellose, la polyvinylpyrrolidone (p.ex. POVIDONE K30), et la Copovidone. De préférence, on emploie de l'hydroxypropylméthyl cellulose, de la polyvinyl-pyrrolidone 30 ou de la Copovidone.

La composition selon l'invention peut contenir de 4 à 40% en poids, de préférence de 4 à 35%, de préférence de 5 à 30, de préférence encore de 5 à 20% en poids, d'un liant sur base du poids total du noyau du comprimé. Ainsi, un comprimé particulièrement adéquat selon l'invention contient en tant que liant (a) de 5 à 20% en poids de copovidone.

Les charges selon l'invention comprennent, p.ex. du lactose, tout particulièrement le monohydrate de lactose, de préférence le monohydrate de lactose (200mesh) ou le lactose séché par atomisation, la cellulose microcristalline, p.ex. PH 102, PH 101, la cellulose microcristalline silicifiée, l'amidon, le phosphate de calcium, ou un saccharide, p.ex. mannitol, maltodextrine ou maltose, ou un mélange de ceux-ci. De préférence, on emploie le lactose séché par atomisation, la cellulose microcristalline ou la cellulose microcristalline silicifiée, de préférence encore, on emploie le lactose séché par atomisation et la cellulose microcristalline ou le lactose séché par atomisation et la cellulose microcristalline silicifiée.

La composition selon l'invention contient, de préférence, de 15 à 65%, de préférence de 35 à 65% en poids d'une charge, sur base du poids total de la composition, du poids total du noyau du comprimé. Ainsi, une composition pharmaceutique solide particulièrement adéquate contient en tant que charge (a) de 15 à 35%, p.ex. de 18 à 30% en poids de lactose, p.ex. de lactose séché par atomisation, et de 10 à 35%, p.ex. de 15 à 30% en poids de cellulose microcristalline, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Les délitants selon l'invention comprennent, p.ex., des amidons naturels, tels que l'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre et analogues ; des amidons directement compressibles, p.ex. Sta-RX 1500 ; de l'amidon partiellement pré-gélatinisé ; des amidons modifiés, p.ex. des carboxyméthylamidons et du glycolate d'amidon sodique ; des dérivés d'amidon, tels que l'amylase, les polyvinylpyrrolidones réticulées, p.ex. les crospovidones, p.ex. Polyplasdone^R XL ou Kollidon^R CL, l'acide alginique ou l'alginate de sodium, les sels copolymériques acide méthacrylique-divinylbenzène, p.ex. AMBERLITE 19 IRP-88, ou la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, disponible, p.ex. sous les noms de marque AC-DI-SOL ; COMMAT ; PRIMELLOSEF, PHARMACEL, EXPLOCEL ou

NYMCEL ZSX. De préférence, on emploie un amidon directement compressible, tel que Sta-RX 1500, ou une polyvinylpyrrolidone réticulée, telle que crospovidone.

La composition selon l'invention contient, de préférence, de 3 à 20% en poids, p.ex. de 5 à 15% en poids d'un délitant, sur base du poids total du noyau du comprimé. Ainsi, un comprimé particulièrement adéquat contient en tant que délitant
5 de 3 à 20% en poids, p.ex. de 5 à 15% en poids d'un amidon directement compressible ou d'un dérivé d'amidon, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Selon un autre exemple de réalisation de l'invention, le comprimé peut
10 contenir de 3 à 20%, p.ex. de 3 à 10%, en poids d'amidon partiellement pré-gélatinisé, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Le comprimé selon l'invention peut contenir de 0 à 3% d'un tensioactif sur base du poids total du noyau du comprimé. Les tensioactifs selon l'invention comprennent, p.ex., un tensioactif anionique, cationique ou non-ionique, ou un
15 mélange de ceux-ci, p.ex. lauryl sulfate de sodium, cétrimide, un polysorbate ou un ester d'acide gras et de sorbitane, p.ex. un ester d'acide gras et de sorbitane provenant d'un acide gras tel que l'acide oléique, stéarique ou palmitique.

Les glissants selon l'invention comprennent, p.ex., la silice, la silice colloïdale, p.ex. le dioxyde de silice colloïdale, p.ex. AEROSIL 200, le trisilicate de
20 magnésium, la cellulose en poudre, l'amidon et le talc. De préférence, on emploie le dioxyde de silice colloïdale.

Le comprimé selon l'invention contient, de préférence, de 0,5 à 1% en poids d'un glissant, sur base du poids total du noyau du comprimé. Ainsi, un comprimé particulièrement adéquat contient en tant que glissant de 0,5 à 1% en poids
25 de dioxyde de silice colloïdale, sur base du poids total du noyau du comprimé.

Le comprimé peut éventuellement être enrobé, par exemple, à l'aide d'un revêtement comprenant un polysaccharide, p.ex. de la cellulose, de l'hydroxypropyl-méthylcellulose, p.ex. HMPC 603, du polyoxyéthylène glycol, p.ex. PEG 6000 ou PEG 8000, un ou plusieurs colorants, de la cire de carnauba, ou une laque
30 d'aluminium.

Selon l'invention, le 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione se présente, de préférence, sous forme d'un sel d'acétate.

5 Le comprimé selon l'invention fait preuve de bonnes caractéristiques de stabilité tel qu'indiqué par des tests de stabilité standards, par exemple il fait preuve d'une stabilité durant la conservation pouvant aller jusqu'à un, deux ou trois ans, voire plus. Les caractéristiques de stabilité peuvent être déterminées, p.ex. en mesurant les produits de décomposition à l'aide d'une analyse CLHP suite à une période de stockage pendant des périodes de temps déterminées, à diverses
10 températures, p.ex. 25°, 40° ou 60°C.

Le comprimé selon la présente invention peut être produit à l'aide de processus standards, par exemple, à l'aide de processus conventionnels de mélange, compaction, granulation, compression ou revêtement avec ou sans sucre. Les procédures qui peuvent être employées sont connues dans le domaine, p.ex. celles
15 décrites par L. Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3^{ème} Ed, 1986, H. Sucker *et al.*, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4^{ème} Ed. (Springer Verlag, 1971) et *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13^{ème} Ed. (Mack Publ., Co. , 1970) ou toute autre édition ultérieure.

20 Selon un de ses aspects, la présente invention se rapporte à un processus de production du comprimé selon l'invention, consistant : (a) à mélanger le 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, p.ex. son sel d'acétate, avec un liant, une charge, un lubrifiant et éventuellement, un délitant et/ou un glissant ; (b) à broyer
25 et/ou granuler ou compresser le mélange obtenu lors de l'étape (a) ; et, éventuellement, (c) à mélanger le mélange broyé et/ou granulé obtenu lors de l'étape (b) avec un lubrifiant.

A l'aide de ce procédé, on obtient une préparation faisant preuve d'un bon contenu et d'une bonne uniformité du mélange (c-à-d une distribution
30 substantiellement uniforme du produit dans la composition), d'un bon temps de dissolution et d'une bonne stabilité.

Le comprimé de l'invention peut être préparé par compression à sec. Ce procédé implique le traitement à sec de la substance médicamenteuse, dans laquelle le produit est mélangé avec une partie des excipients, compressé soit directement, soit après tamisage et mélangé avec d'autres excipients adéquats. Le procédé peut
5 être réalisé en mélangeant à sec les composants. Dans cet exemple de réalisation, l'étape de broyage (b) peut adéquatement comprendre le passage du mélange obtenu lors de l'étape (a) dans un tamis, qui présente de préférence une taille des mailles comprise dans la gamme allant de 900 à 1 000 μm .

Le lubrifiant, p.ex. le stéarate de magnésium, est de préférence pré-tamisé,
10 p.ex. à l'aide d'un tamis de 800 à 900 μm , avant d'être mélangé.

De façon alternative, on peut employer une granulation par voie humide, p.ex. un procédé de granulation aqueuse. La granulation par voie humide a pour avantage de procurer un matériau homogène, c-à-d des granulés présentant une taille des particules plutôt uniforme. L'obtention d'un tel matériau uniforme permet
15 d'obtenir des comprimés faisant preuve de variations de poids limitées et d'une teneur uniforme. Le composé, 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, fait preuve d'une importante dégradation dans l'eau ce qui rend la granulation aqueuse difficile. De façon surprenante, il a été découvert que le problème peut être surmonté à l'aide d'un nouveau procédé de
20 fabrication au cours duquel toute entrée en contact de la substance médicamenteuse avec l'eau est empêchée. La charge, le liant et éventuellement le délitant sont granulés ensemble à l'aide d'une solution aqueuse, p.ex. une solution aqueuse du liant, dans un mélange à haut cisaillement. Les granulés ainsi obtenus sont séchés, broyés et ensuite mélangés avec un lubrifiant. Le 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-
25 pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, éventuellement mélangé à au moins un autre excipient sélectionné parmi une charge, un délitant, un glissant et un liant est mélangé aux granulés. Un lubrifiant peut ensuite être ajouté. Par la suite, les granulés sont compressés en comprimés.

Le comprimé de l'invention peut être employé pour le traitement ou la
30 prévention de maladies à l'encontre desquelles l'agent actif qu'il contient est utile. Ainsi, le comprimé selon l'invention peut être employé pour le traitement et/ou la prévention de maladies ou troubles provoqués par les lymphocytes T et/ou PKC,

p.ex. le rejet aigu ou chronique d'allo- ou xénogreffes d'organes ou de tissus, l'athérosclérose, l'occlusion vasculaire due à une lésion vasculaire, telle que l'angioplastie, la resténose, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une maladie pulmonaire obstructive chronique, les maladies du SNC, telles que la maladie
5 d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique, le cancer, les maladies infectieuses, telles que le SIDA, le choc septique ou le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, une lésion faisant suite à une ischémie/reperfusion, p.ex. l'infarctus du myocarde, l'accident cérébro-vasculaire, l'ischémie de l'intestin, l'insuffisance rénale ou le choc hémorragique, ou le choc traumatique. Le 3-(1*H*-
10 indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione est également utile pour le traitement et/ou la prévention des maladies ou troubles inflammatoires aigus ou chroniques provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T ou de maladies auto-immunes, p.ex. l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, le lupus érythémateux systémique, la thyroïdite de Hashimoto, la sclérose en plaques, la
15 myasthénie grave, le diabète de type I ou II et les troubles qui y sont associés, les maladies respiratoires, telles que l'asthme ou une lésion inflammatoire du poumon, une lésion inflammatoire du foie, une lésion inflammatoire glomérulaire, des manifestations cutanées de troubles ou maladies immunologiques, des maladies inflammatoires et hyper-prolifératives de la peau (telles que le psoriasis, la dermatite atopique, la dermatite de contact allergique, la dermatite de contact irritante et
20 d'autres dermatites eczémateuses, la dermatite séborrhéique), les maladies inflammatoires des yeux, p.ex. le syndrome de Sjogren, la kératoconjonctivite ou l'uvéïte, la maladie inflammatoire de l'intestin, la maladie de Crohn ou la recto-colite ulcéro-hémorragique.

25 Dans le cadre des utilisations ci-dessus, les dosages nécessaires varieront bien sûr en fonction de la maladie particulière à traiter et de l'effet souhaité. En général, des résultats satisfaisants sont indiqués comme étant obtenus de façon systémique à l'aide de dosages journaliers compris dans la gamme allant d'environ 0,1 à environ 100 mg/kg de poids corporel. Un dosage journalier indiqué pour les
30 grands mammifères, p.ex. les êtres humains, est compris dans la gamme allant d'environ 0,5 mg à environ 2 000 mg, adéquatement administré, par exemple, sous forme de doses divisées jusqu'à 4 fois par jour.

Le comprimé de l'invention peut être administré de pair avec un co-agent en fonction des maladies ou troubles à traiter. Par exemple, il peut être administré de pair – soit de façon simultanée, soit en séquence – avec d'autres produits dans le cadre de régimes immunomodulateurs ou avec tout autre agent anti-inflammatoire, p.ex. pour le traitement ou la prévention du rejet aigu ou chronique d'allo- ou xénogreffes ou de troubles inflammatoires ou auto-immuns. Par exemple, il peut être employé en combinaison avec des cyclosporines, ou des ascomycines ou avec leurs analogues ou dérivés immunosuppresseurs, p.ex. cyclosporine A, cyclosporine G, FK-506, ABT-281, ASM 981 ; avec un inhibiteur de mTOR, p.ex. rapamycine, 40-O-(2-hydroxy-éthyl)-rapamycine, CCI779, ABT578, biolimus-7, biolimus-9, TAFA-93, AP23573, AP23464 ou AP23841 etc. ; avec des corticostéroïdes ; avec de la cyclophosphamide ; avec de l'azathioprène ; avec du méthotrexate ; avec un modulateur du récepteur de S1P, p.ex. FTY 720 ou un de ses analogues ; avec du leflunomide ou un de ses analogues ; avec du mizoribine ; avec de l'acide mycophénolique ; avec du mycophénolate mofétil ; avec du 15-désoxyspergualine ou un de ses analogues ; avec des anticorps monoclonaux immunosuppresseurs, p.ex. des anticorps monoclonaux envers les récepteurs des leucocytes, p.ex. MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB ou leurs ligands, p.ex. CD154 ; ou tout autre composé immunomodulateur, p.ex. une molécule de liaison recombinante possédant au moins une portion du domaine extracellulaire de CTLA4 ou un de ses mutants, p.ex. au moins une portion extracellulaire de CTLA4 ou un de ses mutants uni à une séquence protéique non-CTLA4, p.ex. CTLA4Ig (par ex. Désigné sous ATCC 68629) ou un de ses mutants, p.ex. LEA29Y, ou d'autres inhibiteurs de molécules d'adhésion, p.ex. AcM ou des inhibiteurs de faible poids moléculaire, y compris les antagonistes de LFA-1, les antagonistes de la sélectine et les antagonistes de VLA-4. Le comprimé de l'invention peut également être administré de pair, p.ex. de façon simultanée ou en séquence, avec un produit anti-prolifératif, p.ex. un produit chimiothérapeutique, p.ex. pour le traitement du cancer, ou avec un produit anti-diabétique dans le cadre d'une thérapie du diabète. Les dosages de l'agent immunosuppresseur, immunomodulateur, anti-inflammatoire, anti-prolifératif ou

anti-diabétique co-administré peut varier en fonction du type de co-agent employé, du produit spécifique employé, de la maladie à traiter, etc.

Conformément à ce qui précède, la présente invention prévoit également :

1. Un comprimé contenant du 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, tel que défini ci-dessus, utilisable pour la prévention ou le traitement de troubles ou de maladies provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T et/ou PKC, p.ex. tel qu'indiqué ci-dessus, chez un sujet nécessitant un tel traitement.
- 2.1 Un procédé de prévention ou de traitement de troubles ou de maladies provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T et/ou PKC, p.ex. tel qu'indiqué ci-dessus, chez un sujet nécessitant un tel traitement, ledit procédé consistant à administrer audit sujet une quantité efficace d'un comprimé tel que défini ci-dessus.
- 2.2 Un procédé de prévention ou de traitement du rejet aigu ou chronique d'une transplantation ou de maladies inflammatoires ou auto-immunes provoquées par l'intermédiaire des lymphocytes T, p.ex. tel qu'indiqué ci-dessus, chez un sujet nécessitant un tel traitement, ledit procédé consistant à administrer audit sujet une quantité efficace d'un comprimé tel que défini ci-dessus.
- 2.3 Un procédé de prévention ou de traitement de troubles ou de maladies provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T et/ou PKC, p.ex. tel qu'indiqué ci-dessus, chez un sujet nécessitant un tel traitement, ledit procédé consistant à co-administrer, p.ex. de façon simultanée ou en séquence, une quantité thérapeutiquement efficace d'un comprimé contenant du 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, tel que défini ci-dessus, et une seconde substance médicamenteuse, ladite seconde substance médicamenteuse étant un produit immunosuppresseur, immunomodulateur, anti-inflammatoire, anti-prolifératif ou anti-diabétique, p.ex. tel qu'indiqué ci-dessus.
3. Une combinaison thérapeutique, p.ex. un kit, comprenant a) un comprimé contenant du 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, tel que défini ci-dessus, et b) au moins un second agent

sélectionné à partir d'un produit immunosuppresseur, immunomodulateur, anti-inflammatoire, anti-prolifératif et anti-diabétique. Le composant a) et le composant b) peuvent être employés de façon simultanée ou en séquence. Le kit peut comprendre des instructions destinées à son administration.

- 5 4. Utilisation d'un comprimé contenant du 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, tel que défini ci-dessus, dans la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter des troubles ou des maladies provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T et/ou PKC, p.ex. tel qu'indiqué ci-dessus.
- 10 L'invention va maintenant être décrite en référence aux exemples de réalisation spécifiques qui suivent.

Exemple 1 : compression à sec suivie d'une étape de revêtement

- 15 La substance médicamenteuse est mélangée avec le diluant, le liant, le délitant, le glissant (positions 1-6) et mélangée dans un malaxeur à écoulement libre. Ce pré-mélange est à nouveau mélangé avec le lubrifiant (Pos 7) et compressé directement en comprimés de différents dosages.

Tableau 1

S. No.	Ingrédients	Quantité (en %)*
1	acétate de 3-(1 <i>H</i> .-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione	38%
2	Cellulose microcristalline	20%
3	Lactose	26%
4	Copovidone	6%
5	Crospovidone	5%
6	Dioxyde de silice colloïdale	1%
7	Stéarate de magnésium	4%
	Poids du noyau du comprimé	

1

8	Revêtement basé sur de l'hypromellose	4%
---	---------------------------------------	----

Revêtement sous forme d'un film

9	HPMC	4% du noyau du comprimé
---	------	-------------------------

* quantité basée sur le poids du noyau du comprimé

5 **Exemple 1a** : compression à sec suivie d'une étape de revêtement

La substance médicamenteuse est mélangée avec le diluant, le liant, le délitant, le glissant (positions 1-6) et mélangée dans un malaxeur à écoulement libre. Ce pré-mélange est à nouveau mélangé avec le lubrifiant (Pos 7) et compressé directement en comprimés de dosages différents. Des exemples de trois compositions pouvant être obtenues à l'aide de ce procédé sont illustrés au Tableau 1a.

Tableau 1a

S. No.	Ingrédients	Quantité (en %)*		
		1a.1	1a.2	1a.3
1	Acétate de 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione	38%	38%	38%
2	Cellulose microcristalline	15%	25%	15%
3	Lactose	28%	16%	34%
4	Copovidone	9%	9%	3%
5	Crospovidone	6%	6%	6%
6	Dioxyde de silice colloïdale	1%	1%	1%
7	Stéarate de magnésium	3%	5%	3%
	Poids du noyau du comprimé			

* quantité basée sur le poids du noyau du comprimé

15 Ces comprimés sont ensuite revêtus à l'aide d'un agent de revêtement non-fonctionnel.

Exemple 2 : compression à sec suivie d'une étape de revêtement.

La substance médicamenteuse est mélangée avec le diluant, le liant, le délitant, le glissant (positions 1-5), mélangée de pair avec le lubrifiant (Position 6), est compressée lors d'une première étape en un comprimé ou en un ruban, qui est tamisé à travers un tamis adéquat de façon à produire une granulation. Cette granulation est à nouveau mélangée avec une autre partie du diluant, du liant, du délitant et du glissant (Pos. 7-10) et compressée en des comprimés suite à l'ajout d'un lubrifiant adéquat au mélange.

10

Tableau 2

S. No.	Ingrédients	Quantité (en %)*
1	Acétate de 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione	38%
2	Cellulose microcristalline	20%
3	Lactose	25%
4	Crospovidone	2%
5	Dioxyde de silice colloïdale	1%
6	Stéarate de magnésium	2%
7	Cellulose microcristalline	5%
8	Crospovidone	3%
9	Dioxyde de silice colloïdale	1%
10	Amidon partiellement pré-gélatinisé	3%
11	Stéarate de magnésium	3%

Revêtement sous forme d'un film

12	HPMC based premix	4% du noyau du comprimé
----	-------------------	-------------------------

* quantité basée sur le poids du noyau du comprimé

15

P

Exemple 3 : granulation par voie humide

Les excipients (positions 1, 2 et 4) sont granulés ensemble à l'aide d'une solution du liant dans de l'eau purifiée (position 3) dans un mélange à haut cisaillement. Le granulé est séché, tamisé et mélangé avec un lubrifiant (position 5).

5 A cela, on ajoute la substance médicamenteuse (Pos. 6) et les excipients (7, 8, 9, 10), on mélange le tout, on mélange à nouveau avec le reste du lubrifiant (11) et on compresse le tout en comprimés. Ces comprimés sont ensuite revêtus à l'aide d'un agent de revêtement non-fonctionnel.

10

Tableau 3

Pos.	Ingrédients	Quantité (en %)*
	Phase interne	
1	Monohydrate de lactose	31%
2	Amidon de maïs	3%
3	Povidone K-30	4%
4	Crospovidone	2%
5	Stéarate de magnésium	2%
	Eau purifiée	q.s.
	Phase externe	
6	Acétate de 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione	38%
7	Cellulose microcristalline	5%
8	Crospovidone	7%
9	Dioxyde de silice colloïdale	1%
10	Kollidon VA-64	6%
11	Stéarate de magnésium	2%

Noyau du comprimé

12	HPMC	4% du noyau du comprimé
----	------	-------------------------

* quantité basée sur le poids du noyau du comprimé

REVENDICATIONS

- 5
1. Composition pharmaceutique solide convenant en vue d'une administration par voie orale comprenant du 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et au moins un lubrifiant, caractérisée en ce que la composition comprend de 2,5 à 12% en poids de lubrifiant, et en ce que la composition se présente sous forme d'un comprimé, le poids total de la composition correspondant au poids total du noyau du comprimé.
- 10
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition comprend de 3 à 10% en poids de lubrifiant, sur base du poids total du noyau du comprimé.
- 15
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition comprend de 5 à 90% en poids du composé, sur base du poids total du noyau du comprimé.
- 20
4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant également au moins un liant.
- 25
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que la composition comprend de 4 à 40% en poids du liant, sur base du poids total du noyau du comprimé.
- 30
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant également au moins une charge.
 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant également au moins un excipient sélectionné à partir d'un délitant, d'un glissant

et d'un tensioactif.

- 5 8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant le sel acétate de 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione.
- 10 9. Composition pharmaceutique solide convenant en vue d'une administration par voie orale comprenant le sel acétate de 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione et au moins un lubrifiant, caractérisée en ce que la composition comprend de 3 à 5% en poids de lubrifiant, et en ce que la composition se présente sous forme d'un comprimé, le poids total de la composition correspondant au poids total du noyau du comprimé.
- 15 10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes convenant pour la prévention ou le traitement de troubles ou maladies provoquées par les lymphocytes T et/ou la PKC auprès d'un sujet nécessitant un tel traitement.
- 20 11. Procédé de production d'un comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 consistant :
- 20 (a) à mélanger le 3-(1.H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, avec un liant, une charge, et éventuellement avec au moins un autre excipient sélectionné à partir d'un délitant et d'un glissant ;
- 25 (b) à mélanger, compresser, broyer, granuler, sécher ou compacter le mélange obtenu lors de l'étape (a) ;
- (c) à mélanger le mélange obtenu lors de l'étape (b) avec un lubrifiant ;
- (d) à transformer le mélange en un comprimé, et
- 30 (e) à éventuellement enrober le comprimé.

12. Procédé de production d'un comprimé selon l'une quelconque des revendications

1 à 7 consistant :

- (a) à mélanger une charge, un liant, et éventuellement un délitant dans une solution aqueuse et à granuler le mélange obtenu ;
- 5 (b) à sécher et broyer les granulés obtenus lors de l'étape (a) et à les mélanger avec un lubrifiant ;
- (c) à éventuellement mélanger le 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, avec au moins un autre excipient
10 sélectionné à partir d'une charge, d'un délitant, d'un glissant, d'une charge et d'un lubrifiant ;
- (d) à mélanger soit directement le 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, soit le mélange obtenu lors de l'étape
15 (c), avec les granulés obtenus lors de l'étape (b), éventuellement en présence d'un lubrifiant ;
- (e) à transformer le mélange obtenu lors des étapes (b), (c) ou (d) en un comprimé, et
- (f) à éventuellement enrober le comprimé.