



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 675683 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 31/52

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

②① Numéro de la demande: 1730/88

②② Date de dépôt: 06.05.1988

②④ Brevet délivré le: 31.10.1990

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.10.1990

⑦③ Titulaire(s):
Carulla Vekar S.A., Alcobendas/Madrid (ES)

⑦② Inventeur(s):
Gallo Molina, Ramon, Madrid (ES)

⑦④ Mandataire:
William Blanc & Cie conseils en propriété
industrielle S.A., Lausanne

⑤④ **Préparation pharmaceutique liquide à base de théophylline à effet retard et procédé pour son obtention.**

⑤⑦ La préparation comprend une solution hydrocolloïdale de théophylline où le principe actif, la théophylline, se trouve lié à un phytocolloïde obtenu à partir d'algues marines par l'intermédiaire des charges polaires des chaînes de celui-ci, restant ainsi prisonnier à l'état dissous dans la phase liquide du gel formant un colloïde.

Le procédé est caractérisé par le fait que l'on dissout la totalité ou seulement une partie du principe actif dans un phytocolloïde obtenu à partir d'algues marines. Le principe actif, la théophylline, reste lié au colloïde par les charges polaires des chaînes de celui-ci, et reste ainsi prisonnier à l'état dissous dans la phase liquide du gel formant un colloïde.

Description

La présente invention concerne une préparation pharmaceutique sous forme liquide pour administration perorale dans laquelle l'action pharmacologique de son principe actif, la THEOPHYLLINE, est modifiée pour avoir une activité pharmacocinétique retardée.

L'invention concerne également un procédé pour l'obtention de ladite préparation pharmaceutique.

La possibilité de modifier favorablement aussi bien les caractéristiques d'absorption que d'élimination d'un principe actif a constitué un stimulant pour la recherche pharmaceutique et les médecins au cours des 25 dernières années.

Comme règle générale, on peut affirmer qu'un produit pharmaceutique est plus ou moins efficace selon que le niveau du substrat pharmacodynamique libre exerçant un effet thérapeutique se maintient à une concentration déterminée et constante dans le temps.

Des recherches pharmacologiques récentes ont démontré que pour beaucoup de médicaments, le patient répond mieux à des doses minimales et prolongées. D'autre part, des études pharmacodynamiques récentes concernant l'utilisation de la théophylline ont modifié les connaissances sur l'utilisation de la théophylline en clinique.

Ces derniers temps, les besoins du traitement chronique de l'asthme avec de la théophylline ont amené le développement de formes galéniques à action prolongée. Ces préparations contiennent une quantité suffisante du principe actif théophylline pour que, administrées à intervalles, elles libèrent régulièrement la théophylline dans la circulation sanguine. Les niveaux plasmatiques de la théophylline se doivent d'être stables.

Actuellement, les formes à action prolongée les plus utilisées sont des formes solides (comprimés, tablettes et capsules) à action retardée ou à libération continue programmée. Dans cette seconde forme – qui est une modification de la première – on a l'habitude de combiner deux ou trois phases de libération du principe actif : une phase relativement rapide, une phase semilente et une autre phase lente.

On a un effet de libération retardée avec un produit pharmaceutique, lorsqu'après son administration au patient en une quantité suffisante pour avoir la réponse pharmacologique recherchée, on observe une activité soutenue au niveau thérapeutique pendant le nombre d'heures voulu; pour les médicaments dont l'activité est fonction de leur niveau dans le sang, on pourrait remplacer la notion de «action pharmacologique» par celle de «niveau».

Conformément à la présente invention, on fournit une nouvelle forme galénique pour l'administration perorale de la théophylline qui associe les avantages des préparations liquides pour ce qui est de la facilité du dosage et l'utilisation par des patients jeunes ou âgés présentant des problèmes d'ingestion de produits solides avec les avantages des préparations à action retardée qui se présentent actuellement sous des formes solides (tablettes, comprimés, capsules).

La nouvelle composition pharmaceutique fournie par cette invention a comme avantage dans le domaine des préparations de théophylline de mettre à la disposition du médecin une préparation de théophylline liquide avec une libération de théophylline soutenue. En même temps et à cause de ses caractéristiques galéniques, la préparation selon l'invention modifie la biodisponibilité de la théophylline par rapport aux solutions hydroalcooliques en lui assurant une biodisponibilité que l'on considère comme soutenue pendant une durée moyenne de l'ordre de 10 heures sans que l'on ait le pic sérique initial caractéristique des théophyllines en solution hydroalcoolique, l'avantage de ces dernières étant qu'elles permettent l'administration perorale de la théophylline à des malades qui ont des difficultés à ingérer les formes solides.

En outre, la forme liquide permet un meilleur ajustage des doses individuelles et évite l'inconvénient majeur des formes d'administration solides difficiles à fractionner, améliorant ainsi le transit dans le tube digestif, ce qui se traduit par une meilleure fiabilité et reproductibilité des niveaux chimiques. Cette forme assure également une meilleure tolérance locale.

En conséquence, un objet de la présente invention est de fournir une préparation sous forme liquide à base de théophylline à action retardée qui est utile dans la prévention et le traitement de l'asthme bronchique et des états bronchospasmodiques réversibles associés aux bronchites chroniques ou aux emphysemes, ainsi que des dyspnées paroxystiques, des oedèmes pulmonaires aigus et des autres manifestations de l'insuffisance cardiaque. On peut également l'utiliser comme diurétique, vasodilatateur périphérique ou comme spasmolytique.

Comme cela est connu, la théophylline et ses dérivés provoquent la relaxation du muscle lisse bronchique et des bronches par un effet direct sur ceux-ci.

Un autre objet de la présente invention est de fournir un procédé pour l'obtention de ladite préparation liquide de théophylline à action retardée.

Conformément à un premier objet de l'invention, la préparation pharmaceutique décrite et revendiquée ici est caractérisée en ce qu'elle est constituée par une solution hydrocolloïdale de théophylline où le principe actif, la théophylline, se trouve lié à un phytocolloïde obtenu à partir d'algues marines par l'intermédiaire des charges polaires des chaînes de celui-ci, restant ainsi prisonnier à l'état dissous dans la phase liquide du gel formant un colloïde.

La solution hydrocolloïdale de théophylline de l'invention, contenant en outre des agents colorants, édulcorants et aromatisants traditionnels de la branche pharmaceutique, se présente comme un liquide plus ou moins visqueux, homogène au premier abord, et stable.

Conformément à un second objet de l'invention, le procédé pour l'obtention de la préparation liquide de théophylline se caractérise par le fait que l'on dissout la totalité ou seulement une partie du principe actif dans un phytocolloïde obtenu à partir d'algues marines. Le principe actif, la théophylline, reste lié au colloïde par les charges polaires des chaînes de celui-ci, et reste ainsi prisonnier à l'état dissous dans la phase liquide du gel formant un colloïde.

Le principe actif se trouve donc en totalité ou seulement en partie inclus dans le gel.

Le phytocolloïde employé pour l'obtention de la préparation de théophylline s'obtient à partir d'algues marines par le procédé d'extraction, de gélification, de pressage et de séchage.

Le phytocolloïde provenant de l'extraction de ces algues est formé de deux fractions polysaccharidiques parfaitement différenciées: agarose et agaropectine, formés de D-galactose et de 3,6-anhydro-L-galactose et présentant différents degrés de polymérisation.

Dans la préparation de la théophylline, il faut standardiser la teneur en agaropectine dans ledit colloïde et son pouvoir gélifiant.

La préparation liquide de théophylline à action retardée et le procédé de son obtention selon l'invention sont illustrés par l'exemple qui suit, lequel ne doit pas être considéré comme susceptible de limiter la portée de l'invention.

EXEMPLE

Formule pour 100 litres de sirop:

Théophylline anhydre	533 g
Saccharate de sodium	20 g
p-Hydroxybenzoate de méthyle	150 g
p-Hydroxybenzoate de propyle	50 g
Saccharose	20 kg
Colorant rouge ponceau	0,04 g
Colorant érythrosine	0,02 g
Essence de fraise	15 cc
Phytocolloïde, sec	4 kg
Eau distillée, compléter à	100 l

Dans une première phase (a), on prépare un sirop avec 20 kg de saccharose additionnés de 20 g de saccharate de sodium, 50 g de p-hydroxybenzoate de propyle, 150 g de p-hydroxybenzoate de méthyle, 0,02 g de colorant rouge ponceau et 0,01 g de colorant érythrosine de manière à avoir un volume de 45 litres. On filtre le sirop après préparation.

Par ailleurs dans une seconde phase (b), on dissout sous agitation continue dans 40 litres d'eau à l'ébullition les 4000 g de phytocolloïde. Une fois le phytocolloïde parfaitement dissous, on abaisse la température à 60°C tout en continuant à agiter.

Dans une troisième phase (c), on dissout sous agitation 12 litres de la solution de phytocolloïde (b) dans le sirop (a) préparés au préalable tous les deux.

Un fois le pH du phytocolloïde (b) stabilisé à une valeur de $6,8 \pm 0,1$ et la température stabilisée à 60°C, on incorpore sous agitation continue le principe actif THEOPHYLLINE ensemble avec le reste des colorants dans la solution de phytocolloïde (b); lorsque la dissolution est terminée, on abaisse la température à 50°C.

Finalement, on incorpore lentement à une température de 15°C et sous agitation continue le phytocolloïde contenant le principe actif THEOPHYLLINE à la solution (c) constituée par le sirop et le phytocolloïde. Ceci s'effectue en maintenant constantes la vitesse de rotation et la température du mélange. Lorsque l'incorporation du colloïde avec le principe actif est terminée, on complète par de l'eau.

Dans ce qui suit, on trouvera une étude du comportement pharmacocinétique de la formulation liquide de théophylline selon la présente invention, le but étant de comparer la biodisponibilité de la nouvelle formulation de théophylline selon l'invention avec une préparation de théophylline déjà commercialisée (TEOLIXIR) servant de produit de référence de composition connue.

Comme produit expérimental, on a utilisé une formulation liquide de théophylline selon l'invention ayant la composition suivante:

	Théophylline anhydre	533 mg
	p-Hydroxybenzoate de méthyle	150 mg
5	p-Hydroxybenzoate de propyle	50 mg
	Saccharate de sodium	20 mg
	Saccharose	20 g
10	Gel polyglucidique, compléter à	100 ml

Dans ces essais, on a utilisé des rats blancs «Wistar» uniquement mâles âgés de 6 mois, pesant entre 350 et 450 g et alimentés, comme cela est habituel, avec un aliment spécial pour rats Panlab.

Chaque produit à évaluer est dilué avec une quantité égale d'excipient «neutre». Dans le cas du produit de référence (TEOLIXIR), on utilise de l'éthanol à 20° comme excipient neutre, et dans le cas du produit de l'invention, on utilise le gel polyglucidique de la formule ci-dessus. Les dilutions s'effectuent avec 5 ml de produit et 5 ml d'excipient neutre dans un tube à essais de 15 ml que l'on agite 20 à 30 secondes.

L'administration aux rats est réalisée au moyen d'une sonde gastrique comme cela est habituel; on administre avec une seringue de 1 ml 0,60 ml à des rats «normalisés» de 420 g, et on augmente ou on diminue ces 0,60 ml selon la différence de poids avec les rats «normalisés».

On laisse les rats à jeun pendant les 24 heures précédant l'administration, faite sous une légère anesthésie à l'éther.

Le prélèvement du sang se fait à différents temps après l'administration. Pour cela, on anesthésie le rat à l'éther et on prélève environ 1 ml de sang de la queue de l'animal. Au milieu du prélèvement, on ajoute 2 gouttes d'une solution d'héparine. On centrifuge et on transvase le plasma obtenu dans un autre petit tube.

Les résultats obtenus sont donnés dans les tableaux 1 et 2 qui suivent.

TABLEAU 1. Résultats des niveaux plasmiqnes de la formulation
l'invention.

Essai (No)	Poids du rat (g)	Temps écoulé (h)	Niveau (γ /ml)
1	395	3	7,05
2	420	3	6,60
3	400	3	[5,07]
4	415	3	7,14
5	350	9	4,71
6	360	9	4,50
7	400	9	4,71
8	380	9	3,24
9	420	9	4,17

$$\bar{x} = 6,93$$

$$n = 3$$

$$\bar{x} = 4,266$$

$$s = 0,6136$$

$$n = 5$$

$$c.v. = 14,38$$

TABLEAU 2. Niveaux plasmiqes avec Teolixir (produit de référence.)

5

10

15

20

25

30

35

Essai (No)	Poids du rat (g)	Temps écoulé (h)	Niveau (μ g/ml)
10	370	20	3,22
11	390	20	4,96
12	460	3	4,88
13	430	3	[2,73]
14	330	50	4,02
15	360	9	2,68
16	400	50	2,95
17	420	9	3,12
18	380	9	2,34
19	450	9	1,75

40

Les différences de biodisponibilité entre les deux formulations testées ont pu être mises en évidence par la détermination des niveaux plasmiqes à deux temps différents après l'injection.

On a choisi trois heures, parce qu'il a été estimé que cette durée correspondait à la fin de la zone de niveau maximum pour la formulation de l'invention (voir figure 1) et à la zone de descente pour le Teolixir.

La figure 1 en annexe illustre la courbe du niveau plasmiqes de la formulation de l'invention et elle a été obtenue par l'administration de 0,6 ml (dilués avec de l'excipient neutre) par rat.

L'autre temps de comparaison était 9 heures après l'injection. Cela a posé des problèmes de sensibilité parce que la technique analytique cesse d'être fiable pour les valeurs inférieures à 1 μ g/ml et qu'aux valeurs de l'ordre de 3 μ g/ml, l'erreur est de 10%.

Les résultats du tableau 1 et 2 sont représentés sur la figure 2 en annexe dont on peut déduire les paramètres pharmacologiques résumés dans le tableau 3 ci-après.

55

60

65

TABLEAU 3. Paramètres pharmacologiques.

Paramètres	Formulation de l'invention	Teolixir
Demi-durée de vie (h)	13,0	7,8
Constante d'élimination (h ⁻¹)	0,0533	0,0888
Niveau plasmique à 3 heures [moyenne de 3 déterminations concordantes]	6,91	4,97
Niveau plasmique à 9 heures [moyenne de () déterminations concordantes]	4,50 (4)	2,77 (4)
Surface entre 3 et 9 heures $\frac{(Y_3)}{k} \frac{\Delta y}{\Delta x} \times h$ 20 ml	45,21	18,02

A partir du tableau ci-dessus, on évalue la biodisponibilité du produit nouveau de l'invention par rapport au Teolixir:

$$BA \text{ (relative)} = \frac{\text{Surface de 3 à 9 heures du produit de l'invention}}{\text{Surface de 3 à 9 heures de Teolixir}} = \frac{4,51}{1,802} = 2,51$$

On voit donc que le produit de l'invention a une biodisponibilité supérieure à celle de Teolixir. Une autre manière de déterminer la biodisponibilité est de calculer le rapport des maxima BA (relative) = 6,91/4,50 = 1,54. Cette autre expression montre que la biodisponibilité du Teolixir est dépassée de 50% par le produit de l'invention.

En même temps, la BA (relative) à 9 heures est de 4,50/2,72 = 1,65, ce qui représente une amélioration de l'ordre de 65% pour le produit de l'invention.

Les demi-durées de vie (et les constantes d'élimination) montrent que le produit de l'invention est meilleur que le Teolixir lorsqu'il s'agit d'assurer une action soutenue.

Les résultats avec Teolixir sont plus dispersés, ce qui indique des pharmacocinétiques plus erratiques (C. V. de 14,38 pour le produit de l'invention et 42,43 pour Teolixir).

Tous les résultats obtenus pour le produit de l'invention après 9 heures satisfont au critère d'exclusion des données statistiques (critère de Chauvenet), mais on préférera les quatre chiffres concordants pour faire la moyenne, le chiffre exclu étant indiqué entre crochets.

Toutes les valeurs obtenues pour Teolixir après 9 heures sont acceptables par rapport à la valeur moyenne selon le critère d'exclusion de Chauvenet.

Lorsqu'on examine les résultats obtenus avec le produit de l'invention à $P = 0,1$, on voit qu'après 9 heures quatre résultats concordants suffisent, alors que l'on avait obtenu 5 résultats acceptables et 4 concordants.

Pour conclure, on peut dire que le produit de l'invention est supérieur à Teolixir du fait de sa biodisponibilité et de sa demi-durée de vie plus élevées.

On a également réalisé sur des volontaires des études pharmacodynamiques conduites selon les normes internationales en comparant dans un modèle croisé les deux formulations, c'est-à-dire celle à action soutenue et celle de référence à action non soutenue.

Les volontaires étaient tous des adultes de l'âge souhaité pour cette étude; ils étaient apparemment sains et présentaient les caractéristiques données dans le tableau 4.

TABLEAU 4. Caractéristiques des volontaires.

	A	B	C	D
Poids (kg)	60	70	75	67
Hauteur (cm)	180	180	180	168
Age (années)	23	24	24	24

300 mg/60 kg de poids furent administrés à jeun aux volontaires qui n'avaient pas pris d'aliments contenant des xanthines pendant les 24 heures précédentes.

On prélève 5 ml de sang 1/2 heure, 1, 2, 4, 7 et 10 heures après l'ingestion.

Le sang est centrifugé avec 4 gouttes d'héparine et on sépare le plasma pour l'analyse.

Deux semaines plus tard, on répète l'essai avec l'autre préparation (Teolixir).

Les résultats obtenus sont donnés dans les tableaux 5 et 6.

TABLEAU 5. Niveaux plasmiques du produit de l'invention.

Temps (heures)	A (µg/ml)	B (µg/ml)	C (µg/ml)	D (µg/ml)	$\bar{x}$
1/2	4,88	3,51	7,16	7,76	5,83
1	12,35	7,38	8,25	9,26	9,21
2	12,12	9,27	5,42	8,76	8,89
4	10,82	9,23	5,42	7,51	8,25
7	9,30	6,85	4,45	6,00	6,65
10	7,32	5,74	3,61	4,38	5,18

TABLEAU 6. Niveaux plasmiques du Teolixir.

Temps (heures)	A (µg/ml)	B (µg/ml)	C (µg/ml)	D (µg/ml)	$\bar{x}$
1/2	8,48	10,69	14,3	8,14	10,4
1	7,86	7,60	12,0	8,07	8,8
2	7,72	7,58	12,83	8,14	9,1
4	6,62	6,13	7,5	6,41	6,7
7	5,44	3,93	6,3	5,93	5,4
10	3,38	3,17	4,9	4,62	4,0

La figure 1 en annexe représente les niveaux plasmiques chez deux volontaires ayant reçu du Teolixir et présentant des résultats concordants.

La figure 2 en annexe représente en échelle semilogarithmique des valeurs moyennes pour deux volontaires (A et B) traités par le produit de l'invention. On en déduit les paramètres pharmacocinétiques qui sont réunis sous forme résumée dans le tableau 7.

D'autre part, la figure 3 en annexe réunit les paramètres pharmacocinétiques obtenus avec Teolixir et avec le produit de l'invention, et ces résultats sont représentés sous forme logarithmique sur la figure 4.

TABLEAU 7. Paramètres pharmacodynamiques.

Paramètre	Produit de l'invention	Teolixir
Demi-durée de l'élimination	9,9 h ⁻¹	6,25 h ⁻¹
Constante d'élimination	0,07 h ⁻¹	0,111 h ⁻¹
Demi-durée de l'absorption	0,23 h ⁻¹	0,15 h ⁻¹
Constante d'absorption	3,01 h ⁻¹	4,62 h ⁻¹
Latence	<10 min	<5 min
Acmé	10,96 µg/ml	17,70 µg/ml
Maximum	1 h	1/2 h
Surface $\left(\frac{0}{k}\right)$	192,7 µg x h ml	197,1 µg x h ml
Biodisponibilité	0,978	approx 1,0

Sur la base de travaux antérieurs, on a étudié la corrélation «vitro-vivo».

Les données pharmacologiques obtenues avec les volontaires permettent de calculer le degré d'absorption (tableaux 8 et 9) et la corrélation «vitro-vivo» (tableau 10).

TABLEAU 8. Degré d'absorption du produit de l'invention. (Fig. 1A)

Temps (h)	Niveau plas- mique moyen (µg/ml)	AUC $t=T$ $t=0$ (µg-h/ml)	KeAUC (µg/ml)	AT/Vd (µg/ml)	%
1/2	4,95	0,743	0,052	5,00	38,5
1	9,87	5,229	0,366	10,24	78,8
2	10,70	20,58	1,440	12,14	93,4
4	10,03	41,28	2,890	12,89	100,0

TABLEAU 9. Degré d'absorption du Teolixir (Figure 2A).

Temps (h)	Niveau plas- mique moyen (µg/ml)	AUC $t=T$ $t=0$ (µgh/ml)	KeAUC (µg/ml)	AT/Vd (µg/ml)	%
1/2	16,60	4,69	0,52	17,11	85,6
1	17,10	13,17	1,46	18,56	92,8
2	16,65	30,15	3,35	20,00	100,0

Les degrés d'absorption ci-dessus ont été obtenus en utilisant l'équation de Pomerena et col.

$$\frac{dA}{dt} = Vd \frac{d C_b}{d t} + KeCb$$

où
DA/dt vitesse d'absorption
Vd volume apparent de distribution

$\frac{d C_b}{d t}$ vitesse du changement de la concentration dans le sang

Cb concentration dans le sang

Ke constante d'élimination

TABLEAU 10. Corrélation vitro-vivo (Figure 3A).

Temps (h)	Teogel Cession in vitro (%)	Absorption in vitro (%)	Teolixir Cession in vitro (%)	Absorption in vitro (%)
1/2	39,8	38,5	81,9	85,6
1	62,8	78,8	91,7	92,8
2	85,9	93,4	97,2	100,0

Les dérivés de la théophylline agissent en inhibant la phosphodiesterase par compétition. Ceci provient de l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire et, conséquemment de l'accroissement de la libération de l'adrénaline endogène.

Les études réalisées sur la pharmacocinétique de la théophylline démontrent que le traitement est efficace si les niveaux plasmiqes de théophylline se maintiennent de manière continue entre 10 et 20 mcg/ml. En général, des niveaux plasmiqes inférieurs à 10 mcg/ml ne provoquent pas de réponse satisfaisante. Les niveaux supérieurs à 20 mcg/ml sont accompagnés d'une augmentation significative d'effets secondaires. Pour cela, le traitement doit être conçu pour maintenir des niveaux plasmiqes de théophylline entre 10 et 20 mcg/ml.

Compte tenu des variations individuelles importantes dans l'assimilation de la théophylline, l'ajustage des doses doit être individualisé. Naturellement, une fois que l'on a établi la dose optimale pour chaque patient, les niveaux plasmiqes de théophylline restent habituellement constants.

Ayant décrit suffisamment la nature de l'invention ainsi que la manière de la mettre en oeuvre, il y a lieu de faire remarquer que les dispositions indiquées ci-dessus sont susceptibles de modifications de détails, dans la mesure où cela n'affecte pas le principe fondamental.

Revendications

1. Préparation pharmaceutique liquide à base de théophylline à effet retard, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution hydrocolloïdale de théophylline liée à un phytocolloïde provenant d'algues marines associé à des excipients et des véhicules liquides acceptables sur le plan pharmaceutique.

2. Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composante active, la théophylline, se trouve liée au colloïde par l'intermédiaire des charges polaires des chaînes de ce dernier, restant ainsi prisonnière à l'état dissous dans la phase liquide du gel formant un colloïde.

3. Préparation pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que le principe actif, la théophylline, se trouve totalement ou partiellement inclus dans le gel.

4. Préparation pharmaceutique selon les revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le phytocolloïde est dérivé d'algues marines.

5. Préparation pharmaceutique selon les revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le phytocolloïde est constitué de deux fractions polysaccharidiques agarose et agaropectine formées de D-galactose et de 3,6-anhydro-L-galactose et présentant différents degrés de polymérisation.

6. Procédé pour l'obtention d'une préparation pharmaceutique liquide de théophylline à effet retard selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend les étapes de :

(a) préparation d'une solution aqueuse d'un phytocolloïde dérivée d'algues marines par dissolution de celui-ci dans de l'eau à la température d'ébullition;

(b) addition d'une partie de la solution du phytocolloïde sous agitation et à une température de 40 à 60°C à un sirop constitué d'agents édulcorants, aromatisants et colorants, ainsi que d'excipients et de véhicules acceptables sur le plan pharmaceutique;

(c) dissolution du principe actif théophylline dans une autre partie de la solution de phytocolloïde dont le pH a été stabilisé au préalable à une valeur proche de la neutralité et la température à une valeur comprise entre 40 et 60°C; et

(d) addition lente sous agitation continue à la température ambiante de la solution de phytocolloïde et de principe actif théophylline obtenue dans l'étape (c) à la solution formée par le sirop et le phytocolloïde dans l'étape (b), assurant ainsi la fixation de la théophylline active au phytocolloïde par les charges polaires des chaînes de celui-ci, et sa rétention à l'état dissous dans la phase liquide du gel en forme de colloïde.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le phytocolloïde est dérivé d'algues marines.

8. Procédé selon les revendications 6 et 7, caractérisé en ce que le phytocolloïde est constitué par deux fractions polysaccharidiques agarose et agaropectine formés de D-galactose et de 3,6-anhydro-L-galactose présentant différents degrés de polymérisation.

10

15

20

25

30

35

40

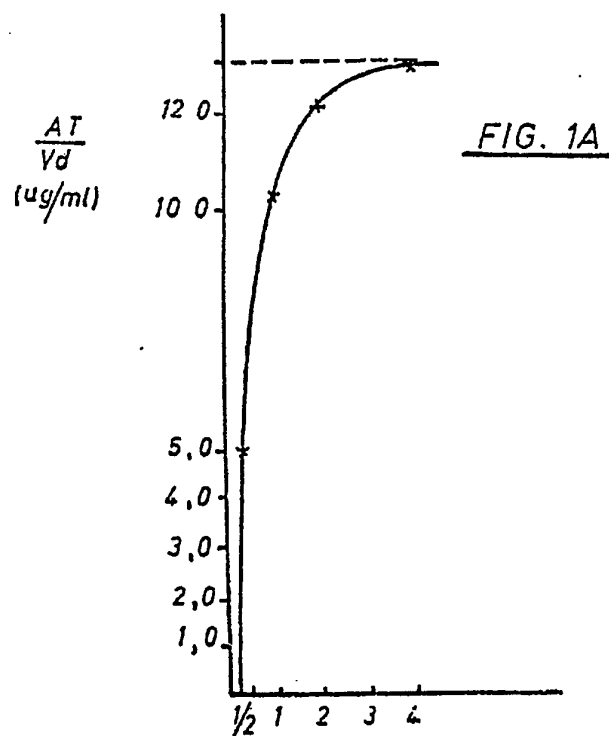
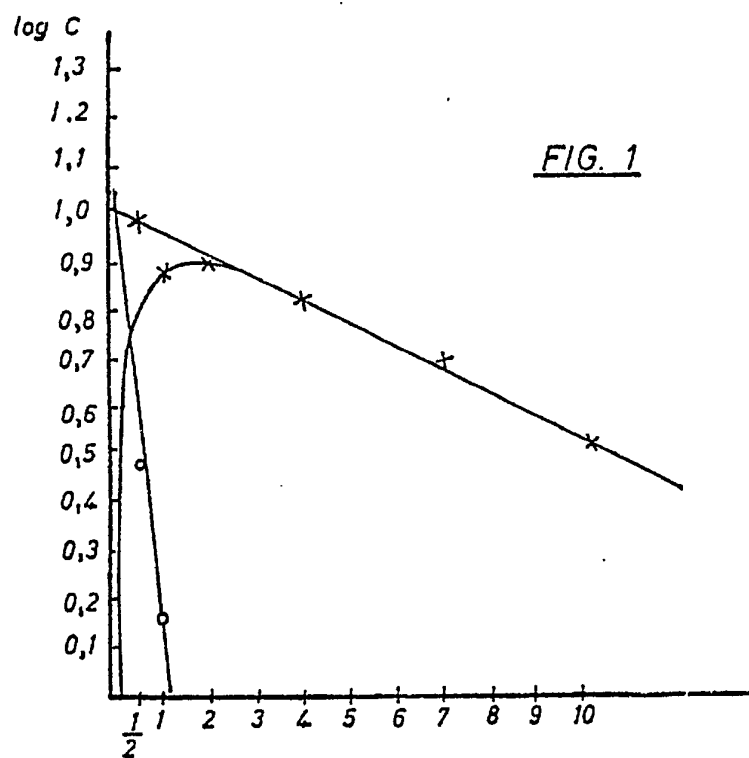
45

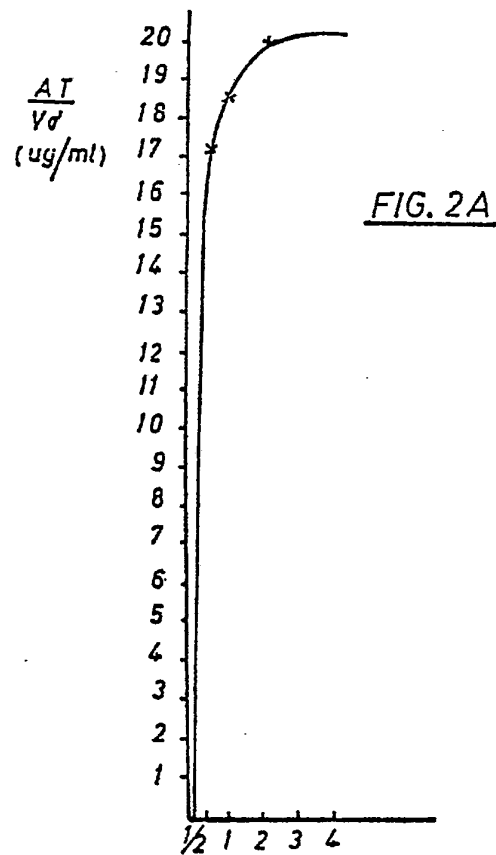
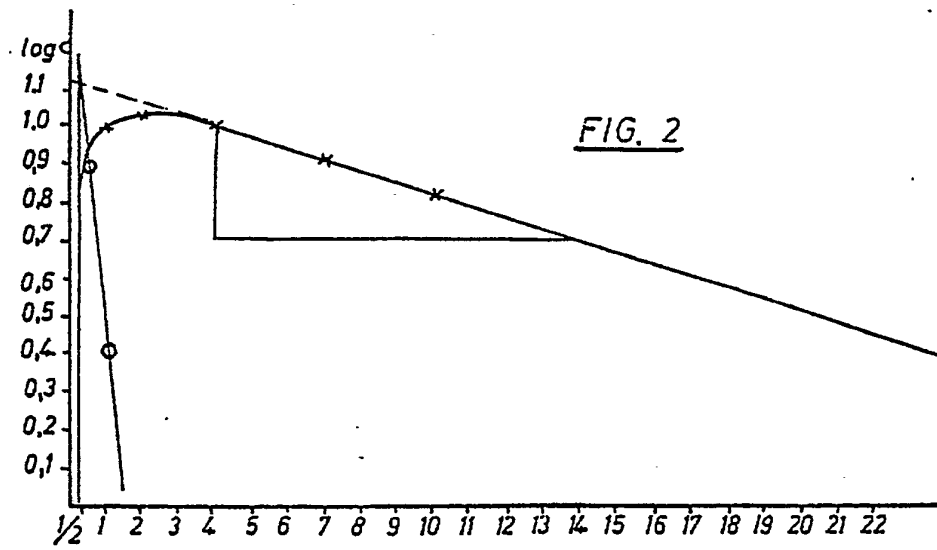
50

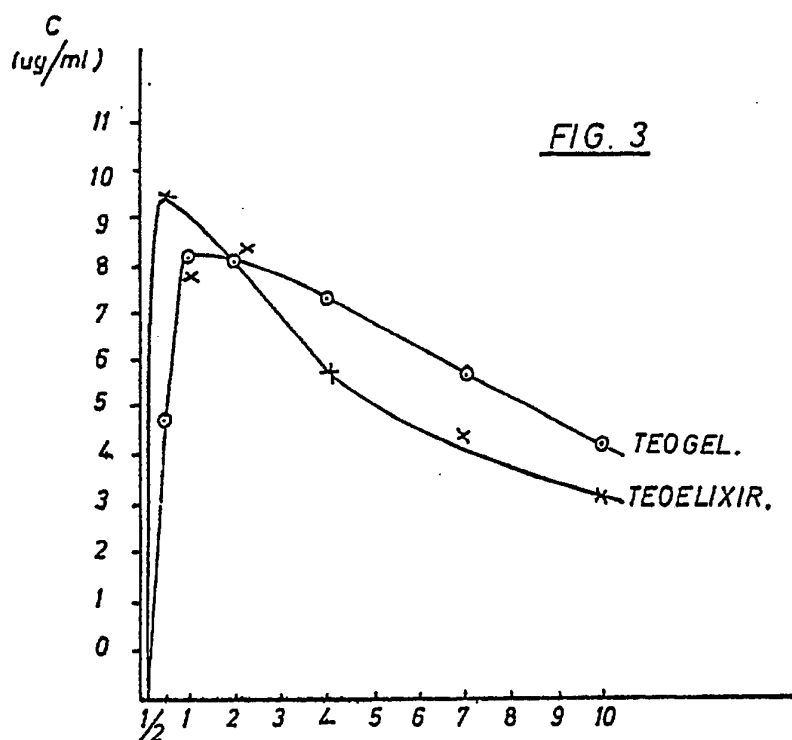
55

60

65







Cession "in vitro"

