(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 551 072**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 13111**

(51) Int Cl⁴ : C 08 G 63/06; A 61 K 9/52, 31/445, 31/495, A 61 K 47/00.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 21 août 1984.

(30) Priorité : CH, 26 août 1983, n° 4671/83-5.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 9 du 1er mars 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *Société dite : SANDOZ SA, société par actions.* — CH.

(72) Inventeur(s) : Zdenek Brich et Thomas Kissel.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) Nouveaux esters de polyols, leur préparation et leur utilisation.

(57) La présente invention a pour objet un ester d'un polyol, ledit polyol contenant au moins 3 groupes hydroxy ayant un poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000, au moins un groupe hydroxy dans ledit polyol étant sous forme d'ester avec un reste d'acide polylactique ou co-polylactique ayant chacun un poids moléculaire d'au moins 5000. Ces esters de polyols peuvent être utilisés pour la préparation de formes galéniques à libération prolongée.

FR 2 551 072 - A1

La présente invention a pour objet de nouveaux esters de polyols avec des acides hydroxycarboxyliques polymérisés, leur préparation et leur utilisation, par exemple pour la préparation de formes galéniques à libération prolongée de substances pharmacologiquement actives.

Une large classe d'esters de polyols contenant des restes d'acides hydroxycarboxyliques polymérisés a été décrite dans le brevet allemand n° 1 020 034; les esters de polyols qui y sont décrits spécifiquement sont des esters du glycérol et de l'acide lactique qui contiennent au total 30 motifs d'acide lactique ou des esters du pentaérythritol et de l'acide lactique qui contiennent au total 16 motifs d'acide lactique. Le brevet ne décrit pas spécifiquement des esters de polyols ayant au moins 3 groupes hydroxy, comportant une chaîne polymère plus longue.Ces produits sont utilisés comme solvants, par exemple pour l'usage pharmaceutique, comme émulsifiants ou comme additifs pour des matières synthétiques ou des matières plastiques. Le brevet ne décrit aucune utilisation de ces esters pour la préparation de formes galéniques à libération prolongée, notamment de matrices renfermant un principe pharmacologiquement actif.

Des esters d'acides poly-ε-hydroxycaproïques avec des alcools dérivés des sucres, par exemple l'érythritol, le xylitol, le ribitol et le sorbitol, sont décrits dans Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry Edition, Vol. 20, 319-326, (1982). Le poids moléculaire de ces esters dépend du degré d'estérification des groupes hydroxy du polyol et de la longueur de la chaîne d'acide poly-ε-hydroxycaproïque, et est d'un ordre de grandeur d'environ 26000 à 65000. Ces esters présentent une structure en étoile, les chaînes

d'acide polymère étant fixées sur l'unique reste polyol qui constitue la partie centrale. Aucune utilisation de ces esters n'est mentionnée dans ce document.

La vitesse de diffusion de principes pharmacologiquement actifs dans les matrices constituées par de tels esters et la vitesse de dégradation de ces esters en tant que constituants d'une matrice pour principes pharmacologiquement actifs, sont trop faibles pour une utilisation pratique comme implants ou comme microcapsules. Etant donné le caractère hydrophobe des restes d'acide poly- ξ- hydroxycaproïque, ces esters ne sont pas appropriés pour être utilisés comme constituants d'une matrice pour des formes à libération prolongée de substances pharmacologiquement actives.

De nombreuses formes à libération prolongée de substances pharmacologiquement actives ont été proposées dans la littérature. La demande de brevet européen n° 92918 décrit des polypeptides dans une matrice constituée par un ester, par exemple un ester de l'alcool polyvinylique (poids moléculaire 14000) ou du polyéthylèneglycol (poids moléculaire 6000 ou 20000) avec un acide hydroxycarboxylique polymérisé, par exemple l'acide lactique (poids moléculaire de 26000 à 114000) éventuellement avec l'acide glycolique (poids moléculaire 10000). Les matrices à base de tels esters sont cependant trop hydrophiles en raison d'une proportion élevée dans la molécule de motifs polyols et sont dégradés trop rapidement sous les conditions d'utilisation. Par ailleurs, le caractère fortement hydrophile du constituant de la matrice et le fait que cette matrice soit molle rendent difficile la préparation de ces matrices de même que leur élaboration ultérieure et leur utilisation pour

des formes à libération prolongée, spécialement des microcapsules. Comme esters de polyols, cette demande de brevet mentionne également ceux du dextrane, mais étant donné le poids moléculaire élevé des dextranes, la formation de tels esters est pratiquement impossible.

Des formes à libération prolongée de substances pharmacologiquement actives dans une matrice constituée par un ester de polyol avec des acides hydroxycarboxyliques polymérisés, ont été également proposées dans la demande internationale n° WO 78/00011 (demande PCT). Cependant, cette demande internationale ne donne aucun exemple d'ester de polyol contenant un reste d'acide hydroxymonocarboxylique polymérisé, les seules formes à libération prolongée exemplifiées étant celles obtenues à partir d'un ester de polyol contenant un reste d'acide dicarboxylique polymérisé, par exemple l'acide tartrique. Ces esters de polyols ont une structure différente des produits décrits plus haut. Ils ont une chaîne linéaire et contiennent des motifs alternés de polyol et d'acide dicarboxylique. Ces esters ont une solubilité si faible qu'il est nécessaire de former d'abord des précondensats solubles pour incorporer le principe pharmacologiquement actif, et ce n'est qu'après cette formation que l'on peut condenser ultérieurement la matrice précondensée contenant le principe actif. Lorsque des acides dicarboxyliques saturés sont utilisés, tels que l'acide tartrique, il est précisé que la condensation ultérieure finale doit être effectuée à une température élevée (environ 170-200°C), ce qui ne convient pas pour des principes actifs sensibles à la chaleur. Par ailleurs, lorsqu'on utilise le pentaérythritol comme polyol, il se forme des produits

fortement réticulés qui ne sont pas appropriés pour incorporer des substances pharmacologiquement actives et qui ne se dégradent pas suffisamment rapidement in vivo.La vitesse de dégradation de la masse est trop lente pour des formes à libération prolongée préparées à partir de ces produits.

Les polymères connus utilisés comme constituants d'une matrice ont généralement le désavantage de posséder un temps de dégradation trop long ou trop court sous les conditions d'utilisation, par exemple dans l'organisme, comparé au temps de libération requis pour le principe pharmacologiquement actif. Il s'ensuit une libération prématurée du principe actif avec disparition simultanée du constituant de la matrice ou bien une libération complète du principe actif alors que la matière polymère constituant la matrice n'est pas dégradée ou ne l'est que partiellement et une dose supplémentaire de la forme à libération prolongée ne peut être administrée ultérieurement sans qu'il se produise une accumulation indésirable et dangereuse de produits polymères constituant la matrice.

La présente invention a pour but d'éviter ces désavantages et de fournir une forme pharmaceutique à libération prolongée utilisable pour l'emploi en thérapeutique.

De plus, les formes à libération prolongée préparées à partir des esters de polyols selon l'invention ont l'avantage d'avoir une durée de libération du principe actif qui est longue de façon satisfaisante , par exemple environ un mois, et un temps de dégradation ultérieure de la masse qui est court. Elles sont appropriées pour incorporer par exemple une grande variété de principes actifs hydrosolubles ou hydrophobes.

En outre, les esters de polyols de l'invention peuvent être facilement manipulés et être facilement travaillés pour incorporer des principes actifs

et pour produire des formes pharmaceutiques à libération prolongée, par exemple des microcapsules et des implants. Ces microcapsules ne sont pas molles et peuvent par conséquent être administrées facilement à travers les aiguilles pour injection.

La présente invention concerne donc un ester d'un polyol, ledit polyol contenant au moins 3 groupes hydroxy et ayant un poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000, au moins un groupe hydroxy dans ledit polyol étant sous forme d'ester avec un reste d'acide polylactique ou co-polylactique ayant chacun un poids moléculaire d'au moins 5000,par exemple jusqu'à 85 000.L'invention comprend également le produit de réaction d'un polyol contenant au moins 3 groupes hydroxy et ayant un poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000,ou un dérivé réactif de ce polyol, avec l'acide lactique ou l'un de ses dérivés réactifs et éventuellement avec au moins un second acide hydroxycarboxylique ou l'un de ces dérivés fonctionnels, le produit ayant une chaîne polymère d'un poids moléculaire d'au moins 5000. Ces produits seront désignés dans la présente description , les esters de polyols de l'invention.

Les restes polyols sont en particulier ceux d'un polyol contenant une chaîne d'atomes de carbone. Une forme spéciale de polyol est celle ayant une structure linéaire et contenant de 3 à 6 groupes hydroxy, en particulier 6 groupes hydroxy. Comme polyols appropriés ayant une structure linéaire, on peut citer par exemple le mannitol, le pentaérythritol, le sorbitol, le ribitol et le xylitol. Une autre forme préférée de polyol est celle ayant une structure cyclique et contenant de 4 à 30 groupes hydroxy. Les polyols de structure cyclique contiennent en particulier un ou plusieurs motifs d'un monosaccharide avec

au moins 3 groupes hydroxy par motif. Des exemples de tels polyols sont ceux ayant la structure du fructose, par exemple le fructose lui-même. Des polyols particuliers ayant une structure cyclique sont ceux ayant la structure du glucose, par exemple le glucose lui-même, ou ayant de 2 à 8 motifs de glucose. Ces motifs sont de préférence reliés en position 1,4 et/ou 1,6, spécialement en position 1,4. Un polyol contenant plusieurs motifs de glucose relié en position 1,4 est par exemple la β-cyclodextrine. Le polyol préféré est le glucose .

Les esters de polyols peuvent avoir par exemple un reste polyol avec au moins 2 ou 3 groupes hydroxy sous forme d'esters qui contiennent des chaînes polylactide ou copolylactide . Leur structure peut donc être ramifiée , c'est-à-dire avoir la forme d'une étoile. De préférence, chacune de ces chaînes a le même reste d'acide hydroxycarboxylique.

Les chaînes peuvent contenir uniquement des restes lactide ou bien contenir en plus par exemple un, deux , trois ou plusieurs restes d'acides hydroxycarboxyliques spécifiques, par exemple jusqu'à 70 moles %, par exemple de 30 à 70 moles %.

Les restes supplémentaires préférés sont les restes de l'acide glycolique. De préférence, jusqu'à 70 moles % de motifs d'acide glycolique, par exemple de 30 à 70%, spécialement 50 moles %, sont présents. A la place des motifs d'acide glycolique ou en plus des motifs d'acide glycolique, d'autres motifs différents peuvent être présents, par exemple des motifs d'acide ε-hydroxycaproïque, de préférence jusqu'à 20 moles %.

Les motifs d'acide lactique peuvent être présents sous forme optiquement pure (D- ou L-lactide) ou sous forme de leurs mélanges, par exemple sous forme

racémique (D,L-lactide).

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de l'invention , caractérisé en ce qu'on estérifie un polyol ayant un poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000 et ayant au moins 3 groupes hydroxy , ou l'un de ses dérivés réactifs, avec l'acide lactique ou l'un de ses dérivés réactifs éventuellement avec au moins un second acide hydroxycarboxylique ou l'un de ses dérivés fonctionnels réactifs.

De préférence, le procédé est caractérisé en ce qu'on fait réagir un polyol de poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000 et ayant au moins 3 groupes hydroxy, avec l'acide lactique éventuellement avec au moins un second acide hydroxycarboxylique, sous forme de lactone ou sous forme d'ester cyclique dimère, en présence d'un catalyseur qui permet la polymérisation par ouverture du cycle.

Le catalyseur est de préférence l'octanoate d'étain.

Les produits de la réaction sont par exemple mélangés ensemble avec le catalyseur et mis à réagir à une température élevée. Si un solvant est présent, par exemple le toluène, les produits participant à la réaction peuvent être mis à réagir à la température de reflux du solvant. Sans solvant, la température de réaction peut être plus élevée, par exemple si le glucose est utilisé comme polyol, et peut aller jusqu'à environ 170°C; si l'on utilise la β-cyclodextrine, la température de réaction peut aller jusqu'à 180°C. La réaction est effectuée de préférence en l'absence d'eau.

L'ester de polyol résultant peut être purifié et isolé selon les méthodes habituelles.

Le poids moléculaire du produit purifié peut être déterminé en utilisant les méthodes habituelles, de préférence par chromatographie d'exclusion (GPC) en utilisant le polystyrène comme substance de référence (Mw), Ultrastyragel 500 Å et 1000 Å de Du Pont comme colonne, et le tétrahydrofuranne comme solvant. Les poids moléculaires Mw des esters de polyols selon l'invention sont de préférence compris entre 20 000 et 200 000, par exemple entre 20 000 et 80 000. Les poids moléculaires de ces esters dépendent des rapports pondéraux des composants participant à la réaction et des conditions de la réaction , par exemple de la température de réaction (voir exemple 8). Une température de réaction inférieure peut conduire à des chaînes polymères plus courtes et ainsi à des esters de polyols à poids moléculaire plus faible.

L'isolement et la purification peuvent influencer le poids moléculaire de l'ester de polyol purifié. Un changement des conditions d'isolement et de purification conduit à un changement du poids moléculaire (voir l'exemple 2). Etant donné que l'ester de polyol existe généralement sous forme d'un mélange de molécules ayant des chaînes de longueurs différentes, la composition de ce mélange peut être influencée par les méthodes d'isolement et de purification , telles que l'extraction, la filtration et les liquides d'isolement et de purification et leurs quantités, et la température d'isolement et de purification.

Le poids moléculaire du polymère purifié peut être augmenté par élimination des composés à faible poids moléculaire, par exemple par une précipitation appropriée du polymère, par exemple dans le méthanol, ou par filtration sur membrane.

La proportion de produits ayant des poids

moléculaires plus faibles peut être réduite par filtration sur membrane à un degré tel que dans le chromatogramme déterminé par chromatographie d'exclusion, l'ensemble de leurs pics représente une hauteur de jusqu'à 10%, de préférence de jusqu'à 7% de la hauteur du pic Mw du polymère.

L'invention concerne également un ester de polyol dans lequel l'ensemble de tous les pics à bas poids moléculaire déterminés par chromatographie d'exclusion, représentent jusqu'à 10% de la hauteur du pic Mw de l'ester de polyol.

Les esters de polyols de l'invention sont particulièrement appropriés pour l'incorporation de principes actifs et pour produire des effets de libération prolongée des principes actifs dans l'organisme.

La balance des propriétés hydrophobes et hydrophiles, le reste polyol représentant le facteur hydrophile et le reste polylactide ou co-polylactide le facteur hydrophobe, peut être réglée par remplacement du polyol ou modification du degré d'estérification des groupes hydroxy, de la longueur des chaînes polymères et du type et des quantités relatives des motifs d'acides hydroxycarboxyliques spécifiques dans la chaîne.

Les esters de polyols selon l'invention sont donc particulièrement appropriés pour la préparation de formes galéniques à libération prolongée de substances pharmacologiquement actives. De telles formes à libération prolongée peuvent se présenter sous forme d'une matrice constituée par l'ester de polyol contenant le principe actif. Les formes à libération prolongée préférées sont les implants, par exemple pour l'administration sous-cutanée, et les microcapsules, par exemple pour l'administration par voie orale ou en particulier par voie parentérale, par exemple par voie

intra-musculaire.

La présente invention concerne également une forme pharmaceutique à libération prolongée ayant une matrice constituée d'un ester de polyol de l'invention, contenant une substance pharmacologiquement active.

Les formes à libération prolongée peuvent être préparées selon les méthodes habituelles, les esters de polyols selon l'invention étant faciles à manipuler et incorporant souvent une concentration élevée de principe actif.

Pour préparer des microcapsules, on dissout le principe actif dans un solvant volatil, tel que le chlorure de méthylène, on dissout l'ester de polyol dans un solvant, par exemple dans le même solvant, et on réunit les deux solutions. On pulvérise dans l'air le mélange homogène obtenu et, pendant la pulvérisation, on le sèche sous forme de microcapsules tout en réglant avec précaution la température.

Selon une autre méthode, on dissout ou on met en suspension le principe actif , par exemple dans du chlorure de méthylène, on dissout l'ester de polyol dans un solvant volatil non miscible dans l'eau, tel que le chlorure de méthylène, et on mélange vigoureusement la phase organique avec une solution aqueuse maintenue sous agitation, par exemple tamponnée à pH 7, qui contient éventuellement par exemple de la gélatine comme émulsifiant. Le solvant organique est ensuite éliminé de l'émulsion résultante, les microcapsules obtenues sont séparées par filtration ou par centrifugation, lavées, par exemple dans un tampon, et ensuite séchées.

Pour produire des implants, on mélange le principe actif avec l'ester de polyol et on dissout le tout dans un solvant volatil. Le solvant est ensuite

évaporé et le résidu est broyé. Le produit broyé peut ensuite être transformé selon les méthodes habituelles en extrudat que l'on presse ensuite à 75°C et sous 80 bar pendant 10 à 20 minutes, par exemple sous forme de comprimés d'environ 5 à 15 mm de diamètre par exemple 7 mm de diamètre, et pesant de 20 à 80 mg, par exemple de 20 à 25 mg.

Suivant le principe actif, les microcapsules peuvent incorporer une moyenne de jusqu'à 60% en poids de principe actif. Les implants sont préparés de préférence de manière qu'ils contiennent jusqu'à 60% en poids de principe actif, par exemple de 1 à 20% en poids.

Pour le principe actif connu sous la dénomination internationale bromocriptine, on peut préparer des microcapsules contenant jusqu'à 25% en poids de principe actif, spécialement jusqu'à 18%, et des implants contenant jusqu'à 18% en poids de principe actif.

Les microcapsules peuvent avoir un diamètre compris entre quelques microns et quelques millimètres. Le diamètre des microcapsules pharmaceutiques sera au maximum d'environ 250 microns, par exemple 10 à 60 microns, de manière à faciliter leur passage à travers les aiguilles pour injection.

Les formes à libération retardée selon l'invention peuvent être utilisées pour administrer une large classe de principes actifs, par exemple des principes pharmacologiquement actifs tels que des contraceptifs, des sédatifs, des stéroïdes, des sulfonamides, des vaccins, des vitamines, des produits anti-migraineux , des enzymes, des bronchodilatateurs, des agents cardiovasculaires, des analgésiques, des antibiotiques, des antigènes, des anti-convulsivants, des anti-inflammatoires, des anti-parkinsoniens, des inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine, des

anti-histaminiques et des anti-paludiques.

Les formes à libération retardée peuvent être utilisées pour les indications connues des principes actifs concernés qui y sont incorporés.

Les quantités exactes de principe actif et de forme à libération retardée à administrer dépend de nombreux facteurs , par exemple de la maladie à traiter , de la durée désirée du traitement, de la vitesse de libération du principe actif et de la biodégradabilité de la matrice polymère.

Les compositions désirées peuvent être préparées selon les méthodes connues. La quantité nécessaire de substance pharmacologiquement active et la vitesse de libération de la substance peuvent être déterminées par des techniques in vitro ou in vivo connues, par exemple celles décrites aux exemples 26 à 29, par exemple par la durée pendant laquelle une concentration déterminée de principe actif dans le plasma sanguin demeure à un niveau acceptable.La dégradabilité de la matrice peut également être déterminée par des techniques in vitro ou spécialement in vivo, par exemple en pesant la quantité de matière constituant la matrice dans le muscle après certains intervalles de temps.

Les formes à libération prolongée de l'invention peuvent être administrées sous forme de microcapsules, par exemple par voie orale ou de préférence par voie sous-cutanée ou intramusculaire, de préférence sous forme d'une suspension dans un véhicule liquide approprié, ou sous forme d'implants, par exemple par voie sous-cutanée.

On peut procéder à une nouvelle administration des formes à libération prolongée de l'invention lorsque l'ester de polyol constituant la matrice

a été suffisamment dégradé, par exemple après un mois.

Des exemples de doses pour les composés préférés sont les suivantes:

Pour l'inhibition de la sécrétion de la prolactine à l'aide de la bromocriptine,on peut préparer par exemple une forme à libération prolongée administrable par voie intramusculaire qui libère quotidiennement de 2,5 à 7,5 mg de bromocriptine sur environ 30 jours, et qui contient par exemple 70 à 230 mg de mésylate de bromocriptine.

Pour le traitement de l'asthme bronchique à l'aide du kétotifène, on peut préparer par exemple une forme à libération prolongée administrable par voie intramusculaire qui délivre quotidiennement de 0,5 à 0,8 mg de kétotifène sur environ 30 jours, et qui contient par exemple 15 à 25 mg de kétotifène.

Pour la réactivation du métabolisme cérébral à l'aide de la codergocrine, on peut préparer par exemple une forme à libération prolongée administrable par voie intramusculaire qui délivre quotidiennement de 0,1 à 0,4 mg de codergocrine sur environ 30 jours, et qui contient environ de 3 à 12 mg de codergocrine.

Les formes à libération prolongée pour d'autres principes actifs peuvent être préparées de manière analogue, par exemple pour délivrer la concentration appropriée en thérapeutique de principe actif pour l'administration parentérale sur une période de temps prolongée, par exemple 30 jours.

Comme il a été indiqué plus haut, la dégradation du polymère peut être suivie dans des essais in vivo et in vitro, décrits aux exemples 24 et 25 ci-après. On a constaté que les esters de polyols de l'invention se dégradent plus rapidement que les polylactides et les polylactides/glycolides connus correspondants,

en particulier dans la première phase, par exemple jusqu'à environ 30 jours, spécialement dans le cas des chaînes polymères polylactide/glycolide.

La filtration sur membrane fournit des produits polymères ayant en général dans la première phase, spécialement jusqu'à environ 30 jours, une vitesse de dégradation plus faible que celle des produits non-filtrés correspondants. Dans le cas d'esters de polyols de l'invention filtrés sur membrane, le taux de dégradation peut être supérieur à 50% pour une période allant jusqu'à environ 30 jours, et d'environ 70% dans le cas du résidu de l'exemple 6 obtenu après filtration sur membrane comme décrit ci-après. Après 40 à 50 jours, la dégradation peut être considérée comme pratiquement complète.

Dans les essais de vitesse de libération in vivo et in vitro, les esters de polyols de l'invention peuvent libérer le principe actif à la même vitesse que les polylactides ou co-polylactides connus, par exemple en 30 jours.

Les principes actifs sont libérés principalement par diffusion à partir de la matrice et seulement dans une faible mesure par dégradation de la matière constituant la matrice. Ceci produit une vitesse de libération plus régulière en principe actif.

Un avantage des matrices en esters de polyols de l'invention réside dans le fait qu'après une libération pratiquement complète du principe actif, elle peuvent être dégradées rapidement à une dimension acceptable qui peut être véhiculée, à partir du lieu d'administration, par les liquides de l'organisme.

La présente invention concerne donc une composition pharmaceutique à libération prolongée administrable par voie parentérale, destinée à être

utilisée comme implant ou comme micro-capsules contenant un principe pharmacologiquement actif enrobé ou incorporé dans une matrice polymère, ladite composition étant adaptée pour libérer la totalité ou sensiblement la totalité de principe actif sur une période de temps prolongée et le polymère étant adapté pour se dégrader suffisamment en 20 jours après libération de la totalité ou sensiblement la totalité du principe actif, pour être véhiculé à partir du lieu d'administration.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont indiquées en degrés Celsius et sont données non corrigées.

Ester de polyol à partir de (+)-D-glucose, de DL-dilactide et de diglycolide

Exemple 1

Dans un ballon de 1,5 litre on introduit, sous atmosphère d'argon, 79,4 g (0,684 mole) de diglycolide, 120,6 g (0,838 mole) de DL-dilactide et 0,4 g (2,2 mmoles) de (+)-D-glucose(soit 0,2% mis en jeu).Sous agitation, on réchauffe le mélange jusqu'à 135° et on ajoute ensuite 1 ml d'octanoate d'étain. La réaction est exothermique et la température s'élève à 172°. Après 5 minutes, on arrête l'agitation et on laisse réagir le mélange visqueux brun pendant 17 heures à 130-140°. Après refroidissement, on ajoute 500 ml de chlorure de méthylène, on dissout aussi bien que possible le mélange à la température d'ébullition et on sépare la solution par décantation. On répète l'opération encore une fois et on extrait le résidu encore une fois avec 500 ml de chlorure de méthylène. On réunit les solutions brun foncé, on purifie la phase globale (au total 1500 ml) sur 50 g de Hyflo, on la concentre à 500 ml par évaporation et on l'extrait avec 500 ml de HCl à 10% afin d'éliminer le catalyseur. On lave la phase organique encore 5 fois avec 500 ml d'eau jusqu'à ce que le pH soit de 4,5 et on la dilue jusqu'à 1 litre avec du chlorure de méthylène.

On sèche la solution sur $MgSO_4$ et sur Hyflo, on la concentre à nouveau à 500 ml par évaporation et, à -60°, on ajoute goutte à goutte 3 litres de méthanol en l'espace d'une heure. On maintient sous agitation pendant 3 heures à cette température puis on sépare le produit par filtration et on le sèche sous pression réduite à 40°.

Le poids moléculaire a été déterminé par chromatographie d'exclusion (GPC) :

Mw = 34 800, Mn = 19 600, Mw/Mn = 1,77

Indice d'acide : 6,8.

Lactide n'ayant pas réagi : 1,7%

Glycolide n'ayant pas réagi : $<$0,4%

Rapport moléculaire glycolide/lactide dans les chaînes polymères : 45/55.

Spectre RMN : (360 MHz , $CDCl_3$) δ ppm :

5,20 (m, 0,55 H, -CH-acide lactique),

4,82 (m, 0,9 H, $-CH_2$-acide glycolique),

1,58 (m, 3H, $-CH_3$-acide lactique).

Spectre IR : (CH_2Cl_2) en cm^{-1} :

2950 (faible, CH_3); 1760 (fort, -COOR); 1390 et 1420 (faible, CH_3); 1160 (fort, -O-); 1090 (fort, -O-).

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, on peut préparer des esters de polyols décrits dans le tableau I

(Tableau I voir page suivante)

TABLEAU I

Ex.	Polyol	DL-dilactide	Diglycolide	Octanoate d'étain	Température de réaction	Mw Mn	$\frac{Mw}{Mn}$	Rapport moléculaire $\frac{\text{lactide}}{\text{glycoside}}$		Indice d'acide	Lactide et glycolide n'ayant pas réagi
2*	4 mg C^{13} (+)-D-glucose (0,2% mis en jeu)	1,2 g	0,8 g	10 µl	-	31 400 17 300	1,81	-	-	-	-
3*	3,85 mg (+)-D-glucose + 0,15 mg (+)-D-$1C^{14}$-glucose	"	"	"	-	26 400 10 600	2,50	-	-	-	-
4	0,2 g (+)-D-glucose (0,2% mis en jeu)	60,3 g	39,7 g	0,5 ml	168°	34 600 20 700	1,67	$\frac{55}{45}$		5,7	0,6% <0,4%
5	"	"	"	"	155°	23 600 13 300	1,77	$\frac{58}{42}$		8,0	<0,4% <0,2%

* voir les commentaires ci-après.

Commentaire sur l'exemple 2 :

On a effectué des analyses pour vérifier si le glucose a été incorporé et si, par conséquent, il s'est formé réellement un ester de polyol . Dans ce but, on a cherché à intensifier le signal RMN du glucose présent, en prenant comme glucose de départ un glucose marqué uniformément au C^{13} et ayant 98,3 % d'atomes C^{13} (LOT No. 2358-4 MSD ISOTOPES, Merck, Canada).

Le signal RMN du glucose de départ marqué au C^{13} a été comparé avec le signal de l'ester du glucose marqué au C^{13} :

Glucose marqué au C^{13}

RMN C^{13} ppm 97,13 (d,C-1β); 93,32 (d,C-1α); 77,63 (t,C-5β); 76,92 (t,C-3β); 75,57 (t,C-2β); 43,84 (t,C-3α); 72,92 (t,C-2α); 72,24 (t,C-5α); 71,07 (t,C-4α); 70,63 (t,C-4β); 61,95 (dxd, C-6αβ).

Ester du glucose marqué au C^{13} de l'exemple 2 :

RMN C^{13} ppm 91,80 (m, C-1β); 89,84 (m,C-1α); 72,51-66,73 (m,C-2,3,4,5α,β); 62,90 (m, C-6).

Etant donné que les signaux du glucose sont tous des multiplets larges, on peut admettre que le glucose a été pratiquement incorporé en totalité. Rapport molaire : lactide/glycolide / glucose = 32,3 / 66,7 /0,2.

Commentaire sur l'exemple 3 :

Lorsque pour l'analyse de ce produit on utilise dans un essai en chromatographie d'exclusion un détecteur de radioactivité et un détecteur UV incorporés en série, on constate que la radioactivité de l'échantillon est répartie de façon proportionnelle sur la totalité de l'intervalle de poids moléculaire. La radioactivité de l'échantillon s'élève à environ 30% de la valeur théorique, ce qui signifie que environ

0,06% du glucose a été incorporé (0,2% mis en jeu).

Exemple 6

Le produit de l'exemple 4 a été dissous dans du chlorure de méthylène et soumis à une filtration sur membrane nucléopore sous une pression de 2 atmosphères.

Appareil Amicon

Membrane : DDS 6000 MWCO

Type FS 81 PP

Débit : 2,2 ml/minute

Volume final : 2000 ml.

Résidu :

Mw = 42 200

Mn = 31 300

$\frac{Mw}{Mn} = 1,35$

D'après les spectres RMN :

$\frac{\text{Lactide}}{\text{Glycolide}} = \frac{53}{47}$ (rapport molaire)

Indice d'acide : 3,4

Lactide n'ayant pas réagi <0,2%

Glycolide n'ayant pas réagi <0,4%

Filtrat:

Mw = 21 600

Mn = 13 600

$\frac{Mw}{Mn} = 1,58$

D'après les spectres RMN:

$\frac{\text{Lactide}}{\text{Glycolide}} = \frac{53}{46}$ (rapport molaire)

Indice d'acide : 10,1

Lactide n'ayant pas réagi 1,2%

Glycolide n'ayant pas réagi <0,4%

Exemple 7

Dans un ballon de 750 ml on introduit, sous atmosphère d'argon, 39,7 g (0,342 mole) de diglycolide, 60,3 g (0,419 mole) de dilactide et 0,2 g (1,1 mmole) de (+)-D-glucose (0,2 % mis en jeu)dans 40 ml de

toluène. Sous agitation, on réchauffe le mélange jusqu'à la température d'ébullition (108°), et on ajoute 0,5 ml d'octanoate d'étain. La réaction est légèrement exothermique et la température s'élève jusqu'à 112°. Après 3 heures, on arrête l'agitation et on laisse réagir le mélange visqueux brun pendant 3 jours à 110°. Après refroidissement, on ajoute 500 ml de chlorure de méthylène , on dilue le mélange à la température d'ébullition , on le purifie sur Hyflo et on le filtre.

On évapore complètement la solution, on dissout le résidu dans 400 ml de chlorure de méthylène et on l'extrait avec 400 ml d'acide chlorhydrique à 5%. On lave la phase organique à 5 reprises avec 400 ml d'eau jusqu'à ce que le pH soit de 5,5 et on la dilue à 1 litre avec du chlorure de méthylène. On sèche la solution sur sulfate de magnésium et on l'évapore à 40° et sous pression réduite dans un évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est séché à 40° sous pression réduite.

Poids moléculaire :

Mw = 32 200 , Mn = 18 400 , Mw/Mn = 1,75.

Spectres RMN et IR : Identiques à l'exemple 1.

Exemple 8

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 7, on prépare l'ester de polyol suivant dans 345 ml de toluène.

Polyol de départ : 0,6 g de (+)-D-glucose (0,2% mis en jeu)

DL-Dilactide : 180,9 g

Diglycolide : 119,1 g

Octanoate d'étain : 1,5 ml

Température de réaction : 114,1°

Mw = 20 000,

Mn = 12 000,

$\frac{Mw}{Mn}$ = 1,66

Indice d'acide : 7,2

Lactide n'ayant pas réagi : < 0,1 %

Glycolide n'ayant pas réagi: < 0,4 %

Exemple 9

De manière analogue à celle décrite à l'exemple 6, on a préparé le produit suivant à partir du produit de l'exemple 8, par filtration sur membrane nucléopore :

Débit : 1 ml/min

Volume final : 2 200 ml

Résidu :

Mw = 26 200 $\frac{Mw}{Mn}$ = 1,45

Mn = 18 000

D'après les spectres RMN:

$\frac{\text{Lactide}}{\text{Glycolide}} = \frac{62}{37}$ (rapport molaire)

Indice d'acide : 4,0

Lactide n'ayant pas réagi: < 0,2 %

Glycolide n'ayant pas réagir: < 0,4 %

Filtrat :

Mw = 12 200 $\frac{Mw}{Mn}$ = 3,75

Mn = 3 300

D'après les spectres RMN :

$\frac{\text{Lactide}}{\text{Glycolide}} = \frac{60}{40}$ (rapport molaire)

Indice d'acide : 9,7

Lactide n'ayant pas réagi : < 0,2%

Glycolide n'ayant pas réagi: < 0,4%

Ester de polyol à partir de β-cyclodextrine, de DL-dilactide et de diglycolide

Exemple 10

Dans un ballon de 500 ml on introduit, sous atmosphère d'azote, 26,1 g de diglycolide, 39,6 g

de DL-dilactide et 0,635 g de β-cyclodextrine. Sous agitation, on réchauffe le mélange jusqu'à 140° et on ajoute 0,125 ml d'octanoate d'étain. La réaction est très exothermique et la température s'élève jusqu'à 180°. Après 10 minutes, on arrête l'agitation et on laisse réagir le mélange visqueux brun pendant 17 heures à 140°.

La purification et l'isolement du produit sont effectués de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1.

Poids moléculaire (Chromatographie d'exclusion):
Mw = 75 700, Mn = 72 300, Mw/Mn = 1,05.
Lactide n'ayant pas réagi : 2%
Glycolide n'ayant pas réagi: <0,4%
Rapport molaire glycolide /lactide dans les chaînes polymères: 47/53
Spectres RMN et IR : identiques à l'exemple 1.

Exemples 11 et 12

De manière analogue à celle décrite à l'exemple 3, on a préparé les esters de polyols décrits dans le tableau II suivant :

(Tableau II voir page suivante)

TABLEAU II

Ex.	Polyol	DL-dilactide	Di-glycolide	Octanoate d'étain	Température de réaction	Mw / Mn	Mw / Mn	Rapport moléculaire Lactide / Glycolide	Indice d'acide	Lactide et glycolide n'ayant pas réagi
11	0,63 g β-cyclodextrine	39,6 g	26,1 g	0,13 ml	165,8°	16 200 5 100	3,18	54/46	1,7	< 0,2% < 0,4%
12	0,63 g β-cyclodextrine séchée à 120° sous pression réduite	"	"	"	163,9°	24 100 10 700	2,26	53/47	6,2	< 0,2% < 0,4%

2551072

Exemple 13

Le produit de l'exemple 10 a été traité de manière analogue à celle décrite à l'exemple 6, la pression de filtration étant cependant augmentée jusqu'à 3 atmosphères.

Débit : 0,2 ml/minute

Résidu :

Mw = 72 200 $\quad \frac{Mw}{Mn} = 1,20$ $\quad \frac{\text{Lactide}}{\text{Glycolide}} = \frac{53}{47}$ (rapport molaire)

Mn = 59 800

Indice d'acide : 1,0

Filtrat :

Mw = 27 100 $\quad \frac{Mw}{Mn} = 1,75$ $\quad \frac{\text{Lactide}}{\text{Glycolide}} = \frac{52}{48}$ (rapport molaire)

Mn = 15 500

Indice d'acide : 21,2

Exemple 14

Le produit de l'exemple 10 a été traité de manière analogue à celle décrite à l'exemple 6, la pression de filtration étant de 2 atmosphères:

Débit : 0,3 ml/min.

Résidu :

Mw = 76 700 $\quad \frac{Mw}{Mn} = 1,06$

Mn = 72 300

Filtrat :

Mw = 67 900 $\quad \frac{Mw}{Mn} = 1,43$

Mn = 47 600

Exemple 15

Des quantités identiques des résidus des exemples 13 et 14 fournissent, après dissolution intermédiaire dans le chlorure de méthylène, un mélange ayant la composition suivante :

Mw = 70 000 $\frac{Mw}{Mn}$ = 1,36

Mn = 51 600

Exemples 16 à 23

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, les esters de polyol décrits dans le tableau III suivant ont été préparés:

(Tableaux voir pages suivantes)

TABLEAU III

Ex.	Polyol	DL-dilactide	Di-glycolide	Octanoate d'étain	Température de réaction	Mw Mn	Mw/Mn	Rapport moléculaire lactide/glycolide	Indice d'acide	Lactide et glycolide n'ayant pas réagir
16	0,1 g D(-) Mannitol (0,2%)	30,15 g	19,85 g	0,25 ml	177,5°	23 500 13 200	1,78	54/46	6,2	<0,1% <0,4%
17*	5,0 g D(-) Mannitol (10 %)	"	"	"	176,5°	3 500 3 000	1,13	54/46	1,4	<0,2% <0,4%

* voir commentaires

2551072

Ex.	Polyol	Dl-di-lactide	Di-glycolide	Octanoate d'étain	Température de réaction	Mw / Mn	Mw / Mn	Rapport moléculaire lactide / glycolide	Indice d'acide	Lactide et glycolide n'ayant pas réagi
18	0,5 g de pentaérythritol (1%)	30,15 g	19,85 g	0,25 ml	132,5°	14 800 10 000	1,49	54/46	7,5	0,4% 0,1%
19*	5 g de pentaérythritol (10%)	"	"	"	154,5°	2 740 2 450	1,12		0,73	
20	0,1 g de sorbitol (0,2%)	"	"	"	179,1°	35 600 20 500	1,74	57/43		
21	0,1 g de ribitol (0,2%)	"	"	"	159,7°	16 080 6 800	2,38			<0,1% <0,4%
22	0,1 g de xylitol (0,2 %)	"	"	"	156,6°	15 600 6 000	2.60			<0,1% <0,4%
23	0,1 g de D(-)-fructose (0,2%)		"	"	175°	21 900 12 700	1,73	54/46		

2551072

Commentaire sur l'exemple 17

Spectre RMN ($CDCl_3$)

δ en ppm :

5,23 (m,-CH- de l'acide lactique, 1H); 4,83 (m,-CH_2- de l'acide glycolique, 1,73 H); 4,46 - 4,17 (m,-CH- et -CH_2 du mannitol et des groupes terminaux d'acide lactique ou d'acide glycolique).

Rapport molaire: Lactide/glycolide/mannitol= 1:0,86:0,08

Ceci correspond à une valeur Mw de 1530 (les groupes d'acide lactique ou glycolique terminaux sont cependant compris dans le signal 4,46-4,17)

Quantité de mannitol mis en jeu : 672.10^{-4} en mole %;

Quantité incorporée: $526,10^{-4}$ en mole % .

Commentaire sur l'exemple 19 :

Spectre RMN ($CDCl_3$)

δ en ppm:

5,23 (m,-CH- de l'acide lactique, 1H); 4,9-4,65 (m, -CH_2 de l'acide glycolique, 1,5H); 4,45-4,10 (m, -CH_2 du pentaérythritol et -CH- et -CH_2- de l'acide lactique ou de l'acide glycolique terminaux, 1H); 1,58 (m, CH_3 de l'acide lactique, 3H).

Rapport molaire : Lactide/ glycolide/ pentaérythritol: 1:0,75:0,15 (les groupes terminaux de l'acide lactique ou de l'acide glycolique sont cependant compris dans le signal 4,45-4,10).

Quantité de pentaérythritol utilisée: 960.10^{-4} en mole %,

Quantité de pentaérythritol incorporée: (d'après les spectres RMN) = $1000,10^{-4}$ en mole % (le signal à 4,45-4,10 ppm ne contient pas seulement celui du pentaérythritol).

Détermination du degré de dégradation des esters de polyols in vitro

Exemple 24

A partir d'une solution à 5% de l'ester

de polyol de l'exemple 6 dans du chlorure de méthylène, on prépare des films ayant une épaisseur de 30 à 80 µm. On sèche ces films pendant 50 heures à 40° dans une étuve et on les conserve pendant plusieurs jours dans un excicateur contenant du P_2O_5.

On place 300 mg de film coupé en petits morceaux dans 30 ml d'eau distillée et on agite à 37° (50 tours/minute). Le degré de dégradation du polymère est déterminé à certains intervalles de temps en séparant les films par filtration et en les pesant.

Exemple 25

On prépare des implants sous forme de comprimés de 7mm de diamètre et d'un poids de 23 à 25 mg en pressant pendant 10 minutes un granulé de l'ester de polyol de l'exemple 6 sous 80 bar et à 75° . Ces implants sont placés par voie intrapéritonéale chez des rats. Après un certain temps, on extrait l'implant avec les tissus qui l'environnent, on le dissout dans du chlorure de méthylène, on sépare les tissus de la phase organique , on évapore la phase organique et on pèse le produit.

Libération de principe actif dans des matrices d'esters de polyols in vitro

Exemple 26

Des essais de libération de principe actif ont été effectués avec des microcapsules conténant de la bromocriptine en tant que principe actif. Les microcapsules sont préparées selon le procédé de pulvérisation et séchage déjà mentionné précédemment, les paramètres étant les suivants :

Mésylate de bromocriptine	2,6	g
Matrice polymère de l'exemple 9 (résidu)	10,0	g

Chlorure de méthylène	100 ml
Conditions de pulvérisation (appareil NIRO)	
Température d'entrée	50°C
Température de sortie	40°C
Pression de l'air	2 atmosphères
Débit	32 ml/minute

Après leur préparation, les microcapsules sont séchées sous vide poussé pendant 48 heures à 30°, tamisées (dimension des mailles: $<$180 µm) et lavées avec une solution tampon pH 3 au citrate (les microcapsules contiennent 17,9% de principe actif).

On sèche à nouveau les microcapsules sous vide poussé (pendant 48 heures à 35° et sous 0,1 Torr), on les tamise (dimension des mailles : $<$180 µm) et on les soumet à une stérilisation aux rayons gamma sous 2,5 M rad.

La libération est mesurée par photométrie à 301 nm et à 25° dans un tampon pH 4 au citrate en tant que milieu d'extraction, les microcapsules étant toujours traversées par un liquide frais constitué par le milieu d'extraction , à une vitesse de 2,5 ml/minute. Sur une période de 24 heures, environ 62% du principe actif a été libéré de façon constante.

Il convient de noter que la libération in vitro a été mesurée à pH 4 en raison d'une meilleure solubilité du principe actif.

Exemple 27

On a effectué des essais de libération avec des microcapsules contenant de la co-dergocrine comme principe actif. Les microcapsules ont été préparées selon le procédé en émulsion

déjà mentionné précédemment, les paramètres étant les suivants :

Co-dergocrine base	7 g
Matrice de polymère de l'exemple 5	13 g
Chlorure de méthylène	40 ml
Ethanol à 94%	30 ml

Conditions pour le procédé en émulsion :

Rapport de volume de la phase organique à la phase aqueuse 1:65 .

Nombre de tours de la turbine ρ = 3100 tours/minute.

La libération est déterminée comme décrit à l'exemple 26.

Exemple 28

On procède comme décrit à l'exemple 27, mais avec les paramètres suivants:

Kétotifène base	5 g
Matrice de polymère de l'exemple 5	15 g
Chlorure de méthylène	80 ml

Conditions du procédé en émulsion:

Rapport de volume de phase organique à la phase aqueuse 3:130

ρ = 2000 tours/minute

Temps d'agitation : 2 heures

La teneur en principe actif dans les microcapsules est de 16,5% en Kétotifène.

Exemple 29

Libération in vivo de principe actif dans des matrices en ester de polyol

Des microcapsules contenant de la bromocriptine comme principe actif ont été soumises à des essais de libération du principe actif.

Les microcapsules ont été préparées selon le procédé de pulvérisation et séchage déjà mentionné précédemment, dans un appareil NIRO et en utilisant un pulvérisateur centrifugé; les microcapsules contiennent, comme matrice polymère, l'ester de polyol de l'exemple 4. (Teneur en bromocriptine : 17,8%).

On injecte dans les muscles de la cuisse droite d'un lapin une quantité de microcapsules correspondant à 5,0 mg de bromocriptine, dans 0,2 ml de carboxyméthylcellulose sodique comme véhicule. Pendant 21 jours , on prélève du sang à différents intervalles de temps. Les taux sanguins en principe actif ont été mesurés selon une méthode de dosage radio-immunologique spécifique; la valeur moyenne obtenue est de 1,6 ng/ml (surface sous la courbe = 33,0). La concentration était pratiquement toujours située entre 1,20 et 1,80 ng/ml.

REVENDICATIONS

1.- Un ester de polyol , ledit polyol contenant au moins 3 groupes hydroxy et ayant un poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000, au moins un groupe hydroxy dans ledit polyol étant sous forme d'un ester avec un reste polylactique ou co-polylactique ayant chacun un poids moléculaire d'au moins 5000.

2.- Le produit de réaction d'un polyol contenant au moins 3 groupes hydroxy et ayant un poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000, ou un dérivé réactif de ce polyol, avec l'acide lactique ou l'un de ses dérivés réactifs et éventuellement avec au moins un second acide hydroxycarboxylique ou l'un de ses dérivés fonctionnels, le produit ayant une chaîne polymère d'un poids moléculaire d'au moins 5000.

3.- Un produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le polyol a une structure linéaire et contient de 3 à 6 groupes hydroxy.

4.- Un produit selon la revendication 3, caractérisé en ce que le polyol est le mannitol, le pentaérythritol, le sorbitol, le ribitol ou le xylitol.

5.- Un produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le polyol a une structure cyclique et contient de 4 à 30 groupes hydroxy.

6.- Un produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que le polyol contient un ou plusieurs motifs d'un monosaccharide avec au moins 3 groupes hydroxy par motif.

7.- Un produit selon la revendication 6, caractérisé en ce que le polyol est le fructose ou une β-cylodextrine.

8.- Un produit selon la revendication 6, caractérisé en ce que le polyol est le glucose.

9.- Un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que les restes acides comprennent de 30 à 70 moles % de motifs d'acide glycolique.

10.- Un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les restes de l'acide comprennent jusqu'à 20 moles % de motifs d'acide ε-hydroxycaproïque.

11.- Un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'ensemble de tous les pics à bas poids moléculaire déterminés par chromatographie d'exclusion, représentent jusqu'à 10% de la hauteur du pic Mw de l'ester de polyol.

12.- Un procédé de préparation des esters de polyols selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'on estérifie un polyol ayant un poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000 et ayant au moins 3 groupes hydroxy, ou l'un de ses dérivés réactifs, avec l'acide lactique ou l'un de ses dérivés réactifs éventuellement avec au moins un second acide hydroxycarboxylique ou l'un de ses dérivés fonctionnels réactifs.

13.- Un procédé de préparation des esters de polyols selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un polyol de poids moléculaire pouvant aller jusqu'à 20 000 et ayant au moins 3 groupes hydroxy, avec l'acide lactique éventuellement avec au moins un second acide hydroxycarboxylique, sous forme de lactone ou sous forme d'ester cyclique dimère, en présence d'un catalyseur qui permet la polymérisation par ouverture du cycle.

14.- Un procédé selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que au moins certains des composés à faible poids moléculaire sont éliminés

du produit.

15.- L'utilisation des esters de polyols spécifiée à l'une quelconque des revendications 1 à 11, comme constituants d'une matrice d'une forme à libération prolongée.

16.- Une forme galénique à libération prolongée ayant une matrice d'un ester selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, contenant une substance pharmacologiquement active.

17. Une forme galénique à libération prolongée selon la revendication 16, caractérisée en ce que la substance pharmacologiquement active est la bromocriptine, le kétotifène ou la co-dergocrine.

18.- Une composition pharmaceutique à libération prolongée administrable par voie parentérale, destinée à être utilisée comme implant ou comme microcapsules contenant un principe pharmacologiquement actif enrobé ou incorporé dans une matrice polymère, ladite composition étant adaptée pour libérer la totalité ou sensiblement la totalité du principe actif sur une période de temps prolongée et le polymère étant adapté pour se dégrader suffisamment en 20 jours après la libération de la totalité ou sensiblement la totalité du principe actif , pour être véhiculé à partir du lieu d'administration.

19.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle contient comme principe pharmacologiquement actif la bromocriptine, le kétotifène ou la co-dergocrine.