

Brevet No

88151

du 21 juillet 1992

Titre délivré 15 FEV. 1993

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

BL-4582  
(ETF/aw)



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

# Demande de Brevet d'Invention

## I. Requête

La Société dite: DEBIO Recherche Pharmaceutique S.A. (2)  
146, route du Levant, CH-1920 Martigny (Suisse)  
Représentée par: Ernest T. FREYLINGER, OFFICE DE BREVETS ERNEST T.  
FREYLINGER, 321, route d'Arlon, B.P.48, L-8001 Strassen/Luxembourg (3)

vingt-et-un juillet mil neuf cent quatre-vingt-douze (4)  
dépose(nt) ce  
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Composition pour la libération prolongée et contrôlée d'une (5)  
substance médicamenteuse peptidique et procédé pour sa  
préparation"

A61K9/16, A61K9/51, A61K37/02  
2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. / planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 15 juillet 1992 ;

5. la délégation de pouvoir, datée de Martigny le 09 juillet 1992 ;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): (6)

Dr. Piero ORSOLINI, 11, rue de l'Hôpital, CH-1920 Martigny (Suisse)  
Dr. Frédéric HEIMGARTNER, 15, rue des Finettes, CH-1920 Martigny  
(Suisse)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (7)  
brevet d'invention déposée(s) en (8) Suisse

le (9) 22 juillet 1991

sous le N° (10) 02 178/91-0

au nom de (11) DEBIO Recherche Pharmaceutique S.A.

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
321, route d'Arlon, B.P.48, L-8001 Strassen/Luxembourg (12)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,  
avec journement de cette délivrance à / mois. (13)

Le / mandataire. (14)

## II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,  
Service de la Propriété Intellectuelle de Luxembourg, en date du: 21 juillet 1992

à 15.00 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No ..... du ..... - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par ..... agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou joint un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet N° **88 151**  
du 21 juillet 1992  
Titre délivré \_\_\_\_\_

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

BL-4582  
(ETF/aw)



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La Société dite: DEBIO Recherche Pharmaceutique S.A. (2)  
146, route du Levant, CH-1920 Martigny (Suisse)  
Représentée par: Ernest T. FREYLINGER, OFFICE DE BREVETS ERNEST T. FREYLINGER, 321, route d'Arlon, B.P.48, L-8001 Strassen/Luxembourg (3)

vingt-et-un juillet mil neuf cent quatre-vingt-douze (4)  
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Composition pour la libération prolongée et contrôlée d'une (5)  
substance médicamenteuse peptidique et procédé pour sa  
préparation"

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires:

3. / planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 15 juillet 1992 :

5. la délégation de pouvoir, datée de Martigny le 09 juillet 1992 :

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): (6)

Dr. Piero ORSOLINI, 11, rue de l'Hôpital, CH-1920 Martigny (Suisse)  
Dr. Frédéric HEIMGARTNER, 15, rue des Finettes, CH-1920 Martigny  
(Suisse)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (7)  
brevet d'invention déposée(s) en (8) Suisse

le (9) 22 juillet 1991

sous le N° (10) 02 178/91-0

au nom de (11) DEBIO Recherche Pharmaceutique S.A.

élit(élient) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg (12)  
321, route d'Arlon, B.P.48, L-8001 Strassen/Luxembourg

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,  
avec ajournement de cette délivrance à / mois. (13)

Le dépôt / mandataire: (14)

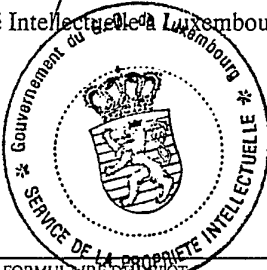
### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,  
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 21 juillet 1992

à 15.00 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT  
(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No ..... du ..... - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par ..... agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "voir désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou joint un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

A61 K 9/16

A61 K 9/51

A61 K 37/02

## REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~XXXXXXXXXXXX~~

En SUISSE

Du 22 juillet 1991

No 02 178/91-0

## Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

## BREVET D'INVENTION

au

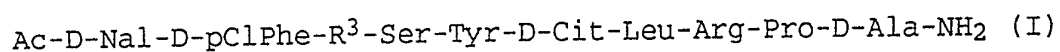
## Luxembourg

au nom de : DEBIO Recherche Pharmaceutique S.A.  
146, route du Levant  
CH-1920 MARTIGNY

pour : "Composition pour la libération prolongée et contrôlée  
d'une substance médicamenteuse peptidique et procédé  
pour sa préparation"

Composition pour la libération prolongée et  
contrôlée d'une substance médicamenteuse peptidique  
et procédé pour sa préparation

L'invention a pour objet une composition destinée à la libération prolongée et contrôlée d'une substance médicamenteuse peptidique de formule (I) :



dans laquelle  $R^3$  désigne P-Pal ou D-Trp.

De tels peptides sont des analogues du LHRH et peuvent être avantageusement utilisés dans le traitement thérapeutique de troubles hormono-dépendants. Dans la formule (I) ci-dessus, à moins qu'il en soit spécifié autrement, les acides aminés sont désignés de façon conventionnelle et possèdent la configuration L; D-Nal désigne D-3-(2-naphtyl) - alanine et D-Pal désigne D-3- (3-pyridyl) - alanine.

La composition selon l'invention se présente sous forme de microsphères en matériau polymère biodégradable incorporant un sel insoluble dans l'eau du peptide de formule (I). Une telle composition incorporant par exemple au moins 5% en poids de sel insoluble par rapport au poids de matériau polymère biodégradable, peut libérer le peptide de formule (I) de manière contrôlée durant plusieurs jours après son administration par voie parentérale à l'homme ou l'animal.

L'invention a également pour objet un procédé pour la préparation d'une composition telle que définie ci-dessus.

Il consiste à convertir premièrement un sel du peptide de formule (I) soluble dans l'eau en un sel de peptide insoluble dans l'eau, puis à mettre en suspension ledit sel de peptide en suspension dans une solution de matériau polymère biodégradable, à convertir ladite suspension en une émulsion de type huile-dans-eau et finalement isoler les microsphères de polymère biodégradable après transfert de l'émulsion huile-dans-eau dans un excès de milieu aqueux.

Diverses solutions ont été proposées à ce jour pour la préparation de compositions à libération prolongée et contrôlée de substances médicamenteuses, mettant en oeuvre la fabrication d'implants biodégradables, la microencapsulation ou la préparation de matrices poreuses biodégradables se présentant, par exemple, sous forme de microsphères ou microparticules de dimensions diverses. On peut citer à ce propos EP A 0.052.510 pour la microencapsulation par séparation de phases de drogues hydrosolubles et EP A 0.058.481 ou US A 3.976.071 pour la préparation d'implants ou de matrices poreuses biodégradables à base de polylactide ou co-polylactide-glycolide pour l'essentiel. Ces techniques font appel à la dissolution préalable dans un solvant organique du polymère ou copolymère biodégradable utilisé comme support, le cas échéant à la dissolution de la substance médicamenteuse elle-même.

D'autres techniques, conduisant également à la formation de microcapsules ou de microsphères, font appel à des procédés d'émulsification, la phase essentielle de tels procédés consistant à obtenir une émulsion de type huile-dans-eau à partir d'une solution organique de matériau polymère et d'une solution aqueuse de peptide - voir à ce propos US-A-4.384.975, 3.891.570, 4.389.330, 3.737.337, 4.652.441 ou WO-90/13361 - . Dans tous les cas de figure cependant, l'homme du métier est forcé de développer des techniques complexes et difficiles à maîtriser, afin de

réduire au mieux les pertes de substances actives peptidiques éminemment hydrosolubles, comme par exemple la double émulsification.

S'agissant de mettre en oeuvre, au cours d'un tel procédé, la formation d'une émulsion de type huile-dans-eau suivie de son transfert dans un milieu aqueux, le procédé de l'invention permet contre toute attente de surmonter avantageusement les défauts des techniques connues à ce jour.

En effet, en procédant premièrement à la conversion d'un sel peptidique hydrosoluble en un sel de peptide insoluble dans l'eau, l'invention offre à l'homme du métier un moyen particulièrement original de tirer parti des solubilités relatives des ingrédients mis en jeu, plus particulièrement des solvants et "non-solvants" mis en jeu.

Ledit procédé se caractérise par le fait que:

- a. on convertit un sel du peptide de formule (I) soluble dans l'eau en un sel de peptide insoluble dans l'eau;
- b. on met ledit sel de peptide insoluble dans l'eau en suspension dans un milieu organique contenant le matériau polymère biodégradable à l'état dissout;
- c. on disperse ladite suspension organique dans un milieu aqueux formant la phase continue de l'émulsion résultante;
- d. on transfère ladite émulsion dans un excès de milieu aqueux et finalement sépare de la phase liquide les microsphères ainsi obtenues.

La première phase du procédé consiste à convertir, au moyen des techniques usuelles, le sel de peptide soluble dans l'eau en un sel de peptide insoluble dans l'eau. Par "soluble dans l'eau", on entend un sel peptidique possédant une solubilité dans l'eau supérieure ou égale à 0,1 mg/ml à 25°C, de préférence supérieure ou égale à 1,0 mg/ml.

Par "insoluble dans l'eau" on entend un sel peptidique possédant une solubilité dans l'eau inférieure ou égale à 0,1 mg/ml à 25°C. Des sels de peptides tels le pamoate, le tannate, le stéarate ou le palmitate répondent à cette définition.

A titre de matériau polymère biodégradable, on utilise un polylactide, un polyglycolide, un copolymère d'acides lactique et glycolique.

A titre de matériau polymère préférentiel, il convient de citer les copolymères d'acides lactique et glycolique (PLGA), en particulier les copolymères d'acide L- ou D, L-lactique contenant de 45 à 90% (mole %) de motifs acide lactique, respectivement de 55 à 10% (mole %) de motifs acide glycolique.

A titre de solvant du matériau polymère choisi, on utilise un solvant organique tel le chlorure de méthylène par exemple, dans tous les cas un solvant se comportant comme un "non-solvant" pour le sel de peptide retenu.

Selon l'invention, une fois ledit sel mis en suspension dans la solution organique de matériau polymère, celle-ci est incorporée à une quantité prédéterminée d'un milieu aqueux, le plus généralement de l'eau additionnée d'un agent tensio-actif approprié. Le but visé est la formation rapide d'une émulsion homogène, de type huile-dans-eau, ledit milieu aqueux faisant office de phase continue. Divers facteurs interviennent dans la préparation d'une telle émulsion, qui à leur tour conditionnent la taille ou la structure des microsphères résultant du processus. L'un des facteurs à prendre en considération est la vitesse d'addition de la solution organique au milieu aqueux; un autre peut être la température ou encore la vitesse d'agitation ou l'énergie de dispersion (sonication), ce dernier paramètre influant notamment sur la taille des microsphères finales. Il est du ressort de l'homme du métier de mettre en oeuvre les méthodes et conditions d'émulsification appropriées au but visé.

En cours de réalisation de la dite émulsion, il peut être également avantageux de modifier le rapport volumique des phases en présence, notamment de diminuer le volume initial de la phase organique par rapport à celui de la phase aqueuse. Selon les cas, vu la volatilité des solvants organiques mis en jeu, le chlorure de méthylène par exemple, une évaporation intervenant spontanément lors de l'agitation peut déjà se révéler suffisante; dans d'autres, l'on peut accélérer le phénomène souhaité en pratiquant une évaporation partielle, sous pression réduite.

Une fois l'émulsion organique-aqueuse stabilisée, celle-ci est transférée dans une quantité excédentaire de milieu aqueux, le plus généralement de l'eau. Une telle opération vise à amplifier le durcissement des microsphères embryonnaires formées dans l'émulsion, par extraction du solvant organique encore présent dans lesdites microsphères. Cette opération vise également à éliminer simultanément les traces encore présentes d'agent tensio-actif qui pourraient subsister dans la masse de polymère en cours de durcissement terminal. On notera que l'eau est un "non-solvant" aussi bien pour le matériau polymère biodégradable, tel le PLGA par exemple, que pour le sel de peptide présent au sein des dites microsphères. Cette situation favorise d'autant l'extraction nécessaire de solvant résiduel du polymère,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  par exemple.

Après transfert de ladite émulsion dans un excès de milieu aqueux, on recueille les microsphères durcies conformément aux techniques usuelles, par exemple la centrifugation, la filtration ou la décantation. Lavages, purifications et séchages s'effectuent de même.

L'un des avantages du procédé de l'invention est qu'il permet l'obtention de microsphères dont la taille peut être contrôlée avec précision, ce contrôle s'opérant essentiellement lors de la préparation de l'émulsion (vitesse d'agitation par exemple). Un autre avantage tient au taux de charge peptidique particulièrement élevé que l'on



peut obtenir, 5, 10 voire 20% poids ou plus selon les cas. En outre, le rendement de l'incorporation du peptide ou sel de peptide est particulièrement élevé; ceci est notamment dû à la conversion préalable du sel peptidique hydrosoluble en sel insoluble dans l'eau.

Les microsphères obtenues conformément au procédé de l'invention à partir des ingrédients susmentionnés sont alors utilisées, après une stérilisation adéquate, pour la préparation de suspensions destinées à une administration par voie parentérale, par exemple une injection intramusculaire ou sous-cutanée.

L'invention est illustrée au moyen des exemples ci-après. De tels exemples ne sont en aucun cas limitatifs.

#### Exemple 1

3 g d'acétate de l'analogue de LHRH de formule

Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub> ont été convertis en pamoate correspondant selon les techniques usuelles et traités de façon à obtenir des particules de dimension moyenne d'environ 10 microns.

0,317 g du dit pamoate et 1,683 g de PLGA 75:25 (mole %) ont été mis en suspension dans 20 ml de CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>, puis ladite suspension ajoutée à 20 ml de CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> contenant à l'état dissout 1,683 g de copolymère d'acides D,L-lactique et glycolique (PLGA) 75:25 (mole % / viscosité inhérente 0,82 dans HFIP). Le mélange a été effectué à température ambiante, sous agitation, de sorte à obtenir une suspension parfaitement homogène.

La suspension résultante a ensuite été déchargée en une seule fois dans 500 ml de solution de méthoxycellulose à 0,075% dans l'eau et l'agitation du mélange poursuivie durant environ. 90 min à température ambiante (vitesse d'agitation 900 tours/min). L'évolution de l'émulsion est

suivie périodiquement, en moyenne toutes les 30 minutes, par prélèvement d'un échantillon et examen des microsphères présentes au microscope.

Une fois l'agitation terminée (stabilisation de la réduction de taille des microsphères), ladite émulsion est transférée en une seule fois dans 2 l d'eau maintenue à environ. 10°C, le mélange étant agité jusqu'à son homogénéisation.

Les microsphères de PLGA ont été isolées du mélange réactionnel et purifiées par une succession de centrifugations alternant avec lavage avec H<sub>2</sub>O, et finalement filtrées et séchées sous pression réduite. On a ainsi recueilli 1,61 g (rdt 80%) de microsphères de PLGA comportant plus de 94% de particules de diamètre inférieur à 100 microns (max. à 55-85 microns).

Après analyse (dissolution de la masse de PLGA, extraction et détermination du peptide par HPLC), on constate que le taux de charge des microsphères en pamoate est de 9,05% poids (théorique: 10%).

Les microsphères ainsi obtenues ont ensuite été soumises à une stérilisation par rayons gamma et mises en suspension dans un véhicule stérile approprié. Les tests *in vivo* (dosage du taux de testostérone sanguin chez des rats mâles) confirment la libération régulière de la substance active.

## Exemple 2

On a procédé exactement comme indiqué à l'Exemple 1, en utilisant 0,634 g du pamoate d'analogue de LHRH pour 1,366 g de PLGA 75:25.

Microsphères de PLGA: 1,70 g (rdt 85%).

Taux de charge: 18,3% (théorique: 20%).

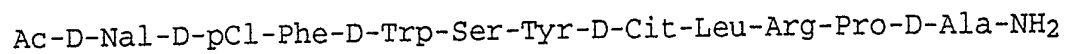
Les microsphères ainsi obtenues ont ensuite été soumises à une stérilisation par rayons gamma et mises en suspension dans un véhicule stérile approprié. Les tests *in vivo* (dosage du taux de l'analogue dans le sérum sanguin chez les rats mâles) confirment la libération régulière d'une quantité biologiquement significative de substance active sur au moins 24 jours.

DUREE (jours)	DOSAGE DU PEPTIDE (ng/ml)
0 + 3 heures	47,1
1	48,9
2	52,2
3	46,9
6	50,4
8	40,1
10	42,1
14	29,8
16	33,5
20	33,0
24	25,6

Ces résultats sont aussi confirmés par les analyses faites sur des sujets sacrifiés à J30 : perte de poids des testicules d'au moins 80%, pertes de poids des vésicules séminales d'au moins 90%.

### Exemple 3

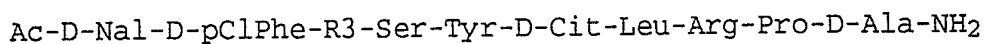
On a répété le procédé de l'Exemple 1, utilisant 3 g d'acétate de l'analogue de LHRH de formule



Après conversion du dit acétate en pamoate correspondant et traitements subséquents tels que décrits à l'Exemple 1, on a obtenu des microsphères en matériau polymère présentant les mêmes caractéristiques que précédemment.

## REVENDICATIONS

1.- Composition destinée à la libération prolongée et contrôlée d'une substance médicamenteuse peptidique de formule (I) :



dans laquelle  $R^3$  désigne D-Pal ou D-Trp, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de microsphères en matériau polymère biodégradable incorporant un sel insoluble dans l'eau du peptide de formule (I).

2.- Composition selon revendication 1, caractérisée en ce que le sel peptidique insoluble dans l'eau est un pamoate, tannate, stéarate ou palmitate.

3.- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le matériau polymère biodégradable est un polylactide, un polyglycolide ou un copolymère d'acides lactique et glycolique.

4.- Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le copolymère d'acides lactique et glycolique est un copolymère d'acide L- ou D, L- lactique contenant de 45 à 90% (mole) de motifs acide lactique, respectivement de 55 à 10% (mole) de motifs acide glycolique.

5.- Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de microsphères de copolymère d'acides lactique et glycolique 75:25 (rapport molaire) incorporant au moins 5% en poids de pamoate d'un peptide de formule (I).

6.- Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 5 pour la préparation d'une suspension destinée à une administration par voie parentérale.

7.- Procédé pour la préparation d'une composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que

- a) on convertit un sel du peptide de formule (I) soluble dans l'eau en un sel de peptide insoluble dans l'eau;
- b) on met en suspension ledit peptide, respectivement sel de peptide insoluble dans l'eau en suspension dans un milieu organique contenant le matériau polymère biodégradable à l'état dissout;
- c) on disperse ladite suspension organique dans un milieu aqueux formant la phase continue de l'émulsion résultante;
- d) on transfère ladite émulsion dans un excès de milieu aqueux et finalement sépare de la phase liquide les microsphères ainsi obtenues.

8.- Procédé selon la revendication 7 caractérisée en ce qu'avant de transférer l'émulsion huile-dans-eau dans un excès de milieu aqueux, on procède à une évaporation partielle du solvant organique constituant la phase huile.

9.- Un procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que le sel de peptide insoluble dans l'eau est un pamoate, tannate, stéarate ou palmitate.

10.- Un procédé selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le matériau polymère biodégradable est un polylactide, un polyglycolide ou un copolymère d'acides lactique et glycolique.

11.- Un procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le copolymère d'acide L- ou D, L- lactique contenant de 45 à 90% (mole) de motifs acide lactique, respectivement de 55 à 10% (mole) de motifs acide glycolique.