

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 août 2012 (16.08.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/107585 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/341 (2006.01) *A61P 33/00* (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01) *A01N 51/00* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2012/052364

(22) Date de dépôt international :
10 février 2012 (10.02.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1151157 11 février 2011 (11.02.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **CEVA
SANTÉ ANIMALE SA** [FR/FR]; 10 avenue de la Ballas-
tière, F-33500 Libourne (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **GUIMBER-
TEAU, Florence** [FR/FR]; 3 route de la Garenne, F-33450
Montussan (FR). **FORGET, Patrick** [FR/FR]; 8 rue Jean
d'Alembert, F-33700 Merignac (FR).

(74) Mandataire : **LECCA, Patricia**; Cabinet Lecca, 21 rue de
Fecamp, F-75102 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : NOVEL CONCENTRATED AND STABLE TOPICAL ANTIPARASITIC COMPOSITIONS

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS ANTIPARASITAIRES TOPIQUES CONCENTRÉES ET STABLES

(57) Abstract : The present invention relates to a particular solvent system including at least 35% dimethylsulfoxide (DMSO) for preparing a veterinary composition for topical application for controlling parasites in domestic animals. The topical composition according to the present invention includes, as the active ingredient, a high concentration of neonicotinoids of the tetrahydrofuran family and has excellent stability and persistence.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un système de solvant particulier comprenant au moins 35 % de diméthylsulfoxyde (DMSO) pour la préparation d'une composition vétérinaire à application topique pour le contrôle des parasites chez les animaux domestiques. La composition topique selon la présente invention comprend, à titre de principe actif, une forte concentration de néonicotinoïdes de la famille des tétrahydrofuranes et présente une excellente stabilité et rémanence.



WO 2012/107585 A1

NOUVELLES COMPOSITIONS ANTIPARASITAIRES TOPIQUES CONCENTREES ET STABLES

5 **Domaine technique de l'invention**

La présente invention a pour objet un système de solvant particulier pour la préparation d'une composition pharmaceutique vétérinaire à application topique pour le traitement des infestations parasitaires chez les animaux domestiques et/ou les animaux de compagnie. La composition topique selon la présente invention
10 comprend, à titre de principe actif, un composé de la famille des néonicotinoïdes formulé en forte concentration qui présente une excellente stabilité et rémanence.

Les animaux de compagnie sont souvent infestés par plusieurs parasites qui se nourrissent de sang, tels que par exemple les puces du chien ou du chat, les
15 tiques, ou encore les galles.

Les puces du genre *Ctenocephalides* sont par ailleurs des hôtes intermédiaires de *Dipylidium caninum*, qui est un vers parasite de l'intestin grêle du chien et du chat. Le Carnivore est infesté en avalant les puces parasitées. Cette infestation peut
20 provoquer un prurit anal, un engorgement des sacs anaux, ainsi qu'une dermatite de la région périnéale. C'est pourquoi, il est parfois conseillé de vermifuger régulièrement les animaux en complément de la lutte contre les puces.

De la même manière, les tiques (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*,
25 *Amblyomma sp.*, ...) peuvent aussi causer un stress à l'animal et nuire à sa santé. Elles peuvent aussi nuire à l'homme. Mais le plus grave problème des tiques est qu'elles sont un vecteur d'agents pathogènes pouvant concerner l'animal autant que l'homme. Parmi les maladies majeures devant être évitées, on peut citer les Borellioses (maladie de Lyme à *Borellia burgdorferi*), les Babésioses
30 (piroplasmoses à *Babesia sp.*), et les Rickettsioses. Les tiques peuvent aussi libérer des toxines aux propriétés paralysantes, inflammatoires, et parfois mortelles.

Enfin, la galle (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.*, ...) est particulièrement difficile à combattre car il existe très peu de matières actives efficaces. Elle requiert des traitements fréquents.

- 5 Les infestations par ces différents parasites, et tout particulièrement par les puces, représentent donc un important problème sanitaire pour les animaux qui sont infestés et imposent de pouvoir disposer de traitements adaptés. Il existe beaucoup de substances insecticides plus ou moins actives et plus ou moins coûteuses. Des phénomènes de résistance apparaissent liés à leur utilisation, notamment dans le
- 10 cas des carbamates, des composés organophosphorés et des pyréthroïdes.

Ainsi, pour palier ces phénomènes, les dérivés de N-phénylpyrazoles, et en particulier le 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényle]-4-(trifluorométhylsulfinyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile (fipronil), décrit dans les brevets

15 EP 0 295 117 et EP 0 352 944, vendu en France par la société Merial sous le nom de Frontline®, est souvent présenté comme un produit de choix pour la prévention et le traitement des infestations par les puces.

Les néonicotinoïdes représentent par ailleurs une nouvelle classe d'insecticides neurotoxiques capables de se fixer aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) au sein des synapses des cellules nerveuses. Ceux-ci sont moins toxiques pour les mammifères que pour les insectes. Ils comprennent entre autres l'imidaclopride, le thiaméthoxame, le clothianidine, le dinotéfuran, le nitenpyrame, acétamipride, et le thiaclopride. Ils sont composés de trois parties, un

25 pharmacophore, une chaîne intermédiaire et un groupe hétérocycle. Ils sont souvent classés en sous-familles selon la nature de leur pharmacophore. Ainsi, l'imidaclopride, le thiaméthoxame, le clothianidine, et le dinotéfuran ont tous un pharmacophore de type N-nitroguanidine, alors que le nitenpyram présente un pharmacophore du type nitrométhylène, et l'acétamipride et le thiaclopride

30 présentent un pharmacophore de type N-cyano-amidine. Alternativement, ils sont classés selon la nature de leur groupe hétérocyclique. La sous famille des chloronicotinyles portent tous un groupe hétérocyclique de type chloropyridine sauf le dinotéfuran qui porte un groupe hétérocycle de type tétrahydrofurane.

Certains membres de ces néonicotinoïdes ont été précédemment décrits tels que le thiaméthoxame dans le brevet européen No. EP 2258194, la clothianidine dans la demande de brevet européen No. EP376279, le thiaclopride dans la demande de brevet européen No. EP235725, le dinotéfuran dans la demande de brevet européen No. EP649845, l'acétamipride dans la publication internationale No. WO 91/04965, le nitenpyram dans la demande de brevet européen No. EP302389, ou l'imidaclopride dans la demande de brevet européen No. EP192060.

Ces composés actifs sont disponibles dans le commerce pour le traitement des animaux de compagnie. Par exemple, l'imidaclopride est commercialisé par la société Bayer Health Care sous les désignations Advantage[®], Advantix[®], ou Advocate[®]; le nitenpyram est commercialisé par la société Novartis SAS sous la désignation Capstar[®]; et le dinotéfuran qui est commercialisé par la société Summit VetPharm sous la désignation Vectra[®] ou Vectra 3D[®].

Le dinotéfuran est difficile à formuler dans les compositions antiparasitaires topiques liquides prêtes à l'emploi. Notamment, ils ne présentent pas toujours une solubilité suffisante dans les excipients classiquement utilisés pour la préparation des compositions dites « prêtes à l'emploi » en Pour-On, Drop-On et/ou Spot-On qui sont toujours fortement concentrées en agent actif.

De plus, des phénomènes de cristallisation apparaissent régulièrement dans des préparations topiques d'antiparasitaires lorsque ces derniers sont appliqués en forte concentration en Pour-On, Drop-On et/ou Spot-On directement sur la peau de l'animal. Ainsi, ce problème de cristallisation avait été rencontré pour la formulation des dérivés de N-phénylpyrazoles, tel que le fipronil, et il avait été alors proposé de surmonter ce problème, en les formulant dans un solvant en présence d'un inhibiteur de cristallisation et d'un alcool en C₁-C₄. A ce sujet, le brevet Européen No. EP0881881 décrit la solubilisation des dérivés de N-phénylpyrazoles en présence d'un alcool benzylique et d'un solvant organique. La publication internationale No. WO2010/070210 décrit l'utilisation de dipropylène glycol monométhyl éther pour la solubilisation des dérivés de N-phénylpyrazoles. Enfin, la publication internationale No. WO2009/027506 décrit la solubilisation des dérivés de N-phénylpyrazoles dans du propylène carbonate.

Ce phénomène de cristallisation du fipronil est observé aussi pour les formes topiques reprenant des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes et notamment le dinotéfuran. Ainsi, pour surmonter ce problème, il a été proposé de formuler le dinotéfuran en présence d'un mélange d'eau et d'alcool dans les
5 demandes de brevets européens Nos. EP1575356 et EP1536681, ou bien en présence d'un mélange d'eau et de lactate d'éthyle dans la demande de brevet européen No. EP1883299.

Les diverses formulations topiques décrites ci-dessus présentent toutefois de
10 nombreux inconvénients. La plupart des compositions nécessitent l'application sur l'animal d'un grand volume, ce qui peut provoquer des effets indésirables, tels que l'apparition d'une odeur désagréable ou conduisent à l'apparition de cristaux ou d'une poudre en surface du pelage de l'animal traité. Les cristaux qui résultent de la recristallisation du principe actif sont en général éliminés du pelage par l'animal lui-
15 même qui se secoue ou se nettoie par léchage, ce qui réduit l'efficacité du traitement. De plus, lorsque l'animal traité est un animal de compagnie, la présence de ces cristaux est indésirable au contact humain, et il est aussi préférable que la formulation ne laisse pas de taches ou de traces sur les meubles, les tapis ou tout autre objet de l'habitat.

20

C'est donc afin de remédier aux problèmes rencontrés avec les produits antiparasitaires actuellement disponibles sur le marché, et de proposer des compositions concentrées des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes et notamment le dinotéfuran de sorte à en réduire le volume d'application, tout en
25 conservant une bonne stabilité lors du stockage, et surtout l'absence de formation de cristaux après application sur le pelage des animaux domestiques, tels que le chat que chez le chien, que la Demanderesse a mis au point ce qui fait l'objet de l'Invention. Elle s'est en particulier donné pour but de pourvoir à un produit visant à la prévention et/ou le traitement des infestations par les puces chez les animaux
30 domestiques qui soit facile à formuler, facile à administrer, tout en ayant une action rapide et plus rémanente que les produits actuellement disponibles sur le marché.

A ce sujet, la Demanderesse a découvert que la solubilisation des insecticides tels que des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes, et plus

particulièrement de dinotéfuran, à l'aide d'une proportion suffisante de solvant diméthylsulfoxyde (DMSO) permettait de résoudre de manière efficace les problèmes rencontrés dans les formulations de l'art antérieur. En effet, il a été découvert de manière surprenante que la formulation des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes, et notamment le dinotéfuran, avec une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO permettait d'avoir systématiquement des points de congélation du produit inférieurs à 0 °C rendant ainsi ces formulations appropriées à l'usage vétérinaire en application topique. Il a également été découvert que l'ajout de cette fraction de solvant permettait également de solubiliser de plus fortes concentrations d'actifs sans risque de recristallisation. Ces nouvelles formulations vétérinaires ne nécessitent donc pas l'ajout d'adjuvants supplémentaires tels que des inhibiteurs de cristallisation ou autres excipients, et offrent par conséquent des niveaux de toxicité améliorés. Enfin, elles n'exigent pas de prévoir des conditions spéciales pour le stockage, telles que des réserves à températures modérées au-dessus du point de congélation.

Un autre objectif de l'invention est de fournir de telles compositions facilement utilisables quelle que soit l'espèce animale, la taille de l'animal ou la nature de son pelage. Encore, un autre objectif de l'invention est de disposer de compositions efficaces ne nécessitant pas de mouiller tout l'animal. Ces objectifs sont atteints par les compositions antiparasitaires selon la présente invention.

Résumé de l'invention

La présente invention a pour objet de nouvelles compositions insecticides topiques comprenant une concentration élevée de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes, notamment le dinotéfuran, et une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO. Ces nouvelles compositions sont spécifiquement des formulations dites en Pour-On, Spot-On, Drop-On. Elles sont faciles à appliquer et sont particulièrement actives pour contrôler des parasites tels que les insectes, les puces, les tiques, les acariens ou la galle sur des animaux domestiques, en particulier les chiens et les chats.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition insecticide topique stable, rémanente et efficace comprenant une forte

concentration de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes sous forme stable et notamment sans formation de cristaux *in situ* après application locale sur le pelage ou la peau des animaux.

- 5 La présente invention a en outre pour objet une méthode de contrôle, d'élimination, et/ou de prévention de l'infestation des animaux domestiques par des parasites se nourrissant de sang, tels que notamment les puces, les tiques et/ou les gales.

Description détaillée

- 10 La présente invention a pour objet une nouvelle composition antiparasitaire topique comprenant une forte concentration d'insecticide de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes en solution dans une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO. De préférence, la présente invention a pour objet une nouvelle composition antiparasitaire topique comprenant une forte concentration de
15 dinotéfuran en solution dans une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO.

La fraction de solvant comprend de préférence au moins 40%, ou 45%, ou 50% ou 55% ou 60%, ou 65% de DMSO.

20

La proportion de dinotéfuran est comprise entre 10 et 70 %, 15 et 70 %, 20 et 70 %, 25 et 60 %, 30 et 60 %, entre 40 et 60%, entre 35 et 50 %, ou de préférence d'environ 40%, 45%, 50%, ou 55% en poids par rapport au pourcentage en poids de la composition.

25

- La fraction complémentaire de solvant peut être constituée de tout autre solvant tel qu'un solvant polaire, apolaire, protique, aprotique, etc... Ce dernier peut être choisi par exemple et sans limitation parmi l'acétone, 2-butanone, 3-méthyle-2-butanone, la cyclohexanone, l'acétonitrile, des xylènes, le chlorobenzène, la méthylène
30 chloride, le chloroforme trichloroéthane, benzaldéhyde chlorure d'éthylène, le sulfolane, l'éther méthyl-tert-butyle, l'éther de dibutyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de propyle, l'acétate d'amyle, le diméthylformamide (DMF), le diméthylacétamide (DMAC), le N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), le diéthylcarbonate de propylène, le carbonate d'éthylène, et leurs mélanges.

Lorsque la fraction complémentaire de solvant est constituée par un solvant polaire aprotique, ce dernier peut être choisi parmi les alcools, cétones telles que l'acétone et la butanone, parmi les amines N, N disubstituées telles que le diméthylformamide (DMF), N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) parmi les nitriles tels que l'acétonitrile, parmi les esters tels l'acétate d'éthyle, l'acétate de propyle, ou l'acétate d'amyle, parmi les amines tertiaires telles que le triéthylamine, ou parmi les hétérocycles azotés, tels que la pyridine.

Lorsque la fraction complémentaire de solvant peut être constituée par un solvant polaire protique, ce dernier peut être choisi parmi les alcools, tels que le méthanol, l'éthanol, isopropanol, l'hexafluoroisopropanol, les acides carboxyliques, tels que l'acide formique et l'acide acétique, et les amines primaires et secondaires.

Les compositions antiparasitaires topiques selon la présente invention ne comprennent pas de préférence de solvant polaire aprotique ou protique, ou de solvant apolaire, et donc comprennent la seule fraction de solvant DMSO telle que décrite ci-dessus.

Par ailleurs, la fraction complémentaire de solvant ne comprend pas d'eau, ni de solvant apolaire tel que l'alkyl éther de propylène, l'alkyl éther d'éthylène, l'éther d'alkyle de polyglycol, ou l'éther d'alryle de polyglycol, ou des solvants apolaires comprenant des unités de polypropylène glycol ou de polyéthylène glycol.

De plus, les compositions antiparasitaires topiques selon la présente invention sont de préférence exemptes d'inhibiteurs de cristallisation et par ailleurs de tous autres excipients susceptibles de modifier la solubilité et la stabilité des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes.

On entend par «inhibiteur de cristallisation» un agent ou une substance qui inhibe la formation de cristaux de l'actif néonicotinoïde dans le solvant, même si les solvants utilisés dans l'invention empêchent fondamentalement la cristallisation de l'actif. Ces inhibiteurs comprennent par exemple le polyvinylpyrrolidone, les alcools

polyvinyliques, copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, la lécithine, le carboxyméthylcellulose de sodium, les dérivés acryliques tels que les méthacrylates et d'autres pareils, des agents de surface anioniques tels que les stéarates alcalins, en particulier le sodium, le potassium ou
5 le stéarate d'ammonium, le stéarate de calcium, le stéarate de triéthanolamine; l'abiétate de sodium; les alkylsulfates, etc...

Les compositions topiques de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes selon la présente invention présentent des propriétés de stabilité supérieures en
10 particulier aux températures allant de 0°C à 40°C, et ceci pendant une longue période, allant de un (1) mois à au moins trois (3) mois. Ces compositions conservent toutefois une excellente activité contre les parasites comme les insectes, les puces, les tiques, les acariens et/ou les galles qui infestent les animaux domestiques, en particulier les chiens et les chats.

15

Dans le passé, l'utilisation de concentrations élevées d'insecticides s'était révélée difficile du fait des difficultés rencontrées lors de l'application de la matière active, telles que notamment une viscosité insatisfaisante, une diffusion insuffisante, une évaporation du produit actif, des problèmes de recristallisation de l'actif, mais
20 également des problèmes d'insolubilité, d'instabilité et de dégradation de l'ingrédient actif, et enfin des caractéristiques indésirables d'irritation de la peau.

Les compositions topiques vétérinaires dites en Pour-On, Spot-On ou Drop-On selon la présente invention sont appliquées à la base du cou de l'animal ou plus
25 généralement entre les omoplates, c'est-à-dire à un endroit peu accessible par l'animal. Un volume relativement faible mais fortement concentré en néonicotinoïdes, doit être appliqué sur l'animal afin d'éviter l'élimination du produit du pelage par l'animal lui-même qui se secoue ou se nettoie par léchage, mais aussi tout transfert du produit vers d'autres objets de l'environnement immédiat de
30 l'animal et/ou de son maître. Cependant, la faible solubilité des formulations antiparasitaires, en particulier celles qui contiennent du dinotéfuran, limite la capacité d'obtenir des concentrations élevées d'actif antiparasitaire dans ces formulations.

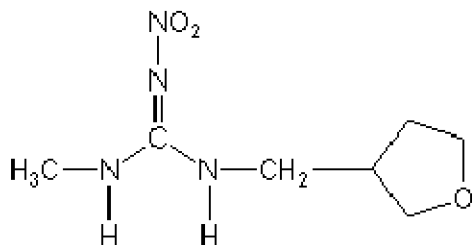
La Demanderesse a découvert que la formulation d'insecticide de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes et en particulier le dinotéfuran dans une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO (en poids par rapport au pourcentage en poids de la composition) permettait d'obtenir une excellente solubilité de ces néonicotinoïdes à de forte concentration. Egalement, les compositions ainsi obtenues présentaient des propriétés de stabilité supérieures notamment à des températures allant de à 0°C à 40°C. Ceci est particulièrement surprenant puisque le DMSO n'est généralement pas choisi en tant que solvant pour des formulations liquides du fait de son point de congélation élevé proche de 18°C.

Tout autre solvant équivalent au DMSO peut être utilisé en remplacement ou en addition, tel que par exemple et sans limitation le méthylsulfonylméthane (MSM).

Les nouvelles compositions développées par la demanderesse sont donc stables dans des conditions de stockage ordinaires généralement disponibles dans les magasins, les entrepôts, les cabinets vétérinaires, etc..., et ne nécessitent donc pas de précautions particulières de conservation ou des lieux de stockage à températures tempérées. En outre, ces compositions présentent une réduction du phénomène de cristallisation de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes au cours du stockage, de cristallisation et de précipitation sur la peau et/ou le pelage des animaux lorsqu'il est appliqué, n'entraînant par ailleurs aucun aspect poisseux ou collant du pelage après application.

Au contraire, lorsque les formulations sont appliquées aux animaux, on observe une disparition rapide du produit appliqué sans effet indésirable de cristallisation du dinotéfuran sous forme de poudre ou cristaux.

A titre d'exemple de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes utilisés selon l'invention, on peut citer le dinotéfuran ou (RS)-1- méthyle -2-nitro-3-(tétra hydro-3-furyl méthyle) guanidine qui présente la structure chimique suivante :



Le dinotéfuran est présent dans les compositions selon la présente invention en fortes concentrations, comprises entre 10 et 70 %, 15 et 70 %, 20 et 70 %, 25 et 60
5 %, 30 et 60 %, entre 40 et 60%, entre 35 et 50 %, ou de préférence d'environ 40%, 45%, 50%, ou 55% en poids de la composition finale. De préférence, le dinotéfuran est formulé à 40%, ou 45%, ou 50% ou 55% en poids de la composition finale. Tous les pourcentages sont sur la base du poids par rapport au pourcentage (%) en poids de la composition finale.

10

Les compositions obtenues sont stables en usage *in situ* sur l'animal et lors du stockage, et présentent par ailleurs une longue durée d'action, sans irritation ou problème de toxicité. Enfin, les compositions selon l'invention manifestent suffisamment de viscosité, permettant ainsi la rétention de la composition
15 lorsqu'elle est administrée topiquement sur la peau ou les poils des animaux, assurant ainsi la libération et l'action de l'insecticide sur une longue période garant de la rémanence de l'efficacité du produit.

20

Les néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes sont généralement disponibles sous forme de solides et/ou de cristaux. Il devient ainsi nécessaire de les dissoudre en une forme liquide pour permettre leur utilisation sous forme de formulations topiques sur les animaux. Selon la présente invention, il a été découvert que l'utilisation d'une fraction de solvant comprenant au moins 35% d'un ou de solvants particuliers, tels que le DMSO, ou tout équivalent tel que le MSM,
25 permettait une meilleure solubilisation de cet actif, sans risque de recristallisation à basse température voisines de 0°C. Les compositions de la présente invention ont donc des propriétés physico-chimiques améliorées en termes de stabilité, de protection contre la dégradation des ingrédients actifs, et enfin de meilleures propriétés de stabilité au stockage et de rémanence lors de leurs usages en
30 application topique.

Les nouvelles compositions topiques sont particulièrement efficaces dans le contrôler des parasites comme les insectes, les puces, les tiques et/ou les galles. Elles sont donc utiles pour traiter les animaux domestiques, les mammifères et/ou
5 des oiseaux, et particulièrement les animaux de compagnie comme les chiens et les chats.

Les nouvelles compositions de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes selon la présente invention peuvent comprendre en outre au moins un deuxième
10 agent parasiticide, tel que, par exemple, des composés dits régulateurs de croissance ou encore appelés « IGR » ou « Insect Growth Regulator », tels que les analogues de l'hormone juvénile, à savoir le methoprène ou S-methoprène et le pyriproxifène, des inhibiteurs de la chitine tels que le lufénuron, la chlorfluazurone, l'hexaflumurone, la cyromazine et le 1-(2,6- difluorobenzoyl)-3-[2-fluoro-4-
15 (1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy) urée phenyle]; des lactones macrocycliques tels que les avermectines, à savoir l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, l'eprinomectine, la selamectine et des milbémycines, à savoir la milbémycine oxime, la moxidectine et l'abamectine; des dérivés organochlorés ou organophosphorés tels que le diazinon, coumaphos, dichlorvos, fénitrothion,
20 fenthion, bendiocarb, la tetrachlorvinphos, et le chlorpyrifos; des dérivés de carbamate tels que le propoxur, le carbaryl, la metoxadiazone et le fenobucarb; des composés de type phényl-pyrazoles, tels que le fipronil ou le pyriprole; des pyréthri-noïdes, tels que la perméthrine, la deltaméthrine, la cyperméthrine, la phénothrine, l'allethrine, la pyréthrine, la cyphenothrine, la cyfluthrine, et le
25 fenvalérate, la fenpropathrine et la transfluthrine; des composés de type semicarbazone tels que la métaflumizone, des composés de type formamidines tels que l'amtiraze; des anthelminthiques, tels que le pyrantel, le praziquantel, les benzimidazoles et les imidazothiazoles; des synergistes tels que le butoxyde de pipéronyle (DPB), l'éther octachlorodipropyl (S-421), et N-(2-éthylhexyle) bicyclo
30 [2.2.1] hept-5-ène-2,3-dicarboximide, thiocyanatoacetate isobornyle (LPTI) et N-(2-éthylhexyle)-1-isopropyl-4-méthylbicyclo [2.2.2] oct-5-ène-2,3-dicarboximide.

La formulation de l'invention offre une très bonne rémanence au dinotéfuran et par voie de conséquence une plus grande durée de contrôle des parasites.

Les compositions vétérinaires selon la présente invention se présentent sous la forme de Pour-On, Drop-On ou Spot-On pour une pulvérisation et/ou une application locale cutanée topique. Lorsqu'elles sont formulées en compositions de type Pour-On, Spot-On, et/ou Drop-On, elles sont de préférence conditionnées en pipettes monodoses.

Les compositions topiques selon la présente invention peuvent contenir d'autres excipients vétérinaires admissibles, des excipients et/ou des véhicules dans la mesure où ceux-ci ne changent pas substantiellement les propriétés de solubilité et de stabilité des compositions. Les compositions topiques peuvent alors en outre comprendre des agents tensioactifs anioniques, cationiques, ou non ioniques, des diluants, des conservateurs, des gélifiants, des émoullients, des antioxydants, des agents filmogènes, des parfums, etc...

15

A titre d'exemples d'agents tensioactifs susceptibles d'être utilisés, on peut citer l'alkoxylate d'alcool.

A titre d'exemples d'antioxydants, on peut citer sans limitation le butylhydroxyanisol (BHA), butylhydroxytoluène (BHT), l'acide ascorbique, le métabisulfite de sodium, le gallate de propyle, le thiosulfate de sodium, et les mélanges de ceux-ci.

Les autres solvants qui peuvent être optionnellement utilisés selon la présente invention peuvent être choisis parmi un groupe comprenant de l'huile de pétrole, l'huile animale, l'huile végétale, l'huile d'arachide, l'huile de soja, l'huile minérale, l'huile de sésame, le N, N-diéthyl-m-toluamide, l'eucalyptol, le diméthyl isosorbide, l'adipate de diisopropyle, et l'acétate de 1-méthoxy-2-propyle.

Par ailleurs, les composés capables d'absorber les rayons UV, les photostabilisants, les agents modifiant la viscosité, les agents antimicrobiens, les colorants, les épaississants, les vitamines, les adhérents, les parfums, les véhicules, les diluants, excipients et/ou adjuvants physiologiquement ou dermatologiquement acceptables peuvent être inclus dans les compositions et les formulations de la présente invention.

Selon un second aspect, la présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition topique de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes en forte concentration sous forme stable se traduisant notamment par l'absence de formation de cristaux *in situ* après application locale
5 sur le pelage ou sur la peau des animaux.

Selon cet aspect, le procédé consiste à formuler une forte concentration d'un néonicotinoïde de la famille des tetrahydrofuranes, tel que le dinotéfuran, en solution dans une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO. La
10 fraction de solvant comprend de préférence au moins 40%, ou 45%, ou 50% ou 55% ou 60%, ou 65% de DMSO. La concentration des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes est comprise entre 10 et 70 %, 15 et 70 %, 20 et 70 %, 25 et 60 %, 30 et 60 %, 40 et 60%, ou entre 35 et 50 % en poids, ou de préférence d'environ 40%, 45%, 50%, ou 55% en poids de la composition finale. De
15 préférence, le dinotéfuran est formulé à 40%, ou 45%, ou 50% ou 55% en poids par rapport au pourcentage (%) en poids de la composition totale est solubilisé dans une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO tel que décrit ci-dessus.

20 La fraction complémentaire de solvant peut être constituée de tout autre solvant tel qu'un solvant polaire, apolaire, protique, aprotique, etc... Ce dernier peut être choisi par exemple et sans limitation parmi l'acétone, 2-butanone, 3-méthyle-2-butanone, la cyclohexanone, l'acétonitrile, des xylènes, le chlorobenzène, la méthylène chloride, le chloroforme trichloroéthane, benzaldéhyde chlorure d'éthylène, le
25 sulfolane, l'éther méthyl-tert-butyle, l'éther de dibutyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de propyle, l'acétate d'amyle, le diméthylformamide (DMF), le diméthylacétamide (DMAC), le N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), le diéthylcarbonate de propylène, le carbonate d'éthylène, et leurs mélanges.

30 Lorsque la fraction complémentaire de solvant est constituée par un solvant polaire aprotique, ce dernier peut être choisi parmi les alcools, cétones telles que l'acétone et la butanone, parmi les amines N, N disubstituées telles que le diméthylformamide (DMF), N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) parmi les nitriles tels que l'acétonitrile, parmi les esters tels l'acétate d'éthyle, l'acétate de propyle, ou

l'acétate d'amyle, parmi les amines tertiaires telles que le triéthylamine, ou parmi les hétérocycles azotés, tels que la pyridine.

5 Lorsque la fraction complémentaire de solvant est constituée par un solvant polaire protique, ce dernier peut être choisi parmi les alcools, tels que le méthanol, l'éthanol, isopropanol, l'hexafluoroisopropanol, les acides carboxyliques, tels que l'acide formique et l'acide acétique, et les amines primaires et secondaires.

10 Le procédé selon de préparation des compositions antiparasitaires topiques exclut de préférence addition de solvant polaire aprotique ou protique, ou de solvant apolaire, et donc comprennent la seule fraction de solvant DMSO.

15 Egalement, le procédé exclut l'addition d'eau, et l'addition d'un solvant apolaire tel que l'alkyl éther de propylène, l'alkyl éther d'éthylène, l'éther d'alkyle de polyglycol, ou l'éther d'alryle de polyglycol, ou des solvants apolaires comprenant des unités de polypropylène glycol ou de polyéthylène glycol.

20 De préférence, le procédé de préparation des compositions antiparasitaires topiques selon la présente invention ne comprend pas d'étape d'addition d'inhibiteur de cristallisation et par ailleurs de tous autres excipients susceptibles de modifier la solubilité et la stabilité des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes.

25 On entend par «inhibiteur de cristallisation» un agent ou une substance qui inhibe la formation de cristaux de l'actif néonicotinoïde dans le solvant, même si les solvants utilisés dans l'invention empêchent fondamentalement la cristallisation de l'actif. Ces inhibiteurs comprennent par exemple le polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, la lécithine, le carboxyméthylcellulose de sodium, les dérivés
30 acryliques tels que les méthacrylates et d'autres pareils, des agents de surface anioniques tels que les stéarates alcalins, en particulier le sodium, le potassium ou le stéarate d'ammonium, le stéarate de calcium, le stéarate de triéthanolamine; l'abiétate de sodium; les alkylsulfates, etc...

Le procédé selon l'invention évite la recristallisation et/ou la précipitation des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes pendant le stockage et/ou lors de l'application sur l'animal. La prévention de la cristallisation des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes présent en concentration élevée dans les compositions vétérinaires permet d'obtenir et de maintenir de meilleures propriétés de stabilité et de rémanence. Les actifs néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes utilisés selon cet aspect sont tels que décrits précédemment, et comprennent de préférence au moins du dinotéfuran, soit seul, soit en association avec d'autres insecticides de type néonicotinoïdes d'autres sous-familles ou autre comme par exemple un dérivé de N-phenylpyrazole (tel que le fipronil).

Les compositions topiques à application cutanée locale peuvent être préparées par un mélange simple de la proportion souhaitée de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes dans une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO par homogénéisation si nécessaire. Les méthodes de préparation des formulations de l'invention sont bien connues dans le domaine. Par exemple, un néonicotinoïde de la famille des tetrahydrofuranes comme le dinotéfuran peut être mélangé dans le solvant et d'autres excipients vétérinaires admissibles sont ensuite ajoutés.

Selon un troisième aspect, la présente invention a pour objet une méthode de traitement, de contrôle, d'élimination, et/ou de prévention de l'infestation des parasites, notamment les puces, les tiques et/ou les gales ou tout autre parasite des animaux tels que les mammifères, et/ou les oiseaux.

La méthode de contrôle est utilisée sur les animaux de compagnie et/ou des animaux domestiques et comprend l'administration topique d'une quantité efficace d'une composition vétérinaire de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes telle que précédemment décrite. La méthode consiste à appliquer sur une région très localisée de la peau et/ou du pelage de l'animal, de préférence au niveau de la base du cou entre les omoplates, une quantité efficace de la nouvelle formulation topique de l'invention comprenant une concentration élevée de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes et une fraction de solvant comprenant au moins 35% de DMSO tel que précédemment décrit, et

optionnellement d'autres transporteurs vétérinaires acceptables qui ne modifient pas substantiellement les propriétés de stabilité des néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes dans la fraction de solvant utilisé.

- 5 Les maladies parasitaires qui peuvent être soignées par les formulations de la présente invention, peuvent être causées notamment par les puces, les tiques, les galles, les phlébotomes, les acariens, les mouches et/ou les moustiques.

10 Les puces du genre *Ctenocephalides* sont des hôtes intermédiaires de *Dipylidium caninum*, qui est un vers parasite de l'intestin grêle du chien et du chat. Le Carnivore s'infeste en avalant les puces parasitées. Cette infestation peut provoquer un prurit anal, un engorgement des sacs anaux, ainsi qu'une dermatite de la région périnéale. C'est pourquoi, il est parfois conseillé de vermifuger régulièrement les animaux en complément de la lutte contre les puces.

15

Les tiques (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyomma sp.*, ...) peuvent aussi causer un stress à l'animal et nuire à sa santé. Elles peuvent aussi nuire à l'homme. Mais le plus grave problème des tiques est qu'elles sont un vecteur d'agents pathogènes pouvant concerner l'animal autant que l'homme.

- 20 Parmi les maladies majeures devant être évitées, on peut citer les Borellioses (maladie de Lyme à *Borellia burgdorferi*), les Babésioses (piroplasmoses à *Babesia sp.*), et les Rickettsioses. Les tiques peuvent aussi libérer des toxines aux propriétés paralysantes et inflammatoires, et parfois mortelles.

- 25 La galle (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.*, ...) est particulièrement difficile à combattre car il existe très peu de matières actives efficaces. Elle requiert donc des traitements fréquents.

- 30 Les formulations préférées sont suffisamment rémanentes pour pouvoir réduire la durée et les coûts associés à l'administration des formulations aux animaux domestiques, en particulier chez les chiens et les chats. Les formulations peuvent également être suffisamment persistantes pour résister au lavage de l'animal domestique avec une solution aqueuse, comme par exemple de l'eau et du savon.

L'administration des compositions selon l'invention peut être intermittente dans le temps et peut faire l'objet d'une administration quotidienne, hebdomadaire, bimensuelle, mensuelle, bimestrielle, trimestrielle, ou même pour des durées plus longues.

5

Le temps entre les traitements dépend des facteurs tels que le ou les parasites à traiter, le degré d'infestation, le type d'animal, et de l'environnement de l'animal. Le vétérinaire peut facilement déterminer une période d'administration spécifique pour une situation particulière. De manière générale, le traitement est réalisé tous les

10 mois sur les animaux domestiques, tels que les chiens et les chats.

Les méthodes selon l'invention peuvent également permettent de lutter contre des parasites de façon permanente dans un environnement dans lequel l'animal est soumis à une forte pression parasitaire où l'administration est à une fréquence bien

15 au-dessous d'une administration quotidienne dans ce cas.

Les animaux traités sont des animaux domestiques tels que les cochons, les moutons, les chevaux, les vaches, les chèvres, les chiens, les chats, les volailles et autres oiseaux ou autres mammifères.

20

Exemples

Exemple 1 : Formulation A

50 g de dinotefuran sont solubilisés dans 50 g de diméthylsulfoxyde (DMSO). La solution ainsi obtenue est stable d'un point de vue physico-chimique pendant au moins 3 mois à des températures comprises entre 4 et 40 °C.

Aucune cristallisation n'est observée lorsque cette solution est appliquée sur un chat ou un chien.

Exemple 2 : Formulation B

30 g de dinotefuran sont solubilisés dans 35g de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 35 g de N-Méthyl Pyrrolidone (NMP). La solution ainsi obtenue est stable d'un point de vue physicochimique pendant au moins 3 mois à des températures comprises entre 4 et 40 °C.

Aucune cristallisation n'est observée lorsque cette solution est appliquée sur un chat ou un chien.

Exemple 3 : Formulation C

40 g de dinotefuran et 4 g de pyriproxifen sont solubilisés dans 56 g de diméthylsulfoxyde (DMSO). Pour accélérer la solubilisation du dinotefuran et du pyriproxifen, le DMSO est préalablement chauffé à environ 45 °C.

La solution ainsi obtenue est stable d'un point de vue physico-chimique pendant au moins 3 mois à des températures comprises entre 4 et 40 °C.

Des pipettes sont remplies avec 0.6 mL de formulation C pour une étude d'efficacité contre les puces.

Exemple 4 : Formulation D

10 g de dinotefuran et 10 g de fipronil sont solubilisés dans 60 g de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 20 g de N-méthyl Pyrrolidone (NMP).

La solution ainsi obtenue est stable d'un point de vue physico-chimique pendant au moins 3 mois à des températures comprises entre 4 et 40 °C.

Aucune cristallisation n'est observée lorsque cette solution est appliquée sur un chat ou un chien.

Exemple 5 : Formulation E

10 g de dinotéfuran, 0.2 g d'ivermectine et 10 g de fipronil sont solubilisés dans 54.8 g de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 25 g de N-méthyl pyrrolidone (NMP).

La solution ainsi obtenue est stable d'un point de vue physico-chimique pendant au moins 3 mois à des températures comprises entre 4 et 40 °C.

Aucune cristallisation n'est observée lorsque cette solution est appliquée sur un chien.

Exemple 6 : Formulation F

10 10 g de dinotéfuran, 1 g de pyriproxifen et 54 g de perméthrine sont solubilisés dans 35 g de diméthylsulfoxyde (DMSO). Pour accélérer la solubilisation du dinotéfuran, du pyriproxifen et de la perméthrin, le DMSO est préalablement chauffé à environ 45 °C.

La solution ainsi obtenue est stable d'un point de vue physico-chimique pendant au moins 3 mois à des températures comprises entre 4 et 40 °C.

Des pipettes sont remplies avec 0.8 mL de formulation F pour une étude d'efficacité contre les puces et les tiques.

Exemple 7 : Formulation G

20 9 g de dinotéfuran, 1 g de pyriproxifen et 10 g de fipronil sont solubilisés dans 60 g de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 20 g de N-méthyl pyrrolidone (NMP).

La solution ainsi obtenue est stable d'un point de vue physico-chimique pendant au moins 3 mois à des températures comprises entre 4 et 40 °C.

Aucune cristallisation n'est observée lorsque cette solution est appliquée sur un chien ou un chat.

Exemple 8 : Rémanence formulation C

Une étude d'efficacité contre les puces est conduite en station sur des chats avec les pipettes de 0.6 mL obtenues dans l'Exemple 3 selon les recommandations de l'EMA référence EMEA/CVMP/EWP/005/2000-Rev.2.

Une efficacité contre les puces supérieure à 95% est obtenue au bout de 4 semaines.

L'effet rémanent de la composition pour application topique est ainsi clairement démontré.

Exemple 9 : Rémanence formulation F

Une étude d'efficacité contre les puces et les tiques est conduite en station sur des chiens avec les pipettes de 0.8 mL obtenues dans l'Exemple 6 selon les recommandations de l'EMA référence EMEA/CVMP/EWP/005/2000-Rev.2.

- 5 Au bout de 4 semaines, l'efficacité de la composition est supérieure à 95 % pour les puces et supérieure à 90% pour les tiques.

L'effet rémanent de la composition pour application topique est ainsi clairement démontré.

REVENDICATIONS

1. Une composition topique antiparasitaire comprenant une quantité efficace
5 de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes et une fraction de solvant comprenant au moins 35% de dimethylsulfoxyde (DMSO).
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la fraction de
10 solvant comprend au moins 40%, ou 45%, ou 50% ou 55% ou 60% de dimethylsulfoxyde (DMSO).
3. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de formulation en Pour-On,
Spot-On, ou Drop-On.
15
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que la formulation
en Pour-On, Spot-On, et/ou Drop-On se présente sous la forme d'un
conditionnement en pipette monodose.
- 20 5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes
caractérisée en ce que de néonicotinoïdes de la famille des tetrahydrofuranes est le
dinotéfuran.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,
25 caractérisée en ce que la proportion de dinotéfuran est comprise entre 10 et 70 %, 15 et 70 %, 20 et 70 %, 25 et 60 %, 30 et 60 %, entre 40 et 60%, entre 35 et 50 % en poids par rapport au pourcentage en poids de la composition.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,
30 caractérisée en ce que la proportion de dinotéfuran est d'environ 40%, 45%, 50%, ou 55% en poids par rapport au pourcentage en poids de la composition.
7. composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisé en ce qu'elle ne comprend pas d'inhibiteur de cristallisation.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est stable jusqu'à au moins 3 mois à des températures voisines de 0°C.

5

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle ne comprend pas d'eau.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents parasitocides additionnels.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le ou les agents parasitocides additionnels sont choisis parmi les acaricides, les inhibiteurs du développement des puces, des tiques, des galles, et/ou des endoparasites, les principes actifs contre les phébotomes, ou les ectoparasites des animaux domestiques.

12. Composition selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que le ou les agents parasitocides additionnels sont choisis parmi les dérivés des phénylpyrazoles, les pyréthrinoides, les régulateurs de la croissance des insectes et/ou un mélange de ceux ci.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que le dérivé des phénylpyrazoles est le fipronil.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation dans le contrôle, la prévention et/ou le traitement des infestations par les puces, les tiques, les galles, les mouches, les moustiques et/ou les phébotomes chez les animaux domestiques.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle administrée par application directe sur la peau ou le

pelage de l'animal, au niveau des omoplates ou sur une ligne dorsale partant de la base de la queue et remontant jusqu'au cou.

16. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,
5 caractérisée en ce que lesdits animaux domestiques sont les chiens et/ou les chats.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/052364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/341 A61K47/20 A61K9/00 A61P33/00 A01N51/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/109214 A2 (NORBROOK LAB LTD [GB]; REYNOLDS LOUISE [GB]) 30 September 2010 (2010-09-30) page 6, lines 20-25; claims 1,8-10,19-24; example 5 -----	1-16
A	EP 0 836 851 A1 (VIRBAC SA [FR]) 22 April 1998 (1998-04-22) page 5, lines 2-7; examples 11,12 -----	1-16
A	EP 1 609 362 A2 (BAYER HEALTHCARE AG [DE] BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE]) 28 December 2005 (2005-12-28) paragraphs [0011] - [0023]; examples 3-5 ----- -/--	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 February 2012

Date of mailing of the international search report

12/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tardi, Christine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/052364

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006 131751 A (NIPPON SODA CO) 25 May 2006 (2006-05-25) paragraphs [0003], [0035], [0048], [0051], [0053], [0055], [0072] -----	1-16
A	EP 1 625 791 A1 (NIPPON SODA CO [JP]) 15 February 2006 (2006-02-15) claim 1; examples 1-6 -----	1-16
X	WO 2006/121675 A1 (HARTZ MOUNTAIN CORP [US]; COTTRELL IAN WILLIAM [US]; MONRO CHRISTINE []) 16 November 2006 (2006-11-16) cited in the application paragraph [0063] - paragraph [0078] -----	1-16
X	WO 2007/127966 A2 (SUMMIT VETPHARM LLC [US]; COTTRELL IAN W [US]; AHN ALBERT [US]; DORNEV) 8 November 2007 (2007-11-08) claims 1-24; examples 2-12,16 -----	1-16
A	WO 2009/152597 A2 (SESPO IND E COM LTDA [BR]; DEL BIGIO MAURICIO [BR]) 23 December 2009 (2009-12-23) the whole document & US 2011/092560 A1 (DEL BIGIO MAURICIO [BR]) 21 April 2011 (2011-04-21) paragraphs [0018], [0019], [0020], [0024]; claims 1-3,12,13; example 9 -----	1-16
X	Summit VetPharm LLC: "Vectra for Dogs & Puppies", , 2009, XP002659302, Retrieved from the Internet: URL:http://www.summitvetpharm.com/File/VDP _Tech_Mono_22Jul09_w.pdf [retrieved on 2011-09-16] page 20 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/052364

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010109214 A2	30-09-2010	AU 2010227340 A1 EP 2421526 A2 KR 20110135409 A WO 2010109214 A2	10-11-2011 29-02-2012 16-12-2011 30-09-2010
EP 0836851 A1	22-04-1998	AU 5750198 A EP 0836851 A1 WO 9817277 A1	15-05-1998 22-04-1998 30-04-1998
EP 1609362 A2	28-12-2005	NONE	
JP 2006131751 A	25-05-2006	NONE	
EP 1625791 A1	15-02-2006	AT 467352 T AU 2004238150 A1 EP 1625791 A1 ES 2341543 T3 IL 171939 A JP 4505413 B2 KR 20060015264 A US 2006257440 A1 WO 2004100662 A1	15-05-2010 25-11-2004 15-02-2006 22-06-2010 31-01-2011 21-07-2010 16-02-2006 16-11-2006 25-11-2004
WO 2006121675 A1	16-11-2006	AU 2006244551 A1 EP 1883299 A1 WO 2006121675 A1	16-11-2006 06-02-2008 16-11-2006
WO 2007127966 A2	08-11-2007	NONE	
WO 2009152597 A2	23-12-2009	AU 2009260140 A1 BR PI0802255 A2 CA 2728325 A1 US 2011092560 A1 WO 2009152597 A2	23-12-2009 16-03-2010 23-12-2009 21-04-2011 23-12-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2012/052364

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/341 A61K47/20 A61K9/00 A61P33/00 A01N51/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A01N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2010/109214 A2 (NORBROOK LAB LTD [GB]; REYNOLDS LOUISE [GB]) 30 septembre 2010 (2010-09-30) page 6, ligne 20-25; revendications 1,8-10,19-24; exemple 5 -----	1-16
A	EP 0 836 851 A1 (VIRBAC SA [FR]) 22 avril 1998 (1998-04-22) page 5, ligne 2-7; exemples 11,12 -----	1-16
A	EP 1 609 362 A2 (BAYER HEALTHCARE AG [DE] BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE]) 28 décembre 2005 (2005-12-28) alinéas [0011] - [0023]; exemples 3-5 ----- -/--	1-16
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 29 février 2012		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 12/03/2012
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Tardi, Christine

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2012/052364

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JP 2006 131751 A (NIPPON SODA CO) 25 mai 2006 (2006-05-25) alinéas [0003], [0035], [0048], [0051], [0053], [0055], [0072] -----	1-16
A	EP 1 625 791 A1 (NIPPON SODA CO [JP]) 15 février 2006 (2006-02-15) revendication 1; exemples 1-6 -----	1-16
X	WO 2006/121675 A1 (HARTZ MOUNTAIN CORP [US]; COTTRELL IAN WILLIAM [US]; MONRO CHRISTINE []) 16 novembre 2006 (2006-11-16) cité dans la demande alinéa [0063] - alinéa [0078] -----	1-16
X	WO 2007/127966 A2 (SUMMIT VETPHARM LLC [US]; COTTRELL IAN W [US]; AHN ALBERT [US]; DORNEV) 8 novembre 2007 (2007-11-08) revendications 1-24; exemples 2-12,16 -----	1-16
A	WO 2009/152597 A2 (SESPO IND E COM LTDA [BR]; DEL BIGIO MAURICIO [BR]) 23 décembre 2009 (2009-12-23) le document en entier & US 2011/092560 A1 (DEL BIGIO MAURICIO [BR]) 21 avril 2011 (2011-04-21) alinéas [0018], [0019], [0020], [0024]; revendications 1-3,12,13; exemple 9 -----	1-16
X	Summit VetPharm LLC: "Vectra for Dogs & Puppies", , 2009, XP002659302, Extrait de l'Internet: URL:http://www.summitvetpharm.com/File/VDP _Tech_Mono_22Jul09_w.pdf [extrait le 2011-09-16] page 20 -----	1-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2012/052364

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2010109214	A2	30-09-2010	AU 2010227340 A1	10-11-2011
			EP 2421526 A2	29-02-2012
			KR 20110135409 A	16-12-2011
			WO 2010109214 A2	30-09-2010

EP 0836851	A1	22-04-1998	AU 5750198 A	15-05-1998
			EP 0836851 A1	22-04-1998
			WO 9817277 A1	30-04-1998

EP 1609362	A2	28-12-2005	AUCUN	

JP 2006131751	A	25-05-2006	AUCUN	

EP 1625791	A1	15-02-2006	AT 467352 T	15-05-2010
			AU 2004238150 A1	25-11-2004
			EP 1625791 A1	15-02-2006
			ES 2341543 T3	22-06-2010
			IL 171939 A	31-01-2011
			JP 4505413 B2	21-07-2010
			KR 20060015264 A	16-02-2006
			US 2006257440 A1	16-11-2006
			WO 2004100662 A1	25-11-2004

WO 2006121675	A1	16-11-2006	AU 2006244551 A1	16-11-2006
			EP 1883299 A1	06-02-2008
			WO 2006121675 A1	16-11-2006

WO 2007127966	A2	08-11-2007	AUCUN	

WO 2009152597	A2	23-12-2009	AU 2009260140 A1	23-12-2009
			BR PI0802255 A2	16-03-2010
			CA 2728325 A1	23-12-2009
			US 2011092560 A1	21-04-2011
			WO 2009152597 A2	23-12-2009
