

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **3 000 400**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
②① N° d'enregistrement national : **12 62823**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/4174 (2013.01)**, A 61 K 47/44, A 61 P 39/
00, 33/00

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②② Date de dépôt : 27.12.12.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 04.07.14 Bulletin 14/27.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : VIRBAC Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : MARTINS FANNY.

⑦③ Titulaire(s) : VIRBAC Société anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET ORES Société anonyme.

⑤④ **SUSPENSION HUILEUSE DE METRONIDAZOLE.**

⑤⑦ La présente invention se rapporte à une composition
pharmaceutique vétérinaire orale appétente consistant en
une suspension huileuse de métronidazole et comprenant
du métronidazole dans une huile comestible animale, végé-
tale ou minérale et à son utilisation pour le traitement des
diarrhées chez les animaux, notamment la giardiose, ou en-
core des maladies inflammatoires de l'appareil digestif.

FR 3 000 400 - A1



SUSPENSION HUILEUSE DE METRONIDAZOLE

La présente invention se rapporte à la mise au point d'une composition pharmaceutique vétérinaire à base de métronidazole qui présente une bonne appétence pour des animaux, et à son utilisation pour le traitement des diarrhées chez les animaux, notamment la giardiose, ou encore des maladies inflammatoires de l'appareil digestif.

La giardiose (appelée aussi giardiasse ou lambliaose) est une infection intestinale causée par le parasite *Giardia intestinalis*, ou *Giardia duodenalis*, (anciennement *Giardia lamblia*) qui est un protozoaire flagellé. *Giardia intestinalis* élit habituellement domicile dans les lacs, les cours d'eau, les étangs contaminés par les selles humaines et/ou animales. La forme végétative (ou trophozoïte) vit dans le duodénum et mesure 15 µm. La forme kystique se retrouve dans le colon et mesure environ 10 µm ; c'est la forme infectante qui vit dans le colon et qu'on retrouve dans les selles. Ce parasite est très résistant (il subsiste 2 mois à 8°C), la stérilisation habituelle des eaux de boisson n'est pas suffisante pour l'éliminer, en revanche, l'ébullition et la congélation les détruisent.

Certaines études décrivent une prévalence de 10 et 15% chez le chat et le chien respectivement. Les infections sont souvent asymptomatiques mais des diarrhées aiguës et chroniques persistantes ou intermittentes de type mucoïdes peuvent se développer. C'est une maladie surtout fréquente dans les communautés de chats où la transmission se fait de façon directe. Ce sont essentiellement les jeunes animaux qui sont atteints.

Les giardias sont mis en évidence en routine par l'examen direct de selles fraîches dans une solution saline et après coloration pour la mise en évidence de trophozoïtes, ou encore par concentration puis centrifugation d'échantillon pour la mise en évidence des kystes. Le diagnostic n'est pas toujours facile en raison de l'excrétion intermittente des trophozoïtes et kystes. Différents tests antigéniques sont également commercialisés.

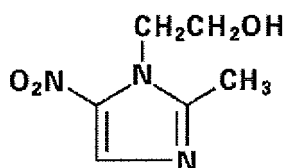
Les traitements recommandés sont notamment :

- l'administration de fenbendazole à une dose de 50 mg/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours ; c'est le traitement le plus adapté aux chatons et aux chiots ;

- l'administration de métronidazole à une dose de 25 mg/kg de poids corporel deux fois par jour pendant 5 jours.

Il est par ailleurs conseillé de décontaminer l'environnement de l'animal à l'aide de solutions à base d'ammoniaque et de le baigner pour éliminer les kystes qui seraient présents sur le pelage.

Le métronidazole est un antibiotique et un antiparasitaire appartenant aux nitroimidazoles.



Structure chimique du métronidazole

Il inhibe la synthèse des acides nucléiques et est utilisé pour le traitement des infections liées à des bactéries anaérobies ainsi qu'à des protozoaires. Il est efficace contre, entre autres : *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, les bactéries du genre *Clostridium* ou encore *Helicobacter pylori*.

Le métronidazole peut être administré sous forme orale, intraveineuse ou topique. Sous forme orale, il est absorbé et passe dans la circulation sanguine où il a une demi-vie de 6 à 8 heures.

Le métronidazole est usuellement prescrit par les vétérinaires pour traiter les diarrhées chez le chien, en particulier la giardiose, ainsi que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le chat.

Pourtant, il n'existe pas à l'heure actuelle de composition pharmaceutique vétérinaire et l'administration de métronidazole aux animaux se fait avec des médicaments destinés à l'Homme, le plus souvent sous forme de comprimés ; ceci pose plusieurs problèmes :

- la forme des médicaments humains doit généralement être modifiée pour la rendre compatible avec l'administration à un animal (dissolution d'un comprimé, par exemple) ;

- leur dose ne correspond pas à celle nécessaire à l'animal et doit donc être adaptée. En plus d'être une contrainte pour le soigneur de l'animal, ce « re-dosage » représente un risque d'erreur, voire de surdosage indésirable en métronidazole dont les

symptômes les plus courants sont vomissements, perte complète d'appétit, des problèmes de coordination, des étourdissements,...

- enfin, le métronidazole est un principe actif extrêmement amer ; c'est un produit qui a un arrière-goût métallique persistant qui entraîne de l'inappétence et du dégoût ; il est en conséquence difficile de faire accepter un médicament
5 comprenant du métronidazole à des animaux et d'obtenir une observance suffisante.

C'est pour pallier à ces désagréments que la Demanderesse a cherché à mettre au point une composition pharmaceutique vétérinaire orale comprenant du métronidazole qui se présente sous forme liquide car il s'agit d'une forme
10 pharmaceutique économique à produire et très facile à doser. Elle est ainsi parvenue à préparer une suspension huileuse de métronidazole qui, en plus d'être stable et de présenter une forme facilitant le dosage et l'administration orale à des animaux, s'avère avoir une excellente appétence.

Il est connu de l'état de la technique des formulations galéniques particulières pour masquer le goût de principes actifs qui le nécessitent ; par exemple, la
15 Demande Internationale WO 2004/058137 propose une telle formulation dans laquelle 15 à 30% du principe actif sont mélangés avec 60 à 80% d'un ester de glycérol ou d'un acide gras et d'un tensioactif, il est ensuite procédé au spray-cooling du mélange afin d'obtenir des particules solides d'une granulométrie inférieure à 350 µm.

Lors de la conduite de ses travaux de mise au point d'un médicament liquide, la Demanderesse a toutefois constaté que le mélange du principe actif avec l'ester de glycérol ou l'acide gras n'était pas indispensable pour que le médicament soit accepté par les animaux et qu'une suspension huileuse de particules de métronidazole ayant une taille spécifique était très bien acceptée par des animaux malgré l'absence
20 d'enrobage desdites particules. Le fait d'éviter l'enrobage présente des avantages évidents par rapport à l'état de la technique parmi lesquels on peut citer, par exemple, une réduction du nombre d'ingrédients et d'étapes nécessaires à la réalisation de l'enrobage qui résulte en une simplification de la fabrication et en une économie de coûts de production.

La présente invention se rapporte ainsi à une composition pharmaceutique vétérinaire orale consistant en une suspension huileuse de
30 métronidazole comprenant :

- entre 5 et 30% en poids/volume de métronidazole ; et
- entre 70 et 95% en poids/volume d'au moins une huile ;

caractérisée en ce que le métronidazole se présente sous forme de particules dont 90% ont un diamètre équivalent strictement supérieur à 6 μm ; de préférence 90% des particules de métronidazole ont un diamètre équivalent strictement supérieur à 6 μm et inférieur ou égal à 300 μm ; plus préférentiellement, 90% des particules de métronidazole ont un diamètre équivalent compris strictement entre 50 et 250 μm et encore plus préférentiellement, 90% des particules de métronidazole ont un diamètre équivalent compris strictement entre 90 et 200 μm ; le diamètre équivalent est mesuré par granulométrie laser.

La Demanderesse a en effet démontré expérimentalement, comme présenté dans les exemples qui suivent, que l'utilisation du métronidazole sous forme de particules ayant une gamme particulière de diamètre présente une très bonne appétence, en effet, les animaux acceptent de recevoir le traitement sans refus lorsqu'il leur est administré directement dans la gueule et prennent spontanément l'aliment supplémenté avec la suspension huileuse ou le consomment en totalité par rapport à un aliment non supplémenté; cette bonne acceptation n'est observée que lorsque le métronidazole est mis en suspension dans de l'huile, en effet, la Demanderesse a pu observer au cours des essais qu'elle a conduits que l'acceptation du métronidazole sous la même forme en suspension aqueuse n'est pas satisfaisante.

Etonnamment, et bien que cette gamme couvre des diamètres de particules assez importants, la Demanderesse a pu vérifier que la stabilité physique des suspensions huileuses de métronidazole selon l'invention est excellente et conforme aux exigences réglementaires.

De préférence, la teneur en métronidazole est comprise entre 8 et 17% en poids/volume.

La synthèse du métronidazole est connue depuis les années 1960 et elle est largement décrite dans l'état de la technique (« Synthesis and trichomonocidal action of metronidazole and its 4-nitroisomer », Pershin et al, Meditsinskaya Promyshlennost (1964), 18(10), 12-16, GB 939681, FR 1379915 ou US 3178446) ; ce principe actif peut également être commandé auprès de fournisseur de principes actifs.

L'huile utilisable selon l'invention est une huile comestible, animale, végétale ou minérale, elle peut être solide ou liquide à température ambiante ; on préfère toutefois les huiles liquides à partir de 15°C. Parmi les huiles végétales, peuvent être utilisées les huiles de soja, de coco, de palme, de tournesol ou leur mélange, ces huiles
5 peuvent également être modifiées ou dérivées comme dans les Miglyol® (SASOL), qui sont des esters dérivés d'acide gras, que l'on trouve par exemple dans l'huile de palme ou l'huile de coco, couplés avec de la glycérine ou du propylène glycol ; l'huile d'origine animale peut être choisie parmi les huiles de poisson, l'huile de foie de morue, et l'huile minérale peut être la paraffine. L'huile particulièrement adaptée à la mise en
10 œuvre de la présente invention est le Miglyol, en particulier, le Miglyol 812N.

La composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'invention peut en outre comprendre :

- entre 0,1 et 5% en poids/volume d'agent viscosant choisi par exemple parmi le mono, di ou tristéarate d'aluminium, la silice colloïdale hydrophile
15 (Aerosil 200), l'huile de ricin hydrogénée (Cutina HR ou Thixcin R) ; et/ou

- entre 0,1 et 5% en poids/volume d'au moins un agent tensio-actif choisi par exemple parmi : l'acide stéarique, le polysorbate 80 (Tween 80), ou tout autre tensio-actif non-ionique.

La composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'invention
20 peut encore comprendre :

- entre 0,1 et 15% en poids/volume d'un arôme naturel ou artificiel, préférentiellement entre 1 et 5% en poids/volume pour l'arôme naturel et entre 1 et 3% en poids/volume pour l'arôme artificiel ; on peut citer la poudre de foie de volaille, la levure de boulangerie, le sucralose, l'arôme de poulet, l'arôme d'anchois, l'arôme de
25 génoise, la levure de bière, les farines de viandes, les farines de poissons, les poudres de fromages ou dérivés du lait, et leur mélange ; cet arôme peut optionnellement être mélangé à un exhausteur de goût tel que le monosodium de glutamate ;

- entre 0,005 et 2% en poids/volume d'au moins un agent antioxydant, de préférence entre 0,01 et 0,5% en poids/volume choisi parmi le butylhydroxyanisole
30 (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), le gallate de propyle, le palmitate d'ascorbyle, l'alpha-tocophérol et leurs mélanges.

La composition selon l'invention peut en outre contenir des colorants alimentaires formulés classiquement selon les connaissances générales de l'Homme du métier.

Selon un autre de ses objets, la présente invention se rapporte à
5 l'utilisation des compositions pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin des animaux domestiques.

Dans le cadre de la présente invention, les animaux domestiques, ou animaux de compagnie, comprennent les chiens, les chats, les rongeurs (hamsters, souris, rats, furets par exemple), les chevaux ; les compositions selon l'invention sont
10 particulièrement adaptées au traitement des diarrhées et de la giardiose, elles sont également particulièrement adaptées au traitement des maladies inflammatoires de l'appareil digestif, comme la maladie inflammatoire du colon (IBD, pour Inflammatory Bowel Disease) chez le chien ou l'inflammation chronique de l'intestin chez le chat. Dans le cadre de ce type de traitement, les doses recommandées sont telles qu'elles
15 représentent un apport en métronidazole compris entre 10 et 15 mg/kg de poids corporel administrés en deux prises quotidiennes ; ce type de traitement dure généralement pendant 3 à 10 jours consécutifs, en particulier pendant 5 jours consécutifs.

La présente invention se rapporte également à l'utilisation des suspensions huileuses de métronidazole pour le traitement des diarrhées, en particulier
20 les diarrhées d'origine parasitaires ou virales, notamment la giardiose, chez les animaux domestiques, en particulier, chez le chien. Pour le traitement de ce type de pathologies, les doses recommandées sont telles qu'elles représentent un apport en métronidazole de l'ordre de 25 mg/kg de poids corporel administrés en deux prises quotidiennes ; généralement administré pendant 3 à 10 jours consécutifs, en particulier pendant 5 jours
25 consécutifs.

Les compositions sont particulièrement utiles au traitement des jeunes animaux ; on entend par jeune animal, un animal qui n'a pas atteint l'âge et la taille adulte ; cet âge varie selon les races animales considérées, dans le cadre de la présente invention, on considérera que jeune animal désigne un animal qui n'est pas adulte et qui
30 n'est pas capable de se reproduire ; le plus souvent, il s'agit d'animaux de moins de 8 mois, préférentiellement, de moins de 6 mois.

Ainsi, selon les animaux à traiter, la nature et l'intensité de leur trouble, les compositions selon l'invention devront assurer un apport en métronidazole compris entre 10 et 50 mg/kg de poids corporel, de préférence entre 20 et 30 mg/kg de poids corporel, administrés en deux prises quotidiennes.

5 La concentration et le volume des compositions selon l'invention sont adaptés en fonction des besoins thérapeutiques (maladie) et du poids de l'animal à traiter ; pour des raisons de commodité d'administration, on préférera toutefois des compositions ayant un volume compris entre 0,5 et 10 ml, de préférence entre 1 et 6 ml, encore préférentiellement inférieur à 3 ml.

10 Selon un mode de réalisation particulier, les compositions selon l'invention sont conditionnées dans un dispositif permettant le dosage ; notamment en flacon, par exemple, d'un volume compris entre 10 et 100 ml, avec un récipient de mesure permettant le dosage tel qu'un godet, une pipette ou une seringue graduée; la seringue présente l'avantage de permettre l'administration du médicament directement
15 dans la gueule de l'animal.

Les compositions selon l'invention présentent un avantage marqué de par leur facilité d'utilisation : la forme liquide permet un dosage facile et rapide ; elles peuvent ensuite être administrées directement dans la gueule de l'animal, par exemple à l'aide d'une pipette, déposées seules dans la gamelle de l'animal ou encore ajoutées à la
20 ration alimentaire de l'animal.

Le procédé de préparation des compositions selon l'invention est à ajuster en fonction de l'agent viscosant utilisé.

Par exemple, le cas particulier du mélange de monostéarate d'aluminium/acide stéarique nécessite un procédé mettant en œuvre une phase de
25 chauffage sous fort cisaillement puis d'une phase de refroidissement sous très faible agitation pour ne pas casser le gel. Selon un exemple particulier que l'homme du métier saura ajuster en fonction des ingrédients utilisés, le procédé peut utiliser un Rotor-stator et une cuve à double enveloppe et comprendre les étapes suivantes :

- Mélange sous agitation et chauffage de l'huile (par exemple, Miglyol) et de
30 l'antioxydant (par exemple, BHT) ;
- Ajout de l'acide stéarique lorsque la température atteint environ 50°C (cette température peut varier en fonction de l'échelle à laquelle est réalisée le procédé) ;

- Ajout du monostéarate d'aluminium quand la température atteint environ 90°C ;
- Maintient d'un fort cisaillement pendant 20 minutes à environ 120°C ;
- Refroidissement sous très faible agitation ;
- Ajout du métronidazole à une vitesse d'agitation faible mais permettant une bonne dispersion de l'actif ;
- Ajout de la matière appétante (par exemple, de la poudre de foie de volaille) à une vitesse d'agitation faible mais permettant une bonne dispersion de l'appétant.

Dans le cas où l'agent viscosant choisi conduirait à une suspension comme, par exemple, une silice, le procédé de préparation pourrait être conduit avec un Rotor-stator nécessaire et comporter les étapes suivantes :

- Mélange sous agitation et chauffage de l'huile (par exemple, Miglyol), de l'antioxydant (par exemple, BHT) et du tensioactif ;
- Ajout de la silice sous agitation ;
- Ajout du métronidazole sous agitation permettant une bonne dispersion de l'actif ;
- Ajout de la matière appétante (par exemple, de la poudre de foie de volaille) sous agitation permettant une bonne dispersion de l'appétant.

Là encore, il s'agit d'un exemple spécifique que l'homme du métier saura adapter en fonction de la géométrie des matériaux et des ingrédients utilisés.

EXEMPLES

Exemple 1

Les Inventeurs ont en premier lieu testé l'acceptance d'une suspension huileuse de métronidazole seule ; le but de cette étude est d'apprécier la prise spontanée de métronidazole sous forme de suspension huileuse (liquide) présenté seul dans la gamelle d'animaux.

La formulation testée a la composition suivante : 16,67% en poids par volume de métronidazole (avec D50 à 67 µm et D90 à 154 µm, ce qui signifie que 50% des particules de métronidazole ont un diamètre inférieur à 67 µm et que 90% des particules de métronidazole ont un diamètre inférieur à 154 µm) dans du Miglyol 812N, avec 2% en poids/volume de monostéarate d'aluminium, 4% en poids/volume d'acide stéarique, 5% en poids/volume de poudre de foie de volaille, 0.02% en poids/volume de BHT conditionné en flacon en verre brun.

Les essais de prise ont été réalisés sur trois chiens Beagle ayant un poids moyen de 10 kg ; le métronidazole est présenté pendant une heure aux chiens une fois par jour pendant 6 jours.

Chaque jour de traitement, chaque animal a reçu 3 ml/10 kg (le volume de produit administré par animal reste le même pour toute la durée de l'étude).

Sur les trois animaux testés, l'un a goûté la suspension les deux premiers jours, l'a reniflé les deux suivants et l'a ignoré les deux derniers jours ; les deux autres chiens ont tout consommé.

Conclusion : la suspension huileuse de métronidazole selon l'invention administrée chez le chien pendant 6 jours consécutifs présentée seul dans la gamelle a été bien appréciée par la majorité des animaux.

Exemple 2

Le but de l'étude est d'apprécier la prise de métronidazole sous forme liquide sur une quantité définie de croquettes.

La composition de chacune des suspensions de métronidazole testées est détaillée dans les tableaux ci-dessous qui indiquent également les caractéristiques de granulométrie du métronidazole.

Les essais de prise ont été réalisés sur des chiens Beagle ; ces chiens, ayant un poids moyen de 10 kg reçoivent 30 g de croquettes auxquelles est ajoutée la suspension de métronidazole.

Divers essais d'acceptance ont été conduits ; chacun de ces essais est réalisé sur 6 chiens en déposant une dose de suspension représentant un apport de 500 mg de métronidazole sur 30 g de croquettes ; la composition des suspensions testées, les caractéristiques du métronidazole utilisé ainsi que la consommation totale par les chiens sont détaillées dans les tableaux ci-dessous.

On entend par « prise totale », la quantité d'actif prise par le chien (suivi ou non de déglutition), et on entend par « consommation totale » la ration ingérée (déglutie) par le chien.

Il convient de souligner que l'évaluation de l'acceptance des produits testés est conduite dans des conditions strictes puisqu'elle repose sur leur consommation totale.

- Suspensions huileuses sans matière appétante :

Le Tableau I résume les essais réalisés avec des suspensions huileuses de métronidazole
5 à différentes granulométries qui ne comprennent pas de matière appétante :

Composition des suspensions huileuses testées	Metronidazole USP/PhEUR	16,67	16,67	16,67	16,67
	Granulométrie des particules de métronidazole	(tamisé 90µm) 90µm max	D50 : 67µm D90 : 154µm	D50 : 72µm D90 : 187µm	D50 : 98µm D90 : 223µm
	Miglyol 812 N	77,31	82,33	82,33	77,31
	Monostéarate d'aluminium	2,00	1,00	1,00	2,00
	Acide stéarique	4			4
	BHT	0,02			0,02
	Total (%)	100,00	100,00	100,00	100,00
résultats	% de prise totale	90	100	90	96,7
	% de consommation totale	53,3	73,3	73,3	60

Tableau I

Les résultats du Tableau I montrent une bonne acceptance de la
10 suspension sans appétant lorsqu'elle est ajoutée à des croquettes ; on observe que
l'acceptance dépend toutefois de la taille des particules de métronidazole, les meilleurs
résultats étant obtenus avec une D90 de 154 µm et de 187 µm.

Suspensions huileuses avec matière appétante avec ou sans exhausteur de gout :

Le Tableau II présente des essais similaires réalisés avec des suspensions huileuses de métronidazole comprenant une matière appétante (poudre de foie de volaille) :

5

Composition des suspensions huileuses testées	Metronidazole USP/PhEUR	16,67	16,67
	Granulométrie	D50 : 2.8µm D90 : 6µm	D50 : 2.8µm D90 : 6µm
	Miglyol 812 N	76,33	77,33
	Monostéarate d'aluminium	1,00	1,00
	Acide stéarique		
	BHT		
	Monosodium glutamate	1,00	
	Poudre de foie de volaille	5,00	5,00
	Total (%)	100,00	100,00
résultat	% de prise totale	90	90
	% de consommation totale	40	43,3

Tableau IIa

Composition des suspensions huileuses testées	Metronidazole USP/PhEUR	16,67	16,67	16,67	16,67	17,84	16,67	16,67
	Granulométrie	(tamisé sur 50µm)	(tamisé sur 90µm)	(tamisé sur 125µm)	(tamisé sur 150µm)	(tamisé sur 150µm)	(tamisé sur 150µm)	(tamisé sur 180µm)
	Miglyol 812 N	72,31	72,31	72,31	72,31	75,16	72,31	72,31
	Monostéarate d'aluminium	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
	Acide stéarique	4,00	4,00	4,00	4,00		4,00	4,00
	BHT	0,02	0,02	0,02	0,02		0,02	0,02
	Monosodium glutamate					1,00		
	Poudre de foie de volaille	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Total (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
résultat	% de prise totale	96,7	96,7	96,7	100	96,7	96,7	90
	% de consommation totale	56,7	56,7	50	60	83,3	60	56,7

Tableau IIb

Les Tableaux IIa et IIb montrent une bonne acceptation des suspensions huileuses de métronidazole sous réserve que celles-ci soient préparées avec une gamme particulière de granulométrie des particules de métronidazole.

Suspensions huileuses avec matière appétante à différentes teneurs en métronidazole

Metronidazole USP/PhEUR	16,67	12,5	10	8,33
Granulo	D50 : 67µm D90 : 154µm	D50 : 67µm D90 : 154µm	D50 : 67µm D90 : 154µm	D50 : 67µm D90 : 154µm
Miglyol 812 N	77,33	81,50	84,00	85,67
Monostéarate d'aluminium	1,00	1,00	1,00	1,00
Poudre de foie de volaille	5,00	5,00	5,00	5,00
Total (%)	100,00	100,00	100,00	100,00
% de prise totale	93,3	96,7	100	96,7
% de consommation totale	80	80	90	93,3

5

Tableau III

Ces résultats montrent que la teneur en métronidazole a une influence sur la consommation totale des suspensions ; cette consommation reste toutefois très satisfaisante dans les conditions testées.

L'ensemble de ces essais mis en œuvre confirment l'excellente
10 acceptation des suspensions huileuses de métronidazole selon l'invention.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique vétérinaire orale consistant en une suspension huileuse de métronidazole comprenant :

- entre 5 et 30% en poids/volume de métronidazole ; et
- entre 70 et 95% en poids/volume d'au moins une huile comestible animale, végétale ou minérale ;

caractérisée en ce que le métronidazole se présente sous forme de particules dont 90% ont un diamètre équivalent strictement supérieur à 6 μm .

2. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon la revendication 1, caractérisée en ce que 90% des particules de métronidazole ont un diamètre équivalent strictement supérieur à 6 μm et inférieur ou égal à 300 μm ; plus préférentiellement, 90% des particules de métronidazole ont un diamètre équivalent compris strictement entre 50 et 250 μm et encore plus préférentiellement, 90% des particules de métronidazole ont un diamètre équivalent compris strictement entre 90 et 200 μm

3. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que l'huile est choisie parmi les huiles de soja, de coco, de palme, le Miglyol®, l'huile de foie de morue, la paraffine et leur mélange.

4. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- entre 0,1 et 5% en poids/volume d'agent viscosant choisi parmi le mono, di ou tristéarate d'aluminium, la silice colloïdale hydrophile (Aerosil 200), l'huile de ricin hydrogénée ; et/ou
- entre 0,1 et 5% en poids/volume d'au moins un agent tensio-actif non ionique.

5. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,1 et 15% en poids/volume d'un arôme naturel ou artificiel.

6. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,005 et 2% en poids/volume d'au moins un agent antioxydant, de préférence entre 0,1 et 0,5% en poids/volume choisi parmi le butylhydroxyanisole (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), le gallate de propyle, le palmitate d'ascorbyle, l'alpha-tocophérol, et leurs mélanges.

7. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle est conditionnée dans un dispositif permettant son dosage.

8. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour utilisation dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin des animaux domestiques.

9. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour utilisation dans le traitement des diarrhées, en particulier les diarrhées d'origine parasitaires ou bactériennes des animaux domestiques.

10. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que la diarrhée d'origine parasitaire est la giardiose.

11. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour utilisation selon la revendication 9 ou la revendication 10, caractérisée en ce que l'animal est jeune.

12. Composition pharmaceutique vétérinaire orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour son utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que le jeune animal est un chien ou un chat.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 777405
FR 1262823

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	Wedgewood Pharmacy: "METRONIDAZOLE: ORAL OIL SUSPENSION", Internet Archive: Wayback Machine 31 décembre 2011 (2011-12-31), pages 1-2, XP055071326, Extrait de l'Internet: URL:http://web.archive.org/web/20111101164250/http://www.wedgewoodpetrx.com/items/metronidazole-oral-oil-suspension.html [extrait le 2013-07-15] * le document en entier * & Wedgewood Pharmacy: "METRONIDAZOLE: ORAL OIL SUSPENSION", 31 décembre 2011 (2011-12-31), pages 1-2, XP055071596, Extrait de l'Internet: URL:http://www.wedgewoodpetrx.com/items/metronidazole-oral-oil-suspension.html [extrait le 2013-07-16]	1-12	A61K31/4174 A61K47/44 A61P39/00 A61P33/00
A	Rosemont Pharmaceutical Ltd: "Norzol 200mg/5ml Oral Suspension", Patient information Leaflet 1 mars 2011 (2011-03-01), pages 1-4, XP055071604, Extrait de l'Internet: URL:http://www.medicines.org.uk/emc/pdfviewer.aspx?isAttachment=true&documentid=10594 [extrait le 2013-07-16] * le document en entier * ----- -/-	1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 juillet 2013		Tardi, Christine	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 777405
FR 1262823

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 03/099259 A1 (VIRBAC SA [FR]; JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; DERRIEU GUY [FR]; DELHO) 4 décembre 2003 (2003-12-04) * le document en entier *	1-12	
A	Mims/mydr: "Flagyl - Consumer Medicine Information", 1 septembre 2009 (2009-09-01), pages 1-2, XP055071616, Extrait de l'Internet: URL: http://www.mydr.com.au/cm/s/ReducedPDFs/CMR07087.pdf [extrait le 2013-07-16] * le document en entier *	1-12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 juillet 2013		Tardi, Christine	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

