

(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
2 février 2017 (02.02.2017)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2017/017091 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2016/067773
- (22) Date de dépôt international :
26 juillet 2016 (26.07.2016)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1557170 27 juillet 2015 (27.07.2015) FR
20 2015 103 926.3
27 juillet 2015 (27.07.2015) DE
- (71) Déposant : VIRBAC [FR/FR]; 13ème Rue Lid BP 27,
06511 Carros Cedex (FR).
- (72) Inventeurs : MARTINS, Fanny; 78 chemin Fournel Ba-
dine, 06160 Juan Les Pins (FR). JASMIN, Pierre; 955
chemin de la Billoire, 06640 Saint-Jeannet (FR).
- (74) Mandataire : CABINET NONY; 11 rue Saint-Georges,
75009 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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))



WO 2017/017091 A1

(54) Title : NOVEL VETERINARY COMPOSITIONS FOR THE SIMULTANEOUS PREVENTION AND TREATMENT OF ENDOPARASITES AND ECTOPARASITES

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS VÉTÉRINAIRES POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT SIMULTANÉ DES ENDOPARASITES ET ECTOPARASITES

(57) Abstract : The invention relates to a veterinary pharmaceutical composition comprising a combination of fipronil, selamectin and praziquantel in an acceptable pharmaceutical vehicle.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique vétérinaire comprenant, dans un véhicule pharmaceutique acceptable, une combinaison de fipronil, de selamectine et de praziquantel.

Nouvelles compositions vétérinaires pour la prévention et le traitement simultané des endoparasites et ectoparasites

La présente invention se rapporte au domaine des compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire destinées à la prévention et au traitement des infestations parasitaires chez les animaux. Plus particulièrement, la présente invention est destinée aux animaux de compagnie, encore plus précisément aux chiens et aux chats, et s'adresse préférentiellement à ces derniers.

10 ART ANTERIEUR

Les ectoparasites

Les animaux sont souvent infestés par un ou plusieurs parasites externes (ectoparasites) se nourrissant de sang ou de productions épidermiques tels que les puces, les tiques, les poux, les Trombicula, ou encore des acariens responsables de gales (Sarcoptes, Notoedres, Cheyletielles...).

Les puces sont des insectes dépourvus d'ailes, au corps comprimé latéralement et aux pattes très développées et adaptées au saut, qui vivent dans la fourrure des animaux. Les quelques 2 000 espèces répertoriées appartiennent à l'ordre des siphonaptères. En Europe, deux espèces principales sont recensées : la puce du chat et du chien (20 *Ctenocephalides felis*) et la puce du chien (*Ctenocephalides canis*). Les piqûres de puces provoquent des démangeaisons, chez l'animal comme chez l'homme. La salive de la puce (sécrétée à chaque piqûre) peut aussi, selon les individus, entraîner des réactions allergiques. Ces réactions se traduisent par diverses lésions cutanées et démangeaisons. Les puces du genre *Ctenocephalides* sont par ailleurs des hôtes intermédiaires de *Dipylidium* 25 *caninum*, qui est un ver parasite de l'intestin grêle du chien et du chat.

Les tiques (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyomma sp.*,...) sont des acariens, parasites occasionnels des animaux, plus rarement de l'Homme. Les morsures de tiques sont douloureuses et sont susceptibles de s'infecter. Une infestation massive peut causer une anémie. Mais le plus grave problème des tiques est qu'elles sont 30 vecteurs 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 (piroplasmoses à *Babesia sp.*), l'Ehrlichiose (*Ehrlichia canis*) et les Rickettsioses.

Les mallophages ou poux broyeur sont des petits insectes qui ne piquent pas les animaux, mais se nourrissent du tégument de leur hôte. Parmi eux, l'espèce

Trichodectes canis est particulièrement néfaste car elle est vecteur d'infestation par les vers de l'espèce *Dipylidium caninum*. Les poux de l'espèce *Felicola subrostratus* sont les seuls poux parasites du chat.

La gale est une maladie générée par la présence de minuscules parasites dans l'épiderme, de type *Notoedres sp*, *Sarcoptes sp* ou *Otodectes sp*. En particulier, le parasite *Otodectes cynotis* vit dans le conduit auditif et est responsable de la maladie appelée « gale des oreilles ». La gale est particulièrement difficile à combattre; elle requiert des traitements réitérés.

Pour se débarrasser de ces ectoparasites, différents traitements ont été mis au point afin de détruire à la fois les parasites adultes et les œufs.

En particulier, le fipronil, de formule chimique 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-4-(trifluorométhylsulfinyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile, est un puissant antiparasitaire permettant de lutter contre les infestations par les puces et les tiques. Cette molécule appartient à la famille des phénylpyrazolés.

Avantageusement, le fipronil peut être formulé de manière à être administré par voie topique, et avoir un effet rémanent, comme cela est présenté dans la demande WO 2010/070210.

Le produit commercial Frontline® combo est une solution organique de fipronil et de S-méthoprène, permettant des applications en « spot-on », c'est-à-dire en application topique en un seul point sur la peau de l'animal. Ce produit permet de traiter les infestations par les puces, les tiques et les poux broyeur (notamment ceux de l'espèce *Felicola subrostratus*).

Les endoparasites

Les animaux peuvent également être infestés par un ou plusieurs parasites internes (endoparasites) tels que les vers du cœur, les vers intestinaux comme le ténia (*Taenia taeniaeformis*), les dipylidium (*Dipylidium caninum*), les ankylostomes (*Ancylostoma tubaeforme*, *Ancylostoma braziliense*, *Uncinaria stenocephala*), les ascaris (*Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*), les trichures (*Trichuris sp*), les échinocoques (*Echinococcus sp*), ou encore les vers pulmonaires.

La dirofilariose, également appelée maladie des vers du cœur, est une maladie parasitaire affectant principalement les chiens et les chats, causée par *Dirofilaria immitis*,

un nématode (ou ver rond) du genre *Dirofilaria*. Les vers se trouvent principalement dans les artères pulmonaires, le cœur droit et la veine cave.

Les ténias ou *Tænias* sont de longs vers plats rubanés et segmentés, appartenant à la classe des Cestodes, parasites du tube digestif des vertébrés. Certaines espèces (*Taenia pisiformis* par exemple) affectent spécifiquement le chien ou le chat. Les tæniases peuvent entraîner des douleurs abdominales, des nausées, des troubles du transit intestinal ou encore des troubles de l'appétit.

Les vers ronds (nématodes) sont également des parasites courants. Parmi eux, l'ankylostome est un ver parasite qui vit dans le duodénum de son hôte, qui peut être un mammifère comme un chien ou un chat. Les espèces de *A. braziliense* et *A. tubaeforme* infestent les chats, alors que *A. caninum* infeste les chiens. Les ankylostomes sont beaucoup plus petits que d'autres vers ronds. Le principal symptôme d'une infestation par l'ankylostome est l'anémie, consécutive à la perte de fer et de protéines dans l'intestin. En effet, ces vers sucent le sang et endommagent la muqueuse.

Parmi les vers ronds, les ascaris (tels que *Toxocara canis* et *Toxocara cati*) sont des nématodes parasites, qui provoquent l'ascaridiose. Les symptômes provoqués par ces parasites sont notamment une croissance des petits (tels que les chiots, chatons) ralentie; une maigreur, un appétit irrégulier ou un manque d'appétit; un pelage terne et piqué; une perte de poils; de la diarrhée; et un prurit anal. Le diagnostic est généralement posé lors de l'examen des selles par un laboratoire.

Ces endoparasites sont traités par l'administration de vermifuges qui permettent d'éradiquer les parasites gastro-intestinaux. Parmi les vermifuges couramment utilisés, on peut citer les produits commerciaux tels que le Profender[®] contenant une combinaison d'emodepside et de praziquantel, et le Stronghold[®] contenant de la sélamectine.

Le praziquantel est un dérivé de la pyrazinoisoquinoléine et est efficace contre les vers plats (Cestodes) tels que *Dipylidium caninum*, *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus*, *Taenia taeniaforms* et *Taenia spp.*

Le produit commercial Profender[®] existe sous forme de solution pour application topique en « spot-on », destinée aux chats, ainsi que sous forme de comprimés à libération modifiée, destinés aux chiens.

La sélamectine est un composé semi-synthétique de la classe des avermectines. Elle agit en paralysant et/ou tuant un grand nombre de parasites invertébrés. La sélamectine a une activité adulticide, ovicide et larvicide contre les puces.

Le produit commercial Stronghold[®] est indiqué, chez les chiens et les chats, pour le traitement et la prévention des infestations par les puces (*Ctenocephalides spp.*) par une administration unique. Il est également indiqué dans la prévention de la dirofilariose (due à *Dirofilaria immitis*) par administration mensuelle du médicament, ainsi que pour le traitement de la gale des oreilles (due à *Octodectes cynotis*).

Chez les chats uniquement, Stronghold[®] est indiqué dans le traitement des infestations par les poux broyeur (*Felicola subroptatus*), le traitement des ascaridoses (*Toxocara cati*) et des ankylostomidoses intestinales.

Chez les chiens uniquement, Stronghold[®] est indiqué dans le traitement de la gale sarcoptique, des infestations par les poux broyeur (dues à *Trichodectes canis*), et le traitement des ascaridoses intestinales dues à *Toxocara canis*.

Traitements utilisés pour lutter contre les infestations parasitaires

Afin de lutter efficacement contre les parasites internes ou externes des animaux de compagnie, et de diminuer les prises médicamenteuses, des travaux sont actuellement menés pour proposer aux propriétaires des animaux des compositions pharmaceutiques comportant des associations de différents actifs. Ces combinaisons permettent notamment de traiter de façon concomitante les animaux infestés à la fois par des endoparasites et des ectoparasites.

La demande internationale WO 2010/109214 décrit des combinaisons comprenant quatre composés : un insecticide de type phenyl pyrazole (fipronil), une lactone macrocylique (moxidectine), un régulateur de croissance des insectes (méthoprène), et un dérivé d'isoquinoline 2-acyl-4-oxo-1, 2, 3, 6, 7, 11b-4H- pyrazino [2, 1a] (praziquantel). Ces principes actifs sont dilués dans un solvant tel que la N-méthyl pyrrolidone.

La demande internationale WO 2011/123773 décrit des combinaisons comprenant quatre composés : un agent 1-arylpyrazole (fipronil), une lactone macrocylique (éprinomectine), un régulateur de croissance des insectes (méthoprène), et un agent anthelminthique (praziquantel). Ces principes actifs sont dilués dans un solvant tel que

l'alcool benzylique ou la N-méthyl pyrrolidone ou leurs combinaisons. Cette composition peut être administrée de manière topique sous une forme en « spot-on ».

Bien que ces compositions quaternaires comprennent toutes une lactone macrocyclique, le choix de cette lactone est indifférent pour réaliser ces combinaisons pharmaceutiques.

Or, de façon surprenante, dans leur recherche d'une combinaison plus efficace pour la prévention et le traitement des endoparasites et des ectoparasites des animaux, notamment des animaux domestiques, les inventeurs ont mis en évidence qu'une lactone macrocyclique particulière, la sélamectine, présente une synergie d'action *in vivo* avec le fipronil en augmentant ses effets sur les puces, notamment en prolongeant son action dans le temps.

L'invention présente ainsi un produit pour la prévention et le traitement des infestations par des endoparasites et des ectoparasites chez les animaux, qui présente un large spectre d'action, qui soit facile à administrer, ayant une action à la fois rapide et rémanente.

L'invention présente également une composition vétérinaire stable, dont la conservation ne nécessite pas de précaution particulière, tout en garantissant un maintien de l'activité des principes actifs.

RESUME DE L'INVENTION

L'invention a pour objet des compositions pharmaceutiques vétérinaires pour une administration par voie topique, comprenant, dans un véhicule pharmaceutique acceptable, une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel.

L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique vétérinaire pour une administration par voie topique, qui consiste en une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel dans un véhicule pharmaceutique acceptable.

Selon un aspect préféré de l'invention, ladite composition vétérinaire comprend, en tant que véhicule pharmaceutique acceptable, un solvant choisi parmi les solvants suivants : N-méthyl pyrrolidone (NMP), alcool benzylique, Dowanol PM (2-Butoxyethanol), glycofurol, diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol), isopropylidène glycérol (Solketal), diméthyl isosorbide (DMI), propylène glycol monocaprylate (Capryol 90) ou l'un de leurs mélanges.

L'invention a également pour objet la composition vétérinaire telle que décrite ci-dessus, pour son utilisation en tant que médicament vétérinaire.

L'invention a également pour objet la composition vétérinaire telle que décrite ci-dessus, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des infestations par des endoparasites et ectoparasites.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique vétérinaire pour application topique comprenant, dans un véhicule pharmaceutique acceptable, une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel.

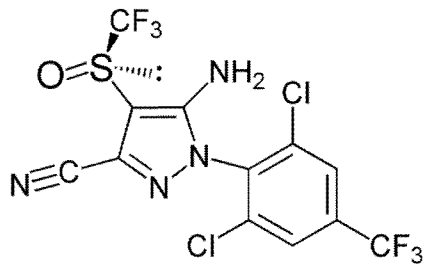
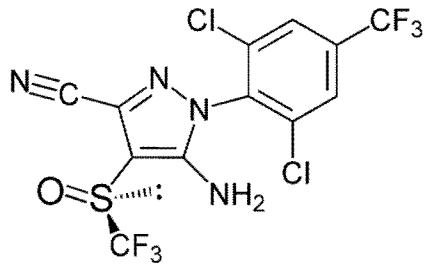
L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique vétérinaire pour une administration par voie topique, qui consiste en une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel dans un véhicule pharmaceutique acceptable et qui comprend éventuellement un ou plusieurs composés additionnels choisis parmi les agents antioxydants, les agents solubilisants, les promoteurs de pénétration, les agents viscosants, les agents conservateurs, les agents colorants et/ou opacifiants, les substance inappétantes ou répulsives et les parfums ou les composés odorants.

La Demanderesse s'est donné pour objectif d'associer trois principes actifs chimiquement différents, ayant des modes d'actions différents, au sein d'une composition chimiquement et physicochimiquement stable pendant plusieurs mois, qui soit formulée de manière à obtenir une activité optimale des principes actifs, sans préjudice de la qualité organoleptique du produit lorsqu'il est appliqué (notamment, l'absence de coulures intempestives ou de cristallisation importante des actifs à la surface de la peau ou des poils).

Les termes ci-dessous sont définis pour aider à une meilleure compréhension de l'invention.

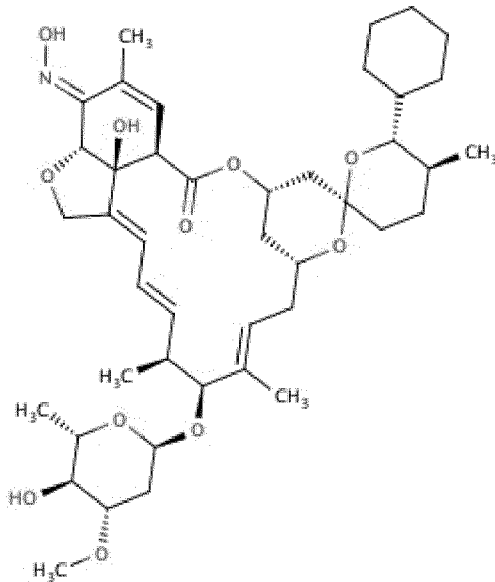
La molécule « Fipronil » agit en inhibant le complexe GABA des cellules nerveuses des arthropodes, bloquant ainsi le transfert des ions chlore au travers de la membrane aux niveaux pré- et post-synaptiques en se fixant dans le canal chlore. Elle provoque ainsi une activité incontrôlée du système nerveux central et la mort des insectes et des acariens. Elle agit principalement par contact avec les parasites. De numéro CAS

120068-37-3, elle existe sous la forme de deux énantiomères, dont les formules chimiques développées sont présentées ci-dessous (S, en haut et R, en bas) :



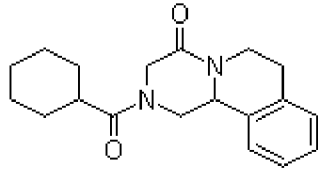
La molécule « Sélamectine » paralyse et tue un large éventail de parasites
 5 invertébrés, en modifiant la perméabilité des membranes cellulaires aux ions chlorures, ce qui perturbe la neurotransmission. Par conséquent, l'activité électrique des cellules nerveuses des nématodes et celle des cellules musculaires des arthropodes sont inhibées, d'où la paralysie et/ou la mort des parasites concernés. Elle agit principalement par voie systémique, les parasites étant touchés suite à leur consommation de sang de l'animal.

10 De numéro CAS 220119-17-5, elle présente la formule chimique suivante :



La molécule « Praziquantel » agit sur les parasites en modifiant la perméabilité de leurs membranes cellulaires aux ions calcium, ce qui bloque les fonctions

neuromusculaires du parasite, entraînant ainsi une paralysie suivie de la mort du parasite. Elle agit par voie systémique, les parasites étant touchés suite à leur consommation de sang de l'animal. De numéro CAS 55268-74-1, elle présente la formule chimique suivante :



5

Le terme « combinaison » désigne une association de plusieurs principes actifs, agissant de manière complémentaire et/ou synergique sur les endoparasites et/ou les ectoparasites infestant les animaux, notamment les animaux domestiques.

10 Selon un aspect particulier de l'invention, la composition pharmaceutique vétérinaire consiste en une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel. Cette composition ne comprend donc pas, outre le véhicule pharmaceutique acceptable, d'autres principes actifs.

15 Il est entendu que la composition selon l'invention peut être conservée sous forme de combinaison des trois principes actifs, et qu'elle peut être également préparée extemporanément par mélange des trois principes actifs conservés de manière séparée.

Par l'expression « de manière synergique », il est entendu au sens de l'invention que ladite synergie est observée dans des tests réalisés *in vivo* sur des animaux infectés. En effet, même s'il a été rapporté une synergie d'action entre deux composés *in vitro* sur la viabilité de puces de l'espèce *D. immitis* traitées par incubation avec lesdits
20 composés, ceci ne peut être comparé à une action au cours du temps lorsque lesdits composés sont déposés par application topique sur la peau de l'animal. Il est en effet bien connu de l'homme du métier que des résultats *in vitro* ne peuvent être extrapolés dans la plupart des cas à des applications *in vivo*, c'est-à-dire dans un environnement complexe car dépendant d'un grand nombre de facteurs physiques et physico-chimiques, susceptibles
25 d'altérer de manière indépendante l'activité de chacun des principes actifs utilisés en combinaison.

Le terme « infestation » désigne l'envahissement d'un organisme vivant par des parasites, notamment des endoparasites et/ou des ectoparasites.

30

Compositions vétérinaires

Les compositions selon l'invention délivrent une quantité efficace de trois composés actifs agissant de concert pour la prévention et le traitement des infestations parasitaires, en particulier agissant de façon simultanée pour la prévention et le traitement
5 des infestations par des endoparasites et des ectoparasites.

Par "quantité efficace", on entend une quantité suffisante d'une composition de l'invention pour éradiquer ou réduire le nombre de parasites infestant l'espèce hôte. Dans certains modes de réalisation, une quantité efficace de l'agent actif atteint au moins 80 % d'efficacité contre le parasite cible infestant l'espèce hôte. Dans d'autres modes de
10 réalisation, une quantité efficace de la substance active atteint au moins 90 % d'efficacité contre les parasites cibles. De préférence, une quantité efficace de l'agent actif permet d'atteindre au moins 95 %, au moins 98 % ou même 100 % d'efficacité contre le ou les parasites cibles.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la composition selon
15 l'invention comprenant du fipronil, de la sélamectine et du praziquantel, a une efficacité contre les puces pendant au moins environ 36 jours, au moins environ 43 jours, au moins environ 50 jours, ou au moins environ 57 jours.

La composition vétérinaire est destinée à être administrée par voie topique. Les compositions destinées à une administration topique comprennent notamment les solutions
20 cutanées telles que les solutions pour application en « pour-on » ou en « spot-on », les sprays, les compositions auriculaires, les shampoings, les crèmes, les pommades, les patches et les bains. De préférence, les actifs présents dans chacune de ces formulations sont solubilisés.

En médecine vétérinaire, l'administration d'un principe actif par voie topique
25 présente de nombreux avantages par rapport aux administrations orale et parentérale. En effet, outre que l'application d'une telle composition est extrêmement aisée, elle est, par ailleurs, exempte de toute contrainte d'asepsie et ne provoque chez les animaux ni douleur, ni stress ; enfin, elle présente l'avantage sur la forme orale de garantir la prise effective du principe actif par les animaux.

30 Néanmoins, l'administration topique sur l'animal nécessite dans certains cas certaines précautions: il est notamment nécessaire d'immobiliser l'animal pendant au moins une minute après l'application afin que le produit ne se déverse pas. Pour le confort

de l'animal et de son maître, il est naturellement préférable de ne pas répéter l'opération trop souvent.

Selon une mise en œuvre particulière de l'invention, la composition est adaptée pour une application locale cutanée en « spot-on ».

5 Selon cet aspect de l'invention, la composition se présente sous la forme d'une composition liquide ou solution cutanée, à appliquer en une seule fois, en un ou plusieurs points directement sur la peau de l'animal, généralement entre les omoplates, notamment chez le chien.

10 La composition liquide peut alors être conditionnée dans des récipients permettant le dosage de la composition, et dont le volume est inférieur ou égal à 25 ml, et de préférence compris entre 0,1 à 10 ml et plus préférentiellement compris entre 0,25 à 10 ml.

15 Selon ce mode de réalisation préféré, la composition pharmaceutique vétérinaire adaptée à une application en « spot-on » est de préférence conditionnée en pipettes mono-doses. Les pipettes peuvent être constituées d'un ou de plusieurs films dont le matériau constitutif peut être choisi parmi le polypropylène (PP), le polychlorure de vinyle 30 (PVC), le polychlorure de vinylidène, le cyclo-oléfine copolymère (COC), le polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE), ou leurs dérivés, pris seuls ou en mélange.

20 Selon cet aspect préféré de l'invention, la composition vétérinaire comprend les doses d'agents actifs suivantes :

- Fipronil : de 6 à 25 % en poids/volume ;
- Sélamectine : de 4 à 8 % en poids/volume ;
- Praziquantel : de 10 à 14 % en poids/volume.

25 Dans la présente description, sauf indication contraire, les gammes de pourcentage sont exprimées en poids par rapport au volume total de la composition. Il est à noter que les valeurs présentées sont entendues comme étant des valeurs approximatives ; ainsi « de 6 % à 25 % en poids/volume » signifie « de environ 6 % à environ 25 % ». Par ailleurs, il est entendu que les gammes incluent les bornes inférieures et supérieures telles qu'indiquées.

30 Selon un premier aspect, la composition vétérinaire selon cet aspect de l'invention comprend de 6 à 25 % ; ou bien de 6 à 20 % ; de 6 à 17 % ; de 6 à 15 % ; de 6 à 12 % ; ou de 6 à 10 % en poids/volume de fipronil.

Selon un deuxième aspect, la composition vétérinaire selon cet aspect de l'invention comprend de 4 à 8 %; ou bien de 5 à 7 % en poids/volume de sélamectine.

Selon un troisième aspect, la composition vétérinaire selon cet aspect de l'invention comprend de 10 à 14 %; ou bien de 11 à 13 % en poids/volume de praziquantel.

5 La composition vétérinaire selon cet aspect de l'invention peut être composée avantageusement des doses d'agents actifs suivantes :

- Fipronil : environ 8 % en poids/volume ;
- Sélamectine : environ 6 % en poids/volume ;
- Praziquantel : environ 12 % en poids/volume.

10

Solubilisation des composés

Un des principaux avantages de la composition vétérinaire selon l'invention est que les trois actifs sont solubilisés dans la composition. Chaque principe actif est en effet sous forme dissoute, c'est à dire dans un état moléculaire favorisant le passage transcutané et permettant l'effet systémique, notamment du praziquantel et de la sélamectine.

15

Le fipronil, dont l'activité réside dans le contact avec le parasite cible, est quant à lui est solubilisé afin de limiter les dépôts et de faciliter sa diffusion à la surface de la peau de l'animal, lui permettant ainsi d'avoir une efficacité optimale.

Cette forme solubilisée des trois principes actifs est obtenue grâce à un choix particulier de solvants, comme cela est décrit ci-dessous.

20

La composition peut être sous la forme d'une solution ou d'un mélange de deux phases non miscibles entre elles où les actifs seraient solubilisés dans une des phases. En particulier, une composition sous forme de shampoing comprendra comme solvant principal de l'eau, et la présence de tensio-actifs permettra de solubiliser les principes actifs dans ce solvant.

25

Selon un aspect préféré de l'invention, la composition vétérinaire est caractérisée en ce que le fipronil, la sélamectine et le praziquantel sont tous trois sous forme soluble dans la composition.

Le terme « soluble » désigne le fait que le principe actif est complètement sous forme dissoute dans son solvant, pour former un mélange homogène appelé solution. Selon cette appellation, il ne reste pas de résidu du principe actif sous forme solide.

30

Un des principaux avantages de l'invention réside dans le fait que plusieurs principes actifs sont réunis dans une même composition et qu'ainsi, par une seule administration topique sur un animal, de nombreux parasites, à la fois internes et externes, peuvent être détruits partiellement voire complètement à différents stades de leur développement.

Le terme « véhicule pharmaceutique acceptable » désigne un véhicule permettant de garantir à la fois la solubilité des trois principes actifs, une stabilité au cours du temps y compris dans des conditions de conservation aléatoires, et de permettre une application par voie topique de ces principes actifs qui devront se répartir de manière uniforme sur la peau et dans le pelage de l'animal, et/ou pénétrer dans la circulation sanguine de l'animal pour permettre le traitement des endoparasites.

Les compositions selon l'invention sont en effet destinées à une administration cutanée avec un passage systémique de deux principes actifs; lors de cette administration, la sélamectine et le praziquantel traversent la barrière cutanée et rejoignent le système sanguin.

Il est donc essentiel de choisir de manière adéquate le véhicule pharmaceutique de la composition selon l'invention, qui doit présenter les avantages suivants :

- permettre une parfaite dissolution des trois principes actifs ;
- garantir la stabilité des principes actifs au cours du temps ;
- permettre le passage de la barrière cutanée du praziquantel et de la sélamectine, destinés à rejoindre le système sanguin de l'animal traité ;
- permettre la diffusion et la répartition du fipronil sur le pelage de l'animal ;
- ne pas présenter de caractère toxique et en particulier ne pas irriter la peau de l'animal.

Il est connu que la stabilité de certains principes actifs peut être affectée lorsque ces principes actifs sont conditionnés à plusieurs dans une seule solution. Ceci est particulièrement vrai pour les avermectines, dont fait partie la sélamectine. Ces molécules sont en effet peu solubles dans l'eau et ne supportent pas des pH acides. Au contraire, de nombreux antiparasitaires nécessitent d'être conservés dans un milieu aqueux à pH acide pour présenter une stabilité optimale. Ainsi, le choix d'un véhicule adapté pour garantir la stabilité au cours du temps des trois principes actifs de la présente composition vétérinaire est une étape délicate et non prédictible.

De manière surprenante, un choix particulier de solvants permet non seulement la conservation des modes d'actions de ces trois actifs, mais aussi leur solubilisation et leur stabilisation dans la formulation.

5 Selon un aspect de l'invention, la composition vétérinaire est caractérisée en ce que le véhicule pharmaceutique acceptable est un solvant, préférentiellement un solvant organique.

Ce solvant organique pourra avantageusement être choisi parmi les solvants pharmaceutiquement acceptables ou leurs mélanges, tels que : la N-méthyl pyrrolidone (NMP), l'alcool benzylique, le Dowanol PM (2-Butoxyethanol), le glycofurol, la NN
10 diméthylacétamide, le diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol), l'isopropylidène glycérol (Solketal), le diméthyl isosorbide (DMI), le propylène glycol monocaprylate (Capryol 90) ou l'un de leurs mélanges.

Avantageusement, le solvant organique sera un mélange d'au moins deux solvants choisis parmi la N-méthyl pyrrolidone (NMP), l'alcool benzylique, le Dowanol
15 PM (2-Butoxyethanol), le glycofurol, la NN diméthylacétamide, le diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol), l'isopropylidène glycérol (Solketal), le diméthyl isosorbide (DMI), et le propylène glycol monocaprylate (Capryol 90).

Selon un aspect particulier de l'invention, le solvant sera constitué d'un mélange d'alcool benzylique et d'au moins un autre solvant organique, notamment choisi
20 parmi la N-méthyl pyrrolidone (NMP), le Dowanol PM (2-Butoxyethanol), le glycofurol, et la NN diméthylacétamide.

Selon un mode de réalisation préféré, le solvant est choisi parmi l'une des combinaisons de solvants organiques suivantes :

- alcool benzylique et N-méthyl pyrrolidone ;
- 25 - alcool benzylique et Dowanol PM ;
- alcool benzylique et glycofurol ;
- alcool benzylique et transcutol ;
- DMI et solketal ;
- glycofurol, capryol 90 et solketal ;
- 30 - capryol 90 et solketal.

Les proportions de chacun des solvants pourront varier et seront notamment comprises entre 20 % de solvant 1/ 80 % de solvant 2, ou bien 30 % de solvant 1/ 70 % de

solvant 2, ou bien 40 % de solvant 1 / 60 % de solvant 2, ou bien encore 50 % de chaque solvant, étant entendu que les pourcentages sont calculés sur le volume total de solvant, et non sur le volume de la composition vétérinaire.

Selon un mode de réalisation préférentiel, le solvant est constitué d'un mélange
5 d'alcool benzylique et de N-méthyl pyrrolidone (NMP).

Les proportions préférées respectives de ces solvants sont les suivantes :

- 50 % alcool benzylique / 50 % NMP ; ou bien

- 20 % alcool benzylique / 80 % NMP.

Une composition préférée selon l'invention comprend :

- 10
- Fipronil : de 6 à 25 % en poids/volume ;
 - Sélamectine : de 4 à 8 % en poids/volume ;
 - Praziquantel : de 10 à 14 % en poids/volume ;
 - Alcool benzylique : de 10 % à 40 % en poids/volume ; et
 - au moins un autre solvant organique, en quantité de 10 % à 60 % en
15 poids/volume.

Avantageusement, l'autre solvant organique est choisi parmi la N-méthyl pyrrolidone (NMP), le Dowanol PM (2-Butoxyethanol), le glycofurol, la NN diméthylacétamide, le diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol), l'isopropylidène glycérol (Solketal), le diméthyl isosorbide (DMI), et le propylène glycol monocaprylate
20 (Capryol 90).

L'invention a donc pour objet principal une composition pharmaceutique vétérinaire pour une administration par voie topique, qui consiste en une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel dans un véhicule pharmaceutique acceptable.

Cependant, les compositions selon l'invention pourront avantageusement
25 comprendre, en vue d'élargir ou de compléter les spectres d'action des actifs déjà présents dans les compositions selon l'invention, un ou plusieurs agents actifs supplémentaires, choisis préférentiellement parmi d'autres composés endoparasitocides et/ou ectoparasitocides.

L'homme du métier saura adapter les quantités efficaces des actifs en fonction
30 de la forme galénique de la composition.

La composition vétérinaire selon l'invention, adaptée pour une application topique, peut également comprendre des excipients et autres composés bien connus de l'homme du métier, tels que des antioxydants et des conservateurs.

La composition vétérinaire selon l'invention peut notamment comprendre au moins un composé additionnel choisi parmi :

- des agents antioxydants, destinés à inhiber l'oxydation à l'air dans la composition ;
- des agents solubilisants qui permettent la solubilisation des actifs, le nettoyage, ou encore qui permettent d'éviter les dépôts du fipronil sous forme de cristaux ;
- 10 - des promoteurs de pénétration cutanée pour favoriser le passage de la barrière cutanée et l'effet systémique du produit ;
- des agents viscosants utilisés en vue de faciliter l'étalement du produit et améliorer la répartition du produit ;
- des agents conservateurs ; utilisés afin de lutter contre une éventuelle
- 15 prolifération bactérienne ;
- des agents colorants et/ou opacifiants utilisés en vue de marquer l'animal traité ou en vue de masquer une évolution de la couleur du produit au cours du temps ;
- une substance inappétante ou répulsive qui évite le léchage par les animaux, lors d'une application topique ;
- 20 - des parfums ou des composés odorants, particulièrement utiles lorsque la composition sera un shampoing ou un bain.

A titre d'exemple préférés non limitatif, le solvant utilisé dans la composition selon l'invention au titre de véhicule pharmaceutique acceptable est choisi parmi :

- 25 • les pyrrolidones tels que le 2-pyrrolidone, ou la N-méthylpyrrolidone ;
- les carbonates cycliques tels que l'éthylène carbonate, le propylène carbonate, le butylène carbonate, ou la glycérine carbonate ;
- les éthers de glycol tels que l'éthylène glycol monoéthyl éther, l'éthylène glycol monométhyl éther, le dipropylène glycol monométhyl éther, le dipropylène glycol
- 30 monoéthyl éther, le diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol®), le diéthylène glycol monométhyl éther (Dowanol DPM), propylène glycol monoéthyl éther, le propylène glycol

monométhyl éther (Dowanol PM), le dipropylène glycol n-butyl éther, ou le diéthylène glycol monoéthyl éther acétate ;

- les alcools tels que l'alcool benzylique, l'éthanol, le méthanol, le propanol, le 2-propanol, le 1-butanol, le 2-butanol, le 1-pentanol, le 2-pentanol, ou le 3-pentanol ;

5 • les polyéthylènes glycols tels que le PEG 200, le PEG 300, ou encore le PEG 400 ;

- le diméthylsulfoxyde ;

- l'acétone, l'acétonitrile ;

- le butyldiglycol ;

10 • le diméthylacétamide, le monométhylacétamide, l'éthylacétamide ;

- le diméthylformamide ;

- le propylène glycol, l'éthylène glycol, le butylène glycol ;

- le diéthylphthalate ;

- la triacétine ;

15 • le méthyl acétate, l'éthyl acétate, le butyl acétate ;

- le diisobutyl adipate, le diisopropyl adipate ;

- le glycérol ;

- l'isopropylidène glycérol (Solketal) ;

- le triéthyl acétate glycérol ;

20 • le glycérol formol ;

- le diméthyl isosorbide (DMI), l'isosorbide dicaprylate ;

- le benzoate de benzyle, le benzoate d'éthyle, le C12-C15 alkyl benzoate ;

- l'éthyl lactate, l'éthyl oleate, l'éthyl heptanoate ;

- l'acide oléique ;

25 • les caprylocaproyl macrogol-8 glycérides, les oleoyl macrogol-6 glycérides ;

- le propylène glycol monocaprylate (Capryol 90 ou Capryol PGMC), propylène glycol monolaurate ;

- l'isopropyl myristate, l'isopropyl palmitate ;

- le Néopentyl glycol dicaprylate/dicaprate ;

30 • le PEG-4 diheptanoate ;

- le glycofurool ;

- l'eau ;
- les huiles végétales telles que l'huile de soja, l'huile de coton, les triglycérides capriques/capryliques (Miglyol 812 ou 810N) ;
- les huiles minérales telles que l'huile de vaseline ;
- 5 • les huiles semi-synthétiques ;
- les cires telles que cire d'abeille, cire de carnauba...
ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

La composition peut aussi comprendre un agent antioxydant. A titre d'exemple
10 non limitatif, on citera les agents antioxydants suivants :

- le butylhydroxyanisole ;
- le butylhydroxytoluène ;
- l'acide ascorbique, l'ascorbyl palmitate ;
- le métabisulphite de sodium ;
- 15 • le gallate de propyle ;
- le thiosulphate de sodium ;
- l'alpha tocophérol ;
- le monothioglycérol ;
ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

20

Comme solubilisants utilisables dans l'invention, on citera à titre d'exemple
non limitatif :

- les agents filmogènes tels que le polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyl et de vinylpyrrolidone ;
- 25 • les polyéthylènes glycols ;
- l'alcool benzylique ;
- le mannitol, le glycérol, le sorbitol ;
- les esters de sorbitan polyoxyéthylénés ;
- la lécithine ;
- 30 • le sodium carboxyméthylcellulose ;
- les dérivés d'acrylate tels que le méthacrylate ;

- les cyclodextrines
 - les surfactants anioniques: les stéarates alcalins (sodium, potassium, ammonium, calcium, triéthanolamine), le sodium abietate, les sulphates d'alkyle (sodium lauryl sulphate, sodium diotylsulphosuccinate, le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le
5 cétylsulfate de sodium) ;
 - les acides gras dérivés d'huile de coco ;
 - les surfactants cationiques: ions ammonium quaternaires, le bromide de cétyltriméthylammonium, l'hydrochloride d'octadécylamine ;
 - les surfactants non-ioniques: les esters de sorbitan, en particulier les esters
10 de sorbitan polyoxyéthylénés (polysorbate 80, éthers d'alkyle polyoxyéthylénés, stéarate de polyéthylène glycol, dérivés polyéthylénés d'huile de ricin, esters de polyglycérol, alcools gras polyoxyéthylénés, acides gras polyoxyéthylénés, copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène ;
 - les surfactants amphotères tels que les composés à base de bétaine lauryl-
15 substituée ;
- ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.
- Comme promoteurs de pénétration cutanée utilisables dans l'invention, on peut notamment citer, à titre d'exemple non limitatif :
- les glycérides polyglycolysés (Labrasol) ;
 - le limonène, α -pinène or Π -carène, qui sont des composés odorants ;
 - les alcools terpéniques tels que l' α -terpineol, le terpène-4-ol ou le carveol ;
 - les cétones terpéniques telles que le carvone, le pulegone, le piperitone ou le menthane ;
 - les oxydes terpéniques tels que l'oxyde de limonène, l'oxyde d' α -pinène, le
25 1,8-cineol et les composés liés ;
 - l'oxyde de cyclohexène ou l'oxyde de cyclopentène ;
 - l'éthyl 3-[acetyl(butyl)amino]propanoate (IR3535), le N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide (DEET) et leurs dérivés ;
 - l'alcool caprylique, le décyl-alcool, le 2-lauryl-alcool, l'alcool myristique,
30 l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, l'alcool isostéarylique, l'alcool oléique, l'alcool linolique et l'alcool linoléique ;

- Le diméthylacétamide ;
 - le Transcutol® (Diéthylène glycol monoéthyl éther) ;
 - le diméthylsulfoxyde ;
 - le diméthyl isorbide ;
- 5 • les agents chélatants ;
- ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

Comme agents viscosants utilisables dans l'invention, on peut citer en particulier :

- 10 • les polymères de polybutène ;
- La povidone ;
 - la maltodextrine ;
 - le polydextrate, les dextrates (EMDEX) ;
 - le carboxypolyméthylène (Carbomer®) ;
- 15 • les polyéthylènes glycols tels que le PEG 200, le PEG 300, ou encore le PEG 400 ;
- les celluloses, comme les hydroxypropyl celluloses ;
- ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

20 Comme conservateurs utilisables dans l'invention, on peut citer en particulier, à titre d'exemple non limitatif :

- le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium ;
 - l'acide benzoïque, l'alcool benzylique ;
 - le bronopol ;
- 25 • le butylparabène, l'éthylparabène, le méthylparabène, le propylparabène ;
- le cétrimide, la chlorhexidine, le chlorobutanol, le chlorocresol, le crésol, l'imidurée ;
- le phenol, le phenoxyéthanol, l'alcool phényléthylique ;
 - l'acetate de phenylmercure, le thimerosal, borate de phenylmercure, le
- 30 nitrate de phenylmercure ;

• le sorbate de potassium, le benzoate de sodium, le propionate de sodium, l'acide sorbique ;
ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

Comme colorants et/ou opacifiants utilisables dans l'invention, on peut citer en particulier :

- les colorants ou teintures ;
 - la laque d'aluminium ;
 - le caramel ;
 - les colorants à base d'oxyde de fer ;
 - l'oxyde de zinc ;
 - le dioxyde de titane ;
- ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

Il existe de nombreux autres composés remplissant ces fonctions bien connus de l'homme du métier. Par ailleurs, l'homme du métier, en s'appuyant sur ces connaissances générales, saura sélectionner les excipients nécessaires aux différentes formes galéniques envisagées dans la présente invention.

Kits vétérinaires

De manière préférentielle, la composition vétérinaire selon l'invention sera fournie à l'utilisateur sous la forme d'un kit comprenant ladite composition vétérinaire, ou les compositions décrites ci-dessus, conditionnée(s) de manière à être administrée(s) aisément, et comprenant également une notice indiquant les quantités à administrer en fonction du poids et de la condition de l'animal.

L'invention concerne également des kits vétérinaires comprenant, dans des conditionnements séparés, les composés fipronil, sélamectine et praziquantel, pouvant être combinés directement sur la peau de l'animal, afin de réaliser extemporanément la composition selon l'invention.

Ainsi, selon un mode de réalisation de l'invention, le praziquantel et le fipronil sont formulés ensemble dans une même composition, et appliqués de façon concomitante à une autre formulation comprenant de la sélamectine directement sur la peau de l'animal.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la sélamectine et le fipronil sont formulés ensemble dans une même composition, et appliqués de façon concomitante à une autre formulation comprenant du praziquantel directement sur la peau de l'animal.

5 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la sélamectine et le praziquantel sont conditionnés ensemble dans une même composition, et appliqués de façon concomitante à une autre formulation comprenant du fipronil directement sur la peau de l'animal.

10 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le fipronil est formulé et appliqué de façon concomitante à une formulation comprenant de la sélamectine et éventuellement à une autre formulation comprenant du praziquantel, directement sur la peau de l'animal.

L'invention est relative à l'action combinée de ces trois actifs, optionnellement avec un autre actif ayant une activité sur les ectoparasites ou les endoparasites.

15 Selon ce mode de réalisation de l'invention, une formulation comprenant la combinaison de fipronil, de praziquantel et de sélamectine et en outre une autre formulation comprenant au moins un actif supplémentaire ayant une activité sur les ectoparasites, dans un véhicule pharmaceutique acceptable et qui comprend éventuellement un ou plusieurs composés additionnels choisis parmi les agents antioxydants, les agents solubilisants, les promoteurs de pénétration, les agents viscosants, les agents conservateurs,
20 les agents colorants et/ou opacifiants, les substances inappétantes ou répulsives et les parfums ou les composés odorants, est appliquée sur la peau de l'animal.

Selon autre mode de réalisation de l'invention, une formulation consistant en une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel dans un véhicule pharmaceutique acceptable et qui comprend éventuellement un ou plusieurs composés
25 additionnels choisis parmi les agents antioxydants, les agents solubilisants, les promoteurs de pénétration, les agents viscosants, les agents conservateurs, les agents colorants et/ou opacifiants, les substances inappétantes ou répulsives et les parfums ou les composés odorants, d'une part et en outre une autre formulation comprenant au moins un actif supplémentaire ayant une activité sur les endoparasites, sont appliquées de façon
30 concomitante sur la peau de l'animal.

Utilisations de la composition vétérinaire

La composition vétérinaire décrite ci-dessus a notamment pour but d'être utilisée en tant que médicament vétérinaire. Ainsi, la présente invention concerne également ladite composition vétérinaire, pour son utilisation en tant que médicament vétérinaire.

En particulier, cette composition vétérinaire pourra être utilisé dans toutes sortes d'applications thérapeutiques et sur toutes les populations d'animaux, notamment les mammifères, tels que notamment des mammifères domestiques, et plus particulièrement des chats, chiens, hamsters, lapins, cochons d'inde, furets, et autres espèces mammifères listés dans l'arrêté du 11 août 2006, émanant du ministère de l'écologie et du développement durable (Ref DEVN0650509A – Journal Officiel de la République Française n° 233 du 7 octobre 2006, p.14920).

La présente composition peut être utilisée pour le traitement et/ou la prévention d'infestation de parasites chez les animaux, ce qui comprend les mammifères, les oiseaux, et les poissons. Préférentiellement, parmi les mammifères sont compris les ruminants, les équidés, les camélidés, les chiens, les chats, ainsi que les nouveaux animaux de compagnie (NAC), qui comprennent notamment les furets ou encore les rongeurs.

Il est entendu que la quantité de médicament à administrer peut varier en fonction du poids de l'animal considéré et de l'effet désiré, ainsi que de la posologie à adapter selon la fréquence du traitement. Ces dosages sont bien connus de l'homme du métier et seront aisément déterminables par celui-ci, en s'appuyant sur ses connaissances générales.

Selon un aspect particulier de l'invention, la composition vétérinaire décrite ci-dessus est utilisée dans la prévention et/ou le traitement des infestations par des endoparasites et ectoparasites.

En particulier, le terme « ectoparasites » désigne les puces du chat (*Ctenocephalides felis*) et du chien (*Ctenocephalides canis*), les poux broyeurs, les tiques (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyomma sp.*,...) et les parasites responsables de la gale, de type *Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.* ou *Otodectes sp.*

En particulier, le terme « endoparasites » désigne les ascaris (*Toxocara cati*, *Toxocara canis*), les vers du cœur, les ankylostomes et le ténia.

La composition vétérinaire pour son utilisation en tant que médicament est notamment caractérisée en ce qu'elle est destinée à être administrée à des animaux domestiques, notamment des chiens ou des chats.

5 La composition vétérinaire pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des infestations par des endoparasites et ectoparasites est notamment caractérisée en ce qu'elle est destinée à être administrée à des animaux domestiques, notamment à des chiens ou des chats. En particulier, la composition vétérinaire ou les composés faisant partie du kit vétérinaire sont caractérisés en ce que les composés sont administrés selon les doses suivantes :

- 10
- Fipronil : entre 0.1 et 100 mg/kg ; préférentiellement entre 1 et 20 mg/kg ; entre 2 et 17 mg/kg ; entre 3 et 15 mg/kg ; entre 3 et 10 mg/kg et encore plus préférentiellement à une dose d'environ 5 mg/kg de poids vif d'animal ;
 - Sélamectine : entre 0.1 et 100 mg/kg ; préférentiellement entre 1 et 12 mg/kg ; encore plus préférentiellement à une dose d'environ 6 mg/kg de poids vif

15 d'animal ;

 - Praziquantel : entre 0.1 et 600 mg/kg ; préférentiellement entre 1 et 200 mg/kg ; ou entre 5 et 100 mg/kg et plus préférentiellement à une dose comprise entre 12 et 60 mg/kg de poids vif d'animal.

20 Le poids vif d'un animal désigne le poids d'un animal vivant, sur pied, en conditions standardisées (le matin, à jeun depuis la veille).

25 La présente invention se rapporte également à une méthode destinée à traiter et/ou prévenir les infestations parasitaires, ou parasitoses, des animaux domestiques, consistant à administrer une composition selon l'invention à des animaux infestés ou bien à des animaux sains afin d'éviter leur infestation. La méthode selon l'invention permet également de réduire le taux d'infestation et de le maintenir bas.

EXEMPLES

30 La présente invention sera mieux comprise à l'aide des exemples présentés ci-dessous. Il est entendu toutefois que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

Exemple 1. Traitement contre les puces : effet synergique *in vivo* du fipronil et de la sélamectine

Des effets synergiques de l'administration conjointe de fipronil et de sélamectine sont observés dans le traitement de chats infestés par des puces (*C. felis*).

5 24 chats bien portants ont été infectés par une administration de puces (100 puces adultes) au jour (-2), puis divisés en quatre groupes :

1) chats infestés, non-traités ;

2) chats traités par fipronil : utilisation du produit commercial FIPROTEC, générique du FRONTLINE, commercialisé par CIPLA VET ;

10 3) chats traités par sélamectine : utilisation du produit commercial REVOLUTION, commercialisé par PFIZER ;

4) chats traités par la combinaison de fipronil et sélamectine.

L'administration des produits traitants se fait en une fois au Jour 0, par application en 'spot-on' sur la peau de l'animal. Les chats des groupes (2) et (3) ont reçu
15 une dose en un seul site entre les omoplates ; les chats du groupe (4) sont traités par dépôt sur deux sites, entre les omoplates et sous la tête.

Les solutions spot-on sont déposées dans la même zone sur l'animal, mais pas exactement au même endroit dans le but d'éviter d'éventuelles interactions entre les différents solvants présents dans chacun des deux produits, et qui auraient pu advenir si
20 l'application avait eu lieu exactement au même point.

Les doses administrées, telles que recommandées par les notices d'utilisation des fabricants, sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous :

Groupe	Référence commerciale du produit	Ingrédient actif	Dose (mg/kg de poids corporel)	Volume (ml/kg de poids corporel)
1	-	-	-	-
2	Fiprotec®	fipronil	5 mg/kg	0,052 ml/kg
3	Revolution®	sélamectine	6 mg/kg	0,100 ml/kg
4	Fiprotec® et Revolution®	fipronil et sélamectine	5 mg de fipronil et 6 mg de sélamectine / kg	0,052 ml/kg de Fiprotec® et 0,100 ml/kg de Revolution®

Tableau 1

Les chats sont ensuite ré-infestés une fois par semaine (Jour 7, Jour 14, Jour 28, Jour 35, Jour 42, Jour 49 et Jour 56).

5 Les puces sont ensuite retirées grâce à un peigne fin, par au moins deux passages complets du peigne sur la fourrure de l'animal ; et le nombre de puces vivantes est comptabilisé au Jour 1 (24 heures post-traitement) puis 24 heures après chaque ré-infestation, pour chaque groupe de chats.

Les résultats de dénombrement (comptage) de puces vivantes, présentées dans le tableau 2 ci-dessous, indiquent que :

- 10 - dans le groupe 1 non traité, le nombre de puces vivantes est compris entre 57.3 et 80.5, quel que soit le jour de comptage ;
- les groupes 2, 3 et 4 présentent de manière statistiquement significative moins de puces vivantes que le groupe 1.

15 Les résultats d'efficacité ont été calculés en pourcentage de puces vivantes par rapport au groupe contrôle (1) de chats non traités, et sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous :

	Groupe 1	Groupe 2 Comptage / Efficacité		Groupe 3 Comptage / Efficacité		Groupe 4 Comptage / Efficacité	
Jour 1	79,3	13,5	83 %	8,2	89,7 %	5,5	93,1 %
Jour 8	74,2	8,0	89,2 %	2,5	96,6 %	0,0	100 %
Jour 15	72,3	13,8	80,9 %	4,8	93,3 %	0,0	100 %
Jour 22	72,0	19,0	73,6 %	21,8	69,7 %	0,3	99,5 %
Jour 29	74,8	21,7	71,0 %	25,0	66,6 %	0,2	99,8 %
Jour 36	65,7	29,8	54,6 %	39,5	39,8 %	0,8	98,7 %
Jour 43	80,5	31,7	60,7 %	51,5	36,0 %	3,7	95,4 %
Jour 50	57,3	39,5	31,1 %	45,3	20,9 %	18,0	68,6 %
Jour 57	71,3	47,2	33,9 %	48,7	31,8 %	32,5	54,4 %

Tableau 2

Le tableau 3 ci-dessous présente la synthèse des résultats d'efficacité du traitement par rapport au groupe non-traité :

	D1	D8	D15	D22	D29	D36	D43	D50	D57
Fipronil 5 mg/kg	83,0	89,2	80,9	73,6	71,0	54,6	60,7	31,1	33,9
Sélamectine 6 mg/kg	89,7	96,6	93,3	69,7	66,6	39,8	36,0	20,9	31,8
Fipronil + Sélamectine	93,1	100,0	100,0	99,5	99,8	98,7	95,4	68,6	54,4

Tableau 3

5

Il ressort de ces résultats que :

- l'efficacité du fipronil (groupe 2) varie entre 31,1 % (50^{ème} jour) et 89,2 % (8^{ème} jour) ;
- l'efficacité de la sélamectine (groupe 3) varie entre 20,9 % (50^{ème} jour) et 96,6 % (8^{ème} jour) ;
- l'efficacité de la combinaison fipronil et sélamectine (groupe 4) varie entre 54,4 % (57^{ème} jour) et 100 % (8^{ème} et 15^{ème} jours).

15 Il apparait donc que l'efficacité de la combinaison fipronil et sélamectine est supérieure, quel que soit le jour de comptage des puces, à l'efficacité observée pour les produits utilisés séparément. En particulier, aux 36^{ème} et 50^{ème} jours, le pourcentage d'efficacité est supérieur à celui observé avec le fipronil ou la sélamectine utilisés seuls.

20 L'effet synergique entre ces deux composés, en termes d'efficacité du traitement contre les puces du chat, est donc démontré expérimentalement *in vivo* par les résultats des tableaux 2 et 3.

Exemple 2. Choix d'un solvant adapté

25 La solubilité de ces trois molécules chimiques : fipronil, sélamectine et praziquantel, a été testé dans différents solvants afin de déterminer le solvant idéal pour obtenir la solubilité complète des doses souhaitées des principes actifs.

Dans le tableau 4 ci-dessous, le + indique que la dose indiquée en titre est soluble, le - qu'elle ne l'est pas, le +/- indiquant une solubilité partielle, et NM signifie non mesuré.

	N° CAS	Praziquantel 12 %	Fipronil 8.4 %	Sélamectine 6 %
Alcool benzylique	100-51-6	+	+/-	+
NMP	872-50-4	+	+	+
Isopropylidène glycérol (Solketal)	100-79-8	+	+/-	+
Ethanol	64-17-5	+/-	+/-	+
Alcool isopropylique	67-63-0	-	-	+
Propylène carbonate	108-32-7	-	+	+/-
Transcutol (Diéthylène glycol monoéthyl éther)	111-90-0	-	+	+
Propylène glycol monométhyl éther (Dowanol PM)	107-98-2	-	+	+
Diéthylène glycol monoéthyl éther acétate	112-15-2	-	+	NM
NN diméthylacétamide (DMAC)	127-19-5	+	+	+
NN Diméthylisosorbide (DMI)	5306-85-4	-	+	+
Isopropyl myristate (IPM)	110-27-0	-	-	NM
Monopropylène glycol (MPG)	57-55-6 (racémique)	-	-	NM
Butylène glycol	107-88-0	-	-	NM
Dipropylène glycol méthyl éther (Dowanol DPM)	34590-94-8	-	-	+
Glycérine	56-81-5	+	-	-
Glycérol formol	99569-11-6	+	+	-
Glycofurol (tétraglycol)	31692-85-0	+/-	+	+
Isopropyl palmitate (Liponate IPP)	142-91-6	-	-	+/-
Isosorbide dicaprylate (Synovea)	64896-70-4	-	-	+

DOI)				
C12-C15 alkyl benzoate (Liponate NEB)	68411-27-8	-	-	+/-
Néopentyl glycol dicaprylate/dicaprate (Liponate NPGC2)	70693-32-2	-	-	+
PEG-4 diheptanoate (Liponate 2- DH)	70729-68-9	-	+/-	+
Caprylocaproyl macrogol-8 glycérides (Labrasol)	73398-61-5	-	+/-	+
Propylène glycol monocaprylate (Capryol 90)	85883-73-4	+/-	-	+
Propylène glycol monocaprylate (Capryol PGMC)	85883-73-4	-	-	+
Propylène glycol monolaurate (Lauroglycol 90)	27194-74-7 or 142-55-2	-	-	+
Propylène glycol monolaurate (Lauroglycol FCC)	27194-74-7 or 142-55-2	-	-	+
Oleoyl macrogol-6 glycérides (Labrafil M1944CS)	69071-70-1	-	-	-
Eau		-	NM	NM
Triglycérides capriques/capryliques (Miglyol 810N)	73398-61- 5	-	NM	NM
Ethanol / Eau 1 :1		-	-	NM
Alcool isopropylique/Eau 1 :1		-	-	NM

Tableau 4

Il apparaît à la lecture de ce tableau que les deux solvants permettant une solubilisation efficace des trois principes actifs sont :

- la N-méthyl pyrrolidone, et
- la NN diméthylacétamide.

5

L'alcool benzylique semble être également un bon solvant, à améliorer pour obtenir le fipronil sous une forme complètement soluble.

Des combinaisons de différents solvants peuvent néanmoins permettre d'obtenir une solubilisation et une stabilité des principes actifs dans la composition.

Le tableau 5 ci-dessous présente des compositions comprenant des combinaisons de solvants, qui permettent toutes d'obtenir les trois composés actifs sous forme soluble.

Pour chaque mélange de solvants, les aspects suivants ont été testés :

- 5 - tolérance cutanée : le test est réalisé avec les formules sans actifs (placebo) puis, si pas de problème identifié, avec les formules avec actifs et mesure des réactions observées (3 animaux testés pour chaque formule). Le terme 'à optimiser' signifie qu'un animal sur trois présente des effets cutanés sans gravité.
- « Crash test » : test de stabilité, effectué en 'conditions accélérées' en plaçant
10 les compositions à 50 °C pendant 14 jours.
- Cristallisation à 5 °C : mesure de la précipitation éventuelle après mise en solution dans le solvant : le test est réalisé en plaçant la composition une nuit à 5 °C, pour mettre en évidence les solutions non stables.
- Risque cancérigène (statut CMR des solvants).

15

Les résultats sont indiqués ainsi : V/C : validé et/ou conforme ; NV ou NC : non validé ou non conforme ; A optimiser. Les chiffres indiquent les pourcentages en poids/volume.

	Séla mect ine	Prazi quan tel	Fipr onil	Alcool benzyliq ue	NMP	Dowa nol PM	Glyco- furol	Tolé- rance cutanée	Crash -test	Cristalli- sation à 5°C	Statut CMR des solvants
Formule 1	6	12	8,4	36,8	36,8	/	/	V / C	V / C	A optimiser	NV ou NC
Formule 2	6	12	8,4	55,2	/	18,4	/	A optimiser	V / C	V / C	V / C
Formule 3	6	12	8,4	18,4	/	/	55,2	V / C	V / C	A optimiser	V / C
Formule 3	6	12	16,8	32,6	32,6	/	/	/	V / C	V / C	NV ou NC

20

Tableau 5

Il ressort de ce tableau que les combinaisons de solvants et de principes actifs, aux doses présentées, permettent d'obtenir les compositions selon l'invention présentant les avantages mentionnés dans la présente description.

5

Exemple 3. Exemples de formulations selon l'invention

Les chiffres dans le tableau 6 ci-dessous indiquent les pourcentages en poids/volume.

	Formule A	Formule B	Formule C	Formule D
Sélamectine	6	6	6	6
Praziquantel	12	12	12	12
Fipronil	8.4	8.4	8.4	16.8
Alcool benzylique	36.8	55.2	18.4	32.6
N-méthyl pyrrolidone (NMP)	36.8	/	/	32.6
2-Butoxyethanol (Dowanol PM)	/	18.4	/	/
Glycofurol	/	/	55.2	/

Tableau 6

10

REFERENCES BREVETS

WO 2010/070210

WO 2010/109214

WO 2011/123773

15

REVENDICATIONS

1. Composition vétérinaire pour application topique comprenant, dans un véhicule pharmaceutique acceptable, une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel.

2. Composition vétérinaire selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est adaptée pour une application locale cutanée en « spot-on ».

3. Composition vétérinaire selon la revendication 2, comprenant les doses d'agents actifs suivantes :

- Fipronil : de 6 à 25 % en poids/volume ;
- Sélamectine : de 4 à 8 % en poids/volume ;
- Praziquantel : de 10 à 14 % en poids/volume.

4. Composition vétérinaire selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le fipronil, la sélamectine et le praziquantel sont tous trois sous forme soluble dans la composition.

5. Composition vétérinaire selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le véhicule pharmaceutique acceptable est un solvant est choisi parmi les solvants suivants : N-méthyl pyrrolidone (NMP), alcool benzylique, Dowanol PM (2-Butoxyethanol), glycofurol, NN diméthylacétamide, diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol), isopropylidène glycérol (Solketal), diméthyl isosorbide (DMI), propylène glycol monocaprylate (Capryol 90) ou l'un de leurs mélanges.

6. Composition vétérinaire selon la revendication 5, caractérisée en ce que le solvant est constitué d'un mélange de N-méthyl pyrrolidone (NMP) et d'alcool benzylique.

7. Composition vétérinaire selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle consiste en une combinaison de fipronil, de sélamectine et de praziquantel dans le véhicule pharmaceutique acceptable et qui comprend éventuellement un ou plusieurs composés additionnels choisis parmi les agents antioxydants, les agents solubilisants, les promoteurs de pénétration, les agents viscosants, les agents conservateurs, les agents colorants et/ou opacifiants, les substances inappétantes ou répulsives et les parfums ou les composés odorants.

8. Composition vétérinaire selon l'une des revendications 1 à 7, pour son utilisation en tant que médicament vétérinaire.

9. Composition vétérinaire selon l'une des revendications 1 à 8, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des infestations par des endoparasites et ectoparasites.

10. Composition vétérinaire pour son utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que les ectoparasites sont choisis parmi les puces, les tiques, les poux broyeurs, et les parasites responsables de la gale, et les endoparasites sont choisis parmi les ascaris, les vers du cœur, les ankylostomes et le ténia.

11. Composition vétérinaire pour son utilisation selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être administrée à des chiens ou des chats.

12. Composition vétérinaire pour son utilisation selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisée en ce qu'elle est administrée selon les doses suivantes :

- Fipronil : entre 0.1 et 100 mg/kg ; préférentiellement entre 1 et 20 mg/kg ; entre 2 et 17 mg/kg ; entre 3 et 15 mg/kg ; entre 3 et 10 mg/kg et encore plus préférentiellement à une dose d'environ 5 mg/kg de poids vif d'animal ;
- Sélamectine : entre 0.1 et 100 mg/kg ; préférentiellement entre 1 et 12 mg/kg ; encore plus préférentiellement à une dose d'environ 6 mg/kg de poids vif d'animal ;
- Praziquantel : entre 0.1 et 600 mg/kg ; préférentiellement entre 1 et 200 mg/kg ; ou entre 5 et 100 mg/kg et plus préférentiellement à une dose comprise entre 12 et 60 mg/kg de poids vif d'animal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/067773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/415 A61K31/498 A61K31/7048 A61P33/00 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				
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	US 2011/245191 A1 (ROSENTEL JR JOSEPH K [US] ET AL) 6 October 2011 (2011-10-06) cited in the application claims -----	1-12		
X,P	DE 20 2015 103926 U1 (VIRBAC [FR]) 15 September 2015 (2015-09-15) the whole document -----	1-12		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 18 October 2016	Date of mailing of the international search report 26/10/2016			
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 Hoff, Philippe			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2016/067773

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011245191 A1	06-10-2011	AP 3233 A AR 081754 A1 AU 2011234984 A1 BR 112012025203 A2 CA 2793880 A1 CL 2012002764 A1 CN 102869253 A CN 104757004 A CO 6630175 A2 CR 20120483 A EA 201201371 A1 EP 2552201 A1 JP 2013523773 A KR 20130025396 A NZ 602721 A NZ 628874 A RU 2012146731 A SG 184171 A1 TW 201138629 A UA 108641 C2 US 2011245191 A1 US 2016220566 A1 WO 2011123773 A1 ZA 201207073 B	30-04-2015 17-10-2012 25-10-2012 08-09-2015 06-10-2011 25-01-2013 09-01-2013 08-07-2015 01-03-2013 11-01-2013 29-03-2013 06-02-2013 17-06-2013 11-03-2013 29-08-2014 24-12-2015 10-05-2014 30-10-2012 16-11-2011 25-05-2015 06-10-2011 04-08-2016 06-10-2011 23-12-2014

DE 202015103926 U1	15-09-2015	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/EP2016/067773
--

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/415 A61K31/498 A61K31/7048 A61P33/00 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		
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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2011/245191 A1 (ROSENTEL JR JOSEPH K [US] ET AL) 6 octobre 2011 (2011-10-06) cité dans la demande revendications	1-12
X,P	DE 20 2015 103926 U1 (VIRBAC [FR]) 15 septembre 2015 (2015-09-15) le document en entier	1-12
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	"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	
"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)	"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	
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	"&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
18 octobre 2016	26/10/2016	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hoff, Philippe	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2016/067773

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2011245191 A1	06-10-2011	AP 3233 A	30-04-2015
		AR 081754 A1	17-10-2012
		AU 2011234984 A1	25-10-2012
		BR 112012025203 A2	08-09-2015
		CA 2793880 A1	06-10-2011
		CL 2012002764 A1	25-01-2013
		CN 102869253 A	09-01-2013
		CN 104757004 A	08-07-2015
		CO 6630175 A2	01-03-2013
		CR 20120483 A	11-01-2013
		EA 201201371 A1	29-03-2013
		EP 2552201 A1	06-02-2013
		JP 2013523773 A	17-06-2013
		KR 20130025396 A	11-03-2013
		NZ 602721 A	29-08-2014
		NZ 628874 A	24-12-2015
		RU 2012146731 A	10-05-2014
		SG 184171 A1	30-10-2012
		TW 201138629 A	16-11-2011
		UA 108641 C2	25-05-2015
		US 2011245191 A1	06-10-2011
		US 2016220566 A1	04-08-2016
		WO 2011123773 A1	06-10-2011
		ZA 201207073 B	23-12-2014

DE 202015103926 U1	15-09-2015	AUCUN	
