



CONFÉDÉRATION SUISSE  
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 693 732 A5

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>: A 01 N 047/02  
A 01 N 043/56

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 00501/99

㉒ Date de dépôt: 15.09.1997

㉓ Priorité: 19.09.1996 FR 96/11446

㉔ Brevet délivré le: 15.01.2004

㉕ Fascicule du brevet  
publié le: 15.01.2004

㉗ Titulaire(s):  
MÉRIAL, 17, rue Bourgelat  
69002 Lyon (FR)

㉘ Inventeur(s):  
Anne-Marie Huet, Résidence La Boisseraie,  
Bâtiment G, Appartement 41, 50, rue Pradal  
31400 Toulouse (FR)  
Bruno Julia, 23, avenue de Lombez  
31300 Toulouse (FR)  
Jean-Pierre Etchegaray, 124, rue Reguelongue  
31100 Toulouse (FR)  
André Veil, 4, impasse de Plaisance  
31270 Cugnaux (FR)  
Philippe Jeannin, 104, chemin de la Peyrette  
31170 Tournefeuille (FR)

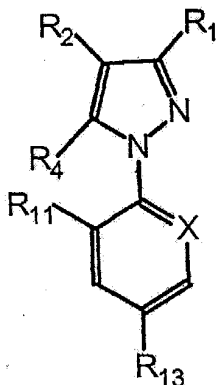
㉙ Mandataire:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG  
Patentanwälte, Holbeinstrasse 36-38  
4051 Basel (CH)

㉚ Demande internationale:  
PCT FR 1997/001548 15.09.1997

㉛ Publication internationale:  
WO 1998/011780 26.03.1998

⑤④ Composition parasiticide pour petits mammifères.

⑤⑦ Composition pour lutter contre les parasites et notamment les ectoparasites et les endoparasites de petits mammifères et notamment des chiens et des chats, comprenant, d'une part d'au moins un composé A appartenant à la formule (I):



(I)

et, d'autre part, d'au moins un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique, dans un véhicule assurant une efficacité parasiticide de longue durée pour des parasites tels que la puce et les vers.



## Description

La présente invention a trait à un perfectionnement des procédés de lutte contre des parasites des animaux, à savoir des parasites des petits mammifères et des oiseaux, et notamment les insectes ectoparasites et les endoparasites, notamment filaires et vers.

Elle a trait également à une nouvelle composition pour cet usage, sur la base d'une combinaison associant, de façon synergique, des parasitocides déjà connus. Elle a enfin trait à l'utilisation de tels parasitocides déjà connus pour la préparation d'une composition contre les parasites et, notamment, les associations de parasites précitées.

Une nouvelle famille d'insecticides à base de 1-N-phénylpyrazoles a été décrite dans les brevets EP-A-295 217 et EP-A-352 944. Les composés des familles définies dans ces brevets sont extrêmement actifs et l'un de ces composés, le 1-[2,6-C<sub>12</sub> 4-CF<sub>3</sub> phényl]3-CN 4-[SO-CF<sub>3</sub>] 5-NH<sub>2</sub> pyrazole, dont la dénomination commune est fipronil, s'est avéré particulièrement efficace, non seulement contre les parasites de culture, mais également contre les ectoparasites des mammifères et notamment, mais non exclusivement, les puces et les tiques.

On connaît également des composés endectocides présentant une certaine activité contre des endoparasites et comprenant les avermectines et leurs dérivés et des produits proches tels que l'ivermectine. De telles substances sont, par exemple, décrites dans les brevets US 3 950 360 et 4 199 569.

On a souvent proposé d'associer des parasitocides dans le but d'élargir le spectre antiparasitaire et l'on avait déjà évoqué, parmi de nombreuses autres, l'association des dérivés précités de 1-N-phénylpyrazoles aux avermectines, ivermectines et milbemycine, sans, pourtant, déterminer l'intérêt particulier que pourrait avoir une telle association, compte tenu des nombreuses et complexes interactions hôtes-parasites.

La demande de brevet AU-A-16 427/95 mentionne l'association d'un dérivé de 1-N pyrazole substitué de ce type avec les avermectines, l'ivermectine ou la moxydectine, parmi un très grand nombre d'insecticides ou parasitocides de différents types, dont d'ailleurs le fipronil, sans, cependant, donner d'indication sur une composition comprenant une telle association, et sans établir de distinction concernant les cibles susceptibles d'être visées par des associations particulières, parmi les innombrables parasites pouvant être potentiellement atteints.

En dehors d'un enseignement très général, l'art antérieur ne permet donc pas de distinguer, dans chaque cas particulier, les animaux et les parasites pour lesquels une association particulière pourrait être utile, ni la forme d'une composition contenant une telle association.

Par ailleurs, l'art antérieur est muet sur les présentations, dosages, posologies et voies d'administration d'associations de ces parasitocides dont les sites, modes d'action, durées d'action et cibles sont très différents.

L'invention se propose, notamment, de perfectionner les procédés de lutte contre les parasites des petits mammifères, et notamment chats et chiens, dans le but de débarrasser ces animaux de la totalité des parasites couramment rencontrés.

L'invention se propose notamment d'assurer une destruction efficace et durable des ectoparasites tels que les puces et les tiques et éventuellement les gales et poux et d'endoparasites tels que les filaires, et notamment la dirofilariose, et les vers ronds du tube digestif, chez les chats et les chiens.

Parmi les vers ronds ou nématodes sont visés notamment les ascaris (notamment *Toxocara canis*), ankylostomes (notamment *Ancylostoma caninum*) et les echinococcoques et trichures, notamment *Trichuris vulpis*.

L'invention a notamment pour objectif d'utiliser des parasitocides déjà connus pour préparer une composition extrêmement active contre les puces et le cas échéant contre les tiques.

Un autre objectif de l'invention est de réaliser de telles compositions qui permettent, entre autre, de lutter efficacement contre certains endoparasites et notamment les filaires et/ou les vers ronds.

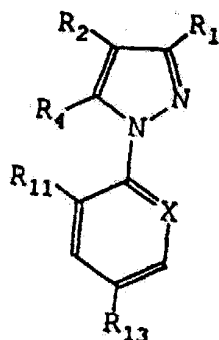
La très grande efficacité du procédé et de la composition selon l'invention sous-entend non seulement une grande efficacité instantanée mais également une efficacité de très longue durée après le traitement de l'animal.

Par puce au sens de la présente invention on entend notamment les espèces Cténocéphalides, notamment felis et canis.

Par filaire on entend, notamment, *Dirofilaria immitis*.

Parmi les autres nématodes on entend notamment *Toxacara Canis*, *Ancylostoma caninum* et *Trichuris vulpis*.

Ci-dedans est décrit un procédé de lutte contre les parasites et notamment les ectoparasites et, de préférence également des endoparasites de petits mammifères et notamment les chiens et les chats, caractérisés en ce que l'on traite l'animal, préventivement ou curativement, par administration en doses et proportions efficacement paracitocides, d'une part d'au moins un composé (A) appartenant à la formule (I)



(I)

20 dans laquelle:

R<sub>1</sub> est un atome d'halogène, CN ou méthyle;

R<sub>2</sub> est S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub> ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yle ou haloalkyl;

R<sub>3</sub> est alkyl ou haloalkyl;

25 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; ou un radical NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>, C(O)R<sub>7</sub>, ou C(O)OR<sub>7</sub>, alkyl, haloalkyl ou OR<sub>8</sub> ou un radical -N=C(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>);

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyl, haloalkyl, C(O)alkyl, S(O)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub> ou alcoxycarbonyle; ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre;

R<sub>7</sub> représente un radical alkyl ou haloalkyl;

30 R<sub>8</sub> représente un radical alkyl, haloalkyl ou un atome d'hydrogène;

R<sub>9</sub> représente un radical alkyl ou un atome d'hydrogène;

R<sub>10</sub> représente un groupe phényl ou hétéroaryl éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano, ou alkyl;

35 R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène et éventuellement CN ou NO<sub>2</sub>, mais H ou halogène étant préférés;

R<sub>13</sub> représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyl, haloalkoxy, S(O)<sub>q</sub>CF<sub>3</sub> ou SF<sub>5</sub>;

m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R<sub>12</sub>, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique;

40 sous réserve que, lorsque R<sub>1</sub> est méthyle, alors ou bien R<sub>3</sub> est haloalkyl, R<sub>4</sub> est NH<sub>2</sub>, R<sub>11</sub> est Cl, R<sub>13</sub> est CF<sub>3</sub>, et X est N; ou bien R<sub>2</sub> est 4,5-dicyanoimidazol 2-yle, R<sub>4</sub> est Cl, R<sub>11</sub> est Cl, R<sub>13</sub> est CF<sub>3</sub>, et X est =C-Cl

et, d'autre part, d'au moins un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique.

45 De préférence, le parasiticide (B) est choisi dans le groupe formé par les avermectines, l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxydectine, les milbé-mycines et les dérivés de ces composés.

La structure, les caractéristiques et les procédés de fabrication des composés de type (B) sont bien connus de l'homme de l'art et on pourra se référer à la littérature technique et commerciale largement disponible. Pour les avermectines, l'ivermectine et l'abamectine, on peut se référer, par exemple, à  
50 l'ouvrage «Ivermectin and Abamectin», 1989 par M.H. FISCHER and H. MROZIK, William C. CAMPBELL, ed. Springer Verlag ou ALBERS-SCHÖNBERG et al. (1981) «Avermectins Structure Determination». J. Am. Chem. Soc. 103: 4216-4221. Pour la doramectine on pourra consulter notamment «Veterinary Parasitology» vol. 49 n° 1, juillet 1993: 5-15. Pour les milbémycines on pourra se référer, entre autres, à DAVIES H.G. et al., 1986, «Avermectins and Milbemycins». Nat. Prod. Rep. 3: 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of milbemycins from avermectins, Tetrahedron Lett. 24: 5333-5336 ainsi que  
55 US-A-4 134 973.

Les radicaux alkyle de la définition des composés (A) de la formule (I) comprennent généralement de 1 à 6 atomes de carbone. Le cycle formé par le radical alkylène divalent représentant R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> ainsi que l'atome d'azote auxquels R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont rattachés, est généralement un cycle à 5, 6 ou 7 chaînons.

60 Une classe préférée de composés (A) de formule (I) comprend les composés tels que R<sub>1</sub> est CN, R<sub>3</sub> est haloalkyl, R<sub>4</sub> est NH<sub>2</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, R<sub>13</sub> est haloalkyl. De préférence encore, X est C-R<sub>12</sub>.

Un composé (A) de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le 1-[2,6-Cl<sub>2</sub> 4-CF<sub>3</sub> phényl] 3-CN 4-[SO-CF<sub>3</sub>] 5-NH<sub>2</sub> pyrazole, dénommé ci-après le composé A et dont la dénomination commune est fipronil.

65

La préparation de composés (A) de formule (I) peut être faite selon l'un ou l'autre des procédés décrits dans les demandes de brevets WO 87/3781, 93/6089, 94/21606 ou européenne 295117, ou tout autre procédé relevant de la compétence de l'homme du métier spécialiste de synthèse chimique. Pour la réalisation chimique des produits de l'invention, l'homme de l'art est considéré comme ayant à sa disposition, entre autres, tout le contenu des «Chemical Abstracts» et des documents qui y sont cités.

L'administration des deux types de composés peut être concomitante et de préférence simultanée sous forme d'une composition unique.

L'administration peut être ponctuelle dans le temps, et dans ce cas, on préfère que le traitement selon l'invention soit mis en œuvre mensuellement chez le chien et chez le chat.

Des fréquences inférieures à la fréquence mensuelle sont également possibles, par exemple bi ou trimestrielles, ou même davantage. En d'autres termes, un procédé de lutte permanente dans un milieu dans lequel l'animal subit une forte pression parasitaire se caractérise par une administration à une fréquence bien au-dessous d'une administration quotidienne.

L'administration peut cependant également être continue à l'aide de moyens, en soi connus, permettant une libération ou relarguage lent des composés associés dans le traitement. On peut notamment citer les microsphères à base de polymère acide polylactique ou de copolymère polylactique glycolique.

Dans ce cas on préférera administrer à l'animal, par une voie assurant une bonne distribution systémique, un mélange de deux formulations à libération contrôlée, l'une contenant le composé (A) et l'autre le composé (B).

L'administration des composés pour le traitement peut être effectuée par une voie systémique, par exemple une voie orale ou parentérale.

De préférence, l'administration est effectuée de façon topique, sur la peau ou le pelage de l'animal.

De préférence, en cas d'administration topique, on administrera à l'animal une composition unique contenant les composés (A) et (B) dans un véhicule sensiblement liquide et sous une forme permettant une application unique, ou répétée un petit nombre de fois, sur une zone très localisée de l'animal, de préférence entre les deux épaules (formulation de type spot on). On a pu constater, de façon remarquable, qu'une telle formulation permettait d'obtenir une grande efficacité chez l'animal de compagnie à la fois contre les ectoparasites et les endoparasites visés.

De préférence, le traitement est conduit de façon à administrer à l'animal, en une seule fois, une dose contenant entre 0,001 et 100 mg/kg de dérivé (A) et contenant entre 0,1 et 1000 µg/kg de composé de type (B), notamment dans le cas d'une administration topique directe.

De préférence la quantité de composé (A) pour l'animal de petite taille est supérieure à 0,01 mg et de façon particulièrement préférée comprise entre 1 à 50 mg/kg de poids d'animal.

Pour une administration par voie orale ou parentérale, les doses peuvent comprendre les composés (A) et (B) dans les mêmes intervalles précités.

Dans le cas où les composés du traitement selon l'invention sont administrés de façon continue, par exemple, à partir de moyens de relarguage à distribution systémique, on préfère que le débit de relarguage soit de l'ordre de 0,001 à 0,5 mg, de préférence de 0,05 à 0,1 mg/kg par jour pour le composé (A) et de 0,1 à 200 µg/kg par jour pour le composé (B).

Dans le cas d'une administration par voie systémique orale ou parentérale, on préfère que la dose aboutisse à une concentration sanguine supérieure ou égale à 1 ng, par exemple 1 à 50 ng/ml pour le composé (A).

A cette fin, on peut préférer utiliser des formulations à relarguage contrôlé. Cependant, du fait de la persistance de l'activité du fipronil et des dérivés de type (B) on peut préférer pour des raisons de simplicité, procéder à une administration systémique à l'aide de véhicules usuels.

L'objectif de ce procédé est non thérapeutique et en particulier concerne le nettoyage des poils et de la peau des animaux par élimination des parasites qui sont présents ainsi que leurs résidus et déjections. Les animaux traités présentent ainsi un poil plus agréable à l'œil et au toucher.

L'invention concerne aussi un tel procédé à visée thérapeutique, destiné à traiter et prévenir les parasitoses ayant des conséquences pathogènes.

L'invention a également pour objet une composition, notamment pour la lutte contre les puces chez les petits mammifères, notamment chiens et chats, caractérisée en ce qu'elle comporte d'une part au moins un composé (A) de formule (I) telle que définie ci-dessus, et d'autre part, au moins un composé endectocide (B) en quantités et proportions ayant une efficacité parasiticide pour la puce et les vers, dans un véhicule acceptable pour l'animal.

La classe préférée de composés de formule (I) est celle qui a été définie plus haut.

Un composé de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le 1-[2,6-C<sub>12</sub> 4-CF<sub>3</sub> phényl]3-CN 4-[SO-CF<sub>3</sub>] 5-NH<sub>2</sub> pyrazole.

Parmi les composés de type (B), on préfère, pour les petits animaux, un composé choisi dans le groupe formé par l'ivermectine et la milbémycine.

La quantité efficace dans une dose est, pour le composé (A), de préférence comprise entre 0,001, préférentiellement 0,1, et 100 mg, et de façon particulièrement préférée de 1 à 50 mg/kg de poids d'animal, les quantités plus élevées étant prévues pour une libération très prolongée dans ou sur le corps de l'animal.

La quantité efficace de composés (B) dans une dose est de préférence comprise entre 0,1 µg, préférentiellement 1 µg, et 1 mg, et de façon particulièrement préférée de 5 à 200 µg/kg de poids d'animal.

Les proportions, en poids, de composés de formule (I) et de composés (B) sont, de préférence comprises entre 5/1 et 10 000/1.

Le véhicule peut être simple ou complexe et il est adapté à la voie et au mode d'administration choisis.

Ainsi, la composition selon l'invention peut se présenter sous forme topique, notamment sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion à déverser ou répandre sur l'animal (solution de type pour-on), de solution, suspension, microémulsion ou émulsion plus concentrée pour une application ponctuelle sur un endroit de l'animal, généralement entre les deux épaules (solution de type spot-on), d'huile, de crème, de pommade ou toute autre formulation fluide pour administration topique.

La formulation particulièrement préférée, et qui présente une efficacité particulièrement surprenante, notamment chez le chien et le chat, et d'une façon générale les petits mammifères, est la suspension ou solution concentrée pour application ponctuelle (solution de type dit spot on).

Une telle préparation présente, de façon particulièrement préférée, les composés (A) et (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, et, de préférence, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation.

Le composé (A) de formule (I) peut être avantageusement présent dans cette formulation à raison de 1 à 20%, de préférence de 5 à 15% (pourcentages en poids par volume = P/V).

L'inhibiteur de cristallisation pourra être notamment présent à raison de 1 à 20% (P/V), de préférence de 5 à 15%, cet inhibiteur répondant de préférence au test selon lequel: 0,3 ml d'une solution comprenant 10% (P/V) du composé de formule (I) dans le solvant défini sous c) ci-après, ainsi que 10% de cet inhibiteur, sont déposés sur une lame de verre à 20°C pendant 24 heures, à la suite de quoi on observe à l'œil nu peu ou pas de cristaux, notamment moins de 10 cristaux, de préférence 0 cristaux, sur la lame de verre.

Le solvant organique aura de préférence une constante diélectrique comprise entre 10 et 35, de préférence entre 20 et 30, la teneur de ce solvant dans la composition globale représentant de préférence le complément à 100% de la composition.

Le cosolvant organique aura de préférence un point d'ébullition inférieur à 100°C, de préférence inférieur à 80°C, et aura une constante diélectrique comprise entre 10 et 40, de préférence entre 20 et 30; ce cosolvant peut avantageusement être présent dans la composition selon un ratio poids/poids (P/P) par rapport au solvant compris entre 1/15 et 1/2; le cosolvant est volatil afin de servir notamment de promoteur de séchage et est miscible à l'eau et/ou au solvant.

Quoique ceci ne soit pas préféré, la composition peut éventuellement comprendre de l'eau, notamment à raison de 0 à 30% (volume par volume V/V), en particulier de 0 à 5%.

La composition peut aussi comprendre un agent antioxydant destiné à inhiber l'oxydation à l'air, cet agent étant notamment présent à raison de 0,005 à 1% (P/V), de préférence de 0,01 à 0,05%.

Comme solvants organiques on peut utiliser en particulier: l'acétone, l'éthylacétate, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le diméthylformamide, le dichlorométhane, le monoéthyléther de diéthylène glycol (Transcutol). Ces solvants peuvent être complétés par, divers excipients selon la nature des phases recherchées, tels que triglycérade caprylique/capratae C8-C10 (Estasan ou Miglyol 812), acide oléique, propylène glycol.

Comme inhibiteur de cristallisation utilisable dans l'invention, on peut citer en particulier:

- la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylène glycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés; la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique; les dérivés acryliques tels que méthacrylates et autres,

- les tensioactifs anioniques tels que les stéarates alcalins, notamment de sodium, de potassium ou d'ammonium; le stéarate de calcium, le stéarate de triéthanolamine; l'abiétate de sodium; les sulfates d'alkyle, notamment le laurylsulfate de sodium et le cétylsulfate de sodium; le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium; les acides gras, notamment ceux dérivés de l'huile de coprah,

- les tensioactifs cationiques tels que les sels d'ammonium quaternaires hydrosolubles de formule  $N^+R'R''R'''Y^-$  dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés, et  $Y^-$  est un anion d'un acide fort tel que les anions halogénure, sulfate et sulfonates; le bromure de cétyltri-méthylanunonium fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

- les sels d'amine de formule  $N^+R'R''R'''$  dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés; le chlorhydrate d'octadécylamine fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

- les tensioactifs non ioniques tels que les esters de sorbitane, éventuellement polyoxyéthylénés, en particulier Polysorbate 80, les éthers d'alkyle polyoxyéthylénés; le stéarate de polyéthylène glycol, les dérivés polyoxyéthylénés de l'huile de ricin, les esters de polyglycérol, les alcools gras polyoxyéthylénés, les acides gras polyoxyéthylénés, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène,

- les tensioactifs amphotères tels que les composés lauryle substitués de la betaine,

- ou de préférence un mélange d'au moins deux d'entre eux.

De manière particulièrement préférée, on utilisera un couple inhibiteur de cristallisation, à savoir la combinaison d'un agent filmogène de type polymérique et d'un agent tensio-actif. Ces agents seront notamment choisis parmi les composés cités plus haut comme inhibiteur de cristallisation.

Parmi les agents filmogènes de type polymérique particulièrement intéressants, on peut citer:

- les différents grades de polyvinyl-pyrrolidone,
- les alcools polyvinyliques, et
- les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone.

Pour ce qui est des agents tensioactifs, on citera tout particulièrement les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitane polyoxyéthylénés et notamment les différents grades de Polysorbate, par exemple le Polysorbate 80.

Agent filmogène et agent tensioactif pourront notamment être incorporés en quantités proches ou identiques dans la limite des quantités totales d'inhibiteur de cristallisation mentionnées par ailleurs.

Le couple ainsi constitué assure de manière remarquable les objectifs d'absence de cristallisation sur le poil et de maintien de l'aspect cosmétique du pelage, c'est-à-dire sans tendance au collage ou à l'aspect poisseux, malgré la forte concentration en matière active.

Comme cosolvant promoteur de séchage, on peut citer en particulier: l'éthanol absolu, l'isopropanol (propanol 2), le méthanol.

Comme agent antioxydant, on utilise notamment les agents classiques tels que: butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, acide ascorbique, métabisulfite de sodium, gallate de propyle, thiosulfate de sodium, mélange d'au plus deux d'entre eux.

Ces compositions concentrées se préparent habituellement par simple mélange des constituants tels que précédemment définis; de manière avantageuse, on commence par mélanger la matière active dans le solvant principal, et on ajoute ensuite les autres ingrédients ou adjuvants.

Le volume appliqué peut être de l'ordre de 0,3 à 1 ml, de préférence de l'ordre de 0,5 ml pour le chat, et de l'ordre de 0,3 à 3 ml pour le chien, en fonction du poids de l'animal.

Les microémulsions sont aussi bien adaptées à l'application topique ponctuelle.

Les microémulsions sont des systèmes quaternaires comprenant une phase aqueuse, une phase huileuse, un tensioactif et un cotensioactif. Il s'agit de liquides translucides et isotropes.

Elles sont constituées de dispersions stables de micro-gouttelettes de la phase aqueuse dans la phase huileuse, ou inversement de microgouttelettes de la phase huileuse dans la phase aqueuse. La taille de ces microgouttelettes est inférieure à 200 nm (1000 à 100 000 nm pour les émulsions). Le film interfacial est constitué d'une alternance de molécules tensioactives (TA) et cotensioactives (Co-TA) qui, en abaissant la tension interfaciale, permet la formation spontanée de la micro-émulsion.

La phase huileuse pourra notamment être formée d'huiles minérales ou végétales, de glycérides polyglycosylés insaturés ou de triglycérides, ou encore de mélanges de tels composés. Il s'agira de préférence de triglycérides et plus particulièrement de triglycérides à chaîne moyenne, par exemple triglycéride caprilyque/ caprate C8-C10. La phase huileuse représentera notamment de 2 à 15%, plus particulièrement de 7 à 10%, de préférence de 8 à 9% V/V de la microémulsion.

La phase aqueuse pourra notamment être choisie parmi eau, des dérivés de glycol en général, tels que propylène glycol, éthers de glycol, polyéthylène glycols, glycérol. On préférera le propylèneglycol, le diéthylène glycol monoéthyl éther et le dipropylène glycol monoéthyléther.

Elle interviendra à raison notamment de 1 à 4% V/V dans la microémulsion.

Le tensio-actif sera de préférence choisi parmi le diéthylène glycol monoéthyl éther, le dipropylène glycol monométhyl éther, les glycérides C8-C10 polyglycolysés, le 6-dioléate polyglycéril.

Le cotensioactif sera de préférence choisi parmi les alcools à chaîne courte tels que éthanol et propanol. Il pourra aussi s'agir de l'un des composés cités comme tensioactif.

Certains composés sont communs aux trois composants phase aqueuse, tensio-actif et co-tensioactif. Toutefois on fera en sorte d'utiliser des composés différents pour chaque composant d'une même formulation.

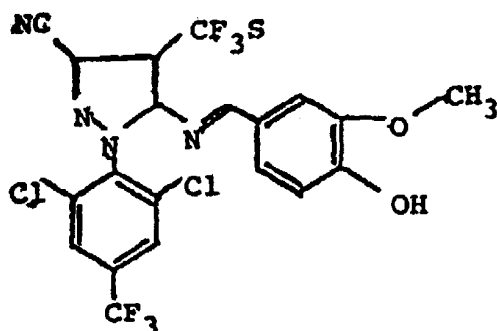
Le rapport co-tensioactif sur tensio-actif sera de préférence de 1/7 à 1/2. On aura de préférence de 25 à 75% V/V de tensioactif et de 10 à 55% V/V de co-tensioactif dans la microémulsion.

On pourra avantageusement ajouter à la microémulsion, un ou plusieurs inhibiteurs de cristallisation définis plus haut. Il s'agira de préférence d'un couple inhibiteur de cristallisation tel que décrit plus haut, en particulier Polysorbate 80 et polyvidone (polyvinyl-pyrrolidone) tel que Kollidon 17 PF de BASF, Allemagne. Les quantités seront les mêmes que pour la solution cutanée spot-on, par exemple environ 5% M/V de chacun des composés du couple inhibiteur de cristallisation.

Les composés actifs (A) et (B) pourront être présents dans les proportions indiquées pour la solution cutanée de type spot-on.

Pour une administration par voie orale, on pourra utiliser toutes les formulations habituelles telles que solutions, microémulsions, émulsions ou suspensions à mélanger aux aliments, ou formulations appétentes telles que boulettes ou comprimés, poudres, gélules ou autres.

Le composé (A) préféré est, dans le cas d'une composition à absorption orale, le dérivé de formule (II):



(II)

Pour une administration parentérale, on préférera une formulation en solution injectable, de préférence, par voie sous-cutanée, de préférence avec un adjuvant huileux, par exemple, un mélange de solvants organiques et d'huiles végétales.

La composition à administration parentérale peut également être réalisée sous forme particulière, notamment nanoparticules et nanocapsules, microparticules, microcapsules, liposomes ou encore sous forme d'implants. Ces particules peuvent être réalisées, notamment, en polymère acide polylactique, polylactique-glycolique, par exemple dans l'eau ou dans une huile végétale ou un triglycéride à chaîne moyenne.

Les compositions selon l'invention se sont révélées extrêmement efficaces pour le traitement de très longue durée des puces des mammifères et notamment de petits mammifères tels que chiens et chats.

Elles présentent également une efficacité certaine contre d'autres insectes parasites et notamment les tiques et les mouches et l'on comprend que l'on peut étendre l'application de la composition selon l'invention au traitement d'ectoparasites, voire d'endoparasites pour lesquels la composition s'avère présenter une utilité réelle et susceptible d'être pratiquement obtenue, selon les critères de l'art vétérinaire et, notamment, contre des endoparasites majeurs, notamment le parasite de la dirofilariose et/ou les vers ronds.

Ainsi, par exemple, une composition à base de fipronil et de milbemectine peut également être utilisée, notamment contre les filaires et les vers ronds.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) et d'au moins un composé de type (B), tels que définis ci-dessus, pour la préparation d'une composition telle que définie ci-dessus.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif.

**Exemple 1:** Préparation d'une formulation à absorption orale pour chien.

On réalise un mélange de fipronil et d'ivermectine que l'on conditionne dans des gélules de type classique. Une gélule est prévue pour traiter un chien de 10 kg. Elle contient 200 mg de fipronil et 2,5 mg d'ivermectine.

Les chiens sont traités par voie orale et expérimentalement infestés avec 100 puces et 50 tiques à J-1, J7 et un rythme hebdomadaire ensuite jusqu'à 42 jours après traitement. Les résultats montrent l'efficacité de ce traitement.

Dans les gélules l'ivermectine peut être remplacé par un autre endectocide (B), par exemple la milbemycine à raison de 500 µg/kg de poids animal.

De même le fipronil peut être remplacé, de préférence à égalité de dose, par le vaniliprole.

**Exemple 2:** Préparation d'une solution concentrée pour application ponctuelle (Spot-on).

On prépare une solution concentrée pour application cutanée contenant, en poids par volume de solution, 10% de fipronil et 0,25% d'ivermectine. Le volume d'administration est de 1 ml par 10 kg de poids animal. La composition est la suivante en poids/volume:

- fipronil: 10%
- ivermectine: 0,25%
- Polyvinylpyrrolidone (Kollidon 17 PF): 5%
- Polysorbate 80 (Tween 80): 5%
- éthanol: 10%
- Transcutol QSP: 100%.

**Exemple 3:** Préparation d'une microémulsion concentrée pour application ponctuelle (spot-on).

Les ingrédients retenus sont les suivants:

- phase huileuse: triglycéride caprylique/caprinate C8-C10 (Estasan)
- phase aqueuse: propylène glycol
- tensioactif: diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol)
- cotensioactif: éthanol ou propanol 2
- couple inhibiteur de cristallisation: Polysorbate 80 (Tween 80) et polyvinylpyrrolidone (Kollidon 17 PF).

Un exemple de composition comporte:

- fipronil: 10 g
- ivermectine: 0,5 g
- Estasan: 8,5 ml
- Transcutol: 60 ml
- éthanol: 15 ml
- Kollidon 17 PF: 5 g
- Tween 80: 5 g
- propylèneglycol QSP: 100 ml.

Dans la formulation décrite, le Transcutol joue le rôle du tensioactif (TA) et l'éthanol ou propanol 2, celui de co-tensioactif (Co-TA). A partir d'un mélange de triglycérides à chaîne moyenne (Estasan) non miscible au propylène glycol, ils permettent d'obtenir une microémulsion transparente isotrope. Le couple inhibiteur de cristallisation sera ajouté une fois la microémulsion formée.

Exemple 4:

Cinq chiens de 12 kg, à jeun reçoivent l'application de 1 ml de composition selon l'exemple 2 ou 3, soit 100 mg de fipronil et 2,5 mg d'ivermectine par application cutanée localisée entre les deux épaules. Les mesures faites dans le plasma des animaux montrent l'obtention d'un pic d'ivermectine de 1000 à 1500 à 2000 pg/ml.

Un traitement mensuel ou même bimensuel du chien permet de contrôler totalement les puces, les tiques ainsi que les parasites de la dirofilariose.

Exemple 5: Préparation d'une composition injectable.

On traite un groupe de chiens par voie sous-cutanée à l'aide d'une solution à 3,3% m/V de fipronil et 0,08% d'ivermectine dans un mélange de solvants organiques et d'huile végétale ou de triglycoside à chaîne moyenne

- fipronil 3,3 g
- Ivermectine 0,08 g
- Transcutol 15 ml
- Estasan QSP 100 ml.

Des concentrations plasmatiques minimum efficaces sont obtenues pendant une durée d'au moins trois mois contre les puces et les tiques et les cycles de dirofilariose sont interrompus.

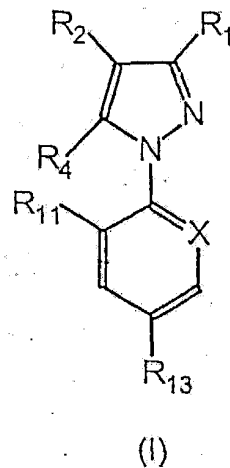
Exemple 6:

On traite des chiens par voie sous-cutanée avec des microsphères de polymère acide polylactique, ou de copolymère polylactique-glycolique PLA 100 D.L., de poids moléculaire 100 000 environ à 15% m/V dans l'eau ou dans une huile végétale ou dans un triglycéride à chaîne moyenne et contenant 3,3% m/V en fipronil et 0,08 % m/V en ivermectine, à raison de 0,3 ml/kg.

Des concentrations plasmatiques efficaces en fipronil sont obtenues pendant une durée d'au moins six à sept mois contre les puces et les tiques.

**Revendications**

1. Composition pour lutter contre les parasites de petits mammifères caractérisée en ce qu'elle comporte, dans un véhicule acceptable pour l'animal, des quantités et proportions ayant une efficacité parasiticide d'une part d'au moins un composé A appartenant à la formule (I):



dans laquelle:

R<sub>1</sub> est un atome d'halogène, CN ou méthyle;

R<sub>2</sub> est S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub> ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yle ou haloalkyl;

R<sub>3</sub> est alkyl ou haloalkyl;

5 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; ou un radical NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>, C(O)R<sub>7</sub> ou C(O)OR<sub>7</sub>, alkyl, haloalkyl ou OR<sub>8</sub> ou un radical N=C(R<sub>9</sub>) (R<sub>10</sub>);

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyl, haloalkyl, C(O)alkyl, S(O)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub> ou alcoxy-carbonyl; ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre;

10 R<sub>7</sub> représente un radical alkyl ou haloalkyl;

R<sub>8</sub> représente un radical alkyl, haloalkyl ou un atome d'hydrogène;

R<sub>9</sub> représente un radical alkyl ou un atome d'hydrogène;

R<sub>10</sub> représente un groupe phényle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano, ou alkyl;

15 R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène et éventuellement CN ou NO<sub>2</sub>, mais H ou halogène étant préférés;

R<sub>13</sub> représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyl, haloalkoxy, S(O)<sub>q</sub>CF<sub>3</sub> ou SF<sub>5</sub>,

m, n, q et r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;

20 X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R<sub>12</sub>, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie de cycle aromatique;

sous réserve que, lorsque R<sub>1</sub> est méthyle, alors ou bien R<sub>3</sub> est haloalkyl, R<sub>4</sub> est NH<sub>2</sub>, R<sub>11</sub> est Cl, R<sub>13</sub> est CF<sub>3</sub>, et X est N; ou bien R<sub>2</sub> est 4,5-dicyanoimidazol 2-yle, R<sub>4</sub> est Cl, R<sub>11</sub> est Cl, R<sub>13</sub> est CF<sub>3</sub>, et X est C-Cl;

25 et, d'autre part, d'au moins un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique, ladite composition assurant une efficacité parasiticide de longue durée.

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le composé (B) est choisi dans le groupe formé par les avermectines, l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxydectine, les milbémycines et leurs dérivés.

30 3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, dans laquelle les radicaux alkyle comportent de 1 à 6 atomes de carbone.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle le cycle formé par le radical alkylène divalent représentant R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, ainsi que l'atome d'azote auquel R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont rattachés, possède 5, 6 ou 7 chaînons.

35 5. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le composé (A) est tel que R<sub>1</sub> est CN, R<sub>3</sub> est haloalkyle, R<sub>4</sub> est NH<sub>2</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, et R<sub>13</sub> est haloalkyle.

6. Composition selon la revendication 5, dans laquelle le composé (A) est 1-[2,6-Cl<sub>2</sub> 4-CF<sub>3</sub> phényl] 3-CN 4-[SO-CF<sub>3</sub>] 5-NH<sub>2</sub> pyrazole.

40 7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, dans laquelle le composé de type (B) est choisi parmi l'ivermectine et les milbémycines.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7 dans laquelle la quantité efficace à appliquer dans une dose est, pour le composé (A), comprise entre 0,001, préférentiellement 0,1 et 100 mg/kg de poids d'animal, et, pour le composé (B) entre 0,1 µg, préférentiellement 1 µg et 1 mg/kg de poids d'animal.

45 9. Composition selon la revendication 8 dans laquelle la quantité de composé (A) dans une dose est comprise entre 1 et 50 mg/kg.

10. Composition selon l'une des revendications 8 ou 9, dans laquelle la quantité de composé (B) à appliquer dans une dose est comprise entre 5 et 200 µg/kg.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, dans laquelle les proportions, en poids, de composés (A) de formule (I) et de composés (B) sont comprises entre 5/1 et 10 000/1.

50 12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, dans laquelle ledit véhicule comprend des moyens qui permettent la libération lente ou le relargage lent desdits composés (A) et (B).

13. Composition selon la revendication 12, étant réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle.

14. Composition selon l'une des revendications 12 ou 13, étant adaptée à l'application topique.

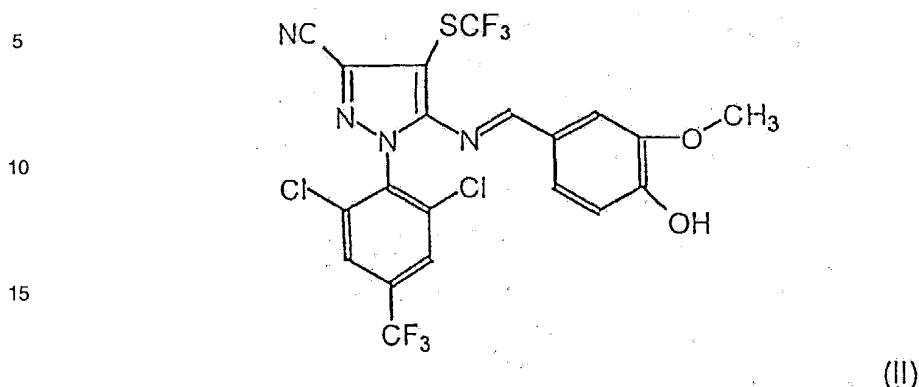
55 15. Composition selon la revendication 12, étant réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application topique ponctuelle («type spot on»).

16. Composition selon l'une des revendications 14 ou 15, les dans laquelle les composés (A) et/ou (B) sont présentés dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, et, éventuellement, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation.

60 17. Composition selon l'une des revendications 1 à 12 pour une administration par voie orale, étant réalisée sous forme de solution, microémulsion, émulsion ou suspension à mélanger aux aliments, ou formulation appétente telle que boulettes ou comprimés, poudres ou gélules.

65 18. Composition selon l'une des revendications 1 à 3 pour une administration par voie orale, étant réalisée sous forme de solution, microémulsion, émulsion ou suspension à mélanger aux aliments, ou

formulation appétente telle que boulettes ou comprimés, poudres ou gélules, et en ce que le composé (A) est le dérivé de formule II:



- 20
19. Composition selon l'une des revendications 1 à 12, étant réalisée sous forme de solution injectable.
20. Composition selon la revendication 19, contenant un adjuvant huileux.
21. Composition parentérale selon la revendication 19, étant réalisée sous forme particulière, notamment nanoparticules et nanocapsules, microparticules, microcapsules ou liposomes.
22. Composition selon l'une des revendications 1 à 21, comprenant une mixture de deux formulations de longue durée, l'une comportant le composé (A) et l'autre le composé (B).
23. Composition selon la revendication 16 du type spot on, dans laquelle
- le solvant comprend de l'acétone, de l'éthylacetate, du méthanol, de l'éthanol, de l'isopropanol, du diméthylformamide, du dichlorométhane ou du monoéther de diéthylène glycol, lesdits solvants pouvant éventuellement être complétés par le triglycéride caprylique/caprates C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, l'acide oléique ou le propylène glycol, et que
- le cosolvant comprend de l'éthanol absolu, de l'isopropanol (2-propanol) ou du méthanol.
24. Composition selon la revendication 16 ou 23, dans laquelle l'inhibiteur de cristallisation comprend un inhibiteur de cristallisation choisi dans le groupe formé par les tensioactifs anioniques, les tensioactifs cationiques, les tensioactifs non ioniques, les sels d'amine, les tensioactifs amphotères, la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylène glycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés, la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique et les dérivés acryliques.
25. Composition selon l'une des revendications 16, 23 ou 24, dans laquelle le solvant est le monoéther du diéthylène glycol.
26. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 25, dans laquelle le cosolvant est l'éthanol absolu ou l'isopropanol.
27. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 26, dans laquelle l'inhibiteur de cristallisation est le Polysorbate ou le polyvinylpyrrolidone.
28. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 27, dans laquelle la constante diélectrique du solvant est comprise entre 10 et 35.
29. Composition selon la revendication 28, dans laquelle la constante diélectrique du solvant est comprise entre 20 et 30.
30. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 29, dans laquelle le cosolvant a un point d'ébullition inférieur à 80°C.
31. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 30, dans laquelle le cosolvant est présent selon un ratio poids/poids par rapport au solvant compris entre 1/15 et 1/2.
32. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 31, comprenant de l'eau à une raison de 0 à 30% (volume par volume).
33. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 32, dans laquelle l'inhibiteur de cristallisation est présent à raison de 1 à 20% (pourcentage en poids par volume).
34. Composition selon la revendication 33, dans laquelle l'inhibiteur de cristallisation est présent à raison de 5 à 15% (pourcentage en poids par volume).
35. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 34, dans laquelle l'inhibiteur de cristallisation est un couple inhibiteur de cristallisation comprenant une combinaison d'un agent filmogène de type polymérique et d'un agent tensioactif.
36. Composition selon la revendication 35, dans laquelle, l'agent filmogène de type polymérique est choisi dans le groupe formé par la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de polyvinylpyrrolidone, et que l'agent tensioactif est un tensioactif non ionique.
37. Composition selon l'une des revendications 16 ou 23 à 36, comprenant un antioxydant.
- 65

38. Composition selon la revendication 37, dans laquelle l'antioxydant est présent à raison de 0,005 à 1% (pourcentage en poids par volume).

39. Composition selon l'une des revendications 37 ou 38, dans laquelle l'antioxydant comprend butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, acide ascorbique, métabisulfite des sodium, gallate de propyle ou thiosulfate de sodium.

40. Composition selon l'une des revendications 24 à 39, dans laquelle

– l'agent tensioactif anionique est choisi dans le groupe formé par les stéarates alcalins, l'abiétate de sodium, les sulfates d'alkyle, le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium et les acides gras;

– l'agent tensioactif cationique est un sel d'ammonium quaternaire hydrosoluble de formule  $N^+R'R''R'''R''''$ , Y dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés, et Y est un anion d'un acide fort;

– le sel d'aminé est un sel d'amine de formule  $N^+R'R''R'''$  dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés;

– l'agent tensioactif non ionique est choisi dans le groupe formé par les esters de sorbitane, éventuellement polyoxyéthylénés, les éthers d'alkyle polyoxyéthylénés, le stéarate de polyéthylène glycol, les dérivés polyoxyéthylénés de l'huile de ricin, les esters de polyglycerol, les alcools gras polyoxyéthylénés, les acides gras polyoxyéthylénés, les copolymères d'oxyde d'éthylène et l'oxyde de propylène; et

– l'agent tensioactif amphotère est choisi des composés lauryle substitués de la betaïne.

41. Composition selon l'une des revendications 13 à 16 en forme de microémulsion, dans laquelle la micro-émulsion comprend:

– une phase huileuse comprenant un huile minéral ou végétal, de glycerides polyglycosylés insaturés ou de triglycérides,

– une phase aqueuse comprenant de l'eau, du glycérol, du propylène glycol ou des éthers de glycol,

– un agent tensioactif,

– un cotensioactif comprenant un alcool à chaîne courte, et

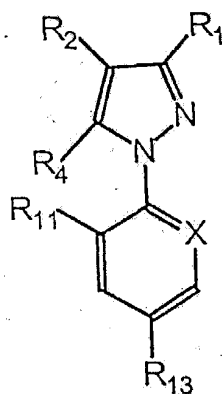
– un inhibiteur de cristallisation.

42. Composition selon l'une des revendications 1 à 41, dans laquelle le petit mammifère est un chien.

43. Composition selon l'une des revendications 1 à 41, dans laquelle le petit mammifère est un chat.

44. Composition selon l'une des revendications 42 ou 43, dans laquelle ladite efficacité parasiticide de longue durée est d'au moins un mois.

45. Utilisation d'une part, d'au moins un composé (A) appartenant à la formule (I):



(I)

dans laquelle:

R<sub>1</sub> est un atome d'halogène, CN ou méthyle;

R<sub>2</sub> est S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub> ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yle ou haloalkyl;

R<sub>3</sub> est alkyl ou haloalkyl;

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; ou un radical NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>, C(O)R<sub>7</sub> ou C(O)OR<sub>7</sub>, alkyl, haloalkyl ou OR<sub>8</sub> ou un radical N=C(R<sub>9</sub>) (R<sub>10</sub>);

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyl, haloalkyl, C(O)alkyl, S(O)<sub>1</sub>CF<sub>3</sub> ou alcoxy-carbonyle; où R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre;

R<sub>7</sub> représente un radical alkyl ou haloalkyl;

R<sub>8</sub> représente un radical alkyl, haloalkyl ou un atome d'hydrogène;

R<sub>9</sub> représente un radical alkyl ou un atome d'hydrogène;

R<sub>10</sub> représente un groupe phényle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano, ou alkyl;

R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène et éventuellement CN ou NO<sub>2</sub>, mais H ou halogène étant préférés;

R<sub>13</sub> représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyl, haloalkoxy, S(O)<sub>q</sub>CF<sub>3</sub> ou SF<sub>5</sub>,

m, n, q et r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R<sub>12</sub>, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique;

sous réserve que, lorsque R<sub>1</sub> est méthyle, alors ou bien R<sub>3</sub> est haloalkyl, R<sub>4</sub> est NH<sub>2</sub>, R<sub>11</sub> est C1, R<sub>13</sub> est CF<sub>3</sub>, et X est N; ou bien R<sub>2</sub> est 4,5-dicyanoimidazol 2-yle, R<sub>4</sub> est Cl, R<sub>11</sub> est Cl, R<sub>13</sub> est CF<sub>3</sub>, et X est C-Cl;

et, d'autre part, d'au moins un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique, pour la préparation d'une composition pour lutter contre les ectoparasites et les endoparasites de petits mammifères par administration ponctuelle dans le temps pas au dessus d'une fréquence d'administration mensuelle.

46. Utilisation selon la revendication 45, pour la préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 44.

47. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 45 ou 46, dans laquelle la composition est adaptée à la libération lente ou au relargage lent.

48. Utilisation selon la revendication 47, dans laquelle la composition est en forme d'un mélange de deux formulations à libération contrôlée, l'une contenant le composé (A) et l'autre le composé (B).

49. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 45 à 48, dans laquelle la composition est adaptée à l'administration orale ou parentérale.

50. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 45 à 48, dans laquelle la composition est adaptée à l'administration topique, notamment qu'il s'agit d'une formulation de type spot on.

51. Utilisation selon la revendication 50, dans laquelle la composition est adaptée à l'administration mensuelle, bi ou trimestrielle.

52. Utilisation selon l'une des revendications 45 à 51, dans laquelle la composition est adaptée à l'administration concomitante desdites doses efficacement parasitocides d'au moins l'un des composés (A) ou (B).

53. Utilisation selon l'une des revendications 45 à 51, dans laquelle la composition est une composition unique qui est adaptée à l'administration simultanée desdites doses efficacement parasitocides d'au moins l'un des composés (A) ou (B).

54. Utilisation selon l'une des revendications 49 ou 53, dans laquelle la composition comprend une dose efficacement parasitocide de longue durée du composé (B) choisi dans le groupe formé par les avermectines, l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxydectine, les milbémycines et les dérivés de ces composés dans un véhicule d'application topique contenant un solvant organique, et, éventuellement, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation.

55. Utilisation selon la revendication 54, dans laquelle le véhicule est du type spot on.

56. Utilisation selon l'une des revendications 45 à 55, dans laquelle le petit mammifère est un chien.

57. Utilisation selon l'une des revendications 45 à 55, dans laquelle le petit mammifère est un chat.

58. Usage selon la revendication 45 dans lequel les radicaux alkyle comportent de 1 à 6 atomes de carbone.

59. Usage selon la revendication 45, dans lequel le cycle formé par le radical alkylène divalent représentant R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, ainsi que l'atome d'azote auquel R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont rattachés, possède 5, 6 ou 7 chaînons.

60. Usage selon la revendication 45, dans lequel le composé (A) est tel que R<sub>1</sub> est CN, R<sub>3</sub> est haloalkyle, R<sub>4</sub> est NH<sub>2</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, et R<sub>13</sub> est haloalkyle.

61. Usage selon la revendication 45, dans lequel le composé (A) est 1-[2,6-Cl<sub>2</sub> 4-CF<sub>3</sub> phényl] 3-CN 4-[SO-CF<sub>3</sub>] 5-NH<sub>2</sub> pyrazole.

62. Usage selon la revendication 45 dans lequel la quantité efficace dans une dose est, pour le composé (A), comprise entre 0,001, préférentiellement 0,1 et 100 mg/kg de poids d'animal, et, pour le composé (B) entre 0,1 µg, préférentiellement 1 µg et 1 mg/kg de poids d'animal.

63. Usage selon la revendication 45 dans lequel la quantité de composé (A) dans une dose est comprise entre 1 et 50 mg/kg de poids d'animal, et, pour le composé (B) entre 0,1 µg, préférentiellement 1 µg et 1 mg/kg de poids d'animal.

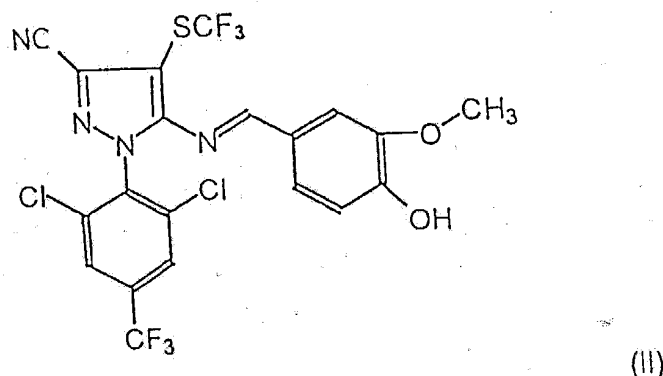
64. Usage selon la revendication 45 dans lequel la quantité de composé (A) dans une dose est comprise entre 0,001, préférentiellement 0,1 et 100 mg/kg, plus préférentiellement entre 1 et 50 mg/kg de poids d'animal; et pour le composé (B) entre 5 et 200 µg/kg de poids d'animal.

65. Usage selon la revendication 45 dans lequel les proportions, en poids, de composés (A) de formule (I) et de composés (B) sont comprises entre 5/1 et 10 000/1.

66. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle.

67. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition est réalisée pour une administration par voie orale en forme de solution, microémulsion, émulsion ou suspension à mélanger aux aliments, ou formulation appétente telle que boulettes ou comprimés, poudres ou gélules.

68. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition est réalisée pour une administration par voie orale en forme de solution, microémulsion, émulsion ou suspension à mélanger aux aliments, ou formulation appétente telle que boulettes ou comprimés, poudres ou gélules; et le composé (A) est le dérivé de formule (II):



69. Usage selon la revendication 45 dans lequel la composition est réalisée sous forme de solution injectable.

70. Usage selon la revendication 45 dans lequel la composition est réalisée sous forme de solution injectable et comprend un adjuvant huileux.

71. Usage selon la revendication 45 dans lequel la composition est réalisée sous forme de solution injectable et sous forme particulière, notamment nanoparticules et nanocapsules, microparticules, microcapsules ou liposomes, pour un relargage contrôlé.

72. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, un cosolvant organique et, éventuellement, un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on) et

– le solvant comprend de l'acétone, de l'éthylacetate, du méthanol, de l'éthanol, de l'isopropanol, du diméthylformamide, du dichlorométhane ou du monoéther de diéthylèneglycol, lesdits solvants pouvant éventuellement être complétés par le triglycéride caprylique/capratae C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, l'acide oléique ou le propylèneglycol, et

– le cosolvant comprend de l'éthanol absolu, de l'isopropanol (2-propanol) ou du méthanol.

73. Usage selon la revendication 45 dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique et un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation, et, éventuellement, un cosolvant organique; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on); et l'inhibiteur de cristallisation comprend un inhibiteur de cristallisation choisi dans le groupe formé par les tensioactifs anioniques, les tensioactifs cationiques, les tensioactifs non ioniques, les sels d'aminé, les tensioactifs amphotères, la polyvinyl-pyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylène-glycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés, la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique et les dérivés acryliques.

74. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, et, éventuellement, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on); et le solvant est le monoéther du diéthylèneglycol.

75. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique et un cosolvant organique, et éventuellement, un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on); et le cosolvant est l'éthanol ou l'isopropanol.

76. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique et un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation et, éventuellement, un cosolvant organique; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour

application ponctuelle (type spot on); et l'inhibiteur de cristallisation est le Polysorbate ou le polyvinylpyrrolidone.

77. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, et, éventuellement, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on); et la constante diélectrique du solvant est comprise entre 10 et 35.

78. Usage selon la revendication 77, dans lequel la constante diélectrique du solvant est comprise entre 20 et 30.

79. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique et un cosolvant organique, et éventuellement, un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on); et le cosolvant a un point d'ébullition inférieur à 80°C.

80. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique et un cosolvant organique et, éventuellement, un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on) et le cosolvant est présent selon un ratio poids/poids par rapport au solvant compris entre 1/15 et 1/21.

81. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, et, éventuellement, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on) et elle comprend de l'eau à une raison de 0 à 30% (volume par volume).

82. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique et un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation et, éventuellement, un cosolvant organique; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on); et l'inhibiteur de cristallisation est présent à raison de 1 à 20% (pourcentage en poids par volume).

83. Usage selon la revendication 82, dans lequel l'inhibiteur de cristallisation est présent à raison de 5 à 15% (pourcentage en poids par volume).

84. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique et un couple inhibiteur de cristallisation et, éventuellement, un cosolvant organique; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on); et le couple inhibiteur de cristallisation comprend une combinaison d'un agent filmogène de type polymérique et d'un agent tensioactif.

85. Usage selon la revendication 84, dans lequel l'agent filmogène de type polymérique est choisi dans le groupe formé par la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de polyvinylpyrrolidone, et l'agent tensioactif est un tensioactif non ionique.

86. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, et, éventuellement, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on) et elle comprend un antioxydant.

87. Usage selon la revendication 86, dans lequel l'antioxydant est présent à raison de 0,005 à 1% (pourcentage en poids par volume).

88. Usage selon l'une des revendications 86 ou 87, dans lequel l'antioxydant comprend butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, acide ascorbique, métabisulfite des sodium, gallate de propyle ou thiosulfate de sodium.

89. Usage selon la revendication 45 dans lequel la composition présente les composés (A) et/ou (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique et un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation, et, éventuellement, un cosolvant organique; la composition est réalisée sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle (type spot on); et l'inhibiteur de cristallisation comprend un inhibiteur de cristallisation choisi dans le groupe formé par les tensioactifs anioniques, les tensioactifs cationiques, les tensioactifs non ioniques, les sels d'amine, les tensioactifs amphotères, la polyvinyl-pyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylène-glycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés, la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique et les dérivés acrylique; et

– l'agent tensioactif anionique est choisi dans le groupe formé par les stéarates alcalins, l'abiétate de sodium, les sulfates d'alkyle, le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium et les acides gras;

- l'agent tensioactif cationique est un sel d'ammonium quaternaire hydrosoluble de formule  $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ , dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés, et  $Y^-$  est un anion d'un acide fort;
  - le sel d'amine est un sel d'amine de formule  $N^+R'R''R'''$  dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés;
  - l'agent tensioactif non ionique est choisi dans le groupe formé par les esters de sorbitane, éventuellement polyoxyéthylénés, les éthers d'alkyle polyoxyéthylénés, le stéarate de polyéthylèneglycol, les dérivés polyoxyéthylénés de l'huile de ricin, les esters de polyglycerol, les alcools gras polyoxyéthylénés, les acides gras polyoxyéthylénés, les copolymères d'oxyde d'éthylène et l'oxyde de propylène; et
  - l'agent tensioactif amphotère est choisi des composés lauryle substitués de la betaine.
90. Usage selon la revendication 45, dans lequel la composition est réalisée sous forme de microémulsion comprenant:
- une phase huileuse comprenant un huile minéral ou végétal, de glycerides polyglycosylés insaturés ou de triglycérides,
  - une phase aqueuse comprenant de l'eau, du glycérol, du propylèneglycol ou des éthers de glycol,
  - un agent tensioactif,
  - un cotensioactif comprenant un alcool à chaîne courte, et
  - un inhibiteur de cristallisation.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65