

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 464 712

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 19578

(54) Composition anti-parasites à base de fenbendazole permettant la libération maîtrisée de cet agent, et
son utilisation.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). A 61 K 9/26, 31/325.

(22) Date de dépôt..... 10 septembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 12 septembre 1979, n° 074.681.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 12 du 20-3-1981.

(71) Déposant : ELI LILLY AND COMPANY, société constituée sous les lois de l'Etat de l'Indiana,
résidant aux EUA.

(72) Invention de : Nelson Henry Ludwig et Rudolph Joseph Boisvenue.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Langner Parry,
7, rue de la Paix, 75002 Paris.

Les parasites constituent un problème important dans l'élevage des animaux. La plupart des animaux souffrent d'endoparasites microscopiques comme les coccidies, les vers, etc. On connaît plusieurs procédés permettant de lutter 5 partiellement contre de tels parasites. Par exemple, on maîtrise les parasites intestinaux de façon typique par élimination périodique des vers, par exemple l'élimination des annelides dans le cas des chevaux. Un grand nombre des traitements disponibles nécessitent l'utilisation de substances 10 extrêmement toxiques, par exemple des organophosphates et de préparations à base de métaux lourds comme les compositions à base d'arsenic et de mercure.

Un problème important se pose pour le traitement des parasites chez les animaux domestiques qu'on laisse paître 15 librement sur une zone donnée. Par exemple, les animaux comme le bétail et les moutons, qui sont élevés pour la consommation par l'homme et pour la production de produits d'aliments, sont souvent laissés libres de s'alimenter et de se développer dans des pâturages ouverts, en particulier pendant la saison 20 chaude où pousse l'herbe. Également, comme les troupeaux que constituent ces animaux sont souvent assez importants, un traitement individuel à de courts intervalles est prohibitif au point de vue économique. En conséquence, ces animaux ne sont pas soumis aux procédés normaux permettant de lutter contre les 25 parasites.

L'idée de compositions à libération prolongée pour la délivrance continue d'un agent actif à un système animal sur une période pré-déterminée de temps est connue. Par exemple, le brevet des E.U.A. N° 3.535.419 décrit des compositions 30 vétérinaires à libération prolongée utiles pour maîtriser la fertilité des ruminants. Comme indiqué dans ce brevet, l'état actuel de mise au point de telles compositions à libération prolongée présente de nombreux défauts qui font que son utilisation générale est exclue. En particulier, les implants 35 à lente libération présentent l'inconvénient de laisser des résidus indésirés après libération de l'ingrédient actif, et ne permettent pas de fournir des points finals cohérents et suffisamment précis pour pouvoir être déterminés à l'avance.

Le brevet des E.U.A. N° 4.011.312 décrit ce qui est dit être une forme posologique de médicaments à libération prolongée pour le traitement de la mastite bovine. Une telle composition contient un agent antimicrobien dispersé dans une 5 matrice d'un polyester de faible poids moléculaire d'acides glycolique et lactique. Le polyester utilisé contient nécessairement environ 60 à 80 % en moles d'acide glycolique et 20 à 40 % en moles d'acide lactique, avec un poids moléculaire inférieur à 2000. Il est indiqué que de telles compositions 10 fournissent une médication efficace pendant jusqu'à 4 à 6 semaines.

En outre, de nombreuses compositions de la technique antérieure présentent l'inconvénient de laisser des résidus indésirés après dissolution de la matrice copolymère. Ceci a 15 une importance considérable quand les compositions doivent être utilisées chez les animaux élevés pour la production d'aliments destinés à la consommation humaine. En outre, comme de nombreux composés chimiques qui sont efficaces vis-à-vis de maladies à certaines doses peuvent être létals vis-à-vis de 20 l'animal hôte quand ils sont administrés en quantités excessives, il est impératif qu'une composition à libération maîtrisée soit une composition qui n'expose pas l'animal hôte à des doses létales.

La présente invention fournit une composition unique 25 en son genre de 5(6)-phénylthio-2-benzimidazolecarbamate de méthyle (appelé ci-après fenbendazole), combiné avec un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique, telle que le fenbendazole est libéré de façon maîtrisée et que l'on obtient une biodégradation totale de la matrice copolymère, aucun 30 résidu indésirable ne restant dans les tissus animaux. Il est également fourni une composition qui permet de fournir de façon générale une protection uniforme vis-à-vis des endoparasites pendant une période de temps prédéterminée.

Cette invention fournit des compositions de 35 fenbendazole à libération maîtrisée et un procédé permettant de lutter de façon systémique contre les parasites animaux. Plus particulièrement, l'invention fournit une composition biodégradable à libération maîtrisée utile pour le traitement

thérapeutique et prophylactique prolongé des parasites chez les animaux domestiques, qui contient environ 20 à environ 80 % en poids de fenbendazole intimement dispersé dans un copolymère dérivé d'environ 60 à environ 95 % en poids d'acide 5 lactique et d'environ 40 à environ 5 % en poids d'acide glycolique, ledit copolymère ayant une viscosité intrinsèque d'environ 0,08 à environ 0,30 mesurée dans le chloroforme et ayant un poids moléculaire moyen en poids d'environ 6000 à environ 35000. La matrice copolymère est préparée par un 10 nouveau procédé qui permet l'élimination pratiquement totale des catalyseurs ou résidus toxiques, ce qui rend la matrice totalement biodégradable dans les substances communes aux systèmes animaux.

Une matrice copolymère préférée est celle dérivée 15 d'environ 60 à environ 90 % en poids d'acide lactique et d'environ 40 à environ 10 % en poids d'acide glycolique, avec une viscosité intrinsèque d'environ 0,10 à environ 0,25.

Une matrice copolymère nettement préférée utilisée dans les compositions de cette invention est obtenue à partir 20 d'environ 70 à environ 80 % en poids d'acide lactique et d'environ 30 à environ 20 % en poids d'acide glycolique, avec une viscosité intrinsèque d'environ 0,13 à environ 0,23 et un poids moléculaire moyen en poids d'environ 15000 à environ 30000.

25 Le fenbendazole (5(6)-phénylthio-2-benzimidazole-carbamate de méthyle) est un agent antihelminthique décrit dans le brevet belge N° 793.358. Ce composé est un composé que l'on prépare pour une libération maîtrisée selon l'invention.

Un autre mode de réalisation de l'invention concerne 30 le traitement prolongé et maîtrisé des animaux domestiques souffrant d'infestation endoparasitaire et nécessitant un tel traitement ou suspectés d'être sensibles à une infestation endoparasitaire, qui consiste à administrer une dose efficace d'une composition endoparasitaire à libération maîtrisée qui 35 est formée d'environ 20 à environ 80 % en poids de fenbendazole intimement dispersé dans environ 80 à environ 20 % en poids d'une matrice copolymère obtenue par polymérisation d'environ 60 à environ 95 % en poids d'acide lactique et d'environ 40 à

environ 5 % en poids d'acide glycolique, ledit copolymère ayant une viscosité intrinsèque d'environ 0,08 à environ 0,03 mesurée dans le chloroforme et un poids moléculaire moyen en poids d'environ 6000 à environ 35000. Une composition préférée pour 5 l'utilisation dans ce procédé comprend environ 30 à environ 70 % en poids de fenbendazole intimement dispersé dans un copolymère qui est obtenu à partir d'environ 70 à environ 80 % en poids d'acide lactique et d'environ 30 à environ 20 % en poids d'acide glycolique, ledit copolymère ayant une 10 viscosité d'environ 0,13 à environ 0,23 et un poids moléculaire moyen en poids d'environ 15000 à 30000.

Cette invention fournit une composition à libération maîtrisée qui peut être administrée de façon thérapeutique ou prophylactique à un animal souffrant d'une infestation 15 endoparasitaire ou étant susceptible de voir se développer une telle infestation endoparasitaire. Une telle composition permet un traitement efficace et une lutte contre les infestations endoparasitiques pendant une période de temps prolongée après une seule administration. Une administration périodique de la 20 composition permet donc une protection indéfinie des animaux. Typiquement, une seule administration d'une composition à libération maîtrisée selon cette invention permet une maîtrise efficace de l'infestation parasitaire pendant une période d'environ dix à environ soixante jours.

25 Les compositions fournies par cette invention nécessitent un matériau copolymère qui convient de façon unique et idéale à la libération maîtrisée d'une quantité efficace d'un agent pharmaceutique à un animal de sorte que l'animal peut être efficacement traité avec un nombre minimal 30 d'administrations. Un tel matériau copolymère est préparé par un procédé qui permet une élimination pratiquement totale du catalyseur de polymérisation, en permettant ainsi la dégradation totale de la matrice copolymère dans un système biologique sans accumulation conséquente de résidus toxiques dans les tissus 35 animaux. Cet aspect de l'invention est particulièrement intéressant dans le traitement des animaux utilisés pour la production de viande et d'autres produits d'origine animale en vue de leur consommation par l'homme.

Les copolymères nécessités par les compositions de cette invention sont préparés par condensation d'acide lactique et d'acide glycolique en présence d'un catalyseur de polymérisation que l'on peut facilement éliminer. De tels 5 catalyseurs comprennent les résines échangeuses d'ions fortement acides sous forme de billes ou de structures dures similaires qui peuvent être éliminées facilement par filtration ou par des techniques similaires. Les catalyseurs de polymérisation particulièrement préférés comprennent les résines échangeuses 10 d'ions fortement acides disponibles dans le commerce comme Amberlite IR-118(H), Dowex HCR-W (auparavant Dowex 50W), Duolite C-20, Amberlyst 15, Dowex MSC-1, Duolite C-25D, Duolite ES-26 et les résines échangeuses d'ions fortement acides apparentées. Le catalyseur est ajouté à un mélange d'environ 60 15 à environ 95 % en poids d'acide lactique et d'environ 40 à environ 5 % en poids d'acide glycolique. La quantité de catalyseur utilisée n'est pas déterminante vis-à-vis de la polymérisation mais est typiquement d'environ 0,01 à environ 20,0 parties en poids par rapport au poids total d'acide 20 lactique et d'acide glycolique combinés. La polymérisation est généralement effectuée en l'absence de solvants ; cependant, on peut utiliser si on le désire des solvants organiques comme le diméthylsulfoxyde ou le N,N-diméthylformamide. La réaction de polymérisation est généralement effectuée dans un système 25 réactionnel équipé d'un dispositif de condensation, ce qui permet de recueillir et d'enlever l'eau qui se forme, et ce qui facilite l'enlèvement de tous sous-produits de type lactide et glycolide qui se forment. La réaction de polymérisation est en général effectuée à une température élevée d'environ 100 à 30 environ 250°C, et à cette température elle est généralement pratiquement terminée en environ 3 à environ 172 heures, normalement en environ 48 heures à environ 96 heures. Idéalement la réaction peut être effectuée sous pression réduite, ce qui facilite encore l'enlèvement de l'eau et des sous-produits. 35 Le copolymère ainsi formé est facilement recueilli par simple filtration du mélange réactionnel fondu, par exemple sur un tamis métallique, pour enlever pratiquement la totalité du catalyseur de polymérisation échangeur d'ions fortement acide.

Ou bien, le mélange réactionnel peut être refroidi jusqu'à la température ambiante puis dissous dans un solvant organique approprié, comme le dichlorométhane ou l'acétone, puis filtré par des moyens normaux de façon à enlever la résine échangeuse 5 d'ions fortement acide insoluble dans le solvant. Le copolymère est ensuite isolé par élimination du solvant du filtrat, par exemple par évaporation sous pression réduite. Une purification plus poussée du copolymère peut être effectuée, si on le désire, en le dissolvant à nouveau dans un solvant 10 organique approprié et en le filtrant à nouveau, avec, si on le désire, utilisation d'adjuvants de filtration classiques.

Le copolymère ainsi formé est nécessaire dans les compositions et le traitement fournis par cette invention. De tels copolymères, bien que l'on n'ait pas encore déterminé de 15 façon exacte leur structure, sont caractérisés comme ayant un poids moléculaire moyen en poids d'environ 6000 à environ 35000, et idéalement d'environ 15000 à environ 30000. Les copolymères sont uniques en leur genre en ce qu'ils sont classés comme des substances de poids moléculaire élevé ayant 20 une viscosité intrinsèque d'environ 0,08 à environ 0,30 mesurée par des techniques classiques en utilisant un viscosimètre Ubbelohde dans lequel le chloroforme a un temps de sortie d'environ 51 secondes à 25°C. La viscosité intrinsèque des copolymères est déterminée par les équations suivantes :

25

$$\eta_r = t/t_o \quad \eta_{int} = \frac{\ln r}{C}$$

où. :

30 η_r est la viscosité relative ;t_o est le temps de sortie du solvant ;

t est le temps de sortie de la solution ;

35 η_{int} est la viscosité intrinsèque

C est la concentration en grammes pour 100 ml de solvant ;

et

L désigne le logarithme naturel.

35

Les copolymères utilisés dans les compositions de cette invention sont en outre uniques en ce qu'ils permettent d'obtenir une libération maîtrisée d'agents pharmaceutiques que l'on ne pouvait pas obtenir jusqu'à présent dans les tissus

animaux.

Les compositions envisagées par cette invention comprennent une quantité efficace de fenbendazole uniformément mélangée et dispersée dans la matrice copolymère décrite 5 ci-avant. Les compositions contiennent d'environ 20 à environ 80 % en poids de fenbendazole, idéalement d'environ 30 à environ 70 % en poids.

Les compositions fournies par cette invention peuvent être préparées selon diverses façons comprenant le 10 mélange à sec, le séchage par pulvérisation, l'extrusion à l'état fondu, etc. Un procédé préféré de préparation consiste à dissoudre une quantité appropriée du copolymère susmentionné dans un solvant organique de solubilisation qui est facilement éliminé par évaporation, puis à ajouter la quantité désirée 15 de fenbendazole, puis à effectuer un mélange uniforme et à éliminer ensuite le solvant organique. Par exemple, on peut dissoudre environ 50 g d'un copolymère dérivé d'environ 80 % en poids d'acide lactique et d'environ 20 % en poids d'acide glycolique, ayant une viscosité intrinsèque d'environ 0,18 et 20 un poids moléculaire moyen en poids d'environ 25.000, dans environ 200 à environ 400 ml d'un solvant organique approprié comme le dichlorométhane, l'acétone, l'éther diméthyle, le tétrahydrofurane, le chloroforme, etc. On ajoute ensuite au copolymère dissous du fenbendazole à raison d'environ 50 g. On 25 agite la solution ainsi formée pour la mélanger uniformément puis on chasse le solvant par évaporation, ce qui donne une composition uniformément mélangée de copolymère et de fenbendazole sous forme d'une masse solide. La masse solide ainsi formée peut être broyée uniformément et encapsulée pour 30 une administration orale commode à un animal. Par exemple, la composition peut être administrée par voie orale à un veau nourri en pâturage pour une lutte efficace contre les parasites pendant une période de temps prolongée. Un tel traitement fournit une libération uniformément maîtrisée de 35 fenbendazole pour l'animal, de sorte que la dose efficace est sans risque pour l'animal. Une dose type est typiquement inférieure à environ 500 mg par animal et par jour. La nouvelle composition permet de traiter l'animal pendant aussi longtemps

qu'environ dix à environ soixante jours, typiquement environ trente jours.

Les compositions de l'invention peuvent également être préparées en dissolvant d'abord le copolymère et le 5 fenbendazole dans un solvant organique approprié, puis en chassant le solvant par évaporation, puis on peut fondre la composition copolymère-fenbendazole par exemple en la chauffant à environ 130°C, et extruder le mélange en bâtonnets ayant un diamètre d'environ 1,0 à environ 10,0 mm. Les bâtonnets 10 extrudés peuvent être découpés à la longueur désirée de façon à donner la quantité spécifique désirée de fenbendazole. Par exemple, une composition qui comprend environ 50 g de fenbendazole et environ 50 g d'un copolymère obtenu à partir d'environ 70 à environ 80 % en poids d'acide lactique et 15 d'environ 30 à environ 20 % en poids d'acide glycolique, copolymère ayant une viscosité intrinsèque d'environ 0,13 à environ 0,23, peut être extrudée par fusion en bâtonnets ayant un diamètre d'environ 4,0 mm. De tels bâtonnets de fenbendazole préparés sont, une fois refroidis à la température ambiante, 20 durs et cassants, et sont donc facilement découpés et, si on le désire, broyés à une taille uniforme. De tels bâtonnets peuvent être découpés à la longueur désirée pour obtenir la dose désirée de fenbendazole. Par exemple, on peut découper un bâtonnet extrudé d'environ 50 à 75 cm et le broyer en petites particules 25 que l'on fait passer à travers un tamis approprié, par exemple un tamis d'une ouverture de maille d'environ 125 à 250 microns, de façon à obtenir du fenbendazole en mélange avec du copolymère que l'on encapsule facilement. On peut également découper les bâtonnets ainsi formés en sections d'environ 5 à 30 15 cm de longueur et les administrer à un animal par implantation sous-cutanée. En outre, les compositions broyées peuvent être mises en suspension dans un véhicule approprié pour une injection sous-cutanée ou intramusculaire commode.

Les compositions fournies par cette invention peuvent 35 contenir, en plus de la matrice copolymère et du fenbendazole, d'autres substances couramment utilisées dans des compositions médicinales. Des diluants, supports, liants, excipients et adjuvants incorporés de façon classique dans de telles

compositions comprennent la gomme adragante, la gomme arabique, l'amidon de maïs, la gélatine, l'acide alginique, le stéarate de magnésium, le monostéarate d'aluminium, Span 80, Tween 80, le monostéarate de sorbitanne, le distéarate d'hexaglycéryle, 5 le distéarate de glycéryle, le saccharose, le lactose, le méthylparaben, le propylparaben, la cire d'abeille, le mannitol, le propylèneglycol, la cellulose microcristalline, le silicate de calcium, la silice, la polyvinylpyrrolidone, l'alcool cétostéarylque, le beurre de cacao, le monolaurate de 10 polyoxyéthylènesorbitanne, le lactate d'éthyle, le trioléate de sorbitanne, le stéarate de calcium, le talc, etc.

On verra évidemment que la dose particulière de fenbendazole préparée sera déterminée en partie selon des considérations comme l'animal à traiter, les parasites 15 particuliers que l'on désire traiter ou vis-à-vis desquels on désire se protéger, le fait que le traitement nécessaire soit thérapeutique ou prophylactique, les effets biologiques particuliers que manifeste le fenbendazole utilisé dans la composition, et la période de temps prolongée pendant laquelle 20 on désire un traitement efficace. En général, cependant, cette invention envisage que la quantité type de fenbendazole utilisée dans les compositions soit telle que la délivrance quotidienne de fenbendazole soit suffisante pour permettre une lutte efficace de l'animal hôte pendant une période de temps 25 suffisamment prolongée après une seule administration.

Typiquement, la dose de fenbendazole, telle que préparée selon cette invention, sera telle que la dose quotidienne de fenbendazole correspondra à environ 0,2 à environ 20 ppm, exprimée en concentration dans le sang. Un tel taux dans le 30 sang de fenbendazole peut être obtenu en administrant suffisamment de composition à libération maîtrisée pour que le fenbendazole administré corresponde à environ 0,1 à environ 50 mg/kg de poids corporel. Par exemple, on peut administrer à un animal pesant environ 500 kg suffisamment de composition à 35 libération maîtrisée pour que la dose de fenbendazole soit d'environ 0,5 à environ 25 g, idéalement environ 10 g. La composition ainsi administrée donnera un dosage uniforme à l'animal pendant une période de temps prolongée comme environ

trente jours. Si le fenbendazole est en fait administré à raison d'environ 10 g, l'animal hôte recevra environ 300 mg/jour, pour une dose quotidienne de fenbendazole d'environ 0,6 mg/kg de poids corporel. Une telle dose convient 5 parfaitement au traitement et à la lutte continue des infestations parasites chez les ruminants comme le bétail et les moutons. La composition est facilement encapsulée, par exemple dans un cylindre en acier à extrémités ouvertes, pour une administration commode par voie orale jusqu'à l'appareil 10 panse/bonnet du ruminant. Le cylindre garni a une masse volumique suffisante pour rester indéfiniment dans la partie panse/bonnet de l'estomac du ruminant, en permettant la libération maîtrisée de fenbendazole par la partie panse/bonnet.

15 Les compositions à libération maîtrisée fournies par cette invention ont une importance particulière dans le traitement et la lutte contre les endoparasites chez le bétail. L'invention fournit des compositions et un procédé de traitement qui convient parfaitement à l'utilisation pour 20 nourrir les animaux élevés en parcelles limitées ainsi que pour les animaux élevés en larges pâturages.

Comme déjà indiqué, l'ingrédient actif utilisé dans les compositions à libération maîtrisée de cette invention est un benzimidazole préféré, c'est-à-dire le fenbendazole, (c'est- 25 à-dire le 5(6)-phénylthio-2-benzimidazolcarbamate de méthyle) qui est couramment utilisé en potions et connu sous le nom de Panacur. Cette forme d'administration n'est évidemment pas utilisable pour un traitement prolongé. L'utilisation du fenbendazole est grandement améliorée par les compositions à 30 libération maîtrisée fournies par cette invention.

La libération maîtrisée et contenue du fenbendazole à partir des formulations fournies par cette invention a été démontrée dans un certain nombre d'expériences in vivo. Un tel essai met en oeuvre la composition à libération maîtrisée 35 comprenant un copolymère dérivé d'environ 80 % en poids d'acide lactique et d'environ 20 % en poids d'acide glycolique, ayant une viscosité d'environ 0,20 et contenant environ 50 % en poids de fenbendazole uniformément dispersé dans le copolymère

(appelée composition A dans le Tableau I). Une seconde composition est essayée, qui comprend un copolymère obtenu à partir d'environ 80 % en poids d'acide lactique et environ 20 % en poids d'acide glycolique, ayant une viscosité 5 d'environ 0,17 et contenant environ 50 % en poids de fenbendazole (appelée composition B dans le Tableau I). La composition B est également essayée en utilisant environ 50 % en poids de fenbendazole, environ 48 % en poids du copolymère de la composition B et environ 2 % en poids de laurylsulfate de 10 sodium (appelée composition C dans le Tableau I). Dans une telle étude, on place des fistules sur du bétail adulte pour un accès facile à la partie panse/bonnet de l'estomac. Des bols d'acier prétarés, contenant des compositions comme décrites précédemment, sont placés par l'intermédiaire de la 15 fistule dans la panse de six génisses. On laisse les animaux paître comme ils le désirent et on les laisse boire de l'eau à volonté. Le bol plein de composition est enlevé des animaux, par l'intermédiaire de la fistule, à des intervalles de treize jours pendant une période d'essai d'environ un mois. On pèse 20 chaque bol pour déterminer la quantité d'ingrédient actif qui a été administrée à chaque animal puis on replace chaque bol dans la partie panse/bonnet par l'intermédiaire de la fistule. La libération d'ingrédient actif à chacun des six animaux d'essai est indiquée dans le Tableau I.

TABLEAU I
 Administration de Fenbendazole à partir de compositions placées dans
 la panse de bétail muni de fistule

Période
 d'administration
 en jours

Administration estimée de fenbendazole mg/tête/jour
 (perte de poids du bol divisée par 2)

	<u>Composition A</u>		<u>Composition B</u>		<u>Composition C</u>	
	<u>Animal n° 1</u>	<u>Animal n° 2</u>	<u>Animal n° 3</u>	<u>Animal n° 4</u>	<u>Animal n° 5</u>	<u>Animal n° 6</u>
0-14	110	341	113	103	69	108
14-28	504	786	575	596	421	421

Selon les résultats du Tableau I, l'administration quotidienne moyenne de fenbendazole, à partir d'une composition de cette invention contenant 50 % en poids de fenbendazole, est d'environ 307 mg/tête/jour pour l'animal 5 n° 1, environ 564 mg/tête/jour pour l'animal n° 2, environ 344 mg/tête/jour pour l'animal n° 3, environ 350 mg/tête/jour pour l'animal n° 4, environ 245 mg/tête/jour pour l'animal n° 5 et environ 265 mg/tête/jour pour l'animal n° 6. L'administration quotidienne moyenne pour les six animaux est 10 d'environ 349 mg/tête/jour.

Quand on répète l'expérience in vivo précédente sur du bétail présentant une fistule, en utilisant une composition à libération maîtrisée comprenant un copolymère obtenu à partir d'environ 80 % en poids d'acide lactique et d'environ 15 20 % en poids d'acide glycolique, ayant une viscosité d'environ 0,20 dl/g et contenant environ 25 % en poids de fenbendazole uniformément dispersé, on obtient l'administration d'ingrédient actif pour chacun des deux animaux d'essai comme indiqué dans le Tableau II.

TABLEAU II
 Administration de Fenbendazole à partir de compositions placées dans
 la panse de bétail muni de fistule

Période
 d'administration
 en jours

Administration estimée moyenne de fenbendazole, mg/tête/jour

	<u>Animal n° 1</u>	<u>Animal n° 2</u>
0-14	41	25
15-28	55	63
29-42	80	84
43-56	91	96
57-70	93	102

Une fois que toute la composition contenue dans la capsule d'acier a été libérée, la capsule vide est d'un poids tel qu'elle reste dans la partie panse/bonnet. D'autres capsules remplies peuvent être administrées si nécessaire et 5 toutes ces capsules peuvent être enlevées au moment de l'abattage. Ces capsules enlevées peuvent être nettoyées et regarnies avec une composition identique ou différente et réadministrées à des ruminants, ce qui améliore les avantages économiques de la présente invention.

10 Le procédé de traitement fourni ici consiste à administrer les compositions à libération maîtrisée par la voie généralement admise comme efficace pour le fenbendazole. Les méthodes utilisées peuvent comprendre l'administration par voie orale ou parentérale. Les compositions peuvent être 15 mises en suspension dans un véhicule approprié comme l'huile de sésame pour une administration sous-cutanée ou intra-musculaire commode, ou bien peuvent également être administrées sous la forme d'implants. Le procédé permet de lutter contre les infestations parasitiques chez les animaux pendant environ 20 dix à environ soixante jours après une seule administration, et on peut obtenir des périodes de traitement plus longues si l'on effectue une administration répétée comme on le désire.

Pour mieux décrire le produit de cette invention, on donne à titre d'illustration les exemples détaillés suivants.

25 EXEMPLE 1

Dans un ballon à fond rond à trois tubulures équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on place 864,0 g d'acide lactique, 201,0 g d'acide glycolique et 12,0 g de résine échangeuse d'ions Dowex HCR-W2-H. On agite et on chauffe le 30 mélange à 130°C pendant 3 heures, période pendant laquelle on distille et on recueille 400 ml d'eau. Après avoir écarté l'eau ainsi produite, on poursuit l'agitation et le chauffage et l'on réduit progressivement la pression sous vide pendant trois heures, après quoi on augmente la température du mélange 35 réactionnel à 150°C, à une pression finale de 6,67 millibars. On ajoute 12,0 g supplémentaires de catalyseur Dowex HCR-W2-H au mélange réactionnel, puis on chauffe le mélange à 170°C à 6,67 millibars pendant vingt-quatre heures, puis à 185°C à 6,67

millibars pendant quarante-huit heures supplémentaires. On filtre le mélange réactionnel fondu pour enlever la majeure partie du catalyseur de polymérisation échangeur d'ions et on laisse le filtrat refroidir jusqu'à la température ambiante, ce qui donne 700 g d'un copolymère obtenu à partir de 80 % d'acide lactique et de 20 % d'acide glycolique. On analyse le copolymère par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire des protons et on montre qu'il contient 76 % de motifs lactiques.

10 On détermine la viscosité du copolymère dans un viscosimètre Ubbelohde dans lequel le chloroforme a une durée de sortie de 51 secondes à 25°C. On dissout le copolymère dans du chloroforme à une concentration de 0,50 g pour 100 ml de solvant. Puis on détermine la viscosité intrinsèque du 15 copolymère selon les formules :

$$\eta_r = \frac{t}{t_0} \quad \eta_{int} = \frac{L \eta_r}{C}$$

dans lesquelles :

20 η_r = viscosité relative
 t_0 = durée de sortie du solvant (Chloroforme)
 t = durée de sortie de la solution
 η_{int} = viscosité intrinsèque
 C = concentration en grammes/100 ml
 L = logarithme naturel.

25 La viscosité intrinsèque du copolymère est de 0,19 dl/g.

EXEMPLE 2

En suivant le mode opératoire général de l'Exemple 1, on condense 432 g d'acide lactique et 101 g d'acide glycolique en présence d'un total de 12,0 g d'un catalyseur de 30 polymérisation qui est une résine échangeuse d'ions Amberlyst 15 et l'on obtient 350 g de copolymère obtenu à partir d'environ 80 % d'acide lactique et d'environ 20 % en poids d'acide glycolique. Le copolymère a la viscosité suivante : 0,18 dl/g.

EXEMPLE 3

En suivant le mode opératoire général de l'Exemple 1, on condense 422,0 g d'acide lactique avec 144,0 g d'acide glycolique en présence d'un total de 12,0 g de catalyseur de polymérisation qui est une résine échangeuse d'ions Dowex

HCR-W2-H. Après enlèvement du catalyseur par filtration, on obtient 350 g d'un copolymère obtenu à partir d'environ 75 % en poids d'acide lactique et 25 % en poids d'acide glycolique. Le copolymère présente la viscosité suivante : 0,19 dl/g.

5

EXEMPLE 4

En suivant le mode opératoire général de l'Exemple 1, on condense 1080 g d'acide lactique avec 252 g d'acide glycolique en présence d'un total de 30,0 g de catalyseur de polymérisation qui est une résine échangeuse d'ions Dowex 10 HCR-W2-H et l'on obtient, après enlèvement du catalyseur, 750 g d'un copolymère dont une RMN montre qu'il comprend environ 79 % de motifs lactiques et environ 21 % de motifs glycoliques. Le copolymère présente la viscosité suivante : 0,20 dl/g.

15

EXEMPLE 5

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, on condense 1080 g d'acide lactique avec 120 g d'acide glycolique en présence d'un total de 5,0 g de catalyseur de polymérisation qui est une résine échangeuse d'ions Dowex HCR-W2-H et l'on obtient, après traitement, 630 g d'un copolymère obtenu à partir d'environ 90 % en poids d'acide lactique et environ 10 % en poids d'acide glycolique. Le copolymère a une viscosité de 0,20 dl/g.

25

EXEMPLE 6

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, on condense 710 g d'acide lactique avec 190 g d'acide glycolique en présence d'un total de 12,0 g de catalyseur de polymérisation qui est une résine échangeuse d'ions Dowex HCR-W2-H et l'on obtient 500 g de copolymère obtenu à partir 30 d'environ 70 % en poids d'acide lactique et d'environ 30 % en poids d'acide glycolique. Le copolymère a la viscosité suivante :

0,12 après 24 heures à 175°C.

35

EXEMPLE 7

On suit le mode opératoire de l'Exemple 1 pour condenser 1080 g d'acide lactique avec 120 g d'acide glycolique en présence d'un total de 30,0 g de Dowex HCR-W2-H comme catalyseur de polymérisation. Après traitement, on recueille

750 g d'un copolymère contenant environ 89 % en poids d'acide lactique et environ 11 % en poids d'acide glycolique, ayant la viscosité suivante : 0,20 dl/g.

Les copolymères fournis par cette invention ont en 5 outre été caractérisés par chromatographie de perméabilité sur gel (chromatographie liquide sous pression élevée) et détermination ultérieure du poids moléculaire. La chromatographie de perméabilité sur gel sépare les molécules de l'échantillon en raison des différences de la dimension moléculaire effective 10 en solution. La séparation est effectuée en raison de la répartition de la dimension des pores dans le matériau de garniture. Cette technique analytique permet la détermination du poids moléculaire moyen en poids, du poids moléculaire moyen en nombre, de la distribution du poids moléculaire et l'indice 15 de dispersion des matériaux polymères.

Plusieurs expériences de ce type ont été effectuées sur les copolymères de cette invention. On a utilisé des colonnes chromatographiques de perméabilité sur gel classiques, et le support dans chaque cas est du μ Styragel du commerce. Tous les 20 échantillons et références ont été dissous dans une solution de 80 parties de tétrahydrofurane et 20 parties de dichlorométhane. On a utilisé la méthode indirecte (c'est-à-dire la "Méthode du Facteur Q") de calibrage des colonnes chromatographiques pour obtenir les moyennes des poids moléculaires pour les 25 copolymères de l'invention. On utilise dans l'étalonnage du polystyrène commercial avec un facteur Q de 41,3. Le tableau suivant donne plusieurs déterminations du poids moléculaire par des techniques chromatographiques de perméabilité sur gel classiques comme indiqué précédemment. On trouvera une 30 discussion plus détaillée de la technique utilisée dans Slade, Polymer Molecular Weights, Marcel Deckker, Inc., 1975.

Dans le tableau, la colonne I donne les proportions relatives de motifs acides lactiques et acides glycoliques constituant le copolymère analysé. La colonne II donne la 35 viscosité intrinsèque de chaque copolymère analysé. La colonne III indique la résine échangeuse d'ions fortement-acide utilisée pour préparer le copolymère qu'on analyse. La colonne IV donne la dimension moyenne en poids (en angströms)

déterminée par la durée de rétention chromatographique de perméabilité sur gel pour le copolymère particulier. La colonne V donne les poids moléculaires moyens en poids pour les divers copolymères préparés par le procédé de cette invention.

5 Les poids moléculaires moyens en poids sont déterminés en multipliant le facteur Q du polystyrène (41,3) par la dimension moyenne en poids en angströms du copolymère particulier analysé. La colonne VI donne le numéro de l'exemple en question.

Comme indiqué dans le tableau, les copolymères

10 préférés de cette invention ont un poids moléculaire d'environ 15000 à environ 35000, et de préférence encore d'environ 15000 à environ 30000.

Tableau des poids moléculaires moyens en poids

Colonne I	II	III	IV	V	VI
80:20	0,19	Dowex HCR-W2-H	432,5	17 862	1
80:20	0,18	Amberlyst 15	412,3	17 027	2
75:25	0,19	Dowex HCR-W2-H	505,9	20 894	3
80:20	0,20	Dowex HCR-W2-H	777,1	32 094	4
90:10	0,20	Dowex HCR-W2-H	749,3	30 946	5
70:30	0,12	Dowex HCR-W2-H	400,5	16 541	6
90:10	0,20	Dowex HCR-W2-H	522,1	21 563	7

EXEMPLE 8

Composition permettant de lutter contre les endoparasites chez les ruminants

On chauffe à environ 90°C un mélange sec uniforme
5 fait de 200 g de 5(6)-(phénylthio)benzimidazolecarbamate de méthyle (c'est-à-dire le fenbendazole) et de 200 g d'un copolymère obtenu à partir d'environ 80 % en poids d'acide lactique et d'environ 20 % en poids d'acide glycolique, ledit copolymère ayant une viscosité intrinsèque d'environ 0,18. On
10 extrude le mélange chauffé à cette température de 90°C en utilisant une extrudeuse Killion classique et l'on introduit le produit extrudé dans des capsules en acier mesurant 35 mm x 50 mm et pesant à vide environ 100 g. Chaque capsule contiendra environ 40 g de la composition, donc environ 20 g d'ingrédient
15 actif. De telles capsules en acier contenant la composition à libération maîtrisée de fenbendazole peuvent être administrées à des veaux pesant environ 500 kg pour le traitement prolongé et la lutte contre les parasites intestinaux. La capsule en acier ainsi administrée a un poids suffisant pour rester dans
20 la partie panse/bonnet de l'estomac du ruminant. La composition ainsi administrée permet de libérer de façon maîtrisée et continue l'ingrédient actif pour l'animal pendant une période d'environ 10 à environ 60 jours, de sorte que la dose quotidienne moyenne d'ingrédient actif est d'environ 0,5 à
25 environ 1,0 mg/kg de poids corporel.

REVENDICATIONS

1. Composition biodégradable à libération maîtrisée permettant la lutte thérapeutique et prophylactique prolongée contre les parasites chez les animaux domestiques,
5 caractérisée en ce qu'elle contient environ 20 à environ 80 % en poids de fenbendazole intimement dispersé dans un copolymère obtenu à partir d'environ 60 à environ 95 % en poids d'acide lactique et d'environ 40 à environ 5 % en poids d'acide glycolique, ledit copolymère ayant une viscosité 10 intrinsèque d'environ 0,08 à environ 0,30 mesurée dans le chloroforme et ayant un poids moléculaire moyen en poids d'environ 6000 à environ 35000.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le fenbendazole est présent à raison d'environ 30 à 15 environ 70 % en poids et le copolymère est obtenu à partir d'environ 40 à environ 90 % en poids d'acide lactique et d'environ 40 à environ 10 % en poids d'acide glycolique, avec une viscosité intrinsèque d'environ 0,10 à environ 0,25.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée 20 en ce que le copolymère est obtenu à partir d'environ 70 à environ 80 % en poids d'acide lactique et d'environ 30 à environ 20 % en poids d'acide glycolique, avec une viscosité intrinsèque d'environ 0,13 à environ 0,23 et un poids moléculaire moyen en poids d'environ 15000 à environ 30.000.

25 4. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, pour le traitement prolongé et maîtrisé d'animaux domestiques souffrant ou susceptibles de souffrir d'une infestation endoparasitaire, par administration à ces animaux d'une dose efficace d'une 30 composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.