

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 juillet 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/080909 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A01P 7/04 (2006.01) A01N 57/16 (2006.01)
A01P 17/00 (2006.01) A01N 65/00 (2009.01)
A01N 25/10 (2006.01) A01K 13/00 (2006.01)
A01N 25/34 (2006.01) A01K 27/00 (2006.01)
A01N 53/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001382

(22) Date de dépôt international :

2 octobre 2008 (02.10.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0706888 2 octobre 2007 (02.10.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **AB7 INDUSTRIES SA** [FR/FR]; Chemin des Monges, F-31450 Deyme (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **CHELLE, René** [FR/FR]; 1 route de Venerque, F-31190 Grepiac (FR).

(74) Mandataire : **MORELLE, Guy**; Cabinet Morelle & Bardou, SC, Parc Technologique du Canal, BP 72253, F-31522 Ramonville Saint Agne Cedex (FR).

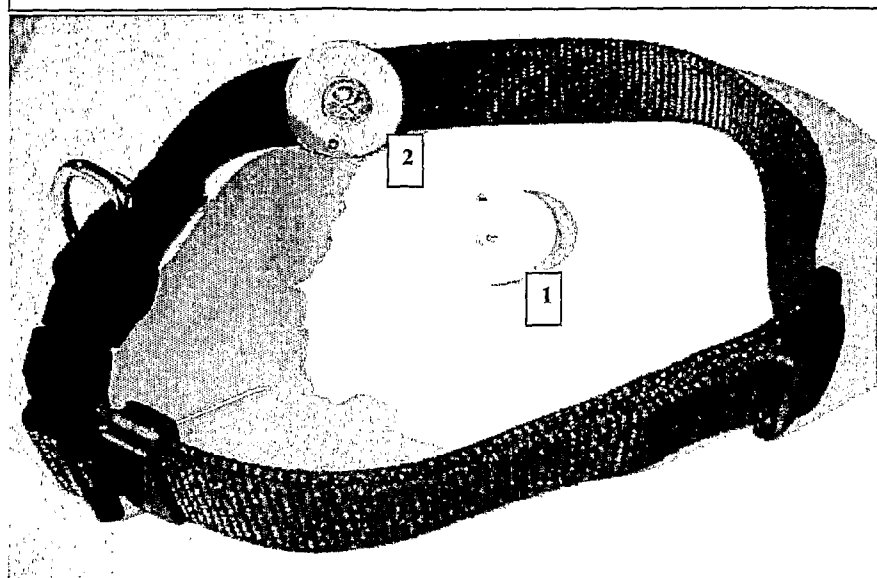
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DOMESTIC ANIMAL PARASITE-REPELLENT DEVICE

(54) Titre : DISPOSITIF REPULSIF CONTRE LES PARASITES DES ANIMAUX DOMESTIQUES

FIGURE 1



(57) Abstract: The present invention comprises a device for storing and releasing one or more mixed active compositions, for intensively controlling the external parasites of domestic animals, insects and other undesirable living organisms, composed of a polymer matrix comprising an ethylene/vinyl acetate copolymer blended with a polyether block amide, said polymer matrix being charged in an active composition/matrix ratio by weight of less than 0.66. A method for manufacturing such a device is also claimed.

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/080909 A2



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

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

(57) **Abrége :** La présente invention consiste en un dispositif de stockage et de libération d'une ou plusieurs compositions actives mélangées, destiné à la lutte intensive contre les parasites externes des animaux domestiques, les insectes et autres organismes vivants indésirables, composé d'une matrice polymère comprenant un copolymère d'éthylène/acétate de vinyle mélangé avec un polyéther block amide, ladite matrice polymère étant chargée dans un rapport de poids composition active/matrice inférieur à 0,66. Un procédé de fabrication d'un tel dispositif est également revendiqué.

DISPOSITIF REPULSIF CONTRE LES PARASITES DES ANIMAUX DOMESTIQUES

La présente invention a pour objet un nouveau dispositif de stockage et de libération à cinétique différentielle d'une ou plusieurs compositions actives mélangées, destiné à la lutte intensive contre les parasites externes des animaux domestiques, les insectes et autres organismes vivants indésirables. Le dispositif selon l'invention est élaboré à partir d'une matrice constituée du mélange de copolymère Ethylène/Acétate de Vinyle (EVA) avec du PEBAX (Polyéther Block Amide), appliquée sur le corps, de sorte que le dispositif objet de l'invention peut être qualifié de « *fit-on* ».

Classiquement, le traitement curatif de l'infestation des animaux domestiques par des parasites externes ou autres organismes vivants indésirables passe par l'utilisation, en une ou plusieurs applications, d'un produit antiparasitaire formulé sous la forme de shampooings, poudres, lotions en aérosol ou encore sous la forme d'une solution concentrée à appliquer en un seul point de l'épiderme ("spot-on") ou le long d'une ligne, en général la ligne du dos ("pour on").

Les shampooings, poudres ou lotions sont des traitements "chocs" mais qui ne possèdent qu'une faible rémanence, de l'ordre de quelques heures. Les solutions concentrées, de type "spot on" ou "pour on" possèdent, en plus d'un effet "choc", un effet rémanent pouvant aller jusqu'à quelques jours.

Les traitements par solution concentrée dits "spot-on" ou "pour-on" consistent à déposer sur la peau une quantité assez importante de principe actif ou de composition active, c'est-à-dire une composition formulée contenant plusieurs molécules actives appelées principes actifs. Cette composition active est formulée de façon à favoriser sa dissolution dans le sébum, la couche lipidique recouvrant la peau. Le sébum assure la diffusion des principes actifs sur tout le corps de l'animal. Le sébum, et dans une certaine mesure les glandes sébacées, jouent également le rôle de réservoir assurant la rémanence du dispositif. La diffusion dans le sébum permet de n'avoir à déposer le produit que sur une surface limitée du tégument, en général sur une zone que l'animal ne peut ni gratter, ni lécher.

Plusieurs marques de spot-on sont actuellement disponibles sur le marché telles que :

- Equi-SpotTM Spot-On pour le contrôle des mouches pour les chevaux,
- Melaflon gouttes anti puces & parasites,
- Mowgli pipettes insectifuges,
- Spot on Frontline® des Laboratoires Merial,

- Tiguvon® des laboratoires Bayer.

Ce mode de traitement n'est pas sans présenter quelques inconvénients :

- 5 - la dose est délivrée d'un seul coup, ce qui peut poser un problème de toxicité ;
- l'actif déposé est plus ou moins rapidement dégradé, l'effet baisse rapidement dans le temps et la protection devient quasi nulle au bout de quelques jours ;
- une partie de la composition active est perdue par évaporation ;
- l'animal ne peut être lavé sans lessiver en même temps la composition active encore sur son corps ;
- 10 - même si le produit est inaccessible pour l'animal lui-même, il subsiste un risque non négligeable pour les propriétaires - surtout que la dose est placée sur la partie la plus caressée de l'animal - ainsi que pour les autres animaux, si le sujet traité vit en groupe ;
- par dégradation et par "usure" du film séborrhéique, la concentration d'actif diminue progressivement, obligeant à un fort surdosage initial de façon à compenser cette perte.
- 15 En toute logique, le produit doit être renouvelé dès que la dose résiduelle dans le sébum devient inférieure à la dose thérapeutique. La période où l'animal porte une dose réellement adaptée est donc très brève ;
- on ne peut évidemment augmenter indéfiniment les doses délivrées en une fois, au risque de nuire à l'animal et à ses maîtres. La rémanence de ces systèmes est donc nécessairement limitée.
- 20

Si les produits précités sont surtout destinés au traitement curatif, il existe des dispositifs dont l'objet est d'assurer une protection préventive contre les infestations. Les dispositifs les plus courants de cette catégorie sont les colliers antiparasitaires, ci-après dénommés "colliers antiparasitaires classiques".

25

Les colliers antiparasitaires classiques sont des dispositifs qui délivrent une faible quantité d'actif mais de façon constante et prolongée dans le temps. Les capacités d'emmagasiner étant importantes au regard de ce qui est libéré quotidiennement, il est possible d'obtenir des rémanences de l'ordre de plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

30

Les colliers antiparasitaires classiques sont généralement constitués d'une matrice en PVC ou en EVA uniquement dans laquelle est incorporé l'actif antiparasitaire suivant un rapport composition active/matrice très faible.

35

Un très léger effet pic de libération peut être observé sur de tels dispositifs colliers les premiers jours d'application. Celui-ci est généralement considéré comme un désavantage car il représente une perte en composition active sans permettre réellement d'obtenir un effet

significatif au niveau de l'action antiparasitaire. Malgré cette libération non désirée, on ne peut pas considérer qu'il y ait un véritable effet choc, les doses relarguées n'étant pas assez importantes ; il n'y a pas d'action thérapeutique choc obtenue dans le cas des traitements curatifs susmentionnés. Les laboratoires ont donc plutôt cherché jusqu'à maintenant à limiter au maximum ce phénomène assimilé à une perte. Le véritable effet des dispositifs colliers n'est obtenu que plusieurs jours après leur mise en place sur l'animal et se prolonge dans le temps pendant plusieurs semaines.

De manière inattendue, contrairement à l'approche classique des laboratoires fabriquant de tels dispositifs antiparasitaires à effet rémanent, la présente invention repose sur l'accentuation du petit effet pic observé naturellement dans le but d'obtenir un véritable effet choc dès les premières heures d'utilisation du collier. Cet effet choc permet d'obtenir une réelle action thérapeutique qui va être relayée dans le temps par la diffusion rémanente des compositions actives inhérente aux colliers antiparasitaires classiques.

La présente invention vise ainsi à apporter une solution aux inconvénients de l'art antérieur grâce à un nouveau dispositif de stockage et de libération à cinétique différentielle d'une ou plusieurs compositions actives mélangées, destiné à la lutte intensive contre les parasites externes des animaux domestiques, élaboré avec une matrice constituée de Copolymère Ethylène/Acétate de Vinyle (EVA) mélangé à un PEBAX (Polyéther Block Polyamides). Par extension, on comprendra dans la suite de la présente demande que l'action du dispositif objet de l'invention ne se limite pas à la lutte des parasites externes des animaux domestiques, mais concerne également les insectes et autres organismes vivants indésirables. Le « *fit-on* » selon l'invention présente, comme les formes liquides concentrées ("*spot-on*" et "*pour-on*"), un effet curatif "choc" que n'ont pas les colliers antiparasitaires classiques, ainsi qu'un effet préventif prolongé dans le temps mais sans les inconvénients propres aux formes liquides concentrées. Le mélange EVA/PEBAX selon l'invention permet de délivrer les principes actifs plus vite si EVA>PEBAX, et moins vite et plus longtemps si EVA<PEBAX.

Selon un premier aspect de l'invention, on se propose de réaliser un dispositif de stockage et de libération à cinétique différentielle d'une ou plusieurs compositions actives anti parasites, mélangées pouvant agir selon des spectres et des délais d'efficacité complémentaires. Ledit dispositif étant élaboré avec une matrice constituée d'un mélange de Copolymère Ethylène/Acétate de Vinyle (EVA) et de PEBAX, capable de relarguer toute la substance stockée.

Le dispositif de lutte antiparasitaire selon l'invention associe les avantages des formes li-

quides concentrées de type "*spot-on*" et ceux des colliers antiparasitaires classiques, offrant la capacité de stocker et de libérer la dose adaptée à chaque composition active.

5 Les buts précités sont obtenus grâce à l'utilisation, d'un copolymère d'Éthylène et d'Acétate de Vinyle (EVA) mélangé avec un PEBAX, pour former la matrice dans laquelle sont incorporés et stockés les principes antiparasitaires, ladite matrice ainsi chargée est mise sous une forme voulue par extrusion ou injection moulage.

10 Plus précisément, on préconise selon l'invention un dispositif d'application de principes antiparasitaires, étant rappelé que l'action du ou des principes actifs n'est pas seulement limitée aux parasites, comprenant une matrice polymère chargée de principes antiparasitaires caractérisé en ce que lesdits principes antiparasitaires sont incorporés selon les étapes suivantes :

15 a)- choisir les principes antiparasitaires en fonction tant de leur spectre individuel que synergique dans le cas où ils seraient plusieurs et les formuler en compositions antiparasitaires;

b)- incorporer les compositions antiparasitaires liquides dans des granulés d'EVA/PEBAX, portés à température opportune à cet effet, en principe inférieure à 65°C, de préférence à 63°C dans un rapport de poids composition active/matrice inférieur à 0,66 ;

20 c)- selon l'invention, on procède à la préparation du dispositif d'application de principes antiparasitaires à partir des granulés d'EVA/PEBAX, chargés de ces compositions antiparasitaires ; ledit procédé consistant en une extrusion ou injection moulage des granulés obtenus à l'étape (b).

25 Le dispositif final présente une forme adaptée à son moyen d'application, soit la fixation à un collier ou tout autre support afin de le placer en contact intime avec le pelage et la peau de l'animal, un tel support pouvant être en cuir, en tissu ou en matière plastique ; soit sous toutes autres formes propres à assurer un contact intime entre le dispositif objet de l'invention et le pelage de l'animal, comme par exemple un collier de même forme qu'un collier antiparasitaire classique.

30 Dans ce dispositif, les principes antiparasites sont mis en phase organique dispersée en utilisant une huile végétale – telle l'huile d'onagre, l'huile de macadamia, l'huile d'amande douce, l'huile de coprah, etc. - comme vecteur de diffusion intra-matricielle des principes antiparasites.

35 L'huile, bien choisie, est un adoucissant destiné aussi à prévenir une éventuelle irritation de la peau. Elle est également un émollient qui permet le passage de la barrière dermique et le transfert vers le système adipeux qui prend en charge les principes actifs, sans que le sé-

bum ne soit gênant et sans nul autre agent de perméation. Le fonctionnement du dispositif se réalise ainsi en diffusion passive qui obéit à la loi de Fick :

$$J = (K_m \times D_m / E) \times S \times \Delta C$$

avec J : flux d'actif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$),
 ΔC : différence de concentration de part et d'autre de la membrane,
 K_m : coefficient de partage stratum corneum/véhicule,
 D_m : coefficient de diffusion (cm^2/S),
 S : surface d'application (cm^2) et
 E : épaisseur de la couche cornée (μm).

Le débit de transfert des compositions anti-parasites dépend de plusieurs facteurs qui sont :

- la nature des composants des principes anti-parasites,
- le volume de principes anti-parasites par rapport au volume de la matrice,
- les conditions d'obtention du dispositif final,
- la nature des composants de la matrice,
- l'épaisseur du dispositif final,
- la vitesse de dissolution de l'actif dans le sébum.

La dissolution dans le sébum est de même nature que dans le cas des formules liquides concentrées de type spot-on vues précédemment.

Le sébum assure la diffusion de l'actif sur toute la surface de la peau. Le sébum et les glandes sébacées assurent également une fonction de stockage de l'actif qui n'est pas essentielle au fonctionnement du dispositif, contrairement à ce qui se passe pour les formes liquides concentrées. Ce stockage dans le sébum et les glandes sébacées est toutefois intéressant en ce qu'il présente un rôle régulateur des flux d'actif.

Le fonctionnement du dispositif objet de l'invention se caractérise en ce qu'il se déroule en deux phases distinctes :

- une première phase de libération importante des principes antiparasites pouvant durer jusqu'à trois jours, permettant d'atteindre rapidement dans le sébum la concentration thérapeutique (exprimée en mg/m^2) de l'actif, sans toutefois atteindre les concentrations extrêmes observées lors de l'utilisation des formules liquides concentrées classiques, grâce à un rapport de poids composition active/matrice inférieur à 0,66, soit jusqu'à trois fois plus élevé que pour un collier antiparasitaire classique. Ce rapport plus élevé détermine le fonctionnement même de l'objet :
 - o En effet, plus ce rapport est élevé, plus la pression interne est grande ;
 - o Cette pression va elle-même déterminer la force et la vitesse de relargage des principes actifs ;
 - o La nature de la matrice influence considérablement la vitesse de relargage. Dans un exemple particulier de réalisation de l'invention, l'EVA

et/ou le PEBAX qui en constituent la matrice sont des polymères plastifiés à « basse température » et sans plastifiant, entre 95 et 120°C, ce qui de ce fait permet de conserver en bon état le micro-réseau poreux de la matrice favorable à un transfert rapide du principe actif du cœur de la matrice vers la surface où il est rendu disponible. Ce phénomène est, à titre comparatif, différent dans le cas d'un collier en PVC qui est plastifié obligatoirement avec des plastifiants à « haute température », entre 140 et 170°C, ce qui compromet la qualité du réseau poreux et ralentit la migration du principe actif. Pour accélérer la migration dans ce cas, il faut ajouter à la formulation un agent de transfert qui soit compatible avec les principes actifs incorporés. Les colliers constitués d'EVA uniquement ne permettent pas d'obtenir le double effet, à la fois choc et rémanent, revendiqué dans la présente demande. Seul un effet choc est observé avec ce type de collier, aucune diffusion prolongée dans le temps ne prend le relais après le relargage rapide des compositions actives. Il ne peut pas y avoir de synergie d'action ;

- La faible épaisseur de l'objet de l'invention, soit 2 à 10 mm, raccourcit le trajet du principe actif vers la surface de libération, ce qui représente un gain de temps de transfert important, donc un flux de principes actifs également plus important et plus régulier;
- Le relargage des principes actifs par l'objet de l'invention sera plus fort et sa vitesse plus grande que dans le cas d'un collier antiparasitaire classique par exemple ;
- La quantité de principes actifs libérée en un temps court par la présente invention sera plus importante que celle libérée dans le même temps par un collier antiparasitaire classique.

- Après le relargage par le dispositif objet de l'invention d'une grande quantité de principes actifs, la pression interne baisse considérablement, diminuant la vitesse de mise à disposition et le flux desdits principes actifs pour conduire à une deuxième phase de libération modérée décroissante des principes antiparasites d'au moins sept jours, permettant de compenser la perte due à l'usure du film lipidique et à la dégradation de l'actif dans l'organisme de l'animal.

Le dispositif selon l'invention permet donc d'atteindre rapidement la dose thérapeutique et de s'y maintenir sur une durée beaucoup plus longue que les systèmes classiques mais en utilisant une quantité totale de principes actifs moindre. Par ailleurs la composition active stockée dans la matrice selon l'invention n'est pas mobilisée et ne présente donc pas de risque toxique pour l'animal et ses maîtres. Elle est également protégée des dégradations (oxydations) qui peuvent survenir dans le cas de l'utilisation d'une solution concentrée déposée directement sur la peau de l'animal, ce qui prolonge encore sa durée d'action.

La **figure 1** représente le dispositif objet de l'invention, un *fit-on*, utilisé lors des tests présentés ci-après, seul (1) et monté sur un collier (2) pour les tests in vivo.

La **figure 2** représente les courbes comparées du fonctionnement en conditions in vitro

d'objets composés d'une matrice en EVA, imprégnés de deux compositions actives différentes, le GIN2 et le GIN3 dont les compositions sont définies ci-après :

GIN2 : β -citronellol, nérol, géraniol, tétrahydrogéraniol, coprah et huile de ricin ;

GIN3 : géraniol, 1-terpinène-4-ol, γ -terpinène, α -terpinène, α -terpinolène, 1,8-cinéole, α -pinène, α -terpinéol, symène, aromadendrine et d-limonène.

La **figure 3** représente les courbes cinétiques différentes du fonctionnement in vivo d'objet comprenant une matrice en EVA, par rapport à une autre matrice en PVC incorporant la même composition active, du GIN3.

La **figure 4** représente la courbe cinétique de libération du GIN3 par un objet comprenant une matrice en EVA appliqué sur chien « berger allemand ».

La **figure 5** représente la courbe de relargage de GIN3 d'un objet comprenant une matrice en EVA, placé dans une étuve à 38°C.

La **figure 6** représente les courbes comparées des cinétiques de relargage à 38°C d'un collier antiparasitaire en PVC et d'un objet comprenant une matrice en EVA, tous deux chargés en GIN3.

La **figure 7** représente les courbes comparées des cinétiques de relargage du GIN3 et du DIAZINON incorporés dans une matrice en EVA.

La **figure 8** représente les courbes comparées des cinétiques de relargage du GIN3 incorporé dans une matrice en EVA et une autre en PEBAX pour l'objet de l'invention.

La **figure 9** représente les courbes comparées des cinétiques de relargage de la deltaméthrine utilisée comme composition active incorporée dans une matrice en EVA/PEBAX et une matrice en PVC.

La **figure 10** représente les courbes comparées des cinétiques de relargage d'une matrice selon l'invention en EVA/PEBAX chargée d'une composition active complexe telle que le GIN5 et une matrice en PVC chargée d'une autre composition active complexe, le GIN4.

La **figure 11** représente les courbes comparées des cinétiques de relargage du linalol dans une matrice selon l'invention en EVA/PEBAX et une matrice en PVC.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, on utilise comme polymère porteur, de préférence un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA) ayant une teneur en acétate de vinyle (VA) comprise entre 15 et 33 % en poids, de préférence de 20 % en poids, par rapport au poids du copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle, avec une température de transition vitreuse (Tg) comprise entre 50 et 70°C, de préférence 58°C et un point de fusion à 80°C, à l'avantage de l'invention. Ce copolymère est associé à un PEBAX, ou Polyéther Block Amide (PEBA) constitué d'un enchaînement linéaire et régulier de segments polyéthers (PE) et de segments polyamides (PA) souples de grade PEBAX MX 1717 du type commercialisé par ARKEMA, avec un Point Vicat à 60°C. En

comparaison, le Polychlorure de Vinyle (PVC) utilisé sous forme souple est le LACOVYL[®] SK 70 commercialisé par ARKEMA et dont la température de transition vitreuse (Tg) est de 85°C et la température de fusion à 130°C. Le PVC se décompose à 180°C en 2 minutes et déjà à 100°C en 1 h. Pour cela, il nécessite beaucoup d'adjuvants technologiques pour prévenir et éviter tant sa toxicité que son instabilité par décomposition thermique. L'utilisation de plastifiants comme les phtalates est obligée pour sa mise en forme par injection ou par extrusion.

Parmi les principes antiparasites naturels qui sont utilisés selon l'invention on peut mentionner les préparations de GIN comprenant un mélange synergique d'alcools terpéniques, d'huiles essentielles et d'huile non active [Demande de brevet n° 06/08554 du 29/09/2006], celles à base d'extraits de plantes encore autorisés par la directive européenne sur les biocides 98/8/EC.

D'autres anti-parasites dits de synthèse ont été utilisés selon l'invention à savoir : du chlorpyrifos, du diazinon, des pyrethrinoides telle que la deltaméthrine, etc.

L'incorporation d'un principe actif dans une matrice polymère de manière à ce que celle-ci puisse relarguer le dit principe actif dans le temps et dans certaines conditions fait de la dite matrice un polymère actif. Selon l'invention, le polymère actif est composé d'une matrice en EVA/PEBAX, dans laquelle on incorpore un antiparasite qui est délivré par la matrice sur la peau ou le pelage de manière spécifique.

Les exemples donnés ici pour illustrer l'invention ne sont pas exhaustifs et ne limitent en rien la portée de la présente demande et les applications alternatives qui en découlent.

Exemple 1 : fabrication d'un dispositif particulier comprenant une matrice en EVA

La mise en forme de l'objet de l'invention passe par plusieurs étapes déjà énumérées dans la demande de brevet n° 06/04455 du 18/05/2006, permettant également d'obtenir une matrice en EVA uniquement, à savoir :

- on a choisi de travailler pour cet exemple avec une matrice en copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA). On a choisi de mélanger deux grades d'EVA à savoir : EVA ALCUDIA[®] PA-541 ayant 20% d'acétate de vinyle et PA-440 ayant 28% d'acétate de vinyle, de REPSOL YPF, dans un rapport de 57/43 ;
- la composition antiparasite choisie est le GIN3 produit par AB7 Industries (composé d'huile essentielle de tea tree, géraniol, huile essentielle de lavandin, pamplemousse, menthe, huile de ricin, huile de coprah, solution de citrate trisodique);

- dans un premier temps on incorpore le GIN3 dans les granulés d'EVA à l'aide d'un mélangeur rapide [demande de brevet n° 06/04457 du 18/05/2006] à raison de 30% de GIN3 pour 70% d'EVA;
- 5 - les granulés ainsi chargés sont traités dans une presse à injecter, de marque ARBOURG 221M350-75 de 1,35T, selon le diagramme de températures suivant: 70°C – 80°C – 90°C – 120°C et l'on programme le moule à 40°C ;
- les objets « *fit-on* » obtenus selon l'invention (figure 1) sont des médaillons de Ø 35 mm, de 2,5 mm d'épaisseur, pesant 3 grammes, sont répartis en trois lots :
 - 10 o un lot destiné aux tests in vitro
 - o un lot destiné aux tests in vivo
 - o un lot destiné à l'étude cinétique

Exemple 2 : test de diffusion de plusieurs actifs dans une matrice en EVA

15 **But du test et principes généraux :**

Il est établi que dans les polymères actifs, la composition active stockée migre à la surface du polymère. Une fois arrivés en surface, en utilisation réelle, soit les principes actifs (ou une partie de ceux-ci) s'évaporent, soit ils se solubilisent dans le sébum cutané (cas de l'utilisation en collier ou en patch).

20 Il est également constaté qu'une accumulation de principe actif à la surface gêne considérablement la migration de cet actif du cœur de la matrice vers la surface.

25 Partant de l'hypothèse que seul le principe actif migre, la cinétique de libération générale de l'actif est donc la composante de la vitesse de migration de l'actif dans la matrice et de son élimination, par évaporation et/ou par solubilisation, de la surface de l'objet. La cinétique résultante est, à un moment donné, limitée par le plus lent de ces phénomènes.

30 Le test ci-dessous se propose d'étudier la cinétique en limitant l'élimination de l'actif à sa solubilisation dans un lipide. A cet effet, le dispositif expérimental est conçu pour limiter les phénomènes évaporatoires.

Matériel d'expérience :

a) **échantillons**

35 Il est nécessaire que les échantillons aient un poids et une surface comparables. Nous nous proposons d'utiliser des échantillons moulés dans le moule "médaille" produisant des disques de 35 mm de Ø et de 2,5 mm d'épaisseur (figure 1). Ce moule présente sur une face des initiales MI gravée en creux. Le moule présente également un trou de 2,5 mm de Ø en périphérie. Il est convenu que ces échantillons seront toujours utilisés face gravée (par convention la face recto) vers le haut.

40

b) supports

Les échantillons seront disposés dans une boîte de pétri, verso contre une couche de matière absorbante imbibée d'un corps gras (huile d'olive). La matière absorbante est constituée d'une couche de non-tissé ou d'un papier absorbant du type papier filtre. Cette solution est adoptée pour que l'échantillon repose sur un support solide permettant un contact permanent de la surface (face verso) avec l'huile sans pour autant que tout l'échantillon y baigne. La composition active qui est liposoluble, à la fin de sa migration en surface, est dissoute dans l'huile, simulant ainsi le suint de l'animal. La quantité de corps gras introduite est identique d'une boîte à l'autre.

Protocole :

Les échantillons testés sont constitués d'une matrice en EVA PA-541 (57%) et PA-440 (43%) dans laquelle sont incorporés selon le cas deux actifs différents : échantillon au GIN2 composé de β -citronellol, nérol, géraniol, tétrahydrogéraniol, coprah et huile de ricin ; et échantillon au GIN3 composé de géraniol, 1-terpinène-4-ol, γ -terpinène, α -terpinène, α -terpinolène, 1,8-cinéole, α -pinène, α -terpinéol, symène, aromadendrine et d-limonène. Les compositions actives sont présentes chacune dans les deux matrices respectives à hauteur de 15 %.

Les échantillons de chaque couple GIN2/Matrice et GIN3/Matrice sont pesés exactement puis disposés chacun dans une boîte de test que l'on couvre d'un couvercle.

Les échantillons sont prélevés toutes les 24 heures, essuyés à l'aide d'un papier absorbant, puis pesés pour déterminer les quantités de principes actifs passées dans l'huile. Le test est poursuivi le temps nécessaire pour un épuisement significatif des échantillons en principes actifs.

A la fin du test, une extraction peut être effectuée sur l'huile des boîtes imbibées pour valider les résultats des pesées (réconciliations).

Les résultats obtenus démontrent bien que les principes actifs incorporés dans la matrice migrent bien dans le milieu lipidique selon un régime reproductible (Tableau 1), quel que soit la composition antiparasitaire utilisée (ici par exemple GIN2 à base d'alcools terpéniques et GIN3 à base d'extraits de plantes).

Tableau 1 : Différents constituants dosés dans l'huile d'olive contenue dans le non-tissé (support d'extraction) après le temps du test. Taux par rapport aux quantités initiales

contenues dans la matrice de l'échantillon avec une matrice en EVA.

A : GIN3

PRINCIPE ACTIF	α -terpinène	linalol	Acétate de linalyle	1-terpinène-4-ol	Géranol
GIN3	91,6	62,7	74,6	63,7	56,5

5

B : GIN2

PRINCIPE ACTIF	Tétrahydrogéranol	β -citronellool	nérol	géranol
GIN2	74,2	71,4	73,9	71,9

Le profil des courbes de relargage, basées sur la perte de poids des objets qui représente la perte globale en composition active en considérant la matrice stable, réalisé à partir des pesées quotidiennes (figure 2), permet de visualiser précisément l'impact du principe antiparasites en mode *spot on* les 3 premiers jours, et en soutien de cet impact *spot on* les jours suivants. L'impact *spot on* du GIN3 est plus intense que celui du GIN2 pour la même matrice. Cette caractéristique du fonctionnement est exploitée par l'invention ; le *fit on* permet de mieux cibler les principes antiparasites à utiliser.

15 **Exemple 3** : test de diffusion d'une composition dans une matrice en EVA comparée à une matrice en PVC

Le protocole de l'exemple 2 est repris avec cette fois-ci une seule composition, mais deux matrices différentes à savoir :

- 20
- une matrice en EVA PA-541 (57%) et PA-440 (43%) pour un premier groupe d'échantillons,
 - une matrice en PVC comme référence pour un deuxième groupe d'échantillons.

La comparaison entre les deux matrices, EVA et PVC (figure 3), peut être réalisée aisément en notant que pour le même principe actif antiparasitaire, en l'occurrence ici le GIN3, 25 l'impact *spot on* obtenu avec la matrice EVA est nettement plus intense que celui obtenu avec le PVC.

Exemple 4 : test de diffusion in vivo d'une composition dans une matrice en EVA comparée à une matrice en PVC

30

Les tests in vivo permettent de valider sur un exemple représentatif l'utilisation pratique d'une matrice en EVA.

Le principe de cette expérimentation consiste à doser la quantité d'actif libéré en condition réelle, l'échantillon étant appliqué sur un animal.

Le test utilise les mêmes pièces que dans les exemples 2 et 3. Ces pièces sont assujetties à un collier de toile au moyen d'un système de fixation facilement démontable. Le collier est placé au cou d'un lot de chiens de format et de type de poil comparables et hébergés de façon similaire, de manière à limiter les variables du test.

Protocole :

Pour ce test l'on a utilisé deux types d'échantillons au GIN3 : un échantillon sur polymère EVA d'environ 2,0 g dosé à 15% d'actif et un sur base PVC d'environ 3,0 g dosé à 13,5% d'actif. Ces échantillons sont exactement pesés puis montés comme ci-dessus et placés sur des chiens bergers allemands adultes mâles.

La date et l'heure de pose sont notées avec précision. A intervalles réguliers, les colliers sont ôtés du cou des chiens, l'échantillon est démonté, nettoyé à l'aide d'un papier absorbant imbibé d'alcool puis pesés exactement.

Les résultats sont exprimés en perte de poids et donc en actif libéré en fonction du temps.

Résultats :

Les résultats obtenus (figure 4) confirment les profils cinétiques obtenus in vitro. L'on observe dans les 20 premières heures un débit moyen de l'ordre de 2 mg/heure qui chute ensuite vers une valeur de régime de l'ordre de 0,75 mg/heure. La dose thérapeutique est estimée à 50 mg/m² de surface soit pour des chiens de cette taille (0,8 m²) 40 mg d'actif libéré. On voit que malgré la faible taille du dispositif présentant une matrice en EVA, la dose thérapeutique est atteinte dès la vingtième heure. Le débit de régime, après 50 heures est de 18 mg/jour. Cette valeur est à rapprocher de la vitesse de dégradation de l'actif sur l'animal. Selon les mesures réalisées avec les formes liquides concentrées, on estime la perte d'actif à 8 mg/jour. On voit que cette perte d'actif par dégradation et par évaporation est largement compensée par la quantité d'actif libérée par le dispositif doté d'une matrice en EVA.

Exemple 5 : test de diffusion in vivo d'une composition dans une matrice en EVA

Le suivi de l'étude cinétique a été réalisé en se rapprochant des conditions de température

des animaux, à savoir 38°C, et créer ainsi les éléments d'appréciation obtenus exactement sans les aléas des variables que sont les facteurs pouvant influencer le régime de fonctionnement de l'objet de l'invention.

- 5 Le suivi de l'étude cinétique consiste à mettre un objet comprenant une matrice en EVA en conditions de fonctionnement et à mesurer par pesées les quantités de principes antiparasites libérées quotidiennement.

10 La matrice retenue pour cet exemple est l'EVA, tandis que le principe antiparasites utilisé est le GIN3, chargé à un taux de 30 %.

15 Les résultats obtenus (figure 5) confirment ceux déjà décrits dans l'exemple 2. En effet dès le premier jour l'objet en EVA relargue 45% de GIN3 incorporé, pour descendre à 18% le 2^e jour et 7% le 3^e jour. L'effet *spot on* est ainsi obtenu pendant les trois premiers jours avec 70% de principe antiparasites. La période de soutien de l'impact *spot on* est assurée avec 28% de principe antiparasites délivrés sur une période au moins égale à la période de rémanence des solutions concentrées type "*spot-on*", compte tenu du pouvoir d'emmagasiner du tissu adipeux, qui permet d'obtenir une efficacité dépassant largement le temps de relargage apparent (7 jours).

20 L'objectif dans ce cas étant de faire au moins aussi bien que le « *spot on* » liquide concentré du point de vue thérapeutique mais sans les inconvénients liés à cette forme de traitement, l'objet en EVA remplit pleinement sa fonction. Les pertes de principe actif par dégradation oxydative et par évaporation sont éliminées, tout comme les risques de contact indésirable avec le produit pour un enfant ou un autre animal et voire l'animal lui-même.

25 La quantité de principe actif administrée est optimisée, ce qui évite tout risque de surdose.

Exemple 6 : test de comparaison d'un dispositif en EVA avec un collier antiparasitaire en PVC

30 L'avantage thérapeutique d'un objet comprenant une matrice en EVA sur un collier antiparasites classique se démontre aisément dans cet exemple.

35 L'objet constitué d'une matrice en EVA est comparé à un collier classique Répul'7 composé d'une matrice en PVC SK70 auquel on a apporté un plastifiant et autres adjuvants de mise en forme. Les deux objets comparés sont chargés avec le même principe anti parasites à savoir le GIN3 et sont placés en conditions de fonctionnement pendant 14 jours : 38°C en étuve ventilée. Les échantillons sont pesés toutes les 24 heures. A la fin de cette période,

des prélèvements de 1 g sont effectués sur chaque objet des différents lots soumis au test afin d'en analyser qualitativement et quantitativement le principe actif rémanent. Le principe antiparasites en est extrait et dosé par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG).

5 Les résultats obtenus (figure 6) montrent que l'objet en EVA a relargué 89 mg/j soit 10% du GIN3 incorporé et le collier classique seulement 34 mg/j soit 0,7% du GIN3 incorporé. En effet, l'objet en EVA pèse 3 grammes et contient 900 mg de GIN3 tandis que le collier pèse 30 grammes et contient 4500 mg de GIN3.

10 Le suivi des cinétiques de relargage de ces deux types d'objet permet de mettre en évidence une différence de fonctionnement, en ce sens que :

- l'objet en EVA relargue jusqu'à 4 fois plus de principe antiparasites les trois premiers jours que le collier selon le principe antiparasites incorporé,
- pendant les 7 jours suivants, l'objet en EVA perd plus intensément son principe antiparasites jusqu'à épuisement, tandis que le collier en libère moins et tend vers une régularité qui peut durer encore 27 jours.

15 L'objet en EVA délivre ainsi en peu de temps une quantité efficace de principe actif antiparasitaire, permettant un effet "choc" au même titre que les solutions concentrées type "spot-on" mais sans les désavantages de ces dernières.

20 En effet, contrairement aux solutions concentrées, dans le cas d'un objet en EVA seule la dose thérapeutique est libérée et non la totalité de la dose. Ceci limite les risques de surdosage et les risques toxiques liés à un contact accidentel avec les principes actifs par l'animal lui-même, un autre animal de son entourage ou même ses maîtres.

25 Les principes actifs non libérés restent à l'abri des dégradations et de l'évaporation. Cela limite les pertes et permet ou de diminuer les doses de principes actifs nécessaires ou de prolonger l'efficacité. Le produit restant est ensuite libéré de façon progressive à un rythme plus lent et compense les pertes dues à l'évaporation et à la dégradation de l'actif. Par ce moyen, la dose thérapeutique est maintenue plus longtemps que dans le cas des solutions concentrées type *spot on* où la totalité de la dose est soumise au même moment à l'évaporation et à la dégradation.

30 Par rapport au collier antiparasitaire classique qui est destiné au traitement préventif de longue durée, l'objet en EVA présente l'avantage d'apporter une action thérapeutique de choc. Les deux objets peuvent d'ailleurs être utilisés de façon complémentaire, le collier antiparasitaire classique venant relayer l'action de l'objet en EVA.

Exemple 7 : test de diffusion d'un dispositif en EVA comprenant plusieurs compositions actives dans une même matrice

Dans un mode particulier de réalisation, la présente invention comprend deux ou plusieurs principes actifs antiparasites à effets complémentaires et à cinétiques différentielles. Pour illustrer cet aspect de l'invention, il a été retenu de comparer le GIN3 incorporé dans l'EVA déjà présenté dans l'exemple 5 et le DIAZINON également incorporé dans l'EVA selon les mêmes conditions à savoir :

- ◇ mise en forme de l'objet conformément aux étapes déjà énumérées dans la demande de brevet n° 06/04455 du 18/05/2006 citée dans l'exemple 1 :
 - on a choisi de travailler pour cet exemple avec une matrice en copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA). On a choisi de mélanger deux grades d'EVA à savoir : EVA ALCUDIA® PA-541 ayant 20% d'acétate de vinyle et PA-440 ayant 28% d'acétate de vinyle, de REPSOL YPF, dans un rapport de 57/43 ;
 - les principes antiparasites choisis sont le DIAZINON et le GIN3;
 - dans un premier temps on incorpore le DIAZINON dans les granulés d'EVA à l'aide d'un mélangeur rapide [demande de brevet n° 06/04457 du 18/05/2006] à raison de 30% de DIAZINON pour 70% d'EVA;
 - dans un deuxième temps on incorpore le GIN3 dans les granulés d'EVA à l'aide du même mélangeur rapide déjà cité à raison de 30 % de GIN3 pour 70 % d'EVA ;
 - puis les granulés au DIAZINON sont mélangés aux granulés chargés au GIN3 dans les proportions de 40/60 ;
 - les granulés ainsi mélangés sont traités dans une presse à injecter, de marque ARBOURG 221M350-75 de 1,35T, selon le diagramme de températures suivant: 70°C – 80°C – 90°C – 120°C et l'on programme le moule à 40°C ;
 - les objets en EVA obtenus (figure 1) sont des médaillons de Ø 35 mm, de 2,5 mm d'épaisseur, pesant 3grammes, sont répartis en trois lots :
 - un lot destiné aux tests in vitro
 - un lot destiné aux tests in vivo
 - un lot destiné à l'étude cinétique

Il ressort que le comportement au relargage des deux compositions actives n'est pas le même (Figure 7). En effet, le diazinon va être relargué en plus petite quantité les trois premiers jours, soit 28% contre 68% de GIN3 pour la même période, pour se stabiliser dès le quatrième jour à 1,30% par jour pour les 70% restant, alors que le GIN3 va s'épuiser très vite car il se sera relargué 80% en 12 jours.

Le DIAZINON est une molécule bien plus lourde que le GIN3 qui est du reste très volatile. Son transfert intra-matriciel est donc plus lent, ce qui donne des quantités plus faibles d'antiparasites mises à disposition.

L'activité antiparasites du DIAZINON va prolonger celle du GIN3 qui se sera arrêtée, tout en sachant que les deux compositions ont des modes d'action différents avec le DIAZINON qui est un organophosphoré et le GIN3 qui agit à la fois comme un organo-chloré et comme un organophosphoré.

Deux compositions à effets et actions différents peuvent donc être incorporées dans la même matrice pour obtenir un fonctionnement complémentaire à effets conjugués.

Exemple 8 : test de diffusion d'un dispositif comprenant une matrice composée de plusieurs polymères différents

L'objet de l'invention offre l'avantage d'un fonctionnement modulé en associant dans sa matrice deux polymères :

- 1) Les « Polyéther Block Amides » ou PEBAX® commercialisés par ARKEMA présentent l'avantage d'avoir une température de transition vitreuse (Tg) basse à 60°C, mais un point de fusion compris entre 130 et 170°C. Le PEBAX® se décompose entre 300 et 350°C.
- 2) On a choisi de travailler pour ce cas avec un mélange de deux grades de copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA) à savoir : EVA ALCUDIA® PA-541 ayant 20% d'acétate de vinyle et PA-440 ayant 28% d'acétate de vinyle, de REPSOL YPF, dans un rapport de 57/43. L'EVA a une température de transition vitreuse (Tg) autour de 60°C et un point de fusion de 84°C, pour une température de décomposition de plus de 200°C.

A cause de leurs différences du point de vue des caractéristiques, le PEBAX et l'EVA sont chargés séparément en compositions actives dans les proportions de 25% de GIN3 dans l'EVA et 37,5% de GIN3 dans le PEBAX, comme déjà décrit dans les exemples précédents puis on procède comme suit :

- on mélange les granulés chargés de GIN3 dans les proportions de 60 % d'EVA pour 40 % de PEBAX ;
- les granulés d'EVA et de PEBAX chargés ainsi mélangés sont traités dans une presse à injecter, de marque ARBOURG 221M350-75 de 1,35T, selon le diagramme de températures suivant: 70°C – 80°C – 110°C – 140°C et l'on programme le moule à 40°C ;
- les objets « *fit on* » obtenus (figure 1) sont des médaillons de Ø 35 mm, de 2,5 mm d'épaisseur, pesant 3grammes, sont répartis en trois lots :
 - un lot destiné aux tests in vitro
 - un lot destiné aux tests in vivo
 - un lot destiné à l'étude cinétique

Les études de relargage de GIN3 préalablement menées séparément sur les deux polymères

(Figure 8) montrent que l'EVA relargue 73 % de GIN3 en 4 jours alors que le PEBAX n'en relargue que 31%. Au final, l'EVA relargue la presque totalité du principe actif incorporé alors que le PEBAX continue à relarguer des petites quantités pendant longtemps encore.

5

L'association des deux polymères contribue à conjuguer de manière synergique les deux actions qui sont :

- une grande quantité de principes actifs relarguée pour l'effet choc des premiers jours apporté par l'EVA,
- 10 - une petite quantité de principes actifs régulièrement relarguée pour l'effet d'entretien de plus longue durée apporté par le PEBAX.

On peut ainsi obtenir deux effets thérapeutiques avec une même composition active, en agissant sur la composition de la matrice, notamment en associant un polymère à action rapide (ex : EVA) et un autre à action lente (ex : PEBAX) dans des proportions allant de 90 à 15 50 % pour l'EVA, de préférence 60 % en poids.

L'opération peut être réalisée de la même manière mais avec deux ou plusieurs compositions actives différentes ayant un mode d'action différent, de manière à obtenir un effet thérapeutique qui est la résultante des effets conjugués des différentes compositions actives.

20

Exemple 9 : test de diffusion d'un dispositif comprenant une matrice composée de plusieurs polymères différents comparé au test de diffusion d'un collier du commerce

25 L'objet de l'invention est réalisé identiquement à l'exemple 8 dans lequel le GIN3 est remplacé par de la Deltaméthrine technique à 98% minimum, de VETPHARMA, dans les proportions finales de 5,5% de Deltaméthrine pour 94,5% de matrice composée. La répartition de la Deltaméthrine dans les différents composants de la matrice se présente comme suit :

- 30 ■ 60% d'EVA à 4,58% de Deltaméthrine
- 40% de PEBAX à 6,88% de Deltaméthrine

Le collier du commerce choisi est SCALIBOR à 4% de Deltaméthrine pour 96% de matrice PVC.

35 **Protocole :**

La diffusion est observée in vitro de manière accélérée comme suit :

- 40 ■ Prélèvement de 5 g d'échantillon avec 3 répétitions pour chaque objet (objet de l'invention et collier à comparer), ce qui représente 200 mg de Deltaméthrine pour le collier et 275 mg pour l'objet de l'invention)

- Mise en diffusion de chaque échantillon dans un bécher contenant 50 ml d'huile d'olive sous agitation continue

- Prélèvement d'huile à T0, T3, T5, T72 (heures) pour en doser la quantité de Deltaméthrine relarguée

5 ▪ Dosage par extraction la Deltaméthrine dans les échantillons à T0 et à T72 pour confirmer les quantités relarguées

Résultats :

10 Les résultats présentés graphiquement dans la figure 9 montrent que l'objet de l'invention a un pic de relargage de la deltaméthrine du début de l'application 9 fois plus élevé en valeur absolue que celui du collier SCALIBOR, soit pour les 3 premières heures 1,58 mg de Deltaméthrine relargués par l'échantillon du collier contre 14,3 mg par l'échantillon de l'objet de l'invention.

15 Il a été observé parallèlement in vivo que le collier SCALIBOR ne commence à être efficace qu'environ 48 heures après son application, beaucoup plus tard que l'objet de l'invention dont l'efficacité est observée 4 heures seulement après son application.

Par ailleurs, le 2^{ème} polymère, en l'occurrence le PEBAX joue bien son rôle de réservoir d'entretien dans la mesure où il empêche une vidange brutale de l'objet de l'invention en Deltaméthrine si on n'avait qu'une matrice en EVA. Le relargage devient même équivalent à celui du collier pris en comparaison.

20 L'avantage de l'objet de l'invention sur le collier pris en comparaison est donc consacré dans cet exemple, ainsi que le rôle joué par chacun des polymères composant sa matrice.

25 *Exemple 10* : test de diffusion d'un dispositif selon l'invention comprenant l'insectifuge GIN5 dans une matrice composée de plusieurs polymères différents comparé au test de diffusion d'un bracelet au GIN4

30 Le bracelet choisi est un produit d'AB7 INDUSTRIES chargé de 15% de GIN4 dans 85% de matrice PVC. Le GIN4 est un insectifuge d'AB7 INDUSTRIES à base de géraniol, linalol, huiles essentielles de menthe poivrée, basilique, huile de coprah, acide citrique, parfums de mure et litchee.

35 L'objet de l'invention est réalisé identiquement à l'exemple 8 dans lequel le GIN3 est remplacé par le GIN5, de AB7 INDUSTRIES, dans les proportions finales de 20% de GIN5 pour 80% de matrice composée. Le GIN5 est une formule de GIN4 améliorée pour favoriser la vitesse de relargage tout en en atténuant le risque de toxicité pouvant être dû à une trop grande quantité de principe actif libérée en un laps de temps très court. La répartition de GIN5 dans les différents composants de la matrice se présente comme suit :

- 60% d'EVA à 17% de GIN5
- 40% de PEBAX à 25% de GIN5

Protocole :

5

La diffusion est observée in vitro par suivi cinétique du relargage du principe actif (qui est volatil) par placement des échantillons dans une étuve à 38°C.

Les échantillons sont pesés quotidiennement pour en déterminer la quantité de principe actif perdue.

10

Résultats :

15

Les résultats présentés graphiquement dans la figure 10 montrent que l'objet de l'invention a un pic de relargage de GIN5 du début de l'application 4 fois plus élevé en valeur absolue que celui du bracelet au GIN4.

La formulation du principe actif et celle de la matrice ont visiblement une influence importante dans le fonctionnement de ces deux objets, si l'on tient compte du fait que les taux de principes actifs incorporés dans les matrices ne sont pas si éloignés avec 15% dans le cas du bracelet et 20% dans le cas de l'objet de l'invention.

20

L'avantage de l'objet de l'invention sur le bracelet est évident et justifie largement son intérêt.

25

Exemple 11 : test de diffusion d'un dispositif selon l'invention comprenant le principe actif LINALOL dans une matrice composée de plusieurs polymères différents comparé au test de diffusion d'un bracelet au LINALOL

30

Le bracelet choisi est un produit d'AB7 INDUSTRIES chargé de 15% de LINALOL dans 85% de matrice PVC. Le LINALOL est l'un des composants principaux de l'insectifuge d'AB7 INDUSTRIES, le GIN4.

L'objet de l'invention est réalisé identiquement à l'exemple 10 dans lequel le GIN5 est remplacé par le LINALOL, dans les proportions finales de 30% de LINALOL pour 70% de matrice composée. La répartition de LINALOL dans les différents composants de la matrice se présente comme suit :

35

- 60% d'EVA à 25% de LINALOL
- 40% de PEBAX à 37,5% de LINALOL

Protocole :

La diffusion est observée in vitro par suivi cinétique du relargage du principe actif (qui est volatil) par placement des échantillons dans une étuve à 38°C.

- 5 Les échantillons sont pesés quotidiennement pour en déterminer la quantité de principe actif perdue.

Résultats :

- 10 Les résultats présentés graphiquement dans la figure 11 montrent que l'objet de l'invention a un pic de relargage de LINALOL du début de l'application 16 fois plus élevé en valeur absolue que celui du bracelet.

Cette énorme différence vient confirmer les résultats d'efficacité observés dans l'exemple précédent et in vivo.

- 15 L'avantage de l'objet de l'invention sur le bracelet est donné ici par la combinaison composition de la matrice et concentration de l'actif.

L'objet de l'invention est donc adaptable au principe actif et à la dimension de l'action escomptée. Cette dernière peut de ce fait être dosée en fonction de la demande.

20

25

30

35

REVENDEICATIONS

- 5 1- Dispositif de stockage et de libération d'une ou plusieurs compositions actives mélan-
gées, destiné à la lutte intensive contre les parasites externes des animaux domestiques, les
insectes et autres organismes vivants indésirables, caractérisé en ce qu'il est composé
d'une matrice polymère comprenant un mélange de copolymère d'éthylène/acétate de vi-
nyle avec un polyéther block amide, ladite matrice polymère étant chargée dans un rapport
10 de poids composition active/matrice inférieur à 0,66.
- 2- Dispositif selon la revendication 1 caractérisé en ce que la matrice polymère comprend
un ou plusieurs grades d'éthylène/acétate de vinyle présentant des concentrations d'acétate
de vinyle comprises entre 15 et 33 % en poids d'éthylène/acétate de vinyle.
- 15 3- Dispositif selon la revendication 2 caractérisé en ce que la matrice polymère comprend
deux grades d'éthylène/acétate de vinyle, l'un comprenant 20 % d'acétate de vinyle en
poids d'éthylène/acétate de vinyle, l'autre comprenant 28 % d'acétate de vinyle en poids
d'éthylène/acétate de vinyle.
- 20 4- Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que
le copolymère d'éthylène/acétate de vinyle présente une température de transition vitreuse
comprise entre 50 et 70°C.
- 25 5- Dispositif selon la revendication précédente caractérisé en ce que le copolymère
d'éthylène/acétate de vinyle présente une température de transition vitreuse égale à 58°C.
- 6- Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que
l'épaisseur de la matrice est comprise entre 2 à 10 mm.
- 30 7- Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que
la ou les compositions actives comprennent des principes antiparasites naturels et/ou des
principes antiparasites de synthèse.
- 35 8- Dispositif selon la revendication précédente caractérisé en ce que les principes antipara-
sites naturels comprennent un mélange synergique d'alcools terpéniques et/ou des huiles
essentielles et/ou des huiles non actives.

9- Dispositif selon la revendication 7 caractérisé en ce que les principes antiparasites de synthèse comprennent du chlorpyrifos et/ou du diazinon et/ou des pyrethrinoïdes.

5 10- Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il est fixé à un collier ou tout autre support placé en contact intime avec l'animal en cuir, tissu ou matière plastique.

10 11- Procédé de fabrication d'un dispositif de stockage et de libération d'une ou plusieurs compositions actives mélangées, destiné à la lutte intensive contre les parasites externes des animaux domestiques, les insectes et autres organismes vivants indésirables, composé d'une matrice polymère comprenant un copolymère d'éthylène/acétate de vinyle seul ou mélangé avec un polyéther block amide comprenant les étapes suivantes :

15 a)- choisir les principes antiparasitaires en fonction tant de leur spectre individuel que synergique dans le cas où ils seraient plusieurs et les formuler en compositions antiparasitaires;

b)- incorporer les compositions antiparasitaires liquides dans des granulés d'EVA/PEBAX, portés à température opportune à cet effet, en principe inférieure à 65°C, de préférence à 63°C dans un rapport de poids composition active/matrice inférieur à 0,66;

20 c)- préparer le dispositif d'application de principes antiparasitaires à partir des granulés d'EVA/PEBAX, chargés de ces compositions antiparasitaires par extrusion ou injection moulage des granulés obtenus à l'étape (b).

25 12- Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que les principes antiparasites sont mis en phase organique dispersée en utilisant une huile végétale.

13- Procédé selon la revendication 11 ou 12 caractérisé en ce que les principes antiparasites sont incorporés dans des granulés différents pour chaque principe antiparasites utilisé à l'étape b).

30 14- Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13 caractérisé en ce que les granulés d'EVA utilisés à l'étape b) peuvent comprendre un ou plusieurs grades selon les concentrations d'acétate de vinyle comprises entre 15 et 33 % en poids d'éthylène/acétate de vinyle.

35 15- Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 14 caractérisé en ce que le copolymère d'éthylène/acétate de vinyle présente une température de transition vitreuse égale à 58°C.

- 16- Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 15 caractérisé en ce que la ou les compositions actives comprennent des principes antiparasites naturels et/ou des principes antiparasites de synthèse.
- 5 17- Utilisation d'un dispositif fabriqué selon l'une quelconque des revendications 11 à 16, caractérisée en ce qu'elle permet de délivrer les principes actifs plus vite si $EVA > PEBAX$ et moins vite et plus longtemps si $EVA < PEBAX$.

1/6

FIGURE 1

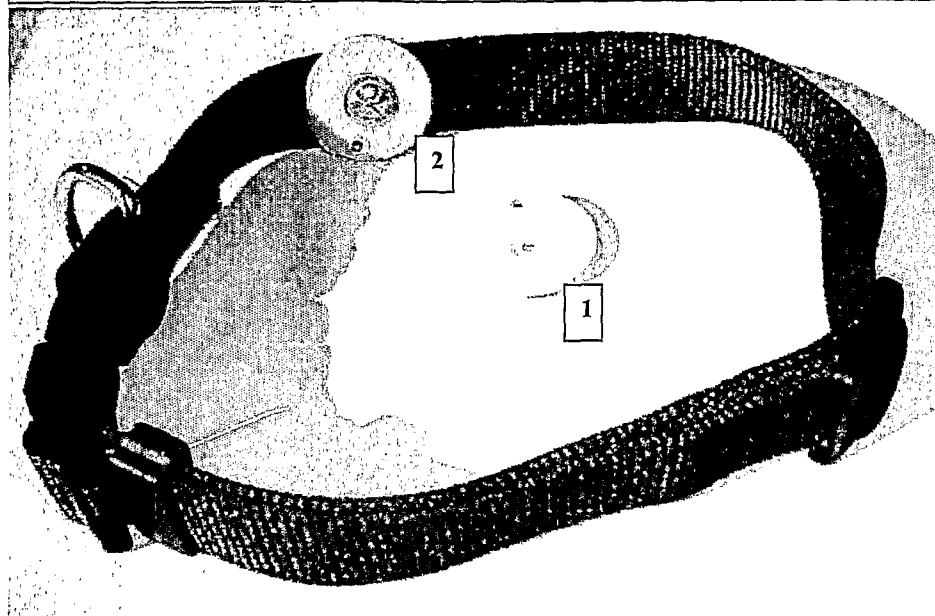
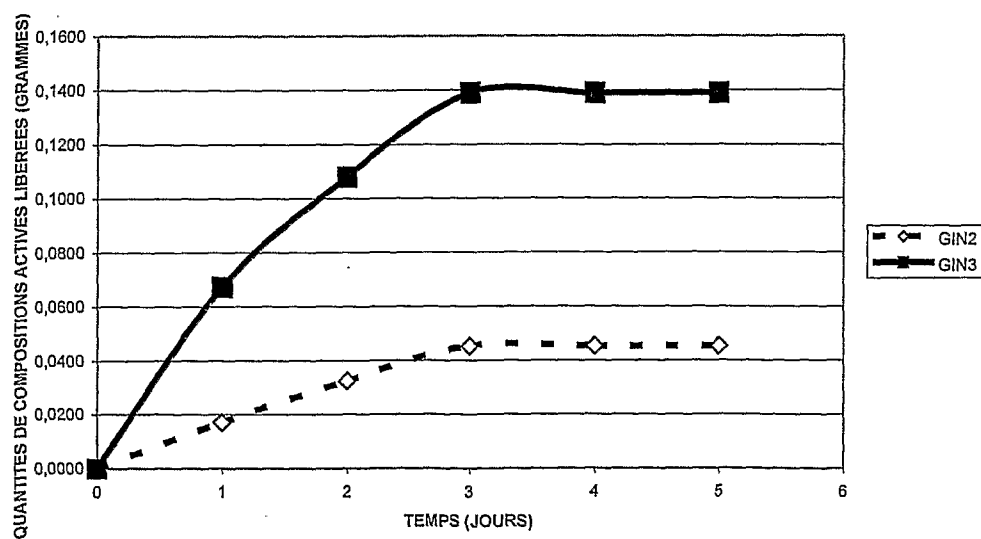
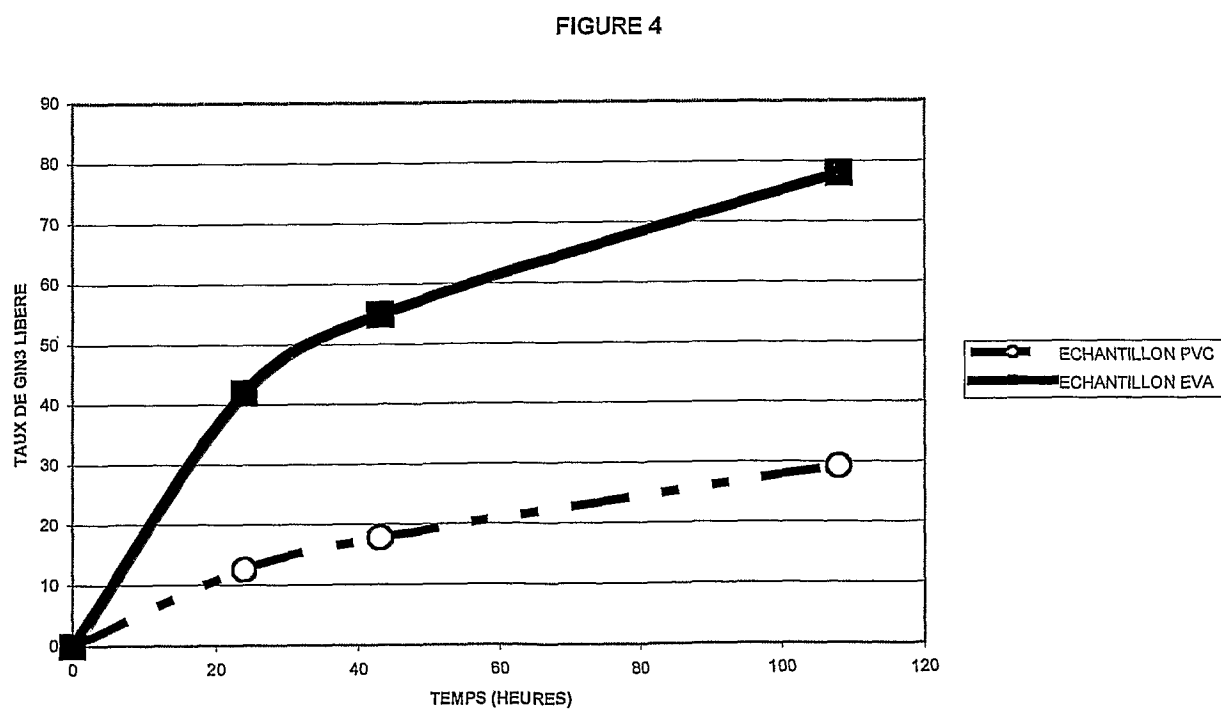
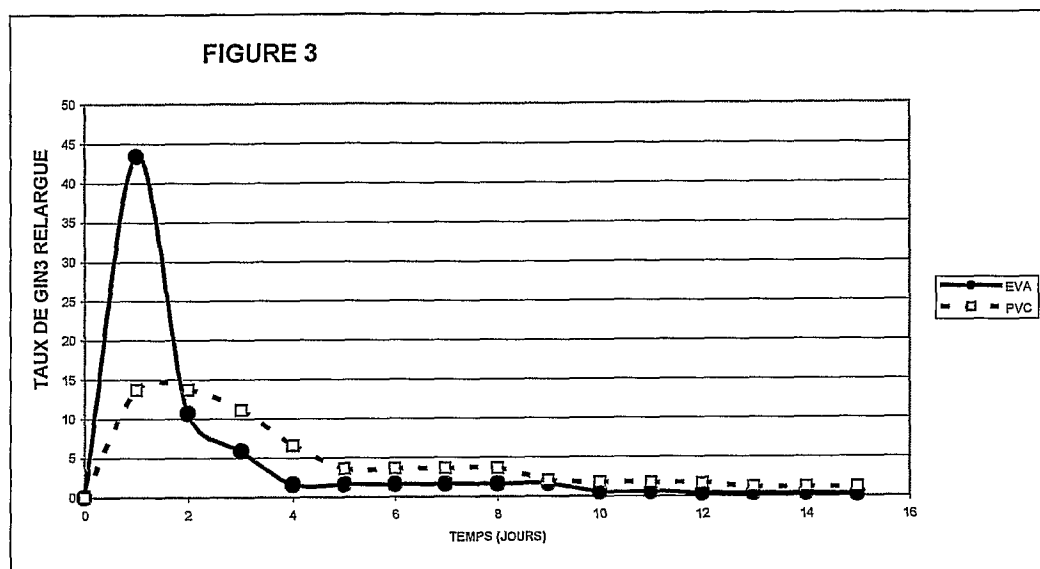


FIGURE 2



2/6



3/6

FIGURE 5

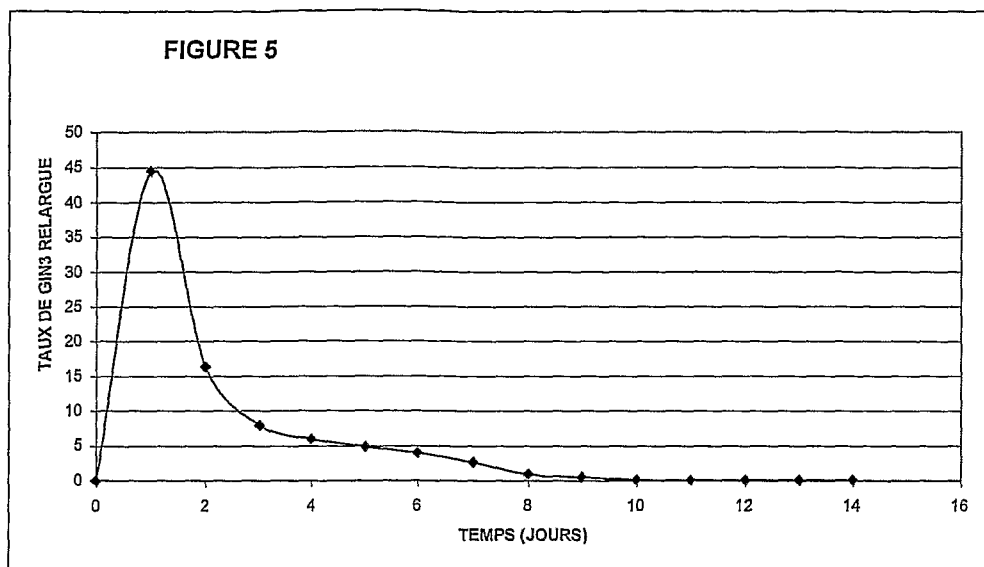
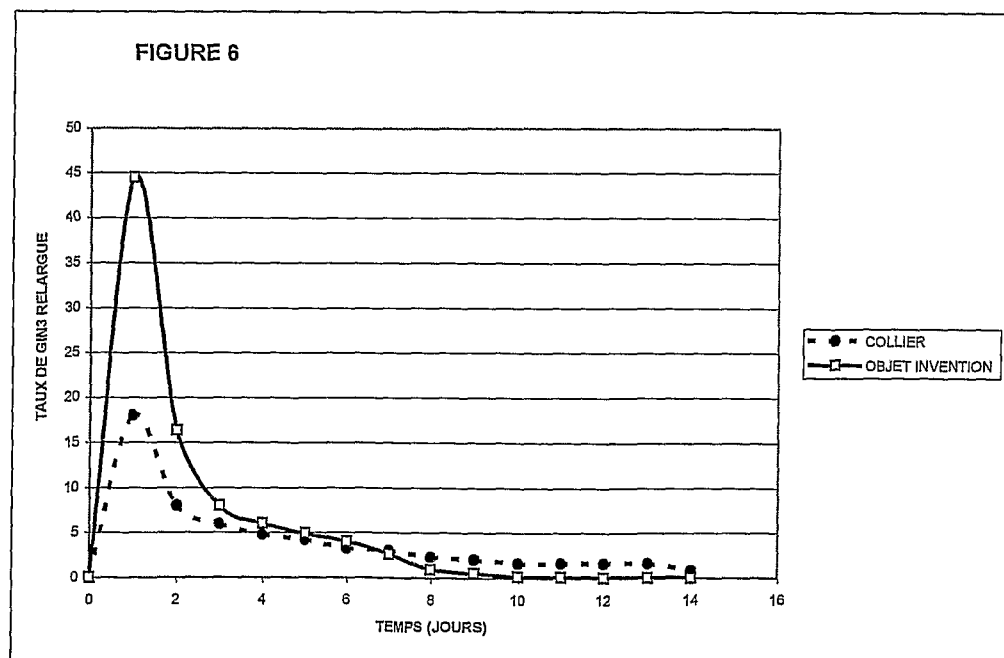
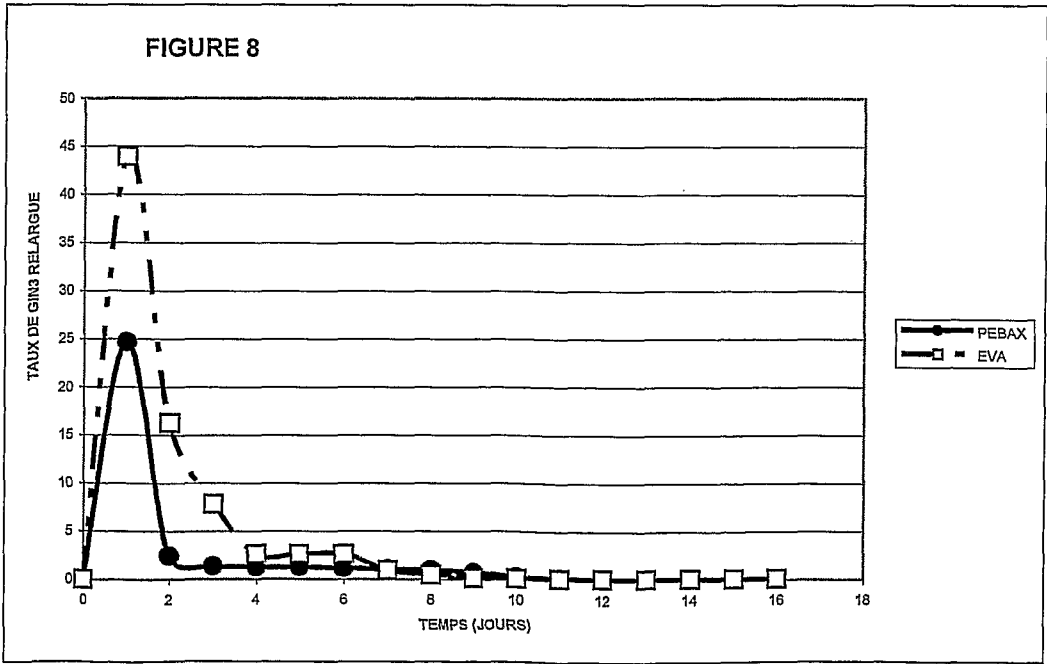
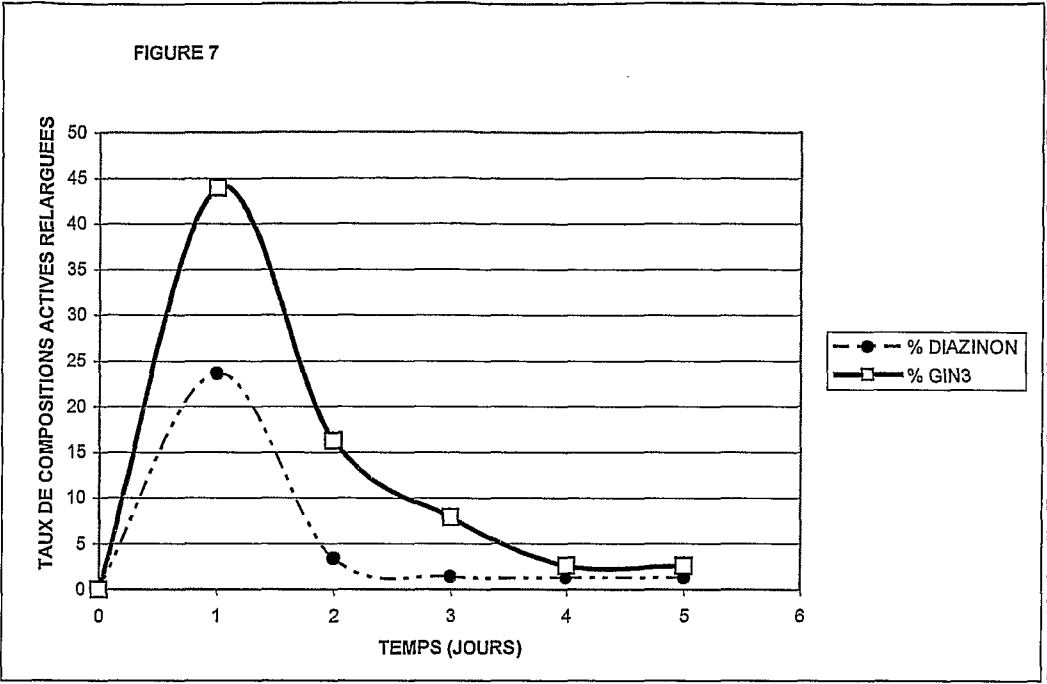


FIGURE 6





5/6

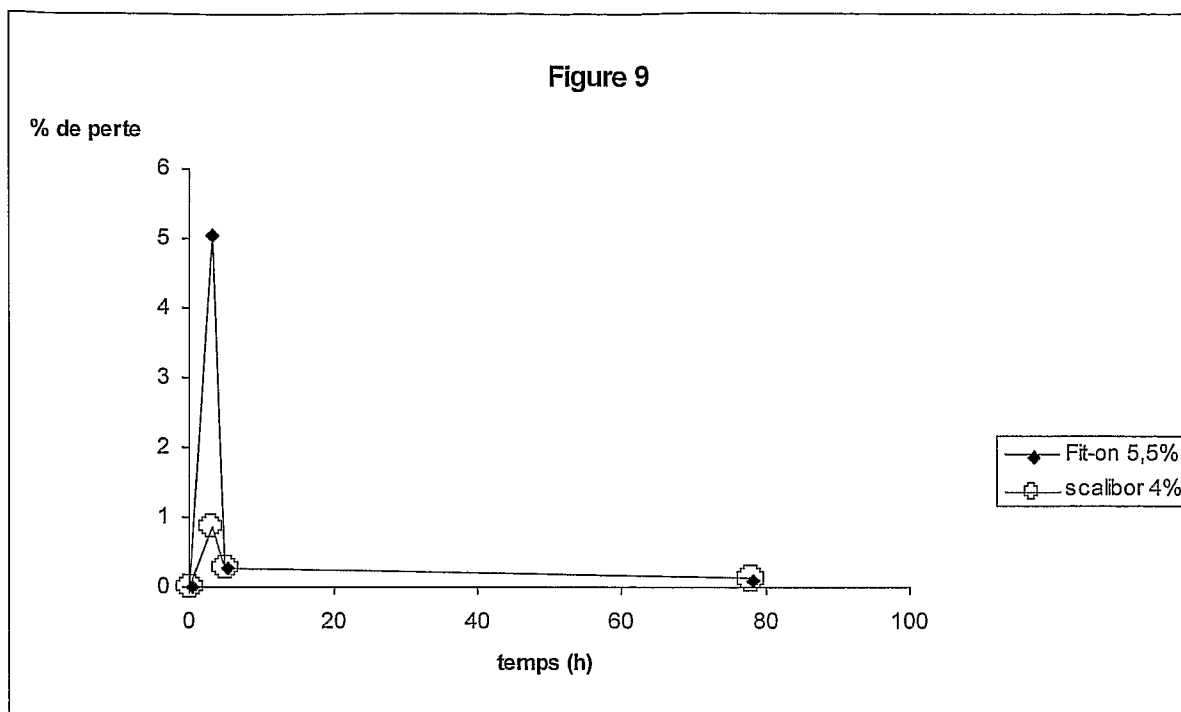
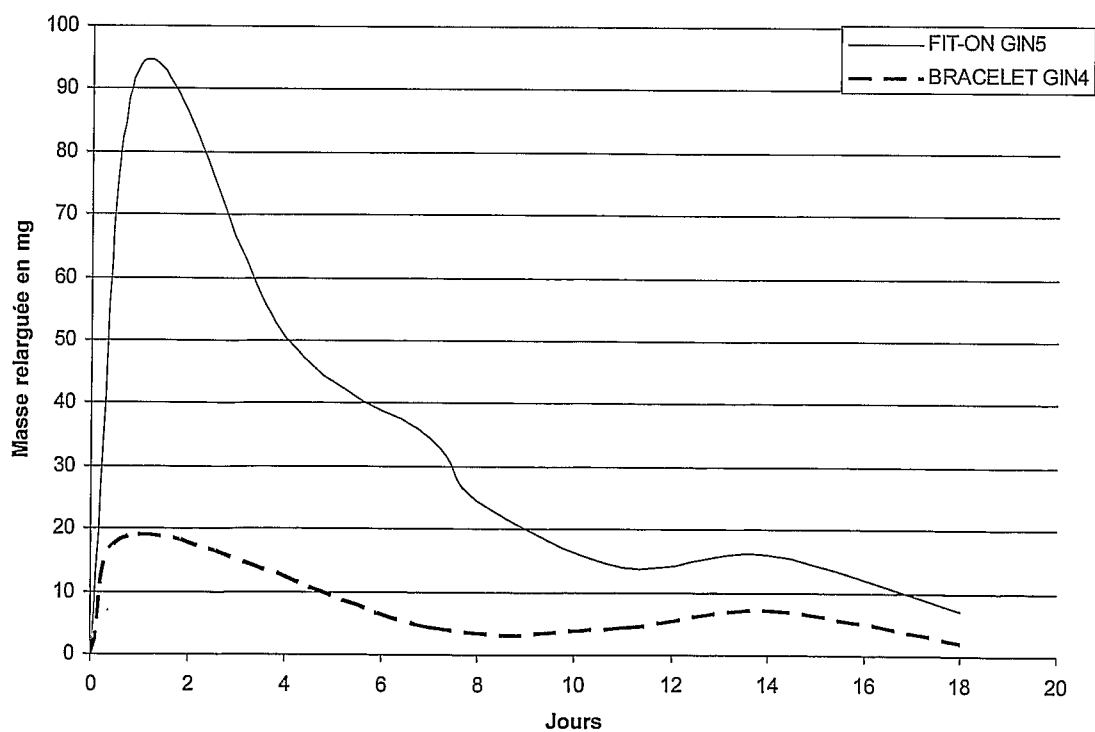


FIGURE 10



6/6

FIGURE 11

