

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 25432 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/113; A61K 9/00**

(43) Date de publication :  
**01.04.2002**

---

(21) N° Dépôt :  
**26537**

(22) Date de Dépôt :  
**01.03.2002**

(30) Données de Priorité :  
**03.09.1999 EP 99202876.1**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/NL00/00596 28.08.2000**

(71) Demandeur(s) :  
**Elanco Animal Health Ireland Limited, 70, Sir John Rogerson's Quay Dublin (IE)**

(72) Inventeur(s) :  
**EKHART PETER, FRANK ; JETTEN JAN MATTHIJS ; VAN WANDELEN MARIO**

(74) Mandataire :  
**CABINET PATENTMARK**

---

(54) Titre : **FORMULATION VETERINAIRE POUR L'ADMINISTRATION D'UN MEDICAMENT INSOLUBLE DANS L'EAU A UN ANIMAL CIBLE PAR UN SYSTEME DE DISTRIBUTION DE L'EAU.**

(57) Abrégé : **FORMULATION VETERINAIRE POUR L'ADMINISTRATION D'UN MEDICAMENT INSOLUBLE DANS L'EAU A UN ANIMAL CIBLE PAR UN SYSTEME DE DISTRIBUTION DE L'EAU.**

**Formulation vétérinaire pour l'administration d'un médicament  
insoluble dans l'eau à un animal cible par un système de distribution de  
l'eau**

5 [0001] La présente invention concerne un procédé de préparation d'une composition vétérinaire comprenant un composé actif sur le plan vétérinaire, insoluble dans l'eau, en particulier un anthelmintique de type benzimidazole, approprié pour l'administration à un animal cible par un système de distribution de l'eau, dans un but de médication thérapeutique et prophylactique.

10 **Contexte de l'invention**

[0002] Les infections parasitaires continuent de poser un problème important en production animale. L'emploi prophylactique ou thérapeutique de médicaments anthelmintiques est une pratique standard pour chaque exploitation agricole qui élève des porcs ou toutes sortes de volailles. Les  
15 exigences concernant un produit anthelmintique susceptible d'être utilisé dans l'industrie intensive des porcs et des volailles sont : un large spectre d'activité (activité contre toutes les espèces importantes de vers que l'on peut trouver chez les porcs), une activité puissante contre l'adulte ainsi que les stades larvaires des vers, et les produits doivent aussi avoir une large marge  
20 de sécurité.

[0003] Pour la production des porcs, on utilise 3 grands groupes de produits :

- les imidathiazoles (lévamisole),
- les avermectines (ivermectine, doramectine, ...),
- 25 • les benzimidazoles (flubendazole, mébendazole, oxfendazole, albendazole, cambendazole, parbendazole, oxibendazole et cyclobendazole), et les probenzimidazoles (fébantel, thipophanate et nétohimine).

[0004] Pour l'industrie des volailles, les avermectines sont exclues pour des  
30 raisons de toxicité spécifique et le choix est donc largement limité au lévamisole et à quelques composés benzimidazole.

[0005] L'administration de composés benzimidazole à des porcs et des volailles a été limitée jusqu'à présent à l'administration orale sous forme de complémentation sur les aliments ou mélangée dans les aliments. Les

01 AVR 2002

benzimidazoles sont insolubles dans l'eau, ce qui fait que leur administration par l'eau de boisson a été pratiquement impossible.

[0006] Une médication par l'eau de boisson est couramment utilisée pour la prophylaxie et le traitement de maladies infectieuses d'animaux d'élevage intensif. La plus grande flexibilité offerte par la médication via l'eau comparée à une médication parentérale ou par les aliments en fait une alternative intéressante.

[0007] Avec un traitement par l'eau de boisson, on peut éviter les principaux inconvénients d'une médication par les aliments :

- 10 • les aliments complémentés par la médication peuvent ne pas être immédiatement disponibles lorsque les animaux sont malades
- mauvaise homogénéité du mélange
- séparation d'avec les aliments lors du transport
- absorption individuelle variable
- 15 • nécessité d'un stockage en vrac
- contamination croisée (entraînement) de lots d'aliments dans le broyeur d'aliments
- difficulté à gérer les temps de sevrage
- aucune flexibilité du calendrier de traitement et des posologies
- 20 • les animaux malades arrêtent de manger et arrêtent donc de prendre les quantités nécessaires de médication.

[0008] L'efficacité de la médication par l'eau de boisson dépend beaucoup de la qualité de la formulation et de la saveur de la médication. Une telle formulation doit apporter :

- 25 • un maximum de disponibilité du médicament
- un minimum de séparation du composé actif dans les systèmes de distribution de l'eau, les pompes à médication, les tétines, les godets, etc....
- une mesure très précise des doses et une distribution homogène dans l'eau
- 30 • une stabilité garantie du composé actif, quelle que soit la qualité de l'eau employée

[0009] Beaucoup d'exploitations agricoles d'élevage de porcs et de volailles sont déjà équipées des dispositifs nécessaires à l'administration de la médication par l'eau de boisson. De tels systèmes de distribution de l'eau dans les exploitations agricoles sont des systèmes complexes de réservoirs,

tuyaux, serpentins, d'abreuvoirs d'enclos et de tétines. Une étable moyenne peut contenir plusieurs centaines de mètres de tuyaux avec de nombreux serpentins et des centaines de godets et/ou de tétines individuels. L'eau du système d'alimentation en eau dans une porcherie ou un poulailler obéit aux principes de l'écoulement laminaire à travers les tuyaux et les serpentins et est soumise à ce que l'on appelle des forces de "cisaillement" qui affectent le débit. Dans un tel système de tuyauterie complexe, il y a des risques considérables de séparation ou de sédimentation de la médication, certainement en ce qui concerne les composés insolubles dans l'eau.

10 **[0010]** La qualité de l'eau de boisson variera considérablement d'une région à l'autre, certains exploitants agricoles pouvant même utiliser leurs propres alimentations en eau. Cela peut avoir un impact très important sur la solubilité ou la capacité de dispersion de la médication dans l'eau de boisson.

15 **[0011]** Certains produits actuellement utilisés dans l'eau de boisson (par exemple l'oxytétracycline) ne sont pas très solubles et des agents renforçant la solubilité, tels que l'acide citrique, sont souvent utilisés pour augmenter la solubilité. On sait cependant que le fait d'utiliser des composés à base de citrate peut déloger les sédiments et conduire au colmatage des tétines ou des abreuvoirs. La faible solubilité de l'amoxicilline, par exemple, peut conduire au fait qu'un grumeau homogène de poudre flotte, sans être utilisé, dans le réservoir principal ou au colmatage des doseurs d'eau (L. Reeve – Lolinson, *The Pig Journal* 1998, **42**, 74-86).

20 **[0012]** Les travaux de recherche ont montré que, pour l'administration de composés benzimidazole par l'eau de boisson, il fallait utiliser un système véhicule très robuste. L'invention décrite dans la suite démontre qu'une émulsion "solide dans l'huile dans l'eau" avec des excipients spécifiquement choisis procure un excellent véhicule pour le problème évoqué.

**[0013]** Normalement, les médicaments vétérinaires insolubles dans l'eau sont administrés sous forme sèche par une des voies suivantes :

- 30
- en mélange dans un mélange d'aliments sec, en granulés ou pas, et donnés ensuite comme aliment aux animaux cibles en question en tant qu'aliment médicamenteux
  - en mélange avec une composition d'ingrédients spéciaux qui peut avoir été mise sous forme de granulés ou pas, en tant que prémélange

médicamenté. Ce prémélange est dosé par l'exploitant agricole en plus des aliments normaux donnés aux animaux.

[0014] Ces voies de médication rencontrent de moins en moins de succès, en raison de la possibilité d'une contamination d'autres mélanges d'aliments avec le composé actif dans l'appareil de mélange et de transport de l'usine de production, habituellement un broyeur d'aliments. Un autre problème lié à ces voies de médication est la difficulté pour l'utilisateur final, normalement l'exploitant agricole, de contrôler la dose de composé actif par animal. Dans le cas d'aliments médicamenteux sous forme de farines ou de prémélanges médicamenteux sous forme de poudre, l'exploitant agricole peut aussi être exposé au composé actif, ce qui peut causer des risques pour la santé.

[0015] Dans le cas d'une prise liquide de médicaments vétérinaires insolubles dans l'eau, ne sont décrites que des formulations évidentes pour administration liquide discontinue, avec une stabilité limitée. Ces formulations ne conviennent pas à une administration fiable et reproductible dans un système de distribution de l'eau. Le problème est l'impossibilité d'ajouter ces composés actifs insolubles directement dans le système d'alimentation en eau potable, sans que se produise une précipitation ou un crémage du composé actif dans le récipient de stockage ou dans les canalisations d'eau pendant les échelles de temps pratiques de 3 à 12 heures normalement utilisées dans l'administration d'un médicament par les systèmes d'eau de boisson. Jusqu'à présent, on ne disposait d'aucune solution commode pour cette voie de médication d'animaux d'élevage pour des médicaments vétérinaires insolubles dans l'eau.

### 25 Description de l'invention

[0016] La présente invention apporte une solution à ces problèmes en proposant un nouveau procédé de formulation qui conduit à un produit dont les caractéristiques sont qu'il convient pour l'administration du composé actif insoluble dans l'eau par les systèmes d'eau de boisson actuellement utilisés dans les installations d'élevage et/ou de production animale.

[0017] Selon l'invention, il est décrit un procédé de préparation d'une formulation vétérinaire stable qui convient pour la prise contrôlée d'un médicament vétérinaire insoluble dans l'eau ou d'un mélange de médicaments vétérinaires solubles dans l'eau et insolubles dans l'eau dans des systèmes de distribution de l'eau de boisson utilisés en élevage d'animaux. Le procédé

comprend le mélange du composé actif avec un liquide non miscible avec l'eau, de manière que le mélange de composé actif et de liquide non miscible avec l'eau ait une densité qui soit proche de la densité de l'eau, et la mise en suspension du mélange dans un véhicule aqueux. Le procédé est caractérisé  
5 aussi par les caractéristiques des revendications annexées. L'invention fournit aussi une émulsion pouvant être préparée selon ce procédé et qui convient pour l'administration par l'alimentation en eau de boisson.

**[0018]** Grâce à cette nouvelle formulation, le médicament vétérinaire ou un mélange de médicaments vétérinaires, appelé aussi "composé actif", peut être  
10 délivré à l'animal cible

- par un réservoir d'eau contenant le composé actif, qui est raccordé aux distributeurs d'eau communs ou individuels qui alimentent en eau les animaux, ou
- par un circuit d'eau à haute ou basse pression muni de tétines à eau  
15 individuelles.

**[0019]** Le composé actif peut être introduit de façon dosée dans le système d'eau choisi au moyen du mélange et de la dilution de la formulation avec de l'eau dans le réservoir d'eau central ou dans un réservoir de stockage séparé. En variante, la formulation est injectée en continu dans un système de boucle  
20 à haute ou basse pression de distribution de l'eau, à l'aide d'un distributeur doseur. La formulation a une stabilité au stockage considérable allant jusqu'à deux ans et présente une stabilité "à l'emploi" étonnamment bonne dans chaque type de système de distribution de l'eau. Dans le cas d'un système de dosage pour réservoir d'eau, la formulation contenant le composé actif  
25 concentré peut être introduite directement en quantité dosée dans le réservoir pour donner la concentration voulue de médication dans le système de distribution de l'eau. Dans le cas d'un système doseur en ligne, une prédilution de la formulation d'origine restera stable dans l'unité distributrice ainsi que pendant et après l'injection à fort cisaillement dans le réseau de  
30 distribution de l'eau jusqu'à l'absorption finale par l'animal cible. Avec cette nouvelle formulation, on n'observe aucun encrassement et aucun colmatage du système de distribution et on mesure à la sortie un niveau très constant de composé actif, ce qui est une condition préalable à une absorption adéquate par les animaux cibles.

[0020] D'autres avantages de la nouvelle technique de formulation pour une suspo-émulsion est la simplicité, et par conséquent les faibles coûts de préparation, la possibilité d'associer différents composés actifs dans cette formulation et la facilité d'incorporer d'autres adjuvants (liquides ou solides).

5 De plus, l'absence de solvants indésirables utilisés pour solubiliser les composés actifs insolubles dans l'eau comme la N-méthylpyrrolidone (EP 427 582, M.J. Crook) est avantageuse. Tous les ingrédients nécessaires à la préparation de la suspo-émulsion sont conformes aux recommandations décrites dans le commentaire indicatif : *Development of Pharmaceuticals for*  
10 *Veterinary Medicinal Products in Europe* [Directive 81/852/CEE].

[0021] Les formulations en suspo-émulsion selon la présente invention peuvent être obtenues de la manière suivante. Le composé actif insoluble dans l'eau (ou le mélange de composés actifs) en question est normalement disponible sous forme de poudre de faible distribution granulométrique, de  
15 préférence dans la gamme entre 0 et 100  $\mu\text{m}$ , et mieux encore de granulométrie allant d'environ 1  $\mu\text{m}$  à environ 30  $\mu\text{m}$ , en particulier de 4 à 20  $\mu\text{m}$ , la détermination pouvant être faite par les techniques habituelles comme, par exemple, des mesures de dispersion de la lumière statiques. Un exemple de composés actifs intéressants est les anthelmintiques, plus précisément les  
20 dérivés benzimidazole, qui présentent normalement une solubilité très limitée dans l'eau. Leurs niveaux d'administration par un système de distribution de l'eau s'échelonne normalement entre 0,01 et 1% en poids de composé actif, niveaux que l'on peut obtenir par dilution à partir d'une suspo-émulsion concentrée dans les différents systèmes de distribution de l'eau décrits ci-  
25 dessus.

[0022] Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, on peut mettre en suspension le composé actif à un niveau s'échelonnant entre 1 et 90% en poids de composé actif, mieux encore entre 10 et 30% en poids, dans un liquide non miscible avec l'eau approprié. Le liquide non miscible avec l'eau  
30 choisi présente normalement une bonne affinité avec les particules solides du composé actif, facilitant une bonne mouillabilité des particules solides. Dans le cas d'une mouillabilité limitée de la poudre de composé actif, on peut utiliser des agents mouillants comme, par exemple, les lignosulfonates, et les éthoxylates non ioniques. Normalement, ces composés ne sont pas  
35 nécessaires avec le procédé de formulation préféré.

[0023] Suivant la densité du composé actif, le liquide non miscible avec l'eau a de préférence une densité qui compense la densité du composé actif. Cela conduit à une masse volumique spécifique combinée de l'agrégat solide-liquide non miscible qui est plus ou moins égale à la masse volumique de l'eau (considérée comme étant de 1 000 kg/m<sup>3</sup>). Cela ralentit le crémage ou la précipitation du composé actif pendant le stockage et l'emploi. Dans le cas où le composé actif a une masse volumique moyenne supérieure à 1 000 kg/m<sup>3</sup>, on préfère utiliser un liquide non miscible avec l'eau ayant une masse volumique inférieure à 1 000 kg/m<sup>3</sup>. Dans le cas d'un anthelmintique comme le Flubendazole®, qui a une masse volumique de 1 420 kg/m<sup>3</sup>, on peut choisir une huile comme l'huile de tournesol qui a une masse volumique d'environ 920 kg/m<sup>3</sup>. Dans le cas d'un composé actif ayant une masse volumique inférieure à 1 000 kg/m<sup>3</sup>, on peut choisir un liquide non miscible ayant une masse volumique supérieure à 1 000 kg/m<sup>3</sup>, comme, par exemple, de l'acétate isobutyrate de saccharose, de l'huile de silicone ou des huiles végétales bromées. Le volume préféré de liquide non miscible avec l'eau nécessaire à l'obtention d'une masse volumique globale de 1 000 kg/m<sup>3</sup> peut être calculé par la formule I :

$$V_{\text{Inm}} = (1000/\rho_{\text{ca}} - 1) \times M_{\text{ca}} / (\rho_{\text{Inm}} - 1000) \quad (\text{I})$$

$V_{\text{Inm}}$  = Volume de liquide non miscible avec l'eau (m<sup>3</sup>) nécessaire

$M_{\text{ca}}$  = Masse de composé actif (kg)

$\rho_{\text{ca}}$  = Masse volumique de composé actif (kg/m<sup>3</sup>)

$\rho_{\text{Inm}}$  = Masse volumique de liquide non miscible avec l'eau (kg/m<sup>3</sup>).

[0024] Le rapport entre le liquide non miscible avec l'eau et le composé actif que l'on obtient par la formule 1, et qui décrit le principe de compensation de densité, n'est pas impératif pour le choix des niveaux effectivement utilisés dans la formule. Ils dépendent aussi des exigences pratiques fixées pour la formulation commerciale choisie. Par exemple, des exigences législatives, pharmaceutiques ou autres, et la présence d'un mélange de composés actifs insolubles dans l'eau, pourraient empêcher l'emploi du principe de compensation de densité décrit ci-dessus. La phase liquide non miscible avec l'eau pourrait même avoir la même densité, faible ou élevée, par rapport à la phase aqueuse, qu'un ou plusieurs des composés actifs choisis. Dans ce cas, on peut protéger la suspo-émulsion résultante contre une déstabilisation physique en utilisant les ingrédients émulsifiants



et/ou épaississants corrects, comme décrit plus loin. En général, on peut compenser un écart de densité par rapport à l'unité de -15% à +20%, en particulier de  $\pm 5\%$ , si nécessaire en utilisant des émulsifiants et/ou des épaississants appropriés, etc.

5 **[0025]** Par ailleurs, pour la stabilité au stockage à des températures basses aux alentours de 0-10°C, il convient de prendre des précautions spéciales lors du choix de la phase liquide non miscible avec l'eau, afin d'empêcher les effets de cristallisation possibles de ce liquide. Une cristallisation conduirait à une déstabilisation du système de suspo-émulsion. Pour les huiles  
10 végétales, cela implique de choisir une huile contenant des proportions plus élevées de triglycérides ayant une longueur de chaîne plus faible. Pour la suspo-émulsion préparée, on observe même une stabilité au gel-dégel pour un cycle de gel et de dégel.

**[0026]** Afin d'obtenir une suspension convenable de composé actif dans le  
15 liquide non miscible avec l'eau, on peut utiliser plusieurs mélangeurs, par exemple des pompes en parallèle avec un réservoir, des broyeurs à colloïdes, des homogénéisateurs à haute pression et d'autres configurations utiles sur le plan industriel.

**[0027]** Pour obtenir la formulation finale, dans laquelle les particules sont  
20 enrobées d'une quantité appropriée du liquide non miscible avec l'eau, on émulsionne la suspension fraîchement préparée dans une phase aqueuse, en utilisant un dispositif de mélange, qui fournit suffisamment d'énergie pour que le solide se mouille correctement, conduisant à une masse volumique spécifique de l'agrégat formé du liquide non miscible avec l'eau et du  
25 composé actif aux alentours de 1 000 kg/m<sup>3</sup>. Dans ce but, on peut utiliser ici encore les mêmes configurations techniques que celles utilisées pour la préparation de la suspension. En fait, la phase de solide/phase de liquide non miscible avec l'eau est émulsionnée dans la phase aqueuse, ce qui donne ce que l'on appelle une suspo-émulsion (D.A. Knowles, *Chemistry and*  
30 *Technology of Agrochemical Formulations*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1998, 440 p. ISBN 0-7514-443-8). Normalement, on utilise des densités d'énergie élevées, qui s'échelonnent de préférence entre 10 et 50 MJ/m<sup>3</sup>, en utilisant des traitements de mélange à un étage ou à plusieurs étages. Le traitement d'homogénéisation ne provoque pas de changement de  
35 la distribution granulométrique du composé actif insoluble dans l'eau. Le

rapport entre les matières solides, le liquide non miscible avec l'eau et l'eau peut être choisi sur la base des exigences rhéologiques imposées par les systèmes doseurs et les systèmes d'eau de boisson et par le principe de compensation de densité décrit ci-dessus. Normalement, la formulation est optimisée au niveau le plus élevé de composé actif qu'il est possible d'obtenir en pratique.

**[0028]** Pour stabiliser la suspo-émulsion fraîchement préparée contre une hétérofloculation et une coalescence, on peut éventuellement ajouter un agent émulsifiant, suivant la stabilité intrinsèque du système et du stockage et la stabilité "à l'emploi" recherchée. Pour l'émulsifiant, on peut choisir tout un éventail d'ingrédients et de mélanges d'ingrédients du commerce appropriés, qui vont des produits protéinés comme la caséine ou l'isolat de protéine lactosérique et leurs hydrolysats, aux émulsifiants à base de glucides comme la gomme arabique ou les petites molécules comme les mono- ou diglycérides d'acides gras estérifiés par l'acide citrique. Le choix du bon émulsifiant dépend de la nature exacte du liquide non miscible avec l'eau en question et de la taille des gouttelettes nécessaires autour de la phase solide. Normalement, l'émulsifiant est solubilisé dans la phase aqueuse ou la phase liquide insoluble dans l'eau avant que d'être traité aux doses recommandées par le fournisseur.

**[0029]** La suspo-émulsion obtenue peut être encore mieux stabilisée contre la déstabilisation en raison de processus physiques comme la coalescence, l'hétérofloculation, le crémage ou la précipitation, grâce à l'addition d'épaississants appropriés comme les poly(acides acryliques) réticulés, les amidons modifiés chimiquement ou les hydrocolloïdes comme le xanthane, la carraghénine ou d'autres gommes, l'alginate de propylèneglycol, la méthylcellulose et beaucoup d'autres épaississants disponibles dans le commerce. Suivant les nécessités et souhaits de texture, et les performance de stabilité requises pour la formulation de médicament vétérinaire, l'homme du métier peut choisir l'épaississant ou un mélange d'épaississants. L'épaississant préféré dans le cas de composés actifs comme les anthelminthiques est le xanthane, qui donne un produit de limite d'écoulement élevée aux doses administrées allant de préférence entre 0,2 et 0,4% en poids du produit total, ce qui empêche la floculation des particules solides, le crémage ou la précipitation dans des conditions de stockage pratiques.

[0030] On peut améliorer, si nécessaire, la stabilité à long terme contre la décomposition chimique en choisissant un liquide non miscible avec l'eau stable. Dans le cas d'une huile végétale, cela implique une huile contenant une faible teneur en liaisons insaturées dans les chaînes d'acides gras et des teneurs élevées en composés antioxydants, comme les tocophérols. De plus, on peut ajouter des additifs antioxydants à l'eau et/ou à la phase de liquide non miscible avec l'eau pour améliorer la stabilité des différents constituants. Des exemples non limitatifs d'additifs limitant l'oxydation sont les sels d'éthylènediaminetétraacétate (EDTA), typiquement à raison de 40-200 ppm, par exemple de 100 ppm, et l'acide citrique (gamme de 0,1-0,5%), qui peuvent être ajoutés à la phase aqueuse. On peut aussi ajouter du citrate de monoglycéride (gamme de 20-100 ppm) ou des tocophérols, de l'hydroxytoluène butylé et de l'hydroxyanisole butylé (gamme de 100-200 ppm) à la phase non miscible avec l'eau avant le traitement.

[0031] Enfin, on peut améliorer la stabilité de la formulation de médicament vétérinaire contre une contamination microbienne en ajoutant des additifs antimicrobiens à l'eau et/ou à la phase non miscible avec l'eau et/ou en modifiant le pH pour le mettre à la meilleure valeur d'inhibition de la croissance. Des exemples de composés actifs antimicrobiens sont les parabens, le benzoate de sodium et le sorbate de potassium, qui peuvent être dissous dans la phase aqueuse avant le traitement à leurs niveaux actifs.

**Exemple 1. Préparation d'une suspo-émulsion de flubendazole**

[0032] Pour la préparation d'une formulation de médicament vétérinaire, on choisit l'anthelminthique flubendazole comme composé actif insoluble dans l'eau. Comme liquide non miscible avec l'eau, on choisit une huile de tournesol à forte teneur en acide oléique (HOZOL) ayant un point de fusion de 0°C. On disperse 100 grammes de flubendazole dans 384 ml d'huile HOZOL en ajoutant le flubendazole à l'huile sous agitation, avec un mélangeur Ultraturrax. On prépare la phase aqueuse en préparant 1 litre de tampon aqueux ayant la composition suivante (quantités en % en poids) : acide citrique (1% en poids), sorbate de potassium (0,1% en poids), benzoate de sodium (0,1% en poids), éthylènediaminetétraacétate disodique (0,01% en poids) et solution d'hydroxyde de sodium 2M ; le pH est ajusté à 5.

[0033] On mélange 365 ml du tampon aqueux avec 150 grammes de gomme arabique et 2,5 grammes de xanthane, sous agitation, et on ajoute ce

mélange à la phase huileuse contenant le flubendazole, tout en agitant avec un Ultraturrax. On ajoute le tampon aqueux pour obtenir un volume total de 1 litre de suspo-émulsion avec une teneur totale en flubendazole de 10% (en poids/volume). Enfin, on homogénéise la suspo-émulsion brute à 500 bars en  
5 faisant passer la préparation, en trois cycles successifs, à travers un homogénéisateur à haute pression.

**[0034]** On étudie la stabilité de cette préparation dans des conditions de stockage et dans des situations "à l'emploi", comme décrit dans l'exemple 2.

**Exemple 2.** *Evaluation de la stabilité de suspo-émulsions séparées dans des*  
10 *conditions de stockage et des situations "à l'emploi"*

**[0035]** Pour évaluer la stabilité de la suspo-émulsion préparée de la manière décrite dans l'exemple 1, on détermine la stabilité au stockage et la stabilité "à l'emploi" de la suspo-émulsion respectivement telle quelle et diluée à 0,01% en poids dans de l'eau du robinet, par rapport à la teneur en  
15 flubendazole. La dilution à 0,01% en poids concerne la situation diluée de la suspo-émulsion dans le système de distribution de l'eau, où elle a normalement un temps de séjour estimé de 3 heures au maximum.

**[0036]** On surveille la stabilité des deux préparations avec le temps en mesurant les phénomènes de déstabilisation comme le crémage ou la  
20 précipitation à l'aide d'un dispositif à balayage optique macroscopique appelé "Turbiscan", fourni par Formulacion, France. La suspo-émulsion diluée de flubendazole à 0,01% en poids est mesurée à 0, 3 et 17 heures.

**[0037]** De plus, on détermine la distribution granulométrique de la suspo-émulsion d'origine par des mesures de diffusion statique de la lumière en  
25 utilisant une lentille de 45 mm et de l'eau du robinet. On suit pendant une durée de 8 mois la stabilité de la suspo-émulsion non diluée, mesurée par diffusion statique de la lumière. Les résultats des mesures de balayage au Turbiscan sont évalués graphiquement. Ces résultats montrent qu'une suspension de flubendazole à 10% en poids, telle que décrite ci-dessus, ne  
30 présente aucun effet de déstabilisation détectable par rapport à une suspension de flubendazole à 10% en poids non stabilisée. Une suspo-émulsion diluée à 0,01% en poids ne manifeste pas d'effet de crémage ou de précipitation important en l'espace de 17 heures, comparée à une suspension libre à 0,01% en poids de flubendazole. Cela implique que le produit dilué

reste stable dans des conditions statiques, comme, par exemple, dans la cuve doseuse d'un système d'injection automatique.

- [0038] Les résultats obtenus par les mesures de granulométrie sont regroupés dans le tableau I. Le tableau I corrobore aussi la découverte du fait
- 5 que la suspo-émulsion non diluée est une formulation très stable, qui ne présente pas de processus de coalescence ou d'hétérofloculation sur une période de 8 mois.

Tableau I. Distribution granulométrique d'une suspo-émulsion contenant du flubendazole (Fb) en fonction du temps

Préparation	Distribution granulométrique à t = 0 (D[3,2] en $\mu\text{m}$ )	Distribution granulométrique à t = 8 mois (D[3,2] en $\mu\text{m}$ )
Suspo-émulsion à 10% en poids de Fb	0,99	1,00
Poudre de Fb	1,53	-

### RE V E N D I C A T I O N S

1. Procédé de préparation d'une composition vétérinaire comprenant un composé actif sur le plan vétérinaire, insoluble dans l'eau, approprié pour l'administration à un animal cible par un système de distribution de l'eau, comprenant le mélange du composé actif avec un liquide non miscible avec l'eau de telle manière que le mélange de composé actif et de liquide non miscible avec l'eau ait une densité comprise entre 0,85 et 1,2, et la mise en suspension dudit mélange dans un véhicule aqueux.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit composé actif comprend un ou plusieurs anthelminthiques.
3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel lesdits anthelminthiques comprennent un benzimidazole ou un pro-benzimidazole.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-3, dans lequel le composé actif et le liquide non miscible avec l'eau sont utilisés dans un rapport pondéral compris entre 10/90 et 75/25.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-4, dans lequel soit le composé actif, soit le liquide non miscible avec l'eau, a une densité plus faible que l'eau, et l'autre a une densité plus grande que l'eau.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans lequel ledit mélange ou ladite suspension de celui-ci dans le véhicule aqueux comprend un ou plusieurs agents stabilisants appartenant au groupe des émulsifiants, des tensioactifs, des épaississants, des antioxydants et des antimicrobiens.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-6, dans lequel ledit liquide non miscible avec l'eau est une huile végétale.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-7, dans lequel la granulométrie moyenne du composé actif est comprise entre 1 et 30  $\mu\text{m}$ .
9. Suspo-émulsion appropriée, éventuellement après dilution, à l'administration d'un composé actif sur le plan vétérinaire à un animal cible par un système de distribution de l'eau, comprenant une suspension homogène dans de l'eau d'un mélange du composé actif et d'un liquide non miscible avec l'eau, ledit mélange ayant une densité comprise entre 0,85 et 1,2.

10. Suspo-émulsion selon la revendication 9, comprenant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes:

- a) le composé actif et le liquide non miscible avec l'eau sont employés dans un rapport pondéral compris entre 10/90 et 75/25;
- 5 b) le composé actif est un anthelmintique benzimidazole;
- c) le liquide non miscible avec l'eau est une huile végétale;
- d) la suspo-émulsion comprend un ou plusieurs agents stabilisants choisis parmi les émulsifiants, les tensioactifs, les épaississants, les antioxydants et les antimicrobiens;
- 10 e) le rapport pondéral entre ledit mélange de composé et de liquide non miscible avec l'eau et ladite eau est compris entre 80/20 et 10/90;
- f) la densité du mélange de composé actif et de liquide non miscible avec l'eau est comprise entre 0,95 et 1,05.