



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 27313 A1** (51) Cl. internationale : **A23K 0/00**  
(43) Date de publication : **02.05.2005**

- 
- (21) N° Dépôt : **28026**  
(22) Date de Dépôt : **30.12.2004**  
(30) Données de Priorité : **21.06.2002 US 10/177,822**  
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2003/019025 13.06.2003**  
(71) Demandeur(s) : **MERIAL LIMITED, 3239 SATELLITE BLVD, DULUTH GA 30096-4640 (US)**  
(72) Inventeur(s) : **MOADDEB, Maryam ; FREEHAUF, Keith**  
(74) Mandataire : **TMP AGENTS**

- 
- (54) Titre : **PATES VETERINAIRES HOMOGENES ORALES ANTHELMINTHIQUES.**  
(57) Abrégé : Cette invention fournit les pâtes homogènes orales pour le traitement, le contrôle et la prévention des infections endo et ectoparasites chez les animaux à sang chaud, comme les chevaux, les animaux domestiques et les oiseaux ainsi que pour le procédé de préparation de ces formulations. Les pâtes anthelminthiques orales ingénieuses comprennent un premier agent anthelminthique comme le praziquantel et/ou pyrantel, et comme un second agent, au moins un corps composé anthelminthique macrolide, comme un avermectine ou milbemycine, dissous dans un dissolvant qui fait dissoudre le premier corps composé anthelminthique et le composé anthelminthique macrolide et un agent épaississant. Les pâtes vétérinaires orales ingénieuses offrent un traitement plus effectif des infections parasitiques chez les animaux non humains puisque les ingrédients actifs ne s'interfèrent pas entre eux, et donc développent la bio disponibilité chez l'animal, en gardant les bénéfices de se distribuer toujours comme une pâte. En outre, les formulations ingénieuses offrent une formulation qui montre une bonne stabilité chimique et physique sur la durée de vie en stock du produit. Ainsi, les formulations vétérinaires orales de l'invention montrent les bénéfices des deux pâtes comme les deux solution et formulation. En outre, l'invention présente offre un procédé de fabrication des formulations ingénieuses

ainsi qu'une méthode pour le développement de la bio disponibilité du premier agent anthelminthique et le composé anthélementique macrolide chez l'animal ou l'oiseau à sang chaud. Ces contenus ou autres sont révélés ou sont une forme claire et comprise par la description détaillée suivante.

## RESUME DE L'INVENTION

Cette invention fournit les pâtes homogènes orales pour le traitement, le contrôle et la prévention des infections endo et ectoparasites chez les animaux à sang chaud, comme les chevaux, les animaux domestiques et les oiseaux ainsi que pour le procédé de préparation de ces formulations. Les pâtes anthelminthiques orales ingénieuses comprennent un premier agent anthelminthique comme le praziquantel et/ou pyrantel, et comme un second agent, au moins un corps composé anthelminthique macrolide, comme un avermectine ou milbemycine, dissous dans un dissolvant qui fait dissoudre le premier corps composé anthelminthique et le composé anthelminthique macrolide et un agent épaississant. Les pâtes vétérinaires orales ingénieuses offrent un traitement plus effectif des infections parasitiques chez les animaux non humains puisque les ingrédients actifs ne s'interfèrent pas entre eux, et donc développent la bio disponibilité chez l'animal, en gardant les bénéfices de se distribuer toujours comme une pâte. En outre, les formulations ingénieuses offrent une formulation qui montre une bonne stabilité chimique et physique sur la durée de vie en stock du produit. Ainsi, les formulations vétérinaires orales de l'invention montrent les bénéfices des deux pâtes comme les deux solution et formulation. En outre, l'invention présente offre un procédé de fabrication des formulations ingénieuses ainsi qu'une méthode pour le développement de la bio disponibilité du premier agent anthelminthique et le composé anthelminthique macrolide chez l'animal ou l'oiseau à sang chaud.

Ces contenus ou autres sont révélés ou sont une forme claire et comprise par la description détaillée suivante.

## TITRE DE L'INVENTION

### **PATES VETERINAIRES HOMOGENES ORALES ANTHELMINTHIQUES**

#### **Applications liées**

Cette demande revendique la priorité à la demande des Etats-Unis N° 10/177,822, intitulée : « pâtes vétérinaires homogènes orales anthelmintiques », soumise le 21 juin 2002. les présentes demandes et tous les documents qui y sont cités ou mentionnés au cours de leurs traitement (« dans les documents cités ») et tous les documents cités ou mentionnés dans le documents cités dans les présentes, ainsi que tous les instructions, descriptions et fiches de produit du fabricant relatifs à l'un des produit mentionné dans les présentes ou dans l'un des documents qui sont intégrés aux présentes par référence, sont en vertu des présentes intégrée par référence et peuvent être utilisés dans la pratique de l'invention.

## CONTEXTE DE L'INVENTION

### **Domaine de l'invention**

Cette invention permet la fabrication de pâtes vétérinaires homogènes orales qui sont utilisées dans le traitement, le contrôle et la prévention des infections endo et ectoparasites chez les animaux à sang chaud comme les chevaux et les animaux domestiques. Cette invention donne aussi une méthode pour la préparation de ces pâtes vétérinaires et le développement de la biodisponibilité des agents anthelmintiques compris dans la pâte chez l'animal ou l'oiseau à sang chaud. Les pâtes homogènes orales anthelmintiques ingénieuses comprennent un premier agent anthelmintique, par exemple praziquantel et/ou pyrantel et au moins un corps composé anthelmintique macrolide et un agent épaississant. Les pâtes homogènes orales ingénieuses atteignent une meilleure biodisponibilité des deux agents anthelmintiques actifs chez l'animal plus que quand les deux actifs sont en suspension et non dissous.

### **Description de l'art lié**

Les agents thérapeutiques sont distribués aux animaux par diverses voies. Ces voies comprennent, par exemple l'ingestion orale, une application topique ou une administration parentérale. La voix particulière sélectionnée par le praticien dépend de facteurs comme les propriétés physio-chimiques de l'agent pharmaceutique ou thérapeutique, la condition de l'hôte et les facteurs économiques.

Par exemple, une méthode de formulation d'un agent thérapeutique pour une administration orale, topique, dermique ou sub-dermique est constituer l'agent thérapeutique sous forme de pâte ou une formulation injectable et référence est faite à la demande des Etats-Unis N° de série 09/504.741, soumise le 16 février 2000, actuellement toujours en cours de traitement, intitulée Les formulations améliorées de la pâte, ou dans N° de série 09/112.690, classée le 9 juillet 1999, actuellement autorisée et le N° de série 09/15.277, soumise le 14 septembre 1998, actuellement en cours de traitement, intitulée Les formulations injectables à longue activité contenant de l'huile de ricin hydrogénée.

Le contenu de ces demande d'enregistrement de brevets ainsi que les références qui y sont citées et les références citées dans les présentes ainsi que les références y citées sont

explicitement intégrées par référence. D'autres méthodes comprennent le placement de l'agent thérapeutique dans une matrice solide ou liquide pour livraison orale.

L'important secteur dans la science vétérinaire c'est le contrôle des endo et ectoparasites chez les animaux à sang chaud comme les animaux équins et domestiques. Les infections des parasites, les cestodes et les nématodes y compris, généralement arrivent chez les animaux comme les chevaux, les singes, les mules, les zèbres, les chiens et les chats. Plusieurs classes des agents anthelmintiques ont été développées dans l'art pour contrôler les infections ; voir, ex, patentes des états unis N° 3.993.682 et 4.032.655 qui révèlent phenylguanidines comme des agents anthelminthiques. En outre, l'art reconnaît qu'il est avantageux de distribuer des combinaisons de deux ou plus de différentes classes des agents anthelminthiques afin de développer le spectre de l'activité ; voir, ex, la révélation du produit pour RM® parasiticide 10 ; une pâte anthelminthique qui contient du febantel et praziquantel.

Les composés anthelminthiques de la Macrolide sont connus dans l'art pour leur traitement des infections endo et ectoparasites chez les animaux et les oiseaux à sang chaud. Les composés qui appartiennent à cette classe des agents comprennent des corps composés des séries d'ivermectine et milbemycine. Ces corps composés sont des agents anti-parasitiques puissants contre un grand champ des parasites internes et externes. Les ivermectines et les milbemycines partagent le même anneau commun lactone macrocyclique ayant 16 membres, cependant, milbemycines ne possèdent pas de substituant de disaccharide dans la 13 position de l'anneau du lactone. A part le traitement des insectes parasitiques, comme les mouches, les ivermectines et milbemycines sont utilisés pour traiter les endoparasites, ex les infections rondes des vers, chez les animaux à sang chaud.

Les séries d'ivermectine et milbemycine des corps composés sont soit des produits naturels ou semi synthétiques dérivés. Ivermectines naturellement produits sont divulgués dans la patente des états unis N°4.310.519 à Albers-Schonberg, et al., et les vingt deuxième et vingt troisième corps composés de la dihydro ivermectine sont divulgués dans Chabala, et al., patente des états unis N° 4.199.569. Pour une discussion générale des ivermectines, qui comprend une discussion de leurs usages chez les humains et les animaux, voir « Ivermectin et Abamectine » W.C. Campbell édition, Springer-Verlag, New York (1989). Les milbemycines qui arrivent naturellement sont décrits dans Aoki et al., patente des états unis N° 3.950.360 ainsi que dans les différentes références citées dans « The Merck Index » la douzième édition, S. Budavari, édition Merck & Co, Whitehouse Station Incorporation, New Jersey (1996). Les dérivées semi synthétiques de ces classes des corps composés sont très connues dans l'art et décrites, par exemple, dans les patentes des états unis N° 5.077.308, N° 4.871.719, N° 4.864.749, N° 4.427.663, N° 4.310.519, N° 4.189.569, N° 5.055.596, N° 4.963.711, N° 4.978.677 et N° 4.920.148. Tous ces documents sont incorporés par référence. Les ivermectines et milbemycines sont inefficaces contre cestodes, comme les vers, qui sont aussi des parasites communs chez les animaux à sang chaud (voir, patente des états unis N°6.207.179). Le traitement des vers équins en général et *Anoplocephala perfoliata* en particulier (voir, ex dans patente des états unis N°6.207.179 ou N°5.824.653) sont d'une importance particulière dans l'industrie. Pour traiter les infections cestode (et trématode) chez les animaux à sang chaud, il est assez connu de distribuer les dérivées de 2 acyle 4 oxo-pyrazino-isoquinoléine pour l'animal (voir, ex, patente des états unis N° 4.001.441 incorporée ici par référence). un corps composé de cette classe, qui est souvent utilisé pour traiter les infections cestode et nématode, est le praziquantel qui a la structure suivante :

### Illustration

Comme mentionné ci-dessus, il est souvent bénéfique de distribuer une formulation qui contient une combinaison de deux ou plusieurs anthelminthiques, qui possèdent différentes activités pour obtenir une composition avec un large spectre d'activité. En outre, la combinaison permet à l'utilisateur de distribuer une formulation au lieu de deux ou plus de formulations plus différentes pour l'animal. Les formulations qui distribuent une combinaison de deux ou plusieurs anthelminthiques sont connues dans l'art.

Ces formulations peuvent être sous forme de solutions, suspensions, pâtes, doses ou pour-on (voir, ex : patente des états unis N° 6.165.987 pour Harvey ou patente des états unis N° 6.340.672 pour Mihalik). For exemple, la patente des états unis N° 4.468.390 pour Kitano et N° 5.824.653 pour Beuvry et al décrivent les compositions anthelminthiques pour le traitement des infections nématode et cestode chez les animaux, comme les chevaux, qui comprennent les composés avermectine ou milbemycine et isoquinoléine comme le praziquantel pour l'animal. Dans ces formulations, le composé avermectine ou milbemycine et le composé isoquinoléine ne sont pas dissous dans un dissolvant, qui est alors dispersé dans une matrice semi solide. D'une façon similaire, la patente des états unis N° 6.207.179 pour Mihalik décrit les formulations d'une pâte anthelminthique dans les quelles l'ivermectine ou milbemycine est dissous dans un liquide non aqueux et les composés pyrantel ou morantel qui sont dans la même classe que praziquantel, mais mentionnés dans l'art étant moins effectifs que praziquantel, sont suspendus dans le liquide. Ces patentes précédentes ne décrivent pas la formulation dans laquelle les deux avermectine et milbemycine sont dissous dans un dissolvant et ensuite dispersés dans une matrice porteuse. La patente des états unis N° 6.165.987 décrit les formulations anthelminthiques contenant le praziquantel et au moins une avermectine ou milbemycine dissous dans un corps composé ester ou son semblable comme le glycérol formel, l'alcool benzylique et n-méthyl pyrrolidone-2, qui peuvent être des liquides, pâtes ou doses, la quantité de praziquantel distribuée à l'animal est toujours d'une dose de plus de 20 mg par kg du poids du corps. La patente des états unis N° 6.165.987 offre les pâtes qui requièrent la présence de deux dissolvants, u pour le praziquantel et un autre pour le macrolide.

## DESCRIPTION DETAILLEE

Cette invention fournit les pâtes vétérinaires homogènes orales anthelminthiques pour le traitement, le contrôle et la prévention des infections endo et ectoparasites chez les animaux ou les oiseaux à sang chaud, qui comprennent un agent anthelminthique comme le praziquantel et/ou pyrantel, et comme un second agent, au moins un agent anthelminthique macrolide, un dissolvant qui fait dissoudre le premier corps composé anthelminthique et l'agent anthelminthique macrolide et un agent épaississant.

Plus précisément, cette invention présente une pâte vétérinaire homogène orale qui se compose essentiellement d'un praziquantel et/ou pyrantel et au moins d'un corps composé anthelminthique macrolide, un dissolvant, qui fait dissoudre les deux praziquantel et/ou un corps composé athéistique macrolide et au moins un agent épaississant. Les pâtes préférées sont les pâtes vétérinaires homogènes orales qui se composent essentiellement d'un praziquantel et/ou pyrantel et au moins d'un corps composé anthelminthique macrolide, un dissolvant, qui fait dissoudre les deux praziquantel et/ou un corps composé anthelminthique macrolide et au moins un agent épaississant et au moins un modificateur de viscosité. Autre

contenu de l'invention est une composition vétérinaire orale se composant essentiellement des pâtes vétérinaires homogènes orales et un opacifiant.

Les pâtes vétérinaires homogènes orales ingénieuses présente la combinaison d'au moins deux agents anthélmintiques différents, l'un d'eux est un corps composé anthélmintique macrolide. Les classes des corps composés comprises par le premier agent sont très connues par les praticiens dans cet art. En plus du praziquantel et ses corps composés apparentés, ces corps composés comprennent des agents anthélementiques comme pyrantel (voir, patente des états unis N° 3.502.661 pour une description de pyrantel et ses corps composés apparentés).

Les composés anthelminthique macrolide considérés dans cette invention sont aussi très connus par les praticiens de cet art. Ces corps composés comprennent de l'avermectines et les milbemycines, certaines ont été entretenues ci-dessus.

Des exemples non limitants des corps composés qui appartiennent à cette classe sont représentés par la structure suivante :

#### Illustration

Se trouve dans la ligne cassée qui indique une seule ou une double liaison dans les 22<sup>ème</sup> et 23<sup>ème</sup> positions ;

R<sup>1</sup> est un hydrogène ou hydroxy à condition que R<sup>1</sup> soit présente seulement quand la ligne cassée indique une seule liaison ;

R<sup>2</sup> est un alkyle de la forme 1 à 6 atomes du carbone ou un alkenyl de la forme 3 à 6 atomes du carbone ou un cycloalkyle de la forme 3 aux 8 atomes du carbone ;

R<sup>3</sup> est un hydroxy, methoxy ou= NOR<sup>5</sup> où R<sup>5</sup> est un hydrogène ou un alkyle bas (lower) et R<sup>4</sup> est un hydrogène, hydroxy ou quand R<sup>6</sup> est un hydroxy, amino, mono ou di-lower alkyleamino ou lower alkanoylamino.

Les composés préférés sont l'avermectine Bla/Blb (abamectin), 22,23-dihydro, l'avermectine Bla/Blb (ivermectin) et le 4"-acetylamino-5-ketoximino dérivée de l'avermectine Bla/Blb.

L'abamectine et l'ivermectine sont approuvés comme des agents antiparasitiques avec de larges spectres. Les structures des abamectine et ivermectine sont comme suivant :

Pour l'abamectine, la ligne cassée représente une double liaison et R<sup>1</sup> n'est pas présent et pour l'ivermectin, la double liaison représente une seule liaison et R<sup>1</sup> est un hydrogène et R<sup>2</sup> est un isopropyl ou sec-butyl.

Le 4<sup>ème</sup> acide aminé est une dérivée du ketoximino de l'avermectine Bla/Blb qui a la formule structurale suivante :

#### Illustration

Dans laquelle R<sup>2</sup> est un isopropyl ou un sec-butyl.

Les produits de l'ivermectine sont généralement préparés comme un mélange d'au moins de 80% du corps composé où le R2 est un sec-butyl et non plus de 20% du corps composé où R2 est un isopropyl.

D'autres ivermectines préférés contiennent de l'ememectin, epinomectin et doramectin. Doramectin est révélé dans la patente des états unis N° 5.089.490 et EP 214 738.

Ce corps composé a la structure suivante :

Illustration

Dans les présentes formulations, ivermectine est spécialement préféré.

Une structure représentative pour un milbemycine est celle d' $\alpha^1$  :

Illustration

Un milbemycine spécialement préféré est un moxidectin, dont la structure est comme suivant :

Illustration

Le composé est révélé dans la patente des états unis N° 5.089.490.

Les dérivées du monosaccharide ivermectine sont aussi préférées spécialement où une substitution oxime est présente dans la 5<sup>ème</sup> position de l'anneau lactone. Ce genre de corps composés est décrit, par exemple, dans EP 667.054. Selamectin est un corps composé spécialement préféré de cette classe des dérivées.

Cette application comprend tous les acides acceptables en terme pharmaceutique ou vétérinaire ou des formes de sels de base des corps composés anthelminthique, où elles sont applicables. Le terme « acide » comprend tous les acides organique ou inorganique acceptable en terme pharmaceutique ou vétérinaire. Les acides inorganiques comprennent les acides minéraux comme les acides hydrohalic, comme les acides bromhydriques et chlorhydriques, les acides sulfuriques, les acides orthophosphoriques et les acides nitriques. Les acides organiques comprennent tous les acides acceptables en terme pharmaceutique et vétérinaires aliphatiques, alicycliques et aromatiques, carboxyliques, tricarboxyliques et les acides gras. Les acides préférés sont les C1-C20 acides aromatiques carboxyliques avec une chaîne droite ou divisés, saturés ou insaturés, qui sont facultativement remplacés par un halogène ou par des groupes d'hydroxyle, ou des acides C6-C12 aromatiques carboxyliques. Les exemples de ce genre d'acides sont l'acide carbonique, l'acide formique, l'acide fumarique, l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide isopropionique, l'acide valérique, les acides  $\alpha$ -hydroxy comme l'acide glycolique et l'acide lactique, l'acide chloroacétique, l'acide benzoïque, l'acide méthane sulfonique et l'acide salicylique. Les exemples des acides du dicarboxylique comprennent l'acide oxalique, l'acide malique, l'acide succinique, l'acide tartarique et l'acide maléique. Un exemple de l'acide tricarboxylique est l'acide citrique. Les acides gras comprennent tous les acides carboxyliques aromatiques ou aliphatiques saturés ou insaturés acceptables en terme vétérinaire ou pharmaceutique ayant 4 jusqu'à 24 des atomes du carbone. Les exemples comprennent l'acide butyrique, l'acide isobutyrique, l'acide sec-butyrique, l'acide laurique, l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linoléique et l'acide phenylsterique.



Les autres acides comprennent l'acide gluconique, l'acide glycoheptonique et l'acide lactobionique.

Le terme « base » comprend tous les bases organiques ou inorganiques acceptables en terme vétérinaire ou pharmaceutique. Ce genre de bases comprend, par exemple, le métal d'alcali et le métal alcalin et les sels des métaux de terre alcaline comme le lithium, sodium, potassium, magnésium, ou les sels du calcium. Les bases organiques comprennent l'hydrocarbyle commun et les sels hétérocycliques aminés, qui comprennent, par exemple, les sels de morpholine et de pipéridine.

L'ester et les dérivées amides de ces corps composés, où ils sont applicables, sont aussi compris. Les composés spécifiques qui appartiennent à cette classe des agents antiparasitiques macrolides sont très connus chez le praticien de cet art.

Les dissolvants prévus pour ces pâtes homogènes ingénieuses sont les dissolvants polaires qui vont dissoudre le premier agent anthelminthique et le composé anthelminthique macrolide. Ces dissolvants comprennent, par exemple, le glycérol formel, 1-méthylpyrrolidone (NMP), diméthyl sulfoxyde (DMSO). Le glycérol formel existe dans deux formes isomériques, la forme  $\alpha$ ,  $\beta$  et la forme  $\alpha$ ,  $\beta$ . Ces formes sont reproduites en bas :

#### Illustration

Les épaississants compris dans cette invention sont très connus chez le praticien de cet art. Les composés qui fonctionnent comme des épaississants comprennent, par exemple, les celluloses, amidons, gommes naturelles, monothioglycérol, polymères synthétiques comme les polymères et les copolymères du polyvinylpyrrolidone ou les (meth) acrylates, etc. les épaississements préférés en particulier sont l'hydroxypropylcellulose, la gomme xanthum et l'amidon hydroxyéthyl. Les épaississants peuvent être présents d'une quantité de 3% jusqu'à 30%.

Les opacifiants peuvent être ajoutés pour absorber et/ou refléter de lumière et/ou énergie de certains longueurs d'ondes et peuvent donc intensifier la stabilité des formulations.

Les opacifiants comprennent, par exemple, l'oxyde de zinc ou le bioxyde de titane et peuvent être présents d'une quantité d'environ 0,5 jusqu'à 2,5%. Le bioxyde de titane est préféré en particulier. Ces corps composés sont très connus chez le praticien de cet art.

En outre, les formulations ingénieuses peuvent contenir d'autres ingrédients inertes comme les antioxydants, les antiputrides, ou les pH stabilisateurs. Ces corps composés sont très connus dans l'art des formulations. Les antioxydants comme l'alpha tocophérol, l'acide ascorbique, ascrobyl palmitate, l'acide fumérique, l'acide malique, le sodium ascorbate, le sodium mebisulfate, n-propyl gallate, BHA (anisole hydroxy butylé), BHT ( toluène hydroxy butylé) monothioglycérol et le reste, peuvent être ajoutés à cette présente formulation. Les antioxydants sont généralement ajoutés à la formulation par des quantités d'environ 0.01 jusqu'à 2.0% basés sur le poids totale de la formulation, avec une quantité de 0.05 jusqu'à 1.0% étant préférée en particulier. Les antiputrides comme les parabènes (p-hydroxybenzoate d'éthyle et/ou parahydroxybenzoate de méthyle), sont convenablement utilisés dans la formulation par des quantités de 0.01 jusqu'à 2.0% avec environ 0.05 jusqu'à 1.0% étant préférées en particulier. Autres antiputrides comprennent le chlorure de benzalkonium , le

chlorure de benzéthonium, l'acide benzoïque, l'alcool benzylique, le pronobol, le butylparabène, cetrimide, chlorhexidine, chlorobutanol, chlorocrésol, crésol, hydroxybenzoate d'éthyle, imidurea, mhydroxybenzoate d'éthyle, phénol, phénoxyethanol, alcool phényléthylique, acétate phenylmercurique, borate phenylmercurique, nitrate phenylmercurique, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium propionate, acide sorbique, thiomersal et le reste.

Les champs préférés pour ces corps composés comprennent d'environ 0.01 jusqu'à 5%.

Les colorants peuvent être ajoutés à ces formulations ingénieuses. Les colorants compris par cette présente invention sont généralement connus dans la art. Les colorants spécifiques comprennent, par exemple, les teintures, laque d'aluminium, caramel, colorant basé sur l'oxyde de fer ou un mélange de ceux ci-mentionnés. Les préférés en particulier sont les teintures et le bioxyde de titane. Les champs préférés comprennent environ 0.5% jusqu'à 25%.

Les composés qui stabilisent le pH de la formulation sont aussi compris. Ce genre de corps composés et comment les utiliser est aussi très connu chez le praticien de la art. Les systèmes pare-chocs comprennent, par exemple, les systèmes sélectionnés du groupe consistant de l'acide acétique/acétate, acide malique/malate, acide citrique/citrate, acide tatarique/tartrate, acide lactanique/lactate, acide orthophosphorique/phosphate, glycine/glycimate, tris, acide glutamique/glutamates et le carbonate de sodium. Les champs préférés pour le pH comprennent de 4 jusqu'à 6.5.

Les pâtes ingénieuses peuvent être administrées pour les animaux et les oiseaux à sang chaud. Les animaux à sang chaud comprennent, par exemple, les ruminants, les équins, canines et félins. Les préférés en particulier sont les moutons, les cochons, les chats, les chevaux et leurs semblables. La quantité de chaque corps composé anthelminthique est très connue chez le praticien de cet art. Les quantités préférées du prazequantel comprennent, d'environ 0.5 mg/kg jusqu'à 7.5 mg/kg du poids du corps de l'animal, avec un champ d'environ 0.5 mg/kg jusqu'à 2 mg/kg ou 2.5 mg/kg du poids du corps préféré en particulier. La quantité la plus préférées en particulier est d'environ 1.0 mg/kg du poids du corps de l'animal. Plusieurs champs des corps composés athelmentiques macrolide comprennent, par exemple environ 0.01 jusqu'à 200 mg/kg du poids du corps de l'animal, avec les champs d'environ 0.1 jusqu'à 50 mg/kg et d'environ 1 jusqu'à 30 mg/kg étant préférés en particulier.

Ces pâtes homogènes orales ingénieuses peuvent être préparées, par exemple, par un procédé qui comprend :

- Dissoudre les deux agents anthelminthiques au moins, ex : praziquantel ou pyrantel et les composés ou le composé anthelminthique macrolide, dans le dissolvant ; et
- Ajouter des agents ou l'agent épaississant en remuant jusqu'une pâte homogène se forme.

D'autres procédés préférés comprennent :

- dissoudre des deux agents anthelminthiques différents au moins ex : praziquantel ou pyrantel, et les composés ou le composé anthelminthique macrolide, et les agents ou l'agent épaississant dans le dissolvant jusque la formation d'une solution épaisse.
- refroidir la solution épaisse à une température inférieure à environ 35°C
- ajouter l'agent modificateur de viscosité. Remuer jusqu'une pâte homogène se forme.

- dissoudre les différents agents anthelminthiques au moins, ex : praziquantel ou pyrantel, et les composés ou le composé anthelminthique macrolide, les agents ou l'agent épaississant et au moins un corps composé sélectionné du groupe consistant d'un antioxydant, un colorant, un pH stabilisateur et/ou un antiputride dans le dissolvant et former une solution épaisse.
- refroidir la solution à une température inférieure à environ 35°C ; et
- ajouter des agents ou l'agent modificateur de viscosité. Remuer jusqu'une pâte homogène se forme.

Le procédé préféré pour la préparation des compositions vétérinaires orales ingénieuses comprend :

- Dissoudre au moins deux agents anthelminthiques différents, ex : parzequantel ou pyrantel et des corps composés ou au moins un corps composé anthelminthique macrolide et des agents ou un agent épaississant dans un dissolvant et former une solution épaisse ;
- ajouter un opacifiant à la solution épaisse. Mélanger jusqu'à ce que l'opacifiant soit dispersé d'une manière égale.
- Refroidir la solution épaisse avec l'opacifiant dispersé à une température inférieure à environ 35°C ;
- Ajouter le modificateur de viscosité. Mélanger jusqu'une composition vétérinaire orale soit formée.

Les formulations vétérinaires orales ingénieuses peuvent être utiliser pour traiter un nombre des infections ecto-et endoparasites. La détermination d'un protocole de traitement pour une infection des parasites ou d'un parasite spécifique peut être bonne dans le niveau de compétence d'un praticien de l'art vétérinaire. Cette invention offre aussi une méthode de développer la bio disponibilité d'au moins deux agents différents anthelminthiques dans l'animal.

## EXEMPLES

Une bonne compréhension de la présente invention et de ses nombreux avantages serait acquise par l'exemple suivant, présenté comme une illustration.

Une pâte vétérinaire homogène orale, qui contient les ingrédients suivants :

Ingrédients	quantité (% w/w)
Praziquantel	7.75
Ivermectin	1.55
Hydroxyanisole butylé (BHA)	0.02
Jaune couleur du coucher (FD&C jaune N°6)	0.04
Bioxyde de titane	2.0
Hydroxypropylcellulose (HPC)	6.0
Huile de ricin hydrogéné	4.0
Glycérol formel stabilisé	QS AD 100

A été préparé selon le procédé suivant :

1. Ajouter un peu ou tous le glycérol formel stabilisé à un mélange suivi par l'ajout du praziquantel, ivermectine et le BHA. Les ingrédients se mélangent jusqu'ils se dissolvent dans le glycérol formel stabilisé.
2. Ajouter le jaune couleur du coucher à la solution et mélanger jusqu'à leur dissolution.
3. Ajouter le bioxyde de titane à la solution et mélanger jusqu'une dispersion complète.
4. Ajouter le reste du glycérol formel, si nécessaire.
5. Ajouter le HPC à la solution et mélanger la solution jusqu'à ce qu'une solution homogène visqueuse est obtenue.
6. Refroidir la solution à une température inférieure à environ 35°C.
7. Une fois la solution est rafraîchie à une température inférieure à environ 35°C, ajouter l'huile de ricin hydrogénée, en mélangeant, jusqu'à ce que tout l'huile de ricin hydrogénée soit mélangé dans la solution ; la température de la solution est gardée au moins de 35%.
8. Une fois l'huile de ricin hydrogénée est ajoutée, augmenter la vitesse de l'agitation du mixeur pendant le réchauffement du mélange.
9. Mélanger jusqu'à ce que le produit devienne une pâte.

La description ci-dessus de l'invention se veut illustrative et non limitante. Plusieurs changements ou modifications dans le contenu décrit peut arriver aux compétents dans cet art. Cela peut être accompli sans se départir du champ ou l'esprit de l'invention.

## Revendications :

1. Une pâte vétérinaire homogène orale consistant essentiellement en le praziquantel et/ou pyrantel et au moins un composé anthelminthique macrolide, un dissolvant qui fait dissoudre le praziquantel et/ou pyrantel et le composé anthelminthique macrolide et au moins un agent épaississant.
2. Une pâte vétérinaire homogène orale consistant essentiellement en le praziquantel et/ou pyrantel et au moins un composé anthelminthique macrolide, un dissolvant qui fait dissoudre le praziquantel et/ou pyrantel et le composé anthelminthique macrolide et au moins un agent épaississant et au moins un modificateur de viscosité.
3. Une pâte vétérinaire homogène orale consistant essentiellement en le praziquantel et/ou pyrantel et au moins un composé anthelminthique macrolide, un dissolvant qui fait dissoudre le praziquantel et/ou pyrantel et le composé anthelminthique macrolide et au moins un agent épaississant et au moins un modificateur de viscosité et au moins un composé sélectionné à partir du groupe consistant en un antioxydant, un colorant, un stabilisateur de pH et un conservateur.
4. Une composition vétérinaire orale consistant essentiellement en une pâte vétérinaire homogène orale selon l'une des revendications de 1 à 3 et un opacifiant.
5. Une composition vétérinaire orale selon la revendication 4, dont la composition vétérinaire non aqueuse.
6. Une composition vétérinaire orale selon l'une des revendications de 1 à 3 dont la composition est non aqueuse.
7. La pâte homogène orale selon la revendication 1 dans laquelle le composé anthelminthique macrolide est sélectionné à partir du groupe consistant en la doramectine, l'abamectine, la moxidectine, la selamectine et la moxidectine, le dissolvant est le glycérol formel, le glycol propylène, 1-méthylpyrrolidone ou le diméthylsulfoxyde ; et l'agent épaississant est sélectionné à partir du groupe consistant en la cellulose, l'amidon, le monothioglycérol, une gomme naturelle, un polymère ou copolymère du polyvinylpyrrolidone, et un polymère ou copolymère du (meth)acrylate.
8. Une composition vétérinaire orale consistant essentiellement en une pâte vétérinaire homogène selon la revendication 7 et un opacifiant.
9. La pâte homogène orale selon la revendication 7 dans laquelle le composé anthelminthique macrolide est l'ivermectine.
10. La composition vétérinaire orale selon revendication 8 dans la quelle le composé anthelminthique macrolide est un ivermectin.
11. La pâte homogène orale selon la revendication 2 dans la quelle le composé anthelminthique est sélectionné à partir du groupe consistant en la doramectine, l'abamectine, la moxidectine, la selamectine et la moxidectine ; le dissolvant est le glycérol formel, le glycol propylène, n-méthylpyrrolidone ou le diméthylsulfoxyde ; l'agent épaississant est sélectionné à partir du groupe consistant en la cellulose, l'amidon,

le monothioglycérol, les polymères ou copolymères du polyvinylpyrrolidone, les polymères et copolymères du (meth)acrylate, et une gomme naturelle ; et le modificateur de viscosité est sélectionné à partir du group consistant en les huiles végétales ou les huiles végétales hydrogénées.

12. La pâte homogène orale selon la revendication 11 dans laquelle l'agent épaississant est une hydroxypropylcellulose, une gomme xanthum ou l'amidon hydroxyéthyle et le modificateur de viscosité est une huile de ricin hydrogénée, une huile de grains ou l'huile d'olive.
13. La pâte homogène orale selon la revendication 12 dans laquelle le composé anthelminthique macrolide est l'ivermectine.
14. Une composition vétérinaire orale consistant essentiellement d'une pâte vétérinaire homogène selon la revendication 11 et un opacifiant.
15. La composition vétérinaire orale selon la revendication 14 dans laquelle l'agent épaississant est l'hydroxypropylcellulose, la gomme xanthum ou l'amidon hydroxyéthyl et le modificateur de viscosité est une huile de ricin hydrogénée, une huile de grains ou l'huile d'olive et l'opacifiant est sélectionné à partir du groupe consistant en le bioxyde de titane et l'oxyde de zinc.
16. La composition orale vétérinaire selon la revendication 15 dans laquelle le composé anthelminthique est l'ivermectine et l'opacifiant est le bioxyde de titane.
17. La pâte homogène orale selon la revendication 3 dans laquelle,
  - le composé anthelminthique macrolide est sélectionné à partir du groupe consistant en la doramectine, l'abamectine, la moxidectine, la selamectine et la moxidectine ;
  - le dissolvant est le glycérol formel, le glycol propylène, n-méthyl sulfoxyde, l'agent épaississant est sélectionné à partir du groupe consistant en la cellulose, l'amidon, le monothioglycérol, les polymères ou copolymères du polyvinylpyrrolidone, les polymères ou copolymères de (meth)acrylate et la comme naturelle ;
  - le modificateur de viscosité est sélectionné à partir du groupe consistant en les huiles végétales et les huiles végétales hydrogénées.
  - l'antioxydant est sélectionné à partir du groupe consistant en le tocophérol alpha, l'acide ascorbique, la palmitate ascobyle, l'acide fumérique, l'acide malique, l'ascorbate de sodium, le metobisulfate de l'ascorbate, le n-propyle gallate, l'hydroxyanisol butylé, la toluène hydroxy butylée, le monothioglycérol ;
  - le colorant est la teinture, la laque d'aluminium, le caramel et le colorant basé sur l'oxyde de fer ;
  - le stabilisateur de pH est un système tampon sélectionné à partir du groupe consistant en l'acide acétique/acétate, l'acide malique/malate, l'acide citrique/citrate, l'acide tatarique/tartrate, l'acide lactique/lactate, l'acide orthophosphorique/phosphate, la glycine/glycimate, le tris, l'acide glutamique/glutamates et les carbonates de sodium; et
  - le conservateur est un composé sélectionné à partir du groupe consistant en le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, l'acide benzoïque, l'alcool benzylique, le bronopol, la butylparabène, la centrimide, la chlorexidine, le chlorobutanol, le chlorocrésol, le crésol, l'hydroxybenzoate de l'éthyle, l'imidurea, la méthylparabène, la propylparabène, le phénol, le phenoxyéthanol, le phényléthyl,

l'alcool, l'acétate phenylmercurique, le borate pheylmercurique, le nitrate pheylmercurique, le sorbate de potassium, le benzoate de sodium, le propionate de sodium, l'acide sorbique et le thiomersal.

18. La pâte homogène orale selon la revendication 17 dans laquelle le composé anthelminthique macrolide est l'ivermectine.
19. la pâte vétérinaire homogène orale selon la revendication 3 dans laquelle le composé anthelminthique macrolide est un l'ivermectine, le dissolvant est le glycérol formel, l'épaississant est le hydroxypropylcellulose, le modificateur de viscosité est l'huile de ricin hydrogénée, le colorant est la teinte organique, et le conservateur est sélectionné à partir du groupe consistant en l'hydroxytoluène butylé ou l'hydroxyanisole butylé.
20. La pâte vétérinaire homogène orale selon la revendication 19 dans laquelle la teinture est une teinte organique de couleur jaune du coucher.
21. La composition vétérinaire orale consistant essentiellement en une pâte vétérinaire homogène orale selon la revendication 17 et un opacifiant.
22. La composition vétérinaire orale consistant essentiellement en une pâte vétérinaire homogène orale selon la revendication 19 et un opacifiant.
23. La composition vétérinaire orale selon la revendication 20 dans laquelle la teinte est une teinte organique de couleur jaune du coucher.
24. La composition vétérinaire orale selon la revendication 4 qui est composée de:

Praziquantel	7.75% w/w
Ivermectine	1.55% w/w
Hydroxyanisole butylé	0.02% w/w
Jaune du coucher (FD&C jaune n : 6)	0.04% w/w
Bioxyde de titane	2.0% w/w
Hydroxypropylcellulose	6.0% w/w
Huile de ricin hydrogénée	4.0% w/w
Glycérol formel stabilisé	quantité pour 100%
25. La pâte homogène orale selon l'une des revendications de 1 à 3 dans laquelle le premier agent anthelminthique est le praziquantel.
26. La pâte homogène orale selon la revendication 4 dans laquelle le premier agent anthelminthique est le praziquantel.
27. Le procédé de préparation de la pâte vétérinaire homogène orale selon la revendication 1 comprenant :
  - la dissolution du praziquantel et/ou du pyrantel et les composés ou le composé anthelminthique macrolide dans le dissolvant ; et
  - L'ajout des agents ou de l'agent épaississant et l'agitation jusqu'à obtenir une pâte homogène.
28. Un procédé pour la préparation d'une pâte vétérinaire homogène orale selon la revendication 2 comprenant:

- la dissolution du praziquantel et/ou du pyrantel et les composés ou le composé anthelminthique macrolide et les agents ou l'agent épaississant dans le dissolvant pour obtenir une solution épaisse.
  - le refroidissement de la solution épaisse à une température inférieure à environ 35°C ;  
et
  - l'ajout des agents ou de l'agent modificateur de viscosité et l'agitation jusqu'à obtenir pâte homogène.
29. Un procédé pour la préparation d'une pâte vétérinaire homogène orale selon la revendication 3 comprenant :
- la dissolution du praziquantel et/ou du pyrantel et les composés ou le composé anthelminthique macrolide et les agents ou l'agent épaississant dans le dissolvant pour obtenir une solution épaisse ;
  - l'ajout de l'opacifiant à la solution épaisse et l'agitation jusqu'à ce que l'opacifiant est dispersé de manière égale ;
  - le refroidissement de la solution épaisse avec l'opacifiant dispersé à une température inférieure à environ 35°C ;
  - l'ajout du modificateur de viscosité et l'agitation jusqu'à l'obtention de la formulation vétérinaire.
30. Un procédé pour la préparation de la composition vétérinaire orale selon la revendication 4 comprenant :
- la dissolution du praziquantel et au moins un composé ou des composés anthelminthiques macrolides et les agents ou l'agent épaississant dans le dissolvant pour obtenir une solution épaisse ;
  - l'ajout de l'opacifiant à la solution épaisse et l'agitation jusqu'à ce que l'opacifiant est dispersé de manière égale ;
  - le refroidissement de la solution épaisse avec l'opacifiant dispersé à une température inférieure à d'environ 35°C ;
  - l'ajout du modificateur de viscosité et l'agitation jusqu'à l'obtention de la formulation vétérinaire.
31. Une méthode pour augmenter la biodisponibilité du praziquantel et au moins un composé anthelminthique macrolide chez un animal ou un oiseau à sang chaud qui comprend l'administration de la pâte vétérinaire homogène orale selon l'une des revendications de 1 à 3 audit animal ou oiseau à sang chaud.
32. Une méthode pour augmenter la biodisponibilité du praziquantel et au moins un composé anthelminthique macrolide chez un animal ou un oiseau à sang chaud qui comprend l'administration de la composition vétérinaire homogène orale selon la revendication 4 audit animal ou oiseau à sang chaud.