



**HAL**  
open science

## Établissement de la posologie : cas des antiparasitaires

P Galtier

► **To cite this version:**

P Galtier. Établissement de la posologie : cas des antiparasitaires. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1990, 21 (suppl1), pp.79s-86s. hal-00901996

**HAL Id: hal-00901996**

**<https://hal.science/hal-00901996>**

Submitted on 11 May 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Établissement de la posologie : cas des antiparasitaires

P Galtier

INRA, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180, chemin de Tournefeuille,  
BP 03, 31931 Toulouse Cedex, France

(Pharmacokinetics of Veterinary Drugs, 11–12 October 1989, Fougères, France)

**Résumé** — Comme pour tout médicament vétérinaire, la posologie des antiparasitaires découle du compromis entre l'efficacité thérapeutique et l'innocuité des productions animales. Les antiparasitaires se singularisent toutefois, par leur action vis-à-vis d'organismes étrangers à l'animal et vivant parfois sous différentes formes au cours de leurs cycles évolutifs. Ces médicaments sont souvent caractérisés par une élimination lente, et lorsque ce n'est pas le cas, ils peuvent être intégrés dans des formulations à action prolongée conduisant également à une longue imprégnation tissulaire. Si la recherche de la posologie optimale repose classiquement, sur l'étude de la relation dose-efficacité, la voie et le rythme des administrations doivent répondre à des critères de facilité pour le praticien ou l'éleveur. De nombreux facteurs vont influencer sur la posologie proposée. Parmi les facteurs physiologiques, les différences peuvent être liées aux variations interindividuelles, à l'âge, la race, l'espèce animale, l'état nutritionnel ou encore le stade de gestation ou de lactation. D'autre part, les interactions médicamenteuses survenant en cas de thérapeutiques associées ainsi que l'existence de situations pathologiques diffuses peuvent entraîner des défauts d'efficacité ou au contraire des risques de surdosages accompagnés d'une modification du statut des résidus médicamenteux.

**pharmacocinétique / antiparasitaire / posologie**

**Summary** — *Determination of anti-parasitic drug dosage regimen in veterinary medicine. As generally observed for all veterinary drugs, the dosage regimen of anti-parasitic drugs must take into account both the therapeutic efficacy and the hygienic value of animal food products. However, the target of these drugs is not the host animal but parasites characterized by their particular life cycle stages. Consequently, anti-parasitic agents are generally either slowly eliminated or used as slow-release formulations both of which contribute to an extended tissular presence. The determination of the optimal drug dosage regimen is based on the study of a dose-efficacy relationship, the determination of the route and the frequency of administrations. Among factors affecting the anti-parasitic drug dosage regimen, differences could be related to physiological variations, such as interindividual variability, age- and species-related changes in drug distribution, metabolism or elimination, nutritional status, gestation and lactation stages. Finally, drug interactions due to associated therapy (anti-inflammatory or antibiotic drugs) or the existence of chronic diseases (eg, parasitism) could modify the normal fate of drugs with consequences on both their therapeutic effectiveness and the persistence of drug residues.*

**pharmacokinetics / anthelmintics / dosage regimen**

## INTRODUCTION

L'établissement de la posologie d'un médicament repose sur la détermination de la dose et de la voie d'administration. Dans le cas d'une administration chronique, on devra fixer le nombre et l'intervalle de temps séparant les doses unitaires. Le but de cette démarche consiste à apporter une concentration suffisante en médicament ou en métabolite actif au niveau du site où l'effet thérapeutique est recherché. Les médicaments antiparasitaires regroupent aussi les anthelminthiques et les anticoccidiens. Ils s'adressent à l'animal de compagnie mais c'est leur large utilisation chez les espèces de rente qui entraînera des conséquences possibles sur la qualité des productions animales. Dans ce sens, le contexte de l'établissement de la posologie des antiparasitaires en médecine vétérinaire mérite d'être analysé. Si la recherche classique de la posologie optimale repose sur l'étude de la relation dose-efficacité thérapeutique, une adaptation des doses peut être nécessaire en vue de prendre en compte les facteurs physiologiques, pharmacologiques et pathologiques pouvant interférer avec le devenir de ces médicaments et donc modifier leur efficacité ou leur innocuité et augmenter ainsi le risque pour le consommateur.

## CONTEXTE DE L'ÉTABLISSEMENT DE LA POSOLOGIE DES ANTIPARASITAIRES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Comme pour tout médicament, l'établissement de la posologie des antiparasitaires doit répondre au critère d'efficacité thérapeutique vis-à-vis du parasite qui peut être externe, sanguin ou intratissulaire (poumon, foie, tractus gastro-intestinal). Se singularisant des thérapeutiques destinées à

l'homme ou à l'animal de compagnie, la recherche de la meilleure qualité des productions issues des espèces d'élevage, va contraindre l'industriel et le praticien à adapter la dose et la voie d'administration afin de réduire au minimum compatible les résidus médicamenteux dans les matières premières d'origine animale. En effet, l'existence de traces médicamenteuses peut entraîner un risque de toxicité envers le consommateur de viandes, d'œufs ou de lait provenant des animaux traités ainsi que de tout autre produit appartenant à leurs filières industrielles. Par ailleurs, cette persistance peut aussi être à l'origine d'une détérioration de la valeur technologique de ces productions lors de leur transformation en produit fini. A titre d'exemple, les propriétés antibiotiques ou bactériostatiques de certains antiparasitaires macrocycliques ou sulfamides présents dans le lait pourraient perturber la maturation ou l'affinement des produits fromagers. En conséquence, la législation de mise sur le marché des molécules d'intérêt vétérinaire, impose la détermination du délai d'attente séparant le dernier traitement de l'abattage.

L'adaptation posologique doit aussi prendre en compte le caractère particulier de l'antiparasitaire dont l'activité s'exerce non pas vis-à-vis de l'organisme animal mais envers le parasite. Celui-ci se distingue d'ailleurs des autres éléments infectieux (virus, bactéries, champignons) par son développement selon des cycles plus ou moins complexes. L'anthelminthique pour être efficace sur un stade donné, doit être présent au site d'action pendant une période suffisante et à une concentration effectivement inhibitrice. Ceci est la raison de la mise sur le marché de molécules rémanentes ou de préparations galéniques à diffusion prolongée. Dans le cas où la dose serait insuffisante, le parasite pourrait adapter son métabolisme et conduire ainsi

à l'apparition de phénomènes de résistance vis-à-vis du médicament dont l'intérêt thérapeutique se trouverait alors dévalorisé. Ainsi, Prichard *et al* (1978) ont pu mettre en évidence la moindre incorporation de fenbendazole par des *Haemonchus contortus* résistant aux benzimidazoles par rapport à des souches sensibles infestant un autre groupe de moutons ayant aussi reçu l'anthelminthique à la dose thérapeutique. Une autre particularité de nombreux antiparasitaires est leur nécessaire bioactivation par l'animal hôte en métabolites réellement doués des propriétés toxiques envers le parasite. Il en irait ainsi pour de nombreux benzimidazoles, le thiophanate, ou le bithionol (Galtier, 1989).

#### RECHERCHE CLASSIQUE DE LA POSOLOGIE OPTIMALE

La détermination de la voie d'administration d'un antiparasitaire est souvent dictée par des impératifs de facilité pour le praticien ou l'éleveur. A ce titre, la voie orale est le plus généralement choisie; toutefois, certaines molécules facilement métabolisées par les flores gastro-intestinales peuvent être administrées par voie sous-cutanée ou transcutanée. Ce dernier type d'administration se développe aujourd'hui grâce à la mise au point de préparations pour on destinées à un traitement aisé et rapide de cheptels importants. Chez les ruminants, l'administration par voie orale peut se trouver modifiée par la position de la gouttière œsophagienne. Ainsi l'oxfendazole dispensé directement dans l'abomasum du mouton se révèle moins efficace vis-à-vis d'*H contortus* par rapport à la même dose intraruminale (Prichard et Hennessy, 1981). Le choix de la voie d'administration doit aussi prendre en compte le résultat des études pharmacocinétiques. Dans le cas du lévamisole destiné au porc,

le médicament se répartit mieux dans le tube digestif après traitement oral qui pourra donc être préféré en cas de verminose gastro-intestinale. Par contre, la voie intramusculaire correspondrait davantage à la thérapeutique des parasitoses pulmonaires en raison d'une meilleure biodisponibilité générale (Galtier *et al*, 1983).

La recherche de la dose optimale est généralement entreprise par l'étude de la relation dose-efficacité antiparasitaire et demeure le fait de la mise au point industrielle. Parfois, certaines études complémentaires apportent des éléments nouveaux, ainsi Argenté et Hillion (1984) ont mis en évidence l'efficacité de faibles doses d'ivermectine (1/60 à 1/100 de la dose prescrite) dans la lutte contre l'hypodermose bovine. Ce traitement permet à la fois d'abaisser sensiblement les coûts et de réduire les risques de toxicité secondaire et de résidus. Dans la recherche d'une efficacité optimale, l'administration chronique peut être préférée en dépit de la contrainte qu'impose une manipulation répétée des animaux. Pour pallier cet inconvénient, la perfusion continue de principes actifs est réalisée par des diffuseurs introduits dans le tractus digestif. A propos du diamphénétide, Rew *et al* (1980) ont comparé l'efficacité d'administrations orales quotidiennes à celle d'un dispositif délivrant en continu l'équivalent de 5 mg/kg/j. Dans ce cas, l'activité douvicide est totale durant 35 j et permet d'envisager une thérapeutique préventive chez les ovins en période de forte probabilité d'infestation. Des observations similaires ont été rapportées par Prichard *et al* (1978) concernant l'efficacité strongylicide des benzimidazoles. Le spectre et l'efficacité de ces anthelminthiques ont été améliorés en étendant la période d'exposition des parasites à des concentrations toxiques pour eux.

## FACTEURS DÉTERMINANT L'ADAPTATION POSOLOGIQUE DES ANTIPARASITAIRES

L'établissement et l'adaptation de la posologie de tout médicament dépendent à la fois des propriétés intrinsèques du principe actif (physicochimie, potentialités pharmacotoxicologiques) et de facteurs en relation avec le sujet traité (âge, phénotype, espèce, thérapeutique associée, état physiopathologique particulier). De tels facteurs peuvent influencer le devenir du médicament, sa disponibilité biologique et par voie de conséquence modifier son efficacité thérapeutique ou entraîner l'apparition d'effets secondaires indésirables ou de résidus toxiques insoupçonnés.

### Facteurs physiologiques

Pour un même médicament, la variabilité interindividuelle des réponses pharmacoci-

nétiques et pharmacodynamiques a été largement décrite chez l'homme. Elle repose sur des différences se rapportant à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du composé. Il en va de même chez l'animal, à titre d'exemple, la grande dispersion des concentrations plasmatiques en diamphénétide et son dérivé désacétylé fasciolicide chez cinq ovins différents illustre l'hétérogénéité des réponses après administration d'une même dose (116 mg/kg) par la même voie orale (fig 1). L'âge de l'animal constitue une autre source de variabilité des réponses liée à la plus ou moins grande maturité des systèmes enzymatiques de biotransformation régissant l'activation pharmacodynamique ou au contraire la dégradation en métabolites dépourvus d'efficacité. Le tableau I reprend des résultats récents (Kaddouri *et al*, 1990) concernant l'évolution de l'équipement hépatique de l'agnelle âgée de 7 j à la brebis adulte. L'augmentation significative avec l'âge des activités spécifiques et surtout des activités totales de l'or-

**Tableau I.** Évolution comparée des activités spécifiques et totales du cytochrome P-450, de la glucuronyltransférase, de la glutathion *S*-transférase et de la *N*-acétyltransférase hépatiques chez les ovins femelles ( $n = 6$ , race *Lacaune*) de différents âges (Kaddouri *et al*, 1990).

Activités	Age				
	1 semaine	4 semaines	7 mois	11 mois	6 ans
Cytochrome P-450 (nmol/mg)	0,40 (846) <sup>a</sup>	0,66 (2 380)	0,91 (8 406)	0,99 (14 686)	1,10 (27 207)
Glucuronyltransférase (nmol/mg x min)	2,27 (4 801)	2,44 (8 799)	2,89 (26 696)	2,44 (36 196)	1,48 (36 606)
Glutathion <i>S</i> -transférase (nmol/mg x min)	0,25 (2 608)	0,52 (8 758)	0,32 (15 010)	3,02 (129 484)	2,39 (190 063)
<i>N</i> -Acétyltransférase (nmol/mg x min)	0,19 (1 983)	0,29 (4 884)	0,16 (7 505)	0,16 (6 860)	0,37 (29 424)

Les activités glucuronyltransférase, glutathion *S*-transférase et *N*-acétyltransférase sont mesurées par rapport à leurs substrats respectifs : *p*-nitrophénol, 1-chloro-2-4-dinitrobenzene et sulfaméthazine.

<sup>a</sup> Les valeurs entre parenthèses correspondent aux activités totales du foie entier exprimées en nmoles de cytochrome P-450 par foie ou en nmoles de substrat métabolisé par minute et par foie entier pour les autres activités.

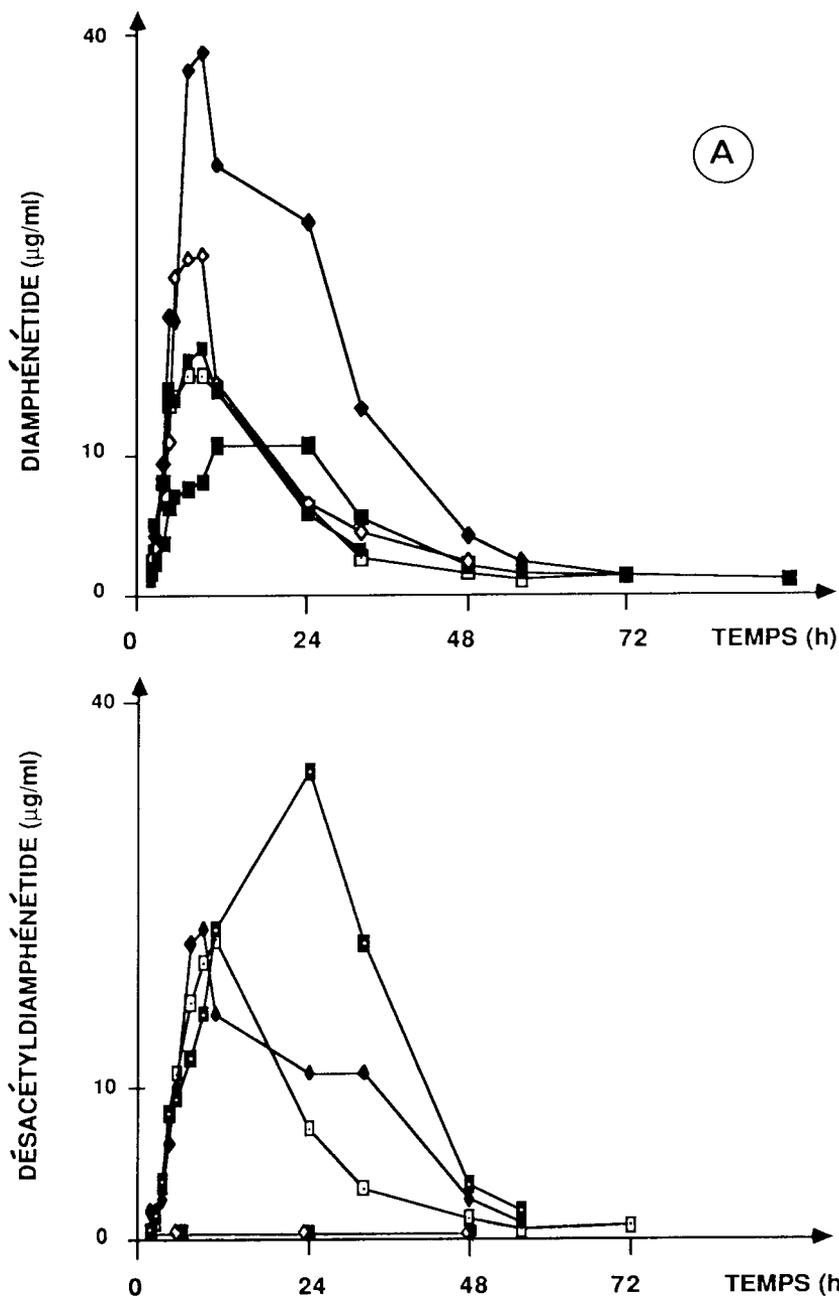


Fig 1. Concentrations plasmatiques individuelles en diamphénétide (A) et désacétyldiamphénétide (B) chez 5 jeunes ovins ( $12,8 \pm 2,0$  kg) ayant reçu une dose orale thérapeutique (116 mg/kg) de diamphénétide (Galtier et Alvinerie, résultats non publiés).

gane prouve l'importance de ce facteur dans la capacité du foie à oxyder ou à conjuguer les dérivés endogènes ou les xénobiotiques.

Les propriétés pharmacotoxicologiques des antiparasitaires peuvent aussi varier selon la race des animaux, ainsi l'ivermectine s'est révélée particulièrement toxique pour les chiens de race *Colley* (Seward, 1983). Plus nombreux encore sont les exemples de variabilité interspécifique. L'étude du métabolisme comparé du pyrantel chez le mouton, le veau, le chien et le porc démontre la plus forte dégradation de l'anthelminthique chez les ruminants par rapport aux monogastriques, qu'il s'agisse de considérer l'excrétion urinaire de la molécule native ou l'évolution des concentrations plasmatiques (Faulkner *et al*, 1972). Des différences notables existent aussi entre les ruminants, ainsi le lévamisole administré par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire à raison de 7,5 ou 10 mg/kg est caractérisé par une demi-vie deux fois plus courte chez la chèvre (0,50–0,76 h) que chez la brebis (1,20–1,72 h) de même âge (Galtier *et al*, 1981).

Les états physiologiques particuliers comme la gestation ou la lactation sont susceptibles de modifier aussi le devenir normal d'un antiparasitaire. Dans ces situations, la distribution de tout médicament sera modifiée en raison des possibles passages transplacentaires ou élimination par le lait. Pour cette raison, de nombreux anthelminthiques et anticoccidiens sont administrés sous réserve du respect d'un délai d'attente séparant le traitement de la collecte de lait dirigé vers la consommation alimentaire.

### **Facteurs pharmacologiques**

Bien que moins fréquentes qu'en médecine humaine, les associations médicamenteuses existent en pratique vétérinaire

en raison de l'utilisation prolongée d'aliments médicamenteux ou de l'administration répétée d'hormones, facteurs de croissance ou antiparasitaires. Dans ces conditions, toute autre intervention thérapeutique ponctuelle peut avoir des conséquences indésirables (augmentation ou diminution) sur l'activité de l'un ou l'autre des médicaments; une adaptation posologique pourra alors être envisagée.

D'une part, l'antiparasitaire pourra par ses propriétés pharmacologiques interagir sur le devenir et l'efficacité d'une autre molécule. L'interaction médicamenteuse proviendra alors d'une modification de distribution par déplacement sur une protéine transporteuse. Le closantel, l'oxyclozanide, le nitroxinil, le rafoxanide ou les sulfamides anticoccidiens sont en effet reconnus pour leur forte liaison à la sérum albumine. D'autre part, l'interaction pourra aussi être due à une modification du métabolisme par effet inducteur (lindane, albendazole, oxfendazole, bithionol sulfoxyde) ou inhibiteur enzymatique (sulfamides, chloroquine) d'un antiparasitaire administré de façon répétée. Enfin, certaines interactions pourront aussi résulter de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de médicament par compétition.

A l'inverse, certains médicaments associés pourront interagir sur le devenir et donc l'efficacité de l'antiparasitaire. Il en va ainsi des antibiotiques macrolides connus pour leur effet inducteur des systèmes d'oxydoréduction hépatique. Gelber *et al* (1975) ont décrit l'effet interactif de la rifampicine associée à la dapsonne, molécule couramment utilisée comme anticoccidien. La co-administration de médicaments inhibiteurs enzymatiques peut réduire la formation de métabolites efficaces sur le plan thérapeutique. Parmi ces médicaments, on relève des anti-infectieux (chloramphénicol, chlortétracycline, sulfaphénazole, triméthoprime, griséofulvine), des anti-

inflammatoires (phénylbutazone et dérivés), des hormones (œstrogènes, somatostatine). D'autre part, les sulfamides et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles de rentrer en compétition au niveau de transporteurs circulants (protéines plasmatiques) ou tissulaires (ligandines, transport de la sécrétion tubulaire). De telles interactions impliquant les antiparasitaires ont été envisagées expérimentalement. Parmi plusieurs benzimidazoles, le flubendazole parvient à diminuer la clairance hépatique de l'antipyrine mesurée par la technique du foie isolé perfusé de rat (Ward *et al*, 1985), tandis que Hsu (1981) a démontré chez le porc l'augmentation de toxicité du lévamisole associé au tartrate du pyrantel. D'autres essais *in vivo* précisent la potentialisation de l'activité anthelminthique de l'oxfendazole chez le mouton par un traitement associé au parabendazole (Hennessy *et al*, 1985). Par contre, l'association de 10 mg/kg de triclabendazole et de fenbendazole n'entraîne aucune modification notable du profil pharmacocinétique de l'un ou de l'autre des antiparasitaires ou de leurs métabolites sulfoxyde et sulfone (Ali *et al*, 1986).

### **Facteurs pathologiques**

De toutes les situations pathologiques, le parasitisme doit être plus particulièrement considéré dans la mesure où il s'agit d'une affection souvent inapparente sur le plan clinique et où le traitement antiparasitaire s'adresse par définition à des animaux infestés. Dans ce domaine, il convient de distinguer les études *in vitro* réalisées à partir de fractions cellulaires provenant d'animaux parasités généralement par la douve. Ainsi, la forte déplétion des systèmes enzymatiques d'oxydation hépatique a été démontrée dans le foie de mou-

tons expérimentalement douvés (Galtier *et al*, 1986); il en va de même pour le défaut d'oxydoréduction du nitroxinil (Facino *et al*, 1984) ou de glucuronoconjugaison de l'oxyclozanide (Facino *et al*, 1985). Les recherches sur animal entier ont mis en évidence la rémanence plasmatique accrue du mébendazole et de son métabolite réduit hydroxy-mébendazole chez les ovins en 19<sup>e</sup> semaine d'une infestation expérimentale par 150 métacercaires de *Fasciola hepatica* (Galtier *et al*, 1988). Toutefois ce parasitisme est dépourvu d'incidence sur la pharmacocinétique du triclabendazole chez la chèvre (Kinabo et Bogan, 1988) ou du rafoxanide chez le rat (Galtier *et al*, 1985). Enfin, nous retiendrons la biodisponibilité réduite du fenbendazole et sa moindre sulfoxydation en oxfendazole chez des moutons infestés par 7000 larves L3 de *Ostertagia circumcincta* (Marriner *et al*, 1985).

### **CONCLUSION**

Les exemples énumérés illustrent le grand nombre de critères à prendre en compte pour une détermination correcte de la posologie. La mise au point de la dose et de la voie d'administration incombent à l'industrie pharmaceutique qui entend développer une nouvelle spécialité. Par contre, l'adaptation posologique peut être du ressort du praticien vétérinaire. Celui-ci est par excellence au fait de la situation physiopathologique de l'animal ou du cheptel qu'il va traiter. Toutefois, il se doit de prendre aussi en considération le particularisme de l'antiparasitaire et notamment ses effets secondaires ou indésirables tels que la tératogénicité, la génotoxicité ou l'aptitude à former des résidus liés de façon covalente aux protéines tissulaires (Delatour et Parish, 1986).

## RÉFÉRENCES

- Ali NAKM, Bogan JA, Marriner SE, Richards RJ (1986) Pharmacokinetics of triclabendazole alone or in combination with fenbendazole in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 9, 442-445
- Argenté G, Hillion E (1984) Utilisation de petites doses d'ivermectine pour le traitement préventif de l'hypodermose bovine. *Point Vét* 16, 62-66
- Delatour P, Parish R (1986) Benzimidazole anthelmintics and related compounds: toxicity and evaluation of residues. In: *Drug Residues in Animals* (Rico AG, ed), Academic Press, New York, 175-204
- Facino RM, Carini M, Genchi C (1984) Impaired *in vitro* metabolism of the flukicidal agent nitroxinil by hepatic microsomal cytochrome P-450 in bovine fascioliasis. *Toxicol Lett* 20, 231-236
- Facino RM, Carini M, Genchi C (1985) Decrease in hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activity in rats and cattle with fascioliasis: impaired *in vitro* glucuronidation of oxyclozanide. *Toxicol Lett* 26, 65-71
- Faulkner JK, Figdor SK, Monro AM, Schach Von Wittenau M, Stopher DA, Wood BA (1972) The comparative metabolism of pyrantel in five species. *J Sci Food Agric* 23, 79-91
- Galtier P (1989) Anthelmintics – phenothiazine, thiabendazole and related compounds. In: *Sulphur-Containing Drugs and Related Organic Compounds*, vol 3 (Damani LA, ed) Ellis Horwood Ltd, Chichester, 109-141
- Galtier P, Escoula L, Camguilhem R, Alvinerie M (1981) Comparative bioavailability of levamisole in non lactating ewes and goats. *Ann Rech Vét* 12, 109-115
- Galtier P, Escoula L, Alvinerie M (1983) Pharmacokinetics of [<sup>3</sup>H]levamisole in pigs after oral and intramuscular administration. *Am J Vet Res* 44, 583-587
- Galtier P, Larrieu G, Franc M (1985) Incidence of experimental fascioliasis on hepatic disposition of [<sup>3</sup>H]tetracycline and [<sup>14</sup>C]rafoxanide. *J Pharm Sci* 74, 1004-1006
- Galtier P, Larrieu G, Tufenkji AE, Franc M (1986) Incidence of experimental fascioliasis on the activity of drug-metabolizing enzymes in lamb liver. *Drug Metab Dispos* 14, 137-141
- Galtier P, Eeckhoutte C, Sutra JF, Alvinerie M (1988) Incidence of subclinical fascioliasis on the disposition of mebendazole and hydroxymebendazole in sheep. Proc 4th Congress European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Budapest, August 1988
- Gelber RH, Gooi HC, Rees RJW (1975) The effect of rifampicin on dapsone metabolism. *Proc West Pharmacol Soc* 18, 330-334
- Hennessy DR, Lacey E, Prichard RK, Steel JW (1985) Potentiation of the anthelmintic activity of oxfendazole by parbendazole. *J Vet Pharmacol Ther* 8, 270-275
- Hsu WH (1981) Drug interactions of levamisole with pyrantel tartrate and dichlorvos in pigs. *Am J Vet Res* 42, 1912-1914
- Kaddouri M, Larrieu G, Eeckhoutte C, Galtier P (1990) The development of drug-metabolizing enzymes in liver of female sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, sous-presse
- Kinabo LDB, Bogan JA (1988) Pharmacokinetics and efficacy of triclabendazole in goats with induced fascioliasis. *J Vet Pharmacol Ther* 11, 254-259
- Marriner SE, Evans ES, Bogan JA (1985) Effect of parasitism with *Ostertagia circumcincta* on pharmacokinetics of fenbendazole in sheep. *Vet Parasitol* 17, 239-249
- Prichard RK, Hennessy DR (1981) Effect of oesophageal groove closure on the pharmacokinetic behaviour and efficacy of oxfendazole in sheep. *Res Vet Sci* 30, 22-27
- Prichard RK, Kelly JD, Thompson HG (1978) The effects of benzimidazole resistance and route of administration on the uptake of fenbendazole and thiabendazole by *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *Vet Parasitol* 4, 243-255
- Rew RS, Enzie FD, Colglazier ML (1980) Diamfenetide as a controlled-release prophylactic fasciolicide in sheep: daily oral doses, continual infusion and serum drug levels. *Int Goat Sheep Res* 1, 96-103
- Seward RL (1983) Reactions in dogs given ivermectin. *J Am Vet Med Assoc* 183, 493
- Ward SA, Mihaly GW, Tjia JF, Back DJ (1985) The effects of some benzimidazoles on the disposition of antipyrine and tolbutamide from the rat isolated perfused liver. *J Pharm Pharmacol* 37, 62-64