

Formes pharmaceutiques vétérinaires

Marinette Moreau

Formes pharmaceutiques vétérinaires

Introduction

- ▶ Les techniques de développement des formes galéniques dans le domaine vétérinaire ne diffèrent pas de celles utilisées dans le domaine humain
- ▶ Les molécules utilisées pour le traitement des animaux sont souvent développées pour l'utilisation chez l'Homme
- ▶ Cependant, l'industrie du médicament vétérinaire développe ses propres programmes de recherche appliquée en les orientant spécifiquement vers la pathologie animale: antiparasitaires
- ▶ Un apport fondamental de l'industrie du médicament vétérinaire concerne les innovations galéniques qui permettent :
 - ▶ d'adapter les modes d'administration aux animaux,
 - ▶ La mise au point de formes et de dosage adaptés à chaque espèce
 - ▶ Une facilité d'administration, en particulier liée à l'appétence chez les animaux de compagnie

Formes pharmaceutiques vétérinaires

Introduction

- ▶ La très grande majorité des produits vétérinaires -sauf les antiparasitaires- dérivent des matières actives déjà développées en Santé Humaine, ce qui permet de gagner en temps de développement.
- ▶ Les essais précliniques en Santé Humaine sont conduits chez des animaux qui peuvent être de l'espèce cible de la Santé Animale: données précliniques préliminaires disponibles
- ▶ La durée globale du développement en Santé Animale est inférieure à la durée en Santé Humaine

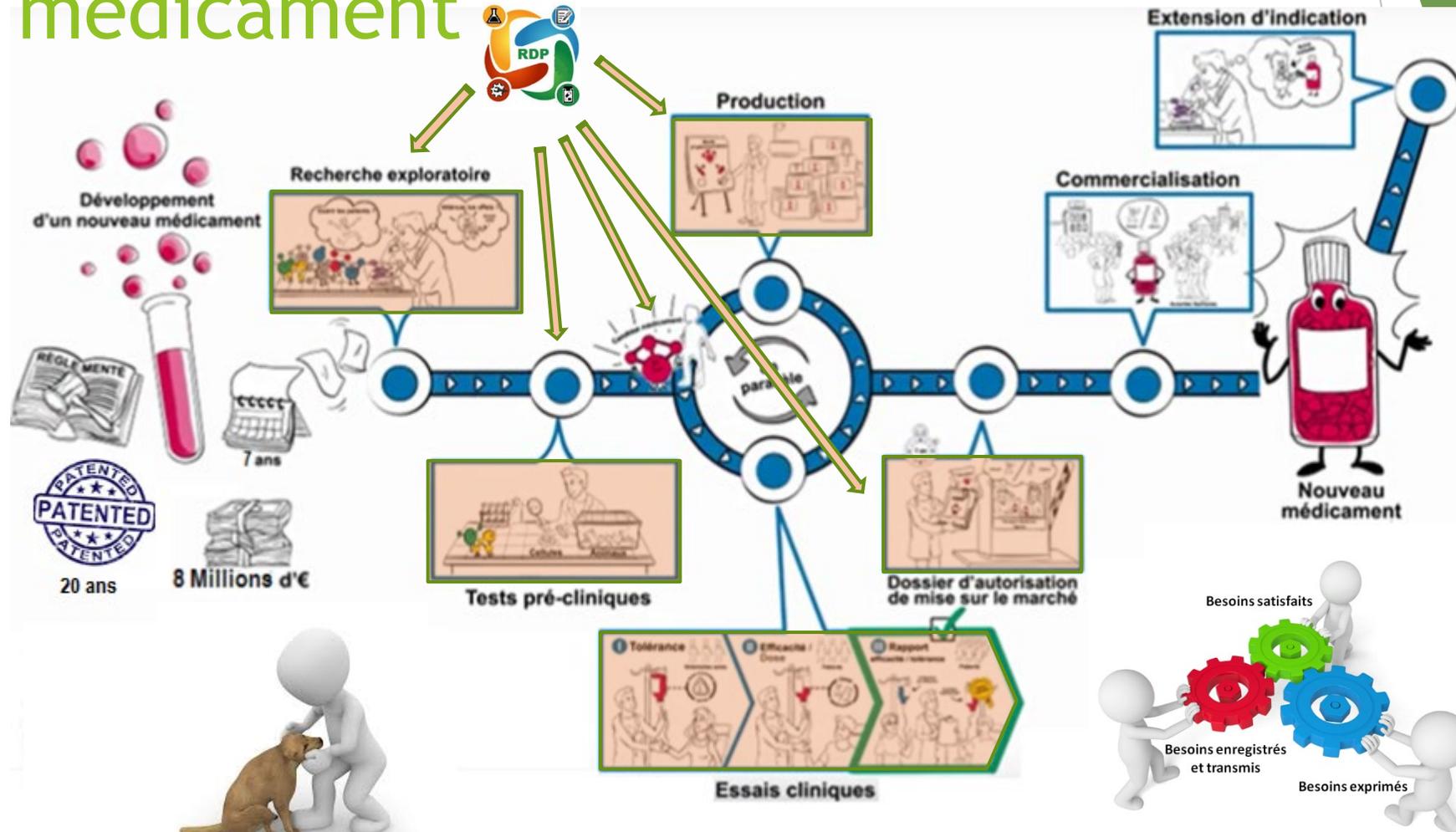
Les contraintes liées au développement vétérinaire

- ▶ Multiplicité des espèces : A l'inverse de la Santé Humaine, la Santé Animale traite de nombreuses espèces différentes,
 - ▶ nécessité d'un développement par espèce de destination (pharmacocinétique, métabolisme....)
- ▶ Plusieurs tailles dans une même espèce:
 - ▶ Nécessité de développer plusieurs dosages adaptés au poids de l'animal
 - ▶ Besoin de flexibilité de dose: Comprimés quardisécables , forme liquide avec pipette doseuse...
- ▶ Les différences importantes dans le métabolisme des substances actives peuvent les rendre toxiques chez certains animaux.
- ▶ En raison de la diversité des espèces animales à traiter, toutes les formes galéniques possibles sont utilisées en Santé Animale.

Contraintes liées au développement vétérinaire

- ▶ Coûts, délais de développements, investissements et taille du marché vétérinaire
- ▶ Contraintes économiques , d'amortissement: des volumes de produits plus faibles et des gammes de capacité très étendues (les formes injectables varient de 10 ml pour les chiens de compagnie jusqu'à 500 ml pour les ruminants), le tout avec les mêmes contraintes BPF-GMP.
- ▶ Limite Maximale de Résidus ou LMR
- ▶ Temps d'Attente et Etudes de Résidus
- ▶ les conséquences environnementales que représente la consommation de produits médicamenteux par des animaux vivants dans le milieu naturel: impact sur la faune sauvage
- ▶ User safety : sécurité du propriétaire de l'animal , du vétérinaire ou toute personne qui administre le médicament à l'animal.

Les grandes étapes du développement d'un médicament



Santé Humaine/ Santé Vétérinaire

Dossiers d'enregistrement

- ▶ Contenus des dossiers d'enregistrement :
 - ▶ le contenu de la partie pharmaceutique du dossier d'enregistrement est le même que pour la Santé Humaine,
- ▶ Bien que la procédure d'enregistrement et le développement des médicaments vétérinaires soient très proches de ceux des médicaments humains, il existe des différences dans la constitution des dossiers

Les procédures d'enregistrement

- ▶ Les procédures d'enregistrement actuelles : quatre procédures identiques à celles réglant l'enregistrement des produits humains. Elles s'appuient sur deux directives de la réglementation européenne
- ▶ Cependant les directives diffèrent  des spécificités vétérinaires : LMR, TA voir dans les slides qui suivent

Spécificités du développement vétérinaire :

- ▶ L'enregistrement des produits vétérinaires doit comprendre en outre le devenir de ces produits dans la chaîne alimentaire et dans l'environnement.
- ▶ Limite Maximale de Residu (LMR) et temps d'attente (TA): sont deux notions liées au médicament vétérinaire.
- ▶ A ces deux notions s'ajoutent les conséquences environnementales que représente la consommation de produits médicamenteux par des animaux vivants dans le milieu naturel: impact sur la faune sauvage terrestre et aquatique
- ▶ User safety : sécurité du propriétaire de l'animal , vétérinaire ou toute personne qui administre le médicament à l'animal

Spécificités du développement vétérinaire :

LMR : limite maximale de résidus

- ▶ **Limite Maximale de Résidus ou LMR:** correspond à la concentration maximale acceptée en principe actif et ne présentant aucun risque pour le consommateur.
- ▶ Lors de l'enregistrement de produits pour la Santé Animale, des études de résidu sont conduites afin de déterminer les résidus éventuels de substance active dans la viande, le lait ou les œufs, le miel, la graisse du porc ,le poisson .
- ▶ En Europe le dossier de demande de l'établissement de LMR doit être déposé avant le dossier d 'AMM
- ▶ L'objectif de la LMR s'inscrit dans les préoccupations classiques de la toxicologie alimentaire : établir une Dose Journalière Admissible (DJA ou Acceptable Daily Intake, ADI) pour un adulte de 60 kg. Il s'agit de définir un NOEL (No Observed Adverse Effect Level) avec un facteur de sécurité (FS) en général de 100 fois la dose et $DJA = (NOEL \times FS) \times 60$.

Spécificités du développement vétérinaire : Etude de résidus et Détermination du temps d'attente (TA)

- ▶ Le TA est défini, pour protéger la santé publique:
 - ▶ ce temps d'attente correspond à la période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal (dans les conditions normales d'emploi) et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal en garantissant que celles-ci ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux LMR des substances actives.
 - ▶ Par conséquent, l'éleveur devra impérativement respecter ce délai (TA) entre la dernière administration d'un traitement à un animal de son élevage et le moment où il pourra réintroduire l'animal dans le cycle de production des aliments, qu'il s'agisse d'un abattage ou de la production de lait , d'œufs, le miel, la graisse du porc ,le poisson.. destinés à la consommation humaine.
- ▶ Lorsque le médicament est destiné à des animaux qui produisent des denrées alimentaires d'origine animale (lait, œuf, viande), des études de résidus doivent être effectuées. Les **études de déplétion de résidus (<LMR)** permettent de déterminer les temps d'attente à respecter.
- ▶ Les études de résidus sont réalisées avec la formulation finale du médicament décrite dans le dossier d'AMM, administrée dans les conditions et aux doses d'emploi maximales préconisées
- ▶ La LMR et le temps d'attente sont établis avec de nombreux facteurs de sécurité et sur la base de nombreuses données pour apporter aux consommateurs toutes les garanties nécessaires.

Etudes cliniques en médecine humaine

- ▶ Les **recherches** cliniques durent en moyenne 5 ans. Leurs conclusions permettent de présenter aux autorités de santé la pertinence d'un nouveau traitement, et éventuellement envisager sa commercialisation.
- ▶ Un **essai clinique en médecine humaine** se divise en quatre grandes phases :
- ▶ La phase I a pour but de vérifier la tolérance et de comprendre divers paramètres pharmacologiques grâce à l'administration de faibles doses de principe actif sur des effectifs réduits et sains ;
- ▶ La phase II se déroule sur des patients volontaires sains. Elle définit la posologie optimale du produit vis-à-vis de l'efficacité et de la tolérance. Eventuellement des études d'interaction avec d'autres principes actifs peuvent être entreprises au cours de cette étape
- ▶ La phase III est menée dans des conditions quasi-réelles, à savoir sur un grand nombre de patients (plusieurs milliers) sur une grande durée (jusqu'à plusieurs années). Lorsque c'est possible, le médicament analysé est comparé à un traitement de référence ou à un placebo. C'est à la suite de cet **essai** qu'est déterminé le rapport bénéfique/risque d'un médicament.
- ▶ La phase IV de la Santé Humaine est également une étude de pharmacovigilance une fois le médicament mis sur le marché et utilisé par des milliers de patients. Cette étude exigée par la réglementation permet de détecter des effets secondaires ou des interactions avec d'autres principes actifs non observés dans les phases précédentes..

Etudes cliniques en médecine vétérinaire

- ▶ Comme en Santé Humaine; Les études terrain sont réalisées chez les animaux de rente et les animaux de compagnie selon les principes des BPC
- ▶ Essais Précliniques :
 - ▶ ont pour objectif de déterminer la posologie optimale en termes d'efficacité , souvent des modèles PK/PD, de tolérance, la dose maximale tolérée chez l'animal (DMT)
 - ▶ L'espèce cible est incluse dans les études précliniques.
- ▶ Etudes cliniques : correspondant aux essais de phase III :
 - ▶ Les essais cliniques sont déclarés et approuvés par les autorités préalablement à la leur mise en œuvre sur la base des données obtenues au cours de la **phase préclinique**
 - ▶ sont menés avec des animaux représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné. Ces essais visent à comparer le médicament testé à un traitement efficace déjà commercialisé ou à un placebo afin d'évaluer son intérêt thérapeutique (son rapport bénéfice/risque). Les **essais** sont conduits avec un grand nombre de vétérinaires, dans de nombreuses zones géographiques et incluent un grand nombre d'animaux. Cela permet d'avoir des résultats prenant en compte de nombreux facteurs de variabilité tels que l'âge, le sexe, la race, les conditions d'entretien des animaux et de pouvoir conclure de façon fiable sur l'efficacité et la sécurité du médicament étudié.
- ▶ Les essais de phase IV: sont réalisés une fois le médicament commercialisé. Sont principalement à visée marketing ou pour des besoins d'épidémiologie surveillance (antibio.) , pas obligatoires en santé vétérinaire
- ▶ Pharmacovigilance: obligatoire et réglementée

Formes pharmaceutiques Vétérinaires

- ▶ Formes pharmaceutiques conventionnelles:
 - ▶ Comprimés
 - ▶ Gouttes auriculaires,
 - ▶ Collyre
 - ▶ Gélules
 - ▶ Liquides stériles
 - ▶ Liquides non stériles avec des systèmes doseurs
 - ▶ Gels
 - ▶ Patches
 - ▶ Lyophilisats
- ▶ Certaines formes pharmaceutiques, ou voies d'administration, n'existent pas chez l'Homme: objectif de cette présentation
 - ▶ Forme « Spot on », « Pour-on »
 - ▶ Colliers antiparasitaires
 - ▶ Systèmes à libération contrôlée SLC Vétérinaires
 - ▶ Bolus antiparasitaire ruminant
 - ▶ Oblets et devices intra vaginaux
 - ▶ Produits parenteraux : implants ou injectables
 - ▶ Soft chews
 - ▶ Pâtes orales
 - ▶ Aliment médicamenteux

Les antiparasitaires transdermiques : spécificité vétérinaire: Spot-on ou Pour-on .



Deux types d'actions existent:

- ▶ une action systémique passe la barrière cutanée. Ainsi, la substance active est véhiculée dans le sang : les parasites sont tués lors de leur repas sanguins
- ▶ Une action de contact. Les parasites sont éliminés par simple contact avec la substance active
- ▶ **Le spot on : est une solution contenue dans un tube en plastique pour une application, généralement à la base du cou, là où l'animal ne peut pas se lécher**
- ▶ Presser la pipette plusieurs fois pour vider tout le contenu
- ▶ Puces, tiques, moustiques leishmaniose, teignes etc ... Les parasites des animaux sont nombreux. Les antiparasitaires aussi.
- ▶ Le développement des antiparasitaires externes ou internes est une spécificité de la médecine vétérinaire par rapport à la médecine humaine.
- ▶ les animaux de compagnie ou de rente sont beaucoup plus exposés aux parasites que les humains, qu'il s'agisse des parasites externes ou internes.

Les antiparasitaires transdermiques : spécificité vétérinaire: Spot-on ou Pour-on

- ▶ L'émergence de résistance aux antiparasitaires: développement de nouvelles classes de nématocides actifs contre les nématodes résistants.
- ▶ La rotation des vermifuges est aussi encouragée pour éviter l'émergence de résistances

Les antiparasitaires transdermiques : spécificité vétérinaire :Pour -on endectocides (helminthes + poux et gale)

EXMEPLES : Ivomec / Dectomax / Cydectin / Eprinex



Produit	Poso pour on mg/kg	Poso Inj. mg/jour	Durée Protection Helminthes	PA
Ivomec pour on 0,15%	0,5	0,2	14 – 35 j	Ivermectin
Dectomax pour on 0,5%	0,5	0,3	28 – 42 j	Doramectin
Cydectin pour on 0,5%	0,5	0,2	Action courte	Moxidectin
Eprinex	0,5	-	14 – 28 j	Eprimomectin

Les antiparasitaires transdermiques : spécificité vétérinaire



07/12/2023

Collier antiparasitaire

Il protège le chien contre les puces et les tiques.

-Elaboré avec des matériaux qui permettent une diffusion contrôlée des principes actifs pendant plusieurs mois contre les puces , contre les tiques.

-Action acaricide (létale) et répulsive qui empêche les parasites de se nourrir.



Chats
collier de 38cm

Chiens = 8kg
collier de 38cm

Chiens > 8kg
collier de 70cm



SLC : L'EXISTANT EN SANTE ANIMALE

► SLC Oraux :

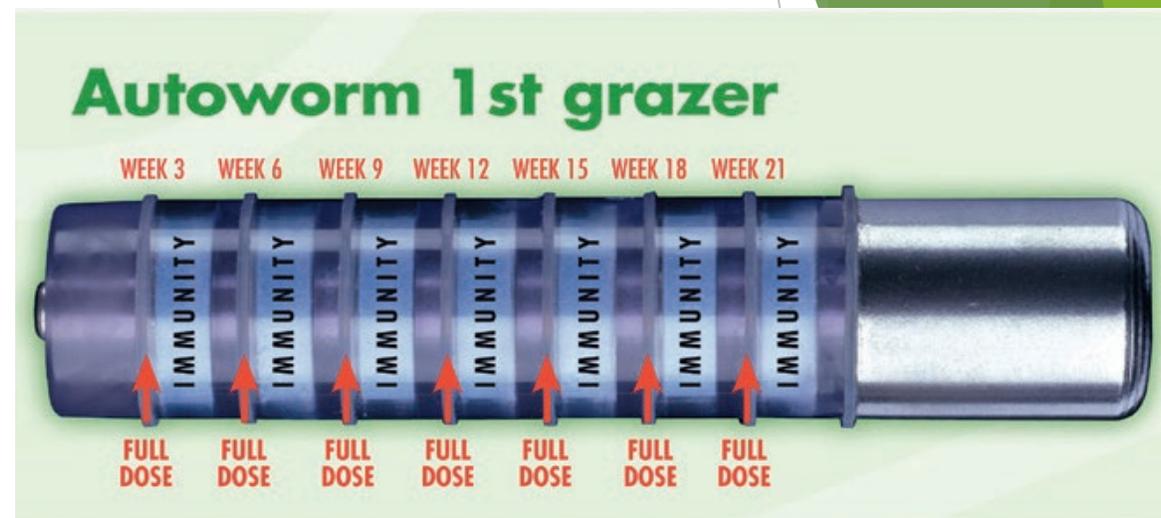
Ruminants

⇒ oligoéléments

⇒ antiparasitaires internes

► SLC Transmuqueux : ⇒ vaginal chronogest / Prid

► SLC parentéraux: ⇒ implants SC, injectables



Oligoelements

Aliment minéral diététique (bolus) pour bovins de 400 kg et plus

Objet nutritionnel :

- Apport prolongé en oligo-éléments et/ou vitamines chez les animaux d'herbage

Constituants analytiques :

- Calcium..... 0.4%
- Sodium..... 0.3%
- Phosphore 0%
- Magnésium 0.1%

Composition :

- Fer (lest),
- Matières grasses végétales de Soja
- Stéarate de magnésium.

Mode d'emploi :

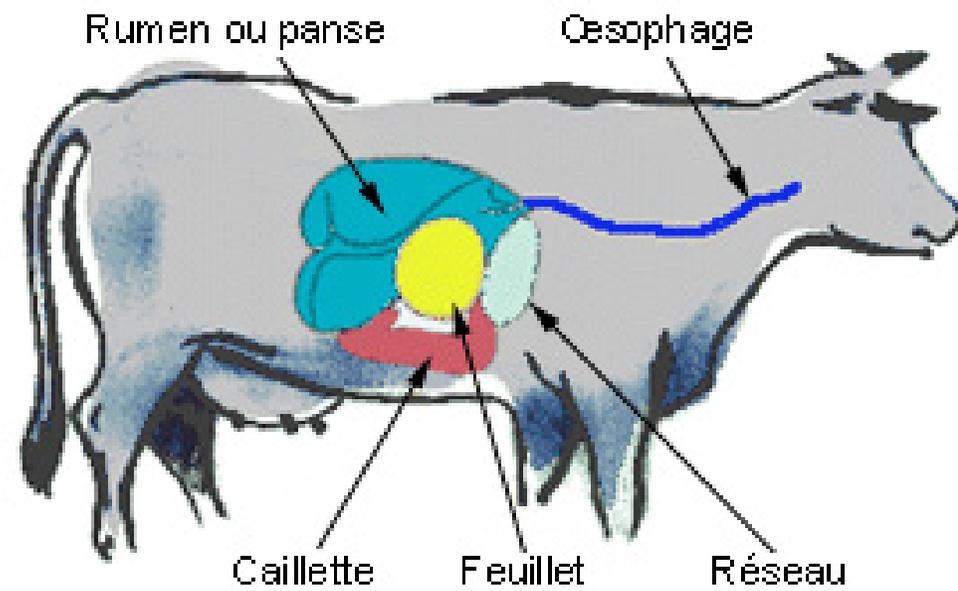
- Administrer à l'aide d'un applicateur adapté, à raison d'un seul bolus par animal tous les 6 mois.
- Durée de délitement : 6 mois
- 1 bolus par animal



SLC ORAUX RUMINANTS ANTHELMINTHIQUES

► Bolus antiparasitaire

- Il s'agit d'un diffuseur à libération continue. Il se présente :
 - Soit sous forme d'un cylindre encapsulé dans une membrane régulièrement percée de trous ; dans ce cas le relargage se fait par les trous ou par les bords
 - Soit sous forme de « Pulse release bolus ». Les doses sont portées par un axe en alliage de magnésium. L'usure de cet axe en milieu aqueux libère une dose de 21 à 23 jours après administration ; puis les suivantes également tous les 21 à 23 jours
 - Il s'administre par le bouche à l'aide d'un applicateur spécifique



SLC ORAUX RUMINANTS ANTHELMINTHIQUES

Bolus Paratect Flex Soc. Pfizer ; Morantel 11,8 g

- ▶ Galénique : feuille de plastique éthylène vinylacétate enroulée et banderollée de cellophane.

La cellophane est dissoute par enzymes cellulolytiques et la feuille se déroule.

- ▶ Durée de libération continue 90 j (bronchite vermineuse 60 j.).
- ▶ Indications : parasitoses internes bovins



SLC ORAUX RUMINANTS : EXEMPLES

Rumbul « Magnésium bullets » Soc. Agrimin UK

- ▶ Galénique : alliage Mg 86%, Al 12%, Co 2% + lest en acier
- ▶ 2 tailles : 15 et 40 g.
- ▶ Libération par électrolyse in fine le lest (acier)
- ▶ Indication : prévention des tétanies.



SLC ORAUX RUMINANTS : EXEMPLES

- ▶ Bolus Autoworm first Grazer -; Oxfendazole 1,25x6=7,50g
- ▶ Galénique : 6 comprimés dans 6 compartiments PVC cylindriques étanches (joint silicone) avec un axe en acier doux que le jus de rumen corrode puis pénètre un compartiment tous les 25 jours env.
- ▶ Comprimé à solubilisation instantanée → pulse release ; libération tous les 25j → 150j de protection.
- ▶ Indication : parasitoses internes bovins de 100 à 400kg ; temps attente 240j (150 + 90)



SLC RUMINANTS VOIE INTRA VAGINALE



Image for illustration purposes only
Applicator sold separately



SLC PARENTERAUX

Implants :

- ▶ Caractéristiques générales
 - ▶ Implants sous cutanés destinés aux bovins (1 exemple ovin traité à part) placés derrière l'oreille, non stérile, résorption facultative.
 - ▶ Molécules : hormones stéroïdiennes naturelles : Oestradiol (benzoate), Testostérone, Progestérone, Tous interdits en UE.
- ▶ Objectif : améliorer les performances des bovins (GMQ et IC) en orientant le métab énergétique et protidique.
- ▶ Multiplicité des formules adaptées à des populations animales diverses : mâle, femelle, mixte, veaux allaitants, broutards, engraissement intensif...

SLC PARENTERAUX

Implants ovin :

Regulin - Soc. Ceva ; Melatonnin 18mg

- ▶ Objectif : obtenir ovulation et gestation chez la brebis,
- ▶ Libération sur 35 jours

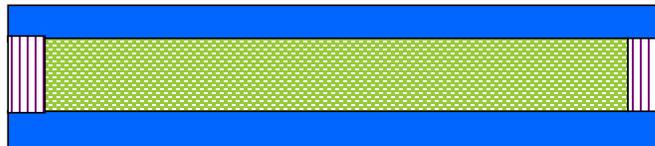
Différents « Designs » de l'implant



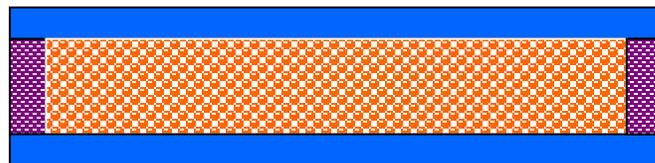
Monolithe SOLIDE :
MATRICE



Monolithe SOLIDE :
Mb/réservoir Extrémités
ouvertes



Monolithe SOLIDE :
CAPSULE VRAIE



Monolithe SOL/LIQ. :
CAPSULE VRAIE

SLC PARENTERAUX

Solutions et suspensions injectables

Caractéristiques générales

- ▶ Libération prolongée sur 2 à 5 jours d'un principe actif. Objectif d'une injection ou maxi 2, à la place de 3 à 5.
- ▶ Mise en œuvre pour les injectables antibiotiques animaux viande bovin , porc plutôt pour des antibiotiques temps dépendant.
- ▶ Solutions avec formation de dépôt in situ ou suspensions aqueuses ou huileuses, pouvant contenir des polymères , mono stéarate d'Al ou des celluloses.
 - ▶ Souvent associées à une mauvaise tolérance : délai d'attente pour animaux de rente
 - ▶ Développement assez difficile et nécessite des études pharmacocinétiques répétées chez l'animal de destination au cours de la mise au point

Soft chew

- ▶ L'objectif est de proposer un produit appétent chez le chien et le chat.
- ▶ Cette forme ou matrice appétente se développe sur le marché vétérinaire, peut contenir des substances actives diverses ou additifs nutritionnels:
 - ▶ Actifs:
 - ▶ Anti-parasitaire (Plerion ivermectine,pyrantel, Credelio , Elanco : lotilaner, NEXGARD SPECTRA : afoxolaner and milbemycin oxime ...)
 - ▶ AINS : Quellin Bayer
 - ▶ Additifs nutritionnels :
 - ▶ vitamines, oligoéléments, plantes, chondroprotecteurs...
- ▶ Cette forme perçue comme une friandise par l'animal :différents dosages selon l'espèce et l'indication :



Soft chew - La composition

- ◆ Un certain nombre d'excipients sont nécessaires pour obtenir la texture, l'appétence, la consistance
- ◆ Exemples d'ingrédients employés dans la fabrication des « soft chews » (liste non exhaustive):
 - Agents appétents
 - Corps gras
 - Liants
 - Humectants
 - Emulsifiants
 - Edulcorants
 - Lubrifiants
 - Plastifiants
 - Solvants : eau...
 - Etc..





Soft chew - Les Process potentiels

◆ 1- Formage ou compression

■ Procédé de fabrication:

- Mélange de l'actif et des autres ingrédients en poudre dans un mélangeur
- Ajout progressive de l'agent humectant ou texturant (glycérine/huile végétale)
- Ajout optionnel d'agent lubrifiant au mélange pour former une pâte « cookie dough-like »
- Transfert sur un équipement pour mouler les chew ou calibration puis compression sur un presse à bouillon de cubes puis conditionnement individuel
- et les conditionner

◆ 2 – Extrusion

- Extrusion du mélange de poudre + liquide à température ambiante ou à chaud

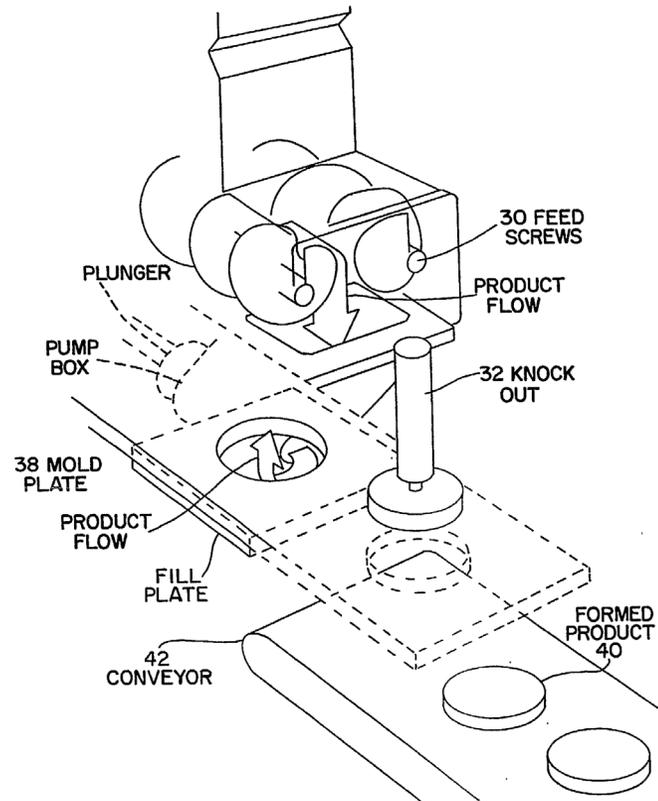
Soft chew exmples de types d'équipements

M.MOREAU 28/11/2019



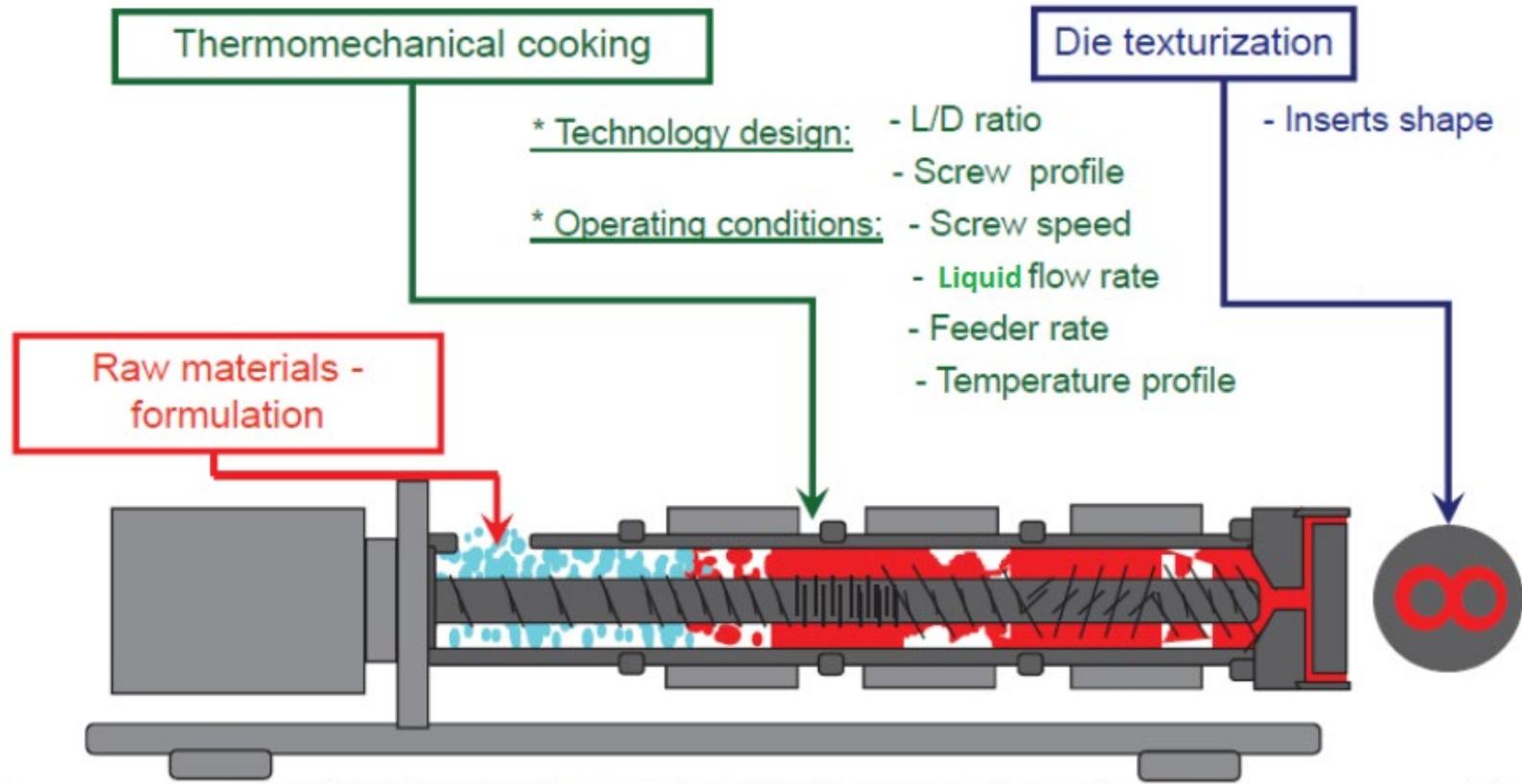
► 1- Formage ou Compression

► Formax F6™



Soft chew - Les Process

Extrusion parameters



▶ Video

Pâtes orales

- ▶ Formes pâteuses conditionnées dans des seringues
- ▶ L'administration se fait grâce à une seringue avec un piston gradué
- ▶ Petits animaux, chevaux



M.MOREAU 07/12/2023



39

Aliment médicamenteux/ Pré-mélange médicamenteux

- ▶ Diversité d'espèces animales à traiter (animaux d'élevage), à des modes de vie et d'élevage différents, ou des troupeaux de taille variable: une gamme de médicaments adaptés aux différentes situations.
- ▶ L'aliment médicamenteux est une des solutions proposées.
- ▶ Poudres ou granulés à mélanger à l'aliment
 - ▶ Antibiotiques, oligo-éléments
 - ▶ Traitement de masse :Volailles par exemple

Formes injectables

- Dans la plupart des cas ce sont des flacons multidosages/multiusages.
 - besoin de bouchons résistants et implique l' utilisation de conservateurs.
- ▶ Le volume des flacons varie entre 20 ml et 500 ml .
- ▶ Certaines sont des Formes à libération prolongée:
 - ▶ Solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses, pouvant contenir des polymères , mono stéarate d'Al.
 - ▶ Souvent associées à une mauvaise tolérance : délai d'attente pour animaux de rente
 - ▶ Développement assez difficile et nécessite des études pharmacocinétiques répétées chez l'animal de destination au cours de la mise au point

Formes intramammaires

- ▶ Traitement des mammites en ou hors lactation : généralement associées à des traitements systémiques :
 - ▶ Formes pâteuse conditionnées dans des seringues spécifiques
 - ▶ Leur développement suit les directives des produits injectables
 - ▶ Temps d'attente pour l'utilisation du lait
 - ▶ Pouvant être associés: Produits antiseptiques du PIS



Formes topiques

- ▶ Auriculaires
- ▶ Oculaires

- ▶ Nettoyant auriculaire

} Similaires à l'humain

Solutions et suspensions buvables

- ▶ Similaire aux produits pédiatriques
- ▶ En général, il s'agit de solutions aqueuses : flexibilité de dosage
- ▶ Systèmes de mesure pour délivrer la dose : seringues, pipettes, bouchons doseurs
- ▶ Administrées toutes seules ou en mélange avec les aliments pour le traitement de groupe
- ▶ Très bien adaptées pour les Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC)



Formes dermiques

- ▶ Formes conventionnelles :
 - ▶ Gels
 - ▶ Pommade..
- ▶ Patchs transdermiques
 - ▶ Très peu utilisés dans le domaine vétérinaire : leur utilisation nécessite de raser l'endroit d'application
 - ▶ Le maintien du système en place : difficile
 - ▶ Problèmes de sécurité pour l'environnement

Comprimés ou bolus

- ▶ Contraintes liées à l'utilisation de comprimés dans le domaine vétérinaire
 - ▶ Appétence, principe actif amer
 - ▶ Animal peut cracher facilement
- ▶ Comprimés Traditionnels :
 - ▶ l'appétence est le point essentiel pour faciliter la prise et l'observance du traitement chez les animaux de compagnie
- ▶ Comprimés enrobés
 - ▶ Application difficile car l'animal croque le comprimé : impact sur l'efficacité
- ▶ Comprimés Bioadhésifs:
 - ▶ Application difficile car l'animal réussit à décoller le comprimé adhérent à la gencive
- ▶ Bolus pour animaux de rente, avec un dispositif d'administration spécifique : lance bolus
 - ▶ Pour différents traitements, en particulier traitements antiinfectieux



Formes pharmaceutiques vétérinaires

▶ MERCI DE VOTRE ATTENTION

▶ QUESTIONS ?