

Homogénéité d'une solution d'oxytétracycline administrée via l'eau de boisson par pompe doseuse

Anne HÉMONIC, Isabelle CORRÉGÉ, Nicolas BERTHELOT

IFIP - Institut du porc, Domaine de la Motte au Vicomte, BP 35104, 35651, Le Rheu
anne.hemonic@ifip.asso.fr

Homogeneity of an oxytetracycline water medication, administered with a dosing pump

Oxytetracycline (OTC) is an antibiotic available for water medication in pig farms. This study aims to evaluate if its variable solubility can affect the homogeneity of the medicated solution, when administered with a dosing pump towards drinkers. Indeed, homogeneity is a key factor for drug efficiency. It is also required to respect the maximum residue limits of medicines in meat, and to prevent the development of antimicrobial resistance. A main condition to obtain an homogenous solution in drinkers is to avoid a concentration gradient of medicines in the stock solution tank. Thus, 3 types of tanks commonly used in farms were tested: one without stirrer, one with a propeller and one with a pump mixing the solution. The 3 tanks were filled with a well-dissolved OTC solution prepared with 55 liters of water mixed with a solvent and an OTC powder on lactose support. Samples were taken at the top, the middle and the bottom of the tanks 4 times during a 24 hour period. OTC concentration was assessed by a colorimetric analysis. Throughout the 24 hour period, the average concentrations of the OTC solution significantly decreased in each tank but this might result from the instability of the OTC color in the time. Indeed, at a given moment, no concentration gradient appeared in the tanks and the solution was quite homogeneous.

In order to determine the homogeneity of the medicated solution at drinkers, 2 OTC solutions were prepared, i.e. with or without solvent, and transferred to a tank with a stirrer. Samples were taken at a drinker fixed on a watercourse, reproducing on-farm conditions. Results show that without any solvent, the OTC solution was not homogeneous, whereas adding a solvent led to an homogeneity level that met the quality requirements of an industrial medicated feed.

INTRODUCTION

En élevage porcin, les traitements collectifs peuvent être réalisés via l'eau de boisson par des pompes doseuses. Un facteur clé de la réussite thérapeutique est l'homogénéité de la solution médicamenteuse disponible à l'abreuvoir, qui garantit que des animaux consommant la même quantité d'eau reçoivent la même posologie.

L'homogénéité est également essentielle pour limiter les risques d'antibiorésistance et respecter les limites maximales de résidus (LMR) dans la viande. Cette étude vise à contrôler l'homogénéité d'une solution d'oxytétracycline dans le bac de préparation de la solution médicamenteuse, puis à l'abreuvoir.

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Homogénéité de la solution médicamenteuse dans le bac de préparation

Trois types de bacs, présents en élevages (Corrégé et Dubois, 2008), sont testés :

- Un bac à fond plat, sans système d'agitation,
- Un bac à fond plat, muni d'une hélice motorisée,
- Un bac à fond conique, muni d'une pompe recyclant la solution.

Chaque bac est rempli d'une solution à base d'oxytétracycline (OTC) sur support lactose, en poudre, préparée dans 55 litres d'eau à 20g/l, avec ajout d'un solubilisant acide. Quatre séries de prélèvements sont réalisées 3, 5, 7 et 24 heures après la préparation de la solution. Par série, 60 prélèvements sont effectués avec une seringue, à trois hauteurs différentes dans

le bac (haut, milieu, bas). La concentration en OTC est déterminée par mesure colorimétrique.

1.2. Influence de la solubilité du produit sur l'homogénéité de la solution à l'abreuvoir

Une solution d'OTC, préparée dans un bac agitateur avec (solution A) ou sans solubilisant (solution B) est distribuée par une pompe hydraulique jusqu'aux abreuvoirs.

Cinquante prélèvements de 50ml sont réalisés à l'abreuvoir, pour 4 réglages du couple débit-pression de l'eau dans le circuit, simulant des conditions observables en élevage. Par ailleurs, avec la solution B, une pause de 20 minutes est observée entre 3 séries de 20 prélèvements.

Avec la solution A, 55 prélèvements ont été effectués après une période de repos de 12 heures de la solution dans les canalisations, afin d'évaluer la formation éventuelle de dépôts après stagnation de la solution. La concentration en OTC de chaque prélèvement est déterminée par colorimétrie.

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Homogénéité de la solution médicamenteuse dans le bac de préparation

Pour les 3 bacs testés, les coefficients de variation (CV) de la concentration en OTC des 20 prélèvements réalisés aux 3 hauteurs des bacs et le CV de ces 60 prélèvements sont inférieurs à 5%. Par contre, les moyennes de concentration en OTC diminuent progressivement sur 24 heures et sont significativement différentes entre les séries (analyse de variance, procédure GLM sur SAS). Cette baisse est a priori

plutôt à attribuer à l'instabilité de la couleur de la solution mère d'OTC dans le temps qu'à l'installation d'un gradient de concentration : sur la période de 24h, aucun dépôt d'OTC n'est en effet apparu dans les bacs, même sans agitation, et la solution mère est restée homogène entre les 3 hauteurs des bacs. L'évolution de l'homogénéité sur 24h est néanmoins difficile à interpréter par colorimétrie. Ces résultats indiquent l'absence de gradient de concentration dans les bacs à un instant donné, avec et sans agitation.

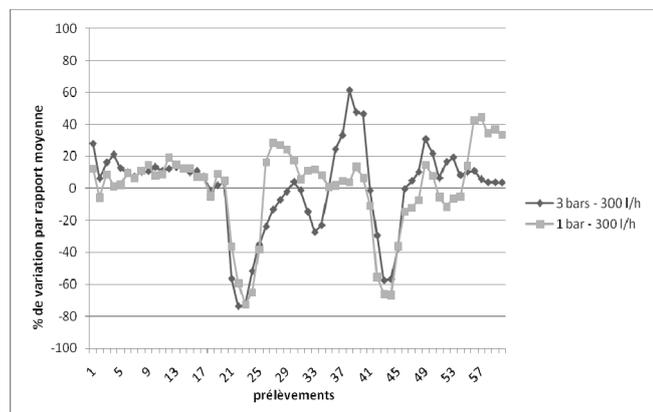
Pour des préparations très solubles, les bacs sans agitateur semblent donc s'avérer suffisants. Par contre, avec une préparation moins soluble et non agitée, nous avons observé, sur un autre essai, l'apparition de dépôts au fond du bac.

Ces résultats confirment et complètent ceux obtenus lors d'un essai comparant l'homogénéité de préparations d'amoxicilline peu ou très solubles (Hawkins *et al.*, 2009).

2.2. Influence de la solubilité du produit sur l'homogénéité de la solution à l'abreuvoir

Avec la solution B circulant à 300l/h, les 5 à 8 premiers prélèvements (équivalents à un volume de 250 à 400 millilitres) réalisés après la pause effectuée entre chaque série, indiquent une solution peu concentrée en OTC. Les prélèvements suivants présentent par contre des pics de concentration (Figure 1).

Figure 1 : homogénéité d'une solution d'OTC sans solubilisant, prélevée en mode discontinu : variation des concentrations en OTC par rapport à la moyenne



En revanche, quand les prélèvements sont faits en continu, ces ruptures nettes dans les valeurs de colorimétrie ne se produisent pas. Mais, dans les deux cas et aux 4 couples débit-pression testés, les CV des concentrations en OTC sont supérieurs à 5% (tableau 1).

Avec ajout de solubilisant, les CV des concentrations sont tous inférieurs à 5% et les concentrations obtenues sont en moyenne comprises entre 104 et 109% de la concentration théorique (tableau 1).

L'interprétation de ces résultats peut se faire par comparaison avec les exigences appliquées à la fabrication industrielle d'un aliment médicamenteux, qui est considéré comme homogène si la concentration moyenne est comprise entre 80% et 110% de la concentration attendue et si le CV total est $\leq 5\%$.

La solution B, testée sans solubilisant, serait donc considérée comme non homogène. De plus, les chutes et les pics de concentration obtenus à l'abreuvoir indiquent que des dépôts et des re-largages d'OTC se produisent quand la solution stagne dans le circuit. En revanche, avec ajout d'un solubilisant, l'homogénéité de la solution A est conforme aux exigences industrielles décrites ci-dessus.

Tableau 1 : homogénéité d'une solution d'OTC à l'abreuvoir

sans ajout de solubilisant (solution B)		
Couples débit-Pression	CV (%) des concentrations	
	prélèvements continus	prélèvements discontinus
30l/h-0,5 bars	14,0	85,6
30l/h-3bars	10,4	53,6
300l/h-1 bar	11,7	27,0
300l/h-3 bars	7,0	27,5
avec ajout de solubilisant (solution A)		
Couples débit-Pression	CV (%)	Ecart concentration moy. en OTC /concentration attendue (1g/l) (%)
30l/h-0,5 bars	1,42	109
30l/h-3bars	2,98	108
300l/h-1,5 bar	1,62	104
600l/h-3 bars	1,44	106

Après une stagnation de 12 heures de la solution A, les 400 premiers millilitres prélevés ont une concentration en OTC de 15 à 148% plus élevée que la moyenne des prélèvements suivants. En l'absence de circulation, la solution a donc tendance à se concentrer dans la descente de l'abreuvoir, alors qu'aucun gradient n'est observé dans les bacs. Cette concentration de la molécule dans la canalisation peut s'expliquer par divers facteurs : pression, diamètre inférieur, solubilité plus faible de l'OTC suite à la dilution du solubilisant. Cependant, le volume de cette solution plus concentrée, correspondant à moins d'une buvée/porc/jour de traitement, ne remet pas en cause le respect des LMR dans la viande, les prélèvements suivants étant homogènes, avec un CV des concentrations de 3%.

CONCLUSION

La solubilisation complète du médicament dans l'eau garantit une homogénéité correcte de la solution dans le bac de préparation, même sans agitation. A l'abreuvoir, l'homogénéité d'un médicament ainsi solubilisé répond aux exigences industrielles de fabrication des aliments médicamenteux. L'ajout d'un solubilisant est donc à systématiser en élevage lors de l'utilisation de ce type d'OTC. D'autres facteurs, comme le type et le réglage des abreuvoirs (Almond *et al.*, 2009) peuvent influencer la quantité de solution médicamenteuse bue. De prochains essais in vivo permettront d'évaluer les concentrations plasmatiques en OTC et de les comparer aux seuils thérapeutiques.

Cette étude a été financée par le Programme National de Développement Agricole.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Corrége I., Dubois A., 2008. Quelles sont les pratiques d'utilisation des pompes doseuses en élevage de porcs ? *Techporc*, 31, 17-21.
- Hawkins P., Strobel M., Mondaca E., 2009. Amoxicillin-Let-s get the dose right. *AASV*, 223-229.
- Almond G., Mason S., Dorr P., Baynes R., Nemecheck M., Scheidt A., 2009. Variability of Water Flow Rates and the Impact on Therapy Using Tetracycline Powder. 28th Centralia Swine Research Update.