



El cribado de nuevos activos frente a
Varroa destructor

La estrategia de I+D de Véto-pharma



¿Qué herramientas tenemos ahora para luchar contra los ácaros varroa?

Todos los medicamentos veterinarios están basados en 7 ingredientes activos (= moléculas):

- ▶ Amitraz (Amicel, Apitraz, Apivar)
- ▶ Ácido oxálico (ApiBioxal, Ecoxal, Oxybee, VarroMed*)
- ▶ Ácido fórmico (MAQS, VarroMed*)
- ▶ Timol (Apiguard, Thymovar)
- ▶ Tau-fluvalinato (Apistan)
- ▶ Flumetrina (Polyvar, Bayvarol)
- ▶ ~~Coumaphos (Checkmite) (no disponible)~~

Últimos medicamentos aprobados EMA: 2017 (Varromed), 2018 (Oxybee)

¿Cuál es la estrategia de Véto-pharma para las nuevas soluciones?

Reformulación de ingredientes activos existentes

- ▶ Para mejorar la eficacia y reducir la variabilidad
- ▶ Simplificar el uso por parte del apicultor
- ▶ Minimizar el impacto negativo de las variaciones de temperatura (ej. Ácido fórmico, timol)
- ▶ Para proponer un mejor manejo de la infestación de varroa a lo largo del año (en muchas situaciones, un único tratamiento no es suficiente)



Descubrimiento de nuevos ingredientes activos



- ▶ Permitir a los apicultores desarrollar una verdadera estrategia de gestión integrada de plagas (rotación, prevención de posibles resistencias...)

=> Proyecto « Varroa 2.0 »



Cómo lo hacemos?



Un equipo de desarrollo galénico y analítico

- ▶ Reformular activos existentes
- ▶ Formulación de nuevos activos
- ▶ Verificación de la estabilidad del producto y de la calidad



Un « laboratorio de abejas »

- ▶ Test *in-vitro* seguros para nuevos activos y nuevas formulaciones



Un apiario experimental de 250 colmenas (Dadant 10 cuadros), 50 colmenas Langstroth y 2 apicultores.

- ▶ Control de la eficacia de los medicamentos veterinarios con autorización de comercialización
- ▶ Comprobación de la eficacia y de los impactos potenciales en las colonias (en el desarrollo, la cría, las abejas adultas...) de las nuevas formulaciones de principios activos ya conocidos.
- ▶ Reactividad en las fases de desarrollo galénico
- ▶ Material biológico necesario para las pruebas *in vitro*

Reactividad



A microscopic view of a honeycomb cell containing several Varroa mites. The mites are small, reddish-brown, oval-shaped organisms with four pairs of legs. They are clustered together on the surface of the honeycomb cell. The background is a warm, golden-brown color, likely due to the lighting of the honeycomb.

El proyecto « Varroa 2.0 »

Objetivos y métodos

Objetivos

Identificación de nuevos ingredientes activos para la lucha contra los ácaros varroa:

- ▶ Orgánico o convencional (Sintético)
- ▶ Efectivo
- ▶ No tóxico para las abejas
- ▶ No tóxico para los apicultores
- ▶ Respetando la calidad de la miel (residuos)

Tres criterios de medida:

- ▶ Mortalidad de los ácaros varroa en el tiempo (hasta 24 horas)
- ▶ Mortalidad de abeja en el tiempo (hasta 24 horas)
- ▶ Cambios potenciales de comportamiento



Alrededor de 40 moléculas han sido testadas durante estos últimos 3 años

Actividades en el apiario



**Muestreado de ácaros varroa
en los « concentradores de
ácaros »**

Muestreado de 300 abejas
con azúcar glas



**Muestreado de Abejas para
*screening***

Acciones en el laboratorio apícola



Separación de los ácaros varroa del azúcar en polvo tras el muestreo



Recogida de 10 ácaros en placa de Petri

Intoxicación de abejas



Anestesia de Abejas con CO₂



Depósito torácico del principio activo en solvente



Depósito de abejas "intoxicadas" en las cajas que contienen los ácaros

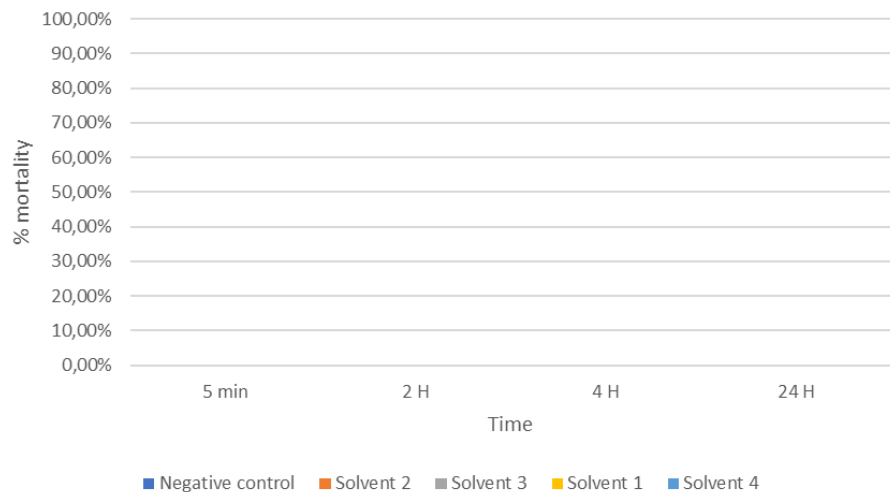


Incubador

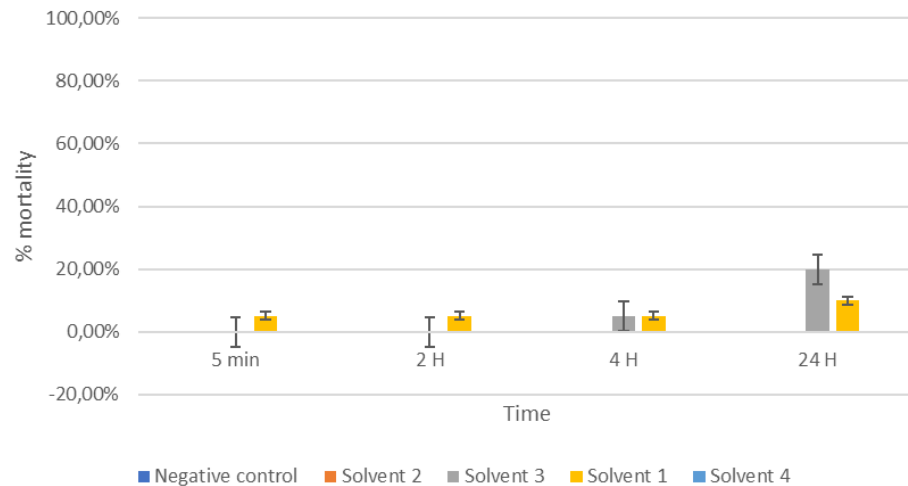
Protocolo de validación

Eligiendo el solvente correcto

Bee mortality



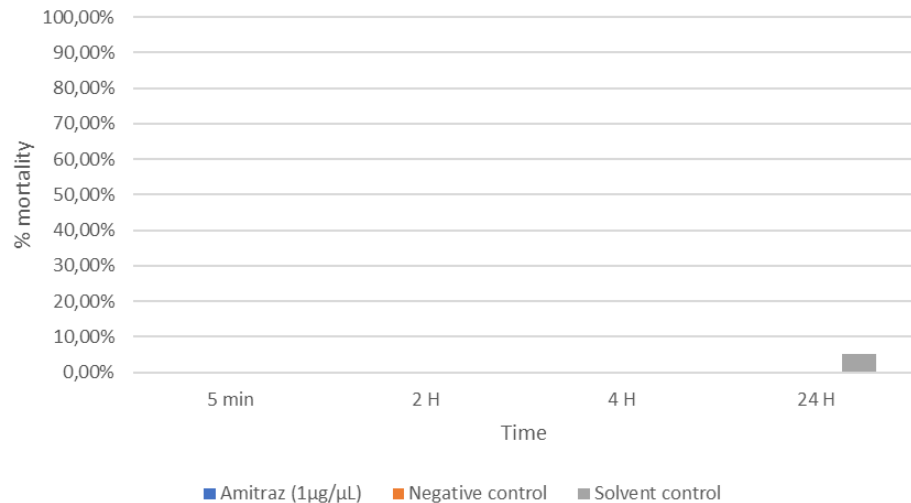
Varroa mite mortality



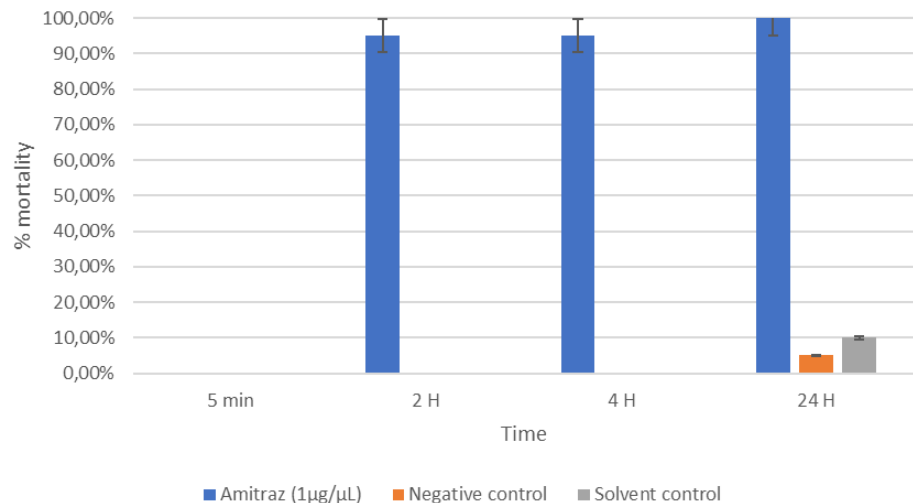
- ▶ Compatibilidad con el activo a ensayar
- ▶ No tóxico para los ácaros varroa (<10%)
- ▶ No tóxico para las abejas (<10%)
- ▶ Posible aplicación en el tórax de las abejas
- ▶ Rápida evaporación

Control positivo: amitraz

Bee mortality



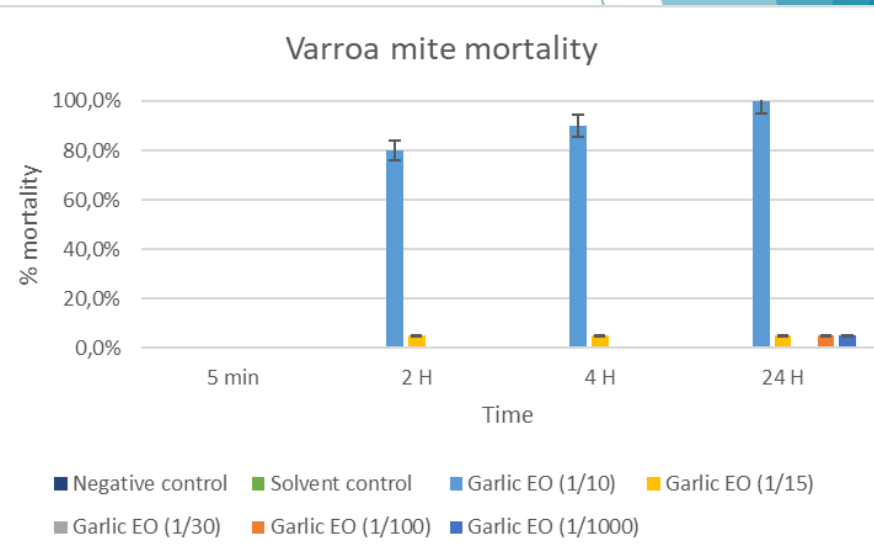
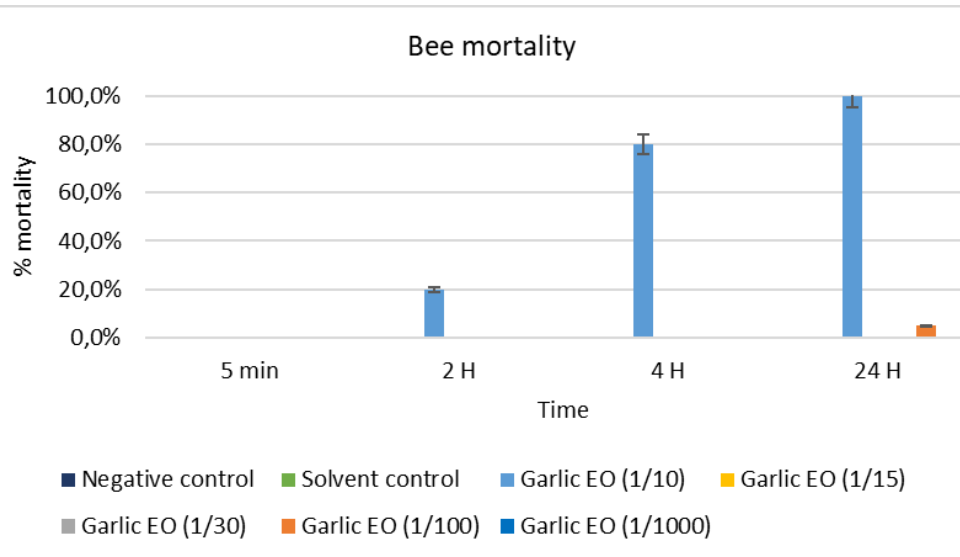
Varroa mite mortality



Eficacia rápida del amitraz sobre las poblaciones de ácaros varroa y no toxicidad para las abejas.

Resultados « decepcionantes » y « alentadores »

Moléculas a evitar (Aceite esencial de ajo)

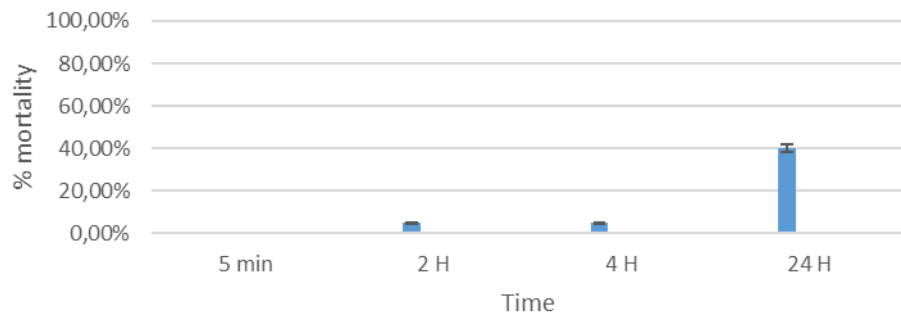


**Muy eficaz contra varroa pero elevada toxicidad para las abejas.
La eficacia disminuye rápidamente con la dilución.**

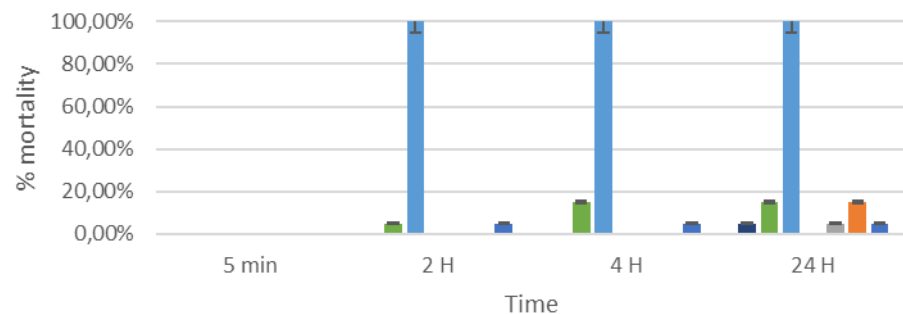
EO = Aceite Esencial

Moléculas a evitar (Aceite esencial de clavo)

Bee mortality



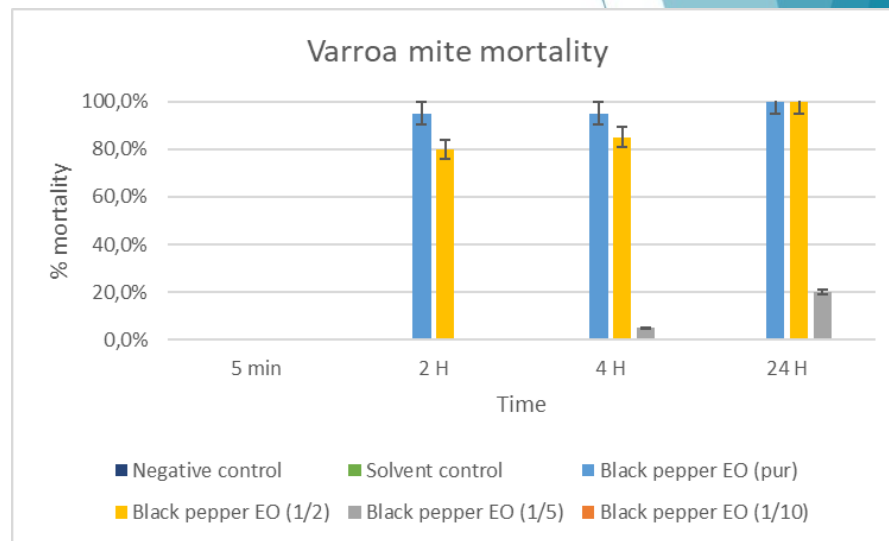
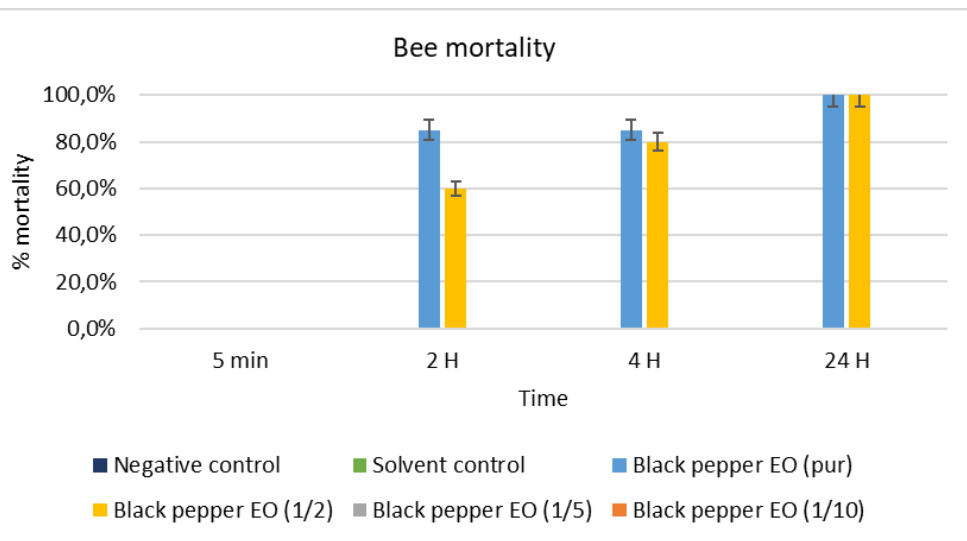
Varroa mite mortality



**Muy eficaz contra varroa pero elevada toxicidad para las abejas.
La eficacia disminuye rápidamente con la dilución.**

EO = Aceite Esencial

Moléculas a evitar (Aceite esencial de pimienta negra)

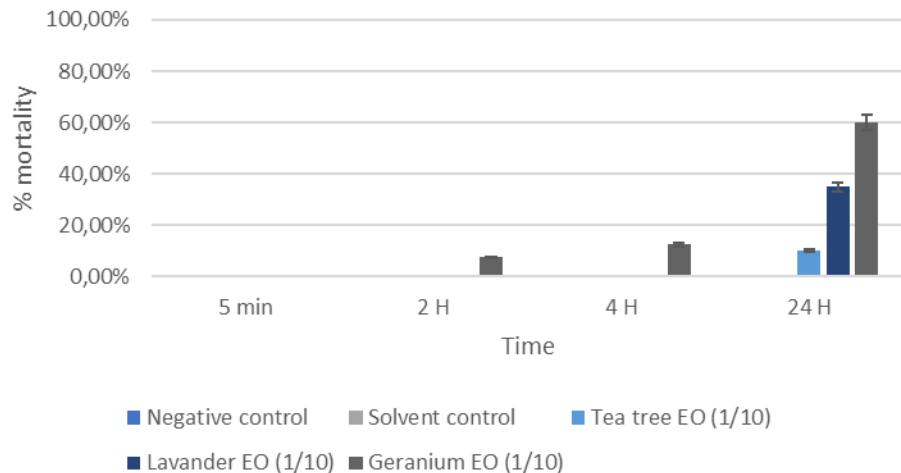


**Muy eficaz contra varroa pero elevada toxicidad para las abejas.
La eficacia disminuye rápidamente con la dilución.**

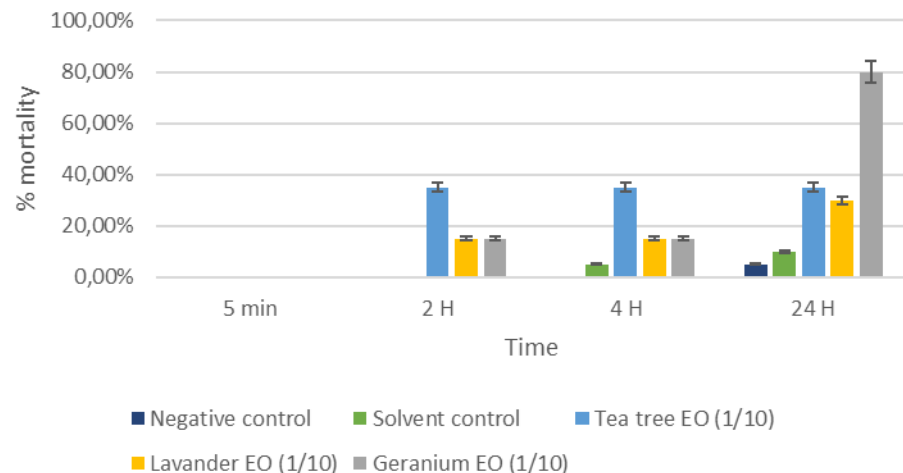
EO = Aceite Esencial

Moléculas a evitar (Aceites esenciales de árbol de té, lavanda y geranio)

Bee mortality



Varroa mite mortality

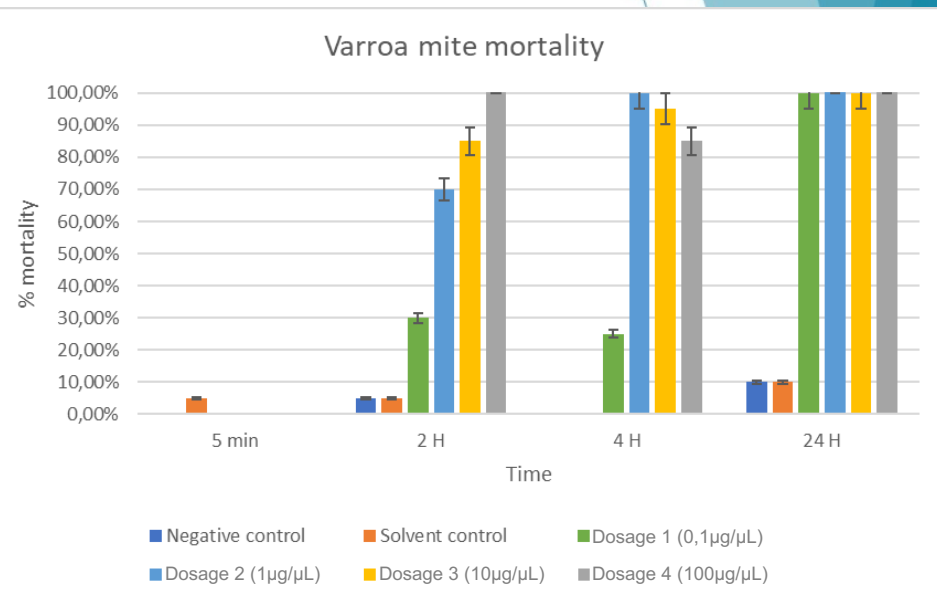
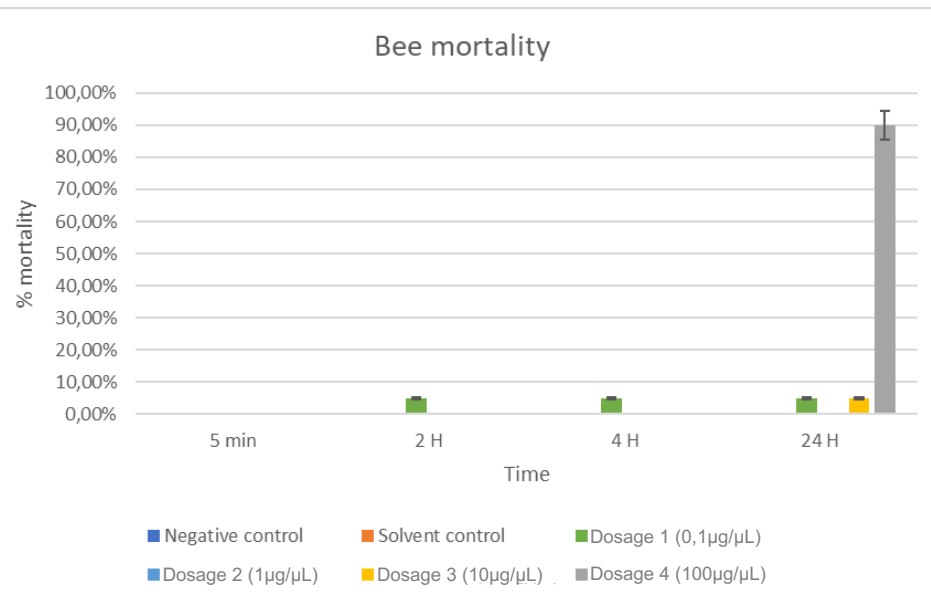


El Aceite esencial de geranio es muy eficaz contra el ácaro de la varroa pero muy tóxico para las abejas.

Los otros dos también son tóxicos y menos eficaces.

EO = Aceite esencial

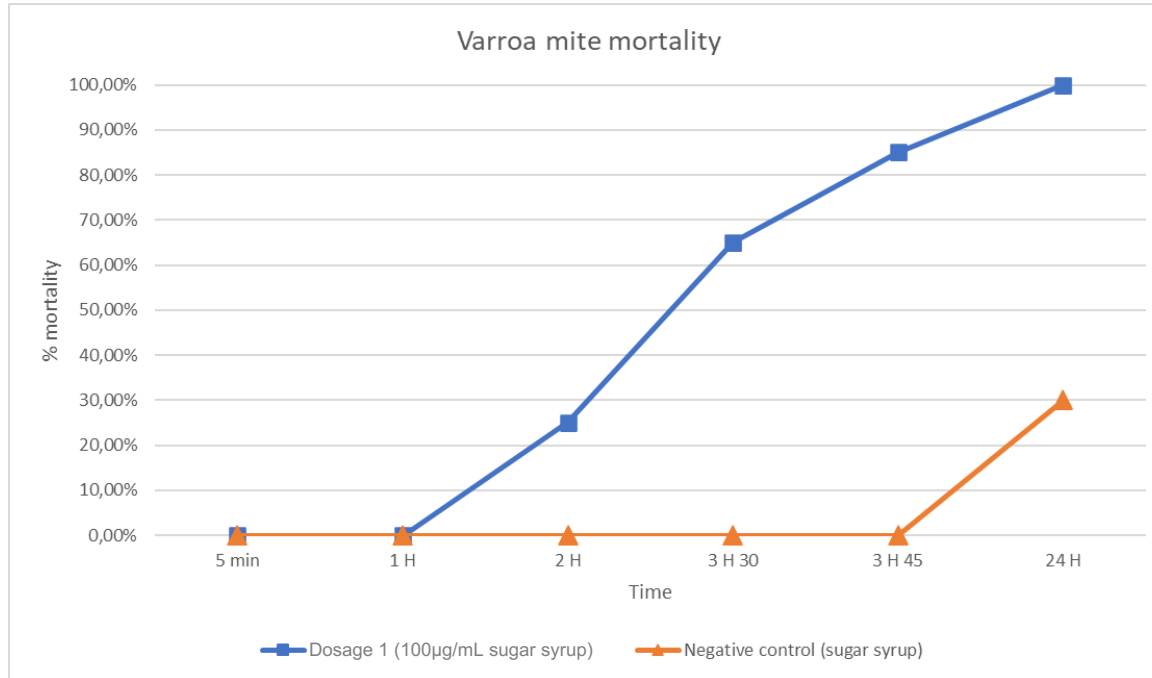
Moléculas prometedoras (molécula 1 - torácica)



Misma eficacia que el amitraz (misma cinética).

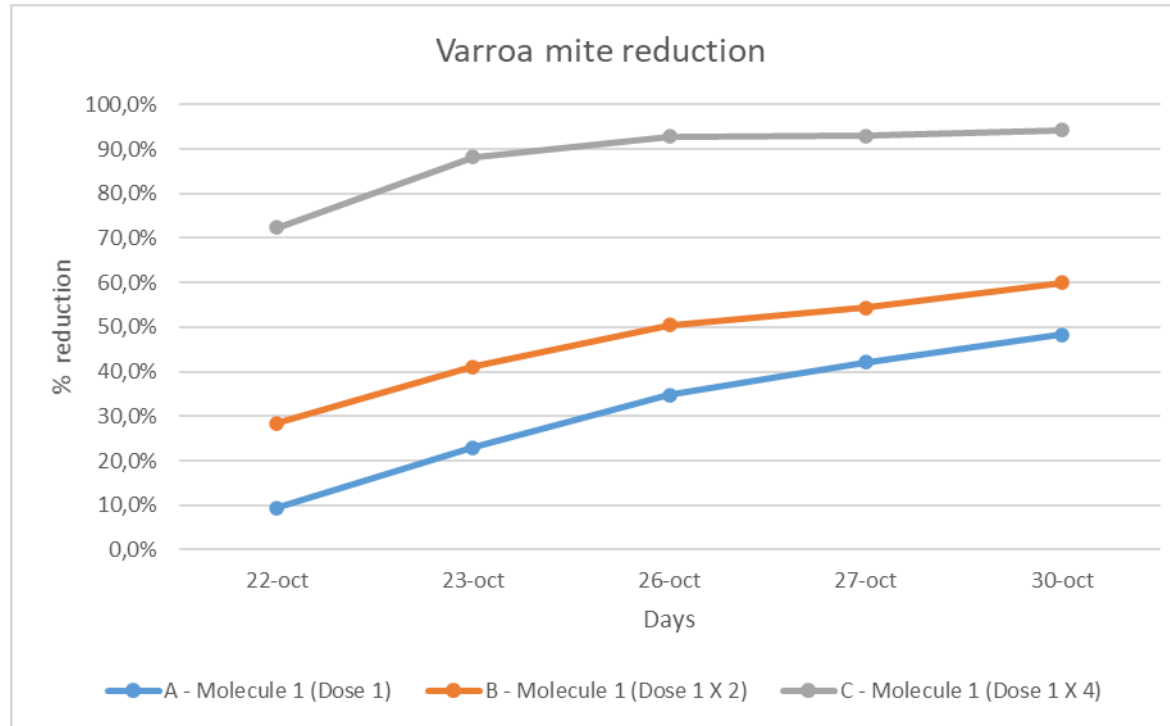
Muy baja toxicidad para las abejas, excepto en la concentración más alta.

Moléculas prometedoras (molécula 1 - ingestión)



**No hay diferencia entre la mortalidad de las abejas en los dos grupos.
¿Podría la ingestión de la molécula dar lugar a residuos en los productos de la colmena o producir toxicidad de la cría?**

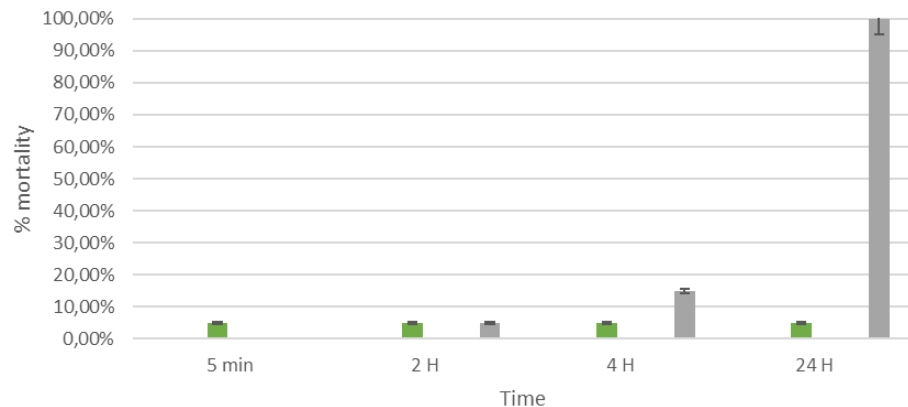
Moléculas prometedoras (molécula 1 – en la colmena sin cría)



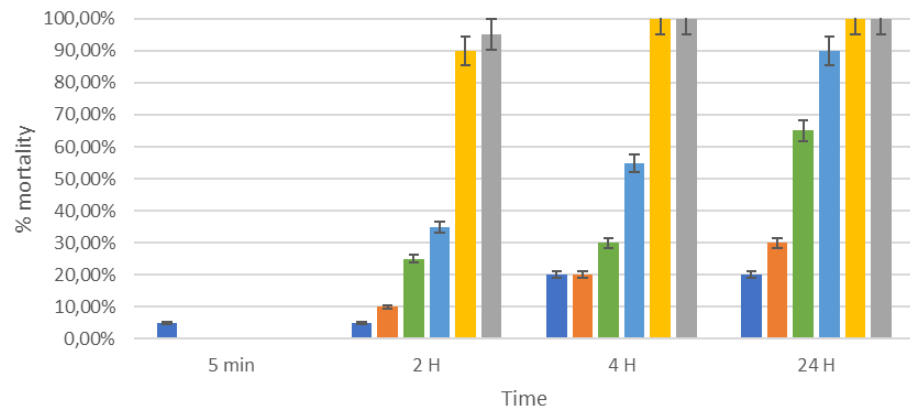
**Reducción del 94,3% del ácaro varroa tras 10 días en colonias sin cría.
Sólo 3 colmenas por grupo.**

MOLÉCULAS PROMETEDORAS (MOLÉCULA 3 = RELACIONADO QUÍMICAMENTE CON LA MOLÉCULA 1)

Bee mortality



Varroa mite mortality



**Eficiencia un poco menor que la molécula 1.
Muy baja toxicidad para las abejas, excepto a la dosis más alta.**

Todavía hay algunas preguntas... y mejoras...

- ▶ La forma de intoxicación en las abejas parece tener un impacto en los resultados (torácica / abdominal / alimentación).
- ▶ ¿Cuál podría ser el efecto de mezclar diferentes ingredientes activos?
 - ▶ ¿Reducción de la eficacia contra los ácaros de la varroa?
 - ▶ ¿Reducción de la toxicidad para las abejas?
- ▶ Prueba de nuevos ensayos *in vitro* con diferentes formas de intoxicación.
- ▶ Aumentar el tiempo de observación (algunos ingredientes activos podrían ser muy eficaces pero con una cinética lenta).
- ▶ Comprender el mecanismo de acción desde un punto de vista molecular.

Identificación de estas moléculas

Numerosas fuentes



Asociaciones con:

- ▶ Universidades (Francia y el extranjero)
- ▶ Investigadores (Francia y el extranjero)
- ▶ Estructuras independientes y privadas (Francia y el extranjero)
- ▶ Apicultores-investigadores
- ▶ En todos los casos: bajo acuerdo de confidencialidad para la protección de los datos del inventor
- ▶ En congresos, conferencias, correo, teléfono...



Recursos internos:

- ▶ Estudios bibliográficos
- ▶ Reflexión interna



La importancia del proyecto:

- ▶ Comparar los resultados externos con un protocolo aprobado
- ▶ Reproducibilidad de los resultados

Próximos pasos

Desarrollo preclínico

Identificación de la formulación de un nuevo activo

- ▶ ¿En qué forma?
- ▶ ¿Con qué soporte?
- ▶ Verificación de la inocuidad a las abejas
- ▶ Verificación de la ausencia de residuos
- ▶ Verificación de la efectividad del producto
- ▶ Control de la tolerancia
- ▶ Fichero completo de la propia molécula



Desarrollo clínico

Ensayos clínicos

- ▶ Confirmación de las propiedades del medicamento veterinario en condiciones normales de uso y en el campo (infestación total, tamaño de la colonia, etc.).
- ▶ Consecución del efecto terapéutico deseado
- ▶ Las pruebas realizadas por una estructura independiente y sujetas a las buenas prácticas de laboratorio (BPL) también se llevan a cabo para el uso posterior de los datos.

Registro (Autorización de comercialización)

Autorización de comercialización

- ▶ Recopilación de todos los datos de los ensayos preclínicos y clínicos
- ▶ Presentación a las autoridades:
- ▶ Agencia Nacional de Medicamentos Veterinarios (ANSES-ANMV) para Francia
- ▶ Otras agencias nacionales
- ▶ Agencia Europea del Medicamento (EMA)
- ▶ Autorizaciones de comercialización centralizadas para la Unión Europea
- ▶ Evaluación de la relación beneficio/riesgo



Fuente: MSD Salud Animal



Véto-pharma

Committed to apiculture

Merci !
Thank you!
Danke!
¡Gracias!

www.veto-pharma.com
info@vetopharma.com



*by Rémi Padé,
Bee Innovation project manager*