

兽药新剂型的研究与应用进展

曾振灵（华南农业大学兽医学院）





前言

兽药产业对保证畜牧业的健康快速发展起着至关重要的作用，兽药业的现代化是畜牧业现代化的基础和保证。完全自主开发一种新药往往要投入数亿美元，但开发一种新制剂，开发成本只有新药的十分之一，风险更小。

由于我国兽药产业起步较晚，真正具有开发一种新药物能力的企业并不多，目前为止我国已批准的一类新兽药仅有海南霉素、乙酰甲喹和喹烯酮。

国内兽药制剂主要以粉剂、散剂、预混剂和注射剂等常规剂型为主，因此，研制兽药新剂型是当今兽药工作者所面临的一大课题。现将当前几个有较大发展前景的药物新剂型及其在兽医临床上的应用进展简述如下。



内容

一

缓释、控释制剂

二

经皮给药制剂

三

脂质体

四

微囊剂

五

中西药复方制剂



一、缓释、控释制剂

缓释、控释制剂亦称缓控释给药系统，是近年来发展较快的新型给药系统。

缓释制剂

指药物在规定释放介质中，按要求缓慢地非恒速释放，且每**24**小时用药次数与相应的普通制剂比较从**3~4**次减少至**1~2**次的制剂。

控释制剂

指药物在规定释放介质中，按要求缓慢地恒速或接近恒速释放，且每**24**小时用药次数与相应的普通制剂比较从**3~4**次减少到**1~2**次的制剂。



(一) 缓释、控释制剂的特点

减少给药次数

血药浓度平稳，避免“峰谷”现象，降低药物的毒副作用

增加药物治疗的稳定性

减少用药总量，用最小剂量达到最大药效



表1 2005年美国零售额逾10亿美元的释药系统

品名	商品名	零售额 (亿美元)	年增长率
埃索美拉唑（镁缓释胶囊）	Nexium	34.37	16.0
兰索拉唑（口腔速崩片，缓释胶囊 和缓释干混悬剂）	Prevacid	33.28	4.1
复方丙酸氟替卡松/沙美特罗粉雾 剂	Advair Diskus	28.3	21.8
文拉法辛控释胶囊	Effexor XR	22.19	-2.7
泮托拉唑钠控释片	Potonix	19.57	2.5
盐酸安非他酮缓释片	Wellbutrin XL	13.26	39.8
琥珀酸美托洛尔缓释片	Toprol XL	12.94	20.3
盐酸羟考酮缓释片	Oxycontin	12.86	-24.4
混合苯丙胺盐控释片	Adderall XR	10.07	29.6



（二）缓释、控释制剂的应用进展

- 国外20世纪80年代中期即有大量兽药缓释控释剂型研究和应用的报道。
- 我国在兽药缓控释药物剂型方面的研究起步比较晚，1988年华南农业大学研制了丙硫咪唑瘤胃控释剂，从此拉开了牛羊等动物抗寄生虫缓释制剂研究的序幕。1992年中国农业科学院上海家畜寄生虫病研究所等单位研制了阿维菌素和芬苯达唑控释制剂。





- 目前在兽用缓、控释药物剂型研究方面，给药途径主要以经口给药和注射给药为主，且多为抗寄生虫药和促生长剂。莫能菌素近年来大量被用来当作牛的促生长剂，取得了良好的效果。
- Grainger等（2008）研究了莫能菌素控释胶囊对饲喂黑麦草和谷物奶牛产奶量的影响。给药后莫能菌素以 240 ± 0.072 mg/d的速度释放，结果显示牛乳中乳脂含量增加了51.5 g/d，乳蛋白的含量增加了18.5g/d。
- Melendez等（2003）用24头好斯坦奶牛研究了莫能菌素控释片对瘤胃及代谢的影响试验，莫能菌素从投药6小时开始能显著降低瘤胃 NH_3 含量，并能显著提高经产奶牛分娩时的体况指数。





- 在抗寄生虫方面，缓释与控释制剂应用的最为广泛。
- **Rehbein等（1999）**用伊维菌素缓释胶囊治疗胃肠道线虫及肺蠕虫等寄生虫，有效率达到**99%**。
- **Nordin等（2008）**用多西环素缓释剂预防由蜱叮咬引起的类粒细胞埃立克体与博氏疏螺旋体感染试验，肌注缓释剂的小鼠脾脏中能够分离出的类粒细胞埃立克体数量远远小于口服非缓释制剂组，且脾脏无肿大现象。



- 牛羊等疾病相对较少的家畜，体内外寄生虫病显得尤为突出，由于缓、控释制剂具有给药用药量少，药效长的特点，特别适合用于寄生虫等病的防治。
- 侯建民等（**2008**）依次用芬苯达唑控释丸、**0.2%**伊维菌素、丙硫咪唑进行驱虫，结果表明芬苯达唑对羊消化道线虫有更好的杀灭作用，而且有效期更长。
- 石来凤等（**2007**）将阿维菌素复方缓释制剂用于防治绵羊寄生虫病，分别使用伊维菌素-丙硫咪唑复方片剂、伊维菌素-丙硫咪唑亚砒注射液和阿维菌素-丙硫咪唑亚砒复方长效油胶进行驱虫试验，其中阿维菌素-丙硫咪唑亚砒长效油胶药效可达**100d**左右，效果显著。
- 胡夏田等（**2006**）进行了阿维菌素长效缓释油胶注射液防治绵羊疥癣病效果的试验，结果表明,在用药**105**天后,中、高剂量组的有效率达**88%**和**100%**。



二、经皮给药制剂

- 经皮给药制剂是指在皮肤表面给药，应用物理或化学方法及手段，促进药物穿过皮肤，药物由皮下毛细血管吸收并进入血液循环并实现治疗或预防疾病的药物制剂。
- 经皮给药制剂使药物以恒定的速度持续的通过皮肤进入血液循环，可以达到类似静脉持续给药的效果。
- 目前为止，全球有**56%**的透皮制剂由美国研制开发，其次是欧洲和日本，分别占**32%**和**7%**。
- 美国**2001**年进行临床试验的**129**种药物种，有**51**种与经皮给药或皮肤有关；**77**种处于临床前期研究的药物中，**33%**与经皮给药制剂有关。

(一) 透皮制剂的优点



避免了口服给药可能发生的肝脏首过效应和胃肠道的降解作用，提高了药物的疗效。

使用方便，可以随时给药或中断给药，对机体几乎无损伤。

透皮制剂
的优点

维持稳定的血药浓度，避免了口服给药或注射给药等引起的血药浓度“峰谷”现象，降低药物的毒副作用。

具有长效作用，延长了药物的作用时间



(二) 透皮制剂的研究进展

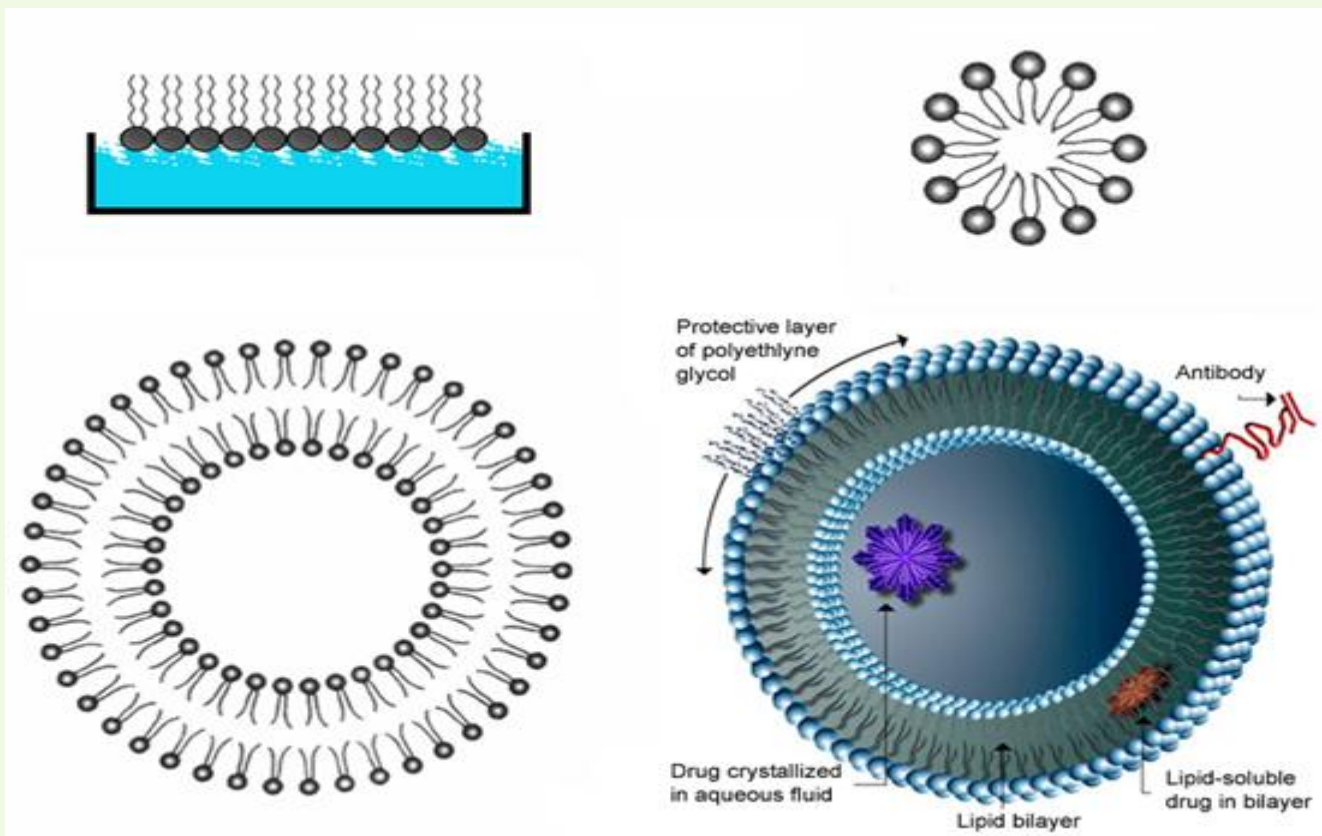
- 透皮制剂在人医领域取得了巨大的发展，在动物医学领域也得到了越来越多的重视，由于动物疾病自身的特点，透皮制剂在兽医临床上的应用主要是集中在传统药物新剂型的应用上,主要涉及抗菌、驱虫、补血、免疫接种、止痛等领域。
- **Malavasi等（2006）**报道了芬太尼透皮制剂与吗啡硬膜外腔给药联合应用，对外科手术实验动物生理和行为的影响。在进行肠手术之前通过硬膜外腔给予**0.1mg/kg**的吗啡，手术后立即使用芬太尼透皮剂（**50 μ g/kg/h**），结果显示硬膜外注射吗啡与芬太尼透皮剂联合使用，能使实验动物提前恢复到正常活动状态，并且手术后增重不受影响。
- **Robinson等（1999）**进行了芬太尼透皮制剂与吗啡硬膜外腔给药止痛效果的比较试验，使用芬太尼透皮制剂的犬，疼痛反应比使用吗啡的犬要轻，表明在矫形外科手术之后，芬太尼透皮制剂有着更好的麻醉效果。
- **Jeff等（2007）**研究了利多卡因透皮剂在犬体内的药动学。在**7**只犬的腹中线处贴利多卡因透皮剂片，并检测血药浓度，稳态血药浓度出现在给药**24**小时后，可以维持**60**小时。



- 国内在透皮制剂的研制开发方面主要集中在抗寄生虫方面。
- 侯玉慧等（**2005**）应用伊维菌素透皮溶液进行驱杀猪消化道线虫及疥螨的效果试验，结果显示中、高剂量组的线虫卵转阴率、疥螨治愈率均为**100%**。
- 周望平等（**2004**）用**10%**哒螨灵透皮吸收擦剂治疗猪疥螨病，患畜**20**天后基本治愈，**1**个月后病愈猪体重比对照组增加**28%~31.44%**。
- 陈春林等（**2003**）进行了阿维菌素透皮制剂与阿维菌素肌肉注射剂防治猪疥螨病的对比试验，透皮制剂的治愈率为**90%**，注射剂的治愈率为**80%**，差异显著($P < 0.05$)。
- 黄一帆等（**2000**）将恩诺沙星与皮肤渗透促进剂氮酮按药剂学方法配制成透皮吸收擦剂，经皮给药防治哺乳仔猪肠型大肠杆菌病，收到了与恩诺沙星注射剂、口服剂同样的效果。

三、脂质体制剂

脂质体（liposomes）指将药物包封于类脂质双分子层内形成的微型泡囊。1965年，英国学者Bangham等发现，磷脂分散在水中时能形成类生物膜结构的脂质双分子层的微型泡囊即脂质体。20世纪60年代末，Rahaman等首次将脂质体作为药物载体应用。



脂质体（根据Gerald Karp 2002改）

(一) 脂质体的特点

- 脂质体的结构类似细胞膜，具有亲油亲水性，适合作为药物或其它物质的载体。
- 进入体内主要被网状内皮系统吞噬而激活机体的自身免疫功能，并改变被包封药物在体内的分布动力学特征，使药物主要在肝、脾、肺和骨髓等器官组织中蓄积，从而能提高药物的治疗指数，减少药物的治疗剂量和降低药物的毒副作用。因此脂质体作为一种靶向给药新剂型，应用前景非常广阔。

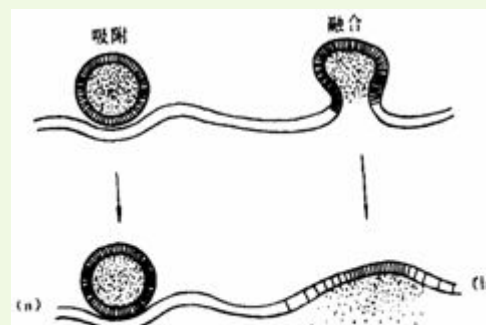
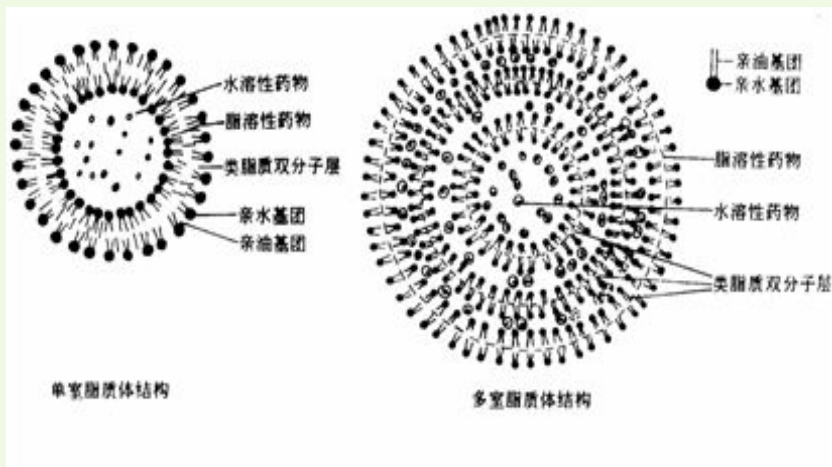


图 20-14 脂质体的吸附和融合
(a) 吸附; (b) 融合

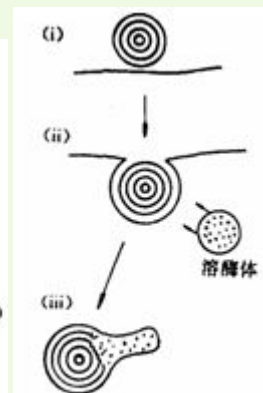


图 20-15 脂质体的内容



（二）脂质体的应用进展

- 在动物医学领域，脂质体多被应用在抗寄生虫等方面，但在其他方面的研究也是日渐增多。
- Ribeiro等（2008）研究了葡甲胺锑酸盐脂质体的毒性和抗利什曼原虫效果，自然感染利什曼虫的犬分别静脉注射等量的葡甲胺锑酸盐脂质体，空白脂质体和生理盐水，150天后结果显示，给与葡甲胺锑酸盐脂质体的动物组寄生虫的再次感染率显著降低。
- 陈桂香等（2008）采用改良的冷冻融溶法制备氯氰碘柳胺脂质体，以2.5mg/kg的剂量皮下注射，对绵羊的肝片吸虫有完全的驱除作用。
- 刘伟等（2008）研究了伊维菌素脂质体对猪疥螨病的临床疗效，结果显示高、低剂量的伊维菌素脂质体对猪疥螨病治愈率显著高于伊维菌素。

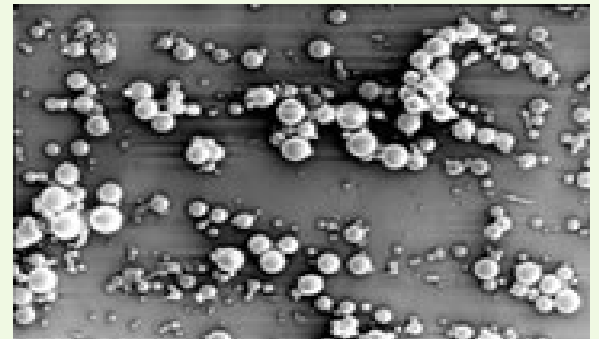


- 脂质体在动物细菌性疾病的防治方面也有较广泛的应用。
- 王霞等（**2007**）进行了硫酸阿米卡星脂质体注射液对猪大肠杆菌的疗效试验，结果表明，硫酸阿米卡星脂质体高、中剂量治疗猪大肠杆菌的效果优于硫酸阿米卡星，差异显著。
- 宁建龙等（**2008**）进行了硫酸阿米卡星脂质体注射液对猪细菌性疾病的疗效研究，结果表明硫酸阿米卡星脂质体对猪的大肠杆菌病、链球菌病、巴氏杆菌病（猪肺疫）和猪传染性胸膜肺炎（猪放线杆菌病）的治愈率显著高于硫酸阿米卡星，且硫酸阿米卡星脂质体还具有用药剂量小、药效时间长和药物残留低的特点。
- 此外，杨士章等（**2008**）报道了猪生长激素（**pGH**）脂质体对育肥猪缓释作用的效果，注射**pGH**脂质体能够提高猪的日增重（ **$P < 0.05$** ）和末重，显著降低料肉比（ **$P < 0.05$** ），试验组血清中胰岛素样生长因子1（**IGF-1**）水平显著高于对照组（ **$P < 0.01$** ）。



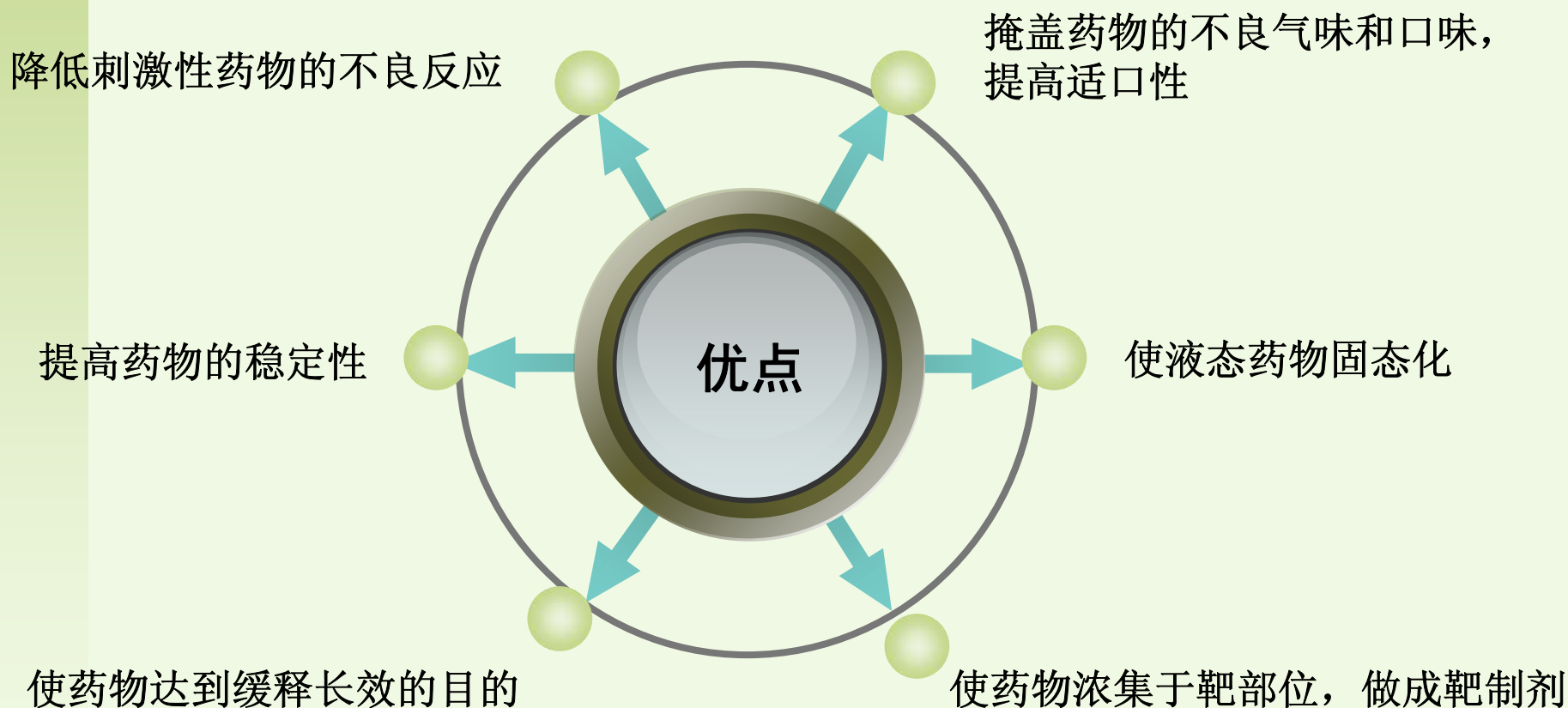
四、微囊剂

- 微囊化技术指利用天然的或人工合成的高分子材料作为囊材，将固态或液态物质包裹制成半透性或封闭药库（微囊或微球）的技术。
- 微囊系利用天然的或合成的高分子材料作为囊膜将药物（固态或液态）作囊心物包裹而成为药库型微小胶囊。微囊的粒径为1~500微米，通常为5~200微米。
- 微球系将药物溶解或分散在聚合物材料基质中形成的球状微粒分散系统，常见的微球粒径多在1~40微米间。





(一) 药物微囊化后的优点





（二）微囊化技术的应用进展

- 第一个微囊产品是1936年大西洋海岸渔业公司在液体石蜡中制备的鱼肝油明胶微囊；1949年，Wurster发明了微囊的空气悬浮法，改进了药物的总包衣过程；20世纪50年代NCR公司将微囊化技术用于“无炭复写纸”的生产。
- 微球是上世纪八十年代发展起来的新型给药载体，将药物制成微球后，能被器官组织网状内皮系统吞噬，集中于靶部位缓慢释放药物。
- 破伤风类毒素微球注射剂是第一个被WHO批准的疫苗微球注射剂，动物试验表明，一次注射分两次脉冲释药，第一次即开始的突释，另一次在注射后3~11周释药，接种该微球后，动物体内产生比溶液剂更高的抗体水平。



- 微囊和微球凭借着它们具有提高药物稳定性、生物相容性以及赋予药物靶向性及缓释、控释性等一系列优越的性能,不仅在人类医药界而且在动物医学领域得到了越来越广泛的应用。
- 任恩郡等（**2006**）进行了微囊化复合型益生菌对保育猪的增重试验，结果显示，复合型益生菌微囊与普通益生菌制剂日增重比对照组分别高**21.63%**、**7.94%**。
- 郭海涛等（**2007**）研究了不同剂型吉他霉素对断奶仔猪生产性能的影响，结果发现微囊化吉他霉素在改善生长性能方面效果好于普通颗粒制剂。
- 李锐等（**2008**）制备了恩诺沙星明胶微球，恩诺沙星明胶微球载药量为**20.67%**、包封率为**43.62%**，释药 $t_{1/2}$ 比原药延长了约**6**倍，兔体内分布试验表明具有明显的肺靶向性。



五、中西药复方制剂

西药与中药在治疗疾病时都有自己的特点与局限性

西药

西药结构明确，由单一的或有限的几个化合物单体组成，作用于体内特异的靶点，药效快而明显，但副作用较大，无法有效治疗慢性病。

中药

中药成分复杂，作用于多个不同的靶点而产生协同、放大的作用，以整体的观念治疗病症，但是难以达到西药的速效、高效，对于病程短的疾病往往效果不佳。



中西药复方制剂的应用进展

- 中西药复方制剂可以将西药的速效和中药对机体的全面调理结合起来，取得协同效果。
- 合理配伍的中西复方药物以其自身的优势将会成为继中药、西药、生物制品之后的又一药品大类。
- 从目前的趋势来看，关于中西药复方制剂治疗动物疾病取得良好效果的报道逐年增加，显示了较强的活力。



- 和翀翼等（**2008**）通过复制大鼠子宫内膜炎模型，应用自制中西药复方乳剂进行治疗，中西药复方乳剂明显降低了大鼠子宫内细菌浓度、种类，明显减轻了子宫的病理变化，起到了良好的治疗作用。
- 武瑞等（**2008**）人应用中西药复方乳剂对子宫内膜炎奶牛进行临床治疗试验并测定血清中**NO**、**SA**、**MDA**含量及**SOD**、**NOS**的活性。结果表明,中西药复方乳剂明显降低了血清中**NO**、**SA**、**MDA**含量及**NOS**活性，同时使血清中**SOD**活性得到提高。



- 在畜禽大肠杆菌病的防治方面，王铭杰等（2008）报道了中西药复方制剂对仔猪大肠杆菌病的治疗试验，使用自制中药复方制剂，对人工感染仔猪大肠杆菌引起的腹泻猪进行治疗，试验组与对照组比较差异极显著（ $p < 0.01$ ），说明中西药合剂对猪的腹泻病有较好的治疗作用。
- 李秀军等（2008）自2004～2007年，采用中西药结合方法治疗家兔大肠杆菌病3600例，治愈3060例，治愈率85%，效果理想。
- 唐少刚（2007）报道了应用中西药结合法治治疗鸡大肠杆菌病试验，硫酸安普霉素+复方白头翁散抑菌圈直径比两者单用都要大，临床试验显示中西药结合法治治愈率为98%。



- 在动物的寄生虫病防治方面，中西复方制剂也显示了良好的疗效。
- 李春生等（2003）用氯苯胍、喹乙醇、中草药粉剂制成中西药复方制剂，治疗人工感染球虫的家兔，在短期内喂饲15天就可控制因兔球虫病及继发感染引起的幼兔死亡，使死亡率由30.9%下降到1.95%，并能使感染球虫卵囊迅速消失，同时具有明显的增重效果。
- 董发明等（2005）利用0.5%地克朱利与几味中药组成复方制剂，对人工感染鸡球虫病的60只罗曼蛋鸡进行治疗试验，复方制剂中剂量组比单纯西药组的抗球虫指数高出31.92，差异显著($P < 0.05$)。



六、结语

- 药物的剂型能改变药物的作用性质、消除速率或降低毒副作用，一个好的原料药还必须有一个好的剂型才能充分发挥其疗效。
- 国外兽药研发特点之一是一种原料药配以多种剂型，原料和制剂的比例一般是1：5~1：7，如普强公司有林可霉素预混剂、注射剂，林可霉素与大观霉素制成的复方灭菌注射液、可溶性粉剂、预混剂，与磺胺二甲嘧啶制成的复方预混剂等剂型；而在国内目前原料和制剂的比例只有1：2~1：3，可见我国兽药剂型和制剂种类非常单一。



- 国内兽药市场目前已经趋于饱和，处于供过于求的状态，通过**GMP**改造的企业普遍增加了车间和设备，生产规模扩大很多倍，在这种供大于求的薄利时期，企业只有通过不断研发推出适应市场需求且具有良好治疗效果的药物新剂型，才能在在兽药行业中脱颖而出，走出国门，走向世界。



Thank You !