

兽药科技创新发展趋势和对策研究

顾进华

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2016-06-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2016) 08-0057-05 [中图分类号] S851.66

[摘要] 分析了兽药科技创新发展中存在的问题,研究了农业转型升级进程中兽药科技创新的方向和重点领域,提出创新兽药科技体制机制,创新发展模式,创新用药理念,创新疫病诊断、防控技术和产品的概念,为预防、控制、净化和消灭动物疫病提供“优质、高效、安全”的技术和产品。

[关键词] 兽药;科技创新;发展趋势;对策

作者简介: 顾进华,副研究员,从事兽用中药研究、兽药评审与标准、兽药职业技能鉴定等工作。E-mail: gujinhua@ivdc.org.cn

平均 $t_{1/2}$ 为 (13.53 ± 6.20) h, AUC 为 (12.10 ± 2.97) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, T_{max} 为 (0.2 ± 0.1) h, C_{max} 为 (5.12 ± 1.55) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 相对于参比品的平均相对生物利用度为 $(101.7 \pm 25.8)\%$ 。药动学研究结果表明,托芬那酸注射液肌肉注射给药托芬那酸自注射部位吸收迅速,受试产品和参比产品 15 min 时均达到最大血药浓度;体内消除较缓慢,24 h 均能检测到血液中的药物浓度,达到了长效的目的。

本次实验严格遵守药动学实验要求规范展开,根据生物等效性分析标准,采用常用的双单侧 t 检验和 95% 可信区间统计分析方法来评价和判断药物间的生物等效性;结果符合国内仿制药生物等效要求。通过对国产托芬那酸注射液肌肉注射给药在犬的药动学特征研究,不仅对指导临床合理用药、新药评价、个体化给药及预测药物在犬体内的消除动态、蓄积特性和残留消除规律等具有重要的参考价值;同时药动学研究成果还可用于指导优选给药方案、新药设计、改进药物剂型,对提供高效、长效、低毒、低副作用的药物制剂具有重要指导意义;为国产托芬那酸注射液的研制以及上市提供重要参考依据。

参考文献:

[1] Anthony P, Kristin M, Scott B. Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. AJVR, 1998, 59(11):

1441-1446.

- [2] 付海宁,王巧玲,殷生章. 托芬那酸的药理毒理研究[J]. 中国兽药杂志,2010,44(8):52-56.
- [3] Yun PyoKang, JinYu, Yoonyoung Huh, et al. Development of high performance liquid chromatography - ultraviolet detection method for screening mebendazole, clorsulon, diaveridine, and tolfenamic acid in animal - based food samples[J]. Drug Test. Analysis, 2014, 6(3):246-256.
- [4] 李龙飞,李宇琛,吴天兴,等. 犬血浆中托芬那酸高效液相色谱检测法的建立[J]. 中国兽药杂志,2016,50(6):52-55.
- [5] 梁文全. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006.
- [6] 李忠生,冯秀娟,王智群. 托芬那酸肌注后在犬体内的药物代谢动力学研究[J]. 畜牧与兽医,2016,2:67-70.
- [7] J Stenderup, JEriksen, SBols PedersenL, et al. Pharmacokinetics of tolfenamic acid in patients with cirrhosis of the liver[J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 1985, 28:573-579.
- [8] Kruszezwska, H, Zareba, T, Tyski, S. Search of antimicrobial activity of selected non-antibiotic drugs[J]. Acta Poloniae Pharmaceutica, 2002, 59: 436-439.
- [9] Landonib M. F, Cunningham F. M, Lees P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves[J]. Research in Veterinary Science, 1996, 61: 26-32.
- [10] Jaussaud P, Guieu D, Bellon C, et al. Pharmacokinetics of tolfenamic acid in the horse[J]. Equine Vet J Suppl, 1992, 11: 69-72.
- [11] Sidhu P K, Landoni M F, Lees P. pharmacokinetics and pharmacodynamics interactions of tolfenamic acid and marbofloxacin in goats[J]. Research in Veterinary Science, 2006, 80:79-90.
- [12] datasheet. Tolfedine 4% w/v Solution for injection for dogs and cats, App. No: 00604/2008 CRN 7004895, November 2009, Vm 08007/4048 VPA 10983/19/1.

(编辑:侯向辉)

Research of Development Trend and Countermeasures of Veterinary Medicine Science and Technology Innovation

GU Jin - hua

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Abstract: Analysis of the problems in the innovation and development of veterinary medicine science and technology, research on the direction and key areas of veterinary science and technology innovation in the process of agricultural transformation and upgrading, put forward suggestions, innovation of scientific and technological mechanism of veterinary medicine, innovation development model, innovative medication concept, innovative standardization technology of veterinary drug production and inspection, provide 'high quality, high efficiency and safety' technology and products to prevent, control, purification and eliminate animal epidemics.

Key words: veterinary medicine; science and technology innovation; development trend; countermeasures

改革开放以来,我国兽药科技事业取得了长足的发展,但是,兽药行业重大、关键和长期性问题难以持续攻关,具有自主知识产权的科技创新成果供给不足,兽药科技进步对供给侧结构性改革支撑仍显乏力。

在农业“调结构、转方式”,提质增效的大潮中,如何实施创新驱动发展战略,拓宽创新思路,确定兽药科技创新重点方向和领域,对于保障养殖业健康发展,保障动物源性食品安全具有重要意义。

1 兽药科技创新发展中存在的问题

1.1 兽药科技体制机制仍不能适应发展需要 新一轮科技体制机制改革以来,国家各类科技计划聚焦重大需求,科技项目立项采取部级联席会议决策制,产业部门需求很难上升为国家重大需求。兽药科研的问题导向、产业导向不够,直接制约科技与经济的紧密结合。

兽医药科研院所和高等院校是源头创新的主力军,但研制的产品对市场需求的针对性不强;生产企业的研发投入逐年增长,创新能力不断提升^[1],但还没有真正成为创新的主体;作为技术支撑的事业单位定位不明确,科研及成果转化与公益性服务职能不协调。中央和地方各类兽药科研单位竞争有余、协作不足,难以形成跨部门、跨单位、跨学科的资源整合与协同创新。

1.2 兽药产品和技术原始创新不足 1987 - 2015年,农业部组织新药审评的29年以来,我国批准新兽药990种,其中,生物制品478种、化学药品423

种、中药89种;按类别分,一类新兽药仅36种(生物制品25种,化学药品7种,中药4种);二类、三类新兽药共467种;四类、五类药都是化学药品和中药,共487种。近10年来研发成功的新兽药分类统计见图1。

兽药研发缺少原创性的自主知识产权产品,研发成功的一类新兽药很少,主要集中在二类以下新兽药。生物制品研发,对兽医微生物菌毒种这个关键和基础重视不够,自行分离、鉴定和成功培育优良制苗毒株的少,借鉴和借力的多;化学药品研发,在构建、筛选具有活性的新化合物方面空间小、合成难度大,主要靠仿制国外技术;中药研发,临床组方研究少,部分依靠移植医药卫生部门技术,群防群治适用性不强。

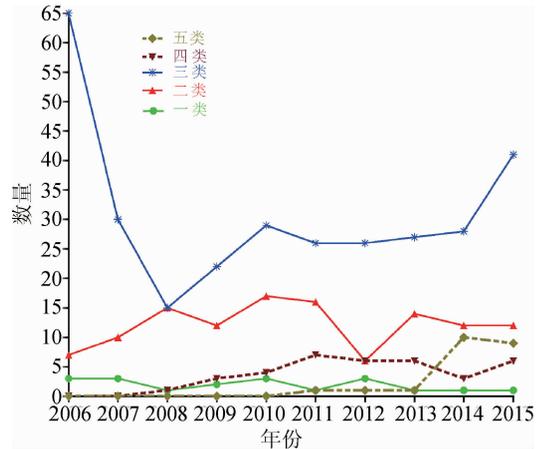


图1 2005 - 2015 年研发成功新兽药分类统计

1.3 产品研发同质化趋势明显 企业创新能力不足,多数生物制品企业通过购买研发机构的技术进行产品转化。兽药新产品上市以后,仿制品跟风情况严重^[2]。以 2003-2015 年批准的鸡新城疫与法氏囊、支原体肺

炎、减蛋综合症、禽流感等互相组合研制的联苗为例,新-流、新-支、新-法、新-支-减、新-支-流、新-支-减-流等品种和数量众多,仅新-支-流就有 13 个新制品,有关统计见表 1。

表 1 2003-2015 年研制成功的新城疫有关联苗

兽药	新-支-流	新-支-减	新-支-减-流	新-支	新-流	新-法	新-支-法
批准数量(个)	13	9	9	9	8	5	2

1.4 产品结构不尽合理 疫苗种类多,但是缺少能用于养殖场疫病净化相关的疫苗产品,难以适应畜牧养殖业结构调整的需要。

商品化的疫苗^[2]。兽药粉散剂、预混剂多,靶向制剂、透皮剂等高剂型稀少。抗菌药等治疗药物多,预防保健药少。根据中国兽药协会的《兽药产业发展报告》^[3],分析 2015 年各类兽药市场份额数据,从中可以窥见一斑。

水产用疫苗、宠物专用疫苗或药物匮乏;草食畜疫病疫苗研究不全面;鸡白痢、禽脑脊髓炎、关节炎和霉形体病等严重危害畜牧业生产的疫病,还没有有效的疫苗;除鸡球虫病外,其他寄生虫病没有

2014 年各类兽药市场份额数据统计见表 2、表 3、表 4。

表 2 2014 年生物制品市场份额统计表

兽药	猪	牛羊	禽	犬猫	合计
疫苗	45.73(国产) + 5.25(进口)	15.07	34.22(国产) + 1.89(进口)	0.62(进口)	102.78
诊断试剂等	3.03	0.07	2.47		5.57

表 3 2014 年化学药品市场份额统计表

兽药	抗微生物	抗寄生虫	解热镇痛抗炎	水产用药	消毒剂	其他	合计
原料药	78.78	9.24	0.56		0.68		89.26
化学药品制剂	123.26	17.25	3.01	8.9	8.9	14.1	175.42

表 4 2014 年中药市场份额统计表

兽药	散剂	注射液	口服液	颗粒剂	片剂	丸、酊、浸膏剂等其他剂型	合计
中药制剂	24.53	4.88	9.51	4.1	0.46	0.28	43.76

1.5 生产工艺和制剂技术仍较落后 疫苗制剂技术与国外产品比还有不小差距。“耐热疫苗”不耐热,国产白油迟迟不能替代进口产品,疫苗佐剂研究水平有待提高,疫苗外源病毒问题尚未全面解决,菌苗生产工艺有待深入挖掘。

动物,替代方法研究缓慢;中药检测手段和指标难以反映中药质量和功效;兽药处方外非法添加物检测方法不够系统,还存在较大风险。

中药大多为散剂,剂型单一。中药现代化偏离中医药理论导向,其生产工艺和质控指标研究与疗效关联性差。

2 兽药科技创新发展对策及重点任务

1.6 产品质量控制技术有待进一步提升 部分企业还没有自觉用兽药生产质量管理规范(GMP)来保障产品质量;外源病毒检测等生物制品检测技术有待继续完善;疫苗效力检验等仍要使用大量实验

兽药科技要抓住动物疫病防控和食品安全领域关键,解决制约农业发展的瓶颈问题。在兽药科技体制机制、发展模式、用药理念,以及疫病诊断、防控技术和产品等方面实现创新,推动兽药产业转型升级。促进前沿技术、理论和自主知识产权成果创新,推动兽药科技从过去的跟跑、并行向超越、引领转变。

2.1 创新体制机制,激发兽药创新活力 在新的

科技体制改革中,有效发挥兽医兽药行业部门作用。充分考虑兽药对动物疫病防控和公共卫生安全的保障作用,在国家重大科技计划需求征集、指南编制、项目评审、组织实施、监督评价中,强化行业主管部门的作用,发挥各类兽药科技单位技术优势,破解以技术支撑单位为职责的事业单位科技创新困境。

完善兽药科研体系和主体结构,倡导适度竞争,改变中央、地方科研单位都“顶天立地”,研究领域“上下一般粗”,竞争有余、协作不足的局面,构建集中力量办大事的体制机制。稳定支持中央科研单位基础性、长期性科研项目;鼓励地方科研单位、社会机构开展应用研究和技术开发;充分发挥企业在兽药科技创新、成果转化中的重要作用。

落实“促进科技成果转化法”,尽快制定切合农业科技工作实际、操作性强的实施细则,激励和调动科研人员积极性。使各类国家设立的研发机构都能发挥所长,享受到创新驱动发展的阳光雨露,实现农业科技创新的万马奔腾。

2.2 创新升级兽药“政产学研用”相结合发展模式

从2006-2015年新兽药研发注册的单位情况来看,联合研发成为趋势,兽药生产企业与高等院校、技术支撑型事业单位、科研机构,通过共同立项研究或者技术转让等形式开展创新。“产学研”相结合已成为兽药科技创新的主要模式。在市场为王、产品定制需求日盛的新形势下,要发挥政策宏观调控作用,加强市场需求导向,发挥企业主力军作用,将兽药科技创新“产学研”相结合模式升级到“政产学研用”新模式^[4]。

2.3 创新兽药管理规则,建立注册新机制 修订“兽药注册办法”,合理区分工艺改进、辅料或佐剂变更的注册与变更注册界限,切实解决新药不新的问题。鼓励开展自主知识产权产品研发。

创新兽药审评规则,按照各类兽药特点制定审评规则要求和研究指导原则,特别是要创新建立符合中兽医理论和中兽药的特点的审评规则。强化药物在饲料中的添加管理,促进药物饲料添加剂与饲料添加剂有序、协调发展。

发挥企业创新主动性和能动性,加强一类新药开发。深入开展流行病学调查,把握动物疫病动向,加强兽医微生物的分离、鉴定,以及制苗毒株培育和细胞驯化研究工作,加强活性新化合物筛选和合成技术研究,加强中药制剂研究,突出原始创新,

打造自主知识产权产品。

2.4 创新用药理念,调整兽药产品结构 为降低耐药性风险,降低抗生素残留造成的危害,世界各国纷纷在食品动物饲养过程中实行“禁抗”、“限抗”政策,欧盟取消了饲料促生长抗菌药物^[5]。我国农业部出台遏制兽用抗菌药滥用的“全国兽药(抗菌药)综合治理五年行动方案(2015-2019)”,并决定在食品动物中停止使用洛美沙星、培氟沙星、氧氟沙星、诺氟沙星^[6],这是符合我国国情的“减抗”措施。按照“科学、合理、安全”使用兽药原则,逐步减少抗生素,特别是人畜共用抗生素的使用,急需研制兽医专用抗菌药物,并加强多肽、干扰素、微生态制剂、酶制剂等的研究,依靠动物专用药剂和药物饲料添加剂“替抗”,填补几百亿市场缺额。

中药具有药效整体性和药源天然性的特色和优势,对人类身体有害的药物残留较少^[7],兽用中药值得大力开发。挖掘兽药古方、验方,对利用近代兽医典籍处方发现代制剂的,有针对性地放宽药理、毒理资料要求;加大提取物研究力度,创制符合群防群治需要的现代中药制剂;扩大植物性药材药源,开展药材粉末、提取物等多种形态的中药饲料添加剂研究,确保长期添加安全有效。

2.5 以需求为导向,创新疫病诊断、防控技术和产品 瞄准畜禽标准化规模化健康养殖新需要,适应养殖业转型升级和结构调整新要求,创制高效优质的动物疫病防控技术和产品,加快具有自主知识产权的重大兽药科技创新。

重组亚单位疫苗、基因缺失苗、活载体苗、表位疫苗、核酸疫苗等基因工程疫苗安全性好、质量均一、生产成本低,适合开发多价苗和联苗,应成为新型疫苗的研发重点开发方向。按中长期动物疫病防控规划,瞄准重大动物疫病和人畜共患病净化需求和消灭计划,开发新型疫苗,如猪瘟标记疫苗、小反刍兽疫标记疫苗等。继续加大多联、多价、多组份疫苗研究,进一步满足一针防多病的疫病防控需求。

加强动物疫病诊断技术和标准化诊断试剂研发,满足国家重大动物疫病强制免疫、监测与流行病学调查需要。

抓住畜牧业结构调整和宠物饲养兴起的契机,研发适销对路的新产品。加大多肽疫苗、抗病毒肽、抗菌肽等多肽药物研发力度^[8]。大力开展化学

药品复方制剂、中西复方制剂研究;加强宠物和水生动物用药的开发。

2.6 加强兽药生产工艺和制剂技术研究 为满足畜牧业生产需要,化学药品和中药制剂技术从传统“粉、散剂”发展到“预混剂、颗粒剂、口服液、可溶性粉剂、灌注射”等。

现代药物制剂技术飞速发展,可充分运用固体分散、包合、微型包囊、脂质体制备、乳化、纳米技术等^[9],研究控释、缓释、靶向技术,研制高效、长效、低残留、安全的兽药新制剂,研究符合环境安全和生态安全的消毒剂;应用中药提取、超微粉碎等技术,研制透皮吸收、穴位注射等中药新制剂;借鉴国际先进技术和设备应用经验,改进兽药生产工艺,提高产品收率及产品质量。

加强疫苗制剂技术研究。广泛应用微载体、全悬浮培养、纯化浓缩等先进技术,淘汰落后工艺;开发免疫佐剂、免疫增强剂、抗原保护剂;开展口服疫苗等新剂型研究。推动“生物制品”向“生物制剂”转型,满足国际、国内市场竞争需要。

2.7 创新兽药生产、检验的标准化技术 在兽药检测与质量控制等公益性技术上开展创新,满足兽药“创优、打假”需求。创新兽药质量全程控制理念,完善兽药规模化、标准生产技术规范;创新生物制品效力、安全检验替代方法,开展猪瘟、口蹄疫、狂犬疫苗等检验替代方法研究;开展动物疫病疫苗标准检验用毒株的制备与鉴定、原辅材料质量控制、SPF鸡(胚)病原微生物检测方法研究;创新中药综合检测技术;系统开展兽药处方外非法添加物检测方法研究,重点控制禁用兽药和人用抗菌药等风险物质;创新兽药残留高通量快速检测技术;创新标准物质研制。

2.8 利用大数据,开展兽药科技成果转化和技术

推广 建立成果转化和技术推广信息平台,利用大数据解决兽药科技创新“最后一公里”的问题,将兽药科技成果转化成为现实生产力。

发挥企业主动性,推动规范化、标准化、规模化生产技术的广泛应用;发挥政府和社会平台的综合影响力,对公益性较强的疫病防控、兽药检测技术进行推广,落实兽药质量标准、残留限量标准,推动行业整体的科技进步。

在农业转型升级进程中,通过创新发展驱动,促进兽药行业进步,为预防、控制、净化和消灭动物疫病提供“优质、高效、安全”的技术和产品,从而保障畜牧业健康发展,进而维护公共卫生安全,维护人类健康。

参考文献:

- [1] 冯忠武. 我国兽药产业现状及展望[J]. 兽医导刊, 2014(10): 21-24.
- [2] 才学鹏. 我国兽用生物制品产业发展现状与趋势[J]. 兽医导刊, 2015, (10): 29-30.
- [3] 中国兽药协会. 兽药产业发展报告 2015 年度[Z]. 2015.
- [4] 顾进华. 我国兽药科技创新与成果转化实践与问题研究[J]. 中国兽药杂志, 2016, 49(10): 1-4.
- [5] 徐士新. 国内外兽药研发与畜禽用药趋势[J]. 兽医导刊, 2015, (10): 33-34.
- [6] 中华人民共和国农业部. 在食品动物中停止使用洛美沙星、培氟沙星、氧氟沙星、诺氟沙星[Z]. 2015.
- [7] 曾振灵. 我国兽药研发现状与发展趋势[J]. 中国家禽, 2008, 30(11): 52-55.
- [8] 陈杖榴. 国内外兽药研发的动向与未来的思考[J]. 兽医导刊, 2010, (11): 46-49.
- [9] 李丽杰. 制剂新技术在兽药研发中的应用[J]. 中国畜牧兽医, 2008, 35(5): 98-100.

(编辑:陈希)