

内服给药制剂的产品设计 及其在饲料中应用和评价

华南农业大学兽医学院 黄显会

2015.11.27 广州·天虹宾馆

1. 三个声音——争论已久



■ 关于饲料中药物添加剂的使用

- 饲料添加药物，有益无害
- 全面禁止，发展无抗养殖
- 中国现阶段还必须使用，谨慎和科学使用

■ 饲料药物添加剂生产企业表现积极

- 普遍认为，饲料中添加抗菌药物历史悠久，给养殖业带来巨大进步和收益



History and Progress of Swine Production in USA

美国养猪生产的历史和进步

Highlights and Milestones of Advancements
in High Performance Swine Production in USA
美国高性能养猪工业发展的进步过程中的亮点和里程碑

1949年

- Broad industry use of antibiotics
行业广泛使用抗生素
Suppression and elimination of many disease conditions in swine
抑制和消除了猪群中的多种疾病的发病条件
- Use of Antibiotics is very important to animal well-being and performance
- 对于动物的福利和生产性能来说，使用抗生素是非常重要的

——Bud Harmon



饲料厂必须考虑猪的保健问题：

呼吸道的问题

寄生虫的问题

肠道病的问题

- 只有同时将三方面的问题都做好预防工作，才可能取得较好的饲养效果，尤其是寄生虫跟呼吸道的问题均为群体感染，其亚临床症状无时无刻不在影响动物的生长，而这种亚临床症状又是养殖户自身无法解决的。

海纳百川 诚信致远

24

■ 部分专家关注食品安全

➤ 全面禁止，发展无抗养殖

新闻首页 国内 国际 财经 企业 人物 专题 政策 会议 图片 视频 评论 饲料行情

首页 > 新闻 > 国内新闻 站内搜索:

民进中央：应禁止在饲料添加剂中使用抗生素

http://news.feedtrade.com.cn/ 2015-03-01 08:39:57 网易财经

导语：

网易财经2月28日讯 中国民主促进会中央委员会2015年全国政协提案建议，建立健全抗生素药物残留监控体系，完善动物源性食品安全法规，对使用抗生素的种类、剂量进行严格的限制和规范，把抗生素药物监控纳入法制管理轨道。禁止在饲料添加剂中使用抗生素，规范处方用药。

当前，养殖户不合理使用甚至滥用抗生素的现象，已构成我国畜禽产品的安全隐患，威胁餐桌安全，危害人类身体健康，亟需引起高度重视。养殖过程中添加抗生素，早已成为业内被默认为的“行规”。导致养殖业“滥用”抗生素药物的主要原因有：

一、为了防治畜禽疫病，养殖者在养殖过程中大量使用抗生素。

随着我国畜禽饲养集约化水平的提高、活体流通的增加，加上卫生条件差，畜禽疫病的发生较为频繁。面对严峻的疫病风险，许多养殖场（户）不得不加大违禁抗生素药物的剂量为养殖畜禽“下猛药”。同时，由于我国散户养殖占50%左右，其中很多人缺乏科学养殖技术和兽医知识，不了解抗生素的危害，仅凭经验饲养，凭感觉用药。

新华网 海南频道 >>正文

史贻云：禁止饲料中添加抗生素

2015-03-12 16:35 | 来源：新华网海南频道 - 减小字体 + 放大字体

千年佳耳粽 万家端午情

新华网海南频道3月12日电（师舜 郭信峰）抗生素的滥用和不规范饲养导致的食品安全风险已经成为政府和社会关注的焦点。如果不能解决我国农业的可持续发展问题，其后果不堪设想。然而，近年来食品安全事故频发，公众对国产食品安全性的信任度降到历史上的最低点。现实的情况不容乐观。

住琼全国政协委员史贻云指出，目前，我国年产20万吨抗生素，有近10万吨添加在饲料中，造成了肉食中的大量抗生素残留。央视记者联合水环境国家模拟重点实验室、北京师范大学水科院等机构的研究人员对我国部分地表水取样检测时发现，其中抗生素含量惊人！甚至在南京居民家中的自来水也有抗生素检出。

首页 新闻 军事 财经 娱乐 体育 汽车 科技 房产 教育 游戏 女人 生活 更多 ▾

首页 > 新闻 > 社会热点 > 正文

钟南山：养殖滥用抗生素 我不吃又肥又大的鱼

来源：羊城晚报 | 2015-03-08 07:32:01 |

分享到：



资料图片：钟南山

要改变“都能管、都不管”局面

☐ 畜牧产业发展无抗养殖

2015首届太阳鸟·畜牧产业无抗发展大会

时间：2015-04-21 至 2015-04-23

地点：南京,南京维景国际大酒店



会议介绍



会议日程



会议嘉宾



会议门票

[首页](#)>[商务会议](#)>[农业林业会议](#)>2015首届太阳鸟·畜牧产业无抗发展大会

分享到：     

早在1992年瑞士就禁止使用饲用抗生素，2006年1月1日起欧盟禁止对动物饲料中使用抗生素，2014年起美国食品药品监督管理局公布一份行业指导性文件，计划用3年时间禁止在牲畜饲料中使用预防性抗生素。

无抗生素添加，已经成为发达国家对未来畜牧产业发展的一项共识，“无抗”也已经成为中国畜牧产业发展的必由之路。《饲料工业》杂志社应行业发展的需求，举办首届“太阳鸟·畜牧产业无抗发展大会”，将邀请行业领导及国内外顶级学术专家共襄盛会，华山论剑，共同探讨当前

■ 行业专家的声音

➤ 中国现阶段还必须使用，谨慎和科学使用

《重新定位兽药抗生素——理想与现实》

2014-05-30 11:18 来源：爱猪网【原创】 查看：16811次

内容节选自“中国最具投资价值农牧产业链模式论坛”演讲/本网整理



演讲者：王建华，重庆大学生物工程学院教授

猪场科学合理用药

——谨慎使用抗菌药物

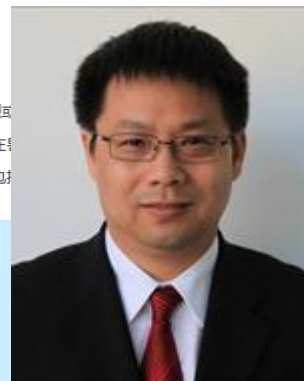
沈建忠

（中国农业大学动物医学院 国家兽药安全评价中心 国家兽药残留基准实验室）

滥用，造成世界范围内耐药性菌（虫）株的迅速增加。抗菌（寄生虫）药效力逐渐下降甚至对某些病原菌（寄生虫），进而影响其生产性能，因此，规范兽药及饲料添加剂的使用是生猪养殖业及肉制品行业健康发展的重要保障。兽药残留的相关法规，结合我国主要的猪细菌性疫病及临床用药特点，分析我国对猪用兽药的休药期的规定，期望能起指导作用。

的相关法规

物在应用兽药(包括药物添加剂)后，蓄积在体内，因兽药的使用而产生的耐药菌也包含在耐药菌中，危害主要表现在以下方面：毒性危害，包括过敏反应和免疫抑制作用。环境危害。



蛋等产品中的药物原型以及有耐药性突变作用。微生物危害-细菌耐药性

2. 养殖场和饲料企业的药物需求分析

□ 我们的养殖现状

- ⑩ 品种复杂：外三元、内三元、二元杂、土杂
- ⑩ 养殖方式复杂：全喂饲料（干喂、泡水）；饲料+农副产品或米饭
- ⑩ 养殖环境恶劣：
 - 环境消毒不严或根本不消毒，猪时刻处于病原菌环境中。
 - 免疫不合理或根本就不打疫苗，导致各种传染病滋生。
 - 驱虫不合理或根本就不驱虫。

□ 我们的养殖环境

■ 疾病压力大，病因复杂

- 传染病
- 细菌病
- 寄生虫病综合感染

疾病、死亡、营养消耗仍然是制约养殖效益的瓶颈！



□ 动物的抵抗力——环境和饲料

饲料中：

“辅助力量——抗菌药物等化疗药物”

“加药饲料”

- 附录一药物
- 附录二药物

“混饲给药”

- 处方药
- 治疗用途

怎样才能
做才能赚多
钱呢？



抗菌药物等药物治疗和应用是一个重要手段！

■ 我们怎么办？——“加药饲料”

- 使用广谱、高效的抗菌药物
- 方便使用、发挥高效的剂型

■ 抗菌药物的使用目的

- 抑制细菌消耗营养，保证饲料的利用，为你攒钱
- 抑制那些“要命”的微生物，保住猪的性命

该怎样才能
做才能赚多
钱呢？



3. 饲料中使用抗菌药物形势严峻

■ 国际环境压力越来越大

- 欧盟全面禁止在饲料中使用抗菌药物促生长用途
- 美国FDA指导下文件

■ 国内抗菌药物使用形势严峻

- 使用量大
- 过去一段时间，滥用严重

■ 欧盟步伐

- 1986年，瑞典全面禁止在畜禽饲料中使用抗菌药物，成为第一个不准使用抗菌药物作为饲料添加剂的国家
- 1997年，欧盟委员会决定所有欧盟成员国禁止使用阿伏霉素作为饲料添加剂
- 1999年7月和9月，欧盟委员会决定所有欧盟成员国禁止使用泰乐菌素、螺旋霉素、杆菌肽和维吉尼亚霉素等四种抗菌药物饲料添加剂
- 从2006年1月1日起，欧盟禁止黄霉素、效美素、盐霉素和莫能霉素等最后四种抗菌药物作为促生长饲料添加剂使用

■ FDA新政

- 2010年，FDA曾呼吁减少养殖业对抗菌药物的使用，2014年初公布了“最终版”指导性文件。
- 计划从2014年起，用3年时间禁止在牲畜饲料中使用预防性抗菌药物，从而最大限度地避免食用畜禽产品的消费者出现对抗菌药物的抗药性问题。
- 根据这份文件，美国食品药品监督管理局将敦促动物药业公司自愿性删除抗菌药物产品中有关促进动物生长、提高饲养效率的说明，今后这些抗菌药物产品将只能用于给动物治病，且需要接受相关监管才能使用

■ 国内化学药物使用量大，有滥用嫌疑

- 中国是抗菌药物使用大国，也是抗菌药物生产大国
 - 据估计，我国每年生产的抗菌药物原料大约为21万吨，出口3万吨，人均年消费量138克左右（美国仅13克）
- 养殖业是抗菌药物使用的重灾区
 - 专家推算中国每年生产的大约21万吨抗菌药物原料中有9.7万吨用于了畜牧养殖业，占年总产量的46.1%。
- 养殖业有滥用的嫌疑
 - 过去，由于我国养殖业从业人员文化和素质相对比较低，在追求最大经济利益的驱动之下，许多人便不顾社会责任和食品安全，在饲料中随意添加或超量添加抗菌药物

药物耐药性逐年增加，抗菌药使用压力山大

办中国最好的报纸

南方都市报

全国都市报综合竞争力第一 获国家新闻出版总署2015年11月24日 星期二 南都热线020-87388888

管不好家属和下属 9000多官员被问责

中纪委落实“主体责任”、“监督责任”释放反腐信号 A05 重点

MCR-1, 中国的“无敌细菌”?

一篇论文引发微信流言, 作者之一的华农副教授黄显会称MCR-1基因不是“超级细菌”, 这种耐药基因更不意味着无药可救 A08 大都会



MCR-1, 中国的“无敌细菌”?

一篇论文引发微信流言, 作者之一的华农副教授黄显会称MCR-1基因不是“超级细菌”, 这种耐药基因更不意味着无药可救

来源: 南方都市报 2015年11月24日 版次: AA01 作者: 贺蓓

南都讯 记者贺蓓 中国人体内发现对抗生素耐药性强“超级细菌”基因? 昨日, 一篇论文引发微信流言, 作者之一的华农副教授黄显会称MCR-1基因不是“超级细菌”, 这种耐药基因更不意味着无药可救。文章, 引发广泛阅读。

文章的源头是一篇学术文章。11月18日, 国际最专业、权威的医学杂志《柳叶刀》(The Lancet)的子刊《柳叶刀·传染病》发布了一则最新研究报告。研究发现, 在中国发现了应对多黏菌素类抗生素的MCR-1基因。研究结果出炉后, 有舆论称, MCR-1基因是人类所用抗生素中的“最后一道防线”有被攻破的风险。

昨日, 南都记者采访了文章作者之一华农兽医学院副教授黄显会。他说, 上述研究结果并不意味着目前所有抗生素。

黄显会还透露, 该耐药基因并非只在中国发现, 通过GeneBank比对, 目前在其他国家也有发现。全球很多研究机构联系课题组索取相关资料, 他们也正在当地跟进这个基因。

4. 现阶段饲料中药物添加的对策

■ 正确认识国外饲料“禁抗”

➤ 国外禁止促生长用途的抗菌药物的添加

- 关注耐药性问题：交叉耐药、多重耐药
- 主要不是兽药残留问题

➤ 没有禁止“加药饲料”

- 更多的促生长用途转为治疗用途，使用量增加
- 推行脉冲加药预防

■ 我国当前的养殖现状还不能一步到位，不可能全面禁止饲料中抗菌药物的添加

➤ 在中等饲养管理条件下，在畜禽料中添加10~30 ppm 抗菌药物

- 增重可提高7~15%
- 饲料转化率可提高6.6~15%
- 肉、蛋和奶的产量可提高9.7~25%
- 受胎率提高11~18%，繁殖率提高8~10%
- 有些还能减缓动物应激反应

Dr. Dewey et al 1999

■ 正确认识和科学合理使用抗菌药物是大势所趋

➤ 严格遵守国家相关管理规定，确保食品安全

- 《兽药管理条例》
- 《饲料和饲料添加剂管理条例》
- 《饲料药物添加剂使用规范》
- 《允许作饲料药物添加剂的兽药品种及使用规定》
- 《兽用处方药和非处方药管理办法》
- 《动物性食品中兽药最高残留限量》
- 《兽药休药期规定》

➤ 调整对抗菌药物的使用认识

- 抗菌药物不是万能的，不应该有万能的特色药物
- 预防使用广谱的、治疗使用窄谱的，尽量使用对症治疗
- 尽量使用动物专用抗菌药物
- 在不同阶段针对性的使用抗菌药物，小猪出生保育阶段、生长阶段和母猪使用
- 针对不同阶段、不同疾病侵袭使用抗菌药物

养猪生产者要保持有道德责任下继续使用
抗菌药物，保证猪群表现出最好生产性能

药物饲料添加剂

■ 国务院《饲料和饲料添加剂管理条例》规定：

- 药物饲料添加剂，是指为预防、治疗动物疾病而掺入载体或者稀释剂的兽药的预混物，包括抗球虫药类、驱虫剂类、抑菌促生长类等。
- 药物饲料添加剂的管理，依照《兽药管理条例》的规定执行。

■ 农业部《饲料药物添加剂使用规范》：分类

➤ 附录一，可在饲料中长时间添加使用

- 具有预防动物疾病、促进动物生长作用

➤ 附录二，仅是通过混饲给药

- 用于防治动物疾病，并规定疗程

■ 附录一

➤ 允许在饲料中使用的饲料药物添加剂33种

- 二硝托胺预混剂；马杜霉素铵预混剂；尼卡巴嗪预混剂；尼卡巴嗪、乙氧酰胺苯甲酯预混剂；甲基盐霉素、尼卡巴嗪预混剂；甲基盐霉素、预混剂；拉沙诺西钠预混剂；氢溴酸常山酮预混剂；盐酸氯苯胍预混剂；盐酸氨丙啉、乙氧酰胺苯甲酯预混剂；盐酸氨丙啉、乙氧酰胺苯甲酯、磺胺喹噁啉预混剂；氯羟吡啶预混剂；海南霉素钠预混剂；赛杜霉素钠预混剂；地克珠利预混剂；复方硝基酚钠预混剂；氨苯胂酸预混剂；洛克沙胂预混剂；莫能菌素钠预混剂；杆菌肽锌预混剂；黄霉素预混剂；维吉尼亚霉素预混剂；喹乙醇预混剂；那西肽预混剂；阿美拉霉素预混剂；盐霉素钠预混剂；硫酸粘杆菌素预混剂；牛至油预混剂；杆菌肽锌、硫酸粘杆菌素预混剂；吉它霉素预混剂；土霉素钙预混剂；金霉素预混剂；恩拉霉素预混剂

■ 附录二

➤ 商品饲料中不得添加的饲料药物添加剂24种

- 磺胺喹噁啉、二甲氧苄啶预混剂；越霉素A预混剂；潮霉素B预混剂；地美硝唑预混剂；磷酸泰乐菌素预混剂；硫酸安普霉素预混剂；盐酸林可霉素预混剂；赛地卡霉素预混剂；伊维菌素预混剂；呋喃苯烯酸钠粉；延胡索酸泰妙菌素预混剂；环丙氨嗪预混剂；氟苯咪唑预混剂；复方磺胺嘧啶预混剂；盐酸林可霉素、硫酸大观霉素预混剂；硫酸新霉素预混剂；磷酸替米考星预混剂；磷酸泰乐菌素、磺胺二甲嘧啶预混剂；甲砒霉素散；诺氟沙星、盐酸小檗碱预混剂；维生素C磷酸酯镁、盐酸环丙沙星预混剂；盐酸环丙沙星、盐酸小檗碱预混剂；噁喹酸散

常用猪饲料中的药物添加剂（附录一）

名 称	含量规格	用法与用量(1000kg 料中添加量)	休药期	商品名
维吉尼亚霉素预混剂	50%	10~80g	1(0)	速大肥
黄霉素预混剂	4%或8%	仔猪10~25 g, 生长、肥育猪5 g, 以有效成分计	0	富乐旺
阿美拉霉素预混剂	10%	4月龄以内200~400g, 4~6月龄100~200 g	0	效美素
恩拉霉素预混剂	4%, 8%	2. 5~20g, 以有效成分计	7	恩拉鼎
杆菌肽锌预混剂	10%或15%	4~40g(4月龄以下), 以有效成分计	0	益力素
金霉素预混剂	10%, 15%	25~75 g(4月龄以内), 以有效成分计	7	
盐霉素钠预混剂	5%, 6%, 10%, 12%	25~75g, 有效成分计	5	优素精 赛可喜
硫酸粘杆菌素预混剂	2%, 4%, 10%	仔猪2~20g, 以有效成分计	7	抗敌素

名 称	含量规格	用法与用量(1000kg 料中添加量)	休药期	商品名
吉他霉素预混剂	2.2%，11%，55%， 95%	促生长；5~55g防治疾病：80~330 g，连用 5~7天，以有效成分计	7	
那西肽	0.25%	鸡，1000克	3	诺农
牛至油预混剂	2.5%	预防 500~700g， 治疗 1 000~1 300g， 促 生长50~500g		诺必达
土霉素钙预混剂	5%，10%，20%	10~50g(4月龄以内)，以有效成分计		
喹乙醇预混剂	5%	1 000~2 000 g，禁用于体重超过35kg的猪	35	
阿散酸预混剂	10%	猪、鸡添加 1000g	5	
洛克沙肿预混剂	5%，10%	猪、鸡添加本品50g 以有效成分	5	

注：摘自中华人民共和国农业部农牧发[2001]20号“关于发布《饲料药物饲料添加剂使用规范》的通知”中《药物饲料添加剂使用规范》

饲料药物添加剂附录二

序号	名 称	备注
1	磺胺喹噁啉、二甲氧苄啶预混剂	
5	磷酸泰乐菌素预混剂	
6	硫酸安普霉素预混剂	
7	盐酸林可霉素预混剂	
11	延胡索酸泰妙菌素预混剂	
15	盐酸林可霉素、硫酸大观霉素预混剂	
16	硫酸新霉素预混剂	
17	磷酸替米考星预混剂	
18	磷酸泰乐菌素、磺胺二甲嘧啶预混剂	
19	甲矾霉素散	
20	诺氟沙星、盐酸小檗碱预混剂	
21	维生素C磷酸酯镁、盐酸环丙沙星预混剂	
22	盐酸环丙沙星、盐酸小檗碱预混剂	

各种药物添加剂的特性

■ 抗革兰氏阳性菌的药物促生长剂

- 抗菌相对较弱，使用成本相对较高，在目前的养殖环境下不是最好的选择

■ 既可预防G⁺引起的肠道病又可预防呼吸道病的抗菌促生长药物

- 比较针对目前养殖的问题，使用成本相对较低，组方常用药物

■ 抗G⁻菌的药物促生长剂

- 主要用在大肠杆菌压力较大的乳仔猪饲料中

■ 广谱的抗菌促生长剂

- 配伍组方最佳选择

■ 抗蠕虫饲料药物添加剂

抗革兰氏阳性菌的药物促生长药物

药名	抗菌特性	功能
杆菌肽锌	对G ⁺ 作用强大，对耐药性金黄色葡萄球菌、肠球菌、非溶血性链球菌也有较强作用，对少数G ⁻ 、螺旋体及放线菌也有效	促进动物生长 预防疾病
维吉尼亚霉素	对G ⁺ 有效，对动物肠道内菌群有影响，减缓肠道蠕动，黄色素吸收的作用	促进动物生长。 防治猪痢疾、鸡坏死性肠炎等
恩拉霉素	抗G ⁺ ，特别是对肠道内的有害梭菌有很强的抑杀作用；长期使用不产生耐药，也不与其他抗菌药物产生交叉耐药	主要促进动物生长，提高饲料转化率
黄霉素	抗菌谱窄，抗G ⁺ ，对G ⁻ 弱 与其他抗菌药物不产生拮抗，可与多种抗球虫药配伍使用	促进动物生长，提高饲料转化率
阿美拉霉素	对G ⁺ 抑菌，几乎不被消化道吸收，在动物产品中不被残留	促进动物生长，提高饲料转化率
那西肽	对G ⁺ 特别是对葡萄球菌有较强的活性，但对G ⁻ 作用较弱细菌对其不易产生耐药性，与其他抗菌药物不产生交叉耐药性	促进动物生长，提高饲料转化率

既可预防G⁺引起的肠道病又可预防呼吸道病的抗菌促生长药物

药名	特性	功能
吉他霉素	<p>对引起猪呼吸道疾病的猪肺炎支原体、猪鼻炎支原体等有很强作用。</p> <p>对大部分G⁺如金葡菌、产气荚膜梭菌、链球菌、化脓棒状杆菌、白喉棒状杆菌等亦有较强作用，特别是对耐药性金黄色葡萄球菌的效力优于红霉素。</p> <p>对少部分G⁻及其它如螺旋体、胞内寄生菌、立克次氏体等都有效</p>	<p>猪支原体肺炎（喘气病）、细菌性肺炎、萎缩性鼻炎等呼吸道病；密螺旋体、梭菌、大肠弯曲杆菌、胞内寄生菌等引起的下痢、肠炎。</p> <p>用做饲料添加剂时，促生长，提高饲料转化率</p>
泰乐菌素	<p>抗G⁺、部分G⁻、支原体和螺旋体，与红霉素等大环内酯类抗菌药物有交叉耐药</p> <p>饮水中若含较多铁、铜、铝等金属离子，会与它形成络合物而失效</p>	<p>促进动物生长</p> <p>预防猪弧菌性痢疾；在有萎缩性鼻炎病史的猪场，用此药可维持猪的增重和饲料转化率。</p>
林可霉素	<p>抗G⁺，对密螺旋体、部分放线杆菌和支原体也有效，对G⁻弱</p> <p>与青霉素类、头孢菌素类及四环素类抗菌药物间无明显交叉耐药性。</p> <p>经口服部分被消化吸收，排泄较快，</p>	<p>防治由猪密螺旋体引起的猪血痢和由鸡梭菌或其他敏感菌引起的坏死性肠炎。</p> <p>用于促进生长，提高饲料转化率</p>

抗G-菌的药物促生长药物

药物	抗菌特性	功能
硫酸 新霉素	<p>对G⁻作用强，对部分G⁺球菌也有一定的作用，主要敏感菌有葡萄球菌、大肠杆菌、变形杆菌、痢疾杆菌、沙门氏菌、结核杆菌和弧菌等</p> <p>毒性大，口服消化道吸收少，一般不超过总量的3%，在碱性生理环境中抗菌作用较强，因此在肠道中有较好的抑菌作用</p>	用于防治动物消化道细菌感染性疾病，还可用于促进生长
硫酸 粘菌素	<p>对G⁻有强大的作用效果，对G⁺无效果。</p> <p>对大肠杆菌、沙门氏菌、巴氏杆菌、布氏杆菌、弧菌、痢疾杆菌和绿脓杆菌等有效</p>	促进动物生长，提高饲料报酬，防止大肠杆菌、沙门氏菌等G ⁻ 引起的消化道疾病，提高幼畜成活率

广谱的抗菌促生长药物

药物	抗菌特性	功能
金霉素	对G ⁺ 、G ⁻ 、支原体、螺旋体、放线菌及某些原虫均有效。 不宜与多价金属离子（镁、钙、铝、铁、锌、锰等）的药物、饲料及乳制品共服	促进动物生长，防治疾病。 低剂量。降低死亡，提高增重和饲料转化率。 中、高剂量。猪链球菌面颊脓肿，钩端螺旋体病，细菌性肠炎及细菌性肺炎等
土霉素钙	对G ⁺ 、G ⁻ 、支原体、螺旋体、放线菌及某些原虫均有效；内服吸收不完全。在动物组织和蛋、奶中有残留；不宜与多价金属离子饲料及乳制品共服；与四环素类抗菌药物产生交叉耐药	低剂量：在疾病传播和逆境下降低死亡率。 中、高剂量：防治猪细菌性肠炎及细菌性肺炎。当疾病爆发时，可控制疾病的发展和降低死亡率。
喹乙醇	广谱抗菌。对G ⁻ 、G ⁺ 及密螺旋体均有效 口服吸收迅速，排泄也快，残留量高	促进猪生长，提高饲料转化率
阿散酸	广谱杀菌，特别是通过饲料添加用药对胃肠道病原菌作用良好，对肠道寄生虫有抑制和杀灭作用。	提高产蛋率和改善肉质 促进动物生长
洛克沙肿	抗球虫生活周期的第1天，直接作用于孢子；促进生长，提高饲料报酬和色素沉着	促生长剂

抗蠕虫饲料药物添加剂

药物	抗菌特性	功能
越霉素A	为畜禽专用驱线虫药，作用于虫卵期。 对G-和真菌也有一定的抑制作用。 与其他抗菌药物不产生交叉耐药，不易被消化，毒性小，动物组织中残留少	用于驱除猪消化道线虫，促进生长，提高饲料转化率
潮霉素B	为畜禽专用驱线虫药，防止成虫排卵，阻止幼虫生长。 与其他抗菌药物不产生交叉耐药，不易被消化，毒性小，动物组织中残留少。	用于驱除猪消化道线虫，促进生长，提高饲料转化率
芬苯哒唑	广谱抗虫。主要是干扰虫体能量代谢。	针对三阶段驱虫（虫卵、幼虫、成虫）
伊维菌素	广谱抗虫	主要针对线虫，体外寄生虫和皮螨

猪饲料药物添加组方实例分析

■ 饲料用药基本原则

- 守法：符合国家相关法规
- 安全：食品、动物
- 合理：组方合理，符合动物阶段生理需求
- 有效：剂量和耐药性

■ 药物组合形式

- 抗阳性菌+抗阴性菌
- 抗阳性菌+广谱
- 抗球虫组合

■ 教槽料阶段的主要病原因素及药物组合方案

➤ 主要病原因素

- G+: C-型产气荚膜梭菌
- G-: 大肠杆菌、沙门氏菌（副伤寒）
- 呼吸道病原：支原体
- 寄生虫：球虫（“十日龄腹泻”）

➤ 药物组合建议方案

- 金霉素缓释增溶颗粒+喹乙醇缓释颗粒+盐霉素
- 金霉素缓释增溶颗粒+喹乙醇缓释颗粒+硫酸黏菌素+盐霉素
- 吉他霉素+维吉尼亚霉素或杆菌肽锌+硫酸黏菌素

■ 乳仔猪阶段的主要病原因素及药物组合方案

➤ 主要病原因素

- G+: 痢疾密螺旋体、胞内劳森菌（增生性肠炎）
- G-: 大肠杆菌、沙门氏杆菌
- 呼吸道：支原体
- 寄生虫：鞭虫等体内寄生虫（蠕虫类）

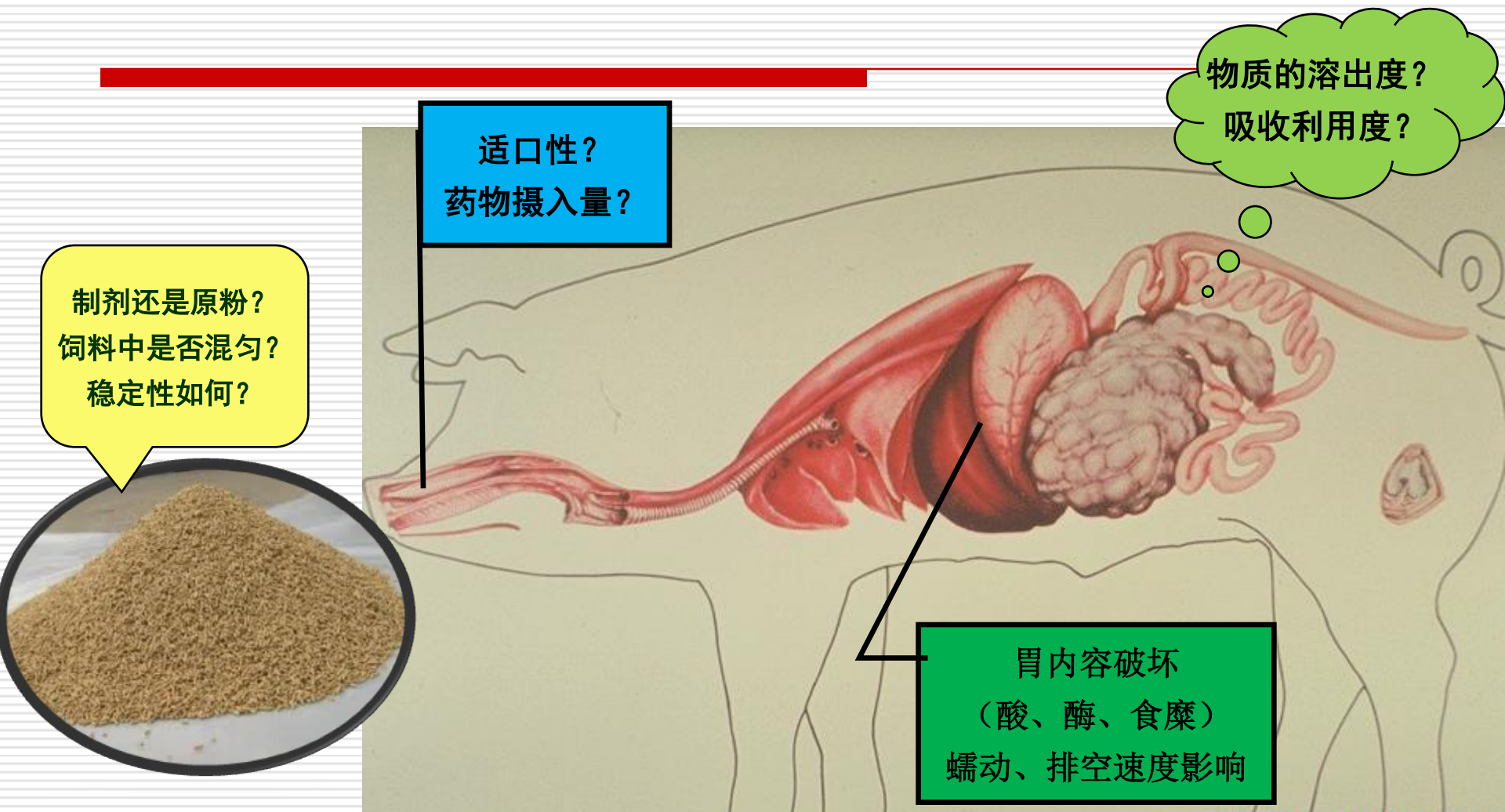
➤ 药物组合方案：

- 金霉素缓释增溶颗粒+喹乙醇缓释颗粒+芬苯哒唑或伊维菌素
- 吉他霉素+新霉素或抗敌素或喹乙醇+芬苯哒唑或伊维菌素
- 金霉素缓释增溶颗粒+喹乙醇缓释颗粒+硫酸黏菌素

5. 剂型设计对药物疗效的影响

药物剂型是药物发挥药效的载体
剂型设计是发挥药物作用的基础

影响药物内服吸收的因素有哪些？



内服药物制剂的技术要求

□ (1) 药物的掩味要求

⑩ 影响内服适口性的药物很多

- 化学药物：恩诺沙星、替米考星
- 中药提取物：穿心莲、黄连

□ (2) 内服时在胃肠道被破坏

⑩ 主要是发生水解反应

■ 大多数易水解的药物在胃酸中会降解或反应！

➤ β -内酰胺类：阿莫西林、头孢类

➤ 大环内酯类：泰乐菌素

➤ 磺胺类

➤ ○ ○ ○ ○ ○ ○

□ (3) 内服缓释与生物利用度的提高

⑩ 缓慢释放，到肠道末端仍在释放

⑩ 过胃肠溶，保证不被胃液破坏

⑩ 这是内服药物剂型和药效作用需重点解决的问题

➤ 吸收的速度与程度

混饲给药药效与药物制剂的剂型因素

□ 药物剂型与吸收

- 除静脉给药外，不论何种剂型、任何给药方式，
药物必须溶解于体液后才能吸收
- 溶解度小、溶出速度慢的药物常常存在吸收问题
- 药物的溶解度、溶出速度会直接影响药物在体内的
吸收与药物的生物利用度

药物的溶解度

□ 溶解度

⑩ 药物只有被溶解，才能透过胃肠道的生物膜

➤ 所以溶解度一直被认为是吸收过程中的一个限制因素，因此
在药物设计初期必须进行溶解度筛选

⑩ 根据药物的膜渗透性和所需剂量，就可以估计出
获得良好口服吸收所需要的最低溶解度

药物的溶出速度

□ 溶出速度(dissolution rate)

- ⑩ 是指在一定条件下，单位时间内药物溶解进入溶液主体的药量

□ 对于预混剂来说

- 药物在胃肠道内要经历崩解、分散、溶出，然后才能经上皮细胞吸收
 - 如果药物为**水溶性**，其崩解后可立即进入分散、溶出过程，从而迅速被吸收，此时**崩解是水溶性药物吸收的限速过程**
 - 溶解度较低的药物，药物从固体制剂中溶出速度很慢，其吸收过程往往受到药物溶出速度的限制，此时**溶出是难溶药物吸收的限速过程**
- 在这种情况下，药物的溶出速度直接影响药物的吸收，从而会对药物的**起效时间**、**药效强度**和**作用持续时间**产生影响

药物的吸收利用度

□ 吸收指数(An)

- ⑩ 吸收指数是指预测内服药物的基本变量，与药物的有效渗透率、肠道半径和药物在肠道滞留时间有关

$$An = \frac{P_{eff}}{R} \times t_{res} = \frac{t_{res}}{t_{abs}}$$

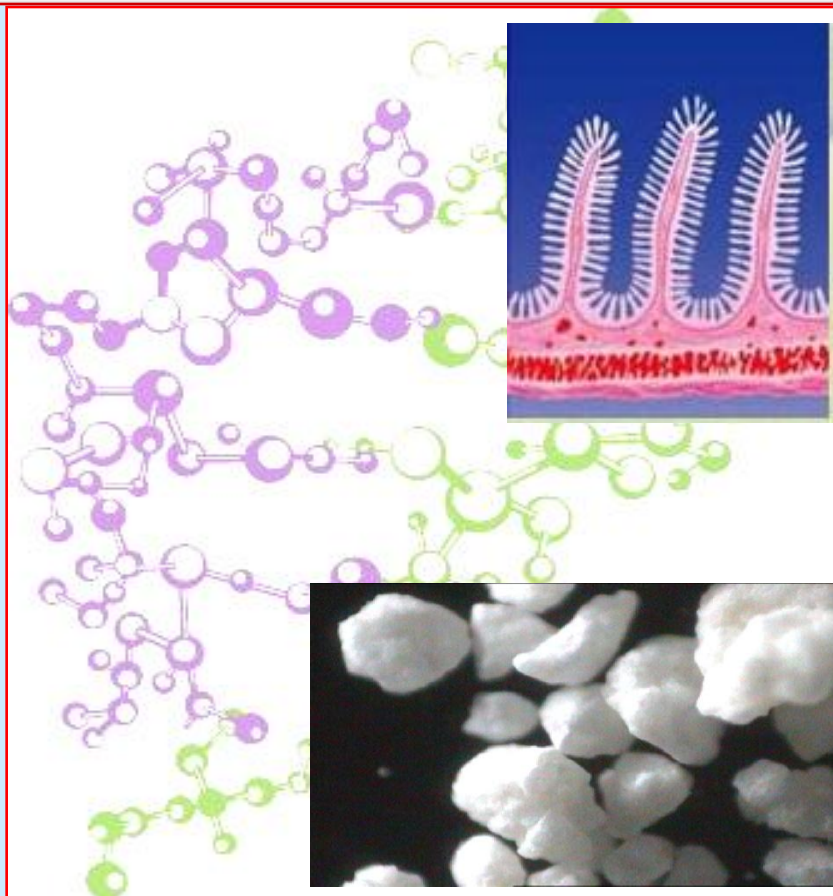
- 式中 P_{eff} 为有效渗透系数， R 为肠道半径， t_{res} 为药物在肠道滞留时间， t_{abs} 为肠道内药物的吸收时间

6. 新型兽用内服缓释制剂的产品设计

□ 解决方案

⑩ 颗粒制剂

⑩ 微型胶囊制剂



□ (1) 颗粒制剂

⑩ 主要通过崩解的延缓达到释放速度的延缓

⑩ 不能解决的是

➤ 适口性

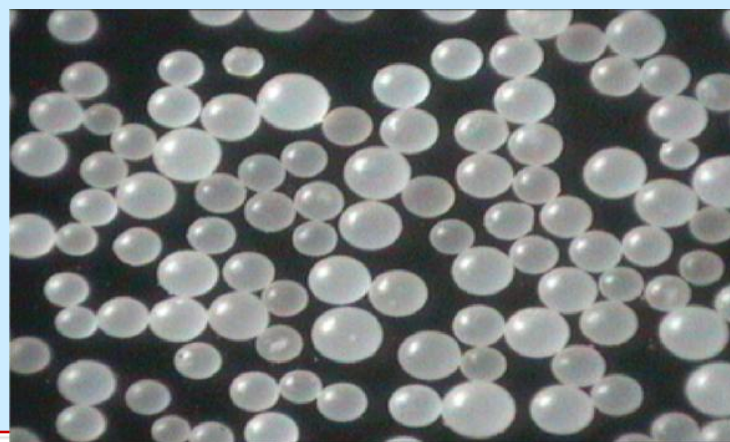
➤ 胃液的破坏（但一定程度上也可延缓）

□ (2) 微型胶囊制剂

⑩ 缓释颗粒

⑩ 掩味颗粒

⑩ 同步释放颗粒



□ 微型胶囊（microcapsule）

- ⑩ 简称微囊，系利用天然的或合成的高分子材料（囊材），将固体或液体药物（囊芯物）包裹或镶嵌在一起形成的直径1~5000 μm 的微型胶囊

➤ 如维生素 A、D、E 微囊

- ⑩ 微囊可实现缓释而延长药效、提高药物的稳定性或掩盖药物的不良气味
- ⑩ 复方制剂可以达到同步释放

□ 微型胶囊制剂实现“过胃肠溶”！

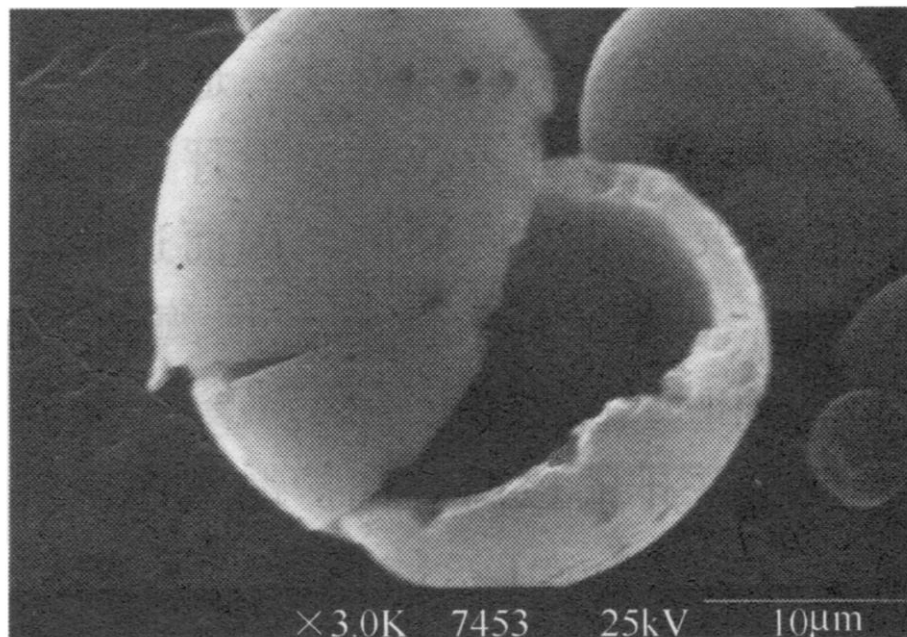
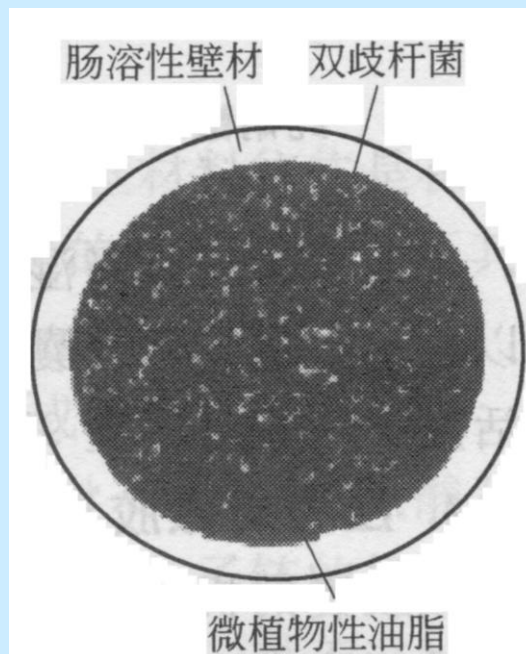
- 肠溶包衣材料

- 延迟药物崩解

实现缓释、靶向功能！

微囊化颗粒制剂的两种主要实施手段

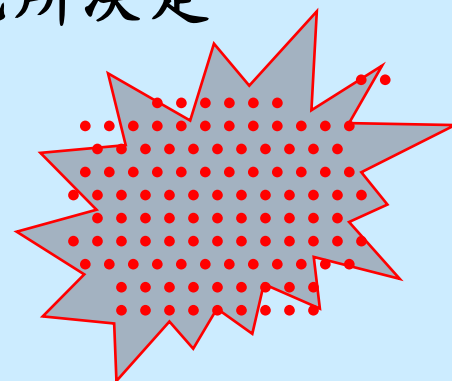
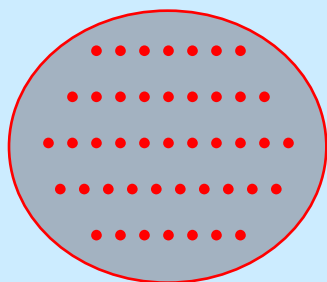
□ 包被型



微囊化颗粒制剂的两种主要实施手段

□ 骨架型

- ⑩ 又称镶嵌型，药物和载体以分子态融合在一起
- ⑩ 一般药物的质量小于载体的质量，故最终的外观形状是由载体的性质和生产工艺所决定



7.肠道缓释制剂技术的革新应用

- 金霉素缓释增溶颗粒？
- 喹乙醇缓释颗粒
- 氟苯尼考缓释颗粒
- 替米考星缓释掩味颗粒
- 泰妙菌素缓释颗粒
- 阿莫西林肠溶缓释颗粒
-



(1) 饲用金霉素缓释增溶颗粒型预混剂

□ 金霉素的剂型

- ⑩ 饲用金霉素
- ⑩ 盐酸金霉素可溶性粉

□ 共同特点

- ⑩ 主要成分：金霉素
- ⑩ 给药途径：内服（混饲、饮水）

□ 金霉素的理化特性

- ⑩ 只有游离金霉素才被吸收，游离金霉素极其不稳定
- ⑩ 金霉素是四环素类抗生素中最不稳定的药物
 - 在碱性溶液中，易分解成脱水物；
 - 在弱酸性溶液中，易发生差向异构化
- ⑩ 盐酸金霉素在胃中是离子化状态，到小肠部分转换成游离金霉素
- ⑩ 饲用金霉素为金霉素钙，极其稳定，难溶于水，在胃液中部分转换为离子化，到了小肠再部分转换为游离状态和钙的结合态

□ 当前金霉素的使用需求

- ⑩ 饲用金霉素不仅仅是发挥肠道的抑菌作用，
养殖业的现状也需要发挥全身抑菌作用，特
别是对革兰氏阳性菌和支原体等CRD病原菌
的抑制作用

□ 当前问题

- ⑩ 长期使用导致耐药性的产生，药物使用剂量增加；而国家新饲料法规限制性添加禁止超量，达不到应用的效果
- ⑩ 饲用金霉素为金霉素钙，极其稳定，难溶于水，在胃液中部分转换为离子化，到了小肠再部分转换为游离状态和钙的结合态；游离金霉素不稳定且量小，大部分以不能发挥作用的钙盐形式随粪便排出体外
- ⑩ 饲用金霉素内服生物利用度仅6-11%
- ⑩ 饲用金霉素既要发挥肠道作用，又要发挥全身作用

□ 需要解决的问题

- ⑩ 饲用金霉素在肠道pH环境中的溶解问题
- ⑩ 金霉素的缓慢释放问题：小肠释放、大肠前段也要释放

■ 创新性提出

➤ 肠道缓释增溶型饲用金霉素

黑珍珠

两种金霉素生产工艺比较

■ 传统饲用金霉素

菌丝体（游离金霉素）稳定性



破壁

↓+碳酸钙

金霉素钙沉淀

↓板框过滤、烘干

饲用金霉素

■ 缓释增溶型饲用金霉素

菌丝体（游离金霉素）稳定性



破壁+表面活性剂

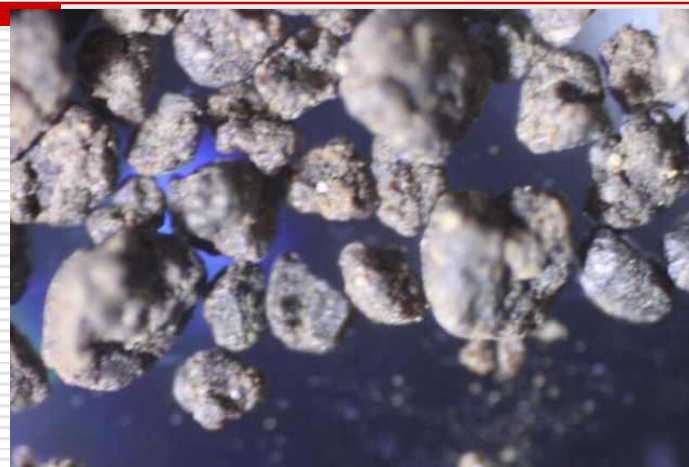
↓+碳酸钙+疏水性载体

金霉素发酵悬乳液

↓离心喷雾干燥

缓释增溶型饲用金霉素（分子态）

两种制剂差别一目了然：工艺的革新



两种金霉素体外释放和吸收利用度比较

剂型	人工胃液 30min	人工胃液 2h	人工肠液 3h	人工肠液 5h
传统饲用 金霉素	100%	100%	20%	30%
缓释增溶 型饲用金 霉素	20%	30%	65%	100%
吸收利用 度比较	—	—	>3	>3

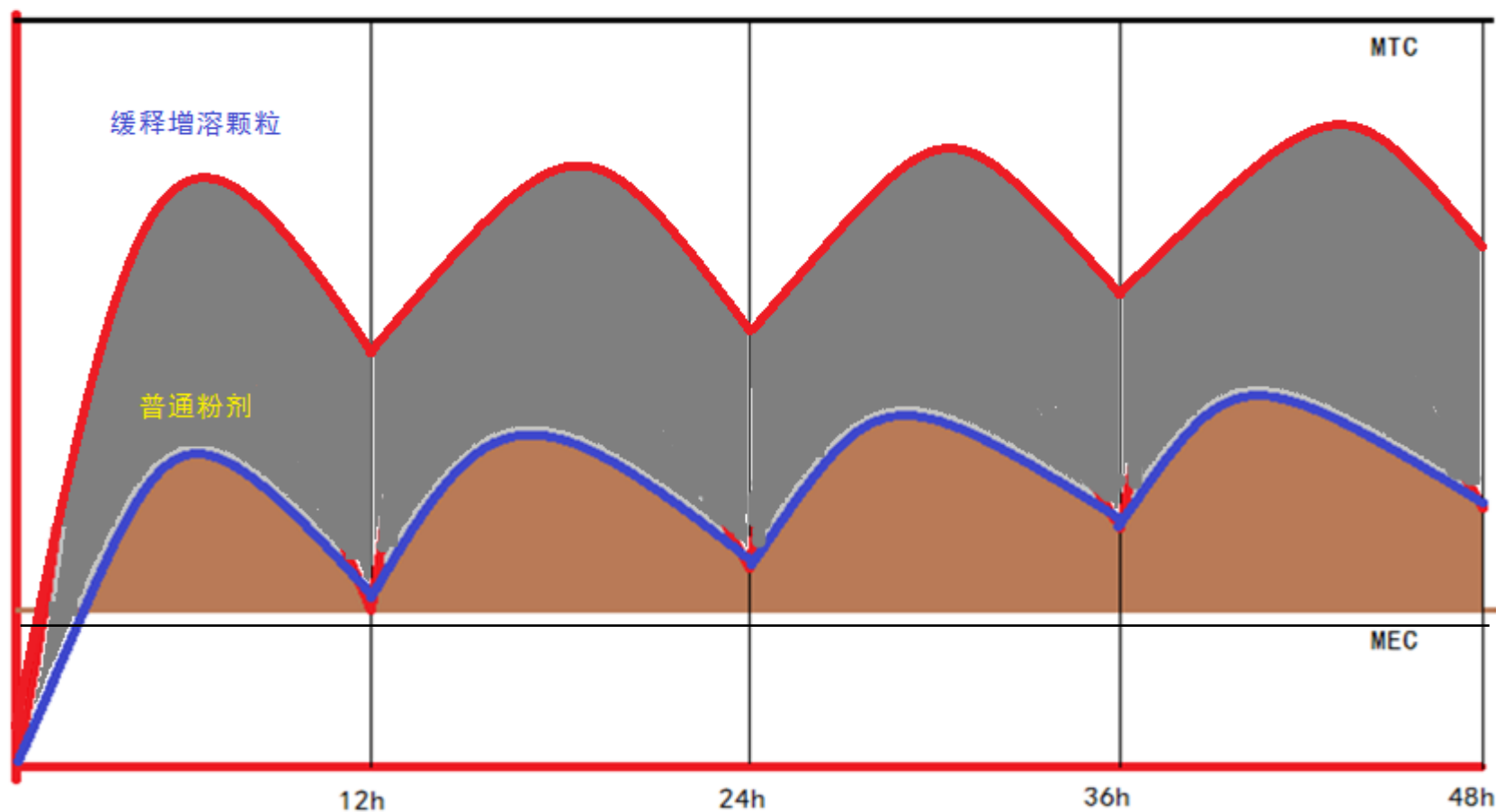
■ 金霉素分子态缓释增溶颗粒的性质

- 缓慢释放，降低在胃液中的破坏
- 保护了游离金霉素的活性
- 主要在肠道崩解和释放，且在小肠、大肠段均有释放
 - 小肠段释放，分子态被吸收，加固全身抗菌作用
 - 大肠段释放，分子态溶于肠液，加固肠道抗菌作用

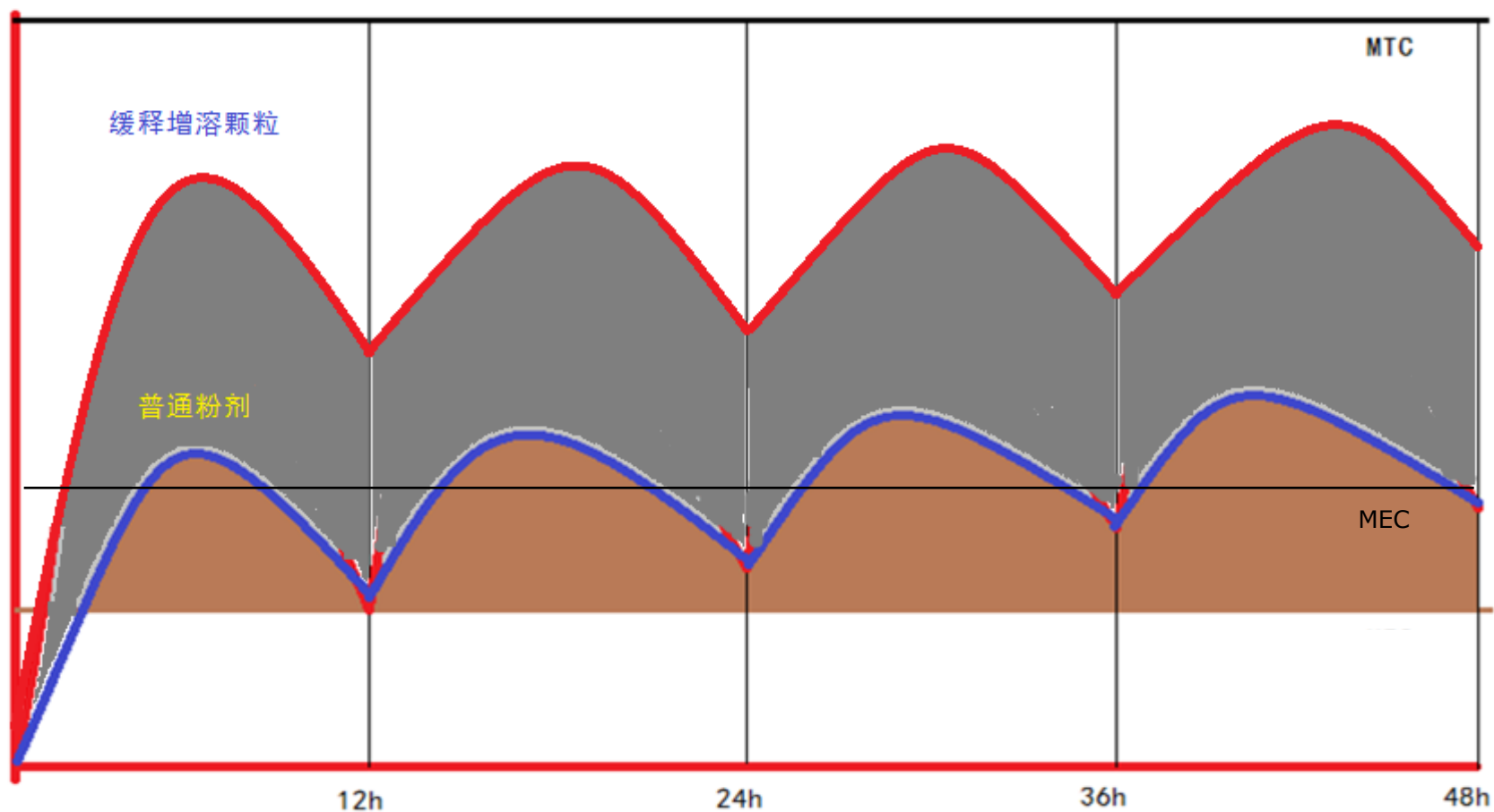
饲用金霉素和两种颗粒制剂药动学参数比较

参数	单位	CTC	饲料金霉素	10%缓释增溶颗粒
给药方式		禁食灌胃	不禁食灌胃	不禁食灌胃
Dose	mg/kg	40	40	40
AUC	mg.h/L	23.0±10.4	11.1±3.5	25.14±8.09
Cmax	mg/mL	2.4±1.1	0.8±0.2	1.29±0.48
tmax	h	3.7±1.9	3.2±2.6	7.86±10.26
F	%	11.0±5.0	6.0±2.0	20.49±7.10

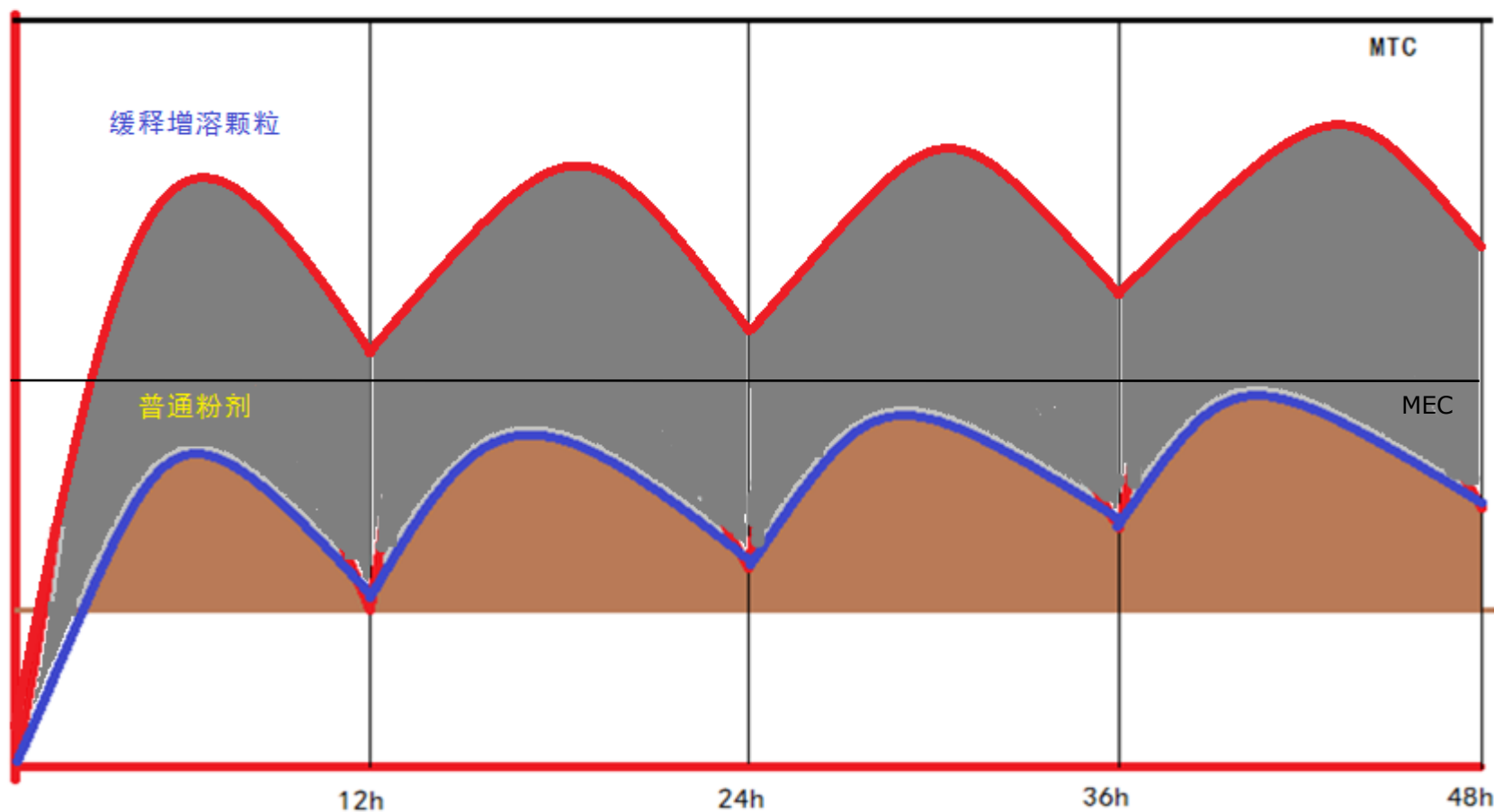
给药方案的调整——给药剂量相同，吸收量增加



给药方案的调整——给药剂量相同，吸收量增加



给药方案的调整——给药剂量相同，吸收量增加



不同金霉素制剂对仔猪混饲添加后血药浓度监测

■ 试验药物

- 10%缓释增溶金霉素预混剂、20%普通饲用金霉素预混剂

■ 试验动物

- 温氏集团四元杂乳小猪32头，试验期为40-60天龄

■ 试验设计

- 试验分成4个处理组，A、B、C、D组各8头，每组1个栏
- 所有猪只每天分4餐饲喂，饲喂时间分别为上午8:00，上午11:00，下午2:00，下午5:00
- 连续喂料至第5天开始采血，在每天的第2次、第3次、第4次喂料前10分钟进行采血，每组每只间隔3天采1次，共采血5次

试验分组与剂量

组别	试验处理	金霉素预混剂添加量	饲料中金霉素含量
A	10%缓释增溶金霉素预混剂	750g/T	75g/T
B	普通20%饲用金霉素预混剂	375g/T	75g/T
C	普通20%饲用金霉素预混剂	1125g/T	225g/T
D	普通20%饲用金霉素预混剂	1500g/T	300g/T

各剂量组猪只血浆中金霉素含量总体分析

组别	A	B	C	D
金霉素实际给药剂量	75	75	225	300
各给药组血浆中金霉素实测总体平均值	0.30 ± 0.09	0.21 ± 0.05	0.63 ± 0.15	0.80 ± 0.23
折算成75g/吨的血浆中的金霉素浓度	0.30	0.21	0.21	0.20
A组和其他给药组的浓度高出百分比	—	46.15%	46.15%	51.53%

增溶缓释型金霉素的工作原理

□ 经过增溶和缓释处理

- ⑩ 药物在肠道内持续平稳释放
- ⑩ 提高金霉素的溶解，提高生物利用度以及肠液中药物浓度，从而使有效抑菌浓度没有空档
- ⑩ 临床达到常规制剂的4倍以上剂量的作用效果

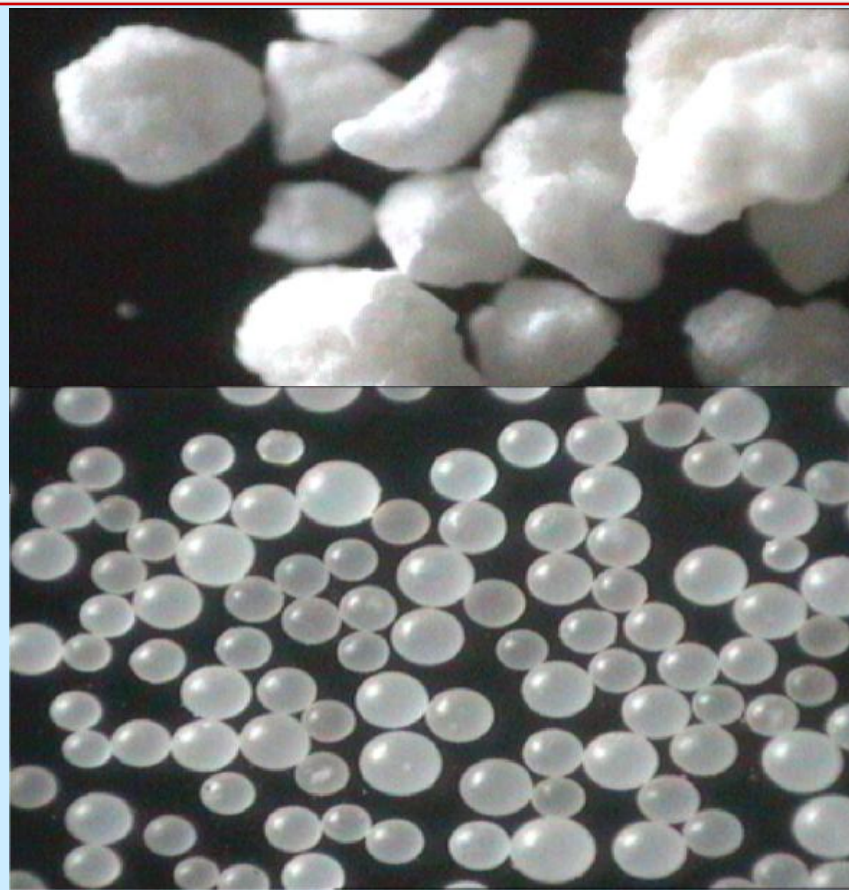
(2) 替米考星缓释掩味颗粒及其应用机理

□ 替米考星的剂型

- ⑩ 替米考星预混剂
- ⑩ 磷酸替米考星预混剂

□ 共同特点

- ⑩ 主要成分：替米考星
- ⑩ 给药途径：内服、混饲



□ 替米考星

- ⑩ 低溶解度、高渗透性药物
- ⑩ 溶解性和溶出速度是限制和调节吸收的因素
- ⑩ 猪上没有生物利用度的报道
- ⑩ 牛上只有22%

□ 替米考星预混剂的现状+实际问题

- ⑩ 抗革兰氏阳性菌，对少数革兰氏阴性菌和支原体也有效。
其对胸膜肺炎放线杆菌、巴氏杆菌及畜禽支原体的活性强
- ⑩ 主用于治疗胸膜肺炎放线杆菌、巴氏杆菌及支原体感染
- ⑩ 具有促进机体的防御功能，主要表现在协同巨噬细胞产生杀菌作用和促使中性粒细胞凋亡的炎症抑制恢复
- ⑩ 还有报道可能作为免疫介质，调节机体免疫功能
- ⑩ 替米考星是时间依赖性药物
- ⑩ 主要是吸收后发挥全身作用
- ⑩ 但有一定的苦味，影响猪的采食

两种替米考星预混剂生产工艺比较

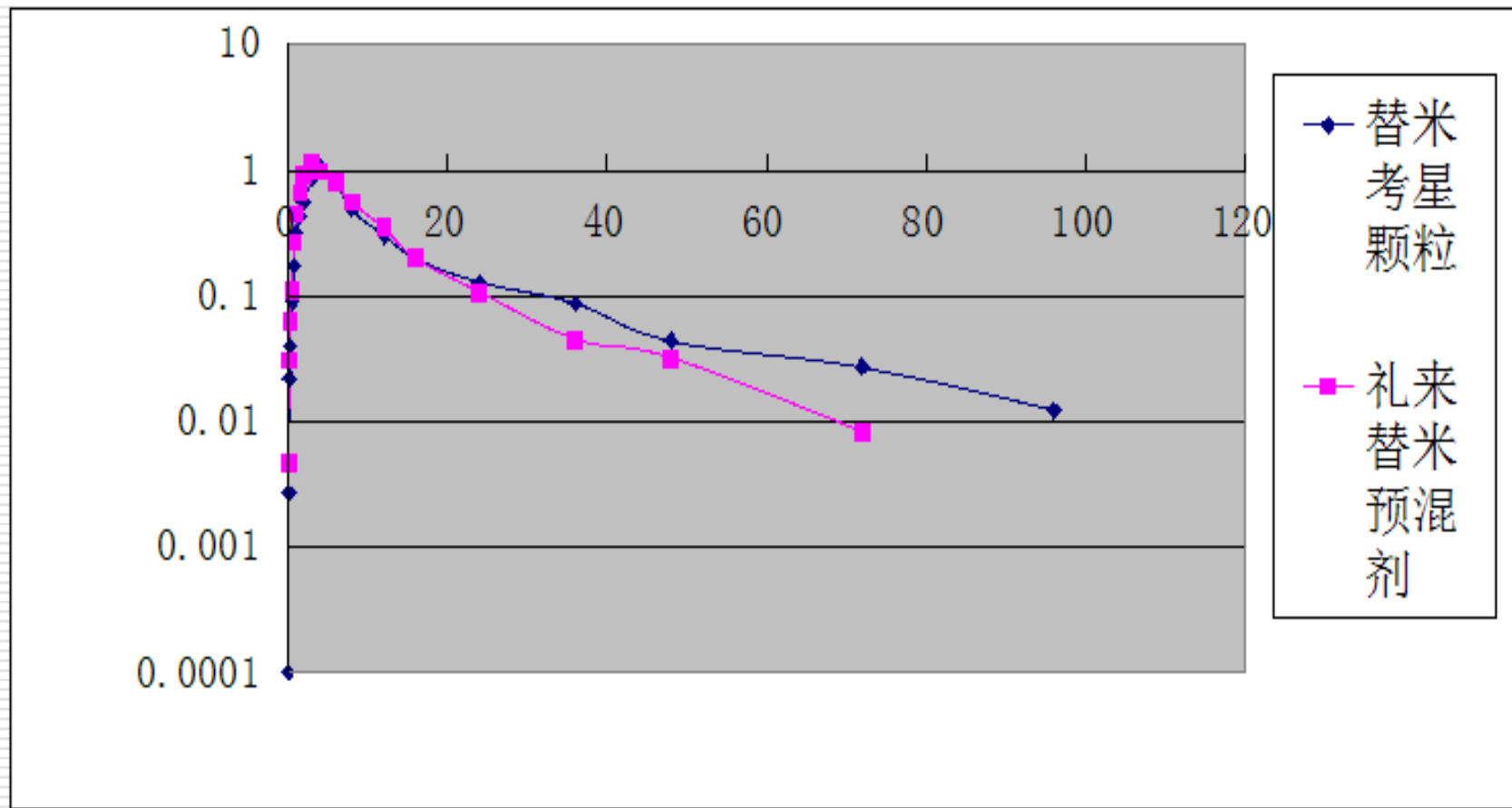
□ 传统替米考星预混剂

(磷酸) 替米考星原粉
↓+玉米芯粉 ↓+淀粉
混合 沸腾或干法制粒
↓ ↓
粉粒型 颗粒型

□ 替米考星缓释颗粒预混剂

替米考星原粉
↓+表面活性剂
悬浮液
↓+疏水性载体
替米考星悬乳液
↓离心喷雾干燥
替米考星掩味缓释颗粒预混剂

两种替米考星在健康猪体内的药时曲线



□ 替米考星掩味缓释颗粒的性质

⑩ 掩味，不影响猪的采食，尤其是母猪的采食

⑩ 缓释，峰浓度低，有效血药浓度维持时间延长



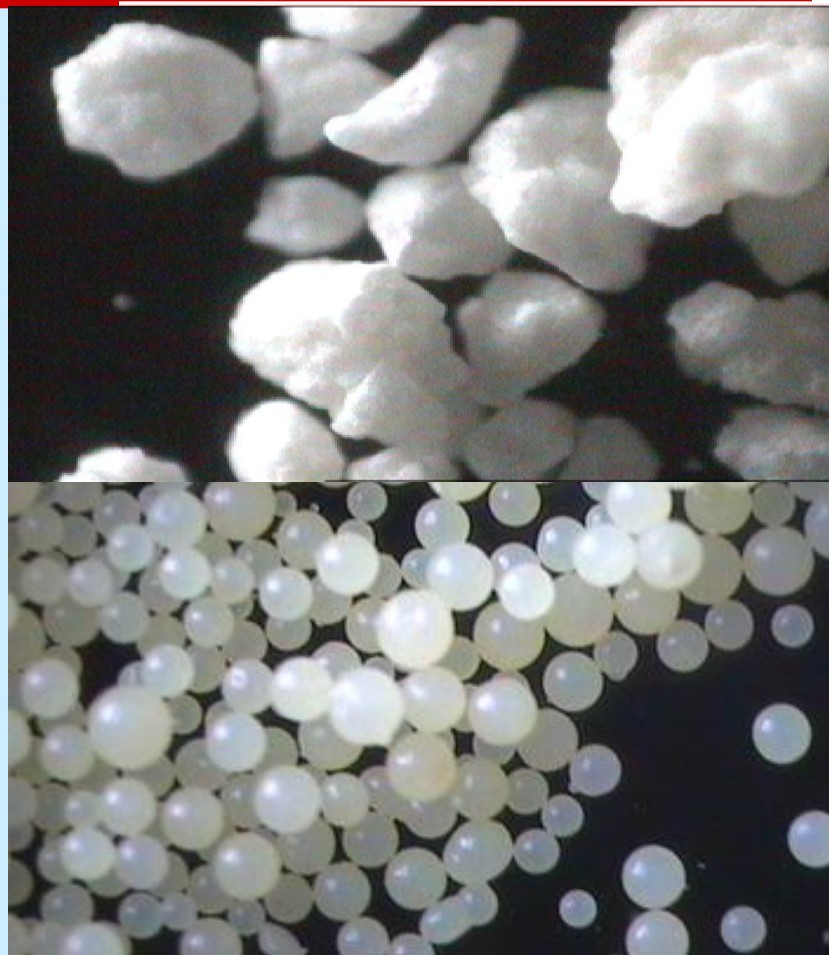
(3) 氟苯尼考新剂型及其应用机理

□ 氟苯尼考的剂型

- ⑩ 氟苯尼考预混剂
- ⑩ 氟苯尼考粉

□ 共同特点

- ⑩ 主要成分：氟苯尼考
- ⑩ 给药途径：内服、混饲



氟苯尼考的生物药剂学类型

□ 氟苯尼考

- ⑩ BCS I 类：高溶解性、高渗透性药物
- ⑩ 溶解在肠液中游离的氟苯尼考被吸收
- ⑩ 溶出速度是限制吸收的主要因素

□ 氟苯尼考预混剂的现状+实际问题

- ⑩ 广谱抗菌作用，对多种G+菌、G-菌及支原体有效
- ⑩ 用于治疗猪敏感菌所致的感染，如肠道、呼吸道感染
- ⑩ 氟苯尼考内服吸收迅速，猪即使在饲喂情况下吸收也较完全，内服生物利用度高，达到109%。
- ⑩ 氟苯尼考是时间依赖性药物
- ⑩ 不仅仅是发挥全身抑菌作用，养殖业的现状也需要发挥肠道的抑菌作用

两种氟苯尼考预混剂生产工艺比较

□ 传统氟苯尼考预混剂

氟苯尼考原粉

↓ + 石粉

混合

↓

粉粒型

↓ + 淀粉

沸腾或干法制粒

↓

颗粒型

□ 微囊型氟苯尼考预混剂

氟苯尼考原粉

↓ + 水 + 表面活性剂

悬浮液

↓ + 疏水性载体

氟苯尼考悬乳液

↓ 离心喷雾干燥

微囊型氟苯尼考预混剂

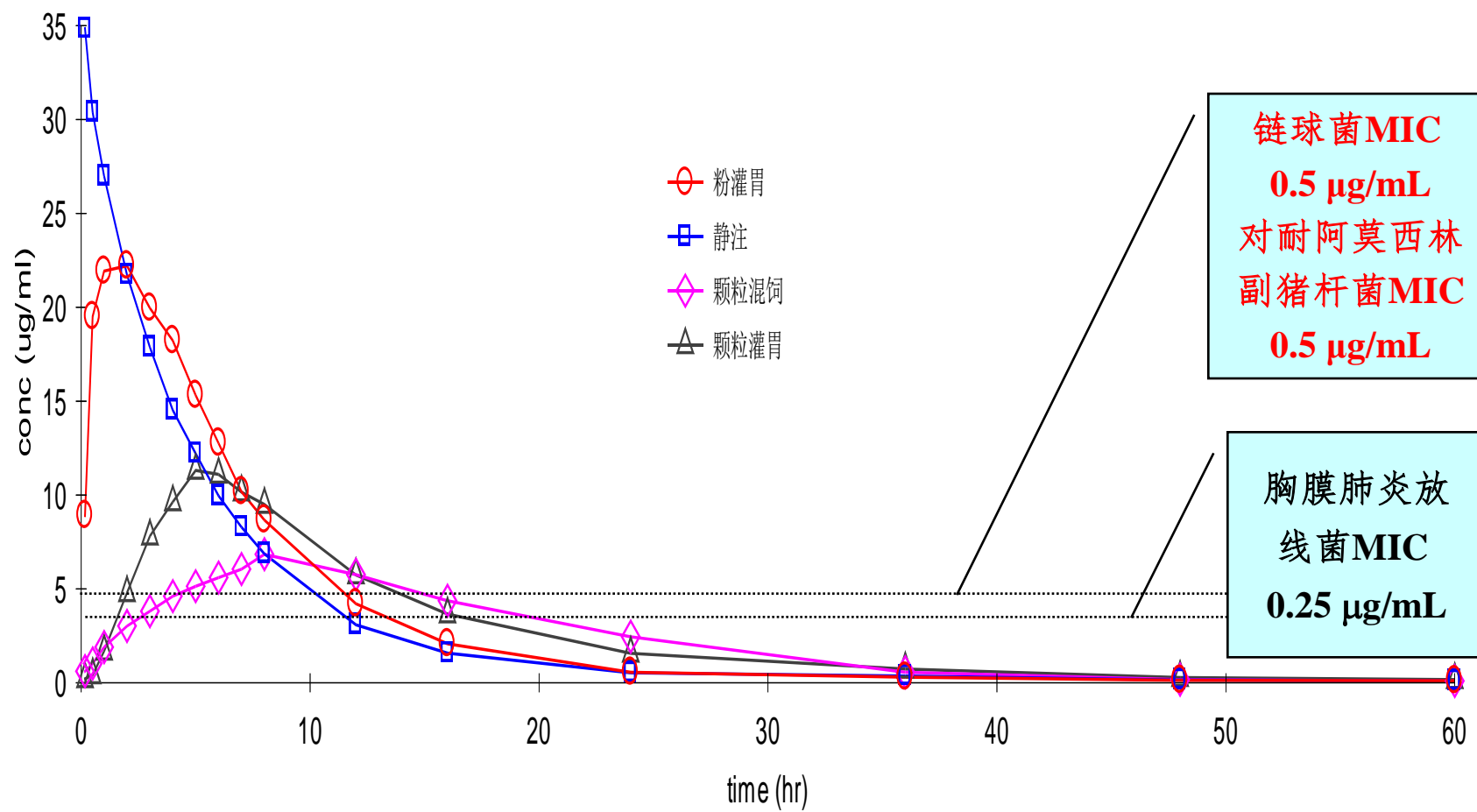
两种氟苯尼考体外释放和吸收利用度比较

剂型	人工胃液 30min	人工胃液 2h	人工肠液 3h	人工肠液 5h
传统氟苯尼考预混剂	100%	100%	100%	100%
分子微囊型氟苯尼考颗粒	2%	5%	65%	100%
吸收利用度比较	—	—	<1	1

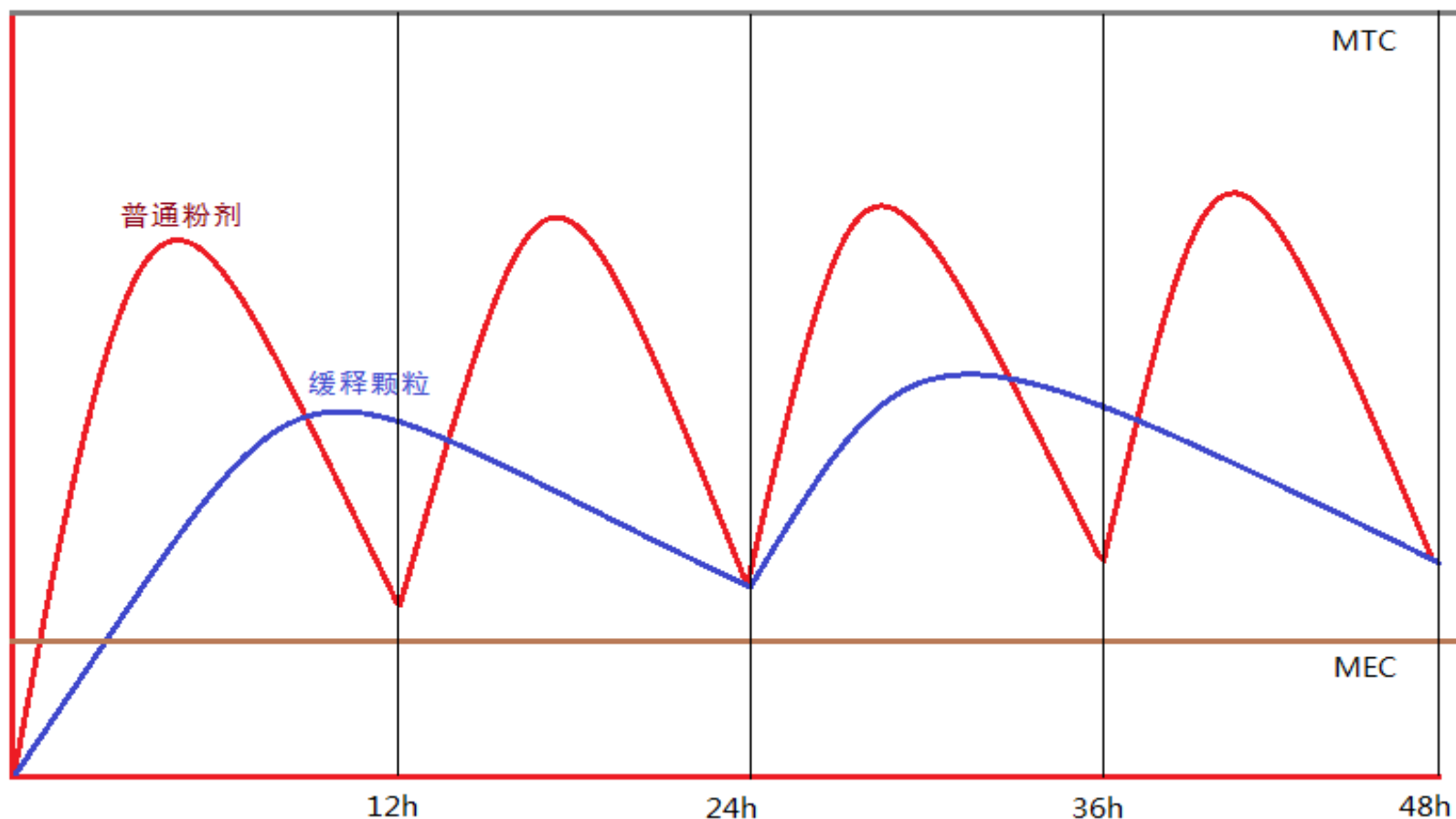
两种氟苯尼考制剂灌胃主要药动参数比较

药动参数	单位	氟苯尼考粉	分子微囊型氟苯尼考颗粒
AUC _{0-t}	μg·h·mL ⁻¹	190.97 ± 16.60 ^A	188.12 ± 7.10 ^B
MRT	h	8.32 ± 0.42 ^B	14.81 ± 0.92 ^A
C _{max}	μg·mL ⁻¹	24.68 ± 1.13 ^A	12.24 ± 0.92 ^B
T _{max}	h	1.50 ± 0.41 ^B	5.67 ± 1.37 ^A
t _{1/2b}	h	10.22 ± 0.17	12.25 ± 0.58
tcp	h	15.66 ± 1.52 ^B	23.40 ± 0.50 ^A
CL	L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	0.16 ± 0.003	0.167 ± 0.002
V _d	L·kg ⁻¹	2.41 ± 0.04	2.89 ± 0.14
F	%	103.98 ± 9.04 ^A	100.90 ± 3.86 ^B

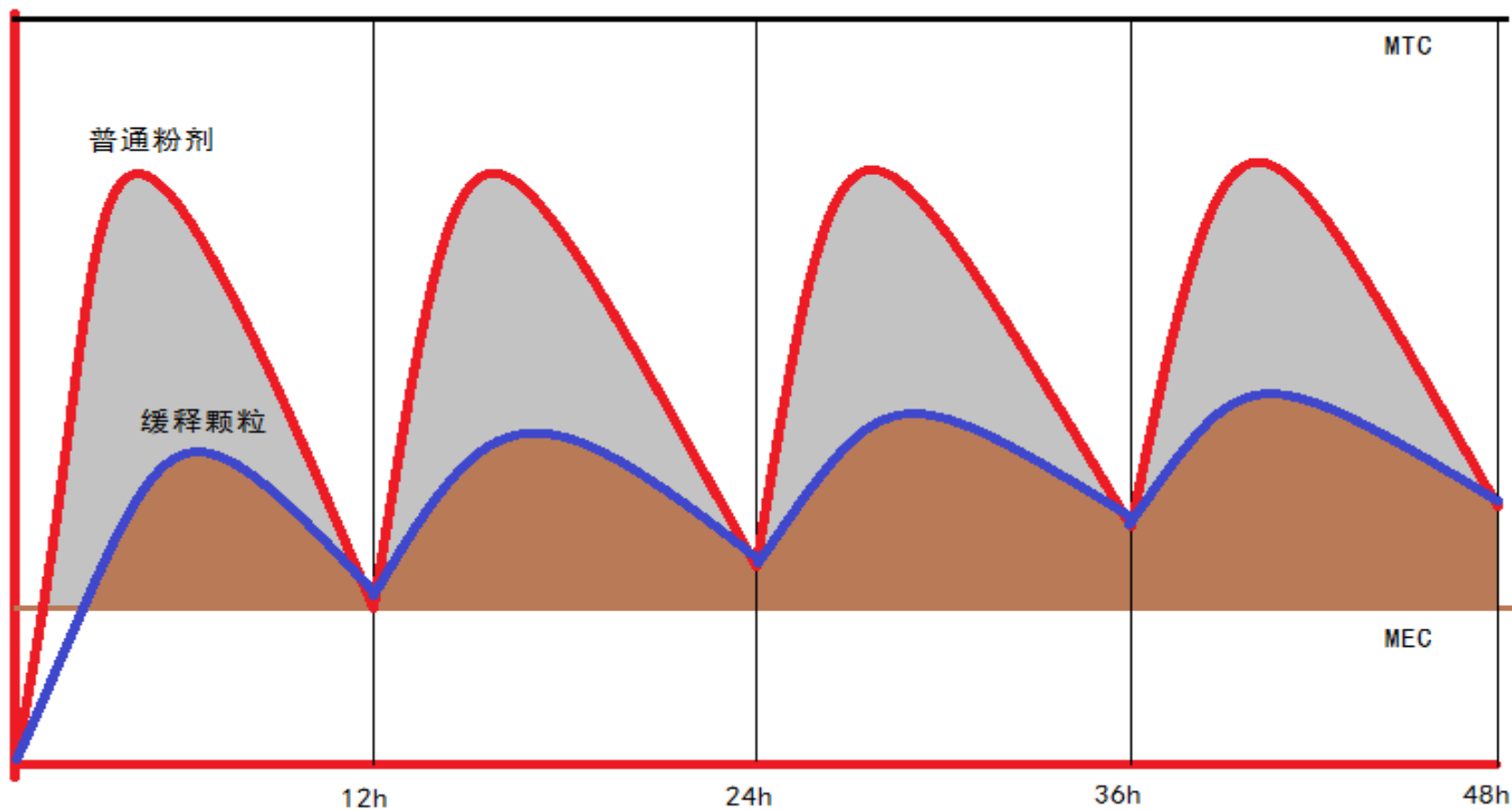
氟苯尼考缓释颗粒的药时曲线



给药方案的调整——剂量不变，给药次数减少



给药方案的调整——相同的次数，给药剂量减少



(4) 喹乙醇缓释颗粒型预混剂

□ 喹乙醇

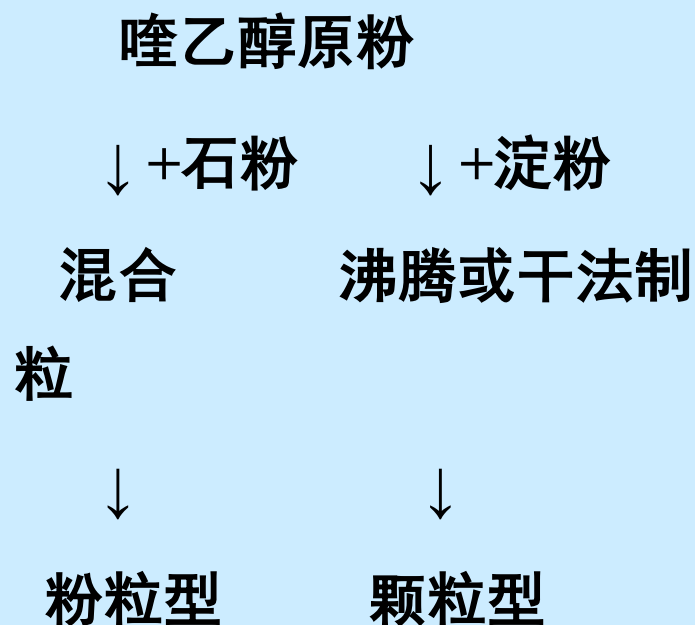
- ⑩ 喹乙醇是1965年由拜耳Bayer公司首先开发
- ⑩ 抗菌促进生长剂，具有促进蛋白同化作用，提高饲料转化率，使猪增重加快
- ⑩ 对革兰氏阴性菌有抑制作用；对革兰氏阳性菌有一定的抑制作用；对四环素、氯霉素等耐药菌株仍然有效。
- ⑩ 可以预防和治疗某些细菌性疾病，如饲料中添加喹乙醇可以预防断奶仔猪下痢或腹泻

□ 存在问题

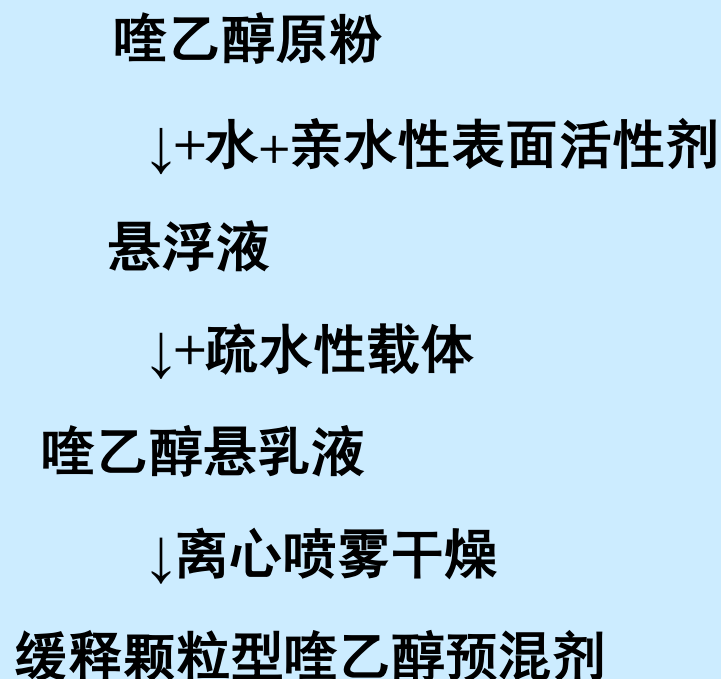
- ⑩ 喹乙醇有中度至明显的蓄积毒性，对大多数动物有明显的致畸作用，对人也有潜在的三致毒性，即致畸形，致突变，致癌。因此喹乙醇在美国和欧盟都被禁止用作饲料添加剂。
- ⑩ 《中国兽药典》也有明确规定，喹乙醇仅用于35Kg以前的猪；禁止用于家禽及水产养殖
- ⑩ 常规喹乙醇预混剂为粉末状，具有较强的静电性质，在饲料生产中造成残留污染
- ⑩ 在预防断奶仔猪下痢或腹泻时剂量需要推荐剂量的2~3倍，即每吨饲料添加200~300g才能有效，远远超过法定剂量50~100g/吨

两种噻乙醇预混剂生产工艺比较

■ 传统噻乙醇预混剂



■ 缓释颗粒型噻乙醇预混剂



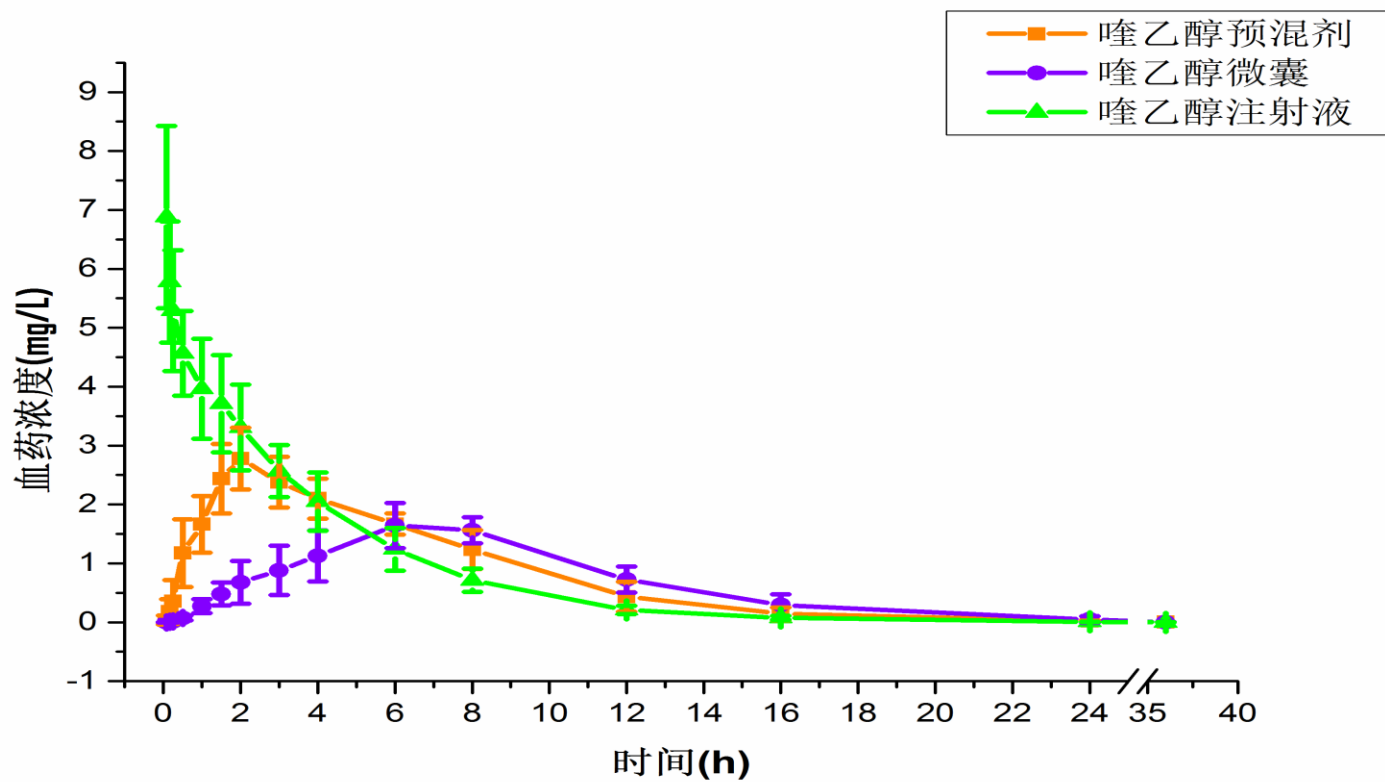
差别一目了然：工艺的革新



VS



猪给药喹乙醇后的药时曲线图



猪给药喹乙醇后的药动学参数

表 3.10 猪单剂量灌服喹乙醇微囊颗粒和预混剂后的主要药动学参数比较

参数	单位	参数值		p 值
		微囊颗粒	预混剂	
$t_{1/2\alpha}$	h	3.309 ± 1.099	1.540 ± 0.555	$p < 0.01$
$t_{1/2\beta}$	h	2.727 ± 0.469	2.937 ± 1.021	$p > 0.05$
T_{max}	h	6.444 ± 1.257	2.000 ± 0.433	$p < 0.001$
C_{max}	$\mu\text{g/mL}$	1.774 ± 0.268	2.882 ± 0.365	$p < 0.001$
AUC_{0-t}	$\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$	16.496 ± 2.260	19.942 ± 2.679	$p < 0.01$
MRT	h	8.445 ± 1.488	5.651 ± 0.895	$p < 0.01$
F	%	77.55 ± 14.756	94.120 ± 22.065	$p < 0.01$

缓释颗粒型喹乙醇预混剂的工作原理

□ 经过缓释处理

- ⑩ 药物在肠道内持续平稳缓慢释放
- ⑩ 减少小肠段释放，减少吸收，减少药物残留
- ⑩ 增加大肠段的释放，提高大肠前段肠液中药物浓度，从而加固了肠道的抑菌作用
- ⑩ 临床达到常规制剂的3倍以上剂量的作用效果
- ⑩ 新型颗粒杜绝了饲料生产过程中的交叉污染

8. 药物剂型设计的作用

■ 药物剂型可以

- 改变药物溶解度
- 调节溶出速度
- 进一步影响药物的吸收和透过

■ 药物剂型还可以

- 保护药物在胃肠道环境中的稳定性
- 减少饲料生产中的交叉污染

感谢你们耐心的聆听

欢迎交流

THANKS!

让动物健康!

让养殖轻松!

让食品安全!

黄显会 博士

华南农业大学兽医学院

国家兽药残留基准实验室 副主任

全国兽药残留专家委员会 委员

农业部兽药评审专家库 成员

中国兽药典委员会 委员

xianhuihuang@139.com

Moble: 13808842258

QQ: 343387382

感谢你们耐心的聆听

欢迎交流

THANKS!



黄显会 博士

华南农业大学兽医学院

国家兽药残留基准实验室 副主任

全国兽药残留专家委员会 委员

农业部兽药评审专家库 成员

中国兽药典委员会 委员

xianhuihuang@139.com

Moble: 13808842258

QQ: 343387382