**一、项目名称：**新型复方动物用药的创制与应用

**二、推荐单位：中国农业大学**

**三、主要完成单位：**中国农业大学，青岛蔚蓝生物股份有限公司，中国兽医药品监察所，青岛农业大学，广西大学，中农大动物保健品集团湘潭兽药厂，中牧实业股份有限公司

**四、项目简介**

针对新兽药创制理论基础薄弱，制备工艺关键技术缺乏，安全性与有效性评价技术落后等制约兽药创新的主要问题，聚焦我国养殖业发展趋势以及疾病流行特点，在探究抗菌药减毒、降低耐药与协同增效机制基础上，以复方组方筛选、制剂关键技术为核心，创造性开展了新复方兽药创制关键技术的研发工作，取得以下创新性成果：

**主要科技创新点一：阐明了抗菌药减毒、协同增效的复方组方机制，为复方新兽药的研发奠定了理论基础：**首次证实IL-1β/NF-κB参与黏菌素诱导神经元N2a细胞炎症反应；确证Nrf2/HO-1信号通路及ULK1介导细胞自噬在黏菌素诱导肾毒性及神经毒性中发挥关键性作用；发现了姜黄素、黄芩素、绿原酸、黄连素、米诺环素等与黏菌素联用的减毒与增效机制；明确了阿莫西林与黄芩素/黄芩苷/黏菌素、黏菌素与绿原酸/黄连素降低耐药性、协同增效的作用机制。发现并证实了中药活性成分降低病原菌的防突变浓度和耐药突变选择窗，通过抑制青霉素酶和PBP3的活性来发挥其与阿莫西林的协同抗菌作用机制。阐明了复方活性成分可通过靶向Nrf2/ARE-NF-κB通路发挥抗菌、抗炎、抗氧化综合防病作用机制，为复方制剂的研发提供了新思路和理论依据。

**主要科技创新点二：采用现代新兽药处方筛选、生产工艺和评价关键技术，创制了防治畜禽疾病新兽药：**针对现代养殖业特点和临床用药需求，在减毒增效、协同抗菌等理论研究基础上，开展了阿莫西林、头孢噻呋、黏菌素、黄芩素、绿原酸、舒巴坦、季铵盐、戊二醛、白头翁、黄连等20余种中西复方、中药复方组方、配比筛选研究，筛选出国际领先的新兽药组方，采用制剂工艺关键技术，应用自主知识产权的新型胶体磨、高剪切混悬乳化装置实现新工艺技术，解决制约生产工艺中粒径不均匀、重分散性差、沉降速度过快的难题，创制了安全、高效、质量可控的新复方兽药13种，其中，阿莫西林硫酸黏菌素注射液、复方阿莫西林乳房注入剂、季铵盐戊二醛溶液、连翁颗粒、芪术增免合剂等9种为世界首创。

**主要科技创新点三：制定出符合中国国情并与国际接轨的兽药安全性毒理学评价指导原则，用于指导新兽药创制和审评，为新兽药创新提供重要的技术支撑：**在引进国外安全性评价方法的基础上，对新、老兽药进行毒理学评价，系统研究了喹噁啉类药物的遗传毒性及其作用机理。首次证实喹烯酮和喹乙醇明显引起细胞基因突变、染色体畸变和DNA损伤与缺失等遗传毒性，其作用机制与活性氧依赖性的JNK通路和mTOR通路有关，该研究为国际上禁用喹乙醇提供了参考依据；在系统的兽药毒理研究的基础上，制定出符合中国国情并与国际接轨的指导原则11项，已由农业部颁布实施，应用于指导新兽药的创制和审评，为新兽药开发和产业发展提供有力的技术支撑。

该成果获国家新兽药证书13个、国家标准13项、发明专利21件，实用新型专利3件。发表SCI论文97篇，制定指导原则11项，培养研究生93名。成果在全国31个省市自治区推广应用，取得直接经济效益13.63亿元，社会和生态效益显著。该成果实现了对防治畜禽疫病新兽药创制基础理论和前沿技术的突破。

**五、主要完成人情况表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **排名** | **姓名** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项目技术创造性贡献** | **曾获国家科技奖励情况** |
| **1** | 肖希龙 | 教授 | 中国农业大学 | 中国农业大学 | 项目主持人、技术指导人，对科技创新点1、2、3均有创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的80%，是科技创新点1中理论机制的主要研究人员，科技创新点3中11个指导原则的首要作者，科技创新点2中所有创制新兽药的技术指导人和组织者。获授权发明专利9件，新兽药3个，制定国家标准3项，发表相关学术论文67篇。 | 无 |
| 2 | 郝智慧 | 教授 | 中国农业大学 | 青岛农业大学 | 项目主要完成人，对技术创新点1、2、3做出创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的70%，具体在本成果的新制剂制备工艺技术，原料药及其制剂制备关键技术，中西复方联合发挥联合抗菌、降低耐药性作用及作用机制，中兽药制剂技术以及兽药毒理学安全评价方面有所贡献。获授权发明专利11件，新兽药8个，制定国家标准8项，发表相关学术论文27篇。 | 无 |
| 3 | 汤树生 | 副教授 | 中国农业大学 | 中国农业大学 | 对科技创新点1、2、3均有创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的70%，是科技创新点1中理论机制的主要研究人员；在科技创新点2中参与季铵盐戊二醛溶液、阿莫西林硫酸黏菌素注射液、复方阿莫西林乳房注入剂等三个新兽药的研发申报；是科技创新点3中120余项毒理学评价试验的主要执行人。获授权发明专利8件，新兽药3个，制定国家标准3项，发表相关学术论文38篇。 | 无 |
| 4 | 贾德强 | 高级 | 青岛蔚蓝生物股份有限公司 | 青岛蔚蓝生物股份有限公司 | 对技术创新点2做出创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的70%，具体在本成果的新兽药研发及制备工艺技术，制剂工艺研究与生产、产品质控，产业化推广应用方面有所贡献。获得新兽药10个，制定国家标准10项，获授权发明专利4件。 | 无 |
| 5 | 万仁玲 | 研究员 | 中国兽医药品监察所 | 中国兽医药品监察所 | 对技术创新点2做出创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的60%，参与季铵盐戊二醛溶液、阿莫西林硫酸粘菌素注射液、复方阿莫西林乳房注入剂等三个新兽药的研发申报。获授权发明专利1件，新兽药3个，制定国家标准3项，发表相关学术论文7篇。 | 无 |
| 6 | 何家康 | 教授 | 广西大学 | 广西大学 | 对科技创新点2有创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的60%。联合申报新兽药3个，制订国家标准3项；创造性地使用自主知识产权的新型胶体磨、高剪切混悬制剂乳化装置产业化工艺，提升了2个混悬型新兽药的质量；获授权专利3件；对科技创新点1有重要贡献：进行复方药物活性成分抗菌、抗炎、抗氧化综合防病作用机制研究，发表学术论文12篇。 | 无 |
| 7 | 杨秀玉 | 研究员 | 中国兽医药品监察所 | 中国兽医药品监察所 | 对科技创新点2有创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的50%，完成复方阿莫西林乳房注入剂质量控制研究和质量标准的起草，撰写该品种新兽药申报资料中药学部分的质量控制研究资料，参与复方阿莫西林乳房注入剂、阿莫西林硫酸粘菌素注射液等两个新兽药的研发及新兽药申报，获得新兽药证书2个，制定国家标准2项，发表论文1篇。 | 无 |
| 8 | 金锋银 | 无 | 北京中农大动物保健品集团湘潭兽药厂 | 北京中农大动物保健品集团湘潭兽药厂 | 对科技创新点2有创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的40%，主要进行了盐酸头孢噻呋注射液、阿莫西林硫酸粘菌素注射液、复方阿莫西林乳房注入剂制备工艺的研究与产业化，共同申报并获得新兽药证书3个，制定国家标准3项，授权发明专利3件。 | 无 |
| 9 | 赵晖 | 副研究员 | 中国兽医药品监察所 | 中国兽医药品监察所 | 对科技创新点2有创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的50%，参与季铵盐戊二醛溶液、阿莫西林硫酸粘菌素注射液等两个新兽药的研发申报，获得新兽药证书2个，制定国家标准2项，发表论文2篇。 | 无 |
| 10 | 王春元 | 高级工程师 | 青岛农业大学 | 青岛农业大学 | 对技术创新点2做出创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的70%，具体在本成果的新中兽药处方筛选和制剂工艺，药物药理毒理研究和临床疗效研究，中西复方联合发挥联合抗菌作用及作用机制方面有所贡献，获授权发明专利4件，获得新兽药2个，制定国家标准2项。 | 无 |
| 11 | 李建成 | 副教授 | 中国农业大学 | 中国农业大学 | 对技术创新点2做出创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的40%，主要参与四类新兽药（2013）新兽药字16号（复方阿莫西林乳房注入剂）的研发，获授权发明专利1项，获得新兽药1个，制定国家标准1项，发表文章2篇。 | 无 |
| 12 | 何继红 | 高级兽医师 | 中牧实业股份有限公司 | 中牧实业股份有限公司 | 对技术创新点2做出创造性贡献，在该成果研发工作中投入的工作量占本人工作量的40%，主要参与季胺盐戊二醛溶液、阿莫西林硫酸黏菌素注射液制剂的中试、产业化与推广，完成了复方阿莫西林乳房注入剂的中试工作，共同申报获得新兽药2个，制定国家标准2项，发表文章2篇。 | 无 |

**六、曾获科技奖励情况**

**无**

**七、主要知识产权目录**

|  |  |
| --- | --- |
| 知识产权类别 | 知识产权具体名称 |
| 其他 | 季铵盐戊二醛溶液 |
| 其他 | 阿莫西林硫酸粘菌素注射液 |
| 其他 | 复方阿莫西林乳房注入剂 |
| 其他 | 连翁颗粒 |
| 发明专利 | 治疗泌乳期奶牛乳房炎的乳房灌注剂及其制备方法 |
| 发明专利 | 一种治疗仔猪白痢的中药复方连翁止痢颗粒及其制备方法和应用 |
| 发明专利 | 含阿莫西林、硫酸粘菌素和泼尼松龙的兽用混悬液及其制备方法 |
| 其他 | Synergy between baicalein and penicillins against penicillinase-producing Staphylococcus aureus |
| 其他 | Colistin-induced apoptosis of neuroblastoma-2a cells involves the generation of reactive oxygen species, mitochondrial dysfunction, and autophagy |
| 其他 | Lycopene attenuates colistin-induced nephrotoxicity in mice via activation of the Nrf2/HO-1 pathway |

**八、主要完成单位及创新推广贡献**

|  |  |
| --- | --- |
| 主要完成单位 | 创新推广贡献 |
| 中国农业大学 | 本项目的组织者、协调者和实施者。基于我国防治畜禽疾病兽药创制理论基础薄弱，新兽药创制水平低，制备工艺关键技术缺乏，安全性与有效性评价技术落后等制约我国兽药创新创制的主要问题，我单位组织、协调项目组各成员单位以药物合成技术、复方组方筛选技术、长效制剂技术、缓控释技术等关键技术为核心，创新性开展了现代新兽药研究关键技术及应用研发工作，取得一系列创新性成果。 除组织、协调外，由本单位主要实施完成的主要成果有：畜禽疫病兽药创制基础理论研究及四个新兽药【（2011）新兽药字38号（季铵盐戊二醛溶液）、（2011）新兽药字50号（阿莫西林硫酸粘菌素注射液）、（2013）新兽药字16号（复方阿莫西林乳房注入剂）】的研发和申报，获得新兽药证书3个，制定国家标准3项，获得授权专利9件；制定出一系列符合中国国情并与国际接轨的兽药毒理学评价指导原则，包括《兽药临床前毒理学评价试验指导原则》等11个指导原则。这些指导原则由农业部2009年和2010年先后颁布实施以来，已经和正在应用于指导新兽药的创制和审评，为新兽药开发和产业架构调整提供有力的技术支撑。 |
| 青岛蔚蓝生物股份有限公司 | 项目协作完成单位，协助主持单位进行技术研发与示范。对技术创新点二的确立做出了创造性贡献。具体体现在：在制剂关键技术研究中研发了国内外首创新霉素+氟康唑组方，并研制出宠物用乳膏剂型；磺胺氯吡嗪钠二甲氧苄啶溶液是国内外首创的溶液剂型；采用咀嚼肠溶关键技术，研发了氯硝柳胺左旋咪唑咀嚼片。根据传统验方和所发明的制备工艺专利技术，创新性地获得了高溶化性、高均一性的更适合群体给药的连翁颗粒、芪草乳康颗粒、连蒲双清颗粒制剂，在兽医临床具有良好疗效。共获得新兽药12项，获得授权发明专利8件。制定国家标准10个。同时协助主持单位进行新技术、新产品新工艺的转化推广。开发的产品在养殖企业广泛应用，显著提升了动物养殖效率，产生了显著的经济效益和社会效益。 |
| 中国兽医药品监察所 | 项目协作完成单位，负责该项目中“季铵盐戊二醛溶液”（化药二类新兽药证书）、“阿莫西林硫酸黏菌素注射液”（化药四类新兽药证书）、 “复方阿莫西林乳房注入剂” （化药四类新兽药证书）三个新兽药的质量研究及质量标准起草的组织、协调和实施工作。 完成了上述新兽药质量及质量标准制订研究工作、稳定性试验研究工作等，保障药物的质量可控性；参与制剂的配方筛选的相关工作，以保障药物的安全、有效性。 以上三种兽药在畜禽养殖业应用广泛，产生了显著的经济效益和社会效益。 |
| 青岛农业大学 | 项目协作完成单位，协助主持单位进行技术研发与创新。对技术创新点一、二、三的确立做出了创造性贡献。在中西复方抗菌药的减毒、协同抗菌、抗炎及抗氧化机制，为复方新制剂的研发奠定了理论基础、突破了新制剂处方筛选关键技术，创造性地采用现代新兽药生产工艺关键技术和评价技术，创制防治畜禽疾病新兽药方面由贡献，同时开展了10余种新兽药的急性毒性试验、亚慢性毒性试验的毒理学安全性评价研究为制定新兽药安全评价指导原则奠定了基础。通过以上工作开展形成了授权发明专利6项，新兽药2个，发表文章23篇。 |
| 广西大学 | 项目协作完成单位，协助主持单位进行技术研发与成果产业化应用推广。对创新点一、二的确立做出了创造性贡献。 1.联合申报新兽药3个；参与制定国家标准3项；获授权专利3件。 2. 发表文章12篇；培养研究生4名；协助主持单位进行成果培训、产品产业化攻关、示范与推广、用户答疑与质询。 |
| 北京中农大动物保健品集团湘潭兽药厂 | 项目协作完成单位，协助主持单位进行成果的产业化生产，对创新点二的确立做出了创造性贡献。完成了季铵盐戊二醛溶液、阿莫西林硫酸黏菌素注射液的中试生产工艺研究，并进行了该产品的市场推广应用近10年，年均市场推广产值达800万元以上，累计市场销售额达8000万元以上。联合申报新兽药3个，参与制定国家标准3项，获授权专利3件。 |
| 中牧实业股份有限公司 | 项目协作完成单位，对创新点二的确立做出了创造性贡献。承担了复方阿莫西林乳房注入剂的中试工作，完成其中试研究调试工作，制定中试生产工艺1套，建成1条每批次500-1000L的中试生产线，对季铵盐戊二醛消毒液和阿莫西林黏菌素注射液进行了推广应用。 |

**九、推广应用情况**

项目组成果共转化兽药企业20家，产品均成为转化企业的核心拳头产品，养殖企业和养殖合作社用户认为项目组产品疗效，建立生产线10条，成果在全国31个省市自治区推广应用，取得直接经济效益13.63亿元，获得了显著的社会和生态效益。