

ICS
C

T/CVDA

团体标准

T/CVDA 02-2021

复合矿物油动物疫苗佐剂

(SEIWEI 201)

Compound mineral oil animal vaccine adjuvant

(报批稿)

2021-7-30 发布

2021-8-5 实施

中国兽药协会 发布

目 次

前言	I
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	1
5 技术要求	1
5.1 性状	1
5.2 理化指标	2
5.3 净含量及允许短缺量	2
5.4 用法用量	2
6 检验方法	2
6.1 性状	2
6.2 理化检测	2
7 检验规则	5
7.1 组批	5
7.2 采样	5
7.3 出厂检验	5
7.4 型式检验	5
7.5 判定规则	5
8 标签、包装、运输、贮存、保质期	5
8.1 标签	5
8.2 包装	6
8.3 运输	6
8.4 贮存	6
8.5 保质期	6
9 附录	6
10 参考文献	7

前 言

本标准按GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定编写。

本标准由洛阳赛威生物科技有限公司提出。

本标准由中国兽药协会归口。

本标准起草单位：洛阳赛威生物科技有限公司、国家兽用药品工程技术研究中心。

本标准主要起草人：刘永梅、韩丽晓、张克洛、王军献、周德刚、杨会鲜。

本标准名称：复合矿物油动物疫苗佐剂（SEIWEI 201），又名双相佐剂。

本标准首次发布。

复合矿物油动物疫苗佐剂

1 范围

本标准规定了复合矿物油动物疫苗佐剂的技术要求、检验方法、检验规则、标签、包装、贮存、运输及保质期。

本标准适用于以医药级可注射矿物油为主要原料辅以适宜乳化剂制成的动物疫苗佐剂。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《中华人民共和国兽药典》2020年版一部0601相对密度测定法、0631pH值测定法、0832水分测定法

《中华人民共和国兽药典》2020年版一部0713脂肪与脂肪油测定法 皂化值的测定、羟值的测定

《中华人民共和国兽药典》2020年版三部3102黏度测定法

GB/T 191-2008 包装储运图示标志

JJF 1070-2005 定量包装商品净含量计量检验规则

国家质量监督检验检疫总局令第75号（2005）《定量包装商品计量监督管理办法》

3 术语和定义

佐剂：是一类单独或与抗原联合使用，通过提升机体免疫系统对抗原或免疫原的免疫应答反应或改变免疫反应类型，从而增强动物机体免疫应答的物质。

型式检验：对产品标准中规定的技术要求全部进行检验（必要时，还可增加检验项目）。

4 缩略语

pH:酸碱值 (pondus hydrogenii)

r/min:转/每分钟 (revolutions per minute)

min:分钟 (minute)

KOH: 氢氧化钾 (potassium hydroxide)

5 技术要求

5.1 性状

性状应符合下表 1 的规定。

表 1 性状要求

项目	要求
性状	澄清液体

5.2 理化指标

理化指标应符合下表 2 的规定。

表 2 理化指标

项 目	指 标	
酸值 (KOH) / (mg/g)	≤0.5	
皂化值 (KOH) / (mg/g)	15.0-18.0	
羟值 (KOH) / (mg/g)	12.0-25.0	
过氧化值/(meq/kg)	≤4.0	
碘值(I ₂)/(g/100g)	4.0-9.0	
含水量/%	不得过 1.0%	
pH 值	7.0-7.5	
相对密度	0.835-0.855	
乳化特性	外观	均匀乳状液体
	剂型	水包油包水型
	黏度(20℃) mpa. s	不大于 50
	稳定性	3000r/min, 离心 15min 后, 析水小于 0.5ml
安全检验*	应不出现因产品造成的死亡或局部或全身不良反应	

5.3 净含量及允许短缺量

应符合定量包装商品净含量计量检验规则。

5.4 用法用量

佐剂和抗原质量比为1: 1。按照附录内容进行乳化即可。主要适用于猪用水包油包水型乳剂灭活疫苗。

6 检验方法

6.1 性状

取适量样品，置于无色透明容器内，在非阳光直射下，目测其外观应为澄清液体。

6.2 理化测定

6.2.1 酸值

精密称取供试品 20g，置 250ml 锥形瓶中，加入含有 2ml 酚酞指示剂的 50ml 乙醇溶液，振摇使完全溶解，如不易溶解，可缓缓加热回流使溶解，用 0.05mol/L 氢氧化钠滴定液滴定至粉红色持续 30s 不退，即为终点。

计算：

$$\text{供试品的酸值} = \frac{A \times 5.61}{W}$$

式中:

A-供试品消耗氢氧化钠滴定液 (0.05mol/L) 的体积, ml

W-供试品的重量, g

6.2.2 皂化值

取供试品 2.5g, 精密称定, 置 250ml 锥形瓶中, 精密加入 0.5mol/L 氢氧化钾乙醇溶液 25ml, 加热回流 30 分钟, 然后用乙醇 10ml 冲洗冷凝器的内壁和塞的下部, 加酚酞指示液 1.0ml, 用盐酸滴定液 (0.5mol/L) 滴定剩余的氢氧化钾, 至溶液的粉红色刚好褪去, 加热至沸, 如溶液又出现粉红色, 再滴定至粉红色刚好褪去; 同时做空白试验。

计算:

$$\text{供试品的皂化值} = \frac{(B - A) \times 28.05}{W}$$

式中:

A-供试品消耗的盐酸滴定液 (0.5mol/L) 的体积, ml

B-空白试验消耗盐酸滴定液 (0.5mol/L) 的体积, ml

W-供试品的重量, g

6.2.3 羟值

取供试品 2.0g 精密称定, 置干燥的 250ml 具塞锥形瓶中, 精密加入酰化剂 (取对甲苯磺酸 14.4g, 置干燥的 500ml 具塞锥形瓶中, 加醋酸乙酯 360ml, 振摇使溶解, 缓缓加入醋酐 120ml 摇匀, 密塞, 放置 3 日后备用) 5ml, 用吡啶少许湿润瓶塞, 稍拧紧, 轻轻摇动至完全溶解, 置 50℃ 水浴中加热 25min (每隔 10 分钟轻轻摇动), 放冷, 加吡啶一水 (3: 5) 20ml, 5 分钟后加甲酚红-麝香酚蓝混合指示液 8~10 滴, 用氢氧化钠滴定液 (1mol/L) 滴定至溶液显紫色或蓝紫色, 同时做空白试验。

计算:

$$\text{供试品的羟值} = \frac{(B - A) \times 56.1}{W} + D$$

式中:

A-供试品消耗氢氧化钠滴定液 (1mol/L) 的体积, ml

B-空白试验消耗氢氧化钠滴定液 (1mol/L) 的体积, ml

D-试品的酸值,

W-供试品的重量, g

6.2.4 过氧化值

取供试品 5g, 精密称定, 置 250ml 碘瓶中, 加入 10ml 三氯甲烷振摇使溶解, 然后加入 15ml 乙酸和 1ml 饱和碘化钾溶液, 迅速盖好瓶塞摇匀溶液 1min, 在暗处避光静置 3min, 然后加水 75ml, 加淀粉指示液 3ml, 立即用硫代硫酸钠滴定液 (0.01mol/L) 滴定; 滴定时, 注意缓慢加入滴定液, 并充分振摇

至蓝色消失,同时做空白试验。

计算:

$$\text{供试品的过氧化值} = \frac{10 \times (A - B)}{W}$$

式中:

A-供试品消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L)的体积,ml

B-空白试验消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L)的体积,ml

W-供试品的重量,g

6.2.5 碘值

取供试品 1.0g,精密称定,置 250ml 干燥碘瓶中,加三氯甲烷 30ml,使样品完全溶解。精密加入 10ml 韦氏试剂,密塞,摇匀,在暗处放置 1 小时,然后加 15ml 碘化钾溶液和 50ml 水,用硫代硫酸钠滴定液(0.1mol/L)滴定,近终点时加淀粉指示液 3ml,继续滴定并剧烈摇动,滴定至蓝色消失,即为终点。同时做空白试验。

计算:

$$\text{供试品的碘值} = \frac{(B - A) \times 1.269}{W}$$

式中:

A-供试品消耗硫代硫酸钠滴定液(0.1mol/L)的体积,ml

B-空白试验消耗硫代硫酸钠滴定液(0.1mol/L)的体积,ml

W-供试品的重量,g

6.2.6 含水量

取本品,按《中华人民共和国兽药典》2020年版一部附录0832水分测定法测定,不得过1.0%。

6.2.7 pH 值

取本品 1ml,加 PBS (pH7.5) 至 10ml,摇匀后,按《中华人民共和国兽药典》2020年版一部附录 0631pH 值测定法测定,应为 7.0-7.5。

6.2.8 相对密度

取本品,按《中华人民共和国兽药典》2020年版一部附录0601相对密度测定法测定,应为0.835~0.855。

6.2.9 乳化特性

按照附录 A 乳化规程要求制备乳液。

6.2.9.1 外观

取适量乳液,目测其外观应为均匀乳状液体。

6.2.9.2 剂型

呈水包油包水型。用 1ml 吸管吸取样品 0.5ml，在距离水面上方 2~3cm 处滴于清洁冷水表面，应呈云雾状扩散。

6.2.9.3 黏度

使用 IKA lo-vi 旋转黏度计 VOL-SP-6.7 号转子测定，测定时扭矩百分比读数为 50%，黏度应不大于 50mPa.s。

6.2.9.4 稳定性

取乳液 10ml，加入离心管中，以 3000r/min 离心 15 分钟，不破乳，并且水相析出应不超过 0.5ml。

6.2.10 安全检验*

用体重 350~450g 豚鼠 10 只，每只皮下注射乳液 2.0ml；用体重 18~22g 小鼠 10 只，每只皮下注射乳液 0.5ml，连续观察 7 日，应健活。

7 检验规则

7.1 组批

同一配方工艺、同一时间、同一容器生产的均一产品为一批。

7.2 取样

在灌装过程中取样，分 3 个不同时间点取样，每次取样 1L。

7.3 出厂检验

每批产品出厂前均由本公司检验员按标准对 6.1~6.2.9.4 项进行检验，合格后发给合格证方可出厂。

7.4 型式检验

型式检验为本标准规定的全部技术指标，一般情况下，每年需对产品进行一次型式检验。发生下列情况之一时，应进行型式检验：

- a) 改变配方或生产工艺；
- b) 出现重大质量事故；
- c) 正常生产每一年或停产半年后恢复生产；
- d) 省及省级以上管理部门提出要求时；
- e) 带*号项目半年内至少检查一次。

7.5 判定规则

以本标准的有关试验方法和要求为依据。检验结果全部符合标准所规定时，判定整批产品合格。若

有一项或一项以上不符合本标准时，可在同批产品中随机加倍抽样进行复验，以复检结果为准。若结果均符合标准规定时，则判定该产品为合格产品，若仍有一项不符合标准，则判定为不合格。

8 标签、包装、运输、贮存、保质期

8.1 标签

标签内容包括：产品名称，规格，用量用法，生产批号，生产日期，有效期，生产厂家，地址，电话等。

包装图示标志应符合 GB/T 191-2008 的规定。

8.2 包装

50kg/桶、175kg/桶。

包装材料应符合国家药品包装材料卫生标准的要求。封口严密，包装牢固。

8.3 运输

产品运输过程中应防雨、防潮、防暴晒、防污染。

8.4 贮存

产品应在室温下贮存，忌冷冻；应在清洁、避光、干燥仓库内贮存，不得与有毒、有害、有异味、易挥发、易腐蚀等物品同库贮存。

8.5 保质期

在符合本标准规定的包装、运输、贮存条件下，保质期为2年。

9 附录

附录 A
(资料性附录)
乳化规程

1 概述

本附录规定了实验室佐剂乳化的具体操作规程,对本标准检验的乳液进行了限定,即在本附录条件下制备的乳液,检验符合本标准的规定。

2 操作规程

2.1 试剂和设备

复合矿物油佐剂(SEIWEI 201)、PBS液(pH 7.5)、250ml玻璃烧杯、水浴锅、电子天平、电子温度计、乳化机(IKA RW20)。

2.2 方法

2.2.1 打开水浴锅,将温度设置32℃。

2.2.2 称量:分别称取PBS和佐剂各50g,置于不同的250ml烧杯中。将上述两个烧杯置于水浴锅中进行水浴加热,待两相温度均在31--32℃时,方可乳化。

2.2.3 乳化:将乳化机的乳化头置于佐剂烧杯中,乳化头距离烧杯底部约2cm,打开乳化机,调节转速为350r/min,将PBS缓慢匀速加入佐剂烧杯中(时间控制在15S以内),计时乳化5min。

2.2.4 将制备好的乳液置于20℃下放置24h后,进行质量控制。

10 参考文献

- [1] 《中华人民共和国兽药典》2020年版一部 0713脂肪与脂肪油测定法
 - [2] 《中华人民共和国兽药典》2020年版三部 口蹄疫(O型)灭活疫苗
 - [3] Q31/0118000904C001-2017 《动物疫苗佐剂》
 - [4] GB5009.227-2016 食品安全国家标准 食品中过氧化值的测定
 - [5] GBT13892-2020 表面活性剂 碘值的测定
-