

ICS
B

T/CVDA

团体标准

T/CVDA XX~202X

动物疫苗复合白油佐剂
(水包油型, YSK M902)

Combined white-oil adjuvant for animal vaccine
(Oil-in-water type, YSK M902)

(报批稿)

202X~X~X 发布

202X~X~X 实施

中国兽药协会发布

目 录

前 言.....	1
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
3.1 佐剂.....	1
3.2 白油佐剂.....	1
3.3 复合白油佐剂（水包油型）.....	1
4 缩略语.....	2
5 质量要求.....	2
5.1 基本要求.....	2
5.2 制备.....	2
5.3 性状.....	3
5.4 技术指标.....	3
5.5 装量检查.....	3
6 用法用量.....	3
7 检验方法.....	3
7.1 性状检验.....	3
7.2 相对密度测定.....	4
7.3 酸值.....	4
7.4 皂化值.....	4
7.5 过氧化值.....	4
7.6 安全检验.....	4
8 检验规则.....	4
8.1 组批.....	4
8.2 采样.....	4
8.3 出厂检验.....	5
8.4 型式检验.....	5
9 标签、包装、运输、贮存、保存期.....	5
9.1 标签.....	5
9.2 包装.....	5
9.3 运输.....	6
9.4 贮存.....	6
9.5 保存期.....	6
10 附录.....	1

前 言

本标准按GB/T 1.1~2020《标准化工作导则 第一部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定编写。

本标准由中国兽药协会提出并归口管理。

本标准起草单位：浙江理工大学、杭州依思康医药科技有限公司、浙江洪晟生物科技股份有限公司、天津瑞普生物技术股份有限公司、浙江鼎持生物制品有限公司、武汉科前生物股份有限公司、青岛蔚蓝动物保健集团有限公司、乾元浩生物股份有限公司、兆丰华生物科技（福州）有限公司、江西博美莱生物科技股份有限公司、山东海利生物制品有限公司、成都史纪生物制药有限公司、天康生物制药有限公司、金宇保灵生物药品有限公司、成都依思康生物科技有限公司。

本标准起草人：冯华朋、舒建洪、邹智坤、张金鸽、何玉龙、徐新星、童夏霞、张静苗、吴超、柴文琴、唐荣宏、马宁宁、苗玉和、徐高原、周明光、付霁阳、张华伟、徐宏军、丛雁方、韩成昊、阮继湘、李海鹰、王增福、倪娇、赵成全、江兴华、邹伟斌、巢伟、汪云、刘守川、张恒、金鑫、沈元、岳丰雄、王钢、赵丽霞、刘艳霞、张永峰、柏芝成、董永明、潘倩、王波。

本标准为首次制定。

动物疫苗复合白油佐剂（水包油型, YSK M902）

1 范围

本标准规定了动物疫苗复合白油佐剂（水包油型, YSK M902）的质量要求、用法用量、检验方法、检验规则、标签、包装、运输、贮存及保存期。

本标准适用于动物疫苗复合白油佐剂（水包油型, YSK M902）的加工、贮存和使用。

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）》：生产和检定用设施、原材料及辅料、注射用水、器具等应符合本有关规定要求

GB/T 191~2008 包装储运图示标志：动物疫苗复合白油佐剂（水包油型, YSK M902）的包装储运图示标志的名称、图形符号、尺寸、颜色及应用方法应符合本规定要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1 佐剂

佐剂（Adjuvant）是一种添加到疫苗中以刺激和增强免疫反应强度和持久性的物质，同时添加佐剂也具有避免实际疫苗接种过程中因为个体差异、接种程序不同、接种时间不定等问题而造成的免疫效果不理想的问题。

3.2 白油佐剂

油乳佐剂作为佐剂类型之一，其在组成成分的选择以及组成形式上更具多样性，具有更多种刺激产生免疫增强的方式。油乳佐剂的重要成分是矿物油，受成本原因的限制，白油使用量占比最大。当前乳剂主要分为油包水乳剂（W/O）、水包油乳剂（O/W）、水包油包水乳剂（W/O/W）三种类型。

3.3 复合白油佐剂（水包油型）

水包油乳剂（O/W）主要将少量的油滴分散在高体积比的水相中，黏度较低，进入机体后随体液快速流动，不易在注射部位囤积形成抗原库；相反，油滴促进了趋化因子驱动的免疫细胞募集，有效提升抗原摄取能力。复合白油佐剂（水包油型）是以优质医药级矿物油、

新型表面活性剂、免疫活性物质为主要原料，可刺激吞噬细胞对抗原的处理，快速刺激机体产生免疫反应，使疫苗抗原的特异性免疫大幅度提高，并促进抗原的细胞和体液免疫，提高动物整体免疫力和生产性能。

4 缩略语

下列缩略语适用于本标准。

rpm: 转/每分 (revolutions per minute)

h: 小时 (hour)

μm: 微米 (micron)

mg: 毫克 (milligram)

g: 克 (gram)

kg: 千克 (kilogram)

KOH: 氢氧化钾 (potassium hydroxide)

meq: 毫克当量 (milliequivalent)

w: 质量 (weight)

°C: 摄氏度 (degree celsius)

min: 分钟 (minute)

ml: 毫升 (milliliter)

mm: 毫米 (millimetre)

L: 升 (liter)

%: 百分号 (percent)

s: 秒 (second)

5 质量要求

5.1 基本要求

生产和检定用设施、原材料及辅料、注射用水、器具等应符合《中华人民共和国兽药典（2020年版）》的有关要求。

5.2 制备

取多种表面活性剂、免疫活性物质和医药级白油，按照一定比例投入配制罐，100~200 rpm搅拌2~3 h，混匀后，采用0.22 μm滤芯过滤分装，即得动物疫苗复合白油佐剂（水包油

型) (YSK M902)。

5.3 性状

澄清透明液体。

5.4 技术指标

技术指标及质量应符合表1的要求。

表1 动物疫苗复合白油佐剂(水包油型, YSK M902)的质量指标

项目	指标
相对密度	0.800~1.000
酸值	0.0~0.5 mgKOH/g
皂化值	13~35 mgKOH/g
过氧化值	0.0~4.0 meq/kg
安全检验	应不出现局部或全身不良反应

5.5 装量检查

定量包装商品净含量计量检验规则应符合表2的要求。

表2 动物疫苗复合白油佐剂(水包油型, YSK M902)的装量检查标准

净含量Q (kg)	不低于标示量
	Q的百分比
1	1
20	1
175	1

6 用法用量

适用于猪、牛、羊等动物用灭活疫苗、亚单位疫苗和合成肽疫苗。猪等动物推荐佐剂与抗原以1:9 (w/w) 比例, 按照附录1的乳化方法使用。本品建议使用前过滤除菌或121℃、30 min高温灭菌, 混合均匀后备用。

7 检验方法

7.1 性状检验

取本品适量，在无色透明容器内，在自然光条件下，目测其外观应为澄清透明液体。

7.2 相对密度测定

取本品适量，依法检查（《中华人民共和国兽药典（2020年版）（一部）》附录0601），相对密度应为0.800~1.000。

7.3 酸值

取本品适量，置于250 ml锥形瓶中，依法检查（《中华人民共和国兽药典（2020年版）（一部）》附录0713），其酸值应为0.0~0.5 mgKOH/g。

7.4 皂化值

取本品适量，置250 ml碘瓶中，依法检查（《中华人民共和国兽药典（2020年版）（一部）》通则0713），其过氧化值应为13~35 mgKOH/g。

7.5 过氧化值

取本品适量，置250 ml碘瓶中，依法检查（《中华人民共和国兽药典（2020年版）（一部）》通则0713），其过氧化值为0.0~4.0 meq/kg。

7.6 安全检验

7.6.1 动物安全试验—猪

21~28日龄健康仔猪，随机分为生理盐水对照组与佐剂试验组，每组5头。生理盐水对照组每头肌肉注射无菌生理盐水2 ml。佐剂试验组每头肌肉注射复合白油佐剂（水包油型）乳液2 ml。每日定时测定体温，观察14日。试验组间，应未见试验动物出现局部或全身不良反应。

7.6.2 动物安全试验—小鼠

20~22 g健康昆明雌鼠，随机分为生理盐水对照组与佐剂试验组，每组5只。生理盐水对照组每只注射无菌生理盐水1.0 ml，试验组每只注射复合白油佐剂（水包油型）乳液1.0 ml。每日定时观察小鼠精神、食欲、活动及小鼠存活情况，观察14日。试验组动物应全部存活，剖检未见脏器异常。

8 检验规则

8.1 组批

以相同材料、相同生产工艺、连续生产或同一班次生产的产品为一批。

8.2 采样

采样按《兽药质量监督抽样规定》的规定执行。

8.3 出厂检验

8.3.1 出厂检验项目

出厂检验项目为：性状、酸值、皂化值、过氧化值等指标进行检验，合格后发出合格证方可出厂。

8.3.2 判断方法

所检项目检测结果均符合本标准规定指标判定为合格产品。

检验结果中如有一项指标不符合本标准规定时，可在原批中重新抽样对不符合项进行复验，若复验结果仍不符合本标准规定，则判定该批产品为不合格。

8.4 型式检验

8.4.1 型式检验项目为第5章规定的全部项目。

8.4.2 产品正常生产时，每半年至少进行一次型式检验，但有下列情况之一时，应进行型式检验：

- a) 改变配方或生产工艺；
- b) 原料、设备、加工工艺有较大改变时；
- c) 产品停产3个月以上，恢复生产时；
- d) 出厂检验结果与上次型式检验结果有较大差异时；
- e) 当兽药管理部门提出进行型式检验要求时。

8.4.3 判定方法

所检项目检测结果均与本标准规定指标一致判定为合格产品。

所检结果中如有一项指标不符合本标准规定时，可在原批中重新抽样对不符合项进行复验，若复验结果仍不符合本标准规定，则判定该批产品为不合格。

9 标签、包装、运输、贮存、保存期

9.1 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。

9.2 包装

1 kg/瓶、20 kg/桶、175 kg/桶。

包装材料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。产品用塑料瓶、桶进行包装。

9.3 运输

常温运输。

9.4 贮存

常温避光保存。

9.5 保存期

在符合标准规定的包装、运输、贮存条件下，保存期为2年。

10 附录

附录A

(资料性附录)

乳化

1 实验室规模

1.1 磁力搅拌器 (50~100 ml)

分别称取准备无菌佐剂和水相(佐剂:水相=1:9质量比),在500~700 rpm的搅拌速度下,将佐剂加入水相中(3 s完成, 5~10 L/min), 搅拌10~15 min。

1.2 低剪切搅拌器 (100~500 ml)

分别称取准备无菌佐剂15 g和水相135 g(佐剂:水相=1:9质量比), 将低剪切搅拌器(4叶叶轮, 直径50 mm)安装至装有佐剂的高型玻璃烧杯中, 在500 rpm搅拌下将水相加入佐剂中(3 s完成, 5~10 L/min), 搅拌10~15 min。

在此实验室规模, 为避免在搅拌轴上残留没有乳化的佐剂, 所以将水相快速倒入佐剂中。

2 小试规模 (0.5~2 L)

根据所需量分别称取准备无菌佐剂和水相(佐剂:水相=1:9质量比), 选择与搅拌设备相匹配的搅拌桨, 在低速(500 rpm)搅拌下将佐剂加入水相中(3 s完成, 5~10 L/min), 避免将佐剂直接倒进漩涡或搅拌轴上, 搅拌10~15 min。

3 大规模 (300 L)

根据所需量分别准备佐剂和水相(佐剂:水相=1:9 质量比), 分别装于双层夹套的罐中。佐剂用0.22 μm 滤芯灭菌。开始搅拌佐剂, 调节速度为低速(100~130 rpm), 产生搅拌且没有飞溅, 然后在7~10 L/min的流速下(大约15~20 min)把水相添加到装佐剂的乳化罐中。随着粘度增大需增加搅拌速度。抗原相完全加入后, 持续搅拌30 min。如果有必要, 调节搅拌速度(100~150 rpm)。