

ICS 11.220
B 42

T/CVDA

团体标准

T/CVDA 7-2024

动物疫苗复合纳米铝佐剂（YSK M402）

Combined nano-aluminum adjuvant for animal vaccine（YSK M402）

（发布稿）

2024-09-29 发布

2024-10-01 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 铝佐剂	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	2
5.4 技术指标	2
5.5 装量检查	1
6 用法用量	1
7 检验方法	2
7.1 性状检验	2
7.2 溶解性	2
7.3 鉴别试验	2
7.4 pH测定	2
7.5 铝含量	2
7.6 吸附率	2
7.7 氯化钠含量	2
7.8 硫酸盐	2
7.9 硝酸盐	2
7.10 铵盐	3
7.11 砷盐	3
7.12 铁盐	3
7.13 重金属	3
7.14 粒度和粒度分布测定	3
7.15 细菌内毒素	3
7.16 无菌检验	3
7.17 安全检验	3
8 检验规则	4
8.1 组批	4
8.2 采样	4
8.3 出厂检验	4
8.4 型式检验	4
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	5
9.4 贮存	5
9.5 保存期	5

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：杭州依思康医药科技有限公司、浙江理工大学、浙江洪晟生物科技股份有限公司、青岛易邦生物工程有限公司、肇庆大华农生物药品有限公司、天康生物制药有限公司、齐鲁动物保健品有限公司、辽宁益康生物股份有限公司、兆丰华生物科技（南京）有限公司、华派生物技术（集团）股份有限公司、吉林正业生物制品股份有限公司、湖南中岸生物药业有限公司、青岛蔚蓝动物保健集团有限公司、金宇保灵生物药品有限公司、成都依思康生物科技股份有限公司。

本标准起草人：舒建洪、邹智坤、查银河、冯华朋、张金鸽、徐新星、何玉龙、童夏霞、张静苗、吴超、柴文琴、楚电峰、蔡联桑、欧阳征亮、施维松、贺笋、赵毅、张禹、崔道石、宋晓飞、张广、王革新、迟强伟、朱晓玮、徐静、宋松林、廉维、王富猛、边少国、凌同、岳鹏、杨碧涛、丛雁方、魏波、赵丽霞、刘艳霞、张永峰、廖健硕、董永明、潘倩、王波。

本标准为首次制定。

动物疫苗复合纳米铝佐剂（YSK M402）

1 范围

本标准规定了动物疫苗复合纳米铝佐剂（YSK M402）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纳米铝佐剂（YSK M402）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：动物疫苗复合纳米铝佐剂（YSK M402）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）是一种先于抗原或与抗原混合后同时注入动物体内，能非特异性的改变或增强机体对抗原的免疫应答，发挥增强免疫效果的物质。疫苗佐剂可以通过增加抗原表面积，延长抗原在体内的驻留时间，增强抗原递呈细胞的呈递效率，刺激淋巴细胞的增殖分化等作用，来提高疫苗的保护效果，延长疫苗的保护期等。

3.2 铝佐剂

铝佐剂是人用疫苗中使用最广泛的佐剂，在动物疫苗中也有广泛使用，其发挥作用的机理目前尚未完全确定。已有的研究结果认为铝佐剂可能的作用方式有：抗原储存作用；增强抗原递呈；增强Th2细胞介导的适应性免疫应答；激活补体作用等。

疫苗用铝佐剂包括常用的氢氧化铝佐剂、磷酸铝佐剂，以及无定型羟基磷酸铝硫酸盐等其他铝佐剂；此外，还包括上述铝佐剂的混合系统，以及铝佐剂与其他佐剂成分组成的佐剂系统，如AS04佐剂系统等。

4 缩略语

下列缩略语适用于本标准。

pH: 酸碱度 (pondus hydrogenii)

µg: 微克 (microgram)

mg: 毫克 (milligram)

g: 克 (gram)

kg: 千克 (kilogram)

%: 百分号 (percent)

ml: 毫升 (milliliter)

nm: 纳米 (nanometer)

EU: 内毒素活性单位 (Endotoxin Unit)

rpm: 转/每分 (revolutions per minute)

min: 分钟 (minute)

w: 质量 (weight)

L: 升 (liter)

°C: 摄氏度 (degree celsius)

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《中华人民共和国药典(2020年版)》的有关要求。

5.2 制备

取一定量的三氯化铝、氢氧化钠分别用注射用水定容，控制三氯化铝溶液搅拌速度在1500 rpm，将氢氧化钠溶液滴定到三氯化铝溶液中进行反应，反应过程控制pH值，最后高压灭菌，无菌灌装即得动物疫苗复合纳米铝佐剂 (YSK M402)。

5.3 性状

半透明微呈蓝光液体。

5.4 技术指标

技术指标及质量应符合表1的要求。

表1 动物疫苗复合纳米铝佐剂（YSK M402）的质量指标

项目	指标
溶解性	溶液应澄清
鉴别试验	应显铝盐鉴别反应
pH值	应为4.5~6.0
铝含量	应为9.0~11.0 mg/ml
吸附率	应不低于90%
氯化钠含量	应为60.0~80.0 mg/ml
硫酸盐	应不高于0.5%
硝酸盐	应不高于0.01%
铵盐	应不高于0.005%
砷盐	应不高于0.0001%
铁盐	应不高于0.0015%
重金属	应不高于0.002%
粒度和粒度分布测定	小于100 nm
细菌内毒素	每1 mg铝应小于5 EU
无菌检验	应无菌生长
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 动物疫苗复合纳米铝佐剂（YSK M402）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
25	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。使用前摇匀，猪等动物推荐佐剂与抗原以1: 9 (w/w) 比例使用；配苗时在室温下采用120 rpm转搅拌5~10 min。本品为无菌产品，可直接使用。

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，目测其性状应为半透明微呈蓝光液体。

7.2 溶解性

取本品1 ml，加浓硫酸1 ml，经100℃水浴15 min，溶液应澄清；另取本品1 ml，加20%~40%氢氧化钠溶液1 ml，经100℃水浴15 min，溶液应澄清。

7.3 鉴别试验

取本品适量，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）》（四部）通则3650）应显示铝盐鉴别反应。

7.4 pH测定

取本品适量，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）》（四部）通则0631），pH值应为4.5~6.0。

7.5 铝含量

取本品适量，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）》（四部）通则3106），铝（以Al³⁺计）含量应为9.0~11.0 mg/ml。

7.6 吸附率

以氢氧化铝对牛血清白蛋白（BSA）的吸附作用计算吸附率。BSA含量为1 mg、2 mg的2管上清蛋白应未检出，即吸附率应不低于90%。

7.7 氯化钠含量

取本品适量，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）》（四部）通则3107），氯化钠含量应为60.0~80.0 mg/ml。

7.8 硫酸盐

取本品0.25 g，加9.5~10.5 g/L盐酸1 ml，加热溶解后放冷，用水稀释至50 ml，过滤。取滤液20 ml，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）》（四部）通则3650），与标准硫酸钾溶液（SO₄²⁻ 100 μg/ml）5 ml制成的对照液比较，不得更浓，即供试品的硫酸盐含量应不高于0.5%。

7.9 硝酸盐

精密量取0.1 mg/ml标准硝酸盐（NO₃）溶液5 ml，置50 ml纳氏比色管甲中；取供试品5 g

置50 ml纳氏比色管乙中；甲乙两管分别于冰浴中冷却，加入10%氯化钾溶液0.4 ml与0.1%二苯胺硫酸溶液0.1 ml，摇匀；在甲乙两管中缓缓滴加硫酸5 ml，摇匀；将比色管于50℃水浴中放置15 min，比色管乙管颜色不得深于甲管，即供试品的硝酸盐含量应不高于0.01%。

7.10 铵盐

精密量取0.1 mg/ml标准铵（NH₄）溶液0.5 ml，置50 ml纳氏比色管甲中，加水9.5 ml；取本品1 g置50 ml纳氏比色管乙中，加水至10 ml，甲乙两管分别加碱性碘化汞钾试液2 ml，放置15 min后观察，依法检查，乙管颜色不得深于甲管，即供试品的铵离子含量应不高于0.005%。

7.11 砷盐

取本品2.0 g，加9.5%~10.5%硫酸10 ml，煮沸冷却后，加浓盐酸5 ml，补加水至28 ml，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）》（四部）通则3650），应不高于0.0001%。

7.12 铁盐

取本品0.67 g至纳氏比色管中，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）》（四部）通则3650），供试品管溶液中的粉红色不得深于对照管，即铁盐含量应不高于0.0015%。

7.13 重金属

取本品1.0 g于一蒸发皿中，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）》（四部）通则3650），即供试品重金属含量应不高于0.002%。

7.14 粒度和粒度分布测定

取本品适量，依法检测（《中华人民共和国药典（2020年版）（四部）通则0982》），采用光散射法进行检测，粒径应小于100 nm。

7.15 细菌内毒素

取本品适量，依法检测（《中华人民共和国药典（2020年版）（四部）通则1143》），每1 mg铝应小于5 EU。

7.16 无菌检验

取本品适量，依法检查（《中华人民共和国药典（2020年版）（四部）》通则1101），应无菌生长。

7.17 安全检验

7.17.1 动物安全试验—猪

14~21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2.0 ml，试验组每头肌肉注射动物疫苗复合纳米铝佐剂（YSK

M402) 2.0 ml。每日定时测定体温，观察14日。试验组动物均未出现局部或全身不良反应。

7.17.2 动物安全试验—小鼠

20~25 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10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纳米铝佐剂疫苗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、溶解性、鉴别试验、pH值、铝含量、吸附率、氯化钠含量、硫酸盐、硝酸盐、铵盐、砷盐、铁盐、重金属、粒度和粒度分布测定、细菌内毒素、无菌检验等指标进行检验，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、25 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

2~8℃冷链运输。

9.4 贮存

2~8℃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1年。