



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111150849 A

(43)申请公布日 2020.05.15

(21)申请号 202010254317.3

A61K 47/22(2006.01)

(22)申请日 2020.04.02

A61K 47/26(2006.01)

(71)申请人 广州隼沐生物科技股份有限公司

A61K 39/215(2006.01)

地址 510700 广东省广州市黄埔区科研路
10号一栋202房,一栋204房,一栋206
房,一栋208房,一栋210房

A61P 31/14(2006.01)

C07C 67/08(2006.01)

C07C 69/58(2006.01)

(72)发明人 邹小燕 李小蕾 周仁学 易嘉辉
徐楷 区沛明 黄凤尧 蔡云峰
黄裕祥

(74)专利代理机构 北京维正专利代理有限公司
11508

代理人 洪敏

(51)Int.Cl.

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

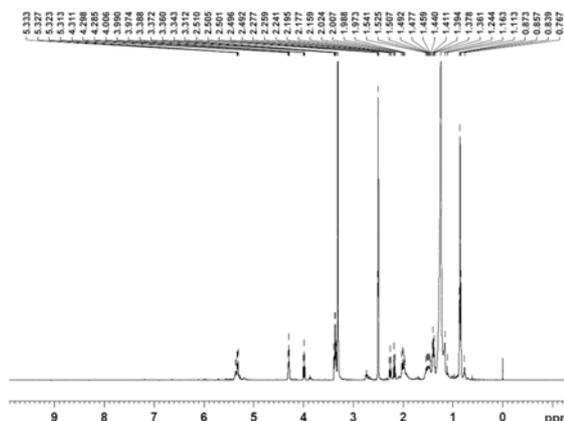
权利要求书1页 说明书13页 附图1页

(54)发明名称

一种组合物及其制备方法及其应用

(57)摘要

本发明涉及疫苗稳定剂的技术领域,提供了一种组合物,其包括:水100份;氯化钠5-10份;蔗糖55-60份;谷氨酰胺1-3份;磷酸二氢钾0.1-0.5份;氯化钙1-2份;油酸癸酯1-1.5份;氯化丁酰胆碱0.5-1份;亚叶酸钠0.01-0.05份;还提供了一种组合物的制备方法,包括:步骤(1),制备油酸癸酯:步骤(101),混合油酸与正癸醇;步骤(102),加入催化剂;步骤(103),加热至160℃-280℃,反应2-12h;步骤(2),混合:将步骤(1)制得的油酸癸酯与组合物的其他组分搅拌混合均匀。本发明具有提高新冠疫苗的效价稳定性的效果。



1. 一种组合物,其特征在于:包括以下质量份数的组分:
水100份;
氯化钠5-10份;
蔗糖55-60份;
谷氨酰胺1-3份;
磷酸二氢钾0.1-0.5份;
氯化钙1-2份;
油酸癸酯1-1.5份;
氯化丁酰胆碱0.5-1份;
亚叶酸钠0.01-0.05份。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于:还包括以下质量份数的组分:
尿苷酸二钠0.01-0.03份。
3. 根据权利要求1-2任一所述的组合物,其特征在于:还包括以下质量份数的组分:
硫酸核糖霉素0.01-0.02份。
4. 一种如权利要求1-3任一所述的组合物的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:
步骤(1),制备油酸癸酯,具体包括以下步骤:
步骤(101),混合油酸与正癸醇,形成预混合物;
步骤(102),往预混合物中加入催化剂,形成混合物;
步骤(103),加热混合物至160℃-280℃,反应2-12h,取反应后的混合物,即得油酸癸酯;
步骤(2),混合:将步骤(1)制得的油酸癸酯与组合物的其他组分搅拌混合均匀,形成溶液,即得组合物。
5. 根据权利要求4所述的组合物的制备方法,其特征在于:所述步骤(102)中,所述催化剂为固体超强酸或氯化亚锡中的一种或两种。
6. 根据权利要求4-5任一所述的组合物的制备方法,其特征在于:所述步骤(102)中,所述催化剂的添加质量为预混合物的质量的3%-10%。
7. 根据权利要求4-5任一所述的组合物的制备方法,其特征在于:所述步骤(102)中,还加入了甲基磺酸锡以形成预混合物,所述甲基磺酸锡的添加质量为催化剂的质量的0.1%-0.5%。
8. 根据权利要求4-5任一所述的组合物的制备方法,其特征在于:所述步骤(101)中,油酸与正癸醇混合的质量份数比为1.1-2.1:1。
9. 一种如权利要求1-3任一所述的组合物的应用,其特征在于:所述组合物直接添加于新冠疫苗中。
10. 根据权利要求9所述的组合物的应用,其特征在于:所述组合物的添加量为1-5mL/L。

一种组合物及其制备方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及疫苗稳定剂的技术领域,尤其是涉及一种组合物及其制备方法及其应用。

背景技术

[0002] 目前,新冠病毒可引起病毒性肺炎或肺部感染,且已引起多起病毒性肺炎的病例,其影响范围已到达全球,但目前对于新冠病毒所致疾病并没有特异治疗方法,只能根据患者实际的临床情况进行治疗。而新冠疫苗有望成为最有效的治疗方法。

[0003] 现有的新冠疫苗一般都是灭活病毒疫苗或减毒活疫苗或病毒载体疫苗,一般都具有一定的活性,因而疫苗一般都会对温度十分敏感,因此,疫苗的存放条件一般为避光、冷藏或冷冻保存,若疫苗保存不当,则很容易会对疫苗的接种效果产生极大的影响,甚至还会导致疫苗失去效力,进而容易对新冠疫苗的临床试验的准确性造成影响,使得新冠疫苗的研究进度受到影响,因此,提高新冠疫苗的稳定性极为重要,因而通常会在疫苗中加入稳定剂以提高疫苗的稳定性。

[0004] 上述中的现有技术存在以下缺陷:添加至疫苗中的稳定剂中通常含有明胶,但明胶主要是从动物皮提取获得的,从而可能会导致来源于动物的胶原蛋白引发人体排异反应,甚至还可能会对疫苗的效力造成影响,使得新冠疫苗的研究进度容易受到影响,因此,仍有改进的空间。

发明内容

[0005] 针对现有技术存在的不足,本发明的目的之一是提供一种组合物。

[0006] 本发明的目的之二是提供一种组合物的制备方法。

[0007] 本发明的目的之三是提供一种组合物的应用。

[0008] 本发明的上述发明目的一是通过以下技术方案得以实现的:

一种组合物,包括以下质量份数的组分:

水100份;

氯化钠5-10份;

蔗糖55-60份;

谷氨酰胺1-3份;

磷酸二氢钾0.1-0.5份;

氯化钙1-2份;

油酸癸酯1-1.5份;

氯化丁酰胆碱0.5-1份;

亚叶酸钠0.01-0.05份。

[0009] 通过采用上述技术方案,通过采用上述组分互相协同配合,尤其通过油酸癸酯、氯化丁酰胆碱与亚叶酸钠的互相协同配合,使得疫苗在储存过程中更加不容易受到外界环境

的不利条件的影响,使得疫苗中的化学结构更加不容易被改变,有利于更好地固定疫苗中含有的生物活性分子,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性,使得新冠疫苗的临床试验结果更加准确,有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。

[0010] 本发明在一较佳示例中可以进一步配置为:还包括以下质量份数的组分:

尿苷酸二钠0.01-0.03份。

[0011] 通过采用上述技术方案,通过加入尿苷酸二钠,有利于更好地促进油酸癸酯、氯化丁酰胆碱与亚叶酸钠的互相协同配合,从而使得疫苗在储存过程中更加不容易受到外界环境的不利条件的影响,有利于更好地保持疫苗中的化学结构的稳定性,使得疫苗中含有的生物活性分子的活性更加不容易受到影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性,从而有利于更好地提高新冠疫苗的临床试验准确性,有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。

[0012] 本发明在一较佳示例中可以进一步配置为:还包括以下质量份数的组分:

硫酸核糖霉素0.01-0.02份。

[0013] 通过采用上述技术方案,通过加入硫酸核糖霉素,使得疫苗在储存过程中更加不容易受到外界环境的不利条件的影响,有利于更好地保持疫苗中的化学结构的稳定性,使得疫苗中含有的生物活性分子的活性更加不容易受到影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性,从而有利于更好地提高新冠疫苗的临床试验准确性,有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。

[0014] 本发明的上述发明目的二是通过以下技术方案得以实现的:

一种组合物的制备方法,包括以下步骤:

步骤(1),制备油酸癸酯,具体包括以下步骤:

步骤(101),混合油酸与正癸醇,形成预混合物;

步骤(102),往预混合物中加入催化剂,形成混合物;

步骤(103),加热混合物至160°C-280°C,反应2-12h,取反应后的混合物,即得油酸癸酯;

步骤(2),混合:将步骤(1)制得的油酸癸酯与组合物的其他组分搅拌混合均匀,形成溶液,即得组合物。

[0015] 通过采用上述技术方案,通过控制油酸癸酯的反应温度以及反应时间,有利于更好地提高油酸癸酯的产率以及产物纯度,从而有利于制备所得的油酸癸酯更好地与氯化丁酰胆碱以及亚叶酸钠互相协同配合,使得疫苗在储存过程中更加不容易受到外界的不利条件的影响,进而有利于更好地保持疫苗中的化学结构的稳定性,使得疫苗中的生物活性分子的活性更加不容易受到影响,有利于提高疫苗的效价稳定性,使得新冠疫苗的临床试验准确性更高,有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。

[0016] 同时,通过控制反应的温度,还有利于更好地提高反应的速率,使得反应时间更短,有利于更好地提高生产效率,有利于更好地节约生产成本。

[0017] 在本发明中,固体超强酸可以为 $\text{SO}_4^{2-}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ 固体超强酸、 $\text{SO}_4^{2-}/\text{TiO}_2$ 固体超强酸、 $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZnO}_2$ 固体超强酸、 WO_3/ZnO_2 固体超强酸、 $\text{MoO}_3/\text{ZnO}_2$ 固体超强酸中的一种或多种。

[0018] 本发明在一较佳示例中可以进一步配置为:所述步骤(102)中,所述催化剂为固体超强酸或氯化亚锡中的一种或两种。

[0019] 通过采用上述技术方案,通过采用固体超强酸或氯化亚锡作为催化剂,有利于更

好地提高反应速率,使得反应物更容易完全转化为目标产物,从而有利于更好地缩短反应时间,有利于更好地提高生产效率,有利于更好地节约生产成本。

[0020] 本发明在一较佳示例中可以进一步配置为:所述步骤(102)中,所述催化剂的添加质量为预混合物的质量的3%-10%。

[0021] 通过采用上述技术方案,通过控制催化剂的添加质量,有利于催化剂更好地发挥催化作用,从而有利于更好地提高反应速率,使得反应时间更短;同时,还使得催化剂的用量不容易过量,有利于更好地节约资源;另外,还有利于更好地抑制副反应以及逆反应,使得产物的收率以及产物纯度更高,从而有利于油酸癸酯更好地与其他组分互相协同配合,使得疫苗在储存过程中的稳定性更加不容易受到外界环境的不利条件的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性,使得新冠疫苗的临床试验准确性更高,有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。

[0022] 本发明在一较佳示例中可以进一步配置为:所述步骤(102)中,还加入了甲基磺酸锡以形成预混合物,所述甲基磺酸锡的添加质量为催化剂的质量的0.1%-0.5%。

[0023] 通过采用上述技术方案,通过加入甲基磺酸锡,有利于更好地促进催化剂的催化作用,使得反应的正向反应速率更高,从而有利于更好地缩短反应时间,有利于更好地提高生产效率,使得生产成本更低;通过控制甲基磺酸锡的用量,使得甲基磺酸锡的用量不容易过量,有利于更好地节约资源;另外,还有利于更好地减少副反应以及逆反应,使得产物的收率以及产物纯度提高,从而有利于油酸癸酯更好地与其他组分互相协同配合,使得疫苗在储存过程中更加不容易受到外界环境的不利条件的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性,使得新冠疫苗的临床试验准确性更高,有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。

[0024] 本发明在一较佳示例中可以进一步配置为:所述步骤(101)中,油酸与正癸醇混合的质量份数比为1.1-2.1:1。

[0025] 通过采用上述技术方案,通过控制油酸与正癸醇的混合的质量份数的比例,有利于更好地提高油酸癸酯的制备反应的转化率,有利于油酸与正癸醇更好地完全转化为油酸癸酯,从而有利更好地提高油酸癸酯制备反应的产率以及产物纯度,有利于油酸癸酯更好地与其他组分互相协同配合,使得疫苗在储存过程中的稳定性更高,进而使得疫苗的效价稳定性更加不容易受到影响,使得新冠疫苗的临床试验准确性更高,有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。

[0026] 本发明的上述发明目的三是通过以下技术方案得以实现的:

一种组合物的应用,所述用于新冠疫苗的组合物直接添加于新冠疫苗中。

[0027] 通过采用上述技术方案,通过将组合物直接添加于新冠疫苗中,即可起到提高新冠疫苗的稳定性效果,操作简单方便,有利于更好地提高生产效率,有利于更好地节约生产成本。

[0028] 本发明在一较佳示例中可以进一步配置为:所述组合物的添加量为1-5mL/L。

[0029] 通过采用上述技术方案,通过控制组合物在疫苗中的添加量,有利于组合物更好地发挥功效,使得添加了组合物的新冠疫苗在储存过程中更加不容易受到外界的不利因素的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性,使得新冠疫苗的临床试验准确性更高,有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。

[0030] 综上所述,本发明包括以下至少一种有益技术效果:

1. 通过采用上述组分互相协同配合, 尤其通过油酸癸酯、氯化丁酰胆碱与亚叶酸钠的互相协同配合, 使得疫苗在储存过程中更加不容易受到外界环境的不利条件的影响, 使得疫苗中的化学结构更加不容易被改变, 有利于更好地提高疫苗的效价稳定性, 使得新冠疫苗的临床试验准确性更高, 有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。;

2. 通过加入尿苷酸二钠, 有利于更好地促进油酸癸酯、氯化丁酰胆碱与亚叶酸钠的互相协同配合, 使得疫苗在储存过程中更加不容易受到外界环境的不利条件的影响, 有利于更好地保持疫苗中的化学结构的稳定性, 有利于更好地提高疫苗的效价稳定性, 使得新冠疫苗的临床试验准确性更高, 有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。;

3. 通过控制油酸癸酯的反应温度以及反应时间, 有利于更好地提高油酸癸酯的产率以及产物纯度, 有利于制备所得的油酸癸酯更好地与氯化丁酰胆碱以及亚叶酸钠互相协同配合, 有利于提高疫苗的效价稳定性, 使得新冠疫苗的临床试验准确性更高, 有利于更好地加快新冠疫苗的研究进度。;

4. 通过控制反应的温度, 还有利于更好地提高反应的速率, 使得反应时间更短, 有利于更好地提高生产效率, 有利于更好地节约生产成本;

5. 通过将用于新冠疫苗的组合物直接添加于新冠疫苗中, 即可起到提高新冠疫苗的稳定性的效果, 操作简单方便, 有利于更好地提高生产效率, 有利于更好地节约生产成本。

附图说明

[0031] 图1为本发明中制备所得的油酸癸酯的¹HNMR图谱;

图2为本发明中制备所得的油酸癸酯的红外光谱谱图。

具体实施方式

[0032] 以下结合附图对本发明作进一步详细说明。

[0033] 以下实施例中, 氯化钠采用陕西圣瑞医药科技有限公司的型号为7647-14-5的氯化钠。

[0034] 以下实施例中, 蔗糖采用西安天正康源生物技术有限公司的注射级蔗糖。

[0035] 以下实施例中, 谷氨酰胺采用成都创科诚生物科技有限公司的货号为ckca011的谷氨酰胺。

[0036] 以下实施例中, 磷酸二氢钾采用上海金穗生物科技有限公司的货号为J34833的磷酸二氢钾。

[0037] 以下实施例中, 氯化钙采用河北陌槿生物科技有限公司的货号为20191030的氯化钙。

[0038] 以下实施例中, 氯化丁酰胆碱采用上海联硕生物科技有限公司的氯化丁酰胆碱。

[0039] 以下实施例中, 亚叶酸钠采用武汉人福药业有限责任公司的注射用亚叶酸钠。

[0040] 以下实施例中, 尿苷酸二钠采用杭州唯泰生物药业有限公司的尿苷酸二钠。

[0041] 以下实施例中, 硫酸核糖霉素采用山西普德药业股份有限公司的硫酸核糖霉素。

[0042] 在本发明中所使用的新冠疫苗为灭活疫苗, 主要是通过培养所得的病毒灭活后而制成的, 制备方法是经过本领域常规的细胞扩增、加毒、连续收获病毒液、超滤浓缩、灭活、水解、柱层析纯化、配制半成品、分装、冻干、包装的操作步骤制得。以上操作步骤均为本

领域的常规操作,在此不再赘述。

[0043] 实施例1

一种的组合物的制备方法,包括以下步骤:

步骤(1),制备油酸癸酯,具体如下:

步骤(101),在四口烧瓶中加入油酸1kg与正癸醇1kg,混合均匀,形成预混物。

[0044] 步骤(102),往四口烧瓶中继续加入0.22kg $\text{SO}_4^{2-}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ 固体超强酸,混合均匀,形成混合物。

[0045] 步骤(103),把装有混合物的四口烧瓶放入油浴锅中,并在四口烧瓶的其中一个开口安装冷凝管以使得反应体系中的水蒸气排出,同时在冷凝管远离四口烧瓶的一端放置锥形瓶以收集水蒸气冷凝形成的水,并采用橡胶塞将四口烧瓶的其他开口封堵,然后加热油浴温度至160℃,反应12h,冷却至室温,即得油酸癸酯。

[0046] 步骤(2),混合,具体如下:

取步骤(1)制得的油酸癸酯1.25g与氯化钠5g、蔗糖60g谷氨酰胺2g磷酸二氢钾0.3g、氯化钙1.5g、氯化丁酰胆碱0.75g、亚叶酸钠0.03g加入至100g水中,以200r/min的转速搅拌混合均匀,形成溶液,即得组合物。

[0047] 参见图1,为本实施例中制备所得的油酸癸酯的¹HNMR图谱,参见图2,为本实施例中制备所得的油酸癸酯的红外光谱谱图,结合图1以及图2,可得,反应中制备所得的即为油酸癸酯。

[0048] 实施例2

步骤(2)中混合的各组分的用量如下:

油酸癸酯1.5g;氯化钠7.5g;蔗糖55g;谷氨酰胺3g;磷酸二氢钾0.5g;氯化钙2g;氯化丁酰胆碱1g;亚叶酸钠0.05g;水100g。

[0049] 实施例3

步骤(2)中混合的各组分的用量如下:

油酸癸酯1g;氯化钠10g;蔗糖57.5g;谷氨酰胺1g;磷酸二氢钾0.1g;氯化钙1g;氯化丁酰胆碱0.5g;亚叶酸钠0.01g;水100g。

[0050] 实施例4

步骤(2)中混合的各组分的用量如下:

油酸癸酯1.4g;氯化钠8g;蔗糖56g;谷氨酰胺2.5g;磷酸二氢钾0.15g;氯化钙1.9g;氯化丁酰胆碱0.7g;亚叶酸钠0.04g;水100g。

[0051] 实施例5

与实施例4的区别在于:步骤(2)中还加入了尿苷酸二钠0.01g。

[0052] 实施例6

与实施例4的区别在于:步骤(2)中还加入了尿苷酸二钠0.03g。

[0053] 实施例7

与实施例4的区别在于:步骤(2)中还加入了硫酸核糖霉素0.01g。

[0054] 实施例8

与实施例4的区别在于:步骤(2)中还加入了硫酸核糖霉素0.02g。

[0055] 实施例9

与实施例4的区别在于:步骤(2)中还加入了尿苷酸二钠0.01g以及硫酸核糖霉素0.02g。

[0056] 实施例10

与实施例4的区别在于:步骤(2)中还加入了尿苷酸二钠0.03g以及硫酸核糖霉素0.01g。

[0057] 实施例11

与实施例4的区别在于:步骤(2)中还加入了尿苷酸二钠0.02g以及硫酸核糖霉素0.02g。

[0058] 实施例12

与实施例4的区别在于:步骤(103)中的反应温度为280℃,反应时间为5h。

[0059] 实施例13

与实施例4的区别在于:步骤(103)中的反应温度为220℃,反应时间为8h。

[0060] 实施例14

与实施例4的区别在于:步骤(103)中的反应温度为250℃,反应时间为2h。

[0061] 实施例15

与实施例14的区别在于:步骤(102)中的催化剂为氯化亚锡。

[0062] 实施例16

与实施例15的区别在于:步骤(102)中的氯化亚锡的添加量为预混合物的2%,即0.04g。

[0063] 实施例17

与实施例15的区别在于:步骤(102)中的氯化亚锡的添加量为预混合物的3%,即0.06g。

[0064] 实施例18

与实施例15的区别在于:步骤(102)中的氯化亚锡的添加量为预混合物的10%,即0.2g。

[0065] 实施例19

与实施例15的区别在于:步骤(102)中还加入了甲基磺酸锡,甲基磺酸锡的添加量为催化剂的质量的0.6%,即1.32g。

[0066] 实施例20

与实施例15的区别在于:步骤(102)中还加入了甲基磺酸锡,甲基磺酸锡的添加量为催化剂的质量的0.1%,即0.22g。

[0067] 实施例21

与实施例15的区别在于:步骤(102)中还加入了甲基磺酸锡,甲基磺酸锡的添加量为催化剂的质量的0.5%,即1.1g。

[0068] 实施例22

与实施例14的区别在于:步骤(101)中的油酸与正癸酯的质量比为2.3:1,即在四口烧瓶中加入油酸2.3kg与正癸醇1kg。相应地,催化剂的添加量对应为0.363kg。

[0069] 实施例23

与实施例14的区别在于:步骤(101)中的油酸与正癸酯的质量比为1.1:1,即在四口烧瓶中加入油酸1.1kg与正癸醇1kg。相应地,催化剂的添加量对应为0.231kg。

[0070] 实施例24

与实施例14的区别在于:步骤(101)中的油酸与正癸酯的质量比为2.1:1,即在四口烧

瓶中加入油酸2.1kg与正癸醇1kg。相应地,催化剂的添加量对应为0.341kg。

[0071] 实施例25

与实施例14的区别在于:

步骤(103),把装有混合物的四口烧瓶放入油浴锅中,并向四口烧瓶的其中一个开口持续通入氮气,并控制氮气的流量为 $10\text{m}^3/\text{h}$,同时使得氮气从四口烧瓶的另一开口导出,并在氮气排出的开口安装冷凝管以冷凝反应体系中的水蒸气,同时在冷凝管远离四口烧瓶的一端放置锥形瓶以收集水蒸气冷凝形成的水,并采用橡胶塞将四口烧瓶的其他开口封堵,保持四口烧瓶内的压力为常压,然后加热油浴温度至 250°C ,反应2h,停止通氮气,冷却至室温,即得油酸癸酯。

[0072] 实施例26

与实施例14的区别在于:

步骤(3),把装有混合物的四口烧瓶放入油浴锅中,并在四口烧瓶的其中一个开口安装真空泵以抽真空,在真空泵的排气口安装冷凝管以冷凝反应体系中的水蒸气,同时在冷凝管远离真空泵的一端放置锥形瓶以收集水蒸气冷凝形成的水,采用橡胶塞将四口烧瓶的其他开口封堵,控制反应体系内的真空压力为 0.1MPa ,然后加热油浴温度至 250°C ,反应2h,停止抽真空,冷却至室温,即得油酸癸酯。

[0073] 实施例27

一种组合物的制备方法,包括以下步骤:

步骤(1),制备油酸癸酯,具体如下:

步骤(101),在四口烧瓶中加入油酸1.5kg与正癸醇1kg,混合均匀,形成预混物。

[0074] 步骤(102),往四口烧瓶中继续加入 0.1kg 氯化亚锡以及 0.2g 甲基磺酸锡,混合均匀,形成混合物。

[0075] 步骤(103),把装有混合物的四口烧瓶放入油浴锅中,并向四口烧瓶的其中一个开口持续通入氮气,并控制氮气的流量为 $10\text{m}^3/\text{h}$,同时使得氮气从四口烧瓶的另一开口导出,并在氮气排出的开口安装冷凝管以冷凝反应体系中的水蒸气,同时在冷凝管远离四口烧瓶的一端放置锥形瓶以收集水蒸气冷凝形成的水,并采用橡胶塞将四口烧瓶的其他开口封堵,保持四口烧瓶内的压力为常压,然后加热油浴温度至 250°C ,反应2h,停止通氮气,并将四口烧瓶的开口均采用橡胶塞封堵,使得反应后的混合物置于密封的环境中,冷却至室温,即得油酸癸酯。

[0076] 步骤(2),混合,具体如下:

取步骤(1)制得的油酸癸酯 1.4g 与氯化钠 8g 、蔗糖 56g 、谷氨酰胺 2.5g 、磷酸二氢钾 0.15g 、氯化钙 1.9g 、氯化丁酰胆碱 0.7g 、亚叶酸钠 0.04g 、尿苷酸二钠 0.02kg 、硫酸核糖霉素 0.02g 加入至 100g 水中,以 $200\text{r}/\text{min}$ 的转速搅拌混合均匀,形成溶液,即得组合物。

[0077] 比较例1

与实施例4的区别在于:步骤(2)中未加入油酸癸酯、氯化丁酰胆碱以及亚叶酸钠。

[0078] 比较例2

与实施例4的区别在于:步骤(2)中未加入油酸癸酯。

[0079] 比较例3

与实施例4的区别在于:步骤(2)中未加入氯化丁酰胆碱。

[0080] 比较例4

与实施例4的区别在于:步骤(2)中未加入亚叶酸钠。

[0081] 比较例5

与实施例14的区别在于:步骤(103)中的反应温度为150℃,反应时间为13h。

[0082] 比较例6

与实施例14的区别在于:步骤(103)中的反应温度为300℃,反应时间为1.5h。

[0083] 比较例7

与实施例14的区别在于:步骤(102)中加入的催化剂为浓硫酸。

[0084] 比较例8

与实施例14的区别在于:步骤(102)中加入的催化剂为硫酸锡。

[0085] 实施例2-27以及比较例1-8制备所得的物质采用与实施例1相同的检测分析方法进行检测分析,检测分析得到的谱图与实施例1的几乎相同,仅存在产率和纯度上的差别,在此不再赘述。

[0086] 应用例1

取用新冠疫苗100mL,并向新冠疫苗中加入实施例1制备所得的组合物0.05mL,摇匀,即得稳定性高的新冠疫苗。

[0087] 应用例2

与应用例1的区别在于:实施例1制备所得的复合物的添加量为0.55mL。

[0088] 应用例3

与应用例1的区别在于:实施例1制备所得的复合物的添加量为0.1mL。

[0089] 应用例4

与应用例1的区别在于:实施例1制备所得的复合物的添加量为0.5mL。

[0090] 应用例5

与应用例1的区别在于:实施例1制备所得的复合物的添加量为0.35mL。

[0091] 应用例6

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为实施例2制备所得。

[0092] 应用例7

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为实施例3制备所得。

[0093] 应用例8

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为实施例4制备所得。

[0094] 应用例9

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为实施例5制备所得。

[0095] 应用例10

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为实施例6制备所得。

[0096] 应用例11

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为实施例7制备所得。

[0097] 应用例12

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为实施例8制备所得。

[0098] 应用例13

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例9制备所得。

[0099] 应用例14

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例10制备所得。

[0100] 应用例15

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例11制备所得。

[0101] 应用例16

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例12制备所得。

[0102] 应用例17

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例13制备所得。

[0103] 应用例18

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例14制备所得。

[0104] 应用例19

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例15制备所得。

[0105] 应用例20

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例16制备所得。

[0106] 应用例21

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例17制备所得。

[0107] 应用例22

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例18制备所得。

[0108] 应用例23

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例19制备所得。

[0109] 应用例24

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例20制备所得。

[0110] 应用例25

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例21制备所得。

[0111] 应用例26

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例22制备所得。

[0112] 应用例27

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例23制备所得。

[0113] 应用例28

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例24制备所得。

[0114] 应用例29

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例25制备所得。

[0115] 应用例30

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例26制备所得。

[0116] 应用例31

与应用例5的区别在于：用于添加的组合物为实施例27制备所得。

[0117] 空白对照例

与应用例5的区别在于：新冠疫苗中未添加组合物。

[0118] 对照例1

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为比较例1制备所得。

[0119] 对照例2

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为比较例2制备所得。

[0120] 对照例3

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为比较例3制备所得。

[0121] 对照例4

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为比较例4制备所得。

[0122] 对照例5

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为比较例5制备所得。

[0123] 对照例6

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为比较例6制备所得。

[0124] 对照例7

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为比较例7制备所得。

[0125] 对照例8

与应用例5的区别在于:用于添加的组合物为比较例8制备所得。

[0126] 性能检测

检测并记录以上实施例制备所得的油酸癸酯的质量指标,检测所得酸值均在0.3-0.5的范围内;检测所得羟值均在0.5-1的范围内;检测所得碘值均在57-60的范围内;检测所得酯值均在138-143的范围内,符合油酸癸酯的质量指标。

[0127] 实验1

检测并记录以上实施例1、实施例12-27以及比较例5-8的反应收率(%)和产物纯度(%)。

[0128] 实验2

记录当实施例1、实施例12-27以及比较例5-8的反应产物达到以下各项标准时的反应时间(min):酸值 ≤ 0.6 ;羟值 ≤ 1.5 ;碘值在55-60的范围内;酯值在135-145的范围内。

[0129] 以上实验的检测数据见表1。

[0130] 表1

	反应收率(%)	产物纯度(%)	达标时间(min)
实施例1	96.5	98.7	178
实施例12	96.6	98.6	177
实施例13	96.8	98.8	135
实施例14	97.1	99.0	113
实施例15	97.3	98.9	92
实施例16	97.4	98.8	98
实施例17	98.0	99.3	74
实施例18	98.1	99.4	71
实施例19	97.2	98.8	68
实施例20	98.5	99.3	60
实施例21	98.6	99.4	61

实施例22	97.2	98.9	111
实施例23	98.7	99.8	110
实施例24	98.8	99.7	112
实施例25	98.7	99.6	108
实施例26	98.6	99.5	106
实施例27	99.4	99.9	53
比较例5	87.8	81.6	-
比较例6	83.3	80.4	-
比较例7	80.5	87.5	-
比较例8	76.8	85.7	-

实验3

将以上应用例、空白对照例以及对照例制得的稳定性高的新冠疫苗置于37℃的环境中28天,然后再利用NIH法检测以上应用例、空白对照例以及对照例的疫苗效价 (UI/mL)。

[0131] 以上实验的检测数据见表2。

[0132] 表2

	疫苗效价 (UI/mL)
应用例1	12.5
应用例2	12.8
应用例3	13.6
应用例4	13.8
应用例5	14.1
应用例6	14.2
应用例7	14.0
应用例8	14.5
应用例9	15.4
应用例10	15.5
应用例11	15.2
应用例12	15.3
应用例13	16.1
应用例14	16.2
应用例15	16.4
应用例16	14.6
应用例17	14.5
应用例18	14.6
应用例19	14.6
应用例20	14.5
应用例21	15.3
应用例22	15.4
应用例23	14.7

应用例24	15.4
应用例25	15.5
应用例26	14.6
应用例27	15.6
应用例28	15.7
应用例29	15.5
应用例30	15.6
应用例31	17.5
空白对照例	-
对照例1	6.4
对照例2	8.5
对照例3	7.5
对照例4	8.3
对照例5	-
对照例6	-
对照例7	-
对照例8	-

其中,表1中的“-”表示目标产物在制备过程中无法达到质量指标;表2中的“-”表示疫苗无活性。

[0133] 根据表2中应用例1-6的数据对比可得,通过控制组合物添加至新冠疫苗中的添加量,有利于更好地提高新冠疫苗的稳定性,使得新冠疫苗的稳定性更加不容易受到外界环境的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性。

[0134] 根据表2中应用例8-10的数据对比可得,通过加入尿苷酸二钠,有利于更好地促进油酸癸酯、氯化丁酰胆碱与亚叶酸钠的互相协同配合,从而有利于更好地提高新冠疫苗的稳定性,使得新冠疫苗的稳定性更加不容易受到外界环境的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性。

[0135] 根据表2中应用例8与应用例11-12的数据对比可得,通过加入硫酸核糖霉素,有利于更好地提高新冠疫苗的稳定性,使得新冠疫苗的稳定性更加不容易受到外界环境的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性。

[0136] 根据表2中应用例8与应用例13-15的数据对比可得,通过同时加入尿苷酸二钠与硫酸核糖霉素,有利于更好地提高新冠疫苗的稳定性,使得新冠疫苗在储存过程中更加不容易受到外界环境的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性。

[0137] 根据表1中实施例1与实施例12-14、比较例5-6的数据对比可得,通过控制反应温度,有利于更好地缩短反应时间,使得目标产物达到质量指标的时间更短,从而有利于更好地提高生产效率,使得生产成本更低。

[0138] 根据表1中实施例14-15、比较例7-8的数据对比可得,通过控制油酸癸酯在制备过程中所采用的催化剂种类,有利于更好地促进反应的进行,使得反应产物达到质量指标的时间更短,有利于更好地提高生产效率,使得生产成本更低。

[0139] 根据表1中实施例15-18以及表2中应用例19-22的数据对比可得,通过控制催化剂

的用量,有利于催化剂更好地发挥催化作用,从而有利于更好地促进反应的进行,使得目标产物达到质量指标的时间更短,有利于更好地提高生产效率,使得生产成本降低。同时,使得催化剂的用量不容易过量,有利于更好地减少副反应以及逆反应,使得反应的收率以及目标产物的纯度更高,进而有利于油酸癸酯更好地与其他组分互相协同配合,有利于更好地提高新冠疫苗的稳定性,使得新冠疫苗的效价稳定性更好。

[0140] 根据表1中实施例15与实施例19-21以及表2中应用例19与应用例23-25的数据对比可得,通过加入甲基磺酸锡,有利于更好地提高催化剂的催化效率,从而有利于更好地提高反应速率,使得目标产物达到质量指标时的时间更短,有利于更好提高生产效率,使得生产成本降低;通过控制甲基磺酸锡的添加量,还有利于更好地减少副反应以及逆反应,从而有利于更好地提高反应的收率以及目标产物的纯度,有利于油酸癸酯更好地与其他组分互相协同配合,进而有利于更好地提高疫苗的稳定性,使得疫苗的效价稳定性更加不容易受到影响。

[0141] 根据表1中实施例14与实施例22-24以及表2中应用例18与应用例26-28的数据对比可得,通过控制反应物的用量比例,有利于更好地提高反应的转化率,有利于反应物更完全地转化为目标产物,从而有利于更好地提高反应的收率以及产物纯度,使得疫苗的稳定性更加不容易受到影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性。

[0142] 根据表1中实施例14与实施例24-25以及表2中应用例18与应用例28-29的数据对比可得,通过在反应过程中充氮气或在反应过程中抽真空,有利于更好地减少反应体系中的氧气含量以及水蒸气含量,从而有利于更好地抑制逆反应以及副反应,使得反应的收率以及目标产物的纯度更高,进而有利于更好地提高疫苗的稳定性,使得疫苗的效价稳定性更加不容易受到影响。

[0143] 根据表1中应用例8与对照例1-4的数据对比可得,只有当油酸癸酯、氯化丁酰胆碱与亚叶酸钠互相协同配合时,才能更好地提高疫苗的稳定性,使得疫苗的稳定性更加不容易受到外界环境的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性,缺少了任一组分,均容易对疫苗的效价稳定性产生较大的影响。

[0144] 根据表1中应用例1-31与空白对照的数据对比可得,通过在疫苗中加入组合物,有利于更好地提高疫苗的稳定性,使得疫苗更加不容易受到外界环境的影响,有利于更好地提高疫苗的效价稳定性。

[0145] 本具体实施方式的实施例均为本发明的较佳实施例,并非依此限制本发明的保护范围,故:凡依本发明的结构、形状、原理所做的等效变化,均应涵盖于本发明的保护范围之内。

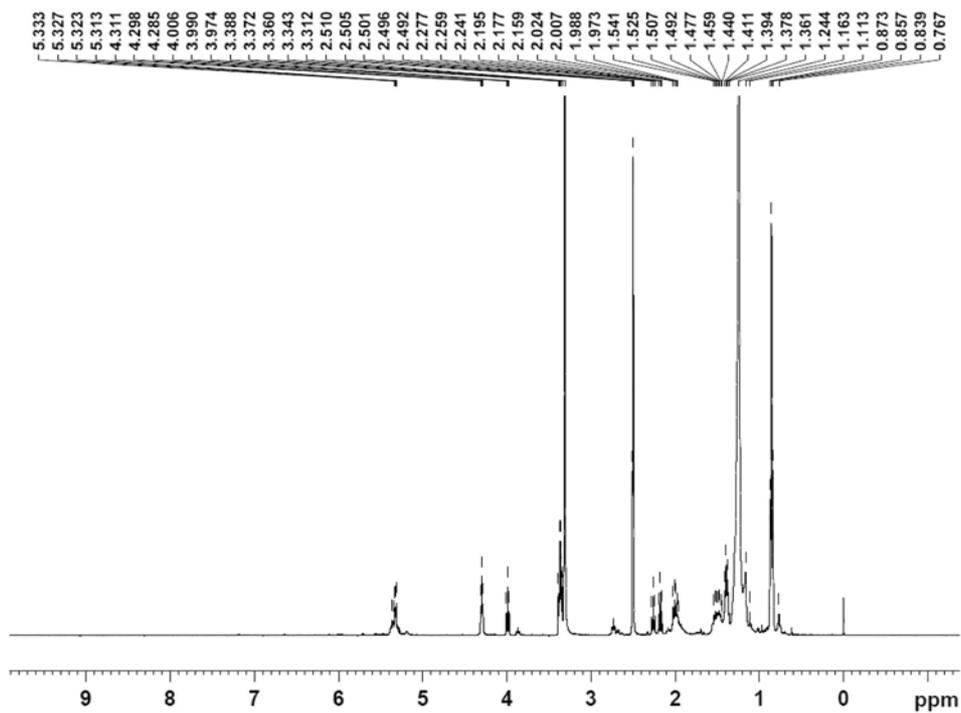


图1

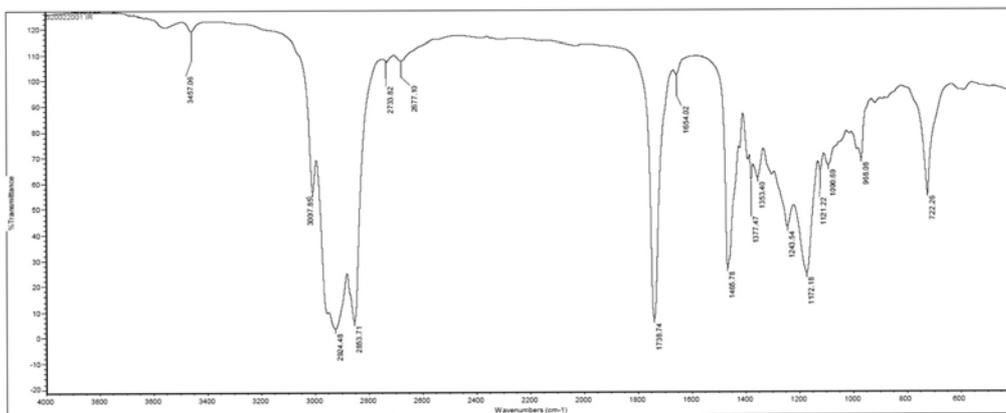


图2