

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2016 年 12 月 22 日 (22.12.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/202212 A2

- (51) 国际专利分类号: 无分类
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/085299
- (22) 国际申请日: 2016 年 6 月 8 日 (08.06.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510335075.X 2015 年 6 月 17 日 (17.06.2015) CN
- (71) 申请人: 海南灵康制药有限公司 (HAINAN LINGKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国海南省海口市海口高新技术产业开发区药谷二横路 16 号, Hainan 571152 (CN)。 天津大学 (TIANJIN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (71) 申请人: 陶灵刚 (TAO, Linggang) [CN/CN]; 中国海南省海口市海口高新技术产业开发区药谷二横路 16 号, Hainan 571152 (CN)。
- (74) 代理人: 北京康思博达知识产权代理事务所(普通合伙) (BEIJING CONCEPT INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY); 中国北京市昌平区回龙观西大街 9 号院 12 号楼 15 层 2 单元 1803, Beijing 102208 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 不包括国际检索报告, 在收到该报告后将重新公布(细则 48.2(g))。

(54) Title: OMEPRAZOLE SODIUM COMPOUND PREPARED BY USING PARTICLE PROCESSING FOR MOLECULAR ASSEMBLY AND MORPHOLOGICAL OPTIMIZATION OF CRYSTALLINE PRODUCTS, AND PREPARATION OF SAID COMPOUND

(54) 发明名称: 一种采用粒子过程晶体产品分子组装与形态优化技术制备的奥美拉唑钠化合物及其制剂

(57) Abstract: The invention discloses an omeprazole sodium compound prepared by using particle processing for the molecular assembly and morphological optimization of crystalline products. The compound is an omeprazole sodium anhydrous compound, and has a high degree of purity, low hygroscopicity, and excellent fluidity and stability. The invention also discloses an omeprazole sodium pharmaceutical composition comprising the following components in parts by weight: 20 to 60 parts omeprazole sodium (based on the measurement of omeprazole), 1 to 2 parts metal ion complexing agent and a pH adjusting agent. The omeprazole sodium pharmaceutical composition of the present invention is simple to prepare, requires no excipient, and has better stability than products of the past.

(57) 摘要: 本发明公开了一种奥美拉唑钠化合物, 所述奥美拉唑钠化合物采用粒子过程晶体产品分子组装与形态优化技术制备而成。本化合物为奥美拉唑钠无水化合物, 具有纯度高、流动性好、吸湿性低、稳定性好的特点。同时, 本发明还公开了一种奥美拉唑钠药物组合物, 所述药物组合物包括以下重量份的组分: 奥美拉唑钠(以奥美拉唑计)20~60 份、金属离子络合剂 1~2 份和 pH 调节剂适量。本发明所述奥美拉唑钠药物组合物, 制备过程操作简单, 不需任何赋形剂, 较以往产品具有更好的稳定性。



WO 2016/202212 A2

一种采用粒子过程晶体产品分子组装与形态优化技术制备的奥美拉唑钠化合物及其制剂

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种采用粒子过程晶体产品分子组装与形态优化技术制备的奥美拉唑钠化合物及其制剂。

背景技术

奥美拉唑钠，化学名称：5-甲氧基-2- {[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)-甲基]-亚磺酰基} -1H-苯并咪唑钠，分子式为 $C_{17}H_{18}N_3NaO_3S$ ，分子量：367.41。奥美拉唑钠是首个上市的质子泵抑制剂，由瑞典阿斯特拉制药公司研发成功，于1988年在瑞士首先上市，商品名为“Antra”。1989年进入美国市场，用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎及 Zollinger-Ellison 综合征，商品名为“洛赛克”。其作用原理为奥美拉唑是一种弱碱性物质，在壁细胞的酸性环境中浓集并转化为活性形式，抑制 H^+ 、 K^+ -ATP 酶。

据相关资料证明，奥美拉唑钠用药后无任何不良反应，对肝、肾功能也无影响。故此药具有治愈率高，副作用少，服药方便等特点，是目前国内外治疗消化性溃疡的最佳药物，也是最有前途的抗溃疡药物。

在现有技术中已经提供了奥美拉唑钠化合物的几种制备方法。CN 102827147 是将奥美拉唑钠溶于水，加入丙酮和异丙醇混合溶液结晶并分离而得到的。CN 102351846 是将奥美拉唑钠溶于水中，加入异丙醇结晶并分离而得到的。CN1261362A 中是将异丙醇和氢氧化钠加入奥美拉唑水溶液中，向其中加入 B 型奥美拉唑钠盐诱导结晶并分离而得到的。在奥美拉唑钠的制备过程中，奥美拉唑钠存在不同的晶型，温度、溶剂、外力、添加剂等因素均会不同程度的影响晶体的形成及纯度。上述专利中所制备的不同晶型均为奥美拉唑钠一水化合物，或是在稳定性方面有所提升，或是在引湿性方面有所提升，但其性能的提升都存在单方面的局限性。

本发明中通过采用粒子过程晶体产品分子组装与形态优化技术获得了一种奥美拉唑钠无水化合物，该化合物具有纯度高、流动性好、吸湿性低、稳定性好的特点。以此奥美拉唑钠化合物为原料，制备奥美拉唑钠药物组合物。该制剂制备过程不需任何赋形剂，较以往产品具有更好的稳定性，从而完成了本发明。

发明内容

本发明的第一目的在于提供一种奥美拉唑钠化合物，该化合物采用粒子过程晶体产品分子组装与形态优化技术制备而来，具有纯度高、流动性好、吸湿性低、稳定性

好的特点，在原料药的生产和制剂制备过程中容易处理。此外，所述化合物容易过滤和干燥，纯度高，适合做原料药。

所述奥美拉唑钠化合物纯度可高达 99.8%。

本发明所述的奥美拉唑钠化合物制备包括下列步骤：

(1) 将奥美拉唑加入甲醇中搅拌溶解完全，将其加入到一定量的氢氧化钠水溶液中，保温搅拌溶解，得到奥美拉唑钠盐溶液。

(2) 在一定的温度及转速条件下，向其中缓慢加入有机溶剂。

(3) 在不同的温度梯度条件下搅拌，然后静置。

(4) 过滤，洗涤，干燥，得奥美拉唑钠化合物。

优选地，上述制备方法中，奥美拉唑钠盐溶液形成过程中，搅拌温度为 30~40℃，时间为 2~3 小时。

优选地，上述制备方法中，所述有机溶剂为酯类溶剂(如乙酸乙酯)、醚类溶剂(如二乙醚，四氢呋喃)、卤代烃类溶剂(如二氯甲烷，氯仿)、硝基烃类溶剂(硝基甲烷、硝基乙烷)烷烃类溶剂(如甲醇、异戊醇)、酮类溶剂(如丙酮)中的任意两种组合。更优选地，丙酮、硝基甲烷、异戊醇中的任意两种组合。

优选地，上述混合溶剂中，所述两种溶剂的体积比 1:3~1:8。

优选地，上述制备方法中，所述奥美拉唑钠水溶液中加入有机溶剂时的温度 20~30℃，搅拌转速 40~50 转/分。

优选地，上述制备方法中，所述奥美拉唑盐溶液和有机溶剂的体积比 1:1~1:5。

优选地，上述制备方法中，所述晶体形成过程控制在 10~20℃下搅拌 2.0 小时，再在 5~10℃下搅拌 2.5 小时，然后静置 5 小时。

优选地，上述制备方法中，所述洗涤剂是含氧脂肪烃衍生物或其混合物或烷烃或醚类。主要包括脂肪酸、脂肪醇或酮类以及两种或多种溶剂的混合物。脂肪酸为甲酸或乙酸等；脂肪醇为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇或异丁醇；酮类为丙酮、异丁酮或甲基乙基酮；醚类为乙醚。更优选地，丙醇、甲醇、乙醚中的任意一种或两种组合。

优选地，上述制备方法中，所述洗涤产品在真空条件下干燥，干燥时间为 3~8 小时，干燥温度 30~40℃。

综上所述的奥美拉唑钠化合物采用粒子过程晶体产品分子组装与形态优化技术制备,具体步骤为将奥美拉唑加入甲醇中搅拌溶解完全，将其加入到一定量的氢氧化钠水溶液中，30~40℃搅拌溶解 2~3 小时，得到奥美拉唑钠盐溶液，在温度为 20~30℃及转速为 40~50 转/分条件下，向其中缓慢加入有机溶剂 1，在 10~20℃下搅拌 2.0 小时，

再在 5~10℃下搅拌 2.5 小时，然后静置 5 小时。过滤，采用有机溶剂 2 洗涤，在真空条件下干燥，干燥时间为 3~8 小时，干燥温度为 30~40℃，得奥美拉唑钠化合物。

本发明第二目的在于提供一种包含本发明所述奥美拉唑钠化合物的奥美拉唑钠药物组合物的制备方法，该制备方法具有如下特点：制备过程操作简单，不需任何赋形剂，较以往产品具有更好的稳定性。

本发明所述的奥美拉唑钠药物组合物的制备方法，包括如下步骤：

1. 配料

称取金属离子络合剂溶于注射用水中，搅拌，溶解。控制水温在 35℃以下，加入奥美拉唑钠，室温搅拌使溶解，用 pH 调节剂调 pH 值至 10~12，补加注射用水至全量，搅匀后，加入活性炭，室温搅拌吸附 20 分钟。采用 0.5μm 或 0.65μm 钛棒过滤脱炭。将 0.45μm 和 0.22μm 微孔滤膜串联，进行精滤，分装。

2. 冻干

将样品放入已降温至-40℃的冻干箱中，制冷使样品快速降温，当样品温度降至-40℃时，保持 3~5 小时，冷凝器制冷，抽真空，待冷凝器温度及真空度稳定后，搁板加热，使样品缓慢升温，以 3℃/h 的速度升至 0℃，观察样品水分抽干后，快速升温至 30℃，并保持 3~6 小时。整个冻干过程约 30 小时，制得奥美拉唑钠冻干粉。

本发明的奥美拉唑钠药物组合物包括本发明所述的奥美拉唑钠化合物及常用注射剂辅料包括金属离子络合剂、pH 调节剂组成。

优选地，上述制备方法中，金属离子络合剂为依地酸钙钠、乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸一钠、乙二胺四乙酸二钠等，但不局限于此。

优选地，上述制备方法中，pH 调节剂为枸橼酸钠、无水碳酸钠、氢氧化钠等，但不限于此。

优选地，上述制备方法中，所述的药物组合物为由奥美拉唑钠化合物和药用辅料经冷冻干燥制成的冻干粉。

优选地，上述制备方法中，所述奥美拉唑钠药物组合物按重量份数计包含奥美拉唑钠（以奥美拉唑计）的重量份为 20~60 份。

优选地，上述制备方法中，所述奥美拉唑钠药物组合物按重量份数计包含金属离子络合剂的重量份为 1~2 份。

优选地，上述制备方法中，所述 pH 调节剂只要是药用级别且加入后使本发明灌装前溶液的 pH 值在 10~12 范围内，该溶液稀释后保证 pH 值在 10.0~11.5 范围内即可。

具体实施方式

以下实施例是对本发明的进一步说明，但绝不是对本发明范围的限制。下面参照

实施例进一步详细阐述本发明，但是本领域技术人员应当理解，本发明并不限于这些实施例以及使用的制备方法。而且，本领域技术人员根据本发明的描述可以对本发明进行等同替换、组合、改良或修饰，但这些都包括在本发明的范围内。

实施例 1：奥美拉唑钠化合物的制备

1) 将奥美拉唑 1kg 加至 1L 甲醇中溶解。另将 250g 氢氧化钠溶于 1.25L 纯化水中。

2) 在温度 35℃ 条件下，将奥美拉唑甲醇溶液缓慢加入到氢氧化钠水溶液中，搅拌 2 小时，得到奥美拉唑钠盐溶液，作为溶液 1。

3) 在温度为 25℃、转速为 50 转/分条件下，向溶液 1 中缓慢加入 6L 体积比为 1:4 的丙酮和硝基甲烷的混合溶液，得到溶液 2。

3) 将溶液 2 在 13℃ 下搅拌 2.0 小时，再在 8℃ 下搅拌 2.5 小时，然后静置 5 小时，过滤，用乙醚洗涤，保持温度为 35℃，真空干燥 6 小时，得奥美拉唑钠化合物。

实施例 2：奥美拉唑钠化合物的制备

1) 将奥美拉唑 1.02kg 加至 1L 甲醇中溶解。另将 250g 氢氧化钠溶于 1.25L 纯化水中。

2) 在温度 30℃ 条件下，将奥美拉唑甲醇溶液缓慢加入到氢氧化钠水溶液中，搅拌 2.5 小时，得到奥美拉唑钠盐溶液，作为溶液 1。

2) 在温度为 25℃、转速为 40 转/分条件下，向溶液 1 中缓慢加入 6L 体积比为 1:6 的丙酮和异戊醇的混合溶液，得到溶液 2。

3) 将溶液 2 在 17℃ 下搅拌 2.0 小时，再在 5℃ 下搅拌 2.5 小时，然后静置 5 小时，过滤，用丙醇洗涤，保持温度为 40℃，真空干燥 5 小时，得奥美拉唑钠化合物。

实施例 3：奥美拉唑钠药物组合物的制备

处方：

奥美拉唑钠化合物（以奥美拉唑计）	40g
依地酸钙钠	1.5g
活性炭	0.15g
氢氧化钠	适量
注射用水	加至 1000ml
制成	1000 支

制备工艺：

1. 配料

称取处方量的依地酸钙钠溶于注射用水中，搅拌，溶解。控制水温在 30℃，加入实施例 1 获得的奥美拉唑钠，室温搅拌使溶解，用氢氧化钠调 pH 值至 11.2，补加注

射用水至全量，搅匀后，加入活性炭，室温搅拌吸附 20 分钟。采用 0.5 μ m 钛棒过滤脱炭。将 0.45 μ m 和 0.22 μ m 微孔滤膜串联，进行精滤，分装。

2. 冻干

将样品放入已降温至 -40℃ 的冻干箱中，制冷使样品快速降温，当样品温度降至 -40℃ 时，保持 4 小时，冷凝器制冷，抽真空，待冷凝器温度及真空度稳定后，搁板加热，使样品缓慢升温，以 3℃/h 的速度升至 0℃，观察样品水分抽干后，快速升温至 30℃，并保持 5 小时。整个冻干过程约 32 小时，制得奥美拉唑钠冻干粉。

3. 检验

检测上述无菌粉末：含量、澄明度、碱度。

4. 加塞、轧盖。

5. 包装、全检、入库。

实施例 4：奥美拉唑钠药物组合物的制备

处方：

奥美拉唑钠化合物（以奥美拉唑计）	40g
依地酸钙钠	1.0g
活性炭	0.15g
氢氧化钠	适量
注射用水	加至 1000ml
制成	1000 支

制备工艺：

1. 配料

称取处方量的依地酸钙钠溶于注射用水中，搅拌，溶解。控制水温在 32℃，加入实施例 2 获得奥美拉唑钠，室温搅拌使溶解，用氢氧化钠调 pH 值至 11.0，补加注射用水至全量，搅匀后，加入活性炭，室温搅拌吸附 20 分钟。采用 0.5 μ m 钛棒过滤脱炭。将 0.45 μ m 和 0.22 μ m 微孔滤膜串联，进行精滤，分装。

2. 冻干

将样品放入已降温至 -40℃ 的冻干箱中，制冷使样品快速降温，当样品温度降至 -40℃ 时，保持 3 小时，冷凝器制冷，抽真空，待冷凝器温度及真空度稳定后，搁板加热，使样品缓慢升温，以 3℃/h 的速度升至 0℃，观察样品水分抽干后，快速升温至 30℃，并保持 5 小时。整个冻干过程约 30 小时，制得奥美拉唑钠冻干粉。

3. 检验

检测上述无菌粉末：含量、澄明度、碱度。

4.加塞、轧盖。

5.包装、全检、入库。

实施例 5：奥美拉唑钠药物组合物的制备

处方：

奥美拉唑钠化合物（以奥美拉唑计）	40g
依地酸钙钠	2.0g
活性炭	0.15g
氢氧化钠	适量
注射用水	加至 1000ml
制成	1000 支

制备工艺：

1. 配料

称取处方量的依地酸钙钠溶于注射用水中，搅拌，溶解。控制水温在 30℃，加入实施例 1 获得的奥美拉唑钠，室温搅拌使溶解，用氢氧化钠调 pH 值至 11.0，补加注射用水至全量，搅匀后，加入活性炭，室温搅拌吸附 20 分钟。采用 0.5μm 钛棒过滤脱炭。将 0.45μm 和 0.22μm 微孔滤膜串联，进行精滤，分装。

2. 冻干

将样品放入已降温至 -40℃ 的冻干箱中，制冷使样品快速降温，当样品温度降至 -40℃ 时，保持 4 小时，冷凝器制冷，抽真空，待冷凝器温度及真空度稳定后，搁板加热，使样品缓慢升温，以 3℃/h 的速度升至 0℃，观察样品水分抽干后，快速升温至 30℃，并保持 5 小时。整个冻干过程约 32 小时，制得奥美拉唑钠冻干粉。

3. 检验

检测上述无菌粉末：含量、澄明度、碱度。

4.加塞、轧盖。

5.包装、全检、入库。

对比例 1

按照 CN1261362A 中所述的方法制备奥美拉唑钠化合物。

制备工艺：将 120 克奥美拉唑溶于 26.7 克水中，向其中加入 480ml 异丙醇和 13.2 克氢氧化钠，在室温条件下搅拌 40 分钟，将所得的溶液滤过，过滤物用异丙醇洗涤。将异丙醇洗涤液与前面的异丙醇溶液合并。将 6 克 B 型的奥美拉唑钠溶于 25ml 异丙醇中做晶种，加入上述合并液中，继续搅拌 25 小时，将产物过滤并在 40℃ 下干燥，得奥美拉唑钠化合物。

对比例 2

按照 CN102827147A 中所述的方法制备奥美拉唑钠化合物。

制备工艺：将奥美拉唑钠 42g 溶于 200ml 水中，得到 0.21g/ml 的奥美拉唑钠水溶液，过滤。将滤液加入到 4.1L 丙酮和异丙醇（体积比为 1:3.5）的混合溶液中，滤液加完后降温至 3℃，得到晶体后继续搅拌 10 分钟；过滤，滤饼用水洗涤，喷雾干燥，得到奥美拉唑钠化合物。

对比例 3：奥美拉唑钠化合物的制备

1) 将奥美拉唑 1kg 加至 1L 甲醇中溶解。另将 250g 氢氧化钠溶于 1.25L 纯化水中。

2) 在温度 40℃ 条件下，将奥美拉唑甲醇溶液缓慢加入到氢氧化钠水溶液中，搅拌 3 小时，得到奥美拉唑钠盐溶液，作为溶液 1。

2) 在温度为 30℃、转速为 45 转/分条件下，向溶液 1 中缓慢加入 7L 体积比为 1:5 的 2-丁酮和异戊醇的混合溶液，得到溶液 2。

3) 将溶液 2 在 15℃ 下搅拌 2.0 小时，再在 10℃ 下搅拌 2.5 小时，然后静置 5 小时，过滤，用乙醚和甲醇（体积比为 1:1）洗涤，保持温度为 30℃，真空干燥 5 小时，得奥美拉唑钠化合物。

对比例 4：奥美拉唑钠化合物的制备

1) 将奥美拉唑 1kg 加至 1L 甲醇中溶解。另将 250g 氢氧化钠溶于 1.25L 纯化水中。

2) 在温度 40℃ 条件下，将奥美拉唑甲醇溶液缓慢加入到氢氧化钠水溶液中，搅拌 3 小时，得到奥美拉唑钠盐溶液，作为溶液 1。

2) 在温度为 30℃、转速为 45 转/分条件下，向溶液 1 中缓慢加入 7L 丙酮的混合溶液，得到溶液 2。

3) 将溶液 2 在 15℃ 下搅拌 2.0 小时，再在 10℃ 下搅拌 2.5 小时，然后静置 5 小时，过滤，用乙醚和甲醇（体积比为 1:1）洗涤，保持温度为 30℃，真空干燥 5 小时，得奥美拉唑钠化合物。

对比例 5

按照 CN102827147A 中所述的方法，使用对比例 2 中制备奥美拉唑钠化合物制备奥美拉唑钠药物组合物。

1、制备工艺：将奥美拉唑钠化合物 22.31 克与甘露醇 50 克加入至配液缸中，加入 800ml 注射用水搅拌至全部溶解，用 0.15mol/L 柠檬酸钠溶液调测 pH10.0~11.0，加入注射用水至 1000ml；加入溶液总量 0.05% 的针用活性炭，搅拌 15 分钟，过滤脱炭；将药液用 0.22μm 除菌微孔滤膜精滤，测定 pH 值、含量、半加塞；冷冻干燥：-40℃ 预冻 2 小时，-40~10℃，减压真空干燥 25 小时，置 35℃ 温度下干燥 7 小时；压塞、

轧盖，制得奥美拉唑钠冻干粉。

2、检测上述无菌粉末：含量、碱度、有关物质。

试验例 1

本发明人对本发明实施例 1 和对比例 1-4 所制备奥美拉唑钠化合物吸湿性进行了研究。考察条件为相对湿度 75% (RH) 与相对湿度 92.5% (RH)，温度为 40℃，考察指标为奥美拉唑钠化合物中的含水量。

含水量检测结果：

	相对湿度 (RH)	测定时间 (天)	含水量(%)	相对湿度 (RH)	测定时间 (天)	含水量(%)
实施例 1	75%	0	0.05	92.5%	0	0.05
		3	0.08		3	0.12
		7	0.12		7	0.15
对比例 1	75%	0	4.93	92.5%	0	4.93
		3	4.99		3	5.15
		7	5.16		7	5.25
对比例 2	75%	0	4.99	92.5%	0	4.99
		3	5.13		3	5.20
		7	5.26		7	5.35
对比例 3	75%	0	5.03	92.5%	0	5.03
		3	5.11		3	5.19
		7	5.40		7	5.48
对比例 4	75%	0	4.87	92.5%	0	4.87
		3	5.02		3	5.23
		7	5.28		7	5.37

结果：本发明制备的奥美拉唑钠化合物吸湿性明显低于现有技术制备的奥美拉唑钠化合物。说明本发明所述的奥美拉唑钠化合物稳定性良好，适合药物制剂的制造及长期储存。

试验例 2

本发明人对本发明实施例 1 和 2 及对比例 1-4 所制备奥美拉唑钠的流动性进行了研究。休止角检测方法为将颗粒置于固定的漏斗中，使其自由落至水平面上，形成一底部半径为 r 的圆盘形堆积体，测定堆积体的高度为 H，根据公式 $\tan\theta=H/r$ 计算。

休止角检测结果：

实施例	高度 H	半径 r	休止角 θ
实施例 1	30mm	59.0mm	27.0°
实施例 2	30mm	58.5mm	27.1°
对比例 1	30mm	44.6mm	33.9°
对比例 2	30mm	43.6mm	34.5°
对比例 3	30mm	40.9mm	36.2°
对比例 4	30mm	41.7mm	35.7°

结果：本发明制备的奥美拉唑钠化合物的流动性明显高于现有技术的奥美拉唑钠化合物，在制剂的制备过程中，可以满足制备方式的需要。

试验例 3

本发明人对本发明实施例 1 和对比例 1-4 所制备奥美拉唑钠化合物进行了影响因素考察。考察条件为高温($60\pm 2^{\circ}\text{C}$)、光照 ($4500\pm 500\text{Lx}$)，高湿(92.5% ，RH)，考察指标为含量和有关物质。

影响因素考察结果：

	检测项	时间	高温($60\pm 2^{\circ}\text{C}$)	光照($4500\pm 500\text{Lx}$)	高湿(92.5% ，RH)
实施例 1	含量 (%)	0 天	99.83	99.83	99.83
		10 天	99.78	99.74	99.79
对比例 1	含量 (%)	0 天	90.34	90.34	90.34
		10 天	89.12	88.25	89.45
对比例 2	含量 (%)	0 天	95.21	95.21	95.21
		10 天	93.83	92.91	93.54
对比例 3	含量 (%)	0 天	94.65	94.65	94.65
		10 天	91.34	92.01	91.58
对比例 4	含量 (%)	0 天	95.22	95.22	95.22
		10 天	92.50	91.93	92.89
实施例 1	有关物质 (%)	0 天	0.022	0.022	0.022
		10 天	0.033	0.046	0.042
对比例 1	有关物质 (%)	0 天	0.15	0.15	0.15
		10 天	0.22	0.30	0.27
对比例 2	有关物质 (%)	0 天	0.081	0.081	0.081
		10 天	0.13	0.15	0.13
对比例 3	有关物质 (%)	0 天	0.11	0.11	0.11
		10 天	0.18	0.19	0.23
对比例 4	有关物质 (%)	0 天	0.122	0.122	0.122
		10 天	0.177	0.164	0.183

结果：本发明制备的奥美拉唑钠化合物在高温($60\pm 2^{\circ}\text{C}$)、光照 ($4500\pm 500\text{Lx}$)和高湿(92.5% ，RH)条件下含量和有关物质基本无变化，对比例中奥美拉唑钠化合物含量和有关物质均出现一定程度的变化，说明本发明中的奥美拉唑化合物稳定性好。

试验例 4

本发明人对本发明实施例 3-5 和对比例 5 所制备奥美拉唑钠药物组合物进行了加速稳定性考察。考察条件为温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\%\pm 5\%$ 。放置 6 个月，分别于 0、1、2、3、6 月末取样。考察指标为性状、碱度、可见异物、不溶性微粒、含量及有关物质。

加速试验考察结果：

时间	实施例	性状	碱度	可见异物	不溶性微粒	含量 (%)	有关物质 (%)
----	-----	----	----	------	-------	--------	----------

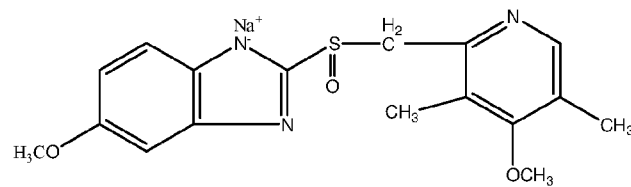
0 个月	实施例 3	白色疏松块状物	11.0	符合规定	符合规定	101.02	0.17
	实施例 4	白色疏松块状物	11.1	符合规定	符合规定	101.13	0.17
	实施例 5	白色疏松块状物	10.9	符合规定	符合规定	101.04	0.15
	对比例 5	白色疏松块状物	10.6	符合规定	符合规定	99.25	0.25
1 个月	实施例 3	白色疏松块状物	10.9	符合规定	符合规定	101.01	0.18
	实施例 4	白色疏松块状物	11.0	符合规定	符合规定	101.08	0.16
	实施例 5	白色疏松块状物	11.0	符合规定	符合规定	100.89	0.19
	对比例 5	白色疏松块状物	10.5	符合规定	符合规定	99.20	0.29
2 个月	实施例 3	白色疏松块状物	11.0	符合规定	符合规定	100.46	0.20
	实施例 4	白色疏松块状物	10.9	符合规定	符合规定	100.21	0.19
	实施例 5	白色疏松块状物	11.0	符合规定	符合规定	100.78	0.21
	对比例 5	白色疏松块状物	10.4	符合规定	符合规定	99.11	0.32
3 个月	实施例 3	白色疏松块状物	10.9	符合规定	符合规定	100.25	0.24
	实施例 4	白色疏松块状物	10.8	符合规定	符合规定	100.15	0.25
	实施例 5	白色疏松块状物	11.0	符合规定	符合规定	100.04	0.23
	对比例 5	白色疏松块状物	10.3	符合规定	符合规定	99.02	0.36
6 个月	实施例 3	白色疏松块状物	11.0	符合规定	符合规定	100.00	0.27
	实施例 4	白色疏松块状物	10.8	符合规定	符合规定	100.15	0.29
	实施例 5	白色疏松块状物	10.9	符合规定	符合规定	100.08	0.28
	对比例 5	白色疏松块状物	10.0	符合规定	符合规定	98.54	0.40

结果：实施例与对比例产品在上述试验条件下放置 6 个月，本发明实施例 3~5 样品含量和有关物质及其他各项指标均未出现明显变化，质量稳定。对比例 5 样品含量和 pH 明显下降，有关物质明显升高，质量差。

本发明的奥美拉唑钠药物组合物处方简单，工艺合理，可满足大生产的需求。经各项指标检验和加速试验考察表明稳定性好，质量可靠。

权 利 要 求 书

1. 一种奥美拉唑钠化合物，其特征在于，化合物的结构式为：



所述的奥美拉唑钠化合物采用以下方法制备而成：将奥美拉唑加入甲醇中搅拌溶解完全，将其加入到一定量的氢氧化钠水溶液中，在温度为 30~40℃的条件下，搅拌溶解 2~3 小时，得到奥美拉唑钠盐溶液，在温度为 20~30℃及转速为 40~50 转/分条件下，向其中缓慢加入有机溶剂 1，在温度为 10~20℃条件下搅拌 2.0 小时，再在温度为 5~10℃条件下搅拌 2.5 小时，然后静置 5 小时，过滤，采用有机溶剂 2 洗涤，在真空条件下干燥，干燥时间为 3~8 小时，干燥温度为 30~40℃，得奥美拉唑钠化合物。

2. 如权利要求 1 所述的有机溶剂 1 为丙酮、硝基甲烷、异戊醇中的任意两种组合。
3. 如权利要求 2 所述的有机溶剂 1 中两种溶剂的体积比 1:3~1:8。
4. 如权利要求 1 所述的奥美拉唑盐溶液和有机溶剂 1 的体积比 1:1~1:5。
5. 如权利要求 1 所述的有机溶剂 2 为丙醇、甲醇、乙醚中的任意一种或两种组合。
6. 一种奥美拉唑钠药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物含有权利要求 1 所述的奥美拉唑钠化合物或权利要求 2~5 任意一项所述的制备方法制得的奥美拉唑钠化合物。

7. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物为由本发明中所述的奥美拉唑钠化合物和药用辅料溶于注射用水，使用 pH 调节剂调节 pH 值后经冷冻干燥制成的冻干粉。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物，其特征在于按重量份数计包括以下重量份的组分：奥美拉唑钠 20~60 份、金属离子络合剂 1~2 份和 pH 调节剂适量，pH 调节剂用量为保证加入后使本发明灌装前溶液的 pH 值在 10~12 范围内，该溶液稀释后 pH 值在 10.0~11.5 范围内即可。