

一种含有吡咯类胃酸分泌抑制剂的药物组合物及其制备方法

技术领域

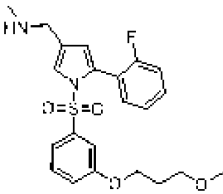
本发明涉及一种注射用组合物及其制备方法，具体涉及一种含有吡咯类胃酸分泌抑制剂的注射用组合物及其制备方法。

背景技术

质子泵抑制剂通过抑制胃酸分泌以治疗消化性溃疡、反流性食管炎和卓艾综合症等在临床上得到广泛应用。钾竞争性的酸阻滞剂（P-CABs）是一种新型抑酸药物，可逆性竞争抑制胃壁细胞上质子泵中钾离子结合位点，在酸性环境下，P-CABs 立刻离子化，以离子化形式结合抑制 $H^+ - K^+ -ATP$ 酶，不需要集中于胃壁细胞的微囊和微管及酸的激活，能迅速升高胃内 pH 值，离解后酶活性恢复，对于上消化道的粘膜损伤，具有强效的抑制作用，用于胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎等。

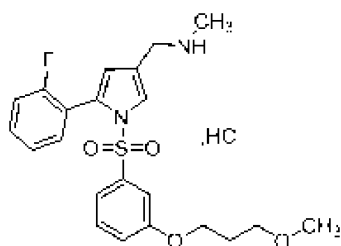
目前临床上暂无注射液形式的质子泵抑制剂，主要为口服固体制剂或者冻干粉针剂。口服固体制剂的质子泵抑制剂，如片剂，对于需快速起效的消化道出血、急性消化性溃疡，以及无法口服的患者顺应性较差，达不到快速起效的临床需求。注射用冻干粉针剂虽然可解决上述问题，但其制剂中所涉及的辅料较多，包材成本更高；因其原料稳定性问题，无法采用具有最高无菌保证水平的最终灭菌工艺，其制备工艺及生产成本均较高；且其存储条件也更为苛刻，需要低温保存。

式 I 所示的化合物化学名称为 1-[5-(2-氟-苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺，是一种钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CABs)。具有用于预防和治疗胃酸相关性疾病，所述疾病包括(但不限于)胃肠道疾病例如消化性溃疡、卓-艾综合症、胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、非甾体抗炎药引起的溃疡、幽门螺旋杆菌感染、胃食管反流疾病、反流性食管炎等。



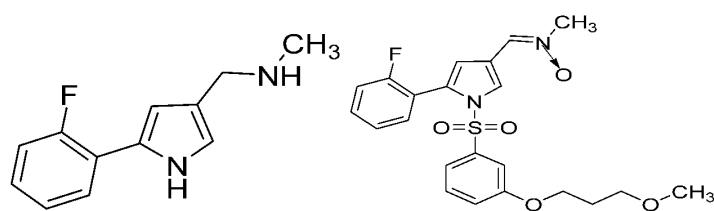
式 I

中国专利 CN 108969520A 公开了一种 N-甲基甲酰胺盐酸盐的 A 晶型化合物的组合物，将式 I 化合物与盐酸结合而形成的盐酸盐，具体结构如式 II 所示。并具体公开了式 II 所示化合物组成的口服给药组合物。对于需快速起效的消化道出血、急性消化性溃疡，以及无法口服的患者顺应性较差，达不到快速起效的临床需求。注射剂相比片剂，具有生物利用度高、起效迅速等优点。



式 II

由式 II 表示的盐酸盐在制备和贮藏期间，容易产生相应的降解杂质，其中主要已知降解杂质为杂质 1 和杂质 2，其结构分别如下：



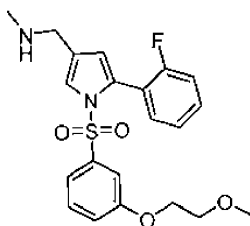
杂质 1 杂质 2

式 II 表示的盐酸盐作为一种新型的钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CABs)，目前临床上暂无注射液形式的质子泵抑制剂，要将其研制成注射液，既需要解决溶解性问题，又尽可能减少辅料种类及用量，以降低因辅料造成的制剂对人体的不良反应，提高其安全性；同时需要控制生产及存放过程中的相关杂质含量，提高该组合物的制剂稳定性。

发明内容

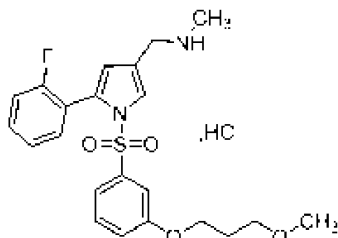
本发明第一方面提供一种注射用组合物，其包含由式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐和稳定剂，所述稳定剂为依地酸盐。

在一些实施方案中，所述依地酸盐为依地酸二钠、依地酸钙钠、依地酸四钠、依地酸二钙中的一种或多种。在一些更具体的实施例，所述稳定剂为依地酸二钠。在一些更具体的实施例，所述稳定剂为依地酸钙钠。



式 I

在一些实施方案中，式 I 表示的化合物的药学上可接受的盐为富马酸盐、草酸盐、丁二酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、L-苹果酸盐、枸橼酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐。在一些具体的实施例中，由式 I 表示的化合物的盐可以由以下式 II 所示的盐酸盐。



式 II

在一些实施方案中，本发明的注射液组合物包含由式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐和稳定剂，式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐与稳定剂的重量比为 1:1~20:1。在一些实施方案中，式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐与稳定剂的重量比可以为 1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、15:1 或 20:1，或者他们所形成的任意的范围，例如优选的 5:1~20:1、5:1~15:1 或者 5:1~10:1 等。此处所述的重量比是以式 II 所示的盐酸盐计，式 I 所示化合物，或者其除了盐酸盐以外的其他盐，可以经过换算计算相应重量比范围。

在一些实施方案中，本发明注射用组合物 pH 值为生理学上可接受的 pH 值，在一些实施方案中所述组合物 pH 值为 3.0~4.5。在一些实施方案中所述组合物 pH 值为 3.0~4.0。在一些实施例中，所述组合物的 pH 为 3.5；在一些实施例中，所述组合物的 pH 为 4.0；在一些实施例中，所述组合物的 pH 为 4.5。本发明所述组合物可以按照本领域的常规方法进行调整即可。

在一些实施方案中，本发明可以添加 pH 调节剂等来调节组合物 pH。其中，在制备注射液组合物时，可以向其中加入用于调节组合物 pH 的常规 pH 调节剂，例如所述 pH 调节剂为盐酸、氢氧化钠、柠檬酸、磷酸、富马酸、酒石酸、碳酸氢钠中的一种或多种。在一些具体的实施例中，所述 pH 调节剂为盐酸。

本公开的注射液组合物中所含的活性成分的量根据目标患者的使用条件、靶向治疗程度等而变化。在一些实施方案中，所述注射用组合物含有式 II 表示的盐酸盐浓度为 1mg/ml 至 20mg/ml。在一些实施方案中，所述每 1ml 组合物含有式 II 表示的盐酸盐 1mg 至 10mg。在一些实施方案中，所述每 1ml 组合物含有式 II 表示的盐酸盐 1mg 至 5mg。在一些实施方案中，所述每 1ml 组合物含有式 II 表示的盐酸盐 1mg, 2mg, 2.5mg, 3mg, 3.5mg, 4mg, 4.5mg, 5mg。例如，每 1mL 组合物含有式 II 所示的化合物 2.5mg（或者本发明范围内的任意具体数值），稳定剂 0.125~0.5mg；或者稳定剂优选为 0.25~0.5mg。

本发明公开的式 I 的化合物的药学上可接受的盐的注射用组合物，可以不必包含稳定剂和 pH 调节剂以外的其他添加剂，例如所述注射组合物由式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐、稳定剂、pH 调节剂和注射用水组成；其中式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐活性成分浓度为 1~20mg/ml；式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐与依地酸盐的重量比为 1:1~20:1，优选为 5:1~10:1；pH 值为 3.0~4.5。pH 调节剂的量能够维持组合物 pH 值即可。

本发明公开的式 I 的化合物的药学上可接受的盐的注射用组合物，也可以可选地包括，但不限于，本领域中常规使用的辅料，例如渗透压调节剂、缓冲溶液等。所述渗透压调节剂可以为氯化钠、葡萄糖中的一种。所述渗透压调节剂与注射剂总体积比例，为 0.6%~1.0% (W/V, g/100mL)。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为氯化钠。在一些实施方案中，所述氯化钠的用量为 0.6%，0.7%，0.8%，0.9% 或 1.0%。

本发明注射用组合物可以制备成溶液型注射剂。在一些实施方案中，所述注射剂为大容量注射液。在一些实施方案中，所述注射剂为小容量注射剂。

本发明还提供了包括上述注射溶液与输液组合。所述输液可以是：电解质溶液(盐水、林格氏溶液等等)、营养输液(碳水化合物溶液(例如，葡萄糖溶液，例如 5%(w/v)葡萄糖溶液等等))，等等。本发明组合物组分简单，工艺安全，通过将式 I 所述化合物的药学上可接受的盐，制备成注射用组合物，通过加入一定量的稳定剂，控制组合物 pH 值，可以保证组合物良好的物理化学稳定性，杂质含量易控制且增长较少，满足注射剂质量和溶解度要求，不需要加入额外的助溶剂或增溶剂等辅料，提高了组合物制剂的安全性。

本发明组合物辅料的种类及用量越少，注射后对人体的安全性越高，本发明的注射液组合物可以通过较少用量的稳定剂即可让组合物达到较好的稳定性，有效减少了杂质 1 和杂质 2 的含量。

该注射液组合物安全性更高，储存稳定性好，给不宜口服的特殊人群带来新的用药选择，

满足消化道出血、急性消化性溃疡患者需要快速起效的临床需求。

本发明第二方面提供一种上述组合物的制备方法，该方法简单易行，可采用终端灭菌法灭菌，稳定性好，安全性高，适于工业化生产。

为实现本发明的第二个目的，本发明采用以下的技术方案：提供一种前述的含式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐组合物的制备方法，包括如下步骤：

将式 I 所式的化合物的药学上可接受的盐和稳定剂加入一定体积的注射用水中，溶解，灌装封口，灭菌即得。

进一步地，将式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐和稳定剂加入一定体积的注射用水中，溶解，用 pH 调节剂调 pH 至 3.0~4.5，灌装封口，湿热灭菌 15 分钟~30 分钟。

所述稳定剂为依地酸盐，例如为依地酸二钠、依地酸钙钠、依地酸四钠、依地酸二钙中的一种或多种。在一些实施方案中，稳定剂为依地酸二钠。在一些实施方案中，稳定剂为依地酸钙钠。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的药学上可接受的盐为盐酸盐，具体化合物如式 II 所示。

在一些实施方案中，式 II 所示的盐酸盐和依地酸钙钠或依地酸二钠加入一定体积的注射用水中，溶解，用 pH 调节剂调 pH 至 3.0~4.5，定容；121℃湿热灭菌 15 分钟~30 分钟。

在一些实施方案中，根据生产批用量取 80~90%的注射用水，加入式 II 表示的盐酸盐和依地酸钙钠或依地酸二钠，搅拌使之溶解；用 1mol/L 盐酸调节 pH 至 3.0~4.5 范围内，补加注射用水至全量；过滤，充入氮气，灌装封口，121℃湿热灭菌 15 分钟。

通过本发明制备出注射液，工艺简单，辅料种类及用量较少，采用终端灭菌法进行灭菌，无需使用活性炭，生产成本降低，临床安全性较高。

本发明第三方面提供该组合物的具体用途，式 I 所示化合物的药学上可接受的盐或式(II)化合物作为药学活性成分组成组合物时，可用于治疗或预防消化性溃疡（例如，胃溃疡、十二指肠溃疡或吻合口溃疡等）、卓-艾综合症、胃炎、糜烂性食管炎、反流性食管炎、症状性胃食管反流疾病（例如，非糜烂性的反流性疾病或无食管炎的胃食管反流疾病）、巴雷特食管炎、功能性消化不良、幽门螺旋杆菌感染、胃癌、胃 MALT 淋巴瘤、非甾体抗炎药引起的溃疡或手术后应激导致的胃酸过多或溃疡的药物中的用途；或者在制备抑制用于消化性溃疡、急性应激性溃疡、出血性胃炎或侵入性应激造成的上消化道出血。

本发明注射用组合物或按照注射用组合物制备所得的注射剂对上胃肠道出血具有快速止

血效果，对于难以口服给药的上胃肠道出血的患者。

具体实施方式

以下的实施例便于更好地理解本发明，但并不限定本发明。下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料，如无特殊说明，均为自常规生化试剂商店购买得到的。

实施例 1~实施例 6

称取式 II 所示的化合物、稳定剂，将其溶解于 90%处方量注射用水中，用盐酸调节溶液 pH 后，加注射用水补齐。将溶液灌装到 2ml，灌装前后充入氮气；组合物在 121°C/15min 条件下进行灭菌，即得。考察不同实施例样品的性状及杂质的变化，杂质的变化通过 HPLC 进行检测，用于检测杂质含量的分析方法如下所示：

用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱,检测器为 UV，检测波长为 230nm；流动相为 0.01mol/L 磷酸氢二钾缓冲液-乙腈。

杂质检测结果以主成分自身对照法计算各杂质的峰面积（%）表示，具体实施例及考察结果见表 1。

表 1

成分			实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
式 II 所示的化合物(g)			2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
焦亚硫酸钠 (g)			0.4	/	/	/	/	/
枸橼酸 (g)			/	0.4	/	/	/	/
依地酸二钠 (g)			/	/	0.4	/	/	/
依地酸钙钠 (g)			/	/	/	0.4	/	/
VC (g)			/	/	/	/	0.4	/
盐酸			适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH 值			3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
注射用水加至 (ml)			200	200	200	200	200	200
0 天	性状		无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	0.04	0.05	未检出	0.03	0.05	0.07
		杂质 2	0.02	0.03	未检出	未检出	0.02	0.04
		最大单杂	0.08	0.09	0.07	0.07	0.07	0.09
		总杂	0.25	0.23	0.18	0.19	0.26	0.29

60℃-10 天	性状		无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	0.06	0.07	0.04	0.05	0.07	0.08
		杂质 2	0.04	0.05	0.02	未检出	0.04	0.05
		最大单杂	0.09	0.09	0.07	0.07	0.08	0.11
		总杂	0.29	0.28	0.20	0.21	0.32	0.37
光照-10 天	性状		无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	淡黄色澄明液体	淡黄色混悬液
	杂质 (%)	杂质 1	0.32	0.29	未检出	0.03	0.36	0.56
		杂质 2	0.18	0.15	未检出	未检出	0.22	0.41
		最大单杂	0.29	0.22	0.08	0.08	0.33	0.37
		总杂	1.49	1.37	0.61	0.66	2.11	4.17

如表 1 中所示，不同稳定剂的组合物 0 天及高温 60℃条件 10 天后，样品性状均未发生变化，杂质变化均较小。组合物在放置光照 5000Lx 条件 10 天后，未加稳定剂的组合物性状由无色澄明液体变为淡黄色混悬液，有关物质显著增长；组合物中加入稳定剂后，组合物的稳定性有不同程度的改善，选用本发明所述的依地酸二钠、依地酸钙钠作为稳定剂的注射液组合物稳定性显著增加，且性状较好，特别是杂质 1 和 2 的增长明显减少。

实施例 7~实施例 16

称取式 II 所示的化合物、依地酸二钠或依地酸钙钠，将其溶解于 90%处方量注射用水中，用盐酸调节溶液 pH 后，加注射用水补齐。将溶液灌装到 2ml 安瓿瓶中，灌装前后充入氮气；样品在 121℃/15min 条件下进行灭菌，即得。将组合物置于高温 60℃及光照 5000Lx 条件下进行稳定性考察，确认注射液的性状及杂质的变化。结果见表 2-表 3。

表 2

成分	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
式 II 所示的化合物 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
依地酸二钠 (g)	0.02	0.05	0.1	0.5	1.0
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量
pH 值	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
注射用水加至 (ml)	200	200	200	200	200

0 天	性状		无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	0.21	0.06	未检出	0.03	未检出
		杂质 2	0.15	0.02	未检出	未检出	未检出
		最大单杂	0.26	0.08	0.06	0.07	0.08
		总杂	1.06	0.31	0.22	0.19	0.21
60°C-10 天	性状		无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	0.35	0.07	0.04	0.05	0.05
		杂质 2	0.22	0.03	0.02	未检出	0.02
		最大单杂	0.31	0.06	0.06	0.06	0.07
		总杂	1.76	0.39	0.27	0.22	0.25
光照-10 天	性状		淡黄色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	0.52	0.09	0.07	0.07	0.07
		杂质 2	0.37	0.07	0.04	0.05	0.04
		最大单杂	0.48	0.10	0.08	0.08	0.08
		总杂	2.46	0.71	0.65	0.63	0.62

表 3

成分			实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16
式 II 所示的化合物 (g)			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
依地酸钙钠 (g)			0.02	0.05	0.1	0.5	1.0
盐酸			适量	适量	适量	适量	适量
pH 值			4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
注射用水加至 (ml)			200	200	200	200	200
0 天	性状		无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	0.24	0.07	0.04	0.02	0.04
		杂质 2	0.17	0.04	未检出	未检出	未检出
		最大单杂	0.28	0.06	0.06	0.07	0.07
		总杂	1.29	0.34	0.24	0.20	0.23
60°C-10 天	性状		无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	0.39	0.09	0.04	0.04	0.05
		杂质 2	0.26	0.05	未检出	未检出	未检出
		最大单杂	0.37	0.08	0.07	0.07	0.07

		总杂	1.84	0.44	0.29	0.25	0.26
光照-10 天	性状		淡黄色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	0.49	0.1	0.08	0.08	0.08
		杂质 2	0.36	0.07	0.05	0.05	0.04
		最大单杂	0.46	0.12	0.07	0.07	0.06
		总杂	2.54	0.79	0.63	0.61	0.65

如表 2 和表 3 所示，当稳定剂与式 II 所示的化合物的质量比为 0.02 时，组合物的稳定性稍差，且样品在高温及光照条件下杂质显著增加，光照条件下组合物颜色由无色变为淡黄色；当稳定剂与式 II 所示的化合物的质量比在本发明所述的 0.05~1.0 范围内时，注射液组合物在高温及光照条件下稳定性较好，且性状无显著变化。

实施例 17~实施例 21

称取式 II 所示的化合物、依地酸二钠或依地酸钙钠，将其溶解于 90%处方量注射用水中，用盐酸调节溶液 pH 后，加注射用水补齐。将溶液灌装到 2ml 安瓿瓶中，灌装前后充入氮气；样品在 121°C/15min 条件下进行灭菌，即得。将组合物置于高温 60°C及光照 5000Lx 条件下进行稳定性考察，确认注射液的性状及杂质的变化。结果见表 4。

表 4

成分			实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21
式 II 所示的化合物 (g)			3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
依地二钙钠 (g)			0.6	/	1.5	/	1.2
依地酸钙钠 (g)			/	0.9	/	1.8	/
盐酸			/	适量	/	适量	/
磷酸			适量	/	适量	/	适量
pH 值			2.0	3.0	4.0	4.5	5.0
注射用水加至 (ml)			200	200	200	200	200
0 天	性状		有晶体析出	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	/	0.03	0.04	0.06	0.18
		杂质 2	/	未检出	未检出	0.04	0.12
		最大单杂	/	0.06	0.06	0.08	0.14
		总杂	/	0.19	0.22	0.36	0.72
60°C-10 天	性状		/	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	/	0.04	0.04	0.08	0.39
		杂质 2	/	未检出	未检出	0.05	0.26

光照-10天		最大单杂	/	0.07	0.07	0.09	0.31
		总杂	/	0.24	0.25	0.46	1.24
	性状		/	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	淡黄色澄明液体
	杂质 (%)	杂质 1	/	0.07	0.07	0.11	0.46
		杂质 2	/	0.04	0.04	0.07	0.37
		最大单杂	/	0.08	0.08	0.13	0.44
		总杂	/	0.56	0.61	0.89	2.47

上述表中结果证实了 pH 对注射液组合物稳定性的影响。结合实施例 17~实施例 21，当注射液组合物的 pH 为 2.0 时，较低的 pH 使式 II 所示的化合物的溶解度降低，组合物中有晶体析出；当注射液组合物的 pH 为 5.0 时，组合物的稳定性变差，且在放置高温及光照条件后，杂质显著增加，光照条件下溶液颜色由无色变为淡黄色；当注射液组合物的 pH 在本发明所述的 3.0~4.5 范围内时，组合物稳定性较好，且性状无显著变化。

实施例 22~实施例 27

称取式 II 所示的化合物、依地酸二钠或依地酸钙钠，将其溶解于 90%处方量注射用水中，用盐酸或磷酸调节溶液 pH 后，加注射用水补齐。将溶液灌装到 2ml 棕色安瓿瓶中，灌封前后充入氮气；组合物在 121°C/15min 条件下进行灭菌，即得。结果见表 5。

表 5

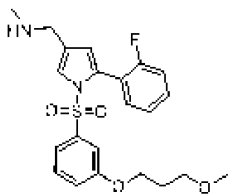
成分	实施例 22	实施例 23	实施例 24	实施例 25	实施例 26	实施例 27
式 II 所示的化合物 (g)	0.2	0.5	1.0	2.0	4.0	5.0
依地二钙钠 (g)	0.2	/	/	0.5	/	/
依地酸钙钠 (g)	/	0.2	0.4	/	0.8	1.0
盐酸	适量	适量	/	/	适量	/
磷酸	/	/	适量	适量	/	适量
pH 值	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
注射用水加至 (ml)	200	200	200	200	200	200
性状	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	有晶体析出

如表 5 中所示，注射液组合物中式 II 所示的化合物浓度为 25mg/ml 时，样品在制备过程中有晶体析出，难以满足该组合物的溶解，并且在制备及存放过程中可能发生沉淀或可能产生杂质。注射液组合物中式 II 所示的化合物浓度为 1mg/ml 或更低时，需要大剂量的可注射液溶液以达到足够的治疗效果，增加了使用过程中的难度；而在本发明所述的式 II 所示的化合物浓度为 1mg/ml~20mg/ml 范围时，有效克服了上述问题。

上面已经详细描述了本专利的部分组成，但对于本领域技术人员显而易见的是，阐述这种详细描述仅是为了说明示例性实施方式，而不应理解为限制本专利的范围。因此，本公开的实质范围由所附权利要求及其同等方案限定。

权利要求

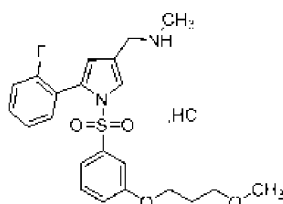
1. 一种注射用组合物，包含由式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐和稳定剂，其中所述稳定剂为依地酸盐，



式 I。

2. 根据权利要求 1 所述的注射用组合物，其特征在于，所述药学上可接受的盐选自：富马酸盐、草酸盐、丁二酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、L-苹果酸盐、枸橼酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐中的一种。

3. 根据权利要求 1 所述的注射用组合物，其特征在于，所述式 I 所述化合物的药学上可接受的盐为盐酸盐，具体化合物如下式 II 所示，



式 II。

4. 根据权利要求 1 所述的注射用组合物，其特征在于，所述依地酸盐为依地酸二钠、依地酸钙钠、依地酸四钠、依地酸二钙中的一种或多种；优选为依地酸二钠或依地酸钙钠中的一种或多种。

5. 根据权利要求 1-4 之一所述的注射用组合物，其特征在于，所述式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐活性成分浓度为 1-20mg/mL。

6. 根据权利要求 1-4 之一所述的注射用组合物，其特征在于，所述式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐与依地酸盐的重量比为 1:1~20:1，优选为 5:1~10:1。

7. 根据权利要求 1-4 之一所述的注射用组合物，其特征在于，所述注射用组合物 pH 值为 3.0~4.5。

8. 根据权利要求 1 所述的注射用组合物，其特征在于，所述注射组合物还包含 pH 调节剂，所述 pH 调节剂为盐酸、氢氧化钠、柠檬酸、磷酸、富马酸、酒石酸、碳酸氢钠中的一种或

多种，优选为盐酸。

9. 根据权利要求 1 所述的注射用组合物，其特征在于，所述注射组合物由式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐、稳定剂、pH 调节剂和注射用水组成；其中式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐活性成分浓度为 1~20mg/ml；式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐与依地酸盐的重量比为 1:1~20:1，优选为 5:1~10:1；pH 值为 3.0~4.5。

10. 根据权利要求 3 所述的注射用组合物，其特征在于，所述注射用组合物为每 1mL 组合物含有式 II 所示的化合物 2.5mg，稳定剂 0.125~0.5mg；其中稳定剂优选为 0.25~0.5mg。

11. 根据权利要求 1-4 之一所述的注射用组合物，其特征在于，所述注射用组合物制备成溶液型注射剂。

12. 根据权利要求 11 所述的注射用组合物，其特征在于，所述溶液型注射剂为小容量输液或大容量输液。

13. 根据权利要求 1-4 之一所述的注射用组合物，其特征在于，所述注射用组合物还包括渗透压调节剂。

14. 根据权利要求 13 所述的注射用组合物，其特征在于，所述渗透压调节剂为氯化钠、葡萄糖中的一种。

15. 根据权利要求 13 所述的注射用组合物，其特征在于，渗透压调节剂为氯化钠，所述渗透压调节剂的重量与注射液总体积比例，所述渗透压调节剂用量为 0.6%~1.0%；优选为 0.6%，0.7%，0.8%或 0.9%。

16. 一种权利要求 1-15 任一项所述的注射用组合物的制备方法，其特征在于，式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐和依地酸盐加入一定体积的注射用水中，溶解，灭菌即得。

17. 根据权利要求 16 所述的注射用组合物的制备方法，其特征在于，

式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐和依地酸盐加入一定体积的注射用水中，溶解；用 pH 调节剂调 pH 至 3.0~4.5；加入注射用水定容；湿热灭菌 15min~30min。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的注射用组合物的制备方法，其特征在于，取处方量 80%~90%的注射用水，加入 I 所述的化合物的药学上可接受的盐和依地酸盐，搅拌使之溶解；用 1mol/L 盐酸调节 pH 至 3.0~4.0 范围内，补加注射用水至全量；过滤，充入氮气，灌装封口，121℃湿热灭菌 15min~30min。

19. 权利要求 1-15 之一所述的注射用组合物在制备用于治疗或预防消化性溃疡、卓-艾综合征、胃炎、糜烂性食管炎、反流性食管炎、症状性胃食管反流疾病、巴雷特食管炎、功能

性消化不良、幽门螺旋杆菌感染、胃癌、胃 MALT 淋巴瘤、非甾体抗炎药引起的溃疡或手术后应激导致的胃酸过多或溃疡的药物中的用途；或者在制备抑制用于消化性溃疡、急性应激性溃疡、出血性胃炎或侵入性应激造成的上消化道出血药物中的用途。

20.根据权利要求 19 所述的用途，其特征在于，所述的消化性溃疡包括胃溃疡、十二指肠溃疡或吻合口溃疡；所述的症状性胃食管反流疾病包括非糜烂性的反流性疾病或无食管炎的胃食管反流疾病。