

一种包含头孢类抗菌化合物的药物组合物

技术领域

5 本公开属于药物制剂领域，具体涉及一种包含头孢类抗菌化合物的药物组合物及其制备方法。

背景技术

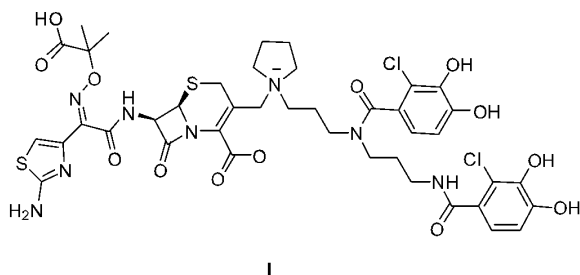
10 抗菌治疗方案的开发已经是当今社会面临的一个持续性的挑战。抗菌药物包括各种抗生素、磺胺类、咪唑类、硝基咪唑类、喹诺酮类等化学合成药物，其中β-内酰胺类抗生素是其中非常重要的一类，截止目前，文献研究报道或已上市了多种β-内酰胺酶药物，它已成为临床上极其重要的抗菌药物。然而，针对β-内酰胺药物的耐药性问题也越来越严重，越来越多数的细菌已经通过产生β-内酰胺酶，降解β-内酰胺酶药物而获得抗药性。

15 由于存在对β-内酰胺酶药物（包括头孢类和碳青霉稀类）变得高度耐药的革兰氏阴性菌的出现，造成了很大的临床应用问题，这样的耐药性是通过产生延长其底物谱(substrate spectrum)的A或D型丝氨酸β-内酰胺酶和B类型金属β-内酰胺酶引起的。已知金属β-内酰胺酶为革兰氏阴性菌获得多重耐药性的原因之一，然而，需要开发具有更有效抗菌活性，尤其对产生多种β-内酰胺酶的革兰氏阴性菌显示有效性的头孢类化合物是当今抗菌药物研究领域的一个难题。

20 根据文献报道，分子内含有邻苯二酚基团的头孢类化合物具有高度抗革兰氏阴性菌活性。其作用为分子中的邻苯二酚基团与细胞外的Fe³⁺形成整合物，从而化合物通过细胞膜上的Fe³⁺转运系统（tonB 依赖型转运送系统）有效结合到细菌体内，这种特洛伊木马策略使其在周质空间（外膜与细胞壁之间的狭窄空间）的浓度更高，并与受体结合从而抑制细菌细胞壁的合成。因此，已经对在头孢类骨架的3位侧链或7位侧链具有邻苯二酚或相似结构的化合物进行了研究

25 （EP0416410B1）。Cefiderocol 为一种新型的铁载体头孢菌素（WO2010050468，WO2017216765 等），目前FDA（美国食品药品监督管理局）已批准盐野义制药的Fetroja（cefiderocol）用于治疗18岁及以上患者的复杂尿路感染（cUTI），包括由敏感革兰氏阴性菌引起的肾脏感染。

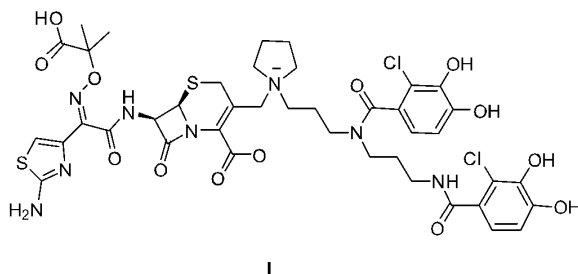
30 WO2022152146 公开了一种铁载体头孢菌素，结构如式(I)所示，其具有良好的抗菌活性。然而，该化合物稳定性极差，因此原料化合物需要在-60℃以下的条件下保存，这对制剂产品的制造带来了挑战。



发明内容

5 本公开的目的在于提供一种包含头孢类抗菌化合物的药物组合物，该组合物稳定性优异。

本公开一方面提供了一种药物组合物，其包含式(I)所示化合物或其可药用盐，以及精氨酸，



10 至 200 mg/mL, 非限制性的实施例包括 1 mg/mL、10 mg/mL、11 mg/mL、12 mg/mL、13 mg/mL、14 mg/mL、15 mg/mL、16 mg/mL、17 mg/mL、18 mg/mL、19 mg/mL、20 mg/mL、21 mg/mL、22 mg/mL、23 mg/mL、24 mg/mL、25 mg/mL、26 mg/mL、27 mg/mL、28 mg/mL、29 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL、160 mg/mL、170 mg/mL、180 mg/mL、190 mg/mL、200 mg/mL 以及这些点值之间的任意范围; 在
15 一些实施方案中, 所述式(I)所示化合物或其可药用盐的浓度为 10 mg/mL 至 180 mg/mL 或 30 mg/mL 至 180 mg/mL 或 30 mg/mL 至 150 mg/mL。

本公开所述的式(I)所示化合物或其可药用盐的浓度，若活性物质为式(I)所示化合物的可药用盐，则式(I)所示化合物的可药用盐的浓度以式(I)所示化合物游离态的浓度计。

25 在一些实施方案中，所述的精氨酸的重量体积比为 0.01 %至 30 %，或 0.1 %至 20 %，或 1 %至 15 %，非限制性的实施例包括 0.02 %、0.05 %、 0.1 %、0.2 %、0.3 %、0.4 %、0.5 %、0.6 %、0.7 %、0.8 %、0.9 %、1.0 %、1.1 %、1.2 %、1.3 %、1.4 %、1.5 %、1.6 %、1.7 %、1.8 %、1.9 %、2.0 %、2.2 %、

2.4 %、2.6 %、2.8 %、3.0 %、4.0 %、5.0 %、6.0 %、7.0 %、8.0 %、9.0 %、10.0 %、11.0 %、12.0 %、13.0 %、14.0 %、15.0 %、18.0 %、20.0 %、22.0 %、25.0 %、28.0 %、30.0 %，以及这些点值之间的任意范围。

5 在一些实施方案中，所述的精氨酸的浓度为 1 mg/mL 至 300 mg/mL，非限制性的实施例包括 1 mg/mL、10 mg/mL、11 mg/mL、12 mg/mL、13 mg/mL、14 mg/mL、15 mg/mL、16 mg/mL、17 mg/mL、18 mg/mL、19 mg/mL、20 mg/mL、21 mg/mL、22 mg/mL、23 mg/mL、24 mg/mL、25 mg/mL、26 mg/mL、27 mg/mL、28 mg/mL、29 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL、160 mg/mL、170 mg/mL、180 mg/mL、190 mg/mL、200 mg/mL、210 mg/mL、220 mg/mL、230 mg/mL、240 mg/mL、250 mg/mL、260 mg/mL、270 mg/mL、280 mg/mL、290 mg/mL、300 mg/mL 以及这些点值之间的任意范围；在一些实施方案中，所述式(I)所示化合物或其可药用盐的浓度为 10 mg/mL 至 250 mg/mL 或 30 mg/mL 至 200 mg/mL 或 30 mg/mL 至 180 mg/mL。

15 在一些实施方案中，所述的式(I)所示化合物或其可药用盐与精氨酸的重量比可以是 1:0.1-1:20，例如 1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:12、1:14、1:16、1:18、1:20，以及

20 这些点值之间的任意范围。

本公开所述的药物组合物中的精氨酸可以包括精氨酸的游离态形式、精氨酸的盐形式以及精氨酸的游离态和盐的混合形式。本公开所述的精氨酸的含量或比例，除非特别标明，一般指的是所有形式的精氨酸合计的以游离态精氨酸计的含量或比例。

25 在一些实施方案中，所述的精氨酸为精氨酸游离态和/或盐酸精氨酸。在一些实施方案中，所述的精氨酸游离态与盐酸精氨酸的重量比可以是 1:0.1-1:20，例如 1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:12、1:14、1:16、1:18、1:20，以及这些点值之间的任意范围。

30 在一些实施方案中，所述的药物组合物还可包含其他保护赋形剂，其中所述的保护赋形剂选自氨基酸，糖类，高分子聚合糖，环糊精，无机盐中的一种或多种，包括但不限于组氨酸、赖氨酸、甘氨酸、蔗糖、葡萄糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、肌醇、羟乙基淀粉、PEG、右旋糖酐、磺丁基- β -环糊精、氯化钠的一种或多种。

35 在一些实施方案中，所述的保护赋形剂的重量体积比为 0.01 %至 30 %，或 0.1 % 至 20 %，或 1 %至 15 %。

在一些实施方案中，所述的药物组合物还包含氯化钠。所述氯化钠的浓度可以为 1 mg/mL 至 100 mg/mL，非限制性的实施例包括 1 mg/mL、10 mg/mL、11 mg/mL、12 mg/mL、13 mg/mL、14 mg/mL、15 mg/mL、16 mg/mL、17 mg/mL、18 mg/mL、19 mg/mL、20 mg/mL、21 mg/mL、22 mg/mL、23 mg/mL、24 mg/mL、25 mg/mL、26 mg/mL、27 mg/mL、28 mg/mL、29 mg/mL、30 mg/mL、31 mg/mL、32 mg/mL、33 mg/mL、34 mg/mL、35 mg/mL、36 mg/mL、37 mg/mL、38 mg/mL、39 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL 以及这些点值之间的任意范围；在一些实施方案中，所述氯化钠的浓度为 1 mg/mL 至 80 mg/mL 或 5 mg/mL 至 60 mg/mL 或 5 mg/mL 至 50 mg/mL。

在一些实施方案中，所述的式(I)所示化合物或其可药用盐与氯化钠的重量比可以是 1:0.01-1:10，例如 1:0.01、1:0.02、1:0.03、1:0.04、1:0.05、1:0.06、1:0.07、1:0.08、1:0.09、1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10，以及这些点值之间的任意范围。

在一些实施方案中，所述的药物组合物还可包含缓冲剂。所述缓冲剂选自醋酸盐缓冲剂、枸橼酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂和琥珀酸盐缓冲剂。在一些实施方案中，所述缓冲剂选自醋酸-醋酸钠、组氨酸-醋酸、组氨酸-盐酸组氨酸、枸橼酸-枸橼酸钠、琥珀酸-组氨酸和琥珀酸-琥珀酸钠。

在一些实施方案中，药物组合物中缓冲剂浓度为 1mM 至 50 mM，非限制性的实施例包括 1 mM、3 mM、5mM、10 mM、12 mM、15 mM、16 mM、17 mM、18 mM、19 mM、20 mM、30 mM、40 mM、50 mM 以及这些点值之间的任意范围。

在一些实施方案中，所述的药物组合物还可包含 pH 调节剂。所述 pH 调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸等。

在一些实施方案中，所述药物组合物的 pH 为 5.0 至 7.0，非限制性的实施例包括 5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0，以及这些点值之间的任意范围。在一些实施方案中，pH 为 5.0 至 6.5，或 pH 为 5.3 至 6.3。

在一些实施方案中，所述药物组合物还包含液体介质，例如水、生理盐水、葡萄糖注射液等。

在一些实施方案中，所述的药物组合物，其包含：

(a) 10 mg/mL 至 180 mg/mL 的式(I)所示化合物或其可药用盐，(b) 10 mg/mL 至 250 mg/mL 的精氨酸，所述药物组合物的 pH 为 5.0 至 6.5。

在一些实施方案中，所述的药物组合物，其包含：

(a) 30 mg/mL 至 180 mg/mL 的式(I)所示化合物或其可药用盐, (b) 30 mg/mL 至 200 mg/mL 的精氨酸, 所述精氨酸为精氨酸游离态与盐酸精氨酸的组合, 所述的精氨酸游离态与盐酸精氨酸的重量比为 1:0.1-1:20, 所述药物组合物的 pH 为 5.3 至 6.3。

5 在一些实施方案中, 所述的药物组合物, 其包含:

(a) 10 mg/mL 至 180 mg/mL 的式(I)所示化合物或其可药用盐, (b) 10 mg/mL 至 250 mg/mL 的精氨酸, (c) 1 mg/mL 至 80 mg/mL 的氯化钠, 所述药物组合物的 pH 为 5.0 至 6.5。

10 本公开还提供一种包含式(I)所示化合物或其可药用盐的冻干制剂, 所述冻干制剂通过将如上所述的包含式(I)所示化合物或其可药用盐的药物组合物冷冻干燥获得。

本公开还提供一种含式(I)所示化合物或其可药用盐的复溶溶液, 其中所述复溶溶液是通过将如上所述的冻干制剂复溶制备获得。

15 本公开还提供制备上述复溶溶液的方法, 其中包括将前述冻干制剂经复溶的步骤, 其复溶所用溶液选自但不限于注射用水、生理盐水或葡萄糖溶液。

本公开还提供一种含式(I)所示化合物或其可药用盐的冻干制剂, 其中所述制剂复溶后可形成如上所述的药物组合物。

本公开还提供一种制备含式(I)所示化合物或其可药用盐的冻干制剂的方法, 其中包括将如上所述的药物组合物经冷冻干燥的步骤。

20 本公开还提供一种制品, 其包括容器, 该容器中装有如上所述的药物组合物、冻干制剂或复溶溶液。在一些实施方案中, 该容器为中性硼硅玻璃管制注射剂瓶。

在一些实施方案中, 本公开所述的冻干制剂于 25°C, 60%RH 的条件下放置 1 个月, 其中式(I)所示化合物或其可药用盐的纯度减小值小于 4.0%, 可以为
25 4.0%、3.9%、3.8%、3.7%、3.6%、3.5%、3.4%、3.3%、3.2%、3.1%、3.0%、2.9%、2.8%、2.7%、2.6%、2.5%、2.4%、2.3%、2.2%、2.1%、2.0%、1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或更低。

30 在一些实施方案中, 本公开所述的冻干制剂于 25°C, 60%RH 的条件下放置 3 个月, 其中式(I)所示化合物或其可药用盐的纯度减小值小于 5.0%, 可以为
5.0%、4.9%、4.8%、4.7%、4.6%、4.5%、4.4%、4.3%、4.2%、4.1%、4.0%、3.9%、3.8%、3.7%、3.6%、3.5%、3.4%、3.3%、3.2%、3.1%、3.0%、2.9%、2.8%、2.7%、2.6%、2.5%、2.4%、2.3%、2.2%、2.1%、2.0%、1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、
35 0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或更低。

本公开所述的药物组合物、冻干制剂以及复溶溶液可用于预防和治疗由包括人在内的哺乳动物中的病原菌引起的疾病的用途。所述用途例如，气道感染性疾病、泌尿系统感染性疾病、呼吸系统感染性疾病、败血病、肾炎、胆囊炎、口腔感染性疾病、心内膜炎、肺炎、骨髓膜性脊髓炎、中耳炎、肠炎、积脓、创伤感染性疾病、机会性感染等。

本公开所述的药物组合物、冻干制剂以及复溶溶液还可用于预防和治疗由革兰氏阴性菌引起的疾病的用途。所述的革兰氏阴性菌优选肠道细菌的革兰氏阴性菌（大肠杆菌（*E. coli*）、克雷伯杆菌属（*Klebsiella*）、灵杆菌（*Serratia*）、肠道细菌属（*Enterobacter*）、柠檬酸细菌属（*Citrobacter*）、摩根菌属（*Morganella*）、普罗威登斯菌属（*Providencia*）、变形菌（*Proteus*）等）、寄居于呼吸系统内的革兰氏阴性菌（嗜血杆菌属（*Haemophilus*）、莫拉菌属（*Moraxella*）等）以及葡萄糖非发酵的革兰氏阴性菌（绿脓杆菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、除绿脓杆菌外的假单胞菌属（*Pseudomonas other than P. aeruginosa*）、寡养单胞菌属（*Stenotrophomonas*）、伯克氏菌属（*Burkholderia*）、不动杆菌属（*Acinetobacter*）等）。

本文所用术语“约”、“大约”是指数值在由本领域一般技术人员所测定的具体值的可接受误差范围内，所述数值部分取决于怎样测量或测定(即测量体系的限度)。例如，在本领域每一次实行中“约”可意味着在 1 内或超过 1 的标准差。或者，“约”或“基本上包含”可意味着至多 20% 的范围。此外，特别对于生物学系统或过程而言，该术语可意味着至多一个数量级或数值的至多 5 倍。除非另外说明，否则当具体值在本申请和权利要求中出现时，“约”或“基本上包含”的含义应该假定为在该具体值的可接受误差范围内。

本公开中数值为仪器测量值或仪器测量后计算值，存在一定程度的误差，一般而言，正负 10% 均属于合理误差范围内。当然需要考虑该数值所用之处的上下文，例如，总杂质的含量，该数值为测量后误差变化不超过正负 10%，可以为正负 9%、正负 8%、正负 7%、正负 6%、正负 5%、正负 4%、正负 3%、正负 2% 或正负 1%，优选正负 5%。

本公开所述的“重量体积比”是指每 100mL 液体体系中含有所述成分的重量（单位 g），即 g/100 mL。

30

具体实施方式

实施例 1：式(I)所示化合物溶解度测试
配置不同溶剂体系，测试式(I)所示化合物溶解度，结果如表 1

35

表 1 溶解度测试

溶剂体系	投料量 (mg)	溶解情况	完全溶解后的 溶液 pH	溶解度
纯化水 20mL	20.01	未溶解完全	/	/
纯化水 250mL	20.01	溶解完全	3.6	<1mg/ml
pH 1.0 盐酸 200mL	19.99	未溶解完全	/	/
纯化水+1M NaOH 溶液调 pH 4.9ml	500.4	溶解完全	5.08	≥100mg/ml

实施例 2

根据表 2 处方组成，称取式(I)所示的化合物，加入小烧杯，悬浮于注射用水中，搅拌过程中利用缓冲体系溶液或精氨酸调节至目标 pH，按比例添加表 2 中的保护赋形剂，搅拌溶解后，添加注射用水将浓度调整到表 2 所示的药物浓度，进行无菌过滤，得到了中间体药液。将中间体药液的一定量分装至西林瓶中，通过冷冻干燥制备得到最终无菌粉末制剂。

表 2 组合物组成

编号	药物浓度	保护赋形剂 (重量体积比)	缓冲体系	制剂 pH
制剂 1	100mg/ml	9%蔗糖+2.16%氯化钠	氢氧化钠、盐酸	5.85
制剂 2	100mg/ml	12%精氨酸	氢氧化钠、盐酸	5.47
制剂 3	100mg/ml	9%蔗糖+2.16%氯化钠	氢氧化钠、盐酸	5.46
制剂 4	100mg/ml	9%蔗糖+5%甘露醇	10mM 组氨酸	5.91
制剂 5	50mg/ml	12%精氨酸	10mM 组氨酸	5.80
制剂 6	100mg/ml	10%山梨醇	10mM 组氨酸	6.01
制剂 7	100mg/ml	7.8%精氨酸+4.2%蔗糖	氢氧化钠、盐酸	5.76
制剂 8	100mg/ml	10%精氨酸+1.4%氯化钠	氢氧化钠、盐酸	5.57

实施例 3

将实施例 2 制备得到的粉末制剂样品干燥后充氮气包装。在加速条件下（25℃，60%RH）放置，检测样品的活性物质及杂质含量。检测方法：通过高效液相色谱系统检测，色谱柱：XBridge Shield PR18，4.6×150mm，3.5μm,流动相 A：高氯酸/水；流动相 B：乙腈/甲醇/高氯酸。检测波长：260nm
检测结果见下表。

表 3 稳定性测试

编号	条件		纯度%	Δ 变化%
制剂 1	起始		97.93	/
	25°C, RH60%	14 天	97.19	-0.74
		1M	97.07	-0.86
		2M	96.49	-1.44
		3M	96.04	-1.89
制剂 2	起始		98.13	/
	25°C, RH60%	14 天	97.75	-0.38
		1M	97.70	-0.43
		2M	97.31	-0.82
		3M	97.16	-0.97
制剂 3	起始		97.84	/
	25°C, RH60%	14 天	96.81	-1.03
		1M	96.65	-1.19
		2M	96.30	-1.54
		3M	95.94	-1.9
制剂 4	起始		95.72	/
	25°C, RH60%	7 天	94.42	-1.30
		14 天	93.28	-2.44
		1M	93.23	-2.49
制剂 5	起始		95.58	/
	25°C, RH60%	7 天	95.22	-0.36
		14 天	94.75	-0.83
		1M	95.28	-0.30
		2M	94.76	-0.82
制剂 6	起始		95.06	/
	25°C, RH60%	7 天	84.82	-10.24
		14 天	78.92	-16.14
制剂 7	起始		94.86	
	25°C, RH60%	1M	94.84	-0.02
		2M	94.32	-0.54
制剂 8	起始		96.95	
	25°C, RH60%	1M	96.47	-0.48
		2M	96.59	-0.36

在加速条件下放置 2 个月后，包含精氨酸的制剂纯度变化最小（<1%），稳定性良好。而采用其他保护赋形剂的制剂纯度下降较多。

5 实施例 4

根据表 4 处方组成，称取式(I)所示的化合物 500mg，加入小烧杯，悬浮于注射用水中，在持续搅拌过程中加入精氨酸 96mg，溶清后利用氢氧化钠或盐酸调

整至 pH5.4~5.8。加入盐酸精氨酸 609.49mg，溶清后添加注射用水定容至 5ml，进行无菌过滤，得到了中间体药液。将该制剂液装至西林瓶中，通过冷冻干燥制备得到最终无菌粉末制剂。

5

表 4（规格：500mg）

成分	每瓶用量（mg）
式(I)所示化合物	500
精氨酸	96
盐酸精氨酸	609.49
氢氧化钠	适量
盐酸	适量
注射用水	加至 5ml
中间体药液 pH	5.4-5.8

注： [1]精氨酸和盐酸精氨酸总量以精氨酸计，处方占比为 12%
[2] 注射用水在冷冻干燥工序去除。

制剂在加速条件下（25℃，60%RH）的稳定性如下。

10

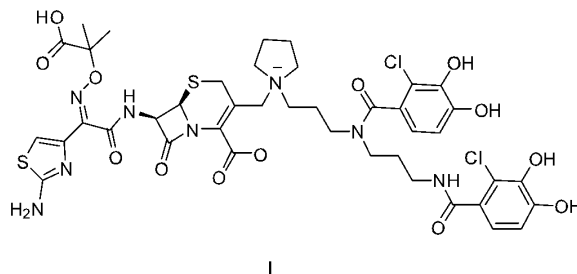
表 5 稳定性测试

条件		纯度%	Δ 变化%
起始		96.3	/
25℃， 60%RH	1M	95.7	-0.6
	2M	95.2	-1.1
	3M	95.2	-1.1

。

权利要求书:

1. 一种药物组合物, 其包含式(I)所示化合物或其可药用盐, 以及精氨酸,



5

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, 所述的式(I)所示化合物或其可药用盐的浓度为 1 mg/mL 至 200 mg/mL, 优选 10 mg/mL 至 180 mg/mL, 更优选 30 mg/mL 至 180 mg/mL, 最优选 30 mg/mL 至 150 mg/mL。

- 10 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物, 其中所述的精氨酸的重量体积比为 0.01 % 至 30 %, 优选 0.1 % 至 20 %, 更优选 1 % 至 15 %。

4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的药物组合物, 其中所述的精氨酸的浓度为 1 mg/mL 至 300 mg/mL, 优选 10 mg/mL 至 250 mg/mL, 更优选 30 mg/mL 至 200 mg/mL, 最优选 30 mg/mL 至 180 mg/mL。

- 15 5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的药物组合物, 其中所述的式(I)所示化合物或其可药用盐与精氨酸的重量比为 1:0.1-1:20。

- 20 6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的药物组合物, 其中所述的药物组合物还包含其他保护赋形剂, 其中所述的保护赋形剂优选自氨基酸, 糖类, 高分子聚糖, 环糊精, 无机盐中的一种或多种, 更优选组氨酸、赖氨酸、甘氨酸、蔗糖、葡萄糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、肌醇、羟乙基淀粉、PEG、右旋糖酐、磺丁基-β-环糊精、氯化钠中的一种或多种。

25

7. 根据权利要求 1-6 任意一项所述的药物组合物, 其中所述的药物组合物还包含缓冲剂, 所述缓冲剂优选自醋酸盐缓冲剂、枸橼酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂和琥珀酸盐缓冲剂。

- 30 8. 根据权利要求 1-7 任意一项所述的药物组合物, 其中所述的药物组合物还包含 pH 调节剂, 优选所述 pH 调节剂为盐酸和/或氢氧化钠。

9. 根据权利要求 1-8 任意一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物的 pH 为 5.0 至 7.0，优选 5.0 至 6.5，更优选 5.3 至 6.3。

10. 根据权利要求 1-9 任意一项所述的药物组合物，其包含：

5 (a) 10 mg/mL 至 180 mg/mL 的式(I)所示化合物或其可药用盐，(b) 10 mg/mL 至 250 mg/mL 的精氨酸，所述药物组合物的 pH 为 5.0 至 6.5，

优选所述的药物组合物包含：

(a) 30 mg/mL 至 180 mg/mL 的式(I)所示化合物或其可药用盐，(b) 30 mg/mL 至 200 mg/mL 的精氨酸，所述精氨酸为精氨酸游离态与盐酸精氨酸的组合，所述的
10 精氨酸游离态与盐酸精氨酸的重量比为 1:0.1-1:20，所述药物组合物的 pH 为 5.3 至 6.3；或

所述的药物组合物包含：

(a) 10 mg/mL 至 180 mg/mL 的式(I)所示化合物或其可药用盐，(b) 10 mg/mL 至 250 mg/mL 的精氨酸，(c) 1 mg/mL 至 80 mg/mL 的氯化钠，所述药物组合物的 pH
15 为 5.0 至 6.5。

11. 一种冻干制剂，其中所述冻干制剂复溶后可形成权利要求 1 至 10 中任一
项所述的药物组合物。

20 12. 一种冻干制剂，其中所述冻干制剂通过将权利要求 1 至 10 中任一项所述
的药物组合物冷冻干燥获得。

13. 一种复溶溶液，其中所述复溶溶液是通过将权利要求 11 或 12 所述的冻干
制剂复溶制备获得。

25 14. 权利要求 1 至 10 中任一项所述的药物组合物、权利要求 11 或 12 所述的
冻干制剂或权利要求 13 所述的复溶溶液在制备用于治疗由哺乳动物中的病原菌
引起的疾病的用途，所述用途优选气道感染性疾病、泌尿系统感染性疾病、呼吸
系统感染性疾病、败血病、肾炎、胆囊炎、口腔感染性疾病、心内膜炎、肺炎、
30 骨髓膜性脊髓炎、中耳炎、肠炎、积脓、创伤感染性疾病、机会性感染。

15. 权利要求 1 至 10 中任一项所述的药物组合物、权利要求 11 或 12 所述的
冻干制剂、或权利要求 13 所述的复溶溶液在制备用于治疗由革兰氏阴性菌引起
的疾病的用途。

35