

## 一种棘白素类似物的药物组合物及其制备方法

本申请要求申请日为 2022/10/25 的中国专利申请 2022113124878 和申请日为 2023/07/07 的中国专利申请 2023108308433 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

### 技术领域

本公开属于药物制剂领域，具体涉及一种棘白素类似物的药物组合物及其制备方法。

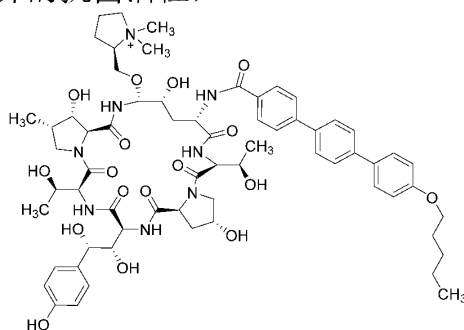
### 背景技术

目前用于治疗真菌感染的可利用的药物包括两性霉素 B，一种与真菌膜甾醇相互作用的大环内酯多烯；氟胞嘧啶，一种与真菌蛋白和 DNA 生物合成相互作用的氟嘧啶，和多种抑制真菌膜-甾醇生物合成的唑类抗真菌药物(例如酮康唑、伊曲康唑，和氟康唑)(Alexander et al., Drugs, 54:657, 1997)。即使两性霉素 B 具有宽的活性范围并被视为抗真菌疗法的“金标准”，其应用因输注相关的反应和肾毒性而受到限制(Warnock, J. Antimicrob. Chemother., 41:95, 1998)。由于耐药性微生物的发展及其窄的活性谱，氟胞嘧啶的使用也受到限制。唑类抗真菌药的广泛使用正引起假丝酵母菌种(*Candida spp*)的临床耐药株的出现。

棘白菌素类药物是一类全新的抗真菌药，其通常包含环状六肽和亲脂性尾部，其中的后者通过酰胺键连接于六肽核心。这类药物通过非竞争性抑制 $\beta$ -1,3-葡萄糖合成酶，干扰真菌细胞壁 $\beta$ -1,3-葡萄糖的合成，导致真菌细胞壁渗透性改变，细胞溶解死亡。由于人类细胞不含有细胞壁，而真菌细胞有细胞壁，棘白菌素类抗真菌药物可直接作用于真菌细胞壁成分，所以该类药对人体的毒性较低，是迄今为止安全性最高的一类抗真菌药物。

阿尼芬净(anidulafungin)是一类棘白菌素类药物，是由美国 Vicuron 制药公司研制，商品名为 Eraxis，2006 年在美国获批上市。阿尼芬净具有广谱的抗菌活性。CN100335122C 公开了包含阿尼芬净和含有成胶束表面活性剂的药物组合物。

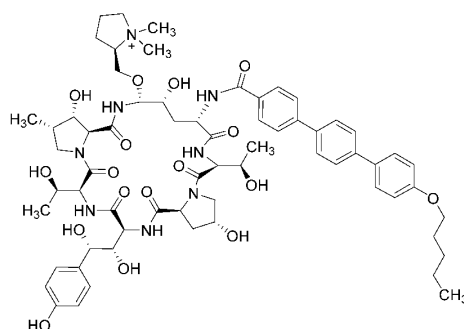
WO2021110125 公开了一种新型结构的棘白菌素类药物，如式 I 所示化合物，该化合物具有优异的抗菌活性，



式 I。

## 发明内容

本公开目的在于提供一种包含活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐的药物组合物，该组合物具有良好的制剂稳定性。



式 I

本公开提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐、增溶剂和缓冲剂，所述缓冲剂选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸

酸、蛋氨酸、脯氨酸、色氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、磷酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、硼酸盐、碳酸盐、醋酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、草酸盐和硫酸盐中的一种或多种。

所述缓冲剂的形式可以为游离态或盐的形式，或游离态与盐的组合形式。

本公开提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐、增溶剂和缓冲剂，所述缓冲剂包含至少一种氨基酸。

在某些实施方案中，所述增溶剂选自聚山梨醇酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三油酸酯、胆汁盐、卵磷脂中的一种或多种。在某些实施方案中，所述增溶剂为聚山梨醇酯，例如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60 或聚山梨醇酯 80。所述增溶剂有利于防止活性成分在储存过程中析出或用药后在体内析出，降低可能的副作用反应（例如刺激性等）。

在某些实施方案中，所述缓冲剂为组氨酸，包括组氨酸，以及组氨酸和盐酸组氨酸的组合。

在某些实施方案中，所述药物组合物还可包含稳定剂。所述选自甘露醇、蔗糖、海藻糖、麦芽糖、右旋糖和乳糖中的一种或多种。在某些实施方案中，稳定剂为甘露醇。

在某些实施方案中，所述药物组合物还可包含 pH 调节剂，所述 pH 调节剂可以是氢氧化钠、盐酸等。

在某些实施方案中，所述式 I 所示化合物或其可药用盐为乙酸盐。

在某些实施方案中，所述活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐与缓冲剂的重量比为 1:0.01-1:5；在某些实施方案中，所述活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐与缓冲剂的重量比为 1:0.05-1:5，非限制性实施例包括：1:0.01、1:0.02、1:0.05、1:0.1、1:0.15、1:0.2、1:0.25、1:0.3、1:0.35、1:0.4、1:0.45、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、

1:4.5、1:5 或任意两者数之间任意值。在某些实施方案中，所述活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐与缓冲剂的重量比为 1:0.02-1:3，例如 1:0.05-1:1，所述活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐与缓冲剂的比例合适，有利于组合物 pH 的稳定。

在某些实施方案中，所述活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐与增溶剂的重量比为 1:0.1-10；在某些实施方案中，所述活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐与增溶剂的重量比为 1:0.5-5，非限制性实施例包括：1:1、1:1.2、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.8、1:2、1:2.2、1:2.4、1:2.5、1:2.6、1:2.8、1:3、1:3.2、1:3.4、1:3.5、1:3.6、1:3.8、1:4、1:4.2、1:4.4、1:4.5、1:4.6、1:4.8、1:5 或任意两者数之间任意。

在某些实施方案中，所述活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐与稳定剂的重量比为 1:0.1-10，优选 1:0.5-5，非限制性实施例包括：1:0.5、1:0.6、1:0.8、1:0.9、1:1、1:1.2、1:1.4、1:1.6、1:1.8、1:2、1:2.2、1:2.4、1:2.6、1:2.8、1:3、1:3.2、1:3.4、1:3.6、1:3.8、1:4、1:4.2、1:4.4、1:4.6、1:4.8、1:5 或任意两者数之间任意值。

在某些实施方案中，所述药物组合物的 pH 为 4-8。在某些实施方案中，所述药物组合物的 pH 为 4.5-7。在某些实施方案中，所述药物组合物的 pH 为 5.5-6.5，非限制性实施例包括：4.5、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 或任意两者数之间任意值。

在某些实施方案中，药物组合物中活性成分或其可药用盐的含量为 5-300mg/ml，例如 10-250mg/ml，非限制实施例包括：10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250 mg/ml 或任意两者数之间任意值。

本公开还提供了一种药物组合物，其包含：

5-300mg/ml 的式 I 所示化合物或其可药用盐；

稳定剂为甘露醇，其中所述式 I 所示化合物或其可药用盐与稳定剂缓冲剂为的重量比为 1:0.5-5；

缓冲剂为组氨酸，其中所述式 I 所示化合物或其可药用盐与缓冲剂的重量比为 1:0.05-5；

增溶剂为聚山梨醇酯，其中式 I 所示化合物或其可药用盐与增溶剂的重量比为 1:0.5-5；

以及任选的 pH 调节剂，

其中所述组合物的 pH 为 5.5-6.5。

本公开药物组合物还可以进一步包含其他的药用辅料，例如助溶剂、等渗调节剂、吸附剂、络合剂等。

本公开提供的药物组合物可以是固体，也可以是液体，其中固体形式的药物组合物往往是通过冻干液体形式的组合物得到或者说经过复溶或重构可以得到液体形式的组合物。液体形式的药物组合物可以为溶液形式、混悬液形式，优选为溶液形式。在某些实施方案中，液体组合物是由冻干组合物复溶或重构得到或者是冻干前的液体组合物。在某些实施方案中，固体组合物，其复溶或重构得到前述药物组合物。

本公开提供的前述药物组合物在制备治疗和/或预防真菌感染的药物中的用途。

本公开提供的前述药物组合物在制备用于预防、稳定或抑制真菌生长或杀死真菌的药物中的用途。

本公开提供的药物组合物用作药物。所述药物可用于预防、稳定或抑制真菌生长或杀死真菌。

本公开提供了一种预防、稳定或抑制真菌生长或杀死真菌的方法，其包括向需要其的患者施用治疗有效量的所述药物组合物。

本公开提供一种制备前述药物组合物的方法，包括将式 I 所示化合物或其可药用盐与增溶剂和缓冲剂混合的步骤。

在某些实施方案中，还进一步包括调节 pH 和冻干的步骤。

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。

### 具体实施方式

通过以下实施例进一步详细说明本公开。这些实施例仅用于说明性目的，而并不用于限制本公开的范围。

实施例所述的式 I 所示化合物的乙酸盐的含量以式 I 所示化合物的游离态计。

#### **实施例 1 缓冲剂筛选实验**

实验方法：称取辅料吐温 80 与注射用水搅拌均匀至溶解，加入活性成分搅拌溶解；称取缓冲剂与注射用水，搅拌溶解，与活性成分药液混合均

匀，再与加入甘露醇，调节 pH 至 5.5-6.5，过滤除菌，灌装西林瓶，冷冻干燥，分别制备组合物 2 和 3。

表 1 各组合物组分

|               | 组合物 1   | 组合物 2   | 组合物 3   |
|---------------|---------|---------|---------|
| 式 I 所示化合物的乙酸盐 | 200mg   | 200 mg  | 200 mg  |
| 吐温 80         | 500mg   | 400mg   | 500 mg  |
| 甘露醇           | 200mg   | 200mg   | 200 mg  |
| 醋酸            | 6mg     |         |         |
| 组氨酸           | /       | 21mg    | 21mg    |
| 盐酸组氨酸         | /       | 42mg    | 42mg    |
| 盐酸/氢氧化钠       | 适量      | 适量      | 适量      |
| pH            | 5.5~6.5 | 5.5~6.5 | 5.5~6.5 |
| 注射用水          | 4 ml    | 4 ml    | 4 ml    |

测试结论：组合物 1 在冻干后，pH 大幅升高，稳定性差。组合物 2 和 3 的 pH 缓冲体系为组氨酸和盐酸组氨酸，可以使复溶后溶液 pH 维持在 5.5-6.5。

表 2 缓冲剂筛选结果

| 序号    | 冻干前 pH | 冻干后复溶溶液 pH |
|-------|--------|------------|
| 组合物 1 | 6.3    | 8.3        |
| 组合物 2 | 5.9    | 6.4        |
| 组合物 3 | 6.0    | 6.4        |

实施例 2：制剂稳定性

称取辅料吐温 80 与注射用水搅拌均匀至溶解，加入活性成分搅拌溶解；称取缓冲剂与注射用水，搅拌溶解，与活性成分药液混合均匀，再与加入甘露醇，调节 pH 至 5.5-6.5，过滤除菌，灌装西林瓶，冷冻干燥，制备组合物 A 和 B。

表 3 各组合物组分

|               | 组合物 A  | 组合物 B  |
|---------------|--------|--------|
| 式 I 所示化合物的乙酸盐 | 200 mg | 200 mg |
| 吐温 80         | 400mg  | 500 mg |
| 甘露醇           | 200mg  | 200 mg |
| 组氨酸           | 21mg   | 21mg   |

|         |         |         |
|---------|---------|---------|
| 盐酸组氨酸   | 42mg    | 42mg    |
| 盐酸/氢氧化钠 | 适量      | 适量      |
| pH      | 5.5~6.5 | 5.5~6.5 |
| 注射用水    | 4 ml    | 4 ml    |

实验设计及方案：对组合物 A 和 B 进行了影响因素实验，考察了温度（40℃±2℃/RH75%±5%），冻融循环（-20℃ 2 天，25℃ 2 天为 1 个循环）以及光照对本品的影响。具体的方案参见表 4，所得结果参见表 5。

表 4. 影响因素实验方案

| 放置条件 |                                                               | 考察时间              | 考察项目                                 |
|------|---------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| 高温   | 40℃±2℃/RH75%±5%                                               | 0 天，5 天，12 天，30 天 | 性状；溶液澄清度与颜色；酸度；水分；可见异物；不溶性微粒；有关物质；含量 |
| 冻融循环 | -20℃ 2 天，25℃ 2 天为 1 个循环                                       | 3 个循环             |                                      |
| 光照   | 照度≥1.2*10 <sup>6</sup> Lux·hr<br>近紫外能量≥200w·hr/m <sup>2</sup> | 0 天，5 天，12 天，30 天 |                                      |

表 5.1 影响因素试验结果-高温结果

| 检测项目        | 组合物 A    |          |          |          | 组合物 B    |          |          |          |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|             | 初始点      | 高温 5 天   | 高温 12 天  | 高温 30 天  | 初始点      | 高温 5 天   | 高温 12 天  | 高温 30 天  |
| 性状          | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 |
| 溶液澄清度与颜色    | 溶液澄清无色   | /        | /        | 溶液澄清无色   | 溶液澄清无色   | /        | /        | 溶液澄清无色   |
| 酸度          | 6.4      | /        | /        | 6.4      | 6.4      | /        | /        | 6.4      |
| 杂质含量        | 0.35%    | 0.37%    | 0.43%    | 0.73%    | 0.34%    | 0.37%    | 0.43%    | 0.71%    |
| 异构体         | 0.26%    | 0.27%    | 0.28%    | 0.29%    | 0.25%    | 0.27%    | 0.28%    | 0.30%    |
| 含量测定（以游离碱计） | 105.4%   | 105.0%   | 103.5%   | 105.3%   | 103.0%   | 103.5%   | 103.9%   | 103.1%   |

注：“/”表示该项在该点未检测。

表 5.2 影响因素试验结果-冻融循环结果

| 检测项目     | 组合物 A    |          |          |          | 组合物 B    |          |          |          |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|          | 初始点      | 循环 1 次   | 循环 2 次   | 循环 3 次   | 初始点      | 循环 1 次   | 循环 2 次   | 循环 3 次   |
| 性状       | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 |
| 溶液澄清度与颜色 | 溶液澄清无色   | /        | /        | 溶液澄清无色   | 溶液澄清无色   | /        | /        | 溶液澄清无色   |
| 酸度       | 6.4      | /        | /        | 6.4      | 6.4      | /        | /        | 6.4      |

| 检测项目 | 组合物 A  |        |        |        | 组合物 B  |        |        |        |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|      | 初始点    | 循环 1 次 | 循环 2 次 | 循环 3 次 | 初始点    | 循环 1 次 | 循环 2 次 | 循环 3 次 |
| 杂质含量 | 0.35%  | 0.36%  | 0.32%  | 0.32%  | 0.34%  | 0.37%  | 0.34%  | 0.32%  |
| 异构体  | 0.26%  | /      | 0.27%  | 0.27%  | 0.25%  | 0.27%  | 0.27%  | 0.27%  |
| 含量测定 | 105.4% | 105.3% | 103.9% | 105.1% | 103.0% | 103.4% | 103.6% | 103.4% |

注：“/”表示该项在该点未检测。

表 5.3 影响因素试验结果--光照结果（组合物 A）

| 检测项目     | 初始点      | 裸瓶光照     |          |          | 带盒包装光照   |          |          |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|          |          | 5 天      | 12 天     | 30 天     | 5 天      | 12 天     | 30 天     |
| 性状       | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 |
| 溶液澄清度与颜色 | 溶液澄清无色   | /        | /        | 溶液澄清无色   | /        | /        | 溶液澄清无色   |
| 酸度       | 6.4      | /        | /        | 6.4      | /        | /        | 6.4      |
| 杂质含量     | 0.35%    | 0.35%    | 0.34%    | 0.43%    | 0.34%    | 0.34%    | 0.41%    |
| 异构体      | 0.26%    | 0.27%    | 0.27%    | 0.27%    | 0.27%    | 0.27%    | 0.27%    |
| 含量测定     | 105.4%   | 105.0%   | 103.8%   | 105.0%   | 105.4%   | 104.5%   | 105.2%   |

注：“/”表示该项在该点未检测。

表 5.4 影响因素试验结果--光照结果（组合物 B）

| 检测项目     | 初始点      | 裸瓶光照     |          |          | 带盒包装光照   |          |          |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|          |          | 5 天      | 12 天     | 30 天     | 5 天      | 12 天     | 30 天     |
| 性状       | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 | 类白色冻干块状物 |
| 溶液澄清度与颜色 | 溶液澄清无色   | /        | /        | 溶液澄清无色   | /        | /        | 溶液澄清无色   |
| 酸度       | 6.4      | /        | /        | 6.4      | /        | /        | 6.4      |
| 杂质含量     | 0.34%    | 0.34%    | 0.32%    | 0.41%    | 0.33%    | 0.34%    | 0.41%    |
| 异构体      | 0.25%    | 0.27%    | 0.27%    | 0.27%    | 0.27%    | 0.27%    | 0.27%    |
| 含量测定     | 103.0%   | 103.6%   | 103.1%   | 104.2%   | 103.4%   | 103.9%   | 103.7%   |

注：“/”表示该项在该点未检测。

实验结论：各组合物在各影响因素测试条件下稳定性良好。

实施例 3

根据实施例 1 的方法，按照表 6 的组成，选择不同的缓冲剂，制备对比组合物，并测定冻干前和复溶后的组合物 pH。

表 6 组合物组成

|  |      |      |      |      |      |
|--|------|------|------|------|------|
|  | 处方 1 | 处方 2 | 处方 3 | 处方 4 | 处方 5 |
|--|------|------|------|------|------|

|                   |                |        |        |        |        |
|-------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|
| 式 I 所示化合物的<br>乙酸盐 | 200 mg         | 200 mg | 200mg  | 200 mg | 200 mg |
| 吐温 80             | 400mg          | 400mg  | 400mg  | 400mg  | 400mg  |
| 甘露醇               | 200mg          | 200mg  | 200mg  | 200mg  | 200mg  |
| 甘氨酸               | /              | /      | 11.3mg | /      | /      |
| 盐酸精氨酸             | /              | /      | /      | 63mg   |        |
| 乳酸                | 0.5mg          | /      | /      | /      | /      |
| 酒石酸               | /              | 1.83mg | /      | /      | /      |
| 柠檬酸               | /              | /      | /      | /      | 68mg   |
| 盐酸/氢氧化钠           | 适量,调节至 5.5-6.5 |        |        |        |        |
| 注射用水              | 4 ml           | 4 ml   | 4 ml   | 至溶解    | 4 ml   |
| 冻干前 pH            | 5.96           | 5.65   | 5.53   | 5.54   | 5.68   |
| 冻干后复溶 pH          | 8.05           | 8.05   | 8.66   | 8.54   | 8.10   |

实验结论：采用其他类型的 pH 缓冲剂，对组合物 pH 的缓冲效果均不及组氨酸。

实施例 4

根据实施例 1 的方法，按照表 7 的组成，选择不同含量的辅料制备组合物，并测定冻干前和复溶后的组合物 pH。

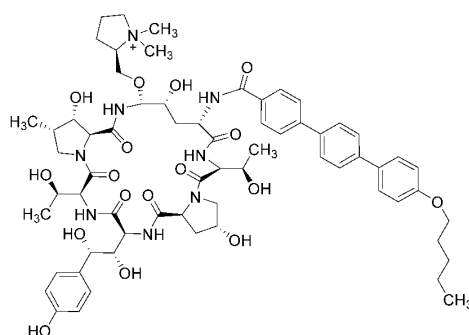
表 7 组合物组成

|                   | 组合物 4   | 组合物 5   | 组合物 6   |
|-------------------|---------|---------|---------|
| 式 I 所示化合物的<br>乙酸盐 | 200mg   | 200mg   | 200mg   |
| 吐温 80             | 400mg   | 400mg   | 450mg   |
| 甘露醇               | 200mg   | 450mg   | 500mg   |
| 组氨酸               | 37 mg   | 21mg    | 21mg    |
| 盐酸组氨酸             | /       | 42mg    | 42mg    |
| 盐酸/氢氧化钠           | 适量      | 适量      | 适量      |
| pH                | 5.5~6.5 | 5.5~6.5 | 5.5~6.5 |
| 注射用水              | 4 ml    | 4 ml    | 4 ml    |
| 冻干前 pH            | 5.47    | 5.9     | 5.9     |
| 冻干后复溶 pH          | 6.45    | 6.5     | 6.4     |

实验结论：各组合物 pH 的缓冲效果均较好。

## 权利要求

1. 一种药物组合物，包含式 I 所示化合物或其可药用盐、增溶剂和缓冲剂，所述缓冲剂选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、色氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、磷酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、硼酸盐、碳酸盐、醋酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、草酸盐和硫酸盐中的一种或多种，更优选为组氨酸，



式 I

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述增溶剂选自聚山梨醇酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三油酸酯、胆汁盐、卵磷脂中的一种或多种，优选聚山梨醇酯。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中还包含稳定剂，所述稳定剂优选自甘露醇、蔗糖、海藻糖、麦芽糖、右旋糖和乳糖中的一种或多种，更优选甘露醇。

4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的药物组合物，其中还包含 pH 调节剂。

5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的药物组合物，其中所述式 I 所示化合物或其可药用盐为乙酸盐。

6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的药物组合物，其中所述式 I 所示化

合物或其可药用盐与缓冲剂的重量比为 1:0.01-5，优选 1:0.05-5。

7. 根据权利要求 1-6 任意一项所述的药物组合物，其中所述式 I 所示化合物或其可药用盐与增溶剂的重量比为 1:0.1-10，优选 1:0.5-5。

8. 根据权利要求 1-7 任意一项所述的药物组合物，其中所述式 I 所示化合物或其可药用盐与稳定剂的重量比为 1:0.1-10，优选 1:0.5-5。

9. 根据权利要求 1-8 中任意一项所述的药物组合物，其中所述组合物的 pH 为 4-8，优选 4.5-7，更优选为 5.5-6.5。

10. 根据权利要求 1-9 中任意一项所述的药物组合物，其中式 I 所示化合物或其可药用盐的含量为 5-300mg/ml，优选 10-250mg/ml。

11. 一种药物组合物，其包含：

5-300mg/ml 的式 I 所示化合物或其可药用盐；

稳定剂为甘露醇，其中所述式 I 所示化合物或其可药用盐与稳定剂的重量比为 1:0.5-5；

缓冲剂为组氨酸，其中所述式 I 所示化合物或其可药用盐与缓冲剂的重量比为 1:0.05-5；

增溶剂为聚山梨醇酯，其中式 I 所示化合物或其可药用盐与增溶剂的重量比为 1:0.5-5；

以及任选的 pH 调节剂，

其中所述组合物的 pH 为 5.5-6.5。

12. 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的药物组合物，其为液体组合物。

13. 一种固体组合物，其复溶或重构可得到权利要求 1-12 所述的药物组合物。

14. 一种冻干组合物，其中所述冻干组合物通过将权利要求 1 至 12 中任一项所述的药物组合物冷冻干燥获得。

15. 一种复溶溶液，其中所述复溶溶液是通过将权利要求 13 所述的固体组合物或权利要求 14 所述的冻干组合物复溶制备获得。

16. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的药物组合物、根据权利要求 13 所述的固体组合物、根据权利要求 14 所述的冻干组合物或根据权利要求 15 所述的复溶溶液在制备治疗和/或预防真菌感染的药物中的用途。

17. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的药物组合物、根据权利要求 13 所述的固体组合物、根据权利要求 14 所述的冻干组合物或根据权利要求 15 所述的复溶溶液在制备用于预防、稳定或抑制真菌生长或杀死真菌的药物中的用途。

18. 一种制备如权利要求 1-13 所述的药物组合物的方法，包括：将式 I 所示化合物或其可药用盐与增溶剂和缓冲剂混合的步骤。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，还进一步包括冻干的步骤。