

引用:张志浩,吴恒乾,王正平,等.泊沙康唑生物利用度与制剂策略研究[J].聊城大学学报(自然科学版),2026,39(2):290-299.

Citation: ZHANG Zhihao, WU Hengqian, WANG Zhengping, WU Chuanyu, HAN Jun. Research on the bioavailability and formulation strategy of posaconazole[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026, 39(2): 290-299.

文章编号 1672-6634(2026)02-0290-10

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025090005

泊沙康唑生物利用度与制剂策略研究

张志浩¹, 吴恒乾¹, 王正平^{1,2}, 邬传宇³, 韩军^{1,2}

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城高新生物技术有限公司, 山东 聊城 252059;

3. 英国萨里大学, 英格兰 萨里郡吉尔福德 GU2 7XH)

摘要 泊沙康唑为第二代三唑类抗真菌药物, 广泛应用于侵袭性真菌感染的预防与治疗。其属于生物药剂学分类系统(BCS)II类药物, 具有低溶解度和高渗透性特征, 导致其生物利用度受多重因素影响且个体差异显著。本文综述了影响泊沙康唑生物利用度的关键因素, 包括溶解度与氢离子浓度指数(pH)依赖性、药物转运蛋白与代谢途径、患者生理状况、药物相互作用以及剂型特性。在此基础上, 总结了近年来提升生物利用度的制剂策略, 如无定形固体分散体、纳米颗粒、脂质体、微球及其他缓释系统等技术。此外, 文章探讨了制剂临床转化所面临的挑战, 包括制备工艺复杂性、质量一致性控制及安全性等。未来, 新型递药系统与个体化给药策略的开发有望进一步优化泊沙康唑的临床应用。

关键词 泊沙康唑; 生物利用度; 制剂策略; 溶解度

中图分类号 R943

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research on the bioavailability and formulation strategy of posaconazole

ZHANG Zhihao¹, WU Hengqian¹, WANG Zhengping^{1,2},
WU Chuanyu³, HAN Jun^{1,2}

(1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. Liaocheng High-tech Biotechnology Co., Ltd, Liaocheng 252059, China; 3. University of Surrey, Guildford, GU2 7XH Surrey England)

Abstract Posaconazole, a second-generation triazole antifungal agent, is widely used for the prevention and treatment of invasive fungal infections. As a Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II drug, it exhibits low solubility and high permeability, resulting in bioavailability that is influenced by multiple factors and marked interindividual variability. This review summarizes the key determinants affecting the bioavailability of posaconazole, including solubility and pH dependence, drug transporters and metabolic pathways, patient physiological conditions, drug-drug interactions, and formulation characteristics.

收稿日期: 2025-09-16

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09201003-013); 山东省泰山学者研究基金资助项目(319190201); 山东省抗体药物协同创新中心开放项目(CIC-AD1828); 山东省抗体药物创新创业共同体重大科技项目(GTT2111-CYDW-033); 聊城大学博士及高层次人才科研启动基金项目(318052420)资助

通信作者: 韩军, 男, 汉族, 博士, 教授, 泰山学者特聘教授, 研究方向: 新型药物制剂, E-mail: junhanmail@163.com。

On this basis, recent formulation strategies developed to enhance bioavailability—such as amorphous solid dispersions, nanoparticles, liposomes, microspheres, and other sustained-release systems—are systematically discussed. Furthermore, the review addresses the challenges associated with clinical translation, including formulation complexity, quality consistency, and safety concerns. Looking ahead, the development of novel drug delivery systems and personalized dosing strategies is expected to further optimize the clinical use of posaconazole.

Keywords posaconazole; bioavailability; formulation strategy; solubility

0 引言

泊沙康唑是第二代三唑类抗真菌药物,于2013年进入中国市场^[1]。作为一种广谱抗真菌药物,泊沙康唑主要用于侵袭性真菌感染的预防与治疗。其作用机制为选择性抑制真菌细胞中CYP450依赖的14 α -脱甲基酶(lanosterol 14 α -demethylase),阻断麦角甾醇的生物合成,破坏真菌细胞膜的结构与功能,从而发挥抗真菌作用^[2]。然而,泊沙康唑属于生物药剂学分类系统(BCS)II类药物,具有低水溶性和高膜渗透性特点^[3],如表1。这一特性导致其生物利用度受多种因素影响,包括剂型、食物状态、患者生理状况及药物相互作用等,从而在临床应用中面临诸多挑战。特别是最早上市的口服混悬液剂型,其生物利用度受食物状态影响显著,个体间差异大,限制了其临床应用。为克服这些挑战,近年来研究者开发了多种制剂策略以提高泊沙康唑的生物利用度,包括固体分散体技术、固体自纳米乳化药物递送系统等。这些创新制剂策略显著改善了泊沙康唑的溶解度和生物利用度,为临床用药提供了更多选择。本文旨在综述影响泊沙康唑生物利用度的关键因素,系统分析近年来提高泊沙康唑生物利用度的制剂策略,并探讨了制剂临床转化所面临的挑战以及展望未来研究方向,为泊沙康唑的临床合理用药和新型制剂开发提供参考。

表1 根据药物的水溶性和肠道渗透性定义药物的BCS分类

Tab. 1 Definition of drug bcs classification based on aqueous solubility and intestinal permeability

BCS 分类	溶解性	渗透性
I 类	高	高
II 类	低	高
III 类	高	低
IV 类	低	低

1 泊沙康唑生物利用度的影响因素

泊沙康唑的生物利用度呈现高度变异性,这是其理化性质、剂型设计、患者个体生理病理状态及药物相互作用等多重因素复杂交织、共同作用的结果(图1)。系统剖析这些影响因素,对于实现该药物的精准给药、确保其临床疗效与安全性具有至关重要的意义。

1.1 溶解度与pH依赖性

泊沙康唑为弱碱性疏水性化合物,具有明显的pH依赖性^[4]。研究表明,其在pH 1.2盐酸溶液中的溶解度约700 $\mu\text{g/mL}$,而在pH 6.8磷酸盐缓冲液中仅约0.32 $\mu\text{g/mL}$ ^[5]。可见酸性环境有利于泊沙康唑的溶解,而当胃酸减少或进入小肠偏碱性环境时,溶解度迅速下降。这种特性使其口服吸收易受联合用药的影响。群体药代动力学研究显示,质子泵抑制剂会提高胃内pH值,从而使泊沙康唑口服混悬液的生物利用度降低^[6]。

1.2 药物转运蛋白和代谢途径

泊沙康唑的口服生物利用度还受到肠道转运蛋白和代谢酶的影响。体外和临床研究均表明,泊沙康唑是P-糖蛋白(P-gp)外排转运泵的底物^[7]。P-gp广泛存在于小肠上皮,可以将摄入的药物泵回肠腔,降低药物净吸收。泊沙康唑作为P-gp底物,在肠道内可能部分被外排,从而减少进入体循环的药量。因此,任何影

响 P-gp 功能的因素都会改变泊沙康唑的有效吸收:如合并使用 P-gp 抑制剂可能提高其血药浓度,而 P-gp 诱导剂(如利福平等)则可显著降低其浓度^[7]。

除了转运蛋白,泊沙康唑的代谢途径主要是肝脏的葡萄糖醛酸结合代谢(UDP-葡萄糖醛酸转移酶,UGT 介导)。相较于第一代三唑类药物(如伊曲康唑主要经 CYP3A4 代谢),泊沙康唑不易被 CYP 酶大量分解,其在体内以原形和葡萄糖醛酸结合物形式经胆汁排泄为主^[8]。然而,诱导 UGT 酶活性的药物(如利福布汀、苯妥英等)依然会加速泊沙康唑清除,导致血药浓度下降,例如,利福布汀可诱导 UGT1A4 从而降低泊沙康唑水平,临床上需避免联用或监测血药浓度^[9]。另外,泊沙康唑高度分布于组织中,表观分布容积较大,结合率高,这虽不直接降低生物利用度,但可能影响有效血药浓度的维持^[10]。简而言之,药物的外排转运和代谢清除共同决定了泊沙康唑进入全身循环的比例和持续时间。因此在优化制剂或临床应用时,既需要考虑减少 P-gp 外排又要考虑首过代谢影响。

1.3 患者生理状况

患者的生理状况也是影响泊沙康唑生物利用度的重要因素。已有群体药代动力学研究表明,体重是影响静脉注射泊沙康唑清除率和分布容积的最佳预测因素,其清除率、中央分布容积及外周分布容积均随患者体重的增加而升高^[11]。胃肠道功能异常也会影响泊沙康唑的吸收。胃酸分泌减少、胃肠道吸收功能障碍等疾病会降低口服泊沙康唑的吸收。对于这类患者,建议选择注射液或肠溶片剂型。肝功能状态也会影响泊沙康唑的代谢和清除。中度或重度肝功能不全患者接受泊沙康唑注射液时,应密切监测血清肌酐水平,如果肌酐水平升高,应考虑更换为泊沙康唑肠溶片治疗。

1.4 药物相互作用

CYP3A4 是人肝脏及肠道中最主要的药物代谢酶之一,参与约 50% 临床常用药物的代谢过程^[12]。泊沙康唑可抑制 CYP3A4 的活性,从而影响经该酶代谢药物的体内清除率,可能导致药物暴露量增加及潜在的药物相互作用^[13]。与此同时,合并使用某些药物也可能影响泊沙康唑自身的暴露水平。如前文所述,胃酸抑制剂(如质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂)会因改变胃肠道 pH 环境而显著降低口服泊沙康唑(尤其是混悬液)的生物利用度。因此,对需合并使用此类药物的患者,应优先选择 pH 独立的肠溶片或静脉制剂。

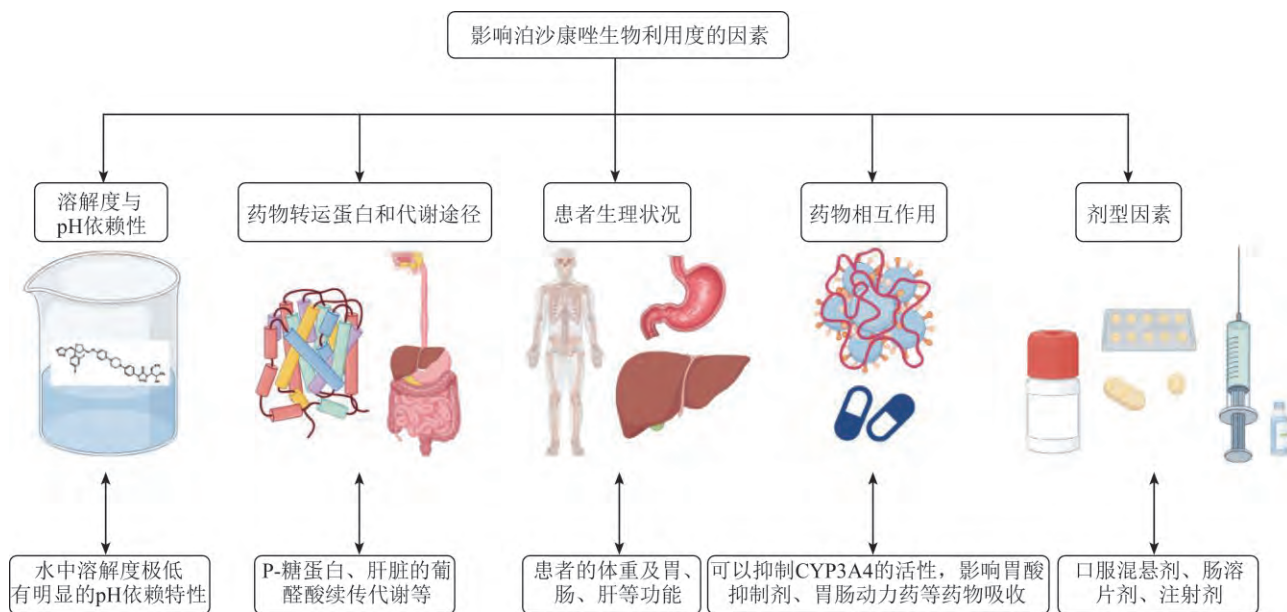


图 1 泊沙康唑生物利用度的影响因素示意图

Fig. 1 Schematic diagram of factors influencing the bioavailability of posaconazole

1.5 剂型因素

泊沙康唑的生物利用度与其制剂形式密切相关,不同剂型在处方组成、药物释放特征及吸收部位等方面存在显著差异,从而导致体内暴露水平和药代动力学特征的变化。目前,在中国已获批上市的剂型包括口服

混悬剂、肠溶片及注射剂^[1]。不同剂型在临床应用中各具优势,其选择应根据患者的病情、给药途径及药动学特征综合考虑。

1.5.1 口服混悬液。口服混悬液是泊沙康唑最早上市的剂型之一,每毫升含 40 mg 药物(常用剂量如 200 mg/5 mL)。其生物利用度受给药条件显著影响,空腹时吸收不足,需与食物同服以提高吸收^[14]。研究表明,高脂餐可使混悬液的血药浓度峰值和 AUC 分别提高数倍,从而达到治疗水平^[15-16]。总体而言,泊沙康唑混悬液在不同给药条件下的绝对生物利用度约为 8%~47%,其中下限对应空腹或吸收不良状态,上限则出现在高脂饮食等有利条件下^[17]。早期预防侵袭性真菌感染的临床试验中,必须将混悬液分次频繁给药(如一日 4 次,一次 200 mg,共 800 mg/d),且要求患者进食后服药,才能勉强达到推荐的谷浓度水平^[18]。即便如此,部分患者血药浓度仍偏低,存在达标率不理想的问题。混悬液剂型的局限在于:(1) 溶解度低,口服后以微细颗粒形式存在于胃肠道,其吸收受限于溶出速率,从而影响了药物的起效效率;(2) 稳定性差,易受胃酸或进食影响;(3) 依从性差,服用体积大且味道不佳;(4) 变异性高,个体间胃肠情况不同导致浓度高度可变。研究表明,使用制酸剂(如西咪替丁)会使泊沙康唑混悬液的血浓度显著降低,酮康唑等抑酸措施反而可以部分提高浓度^[18],同时也进一步印证了胃酸对吸收的重要性。由于上述原因,欧美自 2013 年起逐步以肠溶片替代混悬液,后者在部分市场已退出。但在中国目前仍有混悬液上市,可在特定情况下使用。因此,在混悬剂使用时,应严格遵循说明:与食物同服,避免合用抑酸药,分散剂量服用,从而最大程度提高其生物利用度。

1.5.2 肠溶缓释片剂。泊沙康唑肠溶片(亦称缓释片、胃肠道耐受片)是为改善口服吸收而开发的新剂型,每片含药 100 mg。该片剂采用了无定形固体分散体和肠溶衣技术,使药物在小肠中充分释放并吸收。与混悬液相比,其口服生物利用度显著提高且个体差异更小。研究显示,在空腹条件下,泊沙康唑肠溶片的血药浓度峰值(C_{max})和 AUC 均比同剂量的口服混悬液提高了近 3~4 倍^[19]。这一结果表明,即使不进食,肠溶片也能实现较高的药物暴露,突破了混悬液空腹吸收差的瓶颈。肠溶片剂的绝对生物利用度据报道约为 56%~66%(不同研究条件下)^[19-20]。尽管相对于混悬液有巨大提升,但片剂的吸收仍非完全,不过已满足治疗需求。一项研究表明,在有无食物情况下服用肠溶片,泊沙康唑的暴露差异相对较小,可不严格随餐服用^[21]。这与该片剂特殊的制剂设计有关:片芯中泊沙康唑与高分子聚合物(如醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,HPMCAS)形成无定形固体分散体,在肠道 pH 环境下聚合物溶胀释放药物并形成过饱和溶液,提高溶出度^[4]。同时,肠溶衣使药物避免在胃内过早释放,从而降低了胃酸减少对吸收的不利影响。临床上,肠溶片的给药频率也降低为一日一次,患者依从性明显提高。此外,相对于注射剂,片剂不含环糊精等溶媒,降低了高剂量长期用药时潜在的辅料毒性风险。总的来说,肠溶缓释片克服了混悬液的主要不足,在无食物条件下亦能获得可靠的血药浓度,被各国指南推荐为首选的口服剂型^[1]。总体而言,泊沙康唑肠溶片通过制剂改良大幅提高了生物利用度和稳健性,显著改善了临床疗效和用药便利性。

1.5.3 静脉注射剂。泊沙康唑静脉注射剂于 2014 年前后上市,为无法口服或吸收不良的患者提供了直接给药途径。注射剂型使用每支含 300 mg 泊沙康唑的无菌溶液给药,一般通过中心静脉缓慢输注^[22]。静脉给药可使药物绕过胃肠吸收过程,理论上生物利用度为 100%。需要关注的是,泊沙康唑原料难溶于水,注射制剂中采用了助溶剂磺丁基醚- β -环糊精钠(SBECD)将其配制为溶液。SBECD 可提高疏水性药物的水溶性,但本身经肾脏消除,若患者肾功能不全则可能在体内蓄积,引发肾毒性风险^[23]。鉴于此,对于中度至重度肾功能受损者,应谨慎使用泊沙康唑注射剂,权衡利弊并密切监测肾功能,如治疗需要则尽早改用口服肠溶片维持。此外,注射给药可能发生输液相关的不良反应,建议经中心静脉输注,并注意监测注射部位的反应。总体而言,静脉制剂通过跳过吸收限制,确保了药物的全量利用,对于无法经胃肠道给药或需要快速起效的情况是不可或缺的选择。但从长期治疗角度,若患者胃肠功能恢复,仍应尽早过渡到口服肠溶片,以减少长期输注带来的风险。

综上所述,泊沙康唑的三种剂型各有其独特的临床定位与价值。为清晰展示其区别,现将它们的核心特点总结如表 2。这种剂型的多样性及灵活的转换策略,为临床精准用药提供了极大便利,确保了患者在各种

情况下都能维持足够的全身药物暴露。

表 2 泊沙康唑不同剂型的优缺点比较

Tab. 2 Comparison of the advantages and disadvantages of different dosage forms of posaconazole

剂型	主要优点	主要缺点
口服混悬液	最早上市,临床使用经验丰富;可用于吞咽困难或短期过度用药患者	稳定性差,需摇匀使用;依从性差;个体间暴露差异大
肠溶缓释片剂	采用无定形固体分散体技术,生物利用度显著提高;吸收稳定,食物影响小,可空腹服用;患者依从性高;不含环糊精等辅料,长期用药安全性高	需整片吞服,不适用于吞咽障碍患者
静脉注射剂	绕过胃肠道吸收,生物利用度高;起效快,适合重症或无法口服的患者;可快速达到稳态浓度	可能对肾功能不全的患者有蓄积风险;可能出现输液相关反应(静脉炎、潮红);需中心静脉通路,操作不便;不宜长期维持使用

2 提高泊沙康唑生物利用度的制剂策略

2.1 无定形固体分散体技术

固体分散体是改善难溶性药物溶出和生物利用度的常用策略之一^[24]。通过将药物分子以无定形态分散在 高分子载体中,可提高药物的表观溶解度和溶出速度。泊沙康唑肠溶片即采用了无定形固体分散技术:将泊沙康唑与聚合物(如 HPMCAS、聚乙烯吡咯烷酮等)按一定比例共融或共沉淀,形成均一的无定形固体体系^[25]。无定形态消除了晶格能,提高了溶解驱动力,而高分子载体可防止药物重新结晶并改善润湿性,从而大幅度增加溶出度。

此外,在固体分散体系中加入适量的微环境 pH 调节剂(例如枸橼酸)也被证明有助于提高溶出表现。酸化剂可在片剂溶出时释放出质子,局部降低药物周围的 pH,从而保持泊沙康唑呈离子化形式溶解度更高。吴豪等的研究显示,含枸橼酸的泊沙康唑固体分散片在中性介质中的溶出度接近 90%,而不含酸化剂的对照仅为 60%左右^[4]。

因此,适当设计固体分散体系的组成(聚合物种类、药物载量、添加剂等)可以显著改善泊沙康唑的溶出动力学和生物利用度。需要注意无定形态的物理稳定性问题,但通过选择合适的高玻璃转化温度(Tg)聚合物载体以及控制生产工艺(如热熔挤出^[26]、喷雾干燥等)可保证制剂稳定性。热熔挤出技术(HME)与喷雾干燥技术是当前制备无定形固体分散体的主流技术(图 2),虽具备连续化生产和高效分散优势,但亦存在热敏性药物降解、相分离、溶剂残留及放大过程控制复杂等问题。前者需关注高温剪切导致的化学稳定性与载体相容性,后者则需控制有机溶剂残留、颗粒均一性及吸湿性。两种工艺均对生产成本、能耗及设备要求较高,且在生物等效性与长期物理稳定性验证方面仍具挑战,这两种技术核心差异如表 3。总的来说,固体分散体技术已成功应用于泊沙康唑的新剂型开发(如 Noxafi 肠溶片),也为其他难溶性抗真菌药物提供思路^[16]。

2.2 纳米颗粒

纳米颗粒(亦称胶束载体)通过缩小粒径、增加比表面积,可显著提升难溶性药物的溶出与透膜速率^[27]。针对泊沙康唑,通过不同的制备方法(如图 2 所示)已开发多种纳米级制剂形式,包括纳米悬浮液(纳米晶)、高分子纳米粒及胶束等。

纳米悬浮液通过将药物微粉碎至纳米尺度(通常小于 500 nm)并稳定于分散介质中,可大幅提升溶出速率。高分子纳米粒则是将药物包载于聚合物基质或脂质材料形成纳米球,例如利用乳化-蒸发法制成泊沙康唑 PLA/PLGA 纳米粒,可实现缓释和淋巴摄取,提高生物利用度的同时减少给药频次^[28]。一项研究已探讨利用自组装纳米胶束作为泊沙康唑的载药体系^[29],该体系通常采用两亲性聚合物(如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物 Pluronic 等)自组装形成,其疏水性核心可有效溶解药物分子,而亲水性外壳有助于提高制剂在胃肠液中的分散稳定性,从而维持药物处于溶解状态直至吸收。一项基于纳米胶束技术的制剂研究将泊沙康唑与聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物形成纳米胶束,并加入营养油提升疏水相,所得纳米粒平均粒径约 100

nm,在大鼠口服给药的相对生物利用度比原混悬液提高了约1.8倍^[19]。另一项基于泊沙康唑-泊洛沙姆胶束的研究报告,其相对生物利用度达到原料药混悬液的3.02倍^[30]。

表3 热熔挤出技术与喷雾干燥技术的差异

Tab. 3 Differences between hot melt extrusion technology and spray drying technology

对比项目	热熔挤出技术	喷雾干燥技术
工艺原理	物料在高温、高压及剪切力作用下熔融混合并挤出成型	液态物料雾化后与热空气接触,快速干燥成粉
适用物料	热塑性材料(聚合物、药物、食品等)	溶液、悬浮液、乳液(含水或有机溶剂)
热敏感性	不适合(需高温熔融,可能降解热敏成分)	适合(快速干燥,减少热降解)
溶剂使用	无溶剂(减少残留风险)	需溶剂(水或有机溶剂)
能耗	较低(无需蒸发溶剂)	高(蒸发溶剂耗能大)
颗粒/产品状态	致密颗粒、条状、薄膜(可定制形状)	多孔微球、粉末(流动性好)
粒径控制	受限(通常较大,需后续粉碎)	可调(微米级,但纳米级较难)
载药量	高(可制备高浓度固体分散体)	受限(需辅料提高稳定性)
粘壁/堵塞问题	较少(但需控制熔体黏度)	易粘壁(影响收率)
连续化生产	适合	适合
设备成本	高	中等

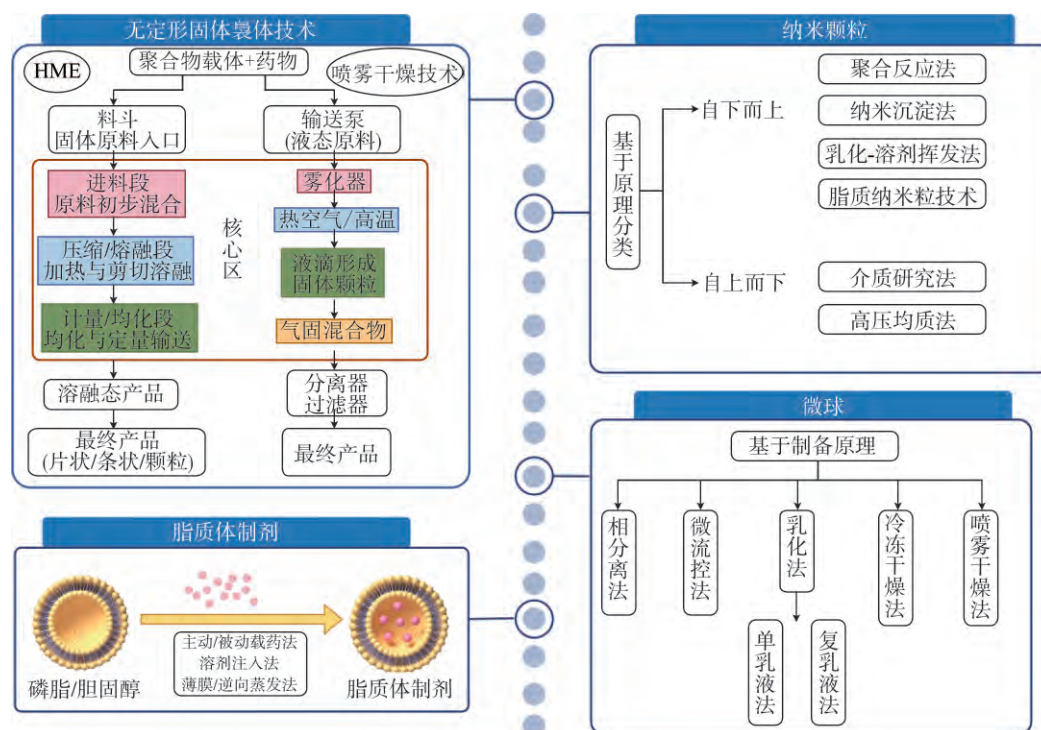


图2 提高药物生物利用度的制剂策略方法示意图

Fig. 2 Schematic diagram of formulation strategies to improve drug bioavailability

此外,纳米载体还体现出更好的药效学性能。例如,泊沙康唑与植物油组成的纳米胶束在体外对黑曲霉和白念珠菌的抑菌活性优于市售混悬剂^[20]。纳米颗粒系统提高生物利用度的机制主要在于:粒径减小增加溶解速率、增强黏膜黏附延长滞留时间、部分纳米载体可经肠道淋巴途径吸收绕过肝首过代谢,以及某些表面修饰可以避免P-gp外排。这些优势对类似于泊沙康唑的难溶药物都具有针对性。因此,纳米技术是提升此类抗真菌药物口服利用度的有效手段之一。

然而,纳米制剂在实际应用中仍面临诸多挑战,包括制备工艺复杂、粒径控制与批间一致性难以保证、长期物理和化学稳定性不足、载体材料安全性评价不完善以及高成本制约工业化生产等。此外,纳米系统的体

内行为受蛋白冠形成、网状内皮系统清除等因素影响,使临床药代特征存在较大不确定性。未来研究应聚焦于可放大、低成本且安全的纳米制备工艺,以推动纳米技术在泊沙康唑以及类似难溶性药物中的临床转化应用。

2.3 脂质体制剂

脂质体是一种由类脂质双分子层形成囊泡结构的载体,具有良好的生物相容性和包封疏水/亲水药物的能力,常见的制备方法包括主动/被动载药法、溶剂注入法和薄膜/逆向蒸发法(如图2所示)。制备泊沙康唑脂质体可望用于静脉给药,以替代目前注射剂中的环糊精助溶剂,从而降低肾毒性风险并提高安全性。一些专利和研究报道了泊沙康唑脂质体的制备方法,例如以大豆卵磷脂和聚乙烯醇等构建脂质聚合物杂合纳米颗粒,将泊沙康唑包载其中^[31]。脂质体载药具有延长循环时间和被动靶向感染部位的潜力,在降低药物毒性的同时可能提升疗效。对于泊沙康唑这样的高疏水性、高组织分布容积药物,脂质体有助于将更多药物暂时“藏匿”于载体中,减少非特异性组织摄取和速率性的分布,从而提高有效血药浓度的维持。

此外,脂质体可通过修饰表面(如聚乙二醇化)结合位点,或通过表面连接配体实现主动靶向真菌感染灶,有望提高药物在感染部位的浓度。研究表明,将泊沙康唑脂质体用于小鼠毛霉菌病模型,其疗效不劣于脂质体两性霉素B且毒性更低^[32]。未来若能成功开发泊沙康唑脂质体注射剂,可能为难治真菌感染提供更安全有效的静脉用药选择。在口服方面,脂质体作为大分子载体经胃肠道吸收效率有限,主要前景仍是在静脉给药或局部给药(如吸入治疗真菌性肺炎)等领域。

2.4 微球与其他缓释系统

微球(microsphere)一般是指粒径在1 μm~1 mm范围的球形微粒,可用于口服或注射的缓释制剂,其常见的制备方法如图2所示。针对泊沙康唑,有研究尝试将其制备成缓释微球,以延长药物作用时间并改善生物利用度。例如,采用离子凝胶交联法用海藻酸钠制备泊沙康唑微球,将药物封入海藻酸钙凝胶球中,实现缓慢释药^[33]。这种微球在模拟肠液中可逐渐释放泊沙康唑,有望减少给药频次并平稳血药浓度。此外,也有文献报道了利用可生物降解高分子(如PLGA)制备泊沙康唑载药微球,通过肌肉或皮下注射形成体内药物缓释仓库,从而绕过胃肠吸收途径并维持长时间有效浓度^[34]。微球制剂在体内释放速率可通过聚合物种类、分子量和载药量进行调控,理论上可以做到一次给药维持数天到数周的疗效,对于长期预防用药可能具有优势。

除了微球,其他新型释药系统也在探索中,例如自微乳化给药系统(SMEDDS)将泊沙康唑溶解于油相和表面活性剂混合物中,遇水自发形成微乳液以提高吸收;药物共晶技术通过与适宜共晶伴侣形成晶体复合物来提高泊沙康唑溶解度^[35,36];环糊精包合物通过选择性更强的环糊精衍生物包裹药物分子以增加溶解度^[37]等。这些策略均有报道显示可不同程度地提升泊沙康唑的体外溶出或体内吸收。

总之,新型制剂策略为提高泊沙康唑生物利用度提供了多种思路,涵盖了速释和缓释两个方向:除了增强初始溶出和吸收速率(如固体分散体、纳米载体等),还有延长释药时间减少浓度波动(如微球、长效注射等)。未来的研究应综合考虑制剂的有效性和稳定性,根据临床需求选择优化的途径来改进泊沙康唑的给药方案。

3 制剂临床转化挑战

尽管无定形固体分散体、纳米颗粒、脂质体及微球等新型递药系统在实验室阶段均显示出显著提高泊沙康唑溶出速率和生物利用度的潜力,但其从实验室到临床应用的转化仍面临多重挑战。

制备工艺的可放大性与批间一致性是核心瓶颈之一。无定形固体分散体在工业放大时易出现相分离和结晶风险,纳米制剂与脂质体体系则对搅拌速率、溶剂比例、温湿度等工艺参数极为敏感^[38],难以确保大规模生产中粒径分布与载药率的一致性。此外,工艺复杂性与能耗较高也直接影响制剂的经济可行性,增加了商业化成本。

制剂的物理化学稳定性与贮存条件控制是限制临床应用的另一关键因素。无定形体系可能随时间发生

玻璃态转变或相分离,导致溶出性能下降;纳米制剂和脂质体则容易出现粒径增大、聚集或药物泄漏等问题,需通过优化处方(如添加稳定剂、冻干保护剂等)来延长货架期。与此同时,纳米和脂质体类制剂往往需低温保存,这在运输和储存过程中增加了冷链管理难度^[39]。

安全性与生物相容性评价尚需充分验证。部分纳米载体或聚合物材料在长期或高剂量应用下的毒理学数据仍不完善,尤其是潜在的免疫反应、细胞毒性及载体代谢产物的安全性问题,需要系统的动物实验与临床验证。脂质体及纳米系统在体内形成的“蛋白冠”效应也可能改变药物分布、影响药效和安全性^[40]。

此外,法规审评与质量控制标准的缺乏亦制约了其临床推广。传统小分子药物具有明确的化学一致性标准,而复杂制剂(如纳米药物、脂质体等)在结构表征、体内行为和质量控制方面缺乏统一规范,导致监管审批周期长、成本高^[41]。目前,仅有少数基于固体分散技术的制剂(如泊沙康唑肠溶片)实现商业化,而纳米和脂质体制剂尚处于实验或专利阶段。

临床转化的经济性与适应症需求匹配也需综合考虑。对于高成本、复杂制剂,其临床应用场景(如严重侵袭性真菌感染)必须能体现出显著的疗效与安全性优势,方能支撑产业化投入。未来研究应在保证疗效提升的前提下,注重工艺简化、材料安全和成本可控,推动可规模化、符合监管要求的制剂体系开发。

综上,泊沙康唑这类难溶性药物的新型制剂虽展现出显著的药代改善潜力,但临床转化仍需跨越从实验室优化到产业化应用的“最后一公里”。系统性解决制备可控性、稳定性、安全性及法规合规性问题,是未来实现其临床可持续应用的关键方向。

4 结论与展望

泊沙康唑作为广谱抗真菌药物,其制剂研究在改善溶解性和提高生物利用度方面已取得显著进展。从早期的口服混悬液到目前临床广泛应用的肠溶片及注射剂,制剂优化有效提升了药物的吸收特性与临床疗效。然而,由于泊沙康唑的疏水性及溶解速率限制,其口服吸收仍存在明显瓶颈。近年来,固体分散体、纳米粒、脂质体及其他新型递药系统的研究为进一步改善其体内暴露水平提供了新的技术路径,并为同类难溶性抗感染药物的开发积累了宝贵经验。

尽管相关研究成果丰富,但新型制剂的产业化应用仍面临工艺放大、长期稳定性及体内安全性评价等关键挑战。未来研究可重点关注以下方向:(1) 基于脂质体、固体脂质纳米粒及聚合物胶束的靶向递送体系,通过表面修饰或配体偶联实现对感染部位的主动靶向,提高局部药物暴露^[42];(2) 多功能复合制剂的设计与优化,通过整合溶解促进剂、pH 调控剂或黏膜黏附材料^[43],协同改善泊沙康唑的溶解性与吸收效率;(3) 智能与个体化递药系统的探索,利用环境响应性材料^[44](如 pH、温度或酶敏感聚合物)实现按需释放,或开发经皮、口腔速释膜^[45]等新型给药途径,以提升患者依从性和治疗体验。

总体而言,针对泊沙康唑生物利用度低这一瓶颈问题,制剂科学的发展已经并将继续发挥关键作用。通过不断创新和优化制剂,我们有望进一步发挥泊沙康唑的治疗潜力,在侵袭性真菌感染的防治中取得更好的效果。

参 考 文 献

- [1] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(5): 321-333.
- [2] NOMEIR A A, PRAMANIK B N, HEIMARK L, et al. Posaconazole (Noxafil, SCH 56592), a new azole antifungal drug, was a discovery based on the isolation and mass spectral characterization of a circulating metabolite of an earlier lead (SCH 51048)[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2008, 43(4): 509-517.
- [3] PATEL H K, TRIVEDI N D, THAKKAR V T, et al. Enhanced delivery of posaconazole using novel solid self nanoemulsifying drug delivery system: in vitro characterization and pharmacokinetic study in wistar rats [J]. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2025, 20(2): 79.
- [4] 吴豪,徐欢,胡建露,等. 微环境 pH 对泊沙康唑固体分散体溶出度的影响[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(11): 953-960.
- [5] SCHILLER D S, FUNG H B. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent[J]. Clinical Therapeutics, 2007, 29(9): 1781-1791.

1862-1886.

- [6] KRISHNA G, MOTON A, MA L, et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53(3): 958-966.
- [7] HOHMANN C, KANG E M, JANCEL T, et al. Rifampin and posaconazole coadministration leads to decreased serum posaconazole concentrations[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(6): 939-940.
- [8] KRISHNA G, ABUTARIF M, XUAN F, et al. Pharmacokinetics of oral posaconazole in neutropenic patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(10): 1223-1232.
- [9] KRISHNA G, PARSONS A, KANTESARIA B, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men[J]. *Current Medical Research And Opinion*, 2007, 23(3): 545-552.
- [10] ULLMANN A J, CORNELLY O A, BURCHARDT A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection[J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2006, 50(2): 658-666.
- [11] WASMANN R E, SMIT C, VAN DONSELAAR M H, et al. Implications for IV posaconazole dosing in the era of obesity[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, 75(4): 1006-1013.
- [12] MORIYAMA B, HENNING S A, LEUNG J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases[J]. *Mycoses*, 2012, 55(4): 290-297.
- [13] TEO Y L, HO H K, CHAN A, et al. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 79(2): 241-253.
- [14] DAYAN N, OĞRALI E, KIRIŞÇIOĞLU C, et al. Single-dose crossover comparative bioavailability study of two different posaconazole 100 mg gastro-resistant tablets under fasted and fed conditions in healthy volunteers[J]. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology*, 2023, 5(4): 341-352.
- [15] COURTNEY R, WEXLER D, RADWANSKI E, et al. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 57(2): 218-222.
- [16] KRISHNA G, MA L, MARTINHO M, et al. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: pharmacokinetics and safety in healthy volunteers[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, 67(11): 2725-2730.
- [17] KANE Z, CHENG I, MCGARRITY O, et al. Model based estimation of posaconazole tablet and suspension bioavailability in hospitalized children using real-world therapeutic drug monitoring data in patients receiving intravenous and oral dosing[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2023, 67(7): e0007723.
- [18] CORNELLY O A, MAERTENS J, WINSTON D J, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(4): 348-359.
- [19] KRISHNA G, MA L, MARTINHO M, et al. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56(8): 4196-4201.
- [20] RATHEE A, SOLANKI P, EMAD N A, et al. Posaconazole-hemp seed oil loaded nanomicelles for invasive fungal disease[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 16588.
- [21] KERSEMAECKERS W M, DOGTEROM P, XU J, et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of 300-milligram posaconazole in a solid oral tablet formulation[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(6): 3385-3389.
- [22] KERSEMAECKERS W M, VAN IERSEL T, NASSANDER U, et al. Pharmacokinetics and safety study of posaconazole intravenous solution administered peripherally to healthy subjects[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(3): 1246-1255.
- [23] HOOVER R K, ALCORN H JR, LAWRENCE L, et al. Clinical pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin in patients with varying degrees of renal impairment[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 58(6): 814-822.
- [24] 谭佳威, 孙如煜, 曾滢棱, 等. 固体分散技术在制剂领域的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(8): 1182-1188.
- [25] KRAMARCZYK D, KNAPIK-KOWALCZUK J, KUREK M, et al. Hot melt extruded posaconazole-based amorphous solid dispersions-the effect of different types of polymers[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 799.
- [26] 高岩, 马奇三, 王正平, 等. 热熔挤出技术制备伊曲康唑固体分散体及体外溶出考察[J]. *中国医药工业杂志*, 2020, 51(1): 88-94.
- [27] 魏其鹏, 吴恒乾, 布汝朋, 等. 湿法研磨技术制备纳米制剂及质量评价研究进展[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2024, 37(6): 78-86.
- [28] GAUTHAM T V, PATEL R, GUPTA V R M, et al. Oral formulation of posaconazole in nanosuspension: development and optimization by design of experiments approach[J]. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2023, 17(2): 1-13.
- [29] KASIF M, GUPTA R, SINGH P P, BHARDWAJ P, et al. Development of biocompatible lipid-polymer hybrid nanoparticles for enhanced oral absorption of posaconazole: a mechanistic in vitro and in silico assessment[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2024, 101: 106109.

- [30] SAWWASHE D, CHOUGALE R, GAVANDE G, et al. Posaconazole-hemp seed oil loaded nanomicelles for invasive fungal disease[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 16588.
- [31] ALAA A A, RAJAB N A. Bioavailability study of posaconazole in rats after oral poloxamer P188 nano-micelles and oral posaconazole pure drug[J]. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 2023, 13(2): 140-143.
- [32] DESHKAR S, MADANKAR S, SHINDE A, et al. Posaconazole loaded lipid polymer hybrid nanoparticles: design and development for vaginal drug delivery[J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2025, 20(4):1-7.
- [33] LUO G, GEBREMAIRAM T, LEE H, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B and posaconazole in intratracheal models of murine mucormycosis[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, 57(7): 3340-3347.
- [34] KRUK K, WINNICKA K. Hard gelatin capsules with alginate-hypromellose microparticles as a multicompartiment drug delivery system for sustained posaconazole release[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(13): 7116.
- [35] SU Y, LIU J, TAN S, et al. PLGA sustained-release microspheres loaded with an insoluble small-molecule drug: microfluidic-based preparation, optimization, characterization, and evaluation in vitro and in vivo[J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 1437-1446.
- [36] HENS B, BROUWERS J, CORSETTI M, et al. Supersaturation and precipitation of posaconazole upon entry in the upper small intestine in humans[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105(9): 2677-2684.
- [37] SARABIA-VALLEJO A, CAJA M M, OLIVES A I, et al. Cyclodextrin inclusion complexes for improved drug bioavailability and activity: synthetic and analytical aspects[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2345.
- [38] HUANG X, ZHANG S F, LOWRY O H, ROSEBROUGH N J, et al. Rational design of polymeric micelles for targeted therapeutic delivery[J]. *Nano Today*, 2024, 55: 102147.
- [39] DELFINO C S C, PEREIRA M C P, OLIVEIRA M S, et al. Scaling nanopharmaceutical production for personalized medicine: challenges and strategies[J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2025, 27: 108.
- [40] XU X, TIAN F, PAN Y, et al. Emerging mechanistic insights into liposomal stability: full process management from production and storage to food application[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2025, 505: 159552.
- [41] BARZ M, PARAK W J, ZENTEL R, et al. Concepts and approaches to reduce or avoid protein corona formation on nanoparticles: challenges and opportunities[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(34): e2402935.
- [42] PANCHAL K, KATKE S, DASH S K, et al. An expanding horizon of complex injectable products: development and regulatory considerations[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2023, 13(2): 433-472.
- [43] YUAN H Y, GUO C, LIU L, ZHAO L X, ZHANG Y, et al. Progress and prospects of polysaccharide-based nanocarriers for oral delivery of proteins/peptides[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2023, 312: 120838.
- [44] NGUYEN M M, CARLINI A S, CHIEN M P, et al. Enzyme-responsive nanoparticles for targeted accumulation and prolonged retention in heart tissue after myocardial infarction[J]. *Advanced Materials*, 2015, 27(37): 5547-5552.
- [45] CARVALHO A F F, CALDEIRA V F, OLIVEIRA A P, et al. Design and development of orally disintegrating films: a platform based on hydroxypropyl methylcellulose and guar gum[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2023, 299: 120155.

(责任编辑:刘庆松)