肠内管给药指导原则现状及体外对比试验评价概述

庄　杰[1,2]，綦梦洁[1]，张文婧[1]，牛剑钊[1]，刘　倩[1]*
（1. 中国食品药品检定研究院，北京 100050；2. 中国药科大学，江苏南京 210009）

摘要：肠内管给药是吞咽障碍患者重要的口服替代治疗途径，但其临床应用面临标准化不足、药物说明书指导缺失及体外评价体系待完善等多重挑战。美国 FDA 已发布了 30 余种药品（如艾司奥美拉唑胶囊、利伐沙班片等）肠内管给药技术指南，明确了试验参数（肠内管管径、分散介质种类与体积、孵育时间等）。目前，我国仿制药说明书中的肠内管给药信息缺失或不完整问题突出，可能导致临床操作误差及药物稳定性风险。该文围绕经肠内管给药的相关技术指南、国内外临床应用现状和研究进展，以及目前存在的问题进行综述，重点总结开展体外对比研究时需要注意的关键点，以期为经肠内管给药的口服药物体外试验的设计、实施以及结果评价提供技术建议。

关键词：肠内管给药；药品说明书信息缺失；体外试验；对比研究；药物稳定性；标准化流程
中图分类号：R944.9；R954　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)12-1514-10
引用：庄　杰，綦梦洁，张文婧，等. 肠内管给药指导原则现状及体外对比试验评价概述[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(12): 1514-1523. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.003

Current Status of Enteral Tube Administration Guidelines and Overview of *in vitro* Comparative Testing Evaluation

ZHUANG Jie[1,2], QI Mengjie[1], ZHANG Wenjing[1], NIU Jianzhao[1], LIU Qian[1]*
(*1. China National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009*)

ABSTRACT: Enteral tube administration is an important oral alternative treatment route for patients with dysphagia. However, its clinical application faces multiple challenges, such as insufficient standardization, lack of guidance in drug package inserts, and an immature *in vitro* evaluation system. The U.S. FDA has issued enteral tube administration technical guidelines for more than 30 types of drugs (e.g., esomeprazole capsules, rivaroxaban tablets), clearly specifying test parameters (including enteral tube diameter, types and volumes of dispersion medium, incubation time). Currently, the problem of missing or incomplete information related to enteral tube administration in the package inserts of generic drugs in China is prominent, which may lead to clinical operation errors and risks to drug stability. This article reviews the relevant technical guidelines for enteral tube administration, the current status and research progress of clinical applications at home and abroad, as well as the existing problems. It focuses on summarizing the key points to be noted when conducting *in vitro* comparative studies, aiming to provide technical suggestions for the design, implementation, and result evaluation of *in vitro* tests for oral drugs administered via enteral tubes.

Key Words: enteral tube administration; lack of information in the drug package insert; *in vitro* test; comparative study; drug stability; standardized procedure

肠内营养管（enteral feeding tube，以下简称“肠内管”）给药是指通过肠内管将药物直接输送到胃肠道，进而发挥疗效的一种给药方式，适用于不能自行口服用药的危重、长期昏迷或吞咽困难患者[1—2]。

收稿日期：2025-05-02
基金项目：国家药典委员会国家药品标准制修订研究课题(2024H028)
作者简介：庄　杰，硕士研究生，专业方向：药物质量控制。
通信作者：刘　倩，博士，研究员，从事药物质量控制的研究。

肠内管一般包括鼻胃管（nasogastric tube，NG 管）、胃造口管（gastrostomy tube，G 管）、经皮内镜胃造口管（percutaneous endoscopic gastrostomy tube，PEG 管）、空肠造口管（jejunal ostomy tube，GJ 管）、经口空肠管（oral-to-jejunum tube，OJ 管）等。

1790 年，HUNTER 首次通过肠内管为吞咽肌麻痹的患者提供营养支持。此后，逐渐开展了多种药品通过肠内管给药的研究。相较于液体制剂，固体制剂在通过肠内管给药时需要破坏原有形态，同时存在剂量损失以及一定的堵塞风险。目前，可采用肠内管途径给药的主要有质子泵抑制剂（proton pump inhibitors，PPIs）、沙班类抗凝血药、抗肿瘤药等口服固体制剂。此类药品说明书中的用法用量部分也已注明：除常规口服给药外，也可采用肠内管给药。

通过肠内管给药时尤其需要注意给药剂量，应保证剂量准确性，以达到预期的安全性和有效性。目前，仿制口服固体制剂在申请上市时，一般只进行常规口服给药途径的生物等效性试验，未被要求进行肠内管给药途径相关的体内生物等效性试验。但国内外药品监管机构发布的相关技术指南中均要求仿制药开发时，应研究、论证仿制药与参比制剂经肠内管给药时的体外特性（包括粒径、回收率、沉降体积等关键参数）一致，以消除该给药方式所带来的临床风险[3—5]。本文围绕经肠内管给药的相关技术指南、国内外临床应用现状和研究进展，以及目前存在的问题进行综述，重点阐述开展体外对比研究时需要注意的关键点。

1 国内外药品监管机构发布的相关技术指南

1.1 国外发布的相关技术指南

FDA 于 2021 年 6 月发布了指南《经肠内管给药的口服药品：体外试验和说明书建议》（Oral Drug Products Administered via Enteral Feeding Tube：*in vitro* Testing and Labeling Recommendations）[3]，为制药企业研发用于吞咽困难或不能吞咽患者的口服固体制剂提供了指导。对于可通过鼻管或胃管服用的药品，在提交通用技术文档（common technical document，CTD）格式申报资料时，应在药物开发或说明规范部分围绕该给药途径提供相应的研究数据。截至 2025 年 1 月 1 日，FDA 已公布了 30 余种涉及经肠内管给药药品的生物等效性研究指导意见。不同药品所用肠内管的类别、管径，分散介质体积等均存在差异，表 1 简要汇总了 FDA 收录的需进行体外肠内管对比研究的药品[6—38]。

此外，EMA 在《临床药理学与药代动力学问答指南》（Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics: Questions and Answers）[4] 中明确规定，对于可水分散并通过肠内管给药的仿制制剂，申请人应提供系统的体外对比研究数据（包括溶出行为、粒度分布及管路通过性等关键参数），以科学论证该特殊给药途径的合理性与可行性。

1.2 国内关于肠内管给药的技术指南

在 NMPA 药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）发布的 40 余个单项品种生物等效性研究指导原则中，涉及肠内管给药途径的仅有 2021 年发布的《利伐沙班片生物等效性研究技术指导原则》。但该指南未就体外对比研究方法提出具体的技术要求。CDE 于 2025 年 1 月发布了《化学仿制药口服制剂经肠内营养管给药体外对比研究技术指导原则》[5]，是国内发布的首个指导肠内管给药体外对比研究的指导性文件。该指导原则中明确，体外试验项目设计的核心原则是根据仿制药的产品特性进行风险评估，根据风险评估结果合理设计体外对比研究项目。当参比制剂说明书中包含肠内管给药的用法时，仿制药申请人应参考上述指导原则开展体外对比研究；在进行试验设计时，应结合产品的特点进行风险评估，参照参比制剂说明书和监管机构推荐的方法。目前，国内相关的检验机构以及企业正在逐步开展肠内管给药的体外试验研究。唐谦等[39] 针对利伐沙班片经肠内管给药这一途径开展了体外对比研究，重点考察了粒度、回收率、沉降体积等关键参数，并对分散介质的选择进行了深入探讨。但国内现有研究多集中在参数测定层面，尚未针对品种特点开展差异化风险评估分析。

1.3 药品说明书中肠内管给药相关说明的现状分析

通过调研国内外已上市品种说明书中的用法用

表 1　FDA 发布的需进行体外肠内管给药对比研究的品种列表

Tab.1　A List of FDA-approved Products Requiring *in vitro* Comparative Studies of Enteral Tube Administration

药品名称	种类或适应证	对比试验内容	管类别（管径[1)]）	分散介质及体积	孵育时间
艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊[6]	PPIs	回收率、粒度分布、耐酸稳定性、沉降体积、再分散性	NG 管（8 Fr）	50 mL	0、30 min
艾司奥美拉唑镁混悬剂[7]	PPIs	回收率、粒度分布、耐酸稳定性、沉降体积、再分散性	NG 管（6 Fr 和 12 Fr）	5 或 15 mL	0、30 min
兰索拉唑肠溶胶囊[8]	PPIs	回收率、粒度分布、耐酸稳定性、沉降体积、再分散性	NG 管（16 Fr）	苹果汁 40 mL	0、60 min
泮托拉唑钠肠溶胶囊[9]	PPIs	回收率、粒度分布、耐酸稳定性、沉降体积	NG 管（16 Fr），G 管（16 Fr）	苹果汁 10 mL	未提及
右旋兰索拉唑肠溶胶囊[10]	PPIs	回收率、粒度分布、耐酸稳定性、沉降体积	NG 管（16 Fr）	水 20 mL	未提及
右旋兰索拉唑肠溶口崩片[11]	PPIs	回收率、粒度分布、耐酸稳定性、沉降体积	NG 管（8 Fr）	水 20 mL	未提及
阿哌沙班片[12]	抗凝血药	回收率、沉降体积、再分散性	NG 管（8 Fr）	水或 5% 葡萄糖溶液 60 mL	0、15 min
利伐沙班片[13]	抗凝血药	回收率、沉降体积	NG 管（8 Fr），G 管（12 Fr）	水 50 mL	0、4 h
甲苯磺酸艾多沙班片[14]	抗凝血药	回收率、粒度分布、沉降体积	3 种材料的 G 管	水（pH 5.5、7.0、8.5）75 mL	未提及
替格瑞洛片[15]	抗凝血药	回收率、沉降体积	NG 管（8 Fr）	水 50 mL	0、120 min
硫酸吗啡[16]	镇痛药	回收率、粒度分布、溶出度、沉降体积、再分散性	G 管（16 Fr）	水 10 mL	未提及
羟考酮缓释胶囊[17]	镇痛药	回收率、粒度分布、溶出度、沉降体积、再分散性	NG 管（6 Fr），G 管（12 Fr）	水 15 mL	0、15 min
盐酸度洛西汀肠溶胶囊[18]	抗抑郁药	回收率、粒度分布、耐酸稳定性（0.1 mol/L 盐酸中 120 min）	NG 管（12 Fr）	水 50 mL	0、15 min
重酒石酸纳洛昔醇片[19]	阿片受体拮抗药	回收率、沉降体积	NG 管（8 Fr）	水 60 mL	未提及
半胱胺酒石酸盐肠溶胶囊[20]	肾病型胱氨酸贮积症	回收率、粒度分布、沉降体积	G 管（14 Fr）	内容物分散于苹果酱 4 盎司（113.4 g）后，用果汁（葡萄汁除外）10 mL 试验	0、30 min
半胱胺酒石酸盐肠溶颗粒[21]	肾病型胱氨酸贮积症	回收率、粒度分布	G 管（14 Fr）	未提及	0、30 min
卡谷氨酸片[22]	高氨血症	回收率、沉降体积、再分散性	NG 管（6 Fr）	水 2.5 mL	未提及
巴氯芬颗粒[23]	多发性硬化症	回收率、沉降体积、再分散性、指定分散介质中的稳定性（苹果汁和牛奶中）	NG 管（8 Fr）；G 管（12 Fr）；PEG 管（14 Fr）；GJ 管（16 Fr）	苹果汁和牛奶（未明确体积）	未提及
苯丁酸钠和牛磺酸二醇混悬剂用粉末[24]	肌萎缩侧索硬化	回收率、沉降体积、再分散性、粒度分布、指定分散介质中的稳定性	NG 管（8 Fr）和 G 管（12 Fr）	未提及	未提及
尿苷三乙酸酯颗粒[25]	乳清酸尿症	回收率、沉降体积、再分散性	NG 管（8 Fr）和 G 管（12 Fr）	复溶的食品级淀粉基增稠剂 120 mL	未提及
利鲁唑混悬液[26]	肌萎缩侧索硬化	回收率、沉降体积	PEG 管（12 Fr）	未提及	未提及
巴瑞替尼片[27]	类风湿关节炎	回收率、沉降体积、再分散性、不同管材（聚氯乙烯、硅胶、聚氨酯）和设计（充气球囊）	NG 管 / 口胃（orogastric，OG）管（8 Fr）和 G 管（12 Fr）	水 45 mL（NG/OG 管）或 30 mL（G 管）	0、15 min
凡德他尼片[28]	抗肿瘤药	回收率、沉降体积、再分散性、不同管材（聚氯乙烯、硅胶、聚氨酯）和设计（充气球囊）	NG 管（8 Fr）和 G 管（12 Fr）	未提及	0、15 min
依达拉奉混悬液[29]	肌萎缩侧索硬化	回收率、沉降体积、再分散性、指定分散介质中的稳定性	NG 管（8 Fr）和 PEG 管（12 Fr）	未提及	0、15 min
磷酸鲁索利替尼片[30]	骨髓纤维化	回收率、沉降体积、再分散性	NG 管（8 Fr）	水（pH 5.5、7.0、8.5）	0、6 h
聚磺苯乙烯混悬液[31]	高钾血症	回收率（需验证钾交换容量）、粒度分布、沉降体积	NG 管（8 Fr）和 G 管（12 Fr）	未提及	不适用
吉非替尼片[32]	抗肿瘤药	回收率、沉降体积、再分散性	NG 管（8 Fr）	水（pH>7）120 ～ 240 mL	0、15 min
甲磺酸奥希替尼片[33]	抗肿瘤药	回收率、沉降体积、再分散性	NG 管（8 Fr）	水 50 mL	0、15 min

（续表 1）

药品名称	种类或适应证	对比试验内容	管类别（管径[1)]）	分散介质及体积	孵育时间
雷诺嗪肠溶颗粒[34]	慢性心绞痛	回收率、沉降体积、再分散性、指定分散介质中稳定性、粒度分布、溶出度	NG 管（12 Fr）和（12 Fr）	水（pH 5.5、7.0、8.5）	0、15 min
马立巴韦片[35]	抗病毒药	回收率、沉降体积、再分散性、指定分散介质（水）中的稳定性	NG 管（10 Fr）和 OG 管（10 Fr）	水 30 mL	0、15 min
布林西多福韦混悬液[36]	抗病毒药	回收率、沉降体积、再分散性、指定分散介质（水）中的稳定性	NG 管（6 Fr）和 G 管（12 Fr）	未提及	未提及
玛巴洛沙韦混悬液[37]	抗病毒药	回收率、沉降体积、再分散性、指定分散介质中的稳定性	NG 管（6 Fr）和 G 管（12 Fr）	水 20 mL	未提及
利那洛肽胶囊[38]	慢性便秘型肠易激综合征	回收率、沉降体积、再分散性	NG 管（8 Fr）和 G 管（12 Fr）	水 60 mL	未提及

注：[1)]CH 和 Fr 均为表示导管外径的度量单位，1 CH=1 Fr=0.33 mm。

量说明（表 2），发现参比制剂说明书中对如何进行肠内管给药有较详细的说明，而部分仿制制剂如甲苯磺酸艾多沙班片的说明书则缺少相关描述，可能是由于该仿制品种在注册申请时未进行肠内管给药的体外对比研究。即使是已上市的、可通过肠内管给药的参比制剂，说明书中关于肠内管给药的信息表述也尚无统一标准，有的厂家列出了分散介质体积、导管尺寸及操作步骤的具体说明，而有的厂家仅告知了简单的信息。

肠内管给药的影响因素多样，在实际给药过程中常出现管路堵塞的问题。目前，肠内管堵塞后多强调采用脉冲式正压和负压冲管交替的方法解决[40]，如空气与生理盐水抽吸，小容量注射器温开水冲洗等。建议制药企业在说明书中补充图文内容，以便为看护人员提供发生堵塞情况时的应对方案，从而保证给药安全。

建议产品涉及肠内管给药的仿制制剂生产企业，在研发阶段考虑设计合理的试验进行体外一致性评估。已上市仿制品种应尽快开展与参比制剂经肠内管给药的体外对比研究，并向监管机构提交补充申请，补充和完善说明书中的相应内容[41—42]。

2 开展肠内管试验时需要注意的关注点

如今，越来越多的创新药物及仿制药物在研究及上市申请前开展肠内管给药的相关研究，根据 FDA 和 CDE 的技术指南[3]，主要包含粒度分布试验、沉降体积试验、耐酸试验、回收率和溶出度试验等，下面分别进行介绍。

2.1 粒度分布检测

粒度分布试验主要检测肠内管和 / 或注射器的出口处受试制剂和参比制剂在不同 pH 值介质、不同放置时间的粒度分布。主要的测试流程如下：①取受试制剂和参比制剂各 12 个制剂单位，制成均匀的分散体系，给药前可使用适量溶媒冲刷给药管路。②连接注射器和肠内管，立即将药物推入收集器中。③给药后使用注射器抽取适当体积的分散介质对给药管路进行冲洗。④选择合适的分析方法（如激光衍射法）对收集到的溶液进行粒径分析，得到 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 等数据。测定结果中样品的粒度分布数据应与参比制剂无显著性差异。分散体系的粒度分布考察至关重要，粒径较大的颗粒不仅会显著增加管路堵塞的风险，还与回收率下降密切相关。需要注意的是，这里的测定对象是在分散体系中的不溶性成分，包括未溶解的辅料等。胶囊、颗粒、粉末、悬浮液等剂型不存在样品前处理过程，但对于需要粉碎前处理的片剂，粉碎方式也是影响粒度分布的关键因素。SWEDROWSKA 等[43] 使用不同器具粉碎片剂，结果显示，不同器具均需 5 次粉碎，所得颗粒堵塞导管的风险才较低，回收率也较高。操作过程（如研磨力度、时间、研磨次数等）对颗粒最终粒径的影响较大，因此试验时需要明确具体的操作流程。

2.2 沉降体积与再分散性检测

沉降体积试验可用于评估药物分散后的沉淀对管路通畅性的影响。试验中，将 12 个制剂单位的受试制剂和参比制剂压碎后与纯化水在注射器中混合，剧烈振摇 30 s 后倒置注射器，分别在初始（0 min）和标准建议的最大孵育时间（通常是 15 min）时记录沉降体积。将注射器刻度作为高度参考，拍照记

表 2　国内外已上市的经肠内管给药药品的说明书信息汇总表

Tab.2　Summary of Drug Labelling Information for Approved Drugs via Enteral Tube Administration

药品名称	参比制剂说明书[1)]	仿制制剂说明书
甲苯磺酸艾多沙班片	15 mg 规格：片剂碾碎后悬浮于水中，通过 NG 管给药；30 和 60 mg 规格未作说明	无该用法
阿哌沙班片	取 1 片压碎，混悬于 5%葡萄糖溶液 60 mL 中	与参比制剂一致
利伐沙班片	将压碎的利伐沙班片（20 mg）与苹果酱混合或放入水中，制备成混悬液后口服，或通过 G 管给药，随后给予流质食物	将利伐沙班片（10、15 或 20 mg）压碎，与水 50 mL 混合成混悬液，通过 NG 管或 G 管给药
卡谷氨酸分散片	将卡谷氨酸分散片放入含有 5 ～ 10 mL 水的杯中。小心搅拌药片和水的混合物。用导管式注射器抽取混合物，立即通过 NG 管给予混合液。导管式注射器或 NG 管中可能会残留片剂碎屑。立即另取水 1 ～ 2 mL 冲洗 NG 管。可以根据需要重复冲洗 NG 管，直至注射器或 NG 管中无片剂碎屑残留	在小杯中加入至少 2.5 mL 的水。将卡谷氨酸片加至杯中，仔细搅拌片剂和水的混合物。将混合物吸入导管尖端注射器中，立即通过 NG 管或 G 管给予混合物。片剂的碎片可能会留在导管尖端注射器或饲喂管中。立即用水 1 ～ 2 mL 冲洗。根据需要再次冲洗 NG 管或 G 管，直到注射器或喂食管中没有片剂碎片为止
替格瑞洛片	对于无法整片吞服的患者，可将本品碾碎成细粉，并用半杯水与之混合，立即饮服。之后再用半杯水冲洗杯子，饮服杯中所有内容物。此混合物还可以通过 NG 管（8 CH 或更大型号）进行给药，但给药后必须用水冲洗鼻胃管	与参比制剂一致
甲磺酸奥希替尼片	最初溶解药物时用水 15 mL，后续残余物冲洗时用水 15 mL。这 30 mL 液体均应按 NG 管生产商的说明进行喂饲，同时用适量的水冲洗	与参比制剂一致
艾司奥美拉唑锶肠溶胶囊	胶囊打开，将胶囊内部颗粒倒入一个 60 mL 的带有导管尖端的注射器中，并与水 50 mL 混合。再剧烈振摇注射器 15 s。将注射器倒置并检查尖端是否有残留的颗粒。将注射器连接到 NG 管上，输送内容物到胃中。给药后，应使用额外的水冲洗 NG 管。如果颗粒已经溶解或崩解，不要给药	暂无仿制制剂
艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊	打开胶囊，将颗粒倒入 60 mL 导管尖头注射器中。将颗粒与水 50 mL 混合。装回柱塞并用力振摇带导管的注射器 5 s。握住带导管的注射器，尖端朝上，检查尖端是否有残留的颗粒。将带导管的注射器连接到 NG 管上，并将注射器的内容物通过 NG 管输送到胃中。使用颗粒后，用额外的水冲洗 NG 管。制备后立即使用混合物	对于有 NG 管的患者，可以打开本品，将完好的颗粒倒入 60 mL 导管尖头注射器中，并与水 50 mL 混合。当通过 NG 管服用本品时，应仅使用导管尖头注射器。更换柱塞并剧烈振摇注射器 15 s。提起注射器并检查残留在尖端的颗粒。将注射器连接到 NG 管并通过 NG 管将注射器中的内容物输送到胃中。服用颗粒后，NG 管应该用另外的水冲洗。如果颗粒溶解或分解，则不要使用
艾司奥美拉唑镁肠溶片	步骤 1：将片剂放入合适的注射器，并加入水约 25 mL 及空气 5 mL；有时需要水 50 mL，以防止管子被微丸堵塞。步骤 2：立即振摇注射器约 2 min 使片剂溶解。步骤 3：使注射器尖端朝上，检查并确认尖端未被堵塞。步骤 4：将注射器插入管，并保持此位置；振摇注射器。步骤 5：使尖端朝下。立即注射 5 ～ 10 mL 入管。注射后翻转注射器并振摇（注射器必须保持尖端朝上，以免尖端堵塞）。重复此步骤，直到注射器中无液体。使注射器尖端朝下，立即再向管中注射 5 ～ 10 mL。如需要洗下注射器中的残留物，重复步骤 5	与参比制剂一致
艾司奥美拉唑镁干混悬剂	将 1 包本品倒入带导管头的注射器中，并加水 15 mL。迅速振摇注射器并等待 2 ～ 3 min，使其变稠。振摇注射器，在 30 min 内通过连接 NG 管或 G 管将上述混悬液注入胃中。将等量水（15 mL）加入注射器。振摇并将剩余药物经 NG 管或 G 管冲洗至胃中	与参比制剂一致
吉非替尼片	可将片剂分散于水中。片剂应分散于半杯饮用水中（非碳酸饮料），无需压碎，搅拌至完全分散（约需 15 min），即刻饮下药液；再以半杯水冲洗杯子，饮下洗液。也可通过 NG 管给予该药液	与参比制剂一致
半胱胺酒石酸盐肠溶胶囊	先用水 5 mL 冲洗 G 管。打开胶囊或小包装，将颗粒倒入容器中，加入约 4 盎司（约 120 mL）无块状物的苹果酱。将颗粒与苹果酱混合，不要压碎颗粒。将混合物吸入注射器，保持管水平，快速、稳定地在 30 min 内注入。重复操作直至混合物全部注入，不要保存剩余混合物。用果汁或水 10 mL 冲洗管道	暂无仿制制剂
重酒石酸纳洛昔醇片	使用 60 mL 注射器，用水 1 盎司（30 mL）冲洗 NG 管。将药片在容器中碾碎成粉末，与水 2 盎司（60 mL）混合。使用 60 mL 注射器吸取混合液，并通过 NG 管注入。同一容器中加入水 2 盎司（60 mL）。使用同一 60 mL 注射器吸取水，用所有水冲洗 NG 管，将管内残余药物冲入胃中	暂无仿制制剂

（续表 2）

药品名称	参比制剂说明书 [1)]	仿制制剂说明书
苯丁酸钠和牛磺酸二醇颗粒	将内容物倒入含有室温水 8 盎司（240 mL）的杯子中，并用力搅拌，并通过 NG 管给药	暂无仿制制剂
布林西多福韦混悬剂	使用带有刻度的导管尖注射器抽取规定的口服悬浮液剂量。通过 NG 管或 G 管给予剂量。用水 3 mL 重新填充导管尖注射器并振摇。通过 NG 管或 G 管给予注射器中的内容物。在给药前后用水冲洗	暂无仿制制剂
凡德他尼片	可以通过 NG 管或 G 管给药（无具体说明）	暂无仿制制剂
尿苷三乙酸酯颗粒	用水配制食品级淀粉基增稠剂产品约 4 盎司（100 mL），然后快速搅拌，直到增稠剂溶解。将一整包颗粒的内容物 10 g 压碎成细粉，然后加至上述已配制好的食品级淀粉类增稠剂约 4 盎司（100 mL）中。对于给药剂量少于 10 g 的儿科患者，按每 10 mL 食品级淀粉基增稠剂不超过 1 g 的比例制备混合物，并充分混合。使用 NG 管或 G 管施用混合物后，用水冲洗管	暂无仿制制剂
依达拉奉混悬剂	可以使用由硅胶、聚氯乙烯或聚氨酯制成的 NG 管或 PEG 管。在给药前后，使用导管尖注射器抽取至少 1 盎司（30 mL）水冲洗管道	暂无仿制制剂
马立巴韦片	使用 50 或 60 mL 的注射器，移除盖子和柱塞，放入 2 片药片，再装回柱塞。向注射器中加入水 30 mL，留出空气段，盖回盖子，振摇至药片完全分散。取下盖子，将注射器连接到 NG 或 OJ 管，快速给予药物。用水 15 mL 冲洗管道，确保药物完全输送。检查注射器内是否有残留颗粒，如有，重复冲洗。对于更高剂量，重复上述步骤，直至达到处方剂量	暂无仿制制剂

注：[1)]CH 和 Fr 均为表示导管外径的度量单位，1 CH=1 Fr=0.33 mm。

录样品沉积情况。对于制备后需孵育一段时间再进行给药的药物还需要进行再分散性试验，即待静置沉降后再次振摇，并观察其分散情况，记录视频或者图片。为保证正确记录沉降物的高度，应使用水平无突起的注射器橡胶密封头；同时要确保分散均匀，因为在沉积物不多的情况下，颗粒有概率单独聚集在一侧，导致无法正常进行横向比较。

2.3 耐酸试验

肠溶制剂及 pH 敏感药物（如 PPIs）在经肠内管给药时需特别关注其耐酸性，以确保肠溶包衣完整性和药物释放特性。PPIs，如兰索拉唑肠溶微丸，通过 pH 敏感性聚合物包衣实现肠溶控释（包衣层在 pH>5.5 时溶解）。为验证此类制剂的适用性，耐酸试验需模拟肠内管给药流程：使用水制备分散液，分别在模拟给药（0 和 15 min）时转移至（37.0±0.5）℃、0.1 mol/L 盐酸中，冲洗管腔后收集残余药物，并采用桨法（75 r/min）进行 2 h 耐酸测试以评估药物释放量。有研究 [44] 表明，兰索拉唑艾司奥美拉唑口腔崩解片经水分散 15 min 后，酸性释放量显著增加，提示肠内管给药时有肠溶包衣破损的风险。

2.4 溶出试验

根据《化学仿制药口服制剂肠内营养管给药体外对比研究技术指南》[5] 对溶出试验提出的要求：凡拟标注可经肠内管给药的缓释制剂，建议开展释放度试验，考察按要求经肠内管递送后制剂的释放行为变化，按照质量标准进行释放度测定，药物于规定时间点的释放量占标示含量的百分比应符合药品标准中的规定，从而证明药物经肠内管给药的释放曲线与口服途径一致。

2.5 回收率试验

回收率试验通过量化药物从管出口的实际回收量占初始剂量的百分比，直接反映给药方案的可靠性与剂型适配性。由于药物在分散、输送过程中可能因吸附、沉降或物理堵塞（如颗粒聚集）造成损失，回收率能揭示药物成功通过肠内管的剂量百分比。监管机构要求仿制制剂与参比制剂在肠内管给药中的回收率差异控制在合理范围内（通常≤ 10%），以确保生物等效性。对比研究还需要考虑分散介质 pH 值和种类的影响，如在药品说明书或其他指导原

则中已明确分散介质为不同 pH 值的水或非水介质（如牛奶、果汁等），那么研究者需要分别确认各介质中的回收率。此外，部分药物因自身特性也可能导致回收率降低。例如，主成分含量较低的品种（阿哌沙班片，规格 2.5 mg），可能在试验过程中因管壁吸附或在分散介质中不稳定而导致其通过肠内管给药时出现回收率降低的情况 [44]。此类药物经肠内管途径给药时须予以特别关注，建议通过优化管路材质选择及前处理方法，提升药物回收率。

2.6 肠内管给药研究需注意的其他问题

2.6.1 药物剂型的选择

通过肠内管给药的剂型选择存在诸多限制。一般而言，流动性好、不易黏附并堵塞管路的液体剂型较为合适，但需明确其不会与管路发生相互作用。部分能制成混悬体系的药物，如胶囊，可在前处理后分散于流动性好的分散介质中，再经管路给药，但需进一步考察其生物利用度是否发生变化。BURY 等 [45] 研究显示，艾沙康唑胶囊内容物通过肠内管给药后，生物利用度明显降低，原因可能包括胶囊打开后的药物损失、前药吸湿与不稳定等。值得注意的是，即使是相同剂型的固体制剂，也应根据实际情况判断是否适合通过肠内管给药，其中的一大挑战便是包衣药物 [46]，例如艾司奥美拉唑肠溶片，系由肠溶包衣的微粒压片而成，若采用常用的压碎处理方式，可能会导致原有的包衣不能发挥作用，从而使药物不能在预定的位置释放，生物利用度下降，不良反应风险增加。因此，在实际的应用过程中往往不能对此类片剂进行粉碎处理，而是要采用苹果汁或水直接分散，以保证肠溶效果 [47]。

除了需要关注药物的吸收效果，给药过程中管路堵塞的发生率与药物剂型的相关性也值得考虑，SPILIOS 等 [48] 研究显示，司维拉姆片粉碎后经肠内营养管给药的堵管率与混悬剂相当（0.4% vs. 0.5%），且降磷疗效无显著差异。因此在采取肠内管给药时，应对管路堵塞的风险进行充分评估，以保证药品疗效和安全性。

2.6.2 分散介质的选择

在肠内管给药过程中，分散介质会直接影响药物的递送效率与稳定性。阿哌沙班片用水或葡萄糖溶液制成的混悬液可用期限往往较短。CARABALLO 等 [49] 研究显示，通过优化分散介质的组成可有效改善上述现象。他们将 Ora-Plus®（一种新型即用型口服混悬载体，含微晶纤维素 - 羧甲纤维素钠骨架、黄原胶与卡拉胶协同增稠体系，辅以磷酸三钠 - 枸橼酸缓冲对（pH 4.2）、硫酸钙胶凝材料、二甲硅油消泡剂和羟苯甲酯 / 山梨酸钾防腐剂，可使被粉碎的药物颗粒稳定悬浮并减少沉降，适用于临时调配 NG 管或儿科分剂量的口服制剂）与水按体积比 50 ∶ 50 混合，形成的混悬液不仅流动性好、与管路兼容性良好，还能在 7 d 内维持阿哌沙班的稳定性。值得注意的是，选择分散介质时还需系统评估其对药物释放速度、体内吸收规律及后续代谢过程的影响。

2.6.3 给药的前处理

采取肠内管给药时，给药前的药品处理是非常关键的一环，要重点关注制备方法。不同的制备方法会显著影响药物的损失量 [50]。其中，冲洗步骤是影响药物剂量损失的主要环节。应在多学科协作的框架下制定并持续维护肠内管给药的药品清单，明确可经肠内管给药药品的标准化前处理方法，同时标注禁用剂型及对应替代方案；该清单宜嵌入医嘱信息系统，在医生开具医嘱时自动完成剂型 - 肠内管适配性核对 [51]。

2.6.4 肠内管的选择

除了药品说明书中注明的导管类型和尺寸之外，选择肠内管时还需要考虑诸多因素，如导管的材质、长度、开口类型等。常见的肠内管材料有聚氯乙烯、硅树脂和聚氨酯等，不同材质导管的优缺点如表 3 所示。管材的特性对药物吸附效应有决定性影响。肠内管可通过物理吸附或化学结合作用截留活性药物成分，导致制剂回收率显著下降。CHIU 等 [52] 研究证实，达可替尼中的疏水性基团与管壁材料的界面相互作用可能会加剧药物损失，显著改变药代动力学参数（如使 c_{max} 降低 34%）。此外，也需要注意肠内管长度，因为长度往往直接影响管的放置位置及管尖端在胃肠道中的位置。导管过短或过长都

表 3 肠内管的分类及优缺点

Tab.3 Classification and Prospective and Contra of Enteral Tubes

NG 管的材质	特性	优点	缺点	适用场景
聚氯乙烯	管壁厚、管腔小、弹性差、有异味、质量大、对鼻咽黏膜刺激性强	成本较低	对患者刺激大，舒适度差，目前已很少使用	已逐渐被淘汰
硅树脂	头端较硬、管壁柔软、管道透明	便于插入，对患者刺激小，便于观察管内情况	长期使用中可能老化	临床常用，适用于短期使用
聚氨酯	软、细、耐腐蚀，有导丝导引及管口塞，导引钢丝上有硅油作为润滑剂	对患者刺激小，置管期（90～180 d），适合长期使用	成本较高	适合昏迷、长期鼻饲患者

存在隐患，过长可能导致导管弯曲和堵塞，太短则只能放置于食道中。此外，肠内管的开口类型也对给药是否顺利存在很大的影响，侧面开口和线性开口，以及开口的数量和孔径都可能影响药物的回收率，需要进行考察。

2.6.5 注射器的选择

选用注射器时需注意注射器的体积。可根据给药时所需分散介质的体积选择合适的注射器，避免给药过程中出现溢液情况；在给药前往往需要振摇注射器，还需预留一段空气柱，以保证振摇空间，同时防止给药过程中的药物缓释颗粒被压碎。此外，还应保证注射器与管的适配性，避免出现因接口尺寸不合适或连接不牢固导致的漏液。

3 总结与展望

肠内管给药是口服给药的一种重要补充途径，在临床治疗中发挥着重要作用，尤其适用于无法自主吞咽药物的患者群体，如中风、昏迷等患者。本文综述了肠内管给药的应用现状、研究进展及面临的挑战。肠内管给药为无法口服药物的患者提供了一种解决方案，但实际应用中的药物适应性、稳定性和吸收特性等方面仍然存在问题。药物的体外试验对于考察并确保药物在此途径下的稳定性和有效性至关重要。

总的来说，肠内管给药的相关研究在一定程度上取得了进展，但对于核心问题的研究广度和深度仍然有限，尤其是在基于风险评估的分析、药物处方优化等方面。随着肠内管给药应用场景的迅速扩展，行业标准化将成为提升药品可及性与安全性的关键路径。对于肠内管给药药品，需构建以体外对比研究为核心、生物等效性试验为补充的分级验证体系：体外试验应统一管型规格、粒径阈值与回收率限度，建立“通过 / 不通过”判定边界，减小方法学差异；制药企业应将肠内管给药适配性研究前移至剂型开发节点，通过粒径控制、包衣优化和分散介质筛选，降低吸附与沉降风险，并探索速释颗粒等可直接推注的新剂型，减少对粉碎操作的依赖。在规范说明书方面，应在用法用量项下，设立肠内管给药独立章节，系统说明适用管型、分散体积、冲管水量及稳定性数据，并配套补充图示化操作流程，提升临床执行的准确性与一致性。通过上述多层次标准化建设，构建起覆盖研发、审评与临床使用的肠内管给药技术体系，才能真正实现该给药途径从经验操作向规范应用的转化。上述标准化举措的落实，将为肠内管给药的广泛应用提供坚实的技术支撑，推动该领域实现更高水平的科学化与规范化。

参考文献：

[1] 郭雅乐，李军文，王红彦，等. 脑卒中后吞咽功能障碍患者早期肠内营养支持的研究进展 [J]. 现代临床医学，2024, **50**(1): 59-62.

[2] 杨 光，张 静. 肠内营养 [M]. 1 版. 北京：人民卫生出版社，2000, 3-4.

[3] FDA. Oral drug products administered by enteral feeding tube: *in vitro* testing and labeling recommendations [EB/OL]. (2022-12-01) [2025-01-01]. https://www.fda.gov/media/149688/download.

[4] EMA. Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers [EB/OL]. (2025-02-22) [2025-02-27]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药口服制剂经肠内营养管给药体外对

比研究技术指导原则》的通告（2025年第1号）[EB/OL]. [2025-04-01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b08545d339345358d423880f87a6c4b8.

[6] FDA. Draft guidance on esomeprazole strontium [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Esomeprazole%20Strontium_draft_Oral%20cap%20DR_RLD%20202342_RC07-18.pdf.

[7] FDA. Draft guidance on esomeprazole strontium [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Esomeprazole%20magnesium_oral%20DR%20suspension_NDA%20021957%20and%20022101_RV11-17.pdf.

[8] FDA. Draft guidance on lansoprazole [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Lansoprazole_draft_Oral%20cap%20DR_RLD%2020406_RC07-18.pdf.

[9] FDA. Draft guidance on pantoprazole sodium [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Pantoprazole%20sodium_oral%20DR%20suspension_NDA%20022020_RV11-17.pdf.

[10] FDA. Draft guidance on dexlansoprazole [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Dexlansoprazole_oral%20DR%20capsule_NDA%20022287_RV11-17.pdf.

[11] FDA. Draft guidance on dexlansoprazole [EB/OL]. [2024-10-23] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Dexlansoprazole_orally%20disintegrating%20DR%20tablet_NDA%20208056_RV11-17.pdf.

[12] FDA. Draft guidance on apixaban [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202155.pdf.

[13] FDA. Draft guidance on rivaroxaban [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022406.pdf.

[14] FDA. Draft guidance on edoxaban tosylate [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_206316.pdf.

[15] FDA. Draft guidance on ticagrelor [EB/OL]. [2024-12-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022433.pdf.

[16] FDA. Draft guidance on morphine sulfate [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_019516.pdf.

[17] FDA. Draft guidance on oxycodone hydrochloride [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_208090.pdf.

[18] FDA. Draft guidance on duloxetine hydrochloride [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_212516.pdf.

[19] FDA. Draft guidance on naloxegol oxalate [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Naloxegol%20oxalate_oral%20tablet_NDA%20204760_RV11-17.pdf.

[20] FDA. Draft guidance on cysteamine bitartrate [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_213491.pdf.

[21] FDA. Draft guidance on cysteamine bitartrate [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Cysteamine%20bitartrate_oral%20DR%20capsule_NDA%20203389_RV11-17.pdf.

[22] FDA. Draft guidance on carglumic acid [EB/OL]. [2024-12-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022562.pdf.

[23] FDA. Draft guidance on baclofen [EB/OL]. (2024-02-15) [2024-10-23]. https: //www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_215422.pdf.

[24] FDA. Draft guidance on sodium phenylbutyrate; taurursodiol [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_216660.pdf.

[25] FDA. Draft guidance on uridine triacetate [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_208159.pdf.

[26] FDA. Draft guidance on riluzole [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_209080.pdf.

[27] FDA. Draft guidance on baricitinib [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_207924.pdf.

[28] FDA. Draft guidance on vandetanib [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022405.pdf.

[29] FDA. Draft guidance on edaravone [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_215446.pdf.

[30] FDA. Draft guidance on ruxolitinib phosphate [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202192.pdf.

[31] FDA. Draft guidance on sodium polystyrene sulfonate

[EB/OL]. [2024-10-23]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_087859. pdf.

[32] FDA. Draft guidance on gefitinib [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_206995. pdf.

[33] FDA. Draft guidance on osimertinib mesylate [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_208065. pdf.

[34] FDA. Draft guidance on ranolazine [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_216018. pdf.

[35] FDA. Draft guidance on maribavir [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_215596. pdf.

[36] FDA. Draft guidance on brincidofovir [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_214460. pdf.

[37] FDA. Draft guidance on baloxavir marboxil [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_214410. pdf.

[38] FDA. Draft guidance on linaclotide [EB/OL]. [2024-10-23]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202811. pdf.

[39] 唐 谦, 郭艳超, 周 璐, 等. 利伐沙班片经鼻胃管给药方式的体外试验研究 [J]. 药学与临床研究, 2022, **30**(1): 55-57.

[40] 陈 思, 石 靖. 口服固体仿制药经鼻胃管给药体外对比研究的思考 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, **47**(7): 508-513.

[41] 萧惠来. FDA“经肠内饲管给药的口服药品：体外试验和说明书建议”指导原则介绍 [J]. 药物评价研究, 2021, **44**(9): 1843-1851.

[42] 金佳敏, 俞 超, 崔冬冬, 等. 鼻肠管失功的影响因素及干预策略的研究进展 [J]. 现代临床护理, 2024, **23**(9): 82-88.

[43] SWEDROWSKA M, INGHAM S, TOMLIN S, *et al*. Recommendations for crushing Circadin® (melatonin) tablets for safe and reliable delivery via pediatric nasogastric tubes [J]. *Int J Pharm*, 2021, **594**: 120151.

[44] SONG Y, WANG X L, PERLSTEIN I, *et al*. Relative bioavailability of apixaban solution or crushed tablet formulations administered by mouth or nasogastric tube in healthy subjects [J]. *Clin Ther*, 2015, **37**(8): 1703-1712.

[45] BURY D, WOLFS T F W, TER HEINE R, *et al*. Pharmacokinetic investigations of isavuconazole in paediatric cancer patients show reduced exposure of isavuconazole after opening capsules for administration via a nasogastric tube [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, **78**(12): 2886-2889.

[46] 李瑶瑶, 范 苗, 朱素燕, 等. 包衣药物经鼻饲给药的风险控制及合理使用 [J]. 中国临床药学杂志, 2022, **31**(3): 235-240.

[47] SHAH S A, SANDER S, COLEMAN C I, *et al*. Delivery of esomeprazole magnesium through nasogastric and gastrostomy tubes using an oral liquid vehicle as a suspending agent *in vitro* [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, **63**(19): 1882-1887.

[48] SPILIOS M, ALTSHULER J, RADPARVAR S. Safety and feasibility of crushing sevelamer tablets for enteral feeding tube administration [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, **46**(2): 369-372.

[49] CARABALLO M L, DONMEZ S, NATHAN K, *et al*. Compounded apixaban suspensions for enteral feeding tubes [J]. *Hosp Pharm*, 2017, **52**(7): 478-482.

[50] 李瑶瑶, 范 苗, 朱素燕, 等. 包衣药物经鼻饲给药的风险控制及合理使用 [J]. 中国临床药学杂志, 2022, **31**(3): 235-240.

[51] 杜玫洁, 王 颖, 何 梅, 等. 经饲管给药规范性实践障碍因素及干预策略的研究进展 [J]. 中华急危重症护理杂志, 2023, **4**(1): 92-96.

[52] CHIU J W, CHAN K, CHEN E X, *et al*. Pharmacokinetic assessment of dacomitinib (pan-HER tyrosine kinase inhibitor) in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA SCCHN) following administration through a gastrostomy feeding tube (GT) [J]. *Invest New Drugs*, 2015, **33**(4): 895-900.