

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

一、概述

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。肠内管一般包括鼻胃管 (Nasogastric Tube)、鼻十二指肠管 (Nasoduodenal Tube)、胃造口术管 (Gastrostomy Tube)、空肠造口术管 (Jejunostomy Tube) 等。

通过肠内管给药的药品, 应保证给药剂量的准确性以确保药物达到预期的安全性和有效性。目前, 经肠内管给药的仿制药一般不要求针对该给药途径进行专门的生物等效性试验, 对于此类仿制药通常采用体外对比研究来替代肠内管给药途径的 BE 试验。为完善经肠内管给药的化学仿制药口服制剂研究和申报的技术要求, 现参考各国监管机构相关技术要求并结合国内仿制药研发与生产现状, 制定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, 为经肠内管给药的口服药物 (溶液型产品除外) 体外试验的设计、实施以及结果评价提供技术建议。当参比制剂说明书中有肠内管给药的相关描述时, 仿制药企业可参考本指导原则开展肠内管给药的体外对比研究, 以支持仿制药使用中可以采用拟定的肠内管给药途径。本指导原则适用剂型包括但

不限于颗粒剂、散剂、混悬剂、胶囊剂和片剂。

该指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学研究的进展，该指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、体外试验建议

2.1 体外对比试验设计应考虑的问题

2.1.1 处方工艺设计

仿制药的处方工艺是关键质量属性评价的基础，也是肠内管给药体外对比试验设计的依据，进行体外试验设计时，应充分考虑产品特点，如与参比制剂的差异、是否有不溶性成分存在、药品分散液粒径大小及药物与肠内管是否存在相互作用等，以保证试验设计的合理性。对于与参比制剂差异较大的仿制药，以及已知含有不溶性成分的固体口服剂型等，可能需要提供更多的证据，证明经肠内管给药的适宜性和（或）相容性。

2.1.2 操作方法和取样时间点选择

体外对比试验通常可根据参比制剂说明书中描述的方法进行操作，在分散介质中分散仿制制剂（T）和参比制剂（R），在0时间点和按照药品说明书规定的最大允许保持时间点进行相关的体外对比研究。当说明书中规定在制备后立即给药时，一般应选择0 min和15 min两个药品分散液保持时间点，进行体外对比研究。

2.1.3 研究样品选择

所有体外对比试验，都应使用在效期内的样品进行，研究批次通常应采用代表性批次样品（如生物等效性批次），同时应考虑样品批内和批间的变异性。对于可能存在较大变异的产品，应考虑增加样品量，鼓励采用多批样品进行试验。一般每批次样品不少于 12 个制剂单位。

同时，应考虑药品制剂的规格和给药剂量，选择形成闭塞/堵塞风险最高的制剂规格进行试验，可根据风险必要时进行全规格研究。

2.1.4 肠内管选择

肠内管的差异主要包括材质、尺寸、设计等方面，这些差异可能会影响肠内管的直径、通过肠内管的物质的流动性及药物与肠内管的吸附性等，所以应当根据产品特点和临床使用情况进行风险评估，选择形成闭塞/堵塞风险最高的肠内管进行研究，并提供肠内管的选择依据。

体外对比研究通常可选择 2~3 种常见材质（如聚氨酯、聚氯乙烯和硅橡胶等）、较小的管径（如 8 Fr¹或 12Fr 等）和风险较高的设计；如参比制剂说明书或相关文献推荐了肠内管的具体信息，如管型[如鼻胃管（NG）、胃造口术管（G）等]或尺寸（如 10~16Fr）等，那么体外对比研究应选择其推荐的肠内管；如制剂的用法用量涉及特殊人群，也应纳入试

¹ Fr: French 的缩写，外管径的法式单位，3 Fr=1 mm

验设计的考虑范围（如新生儿一般可采用 4-6Fr 的小尺寸管等）。

可以根据回收率结果和输送过程中的现象、pH 值变化趋势等进行评估，至少采用一种材质和设计的肠内管开展粒度分布、溶出度、耐酸性等体外对比研究。

2.1.5 分散介质选择

根据参比制剂说明书，试验一般需要采用特定的分散介质（如水、苹果汁、牛奶和液体营养补充剂等）进行，分散介质的性质可能因品牌或配方而出现差异，包括成分、pH 值、浓度等。因此，应对分散介质的潜在变化而产生的影响进行必要的评估。原则上，应首选参比制剂说明书推荐的分散介质进行研究。

一般情况下，使用的分散介质为水。不同类型水（如蒸馏水、无菌水和其他类型的水）的 pH 值可能在 5.5 ~ 8.5 之间变化。当使用水作为分散介质时，分散介质的 pH 值可能会对肠溶包衣的完整性或调释产品的溶解性产生影响。因此，在这种情况下，即使参比制剂说明书已规定使用特定类型的水作为分散介质，仍建议体外对比试验使用不同 pH 值（如 pH 5.5、7.0、8.5）的水进行。

在个别情况下，参比制剂说明书中可能会选择非水的分散介质（如果汁等），此时应根据参比制剂说明书进行试验设计，并提供分散介质的选择依据。

2.2 体外对比研究项目建议

应针对仿制药的产品特性进行风险评估，根据风险评估结果确定需要的研究项目，并合理开展体外对比研究试验。体外对比研究项目通常包括回收率、沉降体积和再分散性、在指定分散介质的使用中稳定性及粒度分布等。

下文所述主要为各个研究项目的试验目的、推荐的操作方法、可接受标准及注意事项等，如使用其它方法，需提供其它方法的选择依据。

2.2.1 回收率试验

试验目的：回收率试验目的是确定当按照产品说明书中规定或建议的方法制备并给药时，药物成功通过肠内管的剂量百分比。

推荐的操作方法：在规定的分散介质中制备药品分散液，配合使用注射器和相应的肠内管，将制备的药品分散液移入容器中后，在规定的时间内进行回收率测定。具体方法可参考如下：①按照肠内管生产商的说明准备肠内管；②按照参比制剂说明书中的操作规程，在分散介质中制备药品分散液，并采用适当的方式进行操作，直至药品完全分散，无可见的超过管径的颗粒；③将药品分散液转移到注射器中，将注射器与肠内管连接，然后使用注射器柱塞将药品分散液经由注射器和肠内管推入收集容器中；④从肠内管上取下注射器，吸取适量的分散介质冲洗注射器和肠内管；⑤采用经验证的

分析方法检测规定时间肠内管出口处的药物量相对于仿制制剂(T)和参比制剂(R)初始剂量的回收率。应当计算 T/R 回收率比以及 T/R 回收率比的 90%可置信区间 (confidence interval, 下文简写为 CI)。

可接受的标准: 一般情况下, 仿制制剂回收率/参比制剂回收率之比的 90% CI 在 10%范围内, 即 0.90~1.10。如超出范围, 应结合参比制剂的研究情况进一步论证。同时, 需目视观察, 药品分散液不应发生明显黏连, 经过肠内管后, 肠内管及注射器中均不应出现残留黏壁及堵管现象, 通过肠内管后也不应出现黏连现象。

注意事项: 应目视检查肠内管和注射器, 并记录任何聚集、堆积、堵塞或其他观察结果, 应在试验前、中和后, 提供注射器和肠内管内容物的代表性视频或照片; 如果 1 种药品在 24h 内多次给药, 应模仿拟定的给药方案, 并记录每次给药后的药物回收率 (应使用同一管进行连续给药回收率研究)。

2.2.2 沉降体积和再分散性试验

试验目的: 药品中的不溶性成分可能沉降, 从而增加堵塞的风险。沉降体积试验目的是评估药品在肠内管中的沉降程度; 再分散性试验目的是确定沉降固体是否可以再分散给药。

沉降体积试验推荐的操作方法: 为方便操作, 可使用注

射器代替肠内管进行该试验。具体方法可参考如下：①按照“回收率试验”操作方法制备药品分散液；②将注射器垂直于实验台放置，尖头朝上，然后立即记录沉降高度（0min）；③在规定的放置时间记录样品的沉降高度。

再分散性试验推荐的操作方法：用于沉降体积试验的注射器可用于试验再分散性，在规定的保持时间后，通过振摇来确定沉降固体是否可以再分散给药。

可接受的标准：一般情况下，仿制制剂的沉降程度应与参比制剂相当；放置后若有沉淀物，经振摇应易再分散；同时，药品分散液不应发生明显黏连，注射器中不应出现残留黏壁及堵管现象。

注意事项：应提供试验产品的定性描述（如颗粒是否聚集、是否有黏附在注射器壁上的颗粒）；在整个试验过程中，应以不同的间隔，拍摄注射器内容物的代表性照片；可利用注射器上的刻度记录沉降高度，提供定性描述。

2.2.3 在指定分散介质的使用中稳定性试验

试验目的：如果参比制剂说明书中明确规定了药品分散液在肠内管给药前的保存时限，则应进行使用中稳定性研究。使用中稳定性研究结果为药品分散液在拟定贮存条件及拟定保存期限内的理化稳定性提供保证。

推荐的操作方法：使用中稳定性的具体操作方法参照参比制剂说明书进行，在拟定的分散介质和拟定的时间间隔，

考察拟定贮存条件下与药品分散液物理和化学稳定性相关的关键质量属性。

可接受的标准：各考察指标均应符合质量标准要求或与参比制剂相当。

注意事项：对于药品分散后、给药前室温下超过 4 h 或冷藏超过 24 h 的延长保存时间，使用中稳定性应包括微生物学研究，以支持拟定的贮存条件和贮存时限。

2.2.4 粒度分布试验

试验目的：粒度是影响给药过程中药物通过肠内管的关键因素，粒度分布试验可预测肠内管被堵塞的风险。

推荐的操作方法：按照回收率中的方法制备药品分散液并通过肠内管模拟输送，在药品分散液通过肠内管输送前后，测定其粒度分布。

可接受的标准：一般情况下，仿制制剂的粒度分布趋势应与参比制剂相当。如不一致应提供充分依据。

注意事项：粒度分布测定方法需经验证，以确保其重现性和灵敏度，一般应提供 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 水平下的粒径数据。

2.2.5 肠溶衣药品的耐酸性试验

试验目的：应对具有肠溶衣的药品进行耐酸性试验，耐酸性试验目的是确保肠溶制剂在经肠内管给药期间肠溶衣的完整性。

推荐的操作方法：按照回收率中的方法制备药品分散液

并通过肠内管模拟输送，在肠内管出口处收集样品，然后测定样品在酸性条件（质量标准中规定的酸性介质，一般持续1~2 h）下的释放情况。

可接受的标准：一般情况下，释放到酸性介质中的药物百分比，应符合药品质量标准中规定的合格标准，且耐酸力应与参比制剂相当。

注意事项：如果原料药不耐酸，应当考虑其降解的可能性；一般情况下，压片后包肠溶衣的产品不适合肠内管给药，因为压碎分散药物可能会破坏肠溶衣功能。

2.2.6 缓释制剂溶出度试验

试验目的：应对缓释制剂进行溶出度试验，证明缓释制剂经肠内管给药后不影响药物的释放行为。

推荐的操作方法：按照回收率中的方法制备药品分散液并通过肠内管模拟输送，在肠内管出口处收集样品，使用质量标准中规定的试验条件，在质量标准规定的时间点测定释放的药物量。

可接受的标准：应符合药品质量标准要求。

2.3 其他注意事项

在进行肠内管给药后的体外对比研究时，应描述试验条件，包括：试验样本量和所用参比制剂信息等。

应详细记录体外对比试验的操作细节，包括但不限于：

(1) 分散介质，如水的类型、液体食物类型或果汁品牌等；

(2) 分散介质体积和温度; (3) 从分散到经肠内管给药之间的保持或浸泡时间; (4) 根据建议的给药说明, 通过肠内管可能的给药次数 (如每天 1 次、每 4 小时 1 次等); (5) 关于药品制备和分散方法的详细信息 (例如压碎、混悬、溶解、振摇方法等), 包括用于制备或分散的任何装置; (6) 分散前介质的 pH 值及药品分散液在初始分散和通过肠内管输送后的 pH 值 (可根据风险分析确定样本量); (7) 给药前、后使用的冲洗量; (8) 使用的管子和注射器 [例如, 材质、品牌、内外管直径、管子长度、孔眼数量、有无气囊等]; (9) 肠内管保持的位置和注射器保持的位置 (例如, 水平、垂直等); (10) 每个试验的方法、分析地点和试验日期。

应提交所用分析方法的详细方法学验证报告, 以证明其适用于预期目的; 应提交每个试验的单独数据、平均值、标准差和变异系数 (CV); 应分析数据, 包括任何离群点和异常结果, 并说明数据是否符合合格标准; 应在适当的时候使用统计分析方法, 进行试验结果数据分析, 并说明是否符合合格标准; 应提交代表性照片或视频来支持观察现象和结果。

三、参考文献

1、FDA. Guidance for Industry Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube: In Vitro Testing and Labeling Recommendations

2、FDA. Guidance for Industry Bioequivalence Requirements for Solid Oral Generic Drugs Labeled for Sprinkle

or via Enteral Feeding Tubes

3、FDA. Draft Guidance on Lansoprazole Delayed-Release Orally Disintegrating Tablet.等

4、FDA. Guidance for Industry BIOEQUIVALENCE SUMMARY TABLES FOR IN VITRO FEEDING TUBE TESTING.

5、FDA. Guidance for Industry Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle.

6、《中国药典》2020年版四部通则 0123 口服溶液剂 口服混悬剂 口服乳剂.

7、EMA. Quality of medicines questions and answers: part 2. Administration of oral immediate release medicinal products through enteral feeding tubes.