

# 糖电解质类输液产品清洁验证检测方法研究

李正艳\*, 张轻轻(中国大冢制药有限公司新品研发中心, 天津 300382)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0009-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.03

**摘要** 目的:对糖电解质类输液产品的生产线建立科学有效的清洁验证及清洁检测方法,保证清洁效果,避免药液交叉污染。方法:以混合糖为电解质糖类的代表产品,确定活性成分中总有机碳和总氯量(氯化物)的残留限度,建立其清洁检测方法并进行验证试验。结果:总有机碳和总氯量残留最低限度标准分别为1 340  $\mu\text{g/L}$ 、0.039  $\mu\text{g/ml}$ (不得出现混浊)。总有机碳法检测限为76.58  $\mu\text{g/L}$ ,定量限为232.07  $\mu\text{g/L}$ ,响应值在335~2 680  $\mu\text{g/L}$ 范围内线性相关性良好( $r=0.999\ 8$ ),平均回收率为98.31%( $\text{RSD}=2.31\%$ , $n=3$ );总氯法专属性、耐用性均符合要求。批量生产后3次验证试验结果表明各取样位置淋洗水中总有机碳量均低于206  $\mu\text{g/L}$ ,无混浊现象。结论:总有机碳法和氯化物鉴别法相结合的方法能够很好地检测设备的清洁情况,适用于混合糖电解质注射液类产品生产洗净后残留物的检测。此类方法可以推广到其他糖电解质类输液产品的清洁验证中,避免了对多组分产品一对一分别建立检测方法的烦琐步骤,同时也避免了残留项漏检,降低了产品交叉污染的风险度,提高了药品的安全性。

**关键词** 糖电解质类输液;总有机碳;氯化物;清洁验证;检测方法

## Cleaning Validation Methodology of Sugar and Electrolyte Infusion

LI Zheng-yan, ZHANG Qing-qing(New Product R & D Center, China Otsuka. Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300382, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish scientific and effective cleaning validation and detection method, and to guarantee cleaning effect in order to avoid cross contamination in process. **METHODS:** Coupling sugar was chosen as a typical representative of sugar and electrolyte infusion. The limits of residual total organic carbon (TOC) and chlorine in active component were determined, and cleaning method and validation test were established. **RESULTS:** The limits of residual TOC and chlorine were 1 340  $\mu\text{g/L}$  and 0.039  $\mu\text{g/ml}$  (turbidity not be allowed). The detection limit of TOC was 76.58  $\mu\text{g/L}$ , and the quantification limit was 232.07  $\mu\text{g/L}$ . The linear range of response value were 335-2 680  $\mu\text{g/L}$  ( $r=0.999\ 8$ ) with an average recovery of 98.31% ( $\text{RSD}=2.31\%$ ,  $n=3$ ); in the chlorine analysis method, both the specificity and durability were concordant with the standard. After volume production, results of 3 times of validation tests showed that the amount of TOC in rinse water of sample sites were lower than 206  $\mu\text{g/L}$  without turbidity. **CONCLUSIONS:** TOC analysis combined with chlorine identification can reflect the cleaning condition of equipments, suitable for the detection of residual substance after the production of coupling sugar and electrolyte infusion. The method can be applied for cleaning validation of other sugar and electrolyte infusion, and avoiding onerous steps that one-for-one detection methods established for various components and the miss of residual detection, reducing the risk of cross contamination and improving the safety of drugs.

**KEYWORDS** Sugar and electrolyte infusion; Total organic carbon; Chlorine; Cleaning validation; Detection method

输液是指通过静脉滴注输入体内的体积在100 ml以上的大剂量注射剂,由于其用量和给药方式与普通剂型不同,输液生产后的清洁验证要求必须消除活性成分的交叉污染,保证人体的用药安全。但是,对于目前多组分输液产品,如混合糖电解质注射液等,其活性成分复杂,很难根据溶解性质选择具有代表性的清洗标的物作为清洗彻底与否的判定标准。一旦活性成分清洗不彻底,就会残留在生产线设备和管路中,造成交叉污染,给临床用药带来风险。故对含多种活性成分的输液产品的生产线(如调配、灌装设备及管路)建立科学有效的清洁验证及清洁检测方法是生产安全的输液产品的首要保证<sup>[1]</sup>。

目前,清洁验证的常用检测方法有高效液相色谱法、紫外吸收光谱法、气相色谱法、滴定法等,一般仅能对多组分产品中某一种或者某一类成分进行定量检测,不能检测其他成分。而总有机碳检测法为非专属性方法,能对所有含碳的有机物产生响应,因此,可以将制剂中的有机成分视为一个整体,建立统一的检测方法,避免不同成分需要建立不同检测方法的弊端。

\*工程师,硕士。研究方向:输液新品的开发。E-mail:lizhy@chinaotsuka.com.cn

电解质糖类输液产品的活性成分主要为有机成分(葡萄糖、果糖等)和电解质类(氯化钠、氯化钾等),故笔者以混合糖电解质注射液为例,进行3批清洁工艺验证,清洁检测方法采用总有机碳分析方法检测处方中的有机成分,采用总氯量(氯化物)的分析方法检测电解质类,期待能简化目前多组分生产线的清洁工作。清洁验证的取样过程以淋洗水法为主,根据混合糖处方中主要活性成分的含量计算得到淋洗水中总有机碳和总氯量的残留限,并对其进行验证。

## 1 材料

### 1.1 仪器

GE Sievers900型总有机碳分析仪(美国通用电气GE公司)。

### 1.2 药品与试剂

蔗糖标准品(批号:111507-201303,纯度:99.8%)、1,4-对苯醌标准品(批号:101197-201202,纯度:100.0%)均来源于中国食品药品检定研究院;注射用水、混合糖电解质注射液(主要成分及含量见表1;2012年10月份验证3批:1210-1、1210-2、1210-3,规格:均为500 ml)均为自制。

## 2 活性成分中所含清洁标的物的比率

根据日本原研产品混合糖电解质注射液处方<sup>[9]</sup>得知:(1)活性成分中含有氯化钠、氯化镁、氯化钙,均在水中易溶,这3种物质均含氯离子,因此考虑用氯化物鉴别的方法检测氯化物的残留;(2)混合糖电解质输液药物活性成分中的醋酸钠、葡萄糖、木糖醇及果糖均为含碳化合物,糖类成分不易清洗,并且含量远高于其他成分,因此考虑采用总有机碳分析仪通过检测清洗水中总有机碳含量的方法检测5种物质的残留。通过对混合糖电解质注射液中所有原辅料物理性质和清洁难易度进行风险评估,最终选取以上最能代表生产线清洁效果的7种原辅料作为清洁标的物,建立清洁方法学,从而保证产品最终的清洗效果。

根据混合糖电解质注射液的处方和各成分的剂量以及分子质量计算得到产品活性成分中所含总有机碳量和总氯量的比率,见表1。

表1 混合糖电解质注射液处方中含总有机碳量和总氯量分析数据

Tab 1 Analysis data of TOC and chlorine in coupling sugar and electrolyte infusion prescriptions

活性成分	清洁难易度	剂量,g/L	分子式	分子质量	总有机碳量,g/L	总氯量,g/L
氯化钠	易清洁	1.46	NaCl	58.44		0.886
氯化镁	易清洁	0.51	MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	203.30		0.178
氯化钙	易清洁	0.37	CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	147.01		0.178
醋酸钠	易清洁	0.82	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> NaO <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	136.08	0.145	
木糖醇	较难清洁	15	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	152.15	5.915	
葡萄糖	较难清洁	60	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	180.16	23.979	
果糖	较难清洁	30	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	180.16	11.989	
硫酸锌	易清洁	0.001 4	ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	287.58		
磷酸氢二钾	易清洁	2.28	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	174.18		
总量		110.44			42.028	1.242

### 3 淋洗水中总有机碳和总氯量允许残留限值的确定

#### 3.1 设备表面最大允许化学残留量的计算

3.1.1 10 μg/ml 限度计算法<sup>[3]</sup>。以残留物质量浓度为10 μg/ml 作限度,即上一批药品残留在设备中的活性成分全部溶解到下一批产品中的质量浓度不得大于10 μg/ml。假设下一批产品最小生产批量4 000 L,则最大可接受的化学残留量(mg)=10(μg/ml)×4 000(L)=40 000 mg。

3.1.2 日治疗剂量限度计算法<sup>[4]</sup>。依据日治疗量的1/1 000 计算得出设备最大允许化学残留量(MACO,mg),即:

$$MACO = MSD_x \times MBS / (1\ 000 \times SF \times MDD_y) \times 10^6 \dots\dots (1)$$

式中,MSD<sub>x</sub>、MDD<sub>y</sub>分别为上一批产品最小日治疗剂量(g)、下一批产品最大日治疗剂量(g),本试验均以500 ml规格输液计;MBS为被污染的最小批量(kg),本试验以4 000 kg计;SF为安全系数,通常用1 000来计算;10<sup>6</sup>为mg与kg的换算因子。由此得本试验中MACO为4 000 mg。

据此可知,以10 μg/ml为限度标准,MACO为40 000 mg;以日治疗剂量的1/1 000为限度标准,MACO为4 000 mg。选择二者中较小的允许的残留量作为最终限度标准,因此以标准日治疗剂量的1/1 000为残留接受标准,即设备允许的MACO为4 000 mg。

#### 3.2 淋洗水中检测残留限的确定<sup>[9]</sup>

3.2.1 淋洗水中活性成分总量检测残留限的确定。淋洗水中活性成分总量检测残留限(L<sub>d</sub>,μg/ml)按下式计算:

$$L_d = MACO \times (S/S_T) / V \dots\dots (2)$$

式中,S为设备面积(cm<sup>2</sup>);S<sub>T</sub>为设备总面积,本试验取250 000 cm<sup>2</sup>;V为淋洗水使用量(L)。

3.2.2 淋洗水中总有机碳和总氯量残留限的确定。根据式(2),按下式计算淋洗水中总有机碳残留限(L<sub>TOC</sub>,μg/L):

$$L_{TOC} = L_d \times \eta_c \dots\dots (3)$$

式中,η<sub>c</sub>为活性成分中总有机碳百分比(%)。

根据式(2)按下式计算淋洗水中总氯量残留限(L<sub>Cl</sub>,μg/ml):

$$L_{Cl} = L_d \times \eta_{Cl} \dots\dots (4)$$

式中,η<sub>Cl</sub>为活性成分中总氯量百分比(%)。

淋洗水中总有机碳和总氯量允许残留限推算过程见表2。

表2 淋洗水中总有机碳和总氯量允许残留限  
Tab 2 Allowable residual limit of TOC and chlorine in rinse water

设备名称	S,cm <sup>2</sup>	V,L	L <sub>d</sub> ,μg/ml	L <sub>TOC</sub> ,μg/L	L <sub>Cl</sub> ,μg/ml
调配罐	223 000	1 000	3.568	1 358	0.040
调配罐送液管路	16 000	34	7.529	2 866	0.084
充填机及充填管线	11 000	50	3.520	1 340	0.039

由表2可知,按最低残留限值进行统一控制,各管线总有机碳残留最低限为1 340 μg/L,因此清洁水总有机碳量检测结果不得超过此值;各管线总氯量残留最低限为0.039 μg/ml,因此检测标准应当低于此值,根据2010年版《中国药典》灭菌注射用水氯化物项下标准<sup>[5]</sup>,对清洁效果提出更高要求,即不得出现浑浊。

### 4 总有机碳和总氯量测定的方法学考察

对清洁验证残留限值,即清洁水中总有机碳量检测结果不得超过1 340 μg/L、各管线总氯量残留应当低于0.039 μg/ml 分别进行方法学验证试验。

#### 4.1 总有机碳法方法学验证

试验方法:取各考察方法项下供试液40 ml,连续3次重复测量,放弃第1次数据,平均后得到样品总有机碳值。

4.1.1 系统适用性试验。2010年版《中国药典》规定用易氧化物标准品和难氧化物标准品来考察仪器的氧化能力和检测能力,确认仪器的系统适用性。通常采用蔗糖作为易氧化有机物标准品,1,4-对苯醌作为难氧化有机物标准品。按规定制备各自的标准溶液,在总有机碳测定仪上分别测定,以考察所采用方法的氧化能力和仪器的系统适用性<sup>[6]</sup>。

标准液配制:分别配制含碳质量浓度为500 μg/L的蔗糖标准液和含碳质量浓度为500 μg/L的1,4-对苯醌标准液。

分别取高纯水、蔗糖标准液、1,4-对苯醌标准液进样分析,得到总有机碳响应值。根据2010年版《中国药典》标准按下式计算<sup>[5]</sup>,结果见表3。

$$r = \frac{r_{ss} - r_w}{r_s - r_w} \times 100\% \dots\dots (5)$$

式中,r为响应效率(%);r<sub>ss</sub>为1,4-对苯醌标准液的响应值(μg/L);r<sub>w</sub>为高纯水的空白响应值(μg/L);r<sub>s</sub>为蔗糖标准液的响应值(μg/L)。

表3 系统适用性试验结果

Tab 3 Results of system suitability test				
试验次数	1,4-对苯醌标准液r <sub>s</sub> ,μg/L	蔗糖标准液r <sub>s</sub> ,μg/L	高纯水r <sub>w</sub> ,μg/L	r,%
1	562	543	57.6	103.9
2	573	567	63.2	101.2

表3结果显示,r达到85%~115%,表明所用总有机碳检测仪系统适用性符合要求,即仪器适用于总有机碳检测。

4.1.2 专属性考察。总有机碳法的专属性考察是以不含碳空白溶液进行分析,其检测结果在100 μg/L以下。

不含碳空白溶液配制:根据混合糖电解质注射液的处方配制只含有氯化钠、氯化镁、氯化钙、硫酸锌、磷酸氢二钾的空

白溶液。结果总有机碳响应值为 55.4  $\mu\text{g/L}$ , 表明符合专属性要求。

4.1.3 线性关系考察。总有机碳法供试液的制备: 配制含碳质量浓度为 2 680  $\mu\text{g/L}$  的蔗糖标准原液。取适量标准原液, 再分别配制含碳质量浓度为 0 (0)、25% (335  $\mu\text{g/L}$ )、50% (670  $\mu\text{g/L}$ )、100% (1 340  $\mu\text{g/L}$ )、150% (2 010  $\mu\text{g/L}$ ) 和 200% (2 680  $\mu\text{g/L}$ ) 的供试液。

测定方法: 取各质量浓度样品分别使用总有机碳分析仪分析。将含碳质量浓度对总有机碳测定值作线性拟合, 即以蔗糖标准液含碳质量浓度为横坐标 ( $x$ ), 以总有机碳测定值为纵坐标 ( $y$ ) 进行线性回归, 得线性方程:  $y=1.010 9x+40.145$  ( $r=0.999 8$ )。表明在蔗糖标准液含碳质量浓度为 335~2 680  $\mu\text{g/L}$  时, 总有机碳测定值与含碳质量浓度有良好的线性关系。

4.1.4 检测限与定量限确定。以“4.1.3”项下线性回归方程的剩余标准偏差计算检测限和定量限<sup>[7]</sup>, 结果检测限 (DL) 和定量限 (QL) 分别为 76.58、232.07  $\mu\text{g/L}$ 。

4.1.5 准确度考察<sup>[6]</sup>。样品原液配制: 根据处方配制混合糖电解质注射液, 含碳质量浓度约 42.028  $\text{mg/ml}$ ; 配制 2 份含碳质量浓度理论值为 1 340  $\mu\text{g/L}$  的样品溶液。取样品溶液 40 ml 连续 3 次重复测量, 放弃第 1 次数据, 平均后得到样品总有机碳值。计算回收率, 结果分别为 98.0% ( $\text{RSD}=1.71\%$ ,  $n=3$ )、99.6% ( $\text{RSD}=1.17\%$ ,  $n=3$ ), 均在 95%~105% 范围内, 表明检测结果能够真实地反映清洁水中的含碳量, 符合准确度的要求。

4.1.6 溶液稳定性考察。方法同“4.1.5”项下。将样品溶液放置 1、12、24 h 后, 同法检测, 结果 RSD 分别为 1.71%、0.90% ( $n=3$ )。表明本品在常温条件下放置 24 h 稳定。

4.1.7 淋洗水冲洗回收率考察。样品原液配制: 根据处方配制混合糖电解质注射液, 含碳质量浓度约 42.028  $\text{mg/ml}$ 。取样品原液, 分别配制含碳质量浓度为 6.70、13.40、20.10  $\mu\text{g/ml}$  的混合糖电解质样品溶液。取 9 块 10  $\text{cm}^2$  的不锈钢块, 分别取每个质量浓度的样品溶液 1 ml 滴在一块钢板上, 每个质量浓度的溶液重复 3 次。待钢板上的溶液晾干之后, 用 10 ml 纯化水冲洗钢板表面, 将冲洗液进行总有机碳分析, 记录响应值, 计算回收率不得小于 50%, 每个浓度的 3 份样品测试结果的 RSD 不大于 20%<sup>[3]</sup>。结果低、中、高质量浓度的样品平均回收率分别为 99.07%、99.43%、96.43%, RSD 分别为 1.98%、2.77%、1.11% ( $n=3$ ), 总平均回收率为 98.31% ( $\text{RSD}=2.31\%$ ,  $n=3$ )。

## 4.2 氯化物检测方法学验证

试验方法: 取各考察方法项下供试液 50 ml, 加硝酸 5 滴与硝酸银试液 1 ml, 观察是否浑浊, 浑浊为阳性 (+), 不浑浊为阴性 (-)。

4.2.1 专属性考察。方法说明: 硝酸银法的专属性考察是考察混合糖电解质注射液处方中不含氯的原料是否会造成干扰。硝酸银法的专属性见“4.2.2”项下检测限试验。

4.2.2 检测限确定。方法说明: 通过不同质量浓度样品的测定, 找出能检测出的最低质量浓度, 即为其检测限。因在清洁验证方案清洁样品中氯化物残留限度低于 1  $\mu\text{g/ml}$ , 故起始测定质量浓度在 0.03  $\mu\text{g/ml}$  左右。

样品原液配制: 根据混合糖电解质注射液的处方配制含氯质量浓度约为 1.242  $\text{mg/ml}$  的标准原液; 取原液, 分别配制含氯质量浓度约为 1.2、0.6、0.06、0.03  $\mu\text{g/ml}$  的供试液。

不含氯空白溶液配制: 根据混合糖电解质注射液的处方配制只含有醋酸钠、木糖醇、葡萄糖、果糖、硫酸锌及磷酸氢二钾等的空白溶液。

经试验, 结果表明硝酸银法检测氯化物专属性良好, 检测限低于 0.03  $\mu\text{g/ml}$ 。因此, 根据 2010 年版《中国药典》灭菌注射用水质量标准氯化物项下标准, 对清洁效果提出更高要求, 即不得出现浑浊。

4.2.3 溶液稳定性考察。配制含氯约为 0.03  $\mu\text{g/ml}$  的样品溶液, 用氯化物检测方法检测; 另将此溶液放置 24 h 后再检测, 观察溶液现象。试验结果表明在 24 h 内药液未发生变化, 稳定性较好。

4.2.4 耐用性考察。配制含氯约为 0.03  $\mu\text{g/ml}$  的样品溶液, 改变所加试剂的量, 用氯化物检测方法检测, 考察耐用性。结果发现, 硝酸银试液用量在 1~1.2 ml 之间变动、硝酸滴量在 4 滴~6 滴范围之间变动时, 对试验现象无影响。

## 5 批量生产后清洁验证结果

根据“4.1”项下方法, 淋洗水总有机碳量验证试验结果见表 4。

表 4 淋洗水总有机碳量验证结果  
Tab 4 Validation results of TOC in rinse water

验证次数	取样位置	判定标准, $\mu\text{g/L}$	总有机碳量, $\mu\text{g/L}$	试验结果
1	调配罐底口	1 340	86.4	合格
	循环管线末端	1 340	118	合格
	过滤器末端	1 340	123	合格
	灌装管线末端	1 340	156	合格
2	调配罐底口	1 340	114	合格
	循环管线末端	1 340	134	合格
	过滤器末端	1 340	206	合格
	灌装管线末端	1 340	124	合格
3	调配罐底口	1 340	172	合格
	循环管线末端	1 340	186	合格
	过滤器末端	1 340	172	合格
	灌装管线末端	1 340	163	合格

根据“4.2”项下方法, 淋洗水氯化物 3 次验证试验结果均表明, 各取样位置 (调配罐底口、循环管线末端、过滤器末端、灌装管线末端) 均未见混浊现象, 即均合格。

## 6 分析与讨论

通过试验方法学验证, 确认使用总有机碳法和氯化物鉴别法二者相结合的方法对混合糖电解质注射液进行清洁验证是有效可行的。其中, 总有机碳法: 专属性良好; 检测限为 76.58  $\mu\text{g/L}$ , 低于液体制剂残留限, 能够满足正常洗净水试验的要求; 定量限为 232.07  $\mu\text{g/L}$ ; 溶液稳定性良好。氯化物鉴别法: 专属性、溶液稳定性及耐用性良好, 符合混合糖电解质注射液清洁验证中氯化物限度标准。因此, 总有机碳法和氯化物鉴别法相结合的方法能够很好地检测设备的清洁情况, 适用于混合糖电解质注射液类产品生产洗净后残留物的检测。此类方法可以推广到其他糖电解质类输液产品的清洁验证中, 避免了对多组分产品一对一分别建立检测方法的烦琐步骤, 同时也避免了残留项漏检, 降低了产品交叉污染的风险度, 提高了药品的安全性。

## 参考文献

- [1] 梁毅, 丁越. 药品生产设备清洁验证关键点的研究[J]. 中国药房, 2012, 23(33): 3 073.
- [2] 株式会社大塚制药工场. 日本大塚原研上市产品トリフリード注射液说明书[S]. 2008-03.
- [3] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 药品认证管理中心. 药品生产验证指南[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 197-200, 203.
- [4] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品 GMP

# 我国药物临床试验受试者保护问题研究

严康\*,沈爱玲<sup>#</sup>(南京中医药大学经贸管理学院,南京 210023)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0012-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.04

**摘要** 目的:促进药物临床试验受试者规范化管理,提出加强受试者保护的方法。方法:介绍国内外药物临床试验的发展趋势与我国药物临床试验中受试者保护的突出问题。结果与结论:我国药物临床试验市场潜力巨大,国外药物临床试验正逐渐向我国转移,我国受试者样本丰富且临床试验成本较低。但受试者保护存在诸多问题,如受试者在试验中处于弱势地位、需要承担巨大的风险、常易受到招募广告的误导、中途退出后权益得不到保证等。建议建立保护临床药物受试者权益的第三方组织,应用风险管理方法衡量受试者的风险受益比;伦理委员会应加强对药物临床受试者招募广告的审核,发挥研究者对受试者权益的保护作用等措施。

**关键词** 临床试验;受试者;保护

## Study on Subjects Protection of Drug Clinical Trials in China

YAN Kang, SHEN Ai-ling (School of Economic and Management, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the standardized management of the drug clinical trial subjects and put forward the methods to protect the subjects. METHODS: The development trend of domestic and foreign drug clinical trials were introduced, and the problems of the subjects protection of drug clinical trial in China were also introduced. RESULTS & CONCLUSIONS: Drug clinical trials market shows tremendous potential in China, and foreign drug clinical trials are transferring to our country gradually. There are abundant subject samples and less clinical trial cost in China. There are many problems in subject protection, such as the subjects are in a vulnerable position, bear high risk, and are easily misled by the recruitment advertisement, and right and interests are not guaranteed after dropping out of the trial, etc. It is suggested to establish the rights and interests protection mechanism of the third party, reasonably measure the venture-benefit ratio of the subjects by using risk management method, strengthen the supervision of drug clinical trials subjects recruitment advertisement by ethics committee, and play the role of the researchers protecting subjects and so on.

**KEYWORDS** Clinical trials; Subjects; Protection

近年来,药物临床试验正以40%的速度增长,超过60家跨国制药企业在我国开展药物临床试验;同时,国内制药企业也在逐步重视新药研发,越来越多的药物已进入临床试验阶段<sup>[1]</sup>。我国整个药物临床试验市场非常巨大,但在临床试验过程中面临的重大难题是怎样发现、招募和留住受试者,保证其能够顺利完成试验。目前,我国药物临床试验对受试者的管理状况显得较为混乱,尚未真正建立起有效保护受试者权益的机制,受试者处于弱势地位,侵害受试者权益的事件时有发生。受试者保护问题突出,致使受试者依从性差、脱落率高,由此导致药物临床试验进展缓慢,较多安全、有效的药物只得延迟上市。保护受试者权益,以受试者的健康为本,不仅符合《赫

尔辛基宣言-人体医学研究的伦理准则》的要求,也符合现代医学发展的趋势。为此,笔者通过介绍国内外药物临床试验的发展趋势,探究我国受试者保护存在的突出问题,并分析原因,提出加强受试者保护的方法。

### 1 国内外药物临床试验的发展趋势

#### 1.1 国外药物临床试验正逐渐向我国转移

研究显示,在美国进行的药物临床试验中,有86%的临床试验不能在预定时间内招募到符合入选标准的受试者,不能达到试验进度的要求,延期达1个月的占29%,延期达1~6个月之间的占52%,延期达6个月以上的占5%,真正按照试验进度要求准时达到入组人数的仅占14%<sup>[2]</sup>。试验进度延长,不



指南:质量管理体系[M].北京:中国医药科技出版社,2011:111-112.

[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:500、附录67.

\* 硕士研究生。研究方向:卫生法律与药事管理。E-mail: 964650941@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:卫生法律事务与药事管理。E-mail: lawyer\_shen@163.com

[6] Herbert JK, Bruce R. Validation of analytical methods used in cleaning validation[J]. *Journal of Validation Technology*, 2004, 10(3):219.

[7] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. ICH 质量管理文件汇编[S].北京:中国医药科技出版社,2010:56-58.

(收稿日期:2014-02-14 修回日期:2014-04-16)

(编辑:刘萍)