

我院临床试验用药品的管理体会[△]

孙成春^{1*},李朝武²,董玉波¹,吕伟伟¹,舒鹤¹,康长清¹(1.济南军区总医院药剂科,济南 250031;2.山东大学齐鲁医院药物临床试验机构办公室,济南 250012)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)17-1573-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.14

摘要 目的:探讨临床试验用药品的管理模式。方法:比较目前临床试验用药品的两种管理模式(专业管理药品与设立中心试验药房管理药品)的优缺点,并介绍我院建立中心试验药房管理试验用药品的做法和体会。结果与结论:两种管理模式各有利弊,但在我院的实践中,认为采用中心试验药房管理模式在对试验用药品的管理上更具有显著的优势,其可集中统一管理试验用药品,通过制定并不断完善相关管理制度,促进药物临床试验的规范开展和保障结果的可靠性。

关键词 中心试验药房;临床试验用药品;管理

Management Experience of Clinical Trial Drugs in Our Hospital

SUN Cheng-chun¹, LI Chao-wu², DONG Yu-bo¹, Lü Wei-wei¹, SHU He¹, KANG Chang-qing¹(1.Dept. of Pharmacy, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China; 2.Office of Drug Clinical Trial Institution, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss management model of clinical trial drugs. METHODS: 2 kinds of management models (professional drug management and centre trial pharmacy) for clinical trial drugs were compared in terms of disadvantage and advantage. The methods and experience of trial drugs management by centre trial pharmacy model were introduced by our hospital. RESULTS & CONCLUSIONS: There are own advantages and disadvantages in 2 management models. In the practice of our hospital, it is remarkably superior for model of centre trial pharmacy about management of trial drugs. Centre trial pharmacy model can achieve centralized management of trial drugs, which promotes the development of clinical trials and reliability of trial results.

KEY WORDS Centre trial pharmacy; Clinical trial drugs; Management

有间氯过氧苯甲酸、高碘酸、双氧水和过氧乙酸等。间氯过氧苯甲酸和高碘酸因其价格较高,试验中通常不采用;双氧水氧化时收率较低;高浓度的过氧乙酸存在氧化不稳定、使用不安全等缺点,也较少使用;在氧化过程中,氧化剂过多,易生成青霉素酮,氧化剂用量太少,则反应不完全。

笔者在酯化反应中发现溶剂中含水量的增加可使化合物A的收率明显降低,故要求试剂药品和溶剂要充分干燥。反应体系中的少量DMF可多次水洗除去,但仍有可能会有少量留在三氯甲烷中的可能性,因此溶剂的筛选还有待于探讨。在重结晶时对甲氧基苄氯不易除去,导致产品的纯度下降,考虑到青霉素G钾盐的水溶性较好,合成过程中使青霉素G钾盐过量,对甲氧基苄氯反应完全,过量的钾盐在水洗即可除去。选用甲醇进行重结晶时,产品析出快、完全,不需要进行二次重结晶,可明显缩短生产周期,利于工业化生产。

综上,化合物A的最佳的反应条件为:反应温度为40~50℃,以50℃较宜,酯化反应时间为4h,以三氯甲烷/DMF为溶剂,TBAB催化剂用量为0.5%,青霉素G钾盐与对甲氧基苄氯投料比为1.1:1,采用15%过氧乙酸进行氧化。本合成工艺

易于控制产品质量,后处理简单,适合工业化生产。

参考文献

- [1] 魏文珑,程渊,邢俊德,等.头孢菌素类药物中间体GCLE的合成研究进展[J].应用化工,2009,38(2):277.
- [2] 杨莉,刘智凌,徐满才.头孢中间体GCLE的研究开发进展[J].精细化工中间体,2003,33(5):1.
- [3] 杨莉,徐满才,刘智凌.苄青霉素亚砷对甲氧基苄酯的合成研究[J].中国抗生素杂志,2005,30(10):586.
- [4] 陈刚,石鸿昌,王歆燕,等.青霉素G亚砷对甲氧基苄酯的制备[J].应用化学,2003,20(7):706.
- [5] 史香兰,陈焕章,赵地顺,等.青霉素制备青霉素亚砷的研究[J].精细化工,2000,17(5):252.
- [6] Simon D, Hermann P, Bigot B, *et al.* Chemoselective aerobic oxidation of penicillin and cephalosporin derivatives into sulfoxides [J]. *Tetrahedron*, 1996, 52(7): 2 343.
- [7] 栾伟丽,肖鉴谋,盛庆全,等.青霉素G亚砷对-硝基苄酯的合成工艺研究[J].江西化工,2007(3):88.
- [8] 张晓丰,周静,关英慧.青霉素G亚砷酸的制备工艺研究[J].中国抗生素杂志,2009,34(2):90.
- [9] 邢俊德,张月成.青霉素G亚砷对甲氧基苄酯的合成研究[J].化学试剂,2009,31(5):370.

(收稿日期:2012-10-15 修回日期:2013-03-07)

△基金项目:国家科技部“重大新药创制”创新药物研究开发技术平台建设资助课题(No.2012ZX09303-016-003)

*主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:临床药理学、临床药学。电话:0531-51666295。E-mail:cchunsun65@sina.com

试验用药品作为整个药物临床试验的核心,对试验结果的可靠性起着至关重要的作用。试验药品从生产到受试者使用,其中经历各个环节,每个环节都会影响到试验药品的质量,最终影响药品的安全性和有效性。临床试验用药品由符合《药品生产质量管理规范》(GMP)的生产车间生产,经过统一的包装后,按照药品的特性由申办者分别运送到各个试验中心,研究机构对试验药品的管理起着重要的作用。

为了规范临床试验过程,确保其科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全,国家食品药品监督管理局(SFDA)在2003年发布了《药物临床试验质量管理规范》(GCP)^[1],在其中第十章第56~60条中对试验药品的管理作出了相关规定。尽管国家有详细而严格的规定,各临床试验机构、申办方及监督管理部门均认真参照执行,但临床试验用药品在实际中的管理仍然存在着很多问题。如何加强试验药品的管理,每个机构都有不同的做法。本文对我院(济南军区总医院)机构办公室设立中心试验药房管理试验用药品及其管理体会进行了探讨。

1 目前试验药品的管理模式及优缺点

目前国内的临床试验机构对试验药品的管理模式主要有两种^[2-3],一种是采用专业内药品管理员管理药物的模式(简称专业管理药品),申办者直接将试验用药品发给专业的研究者,由专业主要研究者指定专人管理;另一种是成立临床试验专用药房统一管理药品(简称中心试验药房),这种模式由机构统一管理试验用药品。2种模式的比较见表1。

表1 2种试验药品的管理模式比较

Tab 1 Comparison of 2 kinds of management models for trial drugs

内容	管理模式	
	中心试验药房	专业管理药品
管理人员及掌握药学专业知识程度	药师,专职,药学专业知识丰富	护士或医师,兼职,缺乏系统的药学专业知识
掌握管理法规及操作程度	掌握熟练,对试验药品的管理规范、可靠	不熟悉,需要反复培训,规范性较差
操作简便性	手续相对较多,受试者领药时间相对较长	快捷、方便,受试者领药、用药时间均缩短
存储场所要求	占用场所较大	占用场所小
机构管理方式	集中管理,便于协调,但工作量大	分散管理,工作量较小,但需要加强监督管理

专业管理药品一般由护士或医师担任管理员,筛选受试者入组后不需要再到药房取药,受试者领药、用药时间均缩短;对批准临床专业较多的机构,这种分散管理可大大减轻机构办公室的工作量。其缺点是:试验药品管理人员缺乏系统的药学专业知识,不能及时发现存在的问题;人员流动性较大,随着项目的更新及科室工作的交接而变动,很少有固定人员;对GCP、各种法规、管理制度、标准作业程序(SOP)及实际操作需要反复培训,从而增加了运行管理成本;同时其本职工作繁忙,无暇顾及管理细节。

中心试验药房模式是由药师管理试验用药品,优点是:管理人员专业对口,药学专业知识丰富;人员、分工相对固定,熟练掌握机构制定的管理制度、SOP等;试验药物的接收、发放、保管、回收、销毁的整个过程规范、可靠;管理员对于发现的各状况能及时报告机构办公室,便于沟通和协调。但是缺点是:对专业比较多的机构,需要保存的试验用药品较多,机构

很难保证有符合条件的存储场所;同时需要受试者或者研究者到中心药房领取试验药品,手续相对较多;另外有些临床试验随访频率太高、周期长、病例数庞大、操作过于烦琐,致使药房的工作量巨大,导致低效率、重复操作等。

2 我院中心试验药房的建立与管理

我院自2005年2月第1批通过SFDA认证为药物临床试验机构后,由机构办公室设置了中心试验药房,配备2名药师管理试验用药品,负责试验药品的接收、保存、发放、回收全过程管理。

2.1 制定并不断完善试验药品的管理制度

在申报机构资格认定时,首先制定了试验用药品管理制度。但在药物临床试验运行中,我们发现了一些需要完善的细节,又按照规程进行了修订。如第1版中规定要求“每项试验药必须附有省级以上药品检验所出具的质量检查合格单”,后来将附有材料改为“申办企业出具的药检合格报告即可,但生物制品必须是中国生物制品检定所出具的检验合格报告”。再比如肿瘤专业接受了硫酸吗啡缓释片的试验任务,该药属于特殊管理类药品,而在原来制定的管理制度中,没有明确规定对此类药物的管理,于是又制定了《试验用麻醉药品和精神药品的管理制度》,对特殊管理的试验药品规定了更严格细致的管理措施,按照麻醉药品的“专人、专账、专册、专柜、专用处方”方法管理该类试验药物,并加盖临床试验用药专用章,详细登记,留存受试者的身份证复印件等。

2.2 建立中心试验药房,集中统一管理

首先指定管理员专人管理,在运行过程中又增加了协管员,协助药品管理员的工作,由机构办公室主任负责监管中心试验药房的工作。上述管理监督人员均为药学专业人员,具备药学专业知识,对试验药品的管理较规范。具体设置:(1)根据我院专业数量和实际的试验项目数,设置的中心试验药房面积为30 m²左右。(2)根据药品需要避光的要求,将药房设置在朝北的房间,并安装避光窗帘,避免日光直射。(3)按照药房二级库的标准,设置药品存放架;配备冷藏冰箱,放置需要低温存放的药品。药品标签采用色标管理试验用药品:正常的试验用药品用白底黑字,近效期药品用黄底黑字,剩余待回收药品用绿底黑字,过期药品用红底黑字。(4)试验药房以及储藏冰箱均配备温湿度计,每天2次记录房间和冰箱的温湿度,1个月的相关情况记录在1张表格内,每年装订成册。温湿度计每年委托山东省计量科学研究院进行校准。房间的温湿度超过规定范围时,及时开启空调,调节温度,同时采用加湿器等措施。

2.3 试验用药品出入库管理

2.3.1 入库管理。收到试验用药品后,①核对药品的名称、规格、数量、剂型、批号、生产企业等,与申办者的监查员进行入库交接,填写交接单一式两份,并签上姓名及时间。②核对试验用药品批号是否与备案资料中所提交的药检报告中的所检批号一致,如果不一致,及时告知监查员补齐资料。③检查药品的包装及标签是否适当,是否按照方案规定进行包装,标明为临床试验专用;尤其是对双盲双模拟对照试验,检查其是否符合要求。④做好详细登记工作,包括品名、规格、剂型、批号、入库时间、贮藏温度、有效期、生产企业。⑤注重有效期管理,特别是抗肿瘤药物临床试验的药品,因入组病例和随访周期较长,试验药品容易过期,管理员要经常查看药品是否有近

效期的;如有,及时与申办方联系更换新批号的试验用药品,并要求申办方提供同批号的药检报告,药品标签用特殊色标标记。⑥定期盘点,每月对试验用药品进行盘点,核对药品的接收及发放情况,清点近效期以及过期药品,及时报告机构办公室主任。

2.3.2 出库管理。试验过程中,根据受试者的入组以及随访情况,需要不断发出试验用药品,发放时注意:①药品管理员根据研究者开具的专用处方发药,领药者在领药记录上签上姓名及时间。②按照随机号管理要求,发放试验用药品。③受试者使用后剩余的试验用药品由研究者或研究助理退回中心试验药房,药品管理员清点核对后,填写回收药品交接单,用特殊色标标记。④试验结束后,中心药房的管理员与申办者监查员共同清点、核对剩余试验用药品数量及外包装,填写回收药品及物资交接单。剩余药品由申办者负责销毁并记录。⑤特殊管理试验用药品按照制定的管理制度管理,单独放置在带锁的橱柜中。研究者开具时应采用该类药品的专用处方,并留存受试者的身份证复印件;受试者亲属代领试验用特殊药品时,留存代领人的身份证复印件。使用专用的登记本记录药品的发放。

2.4 加强监督管理

机构办公室主任定期检查试验药房的各项工作:(1)检查试验用药品的交接、入库、发放、出库等工作记录;检查处方的保管、温湿度记录。(2)督促及时清理规整药品摆放情况,保持药品储藏室的整洁。(3)及时掌握试验用药品的管理情况、每个月的盘点情况。(4)发现问题及时处理,提出改进措施,协调各专业与申办者,不断完善试验用药品的管理。

2.5 加强培训

经常对机构中心药房的药品管理员进行培训:(1)要求其尽可能参加每个试验的科室启动会,了解试验方案以及试验用药品的特点。(2)参加其他机构组织的GCP培训,与同行交流工作经验。(3)参加SFDA培训中心组织的GCP网上培训,提高专业技术水平。

3 体会与结语

有文献^[2]报道,国内的临床试验机构大部分采用专业内药物管理员管理药物,少数机构成立了临床试验专用药房统一管理药物,这两种管理方式各有利弊。我院自申报并获批药物临床试验机构以来,即采用中心试验药房的管理模式;但对于有些专业的临床试验,由于需要同时发放多个随机号的药品,则由研究者提前领取多个受试者的试验用药品,即有中心试验药房和专业管理并存的模式。但调查发现,对领取到专业科室的药品,其是否按照GCP要求来管理,相应的监督管理没有及时跟进。因此,目前均采用中心试验药房管理模式,取消了专业管理模式,以尽可能减少管理的漏洞。尤其是近几年,通过参加国际多中心的临床试验项目,学习了其先进的管理经验后,对试验用药品的管理更加严格。

试验用药品的管理对整个临床试验中的重要性毋庸置疑,中心试验药房的模式不可能完全适用于所有的临床试验机构^[2]。如有的机构专业数量较多,同时开展的药物试验项目多,需要管理的试验用药品数量庞大,机构很难保证有符合条件的存储场所,同时需要投入的人力物力也太大。尽管如此,中心试验药房管理模式在对试验用药品的管理上仍然具有显著的优势,同时也需要从医院领导层面上提高认识,加大人力物力的投入,改善环境,增加设备,保证药物临床试验的质量规范,保护受试者的安全,确保试验结果科学、可靠。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范[S].2003-09-01.
- [2] 肖妤,曾代文,严晓梁,等.由我国临床试验用药物管理存在的问题引发的思考[J].实用医院临床杂志,2012,9(1):167.
- [3] 崔岚,吕琳,戴志凌.药物临床试验过程中试验用药品管理的若干问题[J].中国药房,2010,21(9):820.

(收稿日期:2012-07-13 修回日期:2012-09-17)

中国药房杂志社员工为四川雅安地震灾区捐款献爱心

2013年4月20日8:02,四川省雅安市发生7.0级地震,造成惨重人员伤亡和严重经济损失。仅距400多公里的重庆也震感强烈。

在这场大自然的灾难中,震区民众伤亡数字逐日增加,每天都有不幸的人离我们而去。我们的同胞、我们的近邻,本与我们一样,对生活充满热情与希望,而这场突如其来的不幸,让许多人的生活遭遇了重创。

然而,灾区不是一座孤岛,众志成城,携手同心,来自全国各个地区的支援给受灾群众带来了希望。一顶挡风的帐篷、一床御寒的被褥、一碗热乎的汤面、一句真诚的问候,对灾区人民来说,都是激起他们克服困难、勇敢站起来的动力。

为此,中国药房杂志社倡导,以实际行动去感召身边的每

一个爱心人士,相互传递正能量,用人世间最真诚的爱,帮助灾区人民度过难关。在杂志社党、政、工、团的组织下,2013年4月24日上午,杂志社全体员工参加了爱心捐款活动。在捐款开始前,李小兵社长向全社员工讲述了地震发生当天他代表我社跟随重庆市医疗卫生救援队奔赴灾区参与救援的经过,在场的每个人都深深动容。之后,由工会主席彭湃宣读了“传递正能量,心系我雅安”的捐款倡议书,随后大家依次将爱心款投入了捐款箱。当天共收到来自44名员工的爱心捐款8500元。这看似微不足道的捐款,表达的是杂志社员工对灾区人民真诚的爱心,以期能够为抗震救灾工作,尽到一点绵薄之力。

本刊社