15

中国同位素与辐射行业协会 发布

××××-××-××实施

××××-××-××发布

药用尿素[14C]

Pharmaceutical Urea-[14C]

（征求意见稿）

（本稿完成日期：2020年08月25日）

××/× ××××—2020

团体标准

ICS11.120.10

C48

目次

[前  言 II](#_Toc50967564)

[1 范围 1](#_Toc50967565)

[2 规范性引用文件 1](#_Toc50967566)

[3 术语和定义 1](#_Toc50967567)

[4 缩略语 1](#_Toc50967568)

[5 要求 2](#_Toc50967569)

[6 检验方法 2](#_Toc50967570)

[7 检验规则 3](#_Toc50967571)

[8 标识 3](#_Toc50967572)

[9 包装、运输和贮存 3](#_Toc50967573)

[10 有效期 4](#_Toc50967574)

[附录 A 5](#_Toc50967575)

[附录 B 6](#_Toc50967576)

[附录 C 7](#_Toc50967577)

[附录 D 9](#_Toc50967578)

[附录 E 12](#_Toc50967579)

[参考文献 14](#_Toc50967580)

## 前  言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中国同位素与辐射行业协会提出。

本文件由核工业标准化研究所归口。

本文件起草单位：深圳市中核海得威生物科技有限公司、上海欣科医药有限公司、中国辐射防护研究院、国家卫生健康委职业安全卫生研究中心。

本文件主要起草人：卿晶、魏翠雯、许斌、张国华、杨永刚、陈飞。

药用尿素[14C]

1. 范围

本文件规定了药用尿素[14C]的技术指标、试验方法、检验规则、标识、包装、运输和贮存。

本文件适用于以碳酸钡[14C]为原料，通过化学合成制备所得的药用尿素[14C]的生产和质量控制。

1. 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

1. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

放射性核纯度radioactive purity

某一指定放射性核素的放射性活度占供试品放射性总活度的比例（％)。

放射化学纯度radiochemical purity

某一指定化学形式的放射性核素的放射性量占该核素总放射性量的比例（％)。

放射性浓度radioactivity concentration

某种物质单位体积内的放射性活度。单位为Bq/ml、kBq/ml、MBq/ml等。

比活度 specific activity

单位质量的某种物质的放射性活度。单位为Bq/g、kBq/g、MBq/g、MBq/mg等。

碳[14C]标准源14C reference material

碳[14C]活度在某一确定的时间内都是准确已知的，并有相应的证书可以作为标准的放射源。

1. 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

CPM（counts per minute）：即计数率，系指仪器每分钟测量到样品发射出粒子的脉冲数。

DPM（disintegrations per minute）：即衰变率，系指核素每分钟衰变数。

Rf（retardation factor）：即比移值，系指溶质迁移距离与流动相迁移距离之比。假设溶剂从原点渗透到距离a的时候，如果位于原点的物质从原点向前移动到b，那么b/a的值（0.0—1.0）就是这种物质的Rf值。

1. 要求
	1. 性状

本品为无色澄清透明的乙醇溶液或白色结晶性粉末，在水或乙醇中易溶。

* 1. 鉴别
		1. 鉴别（1）供试品的β能谱图应与碳[14C]标准源在相同条件下测得的β能谱图基本一致，其能量范围应在0keV-156keV。
		2. 鉴别（2）供试品的放射性主峰的Rf值应与尿素对照品显色斑点的Rf值基本一致。
	2. 技术指标

产品的技术指标应符合表1的要求。

1. 产品技术指标

|  |  |
| --- | --- |
| **项 目** | **指 标** |
| 放射性活度浓度或比活度 | ≥1.85MBq/ml或1.2MBq/mg |
| 放射性核纯度/% | ≥99.9% |
| 放射化学纯度/% | ≥95% |

1. 检验方法
	1. 产品性状

目视检验。

* 1. 鉴别

利用液体闪烁计数法进行14C核素的鉴别；利用薄层色谱法进行尿素的鉴别。

* + 1. 液体闪烁计数法

参见附录A。

* + 1. 薄层色谱法

参见附录B。

* 1. 放射性活度浓度（比活度）

参见附录C。

* 1. 放射性核纯度

参见附录D。

* 1. 放射化学纯度

参见附录E。

1. 检验规则
	1. 检验类别及检验项目

产品检验类别为出厂检验，项目包括产品性状、鉴别、放射性浓度、放射性核纯度、放射化学纯度。出厂产品应由质量检测部门逐批检验，检验合格才能出厂。

* 1. 组批与采样
		1. 经一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的产品为一批次。
		2. 采样量应满足质量分析与留样要求，分装为检验样品、留样样品。应在容器上粘贴标签，其内容包括产品名称、批号、批量、采样量、采样日期和采样人姓名等。检验样品作为实验室全检样品，留样样品数量一般至少应当能够确保按照质量标准完成两次全检，留样应保存至有效期后一年。
	2. 结果判定
		1. 计算所得的最后数值可按修约规则进舍至规定有效位，取此数值与标准中规定的限度数值比较，以判断是否符合规定的限度。数值的修约参照国家标准GB/T 8170-2008进行。产品质量指标合格判定，采用GB/T 8170-2008中的“修约值比较法”。
		2. 产品检验部门按本标准规定进行检验，所有出厂产品都应符合本部分要求。如果检验结果不符合本标准要求，应重新自该批产品中取双倍样进行检验。重新检验结果中有一项或一项以上指标不符合本部分要求，则判该批产品为不合格。
		3. 每批出厂产品应附有出厂检验报告，内容应包含表1中所列指标、生产厂名、产品名称、批号、批量、检验员签字和质量合格章等。
1. 标识

每个内包装单元上应有标签，标签内容应包含产品名称、批号、生产日期、有效期等。外包装上应有生产厂名、厂址、产品名称、批号等。

1. 包装、运输和贮存
	1. 包装
		1. 内包装：玻璃瓶，贴有放射性标志；塑料瓶，内充填海绵缓冲材料，贴有放射性标志。
		2. 外包装：不锈钢桶，内有海绵填充材料，贴有放射性标志。
	2. 运输和贮存
		1. 运输：尿素[14C]运输委托单位应具备放射性物品运输资质，应使用专用车辆运输。
		2. 贮存：产品在贮存时，贮存容器应具有较好密封性，冷藏或冷冻保存，防止受热。
2. 有效期

有效期以各生产企业产品说明书为准。

附录 A

（资料性附录）

鉴别 液体闪烁计数法

A.1方法原理

14C 是一种β衰变核素，β核素发射的β射线能谱是一个连续谱，能量变化从0到某一最大值之间分布，从理论上分析，每一种β核素都有其特定的最大能量和平均能量，14C的理论最大能量是156keV，平均能量是49 keV，通过最大能量和平均能量可以定性地识别某一特定的核素。

A.2试剂和材料

1）闪烁液

2）无水乙醇

A.3仪器和设备

1）液体闪烁计数仪（两管符合或三管符合均可）

2）移液器（量程1μl -20μl）

A.4 测量条件

1）计数类型：14 C同位素；β射线

2）测量通道：14 C测量通道

3）测量时间：≥60s

A.5 分析步骤

取本品适量，以无水乙醇溶解，加入适量的闪烁液，用合适的液体闪烁计数仪测定其β能谱。

附录 B

（资料性附录）

鉴别 薄层色谱法

B.1方法原理

尿素中的氨基和对二甲氨基苯甲醛的芳香醛缩合成黄色的缩合物亚胺，通过测量供试品与尿素显色斑点的Rf值是否一致，鉴别14C核素的化学形态为尿素。

B.2试剂和材料

1）闪烁液

2）纤维素薄层层析纸或薄层层析板

3）无水乙醇

B.3仪器和设备

1）液体闪烁计数仪

2）移液器（量程1μl-20μl）

3）振荡器

B.4 测量条件

1）计数类型：14 C同位素；β射线

2）测量通道：14 C测量通道

3）测量时间：≥60s

B.5 分析步骤

B.5.1样品制备

1）展开液：水饱和正丁醇溶液。

2）对照溶液：称取尿素适量，加纯化水制成40mg/ml的溶液。

3）供试品溶液： 取本品适量,用无水乙醇溶解并稀释,制成浓度约为20μCi/ml的尿素[14C]溶液。

4）显色剂：称取10g对二甲氨基苯甲醛，置于喷壶中，加入盐酸20ml、丙酮80ml，摇匀，即得10%对二甲氨基苯甲醛的盐酸-丙酮（1:4）显色剂，本品须临用现配。

5）空白溶剂：无水乙醇。

B.5.2展开

用定量毛细管点上述供试品溶液5μl，在2cm基线上点样作为原点，晒干，展开，待展开剂前沿上行至基线上10cm处取出晾干。对照溶液及空白溶剂同法展开。

B.5.3显色

1) 将对照溶液展开后的层析纸（或薄层层析板）取出晾干，喷10%对二甲氨基苯甲醛的盐酸-丙酮（1:4）显色剂或通过其他合适的方法显色，计算斑点的Rf值。

附录 C

（资料性附录）

放射性活度浓度（比活度）

C.1 方法原理

液体闪烁计数法的基本原理是依据射线与物质相互作用产生荧光效应。首先是闪烁溶剂分子吸收射线能量成为激发态，再回到基态时将能量传递给闪烁体分子，闪烁体分子由激发态回到基态时，发出荧光光子。荧光光子被光电倍增管(PM)接收转换为光电子，再经倍增，在PM阳极上收集到光电子，以脉冲信号形式输送出去。将信号符合、放大、分析、显示，表示出样品液中放射性强弱与大小。

C.2 试剂和材料

1）闪烁液

2) 无水乙醇

C.3 仪器和设备

1) 液体闪烁计数仪（两管符合或三管符合均可）

2) 移液器（量程1μl -20μl）

C.4 测量条件

推荐的测量条件如下：

1）计数类型：14 C同位素；β射线

2）测量通道：14 C测量通道

3）测量时间：≥60s

C.5 分析步骤及结果计算

C.5.1 方法1（适用于液体样品）：

精密量取尿素[14C]10l，置于25ml量瓶中，用无水乙醇稀释至刻度，作为供试品溶液，精密量取供试品溶液10l置于合适液闪瓶中，加入4.5ml闪烁液，混合均匀，用液体闪烁计数仪测定放射性活度浓度，记录供试品溶液的D（DPM）值。按式（C.1）计算供试品的放射性活度浓度，尿素[14C]含14C的放射性浓度应不低于1.85MBq/ml。

…………………………(C.1)

式中：AC┄┄比活度（MBq/ml）；

D┄┄供试品DPM测量值。

C.5.2 方法2（适用于固体样品）：

精密称定本品测得其质量为W，用Vml乙醇溶解，取本品100l，加无水乙醇400l稀释，摇匀，制成供试品溶液。取供试品溶液2l于同一闪烁瓶中，加入闪烁液3ml。用液体闪烁计数仪测量放射性计数，记为D1（DPM）。同时测定碳[14C]标准溶液放射性计数D2（DPM），按式（C.2）计算尿素[14C]的比活度，应不低于1.2MBq/mg。

  ………………………… (C.2)

式中：AC┄┄比活度（MBq/mg）；

D1┄┄供试品DPM测量值；

A1┄┄ 碳[14C]标准溶液放射性活度值（Bq）；

V┄┄溶解尿素[14C]加入的乙醇体积（ml）；

D2┄┄碳[14C]标准溶液DPM测量值；

W┄┄尿素[14C]质量（mg）。

C.6 允许差

两次平行测定结果的相对偏差≤2.0%。

附录 D

（资料性附录）

放射性核纯度

D.1 方法原理

根据碳酸钡[14C]和尿素[14C]的生产工艺流程，尿素[14C]中可能存在的主要干扰核素是55Fe和60Co。由于beta谱是连续谱，能量分辨率低，液闪无法区分14C与 55Fe。通常情况下核反应中， 60Co与 55Fe同时产生，通过测定60Co活度可推算是否存在55Fe。60Co属于高毒组核素，其内照射剂量转换系数比14C高出1个数量级。综合考虑，需要重点关注60Co在尿素[14C]中的含量。水溶液中，衰变能量大于0.263MeV的β核素（如90Y)可产生Cerenkov光；可产生能量大于0.263MeV的康普顿电子的γ核素（60Co）也可产生Cerenkov光。而14C属于低能β核素，不产生Cerenkov光。针对可产生Cerenkov光的杂质核素，可先通过Cerenkov测量计算60Co或者其他高能β-γ核素活度；再通过液闪测量计算14C活度；从而计算尿素[14C]中14C放射性核纯度。

D.2 试剂和材料

1）闪烁液

2）液闪瓶（7 ml，20 ml）

3）超纯水，18.2MΩcm-1

1. 食用黄色色素

D.3 仪器和设备

1）Triple to double coincidence counting (TDCR)液体闪烁计数器

1. 移液器（量程1μl-20μl，100μl-1000μl）

D.4 测量条件

推荐的测量条件如下：

1）计数类型：14 C,β射线；60Co或者其他高能β-γ核素,Cerenkov光

2）测量通道：14 C 测量通道；Cerenkov测量通道

1. 测量时间：≥300s

D.5 分析步骤

1）供试品中60Co等高能β-γ核素杂质测量

60Co Cerenkov探测效率

向20ml液闪瓶中，加入不同量的食用黄色素；使用超纯水定量至20g；使用TDCR液闪计数仪测量样品Cerenkov计数，测量时间大于20分钟；加入活度已知的60Co放射性标准溶液；使用TDCR液闪计数仪测量样品Cerenkov计数，测量时间大于20分钟；按式（D.1）计算60Co的探测效率；按式（D.2）计算样品的TDCR值；拟合60Co的TDCR Cerenkov效率校正曲线，如公式（D.3）。

…………………………………(D.1)

式中：ε┄┄探测效率；

T┄┄测量时间；

Ns┄┄样品计数；

NB┄┄空白样品计数，也称本底计数；

A0┄┄理论活度，Bq。

…………………………………(D.2)

式中：TDCR┄┄三双符合计数比值；

*N*ST┄┄样品三重计数；

*NB*T┄┄空白样品三重计数；

*N*SD┄┄样品二重计数；

*NB*D┄┄空白样品二重计数。

………………………（D.3）

式中：ε┄┄探测效率；

 a┄┄常数，由公式拟合可得；

 b┄┄常数，由公式拟合可得。

供试品中60Co等高能β-γ核素比活度测量

取活度约5000Bq的尿素[14C]，准确称量重量（m1)，转移至20ml液闪瓶中；使用超纯水定量至20g；使用TDCR液闪计数仪测量样品Cerenkov计数，测量时间20分钟，根据公式（D.4）计算供试品中60Co等高能β-γ核素杂质比活度。

………………………………(D.4)

式中：Ai┄┄60Co等高能β-γ核素比活度；

 ε┄┄探测效率；

 T┄┄测量时间；

 m┄┄尿素[14C]质量。

如样品无明显60Co计数，可根据公式（D.5）计算60Co最小可探测活度，估算样品中60Co等高能β-γ核素的比活度。

  …………………………… (D.5)

式中：MDC┄┄样品最小可探测比活度，Bq/g；

k┄┄1.645，置信区间95%；

B┄┄样品空白计数；

T┄┄测量时间；

f┄┄样品测量百分比；

ε┄┄60Co探测效率。

（2）供试品中14C活度测量

取活度约1000Bq的尿素[14C]，准确称量，转移至液闪瓶；加入7ml闪烁液，混合均匀；使用TDCR液闪计数仪测量样品计数，测量时间5分钟，计算供试品中14C比活度As。

D.6 结果的计算

按式(D.6)计算供试品中14C的放射性核纯度N：

…………………………………………… (D.6)

式中：N┄┄14C的放射性核纯度；

As┄┄14C比活度；

Ai┄┄60Co等高能β-γ核素比活度。

计算结果保留到小数点后一位，取平行测定结果的算术平均值作为测定结果。

D.7允许差

两次平行测定结果的相对偏差≤3%。

附录 E

（资料性附录）

放射化学纯度 薄层色谱法、纸色谱法

E.1 方法原理

薄层色谱法、纸色谱法

E.2 试剂和材料

1）闪烁液（无特殊要求）

1. 纤维素薄层层析纸或薄层层析板

E.3 仪器和设备

1）液体闪烁计数仪

2）移液器（量程1μl-20μl）

1. 振荡器

E.4 测量条件

推荐的测量条件如下：

1）计数类型：14 C同位素；β射线

2）测量通道：14 C 测量通道

1. 测量时间：≥60s

E.5分析步骤

E.5.1样品制备

1）展开液：水饱和正丁醇溶液。

2）对照溶液：称取尿素适量，加纯化水制成40mg/ml的溶液。

3）供试品溶液： 取本品适量,用无水乙醇溶解并稀释,制成浓度约为20μCi/ml的尿素[14C]溶液。

4）显色剂：称取10g对二甲氨基苯甲醛，置于喷壶中，加入盐酸20ml、丙酮80ml，摇匀，即得10%对二甲氨基苯甲醛的盐酸-丙酮（1:4）显色剂，本品须临用现配。

5）空白溶剂：无水乙醇。

E.5.2样品展开

用定量毛细管点上述供试品溶液5μl，在2cm基线上点样作为原点，晒干，展开，待展开剂前沿上行至基线上10cm处取出晾干。对照溶液及空白溶剂同法展开。

E.5.3放射化学纯度测量

将空白溶剂及供试品溶液展开后，可使用合适的放射性薄层扫描仪进行测量或将层析纸从原点前0.5cm至过前沿0.5cm间，均匀剪成11段，每段依次放入液体闪烁瓶中。每个液体闪烁瓶中加入纯化水0.5ml，超声10分钟，再加3ml闪烁液，依次测量各段的放射性计数（DPM）。计算放射性主峰的计数，与总计数之比应不低于95%。

E.6 结果的计算

按式(E.1)计算尿素[14C]的放射化学纯度：

…………………………… (E.1)

式中：

RCP┄┄放射化学纯度；

Ds┄┄尿素[14C]所在段的DPM总和（一般为3段）；

DBR┄┄空白样品对应段的DPM总和（一般为3段）；

DB┄┄11段空白样品DPM总和；

D┄┄11段供试品DPM总和。

计算结果保留至个位，取平行测定结果的算术平均值作为测定结果。

E.7 允许差

两次平行测定结果的相对偏差≤2.0%。

参考文献

1.《放射性药品管理办法》（2017修订）

2.《美国药典》Urea C 14 Capsules 43版

3.《中国药典》2020年版

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_