**团体标准：药用尿素[14C]**

**编制说明（征求意见稿）**

（一）工作简况，包括任务来源、目的及意义、主要工作过程、主要参加单位和工作组成员及其所做的工作等；

1、标准立项情况

根据中国同位素与辐射行业协会于2019年4月下达的“2019年第一批团体标准立项计划”的通知，开展了《药用尿素[14C]》团体标准的制定工作，本标准由中国同位素与辐射行业协会提出，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负责起草，项目计划编号为：CIRA-STD1903。

2、目的及意义

目前幽门螺杆菌(Hp)在全球自然人群的感染率超过50%，而在我国普通人群中Hp感染率也达到50%- 60%。尿素呼气试验是幽门螺旋杆菌诊断的“金标准”，尿素[14C]作为尿素[14C]诊断试剂的原料药，因其价廉质优、使用安全、准确度高等特点，国内需求量巨大。目前《中国药典》、《美国药典》、《欧洲药典》、《英国药典》、《日本药典》均未收载尿素[14C]的质量标准，尿素[14C]的行业及团体标准目前国内还处于缺失状态。随着尿素[14C]诊断试剂的应用规模逐步扩大，急需建立药用尿素[14C]的相关标准，规范该产品的生产和市场监管，从而促进尿素[14C]行业领域的研究开发与应用。

3、标准制定工作简况

本标准编制的任务下达后，标准编制小组即开展了相关资料的查阅和调研。根据尿素[14C]产品特点及其临床用途，需要关注的质量指标有放射性活度浓度或比活度、放射性核纯度、放射化学纯度。同时，还需要充分考虑与现行国内外标准的协调性。因此，标准制定过程中充分引用了《中国药典》、《美国药典》、《放射性药品管理办法》及行业规范。

在中国同位素与辐射行业协会（简称协会）的组织下，来自包括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在内的标准编制小组，于2019年8月12日召开了《药用尿素[14C]》标准起草启动工作会议，并完成了大纲和初稿的讨论及初步修改，确定了起草组分工和工作进度安排。

在协会的组织下，标准编制小组、核工业标准化研究所于2020年5月14日召开了标准统稿会，对标准汇总稿进行了逐章逐条研讨和修改，对各参编单位产品技术指标及检测方法进行了讨论与协调，对产品的有效期、标识、包装与储运进行了补充与讨论，形成了汇总稿修改稿。在此基础上，各参编单位根据会议的分工对汇总修改稿进行了表达方式的统一、指标及方法的确认，并于2020年6月19日形成了标准征求意见稿。

（二）标准编制原则和确定主要内容的论据，解决的主要问题。

1、标准编制的原则

药用尿素[14C]是以碳酸钡[14C]为原料，通过化学合成制备所得的药用级尿素[14C]，用于尿素[14C]呼气试验诊断幽门螺旋杆菌，需满足口服诊断试剂对于活性成分和各杂质的限度要求。因此，本标准在编制过程中需要在遵循产品标准编制原则的基础上，满足该“药用”产品对于指标、限值及作为药品流通的各项要求。同时，作为同位素产品与核工业的现行标准保持协调统一。

2、标准的技术内容的依据

本标准在编制过程中充分引用了《中国药典》、《美国药典》、《放射性药品管理办法》及行业规范。

本标准的产品技术指标限值与检测方法依据如表1所示。

**表1 标准中的产品技术指标及依据**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 项目 | 指标 | 指标限值依据 | 检测方法依据 |
| 放射性活度浓度或比活度 | ≥1.85MBq/ml或1.2MBq/mg | 产品制剂要求 | 《中国药典》、《美国药典》 |
| 放射性核纯度/% | ≥99.9% | 《美国药典》 | 《美国药典》 |
| 放射化学纯度/% | ≥95% | 《美国药典》 | 《中国药典》四部通则1401 |

3、标准解决的主要问题

作为幽门螺旋杆菌诊断 “金标准”的尿素呼气试验的关键试剂——尿素[14C]，因其价廉质优、使用安全、准确度高等特点，国内需求量巨大。目前《中国药典》、《美国药典》、《欧洲药典》、《英国药典》、《日本药典》均未收载尿素[14C]的质量标准，国内外各生产厂家各行其是，没有统一的质控标准和检验方法，尿素[14C]的行业及团体标准目前国内还处于缺失状态。随着尿素[14C]诊断试剂的应用规模逐步扩大，急需针对生物医药领域的尿素[14C]的相关标准，规范该产品的生产和市场监管，从而促进药用尿素[14C]行业领域的研究开发与应用。

（三）技术内容确定的依据

根据产品标准所需要的技术内容，本标准共包括九个部分，分别为：1范围，2规范性引用文件，3术语和定义，4缩略语，5要求，6试验方法，7检验规则，8标识，9包装、运输和贮存。技术内容各部分的制定依据见表2。

**表2 技术内容引用依据列表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 章 | 节 | 引用 | 备注 |
| 3 |  |  |  |
|  | 3.1 | 《中国药典2020版》1401 |  |
|  | 3.2 | 《中国药典2020版》1401 |  |
|  | 3.3 | 《中国药典2020版》1401 |  |
|  | 3.4 | 《中国药典2020版》1401 |  |
|  | 3.5 | 参考GB/T4960.4-1996 核科学技术术语 第4部分：放射性核素中放射性标准源的定义制定。 |  |
| 4 |  | CPM、DPM参考ASTM D6866-18；比移值参考《中国药典》2020版。 |  |
| 5 |  |  |  |
|  | 5.1 | 国家药品监督管理局标准WS1-（X-339）-2004Z、WS-607（X-533）-99-2014Z |  |
|  | 5.2 | 国家药品监督管理局标准WS1-（X-339）-2004Z、WS-607（X-533）-99-2014Z |  |
|  | 5.3 | 国家药品监督管理局标准WS1-（X-339）-2004Z、WS-607（X-533）-99-2014Z |  |
| 6 |  |  |  |
|  | 6.1 | 国家药品监督管理局标准WS1-（X-339）-2004Z、WS-607（X-533）-99-2014Z |  |
|  | 6.2 | 国家药品监督管理局标准WS1-（X-339）-2004Z、WS-607（X-533）-99-2014Z |  |
|  | 6.3 | 国家药品监督管理局标准WS1-（X-339）-2004Z、WS-607（X-533）-99-2014Z |  |
|  | 6.4 | 《美国药典》、国家药品监督管理局标准YBH05072019 |  |
|  | 6.5 | 《美国药典》、国家药品监督管理局标准WS1-（X-339）-2004Z、WS-607（X-533）-99-2014Z |  |
| 7 |  | -- |  |
| 8 |  | -- |  |
| 9 |  | -- |  |

1、标准名称与范围的确定

由于本标准涉及的尿素[14C]属于诊断试剂且为口服药物，因此对于“药用尿素[14C]”的命名需要在符合标准命名规则的同时，符合药品名称的要求。从便于商品的流通方面考虑，在“药用尿素[14C]、药用碳-14尿素、“尿素[14C]”、“尿素 C14”等名称中确定了“药用尿素[14C]”作为本标准的名称。

2、规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3、术语和定义及缩略语

通过引用标准或查询相关规范，对标准中所用的特殊名词进行了定义。对标准中出现的放射性领域特有的缩略语和表达方式进行了说明，如CPM、DPM、Rf。

4、要求

标准确定了对药用尿素[14C]的要求，包括放射性活度浓度或比活度、放射性核纯度、放射化学纯度。各指标限值的依据如表1所示。

5、试验方法

标准确定了药用尿素[14C]的放射性活度浓度或比活度、放射性核纯度、放射化学纯度的检测方法，各检测方法的依据如表1所示。

5.1放射性活度浓度或比活度的确定

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。

目前液体闪烁计数法采用的测量仪器主要有两管符合和三管符合两种，两管符合的液体闪烁计数仪需要使用外部标准源，采用外标法进行测定；三管符合的液体闪烁计数仪采用TDCR法进行绝对测量。

5.2放射性核纯度方法的确定

14C是以高纯AlN为原料，经过反应堆辐照产生；然后将14C通过化学工艺转化成Ba14CO3；再经过尿素合成工艺，合成14C标记的尿素。根据AlN靶材料的杂质含量，可能产生的主要杂质核素是45Ca、35S、55Fe和60Co。根据Ba14CO3合成工艺和尿素合成工艺，55Fe和60Co是最有可能引起14C标记尿素原料药放射性核纯度超标的主要核素。而55Fe与60Co同为铁族元素，化学性质相近，55Fe与60Co活度具有一定的相关性，且55Fe活度不会高于60Co活度。如果尿素[14C]胶囊的放射性核纯度分析没有检测出超标的60Co，则55Fe超标的可能性可以排除。因此，放射性核纯度分析只需关注60Co分析。

对于高能β-γ核素60Co，因其能产生Cerenkov光，而14C是低能beta核素，不会产生Cerenkov光，所以如果尿素[14C]样品中含有60Co及其他高能β-γ核素，通过Cerenkov测量就可以筛查60Co和其他高能β-γ核素。

5.3放射化学纯度

目前标准中检测尿素[14C]放射化学纯度的方法有纸色谱法和薄层色谱法两种。《美国药典》采用薄层色谱法，以纤维素薄层层析板为固定相，水饱和正丁醇溶液为展开剂，采用放射性检测器测定其放射性分布；国内两家尿素[14C]生产企业的标准WS1-（X-339）-2004Z和WS-607（X-533）-99-2014Z，采用纤维素纸作为固定相，正丁醇：冰醋酸：水（2:1:1）作为展开剂，采用液体闪烁计数器测定其放射性分布。为此，本标准编制过程中综合考虑了这两种方法供试验单位选择。

6、其他部分

标准确定了尿素[14C]的组批与采样、结果判定等的检验规则，标识、包装、运输和贮存的条件等。

（四）标准中如果涉及专利，应有明确的知识产权说明；

无。

（五）产业化情况、推广应用论证和预期达到的经济效果等情况

尿素[14C]是用于制备尿素[14C]胶囊的原料药，尿素[14C]胶囊用于诊断幽门螺杆菌感染，作为一种无创伤、无副作用、操作简便、结果准确的诊断手段，已经被绝大多数的医生和患者所认可；尿素[14C]胶囊自2000年在国内上市以来得到了广泛的临床应用，使用的医院及医疗机构超过1万家，接受诊断的患者超过2000万人/年，未出现过安全事故及确定与其相关的不良反应。

按照尿素[14C]胶囊在国内的年售量2000万人份计算，在国内每年需要消耗的尿素[14C]的量大约为56万MBq（15Ci）。目前，在美国FDA进行DMF备案的尿素[14C]生产厂家有PERKIN ELMER LIFE SCIENCES（1993年获得DMF备案号）和HALYARD HEALTH（2005年获得DMF备案号）两家；在国内持有尿素[14C]生产批文的厂家有深圳市中核海得威生物科技有限公司和上海欣科医药有限公司两家，未有进口尿素[14C]注册。

随着尿素[14C]胶囊应用规模的逐步扩大，急需制订其原料药尿素[14C]的相关标准，规范该产品的生产和市场监管，从而促进尿素[14C]呼气诊断领域的研究开发与应用。

（六）采用国际标准和国外先进标准情况，与国际、国外同类标准水平的对比情况，国内外关键指标对比分析或与测试的国外样品样机的相关数据对比情况

本标准充分采用了《美国药典》，相关产品指标及检测方法均与《美国药典》尿素[14C]胶囊一致，达到国际先进水平。

（七）与现行相关法律、法规、规章及相关标准，特别是强制性标准的协调性

本标准为推荐性标准，且充分引用了《美国药典》，与现行标准WS1-（X-339）-2004Z和WS-607（X-533）-99-2014Z均协调一致。

（八）重大分歧意见的处理经过和依据

在编制征求意见稿的过程中，标准编制小组各参与单位对药用尿素[14C]的指标、限值及其对应的检测方法及操作细节均进行了充分讨论，目前暂无重大分歧。

（九）标准性质的建议说明

本标准为推荐性标准。

（十）贯彻标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过度办法、实施日期等）

建议以组织培训班等方式宣贯标准。

（十一）废止现行相关标准的建议

不涉及。

（十二）其它应予说明的事项

暂无。