

团 体 标 准

CIRA XXXXX—XXXX

药用碳^[13C]-尿素

Urea C 13

(征求意见稿)

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中国同位素与辐射行业协会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 符号与缩略语	2
5 分子结构式	2
6 要求	2
7 试验方法	3
8 检验规则	9
9 标识	10
10 包装、运输和贮存	10
附录 A（资料性附录） 尿素- ¹³ C 色谱图与质谱图	11

前 言

本标准按照GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

本标准由中国同位素与辐射行业协会提出。

本标准由核工业标准化研究所归口。

本标准起草单位：上海化工研究院有限公司、深圳市中核海得威生物科技有限公司、北京华亘安邦科技有限公司。

本标准主要起草人：

本标准为首次发布。

药用碳^[13C]-尿素

1 范围

本标准规定了药用碳^[13C]-尿素的要求、试验方法、检验规则、包装、标识、运输和贮存。
本标准适用于以^{13C}O为原料，通过化学合成法制备所得的药用碳^[13C]-尿素的生产和交付。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

GB/T 37750-2019 稳定同位素应用术语及产品命名规则

GB/T 8170-2008 数值修约规则与极限数值的表示和判定

HG/T4138-2010 稳定性同位素^{13C}-尿素

美国药典Urea C13

中国药典

欧洲药典

3 术语和定义

3.1

同位素

具有相同原子序数但质量数不同的核素。

[GB/T 37750-2019，定义3.1.11]

3.2

稳定同位素

某元素中不发生或极不易发生放射性衰变的同位素，即半衰期大于 10^{15} 年的元素的同位素，亦称稳定性同位素。

3.3

药用碳^[13C]-尿素

亦称药用尿素^[13C]，用于^{13C}呼气诊断试剂的碳^[13C]-尿素。

3.4

对照品

采用理化方法进行鉴别、检查或含量测定时所用的标准物质，其特性量值一般按纯度（%）计。

4 符号

下列符号适用于本文件。

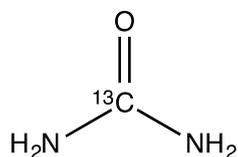
${}^m\text{A}$: 同位素原子的表示, 其中A表示元素符号, m表示该元素的同位素的相对原子质量数。例如: ${}^{13}\text{C}$ 表示碳元素中相对原子质量数为13的同位素碳原子。

${}^n\text{A}_n$: 同位素原子标记个数的表示, 其中A与m表示的意义同(4.1), n则表示含该元素的同位素原子的个数, 若n为1则省略。例如: ${}^{13}\text{C}$ 表示碳元素中相对原子质量数为13的同位素碳原子有1个。

atom% ${}^m\text{A}$: 表示A元素的质量数为m的原子占A元素的原子百分数。例如: atom% ${}^{13}\text{C}$ 表示质量数为13的同位素碳原子在碳元素中所占的原子百分数。

5 分子结构式

药用碳[${}^{13}\text{C}$]-尿素的分子结构是如下:



6 要求

6.1 性状

无色棱柱状结晶或白色结晶性粉末。

6.2 鉴别

6.2.1 红外光谱法

红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致。

6.2.2 质谱法

按【同位素丰度 气相色谱-质谱联用法】项下的方法测定, 供试品与对照品溶液分子离子峰的质荷比一致, 且相对应的主峰的保留时间一致。

6.3 技术指标

产品的技术指标应符合表1的要求。

表1 产品技术指标

项 目		指 标
含量(质量分数)/%		98.0~102.0
同位素丰度/(atom% ¹³ C) ≥		99.0
同位素丰度/(atom%氧 ¹⁸ O) ≤		15
缩二脲/%≤		0.1
熔点/°C		132~135
氯化物 /%≤		0.007
硫酸盐 /%≤		0.01
乙醇中不溶物/%≤		0.04
炽灼残渣/%≤		0.1
重金属 ≤		百万分之十
水分 /%≤		0.5
铵盐≤		百万分之五百
甲醇 /% ≤		0.02
微生物	需氧菌总数 (cfu/g) ≤	10 ³
	霉菌和酵母菌总数(cfu/g) ≤	10 ²
	大肠埃希菌 (每 1g)	不得检出

7 试验方法

7.1 性状

目视检验。

7.2 鉴别

鉴别 (1) 红外光谱法

鉴别 (2) 质谱法

7.3 缩二脲含量

7.3.1 方法原理

以缩二脲作为对照品, 使用高效液相色谱 (HPLC) 测定, 外标法定量。

7.3.2 试剂和材料

缩二脲。

7.3.3 仪器和设备

7.3.3.1 常用实验室玻璃仪器及设备。

7.3.3.2 涡旋混合器。

CIRA X—201X

7.3.3.3 高效液相色谱仪，配紫外检测器或二极管阵列检测器。

7.3.3.4 分析天平：精度十万分之一。

7.3.3.5 超声波脱气仪。

7.3.4 色谱条件

推荐的色谱条件如下，也可选择其它达到同等分离效果的条件：

- a) 色谱柱：氨基色谱柱，250 mm×4.6 mm(I.D.)，5 μm，或相当者；
- b) 流动相：乙腈：甲醇：水=89：10：1；
- c) 流速：0.8 mL/min；
- d) 柱温：25°C；
- e) 检测器波长：200 nm；
- f) 进样量：20 μL。

7.3.5 系统适用性溶液制备

精密称取缩二脲和碳^[13C]-尿素适量，加流动相溶解并稀释制成含缩二脲2 μg/mL，碳^[13C]-尿素2 mg/mL的混合溶液。

7.3.6 对照品溶液制备

精密称取缩二脲对照品适量，加流动相溶解并稀释制成含缩二脲2 μg/mL的对照品溶液。

7.3.7 供试品溶液制备

精密称取待测样品适量，加流动相溶解配制成为2 mg/mL的溶液，作为供试品溶液。

7.3.8 试液测定

精密量取系统适用性溶液20 μL注入液相色谱仪，记录色谱图，理论板数按缩二脲峰计算应不低于5000，尿素和缩二脲分离度应不小于1.5。分别量取对照品溶液和供试品溶液各20μL，注入液相色谱仪，记录色谱图的主峰面积，每个试液重复进样测定2次，计算得出2次测定的峰面积平均值。按外标法以峰面积计算，供试品含缩二脲不得超过0.1%。

7.4 含量

7.4.1 方法原理

以碳^[13C]-尿素作为对照品，使用高效液相色谱（HPLC）测定，外标法定量。

7.4.2 试剂和材料

7.4.2.1 碳^[13C]-尿素对照品，含量≥98.0%。

7.4.2.2 微孔滤膜。

7.4.3 仪器和设备

7.4.3.1 常用实验室玻璃仪器及设备。

7.4.3.2 涡旋混合器。

7.4.3.3 高效液相色谱仪，配紫外检测器或二极管阵列检测器。

7.4.3.4 分析天平：精度十万分之一。

7.4.3.5 超声波脱气仪。

7.4.4 色谱条件

推荐的色谱条件如下，也可选择其它达到同等分离效果的条件：

- a) 色谱柱：氨基色谱柱，250 mm×4.6 mm(I.D.)，5 μm，或相当者；
- b) 流动相：乙腈：甲醇：水=89：10：1；
- c) 流速：0.8 mL/min；
- d) 柱温：25°C；
- e) 检测器波长：200 nm；
- f) 进样量：20 μL。

7.4.5 分析步骤

7.4.5.1 系统适用性溶液的制备

精密称取缩二脲和碳^[13C]-尿素适量，加流动相溶解并稀释制成含缩二脲2 μg/mL，碳^[13C]-尿素2 mg/mL的混合溶液。

7.4.5.2 对照品溶液的制备

精密称取碳^[13C]-尿素对照品适量，加流动相溶解并定量稀释制成约含碳^[13C]-尿素2 mg/mL的溶液。

7.4.5.3 供试品溶液的制备

精密称取供试品适量，加流动相溶解并定量稀释制成约含碳^[13C]-尿素2 mg/mL的溶液。

7.4.5.4 测定

精密量取系统适用性溶液20μL注入液相色谱仪，记录色谱图，理论板数按缩二脲峰计算应不低于5000，尿素和缩二脲分离度应不小于1.5。分别取对照品溶液和供试品溶液各20μL，注入液相色谱仪，记录色谱图的主峰面积，每个试液重复进样测定2次，计算得出2次测定的峰面积平均值，根据外标法计算碳^[13C]-尿素的含量。

7.4.6 分析结果的计算与表述

7.4.6.1 结果的计算

按式(1)计算供试品的含量：

$$\text{含量} = \frac{C_R}{C_X} \times \frac{A_X}{A_R} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

式中：

C_R ——对照品溶液中碳^[13C]-尿素的浓度，单位为毫克每升（mg/mL）；

C_X ——供试品的浓度，单位为毫克每升（mg/mL）；

A_X ——供试品的主峰面积；

A_R ——对照品的主峰面积。

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。

7.4.6.2 允许差

两次平行测定结果的相对偏差 $\leq 0.5\%$ 。

7.5 同位素丰度 气体同位素质谱法

7.5.1 方法原理

同HG/T 4138-2010的第6.2.1部分。

7.5.2 试剂和材料

同HG/T 4138-2010的第6.2.3部分。

7.5.3 仪器和设备

同HG/T 4138-2010的第6.2.2部分。

7.5.4 分析步骤

同HG/T 4138-2010的第6.2.4部分。

7.5.5 分析结果的计算和表述

^{13}C 同位素丰度值以E计，数值以 $\text{atom}\%^{13}\text{C}$ 表示，按式（2）计算：

$$E = I_{45} / (I_{44} + I_{45}) \times 100 \dots \dots \dots (2)$$

式中：

I_{44} ——质量数为44的电信号强度的数值，单位为毫伏（mV）；

I_{45} ——质量数为45的电信号强度的数值，单位为毫伏（mV）。

计算结果表示到小数点后两位。取平行测定结果的算术平均值为测定结果。

7.5.6 允许差

平行测定结果的相对标准偏差 $\leq 0.5 \text{ atom}\%^{13}\text{C}$ 。

7.6 同位素丰度 气相色谱-质谱联用法

7.6.1 方法原理

样品充分溶解后经气质联用仪分析。样品经气相色谱分离后进入质谱仪，在电子轰击（EI）离子源作用下离子化，经四级杆质量分析器按离子的质荷比（ m/z ）不同加以分离，最终被离子收集检测器采集到相应的质谱信息。记录所输出的峰强度数据进行计算。

推荐采用以下检测方法，也可选择其它达到同等效果的检测方法。

7.6.2 试剂和材料

7.6.2.1 甲醇：质谱级。

7.6.2.2 微孔滤膜：油性，孔径 $0.22\mu\text{m}$ 。

7.6.3 仪器和设备

7.6.3.1 常用实验室玻璃仪器。

7.6.3.2 气相色谱-质谱联用仪：配有电子轰击离子源（EI）。

7.6.3.3 色谱柱：以聚乙二醇（或美国药典 G25、G35）为固定液（15m×0.25mm×0.1μm）的毛细管柱。

7.6.3.4 分析天平：精确到 0.0001g。

7.6.3.5 涡旋混合器。

7.6.3.6 超声波脱气仪。

7.6.3.7 移液器：1mL（精确到 2 μL）。

7.6.4 分析步骤

7.6.4.1 对照品溶液的配制

取碳¹³C-尿素对照品适量，加甲醇溶解制成碳¹³C-尿素浓度约为0.4mg/mL的溶液。

7.6.4.2 供试品溶液的配制

精密称取供试品适量，加甲醇溶解制成碳¹³C-尿素浓度约为0.4mg/mL的溶液。

7.6.4.3 仪器条件

选择适当操作条件来检测碳¹³C-尿素的同位素丰度，推荐条件为：

- a) 进样方法：分流进样，分流比为1:25；
- b) 进样口温度：250 °C；
- c) 载气：氦气；
- d) 流速：1.0mL/min；
- e) 转移线温度：265 °C；
- f) 离子源温度：200 °C；
- g) 色谱柱温度：初始温度80 °C，以15°C/min的速率升至250°C；
- h) 进样量：1 μL；
- i) 离子源：EI源；
- j) 电子轰击能量：70 eV；
- k) 全扫描模式（SCAN），扫描范围：m/z范围为10~100。

7.6.5 分析结果的计算和表述

¹³C 同位素丰度值以 atom% ¹³C 表示，按式（3）计算：

$$\text{atom\% } ^{13}\text{C} = (I_{61} + I_{63}) / (I_{60} + I_{61} + I_{63}) \times 100 \dots \dots \dots (3)$$

^{18}O 同位素丰度值以 $\text{atom}\% \ ^{18}\text{O}$ 表示，按式（4）计算：

$$\text{atom}\% \ ^{18}\text{O} = (\text{I}_{62} + \text{I}_{63}) / (\text{I}_{60} + \text{I}_{61} + \text{I}_{62} + \text{I}_{63}) \times 100 \dots\dots\dots (4)$$

式中：

- I_{60} ——为供试品溶液中质荷比为60的峰强度，单位为毫伏（mV）；
- I_{61} ——为供试品溶液中质荷比为61的峰强度，单位为毫伏（mV）；
- I_{62} ——为供试品溶液中质荷比为62的峰强度，单位为毫伏（mV）；
- I_{63} ——为供试品溶液中质荷比为63的峰强度，单位为毫伏（mV）。

取平行测定结果的算术平均值为测定结果。

7.6.6 允许差

两次平行测定的 $\text{atom}\% \ ^{13}\text{C}$ 相对标准偏差不得过 0.3%。

7.7 熔点

依据《中国药典》四部熔点测定法，132℃ ~135℃。

7.8 氯化物

依据《中国药典》四部氯化物检查法，不得过 0.007%。

7.9 硫酸盐

依据《中国药典》四部硫酸盐检查法，不得过 0.01%。

7.10 乙醇中不溶物

同《中国药典》第二部：尿素。

7.11 炽灼残渣

依据《中国药典》四部炽灼残渣检查法，不得过 0.1%。

7.12 重金属

依据《中国药典》四部重金属检查法，不得过百万分之十。

7.13 水分

依据《中国药典》四部水分测定法，含水分不得过0.5%。

7.14 铵盐

称取待测样品20.0mg，加无氨蒸馏水溶解使成15mL，再加碱性碘化汞钾试液0.3mL，摇匀，制成供试品溶液。取1.0mL标准氯化铵溶液（每1mL相当于10 μg 的 NH_4^+ ），同法制成对照品溶液，含铵盐不得过百万分之五百。

7.15 甲醇

7.15.1 甲醇对照品的配制

准确称取甲醇对照品适量，加水稀释制成 0.04mg/mL 的甲醇溶液，精密量取 5ml 置 20ml 顶空瓶中，密封，作为对照品溶液。

7.15.2 供试品溶液的配制

准确称取待测样品约 1g，精密称定，置于 20mL 顶空瓶中，精密加入纯化水 5mL，密封，摇匀，作为供试品溶液。

7.15.3 仪器条件

参考残留溶剂测定法（中国药典 2015 年版四部通则 0861 第二法），推荐使用以下色谱条件或能达到相同分离效果的色谱体系。

气相色谱仪：配顶空进样器；

用 6% 氰丙基和 94% 甲基聚硅氧烷为固定相的毛细管柱（推荐使用：DB-624，30m×0.53mm×3.00μm 或极性相似的色谱柱）：

- a) 柱温：起始温度 40℃，维持 8 分钟，以 10℃/min 速率升温至 120℃，保持 3 分钟；
- b) 检测器：氢火焰离子化器；
- c) 检测器温度为 280℃；
- d) 进样口温度为 55℃；
- e) 以氮气为载气，流速为 2.5mL/min；
- f) 分流比为 20:1；
- g) 顶空平衡温度 80℃，平衡时间 30 分钟；

取对照品溶液顶空进样，甲醇理论板数不低于 5000，甲醇与相邻色谱峰分离度应不小于 1.5。再取对照品溶液与供试品溶液分别顶空进样，记录色谱图。按外标法以峰面积计算，含甲醇不得过 0.02%。

8 检验规则

8.1 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、缩二脲、含量、同位素丰度、熔点、氯化物、硫酸盐、乙醇中不溶物、炽灼残渣、铵盐、重金属、微生物、水分、氨基甲酸甲酯、甲醇等。出厂产品必须由质量检测部门逐批检验，检验合格才能出厂。

8.2 组批与采样

8.2.1 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。

8.2.2 每批样品的采样，应用清洁干燥的匙勺从容器中采样，采样须具有代表性。采样量应满足质量分析与留样要求，混合均匀后等量装入两个清洁干燥且密封良好的容器中，并在容器上粘贴标签，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。一份作产品质量分析，另一份作为留样，留样应保存至有效期后一年。

8.3 结果判定

8.3.1 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”。

8.3.2 产品检验部门按本部分规定进行检验，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部分要求，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。

9 标识

9.1 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、生产日期和检验员签字等。

9.2 每个内包装单元上应有标签，内容应包含产品名称、批号、有效期等。

9.3 外包装上应有生产厂名、厂址、产品名称、批号等。

10 包装、运输和贮存

10.1 包装

10.1.1 内包装

采用内衬双层药用聚乙烯复合袋，袋口用热塑封口，或者药用聚乙烯复合袋和药用铝箔袋，袋口用铝箔封口。也可根据用户需要采用其他药用包装材料和规格的包装。

10.1.2 外包装

采用外纤维纸板桶和密封塑料桶等。

10.2 运输和贮存

产品在运输与贮存时，贮存容器应具有较好密封性，应通风干燥，密封保存。运输时防止雨淋和受潮受热。

附录 A
(资料性附录)
尿素-¹³C 色谱图与质谱图

尿素-¹³C 色谱图见图 A. 1。

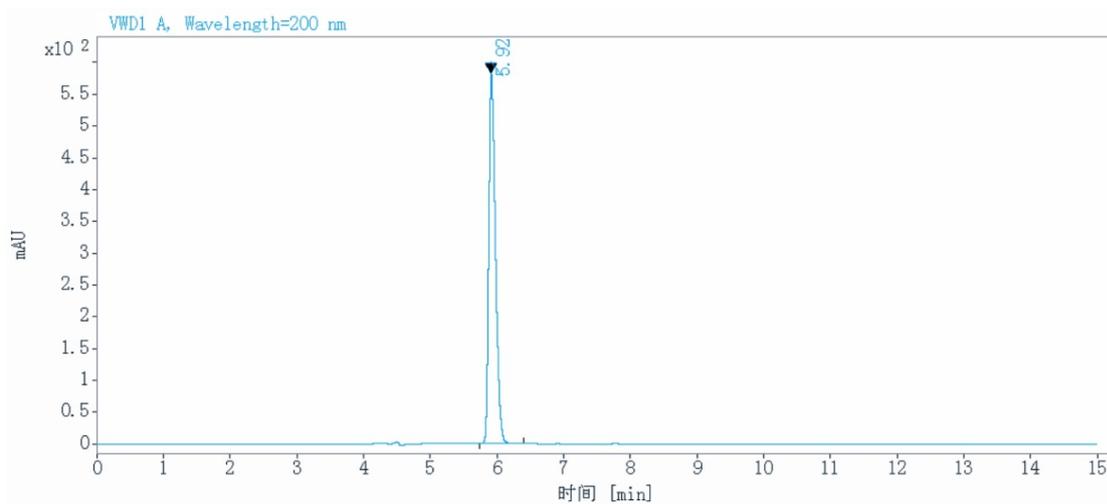


图 A. 1 尿素-¹³C 色谱图

尿素-¹³C 质谱图见图 A. 2。

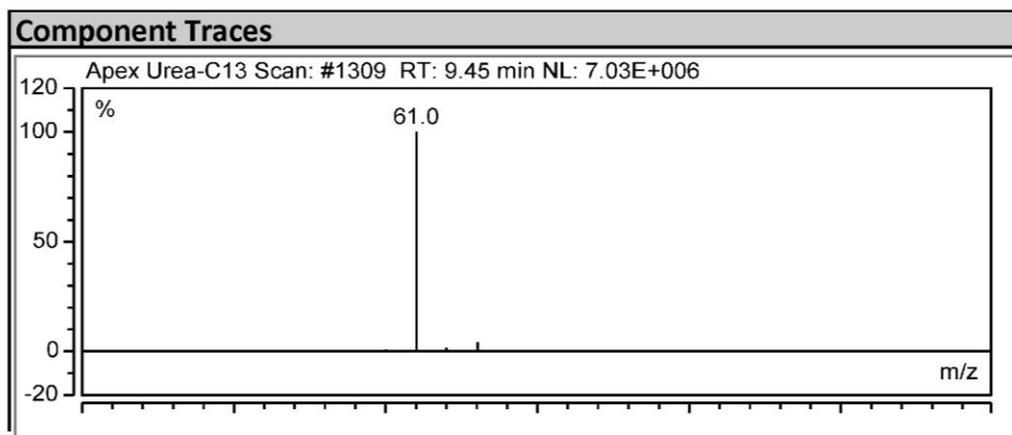


图 A. 2 尿素-¹³C 质谱图