

团体标准：药用碳^[13C]-尿素

编制说明

（一）工作简况，包括任务来源、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 2018 年 5 月下达的“2018 年第一批立项计划项目”通知，开展了《药用碳^[13C]-尿素》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，由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等单位负责起草，项目计划编号为：CIRA-STD1805。

2、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。根据药用^[13C]-尿素产品的特点，除了同位素丰度和主成分含量指标外，还需要关注重金属、铵盐、微生物等一系列杂质的含量。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》、《欧洲药典》及行业标准 HG/T 4138-2010《稳定性同位素 ¹³C-尿素》等国内外标准及行业规范。

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在内的标准编制小组及药监督管理部门的专家于 2019 年 3 月 26 日召开了《药用碳^[13C]-尿素》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，并且确定了起草组分工和工作进度安排。在初稿的基础上，经编制小组讨论后分别由各参编单位增加了铵盐、残留溶剂、氨基甲酸甲酯等药用碳^[13C]-尿素中杂质的限量及检测方法。

在协会的组织下标准编制小组、核工业标准化研究所及药监督管理部门专家于 2019 年 6 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 2019 年 7 月 31 日形成标准征求意见稿。

(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

药用碳[¹³C]-尿素是用于 ¹³C 呼气诊断试剂的碳[¹³C]-尿素，因此除了需要满足常规稳定同位素标记的化工产品对同位素丰度和含量指标的要求外，还需满足口服诊断试剂对于各杂质的限量。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》、《欧洲药典》及行业标准 HG/T 4138-2010 《稳定性同位素 ¹³C-尿素》等现行规范与标准。

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
含量(质量分数)/%	98.0~102.0（待定）	美国药典	美国药典
同 位 素 丰 度 /(atom% ¹³ C) ≥	99.0	进口标准	美国药典 HG/T 4138-2010 《稳定性同位素 ¹³ C-尿素》
同位素丰度/(atom%氧 ¹⁸ O) ≤	15	美国药典	美国药典
缩二脲/%≤	0.1	进口标准	进口标准
熔点/°C	132 ~135	《中国药典》二部尿素	《中国药典》四部熔点 测定法
氯化物 /%≤	0.007	《中国药典》二部尿素	《中国药典》四部氯化 物检查法
硫酸盐 /%≤	0.01	《中国药典》二部尿素	《中国药典》四部硫酸 盐检查法
乙醇中不溶物 /%≤	0.04	《中国药典》二部尿素	《中国药典》二部尿素
炽灼残渣/%≤	0.1	《中国药典》二部尿素	《中国药典》四部炽灼 残渣检查法
重金属 ≤	百万分之十	进口标准	《中国药典》四部重金 属检查法
水分 /%≤	0.5	进口标准	《中国药典》四部水分 测定法
铵盐≤	百万分之五百	欧洲药典	欧洲药典
甲醇 /% ≤	0.02	进口标准	进口标准

微生物	需氧菌总数 (cfu/g) ≤	10 ³	《中国药典》	《中国药典》四部非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法、控制菌检查法和非无菌药品微生物限度标准
	霉菌和酵母菌总数 (cfu/g) ≤	10 ²		
	大肠埃希菌 (每 1g)	不得检出		

3、标准解决的主要问题

作为幽门螺旋杆菌诊断的“金标准”¹³C 呼气试验的关键试剂——碳[¹³C]-尿素，因其无放射性、使用安全等特点，国内需求量巨大。为了摆脱该产品长期依赖进口的局面，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正在开展 ¹³C 同位素原料及碳[¹³C]-尿素的国产化。2010 年发布的化工行业标准《稳定同位素 ¹³C-尿素》仅规定了其作为化工产品的同位素丰度与含量的限制及对应检测方法。然而，药用碳[¹³C]-尿素的行业及团体标准目前国内还处于缺失状态，《中国药典》也未有该产品的收录。随着碳[¹³C]-尿素国产化诊断试剂的规模逐步扩大，急需针对生物医药领域的药用碳[¹³C]-尿素的相关标准，规范该产品的生产和市场监管，从而促进碳[¹³C]-尿素行业领域的研究开发与应用，推动碳[¹³C]-尿素的国产化进程。

（三）技术内容确定的依据

根据产品标准所需要的技术内容，本标准共包括十个部分，分别为：1 范围，2 规范性引用文件，3 分子结构式，4 术语和定义，5 符号和缩略语，6 要求，7 试验方法，8 检验规则，9 标识，10 包装、运输和贮存。

1、标准名称与范围的确定

由于本标准涉及的碳[¹³C]-尿素属于诊断试剂且为口服药物，因此对于“药用尿素[¹³C]”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。从便于商品的流通性方面，在“药用尿素-¹³C”（稳定同位素标准命名）、“药用碳-13 尿素”（核工业标准命名）、“药用碳[¹³C]-尿素”（进口标准）等名称中确定了“药用碳[¹³C]-尿素”作为本标准的名称。

2、规范性引用文件

本标准引用的文件包括《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/T 4138-2010 稳定性同位素 ^{13}C -尿素》、《美国药典》（Urea C13）、《中国药典》和《欧洲药典》等。

3、术语和定义及符号和缩略语

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。对标准中出现的同位素领域特有的符号和表达方式进行了说明，如同位素原子、标记个数及同位素丰度单位的表示。

4、要求

标准确定了对药用碳[^{13}C]-尿素的要求，包括外观、鉴别及技术指标。各指标限值的依据如表 1 所示。

5、试验方法

标准确定了药用碳[^{13}C]-尿素的含量、同位素丰度及相关杂质的检测方法，各检测方法的依据如表 1 所示。

5.1 含量检测方法的确定

由于 HG/T 4138-2010 中凯氏定氮法测定尿素含量的方法无法将缩二脲、缩三脲及含氮杂质与主成分尿素分开，不适用于药用碳[^{13}C]-尿素的含量测定。而《美国药典》中碳[^{13}C]-尿素的高效液相色谱法能够有效的将主成分与有关物质分离（如图 1 所示），获得准确的结果，且已在三家参编单位得到较好的应用，因此本标准引用《美国药典》（Urea 13C）中的高效液相色谱法测定含量为本标准确定含量的方法。

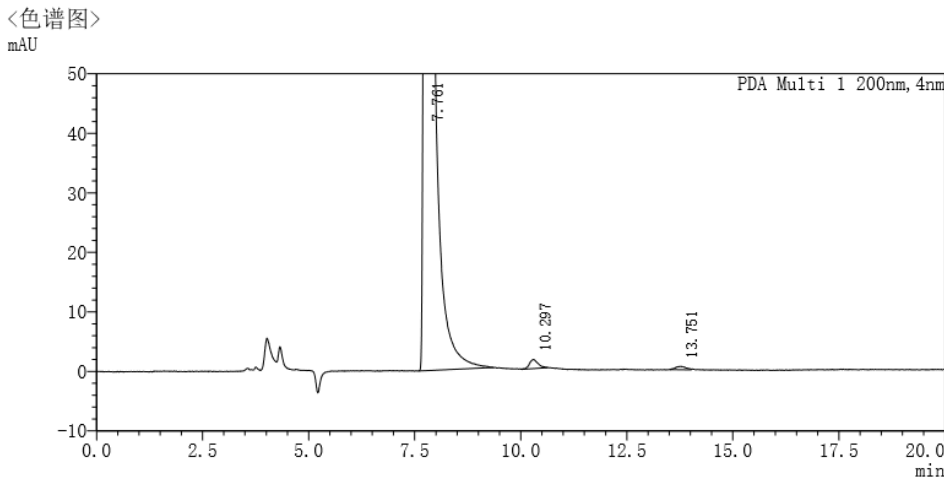


图 1 尿素(7.7 min)、缩二脲(10.297 min)和缩三脲 (13.751 min)的分离谱图

5.2 同位素丰度检测方法的确定

目前国内现有的检测方法包括高分辨的气体同位素质谱法（磁质谱）和气质联用法（四极杆质谱），分别 HG/T 4138-2010 行业标准中将碳¹³C]-尿素转化为¹³CO₂ 引入气体同位素质谱仪和美国药典中将碳¹³C]-尿素配制为溶液直接进样的气质联用仪的两种分析方法。上述两种方法分别在参编单位各自得到了较好的测定结果，因此从标准的普适性上考虑，同时引用了行业标准 HG/T 4138-2010 和美国药典的方法供使用者选择，也可选择其它达到同等检测效果的方法。

杂质的检测方法依据见表 1。

6 其他部分

标准确定了药用碳¹³C]-尿素的采样方法、结果判定等的检验规则，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益等情况；

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%。据专家预测，随着 ¹³C-尿素呼气试验在国内持续推广，国内 ¹³C-呼气试验应用的潜在需求为 2 亿人次，而碳¹³C]-尿素作为 ¹³C-尿素呼气试验的原料药，之前国内并没有生产厂家，全部依赖于进口，其中主要以美国的稳定性同位素公司（CIL、ISOTEC）为首的几家外国公司垄断该产品。目前国内企业在开展碳¹³C]-尿素的国产化，但是碳¹³C]-尿素的团体标准目前国内还处于缺失状态，《中国药典》也未有该产品的收录。随着碳¹³C]-尿素国产化诊断试剂的规模逐步扩大，急需针对生物医药领域的药用碳¹³C]-尿素的相关标准，规范该产品的生产和市场监管，从而促进碳¹³C]-尿素行业领域的研究开发与应用，推动药用碳¹³C]-尿素的国产化进程。

（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》和《欧洲药典》，产品指标及检测方法均与国际药用标准一致，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；

本标准为您推荐性标准，且充分引用了行业标准HG/T4138-2010《稳定性同位素¹³C-尿素》，与现行标准均协调一致。

(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碳[¹³C]-尿素的指标、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；

本标准为您推荐性标准。

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

2020 年由中国同位素与辐射行业协会根据行业需求组织相关宣贯培训活动。

(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。