

# 团 体 标 准

T/CIRA XXXXX—2025

## 4-硼[<sup>10</sup>B]-L-苯丙氨酸

4-Borono[<sup>10</sup>B]-L-phenylalanine

点击此处添加与国际标准一致性程度的标识

(征求意见稿)

2025年5月30日

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX

中国同位素与辐射行业协会 发布

## 目 次

前 言 .....	III
4-硼 <sup>[10]B</sup> ]-L-苯丙氨酸 .....	1
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 技术要求 .....	1
5 检验规则 .....	2
6 试验方法 .....	2
7 标签标识 .....	4
8 包装、运输和贮存 .....	4
附 录 A（资料性附录） 鉴别、含量 .....	5
附 录 B（资料性附录） 硼 <sup>[10]B</sup> 丰度 .....	7
附 录 C（资料性附录） 对映异构体（4-硼 <sup>[10]B</sup> ]-D-苯丙氨酸） .....	9
附 录 D（资料性附录） 有关物质（L-酪氨酸、L-苯丙氨酸） .....	11



## 前 言

本文件按照GB/T 1.1-2020给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国同位素与辐射行业协会提出并归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：



# 4-硼<sup>[10]B</sup>-L-苯丙氨酸

## 1 范围

本文件规定了4-硼<sup>[10]B</sup>-L-苯丙氨酸的技术要求、检验规则、试验方法、标签标识、包装、运输和贮存。

本文件适用于以硼<sup>[10]B</sup>酸为原料，通过化学合成方法制得，并应用于硼中子俘获治疗（BNCT）硼递送剂4-硼<sup>[10]B</sup>-L-苯丙氨酸的质量控制。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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。

《中华人民共和国药典》2025年版  
GB 15346 化学试剂 包装及标志

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**硼中子俘获治疗** Boron Neutron Capture Therapy

硼中子俘获治疗，简称BNCT，是一种通过硼<sup>[10]B</sup>同位素与热中子或超热中子发生核反应，释放 $\alpha$ 粒子以选择性摧毁癌细胞的放射疗法。该疗法利用含硼药物在肿瘤组织中特异性聚集，结合中子照射引发局部核反应，实现对癌细胞的精准杀伤，同时最大程度保护周围健康组织。

### 3.2

**同位素丰度** isotope abundance

一种元素的同位素混合物中，某特定同位素的原子数与该元素的总原子数之比。

[来源：GB/T 4960.1-2010，2.65]

### 3.3

**对映异构体** Enantiomer

是指一对互为实物与镜像而不可重叠的立体异构体。

## 4 技术要求

### 4.1 性状

本品为白色或类白色粉末。

### 4.2 鉴别

#### 4.2.1 红外鉴别

本品的红外光吸收图谱应与对照品的红外光吸收图谱一致。

#### 4.2.2 紫外鉴别

在224nm的波长处有最大吸收。

#### 4.2.3 色谱鉴别

在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰保留时间一致。

#### 4.3 技术指标

产品技术指标应符合表1的要求。

表 1 产品技术指标

项目		指标
含量		≥98.0%
硼[ <sup>10</sup> B]丰度		≥95%
对映异构体		≤0.10%
有关物质	L-苯丙氨酸	≤0.5%
	L-酪氨酸	≤0.5%
	总杂	≤1.0%
残留溶剂		符合《中华人民共和国药典》规定
pH		5.0-7.0
溶液透光率		430nm 波长处不得低于 95.0%
氯化物		≤0.05%
硫酸盐		≤0.05%
砷盐		≤0.0002%
干燥失重		≤1.0%
微生物限度		需氧菌总数≤10 <sup>3</sup> cfu/g; 霉菌和酵母菌总数≤10 <sup>2</sup> cfu/g; 每 1g 不得检出大肠埃希菌
细菌内毒素		<0.01EU/mg
有效期		24 个月

#### 5 检验规则

应对每一批次的4-硼[<sup>10</sup>B]-L-苯丙氨酸产品进行检验，当检验结果有任何一项不符合本标准技术要求时，则判定该批次产品不合格。

#### 6 试验方法

## 6.1 性状

取本品适量置白纸上，在自然光线下目视观察。

## 6.2 鉴别

### 6.2.1 红外鉴别

按照《中华人民共和国药典》四部通则0402红外分光光度法操作。

### 6.2.2 紫外鉴别

取本品适量，加1%盐酸溶解并制成每1ml中含3 $\mu$ g的溶液，按照《中华人民共和国药典》四部通则0401紫外-可见分光光度法操作。

## 色谱鉴别

按照《中华人民共和国药典》四部通则0512高效液相色谱法操作，详见附录A。

## 6.3 含量

按照《中华人民共和国药典》四部通则0512高效液相色谱法操作，详见附录A。

## 6.4 硼[<sup>10</sup>B]丰度

按照《中华人民共和国药典》四部通则0412电感耦合等离子体质谱法操作，详见附录B。

## 6.5 对映异构体

按照《中华人民共和国药典》四部通则0512高效液相色谱法操作，详见附录C。

## 6.6 有关物质

按照《中华人民共和国药典》四部通则0512高效液相色谱法操作，详见附录D。

## 6.7 残留溶剂

按照《中华人民共和国药典》四部通则0861残留溶剂测定法操作。

## 6.8 pH

取本品100mg，加热水100ml溶解后，冷却至室温，按照《中华人民共和国药典》四部通则0631 pH值测定法操作。

## 6.9 溶液透光率

取本品适量，加1%盐酸溶解并制成每1ml中含3 $\mu$ g的溶液，按照《中华人民共和国药典》四部通则0401紫外-可见分光光度法操作，在430nm的波长处测定透光率。

## 6.10 氯化物

取本品0.25g，加10ml稀硝酸溶解样品后，按照《中华人民共和国药典》四部通则0801氯化物检查法操作，与标准氯化钠溶液制成的对照液比较。

## 6.11 硫酸盐

取本品1.0g，加5ml稀盐酸溶解样品后，加水使成约40ml，摇匀，按照《中华人民共和国药典》四部通则0802硫酸盐检查法操作，与标准硫酸钾溶液制成的对照液比较。

#### 6.12 砷盐

取本品2.0g，加盐酸5ml溶解后，按照《中华人民共和国药典》四部通则0822砷盐检查法第一法（古蔡氏法）操作。

#### 6.13 干燥失重

取本品，按照《中华人民共和国药典》四部通则0831干燥失重测定法操作，在105℃干燥至恒重，计算减失重量。

#### 6.14 微生物限度

取本品，按照《中华人民共和国药典》四部通则1105非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法和《中华人民共和国药典》四部通则1106非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法检查。

#### 6.15 细菌内毒素

取本品，按照《中华人民共和国药典》四部通则1143细菌内毒素检查法检查。

### 7 标签标识

每个包装单元上应有标签标识，内容包括：名称、批号、生产日期、保质期、贮存条件、生产企业。

### 8 包装、运输和贮存

#### 8.1 包装

##### 8.1.1 内包装

采用药用级双层密封包装，其中内层为低密度聚乙烯（LDPE）袋，经热熔封口技术实现无缝封合；外层为PET/AL/PE结构铝塑复合膜袋，采用热压封口技术确保气密性防护。

##### 8.1.2 外包装

铁箍纸板桶。

#### 8.2 运输

产品的运输按照GB 15346执行。

#### 8.3 贮存

避光，密封、常温贮存。

附 录 A  
(资料性附录)  
鉴别、含量

### A.1 方法原理

采用高效液相色谱分析系统，基于C18反相色谱柱对各组分保留性能的差异，通过优化流动相梯度洗脱参数，实现主成分与杂质的高效分离，采用二极管阵列检测器采集信号。以保留时间一致性和特征吸收光谱定性，外标法定量。

### A.2 试剂和材料

磷酸二氢钾，AR  
甲醇，HPLC  
乙腈，HPLC  
磷酸，AR

### A.3 仪器和设备

高效液相色谱仪，配DAD检测器  
电子天平，十万分之一  
电子天平，万分之一  
pH计

### A.4 色谱条件

色谱柱：采用十八烷基硅烷键合硅胶色谱柱或效能相当的色谱柱；  
流动相A：0.02mol/L磷酸二氢钾溶液（磷酸调节pH至3.0）-甲醇（80:20）；  
流动相B：乙腈；  
流速：1.0ml/min；柱温：25℃；进样体积10μl；检测波长：224nm。  
梯度洗脱程序如下：

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	100	0
10	100	0
15	0	100
25	0	100
30	100	0
35	100	0

### A.5 分析步骤

#### a) 溶液配制：

溶剂/稀释剂 1.0%磷酸水溶液。

供试品溶液 取本品适量，精密称定，加溶剂溶解并稀释制成0.2mg/ml的溶液。

对照品溶液 取4-硼[<sup>10</sup>B]-L-苯丙氨酸（L-BPA）对照品适量，精密称定，加溶剂溶解并稀释制成0.2mg/ml的溶液。

## b) 测定法:

待仪器稳定后,按下列进样序列进样,记录色谱图。

样品名称	进样次数
空白溶剂	≥1
对照品溶液1	5
对照品溶液2	2
供试品溶液1	2
供试品溶液2	2
对照品溶液1回针	1

## c) 计算公式

按式(A.1)计算供试品溶液和对照品溶液中L-BPA峰的保留时间之比,作为鉴别项的结果:

$$\text{比值}\% = \frac{RT_{\text{spl}}}{RT_{\text{std}}} \times 100 \quad \dots\dots\dots (A.1)$$

式中:

$RT_{\text{spl}}$ 代表供试品溶液中L-BPA的保留时间;

$RT_{\text{std}}$ 代表前5针对照品溶液中L-BPA的保留时间的平均值。

按式(A.2)计算含量:

$$\text{含量}\% = \frac{A_{\text{SPL}} \times V_{\text{SPL}} \times W_{\text{STD}}}{A_{\text{STD}} \times W_{\text{SPL}} \times V_{\text{STD}}} \times 100 \dots\dots\dots (A.2)$$

式中:

$A_{\text{SPL}}$ 代表样品溶液中L-BPA的峰面积;

$A_{\text{STD}}$ 代表L-BPA前五针对照品溶液峰面积的平均值;

$W_{\text{STD}}$ 代表对照品溶液L-BPA的称样量, mg;

$V_{\text{STD}}$ 代表对照品溶液的稀释体积, ml;

$W_{\text{SPL}}$ 代表供试品溶液L-BPA的称样量, mg;

$V_{\text{SPL}}$ 代表供试品溶液的稀释体积, ml。

## A. 6 允许差

两次平行测定结果的相对偏差不大于2%。

**附录 B**  
(资料性附录)  
**硼 [<sup>10</sup>B] 丰度**

**B.1 方法原理**

含硼样品溶液被注入到电感耦合等离子质谱仪后,通过高温电离释放硼同位素,质谱精确分离并采集<sup>10</sup>B与<sup>11</sup>B的信号,采用外标法计算硼[<sup>10</sup>B]同位素丰度。

**B.2 试剂和材料**

硝酸,高纯试剂

氨水,高纯试剂

**B.3 仪器和设备**

电感耦合等离子质谱仪

电子天平,十万分之一

**B.4 仪器条件**

RF功率:1650W; 等离子体模式:高灵敏度; 雾化器流速:1.2L/min; 雾化器温度:4°C; 积分时间:0.1020s; 重复次数:10; 扫描/重复次数:100; 或不同品牌仪器厂家推荐的条件。

**B.5 分析步骤**

## a) 溶液配制:

空白溶液/稀释剂 2%硝酸溶液。

清洗剂 2%氨水溶液。

对照品溶液 取4-硼[<sup>10</sup>B]-L-苯丙氨酸(L-BPA)对照品适量,精密称定,加稀释剂制成硼[<sup>10</sup>B]浓度为3.0mg/L的溶液。

供试品溶液 取供试品适量,精密称定,加稀释剂制成硼[<sup>10</sup>B]浓度为3.0mg/L的溶液。

## b) 测定法:

待仪器稳定后,按下列进样序列进样,记录<sup>10</sup>B和<sup>11</sup>B的计数(CPS)。

序号	样品名称	进样数
1	空白溶液	≥1
2	对照品溶液	2
3	2%氨水溶液-2%硝酸溶液(交替冲洗)	≥1
4	供试品溶液	2
5	2%氨水溶液-2%硝酸溶液(交替冲洗)	≥1
6	对照品溶液	1

## c) 计算公式:

按式(B.1、B.2和B.3)计算硼[<sup>10</sup>B]丰度:

$$k = \frac{R^{std}}{r^{std}} \dots\dots\dots (B.1)$$

$$\overline{K} = \frac{k_1^{std} + k_2^{std}}{2} \dots\dots\dots (B.2)$$

$$R_{sample} = r_{sample} \times \overline{K} \dots\dots\dots (B.3)$$

式中：

$k$ ：硼[ $^{10}\text{B}$ ]标准品丰度校正因子；

$R^{std}$ ：对照品硼[ $^{10}\text{B}$ ]丰度值；

$r^{std}$ ：对照品硼[ $^{10}\text{B}$ ]丰度测定值；

$\overline{K}$ ：硼[ $^{10}\text{B}$ ]丰度校正因子平均值；

$r_{sample}$ ：供试品硼[ $^{10}\text{B}$ ]丰度测定值；

$R_{sample}$ ：供试品硼[ $^{10}\text{B}$ ]丰度校正值。

## B.6 允许差

两次平行测定结果的相对偏差不大于1%。

## 附录 C (资料性附录)

### 对映异构体 (4-硼<sup>[10]B</sup>]-D-苯丙氨酸)

#### C.1 方法原理

采用高效液相色谱分析系统,基于手性色谱柱分离主成分及其手性杂质,通过优化流动相比比例参数,实现主成分与手性杂质的高效分离,采用二极管阵列检测器采集信号。以保留时间一致性和特征吸收光谱定性,外标法定量。

#### C.2 试剂和材料

高氯酸, GR

#### C.3 仪器和设备

高效液相色谱仪,配DAD检测器  
电子天平,十万分之一

#### C.4 色谱条件

色谱柱: 硅胶表面涂敷(S)-18-冠-6醚色谱柱或效能相当的色谱柱; 流动相: 0.2%高氯酸水溶液; 检测波长: 224nm; 流速: 1.0ml/min; 柱温: 30°C; 进样体积20 $\mu$ l; 采集时间: 30min。

#### C.5 分析步骤

##### a) 溶液配制:

溶剂/稀释剂 0.2%高氯酸。

供试品溶液 取本品适量,精密称定,加溶剂溶解并制成1mg/ml的溶液。

对照品储备液 取4-硼<sup>[10]B</sup>]-D-苯丙氨酸(L-BPA-IMP1)对照品适量,精密称定,加溶剂溶解并制成10 $\mu$ g/ml的溶液。

对照品溶液 精密移取对照品储备液1ml,置于20ml容量瓶中,加溶剂稀释至刻度,摇匀。

灵敏度溶液 取对照品溶液3.0ml置10ml容量瓶中,加溶剂稀释至刻度,摇匀。

系统适用性溶液 取L-BPA对照品约20mg,精密称定,置于20ml容量瓶中,精密加入1ml对照品储备液,然后加溶剂溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

##### b) 测定法:

待仪器稳定后,按下列进样序列进样,记录色谱图。

样品名称	进样次数
空白溶剂	≥1
灵敏度溶液	1
系统适用性溶液	1
对照品溶液1	5
对照品溶液2	1
供试品溶液1	1
供试品溶液2	1
对照品溶液1回针	1

c) 计算公式:

对映异构体的含量按下式 (C.1) 进行计算:

$$\text{含量(\%)} = \frac{A_{\text{spl}} \times W_{\text{std}} \times V_{\text{spl}} \times P_{\text{std}}}{A_{\text{std}} \times W_{\text{spl}} \times V_{\text{std}}} \times 100 \quad \dots\dots\dots (C.1)$$

式中:

$A_{\text{spl}}$  代表供试品溶液中 L-BPA-IMP1 的峰面积;

$W_{\text{std}}$  代表对照品溶液中 L-BPA-IMP1 的称样量, mg;

$P_{\text{std}}$  代表各组分对照品的含量;

$V_{\text{spl}}$  代表供试品溶液的稀释倍数;

$A_{\text{std}}$  代表连续 5 针对照品溶液中 L-BPA-IMP1 的平均峰面积;

$V_{\text{std}}$  代表对照品溶液中 L-BPA-IMP1 的稀释倍数;

$W_{\text{spl}}$  代表供试品的称样量, mg。

### C.6 允许差

两次平行测定结果的相对偏差不大于10%。

**附 录 D**  
(资料性附录)  
有关物质 (L-酪氨酸、L-苯丙氨酸)

**D.1 方法原理**

采用高效液相色谱分析系统，基于C18反相色谱柱对各组分保留性能的差异，通过优化流动相梯度洗脱参数，实现主成分与杂质的高效分离，采用二极管阵列检测器采集信号。以保留时间一致性和特征吸收光谱定性，外标法定量，主成分自身对照法对未知杂质进行定量。

**D.2 试剂和材料**

磷酸二氢钾，AR  
甲醇，HPLC  
乙腈，HPLC  
磷酸，AR

**D.3 仪器和设备**

高效液相色谱仪，配DAD检测器  
电子天平，十万分之一  
电子天平，万分之一  
pH计

**D.4 色谱条件**

色谱柱：十八烷基硅烷键合硅胶色谱柱或效能相当的色谱柱；  
流动相A：0.02mol/L磷酸二氢钾溶液（稀磷酸调节pH至3.0）-甲醇（80:20）；  
流动相B：乙腈；  
流速：1.0ml/min；柱温：30℃；进样体积20μl；检测波长：210nm。  
梯度洗脱程序如下：

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	100	0
10	100	0
15	0	100
25	0	100
30	100	0
35	100	0

**D.5 分析步骤****a) 溶液配制：**

溶剂/稀释剂 0.1%磷酸水。

供试品溶液 取本品适量，精密称定，加溶剂溶解并稀释制成0.5mg/ml的溶液。

对照品储备液 取L-BPA对照品适量，精密称定，加溶剂溶解并稀释制成0.5mg/ml的溶液。

混合储备液 取L-酪氨酸（L-BPA-IMP4）、L-苯丙氨酸（SM1-IMP1）对照品各20mg，精密称定，置100ml量瓶中，精密移取对照品储备液10ml置该量瓶中，加溶剂稀释至刻度，摇匀。

对照品溶液 精密移取混合储备液0.5ml置100ml量瓶中，加溶剂稀释至刻度，摇匀。

系统适用性溶液 取L-BPA对照品10mg，精密称定，置20ml量瓶中，加溶剂适量使溶解，精密移取混合储备液0.1ml至该量瓶中，加溶剂稀释至刻度，摇匀。

灵敏度溶液 量取对照品溶液3.0ml置10ml容量瓶中，加溶剂稀释至刻度，摇匀。

b) 测定法:

待仪器稳定后，按下列进样序列进样，记录色谱图。

样品名称	进样次数
空白溶剂	≥1
灵敏度溶液	1
系统适用性溶液	1
对照品溶液1	5
对照品溶液2	1
供试品溶液1	1
供试品溶液2	1
对照品溶液1回针	1

c) 计算公式:

各组分的含量按下式 (D.1) 进行计算:

$$\text{含量}(\%) = \frac{A_{\text{spl}} \times W_{\text{std}} \times V_{\text{spl}} \times P_{\text{std}}}{A_{\text{std}} \times W_{\text{spl}} \times V_{\text{std}}} \times 100 \quad \dots\dots\dots (D.1)$$

式中:

$A_{\text{spl}}$  代表供试品溶液中各组分的峰面积;

$W_{\text{std}}$  代表对照品溶液中各组分的称样量, mg;

$P_{\text{std}}$  代表各组分对照品的含量;

$V_{\text{spl}}$  代表供试品溶液的稀释倍数;

$A_{\text{std}}$  代表连续 5 针对照品溶液中各组分的平均峰面积;

$V_{\text{std}}$  代表对照品溶液中各组分的稀释倍数;

$W_{\text{spl}}$  代表供试品的称样量, mg。

注: 杂质L-BPA-IMP4、杂质SM1-IMP1按外标法以对照品溶液中对应峰面积计算含量; 其他杂质按主成分(L-BPA)外标法以峰面积计算含量。

D.6 允许差

两次平行测定结果的相对偏差不大于10%。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.
- [2] 日本病院薬剤師会. ステボロニン®点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL (STEBORONINE® 9000 mg/300 mL for infusion) 医薬品インタビューフォーム[Z]. 東京: 日本病院薬剤師会, 2018.
- [3] ステラファーマ株式会社. ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL に関する資料[Z]. 東京: ステラファーマ株式会社, 2018.
- [4] International Atomic Energy Agency. Advances in boron neutron capture therapy[M]. Vienna: IAEA, 2023. ISBN 978-92-0-132623-2.
- [5] 任倩倩, 李瑜哲, 艾波, 等. ICP-MS 检测三氟化硼-苯甲醚配合物中<sup>11</sup>B 同位素的丰度[J]. 化学试剂, 2022, 44(1): 123-127. DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022008469.
- [6] DICK L, DOOLEY N, ELLIOTT M A, et al. Boron phenylalanine and related impurities: HPLC analysis, stability profile and degradation pathways[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2011, 56(2): 311-318. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.05.031.
- [7] GB/T 8170-2008, 数值修约规则与极限数值的表示和判定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- [8] GB/T 17519-2013, 化学品安全技术说明书编写指南[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.