



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1471—2016

含铜宫内节育器用含吲哚美辛硅橡胶技术 要求与试验方法

Requirements and tests for indomethacin rubber used for Cu-IUD

2016-01-26 发布

2017-01-01 实施

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
含铜宫内节育器用含吡啶美辛硅橡胶技术
要求与试验方法
YY/T 1471—2016

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 18 千字
2017 年 1 月第一版 2017 年 1 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-31101 定价 18.00 元

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

请注意本标准的某些内容可能涉及专利。本标准的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家计划生育器械标准化技术委员会(SAC/TC 169)提出并归口。

本标准起草单位:上海市医疗器械检测所、烟台计生药械有限公司。

本标准主要起草人:姚天平、邹凤平、徐景铎、田云霞。

含铜宫内节育器用含吲哚美辛硅橡胶技术 要求与试验方法

1 范围

本标准规定了含铜宫内节育器用含吲哚美辛硅橡胶(以下简称吲哚美辛硅橡胶)的材料、要求、试验方法和贮存。

本标准适用于含铜宫内节育器使用的含吲哚美辛硅橡胶。

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 528—2009 硫化橡胶或热塑性橡胶 拉伸应力应变性能的测定

GB/T 529—2008 硫化橡胶或热塑性橡胶撕裂强度的测定(裤形、直角形和新月形试样)

GB/T 531.1—2008 硫化橡胶或热塑性橡胶 压入硬度试验方法 第1部分:邵氏硬度计法(邵尔硬度)

YY 0334—2002 硅橡胶外科植入物通用要求

中华人民共和国药典(2015年版)

3 材料

3.1 吲哚美辛硅橡胶由吲哚美辛原料药加载于硅橡胶混炼、硫化而成。

3.2 吲哚美辛原料药[化学名称:2-甲基-1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-乙酸]应符合《中华人民共和国药典(二部)》(2015年版)的要求。

3.3 硅橡胶应符合 YY 0334—2002 的要求。

注:吲哚美辛硅橡胶的生物学评价与含铜宫内节育器最终成品的生物学评价统一进行。

4 要求

4.1 表面质量

吲哚美辛硅橡胶色泽应为乳白色或微黄色,外表面应无气泡、无杂质和外来微粒。

4.2 吲哚美辛硅橡胶的物理性能

吲哚美辛硅橡胶的物理性能应符合表1的规定。

YY/T 1471—2016

表 1 吲哚美辛硅橡胶的物理性能

| 物理性能 | 吲哚美辛硅橡胶 |
|-----------------------------|--------------------------|
| 拉伸强度/MPa | ≥1.0 |
| 拉断伸长率/% | ≥200 |
| 拉断永久变形/% | ≤30 |
| 撕裂强度/(kN/m) | ≥3.0(吲哚美辛硅橡胶包裹于钢丝螺管或铜管内) |
| | ≥5.0(其余产品) |
| 硬度(邵尔 A 型)(H _A) | ≥50 |

4.3 硅橡胶中吲哚美辛的鉴别和载药量

- 4.3.1 硅橡胶中吲哚美辛鉴别应符合附录 A 中 A.3 试验结果。
- 4.3.2 制造商应标示每只含铜宫内节育器中吲哚美辛载药量(mg/只),允差为±15%。

4.4 硅橡胶中吲哚美辛释放量

制造商应给出吲哚美辛硅橡胶在体外模拟宫腔液浸泡后的吲哚美辛释放量的声称范围,按附录 B 检测,其结果应符合制造商声称的范围。对吲哚美辛释放量的评定,可参考附录 C。

5 试验方法

5.1 表面质量

用 10 倍放大镜检查,应符合 4.1 的规定。

5.2 吲哚美辛硅橡胶的物理性能

取含吲哚美辛硅橡胶原材料,加工成 2 mm 厚的片状,按 GB/T 528—2009(试样剪裁为哑铃状 2 型)、GB/T 529—2008(试样剪裁为裤形)进行检测;加工成 6 mm 厚片状,按 GB/T 531.1—2008 进行检测,应符合 4.2 的规定。

5.3 硅橡胶中吲哚美辛的鉴别和载药量

按附录 A 规定的方法进行试验,应符合 4.3 的规定。

5.4 硅橡胶中吲哚美辛释放量

按附录 B 规定的方法进行试验,应符合 4.4 的规定。

6 贮存

吲哚美辛硅橡胶应置于阴凉干燥处,避光、密封保存。

附 录 A

(规范性附录)

硅橡胶中吲哚美辛的鉴别和载药量测定

A.1 设备

高效液相色谱仪(紫外检测器)。

A.2 试剂

丙酮(AR)、氢氧化钠(AR)、重铬酸钾(AR)、浓硫酸(AR)、亚硝酸钠(AR)、浓盐酸(37%, AR)、冰醋酸(GR)、乙腈(色谱级)、甲醇(色谱级)。

A.3 鉴别

A.3.1 取吲哚美辛药物含量约 10 mg 的吲哚美辛硅橡胶,剪碎,加入丙酮 10 mL 充分浸提,将浸提液蒸发除去溶剂,剩余物加水 10 mL 与 20% 氢氧化钠溶液 2 滴,搅拌使吲哚美辛溶解,取溶液 1 mL,加 0.03% 重铬酸钾溶液 0.3 mL,加热至沸,放冷,加硫酸 2 滴~3 滴,置水浴上缓缓加热,应呈紫色。另取溶液 1 mL,加 0.1% 亚硝酸钠溶液 0.3 mL,加热至沸,放冷,加浓盐酸 0.5 mL,应显绿色,放置后,逐渐变黄色。

A.3.2 按 A.4.3 的方法制备供试品溶液,供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

A.4 含量测定

A.4.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:十八烷基硅烷键合硅胶;流动相:0.1 mol/L 冰醋酸溶液:乙腈(50:50);检测波长:228 nm。理论板数按吲哚美辛峰计算不低于 2 000,吲哚美辛峰与相邻杂质峰的分离度应符合《中华人民共和国药典(四部)》(2015 年版)的相关要求。

A.4.2 吲哚美辛对照溶液的制备

A.4.2.1 精密称取吲哚美辛标准品 25 mg,用适量甲醇溶解后,置于 50 mL 容量瓶中,再用甲醇定容至刻度,制成 500 $\mu\text{g/mL}$ 吲哚美辛标准储备液。

A.4.2.2 按一定梯度精密量取适量吲哚美辛标准储备液分别置于 100 mL 的容量瓶内,用 50% 甲醇溶液[甲醇:水=1:1(体积比)]依次稀释成浓度为 2 $\mu\text{g/mL}$ ~150 $\mu\text{g/mL}$ ($n \geq 5$) 的标准系列溶液,用高效液相色谱法测其吸收峰面积,绘制标准曲线方程。

A.4.3 样品的测定

取含铜含吲哚美辛宫内节育器 1 只,取出全部含吲哚美辛硅橡胶,仔细切碎(无损耗),置 100 mL 圆底烧瓶中,加甲醇 25 mL,水浴加热回流 1.5 h,放冷至室温,将溶液转移至 100 mL 容量瓶中。再加甲

YY/T 1471—2016

醇 25 mL 至圆底烧瓶中,继续水浴回流 1.5 h,放冷至室温,将溶液转移至上述 100 mL 容量瓶中,用甲醇洗涤圆底烧瓶数次,洗涤液合并入上述 100 mL 容量瓶中,并用甲醇稀释至刻度,摇匀,作为供试品储备液。平行配置两份。精密量取一定量的储备液,置于 25 mL 容量瓶中,用 50% 甲醇溶液稀释至刻度,使样品溶液的浓度在标准系列溶液线性范围内,摇匀,精密量取 20 μ L,注入高效液相色谱仪,记录色谱图;代入 A.4.2.2 标准曲线方程中,计算吲哚美辛的含量,取两份供试品的平均值作为结果。

注:若吲哚美辛硅橡胶无法完全从宫内节育器上取下,则剪碎取下硅橡胶,然后将剩余未取下的硅橡胶连同宫内节育器一起浸提。

附 录 B
(规范性附录)
硅橡胶中吲哚美辛释放量的测定

B.1 设备

恒温箱(温度波动不大于±0.5 ℃)、高效液相色谱仪(紫外检测器)、pH 仪。

B.2 试剂

氯化钠(AR)、氯化钾(AR)、氯化钙(AR)、碳酸氢钠(AR)、葡萄糖(AR)、二水合磷酸二氢钠(AR)、浓盐酸(37%, AR)、冰醋酸(GR)、氢氧化钠(AR)、乙腈(色谱级)、甲醇(色谱级)。

B.3 模拟宫腔液制备

用去离子水分别溶解 4.97 g 氯化钠、0.224 g 氯化钾、0.167 g 氯化钙、0.25 g 碳酸氢钠、0.50 g 葡萄糖和 0.072 g 二水合磷酸二氢钠,置于 1 000 mL 的容量瓶中,再用去离子水稀释至约 980 mL 左右,并用 1.0 mol/L 的盐酸稀溶液或 1.0 mol/L 的氢氧化钠稀溶液将 pH 调至 7.0±0.1,最后用去离子水定容。

B.4 吲哚美辛释放量试验方法

B.4.1 浸提液制备

随机抽取含铜含吲哚美辛宫内节育器 5 只,分别置于 50 mL 具塞细口瓶中,每瓶加入 50 mL 模拟宫腔液,并使其全部浸入介质中,将细口瓶置于(37±0.5)℃的恒温条件中。同时,设置单独的模拟宫腔液为空白对照。

B.4.2 浸提液测定

第 1 周内前四天每天换液(换液时间分别为第 1 天、第 2 天、第 3 天和第 4 天),第 5 天~第 14 天换液时间分别为第 7 天、第 10 天和第 14 天。第 14 天之后换液时间由制造商根据产品具体情况自行确定。将更换下来的浸提液按照 A.4 的方法测定其吸收峰。代入 A.4.2.2 中的标准曲线方程,计算浸提液中吲哚美辛日平均的释放量。

B.5 结果分析

根据 5 只含铜含吲哚美辛宫内节育器测得的吲哚美辛的平均释放量,以天数(d)为 x 轴,吲哚美辛日平均释放量(mg)为 y 轴,绘制吲哚美辛在模拟宫腔液中的释放曲线。

B.6 报告内容

试验报告应至少包括下列各项内容:

YY/T 1471—2016

- 1) 样品的识别(样品量、样品批号)；
- 2) 样品到达实验室的日期(如果适用)；
- 3) 以天数(d)为 x 轴、吲哚美辛日平均释放量(mg)为 y 轴绘制的吲哚美辛在模拟宫腔液中的日平均释放曲线和累计释放曲线；
- 4) 整个试验周期吲哚美辛单日最大释放量和单日最小释放量；
- 5) 整个试验周期吲哚美辛释放总量。

附 录 C

(资料性附录)

硅橡胶中吲哚美辛释放量

C.1 硅橡胶中吲哚美辛释放量与硅橡胶条(片)的加工工艺、载药量、浸提介质、浸提介质的 pH 值、浸提温度等多种因素有关。

C.2 从已发表的文献资料所知,硅橡胶中吲哚美辛的释放服从零级动力学规律,起初的释放速率较快,3 d~15 d 后,其释放速率逐渐递减,基本趋于缓慢平稳释放。

C.3 为了能够总体评价宫内节育器产品硅橡胶中吲哚美辛释放规律,建议吲哚美辛释放试验应涵盖制造商所宣称的药物持续时间,并且观察到吲哚美辛趋于缓慢平稳释放的状态。可参考以下已发表的文献资料。

参 考 文 献

- [1] 白秀梅,李珠,周满水. γ 型含吲哚美辛 IUD 体外释药的研究[J].生殖与避孕,2000,20(4):237-240
- [2] 高洁,李瑛,刘建平,等.活性元宫型药铜 365 宫内节育器体外释放吲哚美辛的研究[J].生殖与避孕,2006,26(10):602-605
- [3] 佟宝光.MYCu 宫内节育器中吲哚美辛硅橡胶棒的 HPLC 测定[J].西北药学杂志,2007,22(6):293-294
- [4] 梁金英,李瑛,刘建平,等.宫内节育器(Cu-IUD)体外释放 Cu^{2+} 以及含药 Cu-IUD 体外释放吲哚美辛的研究[J].生殖与避孕,2008,28(1):22-25
- [5] 曹变梅,奚廷斐,郑裕东,等.元宫铜宫内节育器铜离子释放和细胞毒性及药铜 220 吲哚美辛释放的研究[J].科学通报,2009,54(10):1350-1355
- [6] 罗晓燕.含吲哚美辛缓释系统宫内节育器的应用[J].中国计划生育学杂志,2010,182(11):702-703
-

