

T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0030—2023

外科植入物 增材制造 β -磷酸三钙粉体

Implants for Surgery—beta-tricalcium phosphate powder for
additive manufacturing

2023 - 04 - 24 发布

2023 - 10 - 01 实施

中国生物材料学会 发布

目 次

前言 II

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 缩略语 2

5 技术要求 2

6 测试方法 4

7 试验报告 6

参考文献 7

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

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。

本文件由中国生物材料学会提出。

本文件由中国生物材料学会团体标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：上海贝奥路生物材料有限公司、华南理工大学人体组织功能重建工程技术研究中心、空军军医大学附属第一医院、上海交通大学分析测试中心、上海交通大学医学院附属第九人民医院、中国科学院上海硅酸盐研究所。

本文件主要起草人：卢霄、王迎军、王臻、饶群力、郝永强、吴成铁、施雪涛、姚宸维、罗欣、卢建熙。

引 言

随着全球增材制造技术的快速发展，3D打印有机和金属材料制品已逐步进入医学领域应用，产生良好的临床疗效。而无机材料的增材制造处于起步阶段，它对原料要求高，成型技术和烧结温度控制难。由于粉体颗粒形貌、粒度分布等特征可直接影响挤出成型膏料和光固化成型浆料的性能，导致最终打印产品性能不稳定，严重影响临床疗效。本文件在YY/T 0683《外科植入物用 β -磷酸三钙》的基础上，着重针对增材制造使用的 β -磷酸三钙粉体提出技术要求以及相应测试方法。

本文件没有对增材制造 β -磷酸三钙粉体的降解率、含水率、烧结收缩率、陶瓷密度、类骨磷灰石形成进行量化，仅提供相应规范检测方法，使用者可根据设备、打印技术和经验来确定指标。本文件不包含粉体的生物反应，也不包含用于评估生物安全性的方法。

外科植入物 增材制造 β -磷酸三钙粉体

1 范围

本文件规定了外科植入用增材制造 β -磷酸三钙粉体的技术要求、测试方法及试验报告。
本文件适用于外科植入用增材制造 β -磷酸三钙粉体。

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。

- GB/T 1480 金属粉末 干筛分法测定粒度
- GB/T 1871.1 磷矿石和磷精矿中五氧化二磷含量的测定 磷钼酸喹啉重量法和容量法
- GB/T 1871.4 磷矿石和磷精矿中氧化钙含量的测定 容量法
- GB/T 9724 化学试剂 pH值测定通则
- GB/T 10247 粘度测量方法
- GB/T 19077 粒度分析 激光衍射法
- GB/T 19587 气体吸附BET法测定固态物质比表面积
- GB/T 23101.3 外科植入物 羟基磷灰石 第3部分：结晶度和相纯度的化学分析和表征
- GB/T 27025 检测和校准实验室能力的通用要求
- GB/T 32199 红外光谱定性分析技术通则
- GB/T 39696 精细陶瓷粉末流动性测定 标准漏斗法
- JC/T 2248 羟基磷灰石类陶瓷 钾、镁、钠、锶、锌、砷、镉、汞、铅、氟、氯的测定
- QB/T 1545 陶瓷泥浆相对粘度、相对流动性及触变性测定方法
- QB/T 2434 日用陶瓷原料含水率测定方法
- YY/T 0683—2008 外科植入物用 β -磷酸三钙
- YY/T 1447 外科植入物 植入材料磷灰石形成能力的体外评估
- YY/T 1558.3 外科植入物 磷酸钙 第3部分：羟基磷灰石和 β -磷酸三钙骨替代物
- ISO 13383—1 精细陶瓷（先进陶瓷、高技术陶瓷） 微结构描述 第1部分：晶粒尺寸和粒径分布的测定（Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) - Microstructural characterization Part 1: Determination of grain size and size distribution)
- ISO 23145—1 精细陶瓷（先进陶瓷、高技术陶瓷） 陶瓷粉末的体密度测定 第1部分：振实密度（Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) - Determination of bulk density of ceramic powders - Part 1: Tap density)
- ISO 23145—2 精细陶瓷（高级陶瓷、高级技术陶瓷） 测定陶瓷粉的体积密度 第2部分：松密度（Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) - Determination of bulk density of ceramic powders - Part 2: Untapped density)
- 中华人民共和国药典（2020年版四部）（国家药监局 国家卫生健康委 2020年第78号）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

粒度 particle size

粉体的颗粒物料尺度。通常球体颗粒粒度用直径表示，立方体颗粒粒度用边长表示，不规则颗粒可将与该颗粒有相同行为的某一球体直径作为该颗粒的等效直径。粒度大小常用D10、D50、D90比表面积等表示。

3.2

相对粘度 relative viscosity of slurry

在同一温度下，搅拌后静止30 s的浆液从恩格拉粘度计中流出100 mL所用时间与同体积水流出所用时间的比。

3.3

相对流动性 relative liquidity of slurry

浆液相对粘度的倒数。

3.4

绝对含水率 water content of powder

粉体物料中实际含水比例。

3.5

粉体降解率 powder degradation rate

粉体在溶液中产生的质量丢失或离子释放量的比例。

3.6

烧成收缩率 percentage of firing shrinkage

试样烧成前后的长度之差对干烧至恒重后长度的百分比。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

CPP: 焦磷酸钙 (Calcium Pyrophosphate)

HA: 羟基磷灰石 (Hydroxyapatite)

Tris: 三(羟甲基)氨基甲烷 (Tris (Hydroxymethyl) Methyl Aminomethane)

TTCP: 磷酸四钙 (Tetracalcium Phosphate)

β -TCP: β -磷酸三钙 (Beta Tricalcium Phosphate)

5 技术要求

5.1 外观

β -TCP粉体为白色，无肉眼可见杂色物，经辐照灭菌后可呈微黄色或浅棕色。

5.2 β -TCP 含量

β -TCP含量应不小于95wt%。

5.3 钙磷原子比 (Ca/P)

钙磷原子比 (Ca/P) 应为 1.50 ± 0.03 。

5.4 相成分及相含量

5.4.1 红外吸收光谱显示在 552 cm^{-1} , 609 cm^{-1} , 944 cm^{-1} , 1043 cm^{-1} 附近应有磷酸根 (PO_4^{3-}) 的吸收峰, 在 757 cm^{-1} , 434 cm^{-1} , 1210 cm^{-1} , 1185 cm^{-1} , 723 cm^{-1} 和 454 cm^{-1} 附近应无 CPP ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) 吸收峰, 无碳酸根 (CO_3^{2-})、羰基 ($\text{C}=\text{O}$)、氨基 ($-\text{NH}_2$) 或其他杂质吸收峰出现。

5.4.2 β -TCP 粉体 X 射线衍射谱应符合 JCPDS 09-0169。

5.5 粒度

测定出 D10、D50、D90 的颗粒最小和最大尺寸, 计算平均值和均差。

5.6 颗粒形状

确定粉体的外形和容貌, 它会影响浆液配制和流动性以及 3D 打印构件的力学强度。

5.7 粉体比表面积

比表面积应满足增材制造具体加工工艺和产品质量控制的要求。

5.8 粉体松装密度

松装密度应满足增材制造具体加工工艺和产品质量控制的要求。

5.9 粉体振实密度

振实密度应满足增材制造具体加工工艺和产品质量控制的要求。

5.10 粉体流动性

流动性应满足增材制造具体加工工艺和产品质量控制的要求。

5.11 浆液相对流动性

测定不同固含量 (如 50wt%、60wt%、70wt%、80wt%) 的陶瓷浆液粘度。

5.12 pH 值

浸出液 pH 值应为 7.0 ± 0.5 。试验后 pH 值变化不应超过初始值的 0.3。

5.13 重金属杂质元素含量极限

5.13.1 重金属杂质元素的含量极限应符合表 1 的规定。

表1 重金属杂质元素的含量极限

单位为毫克每千克

杂质元素	含量极限
砷 (As)	≤ 3
镉 (Cd)	≤ 5
汞 (Hg)	≤ 5
铅 (Pb)	≤ 30
重金属总量 (以 Pb 计)	≤ 50

5.13.2 对已确定的所有未以铅计的金属或氧化物, 当浓度大于或等于 0.1% 时, 应将其列出和标明。

5.14 粉体降解率

定量样品限时在极限溶液或模拟溶液中丢失的质量，以及浸泡液中钙和磷酸根离子释放量，确定粉体是否有降解和降解率。

5.15 粉体含水率

在储存或使用前粉体的实际含水比例。

5.16 陶瓷烧结收缩率

陶瓷坯体经高温烧结后陶瓷体的尺寸变化。

5.17 陶瓷密度

陶瓷坯体经高温烧结后陶瓷体的密度。

5.18 类骨磷灰石形成

材料浸泡于模拟体液3 d后，扫描电镜观察材料表面类骨磷灰石的形成情况。

6 测试方法

6.1 外观

将样品置于白色瓷盘中，在自然光下或明亮处以正常或矫正视力观察。

6.2 β -TCP 含量

按照GB/T 23101.3或YY/T 0683—2008附录C的方法定量测定成分和相纯度。

注：干法合成的粉体应检测3份样品。

6.3 钙磷原子比 (Ca/P)

按照GB/T 23101.3或GB/T 1871.1测定磷含量，按照GB/T 1871.4测定钙含量，计算Ca、P原子比。

6.4 相成分及相含量

6.4.1 按照 GB/T 23101.3 的规定进行。

6.4.2 样品制备采用 GB/T 32199 中固体样品的分析的压片技术方法。在 720cm^{-1} 处测定有无 CPP 特征峰。

6.4.3 按照《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则 0402 红外分光光度法进行。

6.5 粒度

按照GB/T 19077或GB/T 1480测定D10、D50、D90的粉体尺寸，计算平均值和均差。

6.6 颗粒形状

按照ISO 13383—1的规定进行。

6.7 粉体比表面积

按照GB/T 19587的规定进行。

6.8 粉体松装密度

按照ISO 23145—2的规定进行。

6.9 粉体振实密度

按照ISO 23145—1的规定进行。

6.10 粉体流动性

按照GB/T 39696的规定进行。

6.11 浆液相对流动性

采用无水乙醇与50wt%、60wt%、70wt%、80wt%的 β -TCP粉体制成陶瓷浆液，不加分散剂和粘合剂。测试过程应避免浆液裸露，避免无水乙醇挥发影响测试结果。按照QB/T 1545或GB/T 10247的规定测定浆液粘度。

6.12 pH值

将3份样品放置于 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 和pH为 7.3 ± 0.1 的Tris缓冲液中，于200 r/min的摇床上分别振摇24 h、48 h和72 h。取出分别浸泡0、24 h、48 h和72 h后，按照GB/T 9724测量pH值。

6.13 微量元素含量

可按照JC/T 2248、GB/T 23101.3或《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则中的重金属检查法的规定进行。应标明所用方法。

6.14 粉体降解率

按照YY/T 1558.3的规定进行。

6.15 粉体含水率

按照《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则0832水分测定法第二法（烘干法）或QB/T 2434规定进行。

6.16 陶瓷烧结收缩率

采用干压成型或注浆成型将粉体制成5个直径10 mm、高20 mm的圆柱形陶瓷坯体，于 70°C 烘干24 h，使用精确度为0.02 mm的游标卡尺测量各陶瓷坯体的直径。陶瓷坯体于 1100°C 烧结2 h。随炉降至室温，测量相对应陶瓷坯体的陶瓷体直径，计算5个样品陶瓷坯体的直径平均值（ ϕ_1 ）和5个样品陶瓷体的直径平均值（ ϕ_2 ），按式（1）计算陶瓷烧结收缩率 $\Delta\phi$ 。

$$\Delta\phi = \frac{(\phi_1 - \phi_2)}{\phi_1} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

6.17 陶瓷密度

选用测试烧结收缩率的样品或最小体积 2 cm^3 的长方陶瓷体，样品应完整，边缘无缺损，陶瓷体内无孔洞，使用精确度为0.02 g的天平和精确度不低于0.02 mm的游标卡尺测定其尺寸和质量（ M ），根据尺寸计算体积（ V ）。按式（2）计算陶瓷密度（ ρ ）。

$$\rho = \frac{M}{V} \dots\dots\dots (2)$$

6.18 类骨磷灰石形成

按照YY/T 1447的规定进行。

7 试验报告

试验结果应按GB/T 27025相关要求进行表述，试验报告应该包含下列信息：

- 试验参照的相关标准；
- 试验单位及测试日期；
- 试验样品的名称及数量；
- 试验所用器材的种类及性质；
- 试验设备及记录条件；
- 记录应符合本文件的指标，包括：外观、 β -TCP含量、钙磷原子比、相成分及相含量、pH值和微量元素含量的所测结果；
- 记录表达粉体性能的指标，包括：粉体粒度、粉体比表面积、粉体松装密度、粉体振实密度、粉体流动性、粉体降解率、粉体含水率、浆液相对流动性、烧结收缩率、陶瓷密度和类骨磷灰石形成的所测结果。
- 其它需要说明的情况。

参 考 文 献

- [1] GB/T 5000 日用陶瓷名词术语
- [2] GB/T 35021 增材制造 工艺分类及原材料
- [3] GB/T 35351 增材制造 术语
- [4] ISO 13485, Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes.
- [5] International Centre for Diffraction Data (ICDD) cards 09-0169, 09-432, 72-1243, 25-1137, 70-1379 X-ray diffraction standards for hydroxyapatite, β -tri-calcium orthophosphate, tetra-calcium phosphate.
- [6] M Descamps, JC Hornez, A Leriche. Effects of powder stoichiometry on the sintering of β -tricalcium phosphate. *J. Eur. Ceram. Soc.* 2007, 27(6): 2401-6.
- [7] A Cüneyt Taş, F Korkusuz, M Timuçin, N Akkaş. An investigation of the chemical synthesis and high-temperature sintering behaviour of calcium hydroxyapatite (HA) and tricalcium phosphate (TCP) bioceramics. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1997, 8: 91-7.
- [8] Y Zhang, G Yin, S Zhu, D Zhou, Y Wang, Y Li. Preparation of β -Ca₃(PO₄)₂ bioceramic powder from calcium carbonate and phosphoric acid. *Curr. Appl. Phys.* 2005, 5: 531-4.
- [9] U Gbureck, T Hölzel, I Biermann, JE Barralet, LM Grover. Preparation of tricalcium phosphate/calcium pyrophosphate structures via rapid prototyping. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2008, 19(4): 1559-63.
- [10] X Li, W Bian, D Li, Q Lian, Z Jin. Fabrication of porous beta-tricalcium phosphate with microchannel and customized geometry based on gel-casting and rapid prototyping. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2011, 225(3): 315-23.
- [11] JX Lu, B Flautre, K Anselme, P Hardouin, A Gallur, M Descamps, B Thierry. Role of the interconnections in porous bioceramics on bone recolonization in vitro and in vivo. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1999, 10: 111 - 20.
- [12] A Bignon, J Chouteau, J Chevalier, G Fantozzi, JP Carret, P Chavassieux, G Boivin, M Melin, D Hartmann. Effect of micro and macroporosity of bone substitutes on their mechanical properties and cellular response. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2003, 14: 1089-97
-