

团 体 标 准

T/CSBM XXXX-XXXX

外科植入物用 α -磷酸三钙 Standard specification for α -tricalcium phosphate for surgical implantation

(征求意见稿)

(在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。)

XXXX-XX-XX 发布

XXXX - XX -XX 实施

中国生物材料学会 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 技术要求 2

5 试验方法 2

6 检验规则 5

7 标志、包装、运输、贮存 5

8 质量保证要求 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这些专利的责任。

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：苏州鼎安科技有限公司、中国食品药品检定研究院、东南大学、中国科学院上海硅酸盐研究所、苏州大学卫生与环境技术研究所。

本文件主要起草人：李亚东、杨磊、王春仁、顾宁、朱阳光、祝迎春、方菁巍、李亚军、杨志杰。

本文件首次发布。

外科植入物用 α -磷酸三钙

1 范围

本文件规定了外科植入物用 α -磷酸三钙 (α -tricalcium phosphate, 简称 α -TCP) 的技术要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输和贮存。

本文件适用于制备外科植入物的 α -磷酸三钙粉体, 该粉体可用作植入人体的磷酸钙骨水泥、磷酸钙自固化人工骨和生物活性复合材料的无机相的原料。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本文件的引用而成为本文件必不可少的条款。凡是注日期的引用文件, 其随后所有的修改单 (不包括勘误的内容) 或修订版均不适用于本文件, 然而, 鼓励根据本文件达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件, 其最新版本 (包括所有修改单) 适用于本文件。

GB/T 191—2008 包装储运图示标志

GB/T 1871.1—1995 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—1995 磷矿石和磷精矿中氧化钙含量的测定 容量法

GB/T 2828.1—2012 计数抽样检验程序 第1部分: 按接受质量限 (AQL) 检索的逐批检验抽样计划

GB/T 2829—2002 周期检验计数抽样程序及表 (适用于对过程稳定性的检验)

GB/T 16886.1—2011 医疗器械生物学评价 第1部分: 风险管理过程中的评价与试验

YY/T 0287—2017 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

中华人民共和国药典 (2020年版) 四部

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

α -磷酸三钙 α -Tricalcium Phosphate

具有经验化学式 α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 的化合物, 缩写为 α -TCP。 α -磷酸三钙的晶体结构特征符合JCPDF粉末衍射卡片No. 09-0348。

3.2

β -磷酸三钙 β -Tricalcium Phosphate

具有经验化学式 $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 的化合物，缩写为 $\beta\text{-TCP}$ 。 $\beta\text{-磷酸三钙}$ 的晶体结构特征符合 JCPDF 粉末衍射卡片 No. 09-0169。

3.3

水化物 Hydrated Products

$\alpha\text{-磷酸三钙}$ 与水接触发生水化反应且自固化形成的水化产物，其具有一定的抗压强度。

4 技术要求

4.1 外观

无臭、无味、白色固体粉末，无肉眼可见异物及结块。

4.2 相组成与含量

根据定量X射线衍射分析， $\alpha\text{-磷酸三钙}$ 的X射线衍射谱应符合JCPDF粉末衍射卡片No. 09-0348。无明显的其它磷酸钙和结晶相物质峰，也无明显的非晶物质表现。

$\alpha\text{-磷酸三钙}$ 的结晶相含量不低于95%。

4.3 钙、磷原子比

钙和磷的元素分析应该与 $\alpha\text{-磷酸三钙}$ [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] 理论的化学计量比相一致，钙（Ca）、磷（P）原子比为 1.50 ± 0.05 。

4.4 微量元素含量

微量元素的含量应符合下列要求：砷（As） $\leq 3 \text{ mg/kg}$ ，镉（Cd） $\leq 5 \text{ mg/kg}$ ，汞（Hg） $\leq 5 \text{ mg/kg}$ ，铅（Pb） $\leq 30 \text{ mg/kg}$ 。

重金属元素总量（以Pb计）的最大允许量为 50 mg/kg 。

对所有未以铅计的金属或氧化物，其浓度大于或等于0.1%时，建议备注列出，并附于包装中。

4.5 水化物抗压强度

$\alpha\text{-磷酸三钙}$ 与水接触发生水化反应而形成的水化产物具有一定的抗压强度，应根据其预期用途检测水化物抗压强度。

4.6 生物相容性

在植入人体之前， $\alpha\text{-磷酸三钙}$ 应根据预期用途进行生物相容性评价。

5 试验方法

5.1 外观

目测法，将样品置于白色器皿中，在光线明亮处仔细观察。

5.2 相组成与含量

5.2.1 测试器具

- a) X射线衍射分析仪;
- b) 箱式电阻炉或高温烧结炉;
- c) 玛瑙研钵;
- d) 铂金或刚玉坩埚。

5.2.2 定标曲线建立

a) 将 α -磷酸三钙 (α -TCP) 纯粉体置于铂金或刚玉坩埚放入箱式电阻炉中, 以每分钟 5°C 的升温速率加热至 1300°C , 保温2h后, 在空气中急冷至室温, 用玛瑙研钵研细; 同样将 β -磷酸三钙 (β -TCP) 纯粉体以每分钟 5°C 的升温速率加热至 1050°C , 保温2h后, 随炉冷却至室温, 用玛瑙研钵研细。

b) 用X射线衍射仪测定以上两种煅烧粉末的衍射谱 ($\text{CuK}\alpha$ 靶、石墨单色器), 扫描速度 $0.2^{\circ}/\text{min}$, 2θ 分辨率大于 0.02° , 扫描范围 $2\theta: 10^{\circ} \sim 50^{\circ}$, 所得X射线谱图应分别符合JCPDF粉末衍射卡片No. 09-0348 (α -TCP) 和09-0169 (β -TCP), 不能有其它杂相峰和明显的非晶相显示。

c) 准确称取上述煅烧粉体, 按 β -TCP质量百分含量分别为0、10%、30%、50%、70%、90%和100%配制一系列的 β -TCP与 α -TCP的混合标样, 分别置于玛瑙研钵中小心研磨混匀。

d) 按扫描速度 $0.2^{\circ}/\text{min}$, 扫描范围 $2\theta: 29^{\circ} \sim 32.5^{\circ}$ 获得各混合标样的X射线衍射谱图, 显示出 α -TCP的 $[0\ 3\ 4]$ 衍射峰 ($2\theta=30.7^{\circ}$) 的积分面积 $I_{\alpha\text{-TCP}}$ 和 β -TCP的 $[0210]$ 衍射峰 ($2\theta=31.0^{\circ}$) 的积分面积 $I_{\beta\text{-TCP}}$, 按(1)式分别计算各混合标样中 α -TCP的相对衍射峰强度 ρ 。

$$\rho = \frac{I_{\alpha\text{-TCP}}}{I_{\alpha\text{-TCP}} + I_{\beta\text{-TCP}}} \dots\dots\dots (1)$$

混合标样的X射线分析平行测定3次, 分别计算获得 ρ_1 、 ρ_2 、 ρ_3 , 取算术平均值。基于线性回归法, 以 α -TCP质量百分含量X对相对衍射峰强度 ρ 作 β -TCP / α -TCP混合标样的X- ρ 定标曲线图 (图1所示)。

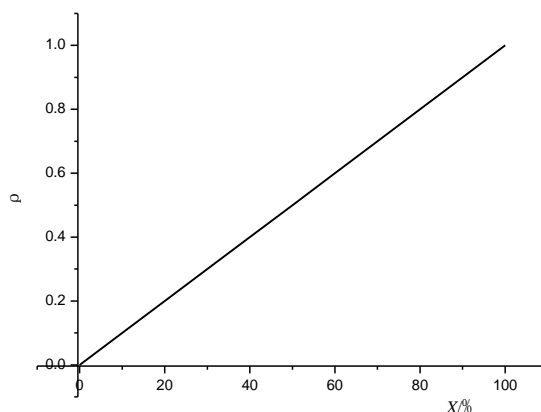


图 1 X- ρ 定标曲线

5.2.3 测定程序

取6g样品用玛瑙研钵研细, 按上述方法测定样品的XRD谱图, 谱图中主相的衍射峰应符合符合JCPDF粉末衍射卡片No. 09-0348 (α -TCP)。杂质相除 β -TCP外, 不能有明显的其他杂相峰和非晶相存在。

样品分三次检测，样品中 α -磷酸三钙（ α -TCP）含量测试：按扫描速度 $0.2^\circ/\text{min}$ ， 2θ 分辨率大于 0.02° ，扫描范围 $2\theta: 29^\circ \sim 32.5^\circ$ 获得样品的X射线衍射谱图。使用X射线衍射仪的操作软件去除干扰背景，给出 α -TCP的 $[0\ 3\ 4]$ 衍射峰（ $2\theta=30.7^\circ$ ）的积分面积 $I_{\alpha\text{-TCP}}$ 和 β -TCP的 $[02\ 10]$ 衍射峰（ $2\theta=31.0^\circ$ ）的积分面积 $I_{\beta\text{-TCP}}$ ，分别计算 ρ_1 、 ρ_2 、 ρ_3 ，取算术平均值，并代入 $X-\rho$ 定标曲线中得出 α -TCP的质量百分含量 X ，以 α -TCP含量不小于95%，且X射线衍射谱图中无其他杂相峰和明显的非晶相峰为合格。

5.3 钙、磷原子比

按照GB/T 1871.1测定磷含量，按照GB/T 1871.4测定钙含量，并根据此计算 α -磷酸三钙的钙（Ca）、磷（P）原子比。

5.4 微量元素含量

5.4.1 砷、镉、汞、铅

按照《中华人民共和国药典》2020版四部通则0411电感耦合等离子体发射原子光谱法进行测定。

5.4.2 重金属元素总量

按照《中华人民共和国药典》2020版四部通则0821的重金属检查法进行测定。

5.5 水化物抗压强度

5.5.1 测试器具

- 恒温恒湿箱。
- 由不锈钢制成的模具、端板、脱模杆和C型夹或能将模具和端板夹在一起的其它装置，或能制成合适尺寸的圆柱体试样的其它装置。
- 240目金刚砂纸和一块平板。
- 脱模剂。
- 用于混合水化物的容器。
- 能施加并测量至少4 kN压力的试验机，有记录负载与十字头位移关系的装置。

5.5.2 试验条件

试验开始前，混合容器及实验设备在 $(23\pm1)^\circ\text{C}$ 下至少保持2h，试验在 $(23\pm1)^\circ\text{C}$ 下进行。

5.5.3 试验步骤

- 如需要，模具内表面及两块端板向内表面可涂抹少许脱模剂。
- 将模具置于一块端板上。
- 首先把所需量的去离子水倒入混合容器中，再把已称量的 α -磷酸三钙粉末倒入容器中，并迅速用玻璃棒充分搅拌混合均匀成面团状水化物。
- 在1min内，将面团状水化物填入模具各孔，稍有过量，然后将第二块端板放在模具上方。
- 将端板与模具用C型夹压在一起，约2 h后，移开夹具及端板。
- 将模具的两个端面贴在下衬金刚砂纸的平板上来回打磨，以磨平模具内水化物各个圆柱体的两个端面。用脱模杆将水化物圆柱体从模具中脱出。最终获得至少5个长度为 $(12\pm0.1)\text{mm}$ ，直径为 $(6\pm0.1)\text{mm}$ 的圆柱体试样。
- 试样在温度为 $(23\pm1)^\circ\text{C}$ 、相对湿度为（50%以上）的环境中养护24h。然后进行抗压强度测定。

h) 测量每个试样的平均直径，取两个相互垂直方向的至少两个截面的测量值，将试样放在试验机样品台上。开动试验机在0.05~2.0mm/min的范围内用恒定的十字头速率作变形对负载的曲线。当试样断裂时停机。

i) 对每个试样重复(h)步骤。

5.5.4 结果的计算和表达

对每个试样，记录试样断裂前所施加的最大负载，这个力 F 用以平方毫米表示的试样横截面积 A 去除，所得到的商即为水化物抗压强度 P 如式2，以MPa为单位，最后计算五个试样的平均抗压强度和标准偏差。

$$P = \frac{F}{A} \dots\dots\dots (2)$$

5.6 生物相容性

根据α-磷酸三钙的预期用途，按照GB/T 16886.1的要求进行生物学评价。

6 检验规则

6.1 检验分为出厂检验和型式检验。

6.2 出厂检查按 GB/T 2828.1—2012 的规定进行，采用一次抽样方案。抽样方案严格按正常检查方案进行，检查水平为 S-1，合格质量水平 AQL 为 6.5，检查项目为 4.1、4.2、4.4，采用随机抽样方式抽样被检查样本。

6.3 型式试验项目包括本文件所有项目。有下列情况之一时，应进行型式试验：

- a) 新产品投产或老产品转厂生产的试制定型鉴定；
- b) 正式生产后，如结构、材料、工艺有较大改变，可能影响产品性能；
- c) 产品长期停产后，恢复生产；
- d) 出厂检验结果与上次型式试验有较大差异；
- e) 行业主管部门、国家或行业质量监督机构提出要求。

6.4 型式检查按 GB/T 2829—2002 进行，采用一次抽样方案。从连续 3 批产品中，每批随机抽取 1 个试样，共 3 个试样组成样本，不合格质量水平 RQL 为 30。

6.5 型式检查合格，必须是本文件要求的所有项目合格，否则认为型式检查不合格。

6.6 每批产品均应经生产单位的质量监督部门进行质量检验，检验合格后发给产品合格证，方可验收入库。

6.7 检验时以批为单位，同原料、同一配方和同一工艺生产的产品为一个批号。产品必须按批号成批提交检查。

7 标志、包装、运输、贮存

7.1 标志

产品的包装物上应有生产厂商的名称、产品名称、地址、电话、商标、型号、批号、净重、生产日期等标志，以及 GB/T 191—2008 规定的“防尘”、“防潮”、“防晒”和“防辐射”等标志。

7.2 包装

7.2.1 α -磷酸三钙应该包装在密闭、防潮的容器中。大包装容器被开启后应能够再次封闭。

7.2.2 包装上标志齐全，外包装上应注明防潮、防震、远离有害物质等字样或标志。

7.3 合格证和说明书

每个包装应附检验合格证和使用说明书，使用说明书应按照国家有关规定进行编写，至少包括以下内容：

- a) 产品的用途；
- b) 产品的性能；
- c) 注意事项。

7.4 运输和贮存

本产品无毒、无腐蚀、不燃烧、无爆炸性能，运输时要求合理装卸，小心轻放。产品应贮存于清洁、干燥、无有害物质的室内。

8 质量保证要求

制造商应有相应的质量保证体系，如符合 YY/T 0287—2017 的要求。

参考文献

- [1] GB 23101.3—2010 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
 - [2] YY 0303—1998 医用羟基磷灰石粉料
 - [3] YY 0459—2003 外科植入物 丙烯酸类树脂骨水泥
 - [4] YY/T 0683—2008 外科植入物用 β -磷酸三钙
-