

ICS 11.040.40
CCS C 35

T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0027—2022

外科植入物用 α -磷酸三钙

α -Tricalcium phosphate for surgical implantation

2022-04-12 发布

2022-10-01 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 缩略语	2
5 技术要求	2
5.1 外观	2
5.2 相组成与含量	2
5.3 钙、磷原子比	2
5.4 微量元素含量	2
5.5 水化物抗压强度	3
5.6 生物活性	3
5.7 生物相容性	3
6 试验方法	3
6.1 外观	3
6.2 相组成与含量	3
6.3 钙、磷原子比	4
6.4 微量元素含量	4
6.5 水化物抗压强度	4
6.6 生物活性	5
6.7 生物相容性	5
7 标志、包装、运输和贮存	5
7.1 标志	5
7.2 包装	6
7.3 运输和贮存	6
8 质量保证要求	6
附录 A (规范性) 体外沉积羟基磷灰石的测试方法	7
A.1 总则	7
A.2 测试器具	7
A.3 试剂	7
A.4 SBF 的配制	7
A.5 Tris 缓冲液的配制	8
A.6 SBF 溶液或 Tris 缓冲液的体积	8
A.7 体外沉积羟基磷灰石的测试方法	8
参考文献	9

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：苏州鼎安科技有限公司、河北工业大学、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、苏州苏大卫生与环境技术研究所有限公司、苏州汉启生物材料有限公司、北京纳通医学研究院有限公司、苏州鼎安骨科植入器械有限公司。

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、李秉斌、李亚军、董骥、杨志杰、李艳。

本文件首次发布。

外科植介入物用 α -磷酸三钙

1 范围

本文件规定了外科植介入物用 α -磷酸三钙的术语和定义、技术要求、试验方法、标志、包装、运输、贮存和质量保证要求。

本文件适用于制备外科植介入物的 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等产品的原料。

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 191 包装储运图示标志

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 6040 红外光谱分析方法通则

GB/T 16886.1 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

JY/T 0587 多晶体X射线衍射方法通则

YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

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, α -TCP

具有经验化学式 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 的化合物。 α -磷酸三钙的晶体结构特征符合国际衍射中心粉末衍射数据库（ICDD）的PDF粉末衍射卡No. 09-0348。

3.2

β -磷酸三钙 β -tricalcium phosphate, β -TCP

具有经验化学式 $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 的化合物。 β -磷酸三钙的晶体结构特征符合国际衍射中心粉末衍射数据库（ICDD）的PDF粉末衍射卡No. 09-0169。

3.3

水化物 hydrated product

与水接触发生水化反应且自固化形成的水化产物。

3.4

生物活性 bioactivity

在体外适当环境中，如在人体模拟体液或Tris缓冲液中浸泡后能够在材料表面形成一层碳酸化羟基磷灰石层的特性。

3.5

人体模拟体液 simulated body fluid, SBF

是模拟人体血液细胞外液的离子组分和pH值的一种溶液。

3.6

碳酸化羟基磷灰石 carbonated hydroxyapatite, CHA

由碳酸根替代羟基磷灰石中的部分羟基而形成的产物。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ICDD: 国际衍射数据中心 (International Centre for Diffraction Data)

Tris: 三羟甲基氨基甲烷 (Tris (Hydroxymethyl) Methyl Aminomethane)

FTIR: 傅立叶变换红外 (Fourier Transform Infrared)

XRD: X射线衍射 (Diffraction of X-rays)

5 技术要求**5.1 外观**

白色固体粉末，无肉眼可见异物及结块，粉末均匀。

5.2 相组成与含量

5.2.1 根据定量 X 射线衍射分析， α -TCP 晶体结构的 X 射线衍射谱应符合 ICDD 的 PDF 粉末衍射卡 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。

5.2.2 α -TCP 的结晶相含量不低于 95%。

5.3 钙、磷原子比

钙和磷的元素分析应该与 α -TCP [α -Ca₃(PO₄)₂]理论的化学计量比相一致，钙(Ca)、磷(P)原子比为 1.50 ± 0.05 。

5.4 微量元素含量**5.4.1 砷、镉、汞、铅**

微量元素的含量应符合表1要求。

表1 微量元素含量

微量元素	含 量
砷(As)	$\leq 3 \text{ mg/kg}$
镉(Cd)	$\leq 5 \text{ mg/kg}$
汞(Hg)	$\leq 5 \text{ mg/kg}$
铅(Pb)	$\leq 30 \text{ mg/kg}$

5.4.2 重金属元素总量

5.4.2.1 重金属元素总量(以 Pb 计)的最大允许量为 30 mg/kg。

5.4.2.2 对未以铅计的金属或氧化物，其含量大于或等于0.1%时，建议备注列出，并附于包装中。

5.5 水化物抗压强度

α -TCP与水接触发生水化反应而形成的水化产物具有一定的强度，应根据其预期用途检测水化物的抗压强度。

5.6 生物活性

α -TCP应根据体外沉积羟基磷灰石的测试结果进行生物活性评价。

5.7 生物相容性

α -TCP应根据外科植入物预期用途进行生物相容性评价。

6 试验方法

6.1 外观

目测法，将样品置于白色器皿中，在光线明亮处，用正常视力或矫正视力进行观察。

6.2 相组成与含量

6.2.1 测试器具

测试器具如下：

- 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。

6.2.2 定标曲线建立

6.2.2.1 将 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 1 300 °C，保温 2 h 后，在空气中冷却至室温，用玛瑙研钵研细；同样将 β -TCP 纯粉体以每分钟 5 °C 的升温速率加热至 1 050 °C，保温 2 h 后，随炉冷却至室温，用玛瑙研钵研细。

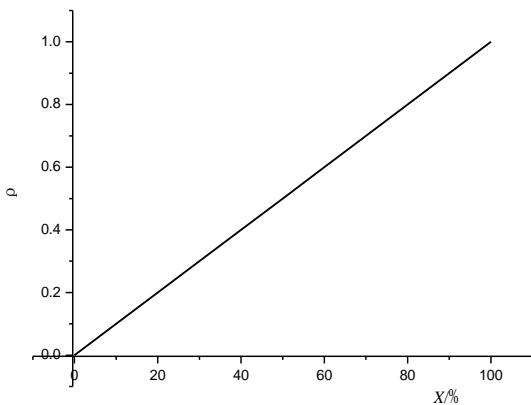
6.2.2.2 用 X 射线衍射仪测定以上两种煅烧粉末的衍射谱(CuK_α靶、石墨单色器)，扫描速度 0.2° /min，20 分辨率大于 0.02°，扫描范围 2θ: 10° ~50°，所得 X 射线谱图应分别符合 ICDD 的 PDF 粉末衍射卡 No. 09-0348 (α-TCP) 和 No. 09-0169 (β-TCP)，不能有其它杂相峰和明显的非晶相显示。

6.2.2.3 准确称取上述煅烧粉体,按 α -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。

6.2.2.4 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 (0 2 10) 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 。

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

6.2.2.5 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，见图1。

图1 $X-\rho$ 定标曲线

6.2.3 测定程序

6.2.3.1 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ICDD的PDF粉末衍射卡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。

6.2.3.2 样品分三次检测，样品中 α -TCP含量测试：按扫描速度0.2°/min，2θ分辨率大于0.02°，扫描范围2θ：29°~32.5°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(034)衍射峰($2\theta=30.7^\circ$)的积分面积 $I_{\alpha-TCP}$ 和 β -TCP的(0210)衍射峰($2\theta=31.0^\circ$)的积分面积 $I_{\beta-TCP}$ ，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射线衍射谱图中无明显的其它结晶相物质峰和明显的非晶相显示为合格。

6.3 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，并据此计算钙(Ca)、磷(P)原子比。

6.4 微量元素含量

6.4.1 砷、镉、汞、铅

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

6.4.2 重金属元素总量

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

6.5 水化物抗压强度

6.5.1 测试器具

测试器具如下：

- a) 恒温恒湿箱；

- b) 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，或能制成长度为 (12.0 ± 0.1) mm，直径为 (6.0 ± 0.1) mm 的圆柱体试样的其它装置；
 - c) 240 目金刚砂纸；
 - d) 一块平板；
 - e) 脱模剂；
 - f) 用于混合水化物的容器；
 - g) 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。

6.5.2 试验条件

试验开始前，混合容器及实验设备在 (37 ± 1) ℃下至少保持2 h，试验在 (37 ± 1) ℃下进行。

6.5.3 试验步骤

- 6.5.3.1 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。
 - 6.5.3.2 将模具置于一块端板上。
 - 6.5.3.3 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 -TCP 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。
 - 6.5.3.4 在 1 min 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。
 - 6.5.3.5 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。
 - 6.5.3.6 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 (12.0 ± 0.1) mm，直径为 (6.0 ± 0.1) mm 的圆柱体试样。
 - 6.5.3.7 试样在温度为 (37 ± 1) °C、相对湿度为 (100%) 的环境中养护 24 h。然后进行抗压强度测定。
 - 6.5.3.8 测量每个试样的平均直径，取垂直于圆柱体试样中心轴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 mm/min~ 2.0 mm/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。
 - 6.5.3.9 对每个试样重复 6.5.3.8 步骤。

6.5.4 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 (N)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)，以兆帕(MPa)为单位，最后计算五个试样的平均抗压强度和标准偏差。

6.6 生物活性

按照本文件附录A规定的体外沉积羟基磷灰石的测试方法进行评价。

6.7 生物相容性

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

7 标志、包装、运输和贮存

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。

7.2 包装

7.2.1 产品应该包装在密闭、防潮的容器中。容器材料应无毒，不污染和影响产品的性能，包装容器应具有正常搬运或贮存期间不损坏，不破裂的性能。

7.2.2 包装上标志齐全，外包装上应注明符合 GB/T 191 规定的防潮、防震、远离有害物质等字样或标志。

7.2.3 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。

7.3 运输和贮存

本产品无毒、无腐蚀、不燃烧、无爆炸性能，运输时要求避免受潮、合理装卸及小心轻放。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的要求。

附录 A
(规范性)
体外沉积羟基磷灰石的测试方法

A. 1 总则

外科植入物用 α -TCP的体外沉积羟基磷灰石的测试可以在SBF或Tris缓冲液中测试。

A. 2 测试器具

测试器具如下：

- a) 烧杯；
- b) 玻璃锥形瓶；
- c) 塑料大口杯；
- d) 聚乙烯塑料瓶；
- e) 玻璃容量瓶；
- f) 移液管（精度 $\pm 0.1\text{ mL}$ ）；
- g) 磁力搅拌器；
- h) 电子天平；
- i) pH计（精度 ± 0.01 ）；
- j) 水浴恒温振荡器（精度 $\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）；
- k) 傅里叶红外光谱仪；
- l) X射线衍射仪；
- m) 冰箱。

A. 3 试剂

试验用试剂如下：

- a) 去离子水；
- b) 盐酸（分析纯）；
- c) 三（羟甲基）氨基甲烷 $(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$ （分析纯）；
- d) NaCl（分析纯）；
- e) NaHCO₃（分析纯）；
- f) KCl（分析纯）；
- g) K₂HPO₄·3H₂O（分析纯）；
- h) MgCl₂·6H₂O（分析纯）；
- i) CaCl₂（分析纯）；
- j) Na₂SO₄（分析纯）。

A. 4 SBF 的配制

A. 4. 1 配制1 000 mL的SBF溶液时，先在2 000 mL的塑料大口杯内盛700 mL的去离子水，在搅拌下水浴加温至 $(36.5 \pm 1.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。在搅拌下，依次称量并加入7.996 g氯化钠(NaCl)、0.350 g碳酸氢钠(NaHCO₃)、0.224 g氯化钾(KCl)、0.228 g磷酸氢二钾(K₂HPO₄·3H₂O)、0.305 g氯化镁(MgCl₂·6H₂O)、40 mL浓度为1 mol/L的盐酸溶液、0.278 g氯化钙(CaCl₂)、0.071 g硫酸钠(Na₂SO₄)、6.057 g三（羟甲基）氨基甲烷[(CH₂OH)₃CNH₂]等试剂。之后用1 mol/L的盐酸或三（羟甲基）氨基甲烷[(CH₂OH)₃CNH₂]等试剂。

NH_2]试剂调节pH为7.40。最后将溶液转移至1 000 mL容量瓶并定容，配制得到SBF溶液。将配制得到的 SBF溶液转移至干净的、内表面光滑的聚乙烯塑料瓶并置于5 °C~10 °C冰箱冷藏备用。

A.4.2 在配制和使用 SBF时，应注意以下几点：

- a) 在配制 SBF 时，不要一次性将多种试剂同时加入去离子水中。而应该是每种试剂缓慢加入去离子水中，待溶解完全后再加入后一种试剂。同时，在 SBF 配制过程中，若任意一步加入试剂的过程中出现沉淀或浑浊现象，则要丢弃溶液，并重新按实验步骤和配方配制溶液；
- b) 在加入氯化钙 (CaCl_2) 试剂时，先将氯化钙 (CaCl_2) 试剂碾碎，并分多次缓慢地加入去离子水中，每次加入待充分溶解后再继续加入；
- c) 在加盐酸溶液时，应先用 1 mol/L 的盐酸溶液淋洗量筒；
- d) 氯化钾 (KCl)、磷酸氢二钾 ($\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)、氯化镁 ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)、氯化钙 (CaCl_2) 和硫酸钠 (Na_2SO_4) 等试剂属易潮解试剂，在称量时要尽量快，并保证试剂的保存条件和状况良好；
- e) 在配制、储存和使用 SBF 时，应尽量避免使用玻璃容器，而推荐使用内壁光滑且无刮痕的塑料容器。因为羟基磷灰石非常容易在玻璃容器表面或塑料容器刮痕的边缘成核结晶。若塑料容器有刮痕，则换新的塑料容器；
- f) 使用时，必须检查并保证 SBF 溶液处于澄清状态，若浑浊则不能再使用，应重新配置。配制好的 SBF 必须保存在 5 °C~10 °C冰箱中，并且使用有效期为 30 d。

A.5 Tris 缓冲液的配制

配制1 000 mL的三(羟甲基)氨基甲烷缓冲液时，在2 000 mL的烧杯内盛800 mL的去离子，置于磁力搅拌器上，加入35 mL浓度为1 mol/L的盐酸溶液，在搅拌下加入三(羟甲基)氨基甲烷 [$(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$] 调节pH为7.25。最后将溶液转移至1 000 mL容量瓶并定容，配制得到Tris缓冲液。将配制得到的Tris缓冲液转移至干净、内表面光滑的聚乙烯塑料瓶并置于5 °C~10 °C冰箱冷藏备用。使用时，应检查并保证Tris缓冲液处于澄清状态，若浑浊则不能再使用，应重新配置，并且使用有效期为30 d。

A.6 SBF 溶液或 Tris 缓冲液的体积

按每0.3 g α -TCP粉体，量取200.0 mL SBF溶液或Tris缓冲液。

A.7 体外沉积羟基磷灰石的测试方法

A.7.1 以玻璃锥形瓶或聚乙烯塑料瓶为反应容器。将 α -TCP粉体置于反应容器中，按A.6的要求量取 SBF溶液或Tris缓冲液，混合后将容器置于37 °C的水浴摇床中，以175 r/min的振荡速度振荡反应容器。样品浸泡若干时间后（最长不超过28 d），分离出浸泡的样品，并分别用去离子水和丙酮溶液淋洗、于室温下晾干以备测试。为保证重复性，同时进行三个样品的平行实验。

A.7.2 将浸泡后的样品进行FTIR测试，测试方法应采用GB/T 6040方法。若样品出现CHA的特征官能团的吸收峰，则表明 α -TCP具有生物活性。

注：特征吸收峰的双峰波数分别为 $602 \text{ cm}^{-1} \pm 20 \text{ cm}^{-1}$ 和 $564 \text{ cm}^{-1} \pm 20 \text{ cm}^{-1}$ 。

A.7.3 将浸泡后的样品进行XRD测试，测试方法应采用JY/T 0587方法。若XRD图谱显示羟基磷灰石的特征峰（32.9°、31.9°和32.2°），也表明 α -TCP具有生物活性。

参 考 文 献

- [1] GB/T 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
 - [5] YY 0713-2009 牙科石膏结合剂铸造包埋材料
 - [6] YY/T 0964-2014 外科植入物 生物玻璃和玻璃陶瓷材料
 - [7] 中华人民共和国药典（2020年版 四部）
-