

推荐性国家标准项目建议书

中文名称	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		
英文名称	Implants for surgery -Hydroxyapatite -Part 3: Chemical analysis and characterization of crystallinity ratio and phase purity		
制定/修订	<input type="checkbox"/> 制定 <input checked="" type="checkbox"/> 修订	被修订标准号	GB/T 23101.3-2010
采用国际标准	<input type="checkbox"/> 无 <input checked="" type="checkbox"/> ISO <input type="checkbox"/> IEC <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> ISO/IEC <input type="checkbox"/> ISO 确认的标准	采用程度	<input type="checkbox"/> 等同 <input checked="" type="checkbox"/> 修改 <input type="checkbox"/> 非等效
采标号	ISO 13779-3:2018	采标名称	Implants for surgery -Hydroxyapatite -Part 3: Chemical analysis and characterization of crystallinity ratio and phase purity
标准类别	<input type="checkbox"/> 安全 <input type="checkbox"/> 卫生 <input type="checkbox"/> 环保 <input type="checkbox"/> 基础 <input checked="" type="checkbox"/> 方法 <input type="checkbox"/> 管理 <input type="checkbox"/> 产品 <input type="checkbox"/> 其他		
ICS	11.040.40		
上报单位	全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会		
技术归口单位 (或技术委员会)	全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会		
主管部门	国家药品监督管理局		
起草单位	四川大学生物材料工程研究中心、四川医疗器械生物材料和制品检验中心		
项目周期	<input type="checkbox"/> 12 个月 <input checked="" type="checkbox"/> 24 个月		
是否采用快速程序	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	快速程序代码	<input type="checkbox"/> B1 <input type="checkbox"/> B2 <input type="checkbox"/> B3 <input type="checkbox"/> B4 <input type="checkbox"/> C3
经费预算说明	经费总额 20.75 万（印刷费 1 万、资料费 0.5 万、起草费 1.8 万、咨询费 0.25 万、差旅费 3 万、会议费 3.3 万、审查费 2.4 万，验证费 8.5 万），其中国拨经费 10 万，自筹经费 10.75 万，当国家补助经费达不到预算要求时，可确保项目按时完成。		
目的、意义	随着技术和行业的发展，GB 23101.3-2010 等同转化的 ISO 13779-3:2008 已经修订为 ISO 13779-3:2018，其中增加并完善了相关的表述和检测方法。为了符合国际标准的新要求和新变化，紧跟国际行业发展的步伐，有效控制并不断改进产品质量，提高产品在国内市场及国际市场的技术竞争力，促进行业的发展，给技术监管提供有效的技术支撑而修订本标准。		
范围和主要技术内容	适用范围：外科植入物羟基磷灰石 主要技术内容：范围、规范性引用文件、术语和定义、化学分析、X 衍射分析、结果报告、附录		

国内外情况简要说明	随着骨修复材料的发展，促进了羟基磷灰石、以及羟基磷灰石和磷酸钙、组织工程材料的复合产品的发展；ISO 于 2010 年后发布了多个涉及羟基磷灰石、磷酸钙骨替代物标准，如 ISO 13175-3:2012, ISO 13779-6:2015 等。2018 年 ISO 13779-3:2008 已修订为 ISO 13779-3:2018；		
有关法律法规和强制性标准的关系	本标准与 1) ISO 13779-1: 2008 外科植入物羟基磷灰石第 1 部分陶瓷羟基磷灰石；2) ISO 13779-2: 2008 外科植入物羟基磷灰石第 2 部分羟基磷灰石涂层；3) ISO 13779-4: 2018 外科植入物 羟基磷灰石.第 4 部分：涂层粘结强度的测定；4) ISO 13779-6: 2015 外科植入物 羟基磷灰石.第 6 部分：粉末同属于 ISO 13779 系列标准。		
标准涉及的产品清单	羟基磷灰石粉料、羟基磷灰石生物陶瓷、羟基磷灰石涂层髌臼部件、羟基磷灰石骨科植入物、羟基磷灰石义眼台、羟基磷灰石复合材料、羟基磷灰石涂层股骨柄、羟基磷灰石涂层人工髋关节		
是否有国家级科研项目支撑	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	科研项目编号及名称	
是否涉及专利	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	专利号及名称	
是否由行标或地标转化	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	行地标标准号及名称	
备注	委员总数 33 人，投票人数 33 人，赞成 33 票，赞成率 100%		

填写说明：

1. 非必填项说明

- 1) 采用国际标准为“无”时，“采用程度”、“采标号”、“采标名称”无需填写；
- 2) 不采用快速程序，“快速程序代码”无需填写；
- 3) 无国家级科研项目支撑时，“科研项目编号及名称”无需填写；
- 4) 不涉及专利时，“专利号及名称”无需填写；
- 5) 不由行地标转化时，“行地标标准号及名称”无需填写。

2. 其它项均为必填。其中经费预算应包括经费总额、国拨经费、自筹经费的情况，并需说明

当国家补助经费达不到预算要求时，能否确保项目按时完成。

3. ICS 代号可从委网站公布的“ICS 分类号”文件中获得，下载地址为：

<http://www.sac.gov.cn/bsdt/xz/201011/P020130408501048214251.pdf>。

2. 备注中必须注明项目投票情况，格式为“技术委员会委员总数/参与投票人数/赞成票数”。

省级质监局申报的项目还应注明与归口技术委员会或归口单位的协调情况。

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

标准草案

目录

目录.....	1
引言.....	4
1 范围.....	5
2 规范性引用文件.....	5
3 术语和定义.....	5
4 化学分析.....	8
4.1 概要.....	8
4.2 分析方法.....	9
4.3 化学分析仪器.....	9
4.4 化学分析试剂.....	9
4.5 步骤.....	9
4.6 结果表述.....	10
5 X 射线衍射分析.....	10
5.1 概要.....	10
5.2 设备.....	10
5.3 测试样本的制备.....	11
5.3.1 概要.....	11
5.3.2 涂层.....	11
5.3.3 块状样本.....	11
5.4 校准品.....	11
5.5 X 射线衍射谱采集.....	11
5.5.1 概要.....	11
5.5.2 结晶相的识别.....	12
5.6 标准曲线、限值和不确定度.....	12
5.6.1 概要.....	12
5.6.2 绘制杂质相的标准曲线.....	12

5.6.3 杂质相的检出限 (DL) 和定量限 (QL)	13
5.6.4 测定杂质相含量的不确定度	14
5.7 杂质相的定性和定量分析	15
5.7.1 步骤	15
5.7.2 结果表述	15
5.8 钙磷原子比 (Ca:P) 测定	15
5.8.1 总则	15
5.8.2 样本的测量	15
5.8.3 Ca:P 测量的不确定度	16
5.8.4 结果表述	16
5.9 结晶度的测定	16
5.9.1 不同的结晶度测定方法的原理解释	16
5.9.2 总则	17
5.9.3 程序 A	17
5.9.4 程序 B	18
5.9.5 结晶度的不确定度	18
5.9.6 结果表述	18
6 测试报告	18
附录 A (资料性) 磷酸钙的污染	20
附录 B (资料性) 绘制标准曲线图的相的纯度分析	21
附录 C (资料性) 绘制标准曲线时各种混合样 X 射线衍射谱实例	23
附录 D (规范性) 用于计算结晶度的羟基磷灰石特征峰位	28
附录 E (规范性) 参考材料制备方法	29
附录 F (资料性) Ca:P 比的不确定度计算	32
附录 G (资料性) 用于定量相分析 (QPA) 的 XRD 数据 Rietveld 改进法	34
附录 H (资料性) 结晶度测定的替代方法	35
参考文献	36

引言

目前已知的外科植入材料中还没有一种证明对人体完全无毒副作用。但是本部分所涉及的材料在长期临床应用中表明，如果使用适当，其预期的生物学反应水平是可接受的。

用于外科手术的羟基磷灰石材料的生物相容性和再吸收率可能取决于微量元素的含量、杂质结晶相和结晶度。已有证据表面非晶相磷酸钙，磷酸四钙， α -磷酸三钙和 β -磷酸三钙具有更高的溶解度，并且与体内的羟基磷灰石相比，再吸收速率更快。CaO 和重金属可能会破坏材料的生物相容性。因此，材料成分的评估至关重要。

在这个领域，各种结晶和非晶相成分的评估一直在不断发展（设备和处理软件）。在本文件中，引入了一种测量羟基磷灰石结晶度的新方法，并引入 Rietveld 方法作为测量杂质相含量的替代方法。

1 范围

本文规定了羟基磷灰石基材料，包括粉末、涂层或散装产品的化学分析、结晶度和相组成评估的测定方法。

注：这些测试旨在描述材料的特性并在组织之间进行交流。测试的目的不是替代公司的内部运营和评估测试，尽管测试也可以此为目的。

2 规范性引用文件

以下文件通过内容的部分或全部引用构成本文件的要求。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是未注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 3310-1 试验筛——技术要求和试验——第1部分：金属丝编织网试验筛

ISO 3696 实验室分析用水—规范和试验方法

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 标准曲线

通过 X 射线衍射分析图谱所测定的杂质相积分强度占比来计算杂质相占比结晶羟基磷灰石的质量分数的校准图。

3.2 检出限 (DL)

能与无该杂质相或微量元素区别开的杂质相或微量元素的最低量。

注 1：5.6.3 规定了估算杂质相检出限的要求和程序。

3.3 定量限 (QL)

可定量检出杂质相或微量元素的最低量。

注 1: [5.6.3](#) 规定了估算杂质相定量限的要求和程序。

3.4 峰高

已扣除背景的 X 射线衍射谱中峰顶与基线之间的距离

3.5 积分强度

已扣除背景的 X 射线衍射谱中基线之上的特征峰的面积。

3.6 刮屑

从基体材料上刮下且受基体自身材料污染最小化的涂层材料。

3.7 信噪比

X 射线衍射谱中峰的高度除以基线摆动的最大偏差。

注 1: X 射线衍射谱的每个峰的高度除以基线摆动在接近峰位置时的最大偏差, 在一个不太可能出现结晶相峰的区域。

3.8 α -磷酸三钙 (α -TCP)

一种晶体结构表征为 IC DD PDF 09-0348 的化合物。

注 1: 化学分子式为 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 。

3.9 β -磷酸三钙 (β -TCP)

一种晶体结构表征为 IC DD PDF 09-0169 的化合物。

注 1: 化学分子式为 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 。

3.10 羟基磷灰石 (HA)

一种晶体结构表征为 IC DD PDF 09-0432 或 IC DD PDF72-1243 的化合物。

注 1: 化学分子式为 $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ 。

3.11 磷酸四钙 (TTCP)

一种晶体结构表征为 IC DD PDF 25-1137 或 IC DD PDF70-1379 的化合物。

注 1: 化学分子式为 $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ 。

3.12 氧化钙 (CaO)

一种晶体结构表征为 IC DD PDF 4-0777 或 IC DD PDF82-1690 的化合物。

3.13 不确定度

考虑到测量的可重复性，测量的 95% 置信区间。

3.14 结晶度

样本中所选择的 HA 峰积分强度之和与样品经 1000°C 下煅烧 15 小时后相同 HA 峰的积分强度之和之比

注 1：有时结晶度定义为结晶 HA 的质量分数与 HA 的总质量分数（结晶和非晶相）之间的比值。然而，在本标准中，没有给出测量 HA 总质量分数的方法。

3.15 背景

由非衍射 X 射线束产生的信号。

注 1：具体说明见图 1。

3.16 噪声

由 X 射线设备产生的信号强度的变化。

注 1：具体说明见图 1。

3.17 杂质结晶相

羟基磷灰石以外的结晶相，可通过 X 射线衍射分析检测，由磷酸四钙、 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和氧化钙 (CaO) 组成。

4.2 分析方法

在确认和测定检出限、定量限和测量公差后，可采用以下方法。每种分析方法都有各自的 DL 和 QL。应使用适当的定量分析仪器，其定量限不小于分析样本中所要求的极限值。

方法包括但不限于：

- a) 原子吸收光谱法，氢化物法；
- b) 带基质补差电热原子雾化功能的原子吸收光谱法（示例：硝酸钡镁）；
- c) 经染色和萃取的原子吸收光谱火焰法；
- d) 电感耦合等离子体/质谱（ICP-MS）；
- e) 电感耦合等离子体/原子发射光谱（ICP-AES）；或
- f) 原子吸收光谱（AAS）。

校准可以是外部或基于标准的方法。如果是外部校准，校准溶液中应含有已知微量元素杂质相含量的 HA，以考虑 HA 基质的影响。用于校准的 HA 浓度应与被测溶液中的 HA 浓度相同。

4.3 化学分析仪器

使用的容器应为以下器皿：

4.3.1 A 级玻璃器皿。或

4.3.2 聚四氟乙烯烧瓶（或类似容器）。

用于溶解样本的容器不得污染溶液。

注：聚四氟乙烯烧瓶适用于汞的分析，可避免溶液的潜在污染。

使用前，应使用酸性物质仔细清洗，然后用 2 级水冲洗（4.4.1）。

4.4 化学分析试剂

所有试剂应达到分析质量：

4.4.1 符合 ISO 3696 要求的 2 级水。

4.4.2 分析级硝酸或盐酸。

4.4.3 待测定的微量元素标准液，可通过称重制备或从市场购买。

4.5 步骤

块状样品应进行粉碎。对于涂层，需要通过刮屑的方法获得 HA。在涂层的刮屑和块状样品的粉碎过程中，应最大程度的减少对样品的污染。

HA 样品应溶于酸中。HA 样品的质量、酸的种类和浓度可能需要根据分析方法以及 HA 基质中微量元素的数量进行调整。应记录 HA 样品的质量以及所用酸的类型、体积和浓度。

将研磨好的样品放入聚四氟乙烯或玻璃容量瓶中 (4.3)，小心地加入由 2 级水 (4.4.1) 和硝酸或盐酸组成的酸性溶液【4.4.2】。

注：先使用 (1.000 ± 0.001) g 研磨样本，然后可以加入 (30 ± 0.05) ml 2 级水和 (1 ± 0.05) ml 的 52.5 w% 硝酸或盐酸。

使用 2 级水稀释 (4.4.1) (例如至 50ml 体积)、密封并彻底摇晃容量瓶。确保样本完全溶解。空白样测试应同时进行。

溶液应通过适当的分析方法进行分析 (4.2)。

4.6 结果表述

低于检出限的杂质值应表示如下：

$X < DL$,

其中 X 是分析的化学元素，DL 是检出限，以 mg / kg 表示。

检出限和定量限之间的杂质值应表示如下：

$DL < X < QL$ ，其中 X 是分析的化学元素，DL 是以 mg/kg 表示的检出限，QL 是以 mg/kg 表示的定量限。

对于重金属含量的测定，低于检出限的化学元素含量应视为等于 DL。如果该值在 DL 和 QL 之间，则应使用 QL。

大于检出限的重金属含量和杂质的值应四舍五入至最接近的 0.1 mg/kg。应报告每种重金属杂质的值。

5 X 射线衍射分析

5.1 概要

第 5 章所述的 X 射线衍射 (XRD) 方法通过将样本的 XRD 图谱与参考材料的积分强度进行比较得出。

另一种替代方法是使用 Rietveld 法 (见附件 G) 来计算杂质相含量。一旦与积分强度法相关联，可以使用 Rietveld 法代替第 5 章中描述的方法。计算 Rietveld 法的 QL、DL 和准确度，量化两种方法结果的差异。

5.2 设备

应包含以下设备：

5.2.1 研钵和研杵：氧化铝、玛瑙或其他适当材料制造的研钵 (尽可能减少样本污染)。

5.2.2 符合 ISO 3310-1 的 38 或 40 微米分样筛。

5.2.3 烧结炉：可恒温在 $1000^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$ 的温度范围。

5.2.4 干燥器。

5.2.5 为了确定仪器的强度，使用**强度基准材料**，合适的材料包括块状的金基准材料或氧化铝基准材料（非粉末形式，例如 NIST SRM 1976）。

5.2.6 X 射线衍射仪，在 2θ 角度范围上具有至少 0.02° 的分辨率和再现性，并可以记录衍射峰的位置和强度。需要稳定的电源。衍射仪的软件应允许调整峰值位置，减去背景并在确定的角度范围内测量峰值的积分强度。

5.3 测试样本的制备

5.3.1 概要

应将测试样本粉碎并过筛，其中颗粒尺寸不超过 $40\mu\text{m}$ 。应注意不要过多粉碎样本，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。必须尽量减少样品可能的任何污染，以及因吸湿造成的粒径变化。所有测试样品应保存在干燥器中。

5.3.2 涂层

对于涂层，HA 需要通过刮屑获得。刮屑时应尽量减少对样本的污染。

对于热喷涂涂层，在涂层与材料界面处的非晶相通常比远离界面的涂层区域中含量更高。因此，试样应取自整个涂层以得到具有代表性的涂层样品。

5.3.3 块状样品

应按照 5.3.1 将块状样品制成粉末。

5.4 校准品

应使用下列校准品：

- a) 纯 β -磷酸三钙：如 ICDD PDF 09-0169 所述的 X 射线衍射谱。
- b) 纯 α -磷酸三钙：如 ICDD PDF 9-348 所述的 X 射线衍射谱。
- c) 纯羟基磷灰石：如 ICDD PDF 9-432 或 ICDD PDF 72-1243 所述的 X 射线衍射谱。
- d) 纯磷酸四钙：如 ICDD PDF 25-1137 或 ICDD PDF 70-1379 所述的 X 射线衍射谱。
- e) 纯氧化钙：如 ICDD PDF 4-0777 或 ICDD PDF 82-1690 所述的 X 射线衍射谱。

应按照附录 E 的方法制备校准品。校准品需符合附录 B 的要求。

5.5 X 射线衍射谱采集

5.5.1 概要

X 射线衍射谱采集的条件将允许仪器的全宽半最大值，检出限和公差的最小化；对于测试样本和用于制备标准曲线的混合物，这些条件应相同。对于 HA 的峰值 211，信噪比应大于 20。如果在图谱中观察到非晶相驼峰，则应在测量噪声之前将其与背景相减。

X 射线衍射仪应保证 2 θ 分辨率为 0.02°。应避免峰值反褶积，但可能峰值重叠的地方需要。

衍射谱中所有相的特征峰积分强度的测量精度应大于 5%，并选用合适的计算机软件分析。

各峰的积分面积应取 2 θ 最小值和最大值，使全峰落在两者之间。

注：在某些情况下，可能需要移动数轴，以便将峰值集中在 2 θ 范围内，该范围用于测量峰值积分强度。

5.6 所述的标准曲线构建及 5.7 和 5.8 所述的样本分析应使用相同的 2 θ 最小值和最大值。

5.5.2 结晶相的识别

分离的结晶相应根据各自 ICDD 文件中给出的特征峰进行识别^[1]。用于标准曲线的构建、杂质相含量和 Ca/P 比的确定，可以选择的峰为：

—— β -磷酸三钙的 0.2.10 峰 ($d=2.88\times 10^{-10}\text{m}$)；

—— α -磷酸三钙的 4.4.1, 1.70 峰 ($d=2.905\times 10^{-10}\text{m}$)；

——磷酸四钙 0.4.0 的峰, ($d=2.995\times 10^{-10}\text{m}$)；

——氧化钙 2.0.0 的峰, ($d=2.405\times 10^{-10}\text{m}$)；

——羟基磷灰石 2.1.0 的峰, ($d=3.08\times 10^{-10}\text{m}$)。

在不影响测定灵敏度的前提下也可以选择其他峰。

注：由于光谱干扰和与参考材料相比杂质相线的加宽，杂质相的量化通常难以进行。微量的磷酸四钙、 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和氧化钙的含量需要通过未受杂质相特征峰积分强度影响的羟基磷灰石相比较来确定。

附录 C 给出了 HA、TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO 的一些 X 射线衍射谱。

5.6 标准曲线、限值和不确定度

5.6.1 概要

为了使 X 射线衍射设备和方法合格，应绘制标准曲线、测定检出限、定量限和测试方法的不确定度。在更改设备或方法之前，此方法有效。

按照 5.6.2 建立的标准曲线和各杂质相积分强度的比值 (R1、R2、R3 和 R4) 代表了各杂质相的质量分数。

使用 5.5 中描述的校准样本为绘制标准曲线所需的 X 射线衍射谱制备样本。

对于 5.6.2 中要求的每个校准组合，至少要收集三个 X 射线衍射谱 (如 5.5 中所述)，以定义标准曲线中的每个点。

5.6.2 绘制杂质相的标准曲线

为了绘制与所有杂质相相关的羟基磷灰石的标准曲线：

通过称量和粉碎配制羟基磷灰石纯校准样本与含量增加的每个杂质相的混合物（见 5.3），需至少制备 5 个质量分数分布在测试样本中杂质相的预期质量分数范围内的混合物。

由于标准曲线也用于确定杂质相检出限（5.6.3），因此其最小值应足够低，以便能够评估检出限和定量限。

对每个样本的 2θ 角范围的 X 射线衍射谱进行羟基磷灰石和相应杂质相的被选特征峰采集（羟基磷灰石的 2.1.0 峰和每个杂质相所指示的峰）。

从每个样本的每个 X 射线衍射谱中确定羟基磷灰石和杂质相被选峰值的积分强度。

确定所选羟基磷灰石和杂质相的特征峰的平均积分强度。

对于每个杂质相的质量分数，计算杂质相的积分强度比率 R_i 如下：

HA/β-TCP 的平均积分强度比率如下：

$$R_i = \frac{\bar{I}_{HA}}{\bar{I}_{\beta-TCP}} \quad (1)$$

HA/CaO 的平均积分强度比率如下：

$$R_i = \frac{\bar{I}_{HA}}{I_{CaO}} \quad (2)$$

HA/α-TCP 的平均积分强度比率如下：

$$R_i = \frac{\bar{I}_{HA}}{I_{\alpha-TCP}} \quad (3)$$

HA/TTCP 的平均积分强度比率如下：

$$R_i = \frac{\bar{I}_{HA}}{I_{TTCP}} \quad (4)$$

式中：

\bar{I}_{HA} 表示所选 HA 峰的平均积分强度；

$\bar{I}_{\beta-TCP}$ 表示所选 β-磷酸三钙峰的平均积分强度；

\bar{I}_{CaO} 表示所选氧化钙峰的平均积分强度；

$\bar{I}_{\alpha-TCP}$ 表示所选 α-磷酸三钙峰的平均积分强度；

\bar{I}_{TTCP} 表示所选磷酸四钙峰的平均积分强度。

利用每种材料混合物的 R_i 值，绘制每种杂质相的标准曲线。

5.6.3 杂质相的检出限（DL）和定量限（QL）

应使用方法 A 或方法 B 测定检出限和定量限。

方法 A

生成纯 HA（如 5.4 中所述）的 10 个衍射谱（如 5.5 所述）。使用曲线拟合来减去背景。

在确定用于测量杂质相积分强度的最小和最大 2θ 角之后，应在所选 TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO 的峰值位置处测量衍射谱噪声的积分强度。

——使用标准曲线确定 TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO 的相关含量。

——计算 TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO 的 10 次测量的平均值 (X) 和标准偏差 (S)。

——计算 DL: $DL = X + 3s$ （对于 TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO）。

——计算 QL: $QL = X + 5s$ （对于 TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO）。

方法 B

一种普遍用于确定检出限和定量限的方法是通过信噪比方法。信号/噪声比根据峰值的高度来考虑。

根据以下方法确定信噪比：

——对于检出限：确定可以可靠地检测分析物的最小浓度。DL 的典型信噪比为 3:1；

——对于定量限：确定可以可靠地检测分析物的最小浓度。DL 的典型信噪比为 5:1。

生成纯 HA（如 5.4 中所述）的 10 个衍射谱（如 5.5 所述）。使用曲线拟合来减去背景。

在确定用于测量杂质相积分强度的最小和最大 2θ 角之后，应在所选 TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO 的峰值位置处测量衍射谱噪声 (N) 高度的平均值。

使用标准曲线确定每个杂质相的 DL 和 QL。

对于每次采集，考虑杂质相量%【%fph】与该分析和该杂质相的信噪比 (S/N)，绘制曲线并计算其公式，

例如， $\frac{S}{N} = m \cdot [\%fph] + q$ ，式中 m 和 q 已知，

——计算 DL: $DL = \frac{\frac{S}{N} - q}{m}$ ，式中 $S/N=3$ （对于 TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO）。

——计算 QL: $QL = \frac{\frac{S}{N} - q}{m}$ ，式中 $S/N=5$ （对于 TTCP、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO）。

5.6.4 测定杂质相含量的不确定度

应通过合适的方法确定杂质相含量的扩展不确定度 (U) (95%置信度)。JCGM 100^[2] 描述了确定不确定度的适用方法。

5.7 杂质相的定性和定量分析

5.7.1 步骤

生成测试样本的 X 射线衍射谱（参见 5.5）。测量 5.4 所选峰值的积分强度，计算 R1 到 R4 的比值，并与相应标准曲线比较标定出杂质相的相应含量（见 5.6）。

将平均值与根据 5.6 确定的 DL 和 QL 进行比较。如果平均值低于 DL，则应以“<DL”或“未检测到相”记录在报告中，并记录 DL 的值。如果平均值高于 DL 但低于 QL，则应以“≥x 和 <y”记录在报告中，其中 x 为 DL，y 为 QL。

5.7.2 结果表述

结果应表示为杂质相所占羟基磷灰石结晶相的百分比。

注：用上述方法测定的各杂质相的百分比是与 HA 结晶相相比。对于含有非晶相的样本，其杂质相实际的质量分数（与结晶相和非晶相之和相比）应更低。

5.8 钙磷原子比（Ca:P）测定

5.8.1 总则

该方法的前提是基于在均质化和（1000±25）℃下煅烧后，预期钙磷原子比在 1.5 和 2.0 之间的磷酸钙至多由两个相组成：

——当 Ca:P<1.667 时，由 α-磷酸三钙和/或 β-磷酸三钙和羟基磷灰石组成；

——当 Ca:P>1.667 时，由氧化钙和羟基磷灰石组成。

通过对煅烧样本中磷酸三钙或 CaO 含量的定量，根据 HAP、TCP 和 CaO 的化学式，即可以计算出样本中钙和磷的摩尔比。

尽管 X 射线衍射技术是确定钙磷原子比的传统方法，但随着现代分析方法的准确性提高，条款 4 中所述的那些可用于确定钙磷原子比的方法可作为 X 射线方法的替代方法。但应对化学分析所得结果与 X 射线方法所得结果的等效性进行证明。

注：样本的污染可能导致其他非钙磷相的形成，并且改变矿物学。如果发生 Ti 污染，则可能形成 CaTiO₃。

5.8.2 样本的测量

将样本置于铂坩埚或氧化铝坩埚内，在烧结炉内升温至 1000℃±25℃，至少保温 15h。然后从炉中（仍为 1000℃时或冷却至不低于 100℃）取出样本，并立即放入干燥器内保存。

根据 5.5，采集样本的 X 射线衍射图。如果衍射谱图中观察到一个以上的杂质相，或除 β-磷酸三钙和/或 α-磷酸三钙或氧化钙之外的杂质相（磷酸四钙、焦磷酸钙等）出现时，应重新粉碎样本并再次煅烧。

根据 5.7 计算杂质相含量，并通过下列公式（6）计算 Ca:P 比：

$$Ca:P = \frac{n_{Ca}}{n_P} \quad (6)$$

式中，

n_{Ca} 是每克样本中钙的摩尔数；

n_P 是每克样本中磷的摩尔数，以如下公式计算：

$$n_{Ca} = \frac{10}{M_{HA}} w_{HA} + \frac{3}{M_{TCP(\alpha;\beta)}} (w_{TCP\alpha} + w_{TCP\beta}) + \frac{1}{M_{CaO}} w_{CaO} \quad (7)$$

以及

$$n_P = \frac{6}{M_{HA}} w_{HA} + \frac{2}{M_{TCP(\alpha;\beta)}} (w_{TCP\alpha} + w_{TCP\beta}) \quad (8)$$

式中，

$M_{HA} = 1004.6 \text{ g}$

$M_{TCP(\alpha;\beta)} = 310.174 \text{ g/mol}$

$M_{CaO} = 56.077 \text{ g/mol}$

且

w_{HA} 表示结晶 HA 的质量分数；

$w_{\beta TCP}$ 表示结晶 β -TCP 的质量分数；

$w_{\alpha TCP}$ 表示结晶 α -TCP 的质量分数；

w_{CaO} 表示结晶氧化钙的质量分数。

当 $w_{\beta TCP}$ 、 $w_{\alpha TCP}$ 、或 w_{CaO} 小于检出限时，计算 Ca:P 时，该值应计为零。

5.8.3 Ca:P 测量的不确定度

应通过合适的方法确定钙磷原子比的扩展不确定度 (U) (95%置信度)。JCGM 100 [2] 描述了确定不确定度的合适方法。

钙磷原子比测量的不确定度可以从附件 F 中描述的杂质相含量的不确定度得出。

5.8.4 结果表述

钙磷原子比结果应由无量纲值给出，并以最接近的两位有效数字表示。

5.9 结晶度的测定

5.9.1 不同的结晶度测定方法的原理解释

在 2008 年发表的该文件的前代版本中，结晶度的测定是基于从样本的 X 射线衍射谱中适当选择的 10 个特征峰的积分强度之和与完全结晶的 HA 粉末的 10 个特征峰的积分强度之和相比来确定。由于没有国际公认的完全结晶的 HA 参考品，每个实验室使用的是不同的完全结晶 HA 参考品。2014 年进行的一项循环测试表明，该方法的实验室间重现性较差 [3]。

如 [5.9.2](#)、[5.9.3](#) 和 [5.9.4](#) 所述的新方法，结晶度的测定是基于从样本的 X 射线衍射谱中适当选择的 10 个特征峰的积分强度之和与在 (1000°C±25°C) 下煅烧 15 小时后的样品（完全结晶的样本）的 10 个特征峰的积分强度之和相比来确定。2014 年进行的循环测试表明，与前一种方法相比，该方法具有更好的实验室间重现性^[3]。

注 1：基于进行的结晶度循环测试^[3]结果表明，与 2008 年版本方法相比，新方法的结晶度结果一般来说不会发生变化。然而，一些实验室在比较这两种方法时报告了结果上的显著差异。实验室内可能需要分析新方法对结晶度结果的影响。制造商可能需要分析新方法的结晶度结果对产品的影响。

[5.9.2](#)、[5.9.3](#) 和 [5.9.4](#) 描述了该方法。

[附录 H](#) 中描述的方法也可能被使用。由于这两种方法得出的结果不同，应报告使用的方法（如 [5.9.2](#)、[5.9.3](#) 和 [5.9.4](#) 所述的方法或者 [附录 H](#) 所述的方法）。对于 [附录 H](#) 中规定的方法，对于低结晶度样本和高结晶度样本以及使用的任一批次结晶 HA 粉末参考品，应验证其结果与 [5.9.2](#)、[5.9.3](#) 和 [5.9.4](#) 所述方法结果的等效性。

注 2：[附录 G](#) 中介绍了用于定量杂质相的 Rietveld 法。这种方法可以确定晶体含量（HA、β-TCP、α-TCP、TTCP 和 CaO）与样本总质量相比的质量分数。此方法不适用于测定 [3.14](#) 中定义的结晶度。

5.9.2 总则

确定羟基磷灰石结晶相的比例是基于从样本的 X 射线衍射谱中适当选择的 10 个特征峰的积分强度之和与在 (1000°C±25°C) 下煅烧 15 小时后的样品（完全结晶的样本）的 10 个特征峰的积分强度之和相比来确定。[附录 D](#) 中的表 [D.1](#) 给出了特征峰的位置。

有两种测定结晶度的方法。当样本量足以将样本分成两部分时，应优先选择程序 A，[5.9.3](#)：一部分样本不煅烧，另一部分样本煅烧。在其他情况下应使用程序 B，[5.9.4](#)。

如在程序 B 中，X 射线衍射发生器的强度可以在第一组测量和煅烧后的第二组之间变化，但 10 个峰值的积分强度应通过强度参考材料（金或氧化铝参考材料）的积分强度进行归一化，除非可以证明在初始测量和煅烧后的测量之间积分强度变化小于 1%。

5.9.3 程序 A

- a) 把样本分为两部分。
- b) 于铂坩埚或氧化铝坩埚内在 (1000°C±25°C) 温度条件下将第一部分样本至少煅烧 15 小时。
- c) 根按照 [5.5](#) 采集未煅烧测试样本的 X 射线衍射谱。确定表 [D.1](#) 的羟基磷灰石相的 10 个峰值的积分强度。计算 10 个峰值的积分强度之和 (S1)。
- d) 测量完未煅烧样本之前或之后，按照 [5.5](#)，采集煅烧测试样本的 X 射线衍射谱。确定表 [D.1](#) 的羟基磷灰石相的 10 个峰值的积分强度。计算 10 个峰值的积分强度之和 (S2)。
- e) 计算结晶度 C 用%表示如下：

$$C = \frac{S1}{S2} \cdot 100 \quad (9)$$

5.9.4 程序 B

- a) 如 5.5 中所述生成测试样本的 X 射线衍射谱
- b) 确定表 D.1 的羟基磷灰石相的 10 个峰值的积分强度。计算 10 个峰值的积分强度之和 (S1)。
- c) 如需要, 在第一组测量之前或之后立即生成参考材料 (金或氧化铝) 的 X 射线衍射谱。确定主要衍射峰的积分强度 (R1)。
- d) 于铂坩埚或氧化铝坩埚内, 在 (1000°C±25°C) 温度条件下将样本煅烧至少 15 小时。按照 5.5, 采集煅烧测试样本的 X 射线衍射谱。确定表 D.1 的羟基磷灰石相的 10 个峰值的积分强度。计算 10 个峰值的积分强度之和 (S2)。
- e) 如需要, 在第二组测量之前或之后立即生成参考材料 (金或氧化铝) 的 X 射线衍射谱。确定主要衍射峰值的积分强度 (R2)。
- f) 计算结晶度 C 用%表示如下:

$$C = \frac{S1 \cdot R2}{S2 \cdot R1} \cdot 100 \quad (10)$$

5.9.5 结晶度的不确定度

应通过合适的方法确定钙磷原子比的扩展不确定度 (U) (95%置信度)。JCGM 100^[2] 描述了确定不确定度的合适方法。

5.9.6 结果表述

结果应以百分比表示, 表示为两位有效数字。

6 测试报告

测试报告应包含以下信息:

- a) 参考的文件 (包括出版年代);
- b) 实验室的名称、位置以及资质认证 (如有);
- c) 测试日期;
- d) 测试样本的数量和识别信息;
- e) 化学分析所用设备的种类;
- f) 用于 X 射线衍射的测试设备 (X 射线发生器、测角仪) 及记录条件 (波长、滤波器、单色器、装配类型和计数时间等);
- g) 样本的 X 射线衍射谱;
- h) 下列表征的平均值和标准偏差 (或单独的结果, 如结果低于 QL):
 - 1) 测定的杂质相含量%, 使用的方法以及如果使用 Rietveld 法, 用于协调 Rietveld 法和 5.7 所述方法的数据;

- 2) 测定的 Ca:P 比;
 - 3) 测定的 As、Hg、Cd、和 Pb 含量, 用 mg/kg 表示;
 - 4) 测定的重金属含量, 用 mg/kg 表示;
- i) 结晶度, 使用的方法, 如果使用 ISO 13779-3: 2008 方法, 还需提供证明 ISO 13779-3: 2008 和本文件 (ISO 13779-3:2018) 方法之间等效性的数据;
 - j) 用于测量微量元素和杂质相含量的 DL 和 QL 值及确定方法;

附录 A

(资料性)

磷酸钙的污染

由于当前生产工艺的原因，磷酸钙很可能被本部分指出的化学物质以外的杂质污染。由于生产公司或下级承包商所使用的生产过程的多样性，因此建议生产商对污染的危险进行客观分析。如有必要，需定性、定量和指定每种可能存在的化学物质污染物的允许含量极限。

下列金属物质的限量需特别注意：铜，铁，钨（使用等离子火焰过程中产生）以及其他形式的特定或随机的污染。

附录 B

(资料性)

绘制标准曲线图的相的纯度分析

B.1 羟基磷灰石

至关重要的是，在整个校准设置中使用的参照羟基磷灰石是高度结晶化学配备相。羟基磷灰石应在煅烧状态下（ $1000^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 温度下燃烧 15h）使用。

羟基磷灰石符合下列要求是被认为可接受的：

- a) 起始羟基磷灰石的 Ca:P 比为 $1,667\pm 0,005$ 。
- b) 原始粉末不应含有任何可能影响结晶度的重要杂质（镁可以抑制高结晶羟基磷灰石的形成）。
- c) 确认不含 β -磷酸三钙和 α -磷酸三钙。测试：在 X 射线衍射谱的 2θ 分辨率 $\leq 0.02^{\circ}$ ，且羟基磷灰石的（2.1.1 峰）信噪比大于或等于 50 条件下， $d=2.880\times 10^{-10}\text{m}$ 处无 β -磷酸三钙的 0.2.10 特征峰出现， $d=2.905\times 10^{-10}\text{m}$ 处无 α -磷酸三钙的 4.4.1,1.7.0 特征峰出现。
- d) 确认不含氧化钙，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的 2θ 分辨率 $\leq 0.02^{\circ}$ ，且羟基磷灰石的 2.1.1 峰信噪比大于或等于 50 条件下， $d=2.405\times 10^{-10}\text{m}$ 处无氧化钙的 2.0.0 特征峰出现。
- e) 确认不含磷酸四钙，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的 2θ 分辨率 $\leq 0.02^{\circ}$ ，且羟基磷灰石的 2.1.1 峰信噪比大于或等于 50 条件下， $d=3.00\times 10^{-10}\text{m}$ 处无磷酸四钙的 0.4.0 特征峰出现。

B.2 β -磷酸三钙

β -磷酸三钙符合下列要求可视为纯相试样：

- a) 确认不含羟基磷灰石，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的 2θ 分辨率 $\leq 0.02^{\circ}$ ，且 β -磷酸三钙的 0.2.10 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=2.81\times 10^{-10}\text{m}$ 处无磷灰石的 2.1.1 特征峰出现，则表明样本不含羟基磷灰石。
- b) 确认不含 α -磷酸三钙，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的 2θ 分辨率 $\leq 0.02^{\circ}$ ，且 β -磷酸三钙的 0.2.10 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=2.905\times 10^{-10}\text{m}$ 处无 α -磷酸三钙的 1.7.0 特征峰出现，则表明样本不含 α -磷酸三钙。
- c) 确认不含焦磷酸钙，通过红外光谱分析进行测试。测试的红外光谱，如 757cm^{-1} 和 434cm^{-1} 处无吸收峰则表明样本不含 α -焦磷酸钙；如 $1\ 210\text{cm}^{-1}$ 、 $1\ 185\text{cm}^{-1}$ 、 723cm^{-1} 和 454cm^{-1} 处无吸收峰则表明样本不含 β -焦磷酸钙。
- d) β -磷酸三钙具有良好结晶性的特征体现在主峰的峰宽。 $d = 2,881 \times 10^{-10}\text{m}$ 【217】峰的全宽半最大值不应大于 0.20° 。

B.3 氧化钙

如果图谱符合 ICDD PDF 4-0777 或 IC DD PDF 82-1690 且没有杂质相峰，则氧化钙视为纯氧化钙。

B.4 α -磷酸三钙

α -磷酸三钙符合下列要求可视为纯相试样：

- a) 确认不含羟基磷灰石，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的分辨率 $\leq 0.02^\circ$ ，且 α -磷酸三钙的 1.7.0 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=2.881 \times 10^{-10} \text{m}$ 处无磷灰石的 2.1.1 特征峰出现，则表明样本不含羟基磷灰石。
- b) 确认不含 β -磷酸三钙，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的分辨率 $\leq 0.02^\circ$ ，且 α -磷酸三钙的 1.7.0 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=3.21 \times 10^{-10} \text{m}$ 处无 β -磷酸三钙的 2.1.4 特征峰出现，则表明样本不含 β -磷酸三钙。

B.5 磷酸四钙

磷酸四钙符合下列要求可视为纯相试样：

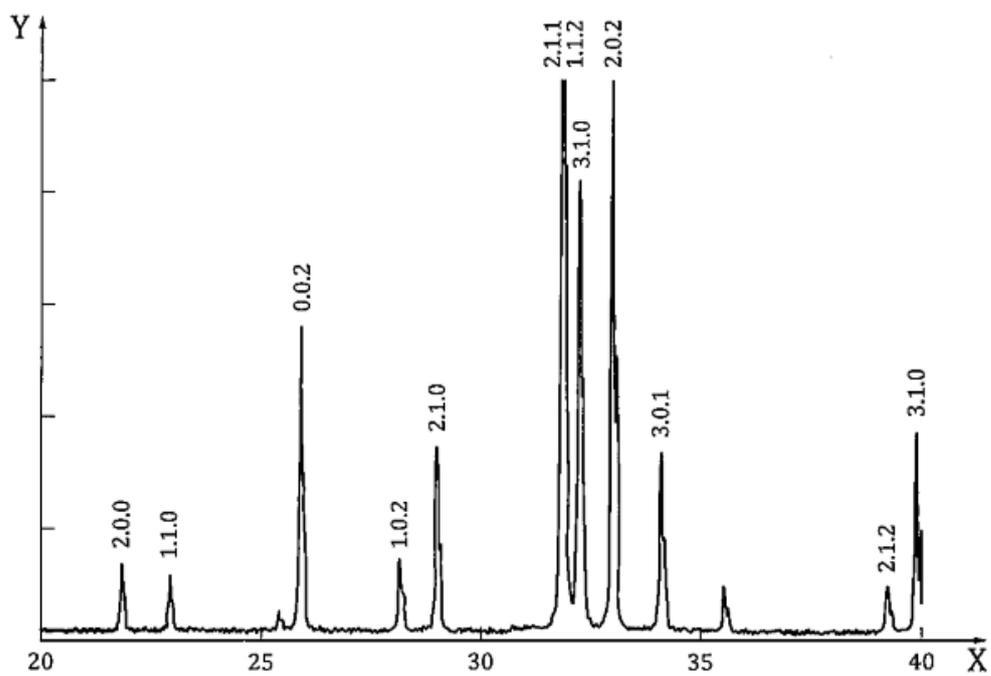
- a) 确认不含羟基磷灰石，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的分辨率 $\leq 0.02^\circ$ ，且磷酸四钙的 0.4.0 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=2.881 \times 10^{-10} \text{m}$ 处无磷灰石的 2.1.1 特征峰出现，则表明样本不含羟基磷灰石。
- b) 确认不含 β -磷酸三钙和 α -磷酸三钙。测试：在 X 射线衍射谱的分辨率 $\leq 0.02^\circ$ ，且磷酸四钙的 1.7.0 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=2.88 \times 10^{-10} \text{m}$ 处无 β -磷酸三钙的 0.2.10 特征峰出现， $d=2.905 \times 10^{-10} \text{m}$ 处无 α -磷酸三钙的 1.7.0 特征峰出现，则表明样本不含 β -磷酸三钙和 α -磷酸三钙。
- c) 确认不含氧化钙，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的分辨率 $\leq 0.02^\circ$ ，且磷酸四钙的 1.7.0 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=2.405 \times 10^{-10} \text{m}$ 处无氧化钙的 2.0.0 特征峰出现。

附录 C

(资料性)

绘制标准曲线时各种混合样 X 射线衍射谱实例

注：图 C.1 至图 C.5 为扣除背景前的 X 射线衍射谱。

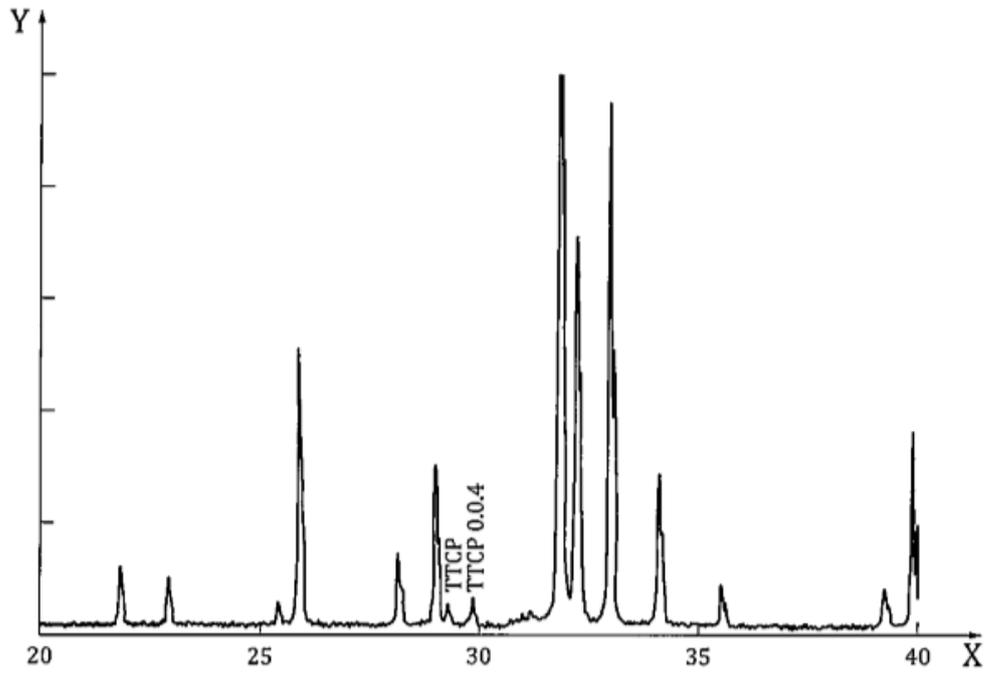


图例

X - 2θ (°)

Y-强度

图 C.1—纯 HA

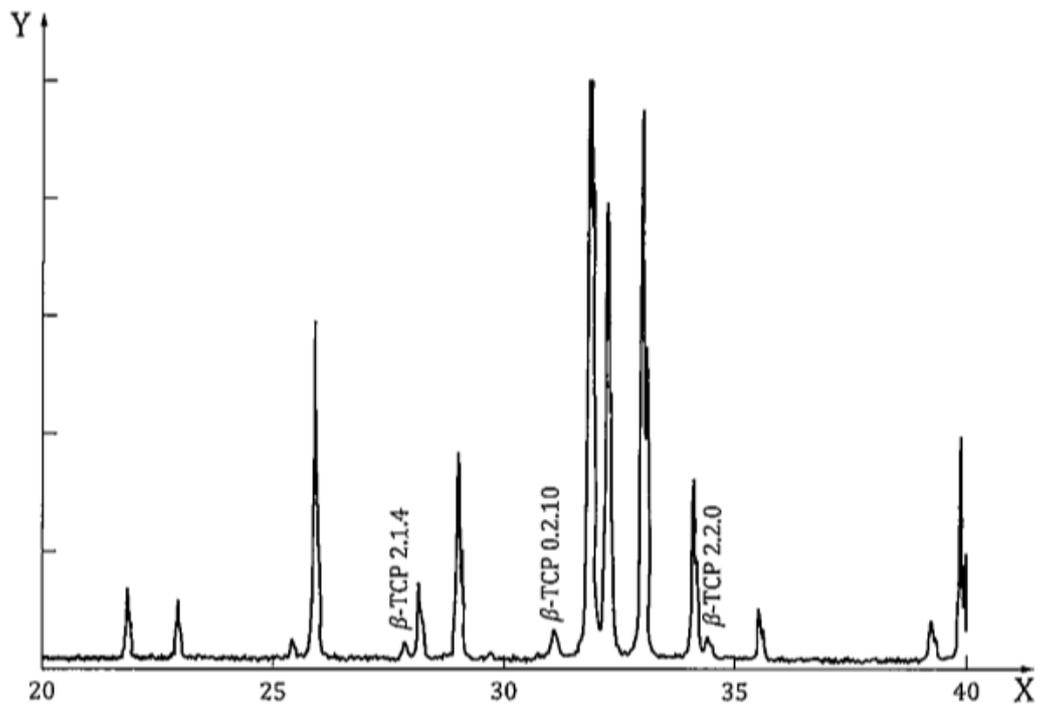


图例

X -2θ (°)

Y-强度

图 C.2—羟基磷灰石和 5 w%磷酸四钙 (TTCP) 混合样

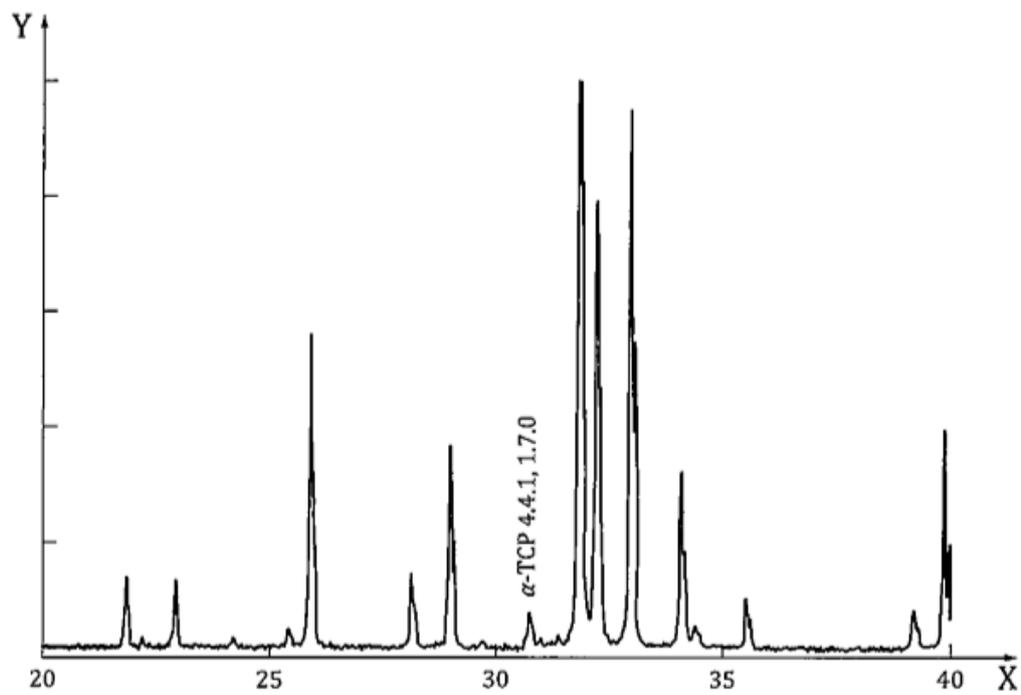


图例

X -2θ (°)

Y-强度

图 C.3—羟基磷灰石和 5 w%β-磷酸三钙 (β-TCP) 混合样

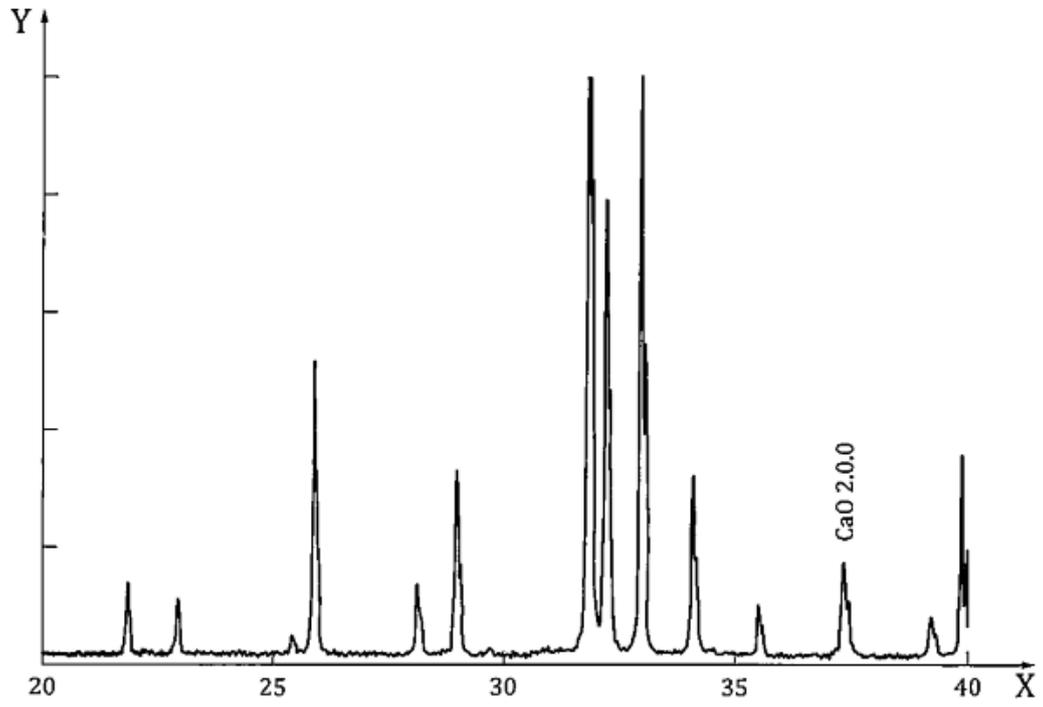


图例

X- 2θ ($^{\circ}$)

Y-强度

图 C.4—羟基磷灰石和 5 w% α -磷酸三钙 (α -TCP) 混合样



图例

X - 2θ ($^\circ$)

Y-强度

图 C.5—羟基磷灰石和 5 w%氧化钙 (CaO) 混合样

附录 D

(规范性)

用于计算结晶度的羟基磷灰石特征峰位

表 D.1 用于计算结晶度的 10 个特征峰位

特征峰
$d_1=3.44 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_2=3.17 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_3=3.08 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_4=2.81 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_5=2.78 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_6=2.72 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_7=2.63 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_8=2.26 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_9=1.94 \times 10^{-10} \text{m}$
$d_{10}=1.84 \times 10^{-10} \text{m}$

附录 E
(规范性)
参考材料制备方法

E.1 羟基磷灰石 (HA) 制备方法

纯羟基磷灰石和高度结晶的羟基磷灰石可以以粉末的形式购买或通过不同技术制备。

应将测试样本粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过 40 μm 。应注意不要过多研磨样本，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。

粉碎和过筛后，粉末应在 (1000 \pm 25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下至少煅烧 15 小时。冷却后，由于煅烧可能引起结块，粉末应重新过筛至 40 μm ，任何保留的粉末应重新粉碎至可以过筛 40 μm 。在此程序后，粉末应存放在远离潮湿的位置。

E.2 β -TCP 制备方法

纯 β -TCP 可以以粉末的形式购买或通过不同技术制备。

应将测试样本粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过 40 μm 。应注意不要过多研磨样本，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。

除非 β -TCP 符合 B.2 d) 的规定，否则应执行以下程序。粉碎和过筛后，粉末应在 (1000 \pm 25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下至少煅烧 15 小时。冷却后，由于煅烧可能引起结块，粉末应重新过筛至 40 μm ，任何保留的粉末应重新粉碎至可以过筛 40 μm 。在此程序后，粉末应存放在远离潮湿的位置。

E.3 磷酸四钙 (TTCP) 制备方法

E.3.1 可用方法

E.3.2 至 E.3.4 中描述的方法之一可用于制备 TTCP 参考材料。

E.3.2 以粉末形式购买的 TTCP

纯 TTCP 可以以粉末的形式购买。

应将测试样本粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过 40 μm 。应注意不要过多研磨样本，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。

除非购买的粉末符合 B.5 的规定，否则应执行以下程序。粉碎和过筛后，粉末应在 (1400 \pm 25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下至少煅烧 6 小时，然后立即淬火，最好是液氮淬火。淬火后，由于煅烧可能引起结块，粉末应重新过筛至 40 μm ，任何保留的粉末应重新粉碎至可以过筛 40 μm 。在此程序后，粉末应存放在远离潮湿的位置。

E.3.3 制备 TTCP 方法的实例

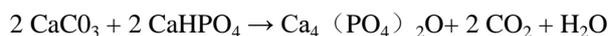
应使用以下试剂：

- 磷酸二钙（含结晶水的 DCPD 或不含结晶水的 DCPA），分析级，以及
- 碳酸钙，分析级，
- 液氮（可选）。

应使用以下设备：

- 宽口铂坩埚，
- 搅拌器，
- 烧结炉，可在 1400 ± 25°C 条件下煅烧

固态反应如下：



将等摩尔量的碳酸钙和 DCPD 或 DCPA 粉末在搅拌器中充分混合。将混合样放在坩埚上，然后将坩埚放在烧结炉上。在 1400 ± 25°C 条件下加热 6h，最好在有氮气保护气环境中。然后将坩埚从烧结炉中取出后立即放入不反应的介质中，最好是在液氮中冷却。

应将测试样本粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过 40μm。应注意不要过多研磨样本，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。

过筛后，粉末应存放在远离潮湿的位置。

E.3.4 制备 TTCP 的其他方法

可以通过其他方法获得纯 TTCP。无论采取哪种方法，均应粉碎并过筛样本，使颗粒尺寸不超过 40μm。应注意不要过多研磨样本，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。

除非制备的粉末符合 B.5 的规定，否则应执行以下程序。粉碎和过筛后，粉末应在（1400 ± 25°C）条件下至少煅烧 6 小时，然后立即淬火，最好是液氮淬火。淬火后，由于煅烧可能引起结块，粉末应重新过筛至 40μm，任何保留的粉末应重新粉碎至可以过筛 40μm。在此程序后，粉末应存放在远离潮湿的位置。

【GB110】

E.4 α-磷酸三钙（α-TCP）制备方法

应使用以下粉末：

- β-磷酸三钙，不含对 β-磷酸三钙稳定性产生影响的可检测的 Mg²⁺、Fe²⁺和任何其他二价离子杂质，
- 液氮（可选）。

应使用以下设备：

- 宽口铂坩埚

——烧结炉，可在 (1250 ± 25) °C 条件下运行

相变反应发生在 1125°C 条件下。

粉碎和过筛后，粉末应在 (1250 ± 25) °C 条件下至少煅烧 1 小时，然后立即淬火，最好是液氮淬火。淬火后，由于煅烧可能引起结块，粉末应重新过筛至 40 μm ，任何保留的粉末应重新粉碎至可以过筛 40 μm 。在此程序后，粉末应存放在远离潮湿的位置。

E.5 氧化钙 (CaO) 制备方法

纯氧化钙可以以粉末的形式购买或通过不同技术制备。

应将测试样本粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过 40 μm 。应注意不要过多研磨样本，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。

使用前应进行煅烧和脱水处理：

——在 (1000 ± 25) °C 条件下煅烧粉末至少 15 小时

——允许粉末在烧结炉中冷却至不低于 100°C 的温度

——取出加热的粉末并将其立即放入干燥器

——使用前用手快速粉碎。

附录 F

(资料性)

Ca:P 比的不确定度计算

在第一顺序 (可忽略协方差), 函数 f 的不确定度由公式 (F.1) 计算:

$$\Delta f^2 = \sum_{i=1}^n \left[\left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 \times \Delta x_i^2 \right] \quad (\text{F.1})$$

在示例中, $f = \frac{n(\text{Ca})}{n(\text{P})}$

x_i 表示每个杂质相的质量分数 (w):

$x_1 = w_{\text{HA}}$ 表示结晶 HA 的质量分数;

$x_2 = w_{\alpha\text{-TCP}}$ 表示结晶 α -TCP 的质量分数;

$x_3 = w_{\beta\text{-TCP}}$ 表示结晶 β -TCP 的质量分数;

$x_4 = w_{\text{CaO}}$ 表示结晶 CaO 的质量分数。

样本煅烧后:

$$x_1 = 1 - x_2 - x_3 - x_4$$

为了阐述和减少数学表达式, 我们将重命名 HA、 α -TCP、 β -TCP 和 CaO 的摩尔量:

$$M_1 = M_{\text{HA}} = 1004.6 \text{ g/mol}$$

$$M_2 = M_{\text{TCP}(\alpha, \beta)} = 310.174 \text{ g/mol}$$

$$M_3 = M_{\text{CaO}} = 56.077 \text{ g/mol}$$

因此,

$$n(\text{Ca}) = \left(\frac{10}{M_1} \right) x_1 + \left(\frac{3}{M_2} \right) x_2 + \left(\frac{3}{M_2} \right) x_3 + \left(\frac{1}{M_3} \right) x_4 =$$

$$a(1 - x_2 - x_3 - x_4) + b(x_2 + x_3) + cx_4 = a + (b - a)x_2 + (b - a)x_3 + (c - a)x_4$$

式中

$$a = 10/M_1;$$

$$b = 3/M_2;$$

$$c = 1/M_3。$$

$$n(\text{P}) = \left(\frac{6}{M_1} \right) x_1 + \left(\frac{2}{M_2} \right) (x_2 + x_3) = d(1 - x_2 - x_3 - x_4) + e(x_2 + x_3) = d + (e - d)x_2 + (e - d)x_3 - dx_4$$

式中,

$$d=6/M_1;$$

$$e=2/M_2$$

根据公式 (F.1),

$$\Delta(Ca/P)^2 = \left[\frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_2} \right]^2 \times \Delta x_2^2 + \left[\frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_3} \right]^2 \times \Delta x_3^2 + \left[\frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_4} \right]^2 \times \Delta x_4^2 \quad (F.2)$$

计算导函数:

多项式函数的商式的导函数是由下面的关系计算得出:

$$\left(\frac{u}{v} \right)' = \frac{u'v - v'u}{v^2}$$

得出:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_2} &= \frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_3} = \frac{\partial \left[\frac{a+b(b-a)x_2+(b-a)x_3+(c-a)x_4}{d+(e-d)x_2+(e-d)x_3-dx_4} \right]}{\partial x_2} = \frac{bd-ea+(cd-ce+ae-bd)x_4}{[d+(e-d)x_2+(e-d)x_3-dx_4]^2} \\ \frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_2} &= \frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_3} = \frac{bd-ea+(cd-ce+ae-bd)x_4}{n(P)^2} \\ \frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_4} &= \frac{\partial \left[\frac{a+(b-a)x_2+(b-a)x_3+(c-a)x_4}{d+(e-d)x_2+(e-d)x_3-dx_4} \right]}{\partial x_4} = \frac{cd+(ce-ea-cd+bd)(x_2+x_3)}{[d+(e-d)x_2-dx_3]^2} \\ \frac{\partial \left(\frac{nCa}{nP} \right)}{\partial x_4} &= \frac{cd+(ce-ea-cd+bd)(x_2+x_3)}{n(P)^2} \end{aligned}$$

因此, 根据公式 (F.2)

$$\begin{aligned} \Delta \left(\frac{Ca}{P} \right)^2 &= 2 \times \left[\frac{bd-ea+(cd-ce+ae-bd)x_4}{n(P)^2} \right]^2 \times \Delta x_2^2 + \\ &\left[\frac{cd+(ce-ea-cd+bd)(x_2+x_3)}{n(P)^2} \right]^2 \times \Delta x_4^2 \quad (F.3) \end{aligned}$$

不确定度是由上式的平方根得到的。

扩展的不确定度 $U \left(\frac{Ca}{P} \right)$ 由公式 (F.3) 通过将 Δ 替换为 U 来计算, 其中 U 是在 5.6.4 中计算的杂质相的扩展不确定度。

附录 G

(资料性)

用于定量相分析 (QPA) 的 XRD 数据 Rietveld 改进法

可以使用 Rietveld 改进法^[4]作为羟基磷灰石的定量 X 射线衍射分析的替代方法,通过对粉末衍射图的定性分析,可得到对所测 XRD 图谱的最佳拟合重建。使用检测到的每个结晶相的细胞参数构建模拟衍射图谱。采用最小二乘方法对理论线廓线廓线进行细化,直到与测量的轮廓匹配为止。测量的轮廓受一系列因素影响,包括实验安排、相质量分数、晶体尺寸和内应力作为自由参数以及给定的实验参数以及单元参数、方向和峰半宽度参数。最好使用适当的专业软件来执行顺序修改各个参数的分段最小二乘最佳拟合细化过程。

为了确定样本中结晶相和非结晶材料的比例,在待分析样本中加入一定数量的已知结晶度标准粉末(如 Si 或 ZnO)作为内部标准。样本中每相的绝对质量分数可以基于已知的已经拟合的内部标准含量来确定。

根据 Reid 和 Hendry^[5]的论文测定样本中存在的结晶相的质量分数,通过 Rietveld QPA 研究混合相磷酸钙材料:

$$Wt\%_p = \frac{Wt\%_{sp} S_p (ZMV)_p}{S_{sp} (ZMV)_{sp}} \quad (G.1)$$

下标 p 和 sp 分别表示待量化的结晶相和标准粉末。Wt%是重量百分比。S 是最小二乘最佳拟合的比例因子,Z 表示每单位晶胞的公式单位数,M 是分子量,V 表示单位晶胞体积。混合物中存在的非晶相物质的质量分数根据下式确定:

$$Wt\%_{\text{amorphous}} = 100 - (Wt\%_{p1} + Wt\%_{p2} + Wt\%_{p3} + \dots) \quad (G.2)$$

其中下标 p1, p2, p3 等表示在混合粉末样本中检测到的结晶相。

Rietveld 法分析磷酸钙材料的有效性已得到 ASTM 的认可,其中不同相的重叠反射是一个问题。ASTM F1088-04a 《外科植入物用 β-磷酸三钙的标准规范》中的方法将此方法作为两种首选分析工具之一。

应报告相位分析结果以及:

- 适当的 pdf 文件;
- 使用的软件包和版本号;
- 分析中限制或固定的任何参数及其值;
- 吻合度。

附录 H
(资料性)
结晶度测定的替代方法

H.1 总则

5.9.1 提供了关于结晶度的不同测定方法的基本原理。

结晶度的测定，如附录所述，是基于从样本的 X 射线衍射谱中适当选择的 10 个特征峰的积分强度之和与完全结晶的样本的 10 个特征峰的积分强度之和相比来确定。特征峰的位置见表 D.1。

H.2 样本制备

按照 5.3 所述制备样本。不应加热和煅烧样本。

H.3 步骤

如 5.4 中所述，生成测试样本和标准品的 X 射线衍射图谱。样本和标准品的磷灰石相 10 个特征峰的积分强度应使用准确度大于 5% 的适当的软件确定。对至少三个测试样本进行测量。计算平均值和标准偏差并将其记录在测试报告中。

H.4 结果表述

羟基磷灰石结晶度：结晶度含量表示为（样本中 10 个特征峰的积分强度） $\times 100 /$ （标准品的 10 个特征峰的积分强度）。结果应以百分比表示。

参考文献

[1] Sheets JCPDS 09-0169; JCPDS 9-348; JCPDS 9-432; ICPDS 72-1243; JCPDS 25-1137; JCPDS 70-1379; JCPDS 4-0777; JCPDS 82-1690 Elements of X-ray Diffraction, B. D. Cullinane, 2nd ed., Addison-Wesley, Reading, MA, 1978 (JCPDS = Joint Committee on Powder Diffraction Standards)

NOTE JCPDS X-ray diffraction data now available from the International Centre for Diffraction Data website www.jcdd.com. JCPDS nn-nnnn sheets referenced ICDD PDF nn-nnnn.

[2] JCGM TIQQ:2G08(GUM 1995 with minor corrections) Evaluation of measurement: data — Guide to the expression of uncertainty in measurement

[3] Bignon A., Vedova Grossin D., Chezy C., Buirot Ev Goux J. White R., Kusa D., Chezy E. Interlaboratory comparison of hydroxyapatite crystallinity ratio measurement according to ISO 13779-3: published 2008 method vs. proposed new method (EUROCOATING, CIRIMAT, CRITT-MDTS, FILAB, LUCIDEON, GREATBATCH, ORCHID). Available from: <http://www.biom-advice.com>

[4] Rietveld H.M, A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures./. Appl Cryst 1969, 2 卯_65-71

[5] Reid & Hendry J.A. Rapid, accurate phase quantification of multiphase calcium phosphate materials using Rietveld refinement/Cryst 2006/ 39 pp. 536-543