



中华人民共和国国家标准

GB/T 23101.6—XXXX

外科植入物 羟基磷灰石 第6部分：粉末

Implants for surgery —Hydroxyapatite— Part 6: Powders

(ISO 13779-6:2015, MOD)

(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

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 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 要求	4
5 生产设计要求	5
6 合格证明	6
附录 A（资料性附录） 其他可能的表征测试	7
参考文献	9

征求意见稿

内部资料

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。

本文件是GB（GB/T） 23101《外科植入物 羟基磷灰石》的第6部分。GB 23101（GB/T）《外科植入物 羟基磷灰石》已经发布了以下部分：

- 第1部分：羟基磷灰石陶瓷；
- 第2部分：羟基磷灰石涂层；
- 第3部分：结晶度和相纯度的化学分析和表征；
- 第4部分：涂层粘结强度的测定；
- 第5部分：（预留）；
- 第6部分：粉末。

本文件使用重新起草法修改采用ISO 13779-6:2015《外科植入物 羟基磷灰石 第6部分：粉末》。

本文件与ISO 13779-6:2015相比，存在如下技术差异：

——关于规范性引用文件，本标准作了具有技术性差异的调整，以适应我国的技术条件，调整的情况集中反映在第2章“规范性引用文件”中，具体调整如下：

- 用等同采用国际标准的GB/T 23101.3代替了ISO 13779-3。
- 用修改采用国际标准的JC/T 2176代替了ISO 24235。
- 用等同采用国际标准的YY/T 0316代替了ISO 14971。

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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会（SAC/TC 110）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

外科植入物 羟基磷灰石 第6部分：粉末

1 范围

本部分规定了羟基磷灰石粉末原材料的要求。

本部分适用于生产外科植入物或生产外科植入物涂层用羟基磷灰石粉末原材料。

本部分不适用于羟基磷灰石涂层、羟基磷灰石陶瓷、玻璃陶瓷、 α -和 β -磷酸三钙或其他形式的磷酸钙。

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 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 23101.3-2010, ISO 13779-3:2008, IDT）

JC/T 2176 精细陶瓷粉体粒度分布试验方法 激光衍射法（JC/T 2176-2013, ISO 24235:2007, MOD）

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（YY/T 0316-2016, ISO 14971:2007 更正版, IDT）

ISO 2591-1 筛分试验 第1部分：用于金属丝编织网及金属穿孔板的筛分试验方法（Test sieving — Part 1: Methods using test sieves of woven wire cloth and perforated metal plate）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

雾化 atomisation

通过迅速干燥悬浮颗粒生产接近球形粉末颗粒（雾化粉末）的团聚体的过程。

3.2

α -磷酸三钙（ α tricalcium phosphate）

α -TCP

具有ICDD PDF 09-0348（见参考文献）所表征的晶体结构的化合物。

注1：化学式是 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 。

注2：国际衍射数据委员会粉末衍射卡（ICDD PDF）。

3.3

β -磷酸三钙（ β tricalcium phosphate）

β -TCP

具有ICDD PDF 09-0169（见参考文献）所表征的晶体结构的化合物。

注1：化学式是 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 。

注2：国际衍射数据委员会粉末衍射卡（ICDD PDF）。

3.4

煅烧 calcination

用于去除粉末中的挥发性杂质，或改变其密度和或比表面积的粉末热处理方法。

3.5

氧化钙 calcium oxide

CaO

具有ICDD PDF 4-0777或82-1690所表征的晶体结构的化合物。

注：国际衍射数据委员会粉末衍射卡（ICDD PDF）。

3.6

结晶度比 crystallinity ratio

结晶羟基磷灰石的质量分数与羟基磷灰石总质量分数（包括结晶的和无定形的）之间的比值。

3.7

D_{50}

累计筛下尺寸分布达到50%时对应的颗粒直径。

注：根据体积基准粒度分布，50%颗粒的直径小于 D_{50} 。

3.8

D_{10}

累计筛下尺寸分布达到10%时对应的颗粒直径。

注：根据体积基准粒度分布，10%颗粒的直径小于 D_{10} 。

3.9

D_{90}

累计筛下尺寸分布达到90%时对应的颗粒直径。

注：根据体积基准粒度分布，90%颗粒的直径小于 D_{90} 。

3.10

杂质相 foreign phase

羟基磷灰石以外的结晶相。

3.11

研磨 grinding

减小原材料原始粉末颗粒粒径的过程。

3.12

羟基磷灰石 hydroxyapatite**HA**

具有ICDD PDF 09-0432或72-1243所表征的晶体结构的化合物。

注1：化学式是 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 。

注2：国际衍射数据委员会粉末衍射卡（ICDD PDF）

3.13

羟基磷灰石陶瓷 hydroxyapatite ceramic

烧结而成的具有高结晶度的块状羟基磷灰石。

3.14

羟基磷灰石涂层 hydroxyapatite coating

沉积在金属或非金属基体表面的羟基磷灰石。

注：可以通过热喷涂工艺产生陶瓷型涂层，或通过溶液技术直接沉积羟基磷灰石后进行热处理或其他处理将其转变成结晶态。材料沉积可通过热喷涂工艺产生陶瓷型涂层，或通过溶液为基础的技术直接沉积羟基磷灰石或需要通过热处理或其他处理使其转变为结晶态。

3.15

压制 pressing

在压力下使粉末固结为所使用模具的形状，从而产生陶瓷生坯（烧结之前）的过程。

3.16

烧结 sintering

通过加热促使陶瓷晶粒融合、颗粒表面积显著下降、和总体积显著降低，从而使陶瓷致密化和提高机械性能的陶瓷生产过程。

3.17

比表面积 special surface area

单位质量粉末颗粒的总表面积

注：单位： m^2g^{-1} 。

3.18

磷酸四钙 tetracalcium phosphate**TTCP**

具有ICDD PDF 25-1137或70-1379所表征的晶体结构的化合物。

注1：化学式是 $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2$ 。

注2：国际衍射数据委员会粉末衍射卡（ICDD PDF）。

4 要求

4.1 通则

羟基磷灰石粉末的最低要求见4.2~4.7。

根据羟基磷灰石粉末的实际应用，也可以进行其他有用的表征测试（参见附录A）。

4.2 钙磷摩尔比（Ca/P）

羟基磷灰石粉末中钙和磷含量按照GB/T 23101.3的规定测试。

钙磷摩尔比（Ca/P） $1.66 \leq \text{Ca/P} \leq 1.71$ 对满足YY/T 1558.3、GB 23101.1和GB 23101.2的要求是适合的。

4.3 微量元素

羟基磷灰石粉末的特定微量元素限值如表1所示。

可以使用电感耦合等离子体/原子发射光谱（ICP/AES）、电感耦合等离子体/质谱（ICP/MS）、原子吸收光谱（AAS）或GB/T 23101.3中规定的方法对微量元素进行定量测试。应具体说明和确认采用的测试方法。

重金属总量的最大允许限值应为30mg/kg。应采用原子吸收光谱（AAS）、电感耦合等离子体/原子发射光谱（ICP/AES）、电感耦合等离子体/质谱（ICP/MS）或GB/T 23101.3中规定的方法对重金属含量进行定量测试。考虑到重金属总量是以下元素的总和，也可将上述方法之一用于微量元素的测量：

- 铅；
- 汞；
- 铋；
- 砷；
- 锑；
- 锡；
- 镉；
- 银；
- 铜；
- 钼。

应具体说明采用的方法。

应识别出可能存在且质量分数超过500mg/kg的除钙、磷、氢和氧元素以外的所有其他化学元素。

这些元素的识别应基于按YY/T 0316对粉末制造商工艺进行的风险分析。如存在质量分数超过500mg/kg的元素，应定量分析这些元素，并在相应批次的合格证明中列出该元素的含量。

表1 特定微量元素的限值

元素	最大限值 mg/kg
砷	3

表1 特定微量元素的限值（续）

元素	最大值 mg/kg
镉	5
汞	5
铅	30
重金属总量	30

表1中规定的重金属总量较GB 23101的其它部分或YY/T 1558.3要求更为严格，这是因为考虑到生产过程中可能产生污染，所以原材料的纯度高于成品。

4.4 杂质相的定性和定量分析

结晶度的测定应按照GB/T 23101.3的规定进行。

杂质相的定量分析应按照GB/T 23101.3的规定进行。如果原材料粉末的结晶度 $\geq 95\%$ ，则无需在杂质相定量分析之前对样品进行煅烧；否则，在杂质相定量分析之前，样品应在 $(1000 \pm 25)^\circ\text{C}$ 条件下进行15h煅烧。

CaO含量应不大于1%。 α -TCP， β -TCP，TTCP和CaO含量的总和应不大于5%（如果 α -TCP， β -TCP，TTCP或CaO的检测值低于检出限，那么它们的含量可认为是零）。每一种相（ α -TCP， β -TCP，TTCP和CaO）的检出限应不大于1%。

一些杂质结晶相如碳酸磷灰石和磷酸氢盐可能出现在羟基磷灰石粉末中，且按GB/T 23101.3经 1000°C 煅烧以后用X射线衍射不能检出。附录A.3给出了定性分析杂质相（包括碳酸磷灰石和磷酸氢盐）的方法。

4.5 粉末形态学

应详细描述粉末（研磨或雾化）的种类。

应使用光学显微镜（OM）或扫描电子显微镜（SEM）在不同尺度级别下描述和记录粉末形态。

4.6 粒度测定

应详细规定 D_{10} ， D_{50} 和 D_{90} 。

如使用激光衍射法，应按照JC/T 2176规定的方法。如使用筛分法，应按照ISO 2591-1规定的方法。如使用其他方法，应具体说明和确认采用的测试方法。

4.7 煅烧损失

仅对使用GB/T 23101.3的方法进行结晶度测试，并且测试结果 $\leq 95\%$ 的粉末确定煅烧损失。

应通过10g粉末在煅烧之前和 $(1000 \pm 25)^\circ\text{C}$ 煅烧1h之后称重来进行测量。冷却后，粉末应在 50°C 至 100°C 的温度范围内从炉内取出。一旦粉末温度下降到室温，尽快完成粉末称量。天平的精度要能达到0.05g或更高。

5 生产设计要求

应验证每批粉末的均匀性。

在确认方案确定以前，应按照YY/T 0316对粉末的生产工艺进行风险分析。这种分析应以确定生产工艺中潜在失效的方式进行，考虑生产工艺的不同步骤。

工艺确认的最坏情况应在风险分析的辅助下确定。
确认计划应在实施前建立并批准。

6 合格证明

每批粉末应有合格证明，至少注明以下参数的接受标准、该批粉末的检测值（或检出限），以及不确定度：

- 钙磷摩尔比（Ca/P）（见 4.2）
- 微量元素，包括超过 500mg/kg 的微量元素的质量分数值（见 4.3）
- 杂质相含量（见 4.4）
- 结晶度（见 4.4）
- 粉末是研磨还是雾化的（见 4.5）
- 粒度测定（见 4.6）
- 1000℃的煅烧损失（见 4.7）

合格证明应包含粉末的编号、批号以及参照的标准。

征求意见稿

内部资料

附 录 A
(资料性附录)
其他可能的表征测试

A.1 通则

根据羟基磷灰石粉末的应用，其他表征测试可能是有用的，推荐进行测试。

A.2 杂色颗粒

羟基磷灰石粉末中不宜出现杂色颗粒。

可将羟基磷灰石粉末平铺在至少100cm²的白色表面上，通过目视检查。

A.3 红外光谱

羟基磷灰石粉末样品宜进行傅里叶变换红外光谱（FTIR）测试。所有HA的官能团均宜检测。至少评估氧磷灰石，硝酸根，碳酸根和磷酸氢根等杂质官能团的出现。这些杂质中的任何一种的出现宜被记录并证明其合理性。

详细的FTIR分析测试方法见参考文献[23]。

A.4 粉末流动性

宜对粉末流动性进行表征，特别是用于等离子喷涂或模压的粉末。宜按ASTM D6393确定Carr压缩性指数（这个指数不仅表征粉末的可压缩性，也表征粉末流动性）（见参考文献[22]），或按GB/T 1482的规定进行测试。宜说明所使用的方法。

A.5 振实密度

对于雾化的粉末宜表征其振实密度。推荐按GB/T 5211.4或ISO 23145-1的规定进行测试。宜说明所使用的方法。

A.6 比表面积

宜表征粉末的比表面积，特别是用于烧结的粉末。宜按ISO 18757规定的BET方法进行测试。

A.7 溶解

HA粉末的溶解宜按ASTM F1926进行评价。此试验宜重复6次，计算初始溶解速率和最终溶解速率的平均值和标准偏差。宜记录初始pH值和最终pH值。

A.8 溶度积，K_{sp}

宜测试羟基磷灰石粉末在37℃时的溶度积。将400 mg羟基磷灰石粉末溶解在20 mL磷酸水溶液中(5.026 mmol/dm³)，放置在(37.0±0.1)℃的振荡水浴中，保持60天，得到羟基磷灰石饱和溶液。羟基磷灰石的热力学溶度积定义为下式：

$$K_{SP} = [Ca^{2+}]^5 [PO_4^{3-}]^3 \left(\frac{K_e}{10^{-pH}} \right)^7 \left(\frac{Ka_1^3 Ka_2^3}{K_e^6} \right) \dots\dots\dots (A. 1)$$

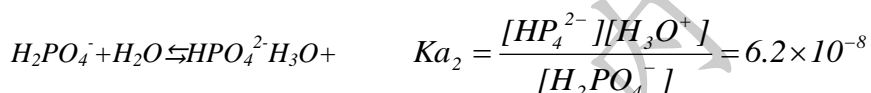
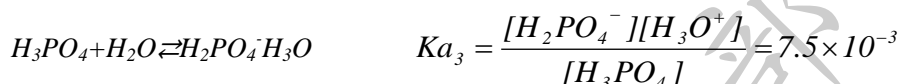
K_{sp} 是以平衡态的钙离子浓度、磷酸根离子浓度和 pH 值经过计算得到的。经 0.2 μm 过滤后，可采用电感耦合等离子光谱仪/原子吸收光谱仪 (ICP/AES)、电感耦合等离子质谱仪 (ICPMS)、原子吸收光谱仪 (AAS) 或其他 GB/T 23101.3 规定的方法进行测试。宜具体说明和确认采用的方法。

K_e , Ka_1 , Ka_2 和 Ka_3 的值如下：

——水的离子积



——三价磷酸的酸性常数



此试验宜重复 6 次，计算 K_{sp} (HA) 的平均值和标准偏差。通过计算得到的 6 个样品的平均值宜与纯的完全结晶的 HA 对照粉末的 6 次测试平均值进行比较。

注：依据现行方法对编号为 SRM#2910a 的对照粉末 (由 National Institute of Standards and Technology 提供) 进行 12 次重复测试的平均值和标准不确定度是 K_{sp} (HA) = (2.03 ± 0.04) × 10⁻⁵⁹。

参 考 文 献

- [1] GB/T 1482 金属粉末 流动性的测定 标准漏斗法（霍尔流速计）
- [2] GB 5211.4 颜料装填体积和表观密度的测定
- [3] GB 23101.1 外科植入物 羟基磷灰石 第1部分：羟基磷灰石陶瓷
- [4] GB 23101.2 外科植入物 羟基磷灰石 第2部分：羟基磷灰石涂层
- [5] 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
- [6] ISO 3953, Metallic powders—Determination of tap density
- [7] ISO 5961, Water quality—Determination of cadmium by atomic absorption spectrometry
- [8] ISO 8288 Water quality—Determination of cobalt, nickel, copper, zinc, cadmium and lead—Flame atomic absorption spectrometry methods
- [9] ISO 13485 Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes
- [10] ISO 18549-2, Metallic powders—Determination of apparent density and flow rate at elevated temperatures—Part 2: Determination of flow rate at elevated temperatures
- [11] ISO 18757, Fine ceramics(advanced ceramics, advanced technical ceramics)—Determination of specific surface area of ceramic powders by gas adsorption using the BET method
- [12] ISO 23145-1, Fine ceramics(advanced ceramics, advanced technical ceramics)—Determination of bulk density of ceramic powders—Part 1: Tap density
- [13] ASTM F1185, Standard Specification for Composition of Hydroxyapatite for Surgical Implants
- [14] ASTM F1926, Standard Test Method for Evaluation of the Environmental Stability of Calcium Phosphate Granules, Fabricated Forms, and Coatings
- [15] ASTM D6393, Standard Test Method for Bulk Solids Characterization by Carr Indices
- [16] HIDEKI AOKI. Medical Applications of Hydroxyapatite. IshiyakuEuroAmerica, Tokyo, 1994
- [17] DENISSEN H. Dental Root Implants of Apatite Ceramics, Doctoral Thesis, Vrije Universiteit Amsterdam, 1979
- [18] QUINN J.H., & KENT J.N. Alveolar Ridge Maintenance with Solid Non-porous Hydroxyapatite Root Implants. Oral Surg. 1984, 58pp, 511-516
- [19] DE GROOT K. Bioceramics of Calcium Phosphate. CRC Press, Boca Raton, USA, 1983
- [20] OONISHI H. In: Clinical Significance of Chemical Bonds between Bioactive Ceramics and Bone in Orthopaedic Surgery, Bioceramics 2. (HEIMKE G.ed.) Deutsche Keramische Gesellschaft
- [21] LEGEROS R Z & LEGEROS DENSE J P Hydroxyapatite in Larry Hench & June Wilson Editors, An Introduction to Bioceramics, World Scientific, 1993pp. 199-221
- [22] CARR R.L. Evaluating Flow Properties fo Solids. Chemical Engineering. 1965, 18 pp. 163-168
- [23] MARKOVIC M., FOWLER B. O., TUNG M. S. Preparation and comprehensive characterization of a calcium hydroxyapatite reference material. J Res NIST. 2004, 109(6)

- [24] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-0348
- [25] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-0169
- [26] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-432
- [27] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 25-1137
- [28] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 70-1379
- [29] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 72-1243
- [30] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 4-0777
- [31] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 82-1690
-

征求意见稿