

中华人民共和国国家标准

GB/T 23101.3—XXXX
代替 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

Implants for surgery -Hydroxyapatite- Part 3: Chemical analysis and characterization
of crystallinity ratio and phase purity

(ISO 13779-3:2018, 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
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 化学分析	4
5 X射线衍射分析	5
6 测试报告	12
附录 A (资料性) 磷酸钙的污染	14
附录 B (资料性) 用于定量相分析 (QPA) 的 XRD 数据 Rietveld 精修法	15
附录 C (规范性) 校准品制备方法	16
附录 D (规范性) 绘制校准曲线图的相的纯度分析	19
附录 E (资料性) 绘制校准曲线时各种混合样 X 射线衍射谱实例	21
附录 F (资料性) Ca:P 比的不确定度计算	26
附录 G (资料性) 结晶度测定的可选方法	28
附录 H (规范性) 用于计算结晶度的羟基磷灰石特征峰位	29
参考文献	30

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3部分。GB (GB/T) 23101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6部分：粉末

本文件代替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》，与GB/T 23101.3-2010相比，除编辑性改动外，主要技术变化如下：

——更改了文件的适用范围（见1, 2010版1），将羟基磷灰石粉末纳入本文件的范畴，并进一步明确了文件的适用领域；

——增加了以下术语和定义：定量限（见3.3）、 α -磷酸三钙（见3.8）、 β -磷酸三钙（3.9）、羟基磷灰石（3.10）、磷酸四钙（3.11）、氧化钙（3.12）、不确定度（3.13）、结晶度（3.14）、背景（3.15）、噪声（3.16）、杂质结晶相（3.17）；

——更改了化学分析仪器（4.3, 2010年版5.1）及试剂（见4.4, 2010年版4.4）的要求，明确了分析试剂的级别，并对样品溶液制备及结果表述部分进行了细化（见4.5、4.6, 2010年版9.1、9.2）；

——增加了增加杂质相的检出限（DL）和定量限（QL）及两者的不确定度要求（见5.6.3、5.6.4）；

——修改了钙磷原子比（Ca:P）的计算方法（见5.8.2、2010年版10），并增加了测量的不确定度要求（见5.8.3）；

——修改了结晶度测试方法（见5.9.2、5.9.3、5.9.4、2010年版12），并增加了测量的不确定度要求（见5.9.5）。

本文件使用重新起草法修改采用ISO 13779-3:2018《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》。

本文件与ISO 13779-3:2018相比做了下述结构调整：

- 4.3a)、b) 分别对应 ISO 13779-3:2018 中 4.3.1、4.3.2；
- 4.4a)~c) 分别对应 ISO 13779-3:2018 中 4.4.1~4.4.3；
- 5.2 a)~f) 分别对应 ISO 13779-3:2018 中 5.2.1~5.2.6；
- 附录 B 对应 ISO 13779-3:2018 附录 G；
- 附录 C 对应 ISO 13779-3:2018 附录 E；
- 附录 D 对应 ISO 13779-3:2018 附录 B；
- 附录 E 对应 ISO 13779-3:2018 附录 C；
- 附录 G 对应 ISO 13779-3:2018 附录 H；
- 附录 H 对应 ISO 13779-3:2018 附录 D；

本文件与ISO 13779-3:2018的技术差异及其原因如下：

——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：

- 用规范性引用的GB/T 6003.1替换了ISO 3310-1；
- 用规范性引用的GB/T 6682替换了ISO 3696；
- 用规范性引用的GB/T 23101.6替换了ISO 13779-6；

此外，本文件做了下列编辑性改动：

——纳入了ISO 13779-3:2018/AMD 1:2021的修正内容，所涉及的条款的外侧页边空白位置用垂直双线（∥）进行了标示（见5.8.4）。

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：

本文件历次版本发布情况：

——GB/T 23101.3-2010。

引 言

羟基磷灰石作为一种骨修复材料，在外科植入物中的应用十分广泛。

GB (GB/T) 23101《外科植入物 羟基磷灰石》由国际标准ISO 13779系列标准转化而来，提供了羟基磷灰石陶瓷、羟基磷灰石涂层、羟基磷灰石粉末的性能要求及相关试验方法。

GB (GB/T) 23101现已发布5个部分，包括：

- 第1部分：羟基磷灰石陶瓷，旨在规范用作外科植入物的羟基磷灰石陶瓷的要求；
- 第2部分：羟基磷灰石涂层，旨在规范应用于金属和非金属外科植入物的羟基磷灰石陶瓷涂层的要求；
- 第3部分：结晶度和相纯度的化学分析和表征，旨在提供羟基磷灰石材料，包括粉末、涂层或产品的化学分析、结晶度和相组成评估的测定方法；
- 第4部分：涂层粘结强度的测定，旨在提供羟基磷灰石涂层粘结强度的测量方法；
- 第6部分：粉末，旨在规范羟基磷灰石粉末原材料的要求。

由于ISO 13779-5空缺，第5部分暂时空缺。

从未显示任何已知的外科植入材料在人体中绝对不会引起不良反应。然而，羟基磷灰石材料的长期临床应用经验表明，如果材料应用得当，则可以达到预期生物反应水平。

外科植入物用羟基磷灰石材料的生物相容性和吸收速率可能取决于微量元素的存在、杂质结晶相和结晶度。已证明无定形磷酸钙、磷酸四钙、 α -磷酸三钙和 β -磷酸三钙具有更高的溶解性，并且可以比羟基磷灰石在体内更快地被吸收。氧化锆和重金属可能会损害材料的生物相容性。因此，评估材料的组成成分非常重要。

在该领域，对不同结晶相和非晶相成分的评估一直在持续进行（包括设备和软件）。在本文件中提出了一种测量羟基磷灰石结晶度的新方法，并提出将Rietveld方法作为测量杂质相含量的替代方法。

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

1 范围

本文件描述了羟基磷灰石材料，包括粉末、涂层或产品的化学分析、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。

本文件适用于羟基磷灰石结晶度、相组成、杂质元素和钙磷原子比的评估。

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 6003.1 试验筛 技术要求和检验 第1部分：金属丝编织网试验筛

注：GB/T 6003.1-2012 试验筛 技术要求和检验 第1部分：金属丝编织网试验筛（ISO 3310-1:2000，MOD）

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

注：GB/T 6682-2008 分析实验室用水规格和试验方法（ISO 3696:1987，MOD）

GB/T 23101.6 外科植入物 羟基磷灰石 第6部分：粉末

注：GB/T 23101.6-2022 外科植入物 羟基磷灰石 第6部分：粉末（ISO 13779-6:2015，MOD）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

校准曲线 calibration curve

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 detection limit

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：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 quantification limit

QL

可定量检出杂质相或微量元素的最低量。

注：5.6.3规定了估算杂质相定量限的要求和程序。

3.4

峰高 height

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 integrated intensity

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 scraping

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 signal:noise ratio

X射线衍射谱中峰的高度除以基线摆动的最大偏差。

注：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 -tricalcium phosphate

α -TCP

一种晶体结构表征为ICDD PDF 09-0348的化合物。

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

3.9

β -磷酸三钙 β -tricalcium phosphate

β -TCP

一种晶体结构表征为ICDD PDF 09-0169的化合物。

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

3.10

羟基磷灰石 hydroxyapatite

HA

一种晶体结构表征为ICDD PDF 09-0432或ICDD PDF 72-1243的化合物。

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

3.11

磷酸四钙 tetracalcium phosphate

TTCP

一种晶体结构表征为ICDD PDF 25-1137或ICDD PDF 70-1379的化合物。

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

3.12

氧化钙 calcium oxide

CaO

一种晶体结构表征为ICDD PDF 4-0777或ICDD PDF 82-1690的化合物。

3.13

不确定度 uncertainty

考虑到测量的可重复性，测量的95%置信区间。

3.14

结晶度 crystallinity ratio

样品中所选择的HA峰积分强度之和与样品经1000℃下煅烧15小时后相同HA峰的积分强度之和之比。

注：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 background

由非衍射X射线束产生的信号。

注：具体说明见图1。

3.16

噪声 noise

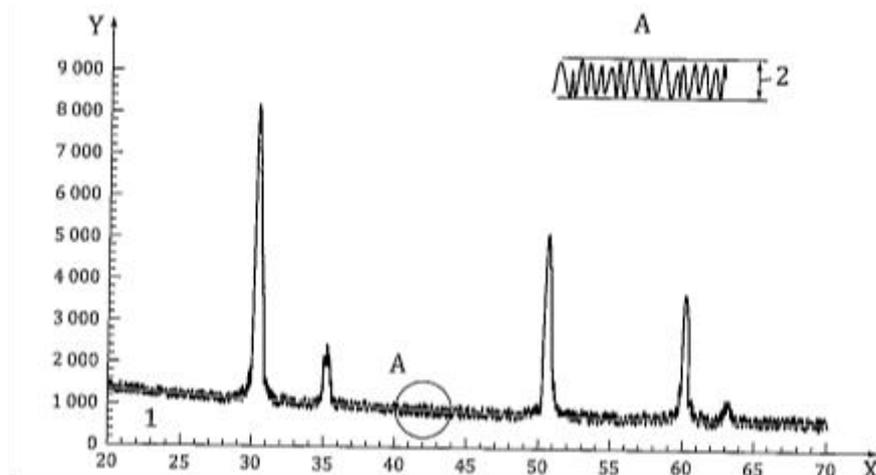
由X射线衍射仪产生的信号强度的变化。

注：具体说明见图1。

3.17

杂质结晶相 foreign crystalline phases

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。



标引序号说明：

1 背景

2 噪声

$X=2\theta$ (°)

Y=计数 (cps或counts)

图 1 背景和噪声的说明

4 化学分析

4.1 概述

本条款规定了测定外科植入物羟基磷灰石材料中砷、镉、铅、汞和重金属含量的方法。

重金属含量被定义(认)为是铅、汞、铋、砷、锑、锡、镉、银、铜和钼的总和。

注：该微量元素列表包含在GB/T 23101.6中。将HA涂层中的微量元素与HA粉末中的微量元素进行比较，可以发现涂层工艺对HA的损害。

该方法也可用于测量钙和磷以计算Ca:P比，并作为5.8中所述的X射线衍射法的可选方法。但应对化学分析所得结果与X射线衍射法所得结果的等效性进行证明。

可能需要分析其他微量元素（见附录A）。

4.2 分析方法

在确认和测定检出限、定量限和测量公差后，以下方法可被采用。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品中所要求的极限值。

方法包括但不限于：

- a) 原子吸收分光光度法（氢化物发生原子化器）；
- b) 使用基体改进剂的电热原子化（石墨炉原子化器）原子吸收分光光度法（示例：硝酸钡镁）；
- c) 经络合萃取后，采用原子吸收分光光度法（火焰原子化器）；
- d) 电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）；
- e) 电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-AES）；
- f) 原子吸收分光光度法（AAS）。

定量方法可以是外标法或标准加入法。如果是外标法，校准溶液中应含有已知杂质元素含量的HA，以消除HA基质的影响。用于校准的溶液中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：

- a) A级玻璃器皿，或
- b) 聚四氟乙烯烧瓶（或类似容器）。

用于溶解样品的容器，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，应使用酸溶液仔细清洗，然后用2级水（4.4a）冲洗。

4.4 化学分析试剂

所有试剂应达到以下要求：

- a) 符合 GB/T 6682 要求的 2 级水。
- b) 分析纯级硝酸或盐酸。
- c) 待测定微量元素的标准溶液，可通过称重制备或购买市售有证标准溶液。

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基质中杂质元素的含量进行调整。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（4.4a）和硝酸或盐酸（4.4b）组成的酸性溶液。

注：先称取经研磨的样品（ 1.000 ± 0.001 ）g，然后可以加入（ 30 ± 0.05 ）mL 2级水和（ 1 ± 0.05 ）mL 的52.5 w%硝酸或适宜浓度的盐酸。

使用2级水（4.4a）稀释（例如至50mL体积）、密封并彻底摇晃容量瓶。确保样品完全溶解。

应同法制备空白溶液。

溶液应通过4.2中适当的分析方法进行分析。

4.6 结果表述

低于检出限的杂质元素含量应表示如下：

$X < DL$,

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元素含量应表示如下：

$DL < X < QL$ ，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，低于检出限的杂质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。

应报告每种重金属杂质元素的含量，重金属含量和杂质元素含量大于检出限时，应精确至0.1mg/kg。

5 X射线衍射分析

5.1 通则

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

另一种可选择的方法是使用Rietveld法（见附录B）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。应计算Rietveld法的QL、DL和准确度，并量化两种方法结果的差异。

5.2 设备

应包含以下设备：

- a) 研钵和研杵：氧化铝、玛瑙或其他适当材料制造的研钵（尽可能减少样品污染）。
- b) 分样筛：符合 GB/T 6003.1 的 38 或 40 微米分样筛。
- c) 烧结炉：能够保持 $1000^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 的温度。
- d) 干燥器。
- e) 强度基准材料：用于确定仪器强度，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）。
- f) 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的积分强度。

5.3 测试样品的制备

5.3.1 通则

测试样品应粉碎并过筛，使其颗粒尺寸不超过 $40\mu\text{m}$ 。宜注意不要过度粉碎样品，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。应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品的污染。

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：X 射线衍射谱符合 ICDD PDF 09-0169。
- b) 纯 α -磷酸三钙：X 射线衍射谱符合 ICDD PDF 09-0348。
- c) 纯羟基磷灰石：X 射线衍射谱符合 ICDD PDF 09-0432 或 ICDD PDF 72-1243。
- d) 纯磷酸四钙：X 射线衍射谱符合 ICDD PDF 25-1137 或 ICDD PDF 70-1379。
- e) 纯氧化钙：X 射线衍射谱符合 ICDD PDF 4-0777 或 ICDD PDF 82-1690。

应按照附录C的方法制备校准品。校准品需符合附录D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应保证对仪器的半峰宽，检出限和公差的影响最小；对于测试样品和用于制备校准曲线的混合物，这些条件应相同。对于HA的211峰，信噪比应大于20。如果在图谱中观察到非晶相驼峰，则宜在测量噪声之前将其与背景相减。

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

选用合适的软件分析，衍射谱中所有相的特征峰积分强度的测量精度应大于5%。

各峰的积分面积应取 2θ 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 2θ 范围内，该范围用于测量峰值积分强度。

5.6所述的校准曲线构建及5.7和5.8所述的样品分析应使用相同的 2θ 最小值和最大值。

5.5.2 结晶相的识别

每个结晶相应根据各自ICDD文件中给出的特征峰进行识别^[1]。用于校准曲线的构建、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, 1.7.0 峰 ($d=2.905\times 10^{-10}\text{m}$)；

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

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

——羟基磷灰石的 2.1.0 或 2.1.1 峰, ($d=3.08\times 10^{-10}\text{m}$ 或 $d=2.81\times 10^{-10}\text{m}$)。

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，杂质相峰发生展宽，杂质相的定量往往难以进行。微量的磷酸四钙、 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和氧化钙含量定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比较来确定。

附录E给出了HA、TTCP、 α -TCP、 β -TCP和CaO的X射线衍射谱。

5.6 校准曲线、限值和不确定度

5.6.1 通则

为了确认X射线衍射仪和检测方法的有效性，应绘制校准曲线、测定检出限、定量限和评定测试方法的不确定度。在更改仪器或方法之前，此方法有效。

按照5.6.2建立的校准曲线和计算的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中描述的校准品，作为绘制校准曲线所需的X射线衍射谱的样品。

对于5.6.2中要求的每个校准品混合物，至少应采集三个X射线衍射谱(如5.5中所述)，以确定校准曲线中的每个点。

5.6.2 绘制杂质相的校准曲线

为了绘制与所有杂质相相关的羟基磷灰石的校准曲线：

通过称量和研磨(通过称量不同质量的羟基磷灰石纯校准品与杂质相纯校准品，研磨混合)，制备羟基磷灰石纯校准品与杂质相纯校准品的混合物(见5.3)，至少制备5个混合物，杂质相的含量应逐步增加，样品中杂质相的预期质量分数应分布在此范围内。

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

采集每个样品中与所选特征峰相应的 2θ 角度范围内的X射线衍射图谱(例如，羟基磷灰石的峰2.1.0和每个杂质相的特征峰)。

从每个样品的每个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：

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

HA/ α -TCP的平均积分强度比率如下：

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

HA/TTCP的平均积分强度比率如下：

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

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，绘制每种杂质相的校准曲线。

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

采集纯HA（如5.4中所述）的10个衍射峰（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。

——应使用校准曲线确定 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。信噪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低浓度。DL 的典型信噪比为 3:1；

——对于定量限：确定可以可靠地定量分析物的最低浓度。QL 的典型信噪比为 5:1。

采集纯HA（如5.4中所述）的10个衍射峰（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。

使用校准曲线确定每个杂质相的DL和QL。

对于每次采集，考虑杂质相含量的质量百分数[%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%置信区间）。JCGM 100^[2]描述了确定不确定度的合适方法。

5.7 杂质相的定性和定量分析

5.7.1 步骤

采集样品的X射线衍射谱（见5.5）。测量5.4所选峰的积分强度，计算R1到R4的比值，并与相应校准曲线比较，计算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“未检出”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品，其杂质相实际的质量分数（与结晶相和非晶相之和相比）宜更低。

5.8 钙磷原子比（Ca:P）测定

5.8.1 概述

该方法的前提是样品应是均匀的并在（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。

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

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，第4章中所述的那些可用于确定钙磷原子比的方法也可作为X射线衍射法的替代方法。但宜对化学分析所得结果与X射线衍射法所得结果的等效性进行证明。

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

5.8.2 样品的测量

将样品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℃时）取出样品，并立即放入干燥器内保存。

根据5.5，采集样品的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，重新粉碎样品并再次煅烧。

根据5.7计算杂质相含量，并通过下列公式（6）计算Ca:P比：

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

式中，

n_{Ca} ——每克样品中钙的摩尔数；

n_{P} ——每克样品中磷的摩尔数，以如下公式计算：

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

以及

$$n_{\text{P}} = \frac{6}{M_{\text{HA}}} w_{\text{HA}} + \frac{2}{M_{\text{TCP}(\alpha,\beta)}} (w_{\text{TCP}\alpha} + w_{\text{TCP}\beta}) \quad (8)$$

式中，

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

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

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

且

w_{HA} ——结晶HA的质量分数；

$w_{\text{TCP}\beta}$ ——结晶β-TCP的质量分数；

$w_{\text{TCP}\alpha}$ ——结晶α-TCP的质量分数；

w_{CaO} ——结晶氧化钙的质量分数。

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

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%置信区间）。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录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，并精确到小数点后两位。

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2010年版本中，结晶度的测定是基于从样品的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校准品的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校准品，每个实验室使用的是不同的完全结晶HA校准品。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品的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(完全结晶的样品)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2010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G中描述的方法也可以被使用。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G所述的方法)。对于附录G中规定的方法，对于低结晶度样品和高结晶度样品以及使用的任一批次结晶HA粉末校准品，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B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)与样品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品的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(完全结晶的样品)的10个特征峰的积分强度之和相比来确定。附录H中的表H.1给出了特征峰的位置。

有两种测定结晶度的方法。当样品量足以将样品分成两部分时，宜优先选择程序A(见5.9.3)：一部分样品不煅烧，另一部分样品煅烧。在其他情况下宜使用程序B(见5.9.4)。

在程序B中，X射线衍射发生器的强度可能在第一组测量和煅烧后的第二组测量之间发生变化，因此10个峰的积分强度应通过强度参考材料(金或氧化铝)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) 把样品分为两部分。
- 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品至少煅烧15小时。
- c) 按照5.5采集未煅烧测试样品的X射线衍射谱。确定表D.1的羟基磷灰石相的10个峰的积分强度。计算10个峰的积分强度之和(S1)。
- d) 测量完未煅烧样品之前或之后，按照5.5，采集煅烧后测试样品的X射线衍射谱。确定表D.1的羟基磷灰石相的10个峰的积分强度。计算10个峰的积分强度之和(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，采集样品的 X 射线衍射谱
- b) 确定表 D.1 的羟基磷灰石相的 10 个峰的积分强度。计算 10 个峰的积分强度之和 (S1)。
- c) 如需要，在第一组测量之前或之后立即采集参考材料 (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) 温度条件下将样品煅烧至少 15 小时。按照 5.5，采集煅烧后测试样品的 X 射线衍射谱。确定表 D.1 的羟基磷灰石相的 10 个峰的积分强度。计算 10 个峰的积分强度之和 (S2)。
- e) 如需要，在第二组测量之前或之后立即采集参考材料 (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% 置信区间)。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，保留两位有效数字。

6 测试报告

测试报告应包含以下信息：

- a) 参考文献 (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) 测试样品的数量和识别信息；
- 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) 样品的 X 射线衍射谱；
- h) 下列表征参数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 (以 % 为单位) 使用的方法；如果使用 Rietveld 方法，则应提供与 5.7 中描述的方法相一致的数据
 - 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 GB 23101.3-2010 方法，还需提供证明 GB 23101.3-2010 和本文件（GB 23101.3-2xxx）方法之间等效性的数据；
- j) DL 和 QL 值及其测定微量元素和杂质相含量的方法；

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。由于生产商自身或代加工商所使用的生产工艺的多样性，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宜特别注意：铜，铁，钨（产生于使用等离子炬过程中）以及其他形式的选择性或随机性的污染。

附录 B

(资料性)

用于定量相分析 (QPA) 的 XRD 数据 Rietveld 精修法

可以使用 Rietveld 精修法^[4]作为定量 X 射线衍射分析羟基磷灰石的一种可选方法, 通过对粉末衍射图的定性分析确定所有的相, 获得对所测 XRD 图谱的最佳拟合重建。使用检测到的每个结晶相的晶胞参数构建模拟衍射图谱。采用最小二乘法用于细化理论线轮廓, 直到它与测得的轮廓匹配为止。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晶胞参数、取向和峰半峰宽参数。使用适当的专业软件, 执行逐步最小二乘最佳拟合细化过程, 依次修改各个参数。

为了确定样品中晶相和非晶态材料的比例, 将准确已知数量的已知结晶度标准粉末 (例如 Si 或 ZnO) 添加到要分析的样品中作为内标。样品中各相的绝对质量分数可以根据已知量的内标物确定, 该内标物也可以拟合

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

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

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

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

其中下标 p1, p2, p3 等表示在混合粉末样品中检测到的结晶相。

Rietveld 法用于分析磷酸钙材料的有效性 (其中不同相的重叠反射是一个问题) 已得到 ASTM 的认可。ASTM F1088-04a 《外科植入物用 β -磷酸三钙的标准规范》中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 C
(规范性)
校准品制备方法

C.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校准品可以以粉末的形式购买或通过不同技术制备。

应将样品粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过40 μm 。宜注意不要过度研磨样品，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 $^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$)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40 μm 筛。在此程序后，粉末存储应注意防潮。

C.2 β -TCP制备方法

纯 β -TCP校准品可以以粉末的形式购买或通过不同技术制备。

应将样品粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过40 μm 。宜注意不要过多研磨样品，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 $^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$)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40 μm 筛。在此程序后，粉末存储应注意防潮。

C.3 磷酸四钙 (TTCP) 制备方法

C.3.1 可用方法

C.3.2至C.3.4中描述的方法之一可用于制备TTCP校准品。

C.3.2 以粉末形式购买的TTCP

纯TTCP校准品可以以粉末的形式购买。

应将样品粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过40 μm 。宜注意不要过多研磨样品，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D.5的规定，否则应执行以下程序。粉碎和过筛后，粉末应在(1400 $^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$)条件下至少煅烧6小时，然后立即骤冷(最好是液氮中)。骤冷后，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40 μm 筛。在此程序后，粉末存储应注意防潮。

C.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)，分析纯级。
- 碳酸钙，分析纯级。
- 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℃）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℃）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。

将样品粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过40μm。宜注意不要过度研磨样品，因为粒径会对衍射峰的宽度产生影响。过筛后，粉末存储应注意防潮。

C.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，均应粉碎并过筛样品，使颗粒尺寸不超过40μm。应注意不要过度研磨样品，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D.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℃）条件下至少煅烧6小时，然后立即骤冷（最好是液氮中）。骤冷后，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40μm筛。在此程序后，粉末存储应注意防潮。

C.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到的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℃）条件下运行。

相变反应发生在1125℃条件下。

粉碎和过筛后，粉末应在（1250℃±25℃）条件下至少煅烧1小时，然后立即骤冷（最好是液氮中）。骤冷后，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，粉末存储应注意防潮。

C.5 氧化钙（CaO）制备方法

纯氧化钙校准品可以以粉末的形式购买或通过不同技术制备。

样品应粉碎并过筛，使颗粒尺寸不超过40μm。宜注意不要过度研磨样品，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℃）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℃的温度，
- 取出加热的粉末并将其立即放入干燥器，

——使用前快速粉碎。

附录 D
(规范性)
绘制校准曲线图的相的纯度分析

D.1 羟基磷灰石

至关重要的是,在整个过程中使用的羟基磷灰石校准品应是符合化学计量比的高度结晶相。羟基磷灰石应经煅烧后[$(1000\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 25\text{ }^{\circ}\text{C})$ 温度下煅烧15h]使用。

如果羟基磷灰石满足以下所有要求,则认为是可被接受作为校准品:

- a) 初始时羟基磷灰石的 Ca:P 比为 1.667 ± 0.005 。
- b) 初始粉末不应含有任何可能影响结晶度的重要杂质(镁可以抑制高结晶度羟基磷灰石的形成)。
- 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, $d=2.88\times 10^{-10}\text{ m}$ 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 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。

D.2 β -磷酸三钙

β -磷酸三钙符合下列所有要求应视为纯相试样:

- 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, $d=2.81\times 10^{-10}\text{ m}$ 处无羟基磷灰石的 2.1.1 特征峰出现。
- 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,则表明样品不含 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 757 cm^{-1} 和 434 cm^{-1} 处无吸收峰则表明样品不含 α -焦磷酸钙;如 1210 cm^{-1} 、 1185 cm^{-1} 、 723 cm^{-1} 和 454 cm^{-1} 处无吸收峰,则表明样品不含 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最大半高宽。 $d = 2.88\times 10^{-10}\text{ m}$ (0.2.10) 峰的最大半高宽不应大于 0.20° 。

D.3 氧化钙

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

D.4 α -磷酸三钙

α -磷酸三钙符合下列所有要求应视为纯相试样：

- 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， $d=2.81\times 10^{-10}\text{m}$ 处无羟基磷灰石的 2.1.1 特征峰出现，则表明样品不含羟基磷灰石。
- 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，则表明样品不含 β -磷酸三钙。

D.5 磷酸四钙

磷酸四钙符合下列所有要求应视为纯相试样：

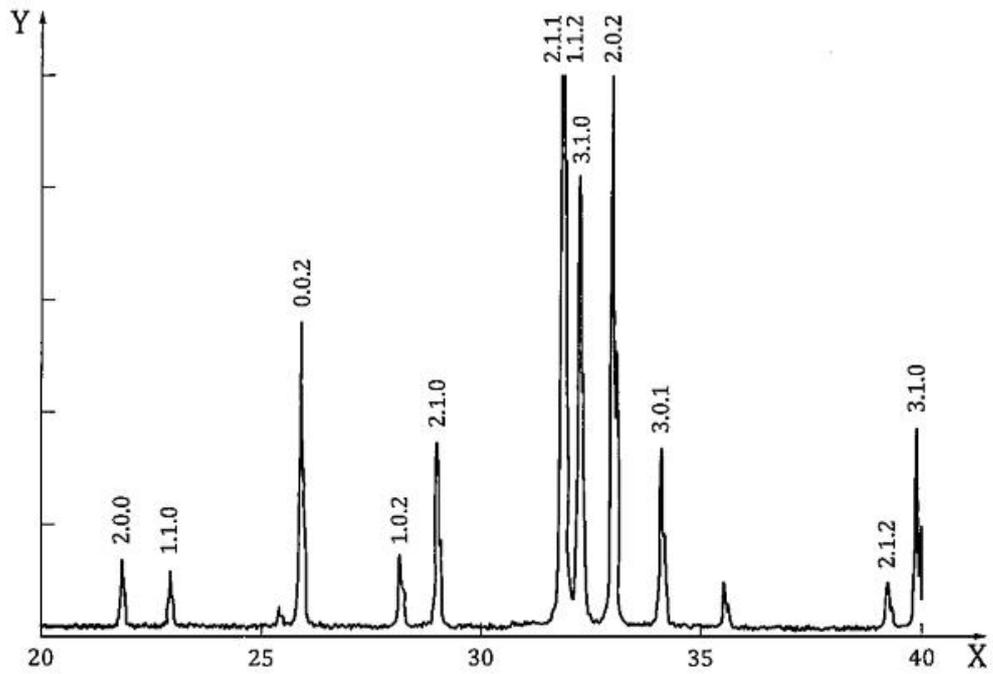
- a) 确认不含羟基磷灰石，通过 X 射线衍射谱进行测试。在 X 射线衍射谱的分辨率 $\leq 0.02^\circ$ ，且磷酸四钙的 0.4.0 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=2.81\times 10^{-10}\text{m}$ 处无羟基磷灰石的 2.1.1 特征峰出现，则表明样品不含羟基磷灰石。
- b) 确认不含 β -磷酸三钙和 α -磷酸三钙。测试：在 X 射线衍射谱的分辨率 $\leq 0.02^\circ$ ，且磷酸四钙的 1.7.0 峰信噪比大于或等于 30 条件下， $d=2.88\times 10^{-10}\text{m}$ 处无 β -磷酸三钙的 0.2.10 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，则表明样品不含 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 E

(资料性)

绘制校准曲线时各种混合样 X 射线衍射谱实例

注：图E. 1至图E. 5为扣除背景前的X射线衍射谱。

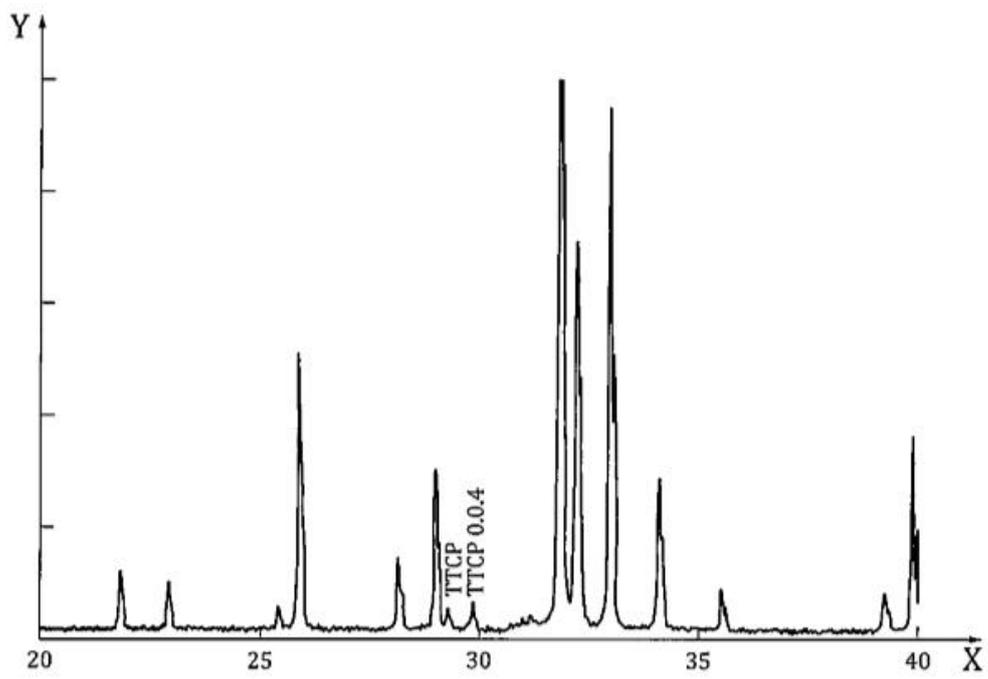


标引序号说明：

X—— 2θ ($^\circ$)，Cu $K\alpha$ 辐射

Y——强度 (cps或counts)

图 E. 1 纯 HA

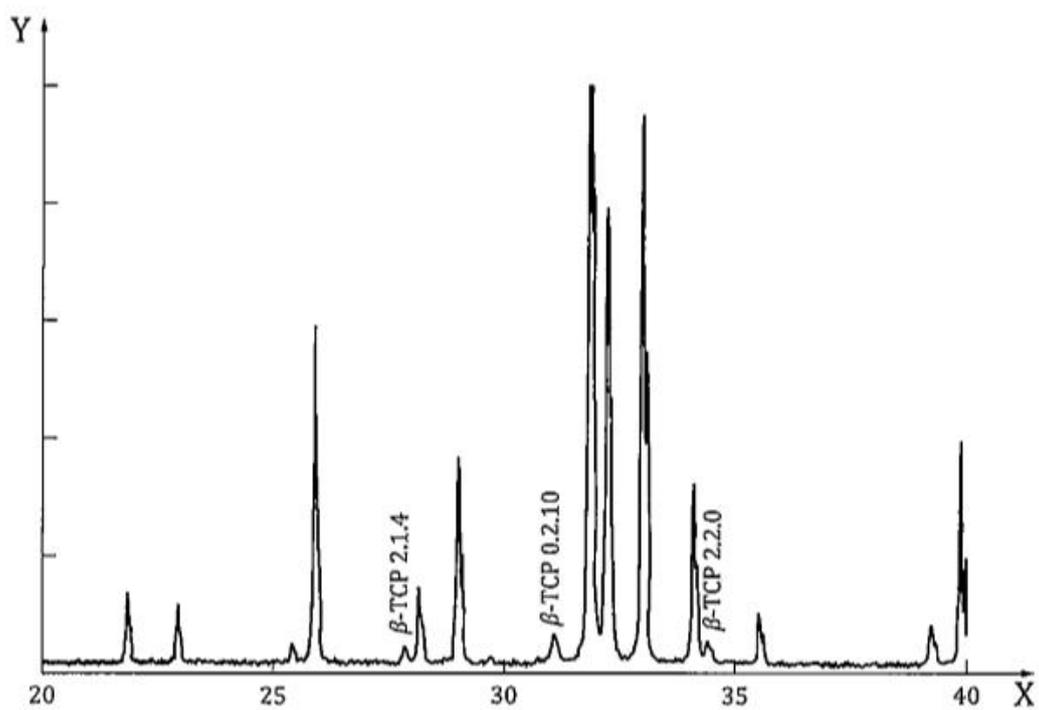


标引序号说明:

X—— 2θ ($^{\circ}$), Cu $K\alpha$ 辐射

Y——强度 (cps或counts)

图 E. 2 羟基磷灰石和 5 w%磷酸四钙 (TTCP) 混合样

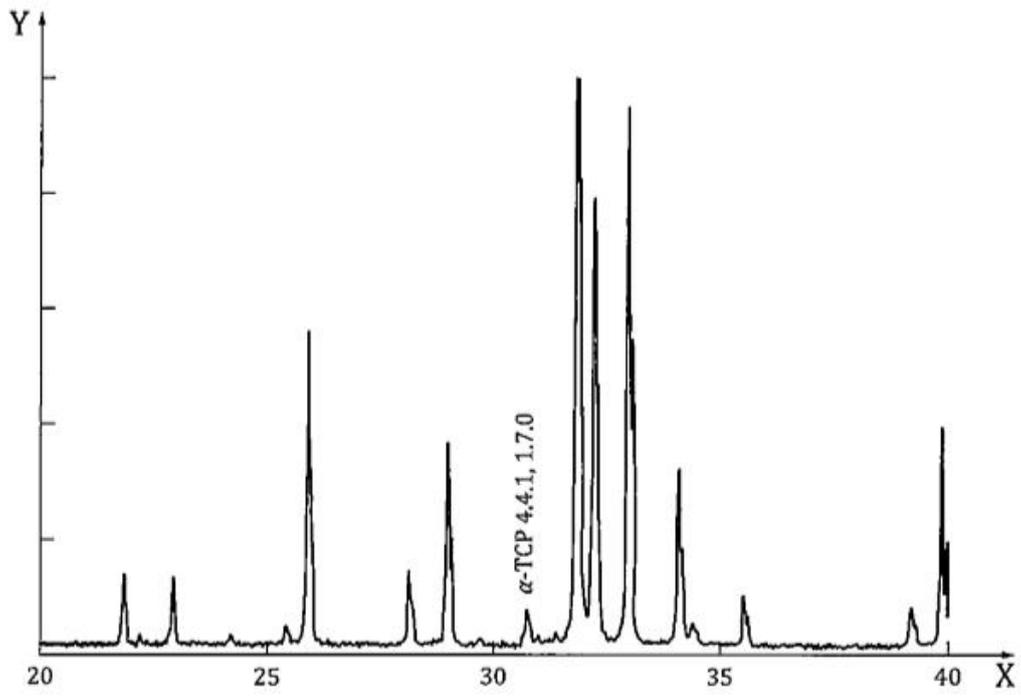


标引序号说明:

X—— 2θ ($^{\circ}$), Cu $K\alpha$ 辐射

Y——强度 (cps或counts)

图 E. 3 羟基磷灰石和 5 w% β -磷酸三钙 (β -TCP) 混合样

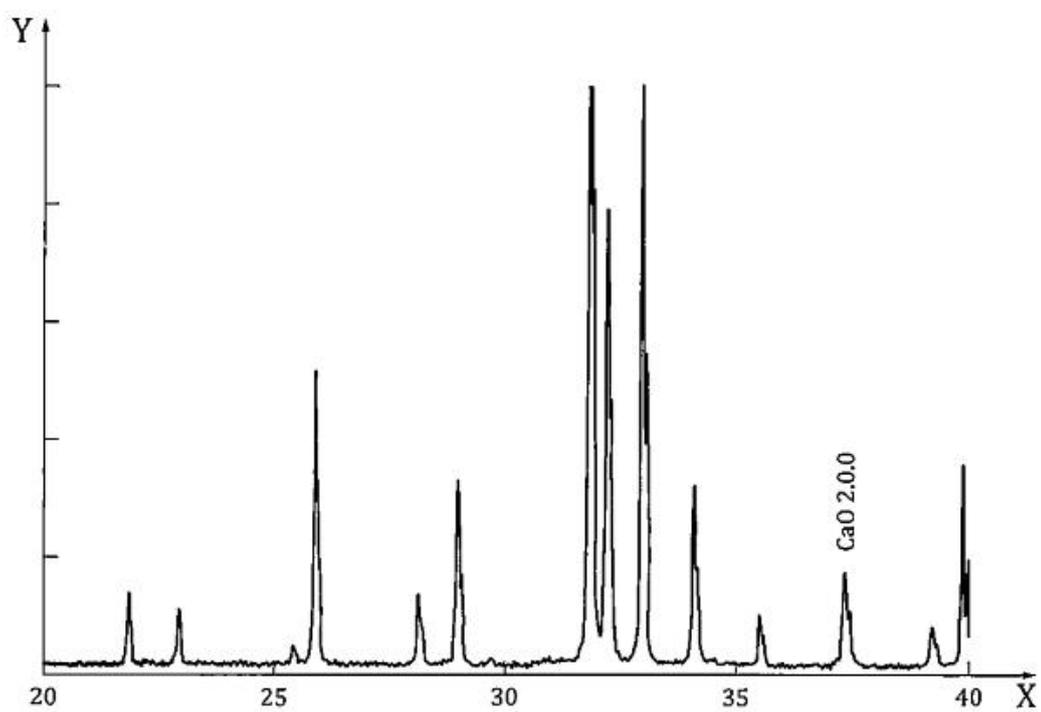


标引序号说明:

X— 2θ ($^{\circ}$), Cu $K\alpha$ 辐射

Y—强度 (cps或counts)

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



标引序号说明:

X—— 2θ ($^\circ$), Cu $K\alpha$ 辐射

Y——强度 (cps或counts)

图 E. 5 羟基磷灰石和 5 wt% 氧化钙 (CaO) 混合样

附录 F
(资料性)
Ca:P 比的不确定度计算

对于协方差可忽略的一阶函数，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。

样品煅烧后：

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

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

$$a = 10/M_1;$$

$$b = 3/M_2;$$

$$c = 1/M_3。$$

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

式中，

$$d = 6/M_1;$$

$$e = 2/M_2$$

根据公式 (F.1)

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

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：

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

$$\frac{\partial \left(\frac{\text{nCa}}{\text{nP}} \right)}{\partial x_2} = \frac{\partial \left(\frac{\text{nCa}}{\text{nP}} \right)}{\partial x_3} = \frac{bd - ea + (cd - ce + ae - bd)x_4}{n(P)^2}$$

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

$$\frac{\partial \left(\frac{\text{nCa}}{\text{nP}} \right)}{\partial x_4} = \frac{cd + (ce - ea - cd + bd)(x_2 + x_3)}{n(P)^2}$$

因此，根据公式 (F.2)

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

不确定度是由上式的平方根得到的。

扩展的不确定度 $U \left(\frac{\text{Ca}}{\text{P}} \right)$ 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)
结晶度测定的可选方法

G.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。

如附录所述，结晶度的测定是基于从样品的X射线衍射谱中选择适当的10个特征峰的积分强度之和与完全结晶的样品的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H.1。

G.2 样品制备

按照5.3所述制备样品。不应加热和煅烧样品。

G.3 步骤

如5.4中所述，采集样品和校准品的X射线衍射图谱。样品和校准品的羟基磷灰石相10个特征峰的积分强度应使用适当的软件确定，准确度大于5%。对至少三个样品进行测量。计算平均值和标准偏差并将其记录在测试报告中。

G.4 结果表述

羟基磷灰石结晶度：结晶度含量表示为（样品中10个特征峰的积分强度）×100% / （校准品的10个特征峰的积分强度）。结果以百分比表示。

附录 H

(规范性)

用于计算结晶度的羟基磷灰石特征峰位

表 H. 1 用于计算结晶度的 10 个特征峰位

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

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. Cullinitty, 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 100:2008(GUM 1995 with minor corrections) Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement

[3]BIGNON A., VEDOVA S., GROSSIN D., CHEZY C., BUIRET E., 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: [hftp://www.biom-advice.com](http://www.biom-advice.com)

[4]RIETVELD H. M. A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures. J. Appl. Cryst. 1969, 2 pp. 65-71

[5]REID J. W., HENDRY J. A. Rapid, accurate phase quantification of multiphase calcium phosphate materials using Rietveld refinement. J. Appl. Cryst. 2006, 39 pp. 536-543

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》国家标准编制说明

一、工作简况

1. 任务来源

根据2021年10月13日国家标准委员会发布的《国家标准化管理委员会关于下达2021年第三批推荐性国家标准制计划及相关标准外文版计划的通知》(国标委发[2021]28号)要求,由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会(SAC/TC110)归口,由四川大学、四川医疗器械生物材料和制品检验中心有限公司、大博医疗科技股份有限公司、苏州微创关节医疗科技有限公司、史赛克(北京)医疗器械有限公司、国标(北京)检验认证有限公司、施乐辉医用产品国际贸易(上海)有限公司、麟科泰医疗技术(无锡)有限公司、上海有色金属工业技术监测中心有限公司、中山大学生物医学工程学院、杭州诺妍生物医疗科技有限公司等承担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》标准修订项目,项目号:20214263-T-464。

2. 工作过程

计划下达后,秘书处协同各标准起草单位成立了标准起草工作组,结合当前行业发展的成果,以及其他与本文件关系密切的相关标准的制修订情况,仔细准备了标准草案稿,实施了相应的验证工作,并确定了工作组讨论稿。在此基础上于2022年7月份提出了标准征求意见稿,向各有关单位征求意见。

(1) 预研阶段

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》发布后,秘书处及本文件参与编制单位针对其实施过程中行业反馈的问题不断进行了积累和总结。当前,GB/T 23101.3-2010原等同采用的ISO 13779-3:2008版国际标准已换版为ISO 13779-3:2018版。因此,结合GB/T 23101.3-2010实施过程中的积累及相关国际标准换版过程中带来的变化,秘书处及本文件参与编制单位形成了标准草案稿并申请将该标准立项为推荐性国家标准进行修订,最终获得立项。

(2) 起草阶段

技委会秘书处根据前期预研工作，充分调研及时成立了由四川大学、四川医疗器械生物材料和制品检验中心有限公司、大博医疗科技股份有限公司、苏州微创关节医疗科技有限公司、史赛克（北京）医疗器械有限公司、国标（北京）检验认证有限公司、施乐辉医用产品国际贸易（上海）有限公司、麟科泰医疗技术（无锡）有限公司、上海有色金属工业技术监测中心有限公司、中山大学生物医学工程学院、杭州诺妍生物医疗科技有限公司等组成的标准起草工作组，并针对标准草案稿的相关指标开展验证工作。经深入讨论，工作组对前期形成的标准草案进行了进一步的完善，并在工作组内进行了充分的讨论，形成了标准征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的依据

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》给出的规则起草。

本标准修改采用 ISO 13779-3:2018 Implants for surgery — Hydroxyapatite —Part 3:Chemical analysis and characterization of crystallinity ratio and phase purity，并根据国内法律法规对其进行格式、非技术内容修正，并开展相应验证试验。

主要修订内容如下：

1、术语和定义

增加以下术语和定义：1) 定量限、2) α -磷酸三钙 (α -TCP)、3) β -磷酸三钙 (β -TCP)、4) 羟基磷灰石 (HA)、5) 磷酸四钙 (TTCP)、6) 氧化钙 (CaO)、7) 不确定度、8) 结晶度、9) 背景、10) 噪声、11) 杂质结晶相

2、化学分析

- 1) 增加对分析试剂的级别明确
- 2) 详细描述样品溶液制备步骤
- 3) 结果表述部分增加采用检出限、定量限表示的方式

3、X 射线衍射分析

增加杂质相的检出限 (DL) 和定量限 (QL) 及两者的不确定度要

4、钙磷原子比（Ca:P）测定

1) 计算方法修改为根据羟基磷灰石和杂质相的摩尔质量和百分含量的方式计算

2) 增加 Ca:P 测量的不确定度要求

5、结晶度的测定

1) 方法修改为将样本分为两部分一部分原样测试，另外一部分在 1000℃ 下煅烧 15 小时后测试，按原有方法计算结晶度；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，计算结晶度；

2) 增加结晶度测量的不确定度要求

6 测试报告

1) 增加结晶度使用的方法

2) 增加测量微量元素和杂质相含量的 DL 和 QL 值及确定方法；

7 附录

1) 附录绘制标准曲线图的相的纯度分析中增加磷酸四钙的分析

2) 附录参考材料制备方法中增加 HA 和氧化钙的制备方法

3) 增加附录：Ca:P 比的不确定度计算

4) 增加附录：用于定量相分析（QPA）的 XRD 数据 Rietveld 改进法

5) 增加附录：结晶度测定的替代方法

三. 主要试验（或验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效果；

等同转化 ISO13779-3:2008 的国家标准 GB 23101.3-2010 已经实施 11 年。随着本领域学科、行业 and 需求的飞速发展，羟基磷灰石相关材料的应用越来越广泛，不但在传统的骨科植入方面应用颇多，在口腔填充方面、组织工程方面等也有了大量的新应用，也出现了如胶原复合羟基磷灰石等的新产品。同时 ISO 13779-3 在执行过程中也发现了一些问题并已经进行了修订，新的版本 ISO13779-3:2018 业已发布。因此，为了适应国际标准的新变化，提高评价方法的准确性、合理性，以保证测试结果能真实反映医疗器械的安全性和有效性，确保用械安全和生命安全，应对 GB 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》标准进行修订。

本文件在预研、立项及征求意见稿编制过程中，由编制小组单位分别就相关

技术指标及方法进行了验证。验证的结果说明，本文件征求意见稿中所给出的指标及方法是客观且可实施的。

本文件给出了外科植入物中羟基磷灰石结晶度和相纯度的化学分析和表征的标准方法，可为类似器械的研发、上市与监管提供有力的支持。本文件的应用将大大有助于相关医疗器械的设计开发、检测以及监管，加强相关产品质量控制，增强我国相关产品的技术竞争力，促进相关产业的发展，从而取得良好的经济效益。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比的情况。

本文件修改采用 ISO13779-3:2018 Implants for surgery — Hydroxyapatite —Part 3:Chemical analysis and characterization of crystallinity ratio and phase purity.

迄今为止，经检索标准信息网、ISO 官网、CEN 官网、美国 ASTM 等官网，未发现其他与本文件类似的标准。

五、与有关的现行法令、法规和强制性国家标准、行业标准的关系。

本文件是对 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》的修订，与有关的现行法令、法规和强制性国家标准、行业标准不冲突也无矛盾。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

无。

七、作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

本标准方法标准，描述了羟基磷灰石材料，包括粉末、涂层或产品的化学分析、结晶度和相组成评估的测定方法。建议本文件按推荐性国家标准实施。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

本文件与现行有效版本 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》相比，增加了部分术语和定义，对检出限和定量限以及不确定度提出了要求；修改了钙磷原子比的计算方式；新增了结晶度的试验方法。相关企业和检测机构需对其进行标准方法的确认，所需时间

相对较长。综合考虑目前标准的宣贯时间、标准使用者所需必要的相关技术及管理的准备和调整时间等因素，建议标准过渡期为 1 年，再根据征求意见及审定会情况进行调整。在标准发布后实施前召开标准宣贯会对标准内容予以说明。

九、废止现行有关标准的建议

标准实施后，替代 GB/T 23101.3-2010。

十、其他应予说明的事项

无。

《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》

标准起草工作组

2022 年 07 月