

ICS 11.040.40

CCS C 35



中华人民共和国国家标准

GB 23101.2—XXXX

代替 GB 23101.2-2008

外科植入物 羟基磷灰石 第2部分：羟基磷 灰石热喷涂涂层

Implants for surgery-Hydroxyapatite-Part2:Thermally sprayed coatings of
hydroxyapatite

(ISO 13779-2:2018, MOD)

(工作组讨论稿)

-XX-XX 发布

XXXX-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 | IV |
| 1 范围 | 1 |
| 2 规范性引用文件 | 1 |
| 3 术语和定义 | 1 |
| 4 涂层制备 | 2 |
| 5 要求 | 2 |
| 6 测试报告 | 4 |
| 附录 A（资料性附录） 其他可能的表征测试 | 5 |
| 附录 B（资料性附录） 杂质结晶相含量限值的比较 | 6 |
| 参考文献 | 8 |

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2部分，GB (GB/T) 23101已经发布了以下部分：

GB/T 23101《外科植入物 羟基磷灰石》分为6个部分：

- 第1部分：羟基磷灰石陶瓷；
- 第2部分：羟基磷灰石热喷涂涂层；
- 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 23101.2-2008《外科植入物 羟基磷灰石 第2部分：羟基磷灰石涂层》，与GB 23101.2-2008相比，除编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 增加了涂层制备（见4）
- 修改了钙磷原子比的范围（见5.2，2008版4.1）
- 修改了结晶相含量（见5.4，2008版4.3）
- 增加了结晶度比（见5.5）
- 增加了形态学（见5.6）
- 修改了涂层强度（见5.7，2008版4.4）
- 增加了测试方法精确度（见5.8）
- 增加了测试报告（见6）
- 增加了附录A和附录B

本文件使用重新起草法修改采用ISO 13779-2:2018《外科植入物 羟基磷灰石 第2部分：羟基磷灰石热喷涂涂层》，与ISO 13779-2:2018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：
 - 用规范性引用的GB/T 10610 替换了ISO 4288，两个文件之间的一致性程度为等同；
 - 用规范性引用的GB/T 16886.1 替换了ISO 10993-1，两个文件之间的一致性程度为等同。
 - 用规范性引用的GB/T 23101.3 替换了ISO 13779-3，两个文件之间的一致性程度为修改；
 - 用规范性引用的GB/T 23101.4 替换了ISO 13779-4，两个文件之间的一致性程度为修改；
 - 用规范性引用的GB/T 23101.6 替换了ISO 13779-6，两个文件之间的一致性程度为修改；
 - 用规范性引用的YY/T 0988.12 替换了ASTM F1044；
 - 用规范性引用的YY/T 0988.14 替换了ASTM F1854；

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。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分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。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

——GB 23101.2-2008。

引 言

目前已知的外科植入物材料中还没有一种被证明对人体完全无毒副作用。但是ISO 13779所涉及的材料在长期临床应用中表明，如果材料使用适当，其预期的生物学反应水平可以接受。

临床使用历史记录和实验室研究已证实羟基磷灰石涂层的生物学反应。（参见参考文献 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]）。

外科植入物 羟基磷灰石 第2部分：羟基磷灰石热喷涂涂层

1 范围

本文件规定了应用于金属外科植入物的单层热喷涂羟基磷灰石涂层。

该要求旨在说明材料特性并使各机构就材料特性进行沟通。编写该要求的目的不是替代公司内部操作和评估要求（尽管可用这些要求来替代公司要求）。

注1：对于厚度小于50 μm 的薄涂层，本文中的一些测试方法在不进行改良的情况下可能难以实施。

注2：双涂层（由下层金属涂层和上层羟基磷灰石涂层组成）的羟基磷灰石层要求可遵循本文件；但是本文件中涉及的测试方法不适用于双涂层。如果双涂层中羟基磷灰石层借鉴了本文件的要求，则**可能需要考虑单层测试样品**如何代表双涂层植入物的原理。

本文件不适用于用玻璃、玻璃陶瓷、 α -和 β -磷酸三钙、双相磷酸钙或其他形式的磷酸钙制作的涂层。

注3：尽管旨在将本文件中的要求作为羟基磷灰石热喷涂涂层的标准，可能需要建立规定控制测试及其时间间隔的常规控制规程以保证涂层特征在规定极限含量内。

注4：本文件重点关注羟基磷灰石的等离子热喷涂涂层。可用本文件来表征羟基磷灰石的其他热喷涂涂层。但无临床使用历史记录的热喷涂涂层可能存在不同风险，并且，除本文件中规定的表征项外，可能需要额外表征项。

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。

GB/T 10610 产品几何技术规范（GPS） 表面结构 轮廓法 评定表面结构的规则和方法（GB/T 10610-2009, ISO 4288:1996, IDT）

GB 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（GB/T 16886.1-2011, ISO 10993-1:2009, IDT）

GB/T 23101.3 外科植入物 羟基磷灰石 第3部分：结晶度比和相纯度的化学分析和表征（GB/T 16886.3-XXXX, ISO 13779-3:2018, MOD）

GB/T 23101.4 外科植入物 羟基磷灰石 第4部分：涂层粘结强度的测定（GB/T 16886.4-XXXX, ISO 13779-4:2018, MOD）

GB/T 23101.6 外科植入物 羟基磷灰石 第6部分：粉末（GB/T 16886.6-XXXX, ISO 13779-6:2015, MOD）

YY/T 0988.12 外科植入物涂层 第12部分：磷酸钙涂层和金属涂层剪切试验方法

YY/T 0988.14 外科植入物涂层 第14部分：多孔涂层体视学评价方法

3 术语和定义

GB/T 23101.3界定的以及下述术语和定义适用于本文件。

3.1

羟基磷灰石热喷涂涂层 (thermally sprayed hydroxyapatite coating)

通过热喷涂羟基磷灰石粉末形成的涂层

根据本文件目的，术语“涂层”和“羟基磷灰石涂层”均指“羟基磷灰石热喷涂涂层”。

4 涂层制备

用于热喷羟基磷灰石的粉末应符合 GB/T 23101.6。

除非制造商有明文规定，所有测试样品应使用与常规植入物相同的生产方法进行制备，包括初始羟基磷灰石粉末，基底材料，生产装置，基材表面制备工艺，涂层工艺参数，清洗和灭菌。

5 要求

5.1 总则

第5.2部分-5.8部分确定了羟基磷灰石涂层的最低要求。

也可能要求开展在第A.2、A.3和A.4中描述的其他表征测试（例如，为符合适用的国家或地区法规要求）。

注：除第5.2部分-第5.8部分中描述的测试外，一些监管机构可能要求通过开展附录A中的测试来鉴定羟基磷灰石涂层。

5.2 钙磷原子比 (Ca:P)

进行测试前，应从基体材料上剥离涂层。

应根据GB/T 23101.3来测定羟基磷灰石陶瓷涂层中的钙磷原子比 (Ca:P)。

钙磷原子比 (Ca:P) 的数值应在1.61-1.76范围内。

注：钙磷原子比通常不受涂层厚度影响。

5.3 微量元素

测试前，应从基体材料剥离涂层。化学分析所需样本量取决于所应用的化学分析技术。所用样本量应足以获得合理适当的定量范围。涂层剥离技术应尽可能降低涂层污染概率：应小心使用适当的工具并避免由基质颗粒造成的污染。

应根据GB/T 23101.3中的规定来测定微量元素浓度。重金属的测定应符合GB/T 23101.3的规定。

羟基磷灰石涂层的特定微量元素和重金属容许的最大极限含量如表1所示。

应识别出浓度超过1000 mg/kg的任何潜在微量元素。应对这些微量元素进行定量，并且，如果存在浓度超过1000 mg/kg的微量元素，应根据GB/T 16886.1来评估其对生物相容性和骨愈合的影响。

表1 特定微量元素的极限含量

| 微量元素 | 最大含量 (mg/kg) |
|----------|--------------|
| 砷 | 3.0 |
| 镉 | 5.0 |
| 汞 | 5.0 |
| 铅 | 30.0 |
| 重金属 (总计) | 50.0 |

5.4 杂质结晶相

测试前，应从基体材料剥离涂层。

应根据GB/T 23101.3的规定测定杂质结晶相含量（即，杂质结晶相/结晶羟基磷灰石比）。 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和磷酸四钙的含量总和不应超过30.0%，同时CaO含量不应超过5.0%。

注1：对于厚度超过50 μm 的涂层，杂质结晶相含量通常不受涂层厚度的影响。

注2：附录B规定了设定杂质结晶相限值的原理。

注3：在现行版文件规定的可允许最大限值内， α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和磷酸四钙含量的增加都可能提高涂层的溶解度。这种总含量的显著变化可能影响涂层的性能。

5.5 结晶度

测试前，应从基体材料剥离涂层。

应根据GB/T 23101.3中描述的方法来测定结晶度。

结晶度不应低于45%。

注1：涂层结晶度受涂层厚度影响。先沉积层的结晶度低于后沉积层的结晶度。因此，在涂层厚度为规定厚度的最低四分位之间或之下的试样上进行结晶度的测量可能是合理的。

注4：YY/T 0988.14规定了评价涂层厚度的方法。该方法要求制备金相试样，因此，存在破坏性。然而，也存在其他如涡流或千分尺等非破坏性方法，但可能会得出不同的测试结果。

5.6 形态学

应尽可能评估最终器械的羟基磷灰石涂层的形态学（厚度、粗糙度和显微观察）。如果由于器械几何结构不满足标准的要求而无法对最终器械进行形态学检验，可使用试样并需证明试样能够代表最终器械。

应根据YY/T 0988.14测定平均厚度和公差（ μm ）。本标准未规定平均厚度的接受标准。应规定植入物各表面羟基磷灰石涂层平均厚度公差的接受标准并对每种植入物进行文件记录。

应根据GB/T 10610测定粗糙度（ R_a 或 R_t ）（ μm ）。GB/T 10610未规定粗糙度的验收标准。应规定并记录羟基磷灰石涂层粗糙度（ R_a 或 R_t ）公差的验收标准。

应对羟基磷灰石涂层表面和横截面进行扫描电子显微镜（SEM）或光学显微镜观察。本标准未对本测试规定验收标准。检验旨在定性鉴定涂层孔隙度和涂层表面轮廓。

注：可用羟基磷灰石涂层表面和横截面观察的数据来辅助评价拟定工艺变更或对不同的羟基磷灰石涂层进行比较。

5.7 涂层强度

拉伸或剪切粘结强度是否作为待测试的合理特性取决于实际应用。应根据GB/T 23101.4进行静态拉伸粘结强度测试，根据YY/T 0988.12进行静态剪切粘结强度试验。如果实际应用需要同时具备抗拉伸和抗剪切性能，应进行这两项测试。

如果执行拉伸粘结强度测试，平均拉伸涂层粘结强度应不低于15 MPa，单个结果应不低于10 MPa。

注1：GB/T 23101.4提供了拉伸强度测试所需试样的数量和尺寸要求。

如果进行剪切粘结强度测试，平均剪切涂层粘结强度应不低于15 MPa，并且，单个结果应不低于10 MPa。

应至少用10个试样进行剪切粘结强度测试。

涂层可能影响植入物的疲劳特性。ASTM F1160可能有助于比较基体涂层前后的疲劳特性。研究植入物的疲劳特性可能需在最终产品中进行。

注 2: 涂层厚度可能影响粘结强度结果。涂层较厚可能降低粘结强度结果。因此, 在厚度为规定厚度最高四分之一之上的试样上进行粘结强度的确认可能是合理的。

注 3: YY/T 0988.14 规定了评价涂层厚度的方法。该方法要求制备金相试片, 因此, 存在破坏性。然而, 也存在其他如涡流或千分尺等非破坏性方法, 但可能会得出不同的测试结果。

5.8 测试方法精确度

应确定测试方法的精确度。

注: GB/T 23101.3 对测定化学分析、杂质相、结晶度比和Ca:P比的测试方法精确度提出了要求。

6 测试报告

测试报告应至少包含下述信息:

- a) 参考的文件, 即本文件 GB/T 23101.2;
- b) 样品信息, 包括: 来源、参考品、涂层厚度、形状、接收日期;
- c) 每项测试所需的样品数量;
- d) 所用测试方法的参考文件和精确度 (参见 5.8);
- e) 钙磷原子比结果 (参见 5.2);
- f) 微量元素测试方法和结果 (参见 5.3);
- g) 杂质结晶相分析结果 (参见 5.4);
- h) 结晶度比结果 (参见 5.5);
- i) 植入物不同表面羟基磷灰石涂层平均厚度和公差测量结果和规定的最小和最大平均厚度 (参见 5.6);
- j) 粗糙度的测试结果, 和规定的最小和最大粗糙度 (R_a 或 R_t);
- k) 羟基磷灰石涂层的扫描电子显微镜 (SEM) 或光学显微镜观察结果 (参见 5.6);
- l) 静态拉伸强度测试或静态剪切强度测试的选择原理 (参见 5.7);
- m) 涂层拉伸粘结强度或剪切强度结果, 包括: 每个试样的结果、平均值和标准偏差 (参见 5.7);
- n) 如适用, 附录 A 中描述的试验的测试结果
- o) 测试日期;
- p) 实施测试的实验室信息和资质。

附 录 A
(资料性附录)
其他可能的表征测试

A.1 概要

可能需要进行A.2和A.3部分中描述的表征测试（例如，为符合适用的国内或地区法规）。

A.2 溶解

进行测试前，应从基体上分离涂层。

应根据ASTM F1926 [7]来评估所获样品的溶解情况。

应记录最初和最终溶出度和pH。

能够用所获得的数据表征涂层并辅助评价工艺变更或比较两种不同类型的羟基磷灰石涂层。

A.3 红外光谱

测试前，应将涂层与基体分离。

应对样本进行傅里叶变换红外光谱检查（FT-IR）。

注：参考文献[8]描述了FT-IR分析的具体方法。

应检测HA的全部功能基团。至少应评估氧基磷灰石、硝酸根、碳酸根和磷酸氢根杂质等功能性基团。应记录任何一种存在的杂质并进行定性分析。

应使用所获得的数据对涂层进行表征，并辅助评价工艺变更或比较两种不同类型的羟基磷灰石涂层。

A.4 剪切疲劳强度

应根据ASTM F1160 [9]评估剪切疲劳粘结强度。

应在至少10 MPa的条件下对至少5件试样进行测试，并且，全部试样应至少承受 10^7 个循环而不损坏。

附录 B
(资料性附录)
杂质结晶相含量限值的比较

为 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和磷酸四钙总含量设定一般限值，是因为他们具有相似的生物效应：这些杂质相可促进骨生长但可吸收程度高于羟基磷灰石。在本文件的2008版本中，将 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和磷酸四钙各含量限值设定为5%，表示为重量/涂层总质量百分比（羟基磷灰石热喷涂涂层包括结晶羟基磷灰石、杂质结晶相和非晶相）。并且，根据2008版本文件，羟基磷灰石结晶相含量（表示为重量/涂层总质量百分比）不低于50w%。因此，当按结晶相羟基磷灰石百分比表示时，2008版本文件为每种杂质相设定的最大限值为10%， α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和磷酸四钙总含量限值为30%。本文件现行版本采纳了该限值。

由于CaO作为杂质相可能破坏涂层的生物相容性，并且，羟基磷灰石热喷涂涂层中CaO含量（按占结晶相羟基磷灰石的百分比）通常不超过5%，因此，将CaO的限值设为5%。

| 根据 ISO 13779-2 (2008) 的限值 | | | 基于 ISO 13779-2 现行版的限值 | | | |
|---------------------------|--------|--|-----------------------|--|----------------------------------|---------------|
| 表示为涂层总质量的 w% | | 表示为所占测定结晶相 HA 的 w% (根据 ISO 13779-3 测定) | | 表示为所占测定结晶相 HA 的 w% (根据 ISO 13779-3 测定) | | |
| HA | ≥50 w% | 结晶相 HA 的质量： 用于计算杂质结晶相含量的参考值 (分母) | HA | 结晶相 HA 的质量：用于计算杂质结晶相含量的参考值 (分母) | | |
| β -TCP | ≤5 w% | | ≤10%，以参考值计算 | | β -TCP+ α -TCP+TTCP | 总量≤30%，以参考值计算 |
| α -TCP | ≤5 w% | | ≤10%，以参考值计算 | | CaO | ≤5%，以参考值计算 |
| TTCP | ≤5 w% | | ≤10%，以参考值计算 | | 非晶相 | |
| CaO | ≤5 w% | | ≤10%，以参考值计算 | | | |
| 非晶相 | 其余 | | | | | |

图 B.1 杂质结晶相含量限值比较

为补充解释文本及上图，纳入下述示例：

示例如果涂层含：

- 66.0 w% 的 HA，表示为占涂层总质量的重量百分数；
- 2.0 w% 的 β -TCP，表示为占涂层总质量的重量百分数；
- 3.0 w% 的 α -TCP，表示为占涂层总质量的重量百分数；

- 4.8 w%的 TTCP，表示为占涂层总质量的重量百分数；
- 1.8 w%的 CaO，表示为占涂层总质量的重量百分数；
- 22.0 w%的非晶相，表示为占涂层总质量的重量百分数。

根据ISO 13779-3测量，杂质结晶相占结晶相HA的w%为：

- β -TCP/结晶相 HA 为 3.0 w%；
- α -TCP/结晶相 HA 为 4.5 w%；
- TTCP/结晶相 HA 为 7.3 w%；
- CaO/结晶相 HA 为 2.7 w%；

由于CaO含量不超过5%（占结晶相羟基磷灰石的百分比）并且 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙和磷酸四钙总量不超过30.0%，杂质相含量符合5.4的要求。

参 考 文 献

- [1] Hydroxyapatite Ceramic — A Decade of Experience in Hip Arthroplasty, Symposium at Royal College of Surgeons, London, November 1995
- [2] A. Bone Ingrowth Analysis and Interface Evaluation of Hydroxyapatite Coated Versus Uncoated Titanium Porous Bone implants in Bioceramics, Yamamuro, T Kokubo, T Nakamura Editors, Bioceramics 5, Kobunshi Kankokai, Kyoto, pp. 299-305, 1992
- [3] Cook S.D. Hydroxyapatite Coated Titanium for Orthopaedic Implant Applications. Clin. Orthop Relat Res. 1988, (232) pp. 225-243
- [4] Hastings G.W. Hydroxyapatite coatings for biomaterials — A report of a multi-centre investigation in O H Andersson, R-P Happonen, A Yli-Urpo, (Eds), Bioceramics 7, Butterworth-Heinemann, Oxford, pp. 207-213, 1994
- [5] Geesink R.G.T., & Manley M.T. eds. Hydroxyapatite coatings in orthopedic surgery. Raven Press, New York, 1993
- [6] Aoki Hideki Medical Applications of Hydroxyapatite. Ishiyaku EuroAmerica. Tokyo, 1994
- [7] ASTM F1926, Standard Test Method for Dissolution Testing of Calcium Phosphate Granules, Fabricated Forms, and Coatings
- [8] Markovic M. Fowler B.O.. Tung M.S. Preparation and comprehensive characterization of a calcium hydroxyapatite reference material. J Res NIST. 2004, 109(6)
- [9] ASTM F1160-14, Standard Test Method for Shear and Bending Fatigue Testing of Calcium Phosphate and Metallic Medical and Composite Calcium Phosphate/Metallic Coatings
-