

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY 0303—1998

医 用 羟 基 磷 灰 石 粉 料

Hydroxyapatite powder for medical applications

1998-04-08 发布

1998-10-01 实施

国 家 医 药 管 理 局 发 布

前　　言

本标准的技术要求主要参照美国试验与材料学会 ASTM F1185—1988《外科植入用羟基磷灰石陶瓷组分标准规范》选项。基于羟基磷灰石粉料是制造羟基磷灰石陶瓷的原料,后者为前者的制成品,本标准的技术指标较之 ASTM F1185—1988 有所提高。本标准对杂质元素和羟基磷灰石含量的试验方法,分别引用《中华人民共和国药典》(1995 年版)附录重金属检查法、砷盐检查法,以测定重金属和砷含量,引用 GB 9723—88《火焰原子吸收光谱法通则》测定汞,GB 10724—89《化学试剂 无火焰(石墨炉)原子吸收光谱法通则》测定铅和镉,引用 GB/T 1871. 1—1995《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》和 GB/T 1871. 4—1995《磷矿石和磷精矿中氧化钙含量的测定 容量法》测定钙和磷的含量以计算钙磷原子比;红外光谱的试验采用了行业标准。这些试验方法基本上类同于 ASTM F1185—1988 推荐的方法,并经过对比测试确认了测试结果的精确度。

植入材料引起的生物学反应,主要决定于材料的组成和性质。本标准提出的技术规范能使羟基磷灰石粉料引起的生物学反应达到可接受的水平。

本标准由国家医药管理局提出。

本标准由全国口腔材料和器械设备标准化技术委员会归口。

本标准起草单位:四川大学生物材料工程研究中心。

本标准主要起草人:黄政、张兴栋、邹萍、吕国玉。

中华人民共和国医药行业标准

医用羟基磷灰石粉料

YY 0303—1998

Hydroxyapatite powder for medical applications

1 范围

本标准规定了制备生物医学材料及其制品的羟基磷灰石粉料的技术要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输和贮存等要求。

本标准适用于制备生物医学材料及其制品的羟基磷灰石粉料，也适用于作为高纯试剂的羟基磷灰石粉料。

2 引用标准

下列标准所包含的条文，通过在本标准中引用而构成为本标准的条文。本标准出版时，所示版本均为有效。所有标准都会被修订，使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

GB/T 1480—1995 金属粉末粒度组成的测定 干筛分法

GB/T 1871.1—1995 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—1995 磷矿石和磷精矿中氧化钙含量的测定 容量法

GB 2828—87 逐批检查计数抽样程序及抽样表(适用于连续批的检查)

GB 2829—87 周期检查计数抽样程序及抽样表(适用于生产过程稳定性的检查)

GB 9723—88 化学试剂 火焰原子吸收光谱法通则

GB 10724—89 化学试剂 无火焰(石墨炉)原子吸收光谱法通则

中华人民共和国药典(1995年版)

JB/T 001—1995 红外光谱分析方法通则

3 定义、符号

本标准采用下列定义。

羟基磷灰石 hydroxyapatite

具有经验化学式 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 的化学物质，缩写为 HA。羟基磷灰石粉料缩写为 HAP。

4 要求

4.1 分类

产品可按粒度分类，以羟基磷灰石粉料缩写 HAP 加数字表示。数字代表粉料粒度的量值(以微米为单位)，此值应符合 GB 1480—1995 中筛孔的名义尺寸值(补充尺寸 R40/3)。

对于有粒度上、下限值要求的产品，其数字按序表示粒度范围的上限值(最大粒度)和下限值(最小粒度)，如 HAP 125-63 代表粒度大于 63 μm ，小于 125 μm 的 HA 粉料。对于仅有粒度上限值要求的产品，其数字表示粒度的上限值(最大粒度)，如 HAP125 代表粒度不大于 125 μm 的混合 HA 粉料。

4.2 外观

白色粉末,无肉眼可见的杂质。

4.3 粒度

在粒度范围内的产品应不小于 90%,不允许有大于粒度上限值以上两个筛级的筛孔尺寸值的粉末颗粒存在。

4.4 羟基磷灰石含量

HA 含量不小于 95%。

4.5 钙、磷原子比

钙(Ca)、磷(P)原子比应为 1.67 ± 0.02 。

4.6 红外吸收光谱

红外吸收光谱应有 OH^- 吸收峰 3573 cm^{-1} 和 632 cm^{-1} , PO_4^{3-} 的吸收峰 1090 cm^{-1} , 1047 cm^{-1} , 959 cm^{-1} , 601 cm^{-1} 和 571 cm^{-1} , 无碳酸根、羰基、氨基或其他杂质吸收峰出现。

4.7 杂质元素及重金属元素含量极限(以 mg/kg 表示)

砷≤2 mg/kg, 镉≤3 mg/kg, 汞≤2 mg/kg, 铅≤10 mg/kg, 重金属元素总量(以铅计)≤40 mg/kg。

对所有未以铅计的金属或氧化物,其浓度大于或等于 0.1% 时,建议将其另页列出,并附于包装中。

5 试验方法

5.1 外观

目测法,将样品置于白色器皿中,在光线明亮处仔细观察。

5.2 粒度

5.2.1 粒度大于 $45 \mu\text{m}$ 的产品

干筛法:按 GB 1480 进行。

注:试样为称取 50 g 经 110°C 干燥 1 h 的产品。

5.2.2 粒度小于 $45 \mu\text{m}$ 的产品

湿筛法:称取 50 g(称准至 0.01 g)经 110°C 干燥 1 h 的产品,用约 500 mL 水使其分散后,倒入上限筛目的试验筛内,在盛满水的玻璃容器中将筛子上下往复摇动,使水来回通过筛孔,至大部分样品通过后,将筛子移至另一个盛满水的玻璃容器中继续筛分,如此往复进行直至无粉料通过或通过筛孔的粉料可忽略不计时。对于仅有粒度上限值要求的产品,筛分进行到此步为止;对于有粒度上、下限值要求的产品,则将所有各容器中上限筛筛过物倾注入下限筛目的试验筛内,重复上述步骤。

筛分完后,用洗瓶将筛余物冲洗至筛边收集到已称重的蒸发皿中,待沉淀后将水倾出,经 110°C 烘干、称重。

以各筛称量得到的粉末量除以样品总量,计算出该筛粉末的百分含量,精确到 0.1%。

5.3 羟基磷灰石含量

5.3.1 器具

- a) X 射线衍射分析仪;
- b) 箱式电炉(额定温度 1300°C);
- c) 玛瑙乳钵;
- d) 刚玉坩埚。

5.3.2 建立定标曲线

5.3.2.1 羟基磷灰石和 β -磷酸三钙混合样的 HA 定标曲线

a) 将羟基磷灰石(HA)和磷酸三钙(TCP)纯粉分别置于刚玉坩埚放入箱式电炉中,以每分钟 5°C 的升温速率加热至 1050°C ,保温 2 h,随炉冷却至室温后取出,用玛瑙乳钵研细。

- b) 用 X 射线衍射仪测定两种粉末的衍射谱(Cu, Ka, 石墨单色器), 扫描速度 0.2°/s, 扫描范围 2θ : 10°~50°, 所得 X 射线衍射谱图应分别符合 PDF 粉末衍射文件 No. 9-432(HA) 和 No. 9-169(β -TCP), 不能有其他杂相峰和明显的非晶相显示。

- c) 准确称取上述烧制后的粉末,按 HA 百分含量分别为 0,10%,30%,50%,70%,90% 和 100% 配制一系列 HA 与 β -TCP 的混合标样,分别置于玛瑙乳钵中小心研磨混匀。

- d) 按扫描速度 $0.2^\circ/\text{min}$, 扫描范围 $2\theta: 30.0^\circ \sim 32.5^\circ$ 和以纯 HA 为准选择适当的功率和计数率, 使 HA 的最强衍射峰(31.8°)接近记录纸的满度为测定条件, 分别获取上述纯样和混合标样的 X 射线衍射谱。测量各混合标样衍射谱中 HA 的最强峰(31.8°)和 β -TCP 的最强峰(31.0°)的峰高值 i_{HA} 和 $i_{\beta\text{-TCP}}$, 以及纯 HA 衍射谱中最强峰(31.8°)和纯 β -TCP 衍射谱中最强峰(31.0°)的峰高值 $i_{\text{纯HA}}$ 和 $i_{\text{纯}\beta\text{-TCP}}$, 用回归法按式(1)计算各混合标样中 HA 的相对衍射强度 ρ :

式中: $I_{\text{HA}} = \frac{i_{\text{HA}}}{i_{\text{纯HA}}}$

$$I_{\beta-\text{TCP}} = \frac{i_{\beta-\text{TCP}}}{i_{\text{纯}\beta-\text{TCP}}}$$

以 HA 百分含量 X 对相对衍射强度 ρ 作 HA/ β -TCP 混合样的 X- ρ 定标曲线。

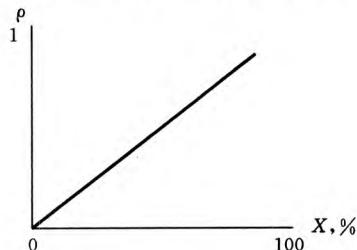


图 1

5.3.2.2 羟基磷灰石和 α -磷酸三钙混合物的 HA 定标曲线

- a) 将羟基磷灰石(HA)和磷酸三钙(TCP)纯粉分别置于刚玉坩埚放入箱式电炉中,以每分钟5℃的升温速率加热至1250℃,保温4 h后从炉中取出冷却至室温,用玛瑙乳钵研细。

- b) 同 5.3.2.1 b), 测定两种粉末的衍射谱, 谱图应分别符合 PDF 粉末衍射文件 No. 9-432(HA) 和 No. 9-348(α -TCP)。

- c) 同 5.3.2.1 c), 配制一系列 HA 与 α -TCP 的混合标样。

- d) 方法同 5.3.2.1 d), α -TCP 的最强衍射峰为 30.7° , 测量 HA 和 α -TCP 的最强峰的峰高值, 计算 HA 与 α -TCP 混合标样中 HA 的相对衍射强度 ρ , 作出 HA/ α -TCP 混合样的 $X-\rho$ 定标曲线。

5.3.3 测定 HA 百分含量

取 6 g 样品及纯 HA 和纯 TCP 粉末置于箱式电炉中, 样品中若只含有 β -TCP, 按 5.3.2.1a) 加热方法制备试样; 若仅含有 α -TCP 或同时含有 β -TCP 和 α -TCP, 则按 5.3.2.2a) 加热方法制备试样。

按 5.3.2.1b)的方法测定样品的衍射谱, 谱图中主相的衍射峰应符合 PDF 粉末衍射文件 No. 9-432, 除可含单一的 β -TCP 或 α -TCP 相外, 不能有明显的其他杂相峰和非晶相存在。若谱图中同时有 β -TCP 和 α -TCP 衍射峰出现, 则应将样品和纯样按 5.3.2.1a)方法重新加热至 1 250℃ 处理使其只含 α -TCP 后再测衍射谱。

在确认样品中除主相外仅含单一 TCP 杂相后,将样品分为三个平行样,按 5.3.2.1d)方法测定其衍射谱,同时作相应的纯 HA 和纯 TCP 的衍射谱,并按式(1)用回归法计算三个样品的 HA 相对衍射强度 ρ_1, ρ_2, ρ_3 ,取其算术平均值,代入相应的 $X-\rho$ 定标曲线中得出 HA 的百分含量 X。以 HA 含量不小于 95%,X 射线衍射谱中无其他杂相峰为合格。

5.4 钙、磷原子比的测定

按 GB 1871.1 测定磷含量, 按 GB 1871.4 测定钙含量, 并据此计算钙(Ca)、磷(P)原子比。

5.5 红外吸收光谱

按 JB/T 001 进行。

5.6 杂质元素及重金属含量极限

5.6.1 砷的测定

按《中华人民共和国药典》(1995 年版)附录中砷盐检查法进行。

5.6.2 镉的测定

按 GB 10724 进行。

5.6.3 汞的测定

按 GB 9723 进行。

5.6.4 铅的测定

按 GB 10724 进行。

5.6.5 重金属元素总量

按《中华人民共和国药典》(1995 年版)附录中重金属检查法进行。

6 检验规则

6.1 每批产品均应经生产单位的技术监督部门进行质量检验, 检验合格后发给产品合格证, 方可验收入库。

6.2 以每次投料生产的产品为一个批号。产品必须按批号成批提交检查, 检查分为逐批检查和周期检查。

6.3 逐批检查

逐批检查按 GB 2828 的规定进行, 采用一次抽样方案。抽样方案严格性按正常检查方案进行, 检查水平为 S-1, 合格质量水平 AQL 为 6.5, 检查项目为 4.2, 4.3, 4.4, 4.7, 采用随机抽样方式抽取被检查样本。

6.4 周期检查

6.4.1 在下列情况下进行周期检查

- a) 产品初次投产前;
- b) 间隔 1 年以上再投产时;
- c) 设计、工艺或生产设备有重大改变时;
- d) 连续生产 1 年。

6.4.2 周期检查前应进行逐批检查, 从逐批检查合格的批中抽取样本进行周期检查。周期检查按 GB 2829 进行, 采用一次抽样方案。从连续 3 批产品中, 每批随机抽取 1 个试样, 共 3 个试样组成样本, 质量水平 RQL 为 30。

6.4.3 周期检查合格, 必须是本周期所有检查项目都合格, 否则就认为周期检查不合格。

7 标志、包装、运输、贮存

7.1 标志

产品的包装物上应有生产厂的名称、地址和商标、产品名称、型号、批号、净重、生产日期等标志。

7.2 包装

羟基磷灰石粉料应包装在密封的容器中。容器材料应无毒, 不污染和影响产品的性能, 包装容器还应具有正常搬运或贮存期间不损坏, 不破裂的性能。

各层包装上标志应齐全, 外包装上应注明防潮、防震、远离有害物质等字样或标志。

7.3 每一包装应附检验合格证和使用说明书,使用说明书应按国家有关规定编写,至少应有下列内容:

- a) 产品的用途;
- b) 产品的性能;
- c) 使用注意事项。

7.4 运输和贮存

本产品无毒、无腐蚀、不燃烧、无爆炸性,运输时要求合理装卸,小心轻放。产品应贮存于清洁、干燥、无有害物质的室内。

YY 0303—1998

中华人民共和国医药
行业标准
医用羟基磷灰石粉料

YY 0303—1998

*

中国标准出版社出版
北京复兴门外三里河北街 16 号

邮政编码：100045

电 话：68522112

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售
版权专有 不得翻印

*

开本 880×1230 1/16 印张 3/4 字数 10 千字
1998 年 10 月第一版 1998 年 10 月第一次印刷
印数 1—1 000

*

书号：155066·2-12348 定价 8.00 元

*

标 目 351—63