ICS 11.040.40

C35

团 体 标 准

 T/CSBM XXXX-XXXX

生物医用β-磷酸三钙纳米粉体

β-Tricalcium phosphate nanometer powder for biomedical applications

(征求意见稿)

XXXX-XX-XX发布 XXXX-XX-XX实施

中国生物材料学会 发布

目 次

[前 言 Ⅲ](#_Toc37517012)

[1 范围 1](#_Toc37517013)

[2 引用标准 1](#_Toc37517014)

[3术语和定义 1](#_Toc37517015)

[3.1 β-磷酸三钙 β-tricalcium phosphate 1](#_Toc37517016)

[3.2 纳米物体 nano-object 2](#_Toc37517017)

[3.3 纳米尺度nanoscale 2](#_Toc37517018)

[3.4 纳米颗粒 nanoparticle 2](#_Toc37517019)

[4要求 2](#_Toc37517020)

[4.1 命名规则 2](#_Toc37517021)

[4.2 外观 2](#_Toc37517022)

[4.3 粒度 2](#_Toc37517023)

[4.4 X射线衍射分析 2](#_Toc37517024)

[4.5红外吸收光谱 3](#_Toc37517025)

[4.6 钙/磷原子比 3](#_Toc37517026)

[4.7 微量元素含量 3](#_Toc37517027)

[4.8生物学评价 3](#_Toc37517028)

[5 试验方法 3](#_Toc37517029)

[5.1 外观 3](#_Toc37517030)

[5.2 粒度 3](#_Toc37517031)

[5.3 X 射线衍射分析 3](#_Toc37517032)

[5.4 结晶度 4](#_Toc37517033)

[5.5 红外吸收光谱 4](#_Toc37517034)

[5.6 钙/磷原子比的测定 4](#_Toc37517035)

[5.7 微量元素含量 4](#_Toc37517036)

[5.7.1砷、镉、汞、铅的测定 4](#_Toc37517037)

[5.7.2 重金属元素总量 4](#_Toc37517038)

[5.8生物学评价 4](#_Toc37517039)

[6 检验规则 4](#_Toc37517040)

[6.1 4](#_Toc37517041)

[6.2 4](#_Toc37517042)

[6.3 逐批检查 5](#_Toc37517043)

[6.4 周期检查 5](#_Toc37517044)

[7 标志、包装、运输、贮存 5](#_Toc37517045)

[7.1 标志 5](#_Toc37517046)

[7.2 包装 5](#_Toc37517047)

[7.3 包装要求 5](#_Toc37517048)

[7.4 运输和贮存 6](#_Toc37517049)

[参考文献 7](#_Toc37517050)

#

# 前 言

本标准按照GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

本标准由中国生物材料学会提出。

本标准由中国生物材料学会标准工作委员会归口。

本标准起草单位武汉理工大学，四川大学，华中科技大学，武汉亚洲生物材料有限公司。

本标准主要起草人：王欣宇、梁洁、韩颖超、胡汉民、张胜民

生物医用β-磷酸三钙纳米粉体

# 1 范围

本标准规定了用于制备生物医学材料及其制品的β-磷酸三钙纳米粉体的技术要求、试验方法、检验规则、生产防护、标志、包装、运输和贮存等要求。

本标准适用于制备生物医用材料及其制品的β-磷酸三钙纳米粉体，该产品可用作生物复合材料的纳米无机相、β-磷酸三钙生物陶瓷的纳米原料，也适用于作为药物载体的β-磷酸三钙纳米粒子。

# 2 引用标准

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。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 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/T 2828.1-2012 计数抽样检验程序 第1部分：按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划

GB/T 2829-2002 周期检验计数抽样程序及表(适用于对过程稳定性的检验)

GB/T 32269-2015 纳米科技 纳米物体的术语和定义 纳米颗粒、纳米纤维和纳米片

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

GB/T 16886.1-2011 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

YY/T 1532-2017 医疗器械生物学评价 纳米材料：溶血试验

YY/T 0993-2015 医疗器械生物学评价 纳米材料：体外细胞毒性试验(MTT试验和LDH试验)

YY/T 1295-2015 医疗器械生物学评价 纳米材料：细菌内毒素试验

GB/T 191-2008 包装储运图示标志

《中国药典》2015年版（2020年版）四部通则

# 3术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

## 3.1 β-磷酸三钙 β-tricalcium phosphate

具有经验化学式β-Ca3(PO4)2的化学物质，缩写为β-TCP。磷酸三钙纳米粉体缩写为n-β-TCP。

## 3.2 纳米物体 nano-object

一维、二维或三维外部尺寸处于纳米尺度的物体。

注：用于所有分立的纳米尺度物体的通用术语。

## 3.3 纳米尺度 nanoscale

处于1nm至100nm之间的尺寸范围。

注1：本尺度范围的特性不能由较大尺寸外推得到。

注2：影响生物相容性的特性也能发生在较大尺寸，如100nm至1μm。

## 3.4 纳米颗粒 nanoparticle

纳米物体（3.2）具有纳米尺度（3.3）的所有外部尺寸，其中纳米物体的最长和最短轴的长度没有显著差异。

注：如果纳米物体的最长和最短轴的长度显著不同（通常超过3倍），术语纳米纤维或纳米片等可能优于术语纳米颗粒。

# 4要求

## 4.1 命名规则

产品可按粒度分类，以β-磷酸三钙纳米粉体缩写n-β-TCP加数字表示。数字代表粉体粒度的量值（以纳米为单位），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n-β-TCP 80-40代表粒度大于40 nm、小于80 nm的β-TCP纳米粉体。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n-β-TCP 85代表粒度不大于85 nm的混合β-TCP纳米粉体。

## 4.2 外观

白色、无臭、无味的晶体或无定形粉末，无肉眼可见的异物。

## 4.3 粒度

按GB/T 32269-2015规定，纳米β-磷酸三钙尺寸至少有一维在100 nm以内。β-磷酸三钙纳米粉体的粒度应在4.1规定标示值的范围内。

## 4.4 X射线衍射分析

X射线衍射谱应符合JCPDF粉末衍射卡片No.09-0169。结晶度：无明显的其它磷酸钙和结晶物质峰，也无明显的非晶物质表现。β-磷酸三钙相含量：大于95%。

## 4.5红外吸收光谱

应有PO43-的吸收峰 1078 cm-1、 1044 cm-1、 972 cm-1、 606 cm-1 和 552cm-1， 无碳酸根、 碳基、 氨基或其它杂质吸收峰出现。

## 4.6 钙/磷原子比

钙（Ca）、磷（P）原子比应为1.50士0.02。

## 4.7 微量元素含量（以mg/kg表示）

砷≤3mg/kg，镉≤3mg/kg，汞≤2mg/kg，铅≤10mg/kg，重金属元素总量（以铅计）≤30mg/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。

## 4.8 生物学评价

应按照 GB/T 16886.1 的要求进行生物学的评价。

注：溶血试验应符合YY/T 1532-2017医疗器械生物学评价 纳米材料：溶血试验的规定；细胞毒性试验应符合YY/T 0993-2015 医疗器械生物学评价 纳米材料：体外细胞毒性试验(MTT试验和LDH试验)的规定；细菌内毒素试验应符合YY/T 1295-2015 医疗器械生物学评价 纳米材料：细菌内毒素试验的规定。

# 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

用粒度分析仪或扫描电镜或透射电镜检测尺寸，应符合4.3的规定。

注：可根据4.3要求中规定的值来选择相应的试验方法。

## 5.3 X 射线衍射分析

 纳米材料粉末用X射线衍射仪测定其衍射谱，扫描速度0.2°/s，扫描范围2θ：10°~70°，所得XRD图谱与β-磷酸三钙XRD标准图谱比较。

或：按照《中国药典》2015年版四部通则0451 X射线衍射法进行测试，扫描速度0.2°/s， 扫描范围2θ：10°~70°， 所得XRD图谱与β-磷酸三钙XRD标准图谱比较。

## 5.4 结晶度

 按照GB 23101.3-2010 中结晶度的化学分析和表征方法进行测定。

## 5.5 红外吸收光谱

按照《中国药典》2015年版四部通则 0402红外分光光度法进行测试。

## 5.6 钙/磷原子比的测定

按照GB/T 1871.1测定磷含量，按GB/T 1871.4测定钙含量，并据此计算β-磷酸三钙钙/磷原子比。

或：按照GB 23101.3-2010 中的化学分析和表征方法进行测定。

## 5.7 微量元素含量

### 5.7.1砷、镉、汞、铅的测定

按照《中国药典》2015年版（2020年版）四部通则 0411电感耦合等离子体发射原子光谱法进行测定。

或：按照GB 23101.3-2010 中的化学分析和表征方法进行测定。

### 5.7.2 重金属元素总量

按照《中国药典》2015年版四部通则 0821重金属检查进行测定。

## 5.8生物学评价

生物医用β-磷酸三钙纳米粉体应按照 GB/T 16886.1 的要求进行生物学评价。

注：溶血试验按YY/T 1532-2017医疗器械生物学评价 纳米材料：溶血试验的规定进行；细胞毒性试验按YY/T 0993-2015 医疗器械生物学评价 纳米材料：体外细胞毒性试验(MTT试验和LDH试验)的规定进行；细菌内毒素试验按YY/T 1295-2015 医疗器械生物学评价 纳米材料：细菌内毒素试验的规定进行。

# 6 检验规则

6.1 作为生物医用材料的原料使用时，按GB/T 16886.1-2011要求，应满足本部分各项要求，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 检验时以批为单位，同类原料、同一配方和同一工艺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/T 2828.1-2012的规定进行，采用一次抽样方案。抽样方案严格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/T 2829-2002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牢固清晰的标志，内容包括生产厂的名称、地址和电话、商标、产品名称、型号、批号、净重、生产日期等标志，以及GB/T 191-2008 规定的“防尘”、“防潮”、“防晒”和“防辐射”等标志。

## 7.2 包装

β-磷酸三钙纳米粉体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。

各层包装标志应齐全，外包装上应注明GB/T 191-2008 规定的“防尘”、“防潮”、“防晒”和“防辐射”等标志。

## 7.3 包装要求

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。

# 参考文献

1. ISO 9276 (all parts), Representation of results of particle size analysis
2. ISO 11360, Nanotechnologies-Methodology for the classification and categorization of nanomaterials
3. ISO 13121, Nanotechnologies-Nanomaterial risk evaluation
4. ISO 13318 (all parts), Determination of particle size distribution by centrifugal liquid sedimentation methods
5. ISO 13320, Particle size analysis-Laser diffraction
6. ISO 13322 (all parts), Particle size analysis – Image analysis methods
7. ISO/TR 14187, Surface chemical analysis-Characterization of nanostructured materials
8. ISO/TR 15499, Biological evaluation of medical devices – Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process
9. ISO/TR 15901 (all parts), Nanotechnologies-Methodology for the classification and categorization of nanomaterials
10. ISO/TS 80004-1:2015, Nanotechnologies-Vocabulary-Part 1: Core terms
11. ISO/TS 80004-2:2015, Nanotechnologies-Vocabulary-Part 2: Nano-objects
12. ISO/TS 80004-6:2013, Nanotechnologies-Vocabulary-Part 6: Nano-object characterization
13. YY/T 0683-2008，外科植入物用β-磷酸三钙
14. YY/T 1558.3-2017，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
15. ISO 13175-3-2012，Implants for surgery - Calcium phosphates - Part 3: Hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate bone substitutes
16. GB/T 13221-2004，纳米粉末粒度分布的测定X射线小角散射法
17. GB/T 23413-2009，纳米材料晶粒尺寸及微观应变的测定 X射线衍射线宽化法
18. GB/T 30544.1-2014，纳米科技术语第1部分：核心术语
19. GB/T 30544.6-2016，纳米科技术语第6部分：纳米物体表征
20. GB/T 33715-2017，纳米技术纳米技术职业场所健康和安全指南
21. GB/T 33714-2017，纳米技术纳米颗粒尺寸测量原子力显微术
22. GB/T 35418-2017，纳米技术碳纳米管中杂质元素的测定 电感耦合等离子体质谱法
23. ISO/TS 12901-1:2012，Nanotechnologies -- Occupational risk management applied to engineered nanomaterials -- Part 1: Principles and approaches
24. ISO/TS 17200:2013，Nanotechnology -- Nanoparticles in powder form -- Characteristics and measurements
25. ISO 19007:2018，Nanotechnologies -- In vitro MTS assay for measuring the cytotoxic effect of nanoparticles
26. ISO/TS 19590:2017，Nanotechnologies -- Size distribution and concentration of inorganic nanoparticles in aqueous media via single particle inductively coupled plasma mass spectrometry,