ICS 11.040.40

C35

团 体 标 准

 T/CSBM XXXX-XXXX

生物医用羟基磷灰石纳米粉体

Hydroxyapatite 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](#_Toc37516956)

[1 范围 １](#_Toc37516957)

[2 引用标准 １](#_Toc37516958)

[3术语和定义 １](#_Toc37516959)

[3.1 羟基磷灰石hydroxyapatite １](#_Toc37516960)

[3.2 纳米物体 nano-object ２](#_Toc37516961)

[3.3 纳米尺度nanoscale ２](#_Toc37516962)

[3.4 纳米颗粒 nanoparticle ２](#_Toc37516963)

[4要求 ２](#_Toc37516964)

[4.1 命名规则 ２](#_Toc37516965)

[4.2 外观 ２](#_Toc37516966)

[4.3 粒度 ２](#_Toc37516967)

[4.4 X射线衍射分析 ２](#_Toc37516968)

[4.5红外吸收光谱 ３](#_Toc37516969)

[4.6 钙/磷原子比 ３](#_Toc37516970)

[4.7 微量元素含量 ３](#_Toc37516971)

[4.8生物学评价 ３](#_Toc37516972)

[5 试验方法 ３](#_Toc37516973)

[5.1 外观 ３](#_Toc37516974)

[5.2 粒度 ３](#_Toc37516975)

[5.3 X 射线衍射分析 ３](#_Toc37516976)

[5.4 结晶度 ４](#_Toc37516977)

[5.5 红外吸收光谱 ４](#_Toc37516978)

[5.6 钙/磷原子比的测定 ４](#_Toc37516979)

[5.7 微量元素含量 ４](#_Toc37516980)

[5.7.1砷、镉、汞、铅的测定 ４](#_Toc37516981)

[5.7.2 重金属元素总量 ４](#_Toc37516982)

[5.8生物学评价 ４](#_Toc37516983)

[6 检验规则 ４](#_Toc37516984)

[6.1 ４](#_Toc37516985)

[6.2 ５](#_Toc37516986)

[6.3 逐批检查 ５](#_Toc37516987)

[6.4 周期检查 ５](#_Toc37516988)

[7 标志、包装、运输、贮存 ５](#_Toc37516989)

[7.1 标志 ５](#_Toc37516990)

[7.2 包装 ５](#_Toc37516991)

[7.3 包装要求 ５](#_Toc37516992)

[7.4 运输和贮存 ６](#_Toc37516993)

[参考文献 7](#_Toc37516994)

#

# 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

##### 生物医用羟基磷灰石纳米粉体

# 1 范围

本标准规定了用于制备生物医学材料及其制品的羟基磷灰石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羟基磷灰石纳米粉体，该产品可用作生物复合材料的纳米无机相、羟基磷灰石生物陶瓷和生物涂层的纳米原料，也适用于作为药物载体、生物成像剂基质的羟基磷灰石纳米粒子。

# 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 羟基磷灰石hydroxyapatite

具有经验化学式Ca10(PO4)6(OH)2的化学物质，缩写为HA。羟基磷灰石纳米粉体缩写为n-HAP。

## 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，以羟基磷灰石纳米粉体缩写 n-HAP 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-HAP 80-40代表粒度大于40 nm、小于80 nm的HA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-HAP 85代表粒度不大于85 nm的混合HA纳米粉体。

## 4.2 外观

白色、无臭、无味的粉末，无肉眼可见的异物。

## 4.3 粒度

按GB/T 32269-2015规定，纳米羟基磷灰石尺寸至少有一维在100 nm以内。羟基磷灰石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.09-0432。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。羟基磷灰石相含量：大于95%。

## 4.5红外吸收光谱

应有OH-吸收峰 3573 cm-1 和 632 cm-1 及PO43-的吸收峰 1090 cm-1、 1047 cm-1、 959 cm-1、 601 cm-1 和 571 cm-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1.67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图谱与羟基磷灰石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图谱与羟基磷灰石XRD标准图谱比较。

## 5.4 结晶度

 按照GB 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中的方法进行测定。

## 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，并据此计算羟基磷灰石钙/磷原子比。

或：按照GB 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中的方法进行测定。

## 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进行测定。

或：按照GB 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中的方法进行测定。

### 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

生物医用羟基磷灰石纳米粉体应按照 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

羟基磷灰石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. 医用羟基磷灰石粉料，YY 0303一1998
14. GB 23101.1-2008，外科植入物--羟基磷灰石--第1部分: 羟基磷灰石陶瓷
15. GB/T 13221-2004，纳米粉末粒度分布的测定X射线小角散射法
16. 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
17. GB/T 30544.1-2014，纳米科技术语第1部分：核心术语
18. GB/T 30544.6-2016，纳米科技术语第6部分：纳米物体表征
19. GB/T 33715-2017，纳米技术 纳米技术职业场所健康和安全指南
20. GB/T 33714-2017，纳米技术纳米颗粒尺寸测量原子力显微术
21. 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
22. ISO 13779-1:2008, Implants for surgery -- Hydroxyapatite -- Part 1: Ceramic hydroxyapatite
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