

T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0045—2023

外科植入物用硫酸钙半水化合物

Calcium sulfate hemihydrate for surgical implants

2023 - 12 - 04 发布

2024 - 05 - 04 实施

中国生物材料学会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	2
5 技术要求	2
6 试验方法	3
7 标志、包装、运输和贮存	7
8 质量保证要求	7
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。

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。

本文件由中国生物材料学会提出。

本文件由中国生物材料学会团体标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：中国科学院化学研究所、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、北京纳通医疗科技控股有限公司、中科硅骨（东莞）医疗器械有限公司、苏州鼎安科技有限公司。

本文件主要起草人：李爱玲、邱东、梁洁、董骧、方灿良、李亚东、邓翔、李梅、朱阳光。

外科植入物用硫酸钙半水化合物

1 范围

本文件规定了外科植入物用硫酸钙半水化合物的技术要求、试验方法、标志、包装、运输和贮存、质量保证要求。

本文件适用于制备植入人体的硫酸钙骨水泥、硫酸钙自固化人工骨和生物活性复合材料等的外科植入物用硫酸钙半水化合物。

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 191 包装储运图示标志

GB/T 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 16886.14 医疗器械生物学评价 第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量

YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

中华人民共和国药典（2020年版 四部）（国家药监局 国家卫生健康委 2020年第78号）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

硫酸钙半水化合物 calcium sulfate hemihydrate

具有经验化学式 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 或 $\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CaSO}_4$ 的化合物。硫酸钙半水化合物的晶体结构特征符合国际衍射中心粉末衍射数据库（ICDD）的PDF粉末衍射卡No. 41-0224。

3.2

二水硫酸钙 calcium sulfate dihydrate

具有经验化学式 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的化合物。二水硫酸钙的晶体结构特征符合国际衍射中心粉末衍射数据库（ICDD）的PDF粉末衍射卡No. 33-0311。

3.3

无水硫酸钙 calcium sulfate anhydrite

具有经验化学式 CaSO_4 的化合物。无水硫酸钙的晶体结构特征符合国际衍射中心粉末衍射数据库（ICDD）的PDF粉末衍射卡No. 37-1496。

3.4

水化物 hydrated product

水化反应自固化形成的产物。

3.5

固化时间 set time

从材料混合开始到其力学性能（硬度或压缩强度）满足特定标准要求所需的时间。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ICDD: 国际衍射数据中心 (International Centre for Diffraction Data)

XRD: X射线衍射 (X-ray Diffraction)

5 技术要求

5.1 外观

白色固体粉末, 无肉眼可见异物及结块, 粉末均匀。

5.2 相组成与含量

5.2.1 根据定量 XRD 分析, 硫酸钙半水化合物晶体结构的 XRD 谱图应符合 ICDD 的 PDF 粉末衍射卡 No. 41-0224。杂质相除 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 或 CaSO_4 外, 应无明显的其他晶相衍射峰和非晶物质表现。

5.2.2 按 6.2 测量所得硫酸钙半水化合物的结晶相含量应不低于 98%。

5.3 钙、硫原子比

钙和硫的元素分析应与硫酸钙半水化合物的经验化学式 ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 或 $\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CaSO}_4$) 理论化学计量比相一致, 钙 (Ca)、硫 (S) 原子比应为 1.00 ± 0.05 。

5.4 元素含量

5.4.1 微量元素含量

砷、铋、镉、汞、铅、锑、铁应符合表1的规定。

表1 微量元素含量

单位为毫克每千克

微量元素	含量
砷 (As)	≤ 3
镉 (Cd)	≤ 5
汞 (Hg)	≤ 5
铅 (Pb)	< 10
砷 (As)、铋 (Bi)、镉 (Cd)、汞 (Hg)、铅 (Pb) 和锑 (Sb) 元素总量	< 10
铁 (Fe)	≤ 100

5.4.2 重金属元素总量

5.4.2.1 重金属元素总量 (以 Pb 计) 的最大允许量为 30 mg/kg。

5.4.2.2 对未以铅计的金属或氧化物, 其含量大于或等于 0.1% 时, 宜备注列出, 并附于包装中。

5.5 水化物压缩强度

水化物压缩强度应符合其技术说明书提供的指标。

5.6 固化时间

固化时间应符合其技术说明书提供的指标。

5.7 水化物降解性

应根据预期用途对水化物的降解产物进行定性和定量分析。

5.8 生物相容性

应根据外科植入物预期用途进行生物相容性评价。

6 试验方法

6.1 外观

将样品置于白色器皿中，在光线明亮处，用正常视力或矫正视力进行观察。

6.2 相组成与含量

6.2.1 测试器具

测试器具如下：

- X 射线衍射分析仪；
- 箱式电阻炉或高温烧结炉；
- 玛瑙研钵；
- 铂金或刚玉坩埚。

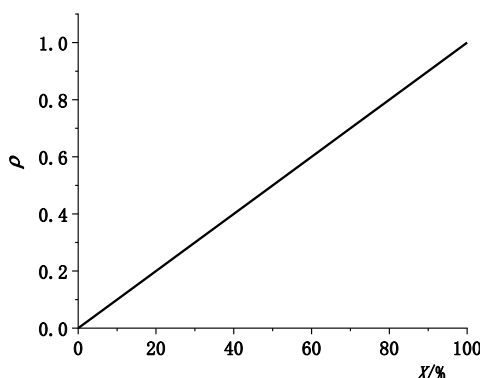
6.2.2 定标曲线建立

6.2.2.1 硫酸钙半水化合物和二水硫酸钙混合样的定标曲线：

- a) 将硫酸钙半水化合物和二水硫酸钙分别用玛瑙研钵研细；
- b) 用 X 射线衍射仪测定以上两种粉末的衍射谱（CuK α 靶、石墨单色器），扫描速度 0.2° /min，2 θ 分辨率大于 0.02°，扫描范围 2 θ : 10° ~50°，所得 XRD 谱图应分别符合 ICDD 的 PDF 粉末衍射卡 No. 41-0224 (CaSO₄ · 1/2H₂O) 和 No. 33-0311 (CaSO₄ · 2H₂O)，应无其它晶相峰和明显的非晶相峰；
- c) 准确称取上述粉体，按 CaSO₄ · 1/2H₂O 质量百分含量分别为 0%、10%、30%、50%、70%、90%和 100%配制一系列的 CaSO₄ · 2H₂O 与 CaSO₄ · 1/2H₂O 的混合标样，分别置于玛瑙研钵中小心研磨混匀；
- d) 按扫描速度 0.2° /min，扫描范围 2 θ : 10.2° ~30.2° 获得各混合标样的 XRD 谱图，显示出 CaSO₄ · 1/2H₂O 的 (4 0 0) 衍射峰 (2 θ =29.7°) 的积分面积 $I_{\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}}$ 和 CaSO₄ · 2H₂O 的 (0 2 1) 衍射峰 (2 θ =20.6°) 的积分面积 $I_{\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}}$ ，按式 (1) 分别计算各混合标样中 CaSO₄ · 1/2H₂O 的相对衍射峰强度 ρ ；

$$\rho = \frac{I_{\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}}}{I_{\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}} + I_{\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}}} \dots\dots\dots (1)$$

- e) 混合标样的 XRD 分析平行测定 3 次，分别计算获得 ρ_1 、 ρ_2 、 ρ_3 ，取算术平均值。基于线性回归法，以 CaSO₄ · 1/2H₂O 质量百分含量 X 对相对衍射峰强度 ρ 作 CaSO₄ · 2H₂O 与 CaSO₄ · 1/2H₂O 混合标样的 X - ρ 定标曲线，如图 1。

图1 X- ρ 定标曲线

6.2.2.2 硫酸钙半水化合物和无水硫酸钙混合样的定标曲线:

- 将硫酸钙半水化合物用玛瑙研钵研细；将无水硫酸钙纯粉体以 $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升温速率加热至 $800\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，保温 2 h 后，随炉冷却至室温，用玛瑙研钵研细；
- 同 6.2.2.1 b)，所得 XRD 谱图应分别符合 ICDD 的 PDF 粉末衍射卡 No. 41-0224 ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) 和 No. 37-1496 (CaSO_4)，应无其它晶相峰和明显的非晶相峰；
- 同 6.2.2.1 c) 配制一系列的 CaSO_4 与 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的混合标样；
- 同 6.2.2.1 d) 获得各混合标样的 XRD 谱图，显示出 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的 (4 0 0) 衍射峰 ($2\theta=29.7^{\circ}$) 的积分面积 $I_{\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}}$ ， CaSO_4 的 (0 2 0) 衍射峰 ($2\theta=25.4^{\circ}$) 的积分面积 I_{CaSO_4} ，按式 (2) 计算各混合标样中 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的相对衍射峰强度 ρ ；

$$\rho = \frac{I_{\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}}}{I_{\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}} + I_{\text{CaSO}_4}} \dots \dots \dots (2)$$

- 同 6.2.2.1 e)，以 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 质量百分含量 X 对相对衍射峰强度 ρ 作 CaSO_4 与 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 混合标样的 X - ρ 定标曲线，如图 1。

6.2.3 测定程序

6.2.3.1 取 6 g 样品用玛瑙研钵研细，按 6.2.2 测定样品的 XRD 谱图，谱图中主相的衍射峰应符合 ICDD 的 PDF 粉末衍射卡 No. 41-0224 ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)。杂质相除 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 或 CaSO_4 外，应无明显的其他晶相衍射峰和非晶相衍射峰存在；

6.2.3.2 样品分三次检测，样品中 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 含量测试：按扫描速度 $0.2^{\circ}/\text{min}$ ， 2θ 分辨率大于 0.02° ，扫描范围 2θ ： $8.5^{\circ} \sim 30.2^{\circ}$ 获得样品的 XRD 谱图。使用 X 射线衍射仪的操作软件去除干扰背景，给出 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的 (4 0 0) 衍射峰 ($2\theta=29.7^{\circ}$) 的积分面积 $I_{\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}}$ 和 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的 (0 2 1) 衍射峰 ($2\theta=20.6^{\circ}$) 的积分面积 $I_{\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}}$ 或 CaSO_4 的 (0 2 0) 衍射峰 ($2\theta=25.4^{\circ}$) 的积分面积 I_{CaSO_4} ，分别计算 ρ_1 、 ρ_2 、 ρ_3 ，取算术平均值，并带入 X - ρ 定标曲线中得出 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的质量百分含量 X ；

6.2.3.3 给出 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的 (4 0 0) 衍射峰 ($2\theta=29.7^{\circ}$) 的积分面积 $I_{\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}}$ 和 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的 (0 2 1) 衍射峰 ($2\theta=20.6^{\circ}$) 的积分面积 $I_{\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}}$ 和 CaSO_4 的 (0 2 0) 衍射峰 ($2\theta=25.4^{\circ}$) 的积分面积 I_{CaSO_4} ，分别带入 (1) 式和 (2) 式计算出混合标样中 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 相较 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 混合相的相对衍射峰强度 ρ_1 和混合标样中 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 相较 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 和 CaSO_4 混合相的相对衍射峰强度 ρ_2 ，并根据对应 X - ρ 定标曲线中得出 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 相较 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的质量百分含量 X_1 和 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 相较 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 和 CaSO_4 的质量百分含量 X_2 ， $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 在混合物中的质量百分含量 X 按式 (3) 计算。

$$X = \frac{X_1 \times X_2}{X_1 + X_2 - X_1 \times X_2} \dots \dots \dots (3)$$

6.3 钙、硫原子比

用50mL2%稀硝酸溶解供试硫酸钙半水化合物样品约10mg，钙、硫元素含量按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则中0411的电感耦合等离子体发射原子光谱法进行测定，相应的原子数量比由二者的含量计算而得。

6.4 元素含量

6.4.1 微量元素含量

用50mL2%稀硝酸溶解供试硫酸钙半水化合物样品约10mg，按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则中0411的电感耦合等离子体发射原子光谱法进行测定。

6.4.2 重金属元素总量

用50mL2%稀硝酸溶解供试硫酸钙半水化合物样品约10mg，按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则中0821的重金属检查法进行测定。

6.5 化物压缩强度

6.5.1 测试器具

测试器具如下：

- 恒温恒湿箱；
- 由不锈钢制成的模具、端板、脱模杆和C型夹或能将模具和端板夹在一起的其它装置，或能制成高度为（12.0±0.1）mm，直径为（6.0±0.1）mm的圆柱体试样的其它装置；
- 240目金刚砂纸；
- 一块平板；
- 脱模剂；
- 用于混合水化物的容器；
- 能施加并测量至少4kN压力的试验机，有记录负载与十字头位移关系的装置；
- 数显卡尺，精度0.01mm。

6.5.2 试验条件

试验开始前，混合容器及实验设备在（37±0.5）℃下至少保持2h，试验在（37±0.5）℃下进行。

6.5.3 试验步骤

按以下步骤进行试验：

- a) 如需要，模具内表面及两块板向内表面可涂抹少许脱模剂；
- b) 将模具置于一块端板上；
- c) 把已称量的硫酸钙半水化合物倒入容器中，按照生产厂说明书加入所需量的去离子水，混合搅拌均匀成面团状水化物。
- d) 在120s内，将面团状水化物填入模具各孔，稍有过量，然后将第二块端板放在模具上方；
- e) 将端板与模具用C型夹压在一起，约2h后，移开夹具及端板；

- f) 将模具的两个端面贴在下衬金刚砂的平板上来回打磨，以磨平模具内水化物各个圆柱体的两个端面。用脱模杆将水化物圆柱体从模具中脱出。最终获得至少 5 个高度为 (12.0 ± 0.1) mm，直径为 (6.0 ± 0.1) mm 的圆柱体试样；
- g) 试样在温度为 (37 ± 0.5) °C、相对湿度 $\geq 90\%$ 的环境中放置 24h，然后进行压缩强度测定；
- h) 用数显卡尺测量每个圆柱体试样垂直于中心轴的至少三个截面的直径，取平均直径计算试样的横截面积；将试样放在试验机样品台上。开动试验机在 $0.05 \text{ mm/min} \sim 2 \text{ mm/min}$ 的范围内用恒定的压缩速率测量样品的应力-应变曲线，当试样断裂时停机；
- i) 对每个试样重复 g) 操作。

6.5.4 结果判定

6.5.4.1 对每个试样，记录断裂前所施加的最大应力，即得水化物压缩强度 σ ，按式 (4) 计算。

$$\sigma = \frac{F}{A} \dots\dots\dots (4)$$

式中：

σ ——水化物压缩强度，单位为帕斯卡 (Pa)；

F ——最大压力，单位为牛 (N)；

A ——横截面积，单位为平方米 (m^2)。

6.5.4.2 判断标准：

- a) 若 5 个试样中，至少有 4 个试样的压缩强度符合其技术说明书提供的指标要求，则进一步计算得到该 5 个试样的平均压缩强度和标准偏差，如仍符合其技术说明书提供的指标要求，则该产品合格；
- b) 若仅 3 个试样符合要求，则需重新试验 5 个试样，若这 5 个新试样满足 a) 中规定的要求，则该产品合格，否则该产品不合格。

6.6 固化时间

6.6.1 试验器具

试验用针入度计应符合下列要求：

——杆及针的总重量为 $300 \text{ g} \pm 1 \text{ g}$ ；

——刻度尺：刻度精度为 0.1 mm ；

——洁净、干燥的环形模具：由耐腐蚀、不吸水材料制成；

——方形玻璃底板： $100 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$ ；

——维氏针：针尖部为平坦的圆形，截面直径为 $(2 \pm 0.1) \text{ mm}$ ；

——环形模具：满足 6.6.3 的测试需求。

6.6.2 试验环境

试验应于 (23 ± 2) °C，相对湿度 $(50 \pm 10)\%$ 的环境下进行。试验前，试验设备及材料均应放于试验环境中 $5 \text{ h} \sim 6 \text{ h}$ 。

6.6.3 试验步骤

当针接触玻璃底板时，调整针入度计的刻度尺，使针接触底板时读数为 0。按 6.5.3 c) 调和材料，倒入环形模具中至微溢，刮平表面。待调和物开始凝固时，放下针，直至接触调和物表面，然后轻轻松开针，让其在自重下针入混合物中。每隔 15 s 重复此操作，每次针入后将针擦净，并移动试样，使各针

入部位至少相距5 mm，以防同一部位针入两次。针入部位与模具边缘也至少相距5 mm。从调和结束后开始计时，直到压痕不再出现的时间即为固化时间。

6.6.4 结果判定

测试3次，若3次试验结果都符合产品技术说明书提供的指标，则判定为合格。

6.7 水化物降解性

按照GB/T 16886.14规定的方法进行。

6.8 生物相容性

根据硫酸钙半水化合物的预期用途，按照GB/T 16886.1的要求进行生物学评价。

7 标志、包装、运输和贮存

7.1 标志

产品的包装物上至少应有下列标志：

- 生产厂商的名称、地址、电话；
- 产品名称、商标、型号；
- 批号；
- 净重；
- 生产日期。

7.2 包装

7.2.1 产品应该包装在密闭、防潮的容器中。容器材料应无毒，不污染和影响产品的性能，包装容器应具有正常搬运或贮存期间不损坏、不破裂的性能。

7.2.2 包装上标志齐全，外包装上应注明符合GB/T 191规定的“防潮”“防震”“远离有害物”质等字样或标志。

7.2.3 每个包装应附检验合格证和使用说明书，使用说明书应按照国家有关规定进行编写，还应包括以下内容：

- 产品的用途；
- 产品的性能；
- 注意事项。

7.3 运输和贮存

7.3.1 运输时应避免受潮，合理装卸并小心轻放。

7.3.2 产品应贮存于清洁、干燥、无有害物质的室内。

8 质量保证要求

制造商应有相应的质量保证体系，应符合YY/T 0287的要求。

参 考 文 献

- [1] T/CSBM 0027—2022 外科植入物用 α -磷酸三钙
- [2] 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
- [3] GB 1886.6—2016 食品安全国家标准 食品添加剂 硫酸钙
- [4] JY/T 0587—2020 多晶体X射线衍射方法通则
- [5] ASTM F2224-2009(R2014) Standard Specification for High Purity Calcium Sulfate Hemihydrate or Dihydrate for Surgical Implants
-