



团 体 标 准

T/CAMDI 006—2023

增材制造磷酸钙生物陶瓷骨修复材料

Additive Manufacturing Calcium Phosphate Bioceramic Bone Repairing
Materials

(征求意见稿)

2023-××-××发布

2023-××-××实施

中国医疗器械行业协会 发布

目次

前 言.....	II
引 言.....	III
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 产品设计.....	2
5 验证.....	3
6 材料要求.....	3
7 产品要求.....	3
8 试验方法.....	4
9 质量控制.....	6
10 包装、标签及产品说明书.....	6
附录 A（资料性附录）	7
参考文献.....	9

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。

本文件由中国医疗器械行业协会增材制造医疗器械专业委员会提出并归口。

本文件起草单位：XXX

本文件主要起草人：XXX

本文件指导专家：XXX

本文件首次发布于2023年

增材制造医疗器械专委会

引 言

磷酸钙生物陶瓷具有良好的生物相容性和一定的力学性能，其中羟基磷灰石、 β -磷酸三钙以及二者形成的双相陶瓷骨修复材料已在临床上得到广泛应用。与传统制造工艺相比，增材制造技术可实现生物陶瓷支架孔隙结构的精准控制，改善骨修复效果。

然而，用于增材制造的磷酸钙生物陶瓷在原材料要求、产品设计、成型方式、检测方法等方面与传统工艺制备的磷酸钙生物陶瓷存在较大差异。因此，建立相应标准有利于推动增材制造生物陶瓷骨修复材料的产业发展和临床的安全有效应用。

本文件描述的增材制造磷酸钙生物陶瓷骨修复材料主要适用于骨缺损、骨不连和骨融合等临床应用场景。

增材制造磷酸钙生物陶瓷骨修复材料

1 范围

本文件规定了增材制造磷酸钙生物陶瓷骨修复材料的术语和定义、产品设计、验证、材料要求、产品要求、试验方法、质量控制、包装、标签及产品说明书。

本文件适用于以羟基磷灰石、 β -磷酸三钙或二者的复合物为原材料，通过增材制造技术生产的磷酸钙生物陶瓷骨修复材料。

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 1871.1 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 磷矿石和磷精矿中氧化钙含量的测定 溶剂法
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 23101.3 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 23101.6 外科植入物 羟基磷灰石 第6部分：粉末
GB/T 35351 增材制造 术语
GB/T 41672 外科植入物 骨诱导磷酸钙生物陶瓷
GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
YY/T 0640 无源外科植入物 通用要求
YY/T 0683 外科植入物用 β -磷酸三钙
YY/T 1558.3 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
YY/T 1716 组织工程医疗器械产品 陶瓷和矿物质支架的表征
中华人民共和国药典 2020 年版 四部

3 术语和定义

GB/T 35351 和 YY/T 1716 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

原材料 raw material

用于制备磷酸钙生物陶瓷的基本原料，本标准指羟基磷灰石（HA）粉末、 β -磷酸三钙（ β -TCP）粉末及二者复合的双相磷酸钙陶瓷（BCP）粉末。

3.2

素坯 green body

磷酸钙生物陶瓷粉末经增材制造技术制备的具有一定形状、尺寸和力学强度的坯体，成分包括磷酸钙生物陶瓷粉末和加工助剂。

3.3

增材制造磷酸钙生物陶瓷骨修复材料 additive manufacturing calcium phosphate bioceramic bone repairing materials

以磷酸钙生物陶瓷粉末（HA、 β -TCP、BCP）为原材料，通过增材制造方式成型，然后经清洗、烧结等一系列工艺制备而成的生物陶瓷骨修复产品。

3.4

宏孔 macropore

尺寸大于 $100\ \mu\text{m}$ 的孔。

[来源：YY/T 1716-2020, 定义 3.3]

3.5

总孔隙率 total porosity

孔隙总量占陶瓷产品总体积的比例。

[来源：改写于 GB/T 41672-2022, 定义 3.9]

4 产品设计

产品设计流程如图 1 所示：

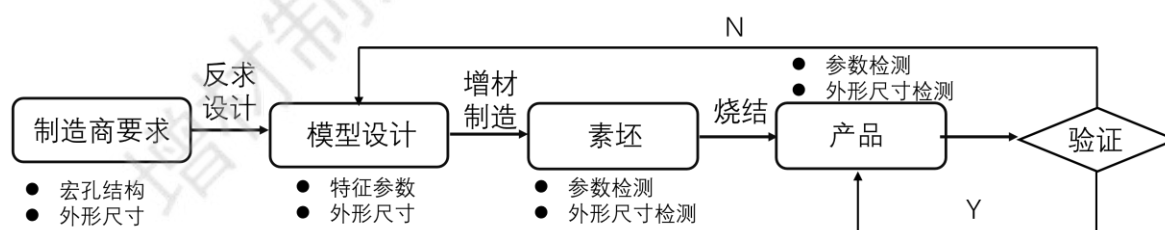


图 1 产品设计流程图

4.1 宏孔结构设计

利用计算机软件设计增材制造磷酸钙生物陶瓷骨修复材料的宏孔结构单元，包括但不限于宏孔形状和尺寸，宏孔结构应根据制造商要求进行反求设计。设计模型中应描述宏孔结构特征参数，该特征参数应能反应宏孔结构特点且容易测量，若烧结后特征参数不符合要求，应对三维模型进行优化，直至符合要求。参见附录 A 图 1 的示例。

4.2 外形设计

利用计算机软件构建三维模型，模型尺寸应根据素坯烧结后收缩率和产品尺寸要求进行反求设计。若产品烧结后尺寸不符合要求，应对三维模型进行优化，直至符合要求。制造商应规定产品尺寸及其公差范围。

5 验证

5.1 增材制造设备及软件验证

制造商应对增材制造设备及软件进行验证。

5.2 成型精度验证

制造商应规定素坯宏孔孔径尺寸允差和外形尺寸允差。应对增材制造成型主要工艺参数进行验证，对打印完成后的素坯与原始设计的三维数据对比，结果需满足规定的尺寸，除了满足尺寸要求，还应考虑素坯的开裂情况，若成型后的素坯存在开裂，应通过调整工艺参数或更换加工助剂解决。参见附录 A 图 2 原始三维模型示例和图 3 的素坯示例。

5.3 烧结工艺验证

制造商应规定产品尺寸和允差，对烧结工艺进行验证。应对加工助剂引入的元素应进行残留分析，对烧结完成后的产品进行钙磷比、晶相、红外检测，明确加工助剂对于产品的影响。

6 材料要求

6.1 原材料要求

增材制造磷酸钙生物陶瓷骨修复材料的原材料应优先选用国家标准、国际标准、行业标准、团体标准规定的外科植入物原材料。HA 粉末的各项技术指标应符合 GB 23101.6 中的规定， β -TCP 粉末的各项技术指标应符合 YY/T 0683 中的规定。BCP 粉末应标明两种组分的含量比例，除了满足以上要求外，原材料粉末应满足增材制造具体加工工艺和产品质量控制的要求。

6.2 加工助剂要求

加工助剂（光敏树脂、粘结剂等）应进行灰分测试，并对灰分进行元素分析。若加工助剂内含钙磷元素，对最终产品性能可能会产生影响，应要对这种影响进行评价。

7 产品要求

7.1 外观

增材制造磷酸钙生物陶瓷骨修复材料应无肉眼可见的杂色物，表面应无明显缺陷和裂纹。

7.2 晶相定性及定量

单相磷酸钙生物陶瓷组分含量应不低于结晶相标称值的 95%；双相磷酸钙陶瓷中 HA 和 β -TCP 总含量不低于 95%，且两种晶相含量绝对值公差应为 $\pm 5\%$ 。

7.3 钙磷比

单相 HA 应为 1.65~1.82，单相 β -TCP 应为 1.47~1.53，双相陶瓷应为 1.50~1.67。

7.4 加工助剂残留量

产品制备过程中若使用了加工助剂，应建立加工助剂残留量的要求。

7.5 总孔隙率

需对产品总孔隙率进行测试，建立并规定产品的孔隙率允差。

7.6 宏孔孔径

需对产品进行宏孔孔径测试，建立并规定产品的宏孔孔径允差。

7.7 标准件的抗压强度

应 ≥ 1.5 MPa。

7.8 微量元素极限含量

$As \leq 3$ mg/kg, $Cd \leq 5$ mg/kg, $Hg \leq 5$ mg/kg, $Pb \leq 30$ mg/kg。

7.9 重金属元素总量（以铅计）

应 ≤ 50 mg/kg。

7.10 pH 值

浸提液 pH 变化不应超过初始值的 0.3。

7.11 细菌内毒素

应 ≤ 20 EU/件。

7.12 无菌

产品应无菌。

7.13 生物相容性

产品生物学评价应符合 GB/T 16886.1 的规定，结果应表明无不可接受的生物学危害。

8 试验方法

8.1 外观

将样品放在白色容器中，在正常视力或矫正视力下检查产品，结果应符合 7.1 的要求。

8.2 晶相定性及定量

按照 GB/T23101.3 的 X 射线衍射法，或者经过验证的其他方法，结果应符合 7.2 的要求。

8.3 钙磷比

按照 GB/T 1871.1 测定磷含量，按照 GB/T 1871.4 测定钙含量。并据此计算钙(Ca)，磷(P)原子比，结果应符合 7.3 的要求。

注：也可使用 GB/T 23101.3 中规定的方法进行。

8.4 加工助剂残留

根据使用的加工助剂特点进行残留测试，可采用红外、热重或其它适用的方法检测，结果应符合 7.4 的要求。

8.5 总孔隙率

可采用 GB/T 41672 中的密度法进行测试，或采用 CT 或其它适用的方法检测，结果应符合 7.5 的要求。

8.6 宏孔孔径

可采用 YY/T 1558.3 描述的随机选取某一孔横截面的扫描电镜照片中测量特征孔的直径，如适用，也可采用光学显微镜方法进行检测，结果应符合 7.6 的要求。

8.7 标准件的抗压强度

抗压强度测试采用相同原材料、相同孔结构、相同工艺制造的标准件。标准件建议采用 0° 和 90° 两种打印方向制备出长 (10 ± 1) mm，宽 (10 ± 1) mm，高 $(10 \sim 15)$ mm 的块状样品或直径 (10 ± 1) mm，高 $(10 \sim 15)$ mm 的圆柱体样品，抗压强度测试时，采用平行于打印方向摆放。或者用固定打印方向制备出 (10 ± 1) mm 的正方体，抗压强度测试时，分别采用平行和垂直于打印方向摆放。对每种样品分别测试 5 个，计算每个样品受力面的面积，记做 S，将试样放置在材料试验机下压板的中心位置，以 (0.50 ± 0.05) mm/min 的加载速度施加负荷，直至样品破坏。记录样品破坏时的最大负荷值记为 P，按照以下公式计算抗压强度 R：

$$R=P/S$$

每一个样品的计算结果均符合 7.7 的要求。

8.8 微量元素极限含量

微量元素极限含量按照《中华人民共和国药典》(2020 版)四部通则“0411 电感耦合等离子体发射原子光谱法”检测，结果应符合 7.8 的要求。

8.9 重金属总量（以铅计）

按照《中华人民共和国药典》(2020 版)四部通则“0821 重金属检查法”进行检测，结果应符合 7.9 的要求。

8.10 pH 值

按照 GB/T 41672 中的方法，将 3 份样品放置于 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 和 $\text{pH}=7.3 \pm 0.1$ 的三羟甲基氨基甲烷 (TRIS) 缓冲液中，载于转速 200 r/min 的摇床，时间分别为 0h、24 h、48 h 和 72 h。在浸泡 0 h、24 h、48 h 和 72 h 后，轻轻倒出液体，混匀，通过 pH 计读数检测结果应符合 7.10 的规定。

8.11 细菌内毒素

按照《中华人民共和国药典》（2020 版）四部通则“1143 细菌内毒素检查法 凝胶法”检测，结果应符合 7.11 的要求。

8.12 无菌

按照《中华人民共和国药典》（2020 版）四部通则“1101 无菌检查法 直接接种法”检测，结果应符合 7.12 的要求。

8.13 生物相容性

按照 GB/T 16886.1 中对于长期植入医疗器械（接触部位是组织/骨）对应的评价项目进行，结果应符合 7.13 的要求。

9 质量控制

应符合 GB/T 42061 中的规定。

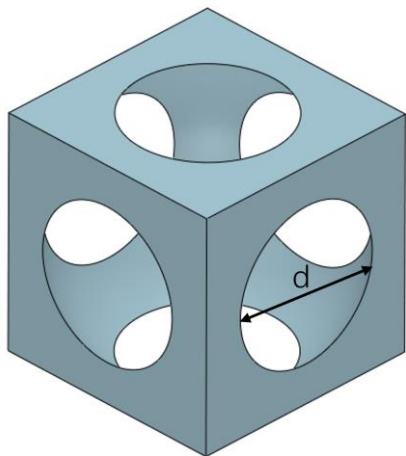
10 包装、标签及产品说明书

应符合 YY/T 0640 中的规定。

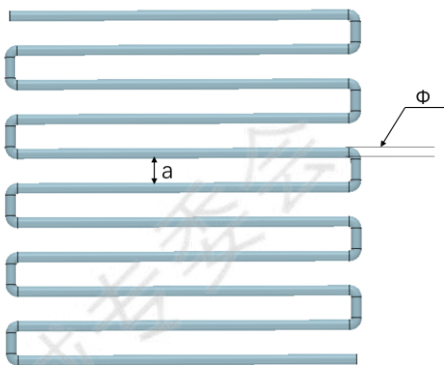
附录 A

(资料性)

增材制造磷酸钙生物陶瓷的宏孔结构单元、外形设计及素坯



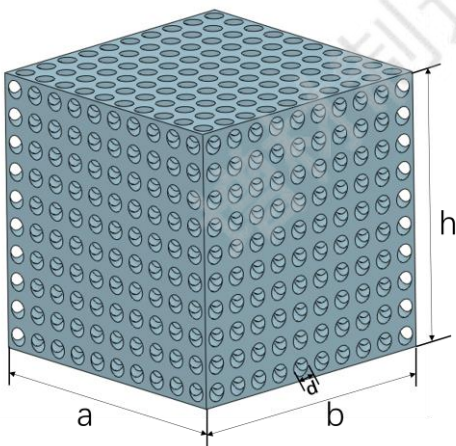
示例 1



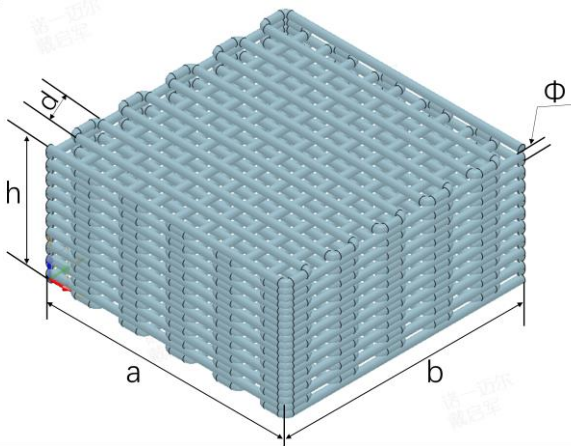
示例 2

注：1、示例 1 中的 d 代表设计的宏孔直径
2、示例 2 中的 a 代表设计的丝间距， Φ 代表丝径

图 1 设计的宏孔结构单元示意图



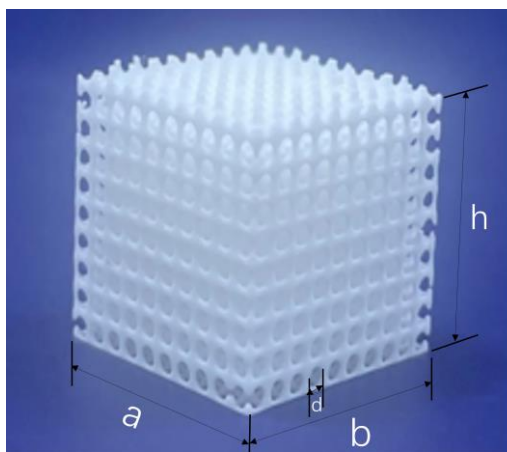
示例 1



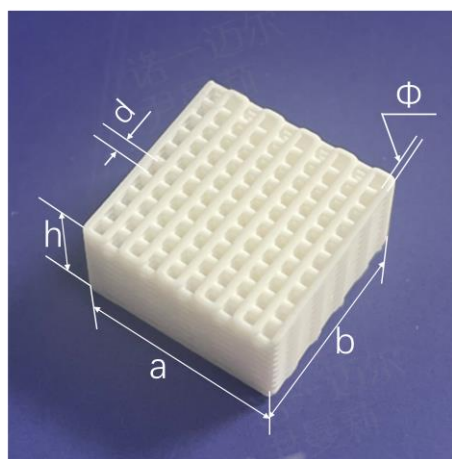
示例 2

注：1、示例 1 中的 a 、 b 和 h 分别代表设计的三维长方体模型的长、宽和高， d 代表宏孔直径
2、示例 2 中的 a 、 b 和 h 分别代表设计的三维长方体模型的长、宽和高， d 代表丝间距， Φ 代表丝径

图 2 构建的产品外形三维模型示意图



素坯示例 1



素坯示例 2

- 注：1、示例 1 中的 a 、 b 和 h 分别代表素坯的长、宽和高， d 代表素坯宏孔直径
 2、示例 2 中的 a 、 b 和 h 分别代表素坯的长、宽和高， d 代表丝间距， Φ 代表丝径

图 3 素坯图片

参 考 文 献

- [1] GB 23101.3 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
- [2] T /CSBM 0009-2021 生物医用 β -磷酸三钙纳米粉体
- [3] Collins M N, Ren G, Young K, et al. Scaffold Fabrication Technologies and Structure/Function Properties in Bone Tissue Engineering[J]. Advanced Functional Materials. 2021, Vol. 31(21): 2010609.
- [4] Bose S, Vahabzadeh S, Bandyopadhyay A. Bone tissue engineering using 3D printing[J]. Materials Today. 2013, Vol. 16(12): 496-504.
- [5] 邵惠锋, 贺永, 傅建中. 增材制造可降解人工骨的研究进展——从外形定制到性能定制[J]. 浙江大学学报: 工学版, 2018, 52(6): 23.
- [6] Koons G L, Diba M, Mikos A G. Materials design for bone-tissue engineering[J]. Nature Reviews Materials, 2020, 5(Suppl. 2).
- [7] Zhu Z, Ng D W H, Park H S, et al. 3D-printed multifunctional materials enabled by artificial-intelligence-assisted fabrication technologies[J]. Nature Reviews Materials, 2020, 6(1).
- [8] Zhang Y, Zhang F, Yan Z, et al. Printing, folding and assembly methods for forming 3D mesostructures in advanced materials[J]. Nature Reviews Materials, 2017, 2(4):17019.
- [9] Lim H K, Hong S J, Byeon S J, et al. 3D-Printed Ceramic Bone Scaffolds with Variable Pore Architectures[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(18).
- [10] Ravor J, Thangavel M, Elsen S R. Comprehensive Review on Design and Manufacturing of Bio-scaffolds for Bone Reconstruction. ACS Appl Bio Mater. 2021 Dec 20;4(12):8129-8158.