



651

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1447—2016/ISO 23317:2012

外科植入物 植入材料磷灰石 形成能力的体外评估

Implants for surgery—In vitro evaluation for apatite-forming
ability of implant materials

(ISO 23317:2012, IDT)

2016-01-26 发布

2017-01-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布



中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
外科植入物 植入材料磷灰石
形成能力的体外评估
YY/T 1447—2016/ISO 23317:2012

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 28 千字
2017 年 1 月第一版 2017 年 1 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-31103 定价 24.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用翻译法等同采用 ISO 23317:2012《外科植入物 植入材料磷灰石形成能力的体外评估》。为便于使用,本标准做了下列编辑性修改:

- 按照汉语习惯对一些编排格式进行了修改;
- 将一些适用于国际标准的表述改为适用于我国标准的表述;
- 将第 2 章“规范性引用文件”中已转化为国标和行标的标准用国标和行标代替。

与本标准中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下:

- GB 6682—2008 分析实验室用水规格和试验方法(ISO 3696:1987,MOD);
- YY/T 0640—2008 无源外科植入物 通用要求(ISO 14630:2005, IDT)。

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这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会骨科植入物分技术委员会(SAC/TC 110/SC 1)归口。

本标准起草单位:国家食品药品监督管理局天津医疗器械质量监督检验中心、上海贝奥路生物材料有限公司。

本标准主要起草人:姜熙、景明、卢建熙、卢霄、林开利。

引 言

研究表明,各种不同材料通过磷灰石层与活体骨连接。在无细胞和蛋白质而仅有与人体血浆相同离子浓度的模拟体液(SBF)中,材料表面能形成磷灰石层,而该条件下形成的磷灰石与骨矿化物的组成和结构非常相似。

在 SBF 溶液中评估植入材料上的磷灰石形成能力,对在动物试验前评估材料的体内骨连接能力非常有意义。当生物活性材料植入体内后,在其表面会形成富含 Ca 和 P 的薄层。材料从而通过该磷灰石层与活体组织之间形成无明显边界的连接。研究证实,当材料浸泡于 SBF 中时,在该材料表面同样能形成这种磷灰石层,其组成和结构与骨矿化物非常相似。随着材料的生物活性增加,其表面短期内形成的磷灰石也随之增加。磷灰石层可通过薄膜 X 射线衍射光谱仪和(或)扫描电子显微镜检测。

在 SBF 中形成的磷灰石也可与下列形式的骨磷灰石相似:

- 缺钙型磷灰石;
- 低钙/磷原子比的磷灰石;
- 含有诸如 Mg^{2+} 、 Na^{+} 、 Cl^{-} 、 HCO_3^{-} 杂质;
- 低结晶度。

注 1: 由于磷灰石具有生物活性,因此材料表面在体内形成的磷灰石有助于材料与活体骨的连接。在体外通过 SBF 溶液浸泡,材料表面也能形成与体内相同的磷灰石沉积。例如,Bioglass、 $CaO-SiO_2$ 玻璃、 $Na_2O-CaO-SiO_2$ 玻璃、Cerabone A-W、Ceravital 型玻璃陶瓷、羟基磷灰石陶瓷及碱热处理钛金属表面在体内均能形成钙化,这与其在体外 SBF 中形成的钙化有一定的相关性。但是,在体内材料表面不形成磷灰石并不意味着没有很好骨连接作用。有报道称,一些可吸收材料如 β -磷酸三钙 $Ca_3(PO_4)_2$ 和碳酸钙,其表面不形成磷灰石层却也能连接到活体骨上。

注 2: 有报道称,在不同组成的 $Na_2O-CaO-SiO_2$ 玻璃植入家兔骨缺损后,材料成骨能力与在体外 SBF 中磷灰石形成能力有着相关性。

外科植入物 植入材料磷灰石 形成能力的体外评估

1 范围

本标准规定了在模拟体液(SBF)中材料表面形成的磷灰石的检测方法。

2 规范性引用文件

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。

ISO 3696:1987 分析实验室用水规格和试验方法(Water for analytical laboratory use—Specification and test methods)

ISO 14630 无源外科植入物 通用要求(Non-active surgical implants—General requirements)

3 术语和定义

ISO 14630 界定的以及下列术语和定义适用于本标准。

3.1

磷灰石 apatite

磷酸钙类,包括骨矿化物以及构成骨骼和牙齿的主要无机成分,类似于羟基磷灰石 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ 。

注:骨矿化物也含有诸如 CO_3^{2-} 、 F^- 、 Na^+ 和 Mg^{2+} 等离子。

3.2

磷灰石形成能力 apatite-forming ability

材料表面形成磷灰石的能力。

3.3

生物活性 bioactivity

在材料界面引发特定生物反应,使得组织和材料形成连接的特性。

3.4

诱导期 induction period

样品浸入模拟体液后检测材料表面形成磷灰石的时间。

3.5

模拟体液 simulated body fluid (SBF)

与人体血浆组成相似而不含有机成分的无机溶液。

3.6

评估磷灰石形成能力的标准玻璃 standard glass for evaluating apatite-forming ability

在 SBF 中和植入动物体内显示特定的磷灰石形成能力、具有特定化学组成的标准玻璃。

3.7

薄膜 X 射线衍射光谱法 thin film X-ray diffraction spectrometry (TF - XRD)

通过 X 射线与材料表面形成较小的人射角而获得衍射图谱,检测材料表面薄层中矿物质的方法。

4 仪器

4.1 电子天平,测量精度为 ± 1 mg。

4.2 配有磁力搅拌的水浴,保持溶液温度在 $(36.5 \pm 2)^\circ\text{C}$ 范围,测量温度的精度为 0.2°C 。

4.3 pH 计,测量溶液 pH 值的精度为 ± 0.01 。

4.4 温度计,测量溶液温度的精度为 $\pm 0.1^\circ\text{C}$ 。

4.5 薄膜 X 射线衍射光谱仪(TF-XRD),能够检测材料表面薄层中形成的磷灰石。

4.6 扫描电子显微镜(SEM),在达到 10 000 倍的放大倍数下,观测材料平整表面形成的磷灰石颗粒和(或)磷灰石层。

5 检测样品

5.1 样品形状和尺寸

本标准适用于取自植入部分和器械的任何形状和尺寸的样品。然而,由于评估材料的生物活性是通过 TF-XRD 和(或)SEM 技术来确认材料表面磷灰石的形成,因此推荐使用圆形或矩形片状样品。推荐的样品尺寸见图 1。

单位为毫米

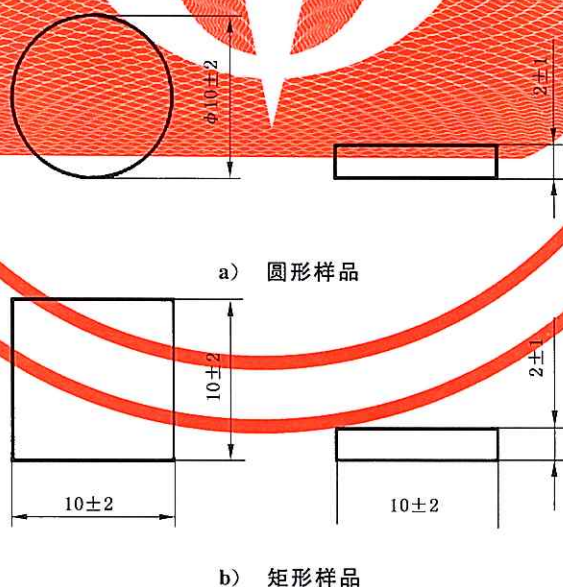


图 1 推荐的样品尺寸

5.2 样品制备

5.2.1 概述

本标准允许有几种不同的样品制备方法。必要时应通过机加工方式改变植入物原有的形状。

5.2.2 基本加工过程

以图 1b)所示矩形薄片样品为例。样品应使用粒度 120~400 的金刚石砂轮打磨,打磨深度和速度等条件应根据材料情况而定。水溶性材料(如生物活性标准玻璃)应在无水条件下进行加工。

凡是能满足磷灰石形成能力检测的常规加工方法均可使用。

6 模拟体液

6.1 概述

SBF 应使用表 1 中规定的组成及浓度。

表 1 SBF 和人造血浆的离子浓度

离子	浓度(mmol/L)	
	模拟体液(pH 7.40)	血浆(pH 7.2~7.4)
Na^+	142.0	142.0
K^+	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5
Cl^-	147.8	103.0
HCO_3^-	4.2	27.0
HPO_4^{2-}	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5

注 1: 目前已发现,在表 1 规定的 SBF 溶液中的体外磷灰石形成能力与体内成骨性能具有一定相关性。

注 2: 有文献还报道了其他几种 SBF 配方。

6.2 配制 SBF 的试剂

以下粉末类试剂级化学物质应存放在干燥器中。配制 SBF 的水应符合 ISO 3696 规定的 2 级标准。

- 6.2.1 氯化钠(NaCl)
- 6.2.2 碳酸氢钠(NaHCO_3)
- 6.2.3 氯化钾(KCl)
- 6.2.4 三水磷酸氢二钾($\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)
- 6.2.5 六水氯化镁($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)
- 6.2.6 盐酸溶液 $c(\text{HCl})=1 \text{ mol/L}$
- 6.2.7 氯化钙(CaCl_2)或二水氯化钙($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
- 6.2.8 硫酸钠(Na_2SO_4)
- 6.2.9 三羟甲基氨基甲烷(TRIS)[$(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$]

6.3 SBF 的配制

6.3.1 概述

由于 SBF 对磷灰石过饱和,所以配制方法不当会导致溶液中磷灰石均匀析出。

在配制过程中应保持溶液无色、透明,容器表面无析出。一旦产生析出,须倒去溶液,洗净容器,重新配制。

表 2 按溶解顺序列出了配制 1 L SBF 所需的试剂。

表 2 配制 1L SBF 添加试剂的顺序、试剂量、称量容器、纯度以及相对分子质量

顺序	试剂	试剂量 ^a	称量容器	纯度 ^b	相对分子质量
1	6.2.1	8.035 g	称量纸	99.5%	58.443 0
2	6.2.2	0.355 g	称量纸	99.5%	84.006 8
3	6.2.3	0.225 g	称量瓶	99.5%	74.551 5
4	6.2.4	0.231 g	称量瓶	99.0%	228.222 0
5	6.2.5	0.311 g	称量瓶	98.0%	203.303 4
6	6.2.6	39 mL	量筒	—	—
7	6.2.7 ^c	0.292 g	称量瓶	95.0%	110.984 8
8	6.2.8	0.072 g	称量瓶	99.0%	142.042 8
9	6.2.9	6.118 g	称量纸	99.0%	121.135 6
10	6.2.10	0 mL~5 mL	滴管	—	—
^a 试剂量取决于其纯度。 ^b 表中列出的纯度是绝大多数国家均可获得的典型试剂纯度。 ^c 如果使用二水氯化钙,应注意其相对分子质量与氯化钙不同: 质量:0.371g; 纯度:99.0%; 相对分子质量:147.015 2。					

6.3.2 第 1 步

在 1 L 的塑料烧杯中加入 700 mL 离子交换蒸馏水和一个搅拌转子,用蒸发皿或塑料薄膜覆盖杯口,将其放置在磁力搅拌器上的水浴(4.2)中,同时搅拌加热至 $(36.5 \pm 1.5) ^\circ\text{C}$ 。附录 A 给出了配制 SBF 的装置示意图。

6.3.3 第 2 步

按照表 2 给出的顺序在 $(36.5 \pm 1.5) ^\circ\text{C}$ 恒温下溶解试剂,同时应注意以下事项:

- 配制 SBF 溶液避免使用玻璃容器,推荐使用表面光滑且无划痕的塑料容器,因为磷灰石会在玻璃容器表面或塑料容器的划痕上成核。
- 只有当前一种试剂完全溶解之后,才能溶解下一种试剂。
- 由于氯化钙/二水氯化钙通常以小颗粒形式存在,并且对磷灰石析出影响很大。所以氯化钙/二水氯化钙应一颗一颗地缓慢溶解。
- 量筒量取 1 mol/L 盐酸溶液前应使用该溶液润洗。
- 称量三水磷酸氢二钾、六水氯化镁、氯化钙/二水氯化钙、氯化钾、硫酸钠等吸湿性试剂应尽量快速操作。

6.3.4 第 3 步

在溶解 TRIS 前,插入 pH 计电极(4.3),此时溶液的 pH 应为 2.0 ± 1.0 。

6.3.5 第4步

设置溶液温度在 $(36.5 \pm 1.5)^\circ\text{C}$ 。如果溶液总体积不足 900 mL,用蒸馏水补足至总体积 900 mL。

6.3.6 第5步

溶液温度在 $(36.5 \pm 1.5)^\circ\text{C}$,最佳为 $(36.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。将 TRIS 缓慢加入到溶液中,同时密切关注 pH 值变化。在加入少量 TRIS 后,待其溶解完全且 pH 值稳定,再加少量 TRIS。

建议不要一次性加入大量的 TRIS,这样会引起 pH 值的局部剧烈升高而导致磷灰石析出。如果溶液温度没有达到 $(36.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,建议加入 TRIS 使其 pH 值为 7.3 ± 0.05 ,然后停止添加直到溶液温度达到 $(36.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。当温度为 $(36.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 时,加入 TRIS 将 pH 值调至 7.45 以下。考虑到 pH 值随着溶液温度升高而降低,因此当温度为 $(36.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 时,pH 值不能超过 7.45。

6.3.7 第6步

确保溶液温度保持在 $(36.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。当 pH 值上升到 7.45 ± 0.01 时,停止溶解 TRIS,使用移液器滴加 1 mol/L HCl 将 pH 值调至 7.42 ± 0.01 ,注意确保 pH 值不要低于 7.40。当 pH 值降低至 7.42 ± 0.01 时,逐渐加入剩余的 TRIS 溶液,直到 pH 值接近 7.45。如果还有 TRIS 剩余,交替加入 TRIS 和 1 mol/L HCl。重复此操作,确保 pH 值在 7.42~7.45 范围内,直至 TRIS 加完。调节溶液的温度至 $(36.5 \pm 0.2)^\circ\text{C}$,缓慢加入 1 mol/L HCl 调节将 pH 值至 7.42 ± 0.01 ,并最终在 36.5°C 且升降温速率小于 $0.1^\circ\text{C}/\text{min}$ 时,将 pH 值调节至 7.40。

6.3.8 第7步

将 pH 计电极从溶液中移出,用蒸馏水冲洗电极,并将冲洗液回收至溶液中。

6.3.9 第8步

将烧杯内调节好 pH 值的溶液移入 1 000 mL 容量瓶,使用蒸馏水多次润洗烧杯,并回收润洗液至容量瓶中。用磁石固定搅拌转子,防止其落到容量瓶内。

6.3.10 第9步

添加蒸馏水至标线(此时不必精确定容,因为冷却后体积会变小),容量瓶加盖并用塑料薄膜密封。

6.3.11 第10步

摇匀后将其放入水中冷却至 20°C 。

6.3.12 第11步

当溶液温度降至 20°C 时,使用蒸馏水定容。

6.4 确认 SBF 的离子浓度

SBF 溶液离子浓度应按表 1。由于 SBF 是相对于磷灰石过饱和的亚稳定溶液,因此推荐使用化学分析方法确认 SBF 溶液的离子浓度。

此外,还建议在配置好的 SBF 溶液中评估标准玻璃表面磷灰石的形成能力。评估磷灰石形成能力的标准玻璃的化学组成参见附录 B 图 B.1。将标准玻璃 A、B、C 浸入 SBF 中 12 h、24 h、120 h 后,通过 TF-XRD 应检测到磷灰石层形成。

6.5 SBF 的保存

将配制好的 SBF 密封保存在塑料瓶中,置于 $(7.5 \pm 2.5)^\circ\text{C}$ 的冰箱内。SBF 应在制备后 30 天内使用。

推荐将最终的 SBF 通过过滤方式灭菌,从而消除灰尘颗粒和细菌。因为灰尘能促使磷灰石异相成核,细菌经常吞噬 SBF 中形成的磷灰石。灭菌应在制备后和(或)评价磷灰石形成能力之前进行。对于制备后(保存前)的灭菌,使用蠕动泵将全部 SBF 通过一个带有 $0.22\ \mu\text{m}$ 孔径的无菌通气过滤器过滤,蠕动泵流速为 $85\ \text{mL/min} \sim 100\ \text{mL/min}$ 。对于在评价磷灰石形成能力之前的灭菌,使用连有 $0.22\ \mu\text{m}$ 孔径的无菌通气过滤器的注射器来过滤 SBF。使用者可根据具体情况进行选择。

7 操作步骤

7.1 对于致密材料,薄片样品测量尺寸精确到 $\pm 0.1\ \text{mm}$,计算表面积精确到 $2\ \text{mm}^2$ 。

7.2 试验所用 SBF 体积计算公式见式(1):

$$V_s = 100\ \text{mm} \cdot S_a \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中:

V_s —— SBF 的体积, mm^3 ;

S_a —— 样品的表观面积, mm^2 。

对于多孔材料,SBF 用量应大于计算量 V_s 。

7.3 取计算用量的 SBF 加入到塑料瓶或烧杯中,加热到 $36.5\ ^\circ\text{C}$,然后按照图 2 的方法放置样品。整个样品应被浸没在 SBF 中。

在极少数情况下,磷灰石既会在 SBF 溶液中均匀析出,也会沉积在样品表面。所以样品放置在 SBF 溶液中应如图 2a)或图 2b)所示。如果样品放置呈现图 2b)情况,则应检测样品底面形成磷灰石的情况。

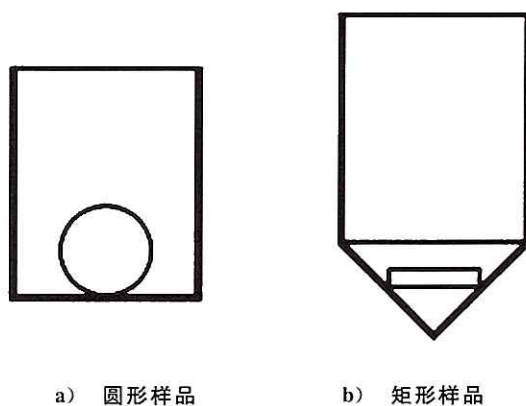


图 2 SBF 中的样品

7.4 样品在 $36.5\ ^\circ\text{C}$ 恒温的 SBF 溶液浸泡后,按不同时间(不超过 4 周)取样,并用纯水轻柔冲洗。建议浸泡期为 4 周。

样品放入干燥器中常温干燥。样品一旦从 SBF 溶液中取出,就不能再次浸入 SBF 溶液中。

注:骨连接材料表面一般在 4 周内形成磷灰石。

7.5 使用 TF-XRD(4.5)或(和)SEM(4.6)检测样品表面的磷灰石。

TF-XRD 测试以 $\text{CuK}\alpha(\lambda = 0.154\ 05\ \text{nm})$ 作为辐射束, 2θ 角在 $3^\circ \sim 50^\circ$ 范围内,扫描速率为 $2^\circ/\text{min}$,入射束与样品表面形成 1° 入射角。

应对干燥的 SEM 样品喷金属膜使其具有导电性。分别在高倍($\times 10\,000$),低倍($\times 1\,000$)下拍摄 SEM 照片。

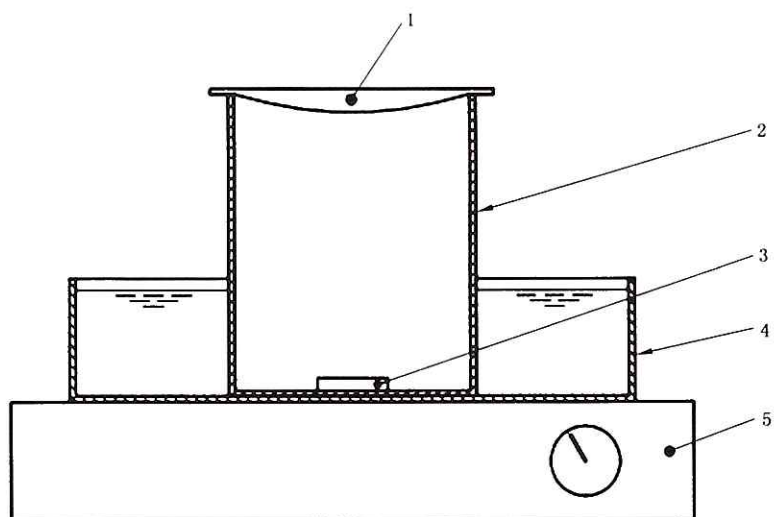
注: TF-XRD 可以清晰地辨别样品表面形成的磷灰石。SEM 能观察到样品表面的物质形成,而不能辨别表面沉积物是否是磷灰石。所以,SEM 必须同 TF-XRD 一起使用。但是,当形成的磷灰石颗粒和薄膜具有可识别的特征时,可以仅使用 SEM 进行评估。

8 检测报告

检测报告应包括以下信息:

- a) 所有材料的相关数据,包括制造时间、原材料或组成、样品的形状和尺寸;
- b) 样品制备过程,包括样品表面加工情况;
- c) 材料孔隙率(可选);
- d) 制样中 SBF 溶液用量;
- e) SBF 浸泡温度($^{\circ}\text{C}$);
- f) 检测样品表面磷灰石的方法(TF-XRD 或/和 SEM);
- g) 验证磷灰石存在的 TF-XRD 衍射图的检测条件和(或)SEM 照片的观察条件;
- h) 通过每个时期磷灰石的存在与否,判断其诱导期(可选);
- i) 每个条件的样品数量;
- j) 实验室名称和检测日期;
- k) 参照本标准。

附录 A
(资料性附录)
配制 SBF 的装置



说明:

- 1——表面皿;
- 2——聚乙烯烧杯;
- 3——磁力转子;
- 4——水浴;
- 5——磁力搅拌器。

图 A.1 制备 SBF 的装置示例

附 录 B

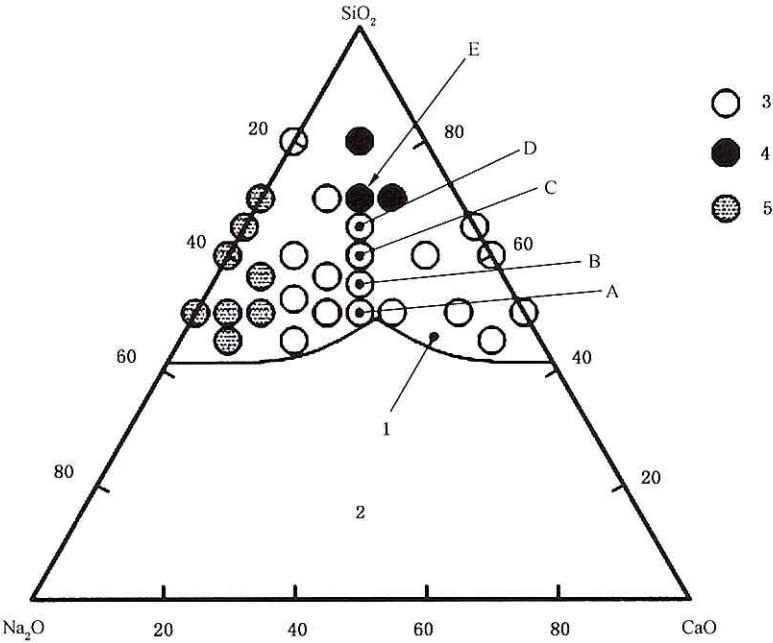
(资料性附录)

评估磷灰石形成能力标准玻璃的制备

标准玻璃的组成见表 B.1。应采用高纯度的二氧化硅、碳酸钠和碳酸钙试剂来制备标准玻璃(图 B.1)。

表 B.1 Na₂O-CaO-SiO₂ 系统中标准玻璃的组成

标准玻璃	摩尔组成/%		
	Na ₂ O	CaO	SiO ₂
玻璃 A	25	25	50
玻璃 B	22.5	22.5	55
玻璃 C	20	20	60



说明：
1——玻璃形成；
2——无玻璃形成；
3——磷灰石形成；
4——无磷灰石形成；
5——溶解。

图 B.1 Na₂O-CaO-SiO₂ 系统中标准玻璃和其浸入 SBF 后形成磷灰石的能力

考虑到在高温煅烧后会造成质量损失,应按照表 B.2 所示量准备试剂。(或者使用预先加热过的试剂以消除质量损失,如碳酸钠,碳酸钙和二氧化硅分别在 1 000 ℃加热 10 h,600 ℃加热 2 h,550 ℃加热 1 h。)

将称量好的试剂放入氧化铝研钵中,混合研磨 30 min。

将制备玻璃 A、B、C 的粉末置于铂金坩埚中经 1 400 ℃ 熔化 1.5 h, 随后倒入带 2 mm 厚可拆卸边框的不锈钢板, 立即用另一块不锈钢板按压玻璃, 形成 2 mm 厚的玻璃板。将该玻璃板移至另一块预热到 500 ℃ 的不锈钢板。退火后, 在非水冷却条件下切割成样品, 用 400 号砂纸打磨抛光, 最后在丙酮中超声波清洗。

表 B.2 制备标准玻璃的试剂的质量分数

标准玻璃	质量分数/%		
	Na ₂ CO ₃	CaCO ₃	SiO ₂
玻璃 A	32.54	30.73	36.73
玻璃 B	30.08	28.41	41.51
玻璃 C	27.49	25.96	46.55

参 考 文 献

- [1] KOKUBO T, KUSHITANI H, SAKKA S, KITSUGI T, YAMAMURO T. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W, *J. Biomed. Mater. Res.*, 24, pp. 721-734, 1990
- [2] FILGUERIAS M R, LATORRE G, HENCH L L. Solution effects on the surface reaction of a bioactive glass, *J. Biomed. Mater. Res.*, 27, pp. 445-453, 1993
- [3] HENCH L L. Bioceramics: from concept to clinic, *J. Am. Ceram. Soc.*, 74 pp. 1487-1510, 1991
- [4] KOKUBO T, KUSHITANI H Y, EBISAWA Y, KITSUGI T, KOTANI S, OURA, K, YAMAMURO T. Apatite formation on bioceramics in body environment, edited by H Oonishi, H Aoki and K Sawai, Ishiyaku EuroAmerica, Tokyo, Bioceramics, 1, pp. 157-162, 1989
- [5] LEGEROS R Z, LEGEROS J P. Dense hydroxyapatite, an introduction to bioceramics, edited by L L Hench, J Wilson, World Sci., Singapore, pp. 139-180, 1993
- [6] KOKUBO T, ITO S, HUANG Z T, HAYASHI T, SAKKA S, KITSUGI T, YAMAMURO T. Ca, P-rich layer formed on high-strength bioactive glass-ceramics A-W, *J. Biomed. Mater. Res.*, 24, pp. 331-343, 1990
- [7] NEO M, NAKAMURA T, OHTSUKI C, KOKUBO T, YAMAMURO T. Apatite formation on three kinds of bioactive material at an early stage in vivo: a comparative study by transmission electron microscopy, *J. Biomed. Mater. Res.*, 27, pp. 999-1006, 1993
- [8] KIM H -M, MIYAJI F, KOKUBO T, NAKAMURA T. Preparation of bioactive Ti and its alloys via simple chemical surface treatment, *J. Biomed. Mater. Res.*, 32, pp. 409-417, 1996
- [9] NISHIGUCHI S, FUJIBAYASHI S, KIM H -M, KOKUBO T, NAKAMURA T. Biology of Alkali-and Heattreated Titanium Implants, *J. Biomed. Mater. Res.*, 67A, pp. 28-35, 2003
- [10] GIBSON I, HUANG J, BEST S, BONFIELD W. Enhanced in vitro cell activity and surface apatite layer formation on novel silicon-substituted hydroxyapatite, *Bioceramics*, edited by H Ohgushi G Hastings, T Yoshikawa, World Scientific Publishing, 12, 1999
- [11] GIBSON I, HING K, REVELL P, SANTOS J, BEST S, BONFIELD W. Enhanced in vivo response to silicate-substituted hydroxyapatite, *Key Engineering Materials*, Trans Tech Publications, Switzerland, 218-220, pp. 203-206, 2002
- [12] CHO S B, NAKANISHI K, KOKUBO T, SOGA N, OHTSUKI C, NAKAMURA T, KITSUGI T, YAMAMURO T. Dependence of apatite formation on silica gel on its structure: effect of heat treatment, *J. Am. Ceram. Soc.*, 78 [7], pp. 1769-1774, 1995
- [13] NEO M, KOTANI S, NAKAMURA T, YAMAMURO T, OHTSUKI C, KOKUBO T, BANDO Y. A comparative study of ultrastructures of the interfaces between four kinds of surface-active ceramic and bone, *J. Biomed. Mater. Res.*, 26, pp. 1419-1432, 1992
- [14] HOLAND W, VOGEL W, NAUMANN K, GUMMEL J. Interface reactions between machinable bioactive glass-ceramics and bone, *J. Biomed. Mater. Res.*, 19, pp. 303-312, 1985
- [15] OHURA K, NAKAMURA T, YAMAMURO T, EBISAWA Y, KOKUBO T, KOTOURA Y, OKA M. Bioactivity of $\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$ glasses added with various ions, *J. Mater. Sci.: Materials in Medicine*, 3, pp. 95-100, 1992
- [16] HIMENO T, KIM H -M, KANEKO H, KAWASHITA M, KOKUBO T, NAKAMURA

T. Surface structural changes of sintered hydroxyapatite in terms of surface charge, in *Bioceramics*, edited by B Ben-Nissan, D Sher, W Walsh, Trans Tech Publication Ltd., Switzerland, 15, pp. 457-460, 2002

[17] OHTSUKI C, KUSHITANI H, KOKUBO S, KOTANI T, YAMAMURO T. Apatite formation on the surface of ceravital-type glass-ceramic in the body, *J. Biomed. Mater. Res.*, 25, pp. 1363-1370, 1991

[18] EBISAWA Y, KOKUBO T, OHURA K, YAMAMURO T. Bioactivity of CaO-SiO₂-based glasses: in vitro evaluation, *J. Mat. Sci.: Mater. Med.*, 1, pp. 239-244, 1990

[19] KIM H -M, MIYAJI F, KOKUBO T, OHTSUKI C, NAKAMURA T. Bioactivity of Na₂O-CaO-SiO₂ glasses, *J. Am. Ceram. Soc.*, 78 [9], pp. 2405-2411, 1995

[20] FUJIBAYASHI S, NEO M, KIM H -M, KOKUBO T, NAKAMURA T. A comparative study between in vivo bone ingrowth and in vitro apatite formation on Na₂O-CaO-SiO₂ glasses, *Biomaterials*, 24, pp. 1349-1356, 2003

[21] OYANE A, KIM H -M, FURUYA T, KOKUBO T, MIYAZAKI T, NAKAMURA T. Preparation and assessment of revised simulated body fluids, *J. Biomed. Mater. Res.*, 65A, pp. 188-195, 2003

[22] OYANE A, ONUMA K, ITO A, KIM H -M, KOKUBO T, NAKAMURA T. Formation and growth of clusters in conventional and new kinds of simulated body fluids, *J. Biomed. Mater. Res.*, 64A [2], pp. 339-348, 2003

[23] OYANE A, KAWASHITA M, NAKANISHI K, KOKUBO T, MINODA M, MIYAMOTO T, NAKAMURA T. Bonelike apatite formation on ethylene-vinyl alcohol copolymer modified with silane coupling agent and calcium silicate solutions, *Biomaterials*, 24, pp. 1729-1735, 2003

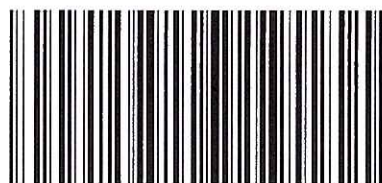
[24] JUHASZ J A, BEST S, BONFIELD W, KAWASHITA M, MIYATA N, KOKUBO T, NAKAMURA T. Apatite-forming ability of glass-ceramic apatite-wollastonite-polyethylene composites: effect of filler content, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 4, pp. 489-495, 2003

[25] KIM H -M, KISHIMOTO K, MIYAJI F, KOKUBO T, YAO T, SUETSUGU Y, TANAKA J, NAKAMURA T. Composition and structure of the apatite formed on PET substrate in SBF modified with various ionic activity products, *J. Biomed. Mater. Res.*, 46, pp. 228-235, 1999

[26] KIM H -M, KISHIMOTO K, MIYAJI F, KOKUBO T, YAO T, SUETSUGU Y, TANAKA J, NAKAMURA T. Composition and structure of apatite formed on organic polymer in SBF with a high content of carbonate ion, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 11, pp. 421-426, 2000

[27] TAKADAMA H, HASHIMOTO M, MIZUNO M, KOKUBO T. Round-robin test of SBF for in vitro measurement of apatite-forming ability of synthetic materials, *Phosphorus Research Bulletin*, 17, pp. 121-127, 2005

[28] KOKUBO T, TAKADAMA H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*, 27, pp. 2907-2915, 2006



YY/T 1447-2016

版权专有 侵权必究

*

书号: 155066 · 2-31103

定价: 24.00 元