

Implan untuk pembedahan — Hidroksiapatit — Bagian 6: Bentuk serbuk

Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 6: Powder

(ISO 13779-6:2015, IDT)

Pengguna dari RSNI ini diminta untuk menginformasikan adanya hak paten dalam dokumen ini, bila diketahui, serta memberikan informasi pendukung lainnya (pemilik paten, bagian yang terkena paten, alamat pemberi paten dan lain-lain)

Daftar isi

Daftar isi	i
Prakata	iii
Pendahuluan	iv
1 Ruang lingkup	1
2 Acuan normatif	1
3 Istilah, definisi dan simbol	1
4 Persyaratan	3
4.1 Umum	3
4.2 Rasio molar kalsium terhadap fosfor (Ca/P)	3
4.3 <i>Trace element</i>	4
4.4 Penentuan fasa asing secara kualitatif dan kuantitatif	5
4.5 Morfologi serbuk	5
4.6 Granulometri	5
4.7 Kehilangan kalsinasi	5
5 Persyaratan desain manufaktur	6
6 Sertifikat kepatuhan	6
Lampiran A (informatif) Uji karakterisasi lain yang mungkin	7
Bibliografi	9
Tabel 1 — Batasan <i>trace element</i> spesifik	5
Introduction	11
1 Scope	12
2 Normative references	12
3 Terms and definitions	12
4 Requirements	14
4.1 General	14
4.2 Calcium to phosphorus molar ratio (Ca/P)	15
4.3 Trace elements	15
4.4 Qualitative and quantitative determination of foreign phases	16
4.5 Powder morphology	16

RSNI3 ISO 13779-6:2015

4.6 Granulometry 16

4.7 Calcination loss 17

5 Manufacturing design requirement 17

6 Certificate of compliance 17

Annex A (informative) Other possible characterization tests 18

Bibliography 21

Table 1 — Limits of specific trace elements 16

Prakata

Standar Nasional Indonesia (SNI) ISO 13779-6:2015, *Implan untuk pembedahan — Hidroksiapatit — Bagian 6: Bentuk serbuk* merupakan hasil adopsi identik dari standar ISO 13779-6:2015, *Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 6: Powder*, dengan metode adopsi terjemahan dua bahasa dan ditetapkan oleh BSN Tahun 2024.

Standar ini menggantikan SNI ISO 13779-6:2015, *Implan untuk pembedahan - Hidroksiapatit - Bagian 6: Bubuk*, yang disusun dengan metode adopsi *republication-reprint* dan ditetapkan oleh BSN Tahun 2018.

Standar ini disusun oleh Komite Teknis 11-12 Kedokteran Gigi. Standar ini telah dibahas dalam rapat teknis dan terakhir disepakati dalam rapat konsensus pada tanggal 24 Juli 2024 di Jakarta dengan dihadiri para pemangku kepentingan (*stakeholder*) terkait, yaitu perwakilan dari produsen, konsumen, pakar dan pemerintah.

Terdapat standar yang menjadi acuan normatif dalam Standar ini telah diadopsi menjadi SNI yaitu:

1. ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*, telah diadopsi secara identik menjadi SNI ISO 14971:2015, *Alat kesehatan - Penerapan manajemen risiko pada alat kesehatan (ISO 14971:2007, IDT)*

Apabila di kemudian hari pengguna menemukan kesulitan dalam penggunaan standar ini, maka dianjurkan untuk merujuk pada standar aslinya yaitu ISO 13779-6:2015 dan/atau dokumen terkait lain yang menyertainya.

Perlu diperhatikan bahwa kemungkinan beberapa unsur dari Standar ini dapat berupa hak kekayaan intelektual (HAKI). Namun selama proses perumusan SNI, Badan Standardisasi Nasional telah memperhatikan penyelesaian terhadap kemungkinan adanya HAKI terkait substansi SNI. Apabila setelah penetapan SNI masih terdapat permasalahan terkait HAKI, Badan Standardisasi Nasional tidak bertanggung jawab mengenai bukti, validitas, dan ruang lingkup dari HAKI tersebut.

Pendahuluan

Tidak ada material implan bedah yang terbukti benar-benar bebas dari reaksi yang merugikan pada tubuh manusia. Namun, pengalaman klinis jangka panjang dari penggunaan material yang dirujuk dalam standar ini telah menunjukkan bahwa tingkat respons biologis yang dapat diterima dapat diharapkan, jika material tersebut digunakan dalam aplikasi yang sesuai.

Standar ini menjelaskan spesifikasi serbuk bahan baku hidroksiapatit yang digunakan untuk menghasilkan alat kesehatan bermutu tinggi. Namun, mutu alat kesehatan (*final device*) bergantung pada proses manufaktur dan bahwa standar kinerja harus dilakukan secara terpisah untuk setiap produk akhir yang sudah dapat digunakan (*end-use product*).

Implan untuk pembedahan — Hidroksiapatit — Bagian 6: Bentuk serbuk

1 Ruang lingkup

Standar ini menetapkan persyaratan serbuk hidroksiapatit yang digunakan sebagai bahan baku pembuatan implan bedah atau pelapis (*coating*) implan bedah.

Standar ini tidak berlaku untuk pelapis hidroksiapatit, keramik hidroksiapatit, keramik kaca, α - dan β -trikalsium fosfat, atau bentuk kalsium fosfat lainnya.

2 Acuan normatif

Standar acuan berikut ini dirujuk ke dalam teks sehingga sebagian atau seluruh isinya merupakan persyaratan dari standar ini. Untuk acuan bertanggal, hanya edisi yang disebutkan yang berlaku. Untuk acuan tidak bertanggal, berlaku standar acuan edisi terakhir tersebut (termasuk setiap amandemen).

ISO 2591-1, *Test sieving — Part 1: Methods using test sieves of woven wire cloth and perforated metal plate*

ISO 13779-3, *Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 3: Chemical analysis and characterization of crystallinity and phase purity*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 24235, *Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) — Determination of particle size distribution of ceramic powders by laser diffraction method European Pharmacopoeia 5.0: Tribasic calcium phosphate*

3 Istilah, definisi dan simbol

Untuk keperluan dokumen ini, berlaku istilah dan definisi berikut:

3.1

atomisasi

<pengeringan semprot> proses untuk menghasilkan aglomerat partikel serbuk yang kurang lebih berbentuk bola (serbuk yang diatomisasi) dengan menyemprotkan suspensi partikel yang diikuti dengan pengeringan segera

3.2.

α -trikalsium fosfat

α -TCP

senyawa kimia dengan struktur kristalografi yang dicirikan oleh ICDD PDF³⁾ 09-0348

CATATAN 1 untuk entri: Rumus kimianya adalah $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

3.3

β -trikalsium fosfat

β -TCP

RSNI3 ISO 13779-6:2015

senyawa kimia dengan struktur kristalografi yang dicirikan oleh ICDD PDF 09-0169

catatan 1 untuk entri: Rumus kimianya adalah $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

catatan 2 untuk entri: International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF).

3.4

kalsinasi

perlakuan panas pada serbuk untuk menghilangkan kotoran yang mudah menguap atau untuk mengubah densitas atau area permukaan spesifik serbuk

3.5

kalsium oksida CaO

senyawa kimia dengan struktur kristalografi yang dicirikan oleh ICDD PDF 4-0777 atau 82-1690 (lihat Bibliografi)

catatan 1 untuk entri: International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF).

3.6

rasio kristalinitas

perbandingan antara fraksi massa kristalin hidroksiapatit dengan fraksi massa total hidroksiapatit (kristalin dan amorf)

3.7

D_{50}

diameter partikel sesuai dengan 50% dari distribusi volume kumulatif yang terkecil

catatan 1 untuk entri: Pada distribusi ukuran dasar volumetrik, 50% partikel lebih kecil dari D_{50} .

3.8

D_{10}

diameter partikel sesuai dengan 10% dari distribusi volume kumulatif yang terkecil

catatan 1 untuk entri: Pada distribusi ukuran dasar volumetrik, 10% partikel lebih kecil dari D_{10} .

3.9

D_{90}

diameter partikel sesuai dengan 90% dari distribusi volume kumulatif yang terkecil

catatan 1 untuk entri: Pada distribusi ukuran dasar volumetrik, 90% partikel lebih kecil dari D_{90} .

3.10

fasa asing

fasa kristalin selain hidroksiapatit

3.11

penggilingan

proses untuk mengurangi ukuran partikel serbuk mentah (*raw powder*)

3.12

hidroksiapatit

HA

senyawa kimia dengan struktur kristalografi yang dicirikan oleh ICDD PDF 09-0432 atau 72-1243 (lihat Bibliografi)

catatan 1 untuk entri: Rumus kimianya adalah $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

catatan 2 untuk entri: International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF).

3.13

keramik hidroksiapatit

hidroksiapatit yang telah dipadukan menjadi benda dengan kristalinitas tinggi

3.14

lapisan hidroksiapatit

hidroksiapatit yang telah diendapkan pada permukaan substrat logam atau non-logam

catatan 1 untuk entri: Deposisi material dapat diperoleh melalui proses penyemprotan termal yang menghasilkan lapisan tipe keramik atau melalui teknik berbasis larutan yang dapat mendepositkan hidroksiapatit secara langsung atau mungkin memerlukan perlakuan termal atau perlakuan lain untuk mengubah hidroksiapatit menjadi bentuk kristal.

3.15

proses penekanan

proses memproduksi keramik hijau (sebelum sintering) dengan memberikan tekanan yang menyebabkan konsolidasi serbuk sesuai bentuk cetakan yang digunakan

3.16

sintering

proses memproduksi keramik dengan pemberian panas sehingga mendorong penggabungan butiran keramik dan menyebabkan pengurangan luas permukaan partikel dan *bulk volume* secara signifikan untuk mencapai densitas dan mengakibatkan peningkatan sifat mekanik

3.17

luas permukaan spesifik

total luas permukaan partikel serbuk per satuan massa, $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$

3.18

tetrakalsium fosfat TTCP

senyawa kimia dengan struktur kristalografi yang dicirikan oleh ICDD PDF 25-1137 atau 70-1379 (lihat Bibliografi)

catatan 1 untuk entri: Rumus kimianya adalah $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$.

catatan 2 untuk entri: International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF). (ICDD PDF).

4 Persyaratan

4.1 Umum

Persyaratan minimum untuk serbuk hidroksiapatit ditetapkan pada 4.2 hingga 4.7.

Berdasarkan penggunaan serbuk hidroksiapatit, uji karakterisasi lainnya dapat bermanfaat dan sebaiknya dilakukan (lihat Lampiran A).

4.2 Rasio molar kalsium terhadap fosfor (Ca/P)

Kandungan kalsium dan fosfor serbuk hidroksiapatit harus ditentukan sesuai

RSNI3 ISO 13779-6:2015

dengan ISO 13779-3.

Rasio molar kalsium terhadap fosfor, Ca/P, sebesar $1,66 \leq \text{Ca/P} \leq 1,71$ harus memenuhi persyaratan ISO 13175-3, ISO 13779-1, dan ISO 13779-2.

4.3 *Trace element*

Batasan *trace element* spesifik untuk serbuk hidroksiapatit diberikan pada Tabel 1.

Baik spektrometri plasma/emisi atom yang digabungkan secara induktif (ICP/AES), spektroskopi plasma/massa yang digabungkan secara induktif (ICP/MS), spektroskopi serapan atom (AAS), atau metode yang ditentukan dalam ISO 13779-3 harus digunakan untuk menghitung *trace element*. Metode yang digunakan harus ditentukan dan divalidasi.

Batas maksimum jumlah semua logam berat yang diijinkan adalah 30 mg/kg. Metode A (§ 2.4.8.) yang dijelaskan dalam Farmakope Eropa (European Pharmacopoeia) untuk kalsium fosfat tribasa <1052> harus digunakan untuk menghitung logam berat. Dimungkinkan juga untuk menggunakan salah satu metode yang dijelaskan di atas untuk kuantifikasi unsur jejak dengan mempertimbangkan bahwa jumlah total logam berat adalah jumlah dari unsur-unsur berikut:

- plumbum;
- merkuri;
- bismut;
- arsenik;
- antimon;
- timah;
- kadmium;
- perak;
- tembaga;
- molibdenum.

Metode yang digunakan harus ditentukan.

Setiap unsur kimia yang terkandung dalam fraksi massa lebih dari 500 mg/kg harus diidentifikasi kecuali kalsium, fosfor, hidrogen, dan oksigen. Identifikasi unsur-unsur ini harus didasarkan pada analisis risiko proses pembuatan serbuk, yang dilakukan sesuai dengan ISO 14971. Unsur-unsur ini harus dihitung dan jika terdapat fraksi massa lebih dari 500 mg/kg, kandungan unsur tersebut harus ditunjukkan pada sertifikat kesesuaian *batch*.

Tabel 1 — Batasan *trace element* spesifik

Elemen	Batas maksimum mg/kg
Arsenik	3
Kadmium	5
Merkuri	5
Plumbum	30
Total logam berat	30

Total logam berat yang ditentukan dalam Tabel 1 lebih ketat dibandingkan dengan bagian lain ISO 13779 atau ISO 13175-3 karena bahan mentah dianggap memiliki kemurnian lebih tinggi dibandingkan produk jadi untuk memperhitungkan kemungkinan pencemaran selama proses.

4.4 Penentuan fasa asing secara kualitatif dan kuantitatif

Penentuan rasio kristalinitas harus dilakukan sesuai dengan ISO 13779-3.

Kuantifikasi fasa asing harus dilakukan sesuai dengan ISO 13779-3. Jika rasio kristalinitas serbuk mentah adalah $\geq 95\%$, maka tidak perlu melakukan kalsinasi sampel sebelum kuantifikasi fasa asing. Jika tidak, sampel harus dikalsinasi selama 15 jam pada $(1.000 \pm 25) ^\circ\text{C}$ sebelum kuantifikasi fasa asing.

Kandungan CaO tidak boleh lebih dari 1%. Jumlah kandungan α -TCP, β -TCP, TTCP, dan CaO tidak boleh lebih dari 5% (kandungan α -TCP, β -TCP, TTCP, atau CaO dianggap nol jika nilainya di bawah ambang batas deteksi). Ambang batas deteksi untuk setiap fasa (α -TCP, β -TCP, TTCP, dan CaO) tidak boleh lebih dari 1%.

Beberapa fasa asing berbentuk kristal seperti fasa apatit berkarbonasi dan fasa hidrogenofosfat mungkin terdapat dalam serbuk hidroksiapatit dan tidak akan terdeteksi oleh difraksi sinar-X sesuai ISO 13779-3 setelah kalsinasi pada $1.000 ^\circ\text{C}$. Untuk metode penentuan kualitatif fasa asing termasuk fasa apatit berkarbonasi dan hidrogenofosfat, lihat A.3.

4.5 Morfologi serbuk

Sifat serbuk (digiling atau diatomisasi) harus ditentukan.

Morfologi serbuk harus dijelaskan dan didokumentasikan dengan mikroskop optik (OM) atau gambar pemindaian mikroskop elektron (SEM) pada skala yang berbeda.

4.6 Granulometri

D_{10} , D_{50} , dan D_{90} harus ditentukan.

Jika menggunakan difraksi laser, harus sesuai dengan ISO 24235. Jika menggunakan metode pengayakan, harus sesuai dengan ISO 2591-1. Jika metode lain digunakan, maka harus ditentukan dan dijustifikasi.

4.7 Kehilangan kalsinasi

Tentukan kehilangan kalsinasi hanya untuk serbuk yang mempunyai rasio kristalinitas $\leq 95\%$ bila diuji sesuai dengan ISO 13779-3.

Kehilangan kalsinasi harus ditentukan untuk perlakuan 1 jam pada $(1.000 \pm 25) ^\circ\text{C}$. Kehilangan ditentukan dengan menimbang 10 g serbuk sebelum dan sesudah kalsinasi selama 1 jam pada $(1.000 \pm 25) ^\circ\text{C}$. Setelah dingin, serbuk harus dikeluarkan dari oven pada suhu antara $50 ^\circ\text{C}$ dan $100 ^\circ\text{C}$. Lakukan penimbangan kembali segera setelah suhu serbuk kembali ke suhu kamar. Timbangan yang digunakan harus mampu menimbang serbuk dengan ketelitian 0,05 g atau lebih baik.

5 Persyaratan desain manufaktur

Homogenitas setiap *batch* serbuk harus divalidasi.

Analisis risiko proses pembuatan serbuk harus dilakukan sesuai dengan ISO 14971 sebelum protokol validasi ditetapkan. Analisis ini harus dilakukan sedemikian rupa untuk menentukan potensi kegagalan selama proses pembuatan, dengan mempertimbangkan berbagai langkah proses pembuatan.

Kasus terburuk untuk validasi proses harus ditentukan dengan bantuan analisis risiko.

Rencana validasi harus ditetapkan dan disetujui sebelum dijalankan.

6 Sertifikat kepatuhan

Setiap *batch* serbuk harus dikirimkan dengan sertifikat kesesuaian yang menunjukkan setidaknya kriteria penerimaan, nilai terukur (atau batas deteksi) pada *batch*, dan setidaknya ketidakpastian parameter berikut:

- rasio molar kalsium terhadap fosfor (Ca/P) (lihat 4.2);
- *trace element*, termasuk *trace element* yang melebihi 500 mg/kg beserta fraksi massanya (lihat 4.3);
- kandungan fasa asing (lihat 4.4);
- rasio kristalinitas (lihat 4.4);
- keadaan serbuk yang digiling atau diatomisasi (lihat 4.5);
- granulometri (lihat 4.6);
- kehilangan kalsinasi pada $1.000 ^\circ\text{C}$ (lihat 4.7).

Sertifikat kesesuaian harus memuat informasi tentang acuan serbuk, nomor *batch* serbuk, dan acuan terhadap standar ini.

Lampiran A (informatif) **Uji karakterisasi lain yang mungkin**

A.1 Umum

Tergantung pada penggunaan serbuk hidroksiapatit, uji karakterisasi lainnya mungkin dapat berguna dan sebaiknya dilakukan.

A.2 Partikel berwarna asing

Sebaiknya tidak ada partikel asing yang ditemukan dalam serbuk hidroksiapatit.

Hal ini dapat ditentukan dengan inspeksi visual setelah menyebarkan serbuk pada permukaan berwarna putih setidaknya 100 cm².

A.3 Spektroskopi inframerah

Fourier Transformation Infrared Spectroscopy (FTIR) sebaiknya diterapkan pada sampel serbuk HA. Semua kelompok fungsional HA sebaiknya dideteksi. Setidaknya keberadaan gugus fungsi pengotor oksapatit, nitrat, karbonat, dan hidrogen-fosfat sebaiknya dinilai. Kehadiran salah satu pengotor ini sebaiknya didokumentasikan dan dibenarkan.

Metode rinci untuk analisis FTIR dijelaskan dalam Bibliografi [16].

A.4 Aliran serbuk

Aliran serbuk sebaiknya ditentukan, terutama untuk penyemprotan plasma atau aplikasi pengepresan serbuk. Aliran serbuk harus ditentukan seperti yang ditentukan dalam ASTM D6393 dengan menunjukkan indeks kompresibilitas Carr (indeks ini tidak hanya mengkarakterisasi kompresibilitas serbuk tetapi juga aliran serbuk) (lihat Bibliografi [15]) atau seperti yang ditentukan dalam ISO 4490. Metode yang digunakan sebaiknya ditentukan secara spesifik.

A.5 Densitas setelah pemadatan (*Tap density*)

Densitas setelah pemadatan sebaiknya ditentukan untuk serbuk yang diatomisasi dan ditentukan sebagaimana diatur dalam ISO 787-11 atau ISO 23145-1. Metode yang digunakan sebaiknya ditentukan secara spesifik.

A.6 Luas permukaan spesifik

Luas permukaan spesifik sebaiknya ditentukan terutama untuk serbuk yang dimaksudkan untuk aplikasi *sintering*. Hal ini sebaiknya ditentukan dengan menggunakan metode BET sebagaimana ditentukan dalam ISO 18757.

A.7 Pelarutan

Pelarutan serbuk HA sebaiknya dinilai sesuai dengan ASTM F1926.

Pengujian ini sebaiknya diulang enam kali. Nilai rata-rata dan deviasi standar sebaiknya dihitung untuk awal dan laju disolusi akhir. pH awal dan akhir sebaiknya dicatat.

A.8 Produk kelarutan, K_{SP}

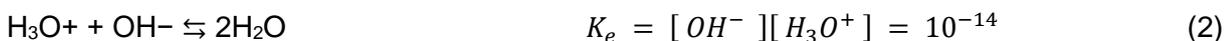
Penentuan produk kelarutan (K_{SP}) serbuk hidroksiapatit sebaiknya dilakukan pada suhu 37 °C. Larutan jenuh serbuk hidroksiapatit diperoleh dengan melarutkan 400 mg serbuk hidroksiapatit dalam 20 ml larutan asam fosfat (5,026 mmol/dm³) selama 60 hari pada (37,0 ± 0,1) °C dalam penangas air yang dikocok terus menerus. Kelarutan termodinamika produk, K_{SP} , hidroksiapatit didefinisikan sebagai berikut

$$K_{sp} = [Ca^{2+}]^5 [PO_4^{3-}]^3 \left(\frac{K_e}{10^{-pH}} \right)^7 \left(\frac{K_{a1}^3 K_{a2}^3}{K_e^6} \right) \quad (1)$$

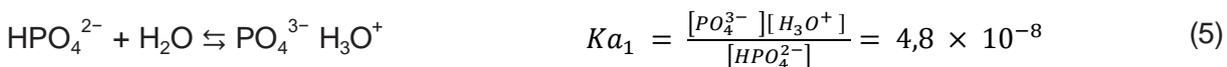
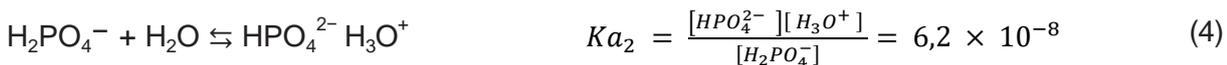
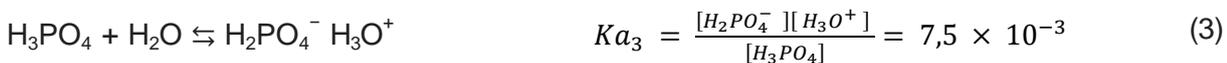
K_{SP} dihitung dari pengukuran kesetimbangan konsentrasi kalsium dan fosfat serta nilai pH sebagai data masukan. Konsentrasi kalsium dan fosfat sebaiknya ditentukan setelah filtrasi pada 0,2 µm, baik dengan spektrometri plasma/emisi atom berpasangan induktif (ICP/AES), spektroskopi plasma/massa berpasangan induktif (ICP/MS), spektroskopi serapan atom (AAS), atau metode yang ditentukan dalam ISO 13779-3. Metodenya sebaiknya ditentukan dan divalidasi.

Nilai K_e , K_{a1} , K_{a2} , dan K_{a3} adalah sebagai berikut.

— produk air ionik



— konstanta asam dari triasam H_3PO_4



Pengujian ini sebaiknya diulang enam kali. Nilai rata-rata $K_{SP}(HA)$ dan standar deviasi sebaiknya dihitung.

Nilai rata-rata yang diperoleh dengan enam sampel sebaiknya dibandingkan dengan nilai rata-rata yang diperoleh setelah enam pengukuran serbuk referensi hidroksiapatit murni yang terkristalisasi penuh.

CATATAN Nilai rata-rata dan ketidakpastian standar dari 12 penentuan ulangan (n = 12) serbuk referensi SRM #2910a yang diuji oleh NIST (*National Institute of Standards and Technology*) menurut metode ini adalah: $K_{SP}(HA) = (2,03 \pm 0,04) \times 10^{-59}$.

Bibliografi

- [1] ISO 3953, *Metallic powders — Determination of tap density*
- [2] ISO 5961, *Water quality — Determination of cadmium by atomic absorption spectrometry*
- [3] ISO 8288, *Water quality — Determination of cobalt, nickel, copper, zinc, cadmium and lead — Flame atomic absorption spectrometric methods*
- [4] ISO 13779-2, *Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 2: Coatings of hydroxyapatite*
- [5] ISO 13485, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*
- [6] ISO 18549-2, *Metallic powders — Determination of apparent density and flow rate at elevated temperatures — Part 2: Determination of flow rate at elevated temperatures*
- [7] ASTM F 1185, *Standard Specification for Composition of Hydroxylapatite for Surgical Implants*
- [8] ASTM F1926, *Standard Test Method for Evaluation of the Environmental Stability of Calcium Phosphate Granules, Fabricated Forms, and Coatings*
- [9] HIDEKI AOKI. *Medical Applications of Hydroxyapatite*. Ishiyaku EuroAmerica, Tokyo, 1994
- [10] DENISSEN H. *Dental Root Implants of Apatite Ceramics*, Doctoral Thesis, Vrije Universiteit Amsterdam, 1979
- [11] QUINN J.H., & Kent J.N. Alveolar Ridge Maintenance with Solid Non-porous Hydroxyapatite Root Implants. *Oral Surg.* 1984, **58** pp. 511–516
- [12] De Groot K. *Bioceramics of Calcium Phosphate*. CRC Press, Boca Raton, USA, 1983
- [13] Oonishi H. In: *Clinical Significance of Chemical Bonds between Bioactive Ceramics and Bone in Orthopaedic Surgery*, *Bioceramics 2*. (Heimke G. ed.). Deutsche Keramische Gesellschaft
- [14] LeGeros R Z, & LeGeros Dense J P Hydroxyapatite in Larry Hench & June Wilson Editors, *An Introduction to Bioceramics*, World Scientific, 1993 pp. 199-221
- [15] Carr R.L. Evaluating Flow Properties of Solids. *Chemical Engineering.* 1965, **18** pp. 163–168
- [16] Markovic M., Fowler B.O., Tung M.S. Preparation and comprehensive characterization of a calcium hydroxyapatite reference material. *J Res NIST.* 2004, **109** (6)
- [17] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-0348,

RSNI3 ISO 13779-6:2015

[18] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-0169

[19] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-432

[20] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 25-1137

[21] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 70-1379

[22] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 72-1243

Introduction

No known surgical implant material has ever been shown to be completely free of adverse reactions in the human body. However, long term clinical experience of the use of the material referred to in this part of ISO 13779 has shown that an acceptable level of biological response can be expected, if the material is used in appropriate applications.

This part of ISO 13779 describes specifications for hydroxyapatite raw material powders used to obtain high-quality medical devices. However, the quality of the final device depends on the manufacturing process and it is recognized that a separate performance standard can be necessary for each end-use product.

Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 6: Powders

1 Scope

This part of ISO 13779 specifies requirements for hydroxyapatite powders used as a raw material for the manufacturing of surgical implants or coating of surgical implants.

This part of ISO 13779 does not apply to hydroxyapatite coatings, ceramic hydroxyapatite, glass ceramics, α - and β -tricalcium phosphate, or other forms of calcium phosphate.

2 Normative references

The following documents, in whole or in part, are normatively referenced in this document and are indispensable for its application. For dated references, only the edition cited applies. For undated references, the latest edition of the referenced document (including any amendments) applies.

ISO 2591-1, *Test sieving — Part 1: Methods using test sieves of woven wire cloth and perforated metal plate*

ISO 13779-3, *Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 3: Chemical analysis and characterization of crystallinity and phase purity*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 24235, *Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) — Determination of particle size distribution of ceramic powders by laser diffraction method*
European Pharmacopoeia 5.0: Tribasic calcium phosphate

3 Terms and definitions

For the purposes of this document, the following terms and definitions apply.

3.1

atomisation

<spray drying> process for producing more or less spherical agglomerates of powder particles (atomized powders) by spraying a suspension of particles followed by immediate drying

3.2

α tricalcium phosphate

α -TCP

chemical compound with a crystallographic structure characterized by ICDD PDF 09-0348 (see Bibliography)

Note 1 to entry The chemical formula is $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Note 2 to entry International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF).

3.3 **β tricalcium phosphate** **β -TCP**

chemical compound with a crystallographic structure characterized by ICDD PDF 09-0169 (see Bibliography)

Note 1 to entry The chemical formula is $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Note 2 to entry International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF).

3.4**calcination**

thermal treatment of the powder in order to remove volatile impurities or to change the density or specific surface area of the powder

3.5**calcium oxide****CaO**

chemical compound with a crystallographic structure characterized by ICDD PDF 4-0777 or 82-1690 (see Bibliography)

Note 1 to entry International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF).

3.6**crystallinity ratio**

ratio between the mass fraction of crystalline hydroxyapatite and the total mass fraction of hydroxyapatite (crystalline and amorphous)

3.7 **D_{50}**

particle diameter corresponding to 50 % of the cumulative undersize volume distribution

Note 1 to entry On a volumetric basis size distribution, 50 % of the particles is smaller than D_{50} .

3.8 **D_{10}**

particle diameter corresponding to 10 % of the cumulative undersize volume distribution

Note 1 to entry On a volumetric basis size distribution, 10 % of the particles is smaller than D_{10} .

3.9 **D_{90}**

particle diameter corresponding to 90 % of the cumulative undersize volume distribution

Note 1 to entry On a volumetric basis size distribution, 90 % of the particles is smaller than D_{90} .

3.10**foreign phase**

crystalline phase other than hydroxyapatite

3.11**grinding**

process for reducing the size of the raw powder particles

3.12
hydroxyapatite
HA

chemical compound with a crystallographic structure characterized by ICDD PDF 09-0432 or 72-1243 (see Bibliography)

Note 1 to entry The chemical formula is $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Note 2 to entry International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF).

3.13
hydroxyapatite ceramic

hydroxyapatite which has been sintered into a body of high crystallinity

3.14
hydroxyapatite coating

hydroxyapatite which has been deposited onto the surface of a metallic or non-metallic substrate

Note 1 to entry Material deposition can be obtained either by means of a thermal spray process which produces a ceramic-type coating or by means of a solution-based technique which may deposit hydroxyapatite directly or may require thermal or other treatment to convert it into a crystalline form.

3.15
pressing

process for producing green (before sintering) ceramics under pressure causing the consolidation of powders to the shape of the die used

3.16
sintering

process for production of ceramics in which the application of heat promotes the coalescence of ceramic grains and causes a significant reduction of particle surface area and bulk volume to achieve densification and consequent increase in mechanical properties

3.17
specific surface area

total surface area of the powder particles per unit of mass, $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$

3.18
tetracalcium phosphate
TTCP

chemical compound with a crystallographic structure characterized by ICDD PDF 25-1137 or 70-1379 (see Bibliography)

Note 1 to entry The chemical formula is $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$.

Note 2 to entry International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File (ICDD PDF).

4 Requirements

4.1 General

The minimum requirements for the hydroxyapatite powder are established in 4.2 to 4.7.

According to the use of the hydroxyapatite powder, other characterization tests can be useful and should be conducted (see Annex A).

4.2 Calcium to phosphorus molar ratio (Ca/P)

The content of calcium and phosphorus of the hydroxyapatite powder shall be determined in accordance with ISO 13779-3.

A calcium to phosphorus molar ratio, Ca/P, of $1,66 \leq \text{Ca/P} \leq 1,71$ is suitable to fit the requirements of ISO 13175-3, ISO 13779-1, and ISO 13779-2.

4.3 Trace elements

The limits of specific trace elements for hydroxyapatite powders are given in Table 1.

Either inductively coupled plasma/atomic emission spectrometry (ICP/AES), inductively coupled plasma/mass spectroscopy (ICP/MS), atomic absorption spectroscopy (AAS), or the method specified in ISO 13779-3 shall be used to quantify trace elements. The method used shall be specified and validated.

The maximum allowable limit of the sum of all heavy metals shall be 30 mg/kg. Method A (§ 2.4.8.) described in European Pharmacopoeia for tribasic calcium phosphate <1052> shall be used to quantify heavy metals. It is also possible to use one of the methods described above for the quantification of trace elements considering that the total amount of heavy metals is the sum of the following elements:

- lead;
- mercury;
- bismuth;
- arsenic;
- antimony;
- tin;
- cadmium;
- silver;
- copper;
- molybdenum.

The method used shall be specified.

Any chemical element except for calcium, phosphorus, hydrogen, and oxygen likely to be present with a mass fraction more than 500 mg/kg shall be identified. Identification of these elements shall be based on a risk analysis of the process of the manufacturer of the powder, performed according to ISO 14971. These elements shall be quantified and if present with a mass fraction more than 500 mg/kg, the element content shall be indicated on the certificate of compliance of the batch.

Table 1 — Limits of specific trace elements

Element	Maximum limit mg/kg
Arsenic	3
Cadmium	5
Mercury	5
Lead	30
Total heavy metals	30

Total heavy metals specified in Table 1 is more restrictive than in other parts of ISO 13779 or ISO 13175-3as it is considered that a raw material shall have a higher purity than the finished product to take into account possible pollution by the process.

4.4 Qualitative and quantitative determination of foreign phases

Crystallinity ratio determination shall be performed in accordance with ISO 13779-3.

Quantification of foreign phases shall be performed in accordance with ISO 13779-3. If the crystallinity ratio of the raw powder is $\geq 95\%$, it is not necessary to perform calcination of the sample before the quantification of foreign phases. Otherwise, the sample shall be calcined for 15 h at $(1\ 000 \pm 25)$ °C before the quantification of foreign phases.

The CaO content shall be not more than 1%. The sum of α -TCP, β -TCP, TTCP, and CaO content shall be not more than 5% (α -TCP, β -TCP, TTCP, or CaO content shall be considered as zero if their value is below the detection threshold). The detection threshold for each phase (α -TCP, β -TCP, TTCP, and CaO) shall be not more than 1%.

Some crystalline foreign phases such as carbonated apatite and hydrogenophosphate phases may be present in the hydroxyapatite powder and will not be detected by X-ray diffraction as per ISO 13779-3 after calcination at 1 000 °C. For qualitative determination of the foreign phases including carbonated apatite and hydrogenophosphate phases, a method is proposed in A.3.

4.5 Powder morphology

The nature of the powder (ground or atomized) shall be specified.

The powder morphology shall be described and documented by optical microscopy (OM) or scanning electron microscopy (SEM) pictures at different scales.

4.6 Granulometry

D_{10} , D_{50} , and D_{90} shall be specified.

If laser diffraction is used, it shall be in accordance with ISO 24235. If a sieving method is used, it shall be in accordance with ISO 2591-1. If another method is used, it shall be specified and justified.

4.7 Calcination loss

Define the calcination loss only for powders which have a crystallinity ratio $\leq 95\%$ when tested in accordance with ISO 13779-3.

Calcination loss shall be specified for a treatment of 1 h at $(1\ 000 \pm 25)$ °C. It shall be determined by weighing 10 g of powder before and after calcination for 1 h at $(1\ 000 \pm 25)$ °C. After cooling, powder shall be removed from the oven at a temperature between 50 °C and 100 °C. Perform the reweighing as soon as the powder temperature returns to room temperature. The balance used shall be capable of weighing the test portion to an accuracy of 0,05 g or better.

5 Manufacturing design requirement

The homogeneity of each batch of powder shall be validated.

A risk analysis of the powder manufacturing process shall be performed in accordance with ISO 14971 before the validation protocols have been defined. This analysis shall be conducted in a way to determine potential failures during the manufacturing process, taking into consideration the different steps of the manufacturing process.

Worst cases for process validation shall be determined with the help of the risks analysis.

The validation plan shall be established and approved before proceeding.

6 Certificate of compliance

Each batch of powder shall be delivered with a certificate of compliance indicating at least the acceptance criterion, the value measured (or detection limit) on the batch, and the uncertainty of at least the following parameters:

- calcium to phosphorus molar ratio (Ca/P) (see 4.2);
- trace elements, including trace elements in excess of 500 mg/kg with their mass fraction (see 4.3);
- foreign phases content (see 4.4);
- crystallinity ratio (see 4.4);
- ground or atomized state of the powder (see 4.5);
- granulometry (see 4.6);
- calcination loss at 1 000 °C (see 4.7).

The certificate of compliance shall contain the reference of the powder, the powder batch number, and the reference to the present standard

Annex A
(informative)
Other possible characterization tests

A.1 General

Depending on the use of the hydroxyapatite powder, other characterization tests can be useful and should be conducted.

A.2 Foreign-coloured particles

No foreign particles should be found in the hydroxyapatite powder.

It can be determined by visual inspection after spreading the powder on a white surface of at least 100 cm².

A.3 Infrared spectroscopy

Fourier Transformation Infrared Spectroscopy (FTIR) should be conducted on an HA powder sample. All functional groups of HA should be detected. At least the presence of the functional groups of oxyapatite, nitrate, carbonate, and hydrogen-phosphate impurities should be assessed. The presence of any of these impurities should be documented and justified.

A detailed method for FTIR analysis is described in Reference [16].

A.4 Powder flow

Powder flow should be specified, especially for plasma spraying or pressing applications of the powder. It should be determined as specified in ASTM D6393 by indicating the Carr compressibility index (this index not only characterize the compressibility of the powder but also the powder flow) (see Reference [15]) or as specified in ISO 4490. The method used should be specified.

A.5 Tap density

Tap density should be specified for atomized powders. It should be determined as specified in ISO 787-11 or ISO 23145-1. The method used should be specified.

A.6 Specific surface area

Specific surface area should be specified especially for powder intended for sintering applications. It should be determined using the BET method as specified in ISO 18757.

A.7 Dissolution

Dissolution of HA powder should be assessed in accordance with ASTM F1926.

The test should be repeated six times. Average and standard deviation should be calculated for initial and final dissolution rate. Initial and final pH should be recorded.

A.8 Solubility product, K_{SP}

The determination of the solubility product (K_{SP}) at 37 °C on the hydroxyapatite powder should be performed. The saturated solutions with respect to hydroxyapatite powder are obtained by dissolution of 400 mg of hydroxyapatite powder in 20 ml of aqueous solutions of phosphoric acid (5,026 mmol/dm³) for 60 days at (37,0 ± 0,1) °C in a continuously shaken water bath. The thermodynamic solubility product, K_{SP} , of hydroxyapatite is defined as

$$K_{SP} = [Ca^{2+}]^5 [PO_4^{3-}]^3 \left(\frac{K_e}{10^{-pH}} \right)^7 \left(\frac{Ka_1^3 Ka_2^3}{K_e^6} \right)$$

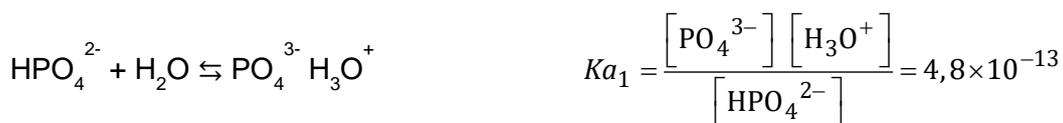
K_{SP} is calculated from measured equilibrium calcium and phosphate concentrations and pH values as input data. Calcium and phosphate concentrations should be determined after filtration at 0,2 µm, either by inductively coupled plasma/atomic emission spectrometry (ICP/AES), inductively coupled plasma/mass spectroscopy (ICP/MS), atomic absorption spectroscopy (AAS), or the method specified in ISO 13779-3. The method should be specified and validated.

Values for K_e , Ka_1 , Ka_2 , and Ka_3 are as follows.

— water ionic product



— acidic constants of the triacid H_3PO_4



The test should be repeated six times. Average $K_{SP}(HA)$ and standard deviation should be calculated.

RSNI3 ISO 13779-6:2015

The mean value obtained with the six samples should be compared with the mean value obtained after six measurements of a pure fully crystallized hydroxyapatite reference powder.

NOTE The mean value and standard uncertainty of the 12 replicate determinations ($n = 12$) of SRM #2910a reference powder tested by NIST according to the present method are:

$$K_{SP}(HA) = (2,03 \pm 0,04) \times 10^{-59}.$$

Bibliography

- [1] ISO 3953, *Metallic powders — Determination of tap density*
- [2] ISO 5961, *Water quality — Determination of cadmium by atomic absorption spectrometry*
- [3] ISO 8288, *Water quality — Determination of cobalt, nickel, copper, zinc, cadmium and lead — Flame atomic absorption spectrometric methods*
- [4] ISO 13779-2, *Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 2: Coatings of hydroxyapatite*
- [5] ISO 13485, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*
- [6] ISO 18549-2, *Metallic powders — Determination of apparent density and flow rate at elevated temperatures — Part 2: Determination of flow rate at elevated temperatures*
- [7] ASTM F 1185, *Standard Specification for Composition of Hydroxylapatite for Surgical Implants*
- [8] ASTM F1926, *Standard Test Method for Evaluation of the Environmental Stability of Calcium Phosphate Granules, Fabricated Forms, and Coatings*
- [9] HIDEKI AOKI. *Medical Applications of Hydroxyapatite*. Ishiyaku EuroAmerica, Tokyo, 1994
- [10] DENISSEN H. *Dental Root Implants of Apatite Ceramics*, Doctoral Thesis, Vrije Universiteit Amsterdam, 1979
- [11] QUINN J.H., KENT J.N. Alveolar Ridge Maintenance with Solid Non-porous Hydroxyapatite Root Implants. *Oral Surg.* 1984, **58** pp. 511–516
- [12] DE GROOT K. *Bioceramics of Calcium Phosphate*. CRC Press, Boca Raton, USA, 1983
- [13] OONISHI H. et al. In: *Clinical Significance of Chemical Bonds between Bioactive Ceramics and Bone in Orthopaedic Surgery, Bioceramics 2*. (HEIMKE G., ed.). Deutsche Keramische Gesellschaft
- [14] R Z LeGeros & J P LeGeros Dense, Hydroxyapatite in Larry Hench & June Wilson Editors, *An Introduction to Bioceramics*, World Scientific, 1993 pp. 199-221
- [15] CARR R.L. Evaluating Flow Properties of Solids. *Chemical Engineering*. 1965, **18** pp. 163–168
- [16] MARKOVIC M., FOWLER B.O., TUNG M.S. Preparation and comprehensive characterization of a calcium hydroxyapatite reference material. *J Res NIST*. 2004, **109** (6)
- [17] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-0348,

- [18] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-0169
- [19] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 09-432
- [20] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 25-1137
- [21] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 70-1379
- [22] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 72-1243
- [23] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 4-0777
- [24] Joint Committee on Powder Diffraction Standards, International Centre for Diffraction Data Powder Diffraction File 82-1690
- [25] ISO 13779-1, *Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 1: Ceramic hydroxyapatite*
- [26] ISO 13175-3, *Implants for surgery — Calcium phosphates — Part 3: Hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate bone substitutes*
- [27] ISO 787-11, *General methods of test for pigments and extenders — Part 11: Determination of tamped volume and apparent density after tamping*
- [28] ISO 18757, *Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) — Determination of specific surface area of ceramic powders by gas adsorption using the BET method*
- [29] ISO 23145-1, *Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) — Determination of bulk density of ceramic powders — Part 1: Tap density*
- [30] ISO 4490, *Metallic powders — Determination of flow rate by means of a calibrated funnel (Hall flowmeter)*
- [31] ASTM D6393, *Standard Test Method for Bulk Solids Characterization by Carr Indices*

Informasi perumus SNI

(1) Komite Teknis Perumusan SNI

Komite Teknis 11-12, Kedokteran Gigi

(2) Susunan keanggotaan Komite Teknis Perumusan SNI

Ketua : Yosi Kusuma Eriwati
Wakil Ketua : Beluh Mabasa Ginting
Sekretaris : Mulad Aribowo
Anggota : Zulia Hasratiningsih
Rian Adhi Saputra
January Dwidasa Winiyoga
Andi Erwanto
Wiwin Oktawinata
Ririn Sulistiyanti Fitri
Elin Karlina
Doddy Soemawinata
Siti Triaminingsih

(3) Konseptor rancangan SNI

Gugus Kerja Komtek 11-12, Kedokteran Gigi

(4) Sekretariat pengelola Komite Teknis Perumusan SNI

Direktorat Pengembangan Standar Agro, Kimia, Kesehatan, dan Penilaian Kesesuaian
Deputi Bidang Pengembangan Standar
Badan Standardisasi Nasional