

Оценка химического фактора риска применения электрокардиостимуляторов с головкой из термопластичной полиуретановой композиции

**С. Я. Ланина, А. К. Буряк, Н. Е. Беняев, И. С. Пыцкий,
А. А. Добрынин, К. С. Курпединов, С. Д. Ярцев**

С целью усовершенствования технологии изготовления головок (контактных узлов) электрокардиостимуляторов (ГЭКС) проведена замена традиционной эпоксидной композиции ПЭО-113К (СПБГТИ), на полиуретановую (ПУ) марки Estane 58144 фирмы Lubrizol (Германия) на основе 4,4-дифенилметандиизоцианата, 1,4-бутандиола и политетраметиленоксида. Для оценки безопасности применения ГЭКС из термопластичного ПУ проведены санитарно-химические исследования изделий, изготовленных в соответствии с технологическим регламентом, а также ГЭКС, обработанных в режиме ускоренного старения в физиологическом растворе Рингера-Локка при 80 °С в течение 1785 ч, моделирующим длительное (7,5 лет) пребывание в организме. Доказано отсутствие в водных вытяжках из ГЭКС потенциально опасных в определенных концентрациях веществ, анализируемых с помощью хроматографических, а также интегральных методов анализа (составляющие ПУ композиции, функциональные и технологические добавки, примеси в используемом сырье, а также продукты их преобразований). Среди продуктов миграции хромато-масс-спектрометрическим методом обнаружены примеси соединений, которые можно отнести к олигомерам политетраметиленоксида, который является одним из составляющих полиуретановой композиции. Близкие или совпадающие значения регистрируемых показателей как исходных ГЭКС, так и обработанных в режиме ускоренного старения свидетельствуют о том, что свойства ГЭКС практически не изменяются даже после обработки в режиме ускоренного старения, моделирующим длительное пребывание в организме. В результате токсикологических исследований доказана биосовместимость ГЭКС из изучаемого ПУ с организмом. Гистологическое исследование области имплантации ГЭКС показало, что тканевая реакция на имплантат слабее, чем в контроле на имплантацию медицинского стекла марки НС-3 ГОСТ 19808-86. Обоснована возможность использования пластичного ПУ марки Estane 58144 фирмы Lubrizol (Германия) для изготовления ГЭКС, что значительно сокращает продолжительность технологического процесса изготовления, как головок, так и ЭКС в целом.

Ключевые слова: санитарно-химические исследования, электрокардиостимулятор, головка электрокардиостимулятора, миграция, идентификация, допустимые значения, полиуретан, олигомеры.

Введение

К недостаткам эпоксидных композиций (ЭК) холодного отверждения более 30 лет используемых для изготовления головок (контактных узлов) электрокардиостимуляторов (ЭКС) относится продолжительное время отверждения (24 ч). Этому процессу предшествует стадия предварительной подготовки, в процессе которой вручную замешивают составляющие полимерной композиции, и этот процесс не подлежит автоматизации. Указанные недостатки

ограничивают объем промышленного выпуска головок и, как следствие, ЭКС. Это в полной мере относится к ЭК ПЭО-113К Санкт-Петербургского государственного технологического института (СПБГТИ), используемой в настоящее время для головок ЭКС.

В результате поисковых исследований доказана возможность применения для этих же целей термопластичного полиуретана (ПУ). В этом случае головки ЭКС производят методом литья под давлением, что позволяет автоматизировать технологический

процесс. Переработку ПУ из гранулята в изделие проводят на термопластавтоматах при температуре 160 – 180 °С в течение нескольких минут, что значительно сокращает продолжительность технологического процесса изготовления, как головок, так и ЭКС в целом.

Ведущими с позиции токсичности при производстве и переработке полиуретана являются составляющие полимерной композиции, технологические и функциональные добавки, примеси в используемом сырье, а также продукты их преобразований. Среди них альдегиды, растворители, спирты, их производные и многие другие соединения [1]. Комбинированное действие веществ, которые в случае миграции из ПУ могут накапливаться в организме и оказывать негативное воздействие, повышает опасность применения этого материала.

Цель работы — оценка в рамках санитарно-химических исследований безопасности применения полиуретановой композиции, в том числе после испытаний в режиме ускоренного старения в физиологическом растворе Рингера – Локка, моделирующим длительное (7,5 лет) пребывание в организме. Для реализации указанной цели предстоит решить следующие задачи: провести идентификацию потенциально опасных соединений, мигрирующих из ПУ, определить их концентрацию и сопоставить ее с допустимыми уровнями [2 – 4].

Материалы и методы

Для изготовления головок ЭКС (ГЭКС) использовали термопластичный полиуретан марки Estane 58144 фирмы Lubrizol (Германия) на основе 4,4-дифенилметандиизоцианата, 1,4-бутандиола и политетраметиленоксида, из которого методом литья под давлением изготавливали изучаемые изделия.

На исследование ООО “ЭЛЕСТИМ-КАРДИО” представлено два вида образцов ГЭКС из термопластичного полиуретана марки Estane 58144 фирмы Lubrizol (Германия) следующего состава (масс. %): 4,4-дифенилметандиизоцианат — 53,8; 1,4-бутандиол — 11,7; политетраметиленоксид — 34,5.

Образцы прошли все технологического стадии изготовления, что и реальные изделия:

1. Пластины размером 35 × 18 × 8 мм, массой 6,2401 г, упакованные в двойной рукав из полипропилена, бумаги производства “WIPAK MEDICAL” (Финляндия) и стерилизованные этиленоксидом.

2. Пластины размером 35 × 12 × 8 мм, массой 3,5544 г после испытаний в режиме ускоренного старения в физиологическом растворе Рингера – Локка при 80 °С в течение 1785 ч.

При выборе условий исследования, учитывали особенности применения материалов и изделий в эндопротезировании. В связи с тем, что в процессе исследования невозможно воссоздать все особенности применения изучаемых изделий в клинической практике (механическую нагрузку, продолжительность использования, влияния биосред и т.п.), условия исследования были агрегированы [5, 6].

В качестве модельной среды использовали дистиллированную воду, которая, являясь простейшей моделью биосред, и, обладая высокой экстракционной способностью, включена в качестве обязательной модельной среды в стандарты по оценке безопасности материалов и изделий медицинского назначения [6, 7]. Чтобы исключить негативное влияние присутствующих в ней примесей, дистиллированную воду дополнительно очищали методом низкотемпературной субперегонки Sub-boiling.

Соотношение между массой ГЭКС (M , г) и объемом контактирующей модельной среды (V , мл) рассчитывали по уравнению:

$$\frac{M}{V} = \frac{M_{\text{ГЭКС}}}{V} \cdot K = \frac{3,5}{5000} \cdot 20 = 0,014 \text{ г/мл}, \quad (1)$$

где $M_{\text{ГЭКС}}$ — масса ГЭКС из полиуретана в ЭКС равная 3,5 г; V — объем крови в организме человека — 5000 мл; K — коэффициент агрегации — 20.

Изучаемые изделия помещали в стеклянные колбы на шлифах, заливали дистиллированной водой в указанном соотношении (по уравнению (1)). Затем колбы с образцами термостатировали при температуре 37 ± 1 °С в “динамическом” режиме. Это означает, что по истечении 3 и 7 суток вытяжки сливали и анализировали, а образцы заливали новой порцией модельной среды того же объема и термостатировали в тех же условиях соответственно еще четверо (7 – 3) и семь (14 – 7) суток [7].

В качестве контрольного раствора использовали дополнительно очищенную дистиллированную воду, на которой готовили вытяжки, и которую термостатировали в тех же условиях.

О санитарно-химических свойствах ГЭКС судили по содержанию в вытяжках из них продуктов миграции. Для оценки суммарного содержания химических соединений в вытяжках использовали набор интегральных показателей: изменение значения pH вытяжки по сравнению с контролем (ΔpH); содержание восстановительных примесей, определяемое по расходу 0,01 М раствора тиосульфата натрия, затраченного на их определение (ΔV , мл); максимальное значение оптической плотности в области длин волн от 220 до 360 нм ультрафиолетового (УФ) спектра (D , ед.О.П.) [8]. УФ-спектры регистрировали

на спектрофотометре модели UVmini 1240 фирмы “Shimadzu”. Статистическую обработку значений интегральных показателей проводили в соответствии с требованиями ГОСТ 31209-2003 [8].

В ПУ композициях в процессе синтеза и переработки в качестве примесей могут быть ацетальдегид, ацетон, этилацетат, метанол, изопропанол, пропанол, бутилацетат, изобутанол, бутанол, формальдегид, бензол, толуол и другие продукты, которые в определенных концентрациях представляют опасность для организма [1]. К этой группе веществ следует отнести и этиленоксид, который использовали для стерилизации ГЭКС.

Для идентификации и определения концентрации ведущих с позиции токсичности химических соединений, которые даже в небольших количествах могут представлять опасность для организма, использовали методы газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определение концентрации летучих органических веществ (ацетона, этилацетата, ацетальдегида, метанола, изопропанола, пропанола, бутилацетата, изобутанола, бутанола) в водных вытяжках из ГЭКС основано на газохроматографическом анализе равновесной паровой фазы на двух параллельных кварцевых капиллярных колонках, идентификации веществ по их временам удерживания и количественному определению методом абсолютной градуировки [9, 10]. Измерения проводили на газовом хроматографе серии “Кристаллюкс-4000М” в комплекте с двумя пламенно-ионизационными детекторами (ПИД), дозатором равновесного пара (ДРП) и программным обеспечением Хроматек Аналитик 2,5. Для получения более надежной и достоверной информации при анализе многокомпонентных проб идентификацию компонентов проводили на двух каналах детекторов, когда одного параметра — времени удерживания компонента на одной колонке — недостаточно.

Метод газовой хроматографии использовали также для определения остаточных количеств стерилизующего агента — этиленоксида в вытяжках из изучаемых образцов. Измерение проводили на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором модели GC-14A фирмы “Shimadzu” в комплекте с колонкой с неподвижной фазой 0,8%THEED на Carborack C [10].

Для количественного определения в вытяжках из образцов ГЭКС формальдегида как возможной примеси в материале использовали метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [11]. Для обеспечения необходимых селективности и чувствительности определения альдегид переводили в 2,4-динитрофенилгидразон

обработкой водных вытяжек 2,4-динитрофенилгидразином в условиях кислотного катализа с последующим определением продукта дериватизации. Измерения проводили на жидкостном хроматографе модели LC-20AD фирмы “Shimadzu”: колонка с неподвижной фазой “Нуклеосил С18”, элюент ацетонитрил – вода.

Наиболее надежным методом для разделения и идентификации лабильных органических соединений, экстрагируемых из полимерных материалов, является хромато-масс-спектрометрия. Для анализа неизвестных соединений, мигрирующих из ГЭКС, использован вариант высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием методом масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС). Для измерений использовали комбинированный квадруполь-время-пролётный масс-спектрометр сверхвысокого разрешения с ионизацией электрораспылением MaXis imraст компании Bruker в комплекте с жидкостным хроматографом фирмы Agilent (Agilent 1260) с колонкой C-18 и элюентом ацетонитрил-вода в градиенте.

Калибровочные графики строили применяя соответствующие стандартные растворы (ГСО). Для построения каждого калибровочного графика использовали не менее четырех растворов с разными концентрациями. Пределы обнаружения анализируемых соединений не менее чем на порядок ниже соответствующих допустимых значений.

Статистическую обработку результатов измерений проводили по критериям Фишера и Стьюдента. Доверительный интервал распределения измеряемых показателей составлял 95 %.

Результаты и обсуждение

В результате исследований установлено, что санитарно-химические характеристики ГЭКС как после обработки в условиях ускоренного старения, так и без нее близки. Этот вывод следует из анализа значений используемых интегральных показателей (ΔpH , ΔV , D), представленных в табл. 1 и на рис. 1. Даже максимальные значения интегральных показателей, обнаруженные в вытяжках из образцов не превышают соответствующие допустимые значения. В начальные сроки наблюдения (3 суток), значения интегрального показателя (ΔpH) наибольшие, но и они в зависимости от использования обработки образцов в 3,6 – 4,3 раза меньше допустимого ($\pm 1,00$). С увеличением продолжительности экстракции до 7-и и 14-и суток значения анализируемого показателя в обоих случаях снижаются, оставаясь близкими между собой. В течение всего периода наблюдения

Значения санитарно-химических показателей водных вытяжек из ГЭКС, изготовленных из термопластичного полиуретана: исходных и обработанных в режиме ускоренного старения, полученных с использованием интегральных методов анализа. $N = 3$, $P = 0,95$

Используемые показатели	Значения показателей в 3,7,14-суточных вытяжках						Допустимое значение
	ГЭКС			ГЭКС после обработки в режиме старения			
	3	7	14	3	7	14	
Изменение значения рН, Δ рН	$0,23 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,01$	$\pm 1,00$
Содержание восстановительных примесей, ΔV , мл 0,01 М р-ра $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$<0,02$	$<0,02$	$<0,02$	$<0,02$	$<0,02$	$<0,02$	1,00
Максимальное значение оптической плотности (220 – 360 нм), D , ед. О.П.	$0,049 \pm \pm 0,002$	$0,06 \pm \pm 0,002$	$0,05 \pm \pm 0,002$	$0,052 \pm \pm 0,003$	$0,076 \pm \pm 0,002$	$0,057 \pm \pm 0,002$	0,300

как в вытяжках из исходных ГЭКС, так и после обработки в режиме ускоренного старения, восстановительные примеси в пределах чувствительности определения (0,02 мл) не обнаружены.

Близость санитарно-химических характеристик изучаемых изделий следует и из сопоставления УФ-спектров вытяжек за период исследования в интервале 220 – 360 нм (табл. 1, рис. 1). УФ-спектры ГЭКС после обработки в режиме ускоренного старения и без обработки практически сливаются в указанном диапазоне длин волн для соответствующих сроков наблюдения (3, 7 и 14 суток), а максимальные значения оптической плотности в 4 – 6 раз меньше допустимого значения.

Однако определяющими в оценке безопасности полимерных материалов медицинского назначения часто являются индивидуальные химические соединения, которые даже в малых дозах могут представлять опасность для организма. Поэтому идентификации и определению концентрации таких соединений

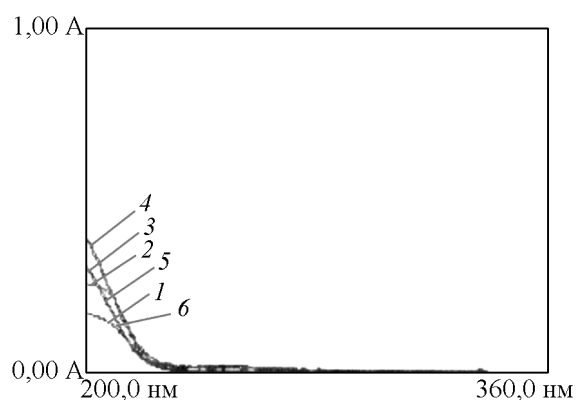


Рис. 1. УФ-спектры 3-х, 7-и, 14-и суточных вытяжек из: 1, 3, 5 – исходных ГЭКС; 2, 4, 6 – ГЭКС, обработанных в режиме ускоренного старения.

уделялось особое внимание. В результате исследований, полученных методами газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии, доказано отсутствие в течение всего периода наблюдения в вытяжках как из исходных ГЭКС, так и обработанных в режиме ускоренного старения, ацетальдегида, ацетона, метанола, толуола, пропанола, бутилацетата, этилацетата, изопропанола, изобутанола, бутанола, формальдегида, бензола, этиленоксида в пределах, соответствующих чувствительностей определения, которые не менее чем на порядок ниже соответствующих допустимых значений.

Для идентификации лабильных продуктов миграции в вытяжках из ГЭКС хромато-масс-спектрометрическим методом предварительно на всех сроках наблюдения были зарегистрированы хроматограммы дистиллированной воды, дополнительно очищенной методом низкотемпературной перегонки Sub-boiling, на которой готовили вытяжки из ГЭКС, и которую использовали в качестве контроля. Отсутствие на них пиков, которые в дальнейшем будут обнаружены в режиме детектирования по полному ионному току либо по ионам с массами 239 (1), 311 (2), 383 (3), 455 (4), 527 (5), 599 (6), 671 (7) Да, позволяет утверждать, что используемая дополнительно очищенная вода не вносит собственных загрязнений.

На хроматограмме вытяжки из ГЭКС, представленной на рис. 2, обнаружены пики 1 – 5 соответствующие соединениям, которые предстоит идентифицировать, пик 6 — масс-спектрометрическому стандарту (формиату натрия), необходимому для внутренней калибровки (для точного определения масс). В табл. 2 приведены площади пиков, обнаруженные на хроматограмме 2 в процентах от суммарной площади указанных пиков. Расчет выполнен в предположении одинакового сечения ионизации для идентифицируемых соединений.

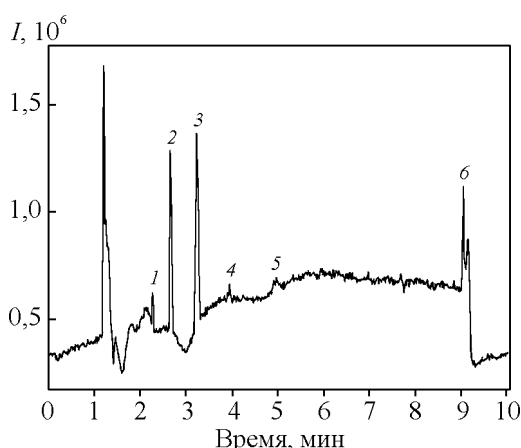


Рис. 2. Хроматограмма вытяжки из ГЭКС. Регистрация по полному ионному току. Пики 1 – 5 – определяемые соединения, пик 6 – калибровочный стандарт.

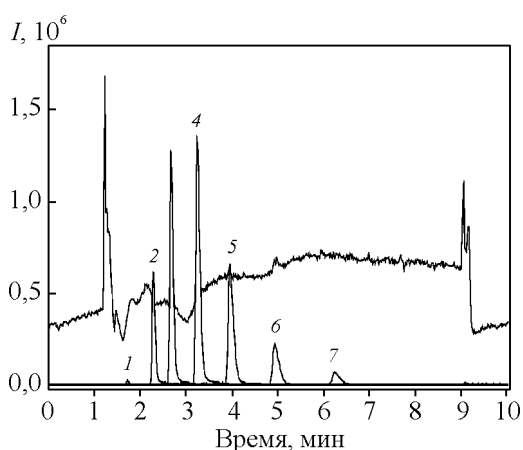


Рис. 3. Хроматограмма 7-и суточной вытяжки из исходного ГЭКС. Регистрация по полному ионному току, а также в режиме выбранных ионов с m/z : 1 – 239, 2 – 311, 3 – 383, 4 – 455, 5 – 527, 6 – 599, 7 – 671.

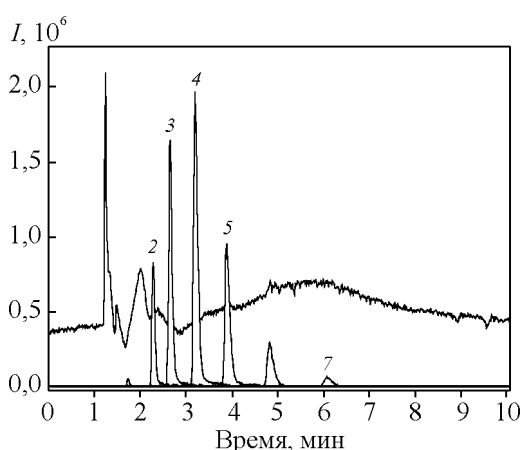


Рис. 4. Хроматограмма 7-и суточной вытяжки из ГЭКС, обработанных в режиме ускоренного старения. Регистрация по полному ионному току, а также в режиме выбранных ионов с m/z : 1 – 239, 2 – 311, 3 – 383, 4 – 455, 5 – 527, 6 – 599, 7 – 671.

Таблица 2

Площади пиков идентифицируемых соединений на хроматограмме рис. 2 в процентах от суммарной площади пиков. $N = 3$, $P = 0,95$

Номер пика	Площадь пика, %
1	5,2 ± 0,7
2	43,1 ± 2,3
3	47,8 ± 2,3
4	2,1 ± 0,6
5	1,1 ± 0,6

Типичный вид хроматограмм вытяжек (например, 7 суток) из исходных ГЭКС и после обработки в режиме ускоренного старения представлен на рис. 3 и 4. Хроматограммы 3-х и 14-и суточных вытяжек характеризуются аналогичным набором пиков. В табл. 3 и 4 приведены расчетные значения и соотношение площадей наиболее интенсивных пиков 2–5, полученных при детектировании в режиме выбранных ионов. Приведенные результаты показывают, какую долю составляет площадь каждого пика от суммы площадей пиков 2–5 на хроматограммах, полученных в течение всего периода исследования как для исходных ГЭКС, так и обработанных в режиме ускоренного старения. Площадь каждого из пиков соответствует количеству идентифицируемого вещества в вытяжке. Расчет выполнен в предположении одинакового сечения ионизации для идентифицируемых соединений.

Из анализа хроматограмм следует, что на хроматограммах обоих видов изучаемых ГЭКС обнаружены пики с одинаковыми временами удерживания, что этим пикам соответствуют одни и те же соединения как в вытяжках из исходных ГЭКС, так и обработанных в режиме ускоренного старения, и что качественный состав продуктов миграции в обоих случаях совпадает. Содержание в вытяжках четырех основных соединений в обоих случаях также достаточно близко. Об этом свидетельствуют близкие значения процентного содержания этих продуктов, рассчитанное по площадям соответствующих пиков (2–5) на хроматограммах вытяжек из исходных ГЭКС и после обработки в режиме ускоренного старения в 3-х, 7-и и 14-и суточных вытяжках (табл. 3 и 4). Полученные результаты подтверждают суждение о том, что свойства ГЭКС практически не изменяются даже после обработки изделий в режиме ускоренного старения, моделирующим длительное пребывание в организме.

Для идентификации продуктов миграции из ГЭКС, каждому из которых соответствует пик на хроматограммах, записаны масс-спектры для каждого из пиков. Регистрацию масс-спектров проводили

Таблица 3

Площади пиков идентифицируемых соединений на хроматограммах 3-х, 7-и и 14-и суточных вытяжек в процентах от суммарной площади пиков 2 – 5. Исходный ГЭКС. $N = 3, P = 0,95$

Номер пика	Площади пиков идентифицируемых соединений (%) на хроматограммах 3-х, 7-и и 14-и суточных вытяжек из исходного ГЭКС		
	3	7	14
2	31 ± 3	12 ± 1	11 ± 1
3	26 ± 3	29 ± 3	22 ± 2
4	31 ± 3	38 ± 4	44 ± 4
5	13 ± 1	21 ± 2	23 ± 3

Таблица 4

Площади пиков идентифицируемых соединений на хроматограммах 3-х, 7-и и 14-и суточных вытяжек в процентах от суммарной площади пиков 2 – 5. ГЭКС обработан в режиме ускоренного старения. $N = 3, P = 0,95$

Номер пика	Площади пиков идентифицируемых соединений (%) на хроматограммах 3-х, 7-и и 14-и суточных вытяжек из обработанного в режиме старения ГЭКС		
	3	7	14
2	30 ± 3	12 ± 2	11 ± 1
3	31 ± 3	27 ± 3	26 ± 3
4	30 ± 3	40 ± 4	42 ± 5
5	13 ± 2	22 ± 2	22 ± 2

непрерывно. В качестве примера на рис. 5 представлен масс-спектр, зарегистрированный во время выхода пика с временем удерживания 2,7 мин. В каждом масс-спектре определяли наиболее интенсивные пики. Данные, полученные из масс-спектров, обобщены в табл. 5.

На основании хроматографических и масс-спектрометрических результатов можно утверждать,

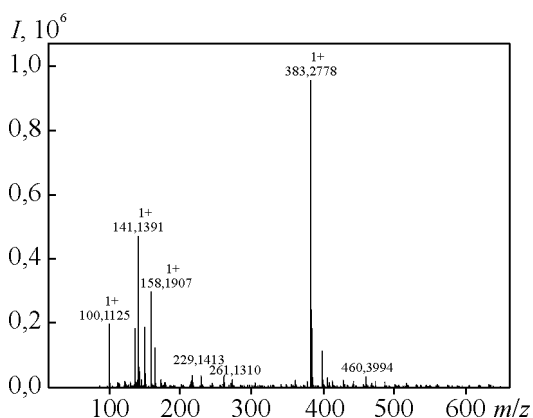
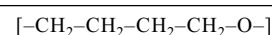


Рис. 5. Масс-спектр, зарегистрированный в момент выхода пика с временем удерживания 2,7 мин на хроматограмме рис. 2. Наиболее интенсивный пик соответствует иону с m/z 383.

Таблица 5

Молекулярные массы соединений, соответствующих основным пикам на хроматограмме рис. 2 с брутто-формулой $R[C_4H_8O]_n$

m/z	Шаг
239	—
311	C_4H_8O
383	C_4H_8O
455	C_4H_8O
527	C_4H_8O
599	C_4H_8O
671	C_4H_8O



что в водных вытяжках из ГЭКС присутствует смесь олигомеров с молекулярными массами от 311 до 671 и гомологической разностью 72, что соответствует фрагменту с брутто-формулой C_4H_8O .

На этих же масс-спектрах в диапазоне m/z от 100 до 180 наблюдается набор пиков, характерных для примесей в растворителях, используемых для хроматографического разделения. Наиболее интенсивным пикам, представленным в табл. 5, соответствуют ионы, отличающиеся на 16 Да, что, предположительно соответствует кислородному фрагменту. Можно предположить, что анализируемые олигомеры имеют близкие формулы $R[C_4H_8O]_n$ и $R[C_4H_8O_2]_n$, где $n = 1 - 6$, а R соответствует m/z 239.

Для идентификации анализируемых соединений также изучали масс-спектры, полученные при распаде молекулярного иона (танDEMная масс-спектрометрия, MS-MS). В качестве газа-реактанта использовали азот, напряжение в ячейке соударений составляло 10 эВ. Наиболее информативный масс-спектр получен при фрагментации соединения с m/z 311 (рис. 6). Олигомеры с большей молекулярной массой подвержены фрагментации в меньшей степени. В масс-спектрах, полученных при фрагментации молекулярных ионов с m/z 383 и более, не обнаружено пиков, интенсивность которых превышает 1 % от интенсивности молекулярного иона.

На основании точно измеренных масс ионов проведен компьютерный поиск для установления брутто-формулы анализируемых соединений. Для каждой молекулярной массы в табл. 6 представлено по два кандидата с наиболее близким значением массы. Помимо этого, хорошее совпадение значения молекулярной массы наблюдается для кандидатов, являющихся аддуктами с ионами натрия. Предполагаемые брутто-формулы также представлены в табл. 6.

На основании полученных результатов можно предположить, что фрагмент R, с массой 239 представляет собой аддукт натрия 23 с тремя фрагментами

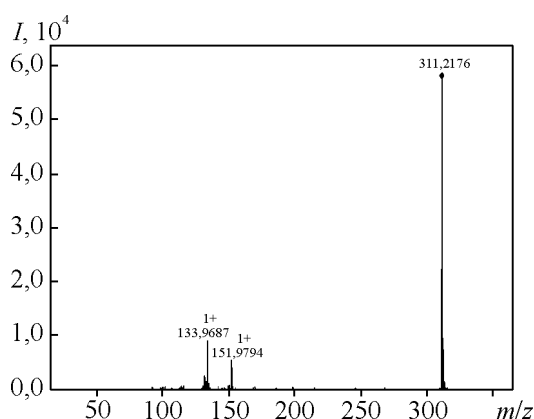


Рис. 6. Масс-спектр, полученный при фрагментации соединения с m/z 311.

Таблица 6

Предполагаемые брутто-формулы соединений, зарегистрированных на хроматограммах вытяжек из ГЭКС. $N = 3$, $P = 0,95$

Номер пика	Измеренная масса	Брутто-формула кандидата	Точная масса кандидата
2	311,2184	$C_{14}H_{27}N_6O_2$	311,2188
		$C_{13}H_{31}N_2O_6$	311,2183
		$C_{16}H_{32}NaO_4$	311,2187
3	383,2758	$C_{18}H_{35}N_6O_3$	383,2766
		$C_{17}H_{39}N_2O_7$	383,2754
		$C_{20}H_{40} NaO_5$	383,2769
4	455,3329	$C_{22}H_{43}N_6O_4$	455,3337
		$C_{21}H_{47}N_2O_8$	455,3332
		$C_{20}H_{40} NaO_6$	455,3345
5	527,3905	$C_{24}H_{48}N_6O_5$	527,3917
		$C_{25}H_{55}N_2O_9$	527,3902
		$C_{28}H_{56}NaO_7$	527,3919

C_4H_8O (72) и, что такие соединения можно отнести к олигомерам политетраметиленаоксида. Политетраметиленаоксид входит в состав полиуретановой композиции и может быть источником миграции обнаруженных примесей олигомеров.

С использованием метода хромато-масс-спектрометрии доказано отсутствие в вытяжках из ГЭКС в течение всего периода исследования основного составляющего в полиуретановой композиции — мономера 4,4-дифенилметандиизоцианата, продуктов его гидролиза, а также сшивающего агента (1,4-бутандиола) в пределах чувствительности определения ($10^{-6} - 10^{-9}$ г/с). Об этом свидетельствует отсутствие на хроматограммах пиков, соответствующих мономеру, продуктам его преобразования и сшивающему агенту.

В результате токсикологических исследований доказана биосовместимость ГЭКС из термопластичного полиуретана марки Estane 58144 фирмы Lubrizol

(Германия) с организмом. Следует отметить, что гистологическое исследование области имплантации показало, что тканевая реакция на имплантат слабее, чем в контроле на имплантацию образца из медицинского стекла марки НС-3 ГОСТ 19808-86.

Выводы

1. Доказано отсутствие в вытяжках из ГЭКС на основе термопластичного полиуретана марки Estane 58144 фирмы Lubrizol (Германия) 13 потенциально опасных в определенных концентрациях веществ, а также восстановительных примесей в пределах чувствительности определения. Значения двух интегральных показателей (ΔpH и D) не превысили соответствующие допустимые значения.

2. В вытяжках из ГЭКС обнаружены примеси соединений, которые можно отнести к олигомерам политетраметиленаоксида, являющегося одним из составляющих полиуретановой композиции

3. Близкие или совпадающие значения регистрируемых показателей исходных ГЭКС и обработанных в режиме ускоренного старения свидетельствуют о том, что свойства ГЭКС практически не изменяются в условиях, моделирующих длительное пребывание в организме.

4. Обоснована возможность замены эпоксидной композиции ПЭО-113К (СПБГТИ), на полиуретановую марки Estane 58144 фирмы Lubrizol (Германия) на основе 4,4-дифенилметандиизоцианата, 1,4-бутандиола и политетраметиленаоксида, что позволит значительно усовершенствовать технологический процесс изготовления как ГЭКС, так и ЭКС в целом.

Литература

1. Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами. Гигиенические нормативы. ГН 2.3.3.972-00. МЗ РФ, М., 2000, с. 16 – 25.
2. Ланина С.Я., Сулова В.Ю., Беньев Н.Е. Токсикологическая и биологическая безопасность медицинских изделий. Медицинские технологии, 2011, №4(6), с. 31 – 35.
3. Лаппо В.Г., Ланина С.Я., Тимохина В.И. Токсикологический контроль полимеров и изделий медицинского назначения. Ж. Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева, 1985, т. XXX, № 4, с. 461 – 465.
4. ГОСТ Р 52770-2007 Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний.
5. ГОСТ ISO 10993-1-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть.1. Оценка и исследования.

- Ланина С.Я. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения. Научный обзор, М.: “Московская правда”, 1982, с. 61 – 86.
- ГОСТ ISO 10993-12-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч.12. Приготовление проб и стандартные образцы.
- ГОСТ 31209-2003 Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний. М., 1996.
- Методические рекомендации 01.024-07. Газохроматографическое определение гексана, гептана, ацетальдегида, ацетона, метилацетата, этилацетата, метанола, изо-пропанола, акрилонитрила, н-пропанола, н-пропилацетата, бутилацетата, изо-бутанола, н-бутанола, бензола, толуола, этилбензо-ла, м-, о- и п-ксилолов, изопропилбензола, стирола, альфа-метилстирола в водных вытяжках из материалов различного состава: Методические рекомендации. М., Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007.
- ГОСТ Р ИСО 10993.13-99. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч.13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий.
- МУК 4.1.763-4.1.779-99. Определение химических соединений в биологических средах, МЗ России, М., 2000, с. 68 – 76.
- Izdelija medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstvija medicinskih izdelij. Chast'.1.Ocenka i issledovaniya* [Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 1. Evaluation and testing]. GOST ISO 10993-1-2011.
- Lanina S.Ja. Metodologicheskie i metodicheskie voprosy gigieny i toksikologii polimernyh materialov i izdelij medicinskogo naznachenija [Methodological and methodical issues of hygiene and toxicology of polymeric materials and medical devices]. Nauchnyj obzor — Scientific review, Moscow, “Moskovskaya Pravda”, 1982, pp. 61 – 86.
- Izdelija medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstvija medicinskih izdelij. Ch.12. Prigotovlenie prob i standartnye obrazcy* [Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 12. Sample preparation and control materials]. GOST ISO 10993-12-2011.
- Kontejnery dlja krovi i ee komponentov. Trebovaniya himicheskoj i biologicheskoy bezopasnosti i metody ispytaniy* [Containers for blood and its components. Requirements for chemical and biological safety and methods of testing]. GOST R 50855-96 Moscow, 1996.
- Metodicheskie rekomendacii 01.024-07. Gazohromatograficheskoe opredelenie geksana, heptana, acetal'degida, acetona, metilacetata, jetilacetata, metanola, izo-propanola, akrilonitrila, n-propanola, n-propilacetata, butilacetata, izo-butanola, n-butanola, benzola, toluola, jetilbenzo-la, m-, o- i p-ksilolov, izopropilbenzola, stirola, al'fa-metilstirola v vodnyh vytjazhkah iz materialov razlichnogo sostava: *Metodicheskie rekomendacii. M., Federal'nyj centr gigieny i ehpidemiologii Rospotrebnadzora, 2007* [Guidelines 01.024-07. Gas chromatographic determination of hexane, heptane, acetaldehyde, acetone, methyl acetate, ethyl acetate, methanol, isopropanol, acrylonitrile, n-propanol, n-propyl acetate, butyl acetate, isobutanol, n-butanol, benzene, toluene, ethylbenzene, m-, o- and p-xylene, isopropylbenzene, styrene, alpha-methylstyrene in aqueous extracts of materials of different composition: guidelines]. M., Federal Centre of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2007
- Izdelija medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstvija medicinskih izdelij. Ch.13. Identifikacija i kolichestvennoe opredelenie produktov destrukcii polimernyh medicinskih izdelij* [Medical devices. Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices]. GOST R ISO 10993.13-99.
- MUK 4.1.763-4.1.779-99. Opredelenie himicheskikh soedinenij v biologicheskikh sredah, MZ Rossii [The determination of chemical compounds in biological environments]. The Ministry of health of Russia, Moscow, 2000, pp. 68 – 76.

References

- Predel'no dopustimye kolichestva himicheskikh veshhestv, vydelyajushhihsja iz materialov, kontaktirujushhih s pishhevymi produktami* [Maximum permissible quantities of chemical substances emitted from materials contacting with food]. Hygienic standards. GN 2.3.3.972-00. MH RF, Moscow, 2000, pp. 16 – 25.
- Lanina S.Ja., Suslova V.Ju., Benjaev N.E. Toksikologicheskaja i biologicheskaja bezopasnost' medicinskih izdelij [Toxicological and biological safety of medical devices]. *Medicinskie tehnologii — Medical technologies*, 2011, no. 4(6), pp. 31 – 35.
- Lappo V.G., Lanina S.Ja., Timohina V.I. Toksikologigigienicheskij kontrol' polimerov i izdelij medicinskogo naznachenija [Toxicological and hygienic control of polymers and medical devices]. *Rossiiskii khimicheskij zhurnal — Russian Journal of General Chemistry*, 1985, vol. XXX, no. 4, pp. 461 – 465.
- Izdelija medicinskie. Trebovaniya bezopasnosti. Metody sanitarno-himicheskikh i toksikologicheskikh ispytaniy* [Medical products. Safety requirements. Methods of sanitation-chemical and toxicological tests]. GOST R 52770-2007.

Статья поступила в редакцию 28.12.2015 г.

Ланина Светлана Яковлевна — Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий (129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 3), кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы санитарно-химических исследований, специалист в области оценки безопасности медицинских изделий. E-mail: laninasvet@mail.ru.

Буряк Алексей Константинович — Институт физической химии и электрохимии им. Фрумкина РАН (119071, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4), доктор химических наук, заведующий лабораторией, специалист в области хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. E-mail: akburiak@mail.ru.

Беняев Негмат Ефремович — Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий (129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 3), доктор технических наук, профессор, генеральный директор, специалист в области физических методов исследований. E-mail: negmat@inbox.ru.

Пыцкий Иван Сергеевич — Институт физической химии и электрохимии им. Фрумкина РАН (119071, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4), кандидат химических наук, старший научный сотрудник, специалист в области хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. E-mail: ivanpic1@rambler.ru.

Добрынин Алексей Андреевич — Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий (129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 3), старший научный сотрудник, заместитель, руководителя ИЛ «Токсиколог», специалист в области хроматографических и атомно-абсорбционных исследований. E-mail: al.leomir@gmail.com.

Курединов Кирилл Сергеевич — Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий (129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 3), младший научный сотрудник, специалист в области полимерных материалов и изделий медицинского назначения. E-mail: kks.14@mail.ru.

Ярцев Степан Дмитриевич — Институт физической химии и электрохимии им. Фрумкина РАН (119071, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4), аспирант, младший научный сотрудник, специалист в области хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. E-mail: yartsew1@yandex.ru.

Assessment of the chemical risk factor of applying the artificial cardiac pacemaker head made of thermoplastic polyurethane

**S. Y. Lanina, A. K. Buryak, N. E. Benyaev, I. S. Pytskii, A. A. Dobrynin,
K. S Kurpedinov, S. D. Iartsev**

For the purpose of improvement of technology of manufacture of artificial cardiac stimulator heads (connector blocks) (ACSH) the traditional PEO-113K (by SPbGTI) epoxy composition was replaced with Estane 58144 (by Lubrizol, Germany) brand of polyurethane (PU) based on 4,4-methylene diphenyl diisocyanate, 1,4-butanediol and polytetramethylene oxide. To assess the safety of use of ACSH made of thermoplastic PU the sanitary chemical studies of devices manufactured in accordance with the technological regulations and also of the ACSH that underwent processing in the mode of accelerated aging in Ringer-Locke solution at 80 °C for 1785 hours simulating long-term (7.5 years) stay in the body were taken. It was proved that potentially hazardous substances (the components of polymer compound, functional and technological additives, impurities in raw materials and products of their transformation) that were analyzed by the integral and chromatographic methods were absent in the water extracts from ACSH. By the method of chromatography-mass spectrometry admixtures of compounds that can be attributed to the oligomers of polytetramethylene oxide, which is one of the components of the polyurethane compound, were detected among the products of migration. Similar and identical values of the registered parameters of initial ACSH and the one that was treated by accelerated aging attest to the fact that the properties of ACSH were virtually unchanged even after processing by accelerated aging mode that simulates prolonged stay in body. As a result of toxicological studies the biocompatibility of the studied ACSH with body was proved. Histological examination of the area of implantation of ACSH showed that the tissue reaction to the implantation was weaker than that to the control implantation of a sample made of NS-1 glass by GOST 19808-86. The possibility of using plastic PU brand Estane 58144 by Lubrizol Corporation for ACSH production was proved, allowing to significantly reduce the time of technological process of manufacture of both ACSH and pacemaker as a whole.

Keywords: sanitary chemical studies, the pacemaker, the pacemaker head, migration, identification, permissible values, the polyurethane oligomers.

Lanina Svetlana — National research Center of toxicology and biological safety of medical devices (129301, Moscow, Kasatkina str., 3), PhD (chem), leading researcher, head of sanitary-chemical researches group, specialist in the field of safety assessment of medical devices. E-mail: laninasvet@mail.ru.

Buryak Aleksey — A.N. Frumkin Institute of Physical chemistry and Electrochemistry RAS (119071, Moscow, Leninsky prospect, 31, bld. 4), DrSci (chem), head of laboratory, specialist in the field of chromatography and chromato-mass-spectrometry. E-mail: akburyak@mail.ru.

Benyaev Negmat — National research Center of toxicology and biological safety of medical devices (129301, Moscow, Kasatkina str., 3), DrSci (Eng), professor, General Director, specialist in the field of physical methods of research. E-mail: negmat@inbox.ru.

Pytskii Ivan — A.N. Frumkin Institute of Physical chemistry and Electrochemistry RAS (119071, Moscow, Leninsky prospect, 31, bld. 4), PhD (chem), senior researcher, specialist in the field of chromatography and chromato-mass spectrometry. E-mail: ivanpic1@rambler.ru.

Dobrynin Alexei — National research Center of toxicology and biological safety of medical devices (129301, Moscow, Kasatkina str., 3), senior researcher, deputy head of Toxicologist laboratory, specialist in chromatography and atomic absorption studies. E-mail: al.leomir@gmail.com.

Kurpedinov Kirill — National research Center of toxicology and biological safety of medical devices (129301, Moscow, Kasatkina str., 3), junior researcher, specialist in the field of polymer materials and medical products. E-mail: kks.14@mail.ru.

Iartsev Stepan — A.N. Frumkin Institute of Physical chemistry and Electrochemistry RAS (119071, Moscow, Leninsky prospect, 31, bld. 4), post-graduate student, junior researcher, specialist in the field of chromatography and chromato-mass spectrometry. E-mail: yartsev1@yandex.ru.