

Оценка химического фактора риска применения сверхвысокомолекулярного полиэтилена и гидроксиапатита в эндопротезировании

С. Я. Ланина, В. Ю. Сулова, Н. Е. Беняев, И. С. Пыцкий, А. К. Буряк

С использованием интегральных, хромато-масс-спектрометрического и элементного методов анализа проведена идентификация и определена концентрация химических соединений, мигрирующих из сверхвысокомолекулярных полиэтиленовых порошков различных молекулярных масс и гидроксиапатитных порошков с разным способом обработки, предлагаемых для использования в эндопротезировании. Установлено, что значения интегральных показателей, а также концентрации идентифицированных продуктов миграции не превысили допустимые уровни. Оптимальные образцы рекомендованы для использования в эндопротезировании.

Ключевые слова: мономеры, сверхвысокомолекулярные полиэтилены, миграция, идентификация, допустимые значения.

With the use integrated, chromatography-mass spectrometry and elemental analysis techniques were identified and determined the concentration of chemical compounds migrating from ultrahigh molecular polyethylene powders of various molecular weights and hydroxyapatite powders with a different method of treatment, proposed for use in the endoprosthesis. It was established that the values of integral parameters, and also the concentration of identified products of migration does not exceeded permissible levels. Optimal samples recommended for use in the endoprosthesis.

Key words: monomers, ultrahigh molecular polyethylene, migration, identification, valid values.

Введение

Система обеспечения безопасности применения биоматериалов и медицинских изделий предусматривает оценку степени риска, обусловленного миграцией из них различных соединений в дозах, превышающих безопасные уровни и оказывающих негативное воздействие на ткани и среды организма [1]. Отсюда возникает необходимость в идентификации, определении концентрации потенциально опасных соединений и сопоставления их с допустимыми уровнями, которая реализуется в процессе санитарно-химических исследований [2, 3].

Создание современных медицинских изделий начинается с подбора или разработки новых материалов, всесторонние исследования которых позволяют определить их пригодность для использования

в медицине. Это в полной мере относится к одной из деталей эндопротеза тазобедренного сустава — полимерной чаши в шарнирах систем полимер/металл и полимер/керамика. Для изготовления чаши предполагается использовать сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ), в полимерную матрицу которого вводится гидроксиапатит (ГАП) — $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Наиболее токсичными при производстве и переработке полиэтиленов являются исходный мономер, технологические и функциональные добавки, примеси в используемом сырье, а также продукты их преобразований. Среди них альдегиды, растворители, спирты, металлы, их производные и многие другие соединения [3, 4].

ГАП характеризуется достаточно высокой инертностью по отношению к организму. Однако в

качестве примесей в нем могут присутствовать алюминий, цинк, титан, кадмий, барий, которые в процессе применения могут мигрировать в контактирующие среды и ткани и в определенных концентрациях представлять опасность для организма [5, 6].

Комбинированное действие веществ, которые в случае миграции из СВМПЭ и ГАП могут накапливаться в организме, повышает опасность применения композиции из этих материалов.

Материалы и методы

Проведены сравнительные исследования трех марок СВМПЭ-порошков, предполагаемых для изготовления полимерной чаши эндопротеза тазобедренного сустава:

1. СВМПЭ производства фирмы TICONA, Германия. Торговая марка СВМПЭ GUR 4113. Молекулярная масса $4 \cdot 10^6$ г/моль. Плотность — $0,940$ г/см³.

2. СВМПЭ производства фирмы TICONA, Германия. Торговая марка СВМПЭ GUR 4120. Молекулярная масса более $10 \cdot 10^6$ г/моль. Плотность — $0,930$ г/см³.

3. СВМПЭ производства “Казаньоргсинтез”, Россия, торговая марка СВМПЭ “Полинит” марки Б. Молекулярная масса $2 \cdot 10^6$ г/моль, ТУ 2211-153-00203335-1004. Плотность — не менее $0,935$ — $0,937$ г/см³.

Для модификации СВМПЭ предполагается использовать ГАП:

1. Исходный порошок ГАП, ТУ 9391-004-77330104-2006.

2. Механически обработанный порошок ГАП, полученный из исходного после обработки (измельчения) его на планетарной мельнице.

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 аггравированы [7].

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 – 8]. На фоне этой среды можно обнаружить ряд закономерностей, заметить которые на фоне более

сложных по составу сред не представляется возможным.

Соотношение между массой порошка (M , г), необходимого для изготовления чаши в эндопротезах правого ($M_{\text{п}}$, г) и левого ($M_{\text{л}}$, г) тазобедренных суставов и объемом контактирующей модельной среды (V , мл) рассчитывали по уравнению:

$$\frac{M}{V} = \frac{M_{\text{п}} + M_{\text{л}}}{V} \cdot K =$$

$$= \frac{41 + 41}{5000} \cdot 10 = \frac{82}{5000} \cdot 10 = 0,164 \text{ г/мл}, \quad (1)$$

где $M_{\text{п}}$ и $M_{\text{л}}$ — масса порошка, необходимого для изготовления полимерной чаши соответственно правого и левого эндопротеза тазобедренного сустава, 41 г для каждого*; V — объем крови в организме человека, 5000 мл; K — коэффициент аггравации, 10 .

Навески изучаемых порошков 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, 7 и 14 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), семь (14 – 7) и еще семь (21 – 14) суток [7].

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

О санитарно-химических свойствах СВМПЭ и ГАП судили по содержанию в вытяжках из них продуктов миграции. Для оценки суммарного содержания химических соединений в вытяжках использовали набор интегральных показателей: изменение значения рН 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.) [9]. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре модели UVmini 1240 фирмы “Shimadzu”.

Для идентификации и определения концентрации ведущих с позиции токсичности химических соеди-

*По данным ФГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова РОСМЕДТЕХНОЛОГИИ масса полимерной чаши составляет 41 г для пациента 56 размера.

Результаты санитарно-химических исследований водных вытяжек из СВМПЭ порошков. Интегральные показатели

Показатели	Продолжительность экстракции, сут.	Водные вытяжки из СВМПЭ порошков			Допустимое значение
		GUR 4113	GUR 4120	“Полинит”	
Изменение значения рН, ΔрН	3	0,18 ± 0,02	0,15 ± 0,03	0,16 ± 0,03	±1,000
	7	0,04 ± 0,01	0,01 ± 0,00	0,14 ± 0,03	
	14	0,12 ± 0,02	0,15 ± 0,03	0,21 ± 0,03	
	21	0,08 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,02	
Содержание восстановительных примесей, ΔV, мл 0,01 М раствора Na ₂ S ₂ O ₃	3	0,12 ± 0,02	0,06 ± 0,01	0,10 ± 0,02	1,000
	7	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,10 ± 0,02	
	14	0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,04 ± 0,01	
	21	<0,02	<0,02	<0,02	
Максимальное значение оптической плотности в интервале 220 – 360 нм, D, ед. О.П.	3	0,026 ± 0,001	0,023 ± 0,001	0,020 ± 0,001	0,300
	7	0,023 ± 0,001	0,018 ± 0,001	0,023 ± 0,001	
	14	0,049 ± 0,003	0,061 ± 0,003	0,054 ± 0,003	
	21	<0,001	0,002	<0,001	

нений, которые даже в небольших количествах могут представлять опасность для организма, использовали высокочувствительный и селективный метод хромато-масс-спектрометрии [10 – 12]. Измерения проводили на хромато-масс-спектрометрах модели LCMS-IT-TOF в комплекте с жидкостным хроматографом и модели GCMS-QP2010S в комплекте с газовым хроматографом фирмы “Shimadzu”.

Для количественного анализа формальдегида, ацетальдегида, толуола и гидразонов (после дериватизации альдегидов) использовали метод внешних стандартов.

Калибровочные графики строили с использованием растворов соответствующих соединений с известной концентрацией. Для построения каждого калибровочного графика использовали не менее четырёх разных растворов. Количественное определение соединений проводили на уровне, на порядок превышающем пределы чувствительности метода.

Вытяжки из СВМПЭ порошков анализировали на содержание в них 36 органических соединений. Среди них: алканы (гептан, гексан); спирты (метанол, 2-пропанол, этанол, 2-бутанол, 1-пропанол, изобутанол, 1-пентанол); кетоны (ацетон, 2-бутанон); альдегиды (формальдегид, ацетальдегид, кротоновый альдегид); эфиры (этиловый эфир, метилацетат, этилацетат, изобутилацетат, бутилацетат); алкилбензолы (толуол, этилбензол, н-бутилбензол; орто-, мета-, пара-ксилолы, 1,3,5-триметилбензол, стирол, орто-кумол, псевдо-кумол, 2-фенил-2-пропанол); другие ароматические соединения (бензол, бромбензол, бензальдегид, ацетофенон); остальные соединения (акрилонитрил, триметилсиланол).

Для обеспечения необходимой селективности и чувствительности при определении альдегидов, их переводили в соответствующие 2,4-динитрофенил-

гидразоны с последующим определением продуктов дериватизации на хромато-масс-спектрометре.

Для определения в вытяжках возможных примесей свинца, кадмия, железа, цинка, бария, меди, олова, хрома, алюминия, титана и мышьяка использовали метод атомно-абсорбционной спектрометрии [13, 14]. Измерения проводили на модульном спектральном аналитическом комплексе “КВАНТ”, включающем оптико-спектральные анализаторы “Квант-2А” и “Квант-Z.ЭТА”.

Результаты и обсуждение

В результате исследований установлено, что санитарно-химические характеристики СВМПЭ порошков марок GUR 4113, GUR 4120 и “Полинит” марки Б близки. Этот вывод следует из анализа значений используемых интегральных показателей (ΔрН, ΔV, D), представленных в табл. 1 и на рис. 1. Даже наибольшие значения интегральных показателей, обнаруженные на начальных сроках наблюдения (3 суток), не превышают соответствующие

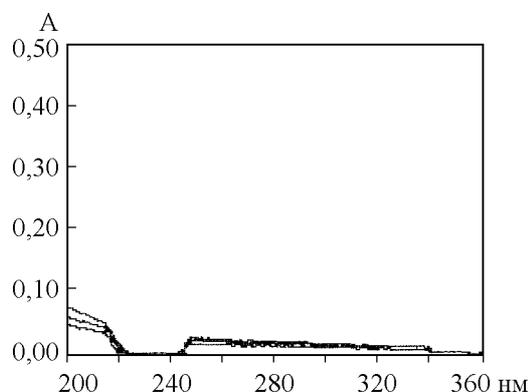


Рис. 1. УФ-спектр 3-суточных вытяжек из СВМПЭ порошков.

Вещество	Время удерживания, мин	Концентрация в вытяжках образцов, мкг/л				Допустимое значение, мг/л
		H ₂ O	GUR4113	GUR4120	“Полинит”	
Формальдегид	11,122	0,90 ± 0,03	0,70 ± 0,03	1,04 ± 0,05	2,20 ± 0,08	0,100
Ацетальдегид	12,172; 12,289	1,50 ± 0,07	1,71 ± 0,08	31,1 ± 1,5	1,6 ± 0,1	0,200
Гексан	5,275	2,30 ± 0,11	—	—	—	0,100
н-бутилбензол	15,261	—	—	—	0,40 ± 0,02	0,100
Стирол	15,789	—	—	—	0,30 ± 0,01	0,010
Толуол	9,529	—	5,90 ± 0,23	4,0 ± 0,2	—	0,500

допустимые. Показатель ΔpH в зависимости от марки порошка изменяется в интервале от $0,15 \pm 0,03$ до $0,18 \pm 0,02$, что значительно меньше допустимого значения. Содержание в трехсуточных вытяжках восстановительных примесей колеблется от $0,06 \pm 0,01$ (GUR 4120) до $0,12 \pm 0,02$ мл (GUR 4113), что примерно на порядок меньше допустимого ($\pm 1,00$).

Особенно наглядно близость санитарно-химических свойств полимерных порошков следует из сопоставления УФ-спектров вытяжек из них в диапазоне 220 – 360 нм. УФ-спектры трехсуточных вытяжек, представленные на рис. 1, практически сливаются в указанной области спектра. Максимальные значения оптической плотности, обнаруженные при 248 нм, также близки и находятся в зависимости от марки полимера в интервале от $0,020 \pm 0,001$ до $0,026 \pm 0,001$ ед. О.П., то есть практически на порядок меньше допустимого (0,300 ед.О.П.).

С увеличением продолжительности экстракции интенсивность миграции химических соединений,

вымывающихся из полимерных порошков, снижается. После 14 суток миграционные процессы вымывающихся из полимерных порошков химических веществ, поглощающих в области 220 – 360 нм, как и восстановительных примесей, прекращаются (табл. 1).

Анализ результатов, полученных методом хромато-масс-спектрометрии, свидетельствует о том, что из 36 анализируемых веществ идентифицировано только 6 (табл. 2). В вытяжках из всех трех СВМПЭ порошков обнаружены альдегиды: формальдегид и ацетальдегид. На хроматограммах, представленных на рис. 3, 4, полученных после перевода формальдегида в 2,4-динитрофенилгидразон, идентифицирован пик, соответствующий формальдегиду с концентрацией $0,70 \pm 0,03$ мкг/л (GUR 4113) и $1,04 \pm 0,05$ мкг/л (GUR 4120). На хроматограммах (рис. 3 и 4) время удерживания формальдегида составляет 11,122 мин и 11,114 мин, соответственно. Обнаруженные концентрации близки к фоновому уровню ($0,90 \pm 0,03$ мкг/л) — контрольной дистиллированной воде (рис. 2). Содержание формальдегида в вытяжках из порошка GUR 4113 ($0,70 \pm 0,03$ мкг/л) даже меньше, чем в исходной дистиллированной воде ($0,90 \pm 0,03$ мкг/л), что свидетельствует о частичной сорбции формальдегида порошком.

Наибольшее количество формальдегида ($2,20 \pm 0,08$ мкг/л) обнаружено в вытяжках из порошка “Полинит” марки Б (рис. 5), но и это значение в 45 раз меньше допустимого (0,100 мг/л).

На хроматограммах, представленных на рис. 3 и 5, обнаружены хроматографические пики со временем удерживания ацетальдегида и соответствующие концентрации $1,71 \pm 0,08$ мкг/л (GUR 4113) и $1,6 \pm 0,1$ мкг/л (“Полинит” марки Б), соответственно. Указанные концентрации близки и незначительно превосходят фоновый уровень ($1,50 \pm 0,07$ мкг/л). Наибольшее содержание ацетальдегида ($31,1 \pm 1,5$ мкг/л) обнаружено в вытяжках из GUR 4120 (табл. 2, рис.4). Указанная концентрация в 6,43 раза меньше безопасного уровня (0,200 мг/л). По этому показателю

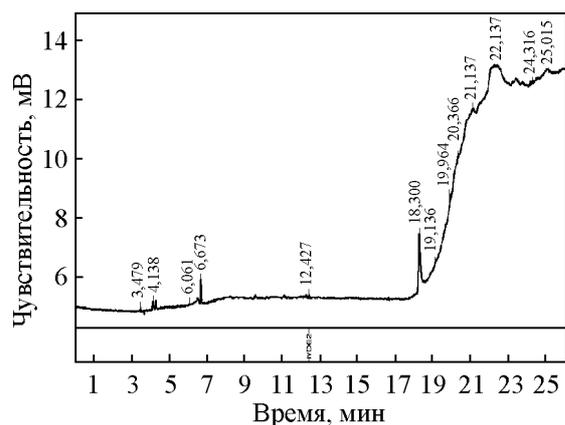


Рис. 2. Хроматограмма контроля — дистиллированной воды, после перевода альдегидов в соответствующие производные. Пик со временем удерживания 11,122 мин — формальдегид с концентрацией $0,90 \pm 0,03$ мкг/л. Пик со временем удерживания 12,427 мин — ацетальдегид с концентрацией $1,50 \pm 0,07$ мкг/л.

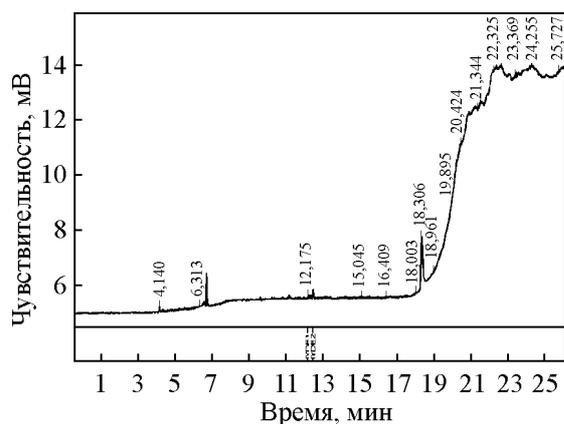


Рис. 3. Хроматограмма водной вытяжки из порошка марки СВМПЭ GUR 4113 после перевода альдегидов в соответствующие производные. Пик со временем удерживания 11,122 мин – формальдегид с концентрацией $0,70 \pm 0,03$ мкг/л. Пик со временем удерживания 12,175 мин – ацетальдегид с концентрацией $1,71 \pm 0,08$ мкг/л.

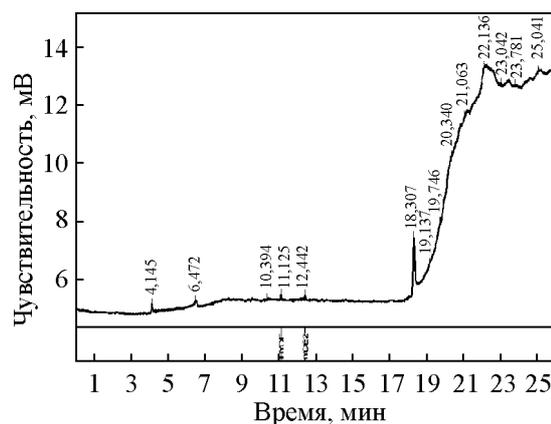


Рис. 5. Хроматограмма водной вытяжки из порошка марки СВМПЭ “Полинит” марки Б после перевода альдегидов в соответствующие производные. Пик со временем удерживания 11,125 мин – формальдегид с концентрацией $2,20 \pm 0,08$ мкг/л. Пик со временем удерживания 12,442 мин – ацетальдегид с концентрацией $1,6 \pm 0,1$ мкг/л.

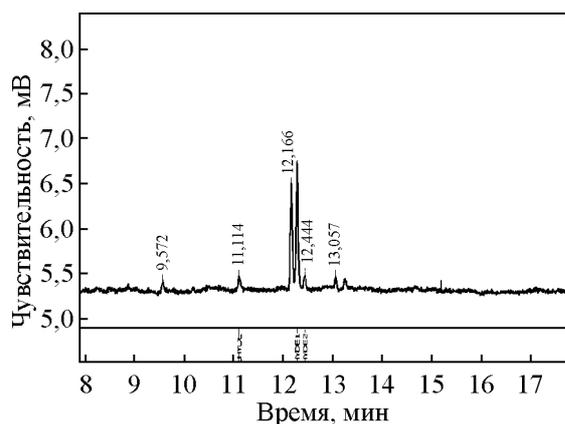


Рис. 4. Хроматограмма водной вытяжки из порошка марки СВМПЭ GUR 4120 после перевода альдегидов в соответствующие производные. Пик со временем удерживания 11,114 мин – формальдегид с концентрацией $1,04 \pm 0,05$ мкг/л. Пики со временем удерживания 12,166 и 12,289 мин – изомеры ацетальдегида с концентрацией $31,1 \pm 1,5$ мкг/л.

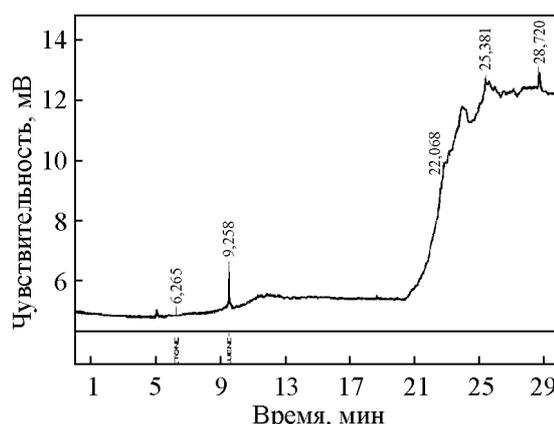


Рис. 6. Хроматограмма водной вытяжки из порошка марки СВМПЭ GUR 4113. Пик со временем удерживания 9,528 мин – толуол с концентрацией $5,90 \pm 0,23$ мкг/л.

порошок марки GUR 4120 примерно в 20 раз уступает двум другим.

Набор веществ, идентифицированных в вытяжках из порошков GUR 4113 и GUR 4120, совпадает. Это свидетельствует о сходстве технологии получения указанных полимеров. Помимо альдегидов в них обнаружен толуол. На хроматограммах, представленных на рис. 6 и 7, присутствуют хроматографические пики со временем удерживания 9,529 мин, соответствующие толуолу с концентрациями $5,90 \pm 0,23$ и $4,0 \pm 0,2$ мкг/л, которые примерно на два порядка меньше безопасного уровня ($0,500$ мг/л).

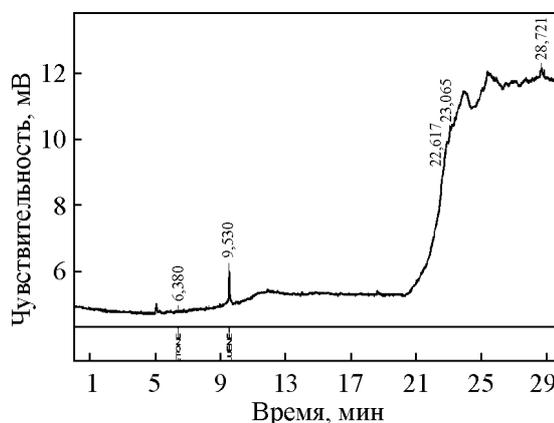


Рис. 7. Хроматограмма водной вытяжки из порошка марки СВМПЭ GUR 4120. Пик со временем удерживания 9,530 мин – толуол с концентрацией $4,0 \pm 0,2$ мкг/л.

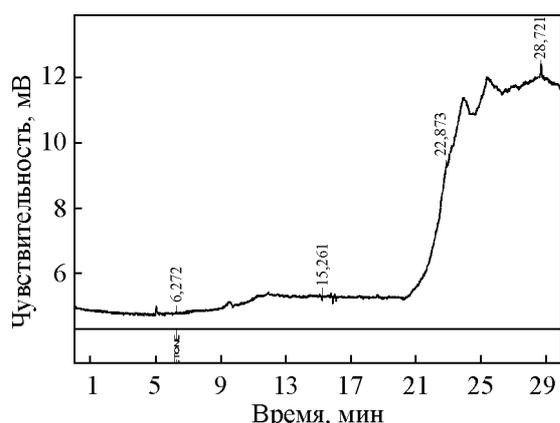


Рис. 8. Хроматограмма водной вытяжки из порошка марки СВМПЭ "Полинит" марки Б. Пик со временем удерживания 15,261 мин – н-бутилбензол с концентрацией $0,40 \pm 0,02$ мкг/л. Пик со временем удерживания 15,789 мин – стирол с концентрацией $0,30 \pm 0,01$ мкг/л.

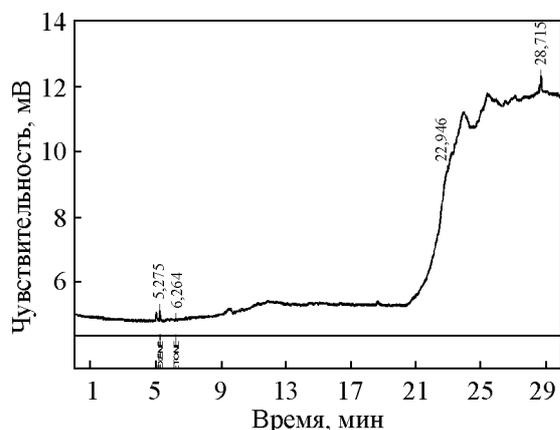


Рис. 9. Хроматограмма контроля – дистиллированной воды, используемой для приготовления вытяжек. Пик со временем удерживания 5,275 – гексан с концентрацией $2,30 \pm 0,11$ мкг/л.

В вытяжках из порошка "Полинит" марки Б, в отличие от указанных выше порошков, идентифицированы стирол и н-бутилбензол. На хроматограмме рис. 8 обнаружены хроматографические пики со временем удерживания 15,789 и 15,261 мин, соответствующие стиrolу с концентрацией $0,30 \pm 0,01$ мкг/л и н-бутилбензолу — $0,40 \pm 0,02$ мкг/л. Обнаруженные концентрации соответственно в 33 и 250 раз меньше допустимых (табл. 2).

В исходной контрольной дистиллированной воде идентифицирован гексан. На хроматограмме, представленной на рис. 9, обнаружен пик со временем удерживания 5,275 мин, соответствующий гексану с концентрацией $2,30 \pm 0,11$ мкг/л. Отсутствие гексана в вытяжках из всех трех СВМПЭ порошков свидетельствует о сорбции его порошками.

Ни один из анализируемых металлов в течение всего периода исследования не обнаружен в вытяжках как из ГАП, так и из СВМПЭ порошков в пределах чувствительности определения, которые составляют (мг/л): для алюминия — 0,005; титана — 0,01; цинка — 0,005; кадмия — 0,0001; бария — 0,01; свинца — 0,0005; железа — 0,05; меди — 0,01; олова — 0,5; хрома — 0,05; мышьяка — 0,004. Чувствительности определения указанных металлов на 1 – 3 порядка выше соответствующих допустимых значений [4].

При изготовлении из изученных СВМПЭ и ГАП порошков эндопротезов чаши тазобедренного сустава, миграционные процессы химических соединений в контактирующую среду будут проходить преимущественно с поверхностного и прилегающих к нему слоев изделия, размеры которых на несколько порядков меньше в сравнении с развитой поверхностью порошков. Это означает, что значения санитарно-химических показателей вытяжек из готовых изделий можно ожидать более низкими в сравнении с порошками, из которых они будут изготовлены.

Достаточно высокая химическая стабильность изученных СВМПЭ и ГАП порошков сочетается с отсутствием токсического действия на организм экспериментальных животных.

Выводы

1. СВМПЭ-порошки марок GUR 4113, GUR 4120 и "Полинит" марки Б характеризуются достаточно высокой химической стабильностью: ни один интегральный показатель вытяжек из СВМПЭ порошков не вышел за рамки безопасных уровней, а идентифицированные продукты обнаружены в концентрациях или меньше допустимых (формальдегид, ацетальдегид, гексан, н-бутилбензол, стирол, толуол) или не обнаружены в пределах чувствительности определения.

2. СВМПЭ-порошок марки GUR 4120 по содержанию в вытяжках ацетальдегида уступает двум другим СВМПЭ-порошкам.

3. СВМПЭ-порошки марок GUR 4113 и "Полинит" марки Б, а также порошки ГАП как исходный (ТУ 9391-004-77330104-2006), так и после обработки на планетарной мельнице могут быть рекомендованы для изготовления чаши эндопротезов тазобедренного сустава.

Литература

- ГОСТ Р ИСО 14971.1 – 99 "Медицинские изделия. Управление риском. Часть 1. Применение анализа риска к медицинским изделиям".

2. Ланина С.Я. и др. Санитарно-химические исследования как обязательный этап в оценке безопасности полимерных материалов и изделий для медицины. I-я Международная научно-практическая конференция “Современные полимерные материалы в медицине и медицинской технике”. С-Петербург, июнь 2005, С-Петербург: Химия, с. 216 – 221.
3. Лаппо В.Г., Ланина С.Я., Тимохина В.И. Токсиколого-гигиенический контроль полимеров и изделий медицинского назначения. Ж. Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева, 1985, т. XXX, № 4, с. 461 – 465.
4. Перегуд Е.А. Санитарная химия полимеров. Ленинград: Химия, 1967, с. 379.
5. Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами. Гигиенические нормативы. ГН 2.3.3.972-00. МЗ РФ, М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000, с. 54.
6. ГОСТ Р 52770-2007. “Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний”.
7. Ланина С.Я. и др. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения. Научный обзор. М.: Московская Правда, 1982, с. 86.
8. ГОСТ Р ИСО 10993.12-99. “Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч.12. Приготовление проб и стандартные образцы”.
9. ГОСТ Р 50855-96. Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний. М., 1996.
10. Хмельницкий Р.А., Бродский Е.С. Хромато-масс-спектрометрия. М.: Химия, 1984, с. 216.
11. Заикин В. Г, Микая А.И., Химические методы в масс-спектрометрии органических соединений. М.: Химия, 1987, с. 200.
12. Карасек Ф., Климент Р. Введение в хромато-масс-спектрометрию, пер. с англ. М.: Мир, 1993, с.302.
13. Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993 “Оценка биологического действия медицинских изделий: Ч.9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции. Приложение В.2. Определение концентраций растворенных форм металлов в водной вытяжке, 2 %- ной лимонной кислоте и физиологическом растворе методом атомно-абсорбционной спектрометрии (в пламени и электротермическая атомизация в графитовой печи)”.
14. Атомно-абсорбционный анализ в санитарно-гигиенических исследованиях. Методическое пособие под ред. Л.А.Ермаченко. Чебоксары: Чувашия, 1997, с. 220.

Ланина Светлана Яковлевна — Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий (г. Москва), кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник. Специалист в области оценки безопасности медицинских изделий. E-mail: laninasvet@mail.ru.

Суслова Вероника Юрьевна — Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий (г. Москва), младший научный сотрудник. Специалист в области физико-химических методов анализа. E-mail: suslena@mail.ru.

Беняев Негмат Ефремович — Национальный научный центр токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий, (г. Москва), 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 (г. Москва), аспирант, младший научный сотрудник. Специалист в области хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. E-mail: ivanpic1@rambler.ru.

Буряк Алексей Константинович — Институт физической химии и электрохимии им. Фрумкина РАН (г. Москва), доктор химических наук, заведующий лабораторией. Специалист в области хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. E-mail: akbiryak@mail.ru.