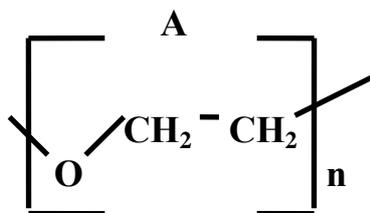


ГЕЛЬ ПОЛИЭТИЛЕНОКСИДА В КАЧЕСТВЕ ОСНОВЫ ДЛЯ КОСМЕТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А.Н. Децина, В.А. Копанев, Л.Г. Коваленко.

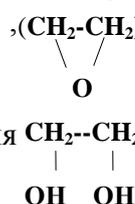
Научно-производственный центр
"Сибирская природная косметика"

Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены



Полимерные соединения, имеющие молекулярную структуру А, в зависимости от способа полимеризации и применяемого сырья имеют разные тривиальные названия.

Полиэтиленоксиды получают полимеризацией этиленоксида, $(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n$ а **полиэтиленгликоли** -



поликонденсацией молекул этиленгликоля CH_2-CH_2 . Учитывая то

обстоятельство, что этиленоксид в воде при комнатной температуре легко раскрывает эпоксидный цикл, превращаясь в этиленгликоль, можно считать полиэтиленоксиды и полиэтиленгликоли практически родственными соединениями, не только из-за тождественности структуры (А), но и в силу одинаковости мономерных предшественников в водных системах.

Вопрос о подобии структуры мономеров является очень важным, так как, скорее всего, именно мономерные или низкомолекулярные олигомерные молекулы, всегда присутствующие в полимерах, определяют биологическую активность полимерных систем, которые используются в качестве основы медицинских мазей и косметических кремовых композиций.

Имеющиеся литературные данные (см, например, [1]), свидетельствуют о том что вещества с молекулярной массой выше 70 - 100 килодальтон практически не могут преодолеть трансдермальный барьер. В этой связи следует подчеркнуть, что известные фармакопейные препараты ПЭО - 400 (средняя молекулярная масса 18 килодальтон) и ПЭО - 1500 (средняя молекулярная масса около 70 килодальтон), применяемые индивидуально или в смеси, вместе с мономерными и олигомерными молекулами не являются нейтральными по отношению к коже и организму человека. То есть, скорее всего, они имеют способность проникать через кожу.

Разработанная сотрудниками Института цитологии и генетики СО РАН технология, реализованная на Новосибирском заводе химических концентратов, позволяет получать более нейтральную мазевую (кремовую) основу, включающую 1-2% ПЭО -1500, дополнительно сшитого под действием ускоренных электронов. В результате образования дополнительных межмолекулярных связей получается сетчатый многослойный (в виде геля с водой) полимер, имеющий ячейки типа Б и В.

Наличие таких фрагментов в структуре геля определяет свойства системы в целом, которая, наряду с возможностью введения растворимых в воде добавок (соли, спирт, глицерин и т.п.), неплохо удерживает значительное количество липофильных добавок (масло облепихи, оливковое, абрикосовое масла и т.п.).

Любопытным свойством геля полиэтиленоксида является склонность к разжижению при введении водоотнимающих добавок (спирт, глицерин, неорганические соли и т.п.) и, даже под влиянием, интенсивных механических воздействий. Так, обработка геля полиэтиленоксида, имеющего первоначальную вязкость около 5000 сПз, в течении 10 минут на бытовом миксере, приводит к необратимому снижению вязкости до 450 ± 70 сПз.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что гель, образующийся в процессе обработки водного раствора полиэтиленоксида пучком ускоренных электронов, является "неньютоновской системой". Это обстоятельство следует учитывать при использовании геля полиэтиленоксида для производства косметических и лечебных препаратов.

Рассмотрим еще несколько важных проблем, связанных с использованием полимерных систем в качестве основы мазей и косметических средств.

Как уже отмечалось (см. выше), биологическая активность полимерных систем зависит от наличия в их составе фрагментов с молекулярной массой ниже 100 килодальтон. Причем, в большом числе работ отмечается наличие обратной зависимости между скоростями проникновения веществ через кожу и их молекулярными массами. Поэтому вероятность преодоления трансдермального барьера мономерными молекулами является значительно, более высокой, чем их сшитых аналогов.

Таким образом, в случае геля полиэтиленоксида, особое внимание следует уделить мономерному этиленгликолю.

По данным английских исследователей [2], содержащийся в полиэтиленоксидах этиленгликоль, при нанесении на кожу может проникнуть в кровь в концентрациях, которые в 30-110 раз ниже его сиюминутного содержания в организме человека. Так как гель полиэтиленоксида содержит всего 1 - 2 % самого полимера, то различия возрастают еще в 50 - 100 раз. Из этого следует, что гель полиэтиленоксида является в достаточной степени эндогенной системой, в отличие от других гелеобразующих полимеров (например, полиакрилатов, сополимеров акриловой кислоты с бутадиеном, полимеров на основе винилового спирта и т.п.)

С другой стороны, гель полиэтиленоксида, представляющий смесь воды и больших молекул сшитого или сетчатого (см. фрагменты Б и В) полиэтиленоксида в достаточно низкой концентрации, при его использовании в качестве основы мазей и косметических препаратов не образует плотной пленки, которая могла бы препятствовать процессам дыхания и выделению продуктов клеточного метаболизма. Наличие в структуре геля свободной и связанной воды позволяет отнести гель полиэтиленоксида к увлажняющим кремовым основам.

Имеется, однако, одно обстоятельство, которое требует особого внимания. Полимерные системы типа полиэтиленгликолей и полиэтиленоксидов, вне зависимости от способа получения и величины молекулярной массы могут иметь заметное количество концевых альдегидных групп. Так как при окислении этиленгликоля

образуется гликолевый альдегид $\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array}$, то легко предположить, что

фрагмент гликолевого альдегида может завершать цепь молекулы полиэтиленоксида. Действительно в геле полиэтиленоксида с помощью реакции с динитрофенилгидразином обнаружены карбонильные группы.

На наш взгляд, наличие концевых альдегидных групп в высокополимерных системах, не способных к преодолению трансдермального барьера, не представляет опасности. Наоборот, альдегидные фрагменты, в силу высоких биоцидных свойств, могут оказывать благоприятное воздействие, например, при лечении ожоговых ран и других видов нарушений кожного покрова, сопровождающихся развитием микрофлоры. В косметических препаратах альдегиды, связанные с высокополимерными молекулами, также не представляют особой опасности, так как единственным объектом их воздействия являются кератиновые чешуйки наружного слоя эпидермиса.

Однако сам гликолевый альдегид и его олигомеры, обладающие низкой молекулярной массой, и, соответственно, высокой проникающей способностью, могут воздействовать на клеточные системы кожи. В этом случае, учитывая высокую реакционную способность альдегидов по отношению к биологическим полимерам, в косметологическом отношении ничего хорошего ожидать не приходится.

Удивительно, что некоторые разработчики косметических препаратов продолжают упорно использовать параформ (источник формальдегида) в качестве консервантов [3].

Для решения вопроса о том, насколько безопасным является гель полиэтиленоксида в качестве основы косметических (медицинских) композиций была проведена серия клинических испытаний на добровольцах .

Из представленных на испытания 98 кремовых композиций, изготовленных на основе геля полиэтиленоксида (содержание геля от 31,7 до 87,8%), только для 5 препаратов наблюдалась легкая гиперемия опытных участков кожи. Причем, через 4 часа видимая реакция полностью исчезала. Через 24 часа никакой видимой реакции не наблюдалось: кожные покровы не изменили цвет; расчесов, мацерации и отека кожи не отмечалось. Через 48 часов у всех волонтеров картина не изменилась. Препараты продолжали наносить в течение 30 дней с выдержкой 4 часа. После завершения этого этапа на другую (нейтральную) руку наносили разрешающую дозу этой же композиции с контролем через 4 часа и через сутки. Каких-либо видимых реакций на коже волонтеров не наблюдалось. Следует подчеркнуть, что составы 5 препаратов для которых отмечено проявление легкой гиперемии специально разрабатывались для усиленного воздействия на капиллярные сосуды, расположенные в дерме кожи, для обеспечения притока плазмы к базальным клеткам эпидермиса.

Приведенные данные указывают на то, что гель полиэтиленоксида (основа всех изученных препаратов), по-видимому, является нейтральным для кожи.

Дополнительные исследования исходного геля полиэтиленоксида, проведенные на добровольцах, подтверждают этот вывод.

Литература

1. Potts R.O., Guy R.H., *Pharmaceutical Res.*, 1995, 2, p. 1628-1633.
2. Filser J. G., Kreuzer P.E. et al., *Arch. Toxicol.*, 1994, 68, #7, p.401-405.
3. Flyvholm M.A., Andersen P., *Amer. J. Iud Med.*, 1993, 24, #5, p. 533-552.