

低刺激性生体接着材料の開発とその化粧品への応用

新山手病院 臨床医用工学研究室

小山 義之

Skin-adhesive materials are expected to be applied to cosmetics such as nose packs or face masks. We have developed a novel biotissue-adhesive polymer complex consisting of poly(acrylic acid) (PAA) and poly(vinylpyrrolidone) (PVP). These polymers are both highly safe synthetic polymers approved as food, drug, and cosmetic excipients. When these polymers are directly mixed in a solution, they form a hydrophobic rigid complex, which does not adhere to tissues. Recently, we succeeded in preparation of a biotissue-adhesive PAA/PVP complex by a solid/solution interface mixing method. When a PAA film prepared on a plate was immersed in a PVP solution, it formed a highly swollen complex with PVP. The swollen PAA/PVP complex gel was dried up to a transparent film, which could be swollen again in water to form a soft bio-adhesive hydrogel.

Those two polymers are linked through hydrogen-bonding to each other, and neutralizing of the carboxyl groups of PAA molecule induces dissociation of the polymers. Thus, if the PAA/PVP complex film was put in a neutral buffer, it soon swelled and then slowly re-dissolved into a clear solution. The swelling and re-dissolving behavior of the PAA/PVP complex much depended on the molecular weight and crosslinking density of the polymers. The PAA/PVP mixing ratio affected the tissue-adhesion strength and mechanical strength of the water-swollen complexes. Complexes with higher content of PAA showed higher adhesion strength, while those made of an equal unit mol of PAA and PVP exhibited the highest mechanical strength.

PAA/PVP complex adhered to wet skin, and after dried up, it could be peeled off without stimulation. It could remove a large amount of blackheads from the skin, showing the high potential of the skin-adhesive complexes as low-stimulus facial- or nose-masks.

1. 緒言

生体接着性の高分子材料は、局所止血材、術後癒着の防止材などの医療機器だけでなく、美容パック、化粧クリームのカバーシート材など、化粧用材料としても幅広い応用が期待される^{1,2)}。皮膚や粘膜に接着性のある合成高分子材料として、ポリアクリル酸 (PAA) が古くから知られている³⁾。しかし、基材原料としてPAAをそのままでは使用するには、本ポリマーが水溶性であるためその利用は限定される。そこでPAAを橋掛けして水に不溶化したものが各種開発され、粘膜接着性の薬物徐放担体などとしてそのDDSへの応用が広く研究されてきた。しかし、化学的に橋掛けしたゲルは成形性が悪く、また生分解性などに問題があり、実用化はされていない。

そこで我々は、PAAとポリビニルピロリドン (PVP) からなる複合体ゲルに注目した。PAAがPVPと水に不溶な水素結合錯体を形成することは古くから知られている⁴⁾。生体に直接接触する化粧品材料は生体適合性が良く、生体安全性が高いことが必須であるが、PAAとPVPは、どち

りも医薬品、食品、化粧品添加剤として認可され長く使用されている安全性の高い水溶性高分子である。これらを用いて生体接着性の高分子基材ができれば、有機溶媒などを用いることなく肌にやさしく接着するパッチ、マスキング、パック、カバーシートなどの材料が得られると期待される。

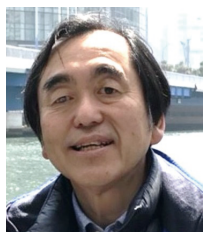
しかし、PAAとPVPは、通常の条件下で溶液中で混合すると、すぐに水に不溶な疎水性複合体となり、生体接着性は失われてしまう。一方我々は、複合体の疎水化の機構を検討し、固体/液体界面での混合によって生体接着性を持った膨潤性PAA/PVP複合体を得る方法を開発した⁵⁾。

本研究では、固体/液体界面におけるPAA/PVP複合体の形成挙動、並びに得られる複合体の膨潤、生体接着機能を詳しく調べ、このような接着性水和ゲルの化粧品用品への応用について検討した。

2. 方法

2.1. 生体接着性PAA/PVP複合体の調製

様々な分子量のPAAをエタノールに溶解し、トレー、または細胞培養プレートに入れ、乾燥させてPAAフィルムを得た。続いて様々な分子量のPVPの水溶液を加えて、PAAの膨潤挙動、および生成したPAA/PVP複合体水和ゲルの濁度の経時変化を調べた。膨潤後、水和ゲルを風乾して透明なフィルム状のPAA/PVP複合体を調製した。また、膨潤したゲルを凍結乾燥することで、白色スポンジ状の複合体を調製した。



Development of novel low-stimulus bio-adhesive materials and their application to cosmetics

Yoshiyuki Koyama

Japan Anti-tuberculosis Association Shin-Yamanote Hospital Clinical Medical-Engineering Laboratory

2. 2. PAA/PVP 複合体フィルムの膨潤挙動

2. 1. で得た各フィルムを pH 4.0 または pH 7.2 の緩衝液に浸し、膨潤したゲルの重量の変化を測定した。また、ゲルの濁度を測定することで、複合体の白濁、沈殿、相分離の有無を調べた。

2. 3. PAA/PVP 複合体フィルムの接着強度

PAA/PVP 複合体フィルムを所定量の水で湿らせた魚肉ソーセージに接着させ、上から垂直に引き上げ、剥離に要する力を測定した。

2. 4. PAA/PVP 複合体スポンジのフェイス・パックへの応用

PAA/PVP 複合体スポンジを少量の水で濡らした顔の表面に接着させ、乾燥した後そっと剥がし、スポンジ表面および皮膚の状態を観察した。

2. 5. PAA/PVP 複合体スポンジの化粧クリームカバーシートへの応用

目元に薬用化粧クリームを塗った後、周囲の皮膚を少量の水で濡らして上から PAA/PVP 複合体スポンジを貼り付

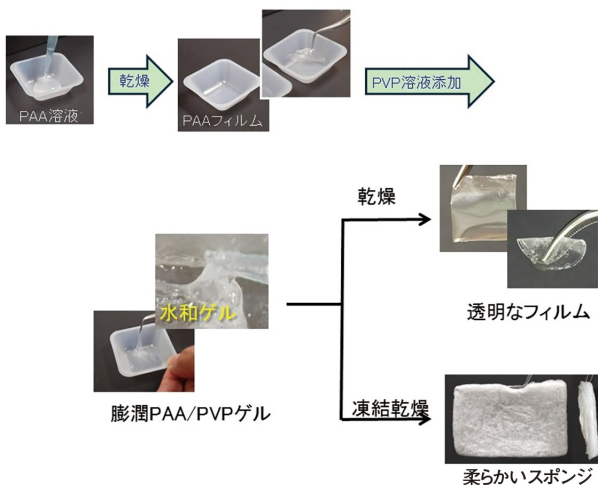
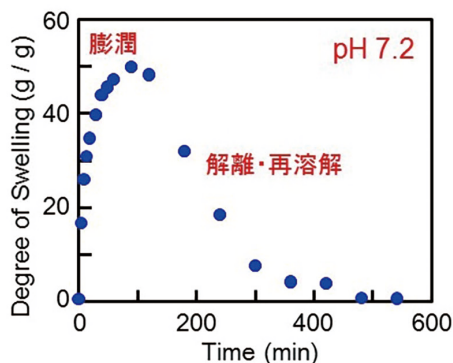


図1 固/液界面混合法による生体接着性PAA/PVP複合体の調製



けた。一晩放置後そっと剥がし、クリーム、皮膚の状態を観察した。

3. 結果

3. 1. 生体接着性PAA/PVP複合体の調製

初めにPAAとPVPの各水溶液をそのまま混合してみた。すると、両ポリマーは直ちに結合して白濁し、間もなく沈殿した。得られたのは水に溶解も膨潤もしない疎水性の沈殿であり、組織接着性も示さなかった。

一方、PAA溶液を乾燥させ、フィルム状態にした後にPVP水溶液を加えて固/液界面で両ポリマーを接触させたところ、PAAフィルムは徐々に膨潤しながら柔軟な水和ゲル状の複合体を形成した。比較的低分子量(40,000)のPVPを用いた場合にはゲルは次第に白濁し、ゆっくりと沈殿したが、高分子量(360,000)のPVPを加えて得られたゲルは長時間安定で、24時間以上経過しても沈殿、白濁は見られなかった。

得られた水和ゲルは加熱乾燥させると透明なフィルムとなり、また、凍結乾燥すると白色の柔らかなスポンジ状となった(図1)。

3. 2. PAA/PVP 複合体フィルムの膨潤・再溶解挙動

上で得られた乾燥フィルムやスポンジは、水を加えると再び高度に膨潤して水和ゲルを形成した。その緩衝液中での膨潤挙動はpHによって大きく変化した。複合体フィルムを pH 7.2 の中性緩衝液に浸すと速やかに膨潤し始め、間もなく透明な柔らかい水和ゲルとなった。その後、ゆっくりと重量が減少し始め、10時間後には完全に溶解して消失した。一方、pH 5 の弱酸性緩衝液中では、フィルムは膨潤したのち、そのまま溶解せずに水和ゲルのままで長時間安定に存在した(図2)。

3. 3. PAA/PVP 複合体の接着強度

PAA/PVP 複合体のフィルムやスポンジを湿らせた鳥の皮や豚肉、魚肉ソーセージなどに貼付すると、水分を吸収

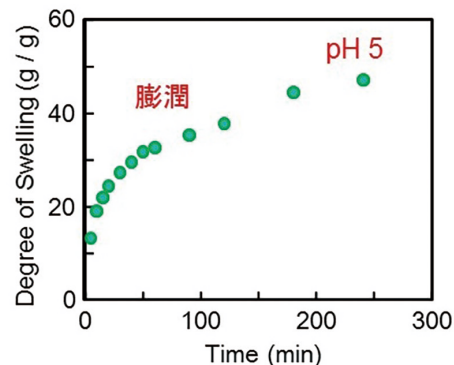


図2 PAA/PVP 複合体フィルムの中性、および弱酸性水溶液中での膨潤・再溶解挙動

して急速にゲル化しながら貼付部位に強固に接着した(図3)。同様の接着は、ヒト表皮、口腔粘膜においても観察された。

PAA/PVP複合体フィルム、またはスポンジを魚肉ソーセージに接着させ、剥離に要する力を測定したところ、その接着力は組織表面の濡れ具合に大きく依存し、適度な水分量のもとでは70~100 g/cm²の非常に高い接着力を示した。

3.4. PAA/PVP複合体スポンジのフェイス・パックへの応用

少量の水で膨潤したPAA/PVP複合体は、上述のように非常に強固に皮膚などの生体組織に接着するが、乾燥後は端から持ち上げると、ほとんど刺激なく剥がすことができた。そこで、鼻の周辺の皮膚を濡らした後、PAA/PVP複合体スポンジを貼り付け、乾燥後に剥がしてスポンジ表面、および皮膚の状態を顕微鏡で観察した。

剥離したPAA/PVPスポンジの表面には細かな毛や黒ずみが見られ、美容パックとしての高い効果が確認された(図4)。剥離時の皮膚への刺激は小さく、発赤などは全く見られなかった。

3.5. PAA/PVP複合体スポンジの化粧クリームカバーシートへの応用

化粧クリームを塗った皮膚の周りを少量の水で濡らして、PAA/PVP複合体スポンジで上からカバーしてそのまま就寝した。PAA/PVP複合体スポンジは翌朝も貼った位置に留まっており、寝間着、枕、寝具へのクリームによる汚染は全くなかった。長時間接着していたにも関わらず、剥離時の皮膚への刺激は小さかった。また接着部位の発赤などは見られなかった。

さらに、PAA/PVPスポンジの上に防水テープを貼り付

け、水の蒸発を遅くしたものについても同様にテストした。防水テープを貼った複合体は翌朝もまだ水分を保持しており、柔軟な水和ゲルの状態を保っていた。痒みなどの副作用はなく、また長時間水和したゲルに接触し続けた皮膚にも発赤などの異常は観察されなかった。

4. 考察

4.1. 生体接着性PAA/PVP複合体

前述のように、PAAとPVPの各水溶液をそのまま混合しても組織接着性の複合体は得られない。PAAとPVPとの複合体形成はエントロピー変化がプラスであり、疎水結合の関与が報告されている⁶⁾。溶液状態の高分子を混合すると、両ポリマー分子が自由に動けるためにジッパー構造の結合体を形成し、さらに主鎖同士が強固に疎水結合して、水に溶けない、膨潤もしない沈殿ができたものと思われる。

そこで、PAA溶液を一旦乾燥させ、フィルム状の固体にしたのちにPVP水溶液を加えることで、ポリマーの自由なセグメント運動を抑制し、ジッパー状の主鎖の整列を阻害しながら複合体ゲルを形成させることを試みた。すると期待通り、フィルムは徐々に膨潤しながら柔軟な水和ゲルを形成した。比較的高分子量のPVPから得られた水和ゲルは、長時間放置しても沈殿・懸濁することなく透明な状態を安定に維持した。長いPVPの主鎖が深く絡み合うことで、ポリマー分子の再配列によるジッパーの構築を阻害したものと思われる。得られた水和ゲルは加熱乾燥させると透明なフィルムとなり、また、凍結乾燥すると柔らかなスポンジが得られた。

これらの固/液界面で得られたPAA/PVP複合体フィルム、およびスポンジは、水を加えると再び高度に膨潤して水和ゲルを形成した。そこでこれらの複合体の中性、および弱酸性緩衝水溶液中での挙動を詳しく調べてみた。PAA/PVPフィルムをpH7.2の緩衝液に浸すと、フィルム

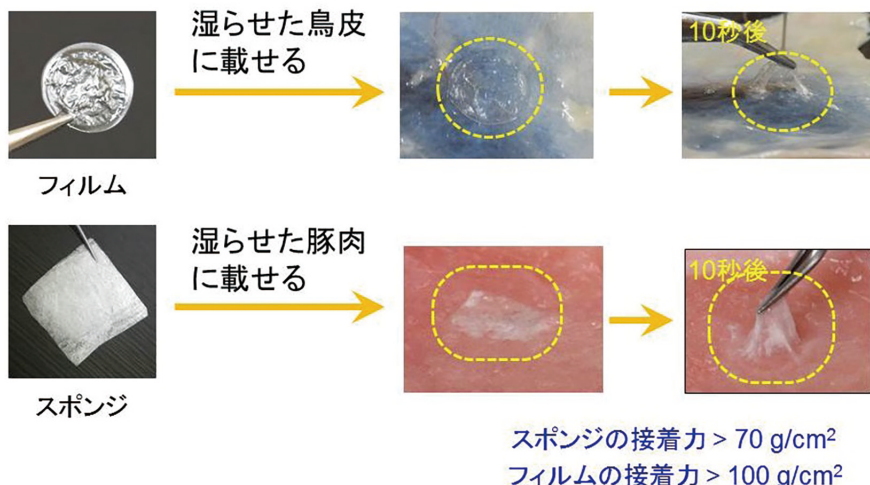


図3 PAA/PVP複合体の生体接着性



図4 PAA/PVP複合体パックで取れた毛、黒ずみ

は瞬時に吸水して膨潤し、水和ゲルを形成した。複合体は、その後しばらく膨潤を続けたが、同時に表面からゆっくりと溶解を始め、数時間後には完全に再溶解して消失した。

PAAとPVPの高分子複合体は、PAA側鎖のカルボキシル基がPVP側鎖のピロリドニル基と水素結合することにより形成される。PAA/PVP複合体を中性緩衝液に浸した直後は、吸収した液が少量であるため、カルボキシル基が持つ酸性によってゲルの内部は弱酸性に保たれ、PAAとPVPは結合した状態を維持している。その後、ゲルの周囲から浸入してくるイオンによってカルボキシル基はゆっくりと中和され、水素結合ができなくなり、しだいにPAAとPVPとの結合が解離していく。その結果、PAA/PVPゲルは中性緩衝液中ではゆっくりと解離して、元の水溶性高分子にもどって溶解し、透明な溶液になったものと思われる(図5)。

この機構を証明するために、PAA/PVP複合体をpH5の弱酸性緩衝溶液に入れ、その挙動を観察した。すると、予想通り酸性緩衝溶液中ではフィルムは一方的に膨潤し続け、高度に膨潤した水和ゲルのままで長時間安定に存在した。弱酸性の条件下であるため、膨潤後もカルボキシル基が中和されることなくピロリドニル基と水素結合し続けたためと考えられる。

溶液混合で得られたPAA/PVP複合体は上述のように生体組織への接着性は示さない。組織接着性はカルボキシル基の持つ生体成分との結合力による。PAAとPVPを通常の溶液混合した場合には、両ポリマーがジッパー状に整列し、カルボキシル基がPVPとの水素結合でほとんど消費されているために、生体接着性はなくなったものと思われる。一方、固/液界面で作成された膨潤性PAA/PVP複合体では、両ポリマーが整列していないために非結合状態のカルボキシル基が多く残り、生体組織への接着性を維持したと考えられる。

乾燥した膨潤性PAA/PVP複合体を湿った鳥皮、豚肉などの表面にあて、その接着力を調べた。その結果、接着力は組織表面の濡れ具合に大きく依存し、適度な水分量のもとでは70～100 g/cm²の非常に高い値を示した。また、水分が極端に多いと接着力は著しく低下した。すなわち多量の水を加えることで接着性をなくすことができる。これは、接着が不要となった部位の生体接着性を任意にスイッ

チオフできることを意味する。口腔内や生体内に放置する材料としての応用を考えると、非常に有用な性質である。

4. 2. 生体接着性PAA/PVP複合体の化粧品材料への応用

膨潤性PAA/PVP複合体は、有機溶媒や油性の粘着材を使用せず、水だけで柔らかなゼリー状となって皮膚表面にしっかりと接着する。またその素材は安全な合成高分子、ポリアクリル酸とポリビニルピロリドンである。これらの高分子は、どちらもその皮膚へ刺激性、毒性がほとんどないことが報告されている。さらに複合体の状態での安全性を確認するため、培養繊維芽細胞にPAA/PVP複合体を直接加えて、その細胞毒性を調べてみた。複合体添加三日後、生細胞の数を測定すると、何も加えていないコントロールと同じ数の細胞が生存しており、細胞毒性は全く観察されなかった。また、顕微鏡で観察すると、複合体の下にまでびっしりと細胞が増殖している様子が見られ、本研究で得られた膨潤性PAA/PVP複合体は、安全な化粧用材料として使用できることが確認された。

また、皮膚接着性材料でもう一つ問題となるのは、剥離時の皮膚刺激である。本複合体は、少量の水で膨潤して皮膚に強固に接着するが、乾燥後に端から持ち上げるように引くと、皮膚刺激がほとんどなく剥離することができた。近年鼻パックなどの美容材料が広く使用されているが、剥離時の皮膚へのダメージが懸念されている、特に、一定時間以上乾燥させると、堅くなって皮膚に無用な突っ張り感を与えたり、あるいは剥がすのがより困難になって皮膚を傷めることがある。本複合体は、接着後、あるいは乾燥後、長時間放置しても過度の接着を引き起こすことはなかった。そのため、皮膚に優しいパック材としての応用が期待された。

実際に、鼻の付近に添付して、乾燥した後剥離してみたところ、複合体の表面には多数の黒ずみが付着していた。時間を気にしないで、より安全に使用できる、新しいパック材料としての高い可能性が示唆された。

続いてこのような皮膚接着性複合体材料の、化粧クリームカバーシートへの応用について検討した。

近年、くすみや小じわなど、局所をケアするための薬用

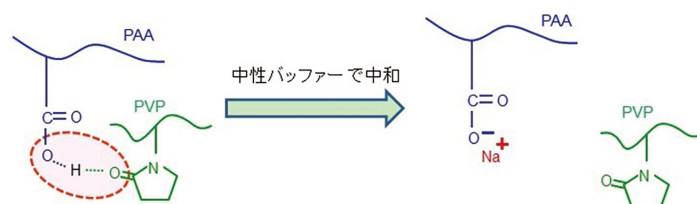


図5 中性溶液中でのPAA/PVP複合体の解離

化粧品が広く普及し、使用されている。一方、皮膚はヒトの異物侵入に対する第一バリアーであり、薬物を効率よく吸収させるのは容易ではない。しかし、過度の吸収促進剤の使用は、組織損傷の危険がある。薬用化粧品成分の効果を適切に引き出すには、適応部位に長時間接触させて、じっくりと吸収させることが必要であるが、化粧水やクリームなどは比較的短時間で乾燥してしまい、薬用成分の皮膚への浸透は小さい。

薬物を含有する水溶液、オイル、ゲルなどを皮膚と一定以上接触させる方法として、上から接着性の保護シートを貼ることが考えられる。クリームを塗った上から絆創膏のようなカバーで覆っておけば、接触時間、皮膚への浸透率は改善される。しかし、既存の皮膚接着性粘着シートは一般に有機溶剤、界面活性剤を含むため、肌への刺激が大きく、皮膚のかぶれやかゆみの原因となり、返って肌荒れの原因となる。また、ニキビ跡や小さな傷がある場合には、これらの成分が組織や神経を刺激し、炎症や痛みの原因ともなる。さらに剥離するときには、上皮の角質や皮脂などの成分をも取り去ってしまうため、肌を荒らす原因となる。特に長時間接着させると、過度の接着力が生じて皮膚へのダメージが大きくなるため、長時間のマスクングとしての使用は困難である。

有機溶媒、界面活性剤などの刺激物質を使わずに皮膚にしっかりと接着し、必要な時間経過後には刺激なく剥離できる被覆材があれば、薬用化粧品の効果を安全に大きく高めることが期待される。これらは同時に、クリームなどが衣服や寝具によってこすり取られ、またこれらを汚染することも防止する。

本研究で開発したPAA/PVP複合体は、上述のように有機溶媒を使用せず、水だけで柔らかなゼリー状となって皮膚表面にしっかりと接着する。そして、乾燥後は、ほとんど皮膚刺激なく剥離ができる。長時間放置しても過度の接着を引き起こすことはない。そのため、染み抜きクリームなどのマスク材としての応用が期待される。

長時間安定に接着すること、皮膚への刺激がないことを確認するため、就寝時に目元に化粧クリームを塗り、周囲を水で軽く濡らし、PAA/PVP複合体スポンジで上からカバーしてみた。PAA/PVP複合体スポンジは翌朝までずれずに貼った位置に留まり、寝具などへのクリームによる汚染を防止した。また、剥離時の皮膚への刺激は極めて小さかった。

化粧クリームに含まれる薬用成分が効率よく皮膚に作用するためには、クリームが乾燥するのを抑えることも必要である。そこでPAA/PVP複合体スポンジの上から防水テープなどを貼り付けて水分の蒸発を抑えたところ、乾燥速度を容易に制御することができた。防水テープをそのまま貼った場合には、12時間経過後もスポンジは水分を保持しており、柔軟な水和ゲルの状態を保っていた。一方、針で小さな穴を多数開けた防水テープを添付した場合には、スポンジはゆっくりと乾燥し、半日後には剥離が容易な状態となった。

5. 総括

本研究で開発した高分子複合体は、傷口に直接貼っても痛みがないほどの高い生体適合性、安全性を有しており、水を加えるだけで柔らかなゲルを生成しながら皮膚にしっかりと接着する、安全で使用の容易な皮膚接着性材料である。また、従来のパック材のように、一定時間以上乾燥させると堅くなって皮膚に無用な突っ張り感を与えたり、あるいは剥がすのがより困難になって皮膚を傷めることがないため、就寝時などにも安心して使用することができる。

このような取り扱いやすいカバーシートが容易に使用できるようになれば、従来困難とされていたしみや小じわの改善も可能となり、薬用化粧品の可能性を大きく向上させられると期待される。

謝辞

本研究の遂行にあたり、公益財団法人コスメトロジー研究振興財団によりご援助いただきましたことに深く感謝いたします。

(引用文献)

- 1) Khanlari S. et al., *Macromol. React. Eng.*, 7, 573-587 (2013)
- 2) Ryou M. et al., *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 8, 33-37 (2006)
- 3) Smart J.D., *Int. J. Pharmaceutics* 73, 69-74 (1991)
- 4) Bimendina L. A. et al., *Chem. zvestí*, 30, 301-305 (1976)
- 5) Ito T. et al., *MRS Communications*, 5, 291-295 (2015)
- 6) Vasheghani F.B. et al., *Polymer Bulletin* 55, 437-445 (2005)