中島英夫 友政 哲 河内みゆき

Ultrafine Emulsions and Application to Cosmetics

Hideo Nakajima, Satoshi Tomomasa, Miyuki Kouchi

A new method for preparation of ultrafine emulsions was developed. The ultrafine emulsions can be obtained easily by rapid cooling of the high temperature microemulsions, i.e., the swollen micellar solutions in the oil-water-nonionic surfactant systems, to room temperature. They are the thermodynamically unstable dispersions of which the mean droplet diameters are below 100nm, and look like so-called microemulsions, i.e., transparent or translucent. The droplet diameter was related to the ratio of oil to surfactant by a linear function. The droplet size of the ultrafine emulsions can thus be controlled by changing this ratio.

The stability of the ultrafine emulsions depends on the chemical nature of the oil and surfactant. The stability rises dramatically with increase in the carbon number of the oil, and decreases with increase in the polarity of the oil. The droplets of the liquid paraffin (Lp) and squalane (Sq) ultrafine emulsions do not practically change in size for over a year at 25°C. The addition of small quantities of a long-chain alkane to the disperse phase can have a profound effect on ultrafine emulsion stability. The unstable ultrafine emulsions of short-chain alkanes such as dodecane can be stabilized by added Lp or Sq. The results suggest that the main cause of instability in the ultrafine emulsions may be molecular diffusion (Ostwald ripening) rather than droplet coalescence. The stability of the ultrafine emulsions increases with the size of the surfactant molecule.

The ultrafine emulsions were prepared by using the commercial materials for the purpose of applying to the products of cosmetics. The transparent or translucent lotions containing oil components were obtained by using small quantities of the surfactants, and were very stable. Since this method can keep the droplet size under precise control, the turbidity of the products can be controlled easily.

1. 緒 言

化粧品、医薬品の製剤におけるエマルジョン調製技術の重要な課題の一つは、少ない乳化剤量でより小さい粒子径を有する安定なエマルジョンを得ることにあり、これまでも、界面化学的手法による微細エマルジョンの調製方法が数多く報告^{1)~4)}されている。しかし、これらの調製方法によって、100nm以下の粒子径のエマルジョンを得ることは非常に困難であり、50nm以下のものを調製することはできない。最近我々は、非イオン界面活性剤を用いることにより、長時間安定な超微細エマルジョンが調製できることを見出した⁵⁾。この超微細エマル

ジョンは100nm以下の粒子径を有し、透明または半透明であり、所謂マイクロエマルジョンと同じ外観を呈する。

マイクロエマルジョンは、狭義には、油-水-両親媒性物質からなる透明あるいは半透明な液相で、熱力学的に安定であり、膨潤した大きなミセルが分散した系であると定義されるようになった⁶⁾⁷⁾。一方、粒子径が小さく、透明あるいは半透明な系であることを優先し、熱力学的には不安定な分散系も含めて考えている場合もあり⁸⁾⁹⁾、広義のマイクロエマルジョンは透明あるいは半透明で経時的に安定な分散系も含むとも定義⁷⁾される。実用的には、この定義が適当と思われるが、広義のマイクロエマルジョンに関する研究は非常に少ない。ここで報告する超微細エマルジョンは、二液相からなり熱力学的に不安定であるが、経時的には安定であり、透明または

資生堂基礎科学研究所：横浜市港北区新羽町1050
Shiseido Basic Research Laboratories. : 1050
Nippa-cho Kouhoku-ku Yokohama-si Japan 223

半透明な外観を呈するので、広義のマイクロエマルジョンに相当し、この観点からも興味深い。

マイクロエマルジョンは、少ない界面活性剤で多くの油を透明あるいは半透明な状態で安定に包含できる点で非常に有用であり、化粧品、医薬品等の基剤への利用が期待される。しかしながら、従来よく知られているイオン性界面活性剤によるマイクロエマルジョンは、中鎖アルコールを一般には cosurfactant として用いるため安全性面から好ましくない。また、非イオン性界面活性剤による狭義のマイクロエマルジョンは、人体に対する安全性の面からは好ましいが、可溶化領域の温度範囲が非常に狭いため、実際に利用することができない。

これに対して、非イオン界面活性剤を用いた超微細エマルジョン（広義のマイクロエマルジョン）は、狭義のマイクロエマルジョンと同じ外観を呈し、広い温度範囲で安定であり、人体に対する安全性の面からも好ましく、実用上非常に興味深い。ここでは、超微細エマルジョンの基礎的検討結果とその化粧品基剤としての利用について報告する。

2. 実験

2.1 試料

非イオン界面活性剤は、日光ケミカルズ社製の単鎖長ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル ($C_m E_n$)、日本エマルジョン社製の POE (7) モノラウリルエーテル (Em 707)、POE (8) モノオレイルエーテル (Em 508)、POE (10) モノオレイルエーテル (Em 510)、POE (12) モノ2-オクチルドデシルエーテル (Em 1012)、POE (14) モノ2-オクチルドデシルエーテル (Em 1014) をそのまま用いた。

油としては、炭素数10～16のn-アルカン (C_m) は東京化成工業の試薬を、軽質流動パラフィン (Lp)、スクワラン (Sq)、ミリスチン酸イソプロピル (IPM)、2-エチルヘキサン酸セチル (CIO)、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール (DCP) は化粧品グレードの原料をそのまま用いた。

2.2 超微細エマルジョンの調製方法

油、水、界面活性剤を混合し、一旦温度を上げて完全に可溶化した後、氷水中で攪拌冷却する。ここでの攪拌は冷却を効果的に行うのが目的であり、攪拌条件は粒子径に影響を与えない。

2.3 相図上の可溶化領域の測定方法

アンプル中に秤量封管した試料を恒温水槽中で温度変化させ、その濁度変化を目視で観察することにより曇点

および可溶化限界温度を測定した。なお、曇点あるいは可溶化限界温度は、温度を上昇および下降させた測定において一致することを確認した。

2.4 粒子径と濁度の測定方法および安定性の評価

粒子径は、試料を適切な濃度に水で希釈し、HIAC/ROYCO 社製の NICOMP-270 (動的光散乱法) を用いて 23°C で測定した。濁度は、日立製作所製分光光度計 (U-3410) を用いて 1 cm セルの吸光度を 350～700nm の波長において測定することにより求めた。経時安定性は、試料を 25, 37, 50°C の恒温槽内に放置し、粒子径または濁度の経時変化から評価した。

3. 結果と考察

3.1 超微細エマルジョンの基礎的検討

3.1.1 調製方法と粒子径の制御

$C_{16}E_8$ と C_{10} , C_{16} , Lp または Sq と水との三成分系における油の可溶化に及ぼす温度の影響を Fig.-1 に示す。二つの曲線（曇点と可溶化限界）に囲まれる領域は油を含むミセルが水中に分散した一液相であり、可溶化領域である。油の可溶化量は非イオン界面活性剤の親水性-親油性バランスが釣り合う温度で急激に増大し、所謂マイクロエマルジョンとなる¹⁰⁾が、その温度範囲は非常に狭い。また、油の種類により可溶化領域が大きく異なり、分子容の小さい油ほど可溶性化量が多くなる。

ここで、 C_{16} , Lp と Sq の高温における可溶化領域のマイクロエマルジョンを室温まで急冷することにより、超微細エマルジョンが容易に調製できることが見い出された。これからの超微細エマルジョンは、同じ組成における可溶化領域のマイクロエマルジョンと同じ濁度を有

Fig.-1 The effect of temperature on the solubilization of the oil in the hydrocarbon-water- $R_{16}(OCH_2CH_2)_8OH$ systems.

する。しかしながら、これらは二液相からなり、熱力学的には不安定であることが Fig.-1 から明らかである。一方、C₁₀ の系は調製後直ちに濁度が増大し、超微細エマルションを得ることはできない。これは後述するように、この系のエマルションが非常に不安定なためである。

このようにして調整される超微細エマルションの特長の一つとして、油と界面活性剤の量比によって、粒子径を制御できる点が挙げられる。Fig.-2 に油と C₁₆E₈ の重量比 (W_a/W_b) を変えて、Fig.-1 に示した処方において調製された超微細エマルションの平均粒子半径(R)を示す。W_a/W_b と R の間には直線関係があり、W_a/W_b を変化させることにより、超微細エマルションの粒子径を任意に、しかも精度よく制御できることがわかる。Lp 系においては、W_a/W_b が 3.5 のときプロットが直線から大きく外れている。これは、この組成においては、温度を変えても完全に可溶化させることができない (Fig.-1) ためである。それ故に、粒子径が制御された超微細エマルションを得るためには、完全に可溶化できる組成の範囲内で調製する必要がある。

Fig.-2 The mean droplet radius against the ratio of oil to R₁₈(OCH₂CH₂)₈OH in the hexadecane and liquid paraffin ultrafine emulsions.

次に、超微細エマルションが調製される過程および粒子径が制御される理由について考えてみる。可溶化領域では、多量に油を含み会合数が増大し、大きく成長したミセルの水溶液系となっている⁹⁾。これを冷却すると、

ひとつのミセルがそのままひとつのエマルション粒子となり、ミセルのサイズがそのままエマルション粒子のサイズとなるものと推察される。何故ならば、可溶化領域での濁度と超微細エマルションの濁度が同じであり、その粒子径が攪拌条件に依存しないためである。このような過程で超微細エマルションが生成するとすると、超微細エマルション中では、ほとんど全ての界面活性剤が粒子界面に吸着していることとなるので、その粒子径は、界面活性剤が飽和吸着した状態におけるその組成での最小粒子径となると考えられる。このような仮定に基づき、超微細エマルションの粒子径と油と界面活性剤の量比との関係を求めた。Fig.-3 に超微細エマルション粒子の模式図を示す。

Fig.-3 Illustration of a droplet in ultrafine emulsions.

全ての界面活性剤が油-水界面に吸着しているとして、超微細エマルション中のコアの全容積 (V) は

$$V = V_a + V_b = W_a / \rho_a + \alpha \cdot W_b / \rho_c = 4/3 \times \pi \cdot \sum r_i^3 = 4/3 \times \pi \cdot \bar{r}_v^3 \cdot n \quad \dots\dots 1)$$

W_a, W_b は超微細エマルション中の油と界面活性剤の重量、 α は界面活性剤分子中の親油基の重量分率、 ρ_a と ρ_c は油と親油基の密度を表す。

超微細エマルション中のコアの全界面積 (S) は

$$S = 4\pi \cdot \sum r_i^2 = 4\pi \cdot \bar{r}_A^2 \cdot n = A \cdot N \cdot W_b / M_b \quad \dots\dots 2)$$

A は飽和吸着時の油-水界面における界面活性剤の吸着断面積、M_b は界面活性剤の分子量、N はアボガドロ数を表す。

1)式と2)式より、

$$\bar{r}_v^3 / \bar{r}_A^2 = 3M_b / A \cdot N \cdot \rho_a \times W_a / W_b + 3\alpha \cdot M_b / A \cdot N \cdot \rho_c \quad \dots\dots 3)$$

粒子径に分布がないと仮定すると、

$$R = 3M_b / A \cdot N \cdot \rho_a \times W_a / W_b + 3\alpha \cdot M_b / A \cdot N \cdot \rho_c + d \quad \cdots \cdots 4)$$

超微細エマルジョンの粒子径 (R) と油と界面活性剤の重量比 (W_a/W_b) とは確かに直線関係になり、Fig.-2 に示す結果と一致する。ここで Fig.-2 に示した直線の勾配と4)式の勾配から C_{16} と L_p の超微細エマルジョン中の $C_{16}E_8$ の吸着断面積を計算すると、同じ値となり、 $50\text{\AA}^2$ となった。この値は 25°C における気-液界面の値 ($49\text{\AA}^2$)¹¹⁾ と比べてほぼ妥当であり、前述の超微細エマルジョンの調製過程を支持する結果となった。それ故、この方法で調製すれば、その組成における最小粒子径のエマルジョンが得られることが明らかとなった。

3.1.2 安定性

$C_{16}E_8$ -油-水系超微細エマルジョンの 25°C における粒子径の経時変化を Fig.-4 に示す。 C_{13} は数時間で粒子径が増大し白濁するのに対し、 C_{16} は数日間、 L_p , Sq

Fig.-4 The effect of the carbon number of the oil on the stability of the alkane ultrafine emulsions at 25°C .

になると半年以上放置しても粒子径の変化はなく濁度変化もない。このように、油の炭素数が大きくなるに従って、経時安定性は著しく向上する。

超微細エマルジョン粒子の経時による増大は、粒子の合一によりむしろ Ostwald ripening^{12),13)} によって説明される。すなわち、粒子径が異なる粒子間においては Kelvin 則で表わされる溶解度に差異が生じ、小さな油滴から大きな油滴に向けて油分子の拡散が起こる。このため、粒子径に分布があると小さい粒子はより小さくなり最後に消滅し、大きな粒子はより大きくなるためエマルジョンの平均粒子径が増大することになる。超微細エマルジョンの場合は、粒子径が非常に小さいため粒度分布が同じ偏差であるならば、通常のエマルジョンより Ostwald ripening の影響を受け易い。粒子径の増大する速度は、水相中における油の時間当りの移動量 (流束) に依存する。流束は油の水への溶解度に依存するが、その溶解度は炭素数が大きくなるに従って著しく小さくなるため、油の流束が小さくなり、前述の安定性の結果となったと考えられる。

L_p , Sq の超微細エマルジョンのように室温では安定なものも、温度が上昇するに従って不安定となり⁹⁾、特に可溶化限界温度の近傍では数十分で濁度が変化する⁹⁾。このため、Fig.-1 示した相図が比較的容易に作成できる。

Fig.-5 に炭素数が小さく粒子径の経時変化の大きい C_{13} に Sq を少量添加した混合油の超微細エマルジョンの経時安定性の結果を示す。縦軸は 45°C 18日後の粒子径と直後粒子径の比を表す。 Sq の添加により安定性は著しく向上し、3%以上添加すると非常に安定となり Sq 単独のものの安定性と同じとなる。

Fig.-5 The effect of small quantities of squalane on the stability of the dodecane ultrafine emulsions at 45°C .

このような効果は Raoult 則と Kelvin 則の間の拮抗によりもたらされると考えられる^{12),13)}。即ち、先に述べた Kelvin 則によって小さな油滴から大きな油滴に向かって C_{12} の移動が起こるが、非常に安定な超微細エマルジョンが得られた Sq は移動しないと考えられる。従って大きな油滴中では Sq が希釈され、逆に小さな油滴では濃縮されるため、油滴の間に Sq と C_{12} の濃度差が生じる。ここで生じた化学ポテンシャルの差は Raoult 則によって、Kelvin 則とは逆の方向に C_{12} を移行させるように働くため、Raoult 則と Kelvin 則の間に拮抗が起こる、即ち、小さい粒子と大きい粒子の C_{12} の化学ポテンシャルが等くなる (Fig.-6)。それ故、ある程度粒子径が変化すると、それ以上粒子径は変化しなくなる。そして、 Sq の添加量が多いほど粒子径の変化量が小さくなり、3%以上の Sq 濃度では、Fig.-5 に示すようにその変化を検知できなくなると推察される。従って、 C_{12} に限らず安定な超微細エマルジョンが調製できない油でも、 Sq などの非常に安定な超微細エマルジョンが調製できる油を少量添加することにより、安定な超微細エマルジョンが得られると考えられる。

ここまで述べた如く、非イオン界面活性剤—油—水系において、熱力学的に安定なマイクロエマルジョンと全く同様な外観を呈し、経時的に非常に安定な超微細エマルジョン (広義のマイクロエマルジョン) が油を選択することにより調製でき、しかもその粒子径を自由に制御できることが明らかとなった。

C : Mol. fraction of $C_{12}H_{26}$
 μ : Chemical potential of $C_{12}H_{26}$ in droplet
 When $\mu_{1t^*} = \mu_{2t^*}$,
 the droplet size can not be changed

$$\mu_{1t^*} = \mu_0 + RT \ln C_{1t^*} + 2\gamma V_L / r_{1t^*}$$

$$\mu_{2t^*} = \mu_0 + RT \ln C_{2t^*} + 2\gamma V_L / r_{2t^*}$$

Fig.-6 Illustration of the stabilization of a dodecane ultrafine emulsion by squalene.

3.3 超微細エマルジョンの化粧品への応用

3.3.1 粒子径の制御と外観

Fig.-7 に Em 510, Em 2014 を用いて調製した L_p 超微細エマルジョンの粒子径と L_p と界面活性剤の重量

Fig.-7 The mean droplet diameter against the weight ratio of liquid paraffin to the surfactant in the ultrafine emulsions.
 Em 2014: POE(14)2-octyldodecyl ether,
 Em 510: POE(10)oleyl ether.

比との関係を示す。POE 鎖に分布のある市販の界面活性剤においても、その重量比と粒子径の関係は直線となり、超微細エマルジョンの粒子径を任意に制御して調製することができ、透明から半透明な濁度のものが得られる。Fig.-7 の Em 510 の場合はその重量比が3のときプロットが直線から大きく外れている。これは前述のように、この組成においては、温度を変えても完全に可溶化させることができないためである。Em 2014 はより広い範囲で粒子径が制御された超微細エマルジョンを調製することができる。これは Em 510 より Em 2014 の可溶性が大きいためである。一般に、HLB が等しい界面活性剤においては親油基の炭素数が大きなものの方が可溶性が大きい⁵⁾ので、超微細エマルジョンを調製するのに適している。

Fig.-8 に Em 510 により調製された種々の粒子径を有する L_p の超微細エマルジョンの 450nm, 700nm の波長における吸光度、即ち濁度を示す。各々の超微細エマルジョンは界面活性剤10重量%において調製した後、 L_p の濃度が2重量%となるように水で希釈し、それらの濁度を測定した。これらの濁度は粒子径が増大すると指数関数的に増加し、概略、粒子径の3乗に比例する。これは、粒子濃度が一定の条件においては、濁度は粒子径の3乗に比例するという光散乱の理論¹⁴⁾と一致する。また、濁度は粒子濃度にも依存するので、粒子径と粒子濃度を変化することにより透明なものからほぼ白濁したもの

Fig.-8 The relation between the turbidity and the droplet size of the ultrafine emulsions.

のまで自由に調製することができる。

外観上の現実的な問題としては、Fig.-8の結果からわかるように、粒子径の僅かな変化が濁度に影響し実際に肉眼で識別できることである。このため製品の濁度を管理するためには、エマルジョンの粒子径を正確に制御し調製することが必要となる。この超微細エマルジョンは、前述のように、油と界面活性剤の量比により粒子径を容易にしかも正確に制御できるという長所があり、実際に製品を製造する場合大きな利点となる。

3.3.2 安定性

Fig.-9 に種々の界面活性剤を用いて調製された粒子径が約 20nm の Lp 超微細エマルジョンの経時安定性を示す。試料は Lp: 15重量%, 界面活性剤: 15重量%, 水: 70重量%を含む超微細エマルジョンを調製した後、水で希釈し、Lp: 2重量%となるように調製した。前述の如く、製品の安定性は粒子径よりも濁度で管理する方がよいので、以後は濁度の経時変化で安定性を評価する。50°Cの結果を示すのは、前述のように、超微細エマルジョンの安定性は温度が上昇するに従って不安定となり、加速試験となるためである。HLB がほぼ等しい、即ち系の曇点がほぼ等しい (70°C) 界面活性剤である、Em 707, Em 508 と Em 2012 を比較すると親油基の炭素数の大きい、換言すれば、分子量の大きい界面活性剤の系の方が安定である。HLB が異なる Em 508 と Em 510, Em 2012 と Em 2014 (曇点が 70°C と 82°C) を各々比較すると親油性の界面活性剤の系の方が不安定で

Fig.-9 The stability of the ultrafine emulsions of the various surfactants at 50°C.

Em707: POE(7) lauryl ether,
Em508, Em510: POE(8), POE(10)oleyl ether,
Em2012, Em2014: POE(12), POE(14)2-octyldodecyl ether.

ある。これは、親油性界面活性剤系の可溶性限界温度の方が保存温度である 50°C に近いため、可溶性限界温度に近づくにつれ超微細エマルジョンは不安定になるという結果⁶⁾に基づくものと考えられる。超微細エマルジョンの安定性はこのように界面活性剤の構造にも依存するので、安定な超微細エマルジョンを調製するためには、親油基の炭素数が大きく、親水的な界面活性剤を用いる必要があることがわかる。

Em 2014 を用いて同様に調製された種々の化粧品原料油の超微細エマルジョンの 50°C における経時安定性を Fig.-10 に示す。ここに示す油は、炭化水素 (C₁₆, Lp, Sq), モノエステル (IPM, CIO), ジエステル (DCP) の炭素数の異なったものである。炭化水素およびモノエステルの同族で比較すると、前述の結果と同様に油の炭素数が大きいほど安定である。炭素数が 16 の C₁₆ と 17 の IPM ならびに炭素数が 24 の CIO と 25 の DCP では炭素数が 1 大きい IPM, DCP の方が著しく不安定であり、同じ炭素数の数では極性が高くなると不安定になることがわかる。これは極性が高い油ほど水への溶解度が高くなるため、Ostwald ripening による粒子径の変化が起り易くなるためと考えられる。また、前述の結果と同様に、不安定な DCP に Sq を 10重量%添加すると Sq 単独の安定性と同じになり、非常に安定化する。

ローションを調製する場合、エタノールが一般に添加

Fig.-10 The stability of the various oil ultra-fine emulsions at 50°C.

IPM : isopropyl myristate, CIO : cetyl isooctante, DCP : neopentyl dicaprylate.

されることを考慮し、エタノールを10重量%含む超微細エマルジョンの経時安定性を検討した。試料は油：15重量%、Em 2014：15重量%、水：70重量%を含む超微細エマルジョンを調製した後、エタノール水溶液で希釈し、油：2重量%、エタノール10重量%となるように調製した。結果を Fig.-11 に示す。Fig.-10 と比較すると、安定であった CIO が不安定になるなど、エタノールの添加は安定性を悪くすることがわかる。しかし、Lp, Sq, 不安定な DCP, CIO に Sq を10重量%添加した油の場合は 50°C で1 カ月以上、37°C で6 カ月以上肉眼観察上ほとんど変化が認められず、実際の製品における安定性としても十分なものであった。

そして、実際の化粧品処方系においても、少ない界面活性剤量でより多くの油成分を含む透明または半透明で安定なローションが調製でき、例えば、界面活性剤濃度が1%の処方系で油溶性紫外線吸収剤あるいは香料を1～5%含有する透明あるいは半透明なローションを調製することができた。

参考文献

- 1) K. Shinoda, H. Saito, J. Colloid Interface Sci., 30, 258 (1969)
- 2) 鈴木 喬, 特許公告, 昭和57-29213 (1982)

Fig.-11 The stability of the various oil ultra-fine emulsions containing 10% ethanol, at 50°C.

- 3) 鷲谷広道, 服部孝男, 鍋田一男, 永井昌義, 日化, 1399 (1983)
- 4) 鈴木敏之, 甲斐正信, 石田篤郎, 油化学, 34, 983 (1985)
- 5) 友政 哲, 河内みゆき, 中島英夫, 油化学, 37, 1012 (1988)
- 6) I. Danielsson, B. Lindman, Colloids Surfaces, 3, 391 (1981)
- 7) K. Shinoda, S. Friberg, in "Emulsions & Solubilization", Wiley-Interscience (1986)
- 8) H.L. Rosano, T. Lan, A. Weiss, J. Phys. Chem., 85, 468 (1981)
- 9) S. Friberg, Colloid Surfaces, 4, 201 (1982)
- 10) K. Shinoda, H. Kunieda, J. Colloid Interface Sci., 42, 382 (1973)
- 11) P.H. Elworthy, C.B. McFarlane, J. Pharm. Pharmacol., 21, 331 (1962)
- 12) W.I. Higuchi, J. Misra, J. Pharm. Sci., 51, 459 (1962)
- 13) S.S. Davis, A. Smith, in "Theory and Practice of Emulsion Technology" (A.L. Smith, Ed), p.325 Academic Press, London/New York (1976)
- 14) L. Rayleigh, Phil. Mag., 41, 107, 274, 447 (1871)

(平成1年5月15日受理)