渡辺 正 澁谷純子 中島明子

Stability of methyl paraben in cosmetics

Tadashi Watanabe, Junko Shibuya and Akiko Nakajima

Effects of ethanol, polyol and oil in cosmetics on stability of methyl paraben (MP) have been studied. MP was degraded by both hydrolysis and transesterification in the presence of alcohol or polyol. In ethanol or 1,3-butylene glycol aqueous solution, observed rate constant (k) for degradation of MP increased with water activity (A_w) rising. k was nearly equal to rate constant for hydrolysis. This indicated that transesterification was negligible in these solutions. In glycerin aqueous solution, k increased as A_w rised. At $A_w=0.95$, k took a maximum value, and above this k decreased. This result suggested that the contribution of transesterification was significant in this solution.

In two-phase oil oil-water systems, MP is partitioned into oil and water. MP underwent degradation only in water phase, then transferred from oil phase. Consequently, partition coefficient (P) remained constant. P is determined by kind of oil, and related to pKa of MP and pH. We found that a plot of k versus $\log P$ gave a straight line, and that the slope was dependent on the amount of oil. In aqueous solution, k was related to pH and temperature. From these results, we proposed an equation with which residual proportion of MP was estimated. In emulsion system, this equation did not explain the behavior of MP. We obtained another equation leaving the transfer of MP out of consideration.

The calculated values agreed with experimental results. This suggested that in this system no MP transferred from oil phase because of some components which interferred with transfer of MP.

1. 緒 言

化粧品に防腐剤を配合する場合、化粧品の剤型の違いや処方成分の影響による防腐剤の安定性を知ることは重要である。化粧品の防腐剤として広く用いられている p -ヒドロキシ安息香酸エステル類(パラベン類)の安定性に関する報告は幾つかあるが、化粧品剤型での安定性については明らかにされていない^{1),2)}。今回我々は、化粧品剤型として、水溶液系、油/水二層系、可溶化系、乳化系でメチルパラベン(MP)の安定性について、pH 温度、処方成分及び剤型の影響を検討し若干の知見を得たので報告する。

2. 実 験

2.1 MP の安定性

MP の安定性は、試料を所定温度に保持し 0~16週間の間適時サンプリングして、MP の残存量を経時的に測定した。一部の系では、加水分解で生成する p -ヒドロキシ安息香酸(PHB)も経時的に測定して MP の分解機構を検討した。

2.1.1 水溶液系

2.1.1.1 pH と温度の影響

MP 0.1%を0.1M-リン酸ナトリウム緩衝液(PB)に溶解し残存量を測定した。

pH : 7.0~9.0

温度 : 9~65°C

2.1.1.2 アルコール類の影響

エタノール(ET), 1,3-ブチレングリコール(BG), グリセリン(GL)を、それぞれ所定濃度 0.01M-リン酸

㈱小林コーセー研究所; 東京都北区柴町 48-18 TEL 03 (3919) 6131

Laboratory of KOSE Cosmetics Co., LTD. 48-18, Sakae-cho, Kita-ku, Tokyo, Japan

ナトリウム緩衝液 (PB) に溶解し MP を0.01%加え、MP の残存量と PHB の生成量を測定した。

アルコール類の濃度：0, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 70%
pH：8.5

温度：40°C

2.1.2 油/水二層系

油と PB との二層系(20：80)で、油層と、水層の MP の残存量をそれぞれ測定した。

油剤と MP 濃度：

流動パラフィン；MP=0.01%

ステアリン酸イソセチル；MP=0.02%

トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン；MP=0.05%

pH：8.7

温度：40°C

2.1.3 可溶化系・乳化系

可溶化系は pH：8.0, 乳化系は pH：7.6で MP の残存量を測定した。

温度：40°C

処方は Table-1 に示した。

2.2 測定条件

高速液体クロマトグラフィーにより行った。

カラム：TSKge 180TM (東ソー) 4.6mmφ×150mm

移動相：アセトニトリル/水 (pH 3)=3：7

流速：1.0~2.0ml/min

波長：254nm

注入量：20μl

3. 結果と考察

3.1 水溶液系

3.1.1 pH と温度の影響

PB 中での結果を Fig.-1 に示した。9~65°C の各温度で MP の分解は、直線的に進むことから、その直線の傾きより分解速度定数 (k Week⁻¹) を求めた。

k は Arrhenius の式に従い、pH 7.0~9.0 の範囲で

は、pH と k の対数値とは直線関係にあることから (Fig.-2), pH と温度 ($10^3/T$) とを説明変数とする重回帰式(1)を得た。

$$\text{Log}(k/2.303) = 0.48(\pm 0.02)\text{pH} - 4.74(\pm 0.07) \times 10^3/T + 9.58(\pm 0.05) \dots\dots\dots(1)$$

(1)式より、活性化エネルギーを求めると、 21.7 ± 0.3

Fig.-1 Effect of temperature on the stability of MP in buffer solution, pH=8.5

□: 9°C, ○: 19°C, △: 29°C,
□: 33°C, ⊙: 38°C, ▽: 42°C,
□: 47°C, ●: 52°C, ▲: 58°C,
■: 65°C

Fig.-2 Arrhenius plot.

pH: ▽: 7.0 ◇: 7.5 □: 8.0
○: 8.5 △: 9.0

Table-1 Formulas

Ingredient		Solubilized system	Emulsion	P
1.	POE(20)sorbitan monooleate	2.00%	2.00%	70
2.	Methyl paraben	0.42	0.25	
3.	Cetanol		1.00	15
4.	Glyceryl monostearate		2.00	1
5.	Isocetyl stearate		20.00	5
6.	Phosphate Buffer	97.58	74.75	1
		pH=8.0	pH=7.6	

kcal/mol となり文献値と一致していた³⁾。

3.1.2 アルコール類の影響

アルコール水溶液系での MP の安定性を調べた結果を Fig.-3 に示した。系中の MP の残存量より k を求め、PHB の生成量より加水分解速度 kh を求めた。この図より ET, BG は MP の分解を抑制し、GL は促進することが解った。また ET, BG 水溶液系では、 k と kh とがほぼ等しく、MP の分解は主に加水分解反応であると考えられた。しかし、GL 水溶液系では k と kh とは一致せず、加水分解反応だけでは説明できない。

Fig.-3 Rate constants for the degradation of MP (k) and hydrolysis (kh) in alcohol-buffer systems. pH=8.5, 40°C.
Glycerin: ○; k ●; kh ●
1,3-Butylen glycol: △; k ▲; kh ▲
Ethanol: □; k ■; kh ■

アルコール水溶液系での水のモル分率(水分活性 A_w)は(2)式より求まる。ET及び BG 水溶液系で、 A_w と k の対数とをプロットすると、直線関係になることから (Fig.-4), それぞれの系の k と A_w の関係式(3)式, (4)式を得た。

$$A_w = \frac{(H_2O(g)/18)}{(0.01 + (H_2O(g)/18) + (Alcohol(g)/MW))} \quad (2)$$

Fig.-4 Effect of ethanol and 1,3-butylen glycol on the stability of MP in buffer solution, pH=8.5, 40°C.
○: Ethanol □: 1,3-Butylen glycol

◎ ET 水溶液系

$$k/2.303 = 10^{(4.76(\pm 0.14)Aw - 6.40(\pm 0.03))} \quad (3)$$

◎ BG 水溶液系

$$k/2.303 = 10^{(7.15(\pm 0.15)Aw - 8.77(\pm 0.02))} \quad (4)$$

一方, Runesson 等は多価アルコール水溶液系での MP の分解を, 加水分解反応とエステル交換反応によると仮定して Scheme 1 のような反応経路で説明している³⁾。

Scheme 1

k = observed rate constant

ke = second-order rate constant for transesterification

kh = pseudo-first-order rate constant for the hydrolysis of MP

C_p = concentration of polyol

$$k = ke \times C_p + kh \quad (5)$$

この仮定に従い, GL 水溶液系で得た k, kh を(5)式に代入してエステル交換反応速度 ke を求めた。GL 水溶液系では、 kh 及び ke の対数と A_w とが直線関係になることから (Fig.-5), kh と A_w の関係式(6)式, ke と A_w の関係式(7)式を得た。(6)式と(7)式を(5)式に代入し, GL 水溶液系での MP の分解速度式(8)式を得た。

k の測定値(○)と, (8)式の計算値(曲線)を Fig.-5 に示した。図より明らかな様に, (8)式は測定値を良く説明している。

◎ GL 水溶液系

$$kh/2.303 = 10^{(3.31(\pm 0.19)Aw - 4.87(\pm 0.056))} \quad (6)$$

$$ke/2.303 = 10^{(2.14(\pm 0.16)Aw - 4.77(\pm 0.04))} \quad (7)$$

Fig.-5 Effect of glycerin on the stability of MP in buffer solution, pH=8.5, 40°C.
○: k (Week⁻¹), □: kh (Week⁻¹),
△: ke (Week⁻¹×%)

$$k/2.303 = 10^{(3.31 \pm 0.19)Aw - 4.87 (\pm 0.06)} + (10^{(2.14 \pm 0.16)Aw - 4.77 (\pm 0.04)})Cgl \dots\dots\dots(8)$$

Cgl (%) = concentration of glycerin

以上より、アルコール水溶液系では、水のモル分率の低下により加水分解速度が遅くなることが明らかになった。さらに GL は、ET, BG とは異なり、加水分解反応を抑制する効果よりもエステル交換反応を促進する効果の方が大きく、GL 水溶液系の MP は、Aw が 0.95 付近で最も速く分解することが明らかになった。

3.2 油／水二層系

油／水二層系の結果を Fig.-6 に示した。油／水二層系での MP の分解も、擬一次反応で進むことを示している。

Fig.-6 Stability of MP in oil/water system, pH=8.7, 40°C.

○: Glycerin tri-2-ethylhexanate
△: Isocetyl stearate
□: Liquid paraffin

各時点での、MP の油／水分配率 (P_o) を求めると、MP の分解に関係なく一定値を示した (Table-2)。これは、MP が水層中で加水分解すると、油層中の MP が水層中に溶出して分配平衡を保つ事を示している。

Table-2 Partition coefficients of MP in oil/water system, pH=8.7, 40°C.

Weeks	(a)	(b)	(c)
0	0.014	1.6	4.3
2	0.009	1.3	3.7
4	0.011	1.3	5.1
8	0.011	1.5	4.0
16		1.3	4.0

(a) Liquid paraffin

(b) Isocetyl stearate

(c) Glycerin tri-2-ethylhexanate

また k と P_o の対数とをプロットしたところ (Fig.-7), 直線関係になることを認め、 P_o と k の関係式(9)式を得た。この式を変形した (9') 式よりこの直線の傾き ($-a$) と油剤量 (C_o %) との関係が、 $a = \tan(0.9C_o)$ となることを解った。

$$k/2.303 = -0.019 (\pm 0.0004) \text{Log}(P_o) + 0.060 (\pm 0.0007) \dots\dots\dots(9)$$

$$k/2.303 = 0.060(1 - .32\text{Log}(P_o)) = 0.060(1 - \tan(18)\text{Log}(P_o)) \dots\dots\dots(9')$$

一方、水溶液中の MP は、非解離状態、解離状態で存在しその状況は系の pH に依存する。 P_o と pH の関係は、MP の pKa 、非解離型 MP の油／水分配率 (P)、解離型 MP の油／水分配率 (P_i) より求められる (10 式)。解離型 MP は、非解離型 MP に比べ水溶性が高く $P \gg P_i$ となるから P_i を無視し(10)式を得た。

$$P_o = (P + P_i \times 10^{(pH - pKa)}) / (1 + 10^{(pH - pKa)}) \dots\dots(10)$$

$$P_o = P / (1 + 10^{(pH - pKa)}) \dots\dots\dots(11)$$

(1)式と(11)式を(9')式に代入することにより、油／水二層系における MP の分解速度を、pH、温度、油剤量、MP の油／水分配率、MP の pKa から推定する(12)式を得た。

$$k/2.303 = 10^{(0.48 (\pm 0.02)pH - 4.74 (\pm 0.07)1000/T + 9.58 (\pm 0.05))} \times (1 - \tan(0.9C_o)\text{Log}(P/(1 + 10^{(pH - pKa)}))) \dots\dots(12)$$

Fig.-7 Relationship between rate constant and partition coefficients of MP oil/water system, pH=8.7, 40°C.

○: Glycerin tri-2-ethylhexanate,
△: Isocetyl stearate,
□: Liquid paraffin

3.3 可溶化系・乳化系

可溶化系、乳化系での結果を Fig.-8 に示した。これらの結果は、油／水二層系の MP の分解速度式(12)式で説明できなかった。これは可溶化系、乳化系の MP の分解機構が、油／水二層系と違う事を示している。

MP は、可溶化系ではミセルと水相に、乳化系では油

Fig.-8 Stability of MP in emulsion and solubilized system.

□: Emulsion (pH=7.6),
○: Solubilized system (pH=8.0)

相と水相に分配する。そこで、①水相に存在するMPは分解するが、ミセルもしくは油相のMPは分解しない。②MPが水相で分解しても、ミセルもしくは油相からのMPの溶出は無視できる。と仮定し、可溶化系、乳化系でのMPの残存率を経時的に求める式、(13)式、(14)式を導いた。試料作成時にミセル（または油相）及び水相に分配するMP量は、処方成分の量と P^0 (Table-1), pH, MPの pK_a から算出した。また、pHと温度を(1)式に代入して水相のMPの分解速度を求めた。それぞれの値を(13)式、(14)式に代入して算出した値（曲線）を測定値と共に、Fig.-8に示した。図よりこれらの式は、測

定値を良く説明することが解った。

◎可溶化系

$$R = ((MP_m) + (MP_w) \times 10^{(-k/2.303)t}) 100 / MP \dots (13)$$

◎乳化系

$$R = ((MP_o) + (MP_w) \times 10^{(-k/2.303)t}) 100 / MP \dots (14)$$

$R(\%)$ = residual ratio of MP

t = weeks

MP_m = MP (g) in micelle

MP_o = MP (g) in oil phase

MP_w = MP (g) in water phase

MP = initial MP (g) in solubilized system or emulsion

4. 参考文献

- 1) Cosmet. Toilet., 105(3), 21 (1990)
- 2) S.M. Blaug and D.E. Grant, J. Soc. Cosmet. Chem., 25, 495 (1974)
- 3) B. Runesson and K. Gustavii, Acta Pharm. Suec., 23, 151 (1986)
- 4) M. Dymicky et al., Antimicrob. Agents Chemother., 15(6), 798 (1979)
- 5) R. Kuma, T. Watanabe and H. Tamura, J. Antibact. Antifung. Agents, 4(11), 3 (1976)

(平成2年10月3日受理)