薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (11) 1010-1015 (1981)

セトステアリルアルコール-ポリエトキシオレイルエーテル-水三成分系の相図

福島正二,* 山口道広

(株) 資生堂研究所

A Phasediagram of the Cetostearyl Alcohol-Polyethoxyoleylether-Water Ternary System

SHOJI FUKUSHIMA* and MICHIMIRO YAMAGUCHI

Shiseido Laboratories, 1050, Nippacho, Kohokuku, Yokohama 223, Japan

(Received April 11, 1981)

Phase diagrams of the polyethoxyoleylether-water binary system and the polyethoxyoleylether-water-cetostearyl alcohol ternary system were made.

With the binary system, a liquid crystalline (LC) phase having a face-centered cubic structure and, in the both sides, two LC phases having hexagonal structures were found. With the ternary system, three LC phases were found in addition to those corresponding to the LC phases in the binary system. The LC phase which appeared in the low alcohol concentration area was lamellar and that which appeared in the middle alcohol concentration area (D_2 phase) was also lamellar but the structure of lypophilic layer was thought to be the same as that of α -alcohol. The molar ratio of cetostearyl alcohol to polyethoxyoleylether in the D_2 phase was 3:1, suggesting the molecular arrangement proposed by Shah. This phase was much similar to the LC phase which was found in an O/W emulsion including cetostearyl alcohol.

The LC phase which appeared in alcohol rich area was seen to be closely packed with spherules. Under polarized light, they shined in Maltese Cross. This phase gave only one X-ray diffraction peak.

Keywords—Cetostearyl alcohol; nonionic surfactant; O/W emulsion; emulsion stability; liquid crystal; molecular complex

緒 言

Cetostearyl alcohol または cetylstearyl alcohol は、イギリスまたはドイツ局方に収載されている、主として 1-hexadecanol と 1-octadecanol よりなる高級アルコールの混合物である。¹⁾ このアルコールは O/W 型エマルジョンの安定化剤としてよく用いられる。

著者らは、これまでの研究において、純粋な 1-hexadecanol や 1-octadecanol は、常温では、エマルジョンの安定化力はなく、両者が適当な比率で混ざっている方が効果的であるということを見出した。²⁾ その理由は、エマルジョンの安定化に寄与していると思われるラメラ型の液晶が、常温下では、混合したアルコールを用いた場合には安定であるが、純粋なアルコールを用いた場合には不安定になりやすいためである。³⁾ 液晶は高級アルコール-界面活性剤-水の系で生成するが、この液晶の安定・不安定はアルコールの結晶状態と関係が深い。

高級アルコールの結晶状態には、 α (hexagonal), β (monoclinic), γ (monoclinic) の3態あることが知られている。⁴⁾ エマルジョン中に生成した液晶は、用いた高級アルコールが α 構造をとるような条件下で生成する。³⁾

一方、水の共存下で 1-hexadecanol が α 構造をとる温度範囲は約 33°C から 51°C であり、1-octadecanol のそれは約 46°C から 58°C であるのに対し、両者の 3:2 混合物 (重量比) では約 10°C から 54°C である。⁵⁾ 2つの高級アルコールが混ざり合い、 α 領域が低温側に広がる訳であるが、この比率で混合したアルコールで安定化したエマルジョンは、常温においてばかりでなく、10°C くらいの低温でも安定であった。また、このアルコールは、ある非イオン性の界面活性剤ならびに水と共存すると液晶を生成することがこれまでの研究で分かっている。⁶⁾

本報告では、これらの3成分系で相図を作成し、どのような領域で液晶が生成するかを調べた結果について述べる。また、付随して見出された他の相についても合わせて報告する。

実 験 の 部

材料 1-Hexadecanol ($C_{16}OH$), 1-octadecanol ($C_{18}OH$) いずれも東京化成より入手したものをそのまま用いた。両者とも純度は高いものと思われ、GLC により主成分以外からのピークは見られず、カールフィッシャー法による水分測定結果は 0.3% 以下であった。界面活性剤は、日本エマルジョン社の Emalex 515 をそのまま用いた。これは、オレイルアルコールのエチレンオキサイド 15 モル附加物である。水は、いったん脱イオンし、シリカ製蒸留装置で 2 度蒸留したものをを用いた。

試料の調製と測定方法 内径約 15 mm の試験管に、 $C_{16}OH$, $C_{18}OH$, Emalex 515, 水 (所定の組成の混合物) を入れ、上部を溶封した。 $C_{16}OH$ と $C_{18}OH$ は、重量比が常に 3:2 となるようにし (以下 $C_{mix}OH$ と現わす)、混合物の全量は 5 g となるようにした。

溶封した試料を 70°C まで加温し、強く振とうした後 25°C の恒温水槽に浸漬した。数日後、目視による状態観察を行ない、必要な場合には顕微鏡観察を行なった。

X 線観察 理学電機製 Rotaflex RU-3 型 X 線回折装置を用いて、粉末法により測定した。用いた対陰極は銅で、 $CuK\alpha$ 線の波長は 1.54 18Å である。回折角度範囲 2—30°, 走査速度 4°/min での測定を標準としたが、必要に応じて、小角散乱法あるいは、より小さな走査速度を採用した。測定中の試料からの水分揮散を防ぐために、ガラス製ホルダーを用い、試料表面をマイラー薄膜で覆った。

電子顕微鏡 試料を光学顕微鏡用スライドに薄く塗布し、オスミウム酸固定エポキシ樹脂包埋法により固定後、ミクロトームで 150Å の薄片とし、日立透過型電子顕微鏡 (HU-12A) を用いて、電子加速電圧 100 kV で観察した。

結 果 と 考 察

Emalex 515-水系の相図

得られた相図を Fig. 1 に示す。 I_g と I_g' は、光学的に等方性の、半透明ゲル状相の領域で、X 線回折図形は、面間隔比 $1:\sqrt{3}/2:\sqrt{3}/2\sqrt{2}$ の、面心立方充てんのパターンを示した。これらの相は球状ミセルが面心立方の格子点に配置された構造をとっているものと推察されるが、 I_g と I_g' では、ミセルにおける活性剤分子の配向が逆になっていると考えられる。 A_g は光学異方性を示す透明なゲル相で、X 線回折図形は、面間隔比 $1:1/\sqrt{3}:1/2$ の、hexagonal 構造のパターンを示した。この相は、棒状ミセルが六方状に充てんされた構造とみられる。

I_w は等方性の透明液状の相で、ミセル溶液と思われ、 S は不透明の半固体相で、活性剤の水和物と思われる。 B は、 I_g と A_g , A_g と I_w , または I_g' と A_g が共存する領域である。

$C_{mix}OH$ -Emalex 515-水系の相図

前報において、著者らは、 $C_{mix}OH$ 150 g, Emalex 515 25 g, 水 350 g からなるクリーム様の系の中にラメラ液晶と思われる相が存在することを報告したが、⁵⁾ このような相が生成する条件の一つとして、添加した高級アルコールが α 構造をとるような条件であることが挙げられる。この条件は、25°C では、 $C_{16}OH$ と $C_{18}OH$ が約 9:1 から 3:7 の重量比で混合されたときに満たされるが、²⁾ 3:2 では約 10°C まで α 構造をとり得る。⁴⁾ このような理由から、 $C_{16}OH$ と $C_{18}OH$ の比を 3:2 にしたが、この比の混合アルコール $C_{mix}OH$ は、室温においては、水の共存下で、1 分子あたり 1/2 分子の水を取り込み tetragonal 相となる。⁴⁾ しかし、この相の X 線回折図形は、長軸方向の面間隔が水を含まない α 相の $C_{mix}OH$ のそれに比較して 0.3—4 Å 程度長くなることを除き、全く同様である。したがって $C_{mix}OH$ は化学的には 2 成分であるが、相律的には 1 成分であるとみなすことができる。Fig. 2 は $C_{mix}OH$ -Emalex 515-水系の相図である。

I_w , E , I_g' , D_1 相

I_w は光学的に等方性の透明な液体相である。この相は、Emalex 515 と $C_{mix}OH$ からなる混合ミセル溶液と考えられる。 E 相は光学異方性を示す半透明のゲル状相である。X 線回折実験は、この相が hexagonal 構造であることを示した。 I_g' 相は透明なゲル状相である。しかし、光学異方性を示さず、X 線回折において面心立方充てん構造の図形を与えた所から、この相は、球状ミセルが面心立方の格子点に配置された構造をとっているも

Fig. 1. Phasediagram of Emalex 515-Water Binary System

I_w ; Isotropic aqueous solution, I_g ; Isotropic gel, I_g' ; Another isotropic gel, A_g ; Anisotropic gel, S ; Semisolid phase.

Fig. 2. Phasediagram of Emalex 515-Water-CmixOH Ternary System (in Weight Fraction)

I_w ; Isotropic aqueous solution, E ; Anisotropic gel, I_g' ; Isotropic gel, D_1 ; Lamellar LC phase, I_o ; Isotropic solution, S ; Semisolid phase, D_2 ; Lamellar LC phase, M ; A middle phase showing Maltese Cross. Solid line shows decided border and dotted line shows undecided border. Numerals indicate interplanar spacings. P ; see the text.

のと推察された。E 相と I_g' 相は、Fig. 1 における A_g 相と I_g' 相に CmixOH が組み込まれて生成したものと考えられる。

D_1 は光学異方性を示す半透明なゲル状相で、X 線回折実験において、回折角 1.5° と 3.0° 付近に（面間隔約 $60\text{\AA}$ と $30\text{\AA}$ に相当、成分比により変動する）、面間隔比 2:1 となるような回折ピークを与えた所から、典型的なラメラ液晶と思われる。

D_2 相

D_1 相よりもアルコール濃度の高い所に、 D_1 相とは明らかに異なる、ラメラ液晶類似の X 線回折図形を与える領域のあることが見出された。この相を D_2 相と呼ぶことにする。 D_2 相の与える X 線回折図形の特徴は、Fig. 3 に示すように、 21.4° の所に現われる強い回折ピークである。このピークは、 α 型の高級アルコール結晶

Fig. 3. X-Ray Diffraction Pattern for a D_2 -Phase

TABLE I. Interplanar Spacing (d) for a D_2 -Phase

$2\theta (^\circ)$	$d (\text{\AA})$	$d/74.8$
1.18	74.8	1/1.00
2.38	37.1	1/2.02
3.58	24.6	1/3.04
4.73	18.7	1/4.00
5.95	14.8	1/5.05
7.10	12.3	1/6.08
8.30	10.6	1/7.06

Fig. 4. Electronmicrograph for a D₂-Phase
($\times 22000$)

Fig. 5. Partial Phasediagram of the Ternary System (in Mol Fraction)

Symbols are the same as those in Fig. 2.

にも観測されるが、固体の炭化水素が、融点の近傍で hexagonal に配列するときに観測される特有のピークである.⁷⁾ したがって、この相の親油性部分（炭化水素鎖の集合している層）は hexagonal 構造をとっているものと推察される。

D₂ 相の与える X 線回折図形のもう一つの特徴は、10° 以下の所に、数本の回折ピークがほぼ等間隔に現われることである。これらの回折角から面間隔を求めてそれらの比を調べてみたところ、Table I に示すように、最も長い面間隔を 1 としてその整数分の 1 になっていることがわかった。Table I は、Fig. 2 における P 点の試料 (Cmix OH : Emalex 515 : 水 = 4 : 3 : 3) から得られた結果で、X 線回折図は Fig. 3 に示す。ただしこの表で、 2θ の 1.18° と 2.38° は小角 X 線散乱法によった値である。

D₂ 相 (P 点) の電子顕微鏡写真を Fig. 4 に示す。しま模様のはっきりと写し出されており、この相が層状であったことが伺える。

D₂ 相の全領域およびその近傍では、系は完全に不透明で半固形状であるために、その境界を明確にすることは不可能であった。そこで、E 相や D₁ 相、あるいは後で述べる M 相との共存を示唆する X 線回折線の消失するところを目安として D₂ 相の領域を決定した。Fig. 2 において、D₂ 相の領域の外側に示した 75 から 105 までの数字は、ラメラ相と仮定して求めた面間隔 (Å 単位) で、水の含有量が増すにつれて面間隔が長くなっていることがわかる。なお、したがって、D₂ 相領域の外側は、D₁ 相や E 相、あるいは M 相からの弱い X 線回折線の観測される領域で、それらの相と共存していることが伺える。

前報で報告した G 相は、X 線回折図形の類似性から、この D₂ 相に相当するものと思われる。⁵⁾ しかし、G 相の面間隔は 118 Å であったことから、D₂ 相は、さらに水の方に伸びているものと思われる。親水基の層に水が入り込むことにより、面間隔は長くなるものと推察される。

Fig. 5 は Fig. 2 をモル分率換算した相図の一部である。この図から、D₂ 相は Cmiox OH と Emalex 515 のモル比がほぼ 3 : 1 の所に現われていることがわかる。

2 種の界面活性剤を混合して水溶液をつくり、その水溶液の性質を調べると、水の蒸発速度や泡膜からの排液速度は 3 : 1 の混合モル比で極小となり、

Fig. 6. Proposed Two-dimensional Arrangement of Molecules in the D₂-Phase^{8e)}

○; CmioxOH, ●; Emalex 515.

泡の安定性は極大となる。⁸⁾ Shah はこの比率の意味として、Fig. 6 に示すような二次元の親油基配置を提唱した。^{8e)}

D₂ 相においても、Cmix OH 3 分子に対し Emalex 5151 分子の割合で Fig. 6 に示すような配置をとっていることが考えられる。親油基は紙面に対して垂直に配向しているであろう。

このような実験事実と考察から、D₂ 相はラメラー液晶構造をとりながら、親油基部分はなお α 型の高級アルコールと同じ hexagonal 配置をとっているような構造であることが推察される。そして、前報までの実験結果との対応から、cetostearyl alcohol によって安定化したエマルジョンは、この D₂ 相によって安定化されることが推察される。

D₂ 相は、Cmix OH のかわりに C₁₆OH や C₁₈OH を用いても生成したが、25°C に保存すると、1 ヶ月以内に破壊し、 β または γ 型の高級アルコール結晶が折出した。このように、本来不安定であるような相が一時的にせよ生成するのは、試料を調製する過程で、用いたアルコールの α 結晶領域を通るためである。たびたび述べているように、アルコールが α 構造をとる温度で液晶が生成する。一度生成した液晶は、破壊するまでに比較的長時間を要すると思われる。

M 相

D₂ 相より活性剤濃度の低い領域に、M で表わした相が見出された。この相も、D₂ 相と同様に、その附近も含めて完全に不透明で、境界を明確にとらえることはできなかった。M 相の X 線回折図は、Fig. 7 に示すように、 $2\theta = 21.4^\circ$ (面間隔 4.15 Å) の所にただ 1 本のピークを与えるだけであった。小角散乱法によっても回折線は得られなかった。このことから、M 相は、長面方向に規則性を持たないネマティック液晶と類似の構造を想定することもできるが、親油基層と親水基層の繰り返しの規則性を持たないような構造は理解し難い。層状構造はとっているが、アルコール分子に較べて活性剤分子が少ないために、親油基は、Fig. 6 に示したような規則的な配置をとることができず、上の層と下の層でのアルコールの活性剤分子の位置に規則性がなくなっているためと考えるのが妥当である。

M 相を偏光顕微鏡で観察したところ、Fig. 8 に示すように、4 枚の花びら模様 (maltese cross) を示す球形粒子が密に詰まっている様子が観察された。各粒子は liposome のように、薄層液晶のような相が共心的に球状に成長したものと考えられる。

O/W 型エマルジョンは親水性軟膏の基剤となり得る。医薬品においては、非イオン性界面活性剤を用いた

Fig. 7. X-Ray Diffraction Pattern for an M-Phase

CmixOH: Emalex 515: water=10: 1: 9.

Fig. 8. Photomicrograph for the Same M-Phase(× 400, Crossed Nicols)

CmixOH: Emalex 515: water=10: 1: 9.

O/W 型乳剤は一般的でなく、日本薬局方にもその記載を見ないが、化粧品においては、O/W 型クリームに広く利用される。

O/W 型クリームを安定化させるためにセタノールまたはステアリルアルコールを用いることが多いが、本研究の発端となった系では、これらのアルコールの純度が高いと安定化されず、両者が互に適当に混ざっている方が効果を示した。その後の一連の研究で、安定化の効果は、系中での液晶の生成と関係があり、その液晶は、添加されるアルコールが、水と共存下で、 α 構造をとるような温度範囲で生成することがわかった。

本研究は、系中に生成する液晶がどのような構造のものであるかを知るために行なったもので、親油基層は α 型アルコールのそれと同じような構造であることがわかった。この事実は、O/W エマルジョンを高級アルコールによって安定化する構造を説明するものとして重要と思われる。

謝辞 本研究を進めるにあたり、終始適切な助言をいただいた(株)資生堂太田三郎常務取締役ならびに光井武夫博士(取締役研究所長)に深謝いたします。

引用文献および注

- 1) British Pharmacopoeia, 13 th ed, 1980, p. 90; Deutsches Arzneibuch, 7 th ed, 1968, p. 406.
- 2) S. Fukushima, M. Takahashi, M. Yamaguchi, *J. Colloid Interface Sci.*, **57**, 201 (1976).
- 3) S. Fukushima, M. Yamaguchi, F. Harusawa, *J. Colloid Interface Sci.*, **59** 159 (1977).
- 4) K. Tanaka, S. Seto, T. Hayashida, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **35**, 123 (1958); K. Tanaka, S. Seto, A. Watanabe, T. Hayashida, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **37**, 281 (1959); S. Abrahamsson, G. Larsson, E. von Sydow, *Acta Cryst.*, **13**, 770 (1960); M. Tasumi, T. Shimanouchi, A. Watanabe, R. Goto, *Spectrochim. Acta*, **20**, 629 (1964).
- 5) 福島正二, 山口道広, 油化学, **29**, 933 (1980)
- 6) 福島正二, 山口道広, 油化学, **29**, 106 (1980)
- 7) K. Larsson, *Nature* (London), **191**, 383 (1967).
- 8) a) J.H. Shulman, m. Stenhagen, *Proc. Roy. Soc., Ser. B* **126**, 356 (1938); b) J.E. Bowcott, J.H. Shulman, *Z. Elektrochem*, **59**, 283 (1955); c) D.O. Shah, J.H. Shulman, *J. Lipid Res.*, **8**, 215 (1967); d) A.J. Simko, R.G. Dressler, *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.*, **8**, 446 (1969); e) D.O. Shah, *J. Colloid Interface Sci.*, **37**, 744 (1971).