種々考えられるが、主として一度析出した界面活性剤を攪拌により均一に分散、溶解することが第一要件で、著者等は本研究では、手により攪拌しているので、誤差が大きくなつたものと考えている。

つぎに 4) 界面活性剤の組合わせ、は各界面活性剤の 15% 水溶液を作り、この母液を適当比で混合し、その 5 g を xylene 2 g と混和して滴定した。

大阪大学薬学部

UDC 661.185.4 : 615.41-011

111. 鎌田 皎, 松本光雄: 界面活性剤の製剤への応用研究 (第 6 報) 可溶化滴定法の研究 (Ⅲ) 可溶化滴定法による非イオン性界面活性剤の研究* その 2

Akira Kamada and Mitsuo Matsumoto: Application of Surface Active Agents to Pharmaceutical Preparations. VI. Studies on the Modified Solubilization Titration. (Ⅲ). Application to the Study of Nonionic Surfactants. (2).

(Faculty of Pharmacy, University of Osaka**)

The modified solubilization titration, based on the theory of Winsor¹⁾ on solubilization, was found to be a good means for the study of solubilization system by measuring the critical temperature of solubilization. The surfactants used were 7.5, 9, and 15 moles of NP,²⁾ the solubilizate was xylene, and cyclohexanol was used as the solubilization adjustor.³⁾ It was thereby found that the critical temperature of solubilization at NP 9 moles was approximately intermediate of those with 7.5 and 15 moles (Figs. 1 and 5). The relationship between combination of surfactants and critical temperature of solubilization showed approximately linear change in the combination of NP-9 and 7.5 moles or NP-9 and 15 moles, but the relationship between combination and temperature was not linear in the combination of NP-7.5 and 15 moles. These results indicate that there is a difference between the HLB value calculated and the value obtained from actual emulsification or solubilization tests according to the kind of combination of surfactants and it was thought necessary to consider the foregoing relationship of curves and to bear this in mind when using the HLB system in actual practice.

(September 27, 1958)

Winsor の可溶化に関する理論¹⁾ に基づいて著者等は可溶化滴定法を考案し²⁾, これによつて可溶化系を構成する組成および可溶化系におよぼすところの諸因子を研究する有力な手段となることを報告した³⁾. 第 5 報³⁾ においては, 可溶化滴定を室温あるいは水道水温度のほぼ一定温度条件下で行つた結果について報告したが, 今回はこの滴定に可溶化領域温度の測定を併用することによつて, 本滴定法がさらに完全な可溶化系の研究手段となることを報告する。

測定操作

可溶化滴定法とは, (a) 界面活性剤水溶液 (aqueous solution of surfactant) と (b) 油相 (solubilizate) の混合系に (c) 可溶化調整剤 (solubilization adjustor) を徐々に滴下していつて, 一定温度条件下で, (i) 系が油相を完全に可溶化するに要した調整剤の添加量: S_1 cc, および (ii) 更に調整剤を添加して水相が丁度分離するまでに要した調整剤の量: S_2 cc を系の透明度の変化より測定する. そしてこの S_1 および S_2 cc から可溶化系を構成する諸因子の価値を定量的に表現しようとするものである。

* 第 11 回日本薬学会大会 (1958) 講演; 本研究は青木 大: 界面活性剤の製剤への応用研究 (Masaru Aoki: Application of Surface Active Agents to Pharmaceutical Preparations) の一部である. 第 5 報: 本誌 79, 503(1959). ** Hotarugaike, Toyonaka-shi, Osaka-fu.

1) P. A. Winsor: Trans. Faraday Soc. 54, 376(1948); 56, 762(1950); Mfg. Chemist 28, 89, 130(1936).

2) 青木, 鎌田: 薬剤学 18, 171(1958).

3) 鎌田, 松本: 本誌 79, 503(1959).

ところで、可溶性領域温度の測定を併用するには、基本操作は上述のものとはほぼ同様であるが、まず可溶性調整剤の一定量を系に添加し、この混合系を攪拌しながら、系の温度を徐々に変化していつて、(i) 系が油相を丁度均一に可溶化したときの温度: S_1° 、および (ii) 系が水相を丁度分離したときの温度: S_2° を系の透明度の変化から測定する。次いで可溶性調整剤の添加量を段階的に増加してゆき、その度に同様操作によつて S_1 および S_2° を測定する。そして可溶性調整剤の添加量 (cc)~温度 (S_1 および S_2°) の関係を検討し、可溶性系に関与する因子として、温度の影響を数値的にあらわすことによつて、可溶性系の完全な様相を知るものである。

ここで測定した S_1 および S_2° において系のとる変化は、上述の S_1 および S_2 cc におけると同じ意義を持つものである。すなわち、 S_1 においては type I† (oil-in-water 型乳化系であつて過剰の油相と可溶性系が平衡にある系) $\longleftrightarrow$ S_1 溶液*¹ (oil-in-water 型 micelle による可溶性系)、 S_2 においては S_2 溶液*¹ (water-in-oil 型 micelle による可溶性系) $\longleftrightarrow$ type II*¹ (water-in-oil 型乳化系であつて過剰の水相と可溶性系が平衡にある系) の変化点の温度を測定しているわけで、type I および II は攪拌すれば混濁した乳化系をとり、静置すれば可溶性相と上述の如きそれぞれの過剰相に分離する不均一系である。 S_1 および S_2 溶液は透明な均一可溶性系をとっている。そしてこの透明度の変化は非常に鋭敏で、測定終末点の再現性は非常に良い。

このように、界面活性剤におよぼす温度の影響は系を構成する界面活性剤の種類によつて異なる。すなわち、イオン性界面活性剤の場合には、温度上昇は Winsor の ratio R† を減少さすと考えられる。すなわち、これは温度上昇によつて解離が進むことに起因する。ところが、親水基が ethylene oxide の重合物からなる非イオン性界面活性剤の場合には、温度上昇は ratio R を増大さすと考えられる。すなわち ethylene oxide 鎖と水分子の相互作用は ether 酸素原子と水分子間の水素結合によるから、温度上昇はこの水素結合の解離を促進し、従つて R が増加すると考えられるのである。

NP 型界面活性剤の ethylene oxide の mol 数と可溶性領域温度の関係

(a) polyoxyethylene nonylphenyl ether (NP と略す) の 15% 水溶液 5 g と (b) xylene 2 g を、後述の理由により、十分に低い温度に冷却してから混合、攪拌し、系を良く混合する。次に適度に攪拌しながら系の温度を徐々に上昇さす。系ははじめ低い温度では混濁した乳化系をとる type I の状態である。系の温度がある値になると系は急に透明となる (type I $\rightarrow$ S_1 の変化)。更に温度を上げてゆくと系は少し透明度が下り、同時に粘度が上がる [$S_1 \rightarrow G$ *² (O/W と W/O の中間或いは層状 micelle の構造をとる)]。さらに温度を上げてゆくと系の粘度は再び急に低下し、同時に再び透明となる ($G \rightarrow S_2$ の変化)。さらに温度を上げると系は再び混濁した乳化系となる ($S_2 \rightarrow$ type II の変化)。このようにして、十分に温度を上げ完全に type II になつた系を今度は徐々に冷却してゆくと、系は type II $\rightarrow S_2 \rightarrow G \rightarrow S_1 \rightarrow$ type I の変化をたどる。次に、このようにして系の変化する温度を測定した前述の (a) および (b) の混合物に (c) として一定量 (0.05~0.1 cc ずつ) の cyclo-

Table I. The c.t.s. of Xylene-NP System shown in Fig. 1 in Presence of Various Amounts of Cyclohexanol

Cyclohexanol Added cc.	NP-7.5 mol.				NP-9 mol.				NP-15 mol.			
	S_1	G	S_2		S_1	G	S_2		S_1	G	S_2	
Non	(0)	—	7.7	10.2	23.0	24.6	28.6	30.4	45.7	—	—	48.4
0.05	—	—	—	—	16.1	21.3	25.9	27.8	41.8	43.3	—	—
0.1	—	—	5.2	7.4	14.3	19.2	23.6	25.7	38.4	40.2	42.6	43.2
0.2	—	—	2.0	4.5	10.9	15.3	19.8	21.6	34.0	37.0	37.7	38.1
0.3	—	—	—	1.9	8.4	12.6	16.5	18.3	29.4	33.3	33.3	33.5
0.4					5.8	11.2	13.5	15.1	26.5	—	—	29.6
0.5					3.1	—	—	12.5	24.2			26.6
0.6					1.7	—	—	10.0	22.9			24.6
0.8					0.6	—	—	6.7				
1.0					1.6	—	—	4.8				
1.2					3.1	—	—	4.0				

*¹ The significances of S_1 , G, and S_2 may be referred to the previous paper (Part I).

*² これらの用語については文献 2) を参照されたい。

4) Winsor, P. A., "Solvent Properties of Amphiphilic Compounds" (1954) 83 (London).

hexanol (100%) を段階的に添加して、その度に前と同様に系の温度を上下して、各変化温度を測定する。

NP-7.5, 9 および 15 mol について実測した結果を Table I ならびに Fig. 1 に示す。すなわち、NP の ethylene oxide の mol 数が減少すると共に可溶化領域温度は低下する。また、cyclohexanol を添加すると可

Fig. 1.

Relationship between numbers of ethylene-oxide mole of NPs (polyoxyethylene nonylphenyl ethers) and the critical temperature of solubilization (c.t.s.) at S_1 and S_2 conditions named by Winsor. The temperature range of solubilization is obtained by measuring S_1° and S_2° on the mixtures of 2 g. of xylene and 5 g. of 15% aq. solution of NPs having 7.5, 9 and 15 moles of ethylene oxide respectively, adding cyclohexanol (11%) in steps.

(a) 7.5 mol. (b) 9 mol. (c) 15 mol.

溶化温度領域は低温側に移り、NP-9 および 15 mol では特徴ある三ヶ月形を取っている。

ここで興味あることは、cyclohexanol を添加しないあるいは添加量の少ない系では：(i) まず、十分低い温度で NP 水溶液と xylene を混合し良く攪拌した後、系の温度を上げながら測定したときと、(ii) 十分高い温度から系の温度を下げながら測定した値は、 S_1° を除いた S_2° および G 領域の温度は良く一致するが、 S_1° ではかなりのズレが見られることがある。すなわち、(ii) の測定の場合には (i) の場合よりも低い温度で系の混濁が観察され、しかも (i) の場合は系の変化が非常に鋭敏であるが、(ii) では一般に鈍感で操作によりかなりのバラツキが見られる。そして再び系の温度を上げて S_1° を測定する場合には、その値は放置時間および温度によつて (i) およびそれよりもかなり低い温度の間に分布する。このバラツキの原因は系の温度が十分に低くなつていても、一旦 S_1 micelle 中に可溶化された油相が micelle から引き出されて type I をとり、その温度における平衡系に達するためにはかなりの長い時間がかかる。すなわち $S_1 \rightarrow$ type I の速度がおそいために起因すると考えられる。この過冷却の現象は経験的にいつて、その油相を良く可溶化する界面活性剤の場合に顕著にあらわれるようである。ところが、このような系に cyclohexanol を添加してゆくと過冷却現象が急速に減少してゆく。NP 型界面活性剤-xylene 系では 0.05 cc の添加で過冷却は測定誤差 ($\pm 0.2^\circ$) 範囲内に入つてしまう。可溶化系に何故過冷却現象が見られるか、そして cyclohexanol 添加によつて何故消滅するか非常に興味ある問題である。

次に cyclohexanol の添加量が 0.01, 0.2 および 0.3 cc のときの各変化温度を $[T_{15 \text{ mol.}} - T_{9 \text{ mol.}}] : [T_{9 \text{ mol.}} - T_{7.5 \text{ mol.}}]$ の比で比較してみる (Table II)。可溶化温度からいつて、ここで使用した 3 種類の界面活性剤の性質は

Table II. Relationship between Ethylene oxide Moles of NP and c.t.s. for the Solubilization of Xylene.

The differences and ratios of the c.t.s. at S_1 and S_2 are calculated from Table I.

Cyclohexanol Added (cc.)		$T_{15 \text{ mol.}} - T_{9 \text{ mol.}}$ °C	$T_{9 \text{ mol.}} - T_{7.5 \text{ mol.}}$ °C	$\frac{T_{15 \text{ mol.}} - T_{9 \text{ mol.}}}{T_{9 \text{ mol.}} - T_{7.5 \text{ mol.}}}$
Non	$\left\{ \begin{array}{l} S_1 \\ S_2 \end{array} \right.$	22.7 18.0	23.0 20.2	0.99 0.89
0.1	$\left\{ \begin{array}{l} S_1 \\ S_2 \end{array} \right.$	24.1 17.5	— 18.3	— 0.96
0.2	$\left\{ \begin{array}{l} S_1 \\ S_2 \end{array} \right.$	23.1 16.5	— 17.1	— 0.97
0.3	$\left\{ \begin{array}{l} S_1 \\ S_2 \end{array} \right.$	21.0 15.2	— 16.4	— 0.93
			mean	0.95* ³

*³ The mean of the ratios may be regarded as unity, e.g. the properties of NP-7.5, 9 and 15 mol. for the solubilization of xylene differ equally each other centering NP-9 mol.

NP-7.5 と 15 mol のほぼ中間に NP-9 mol の性質が位置していることがわかる。すなわち、NP 型界面活性剤の ethylene oxide の mol が 7.5, 9 および 15 mol のものでは xylene の可溶化に対する性質は、9 mol を中

心にして対称的に 7.5 および 15 mol の性質が位置するものであるといえる。

Fig. 2. Effect of combinations of NP-9 and 7.5 mol. on the c.t.s. of the system of 2 g. of xylene and 5 g. of 15% aq. solution of NP in adding cyclohexanol in steps. Figures are plotted as described in Fig. 1. The combinations of NPs in each figures are (a) 100, (b) 80, (c) 60, (d) 40, (e) 20 and (f) 0% of NP-9 mol. in the mixture of NPs.

Fig. 3. Effect of combination of NP-9 and 15 mol. on the c.t.s. of the system of 2 g. of xylene and 5 g. of 15% aq. solution of NP. combination of NPs in each figures are (a) 100, (b) 80, (c) 60, (d) 40, (e) 20 and (f) 0% of NP-9 mol. in mixture of NPs. aq.

界面活性剤の組合せと可溶化領域温度の関係

(a) NP-7.5 および 9 mol の組合せ : NP-7.5 および 9 mol の 15% 水溶液を作り, この 2 種類の界面活性剤

Fig. 4. Effect of combinations of NP-7.5 and-15 mol. on the c.t.s. of the system of 2 g. of xylene and 5 g. of 15% aq. solution of NP in adding cyclohexanol in steps. The combinations of NPs in each figures are (a) 100, (b) 80, (c) 60, (d) 40, (e) 20 and (f) 0% of NP-7.5 mol. in mixtures of NPs respectively.

Fig. 5. Effect of combinations of NPs on the c.t.s. of xylene-NP system without any addition of cyclohexanol (obtained from Figs. 2, 3, and 4).

- : The right half of the figure is obtained from the combination of NP-9 and 15 mol and the left half is from the combination of NP-9 and 7.5 mol. plotted as % of NP-9 mol. in the combined NPs. These two curves may be practically assumed one straight line.
- : From the combination of NP-7.5 and-15 mol. plotted as NP-7.5 mol. of the combined NPs, which is not a straight line.

水溶液を 9 mol についてそれぞれ 100, 80, 60, 40, 20 および 0% の混合比で配合したもの 5 g に xylene 2 g を加え, この系について前述と同様の方法で一定量ずつ cyclohexanol を添加してゆき, 可溶性領域温度を測定する (Fig. 2). この測定値から更に cyclohexanol を添加しない系における界面活性剤の組合せと可溶性領域温度の関係を Fig. 5 に示す. こゝで見ると S_1 および S_2° はいずれもほぼ直線関係にある.

(b) NP-9 および 15 mol の組合せ: 前と同様にして NP-9 および 15 mol の組合せの関係を Fig. 3 および Fig. 5 に示す. Fig. 5 で見ると, cyclohexanol を添加しない系では組合せと S_1 および S_2° の関係は前と同様にほぼ直線的である.

(c) NP-7.5 および 15 mol の組合せ: 同様にして NP-7.5 および 15 mol の組合せの関係を Fig. 4 および Fig. 5 に示す. ここでは界面活性剤の組合せと S_1 および S_2° の関係は前の場合と異つて明らかに曲線関係を示している.

組合せ界面活性剤の計算 HLB 値に対する考察

可溶性製剤を調製するに当つて, 従来よく採られている方法として, 活性剤に結合している ethylene oxide の mol 数を種々変えて最適の可溶性 mol 数のものを求める方法があるが, 界面活性剤を組合せて使用することがよい方法であることは前報にも述べておいた. すなわち, ある油相を可溶性にするために, 2 種類の界面活性剤を適当な配合比で組合せて最良の可溶性系を得ることがのぞましい. この界面活性剤を組合せて使用することは Griffin 一派の HLB-system として乳化剤の調製においては広く行われている方法である. HLB-system は界面活性剤を使用する場合, 非常に実用的にして有力なる手段となるものである. HLB-system の特徴は, (i) 個々の界面活性剤の性格をそれぞれある一定の定義にしたがつた数値としてあらわしたもので, 界面活性剤分子中の親油性および親水性基の分子量の比をもとにして, これに一定条件下における乳化試験の結果を加味して与えた数値—HLB value を用い, (ii) これらの HLB 値を持つ界面活性剤を組合せて使用するとき, 組合せ界面活性剤の示す HLB 値は, 使用した界面活性剤のそれぞれの HLB 値に配合 per cent を factor として乗じたものの和で示される. したがつて界面活性剤を組合せた場合には, その HLB 値は配合比により直線的に変化するものであるという仮定が入っている.

ところで Griffin のいう HLB 値は基本的には Winsor の ratio R と同じことを表現しているわけで, Griffin は界面活性剤の水および流動パラフィンに対する親和性の比を採用し, Winsor は水および有機溶媒に対する親和性の比を採用しているものと考えてよい. また HLB 値は曇点 (cloud point) と関係があるといわれている⁵⁾. またこれに対する著者等の教室の他の研究結果もこれを裏付けている⁶⁾. また前述の可溶性領域温度は広い意味で油相の加わつた系の曇点であるから, 当然著者等の測定した可溶性領域温度は HLB 値と密接な関係を持つているものと考えられる.

いま 2 種類の界面活性剤 A および B の HLB 値をそれぞれ a および b とする. A を x%, B を (100-x)% 組合せたもののとる HLB 値は $\frac{ax+b(100-x)}{100}$ で示される. これを可溶性領域温度でいえば, それぞれのとる

温度を Ta および Tb とすれば組合せ系のとる可溶性領域温度 T は $\frac{Tax+Tb(100-x)}{100}$ で示される. この関

係を本研究についていえば, NP-9 mol と 7.5 mol および NP-9 mol と 15 mol の組合せでは, その組合せによる性格の変化の様子が直線的であるから HLB 算出と平行したものである. ところが NP-7.5 mol と 15 mol では曲線となるから前述の計算方法ではその温度は算出できない. したがつてこのような性格の界面活性剤の組合せでは, 計算 HLB 値と実測 HLB 値にズレのことが考えられる. このような現象は他の種の界面活性剤 (Brij, Myrj, Tween あるいは Span 型) を組合しても組合す相手によりまた系を構成する油相の種類によつて認めることができる. また従来, 乳剤の場合その最適 HLB 値は界面活性剤の種類によつて多少のズレがあることは実際によく認められているが, これに対する意味づけはまだ無い. 著者等はこのズレの原因の 1 つとして上述の組合せ界面活性剤のとる性格変化が曲線的である場合を考えている. したがつて HLB 値を計算により求めることは非常に簡便であるが, 実際に適用する際に, 上述の如き現象を十分考慮して取扱うべきものであると考える.

5) 川上: 日光報 No. 23 (1957) 8; W. C. Griffin; J. Soc. Cosmetic Chemists **1**, 86 (1954).

6) 青木, 岩山: 第 7 回日本薬学会近畿支部総会講演.

本研究の費用の一部は文部省科学研究費より支弁したことに對し感謝する。なお本研究に使用した界面活性剤は、日本サーファクタント工業がこの実験のために特に合成したもので、日光商会から提供を受けた。ここに両社に對し深甚な謝意を表す。

UDC 661.185.4 : 615.41-011

112. 青木 大, 岩山陽治: 界面活性剤の製剤への応用研究 (第7報*) ポリオキシエチレン
イソオクチルフエノールエーテル系非イオン性界面活性剤の曇点について

Masaru Aoki and Yoji Iwayama: Application of Surface Active Agents to
Pharmaceutical Preparations. VII. On the Cloud Point of Nonionic
Surfactants, Polyoxyethylated Isooctylphenols.

(Faculty of Pharmacy, University of Osaka**)

Cloud point was measured in various concentrations and in mixtures of polyoxyethylene monoisooctylphenyl ether with different number of epoxyethylene group. The cloud point was also measured in the presence of various organic matter. The results obtained suggested that the clouding phenomenon is not merely the result of dehydration but is due mainly to complex formation of a nonionic surface active agent and the substances present and a complex effect of mixing of these substances.

It was proved that the cloud point of nonionic surface active agent itself is affected not only by the distribution of polymerization degree of its epoxyethylene group but also to the occlusion of polyethylene glycols. In general, nonionic surface active agents with smaller number of epoxyethylene group show lowering of cloud point in the presence of polyethylene glycols while those with larger number or epoxyethylene group show higher cloud point. The larger the average molecular weight of polyethylene glycols present, the stronger becomes the action of lowering the cloud point, and the smaller the average molecular weight, the stronger became the action of elevating the cloud point.

(Received September 27, 1958)

エチレンオキサイド (EO) 系の非イオン性界面活性剤 (NSAA) が水に溶解するのは、その有するエーテル酸素と水との間の水素結合によるものであるから、その水溶液を加温してゆくとその結合力は弱くなりある温度になると NSAA が溶液から分離し、いわゆる曇点が観察される。一般に分子中により多くの EO を有するものはより多くの水素結合を行い得るのでより高い曇点を示す。換言すると曇点はある程度その NSAA の水に対する溶解度乃至は親水性と比例すると考えられる²⁻⁶⁾。ところで NSAA の水溶液の曇点は種々の物質の共存によつて著るしく影響を受けこれに関しては数多くの報告が見受けられる⁷⁻¹³⁾。したがつてこのように NSAA 溶液の曇

* 第6報: 本誌 79, 510(1959).

** Hotarugaike, Toyonaka, Osaka-fu.

- 1) M.N. Fineman, *et al.*: J. Phys. Chem. **56**, 963(1953).
- 2) H. Etienne: 2nd Internation. Congr. Surface Activity (London) Vol. **1**, 76(1957).
- 3) P. Lambert, N. Chakhoskoy: 1er Congr. Mondial Detergence et des Produits Tensio-actif, (Paris) Vol. **1**, 43, 47(1954).
- 4) L. Raphael: *Ibid.* Vol. **1**, 52(1954).
- 5) A.B. Steele, L.I. Berger, Jr.: Soap & Sanit. Chem. **32**, No. 2, 48(1956).
- 6) C.F. Jelinek, R.L. Mayhew: Textile Research J. **24**, 765(1954).
- 7) J.H.J. Weiden, L.B. Norton: J. Colloid Sci. **8**, 606(1953).
- 8) H.K. Livingston: *Ibid.* **9**, 365(1954).
- 9) T.M. Doscher, *et al.*: *Ibid.* **6**, 223(1951).
- 10) W.N. Maclay: *Ibid.* **11**, 272(1956).
- 11) 喜田, 他: 工化 **58**, 855(1955).
- 12) C.M. Knowles, F. Krupin: Proc. Chem. Specialities Mfrs. Assoc. **1953**, No. 12, 175(C.A. **49**, 4864(1955)).
- 13) 松村, 他: 本誌 **76**, 515(1956).