薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (7) 761 ~ 764 (1967)

UDC 615.411-011:661.185.4

132. 青木 大, 松崎藤一郎：界面活性剤の製剤への応用研究 (第13報^{*1})

非イオン性界面活性剤による乳化系の転相温度に関する

研究 その2 転相温度の支配要因

Masaru Aoki and Toichiro Matsuzaki: Application of Surface-Active Agents to Pharmaceutical Preparations. XIII.^{*1} Studies on the Temperature of Phase Inversion in the System emulsified with Nonionic Surfactants. (2).

The Principal Factors affecting the Temperature of Phase Inversion.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University^{*2})

In order to make detailed analysis of the phase inversion of the emulsified system by a nonionic surfactants, temperature of phase inversion was calculated from the electric resistance-temperature curve by measuring changes in the electric resistance with variation in temperature, and Winsor's theory in the solubilized system from changes in the condition of a system was proved to be applicable to the emulsified system using a non-ionic surfactant.^{*1}

In the present series of work, some factors contributing to the phase inversion temperature during the preparation of an emulsified system were examined. Changes in the temperature of phase inversion in the standard emulsified system were measured while changing the ratio of oil and water phases, concentration of the surfactant, and component of the oil phase, using an apparatus devised in this laboratory. It was found that, by the application of Winsor's classification on the solubilized system, it became possible to make a quantitative examination of factors contributing to the phase inversion of an emulsified system.

(Received June 10, 1966)

乳化系の電気抵抗の測定は乳化の型, すなわち w/o あるいは o/w の判別手段として古くから実用されていたが, 著者等は非イオン性界面活性剤を用いた乳化系の w/o~o/w の変化, すなわち転相に関する各種因子を電気抵抗値の変化より定量化しようと試みて, 前報^{*1}において系の温度変化にともなう電気抵抗値の変化を追求し, 電気抵抗-温度曲線を描いて転相温度を求めた. 界面活性剤の濃度が十分高いと転相の中間に可溶化系をとり, 電気抵抗-温度曲線に特異的な抵抗値の山を生ずることを認めた. この抵抗-温度曲線の特異点 G° および S_2° はそれぞれ Winsor の可溶化系^{1,2)}における状態変化で示されたものに対応する. このことは透明度, 粘度, および流動複屈折の変化により確認した. この G° を指標にして界面活性剤の HLB と転相温度との関係を求め, 両者間に直線関係の存在することを証明した. 近来, 非イオン性界面活性剤による乳化製剤の調製が多く行なわれるにしたがって, いわゆる転相法による乳化技術が広く採用されるようになってきた. 乳化系の組成変化にともなって見られる転相状態, あるいは転相温度の変化は乳化系を構成する成分の性質を分類し, 生成する乳化系の特性を判定する上に重要な資料となるものであることは経験的に知られているところであるが, これらの経験はいずれも定性的なものであって一般則というものはいまだ確立されていない.

本報では非イオン性界面活性剤による乳化系の調製にあたり, 転相温度に関与する 2, 3 の因子について検討した. 非イオン性界面活性剤としては BO-6 をえらびこれと流動パラフィン, 水から成る乳化系において油相と水相の相量比, 界面活性剤の濃度ならびに油相成分を変化させた場合に見られる転相温度の変化を著者等の考案

^{*1} 本報告の一部は日本薬学会第82年年会 (1962) において発表した. 第12報: 本誌, 83, 1132 (1963).

^{*2} Hotarugaike, Toyonaka-shi, Osaka-fu.

1) P. A. Winsor: Trans. Faraday Soc., 54, 376 (1948); *Ibid.*, 56, 762 (1950); Mfg. Chemist, 28, 89, 130 (1956); "Solvent Properties of Amphiphilic Compounds" (1954) (London).

2) 青木, 鎌田: 薬剤学, 18, 171 (1958).

した温度—電気抵抗測定法^{*1}により実験した結果, Winsor の可溶化系に対する分類を適用することにより乳化系の転相に因する因子について定量的な検討を加えることが可能となった。

実験方法

測定装置および測定法 前報^{*1}において使用したものと同一の装置を用い, 測定操作法も全く同一である。

実験材料

流動パラフィン: Carnation Oil (Sonneborne Co. 製) 重質 (要求 HLB 10.3^{*1}), 軽質 (要求 HLB 11.3^{*1}).

BO-6: Polyoxyethylene (6 mole) oleyl ether (日光ケミカルズ K.K.) (HLB 11.2^{*1}). BO-6 は各種溶媒に対する相溶性がすぐれ, この活性剤単独の使用で流動パラフィンの乳化に適当な HLB 値を有し, かつ乳化能および可溶化能がよいために選んだ。

実験結果ならびに考察

油—水の相量比の影響 界面活性剤, BO-6 の濃度を 10% にして油—水の相量比を変化させた場合の転相温度を求めた。Fig. 1 は重質流動パラフィンの量をそれぞれ 10, 20, 30, 40, 60 w/w% 配合した場合の抵抗—温度曲線を示す。油相量が大きくなるにしたがい曲線の示していた抵抗の山は次第に消滅し S_1° , G° , S_2° ^{*3} の区別は明瞭でなくなりさらに油相量が大きくなると S_1° , G° , S_2° は接近して遂には一致すると考えられる。この S_1° , G° , S_2° の関係を Fig. 2 に示す。図は重質流動パラフィンを油相とした乳化系の転相温度を示している。横軸は系における油相の配合割合を重量でとってあり活性剤の濃度は 10% で一定であるから水相の割合は $100 - (10 + \text{油相})$ w/w% で示される。すなわち油相と水相の比が 1 となるのは流動パラフィンと水がそれぞれ 45 w/w% の場合である。Fig. 1 および Fig. 2 で見られるように油相量が大きくなると S_1° , G° , S_2° が接近して転相の中間に透明度の変化が見られなくなり Winsor の type IV すなわち可溶化系をとる領域が判別困難あるいは不可能となる。

Fig. 1. Changes of Resistance of Emulsions with the Change of Temperature at Various Concentrations of Liquid Paraffin (heavy)

Fig. 2. Relation between Temperature of Phase Change and Conc. of Oil Phase at Constant Surfactant Conc. (BO-6, 10%)

界面活性剤濃度を一定にして水相と油相の比を変化させると, 油相の少ない場合は一般にその系は可溶化系をとり, 油相を増加していくと系は次第に混濁して乳化系をとることはよく知られている。この関係を Fig. 1 および Fig. 2 について見れば明確な可溶化系をとる場合は $S_2^\circ \sim S_1^\circ$ の差が大きく, 乳化系になると小さくなっていることがわかる。また Fig. 1 に見られるように一般に油相量が多くなると G 領域の山が小さくなり, ついに消滅する。この G 領域について交差した偏光板により流動複屈折^{*1}を測定すると, G の山が低くなるにした

^{*3} 前報参照, S_1° は G 領域の始まる温度, S_2° はその終わる温度, G° は全系が G 領域になった温度である。

がって流動複屈折も弱くなっていく。すなわち G 領域においては界面活性剤ミセルは層状ミセルをとり、^{*1,1)} 液晶系でありこの領域で乳化系の粘度はいちじるしく増大する場合が多い。ところで油相が増加するとこの層状ミセルをとりにくくなることが推定される。すなわち乳化系の転相にともなう透明度変化が見られない場合には Winsor の可溶化型の連続段階モデルにおいて G 領域を欠く場合があることが推定される。このことは従来転相を経験的に判定する場合、G 領域において粘度が増大することから系の粘度変化より転相の温度を知る方法がとられてきた。しかし系の組成によっては G 領域を経ない場合があるから、かかる場合には粘度変化からは正確な転相温度は求められない。著者等の方法により転相温度を求めることは乳化系の性質を決める上に非常に有力な手段となることがわかる。

界面活性剤の濃度の影響 油—水の相量比を一定に保って、界面活性剤の濃度を変化させた場合の転相温度を Fig. 3 に示した。油相には重質流動パラフィンを用い、水との比率は活性剤濃度のいかんにかかわらず常に油相 1：水 5 で一定にした。活性剤濃度の変化とともに S_1° , G° , S_2° が大きく変化する。すなわち 5% 付近までは S_1° , G° , S_2° の間には大きな差はないが、濃度の増加とともにこれらの距離は急速に大きくなる。しかしこれは主として S_1° の変化によるものであって、 G° , S_2° においては活性剤の高濃度ではほぼ一定の値を示すよう

Fig. 3. Relation between Temperature of Phase Change and Conc. of Surfactant on an Emulsion having a Constant Water and Oil Ratio (5 : 1)

になる。

乳化系においては界面活性剤の濃度は乳化系の諸特性、特に安定性および粘度を決定する重要因子であるが、活性剤の配合量に関して一定の基準はない。ところで例えば安定性を改善する目的で界面活性剤濃度を変更する機会が多いが、活性剤の濃度により生成する乳化系の性質がどのように変化するかを本測定法により検討した。すなわち Fig. 3 に見られるように界面活性剤濃度が 2 から 20% まで増加するようにしたが S_1° , G° , S_2° はいずれも低温側に移行する。一般に G° , S_2° は 10% 付近より濃度が高くなるとほぼ一定の温度を示すようになるが、 S_1° は急速に低下することがわかる。すなわち界面活性剤の転相温度におよぼす影響は G° の曲線で表わされているが、界面活性剤が比較的高濃度の場合は問題とならないが、低濃度では高温側に移行することがわかった。乳化系を調製する場合、界面活性剤濃度を減少させると界面活性剤の乳化最適 HLB 値は少し小さくした方が安定性がよいことが経験的にいわれている。これは Fig. 3 に示されるように活性剤濃度を低くすると転相温度は高くなるので活性剤の最適 HLB 値を少し小さくして転相温度が下るように調整しているのであると説明することができる。また活性剤のある

Fig. 4. Effect of the Change of Oil Components on the Temperature of Phase Inversion of Emulsion having Constant Nonionic Conc.

— light liq. paraffin
 ---- heavy liq. paraffin

濃度以上では G° はほぼ一定となっている。一般の乳化製剤においては 5~10% 程度の界面活性剤を使用するが、このようなところで界面活性剤濃度を多少増減しても転相温度にあまり影響しないので、その最適 HLB 値を変更して転相温度を調整しなくてもよいためであると説明することができる。

油相の種類による影響 BO-6 を 10% の一定濃度で重質流動パラフィンについての実験 (Fig. 1, 2) と同様にして軽質流動パラフィンを使用し、油—水相量比と転相温度との関係について検討し、あわせて重質流動パラフィンの場合と比較したのが Fig. 4 である。同じ油—水相量比で転相温度を比較すると、油相が重質流動パラフィンの場合の乳化系は軽質流動パラフィンの乳化系よりつねに高い値を示す。 S_1° , G° , S_2° 相互の関係は重質の場合と同様であり、油相量が大となるにしたがって S_2° , G° よりも S_1° の変化の割合が大きい。また S_1° , G° , S_2° の差もしだいに接近して極限においては一致する傾向を示す。しかし重質流動パラフィンの系の方が軽質流動パラフィンの系よりその変化が急激で、重質の方が軽質よりもより低濃度において S_1° , G° , S_2° の区別が明瞭でなくなる。

乳化系の油相成分の変化により生成する系の状態が変化するので使用する界面活性剤の選択を行なわねばならない。これは HLB システム³⁾ において油相成分が異なると“要求 HLB 値”も異なることから推定することができる。ここではその例として流動パラフィンの粘度の異なったものについて本測定法を適用した。要求 HLB 値が 11.3 (軽質) と 10.3 (重質) のものでは、要求 HLB 値が低い方が転相温度が高くなっていることがわかる。したがって油相成分の配合変化の結果、要求 HLB 値が異なるような場合にはそれに対応して転相温度もかなり変化するわけであるから、乳化製剤の転相温度の変化から配合油相成分の転相におよぼす影響を推定することができる。

大阪大学薬学部

3) W. C. Griffin: J. Soc. Cosmetic Chemists, 1, 311 (1949); *Ibid.*, 5, 249 (1954).