

Title	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
Author(s)	松崎, 藤一郎
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29632
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 1 】

氏名・(本籍)	松 崎 藤 一 郎 まつ さき とう いち ろう
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 1 2 2 0 号
学位授与の日付	昭 和 4 2 年 4 月 5 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(主査) 教授 青 木 大 (副査) 教授 川崎近太郎 教授 上原喜八郎 教授 榊井雅一郎

論 文 内 容 の 要 旨

製剤の剤型の一つとして乳化系は大きな分野を占めており、種々の特性を有する界面活性剤の出現、乳化技術の進歩によりますますその応用範囲を拡大しつつある。医薬品、化粧品などの乳化系においては乳化剤として非イオン性界面活性剤が汎用されているが、非イオン性界面活性剤（以下単に非イオン性活性剤と記す）を用いる乳化系の製造方式としては転相法が用いられる。これは系が高温時にW/O型をとり、温度の低下とともにO/Wをとって転相する際非イオン性活性剤の油水界面における濃度の増加を利用して良好な乳化を得んとする方法である。

かかる転相過程において乳化系の組成により転相時の温度、粘度、透明度など系の特性に特有の変化を生じ、特に転相を生ずる温度は生成乳化系の安定性にも重大な影響を及ぼすと言われており、実際の製造管理もこの様な特性値の変化を目安にして実施されている。しかしこれらの状態変化はいずれも経験的なものであり定性的なものであって法則性の確立はなされていなかった。かかる状態に鑑み転相の温度を乳化系の生成過程、性格を把握する上での重要な指標とするためにはまず転相の温度を正確に検知すること、温度変化に伴う転相状態を詳細に解析することが不可欠と考えて本研究を実施した。

まず乳化系の温度による電気抵抗値の変化から転相温度を求めるために本研究の目的に適合する様な特殊な装置を考案製作し、これを用いて測定を行ない電気抵抗—温度曲線を作図し転相時の状態を詳細に解析して、イオン性界面活性剤による可溶化に関する Winsor の理論を非イオン性活性剤による乳化系についての本研究に適用させ得ることの妥当性を明らかにした。

更に乳化系の転相温度の支配要因について追究をし、乳化系を構成する組成成分の性質を分類し、生成乳化系の性格に関与する因子の解明を行なった。

本研究によって非イオン性活性剤による乳化系についていわれて来た従来からの経験則を定量化し

て一般則を確立し、乳化系の製造管理ならびに性格の決定に関する有力な手段を提供し得たものと信じる。

〔装置の考案〕

本研究においては乳化系の温度変化に対応する電気抵抗の変化を精密に測定する必要がある。乳化系は一般に粘性が大であるために系の温度分布を一様にするためには攪拌効果を十分にし、系の温度変化による組成成分の蒸発、揮散を防止するために密閉器中での測定を必要とするが、測定試料の容積の増減に対しても支障を来してはならない。既製の電気伝導度測定用セルではこれらの条件を満足することが不可能なため、本研究の測定条件に合致する様な装置を考案作製した。

本装置は2 ml 用のガラス製注射筒を利用するもので、内筒部の先端に攪拌翼をつけた金属細管を組み込みこれにサーミスターの感熱部を挿入し、この細管とこれを距てたリングを一对の電極とする。注射筒の内部に試料を吸引充填し、外筒部の先端には回転子をはめ込む。このセル全体を小ビーカー製の水浴に浸し、マグネチックスターラーで外筒部を回転せしめ、水浴は投込式ヒーターで加温し、回転と加温の速度の調節はスライダックで行なうものである。また試料の前後に偏光板を置き背部から光線を照射して系の光学的変化を知る様にした。本装置は種々の特徴を有することにより実験目的に適合した測定の実施が可能となった。

〔電気抵抗—温度曲線と転相状態の解析〕

前項で考案した装置を使用し、温度変化による系の相変化を電気抵抗値の変化とともに連続的に観察して電気抵抗—温度曲線を作図し、温度変化による系の状態変化を詳細に解析した。Fig 1 は一例として流動パラフィン(重質)20%, 精製水70%, B O—6 (ポリオキシエチレン—6 モル—オレイルエーテル) 10% (W/W) の組成の乳化系の温度に対する電気抵抗値を測定してプロットした電気抵抗—温度曲線を示す。本実験例からも判るように温度変化による系の状態を観察すると低温時には O/W 乳化系をとり抵抗値も小であるが温度の上昇とともに抵抗値が減少し最低になる温度において系は透明になる (S_1°) ついで抵抗値はしだいに大きく濁度も増して最高を示し (G°) これを過ぎると系は透明度を増して抵抗値は急に減少し再び最小となり透明状態を示す (S_2°) ついで S_2° を過ぎると再び濁度を増し (W/O 型となる) 急激に抵抗値が大となって乳濁する。油相の割合を大にして行くとこの曲線は高温側に移行するとともに抵抗値の山は次第に消滅し S_1° , G° , S_2° が漸次接近する。

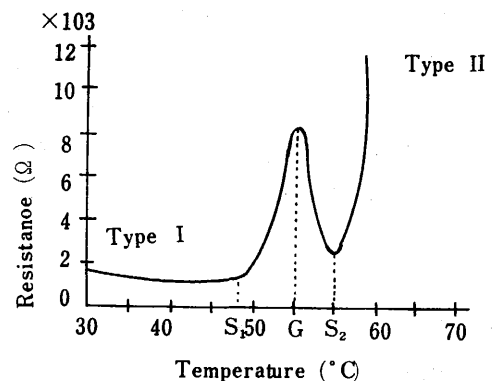


Fig 1 電気抵抗—温度曲線の1例

この様な乳化系の温度による相変化はイオン性活性剤による可溶性系について油相、活性剤、水のそれぞれの間の親和力から考察した Winsor の理論における。

〔Type I (O/W型乳化系)〕 → S_1 (O/W可溶性系) → [$S_1 + G$] → G (層状ミセル) → [$G + S_2$] → S_2 (W/O可溶性系) → Type II (W/O型乳化系)〕に全く対応させることができる。以上の様に活性剤濃度が充分高い場合には転相の中間に可溶性系をとるが G の生成は流動複屈折現象

によって確認された。

この様にして得られた結果から非イオン性活性剤による乳化系の温度変化に対応する抵抗値の変化から電気抵抗—温度曲線を求めると共に、肉眼的な観察を行なうことにより温度による系の相変化の状態を解析することを可能にした求められた抵抗—温度曲線の特異点の G° を「転相の G 温度」と称することにし系の性格を論じる上の指標とした。

〔転相温度の支配要因〕

乳化系の組成変化に伴って転相状態あるいは転相温度の変化が見られるにも拘らず転相温度の変化から乳化系を構成する組成成分の性質を分類し、生成する乳化系の特性に関与する因子の解明を行なう試みは殆んど行なわれていない。このために非イオン性活性剤流動パラフィン、水から構成される基礎乳化系において流動パラフィン 45%、精製水 45%、BO-6、10% (W/W) を基本処方として転相温度に関与する二三の因子について検討を行った。

非イオン性活性剤のHLB値の影響 基本処方において油相に軽質流動パラフィンを使用しBO-6の一部を他の種類の非イオン性活性剤で置き換えた系について抵抗—温度曲線を作図し、転相温度を求めた。この様にしてBO-6と組合せた場合の組合せ活性剤のHLB値と転相温度との関係を求めるとHLB値が大である活性剤で乳化した系ほど高い転相温度を示し直線関係が成立することが判った、これはHLB値が大で親水性の増加する程油相に対するよりも水との親和力が増加するために転相には系を高温にしなければならないことを示している。HLB値と転相温度との間にこのような直線関係が存在することはあらかじめ標準基本処方について関係を求めておくことと転相温度の実測から未知の活性剤のHLB値を求めることが可能となる。

油、水相量比の影響 Table I は非イオン性活性剤の濃度を一定 (BO-6、10%) にして油、水相量比を変えた場合の S_1 , G , S_2 の温度を求めたものである。

この場合、油相量を増加して行くと抵抗—温度曲線は高温側に移行し、同時に S_1 , G , S_2 は接近して極限において一致すると考えられ、転相の途中で示されていた抵抗の山が消失して行くが油相量が或る量までは極く狭い範囲で透明領域が存在する。この傾向は流動パラフィンが重質の場合でも同様である。この様な場合は転相温度を決定する際、従来から行なわれて来た G 領域における粘度増加から判定出来ない訳で本研究で行った様に系の透明変化から転相温度を求め得る。

Table I 油水相量比と転相温度との関係

流動パラフィン X% (軽質)	水 (90-X)%	S_1	G°	S_2
10	80	35.1	47.0	49.2
20	70	41.0	51.0	53.1
30	60	47.9	54.6	56.5
40	50	54.8	58.2	60.0
45	45	57.0	60.0	61.2
50	40	60.0	61.2	62.3

活性剤の濃度の影響 活性剤の濃度を増加すると転相温度は低温側に移行する、この場合 S_1 の低下は著るしいが G , S_2 の変化は小さく活性剤の高濃度でほぼ一定の値に達する、即ち活性剤が比較的高濃度の場合には問題とならないが低温度域では活性剤の濃度変化に対する転相温度の変化も大きい、以上のことは乳化系を調製する場合、活性剤濃度を低くすると転相温度は高くなるからHLB値を小さくして転相温度を調整する方が安定性が良好であること、また一般の乳化製剤では活性剤の濃度は従来から転相温度に殆んど影響しない範囲で使用しているという理由をよく説明出来る。

油相の種類と転相温度 軽質、重質二種の流動パラフィンについて活性剤濃度を一定にして油相量を変化した場合の転相温度を比較すると重質流パラ（要求HLB=10.3）の乳化系は軽質流パラ（要求HLB=11.3）のそれよりつねに高い値を示す、したがって油相成分の配合処方変化の結果要求HLB値が異なる場合には転相温度も変化する。よって油相の要求HLB値から転相温度を予測し、あるいは転相温度の変化から配合油相成分の転相に及ぼす影響を推定することができる。

〔転相温度に及ぼす添加成分の影響〕

乳化系における実際製剤過程においては油相、水相は単一成分に限定されることは殆んどなく種々の成分は油相、水相、活性剤それぞれの間の親和力に大きな影響を及ぼして乳化系の性格が変化し、

Table II 転相温度に及ぼす油相添加成分の効果

$$\Delta G^\circ = (\text{油相成分を添加した場合の } G^\circ) - (\text{添加しない場合の } G^\circ)$$

添加油相成分	ΔG° /流パラ（軽質）に添加した添加成分の%
Paraffinwax	+0.16
Liquidparaffin (heavy)	+0.06
" (light)	0
Isopropyl myristate	-0.38
Cetyl alcohol	-5.28
Lauryl " "	-6.20
Stearic acid	-6.67
Palmitic " "	-7.60
Myristic " "	-8.00
Lauric " "	-8.07

転相温度の上昇または下降となって表われる、例えば、添加油相成分の要求HLB値が大きい程転相温度は低くなる。Table IIは同一添加量当りの転相温度の変化を軽質流動パラフィンを基準にとって表したもので、転相温度を測定することにより油相成分の乳化系に及ぼす影響を数値的に表現することが可能であることを示した。

同様にして水溶性添加成分として乳化系に繁用される多価アルコール類についても乳化系に及ぼす影響の程度を数値的に表現し得た。

塩類は塩析効果によって転相温度に著しい影響を及ぼし、この影響の強さの順位は Hofmeister の系列と一致する。

以上の様に添加成分の影響を抵抗—温度曲線を作図することによって観察すると同時にその程度を数値的に表現することが出来、乳化系の変更を考慮し良好な乳化系を得るための処方上の根拠を与えることが可能となった。

結 論

著者は非イオン性活性剤による乳化系の生成過程、性格に関する従来からの経験則を定量化しその法則性を確立せんとし、これがためには乳化系の転相時の温度を正確に知るとともに、温度変化に伴なう転相状態を詳細に解析することが不可欠と思考した。

よって第一段階において特殊な伝導度測定セルを考察して乳化系の温度変化に伴なう相変化を電気抵抗値の変化とともに連続的に測定し、電気抵抗—温度曲線と光学的变化から転相温度を正確に求める方法を確立した。また温度による乳化系の状態変化を詳細に解析した結果、イオン性活性剤による可溶化系についての Winsor 理論が非イオン性活性剤による乳化系についても適用出来ることを立証した。

第二段階においては第一段階において使用した装置と方法を用い、乳化系の転相温度ならびに温度変化に伴なう状態変化に影響を及ぼす要因について検討し考察を加えた。即ち非イオン性活性剤による乳化系において、活性剤のHLB、油水相量比、活性剤の濃度、油相の種類、油溶性ならびに水溶性

添加成分が転相状態に及ぼす影響について観測した。その結果非イオン性活性剤による乳化系の調製に関する従来からの経験的事実に説明を加えてこれを定量化し、その法則性を確立し得た。

以上、著者が確立した方法により転相温度を求め、転相状態を観測し非イオン性活性剤による乳化系の転相温度に影響を及ぼす要因を解析し定量化することにより乳化系を構成する組成分の性格、諸特性を予測し、決定し得るものであり、実際製剤上有力な手段を提供し得たものと信じる。

論文の審査結果の要旨

医薬品、化粧品などの乳化系の製剤には非イオン性界面活性剤が汎用され、良好な乳化系を得るためには、系の温度変化による転相法をとることが多い。この転相過程に於いて乳化系の組成により転相時の温度、粘度、透明度に特有の変化を示すが、これらの状態変化はいずれも経験的に製造管理の目安とされて来ている。

松崎はこのような乳化系の転相温度を正確に検知し、温度変化に伴う転相の状態変化を解析するため、乳化系の温度変化に伴う電気抵抗の変化を連続的に測定し得る特殊な電気伝導度測定装置を考案した。これによって得られる電気抵抗—温度曲線と光学変化から松崎は転相温度を正確に求め、乳化系の転相温度の支配要因となる非イオン性界面活性剤のHLB、油水相量比、活性剤の濃度、油相の種類及び油溶性並びに水溶性添加成分の転相状態に及ぼす影響について詳細に観測した。

この結果、非イオン性界面活性剤による乳化系の調製に対し目安とされた従来からの経験的事実に説明を加えてこれを定量化し、法則性を明確にすることができた。

この研究は乳化系及びその組成分の性格、諸特性を予測し、これらの選定に利用し得るものであり製剤上有力な根拠を与えるものであって、薬学博士の学位を授与する価値あるものと認める。