

## 第1部 乳化・可溶化〈基礎編〉

- 1-1 エマルション、マイクロエマルション、ナノエマルションとは？
- 1-2 マクロ～ナノエマルションの観察と定量測定の実際
- 1-3 エマルションの一般的な調製法と各種乳化装置
- 1-4 乳化安定化の定番技術（乳化安定化理論）
- 1-5 実用系でのエマルション状態と各種トラブル解決法（実用系での落とし穴）
- 1-6 乳化、可溶化のための界面活性剤の基礎知識と使い方
  - ・特異な溶解挙動
  - ・クラフト点
  - ・会合体とその挙動（ミセル、液晶、 $\alpha$ ゲル）、HLBと乳化条件設定

## 第2部 相図の読み方作り方と乳化解析への使い方

- 2-1 相図の基本を理解しよう：ルールが唯一つある
- 2-2 2成分系の相図：相図が読めると界面活性剤の能力と利用法もわかる
- 2-3 3成分系の相図：乳化、可溶化の解析に必須：
  - ・3成分相図のパターン
  - ・三角座標の読み方、作り方の実際と使い分け
  - ・相図による乳化の解析
  - ・可溶化能とマイクロエマルションの理解
  - ・液晶、D相を用いた乳化
  - ・エマルション中の液晶、ゲル形成

## 第3部 スキンケア処方開発のポイントと市場・技術動向

- 3-1 化粧品を取り巻く生活社会環境の変化とスキンケアコンセプト
- 3-2 スキンケア化粧品の素材・技術動向
- 3-3 社会環境・市場トレンドに応じた処方設計と特性賦与の方法
  - ・高機能クレンジング：自己乳化液晶ジェル、両連続マイクロエマルション製剤
  - ・皮膚保湿の機構に応じた高保湿クリーム、 $\alpha$ ゲル製剤
  - ・使用感と持続性を両立させた高持続エマルション

## 第1部 乳化・可溶化〈基礎編〉

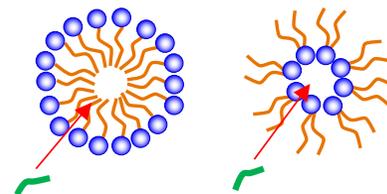
- 1-1 エマルション、マイクロエマルション、ナノエマルションとは？
- 1-2 マクロ～ナノエマルションの観察と定量測定の実際
- 1-3 エマルションの一般的な調製法と各種乳化装置
- 1-4 乳化安定化の定番技術（乳化安定化理論）
- 1-5 実用系のエマルション状態と各種トラブル解決法  
（実用系での落とし穴）
- 1-6 乳化、可溶化のための界面活性剤の基礎知識と使い方
  - ・ 特異な溶解挙動
  - ・ クラフト点
  - ・ 会合体（ミセル、液晶、 $\alpha$ ゲル）
  - ・ 可溶化と界面活性剤
  - ・ HLBと乳化条件設定

# 乳化・可溶化の状態

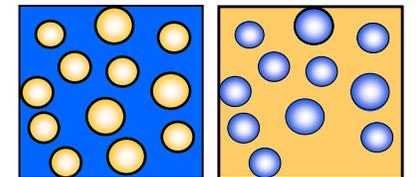
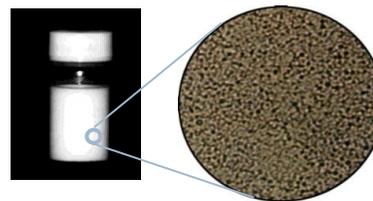
互いに溶け合わない相の一方を他方に・・・

- 溶かしてしまう (可溶化)  
熱力学的に**安定** (平衡状態)

- 微細な液滴として分散させる (乳化)  
熱力学的に**不安定** (非平衡状態)

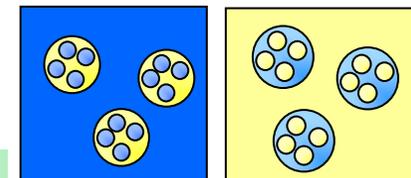


被可溶化物 (Solubilizate)



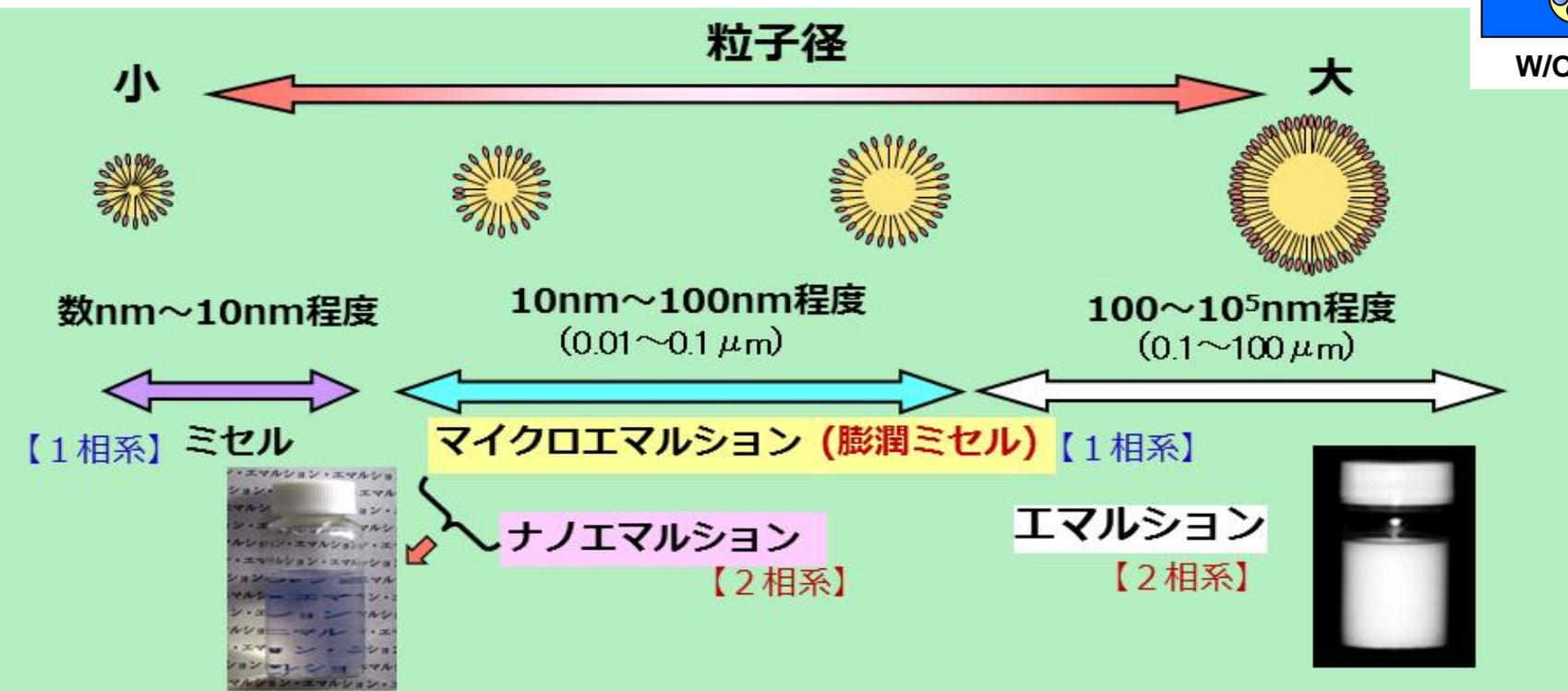
O/W  
(Oil-in-water)

W/O  
(Water-in-oil)



W/O/W

O/W/O

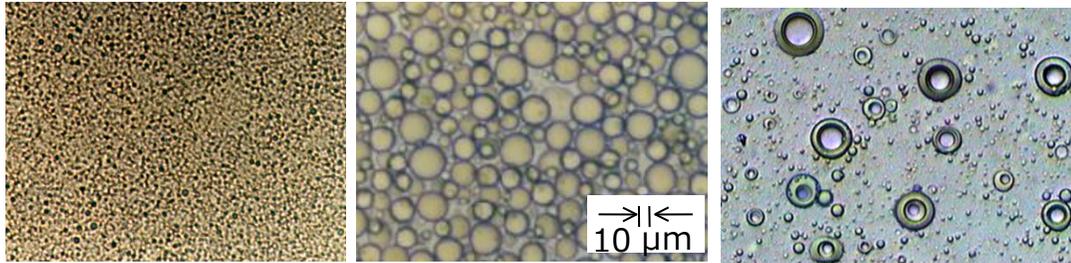


# 粒子径および乳化状態の直接測定法

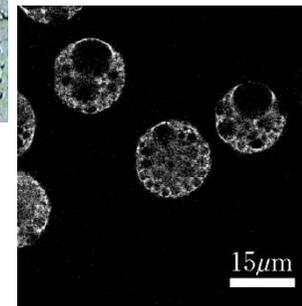
O/W、W/Oどちらも可能

## (1) 光学顕微鏡観察 100~1000倍で観察

・ブラウン運動は連続相増粘で対処

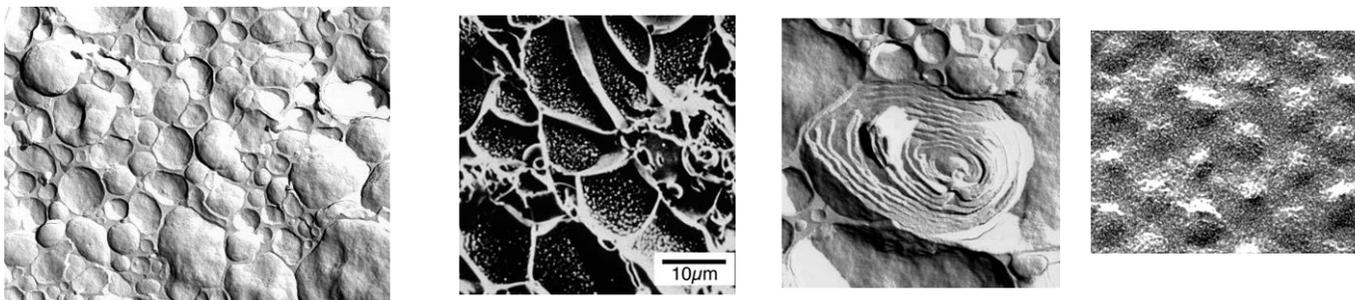


共焦点レーザー  
蛍光顕微鏡



光学顕微鏡

## (2) 電子顕微鏡観察



エマルション：含水軟試料（粒子の変形、水分蒸散）



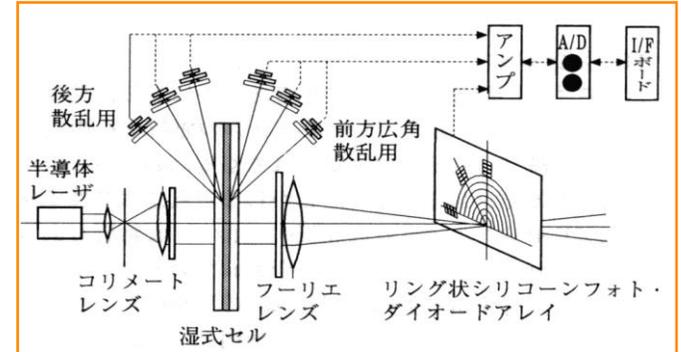
凍結切断レプリカ法（Freeze-Fracture）法

# 主な粒子径の測定法（間接法）

## ● 静的光散乱法 (測定原理)

位相の揃ったレーザー光を粒子に照射すると、散乱光の強度が角度とともに変化する。

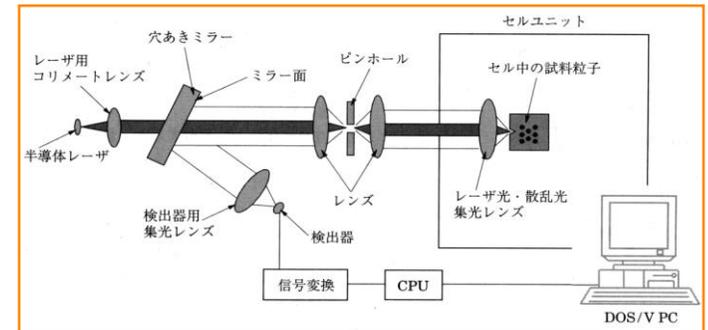
散乱光の角度依存性から粒子径を算出する。



## ● 動的光散乱法 (測定原理)

近年主流

粒子のブラウン運動の激しさは、その粒子径に依存する。ブラウン運動している粒子にレーザー光を照射すると、粒子からの散乱光が過渡的に干渉を起こし、粒径に対応したゆらぎを発生する。散乱光の経時的なゆらぎからブラウン運動を計測（周波数解析、自己相関関数解析）し、粒径を算出する。

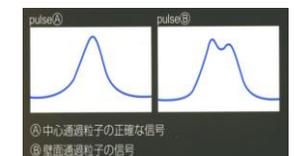
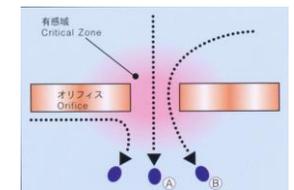
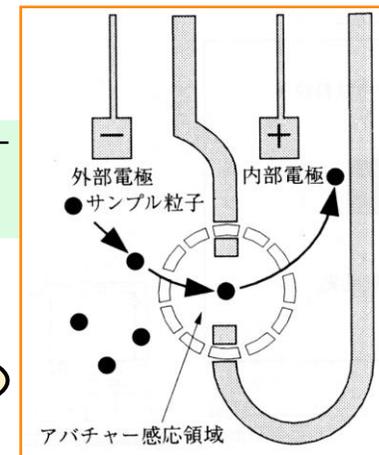


## ● 電気的検知法（コールターカウンター法）

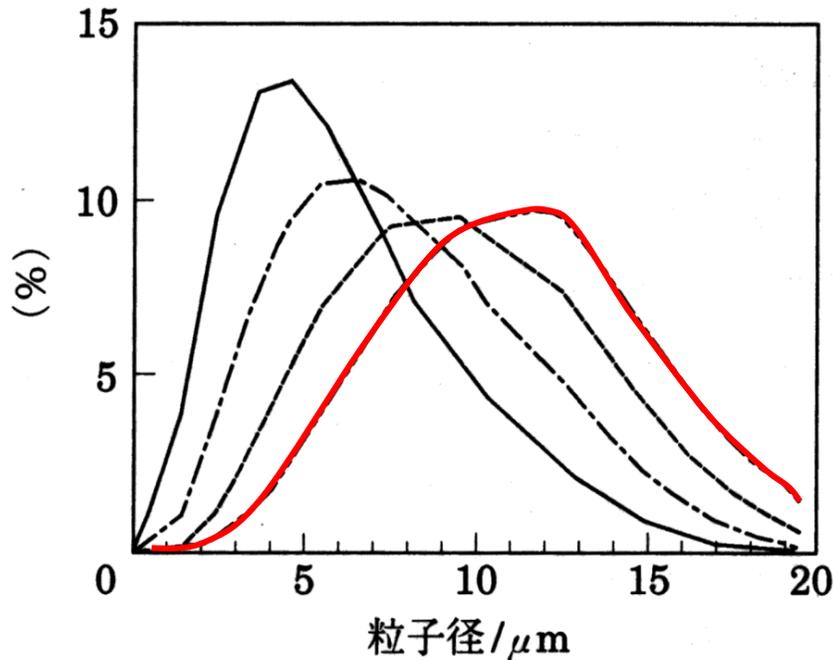
電解質溶液中に分散した粒子が、仕切った穴（検出穴）を通過する際の電気抵抗の変化を検出し、粒子の大きさを計測する。

- ・電解質溶液中で希釈
- ・ダイナミックレンジが狭い

何れも溶媒で希釈が必要  
→ O/Wエマルションのみ



# 粒径分布と平均粒子径



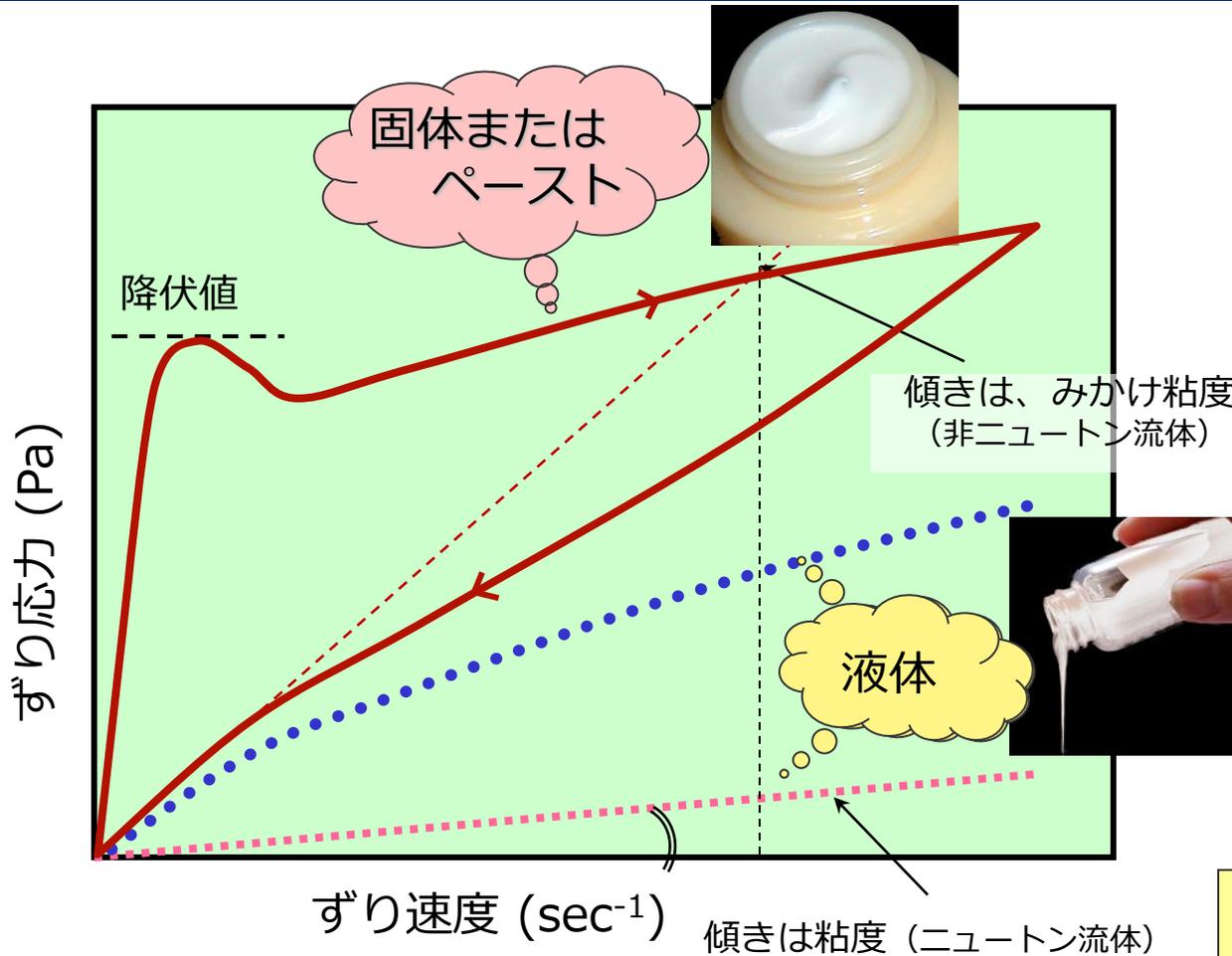
- : 個数基準分布 (顕微鏡観察)
- - - - : 面積基準分布
- · - · : 長さ基準分布
- : 体積基準分布 (レーザー光散乱、コールターカウンター)

## 算術平均径の種類

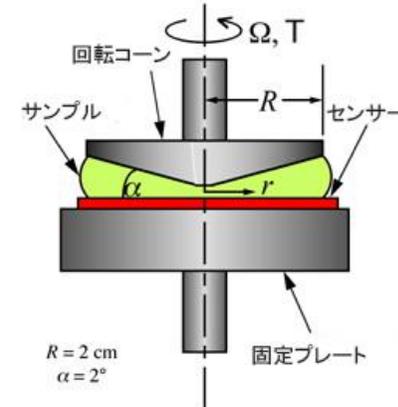
平均径の名称	記号	個数基準の式	体積基準の式
個数平均径	MN	$\Sigma(nd)/\Sigma n$	$\Sigma(v/d^2)/\Sigma(v/d^3)$
長さ平均径	ML	$\Sigma(nd^2)/\Sigma(nd)$	$\Sigma(v/d)/\Sigma(v/d^2)$
面積平均径	MA	$\Sigma(nd^3)/\Sigma(nd^2)$	$\Sigma v/\Sigma(v/d)$
体積平均径	MV	$\Sigma(nd^4)/\Sigma(nd^3)$	$\Sigma(vd)/\Sigma v$

## 測定基準による粒径分布の違い

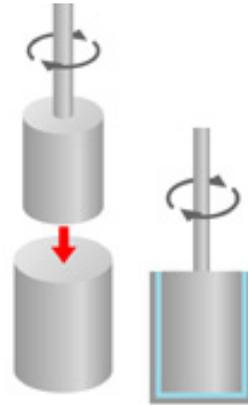
# 流動曲線 (Flow curve)



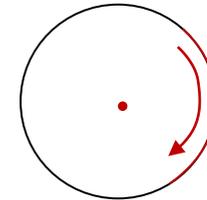
## 回転粘度計



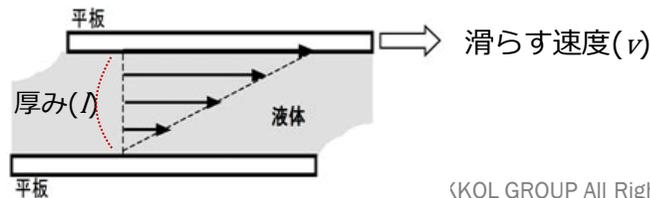
コーンプレート型



二重円筒型



ずり速度(D) =  $\frac{\text{速度}(v)}{\text{厚み}(l)}$



ニュートン流体

$$P (\text{応力}) = \eta (\text{粘性率}) \cdot D (\text{ずり速度})$$

非ニュートン流体

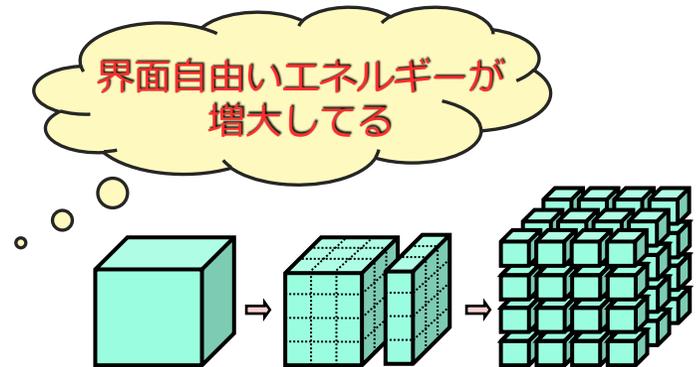
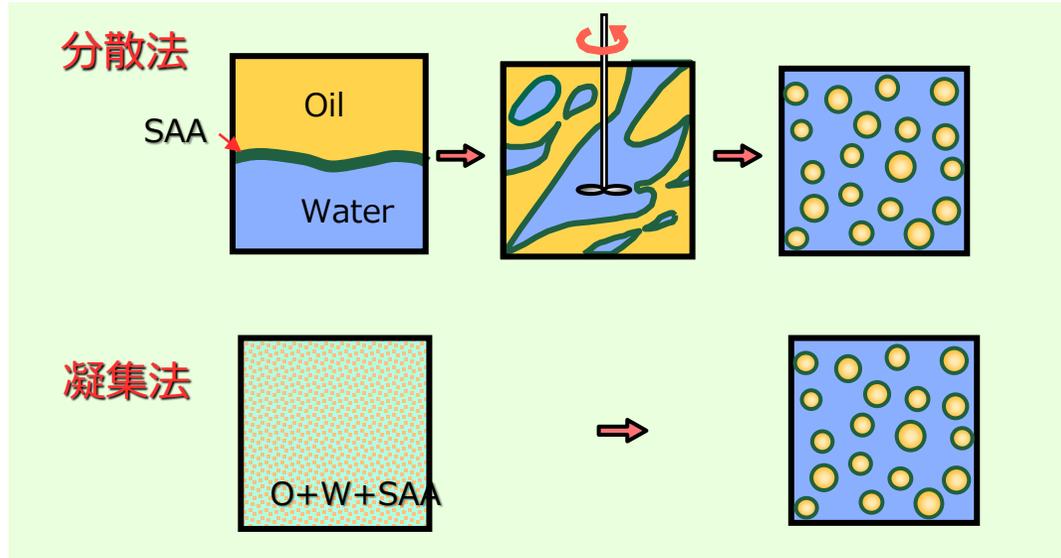
$$P = \eta_{app} (\text{みかけ粘性率}) \cdot D$$

## 第1部 乳化・可溶化〈基礎編〉

- 1-1 エマルション、マイクロエマルション、ナノエマルションとは？
- 1-2 マクロ～ナノエマルションの観察と定量測定の実際
- 1-3 エマルションの一般的な調製法と各種乳化装置
- 1-4 乳化安定化の定番技術（乳化安定化理論）
- 1-5 実用系のエマルション状態と各種トラブル解決法  
（実用系での落とし穴）
- 1-6 乳化、可溶化のための界面活性剤の基礎知識と使い方
  - ・ 特異な溶解挙動 ・ クラフト点 ・ 会合体（ミセル、液晶、 $\alpha$ ゲル）
  - ・ 可溶化と界面活性剤 ・ HLBと乳化条件設定

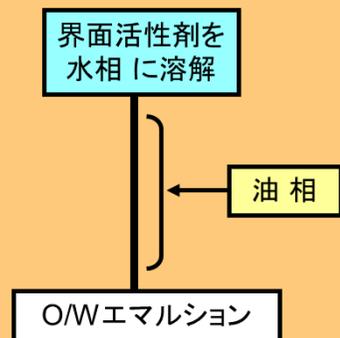
# エマルションの調製法の基礎

## ● 2つのタイプがある

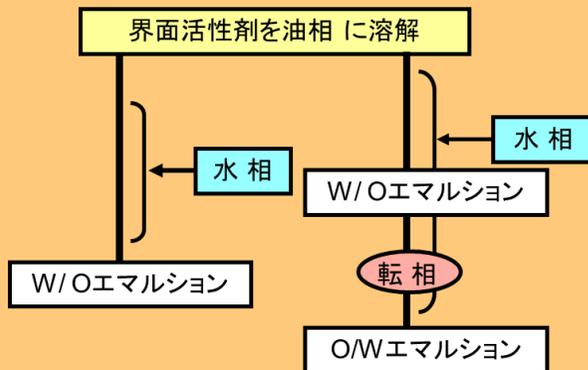


## ● 様々なエマルション製造法

### Agent in water法



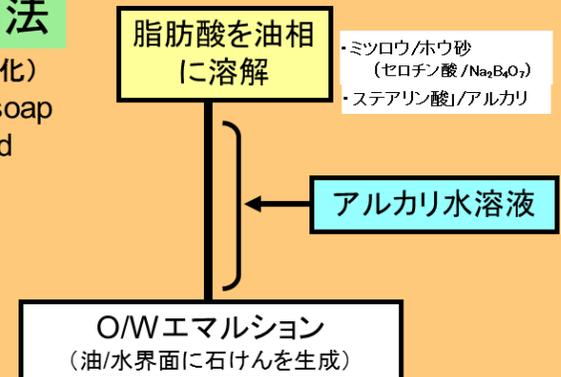
### Agent in oil法



転相乳化法

### 発生期法

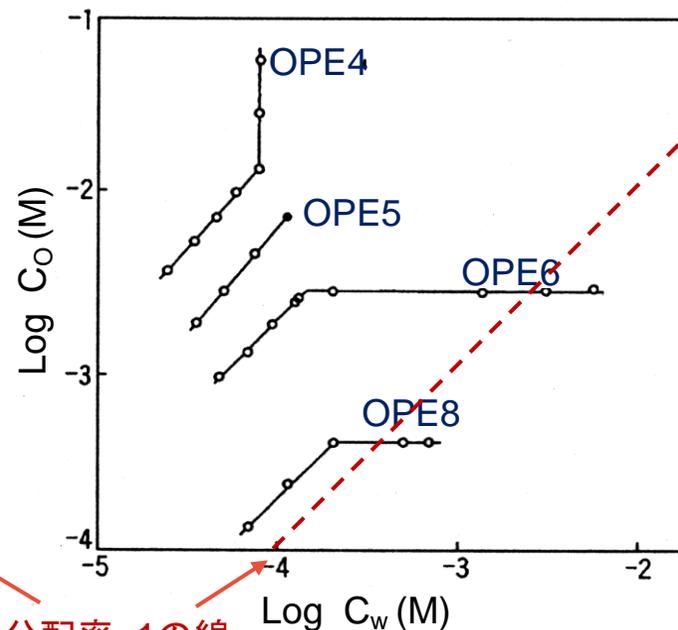
(石けん乳化)  
Nascent soap method



# エマルションの型決定の因子

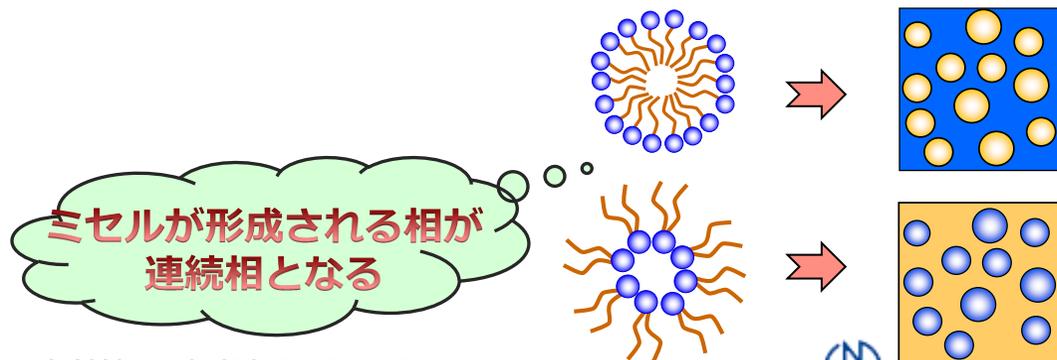
Bancroftの規則: “界面活性剤が溶解しやすい液相が連続相となる”は本当なの？

EO Chain Length	$K_i (C_o/C_w)$		Emulsion Type at 25°C
	Crook's Data	Harsawa's Data	
1	5,430		W/O
2	1,390		
3	319		
4	102	150	
5	40.7	60	Three Phases*
6	16.9	21	O/W
7	5.49		O/W
8	1.98	2.0	
9	0.704		
10	0.260		



分配率=1の線

\* Separated into three phases of isooctane, water and surfactant.



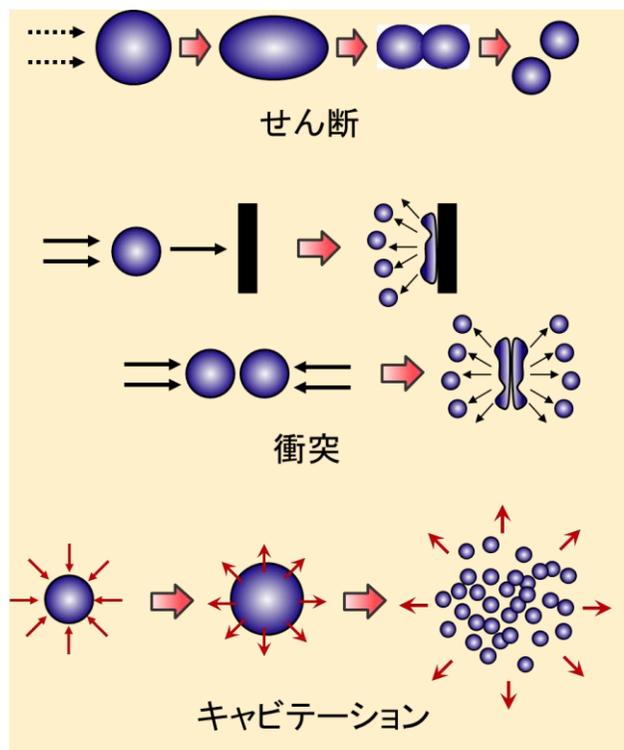
# エマルションの調製法（機械的手法）

## (1) 界面化学的手法

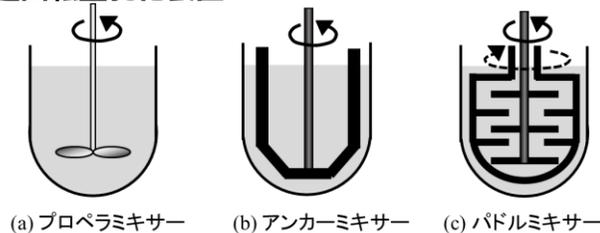
界面自由エネルギーを下げる → (後述)

## (2) 機械的手法

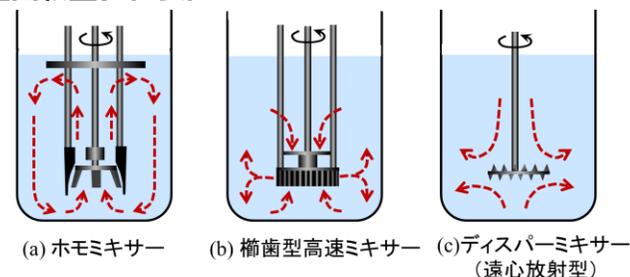
乳化粒子生成に関する機械力



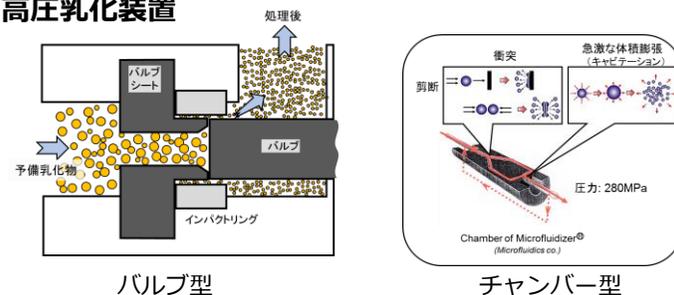
### ・低速回転型乳化装置



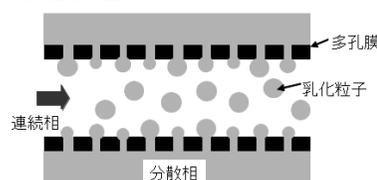
### ・高速回転型乳化装置



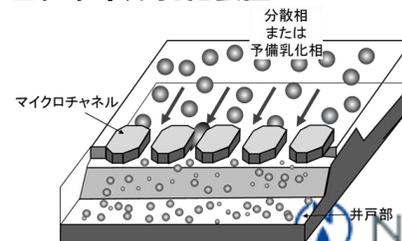
### ・高圧乳化装置



### ・膜乳化装置



### ・マイクロチャンネル乳化装置



# 《参考》

# キャビテーションとは・・・？

- ・ 流体中で流速が増すと液体の圧力が低下し、ついには蒸気圧を下回り気泡が発生する。
- ・ 流速の変化により気泡内の飽和蒸気圧より周囲の圧力が高まると、周囲の液体は泡の中心に向かって殺到して、気泡が消滅する瞬間に中心で衝突するため微小ながら強い圧力波が発生して振動を発生させる。



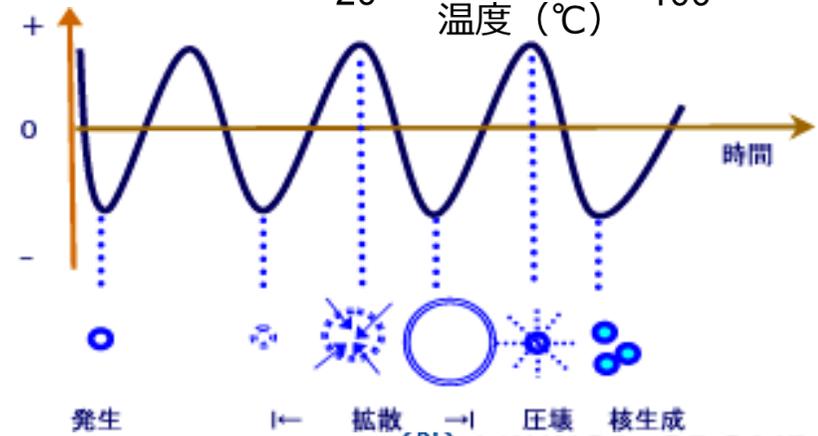
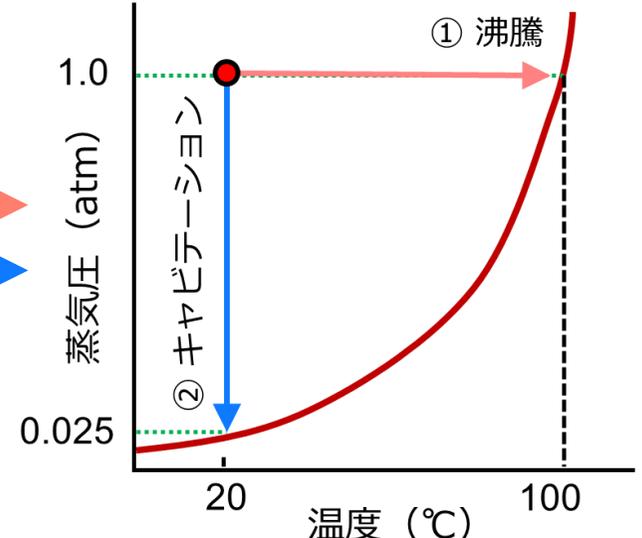
乳化粒子を微細に粉砕

ベルヌーイの法則

$$\frac{1}{2}V^2 + \frac{p}{\rho} = \text{constant}$$

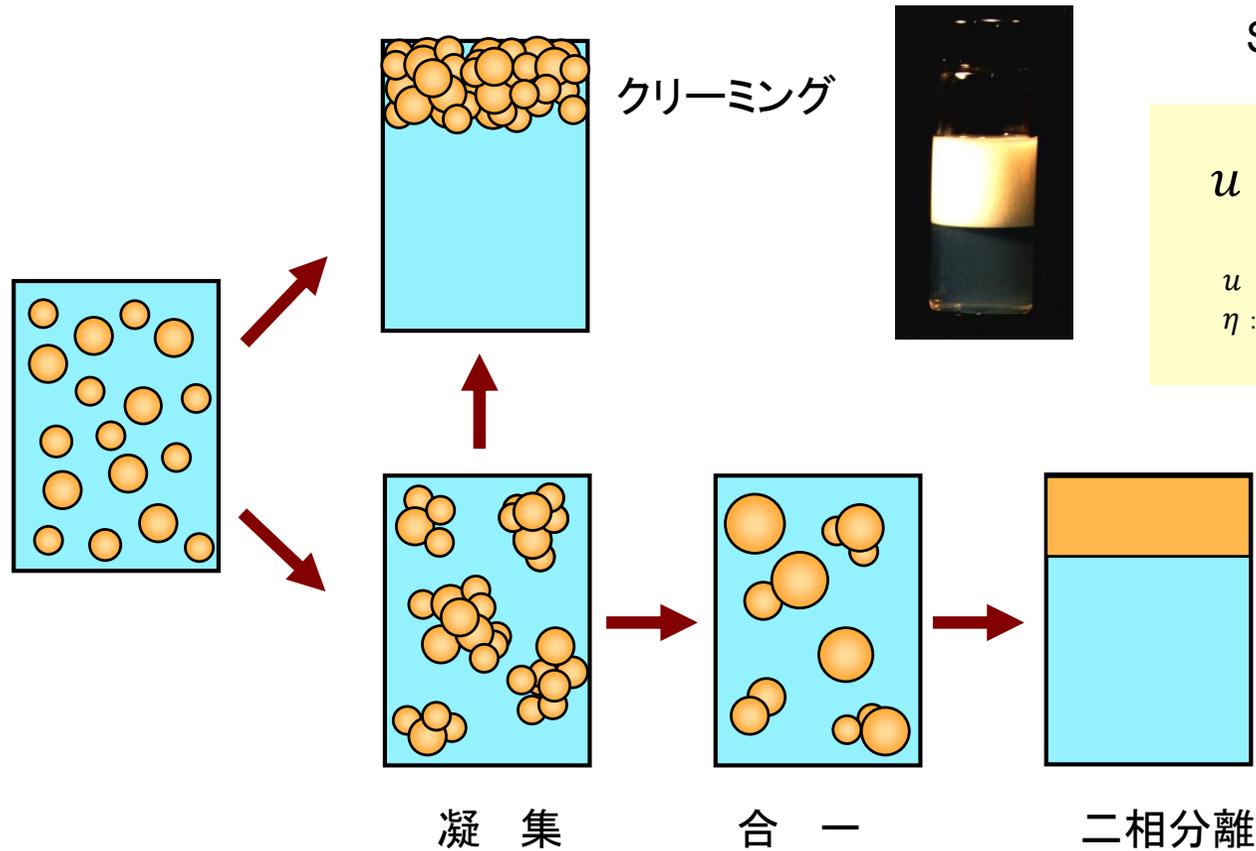
(V:速度、p:圧力、ρ:密度)

- ① 液体が過熱される
- ② 液体が加減圧される



乳化装置(方式)	機構	特性	操作方法	粒子径の目安( $\mu\text{m}$ )
低速回転型	回転子により生じる剪断力により粒子を生成。(プロペラ、パドル、搔取り(アンカー)、プラネタリーなど)	攪拌力、分散力は低いが、系全体を均一に混合しやすい。汎用装置。	バッチ	10~100
高速回転型	攪拌羽根(ローター)を高速回転させ、剪断、衝突、キャビテーションで微粒子を生成・分散させる。(ホモミキサー、楕歯型、ディスパーなど。)	攪拌力、分散力は比較的強く、広い粘度領域に対応可能。乳化に最も広く用いられている。	バッチ/連続	1~100
複合型	低速回転型と高速回転型を組み合わせた複合型。	高速回転型の乳化・分散力と、低速回転型の均一混合しやすさを合わせたもので、化粧品の製造などに広く応用される。	バッチ	1~100
コロイドミル型	2枚のディスク(ローターとステーター)の狭い間隙を通過させるときの剪断力を利用して微粒子を生成させる。	空気の巻き込みと急激な温度上昇に気をつける必要がある。通常、冷却装置が必要。	連続	1~100
高圧ホモジナイザー	高圧ポンプで細い流路(チャンバー)/間隙を通過させる高剪断・衝撃・キャビテーションの作用で微細な粒子を生成させる。	乳化・分散力が高く、微細乳化粒子の生成に適している。予備分散が必要。高粘度系には適さない。	連続	0.02~10
超音波ホモジナイザー	超音波負荷によりキャビテーションを生じさせ、発生する気泡の破壊消滅に伴う衝撃力により乳化・分散を行う。	高圧ホモジナイザー同様、強力な乳化・分散力を発揮する。振動数が適切でないと、乳化破壊を生じることがある。高粘度系には適さない。	バッチ/連続	0.02~10
膜(細孔)式乳化装置	微細な孔径を持つ多孔質膜を通して、乳化剤を溶解した連続相中に分散相を押し出してエマルションを得る方法。	衝突やキャビテーションによらないマイルドな剪断力の機械的乳化法で粒子径がそろったエマルションが得られる。	連続	1~100

# エマルション崩壊のパターン



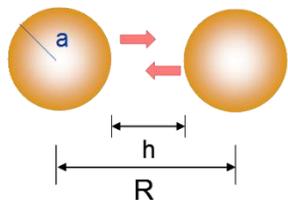
Stokesの沈降式

$$u = \frac{2a^2(\rho_1 - \rho_0)g}{9\eta}$$

$u$  : 沈降速度  $a$  : 粒子半径  $g$  : 重力加速度  
 $\eta$  : 連続相の粘度  $\rho_0, \rho_1$  : 連続相、分散相の密度



Londonの凝集力



$$V_A = -\frac{n^2 \pi^2 \beta}{6} \left\{ \frac{2a^2}{R^2 - 4a^2} + \frac{2a^2}{R^2} + \ln \left( \frac{R^2 - 4a^2}{R^2} \right) \right\}$$

$n$  : 単位体積当たりの分子数  $\beta$  : London定数  
 $a$  : 粒子半径  $R$  : 粒子の中心間距離

# エマルションの安定化理論と手法

## ● クリーミングを抑制するには・・・



連続相の粘度を高める  
内相/外相の比重差を小さくする  
粒子径を小さくする

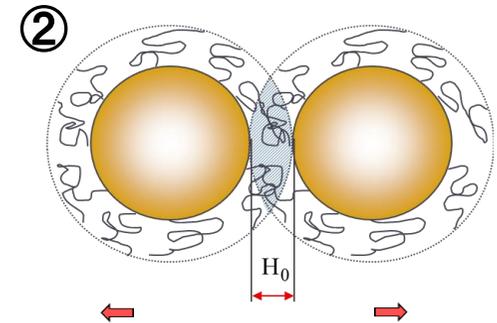
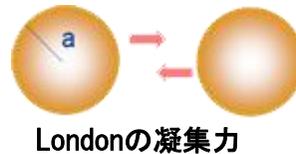
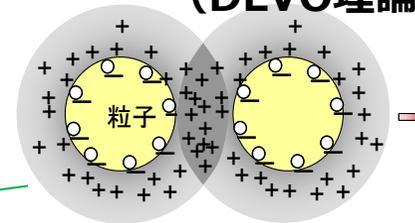
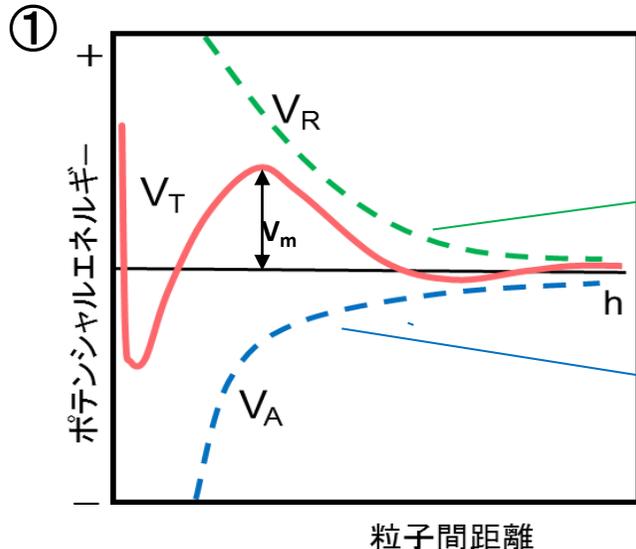
$$u = \frac{2a^2(\rho_1 - \rho_0)g}{9\eta}$$

$u$  : 沈降速度  $a$  : 粒子半径  $g$  : 重力加速度  
 $\eta$  : 連続相の粘度  $\rho_0, \rho_1$  : 連続相、分散相の密度

## ● 凝集を防ぐには・・・



### ① 静電反発力 / ② 吸着膜の立体保護作用 (DLVO理論)

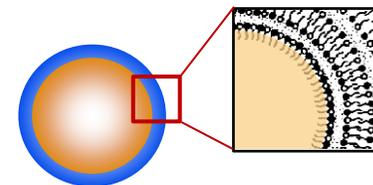


## ● 合一を防ぐには・・・

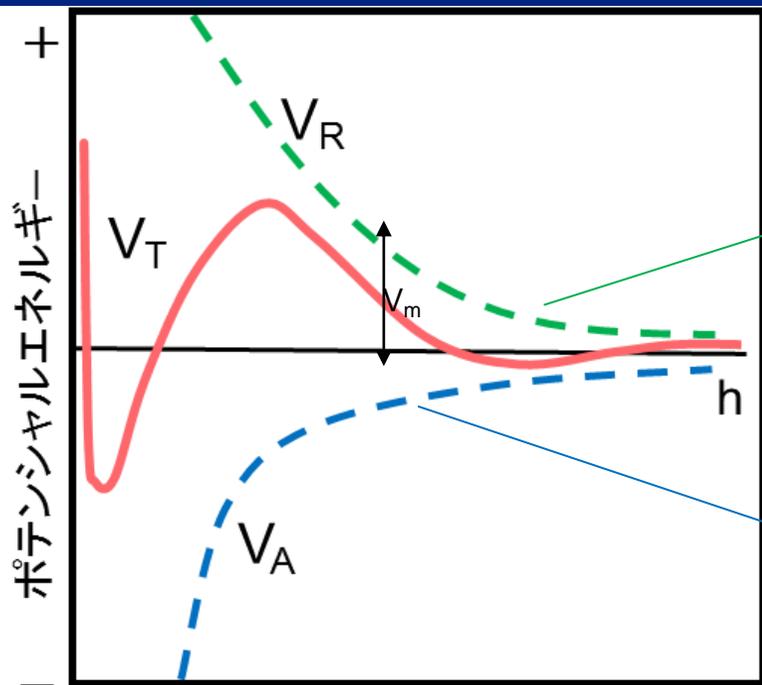


### 界面膜を強くする

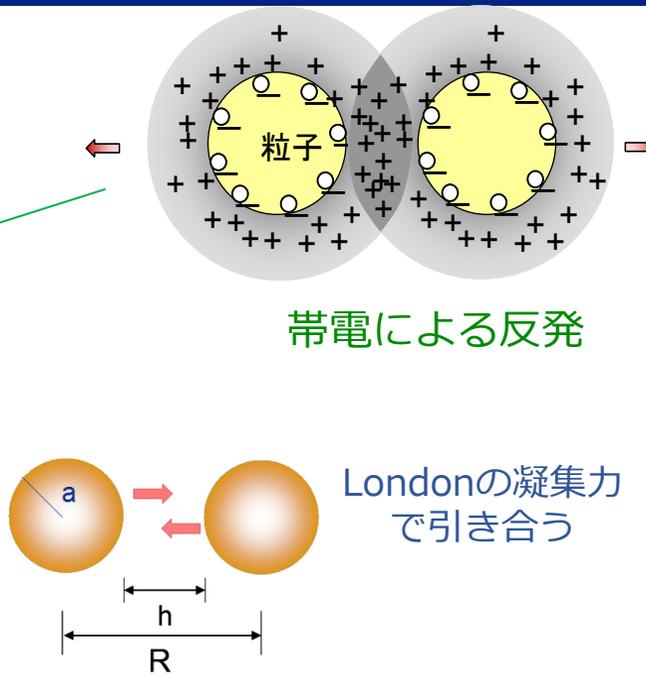
液晶やゲルを形成させる  
→ 高級アルコール/界面活性剤 (後述)



# エマルションの安定化(DLVO理論)



粒子間距離



両者の兼ね合いで安定性が決まる

## DLVO

Derjaguin-Landau (旧ソ連)(1941)  
Verwey-Overbeek (オランダ)(1948)

$$V_T = \frac{\varepsilon a \phi_0^2}{2} \ln(1 + \exp(-\kappa H)) - \frac{aA}{12H}$$

$V_R$  : 斥力ポテンシャル

$V_A$  : 引力ポテンシャル

$\varepsilon$  : 溶媒の誘電率     $a$  : 粒子半径     $\phi_0$  : 粒子表面の電位

$H$  : 2個の球状粒子の最近接表面間距離

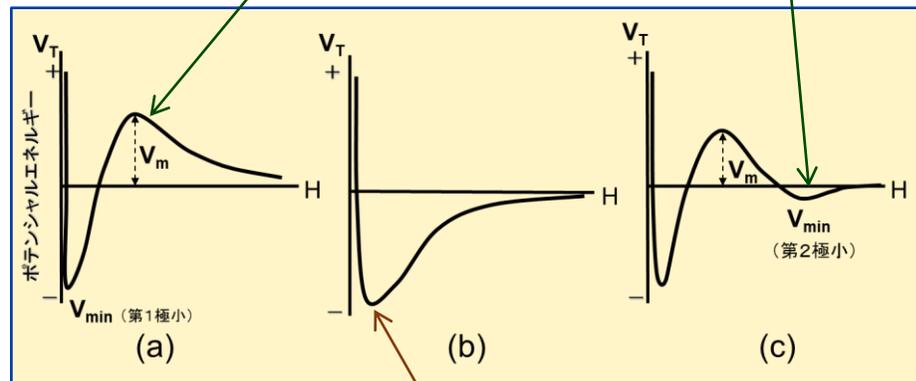
$A$  : Hamaker定数 (通常  $10^{-13}$  erg 程度の値)

$A$  : Hama ker 定数

$$A = n^2 \pi^2 \beta$$

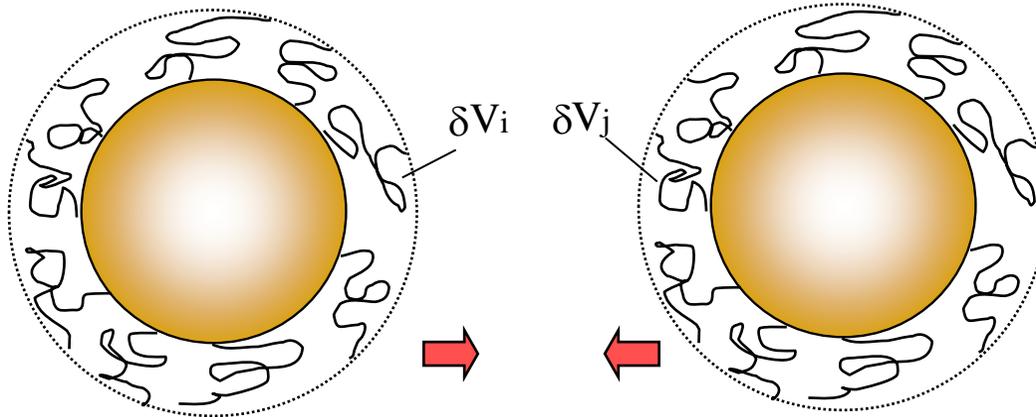
ポテンシャルの障壁で凝集が抑制される

第2極小で軟凝集再分散化能

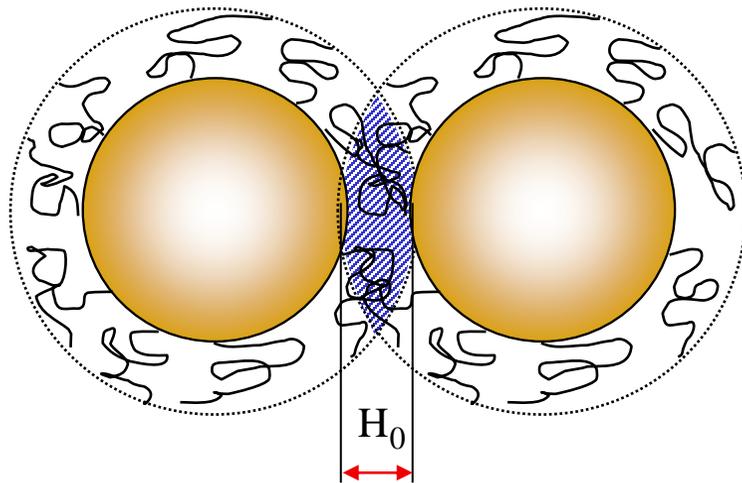


必ず凝集する

# 吸着層の重なりによる立体保護作用



Londonの凝集力  
で引き合う



- ①水の浸入（浸透圧効果）
- ②歪み是正（エントロピー効果）

反発力

$$V_{RS} = -\frac{4\pi C^2}{3V_1 e_2^2} (\phi_1 - x_1) \left( \delta - \frac{H_0}{2} \right)^2 \left( 3a + 2\delta + \frac{H_0}{2} \right)$$

$V_{RS}$ : 立体保護作用による斥力ポテンシャルエネルギー

$H_0$ : 粒子間の距離  $\phi_1$ : エントロピーパラメーター（理想的には1/2）

$x_1$ : 溶媒-界面活性剤相互作用パラメーター  $a$ : 粒子半径

$C$ : 吸着層での界面活性剤濃度  $V_1$ : 溶媒の分子容積

$e_2$ : 界面活性剤の密度

R. H. Ottewill, T. Walker, Kolloid-Z. und Z. Polymere, 227, 108 (1968)

$$V_T = -\frac{4\pi C^2}{3V_1 e_2^2} \left( \frac{1}{2} - x_1 \right) \left( \delta - \frac{H_0}{2} \right)^2 \left( 3a + 2\delta + \frac{H_0}{2} \right) - \frac{a}{12} \cdot \frac{A}{H_0}$$

斥力

引力

## 第1部 乳化・可溶化〈基礎編〉

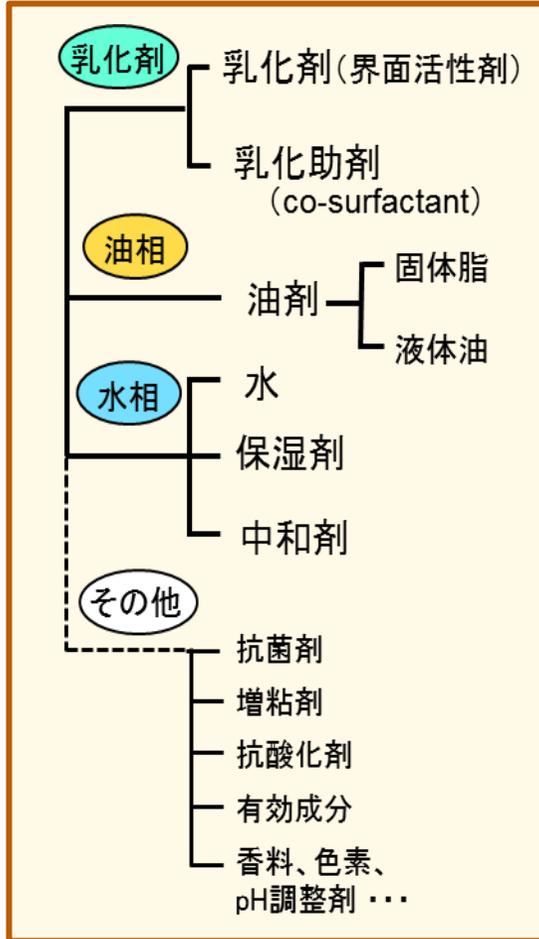
- 1-1 エマルション、マイクロエマルション、ナノエマルションとは？
- 1-2 マクロ～ナノエマルションの観察と定量測定の実際
- 1-3 エマルションの一般的な調製法と各種乳化装置
- 1-4 乳化安定化の定番技術（乳化安定化理論）
- 1-5 実用系のエマルション状態と各種トラブル解決法  
（実用系での落とし穴）
- 1-6 乳化、可溶化のための界面活性剤の基礎知識と使い方
  - ・ 特異な溶解挙動 ・ クラフト点 ・ 会合体（ミセル、液晶、 $\alpha$ ゲル）
  - ・ 可溶化と界面活性剤 ・ HLBと乳化条件設定

# 実用系は複雑・・・不安定化も一味違う！

理論(凝集、合一、クリーミング)  
とは異なる不安定化

- ・粘度低下、結晶化、ゲル化、不均一化
- ・低温の方が分離（高温加速試験が通用しない！）
- ・乳化状態は変化無くとも、固化（容器から出ない！）

実用系の例（化粧品エマルジョン）

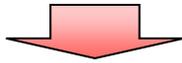


成分		代表的な原料
乳化剤 (界面活性剤)	乳化剤	POEソルビタン脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POE硬化ひまし油、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ジメチルシロキサン・メチル(POE)シロキサン・メチル(POP)シロキサン共重合体、脂肪酸石けん、POEアルキルエーテルリン酸塩 など
	油成分	炭化水素：スクワラン、流動パラフィン、 $\alpha$ -オレフィンオリゴマー 油脂：オリーブ油、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル、アーモンド油、など エステル油：ホホバ油、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソオクタン酸セチル、パルミチン酸イソプロピル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、テトライソステアリン酸ペンタエリスリット、イソノナン酸イソトリデシル など シリコーン油：メチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン
水性成分	水	精製水
	保湿剤	グリセリン、1,3ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、マルチトール など
	アルコール	エタノール
増粘剤 (粘液質)		カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、クインスードガム、ペクチン、ビーガム、アルギン酸塩、セルロース誘導体 など
その他	抗菌剤 増粘剤 酸化防止剤	メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、dl- $\alpha$ -トコフェロール
		色素、香料 など

相転移と結晶型変化、容器と内容物、処方中の成分同士の相互作用・・・

# 実用系における不安定化と課題

- 理論(凝集、合一、クリーミング)とは異なる不安定化



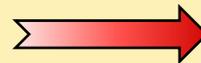
- ・粘度低下、結晶化、ゲル化、不均一化
- ・低温の方が分離（高温加速試験が通用しない！）
- ・乳化状態は変化無くとも、固化（容器から出ない！）

分離、ゲル化、流動化、結晶析出、おり発生 etc

- 『定番トラブル』は何故無くならないのか？

人には言えない、残せない  
褒められない  
解決したら…即終了  
疲弊している

知っていたら…



防げたかな…？  
動揺は小さかったはず  
即、手も打てた

- 乳化安定性の予測と加速法は？

- ・外観では判らない微小な変化を機械的測定で追跡  
↳電位、粒子径とその分布、透過度、レオロジー特性変化…
- ・長期安定性の加速試験  
(負荷をかけ強制的に不安定化を促進)

あるにはあるが…  
実態との合致は？

- 実用環境の注視が不可欠（ワンパターンはいけない）

- ・どのように置かれどのように使われているか（実際の環境履歴）
- ・使用途上の状態変化、容器適合性（最終容器/材質で確認）

# 実用系における不安定化と事例

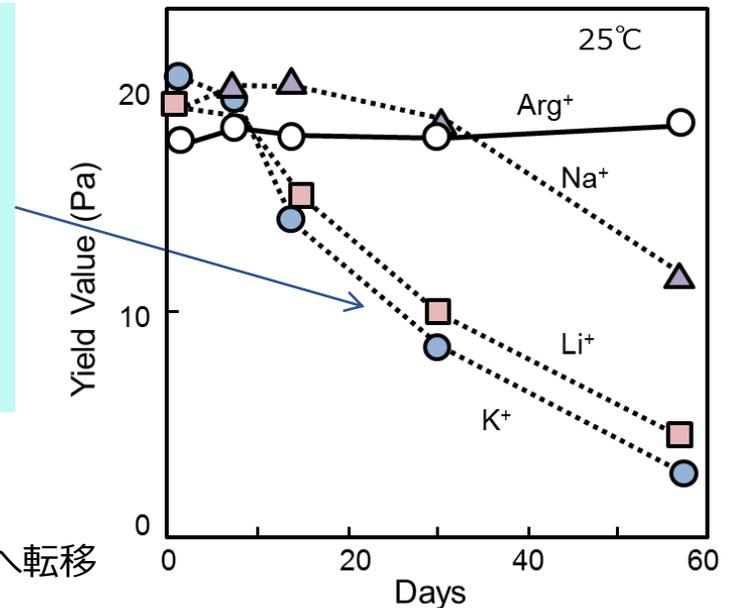
<事例1> クリーム粘度が徐々に低下したり、外観が劣化（ツブ生成）



O/W クリーム状態の経時変化

連続相に形成されたゲルネットワーク構造(結晶構造)が変化

準安定  $\alpha$  結晶  $\rightarrow$  安定な  $\beta$ 、 $\gamma$  結晶へ転移



<事例2> 室温、高温は安定なのに・・・、低温で分離した

高温保存は唯一の加速試験なの・・・？

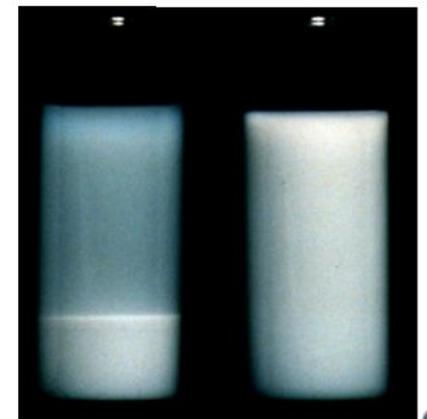
微細乳化粒子のブラウン運動で安定化した低粘度エマルション



低温で運動性低下

表面電位を打ち消す塩などで凝集することも

低温 室温～高温



# 実用系における不安定化と事例

## <事例3> わずかな添加物によって安定性が低下する

### A) 無機塩の添加

- a)炭素数の比較的短いイオン性界面活性剤からなるO/Wエマルジョンに、無機塩を加えると、乳化破壊する。炭素数の長い場合は転相することがある。
- b)アルカリ石けんで乳化したO/WにCaCl<sub>2</sub>,MgCl<sub>2</sub>などの多価カチオンを加えると、石けんが水不溶性の金属石けんとなって乳化能を失い、エマルジョンが破壊する。
- c)イオン性活性剤で乳化したO/Wエマルジョンは、多原子価の反対イオンを含む塩(Fe<sub>2</sub>+(FeCl<sub>2</sub>), Al<sup>3+</sup>(Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)等)を加えると電気二重相を圧縮したり、ゼータ電位を減らしてエマルジョン粒子間の反発力を現象させる。その結果、エマルジョンの凝集、合一を促進する。

### B)酸の添加

アルカリ石けんを乳化剤とするエマルジョンに酸を添加すると、乳化剤が分解して脂肪酸となり乳化能を失い、エマルジョンが破壊する。

### C)良溶媒の添加

分散媒、分散相の両相をともに溶かすような溶媒（エタノールなどの低級アルコール）を添加すると、エマルジョンは破壊して油・水両相が均一になる。

### D)界面配向性物質の添加

両親媒性脂質など、油/水界面に配向する物質を配合すると、微量でも界面膜の状態に影響をおよぼし、不安定化を引き起こすことがある。

# 実用系における不安定化と事例

## <事例4> 高分子界面活性剤、増粘剤を用いた系で注意したいこと

### A) 無機塩、金属酸化物の添加

- ・イオン性の水溶性高分子誘導体で乳化、増粘させたエマルションは、無機塩や金属酸化物 (TiO<sub>2</sub>やZnO) が存在すると、収縮、凝集し粘度低下、乳化破壊が生じる。

→ キレート剤の添加

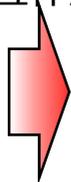
### B) 露光

- ・高分子乳化剤や増粘剤で乳化・安定化させたO/Wエマルションは、露光により高分子が切断され、低粘度化する。

→ 遮蔽容器、UV吸収剤の添加

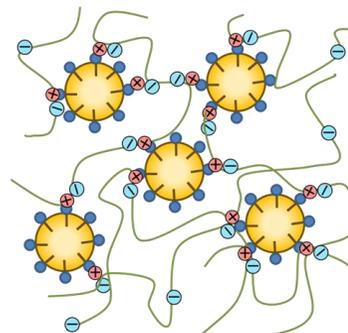
### C) 乳化粒子中の酸、塩基点とイオン性増粘剤との相互作用

- ・イオン性高分子で増粘した系の中では、乳化粒子表面に酸、塩基点が存在すると、高分子中の電荷と相互作用し、凝集、架橋、増粘・ゲル化などが生じることがある。



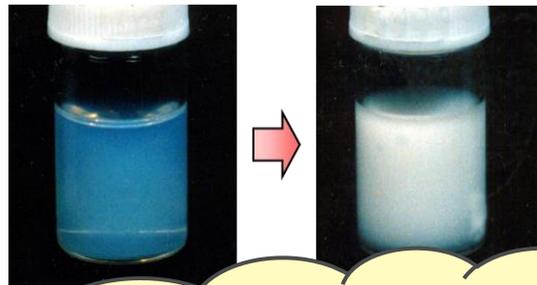
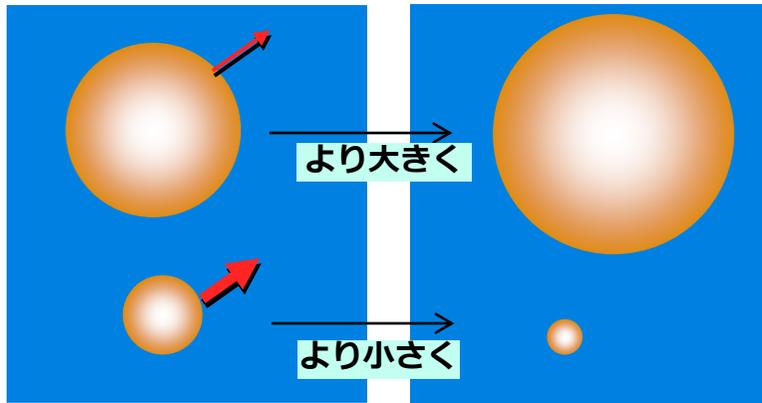
乳化状態の変化は無いが、系の粘性が徐々に変化

- ・ **界面に配向する両親媒性分子は要注意**



# 実用系における不安定化と事例

## <事例5> 透明ナノエマルジョン安定性の課題：経時変化で濁りが生じる オストワルドライピングによる大粒径化



粒子間曲率の差から**Kelvin則**  
で示される溶解度差が生じ、  
**分子拡散**により大粒径化

$$C_r = C_\infty \exp\left(\frac{2\gamma V_m}{rRT}\right)$$

$C_r$  : 半径  $r$  の液滴の溶解度

$C_\infty$  : 半径  $\infty$  の液滴の溶解度

$\gamma$  : 油/水界面張力

$R$  : 気体定数

$V_m$  : 分散相のモル容積

$T$  : 絶対温度

$r$  : 液滴の半径

《近似式》

$$C_r \approx C_\infty \left(1 + \frac{2\gamma V_m}{rRT}\right) = C_\infty \left(1 + \frac{\alpha}{r}\right)$$

$$\alpha = 2\gamma V_m / RT$$

$\alpha$  : 長さの単位で、約1nmのオーダー

→ 1  $\mu\text{m}$ の粒子では、溶解度差はわずか0.1%だが・・・  
ナノオーダーに近づくと影響大



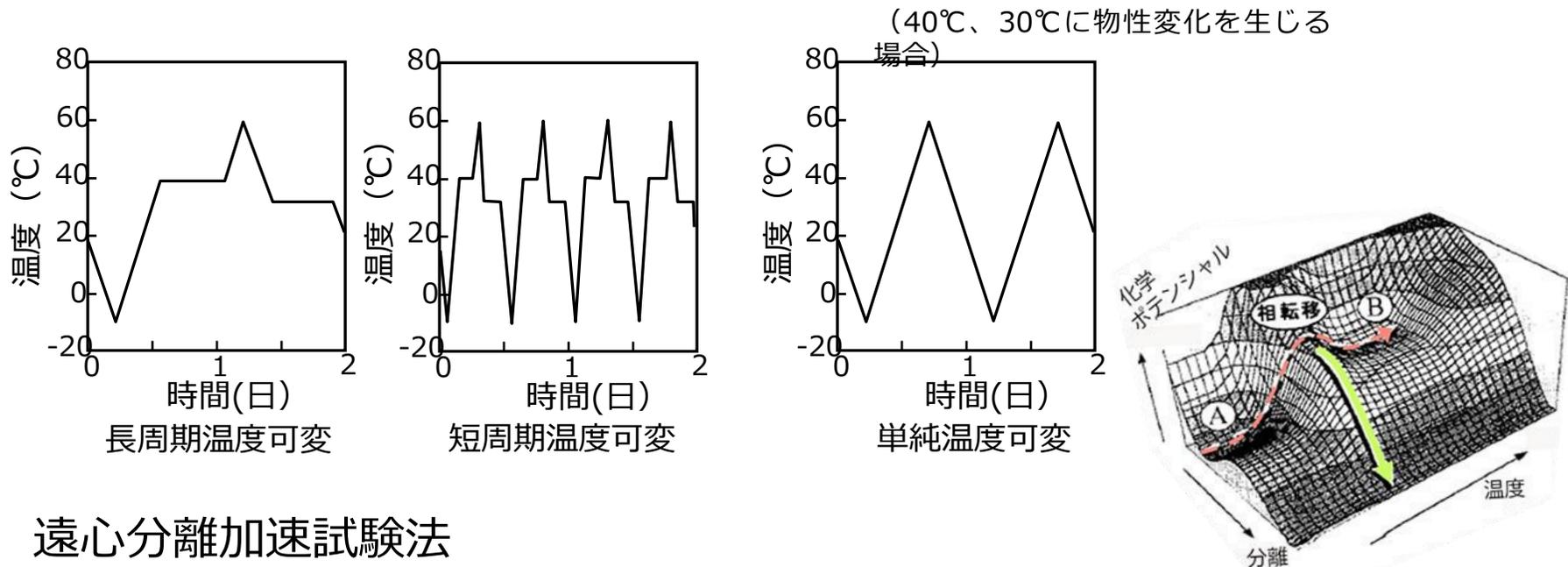
解決法はナノエマルジョンのところで

# エマルション安定性加速試験法

## ● 温度耐性加速試験法

加速方法： 1) 高温加速試験 2) 低温加速試験 3) 高温－低温サイクル試験  
4) 凍結－融解試験

※保存温度、保存時間はエマルションの組成や製造方法に応じて設定



## ● 遠心分離加速試験法

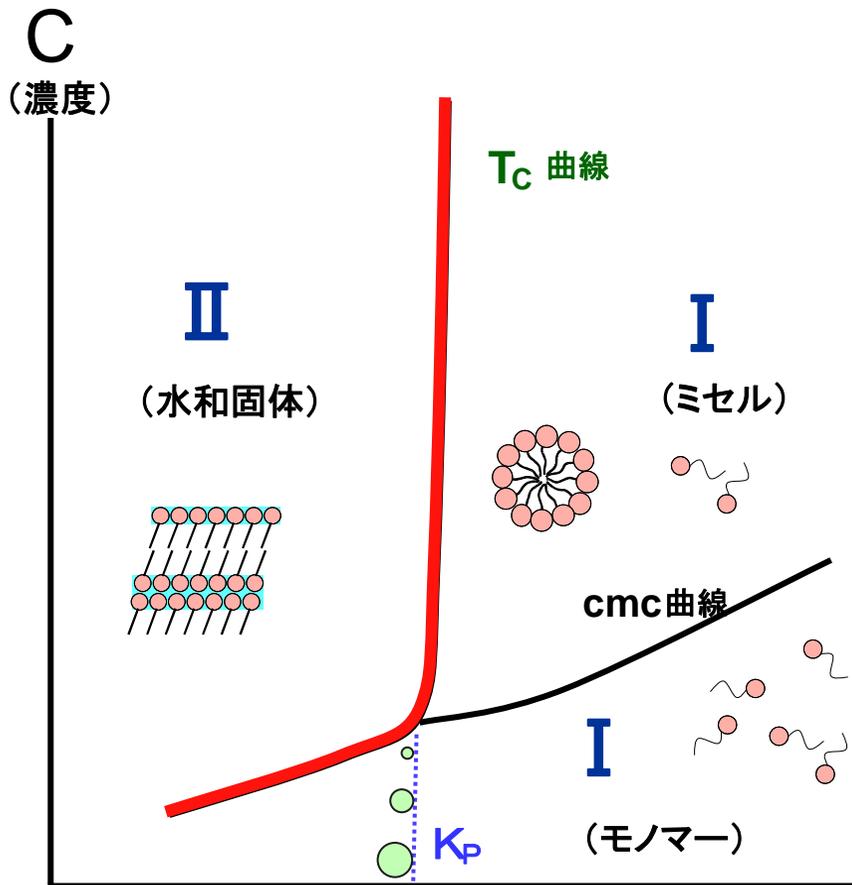
すでに油相あるいは水相が分離を始めている試料や粘度が高いために分離相が現れてこない場合に用いる。

※安定なエマルションでも連続相との間の比重差が大きいと分離相が現れる場合がある。

## 第1部 乳化・可溶化〈基礎編〉

- 1-1 エマルション、マイクロエマルション、ナノエマルションとは？
- 1-2 マクロ～ナノエマルションの観察と定量測定の実際
- 1-3 エマルションの一般的な調製法と各種乳化装置
- 1-4 乳化安定化の定番技術（乳化安定化理論）
- 1-5 実用系のエマルション状態と各種トラブル解決法  
(実用系での落とし穴)
- 1-6 乳化、可溶化のための界面活性剤の基礎知識と使い方
  - ・ 特異な溶解挙動 ・ クラフト点 ・ 会合体 (ミセル、液晶、 $\alpha$ ゲル)
  - ・ 可溶化と界面活性剤 ・ HLBと乳化条件設定

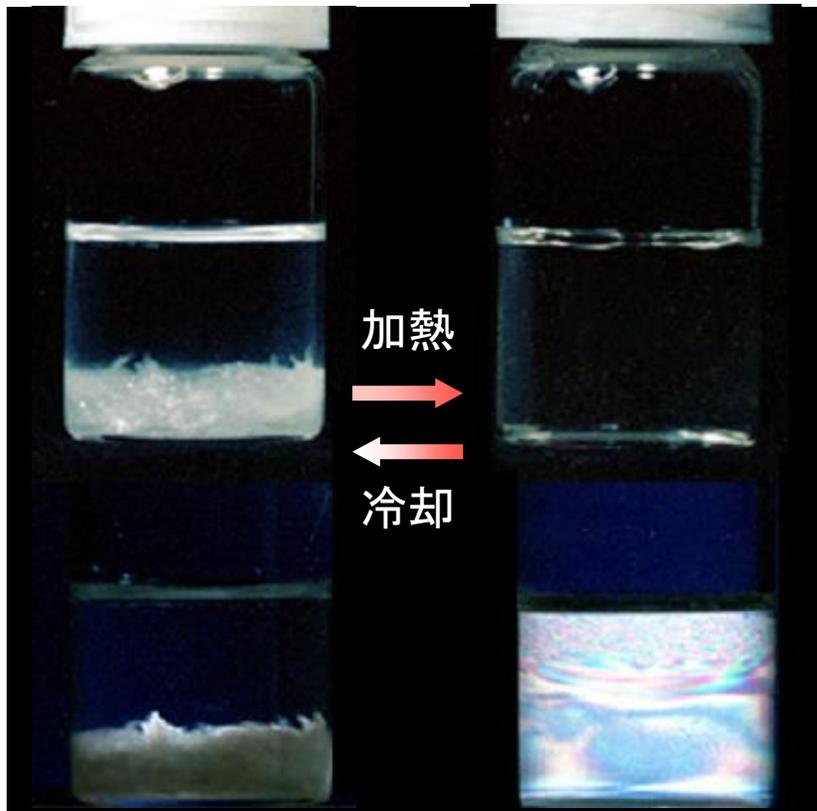
# 両親媒性分子の溶解挙動と会合体形成



**Krafft 点以上では、界面活性剤は  
いくらでも溶ける!**

	溶存状態	充填パラメーター	会合構造	構造
親水性 ↑	ミセル	$v/al \leq 1/3$		球状
		$1/3 < v/la \leq 1/2$		棒状
↓ 親油性	液晶	$v/al \leq 1/3$		キュービック
		$1/3 < v/la \leq 1/2$		ヘキサゴナル
		$1/2 < v/al \leq 1$		キュービック
		$v/al \approx 1$		ラメラ
		$1 \leq v/al$		キュービック
		$1 < v/al$		逆ヘキサゴナル
	逆ミセル	$1 < v/al$		球状

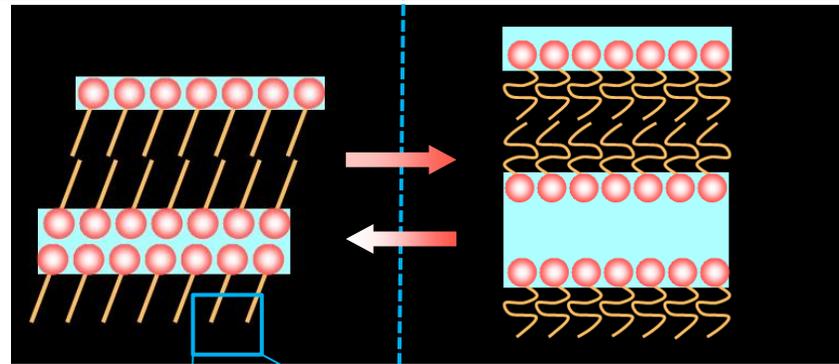
# 水和結晶をクラフト点( $T_C$ )以上に加熱、冷却すると...



加熱  
冷却

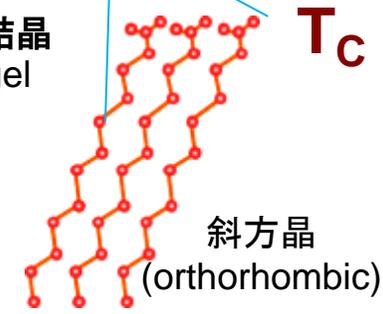
結晶  
(コアゲル)

液晶



水和結晶  
Coagel

液晶  
Liquid crystal



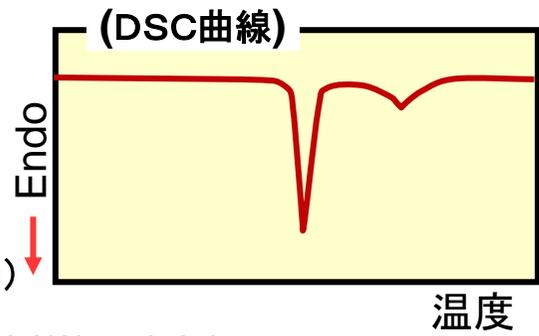
$T_C$

相転移は  
可逆的

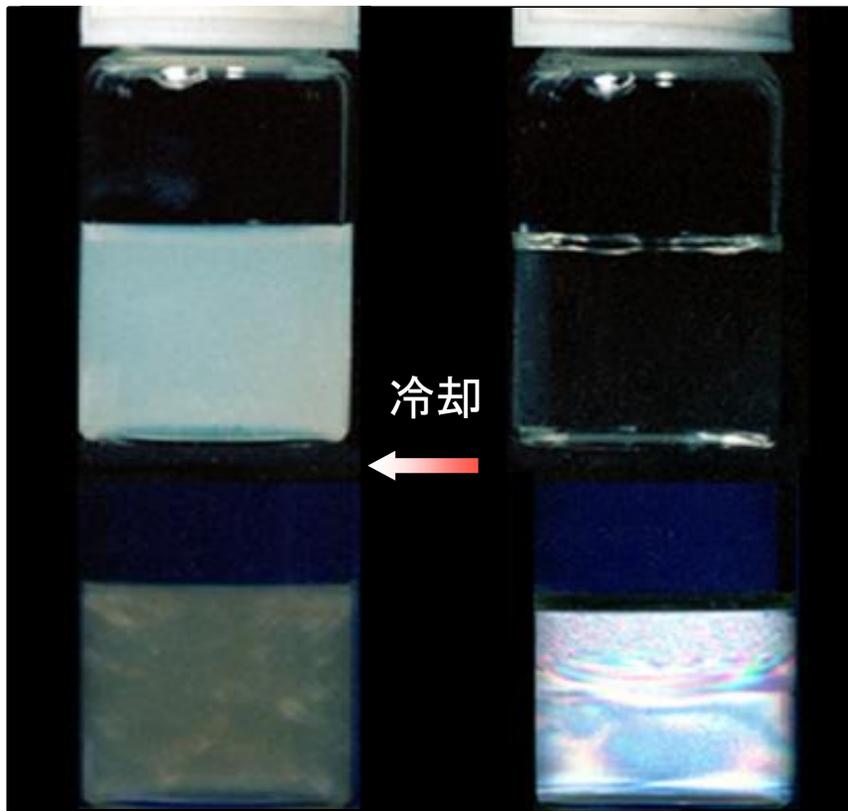


補足

$T_C$ : 水和疎水鎖の融点  
(クラフト点、ゲル-液晶転移点とも言う)

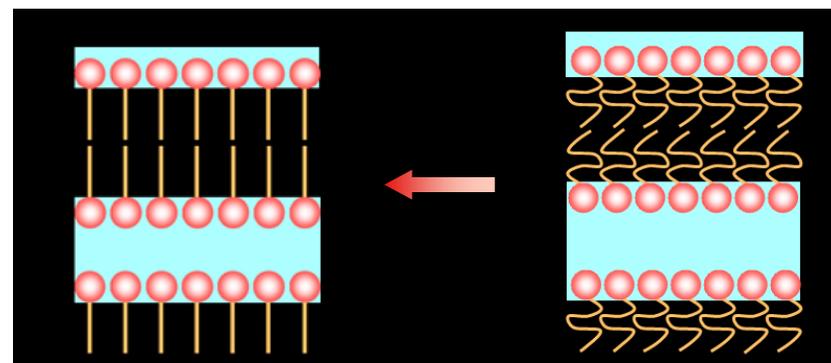


# 液晶をクラフト点( $T_C$ )以下に冷却すると、まれに...



**α-Gel**

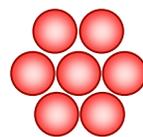
**液晶**



αゲル

$T_C$

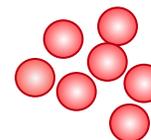
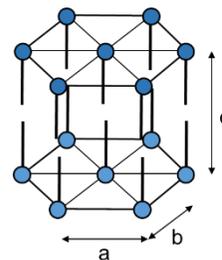
液晶  
Liquid crystal



固定



回転



流動

**補足**

両者とも親水部に多量の水を保持する

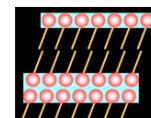
・α-ゲル：結晶

・液晶：液体/固体の中間状態 (疎水鎖は液体状態)



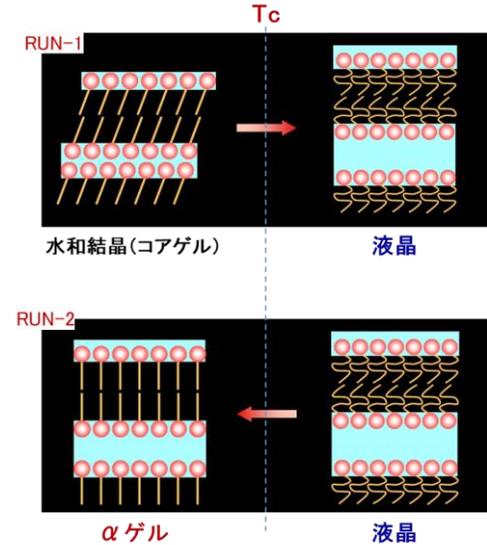
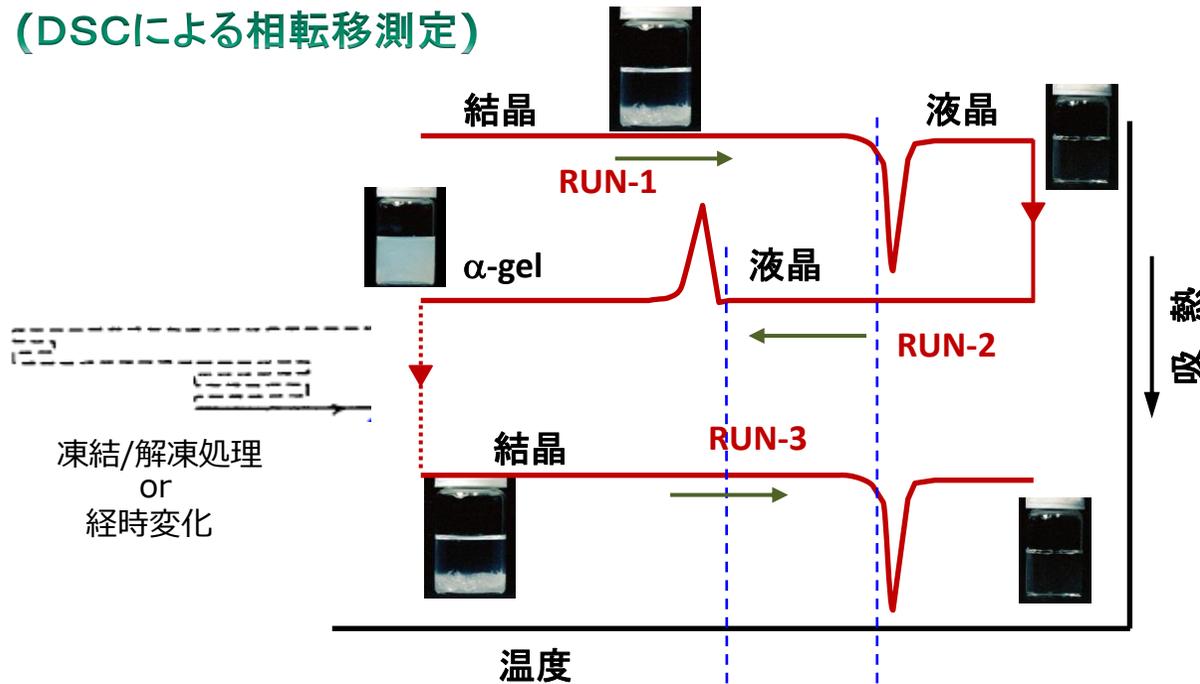
**α-gel は通常準安定!** : 時間の経過とともに水和結晶と水に変化

(c) 2020 NIKKOL GROUP All Rights Reserved.

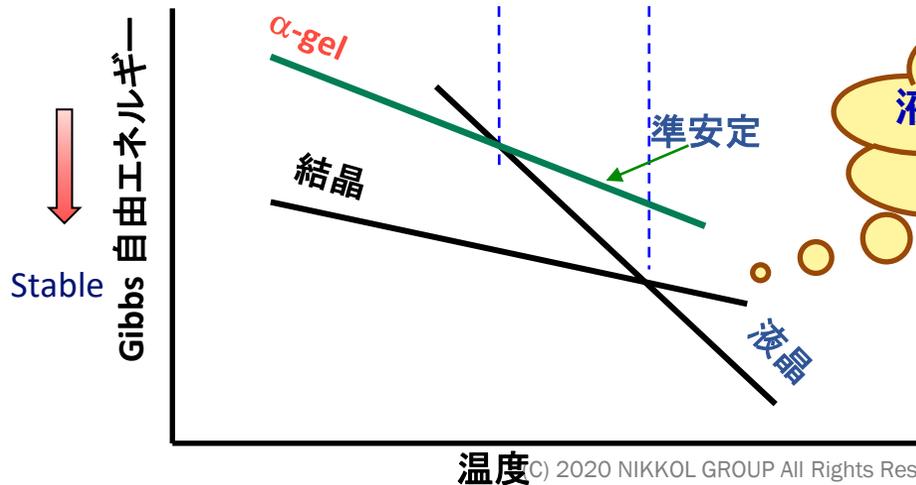


CoagelOL GROUP

(DSCによる相転移測定)

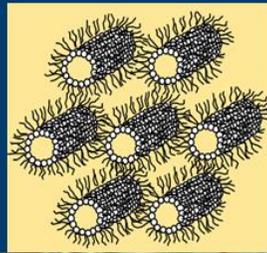
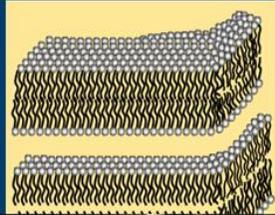
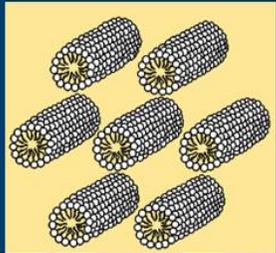


ギブズエネルギー～温度曲線の相対的模式図

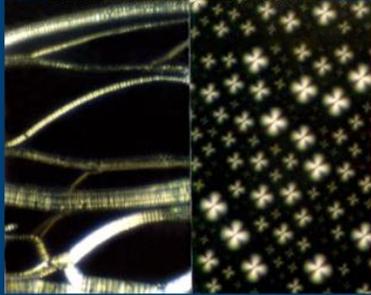


液晶を冷却するとαゲルとなるが・・・  
経時変化/熱処理で結晶と水に

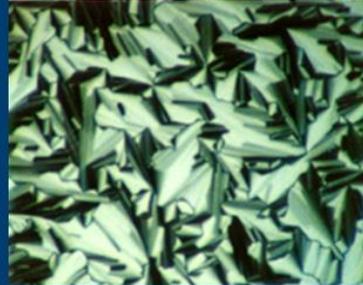
# リオトロピック液晶の偏光顕微鏡組織像



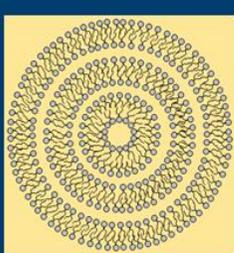
ヘキサゴナル



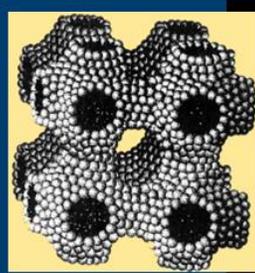
ラメラ



逆ヘキサゴナル

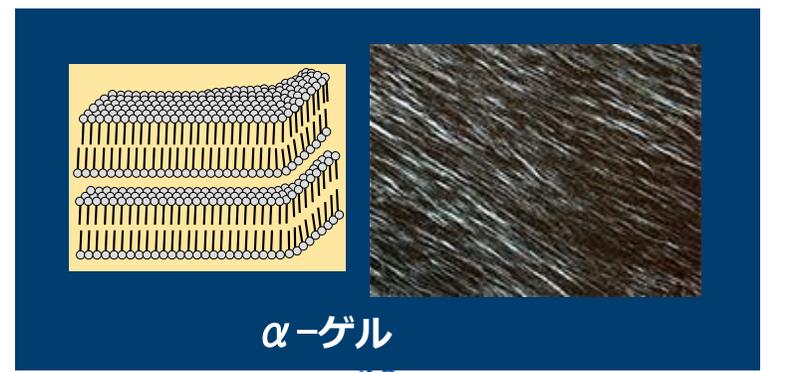
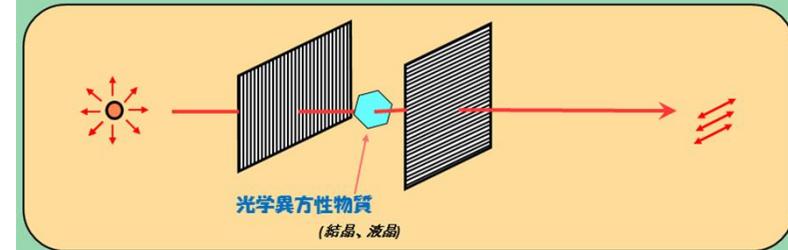
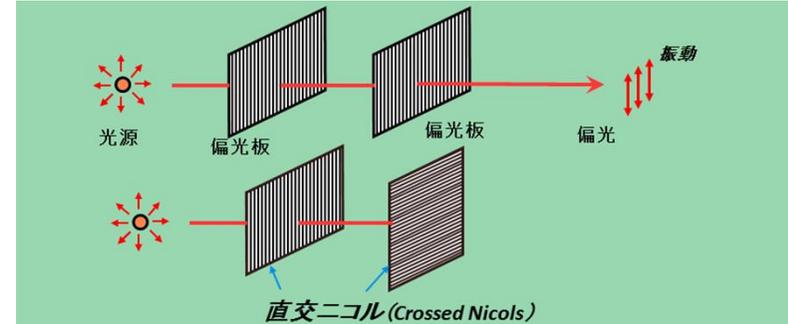


コンセントリックラメラ

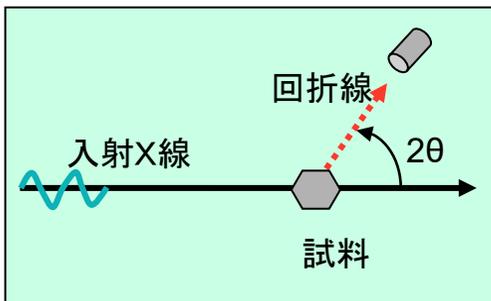


キュービック

液晶は無限会合体。  
構造は偏光顕微鏡の組織像  
から推定できる。



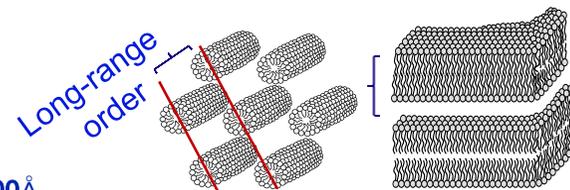
Braggの式  $2d \sin \theta = n \lambda$   
 ・散乱角  $\theta$  から面間隔が求まる



$\theta \leq 5 \sim 10^\circ$  : 小角  
(SAXS)

→ 長い距離の情報

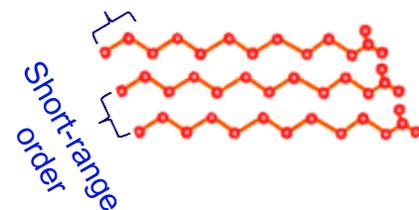
数10~数100Å



$\theta \geq 5 \sim 10^\circ$  : 広角  
(WAXS)

→ 短い距離の情報

数Å

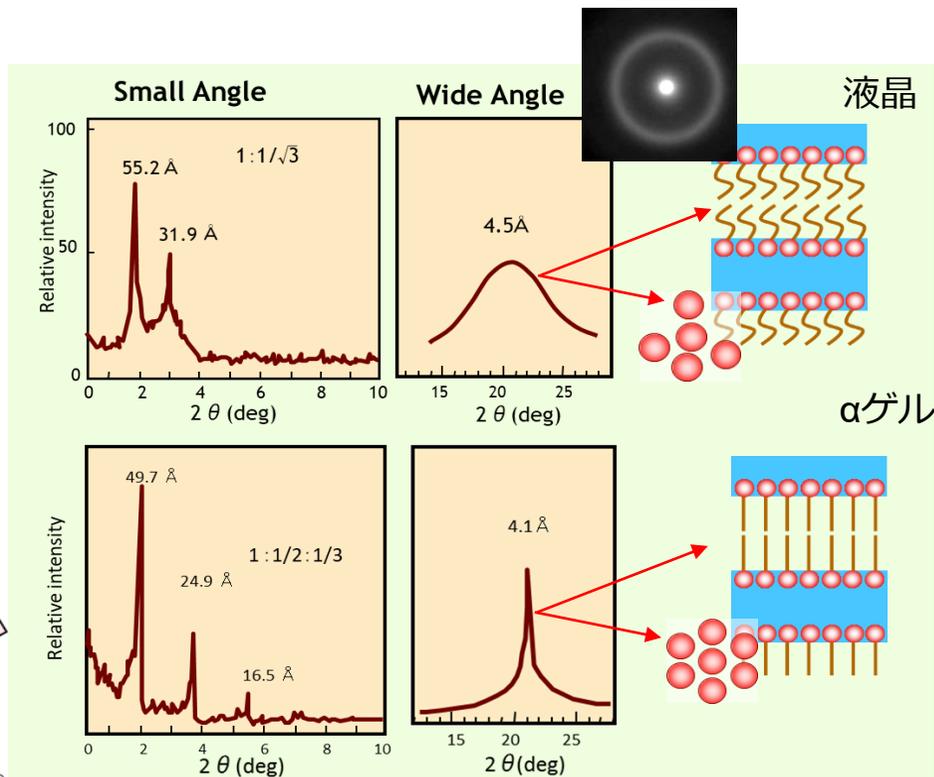
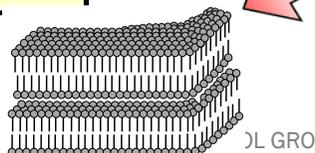


液晶は様々な構造を形成

Structure	Model	Bragg distance
Hexagonal		$1:1/\sqrt{3}:1/\sqrt{4}:1/\sqrt{7}$
Cubic		$1:\sqrt{3}/4:\sqrt{3}/8:\sqrt{3}/11$
Lamellar		$1:1/2:1/3:1/4$
Reversed Hexagonal		$1:1/\sqrt{3}:1/\sqrt{4}:1/\sqrt{7}$

$1:1/2:1/3:1/4 \dots$

$\alpha$ -gel はラメラのみ



## 1-6 乳化、可溶化のための界面活性剤の基礎知識と使い方

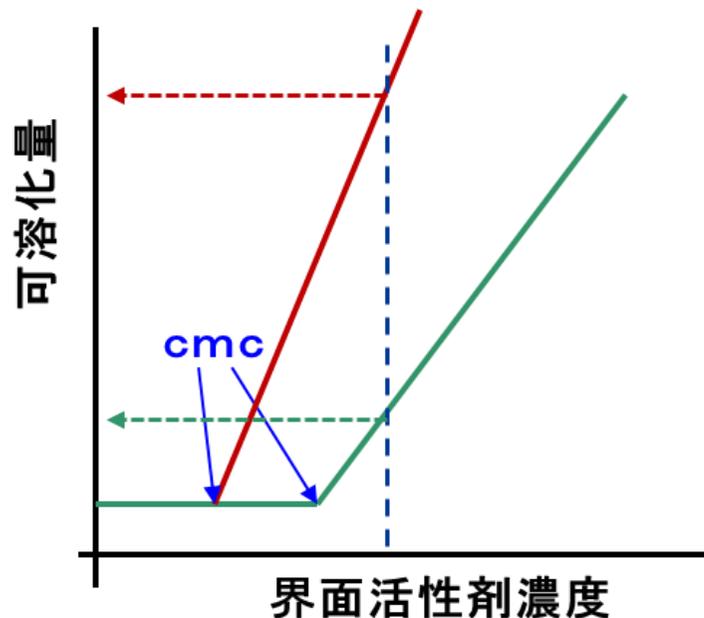
- ・ 特異な溶解挙動
- ・ クラフト点
- ・ 会合体 (ミセル、液晶、 $\alpha$ ゲル)
- ・ 可溶化と界面活性剤
- ・ HLBと乳化条件設定

# 可溶化とは

被可溶化物(油)が、ミセルやベシクルなどの界面活性剤の会合体中に溶解したり吸着することで、水と混合する現象



油は、水と同じ相に存在するので、**熱力学的に安定**(分離しない)油が水中に分散している乳化とは異なる



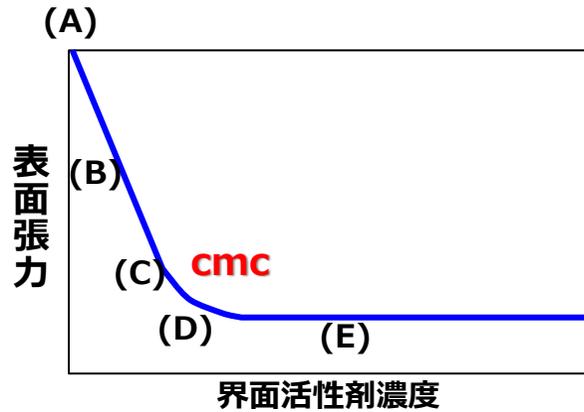
界面活性剤のcmc以上で、油の可溶化量は、界面活性剤の濃度に依存して、ほぼ直線的に増加する



## 可溶化能の高い界面活性剤とは…

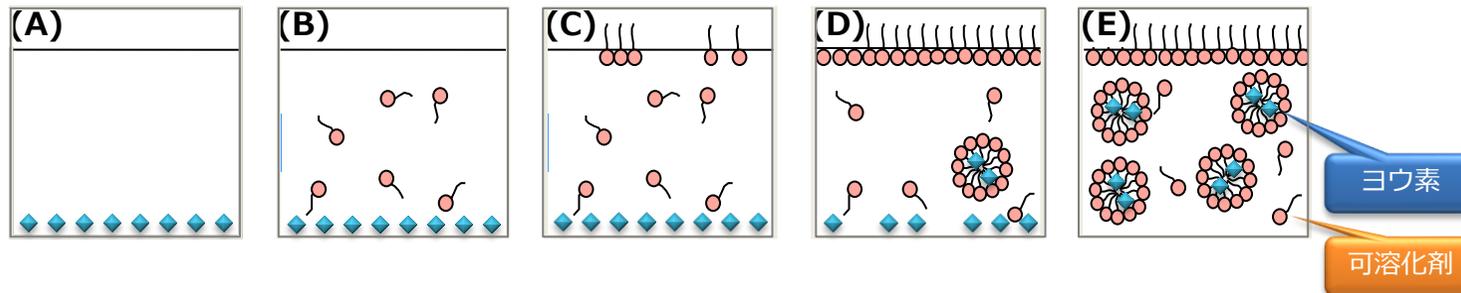
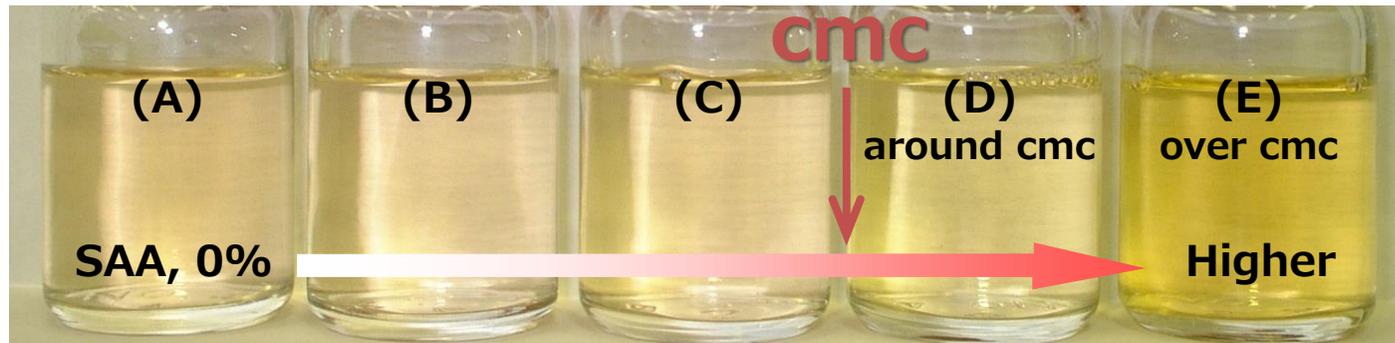
- cmcが小さい
- 大きなミセルを形成する(入れ物を大きくする)
- 構造中に油を溶解する部分を多く持っている

# 界面活性剤による可溶化



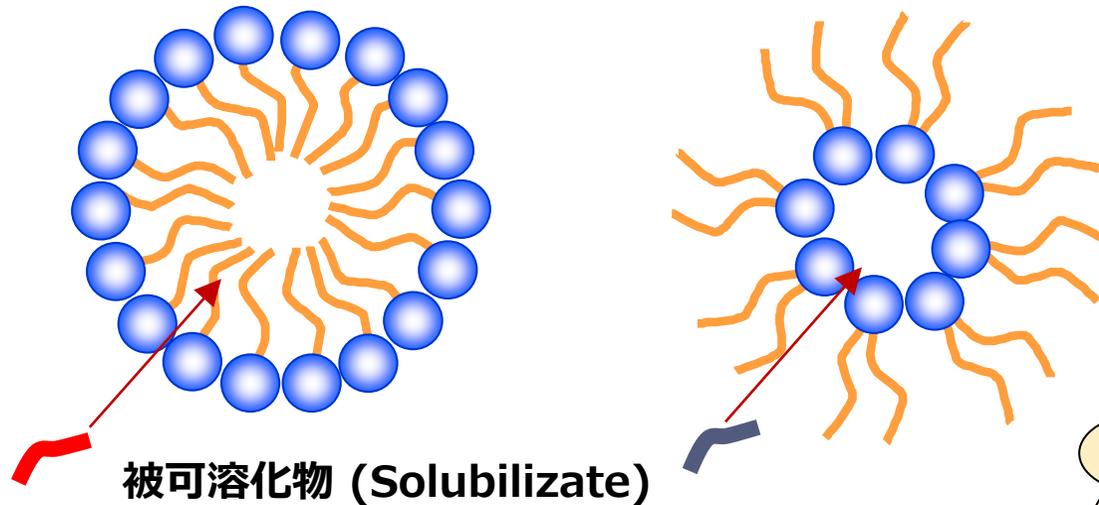
可溶化力の高い界面活性剤とは

- ✓ cmcが小さい
- ✓ 大きなミセルを形成する
- ✓ 油との親和性が高い



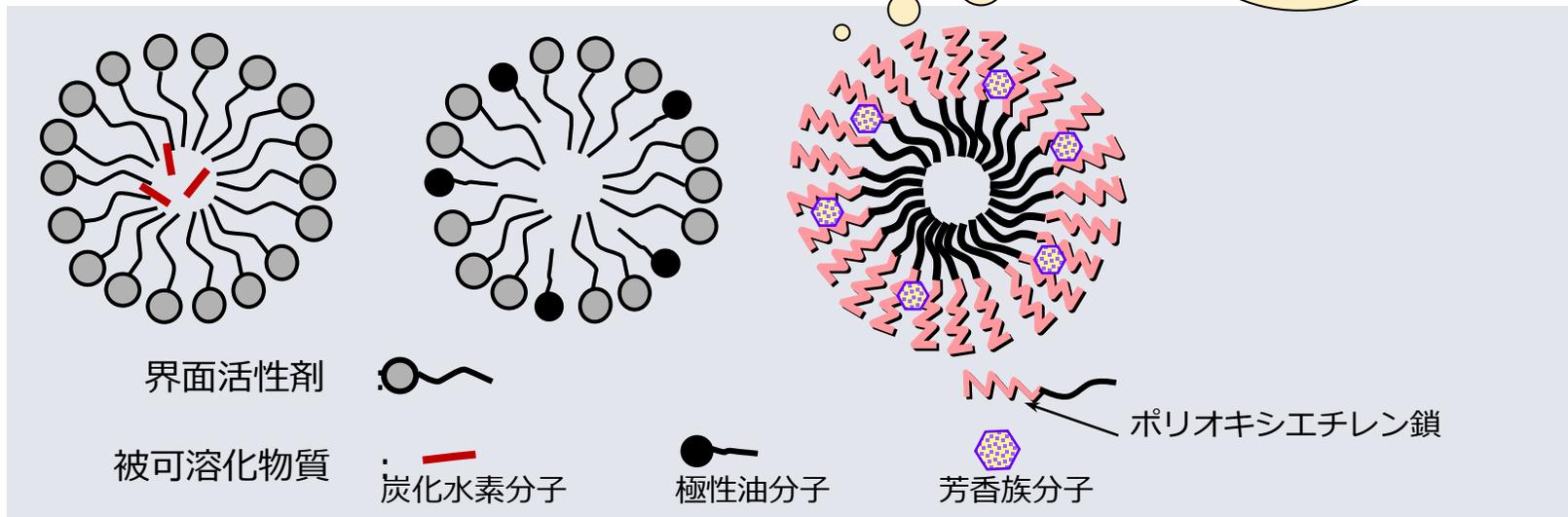
# 被可溶化物質と可溶化の状態

- 媒質に不溶性の物質をミセル（逆ミセル）中に溶解させる



【熱力学的な安定な平衡系】

被可溶化物により…  
可溶化部位は異なる



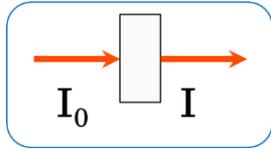
# 可溶化能の解析

一定量の界面活性剤水溶液

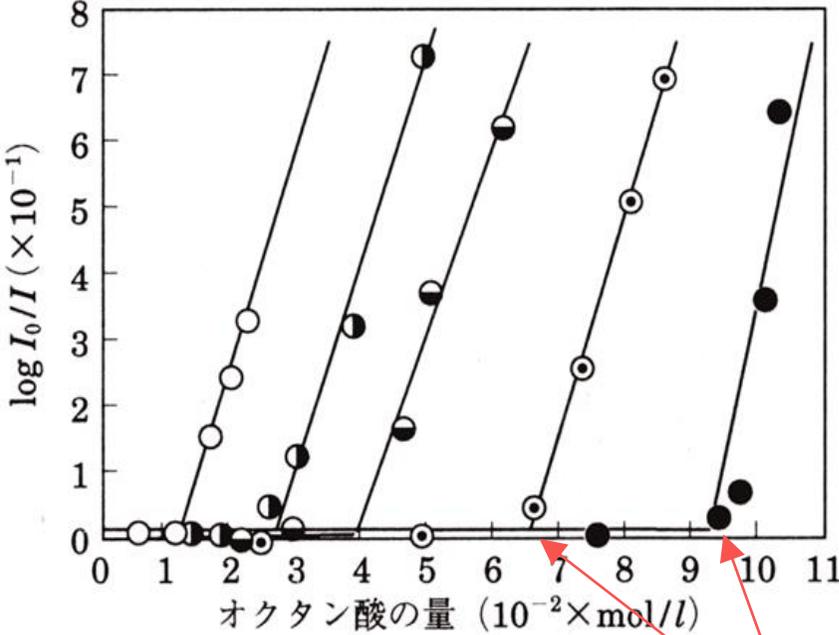
被可溶化物質を添加

一定時間静置

濁度を測定



(濁度計、吸光光度計)



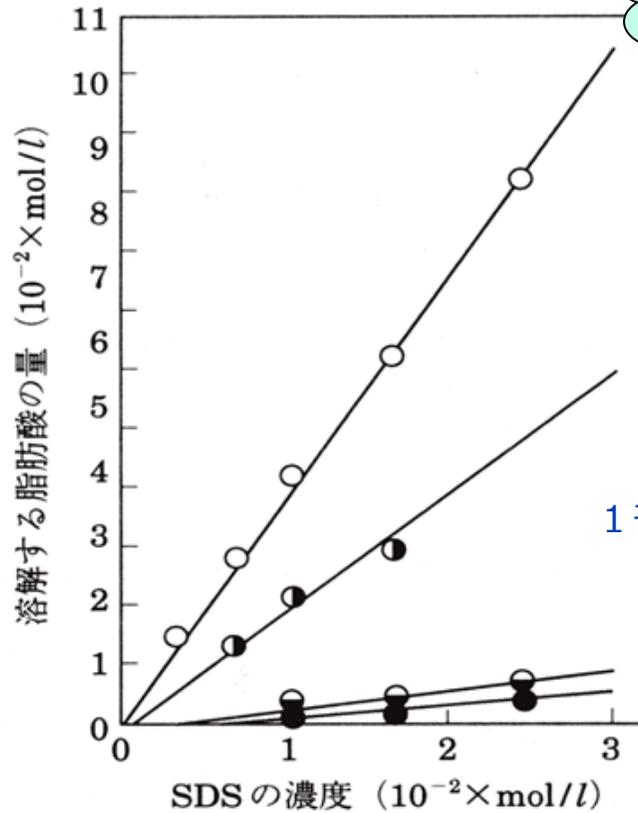
様々な濃度の被可溶化物質

○ ● ◐ ● ●

可溶化剤：SDS  
被可溶化物質：オクタン酸

最大可溶化量

## 可溶化能の指標



最大可溶化量を界面活性剤濃度に対してプロット

【傾き】

1モルあたりに可溶化される被可溶化物質のモル数

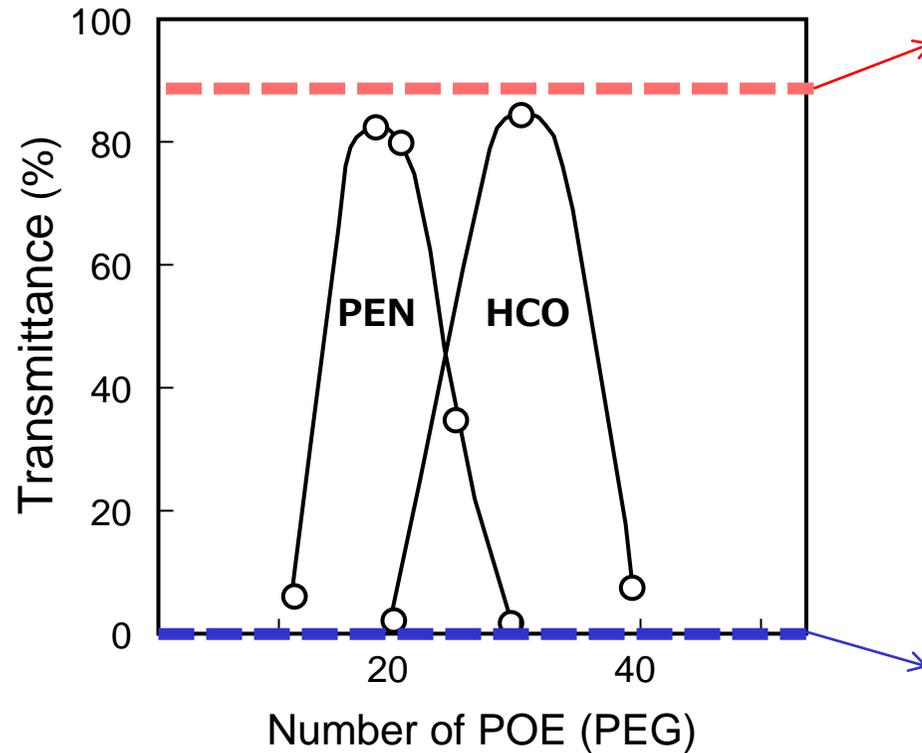
被可溶化物質

○ オクタン酸, ● デカン酸,  
● ドデカン酸, ● テトラデカン酸,

# 界面活性剤による可溶化

## EO付加モル数と透過率の関係

(Limonene Solubilization aq. @ 400nm)

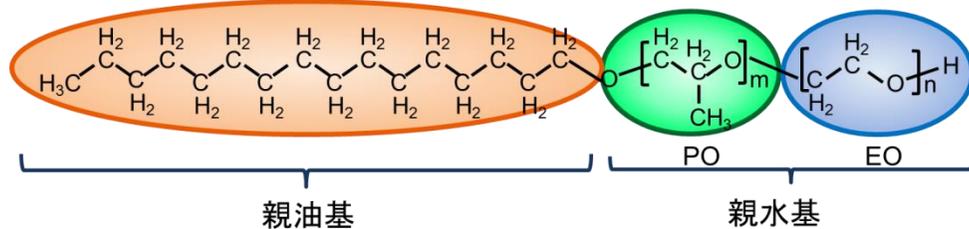


PEN : POE POP Decyltetradecyl ether, HCO : PEG Hydrogenated Caster Oil

# 可溶化に適した界面活性剤は・・・

## 可溶化力の高い界面活性剤とは？

- cmcが小さい
- 大きなミセルを形成する
- 油との親和性が高い



### かさ高い親油基

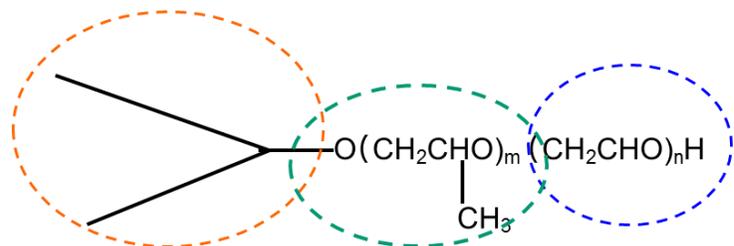
- ・ 大きなミセルが形成される
- ・ 油が溶解する部分のボリュームが拡大する

### 油と親和性の良い連結基(PO)を入れる

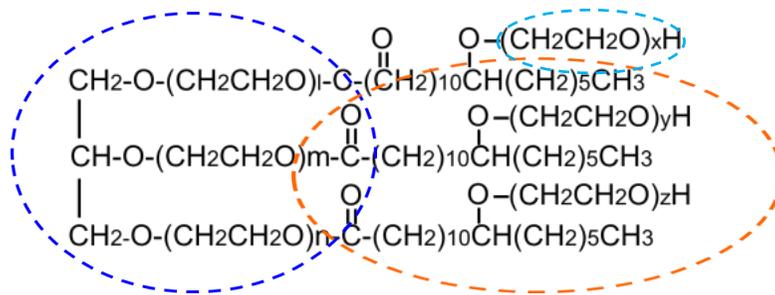
- ・ 低分子量油剤、極性油剤（香料など）の可溶化部位の確保
- ・ 分子全体の極性（親水性）を下げずに、油溶解部分のボリュームが拡大する

## 親水基の油との親和性

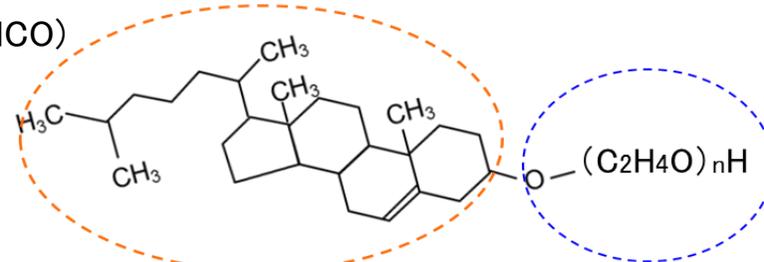
POP > POE > OH >> イオン性界面活性剤



POP・POEデシルテトラデシルエーテル (PEN)



POE硬化ヒマシ油 (HCO)



POEステロール (BPS)

## 1-6 乳化、可溶化のための界面活性剤の基礎知識と使い方

- ・ 特異な溶解挙動
- ・ クラフト点
- ・ 会合体 (ミセル、液晶、 $\alpha$ ゲル)
- ・ 可溶化と界面活性剤
- ・ HLBと乳化条件設定

# 親水性-親油性バランス(HLB)と乳化

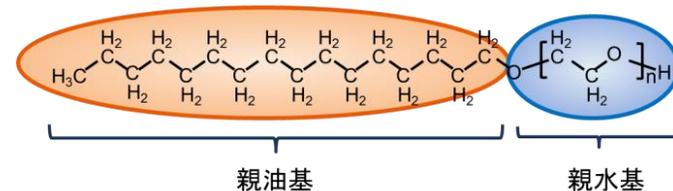
## ● HLB : Hydrophile Lipophile Balance

親水性と親油性の程度を示す概念

## ● HLB 数 (またはHLB値)

親水性と親油性の程度を示す半定量値

(分子構造と性質との関連を調べ、それを数値化:W.C.Griffin)



$$HLB値 = (E+P)/5$$

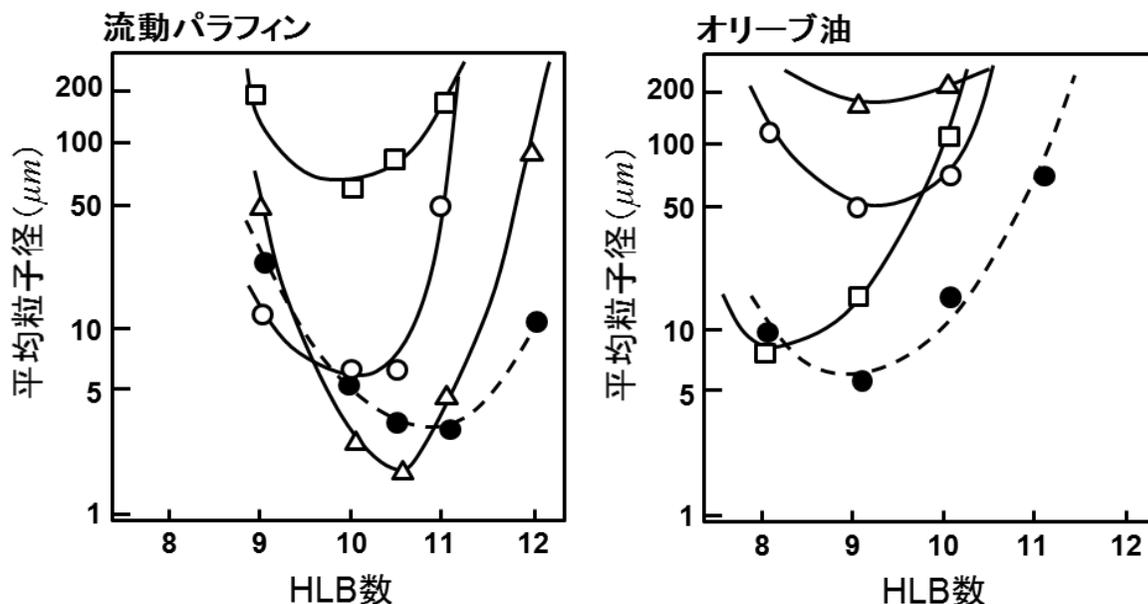
E: ポリオキシエチレン部の界面活性剤分子中に占めるwt%  
P: 多価アルコール部の界面活性剤分子中に占めるwt%

### ・ 混合界面活性剤のHLB数

$$HLB数 = (AのHLB数) \times (Aの重量分率) + (BのHLB数) \times (Bの重量分率)$$

HLB数	水中での挙動	機能と応用		
		HLB数	機能	エマルジョンタイプ
0	分散せず	1		W/O エマルジョン
2	わずかに分散	3	消泡剤	
4		3	W/O乳化物	
6		6		O/W エマルジョン
8	乳状に分散	7	湿潤剤	
10	安定な乳状に分散	9		
12	半透明な液	13	O/W乳化物	
14		15	洗浄剤	
16	透明に溶解	15		
18		18	可溶化剤	
20				

- : POE(20)オクチルドデシルエーテル
  - : POE(20)オレイルエーテル
  - △ : POE(20)ソルビタンモノステアレート
  - : POE(60)硬化ひまし油
- (親油性界面活性剤)  
モノオレイン酸グリセリド



# 油の所要HLB数

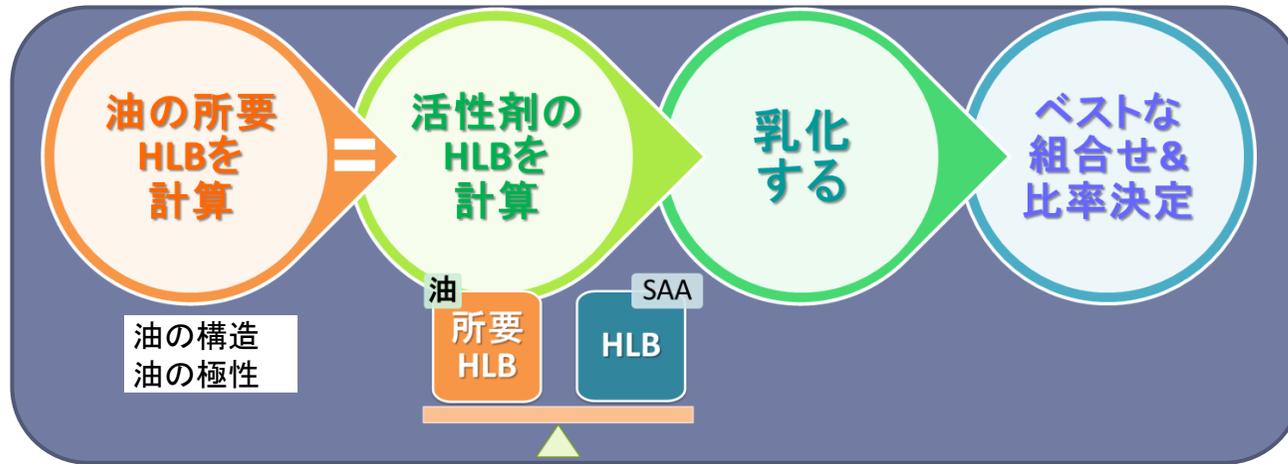
	油の種類	W/O	O/W	可溶化
植物油	綿実油	—	7	—
炭化水素	オリーブ油	—	10	—
	パラフィンワックス	4		—
	流動パラフィン	5		15 ~ 18
	マイクロクリスタリンワックス	—		—
	ワセリン	—		—
ロウ・エステル	ミツロウ	5	12	—
	ラノリン	4		—
高級アルコール	セタノール	8	15	—
	ステアリルアルコール	—		—
植物ワックス	キャンデリラワックス	—	14.5	—
	カルナウバロウワックス	—	14.5	—
高級脂肪酸	ステアリン酸	6	17	—
ビタミン油	ビタミン油	—	—	15 ~ 18

低極性

高極性

乳化しにくい

# HLB数法による乳化の実際



配合成分	分類	配合量(%)	(所要)HLB
(親水性活性剤)	総量26.0%	X	a
(親油性活性剤)		3-X	b
ステアリン酸	高級脂肪酸	4.00 ×	17
セタノール	高級アルコール	3.00 ×	15
A パルミチン酸セチル (NIKKOL N-SPV)	ロウ・エステル	3.00 ×	12
流動パラフィン(#70)	炭化水素	8.00 ×	10
トリエチルヘキサノイン (NIKKOL Trifat S-308)	エステル	+ 8.00 ×	12
プロピルパラベン	(防腐剤)	0.10	(省略)
メチルパラベン	(防腐剤)	0.20	
B 1,3-ブチレングリコール	多価アルコール	7.00	
精製水		63.70	



$$325 \div 26.0 = 12.5$$

$$\frac{aX + b(3-X)}{3} = 12.5$$

# HLB数法による乳化条件の選択

- 通常は2種(高HLB数/低HLB数)の界面活性剤の重量分率を変化させ乳化

	結果				
乳化状態					
	油分離	良好	良好	良好	水分離
系のHLB	低い				高い

何が分離したかによって改良の方向は異なるので  
分離の状況をしっかりと確認！

●W.C.Griffin(1943)

HLB=E/5 E : Weight Ratio of E. O. Group

●Inorganic Organic Balance (IOB):R. Oda(1952)

HLB =  $\Sigma$  (Inorganic Value) /  $\Sigma$  (Organic Value) × 10

●Yasota Kawakami(1953)

HLB = 7 + 11.7 log (Mw/Mo)

Mw, Mo : Molecular Weight of Hydrophilic Group or Lipophilic Group

●J.T.Davies(1963)

HLB = 7 +  $\Sigma$  (Hydrophilic Number) +  $\Sigma$  (Lipophilic Number)

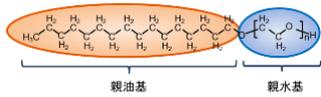
《基数の例》

J.T. DaviesのHLB値  
HLB値 =  $\Sigma$ (親水基の基数) +  $\Sigma$ (親油基の基数) + 7

基	基数	基	基数
親水基		親油基	
-OSO <sub>3</sub> Na	38.7	-CH-	-0.475
-COOK	21.1	-CH <sub>2</sub> -	
-COONa	19.1	-CH <sub>3</sub>	
N(第4級アミン)	9.4	=CH-	
エステル(ソルビタン環)	6.8		
エステル(遊離)	2.4	誘導基	
-COOH	2.1	-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O)-	+0.33
-OH(遊離)	1.9	-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O)-	-0.15
-O-	1.3	CH <sub>3</sub>	
-OH(ソルビタン環)	0.5		

# 界面活性剤のまとめ

- 界面活性剤とは: 分子内に親油基、親水基を持つ両親媒性の化合物



## 《3つの作用》

- ① 界面（表面）への吸着
- ② 界面自由エネルギー(界面張力)の低下
- ③ 会合体の形成

- 界面活性剤に特有な現象: クラフト点と曇点

## クラフト点(KP)は疎水鎖の融点

- ・KP以下では会合体は形成されない → 界面活性剤として働かない
- ・コールドプロセスに使える界面活性剤はKPが室温以下
- ・不飽和(2重結合を持つ)や分岐型の疎水鎖は低融点 → KPも低い

## 曇点是非イオン界面活性剤が溶けなくなる温度

- ・曇点では溶液が濁る → 界面活性剤が凝集して分離する
- ・酸化エチレン(EO)付加型界面活性剤特有の現象 → 温度上昇に伴い親油性となる
- ・曇点近くでは界面活性剤の会合数が増える → 乳可能, 可溶化能が高まる

- 界面活性剤の親水性-親油性(HLB)を変化させる因子

- ・ 温度 (EO型非イオン界面活性剤の時)
- ・ 水溶性溶媒 : 多価アルコール
- ・ Co-surfactant: 両親媒性分子(高級アルコール、グリセリルエーテル)



上手に利用して機能を発揮させる

- 乳化・可溶化能の違いは・・・
  - ⇒ 可溶化：熱力学的に安定(平衡系)、乳化：不安定(非平衡系)
- マイクロエマルションとナノエマルション
  - ⇒ マイクロエマルション：可溶化系(膨潤ミセル) ナノエマルション：乳化系
  - ※ 粒子径は同等
- エマルションの調製
  - ⇒ 分散法と凝集法
  - ※ 大半は分散法 ナノエマルションは凝集法
- エマルションの崩壊と安定化
  - ⇒ 通常のエマルション：凝集、合一、クレーミング
    - ⇒ 静電反発力/吸着膜の立体保護、界面膜強化、粒子径微細化/連続相の増粘)
  - ナノサイズエマルション：オストワルドライプニング (油剤の分子拡散)
    - ⇒ 分子拡散性が低い高分子量非極性油の添加
- 乳化、可溶化と界面活性剤
  - ⇒ 特異な溶解挙動と会合体形成、親水性/親油性バランス(HLB)と所要HLB