

アルコール耐性エマルションの開発と液滴微細化技術*

清水 正高*¹・西片奈保子*²・多田かおり*²・山本 建次*¹・鳥越 清*¹

Development of Emulsion with Tolerance to Alcohol and Refinement Technology of Droplets via Its Emulsion

Masataka SHIMIZU, Naoko NISHIKATA, Kaori TADA, Kenji YAMAMOTO
and Kiyoshi TORIGOE

両親媒性有機溶剤の1価アルコールには油水エマルションをただちに2層分離する性質がある。しかし、このアルコールを高濃度で含有する「アルコール耐性エマルション」に対するニーズも古くから存在する。そこで本研究ではアルコール耐性エマルションを実現する界面活性剤を広範囲に探索した。その結果、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系がアルコール耐性エマルションの生成に適していることを見出し、これを用いて生成したO/Wエマルションはエタノールが80vol%共存しても6ヶ月以上安定であることを明らかにした。また、このエマルションを経由することにより液滴を容易に微細化できる新たな乳化手法が明らかになった。

キーワード：エマルション、1価アルコール、エタノール、油水分配係数、界面活性剤

1 はじめに

油水エマルションに1価アルコールやケトン類などの両親媒性有機溶剤を多量に添加した場合、液滴が合体して油相と水相が2層分離することが知られている^{1~3)}。両親媒性有機溶剤は両相に相互溶解するため、界面が明確でなくなる。また、界面活性剤の配向が阻止され液滴の存在を維持できなくなる。もちろん、相互溶解による物質移動が油水2層分離を促進することも考えられる。いずれも一般的な現象であり、通常、油水エマルションを安定化させたい場合は、両親媒性有機溶剤を添加しないか、あるいは添加を少量にとどめて影響の低減を図るのが常であった。逆に、安定な油水エマルションを早急に2層分離、すなわち、解乳化させたい場合には、適量の両親媒性有機溶剤を添加させる手法がよく使われる。

一方、こうした有機溶剤をエマルションに使用したいという逆のニーズも古くから存在する。特に、最も生体に安全なエタノールは、その風味と殺菌性を生かして食品へ、洗浄性や浸透性を生かして化粧品へ、消毒能を生かして医薬品へ、溶解性を生かして化成品などへの利用が考えられる。しかし上記の理由により、多量のエタノールが添加されたエマルション製品はこれまでほとんど検討されることはなかった。

高濃度にアルコールを含有しながらも安定である「アルコール耐性エマルション」が生成された場合、添加できる物質の種類が拡大されるメリットと微細化エマルションを製造できるメリットの2つが期待される。添加物には水や油剤に溶解せずアルコールに溶解しやすい物質も少なくない。従って、これらを安定的に共存させることが可能となる。一方、油相がアルコールに溶解することを利用して分散滴を小さくすることもできるようになると予想される。

最近、高濃度の1価アルコール水溶液を分散水滴とするW/Oエマルションが開発された^{4~7)}。

* 本研究は、宮崎県地域結集型共同研究事業の要素研究「HGFによる肝硬変治療法と膜乳化技術を用いたDDSの確立」の中で実施した

* 1 材料開発部

* 2 宮崎県産業支援財団

しかし、最も豊富な用途が存在するO/W系の実用的なアルコール耐性エマルジョンは、いまだに実在しない。アルコール含有O/Wエマルジョンを開発したという報告^{8~10)}は散見されるものの、いずれも10wt%程度の低い濃度であったり、エタノールとは異なる高級アルコールが使われたり、また、安定性についても実用的な時間長さや信頼性を証明したものではない。

アルコール耐性エマルジョン開発の成否は使用できる界面活性剤の探索につきると考えられた。そこで筆者らは、油水分配係数をキーワードに既存の界面活性剤に隠されたアルコール耐性機能を調べた。その結果、既存界面活性剤の中にアルコール耐性O/Wエマルジョンの調製に適したものがあることを見出し、それを使用して生成したエマルジョンを経由するとさらに液滴を微細化できることを明らかにした¹¹⁾。

2 方法

2-1 1次スクリーニング実験

79種類の界面活性剤を準備し、その中からO/W系エマルジョンにアルコール耐性を付与することができる界面活性剤のスクリーニング実験を行った。共通するエマルジョンの基本形は、精製大豆油（和光純薬工業(株)製）を分散油相、 $\text{NaCl } 0.15 \times 10^3 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3}$ の生理食塩水を連続水相にした油相体積割合33vol%のO/Wエマルジョンである。界面活性剤を①油相に5wt%添加した場合と②水相に2.5wt%添加した場合の2つのケースに対してエマルジョンの安定性を調べた。いずれもホモミキサー（Hansen社製、TP18/10S2）を使い、水相に油相を滴下しながら16,000rpmで1分間高速攪拌することにより室温調製した。

次に、図1に示すように、得られたO/Wエマルジョン全量に対してエタノールを25vol%になるように加え、静置して24時間後、72時間後、7日後に目視観察によりエマルジョンの安定性を評価した。

本スクリーニングに用いた界面活性剤は以下のとおりである。ポリオキシエチレンPOE (20) ソルビタントリオレートTween 85、POE (20) ソルビタンモノオレートTween 80、POE (20)

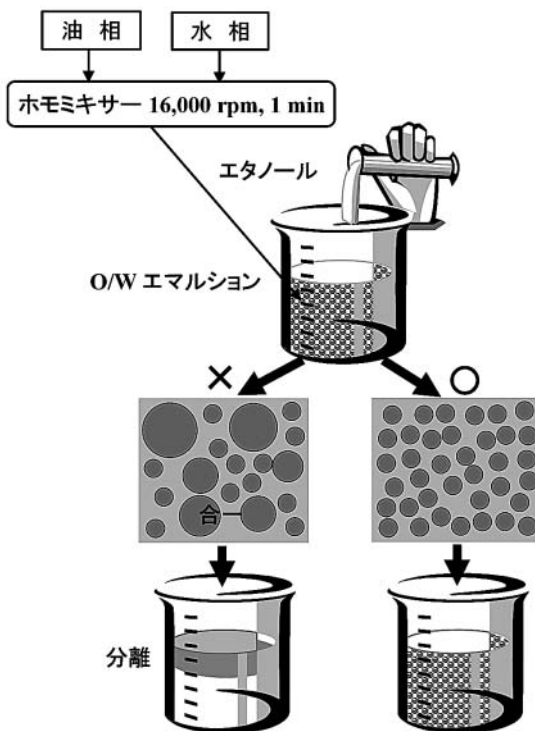


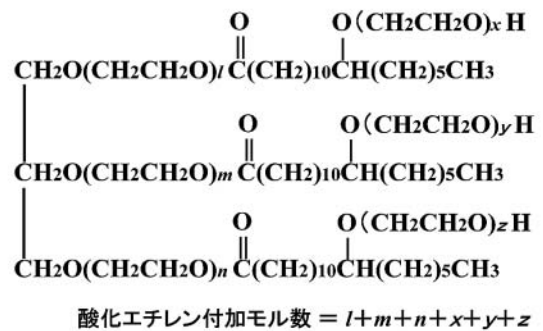
図1 アルコール耐性評価手順

ソルビタンモノステアレートTween 60、POE (20) ソルビタンモノパルミテートTween 40、POE (20) ソルビタンモノラウレートTween 20、POE (10) オクチルフェニルエーテルTriton X、ソルビタントリオレートSpan 85、ソルビタンモノオレートSpan 80、ソルビタンモノステアレートSpan 60、ソルビタンモノパルミテートSpan 40、ソルビタンモノラウレートSpan 20、大豆レシチン、卵黄レシチン、コール酸Naおよびドデシル硫酸Naの和光純薬工業(株)製界面活性剤、ポリオキシエチレンPOE (40) 硬化ひまし油HCO-40、POE (50) 硬化ひまし油HCO-50、POE (60) 硬化ひまし油HCO-60、ステアリン酸ジエチレングリコール (DEGS)、モノオレイン酸ポリエチレングリコール (MYO-2)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール (MYS-2V)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール (EMGS-70)、ジステアリン酸エチレングリコール (EGDS) および水酸化大豆リン脂質 (レシノールWS-50) の日光ケミカルズ(株)製界面活性剤、POEオクチルフェニルエーテルの3種 (HS-208、NS-210およびNS-208.5)、EO・PO誘導体の2種 (EAG-13およびEAD-13) である日本油脂(株)

製界面活性剤、縮合リシノール酸テトラグリセリンエステル (CR-310)、縮合リシノール酸ヘキサグリセリンエステル (CR-500)、縮合リシノール酸ポリグリセリンエステル (CR-ED)、縮合リシノール酸ポリグリセリンエステル (CRS-75)、テトラグリセリンラウリン酸モノエステル (ML-310)、ヘキサグリセリンラウリン酸モノエステル (ML-500)、デカグリセリンラウリン酸モノエステル (ML-750)、ヘキサグリセリンステアリン酸モノエステル (MS-500)、ヘキサグリセリンステアリン酸ジエステル (SS-500)、デカグリセリンステアリン酸モノエステル (MSW-750)、テトラグリセリンステアリン酸モノエステル (MS-3S)、テトラグリセリンステアリン酸トリエステル (TS-3S)、ヘキサグリセリンステアリン酸トリエステル (TS-5S)、テトラグリセリンステアリン酸ペンタエステル (PS-3S)、ヘキサグリセリンステアリン酸トリエステル (PS-5S)、デカグリセリンカプリル酸モノエステル (MCA-750)、デカグリセリンベヘニン酸ヘプタエステル (HB-750)、デカグリセリンベヘニン酸ドデカエステル (DDB-750)、テトラグリセリンオレイン酸モノエステル (MO-310)、ヘキサグリセリンオレイン酸モノエステル (MO-500)、デカグリセリンオレイン酸モノエステル (MO-750) およびデカグリセリンエルカ酸ノナエステル (NE-750) の阪本薬品工業(株)製界面活性剤、縮合リシノレイン酸テトラグリセリン (サンソフト818DG)、縮合リシノレイン酸ヘキサグリセリン (サンソフト818H)、縮合リシノレイン酸ヘキサグリセリン (サンソフト818SK)、カプリン酸グリセリンエステル (サンソフト760)、高純度ステアリン酸グリセリンエステル (サンソフト30)、ステアリン酸グリセリンエステル (サンソフト118)、モノステアリン酸ペンタグリセリンエステル (サンソフトA-181E)、グリセリン脂肪酸エステル (サフラワー油、サンソフト8090)、ショ糖パルミチン酸エステル (SE-16P)、ショ糖ステアリン酸エステル (SE-16)、酵素分解大豆レシチン (サンレシチンA) および酵素分解大豆レシチン製剤 (サンレシチンA-1) の太陽化学(株)製界面活性剤、ソルビタン脂肪酸エステル (エマゾールL-10(f)お

びエマゾールO-30(F))、グリセリン脂肪酸エステルの3種 (エキセル122、エキセルO-95Nおよびエキセル300) である花王(株)製界面活性剤、デカグリセリンステアリン酸エステルの3種 (SWA-10D、SWA-15DおよびSWA-20D)、ポリグリセリンエルカ酸エステル (ER-60D)、ショ糖エルカ酸エステル (ER-190)、ショ糖ラウリン酸エステルの3種 (L-195、L-595およびL-1695)、ショ糖オレイン酸エステルの2種 (O-170およびO-1570) である三菱化学フーズ(株)製界面活性剤ならびに Poloxamer 188 (BASF Aktiengesellschaft社製、Lutrol F68) であった。

なお、HCO系の化学構造式を次に示す。詳細が不明であるため分子量は確定していない。



2-2 2次スクリーニング実験

1次スクリーニングによって選定した界面活性剤にPOE (5) 硬化ひまし油HCO-5、POE (10) 硬化ひまし油HCO-10、POE (20) 硬化ひまし油HCO-20、POE (30) 硬化ひまし油HCO-30、POE (80) 硬化ひまし油HCO-80、POE (100) 硬化ひまし油HCO-100、POE (3) ひまし油CO-3、POE (10) ひまし油CO-10、POE (20) ひまし油CO-20、POE (40) ひまし油CO-40、POE (50) ひまし油CO-50、POE (60) ひまし油CO-60の日光ケミカルズ(株)製界面活性剤を追加し、2-1と類似の手順でアルコール耐性を調べた。ただし、界面活性剤を油に添加する①の場合および水相に添加する②の場合のいずれもエタノール濃度がエマルジョン全系に対して40vol%になるように設定した。ここでO/Wエマルジョンの安定性は、レーザー回折散乱式粒度分布計 (株島津製作所製、SALD-2000) により油滴径分布を測定し、

その積算体積分布の10%径 (D_{10})、50%径 (D_{50})、90%径 (D_{90}) の変化率から判定した。

2-3 安定性試験の方法

1 価のアルコールは油と水の両方に相互溶解する性質が強い両親媒性溶剤の代表例である。これにはエタノール、メタノールおよびプロパノールがあり、それらの種類がアルコール耐性に及ぼす影響を上記2次スクリーニングの手順に準拠して実施した。同様に精製大豆油のほかケロシン（燃料用市販品）、流動パラフィン（和光純薬工業(株)製）およびトルエン（和光純薬工業(株)製、特級）を使用して油種の影響を調べた。

2-4 油水分配係数の測定方法

界面活性剤の油水分配係数は次の手順で測定した。まず、等量の大豆油とイオン交換蒸留水を用意し、その全量に対して5wt%に相当する界面活性剤を添加した。完全に溶解するように加温しながら攪拌してO/Wエマルジョンを生成させ、界面活性剤が十分分配するように2日間静置した後、遠心ろ過によって水相を回収した。その後、全有機炭素量測定装置（株式会社島津製作所製、TOC-500）を用いて水相に含まれる界面活性剤濃度 C_w を測定した。一方、界面活性剤の添加量から油相に含まれる乳化剤濃度 C_o を算出し、油水分配係数 C_o/C_w を求めた。油水分配係数の定義ではn-オクタンを油種に用いるが、本研究では実験に採用した大豆油に対する溶解度を利用した。

2-5 微細化エマルジョン調製実験

HCO-40が10wt%添加された大豆油を油相、HCO-60が1wt%添加されたグルコース5wt%水溶液を水相とし、ホモミキサーを用いて体積比が油相：水相=1：9のO/Wエマルジョンを調製した。これに4倍量のエタノールを添加してエタノール80vol%にし、ホモミキサーで再度高速攪拌した。また、同エマルジョンを細孔径0.5 μ mの多孔質ガラス膜に透過して膜乳化を行った。

上記エマルジョンの一部は耐アルコール性透析膜に入れ、水相で透析を行ってエタノールを除去した。そのエタノール除去エマルジョンとエタノール含有エマルジョンを6ヶ月間冷蔵で遮光保存し、安定性を調べた。

3 結果

3-1 1次スクリーニング結果

エタノール25vol%の1次スクリーニングの結果を表1に示す。調製直後と見かけ上ほとんど変わらなかったエマルジョンを○、一部油水分離が発生したエマルジョン、あるいは顕微鏡下で明らかに油相滴の合一が進んでいるエマルジョンを△、完全に油水分離が起こったエマルジョンを×と判断した。Tween 85、Tween 80、Tween 60、Tween 40、Tween 20、HS-208、MSW-750、SWA-10D、SWA-15D、SWA-20Dは調製直後あるいは24時間後まで安定に見えたが7日後には合一や分離が明確になった。一方、HCO系列はエタノール耐性があり、7日後も変化がなかった。

3-2 2次スクリーニング結果

エタノール濃度を40vol%に上げ、油滴径分布変化から耐性を評価した2次スクリーニングの結果を表2に示す。エタノール添加前のO/Wエマルジョンと添加直後、3日後、7日後のエマルジョンを比較し、10%径 D_{10} 、50%径 D_{50} および90%径 D_{90} の変化の中で最大変動±10%以内を○、±(10~30)%の場合を△、±30%以上の場合を×

表1 1次スクリーニングの結果（×を除く）

界面活性剤	①油相に添加			②水相に添加		
	直後	24時間	7日後	直後	24時間	7日後
HCO-40	○	○	○	○	○	○
HCO-50	○	○	○	○	○	○
HCO-60	—	—	—	○	○	○
Tween 60	○	○	△	○	△	△
Tween 40	○	○	△	○	△	△
Tween 20	△	△	△	○	△	△
MSW-750	○	△	△	○	○	△
SWA-10D	—	—	—	○	△	△
SWA-15D	—	—	—	○	△	△
SWA-20D	—	—	—	○	△	△

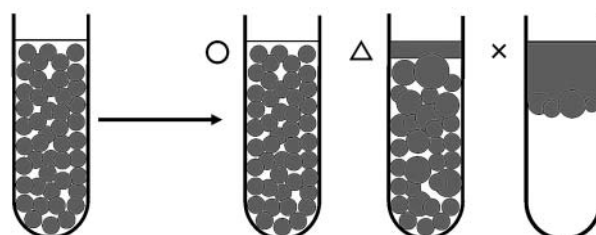


表2 2次スクリーニングの結果 (×を除く)

界面活性剤	①油相に添加			②水相に添加		
	直後	24時間	7日後	直後	24時間	7日後
HCO-5	△	△	△	△	△	△
HCO-10	△	△	△	△	△	△
HCO-20	○	△	△	○	○	○
HCO-30	○	○	○	○	○	○
HCO-40	○	○	○	○	○	○
HCO-50	○	△	○	○	○	○
HCO-60	○	○	○	○	○	○
HCO-80	○	○	○	△	△	△
HCO-100	△	△	△	△	△	△
CO-3	△	△	△	△	△	△
CO-10	△	△	△	△	△	△
CO-20	△	△	△	△	△	△
CO-40	△	△	△	△	△	△
CO-50	△	△	△	△	△	△
CO-60	△	△	△	△	△	△

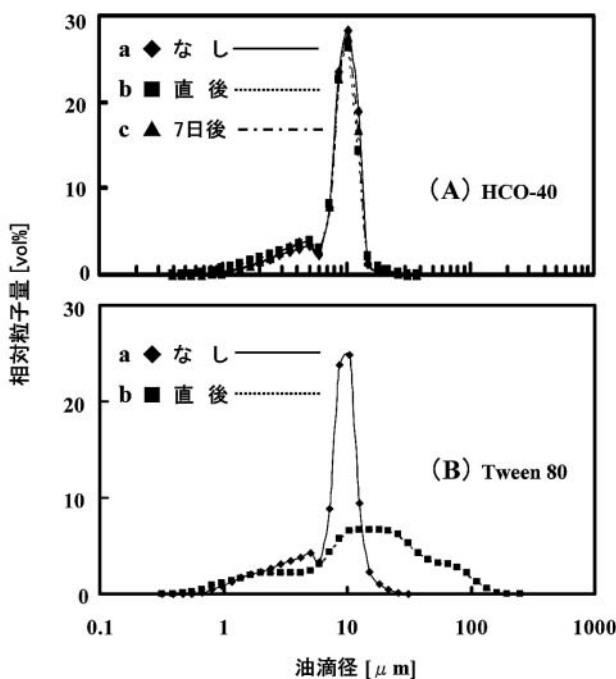


図2 アルコール耐性に及ぼす界面活性剤の影響と滴径分布の変化

と評価した。○は油相滴径が変化していない、△は合一が進み、×は分離に至ったと言える。

エタノール25vol%では耐性が見られたTween系やSWA系なども×であったが、HCO系列は①および②のいずれでも耐性を示し、特に、HCO-20~HCO-60の耐性が顕著であった。アルコール

耐性が明瞭なHCO-40の油相滴径分布変化を図2(A)に示す。エタノールなしで調製したO/Wエマルション(a)、それにエタノールを添加して40vol%にした直後(b)、7日後(c)の油相滴径分布におけるD₁₀、D₅₀及びD₉₀は、D₁₀がa:3.25 μm →

b:2.60 μm (変化率:(b-a)/a×100=-20%) →c:3.11 μm ((c-a)/a×100=-4.3%)、D₅₀がa:8.62 μm →b:8.34 μm (-3.2%) →c:8.50 μm (-1.4%)、D₉₀がa:11.6 μm →b:11.6 μm (0%) →c:11.6 μm (0%)のわずかな変化に過ぎず、非常に安定であった。また、これらのエマルションは1ヶ月後でも変化がなかった。一方、×と判断したTween 80を使用したエマルションの油相滴径分布の変化を比較のために図2(B)に示す。D₁₀がa:2.20 μm →b:2.01 μm (変化率-8.6%)、D₅₀がa:7.92 μm →b:13.4 μm (69.2%)、D₉₀がa:11.2 μm →b:54.1 μm (383%)となり、エタノールを添加した後に大幅な油滴の合一が進んだ。

なお、CO系列もHCO系列ほどではないが若干のアルコール耐性を示した。

3-3 アルコール耐性に寄与する要因

界面活性剤にHCO-40を用い、1価アルコール40vol%に対する耐性を2-2と同様の条件で調べた。その結果を表3に示す。いずれの場合もO/Wエマルションは7日以上安定であった。

以上の実験に使用した油種は植物油である大豆油、すなわち、トリグリセライドであった。アルコール耐性がトリグリセライド以外の油種を用いたO/Wエマルションにも適応できることを確認するため、炭化水素系のケロシンと流動パラフィン、有機溶剤の代表であるトルエンを油相にしたO/Wエマルションのアルコール耐性を調べた。その結果、表4から明らかなように、いずれも7日以上安定性があり、油種による差は見られなかった。

アルコール耐性が高いポリオキシエチレン硬化ヒマシ油HCO系の油水分係数はC_o/C_w=0.17~9.7であった。特にアルコール耐性に優れるHCO-20~HCO-60ではC_o/C_w=0.3~4.9であり、油と水の両相に同じオーダーの溶解量を示した。

一般にO/Wエマルション生成には親水性親油

表3 O/Wエマルジョンの安定性に及ぼす1価アルコールの影響

1価アルコール	①油相にHCO-40を添加			②水相にHCO-40を添加		
	直後	24時間	7日後	直後	24時間	7日後
メタノール	○	○	○	○	○	○
エタノール	○	○	○	○	○	○
プロパノール	○	○	○	○	○	○

表4 アルコール耐性に及ぼす油種の影響

油種	界面活性剤	①油相に添加			②水相に添加		
		直後	24時間	7日後	直後	24時間	7日後
大豆油	HCO-40	○	○	○	○	○	○
	HCO-60	○	○	○	○	○	○
ケロシン	HCO-40	○	○	○	○	○	○
	HCO-60	○	○	○	○	○	○
流動パラフィン	HCO-40	○	○	○	○	○	○
	HCO-60	○	○	○	○	○	○
トルエン	HCO-40	○	○	○	○	○	○
	HCO-60	△	△	△	○	○	○

性バランス (HLB値) が高い水溶性界面活性剤が適している。常識的にHLB値が低い親油性のものや7付近の両相溶解タイプは、安定したO/Wエマルジョンの調製には不向きである。従って、本報で見出された $C_o/C_w=0.17\sim 9.7$ を示すHCO系やCO系が何故界面を形成できるのか、現在のところ不明であり、さらにアルコール耐性との関連性についても詳細は明らかではない。

3-4 微細エマルジョンの調製

アルコールを用いることによるエマルジョン油滴の微細化と安定化の確認実験を行った。まず、2-5の手順でアルコールを含まない体積比が油相：水相=1:9のO/Wエマルジョンを準備した。その油滴径分布を図3(a)に示す。これにエタノールを80vol%になるように添加した後、ホモミキサーで再度攪拌したエマルジョン油滴径分布を(b)に示す。(a)から大幅に微細化した。一方、エタノールを添加しない場合は全く変化しないことから、エタノールは油滴の微細化に大きく寄与していることが明らかである。さらに膜透過実験を追加した。(a)を細孔径 $0.5\mu\text{m}$ の多孔質ガラス膜に3MPaの圧力で透過したが、油滴は膜で完全に阻止された。しかし、(a)にエタノール

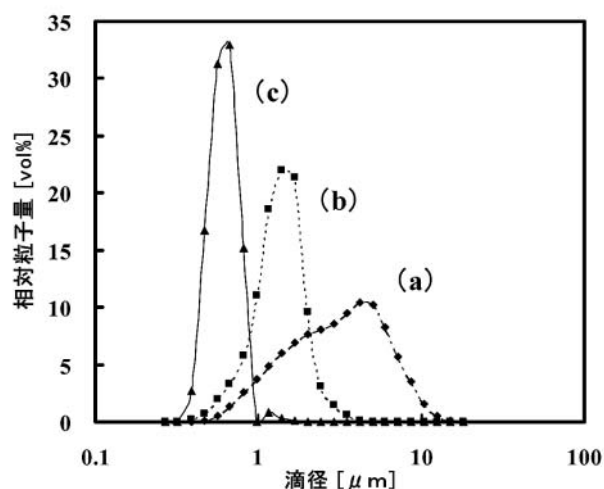
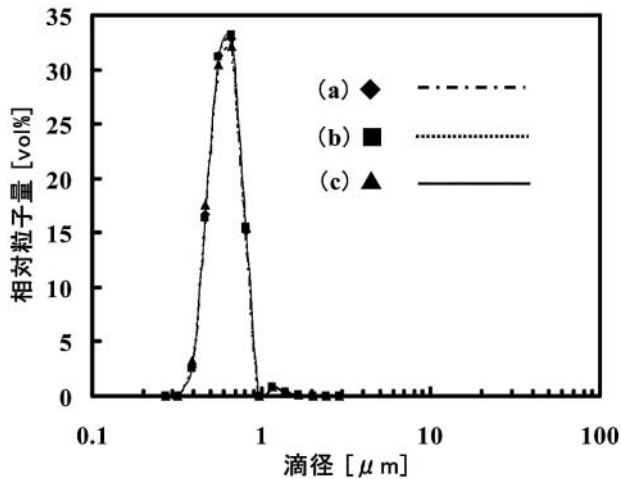


図3 アルコール添加によるO/Wエマルジョンの滴径分布の変化

- (a) : アルコールを含まないエマルジョン
- (b) : エタノール80vol%で再攪拌したエマルジョン
- (c) : 膜透過したエマルジョン

を80vol%になるように添加した後に同条件で膜透過を行ったところ、平均滴径550nmの単分散O/Wエマルジョン(c)が得られた。エタノール添加が膜透過を可能にした要因であることから、油相の溶解による微細化ではなく、界面張力の低下によってエマルジョン液滴が微細化したと考え



- (a) : エタノール80vol%エマルション
 (b) : 6ヶ月後のエタノール除去エマルション
 (c) : 6ヶ月後のエタノール80vol%エマルション

図4 6ヶ月の安定性を示すエマルションの滴径分布

られる。

この図3(c) エマルションのエタノールを透析膜で取り除き、6ヶ月間冷蔵で遮光保存した後の油滴径分布を測定した。図4の(a)は図3(c)と同じエマルション、6ヶ月後のエタノール除去エマルション(b)は平均油滴径が559nm、6ヶ月後のエタノール80vol%エマルション(c)は平均油滴径が556nmであり、長期間にわたり80vol%という高濃度のエタノールと共存してもエマルションは非常に安定であることが確認された。また、エタノール含有エマルションとエタノール除去エマルションの油滴径分布と平均径がほぼ同じことから、油相がエタノールに溶解する効果は小さいと推測された。

4 まとめ

アルコール耐性エマルションを実現する界面活性剤を探索した。その結果、油水分配係数が0.3~4.9程度の大きな値を有する界面活性剤、特に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系がアルコール耐性エマルションの生成に適していることを見出した。これにより生成したO/Wエマルションはエタノールが80vol%共存しても6ヶ月以上の安定性を有していた。また、アルコール耐性エマルションを経由することで液滴を容易に微細化する新たな乳化プロセスを開発した。

5 参考文献

- 1) 高橋照男, 北村吉朗, 浅野道男, 伊永隆史; 水溶性有機化合物を含む水-ケロシン (W/O) エマルションの安定性, 化学工学論文集, 12, 472-475(1986)
- 2) 北村吉朗, 浅野道男, 高橋照男; 水相中にアルコールを含むケロシン-水 (O/W) エマルションの安定性, 化学工学論文集, 12, 731-733(1986)
- 3) 北村吉朗, 多田納寛志, 竹原淳彦, 高橋照男; アルコール水溶液-燃料油 (W/O) エマルションの安定性, 化学工学論文集, 15, 425-427(1989)
- 4) 中嶋光敏, 鍋谷浩志, 畠中 豊, 川本博樹, 中島雅達, 鈴木繁和, 鹿島宏和; 特開平11-279572(1998)
- 5) 田村邦光, 笠原達男, 椎谷智洋; 特開2001-89753(1998)
- 6) 中嶋光敏, 鍋谷浩志, 市川創作, 許 晴治; 特開2001-269115(2000)
- 7) 魚住俊介; 特開2002-332444(2001)
- 8) 大森隆太, 谷口五十槻, 太田篤志, 村松浩一郎, 白田健志; 特開平11-189526(1997)
- 9) 山口優子; 特開2001-117(1999)
- 10) フローリン・ジェゼフ・ヴラード; 特開2002-348589(2002)
- 11) 清水正高, 鳥越 清, 西片奈保子; 特願2005-101043