

# Accounts of Materials & Surface Research

## Overview of Lamellar Gel Network

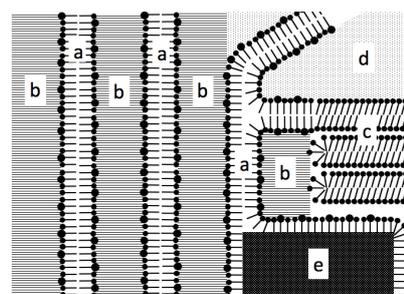
Toshiyuki Iwata\*

Global Hair Care R&D, Procter & Gamble, 70 Biopolis Street, Singapore 138547, Singapore  
iwata.ty@pg.com

Lamellar gel network provides rich, creamy and slippery texture. It works as versatile platform to formulate various matters, such as water soluble, oil soluble and non-soluble. This has been the key reason that lamellar gel network has been utilized in cosmetics and pharmaceutical industries for many years. This overview consists of 2 parts;

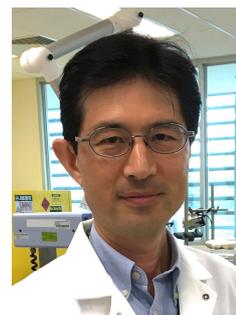
Part-1 focuses on the physicochemical basis of  $\alpha$ -gel and multi-phase network structure. Lamellar gel network is a complex system composed of the 3-dimensional network of lamellar gel ( $L_{\beta}$ ) phase, bulk water phase and often oil phase. The bilayer of  $L_{\beta}$  phase is composed of the amphiphiles below Krafft temperature. The concentration of amphiphiles is much higher than their solubility limit. The unit crystal of the bilayer is hexagonal called  $\alpha$ -gel.  $\alpha$ -Gel is distinctively different from liquid crystal, as it has crystalline nature as the molecules are fixed in their relative positions, while the alkyl chains can freely rotate around their axes, thus not a true crystal, hence called gel. The mechanical strength of the  $\alpha$ -gel bilayer is much higher than that of liquid crystal bilayer.

Part-2 discusses various phases in lamellar gel network, stability of network, and formulation spaces.  $L_{\beta}$  phase forms various meso-scale structures such as sheet or vesicle of various sizes. The spontaneous curvature of bilayer and the total concentration of amphiphiles are the determining factors of the meso-scale structure. In case of ionic surfactants, the  $L_{\beta}$  phase receives positive osmotic pressure from bulk water phase. However, the viscoelastic network structure limits the swelling of  $L_{\beta}$  phase, leaving large proportion of bulk water, i.e. 50%. It is difficult to predict the swelling behavior of  $L_{\beta}$  phase in lamellar gel network just by DLVO theory. The network structure allows to sustain bulk water phase and oil phase that would otherwise phase-separate instantly. Lamellar gel network is thus kinetically stable. Present paper also discusses various instability mechanisms from physicochemical aspects, and organizes the formulation spaces that form stable lamellar gel networks based on several published phase diagrams.



**Keyword:** lamellar gel,  $\alpha$ -gel, network, osmosis, stability

Toshiyuki Iwata is currently the technology leader in hair conditioners R&D in Procter & Gamble. He is globally recognized as the expert in problem solving and various innovation methodologies, teaching them and helping various product & process development projects across many product categories throughout P&G's global R&D organizations. Earlier, he engaged in engineering thermoplastics R&D in both product and process development from polymer synthesis to polymer blends at Sumitomo Dow and Dow Chemical (1991-1998), as well as product and process development of disposable personal hygiene products in P&G (1998-2004). He received B.S. in Agriculture from Osaka Prefectural University.



# ラメラゲルネットワーク

## Part1: $\alpha$ -ゲルの物理化学的基礎と多相ネットワーク構造

Toshiyuki Iwata

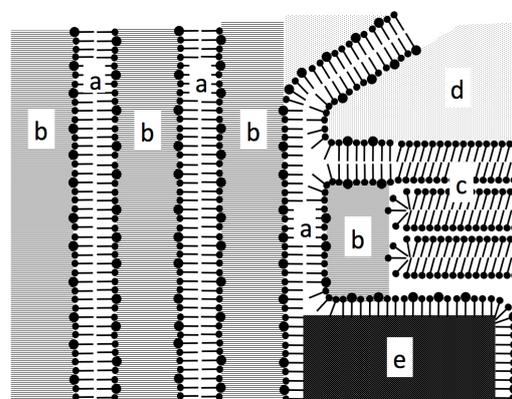
Procter &amp; Gamble, Singapore Innovation Center, 70 Biopolis Street, Singapore 138547, Singapore

Email: iwata.ty@pg.com, Phone: +65-6712-2425

### 1. 序論

ラメラゲルネットワークは複数相からなるコロイド形態であって、高粘度かつ剪断による粘度低下挙動を示す不透明クリーム形態を示す。ラメラゲルネットワークは、科学的に体系づけられる以前から、フェイシャルクリーム、ヘアコンディショナーやトリートメント、またクリーム状の薬品などで、広く活用されてきたコロイド形態のひとつである [1,2,3]。様々な O/W エマルジョンを安定化させるために、主に炭素数 16 から 18 のアルキル鎖を含む低精鍊度の高級アルコール（セテアシルアルコール）が広く使われてきた。これらの系は、エマルジョンと呼ばれていたり、またはラメラ液晶と間違った呼称が与えられたりしているが、ほとんどの場合ラメラゲルネットワークである。様々な乳化ワックスが市販品として存在する。これらはそれ自身で乳化剤として機能したり、あるいは他の乳化剤と共同で油を水中に安定に乳化し、半固体状の O/W エマルジョンクリームを形成する。これら乳化ワックスと呼ばれるものは通常、主にセテアシルアルコールと界面活性剤の混合物であり、ある一定の濃度範囲においてそれ自身でラメラゲルネットワークを形成しうる。このような半固体状のゲルネットワークは、非常に多くの種類の液体油をその内部に物理的に安定化できるため、これらの混合物は一般的に乳化ワックスと呼ばれている。ラメラゲルネットワークの不透明性は、複数相から形成されるコロイド系であることに由来する。複数相には、界面活性剤と高級アルコールからなる二重膜と水の層が等間隔に配列されたラメラゲル ( $L_{\beta}$ ) 相、界面活性剤と高級アルコールからなる単分子膜で安定化された

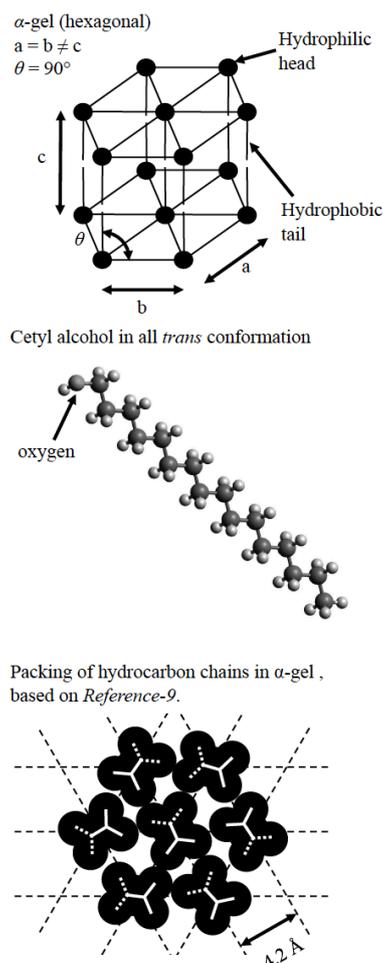
油相、またしばしば、高級アルコールの水和固体相、そしてバルク水相などが含まれることが、Junginger[1]によって示されている(Figure 1)。



**Figure 1.** Schematic representation of lamellar gel network structure. a) mixed crystal bilayer of cetostearyl alcohol and surfactant, b) interlamellarly fixed water layer, a+b) lamellar gel phase, c) cetostearyl alcohol hydrated crystal, d) bulk water phase, e) emulsified oil phase.

高粘度かつ剪断による粘度低下挙動は、ラメラゲルネットワークが3次元に相互接続されて広がっていること、および二重膜の硬さに由来する。 $L_{\beta}$  相の二重膜は、融点が常温より高い界面活性剤と高級アルコールが六方晶に配列された  $\alpha$ -ゲルからなる(Figure 2)。 $\alpha$ -ゲルを形成する分子のアルキル鎖はすべての結合がトランス配置となっている。

ラメラゲルネットワークは静止状態にて高粘性であるため、化粧品の基剤として用いるには速度論的に十分に安定である。ただし、熱力学的には準安定である。しかしながら望み



**Figure 2.** Structure of  $\alpha$ -gel unit of amphiphiles.

通りの使用感や性能、安定性を備えた処方設計するためには、ラメラゲルネットワークの物理化学的性質を理解することが必要不可欠である。ラメラゲルネットワークに基づく処方によくある難しさには、望ましい使用感と化粧品に必要な長期間の安定性の両方を得ること、また様々な形態や性質の有効成分を処方することなどがある。さらにラメラゲルネットワークに配合する上での課題は、取扱いの難しい有効成分の、油脂や親油性化合物を多量に配合すること、ポリマーや酸性物質、塩などのイオン性物質あるいはすでに乳化安定化されたエマルジョンを混合すること、などが挙げられる。ラメラゲルネットワークは化粧品や医薬品で広く長年利用されてきているが、その科学的理解についての発表は限られており、その

技術の多くは機密事項としてそれぞれの企業内で管理されてきた。この章は、関連する報文に基づき、ラメラゲルネットワークの物理化学面を紐解いた。

## 2. ラメラゲルネットワークに特異な利点

様々なクリーム処方の基剤としてのラメラゲルネットワークには、以下の5つの利点が挙げられる。

1. ごく少量の両親媒性物質でリッチでクリーミーな使用感を得られる。安定なクリームを得るのに、一般的な O/W エマルジョンであれば 15 wt%程度以上の界面活性剤とポリマーなどによる増粘が必要であるが、ラメラゲルネットワークを用いれば 5 wt%程度の両親媒性物質（高級アルコールと界面活性剤）のみで作ることが可能である。ラメラ相が相互接続したネットワークを形成するため、ラメラゲルネットワークは通常、静止状態において粘性よりは弾性を強く発現し、一般的に明瞭な降伏点がある。降伏点とは、それ以下の剪断力あるいは剪断速度では流動しないが、それ以上の応力あるいは速度で突然流体となる点である。この特徴的な粘弾性挙動に加え、二重膜を構成する両親媒性物質のアルキル鎖はパラフィンワックスと同じく固体状態である。この二重膜が、「ワックス」と水を交互に積み重ねたラメラ構造を形成し、その特徴的なレオロジー挙動とともに、ラメラゲルネットワークはリッチでクリーミーな使用感をもたらす。

2. 少量の油性化合物にもかかわらず「油感」をもった使用感を得られる。これには二つの理由がある。ラメラゲルネットワーク中の両親媒性物質が 5 wt%程度の少量であっても、これら物質は水に不要であり、O/W エマルジョンに一般に使用される界面活性剤等と比較すると、より大きく親油性である。したがってこれら両親媒性物質は水で洗い流すことが非常に難しい。洗い流すタイプの化粧料として使用する場合、これら両親媒性物質は皮膚や毛髪など対象物表面に付着し、特徴的な触感と化粧料としての機能を発揮する。また、ラメラ相は狭義に両連続相でもあるため、一般的な

O/W エマルジョンと比較しても、両親媒性物質が皮膚などの対象物表面とより多く接触できる。

3. その潤滑性が良好な使用感の源泉である。ラメラゲルネットワークは、カルボマーなどのイオン性架橋重合体ゲルなどと同様、一般的に剪断による強い粘度低下を示す。この粘弾性挙動そのものが潤滑挙動に寄与し、また固相の両親媒性物質の二重膜であるがゆえに、ラメラゲルネットワークは顔を洗う所作やもつれた毛髪を櫛でほくなどの高圧縮条件下において、膨潤ポリマーゲルなどよりもはるかに良好な潤滑性を示す。

4. 比較的安価である。これは親油性の固体物質の濃度が低いこと、およびセテアリアルアルコールが様々な天然資源から安価に誘導できる物質の一つであるがゆえである。

5. 実用上安定でありかつ、水溶性物質、油溶性物質、不溶性物質など多くの物質を処方できる多用途性を有する。ミセル(L1)相やエマルジョンなどの他のコロイド系と比較すると、ラメラゲルネットワークは長期間にわたって非常に安定であり、時間経過に伴う相分離の心配はほとんどない。水溶性物質をラメラ層間水にもバルク水相にも含まれるし、油溶性物質を二重膜内や別の相としてネットワークで囲い込むこともできるし、不溶性物質をネットワーク内に単純に分散することもできる。これはラメラゲルネットワークの主体が相互接続されたラメラ

相であるためである。

これらすべての利点は、ラメラゲルネットワークが主に、ラメラゲル(L $\beta$ )相と呼ばれる両親媒性物質の二重膜とラメラ層間水からなるラメラ構造が、広域にわたって多く相互接続された構造に由来する。二重膜は溶解度の低い結晶性疎水性両親媒性分子から構成される。そのため、一般的に非常に高い貯蔵弾性率、 $G'$ 、および低い  $G''/G'$  比で示される損失正接 (loss tangent)、そして高い降伏点を持つ。その例を Figure 3 に示す。

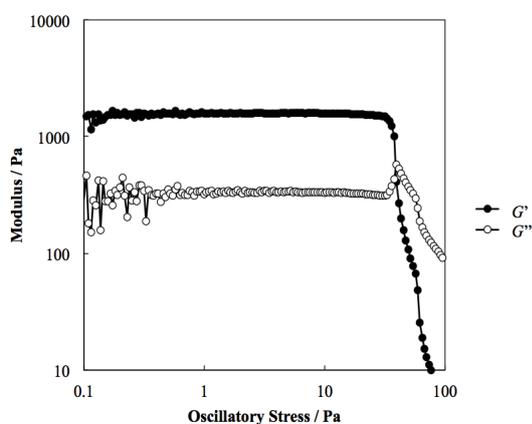
### 3. $\alpha$ -ゲル ( $\alpha$ -結晶)

$\alpha$ -ゲルもしくは  $\alpha$ -結晶はラメラゲルネットワーク内の二重膜の最小単位構造である。この単位構造の物理化学的性質を理解しておくことは、ラメラゲルネットワークを処方しそれを活用する上で非常に重要である。 $\alpha$ -ゲルのアルキル鎖は全て六方晶に配置されている。各アルキル鎖は固相であり全ての結合はトランス配位である。これは、これらの分子の持つ融点あるいはクラフト温度が常温あるいはその商品が使用される温度より高いことを意味する。これは、アルキル鎖が飽和(二重結合を含まない)かつ炭素数 13 以上の直鎖でなければならないこととほぼ同意である。

六方晶は主にエンタルピー、 $\Delta H$ 、によって形成される。疎水性のアルキル鎖は水に囲われているよりは他のアルキル鎖と凝集することを好む。界面活性剤の親水基は水相を好む。

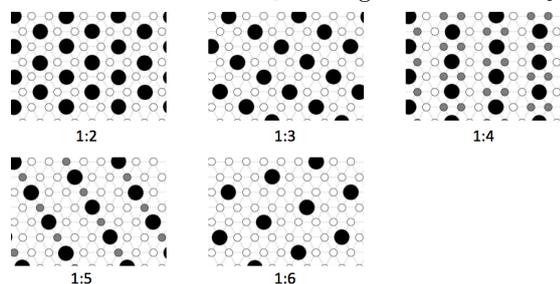
アルキル鎖間の距離(格子定数)は 0.41-0.42 nm である。この距離はファンデルワールス引力でアルキル鎖同士を引き寄せながら、ギブス自由エネルギーの一部としてアルキル鎖が自由に回転するだけの距離を保っている。この自由回転によって、アルキル鎖がさらに近づいて斜方晶などのより凝集した結晶構造に転移することを防いでいると考えられる。斜方晶ではアルキル鎖は回転できない。

セテアリアルアルコール単独では  $\alpha$ -ゲルを形成できず、斜方晶(orthorhombic)や単斜晶(monoclinic)などの結晶構造に直接なる。しかし、オレス-15(Oleth-15)[4]、ドデシルスル



**Figure 3.** Lamellar gel network made of BTAMS and cetostearyl alcohol shows high viscoelasticity, based on Reference-8.

ホン酸ナトリウム (Sodium Dodecylsulfate, SDS)[5], セトリモニウムクロリド (Cetrimonium Chloride, CTAC)[6], ステアラミドプロピルジメチルアミンのクエン酸塩 (Stearamidopropyl Dimethylamine (SAPDMA) Citrate)[7], ベヘントリモニウムクロリド (Behentrimonium Chloride, BTAC)[6,8], ベヘントリモニウムメトサルフェート (Behentrimonium Methosulfate, BTAMS)[8] などの界面活性剤とセテアリルアルコールをある一定の比率で混合した場合、その混合物は  $\alpha$ -ゲルとして存在する。これは界面活性剤ヘッドグループの水和半径が大きいため、横方向に反発するためである。これによって界面活性剤が自由回転でき、直近の6つのセテアリルアルコールがより凝集することを妨げるため回転を維持する。六方晶内での界面活性剤から高級アルコールへの回転運動の伝達はおそらく界面活性剤直近の高級アルコールにのみ働くと考えられる。これは現実的に界面活性剤:高級アルコールのモル比 1:6 が現実の最低ラインであることによる。モル比 1:2 から 1:6 の図を Figure 4 に示した。



**Figure 4.** Hexagonal packed surfactant (black) and fatty alcohol (white and gray) at ratio molar ratio 1:2 to 1:6. At ratio 1:2, each every fatty alcohol is surrounded by 3 surfactants and 3 fatty alcohols. At 1:3, each every fatty alcohol is surrounded by 2 surfactants and 4 fatty alcohols. At 1:4 to 1:5 ratio, fatty alcohol is either surrounded by 1 surfactant and 5 fatty alcohol (white) or 2 surfactants and 4 fatty alcohols (gray). At 1:6, each every fatty alcohol is surrounded by 1 surfactant and 5 fatty alcohols.

Table 1 に高級アルコール分子を取り囲む界面活性剤と高級アルコールの平均分子数をま

とめた。別の言い方をすれば、この表は高級アルコール分子の回転運動に寄与する界面活性剤分子数を示している。モル比 1:3 において各高級アルコールは2つの界面活性剤および4つの高級アルコールに取り囲まれている。これら2つの界面活性剤が1つの高級アルコールを回転させ続け、さらなる凝集を妨げている。モル比 1:6 においてこの数は1まで下がる。これは1つの高級アルコールはたった1つの界面活性剤によって回転活性をうけているのみということである。これより低いモル比になると、6つの高級アルコールで取り囲まれた高級アルコールが出現してくる。この中心にある高級アルコールは回転活性を直接にうけていないためさらに凝集し斜方晶や単斜晶などに相転移しやすくなる。これがモル比 1:6 が現実的な下限である理由と考えられる。この界面活性剤/高級アルコール比率の下限値は、界面活性剤の種類や界面活性剤や高級アルコールの臨界充填パラメーターに関係なく、実際の処方検討において安定なラメラゲルネットワークを得るために重要である。

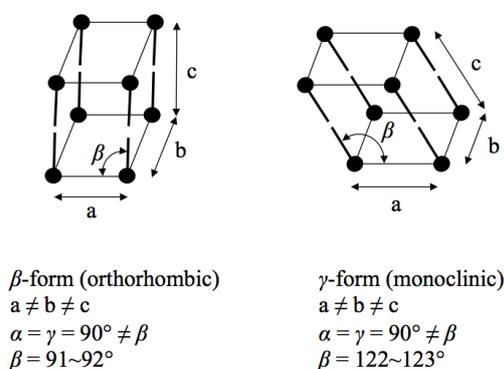
S:FA	$n_s$	$n_{FA}$
1:2	3	3
1:3	2	4
1:4	1.5	4.5
1:5	1.2	4.8
1:6	1	5

**Table 1.** Average number of surfactants,  $n_s$ , and fatty alcohol,  $n_{FA}$ , that surround each fatty alcohol at surfactant to fatty alcohol molar ratio, S:FA.

#### 4. セテアリルアルコール

セテアリルアルコールはセチルアルコール (1-hexadecanol) とステアリルアルコール (1-octadecanol) の混合物である。品質にもよるが、さらに短鎖や長鎖の直鎖アルコール、不飽和アルコールや脂肪酸なども微量に含まれる。天然物由来であるため通常>99%は偶数鎖長の炭化水素鎖である。炭化水素の挙動は偶数鎖長と奇数鎖長によって異なることが知

られている[9]。セテアリアルアルコールの物理化学的性質を理解しておくことは、目標の性能を持つラメラゲルネットワークを処方するためには非常に重要である。Fukushima らはエマルジョンに十分に高い粘度を与え安定化させるためには、セチルアルコールとステアリアルアルコールを混合使用することが重要であること、またセチルアルコールまたはステアリアルアルコール単体ではエマルジョンの粘度が低く相分離することを、オレス-15、液体パラフィン、ワセリンと水の系で示した。この場合、高級アルコールは  $\beta$  (斜方) 結晶もしくは  $\gamma$  (単斜) 結晶(Figure 5)として析出する [10]。

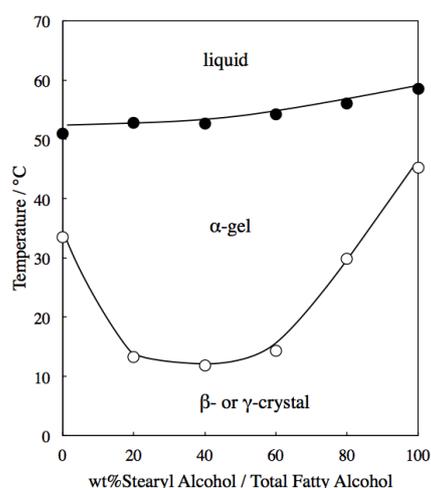


**Figure 5.**  $\beta$ -form (orthorhombic) and  $\gamma$ -form (monoclinic) crystals of fatty alcohol, based on Reference-10. The lattice constants WAXS can detect are 0.38 and 0.42 nm for  $\beta$ -crystal, and 0.46 nm for  $\gamma$ -crystal.

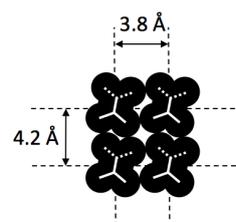
Eccleston らはセトリミドを活性剤として使用した系において、セテアリアルアルコールを使用するとラメラゲルネットワークとして存続するが、セチルアルコールでは単斜晶と水相に分離してくることを、顕微鏡写真で提示している[11]。また Fukushima らはオレス-15、セテアリアルアルコール、水の3成分系(油相なし)での相図(Figure 6)によりラメラ相の存在を見出している[4,12]。これら著者はこの相をラメラ液晶と呼んでいるが、今日の定義ではラメラゲル相である。

$\alpha$ -ゲルは、各アルキル鎖が軸を中心に回転の自由度を持つ非特異性のアルキル鎖充填状態である。アルキル鎖各々の回転方向は

歯車を咬み合わせたような状態であることを Andrew は提唱している[13]。これとは対照に、単斜晶(monoclinic)や斜方晶(orthorhombic)、三斜晶(triclinic)はアルキル鎖(全てトランス配位)が特異性をもって高密度充填されており回転は不可能である(Figure 7)。Small による六方晶の小角 X 線散乱による格子常数は 4.2 Å である[9]が、Larsson は 4.15 Å としている[14]。L <sub>$\beta$</sub>  相については 4.15 から 4.2 Å が広く格子常数として認められている。



**Figure 6.** Influence of stearyl alcohol / cetyl alcohol ratio on the melting point and transition point of the ternary system with Oleth-15 and water, based on Reference-12.



**Figure 7.** Packing of hydrocarbon chains in  $\beta$ -(orthorhombic) crystal. Alkyl chains are in specific orientation and cannot rotate. Based on Reference-10 & 13

セテアリアルアルコールに含まれるステアリアルアルコールが 10~70%において、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -結晶への転移温度は常温より低い。セテアリアルアルコールをエマルジョンに加えることにより、エマルジョンの粘度を上げ安定化することが簡単にできる。これはエマルジョンをラメ

ラゲルネットワークに作り変えていることを意味する。それゆえセテアリアルアルコールは化粧品や医薬品処方において非常にポピュラーな原料となっている。

純粋なセチルアルコールもしくはステアリアルアルコールと比べて、セテアリアルアルコールが相対的に安定性に寄与する理由は、アルキル鎖長のミスマッチによると考えられている。ステアリアルアルコールのアルキル鎖先端は高い自由度を持ち、この部分では gauche 配位が増えてくる[15]。全てトランス配位とくらべて不規則性が増加した状態のため、斜方晶や単

斜晶の生成が妨げられており、六方晶が存続しうる。AwadらはDSC測定により、純粋なセチルアルコール、純粋なステアリアルアルコール及びそれらの混合物の溶融熱力学測定を行い[5]、混合による鎖長ミスマッチが溶融エンタルピーを純粋な高級アルコールに比べて減少させること、及び混合物は単純に固体から液体(1段階)に変化するが、純粋な高級アルコールは 1) 固体から回転相(六方晶もしくは若干変形した六方晶)、2) 回転相から液体、という2段階で変化することを示している(Table 2)。

	Solid to rotator phase		Rotator phase to liquid		Solid to liquid	
	<i>t</i> (°C)	$\Delta H$ (J/g)	<i>t</i> (°C)	$\Delta H$ (J/g)	<i>t</i> (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Stearyl Alcohol	57.5		59.7			242
Cetyl Alcohol	43.0	83	50.5	133.7		
Mixture (Hydrated)					58.2	116
Mixture (Dry)					53.5	144

**Table 2.** DSC peak temperature, *t*, and corresponding enthalpy,  $\Delta H$ , of various fatty alcohols, based on Reference-5.

しかしながら、鎖長ミスマッチが炭素数6以上となると、高級アルコールは2種の純粋結晶に分離する傾向にある [9]。類似した安定性の問題は、脂肪酸の  $\alpha$  結晶においてよく知られている。純粋なステアリン酸や純粋なパルミチン酸石鹸はその対イオンに関わらず不安定であるが、ステアリン酸/パルミチン酸約45%/55%混合物は安定である [2]。

## 5. ラメラゲルネットワークに用いる界面活性剤

典型的なラメラゲルネットワークは水溶性の界面活性剤をセテアリアルアルコールとともに用いる。さもないとセテアリアルアルコールは水和固体として冷却と同時に相分離してしまう。その界面活性剤に第一義的な役割は、セテアリアルアルコールをアルキル鎖の融点以上の温度において乳化し、冷却によって高級アルコールとともにラメラゲル相を形成することであ

る。アルコールの水酸基ヘッドグループと比較して、界面活性剤のヘッドグループはより大きな水和半径をもち、それだけの空間を占有する。これは2つの点において重要である。一つは隣の分子(アルコールもしくは活性剤)を少しだけ遠ざける。アルキル鎖間のファンデルワールス引力とこの水和斥力によってアルキル鎖同士の間隔が 4.15~4.2 Å になり、各分子に回転の自由度を与え、六方晶( $\alpha$ -結晶または  $\alpha$ -ゲル)を構成する。水和斥力による二つ目の寄与は、ラメラ面に直行する方向である。これにより、ラメラ相外部よりさらなる水を引き込み、ラメラ層間距離を増加させる。高級アルコールの単位結晶(4分子)は水1分子を水素結合を通して取り囲む [10]。しかし、界面活性剤を高級アルコールと混合することにより、ラメラ層間距離は劇的に増加し 40 nm も驚くことではない。

前述の水溶性界面活性剤とは、CTAC など

の常温で水溶性のものに限らず、BTAC など、高温にて水溶性となるものも含む。界面活性剤を選択する上で最も重要な条件は、セテアリアルアルコールと混合した時の熔融温度である。これがその化粧品が使用される、あるいは保存される温度より上でなければならない。界面活性剤の融解温度はアルキル鎖長、アルキル鎖の本数、飽和度及び分岐の有無に大きく左右され、一般的にラメラゲルネットワークの形成には直鎖の一鎖型活性剤が最も適している。不飽和や分岐鎖をもった活性剤は、その混合物の熔融温度が低すぎるか熔融が広い温度範囲にわたって起こり、わずかな温度変化で粘度が大きく変化するという製品不良に直結するためゲル相形成の主活性剤としては用いられない。一方、二鎖型(飽和)活性剤の使用には特別な考慮と操作が必要であり、これは後に別枠で述べる。

界面活性剤と高級アルコール混合物の臨界充填パラメータ(critical packing parameter, CPP)はゲル相を形成するために非常に重要な数値である。ラメラゲル相を形成するためには混合系のCPPは1.0に近い必要がある。通常、この値はヘッドグループの大きな(CPPが小さい)界面活性剤とヘッドグループの小さな(CPPが大きい)高級アルコールをバランス良く配合することにより得られる。例えば、水和した状態でのセチルアルコール、セチルアルコールモノグリセリルエーテル、及びN-(3-ヘキサデシロキシ-2-ヒドロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチルヘキサデカナミド(N-[3-hexadecyloxi-2-hydroxypropyl]-N-2-hydroxyethylhexadecanamide)のCPPはそれぞれ1.07, 0.633 and 1.37, である[16]。CPPは幾つかの方法で計算することができるが、得られる値はその方法によって若干異なる。CPPはこれまで長い間にわたって仮定的な数値であった。実際の処方設計においては、界面活性剤とセテアリアルアルコールのモル比1:3が一般的に良いとされており、1.0に近いCPPが得られると考えられている。しかし最近になって量子力学に基づく方法が広く活用されてきており[17]、最適混合比を実験なしの計算

のみで求めるのに有用と考えられる。ステアリン酸トリエタノールアミン塩(石鹼)では、ステアリン酸のトリエタノールアミンによる35%中和がラメラ相をもたらすことがわかっている[2]。これはカルボン酸の脱水素による電気二重層の形成と、水素イオンより大きなトリエタノールアミンを対イオンとして配置することによるCPPの変化による。最近ではモノセチルリン酸の特徴的な報告もある。モノセチルリン酸をアルギニン、トリエタノールアミン、あるいはアミノメチルプロパノールで中和した場合、ラメラゲル相を形成することが報告されている。これは、これら対イオンによって水和半径が、六方晶を形成するのにちょうど良い大きさになっているものと考えられている[18]。

### 5-1. グリセリンモノアルキルエステル

グリセリルモノステアレート(GMS)やグリセリルモノオリエート(GMO)などのモノグリセリンエステルは良好な潤い感を与える。これらモノグリセリンエステルは広い濃度範囲にわたって水中にてラメラゲル相を形成することが知られている[19,20,21]。追加の界面活性剤や高級アルコールを含めずこれらの相挙動を理解することは化粧品処方開発において重要である。

CassinらはC18/16混合の飽和モノグリセリンエステル5~10%の範囲、45~55°Cの範囲においてL<sub>β</sub>相を形成することを見出している。この温度範囲においてα-ゲルが維持されるのは、熱運動によってヘッドグループ同士の水素結合が比較的弱いことと、アルキル鎖間のファンデルワールス力とのエネルギーバランスによる[20]。45°C以下ではβ-結晶が主となる。

AlfutimieらはGMSとGMOの50/50(wt/wt)混合物ではラメラゲル相が出現せず、50%以下においてL<sub>β</sub>相+キュービック相+水相の3相系出現することを見出している[21]。これは非常に高い粘弾性を示す。GMSとGMO混合物の無水系の相図[22]に基づくと、GMS/GMOの比を上げた系において様々な活性剤濃度に実用上の利用可能性がある

考えられる。

### 5-2. 四級アンモニウム塩

CTAC や BTAC などの四級アンモニウム塩は、その特徴的な滑り性とコンディショニング感のため、コンディショニング剤として様々な化粧品に用いられている。トリメチルアンモニウムヘッドグループと塩素イオンなどの対イオンはその大きさのため、近隣の高級アルコールや別の活性剤を遠ざけ、これによって全ての分子が回転できるスペースを確保でき、結晶化することを防いでいる。この種の材料は、正電荷を持っているため、負に帯電している傷んだ毛髪の表面に選択的に吸着する。そのためヘアコンディショナーやヘアトリートメントに広く用いられている。歴史的に見ると、初期のヘアコンディショナーは C16 アルキル鎖が主に用いられていたが、最近では C22 が最も多く用いられているようである。この傾向は、よりリッチで濃厚でコンディショニング感の高い製品を設計するためであり、これらの感覚はより長いアルキル鎖によって二重膜の疎水性をあげることによる。最も最近では、塩素イオンのかわりにメチルサルフェートイオンを用いることによってさらに疎水性を上げ、二重膜の機械的強度を上げ、コンディショニングを上げることができるようになっている [8]。

### 5-3. アルキルアミドアミン

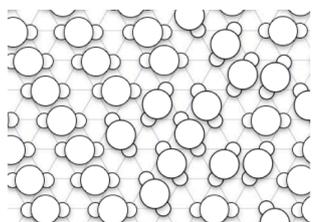
pH を中性から酸性にすることによってアルキルアミドアミンはアンモニウム塩となる。SAPDMA は様々な化粧品、特にヘアコンディショナーで広く用いられている。アミドアミンは四級アミンと比べて毛髪の帯電防止により有用であることが報告されている [23]。これはアミドアミンヘッドグループが水素結合サイトを持つため水和能力に優れているためと考えられる。対してトリメチルアンモニウムヘッドグループはそのような水素結合サイトが無い。アミドアミンを中和するには、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、塩酸などの様々な酸を用いることができる。酸の選択によって CPP が変化することは予想できることであるが、この部分に関

しては SAPDMA と乳酸の系[7](第2部にて触れる)やベヘナミドプロピルジメチルアミン (Behenamidopropyl Dimethylamine, BAPDMA) の水中での相挙動の報告[23]を除いて、ほとんど論文発表がされておらず、企業秘密とされているものと想像される。BAPDMA-HCl は2段階の凝集挙動という特異な性質を示し、常温でのこの活性剤水溶液はアルキル鎖の融点以下であるため準安定であるはずだが、C18 や C20 の類似分子に比べて10倍以上の水への溶解度を示す。二段階凝集挙動は、 $C_1$  以上においてベシクル様会合体を形成し、 $C_2$  以上においてラメラ様会合体を形成すると提唱されている [23]。著者らはこの活性剤は透明ヘアケア処方に有用であると指摘している。

### 5-4. 二鎖型界面活性剤

これまでは主に一鎖型界面活性剤について説明してきたが、ジステアイルジモニウムクロリド (Distearyldimonium Chloride, DSDMAC) などの二鎖型界面活性剤も、ラメラゲルネットワークの原材料として広く用いられている。リン脂質及び、ホスファチジルコリン (phosphatidylcholine), ホスファチジルグリセロール (phosphatidylglycerol), or ホスファチジン酸 (phosphatidic acid) などのリン脂質誘導体も  $L_\beta$  相を形成することが知られており化粧品にも広く活用されている。しかしこれら二鎖型界面活性剤を  $L_\beta$  相に用いるには特別な考慮が必要である。ほとんどの場合これら二鎖型界面活性剤は高級アルコールを乳化する乳化剤として使うことはできない。それはこれら二鎖型活性剤の CPP がそれ自身でほぼ 1.0 であることによる。二鎖型活性剤を高級アルコールと共に  $\alpha$  ゲルに組入れるには、主の乳化剤としてより小さな CPP を持つ一鎖型界面活性剤が必須となる。DSDMAC は 40°C 以下において水中で水和固体を形成することがよく知られている [24]。二本の C18 アルキル鎖が共に結晶化し水和結晶を生成する。これは、二鎖型活性剤のアルキル鎖は相互に接続されているため、各々が回転することができ

ないためである。別の可能性としては、塩化ジメチルアンモニウムヘッドグループが二本のアルキル鎖の占有面積に比べて小さすぎる。また、六方晶内にて二鎖型活性剤分子全体として回転することは、その幾何学的制限からかなり難しいとも言える (Figure 8)。



**Figure 8.** Geometrical constraints to rotate double tail surfactant in hexagonal packing. Small circles indicate each alkyl chain. Large circles are the headgroup.

DSDMAC は室温水中約 5wt% にて半透明ゲルの様相を示す。この外観はラメラゲルネットワークの様子を呈しているが、Laughlin らの相図によると平衡状態では六方晶ではなく水和結晶であることがわかっている[25]。

## 6. 多相ネットワーク構造

ラメラゲルネットワークは、最低限ラメラゲル ( $L_{\beta}$ ) 相を含む多相コロイド形態である。しかし、ラメラゲル相が大部分を占めるとは限らない。多くの場合、残りの大部分はバルク水相である。またラメラゲルネットワークに基づく多くの化粧品は油相を含む。油相は、エステル油、天然物からの抽出油、鉱物油、液体パラフィン、香料、シリコン油などバラエティに富む。さらに、多くのラメラゲルネットワークには高級アルコールの水和固体がコアゲル ( $L_c$ ) 相として残留している。これはクラフト温度以上でのラメラ液晶相から  $L_{\beta}$  相への不完全な移行により、直接結晶化してコアゲル相になることによる。これは高温乳化状態で過剰高級アルコールかつ過少界面活性剤部分の存在のためであると考えられる。

化粧品のラメラゲルネットワークに占める  $L_{\beta}$  相の体積占有率は 20~80% と広範囲にわたる。30% など低い占有率側では  $L_{\beta}$  相は分散状態

であるため、ポリマーなどで分散媒の粘度を上げなければ短時間で相分離する。C16 アルキル鎖 (全トランス配位) の長さ 2.174 nm 及び Figure 2 の格子定数を用いると、 $\alpha$ -ゲルの密度は  $0.845 \text{ g cm}^{-3}$  と求められる。 $L_{\beta}$  相の占有率 50% など高い側では、 $L_{\beta}$  相が相互接続した広域ネットワークを形成しており、通常これは小さなマルチラメラベシクルと大きく広がった相互接続されたラメラ相の混合体である。材料力学的に単純化すると、これは  $L_{\beta}$  相の「柱と梁」からなる構造と言える。ベシクルは降伏応力に寄与し、ラメラシート構造は重力での流動し難さに寄与する [25]。粘弾性挙動はこれらの結果である。 $\alpha$ -ゲル結晶は非常に硬い材料である。ゲル相、液晶相の二重膜のヤング弾性率はそれぞれ約 200、50 MPa である [26]。200 MPa は一般的な低密度ポリエチレンの約 2 倍の硬さである。これら  $L_{\beta}$  相の構造によってバルク水相が閉じ込められるため、相分離できないよう安定化される。結果としてラメラゲルネットワークは実用上安定となり、これは準安定もしくは速度論的安定と呼ばれ、熱力学的安定状態とは異なる。

うまく処方製造されたラメラゲルネットワーク中には単分子状態の自由に動き回って気液界面や油水界面に移動する界面活性剤はほぼ存在しない。したがって、ラメラゲルネットワークの表面張力は水と同程度の値を示し、水と混合し希釈した場合でも泡はほとんど発生しない。

第2部では、ラメラゲルネットワークに含まれるそれぞれの相についての詳細を解説する。

## References

- 1) Junginger, H.E., Colloid structures of O/W creams, *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, **6**, **1984**, 141-149.
- 2) Eccleston, G.M., The Microstructure and Properties of Fluid and Semisolid Lotions and Creams, *IFSCC Magazine*, **2010**, 167-174.
- 3) Eccleston, G.M., Functions of mixed emulsifiers and emulsifying waxes in

- dermatological lotions and creams, *Col. Surf. A.*, 123-124, **1997**, 169-182.
- 4) Fukushima, S., Takahashi, M., Yamaguchi, M., Effect of Cetostearyl Alcohol on Stabilization of Oil-in-Water Emulsion I. Difference in the Effect by Mixing Cetyl Alcohol with Stearyl Alcohol, *J. Col. Interf. Sci.* 57, **1976**, 201-206.
  - 5) Awad, T.S., Johnson, E.S., Bureiko, A., Olsson, U., Colloidal Structure and Physical Properties of Gel Networks Containing Anionic Surfactant and Fatty Alcohol Mixture, *J. Dispersion Sci. Tech.*, 32, **2011**, 807-815.
  - 6) Nakarapanich, J., Baramesangpet, T., Suksamranchit, S., Sirivat, A., Jamieson, A.M., Rheological properties and structures of cationic surfactants and fatty alcohol emulsions: effect of surfactant chain length and concentration, *Col. Polym. Sci.*, 279, **2001**, 671-677.
  - 7) Kudra, P., Sokolowski, T., Blümich, B., Wittern, K.P., Phase behavior of liquid-crystalline emulsion systems, *J. Col. Interf. Sci.*, 349, **2010**, 554-559.
  - 8) Iwata, T., Aramaki, K., Effect of the Behenyl Trimethyl Ammonium Counterion on the Lamellar Gel Property, *IFSCC Magazine*, 16, **2013**, 249-254.
  - 9) Small, D.M., Lateral chain packing in lipids and membranes, *J. Lipid Research*, 25, **1984**, 1490-1500.
  - 10) Fukushima, S., Yamaguchi, M., The Effect of Cetostearyl Alcohol in Cosmetic Emulsions, *Cosmet. Toilet.*, 98, **1983**, 89-102.
  - 11) Eccleston, G.M., Behan-Martin, M.K., Jones, G.R., Towns-Andrews, E., Synchrotron X-ray investigations into the lamellar gel phase formed in pharmaceutical creams prepared with cetrimide and fatty alcohols, *Int. J. Pharma.*, 203, **2000**, 127-139.
  - 12) Fukushima, S., Yamaguchi, M., Harusawa, F., Effect of Cetostearyl Alcohol on Stabilization of Oil-in-Water Emulsion II. Relation between Crystal Form of the Alcohol and Stability of the Emulsion, *J. Col. Interf. Sci.* 59, **1977**, 159-165.
  - 13) Andrew, E.R., Molecular Motion in Certain Solid Hydrocarbons, *J. Chem. Phys.*, 18, **1950**, 607-618.
  - 14) Larson, K., Arrangement of Rotating Molecules in the High-temperature Form of Normal Paraffins, *Nature*, **1967**, 383-384.
  - 15) Snyder, R.G., Maroncelli, M., Strauss, H.L., Elliger, C.A., Cameron, D.G., Casal, H.L., Mantsch, H.H., Distribution of Gauche Bonds in Crystalline  $n$ -C<sub>21</sub>H<sub>44</sub> in Phase II, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, **1983**, 133-134.
  - 16) Orita, M., Uchiyama, M., Hanamoto, T., Yamashita, O., Naitou, S., Takeuchi, K., Katayama, Y., Tanabe, H., Fukuda, K., Okada, J., Formation of Pseudo-Intercellular Lipids Membrane on the Skin Surface by the Alpha-Gel Holding a Large Amount of Water, *J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*, 46, 2012, 25-32.
  - 17) Khalil, R.A., Zrari, A.A., Theoretical estimation of the critical packing parameter of amphiphilic self-assembled aggregates, *Applied Surface Science*, 318, **2014**, 85-89.
  - 18) Tanaka, K., Kamako, S., Li, J., Hashimoto, S., Suzuki, T., Unique Self-Assembling Properties of Linear-Type Long Chain Mono Alkyl Phosphate and Its Application in Cosmetic Formulations, *J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*, 49, **2015**, 16-21.
  - 19) Krog, N., Larsson, K., Phase Behaviour and Rheological Properties of Aqueous Systems of Industrial Distilled Monoglycerides, *Chem. Phys. Lipids*, 2, **1968**, 129-143.
  - 20) Cassin, G., de Costa, C., van Duynhoven, J.P.M., Agterof, W.G.M., Investigation of the Gel to Coagel Phase Transition in

- Monoglyceride – Water Systems, *Langmuir*, 14, **1998**, 5757-5763.
- 21) Alfutimie, A., Curtis, R., Tiddy, G.J.T., The Phase behavior of mixed saturated and unsaturated monoglycerides in water system, *Col. Surf. A*, 465, **2015**, 99-105.
- 22) Alfutimie, A., Curtis, R., Tiddy, G.J.T., Gel phase ( $L_{\beta}$ ) formation by mixed saturated and unsaturated monoglycerides, *Col. Surf. A*, 456, **2014**, 286-295.
- 23) Minguet, M., Subirats, N., Castán, P., Sakai, T., Behenamidopropyl Dimethylamine: unique behavior in solution and in hair care formulations, *Int. J. Cosmet. Sci.*, 32, **2010**, 246-257.
- 24) Kunieda, H., Shinoda, K., Solution Behavior of Dialkyldimethylammonium Chloride In Water. Basic Properties of Antistatic Fabric Softeners, *J. Phys. Chem.*, 82, **1978**, 1710-1714.
- 25) Coldren, B.A., Warriner, H., van Zanten, R., Zasadzinski, J.A., Sirota, E.B., Flexible bilayers with spontaneous curvature lead to lamellar gels and spontaneous vesicles, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 103, **2006**, 2524-2529.
- 26) Israelachvili, J.N., *Intermolecular and Surface Forces Third Edition*, Elsevier, pp. 447.

# ラメラゲルネットワーク

## Part2: ラメラゲルネットワークに含まれる様々なコロイド相、ネットワークの安定性、処方スペース

Toshiyuki Iwata

Procter & Gamble, Singapore Innovation Center, 70 Biopolis Street, Singapore 138547, Singapore

Email: [iwata.ty@pg.com](mailto:iwata.ty@pg.com), Phone: +65-6712-2425

### 1. 序論

ラメラゲルネットワークは、ラメラゲル( $L_{\beta}$ )相が複雑に絡み合ったネットワーク構造を形成し、その中にバルク水相、及び多くの場合油相をも含む。 $L_{\beta}$ 相はクラフト温度以下の固体状両親媒性物質から形成される。 $L_{\beta}$ 相はその化学組成によってシート状からベシクル形状まで様々な形態と大きさを取りうる。形状に影響を与える要素としてはイオン性活性剤の対イオンや両親媒性物質の濃度も含まれる。二重膜の成長過程において、ベシクルとして自己接合するか、別の二重膜と接合し、シート状に成長するかは、二重膜の自発曲率と濃度によって決まる。また、イオン性活性剤の場合、 $L_{\beta}$ 相はバルク水相との浸透圧によって膨潤する力が働いているが、複雑なネットワーク構造が膨潤を妨げているために、DLVO理論だけで膨潤挙動を定量的に予測することは難しい。一般的なラメラゲルネットワークはバルク水相を50%などと大量に含むことが多い。主な原因は $L_{\beta}$ 相の膨潤がネットワーク構造のために物理的に阻害されているためである。ラメラゲルネットワークは複雑な系であるため、最低でも6種の不安定化の機構がある。これらについても物理化学的見地から解説した。またいくつかの処方系において公開されている相図を用いて、安定してラメラゲルネットワークが得られる処方スペースについても整理した。なお今後の展望として、以下の二点を挙げた。一つは、ラメラゲルネットワークのドメインの大きさが、臨界充填パラメーターや自発曲率に依存することは解明されてきているが、実際の製造プロセスによるコントロール方法はあまり

よく解明されていないこと。ノニオン性界面活性剤の $L_{\alpha}$ 相系で多くの実験検証が行われているように、剪断のかかる流体場におけるラメラ相とオニオン相の生成過程、また液晶相からゲル相に転移する前後の詳細な流体力学的、物理化学的検討が望まれる。二点目は、ラメラゲルネットワークはその複雑構造のため、熱履歴に対する挙動も単純ではない。化粧品の製造過程での熱履歴のみならず、商品の搬送や保管時の熱履歴による影響を系統立てて理解するためにも、この分野においてもさらなる研究が期待される。

### 2. ラメラゲル ( $L_{\beta}$ ) 相

$L_{\beta}$ 相は固体の界面活性剤が六方晶に配列された二重膜が等間隔に積層され、その間を水が満たした構造であり、ラメラゲルネットワークの主要構成要素である。ラメラゲル相は球状の積層構造(マルチラメラベシクル)から、無限に両連続なシート状ラメラまで様々である。本書ではリポソーム(ユニラメラベシクル)はラメラゲル相の定義に含めない。この章ではラメラゲル相の特徴的な物理化学的性質について解説する。これは処方の開発、問題解決の際に非常に重要な知識である。

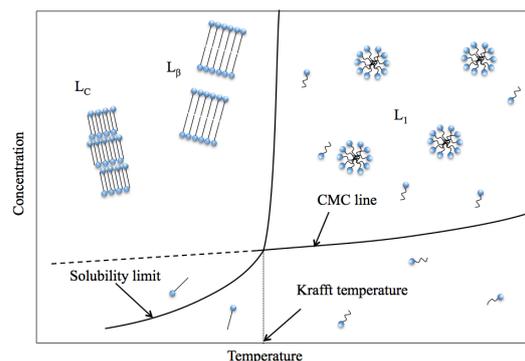
#### 2-1. $L_{\beta}$ 相は溶解度以上かつクラフト温度以下の固体状両親媒性物質から形成される

大部分のコロイド系では界面活性剤の濃度は溶解度より低くなければならない。そうでない場合は界面活性剤は溶液から析出沈殿することになる。また、コロイド系の

商品はその界面活性剤のクラフト温度より十分に高い温度にて保管、使用されなければならない。これによって界面活性剤の濃度を十分に高くでき、かつそのコロイド系を相分離することなく維持できる。界面活性剤がクラフト温度以上にあるということは、そのアルキル鎖が柔軟な液体状態であることを意味する。しかし、 $L_{\beta}$ 相はこれら二つのコロイドの基本ルールに従わない (Figure 9)。

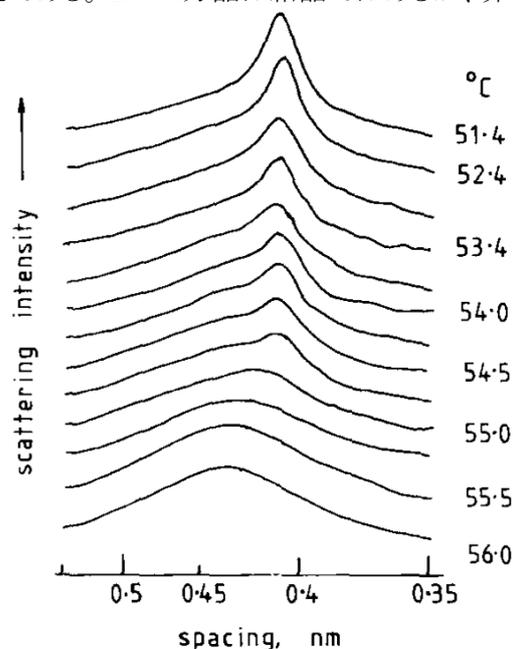
$L_{\beta}$  相の場合、界面活性剤 (高級アルコールを含む) の総濃度はそれらの溶解度よりはるかに高く、界面活性剤と高級アルコールのクラフト温度は化粧品が使用される温度よりはるかに高い。高いクラフト温度をもった界面活性剤と高級アルコールの混合ミセル溶液を冷却し溶解度曲線を下回ると、これら両親媒性物質は凝固するため CPP が変化し、そのため安定な球状ミセルを維持できず、様々な結晶に相転移するため水から相分離する。界面活性剤の CPP が約 1.0 である場合、その界面活性剤は二重膜を形成する。セテアリアルアルコールの分散体を冷却した場合、分子は直鎖アルキル鎖が凝固し、強固に凝集しごく少量の水を間に保持した高級アルコールのラメラ構造を形成し、このためほぼ瞬時に相分離する。この構造をコアゲル ( $L_c$ ) 相あるいは水和結晶と呼ぶ。コアゲル相の生成を避け  $L_{\beta}$  相を生成するためには、高いクラフト転移温度をもった親水性の界面活性剤をセテアリアルアルコールと混合することが必要である。これにより凝固した二重膜同士の間にも多量の水を含む ( $L_{\beta}$  相) ことができ、 $L_c$  相の生成を抑制することができる。 $L_{\beta}$  相は、隣同士の二重膜の間の DLVO 理論による立体斥力のため、過剰の膨潤能力を備えている。隣接するバルク水相の存在により、 $L_{\beta}$  相内には常に正の圧力がかかっており、膨潤しようとし、互いに押し合っている。

$L_{\beta}$  相の界面活性剤のアルキル鎖は事実上固体状態である。一つの面内に収まるよう全ての C-C 結合がトランス配位で最も伸びた状



**Figure 9.** Schematic phase diagram of surfactant. Usual surfactant solutions are above CMC line and above Krafft temperature. However,  $L_{\beta}$  phase is an exception. It is below Krafft temperature and above the hypothetical CMC line (dotted).

態である。これらアルキル鎖はアルキル鎖間の距離が 0.415 nm の六方晶に凝集しており、これはシャープな広角 X 線散乱ピークによって特定できる。この距離は全トランス配位の炭化水素の直径である [1]。この距離はヘッドグループやアルキル鎖長、温度などによらず一定である。この六方晶は結晶ではあるが、界



**Figure 10.** X-ray diffraction pattern converted to real scale during DPPC  $L_{\beta}$  to  $L_{\alpha}$  transition, reprint from Reference-25 with permission from publisher.

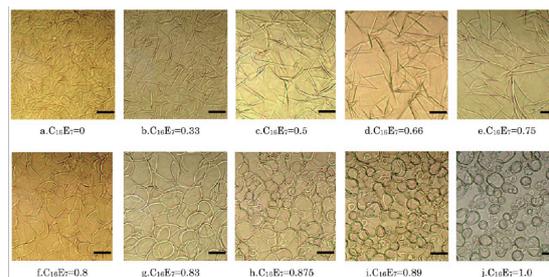
面活性剤はアルキル鎖を回転中心として自由に回転している。 $L_{\beta}$  と  $L_{\alpha}$  (ラメラ液晶相) との違いは、 $L_{\beta}$  相が高度に規則正しい六方晶であるのに対し、 $L_{\alpha}$  相はそれが不規則で平均格子定数は 0.44 nm かそれより大きい場合もあり、広角 X 線散乱では広く鈍いピークにしかならない。Quinn らはこの違いをジパルミトイルホスファチジルコリン (dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC) の  $L_{\beta}$  から  $L_{\alpha}$  への相転移のリアルタイム X 線回折測定によって示している (Figure 10)[25].

## 2-2. ラメラゲルネットワーク内の $L_{\beta}$ 相ドメインの大きさと形状

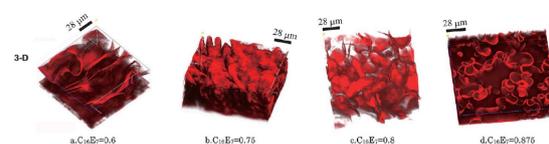
化粧品の製品設計においては、広く展開した  $L_{\beta}$  相のネットワークを形成させたい場合や、また逆に分散したマルチラメラベシクル  $L_{\beta}$  相を目指す場合もある。この章では、ドメインサイズおよび形状にかかわるいくつかの研究発表に基づき、この点について議論する。

Nagai らによると、C16E6 と C16E7 の混合界面活性剤系を  $L_{\beta}$  相への転移温度以下で用いている。C16E7 の割合を増やすことにより  $q = 15 \text{ nm}^{-1}$  の広角 X 線散乱ピークの幅が広がることから、大きな親水基によってアルキル差同士の凝集状態がより不規則になるが平均距離 (格子定数) は変化しないことがわかる。C16E6 と C16E7 の比率変化によるドメイン形状の変化は光学顕微鏡と共焦点顕微鏡観察から大きな親水基の割合を増やすことにより、より球状のドメインとなり、大きな親水基の割合を減らすことにより展開したネットワーク構造になることが明確に示されている (Figure 11 and 12)[3].

Nakagawa らはによるジステアロイルホスファチジルコリン (distearoylphosphatidylcholine, DSPC), ジステアロイルホスファチジルグリセロール (distearoylphosphatidylglycerol, DSPG) 及びセチルアルコール(CA)の混合系を用いたメソスケールの構造転移の発表によると、(DSPC+DSPG)/CA モル比 0.34:0.66 において全ての組成で  $L_{\beta}$  となる。この条件下で DSPC/DSPG モル比を 10:0 から 5:5 まで変化



**Figure 11.** Optical microscope images of the  $C_{16}E_6/C_{16}E_7$ /water system. The numbers are mole fraction of  $C_{16}E_7$  in total of  $C_{16}E_6 + C_{16}E_7$ . Scale bar indicates 20  $\mu\text{m}$ , reprinted from Reference-3 with permission from publisher.

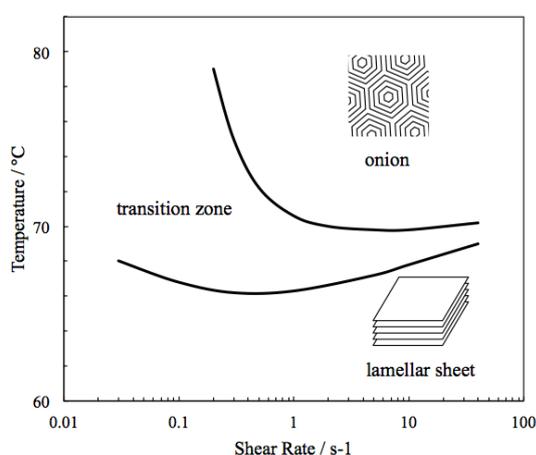


**Figure 12.** 3D synthesis of confocal microscope images of the  $C_{16}E_6/C_{16}E_7$ /water system. The numbers are mole fraction of  $C_{16}E_7$  in total of  $C_{16}E_6 + C_{16}E_7$ , reprinted from Reference-3 with permission from publisher.

させることにより、劇的なメソスケールの構造変化と粘度の変化が現れる。DSPC/DSPG モル比 10:0 ではラメラシート状である[4]。ホスファチジルコリンは、その両イオン性のために高密度に充填されたラメラ相 (ラメラ層間距離が短い) を形成することはよく知られている。よって、DSPC/DSPG 比 10:0、つまり DSPC/HD 比 0.34:0.66 の組成では、同様に高密度に充填されたラメラ相が形成されるはずである。実際に Nakagawa らによるとシート状ラメラ相が形成されている。DSPG の比率を上げることにより、両イオン性が低下し陰イオン性が上昇するため二つのことが変化する。一つは二重膜同士の斥力が増しラメラ層間距離が増加する。二点目は同じ膜中の DSPG 同士の斥力により二重膜の曲げ弾性率が低下し曲率が増加する。DSPC/DSPG 比を 9:1 から 5:5 に変化させることによりメソスケール構造がより平坦なラメラシート状からよりベシクル球状へと変えることからこの仮説が成り立つ。また比率 9:1 から

7:3における高粘度は膨潤したラメラ相ドメインによる充填効果とそのドメインの大きさのバランスによるものと考えるのが妥当である。このような大きさのドメインの場合、大きく膨潤したベシクルの内部にバルク水相を含むことも可能となる。比率6:4から5:5における低粘度はベシクルが小さすぎること、およびそれによるベシクル内に含まれるバルク水相の率が低下するため、多くのバルク水相がベシクルの外に存在し、事実上水中ベシクル分散状態となるからと考えられる[4]。

ラメラ相のドメイン形状と大きさはその化学組成(静的状態と呼ぼう)に影響されるだけでなく、剪断速度などの動的状態からも大きく影響を受けることが  $L_{\alpha}$  相の場合にはわかっている。Kawabata らはこれを C16E7 をそのクラフト温度 ( $12^{\circ}\text{C}$ ) かつ融点 ( $40^{\circ}\text{C}$ ) 以上にて証明している [5]。Ito らは 48% C16E7 水系を用いてラメラ相(シートが主体)とオニオン相(マルチラメラベシクル同士が完全に充填された相)とが温度変化と剪断速度の変化によって可逆的に変化するを示している (Figure 13) [6,7]。



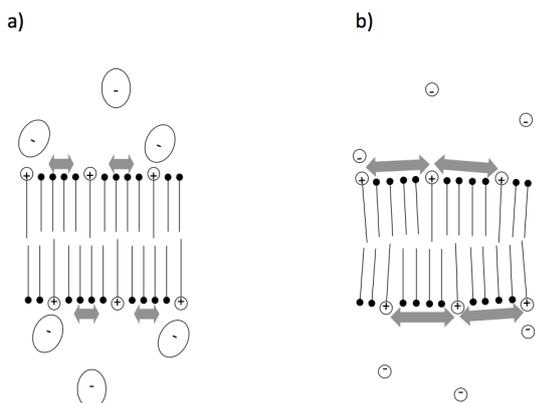
**Figure 13.** Temperature-shear rate phase diagram of 48% C<sub>16</sub>E<sub>7</sub> in D<sub>2</sub>O showing lamellar to onions transition, based on Reference-6.

Zilman と Granek はこれを coherent (位相が揃って干渉している) buckling (座屈) 機構と呼んでいる。この仮定は、隣同士の二重膜は剪断がゼロの場合でも互いに衝突しうることから

始まり、剪断力による波打ちのモデルとして成り立つ。そして剪断力が波打ちの動的安定性を超過する場合、波打っているラメラ相が分断され、さらに丸まりオニオン相となると指摘している [8]。このモデルはノニオン性界面活性剤の  $L_{\alpha}$  相系では多くの実験検証がされているが、イオン性の二重膜系や  $L_{\beta}$  相系にて同様なことが成り立つかについてはまだよく解明されておらず、さらなる研究が期待される分野である。

### 2-3. 対イオン～二重膜の曲げ性

界面活性剤の親水基の対イオンは活性剤の凝集、熱力学挙動、よってラメラゲルネットワークの構造に強い影響を与える。その違いの大部分は対イオンと親水基の結合エネルギーによる。塩化ジオクタデシルジメチルアンモニウム(Dioctadecyl dimethyl ammonium chloride, DODAC)の対イオンを  $\text{Cl}^-$  から  $\text{Br}^-$  に変えるだけでその融点が  $49^{\circ}\text{C}$  から  $45^{\circ}\text{C}$  になる。濃度 1.0 mM において、これらハロゲン化物(DODAX)はユニラメラベシクルを形成するが、DODAC のベシクルは臭化物である DODAB のベシクルよりも大きい [9]。これは DODAC の二重膜が DODAB のそれよりも密に充填されていることによる。その理由は  $\text{Cl}^-$  イオンが  $\text{Br}^-$  イオンより小さいため、あるいは  $\text{Cl}^-$  イオンが  $\text{Br}^-$  と比較してよりヘッドグループから乖離しているためと考えられる。Berr らは C16, C14, C12 アルキルトリメチルアンモニウム界面活性剤のミセル会合数が  $\text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{CH}_3\text{SO}_4^- > \text{Cl}^- > \text{OH}^-$  の順に増加することを見出している [10]。Iwata らは化粧品に広く用いられているアルキルトリメチルアンモニウムの二種の対イオンの比較を行い、ラメラゲルネットワークの構造と化粧品としての使用感への影響を比較した。BTACと高級アルコールによる  $L_{\beta}$  相は、BTAMS と比較して、水が追加された場合より膨潤しやすい。また BTAC と高級アルコールの二重膜は、BTAMS のそれと比べてより柔軟性に富む。その理由としては近傍の BTAC 親水基間の斥力によるものとしている (Figure 14)[11]。



**Figure 14.** a) BTAMS surfactants are more neutralized due to closer bound counterion. Thus the repulsive force between neighboring surfactants are weaker. b) BTAC surfactants are less neutralized. Thus the repulsive force is stronger, thus the bilayer to be more flexible. From Reference-11.

### 2-4. 膨潤、水和、二重膜間力

イオン性界面活性剤の場合、ラメラゲルネットワークは浸透圧によって膨潤する。これはDLVO理論で説明することができる。ノニオン性界面活性剤系の場合は、その親水基同士の空間占有による斥力のみが膨潤に寄与する。しかし、ミセル相などとは異なり、ラメラゲルネットワークの複雑さは、そのネットワーク構造そのものが膨潤を妨げていることである。ゆえにDLVO理論のみで膨潤挙動を定量的に予測することは非常に難しい。

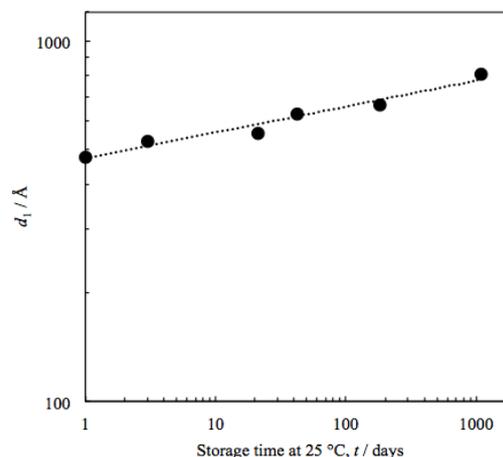
Ecclestonらは、セトリミド(Cetrimide, 主にC14アルキル鎖からなる臭化アルキルトリメチルアンモニウム)とセテアリアルアルコールのモル比1:12、水93%、セチルアルコール/ステアリアルアルコール重量比約29/71の系を用いて、ラメラ層間距離の時間変化を測定している[12]。これによると、ラメラゲル層間距離は時間の冪乗則

$$\log_{10} d_1 = 7.2 \times 10^{-2} \log_{10} t + 2.67$$

**Equation 1**

で膨潤することがわかる(Figure 15)。理論的最

大値,  $d_{max}$  (後述)を622 Åとすると約6週間で $d_{max}$ に達することになるが、3年でさらに膨潤しているデータから、セトリミド、高級アルコールそれぞれの不純物の影響から、実際には3年で $d_{max}$ に達していると考えるのが妥当ではないかと考える。



**Figure 15.** Interlamellar d-spacing increase of Cetimide + Cetostearyl Alcohol with 93% water over 3 years. Based on Reference-12. It is clear that swelling is the power law of time.

IwataらはBTACもしくはBTAMSと高級アルコールから作られた様々な組成のラメラゲルネットワークを比較した。両親媒性物質濃度の変化によるラメラ層間距離の変化と粘弾性の変化に基づくと、BTAC系では追加の水が $L_{\beta}$ 相をより膨潤することに寄与するが、BTAMS系では追加の水が主にバルク水相を増加させていることがわかる (Table 3)。その結果、BTAC系ラメラゲルネットワークでは、両親媒性物質の濃度によって粘弾性が大きく変化しないが、BTAMS系ラメラゲルネットワークでは両親媒性物質濃度の低下に伴い貯蔵弾性率と損失弾性率の両方が低下する (Figure 16) [11]。この違いは対イオンの親水基への結合の度合いの違いによる。メトサルフェートイオンは塩化物イオンと比べてより親水基により強固に結合している。よって、BTAMS系ラメラ相は相対する二重膜同士の斥力が弱く、水が追加された場合の膨潤度合いが小さい。

Surfactant	Concn. Factor	Theoretical Maximum $d_1$	Measured $d_1$	%Swelling
		nm	nm	
BTAC	1.10	50.6	29.2	57.7
	1.05	53.1	31.1	58.6
	1.00	55.7	32.1	57.6
BTAMS	1.10	51.6	31.1	60.2
	1.05	54.1	31.1	57.5
	1.00	55.7	31.1	55.8

Table 3. Calculated %swelling of L $\beta$  phase in gel networks, from Reference-11.

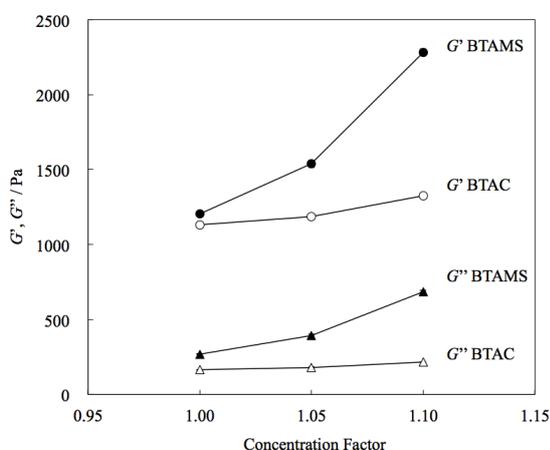


Figure 16. Storage and loss moduli of BTAC and BTAMS gel networks at different concentration factors, based on Reference-11.

IwataらによるBTACまたはBTAMSと高級アルコールの系[11]と比較して、Ecclestonらによるセトリミド +高級アルコール系が高い膨潤度を示す[12]理由には、アルキル鎖の平均長が短いため二重膜がより柔軟であることが考えられる。Ecclestonらが用いたセトリミドの組成は 20% C12, 68% C14 and 10% C16 である。

NaCl などの塩を含有することは、イオン性活性剤と高級アルコールからなる、相対する二重膜の電氣的反発を遮蔽する強力な効果がある。一般的にミセル相に 0.1 M の塩を加えると、ほぼ全ての電氣的反発を遮蔽するのに十分であり即時に相分離を起こすが、ラメラゲルネットワークにおいても同様の影響がある。Ecclestonらは、セトリミド+セテアリルアルコールのラメラゲルネットワーク中で、NaCl 最大 2%

までの影響を示した [12]。それによると、ラメラ層間距は NaCl 濃度の離幕乗関数

$$\log_{10} d_1 = -0.445 \log_{10} C_{\text{NaCl}} + 2.02$$

**Equation 2**

として影響を及ぼすことがわかる (Figure 17)。

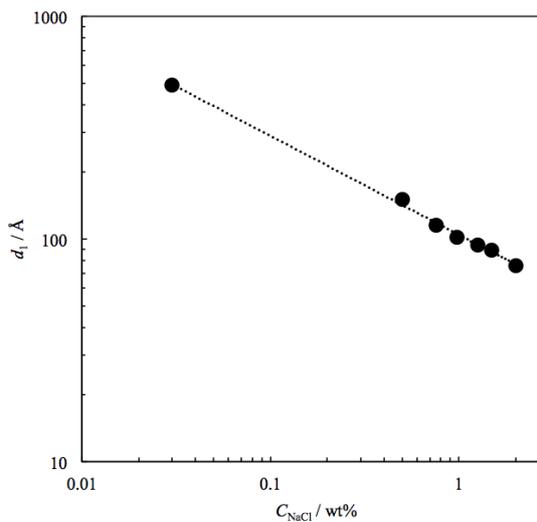


Figure 17. Interlamellar spacing as a function of NaCl concentration in Cetrimide + Cetostearyl Alcohol with 93% water. Based on Reference-12.

Fairhurstらはラメラゲルネットワークがポリマー水溶液と接触している場合に、膨潤あるいは収縮することを提示している。この過程は浸透圧に起因しており、膨潤速度あるいは収縮速度はポリマー濃度の関数として表されている。BTAC とステアリルアルコールの比率1:

3、合計6重量%からなるラメラゲルネットワークとPEG-10000 溶液によると、ポリマー濃度が7.6% (wt/wt) 以下ではラメラゲルネットワークは膨潤するが、ポリマーが10%以上では収縮する。著者らの仮定では、これは  $L_\beta$  相と等方性ポリマー溶液との間の拡散現象であるとしている [13]。しかし、サンプルが不透明を呈していることから、これは  $L_\beta$  一相ではなく、ラメラゲルネットワークであると考えられ、したがってラメラゲルネットワークのバルク水相へのポリマー拡散が主であると考えられる。 $L_\beta$  相のラメラ層間にポリマーが拡散していくことは、PEG-10000 の大きさからして考えにくい。

この章の最後に、イオン性界面活性剤系においては、 $L_\alpha$  相から  $L_\beta$  相に相転移する付近において、冷却速度と攪拌は非常に重要な要素であることを示す。Eccreston は  $L_\alpha$  相は  $L_\beta$  相ほどよく膨潤せず、これは高温においては対イオンの移動度が高いためとしている[3]。そのため、対イオンがバルク水相のほうまで広がっており、対イオンが活性剤の親水基に強く結合されている  $L_\beta$  相と比べて、ラメラ層間に水を持ち込む浸透圧が弱いと考えられる。したがって、 $L_\alpha$  相が  $L_\beta$  相に向けて冷却されることにより、対イオンの移動性が減少し、親水基に近づいてくる。そしてそれが水をバルク水相からラメラ層間に持ち込む方向の浸透圧として働くと考えられる。

## 2-5. 自発曲率～マルチラメラベシクル、ユニラメラベシクル、ラメラネットワーク

ラメラゲルネットワークをネットワーク主体やマルチラメラベシクル主体など、望み通りのメソスケール構造に制御するためには、二重膜の自発曲率は非常に重要である。ここまでの説明は両親媒性物質のCPPを制御することを主眼としてきた。しかし、二重膜の片面に正の曲率を持たせながら逆面に負の曲率を持たせるにはどうするか、という大きな疑問が残る。この章ではこの疑問に答えるために様々な研究成果を集めてみた。

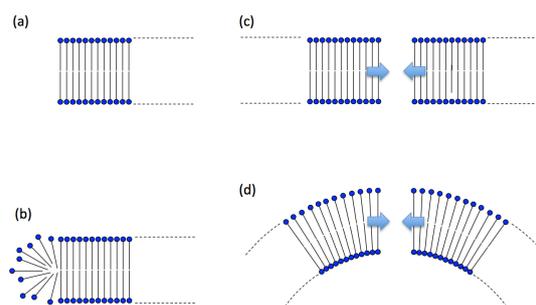
希薄条件下では二重膜はその開口端を閉じようとして自然に曲がる。これは曲げるために

必要なエネルギーが二重膜開口端が水に接触していることによるエネルギーより低いと説明できる。二重膜の単位面積あたりのエネルギー、 $E/A$  は二重膜の曲げ弾性率、 $\kappa$ 、から強い影響を受ける。

$$\frac{E}{A} = \frac{1}{2} \kappa (c_1 + c_2 - c_s)^2$$

Equation 3

ここで  $c_1$  と  $c_2$  は Gaussian 曲率の二つの主曲率であり、 $c_s$  はその系の自発曲率である。KawabataらはC16E7系において、円板状ミセル構造が安定を保てる以上に大きく成長しすぎて、開口端エネルギーが曲げエネルギーより高くなる場合に、ベシクルが生成されるとしている [14]。円板状二重膜構造のベシクルへの転移は濃度に依存する。したがってこの理論は、なぜ高濃度領域においてベシクル分散状態ではなくネットワークが支配的になるかという以下の仮説を支持する。つまりその理由は、近接した二重膜の開口端同士が接合し開口端エネルギーを緩和する上で、別々の成長中の円板状二重膜同士が接合する確率の方が、一つの円板状二重膜がそれ自身で成長、湾曲し開口端同士を閉じてベシクルを生成するより高いためである (Figure 18)。



**Figure 18.** Growing disk micelle with two patterns of unstable edge, (a) exposed hydrophobic edge and (b) unstable amphiphile aggregation. Edge adjoining with other disk micelle (c) and edge closing by itself to form vesicle (d).

二重膜の自発曲率は、二重膜を形成する二つの単分子膜それぞれの自発曲率が合わさった結果である。二つの単分子膜の組成が等しい場合、曲率は相互に打ち消し合い、自発曲率はゼロになる。あるいは、どちらか一方に湾曲させる場合エネルギーを必要とするため熱力学的には不利である。両親媒性物質の混合系の場合、曲面内側の単分子膜の自発曲率が、その組成の差異から、外側単分子膜の自発曲率と異なることもあり得る。この場合、Kalerらは Equation 3 を以下のように書き換えた;

$$\frac{E}{A} = \frac{1}{2} \kappa [(c - c_o)^2 + (c - c_i)^2]$$

Equation 4

ここで、 $c$  は球状ベシクルの曲率、 $c_o$  と  $c_i$  はそれぞれ外側単分子膜と内側単分子膜の自発曲率である [15]。しかしながら、二重膜の外側と内側の組成の差を誘発する機構はよく解明されていない。ベシクルの内側と外側の環境要因が異なればこういったことが発現することも考えられる [37]。一つの説明として下記このことが言えるのではないだろうか:すでに一方向に曲がり始めている二重膜形成過程において、その三次元的立体構造から、内側の単分子膜には CPP の大きな分子が選択的に接合し、外側の単分子膜は CPP の小さな分子を受け入れやすいといえるのではないだろうか。

Coldren らは、二重膜の自発曲率と曲げ弾性率の低さが自発的ベシクル生成に寄与していることを、セチルトリメチルアンモニウムトシレート (cetyltrimethylammonium tosylate, CTAT) とドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム (sodium dodecylbenzene sulfonate, SDBS) の混合系を用いた研究結果から提言している [16]。彼らは、SAXSピークの Caillé line 形状分析により、自発曲率から乖離するのに必要なエネルギーを表す Helfrich 方程式の弾性定数、 $\kappa$ 、バルク圧縮弾性率、 $B$ 、及び単結晶ドメインサイズ、 $L$ 、を求めている。

## 2-6. 様々なラメラゲル相 ( $P_{\beta}$ , $L_{\beta}$ , $L_{\beta}'$ , $L_{\beta}''$ ) と相転移の熱力学

細胞膜や細胞間脂質層など自然界の脂質二重膜については、多くの研究が  $L_{\beta}$  相は実際にはいくつかの異なる形態を成すことが指摘されている。この章のここまでの議論では、 $L_{\beta}$  相のアルキル鎖は二重膜面に対して垂直としてきたが、自然界にはそうでない場合が多々ある。 $L_{\beta}'$  相はアルキル鎖が二重膜面に対して傾いている傾斜ゲル相である。通常の  $L_{\beta}$  相と  $L_{\beta}'$  相の区別は動的散乱で測定することができる。一つの二重膜内でのアルキル鎖の傾斜の方向は同一であると考えられる。しかし、別の二重膜では向きも違って来る。これによって  $L_{\beta}$  相全体としての均一性が低下するため、 $L_{\beta}'$  相の偏光強度は  $L_{\beta}$  相よりも弱くなる。Mishima らは純粋な DPPC の  $L_{\beta}$  相は傾斜しているが、DPPC とコレステロール 6~15 mol% 混合系においては傾斜が減少することを見出している [17]。Kranenburg らは脂質二重膜の様々な相間の様々な相転移モードをモデルによって提言している [18]。 $L_c$  相から  $L_{\alpha}$  相への相転移は、親水基同士の反発が弱い場合は  $L_{\beta}$  相を経由する。しかし、親水基同士の反発が強力な場合、その相転移は  $L_{\beta}$  相を経由する代わりに波形相、 $P_{\beta}'$ 、を経由する。典型的な界面活性剤(イオン性、非イオン性に関わらず)及び高級アルコールを使用する化粧品処方においては、親水基同士の斥力は弱い部類と分類できる。したがって相転移は一般的に  $L_c > L_{\beta} > L_{\alpha}$  となると考えられる。Figure 19 に様々なラメラ相の模式図を示す。

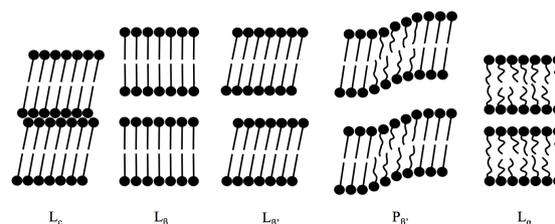
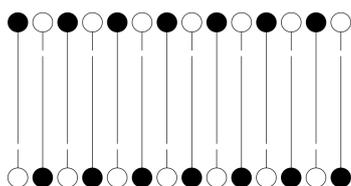


Figure 19. Schematic drawings of various lamellar phases.

## 2-7. 指組構造二重膜

ラメラ相における両親媒性物質のアルキル鎖の指組構造は、 $L_\beta$  相か  $L_\alpha$  相に関係なくある一定の条件が満たされれば起こる。指組構造が成り立てば、二重膜の総面積は二倍となり、ラメラ層間の理論的最大距離は半分になる。ゆえに、指組  $L_\beta$  相を生成することは、バルク水相をラメラ相に取り入れ、ラメラゲルネットワークの粘弾性挙動を一般的なものから非常に異なるものにし得る可能性があり、今後の検討が期待される分野である。低分子量アルコールはリン脂質の指組二重膜の形成に寄与することが知られており [19,20,21]、その機構は単純である。疎水性のアルキル鎖の末端が水に露出しないように、そこに低分子量アルコールの疎水性末端が会合する形をとる (Figure 20)。



**Figure 20.** Schematic representation of short chain alcohol (white headgroup) and long chain surfactant (black headgroup) together form an interdigitated bilayer.

Adachi らはフォスファチジルコリンと低分子量アルコールから成る指組二重膜の厚みを X 線回折を用いて測定し、その二重膜が指組構造であることを直接的に証明している [22]。アルコールに類似して、Makai らは、グリセリンがトリデセス-10 (Trideceth-10) の指組液晶二重膜を生成に関わることを指摘し、またグリセリン / トリデセス-10 比が 3.2 の場合にラメラ層間距離と貯蔵弾性率が最大となることを確認している [23]。これは、グリセリン 3.2 分子が連なって 1 分子分のアルキル鎖を「エンドキャップ」していることを示唆している。しかし指組構造はこのような低分子量のアルコールやポリオール存在に関わらずとも可能なようである。Nagai らは C16E6 と C16E7 混合活性剤系において、ラメラ層間距離と二重膜のアルキル鎖

部分の体積分立をプロットすることにより、指組二重膜の存在を示唆している [24]。

## 2-8. 熱履歴と $L_\beta$ 相の生成

一般的に熱履歴はコロイド系の相挙動に様々な影響を与える。 $L_\beta$  相もその例にもれない。経験則として  $L_\beta$  相を確実に生成するには、すべての両親媒性物質を高温水中もしくはそれら自身を加熱し、その融点以上の温度で融解することが必須となる。Goto らは  $5.0 \text{ mmol kg}^{-1}$  の DODAC 系の様々な熱履歴を検討している [25]。活性剤を超音波処理にて水中に分散した後、凍結解凍サイクルをかけた場合には  $L_c$  相から  $L_\beta$  相への相転移が  $19.7^\circ\text{C}$  で起こり、 $L_\beta$  相から  $L_\alpha$  相への相転移が  $39.9^\circ\text{C}$  で起こるが、同じ溶液を  $60^\circ\text{C}$  で溶解し、液体窒素で凍結し、さらに融解したものでは、 $L_\beta$  相から  $L_\alpha$  相へ  $39.9^\circ\text{C}$  で相転移するのみとなる。Kodama らは、DODAB の場合、その  $L_\beta$  相が準安定か熱力学的に安定かどうかは、両親媒性物質の濃度と熱履歴に依存すると指摘している [26]。それによると、系を  $-20^\circ\text{C}$  程度まで冷却した場合、準安定過冷却液晶相が出現する。水含量が 67 から 93 wt% の場合では、 $-20^\circ\text{C}$  まで冷却した場合、 $L_c$  相は直接  $L_\alpha$  相に転移するが、 $0^\circ\text{C}$  以下まで冷却しない場合、相転移は  $L_\beta + L_c$  から  $L_\alpha + L_c$  を経て  $L_\alpha$  となる。これらの論文が示すように、ラメラゲルネットワークの熱履歴は非常に複雑で、化粧品の製造過程での熱履歴のみならず、商品の搬送や保管時の熱履歴による影響を理解するためにも、さらなる研究が期待される分野である。

## 2-9. $L_\beta$ 相の識別

ラメラゲルネットワークにラメラゲル相が実際に含まれているかどうかはいくつかの分析方法の組み合わせで確認する必要がある。直交偏光顕微鏡によってマルタの十字あるいは flow streaks の存在によって最も簡単にラメラ相の存在を確認できる。しかし、直交偏光顕微鏡ではラメラゲル ( $L_\beta$ ) 相とラメラ液晶 ( $L_\alpha$ ) 相あるいはコアゲル

(L<sub>c</sub>) 相を見分けることはできない。なぜならこれら全てがラメラ相であるからである。

ラメラ相を確認した後、L<sub>β</sub>かL<sub>α</sub>を見分けるには、示差走査熱量測定 (DSC) によって二重膜の相転移 (融解あるいは凝固) 温度を測定すること、及びその時の融解熱あるいは凝固熱を測定することが最も簡便である。DSC はさらに、ラメラ相に取り込まれずに水和個体あるいはコアゲル(L<sub>c</sub>)相として残留する高級アルコールを、別のピークとして見つけるなど、複数の両親媒性物質からならラメラゲルネットワークの組成の不均一性も解き明かす。しかし、低融点と高融点の両親媒性物質を混合使用してラメラゲルネットワークを作る場合、融解のピーク幅は非常に広くなり L<sub>β</sub>かL<sub>α</sub>かを区別するのは非常に困難になる。

L<sub>β</sub>相を同定する他の方法としては広角と小角を組み合わせた X 線散乱がある。小角 X 線散乱 (SAXS) は、 $d_1:d_2:d_3:d_4\dots = 1:1/2:1/3:1/4\dots$  のときにラメラ相の存在を確認できる。SAXS はさらにラメラ層間距離  $d_1$  を直接測定できる。広角 X 線散乱

(WAXS)は  $\alpha$  ゲル結晶の存在を  $d = 0.42$  nm における鋭いピークによって与える。例として BTAMS+セテアリアルアルコール系ラメラゲルネットワークの X 線散乱チャートを Figure 21 に示す。

### 3. バルク水相

バルク水相とラメラ層間水との区別は、熱重量分析が二つの明確に分かれるピークによって測定できることを Junginer が示唆している [27]。この方法は、封入された水の解放と気化によるため、特定の温度における二重膜や高級アルコールの融解などの構造変化に依存しており、非常にゆっくりと行う必要がある。

もう一つの方法は、SAXS によるラメラ層間距離の測定を元にバルク水相を計算することである。この計算は全ての両親媒性物質が  $\alpha$  ゲルを構成すると仮定している。アルキル鎖一本の断面積は以下によって与えられる

$$\frac{2}{\sqrt{3}}a^2$$

Equation 5

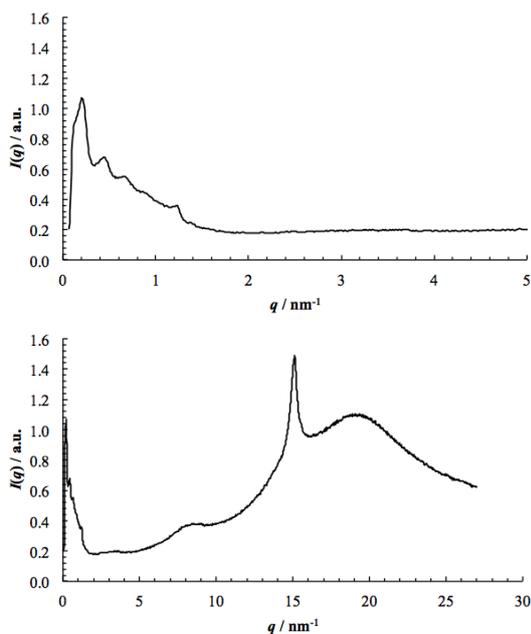
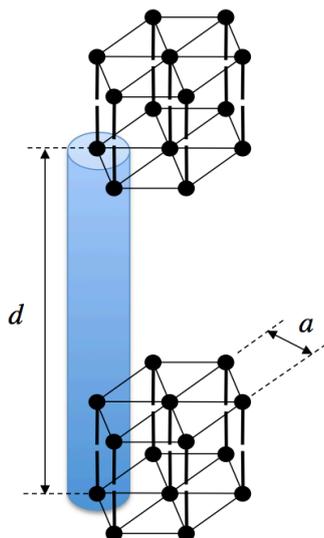


Figure 21. SAXS (top) and WAXS(bottom) charts of BTAMS and Cetostearyl Alcohol lamellar gel network, based on Reference-11.

ここで  $a$  は WAXS 測定によって与えられるアルキル鎖間の格子定数[nm]で通常は 0.415 nm である。ラメラ相が完全に膨潤していると仮定した場合、二重膜を構成する二本のアルキル鎖とラメラ相間水による「柱」の単位体積は、この値にラメラ層間距離の理論最大値、 $d_{max}$  [nm] を掛けた値となる。1 リットル中に含まれるこの単位柱の数は  $CR/2$  で表せる。ここで  $C$  = 全両親媒性物質のアルキル鎖の濃度 [mol/l]、 $R$  = Avogadro 定数である。よって、 $d_{max}$  は以下の式で表せる。

$$d_{max} = \frac{\sqrt{3} \times 10^{24}}{a^2 CR}$$

Equation 6



**Figure 22.** The unit dimension of  $\alpha$ -gel crystal and  $L_{\beta}$  phase, where  $a$  and  $d$  are measured by WAXS and SAXS, respectively.

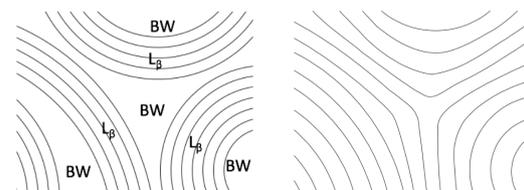
計算で求められた  $d_{max}$  と実際に測定した  $d$  を比較することによって、 $L_{\beta}$  相とバルク水相の体積比率を知ることができる。界面活性剤と高級アルコールの合計濃度が 0.3 M である典型的なラメラゲルネットワークを例にとると、理論最大値  $d_{max}$  は 55.7 nm となる。もし SAXS による測定が  $d=25$  nm であるとする、膨潤率は 44.9% で 55.1% の水がバルク水相であることを意味する。セトリミドとセテアリルアルコールの系 (水 94%) では  $d=55$  nm の実測値が報告されている [12]。この系のセチルアルコール:ステアリルアルコール:CTAB のモル比を 8:12:5 であったとすると、全両親媒性物質濃度は 0.21 M となり、理論最大値  $d_{max}$  は 78.4 nm となる。よって測定された 55.0 nm は、70.1 % 膨潤、つまりバルク水相が 29.9% であることを示唆する。

おもしろいことに、このように高成分比のバルク水も、高い粘弾性を示す  $L_{\beta}$  相領域によって物理的に囲まれているため、現実の問題となる時間スケール内においての相分離は問題とならない。それら  $L_{\beta}$  相領域は Figure 12, 13 に示すように、相互に物理的に保持されているかまたは相互に接続されている。

$L_{\beta}$  相が完全に膨潤することを難しくしている第一義的原因は  $\alpha$  ゲル二重膜の剛性であ

る。二重膜が一度  $\alpha$  ゲル結晶になってしまうと、二重膜を空いているスペースに沿うように変形させるには、バルク水相からラメラ層間への浸透圧では力が不十分であると考えられる (Figure 23)。事実、イオン性界面活性剤と高級アルコールからなる  $L_{\beta}$  相を水で希釈した場合、ネットワーク構造を分断しながら通常は大きく膨潤する。膨潤度と水含量との関係は用いられている界面活性剤による。界面活性剤の対イオンを置き換えるだけでも膨潤挙動に大きく影響する [11] (後述)。

しかし、イオン性界面活性剤以外のイオン性物質がラメラ層間水相に含まれる場合、二重膜間の静電斥力が遮蔽されるため、膨潤度は制限される。最悪の場合は相分離を引き起こす。



**Figure 23.** Schematic drawing of lamellar gel network consisting of  $L_{\beta}$  phase and bulk water phase (BW) (left). In order to accommodate bulk water into  $L_{\beta}$  phase, bilayers have to have much larger curvature to fill the space, which requires high energy (right).

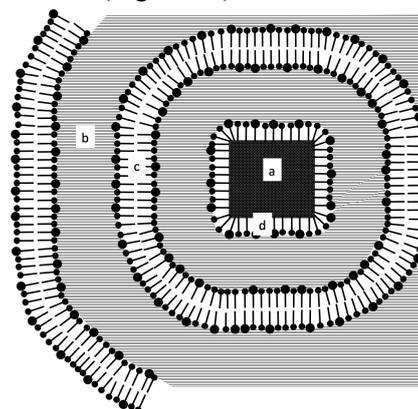
非イオン性界面活性剤のラメラゲルネットワークの場合、膨潤度はイオン性の系より大幅に制限される。膨潤度はノニオン性界面活性剤の濃度とその親水基の水和径に大きな影響をうける。Junginger は、ラメラゲルネットワーク中の水含量が多くなると、ネットワークではなく水連続相に  $L_{\beta}$  相が分散された形となり、ラメラ層間距離が一様でなくなることを見出している。しかし、非イオン系界面活性剤であっても、Nagai らは C16E6 と C16E7 の混合系と水の混合物において、界面活性剤高濃度領域においては完全に膨潤した  $L_{\beta}$  相が出現することを見出している。 $L_{\beta}$  相一相領域と  $L_{\beta}$  相とバルク水相の二相領域の境界は C16E6

と C16E7 の比率に依存する。C16E7 の比率が高ければ、 $L_{\beta}$  相一相を維持するのに必要な総活性剤濃度は低くなる。C16E7 の総活性剤濃度に対するモル分率 0.5 と 0.83 において、境界はそれぞれ総活性剤濃度 58-60 wt%、46-50 wt%となっている [3]。これは、より大きな親水基は、水和のためにより多くの水を必要とするためと考えられる。

#### 4. 油相

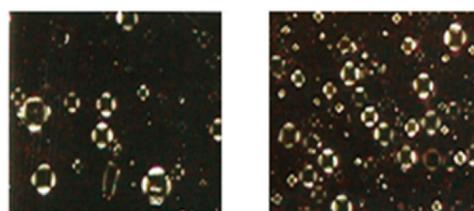
ラメラゲルネットワークに基づく化粧品は様々な油相を含む。これら油相は、多様な皮膚軟化剤、流動パラフィン、鉱物油、香料、シリコン油などを含む。これら油性成分は狭義には両親媒性でなく、これら成分は両親媒性物質（界面活性剤と高級アルコール）の疎水基側で囲まれた明確な液体油相として存在する。このような油相を加えるには、その油成分と使用する両親媒性物質の物理化学的性質を理解しておく必要がある。油性成分が両親媒性物質とほとんど相互作用しない場合は、ラメラゲルネットワークを作った後に油性成分を加える方法が最も好ましい。この場合、結果として得られる混合体は、油性成分が高粘度のラメラゲルネットワーク中に乳化ではなく分散された形となる。シリコンはこれに相当する典型的な材料である。反対に、油性成分と両親媒性物質との間に相互作用が十分にある場合、油性成分を界面活性剤と高級アルコールとともに高温にて混合し、すべてが熔融混合している状態から高温の水中に乳化することが最も好ましい。この方法によって両親媒性物質の分配は油性成分中に溶解しているものと二重膜の  $\alpha$  ゲル中に固体として混合されているものとの間で平衡状態となる。実際の化粧品の処方において、界面活性剤と高級アルコール（通常セテアリルアルコール）との混合物は様々な油性成分に適する乳化剤と考えられており、このような混合物は時に乳化ワックス（emulsifying wax）と呼ばれる。これを図示すると、油性成分は  $\alpha$  ゲルの単分子膜で

乳化されており、その周りを  $L_{\beta}$  相が取り囲む形となる (Figure 24)。



**Figure 24.** Schematic representation of liquid oil emulsified by lamellar gel network. a) liquid oil, b) interlamellar water, c) bilayer, d) monolayer

油性成分がラメラゲル相で乳化されているかどうかは偏光顕微鏡で簡単に信頼度の高い観察が可能である。油滴がマルタの十字で囲まれているのが認められれば、それは油性成分がマルチラメラ層にて囲まれていることを意味する。油相を混合活性剤を用いたラメラゲルネットワークで乳化した典型的な写真を Figure 25 に示す。ここでは油相が 10% 固定であるので、活性剤を増や



**Figure 25.** Crossed-polarized microscope pictures of lamellar gel network with surfactant 5.5% (left) vs. 7.0% (right), with constant concentration of oil phase: 7.5% sunflower oil + 2.5% mineral oil, with water varied as balance to 100%. Surfactant mixture is Dicetyl Phosphate, Ceteth-10 Phosphate, Glyceryl Stearate, PEG-2 Stearate, Stearic Acid, Polysorbate 60, Cetyl Palmitate and Cetearyl Alcohol, from Reference-28.

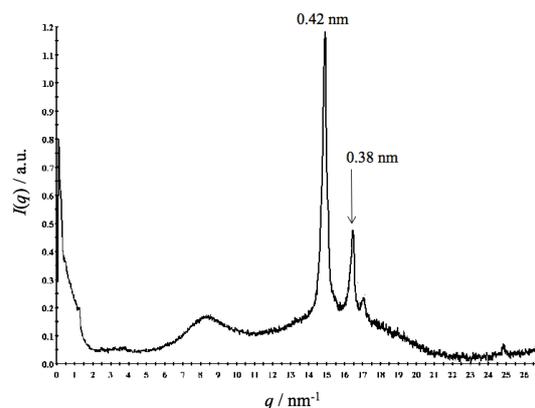
すと油滴が小さくなることがわかる。Eccleston らは、流動パラフィンのラメラゲルネットワークへの添加によってもラメラ層間距離はほとんど変化しないことを示している [12]。これは水と両親媒性物質の比率が変化していないためである。

## 5. 高級アルコール水和結晶

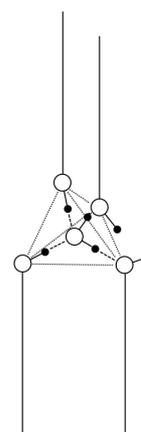
ラメラゲルネットワークには通常、高級アルコールの水和結晶が含まれる。これは高級アルコールまたは界面活性剤を含むが高級アルコール含有量が非常に高い単斜晶か斜方晶結晶である。こういった結晶がラメラゲルネットワーク中に残留するのは、これら結晶が  $\alpha$  ゲルより熱力学的に安定であるからである。高級アルコールの水和結晶は通常、ラメラ層に取り込まれなかった残存物と考えられる。高級アルコールの水和結晶は二つの理由で残留する。1) 界面活性剤量が高級アルコールを全体としてあるいは分子レベルの微小単位で乳化するのに十分でない。2) 乳化したあとの冷却が急激なため融点の高い界面活性剤が、高級アルコールと共に結晶を生成せず、単独で先に結晶化する。この現象はたいていの場合、タンクの中心部と冷却水が循環しているジャケットに接したタンク外周部との温度差による。前者は処方最適化が不十分であるからで、後者は混合が時間軸上あるいは流体力学上、不十分であるからと言える。

高級アルコール水和結晶は通常は斜方晶であり、X線回折のピークが 0.38 nm に現れる (Figure 26)。セテアリアルアルコールの単位水和結晶は4つの水酸基が水一分子を水素結合で拘束した形となっていることを Fukushima が示唆している (Figure 27) [29]。この結晶は二重膜同士の間の水が高級アルコール4分子あたりに1分子という形の多層二重膜構造である。これは膨潤していないラメラ相であり、コアゲル ( $L_c$ ) 相と呼ばれる。コアゲル相の二重膜は水素結合で強く結ばれているため、 $L_\beta$  相のそれのように互いに滑ることはなく、前述した通り、アルキル鎖はすべて *trans* 配位であり回転はしていない。ゆえに高級アルコール水和

結晶はコンディショニングや滑り感などの使用感には寄与せず、残存物と考えられる。



**Figure 26.** Example WAXS chart of lamellar gel network indicating the presence of orthorhombic crystal at 0.38 nm, whereas major constituent is hexagonal (0.42 nm).



**Figure 27.** Schematic representation of hydrated fatty alcohol crystal unit structure. 4 fatty alcohol molecules are bound to 1 water molecule through hydrogen bonds, based on Reference-29.  $\circ$  represents oxygen.  $\bullet$  represents hydrogen. Dashed line represents hydrogen bond.

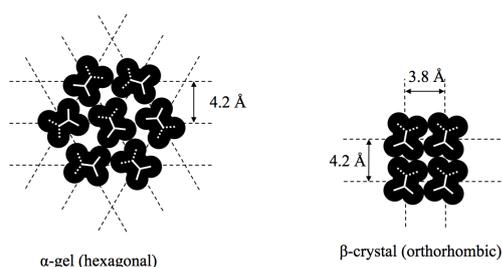
## 6. ラメラゲルネットワークの安定性

ラメラゲルネットワークは複雑な系であるため、最低でも6種の不安定性の機構がある；1)  $\alpha$ -ゲルが  $\beta$ -結晶に転移し、ラメラ層間水がバルク水相へ排出される。2) バルク水相とラ

メラゲル相との間の水の移動によりラメラ相が膨潤または萎縮する。3) ラメラゲルネットワークの絡み合った構造の緩和。4) 液体油相と $\alpha$ -ゲルとの間の熱力学的平衡。5) 系がゲルネットワーク形成後に添加された水溶性ポリマーを含有する場合、そのポリマーの拡散には非常に長時間を要する。6) 系がラメラゲルネットワーク形成後に添加された別の乳化系(O/Wなど)を含有する場合、 $\alpha$ -ゲル二重膜とO/Wエマルジョンとの間の界面活性剤の交換が不可避である。

### 6-1. $\alpha$ -ゲルの $\beta$ -結晶への転移によるラメラ層間水のバルク水相への排出

六方晶となる回転相(rotator phase) ( $\alpha$ -ゲル)は熱力学的には安定ではなく、準安定であり、常に斜方晶( $\beta$ -結晶)へと転移しようとしている。この傾向は、両親媒性物質の回転熱運動が低下する低温で特に顕著になる。Figure 28の格子定数が示す通り、六方晶のアルキル鎖の単位面積は $20.4 \text{ \AA}^2$ であり、斜方晶では約 $16.0 \text{ \AA}^2$ となる。C16アルキル鎖(全trans)の長さ $2.174 \text{ nm}$ 及びこの単位面積を用いると、斜方晶のアルキル鎖部分の密度は $1.079 \text{ g cm}^{-3}$ と求められる。これは $\beta$ -結晶が水より重く、水が上方に排出されることを示唆する。この現象は低温における長期保管時に観察され得るラメラゲルネットワークに基づく



**Figure 28.** Hydrocarbon chain packing viewed from alkyl chain axis (perpendicular to base plane), based on Reference-29 & 30. Area per alkyl chain hexagonal and orthorhombic are  $20.4$  and  $16.0 \text{ \AA}^2$ , respectively. Each molecule in  $\alpha$ -gel has freedom to rotate, while they are packed in specific orientation in orthorhombic crystal.

製品上に水が分離排出される現象の主原因であり、これはラメラゲルネットワークを用いる化粧品処方に対する最も大きな不安定要素である。

$L_\beta$ から $L_c$ への相転移温度を低下させる方法としては、分岐や不飽和や短鎖の高級アルコールを不純物として加えるなどが考えられるが、実際に確立された技術体系にはなっていない。これに代わって実際には、ラメラゲルネットワークの安定性は速度論的に管理されている。つまり製品に有効期限をもうけることである。有効期限(例えば3年とする)を超えた場合、製品が相分離する確立が高くなる。ゆえに、現実的に重要な課題は、いかに $L_\beta$ から $L_c$ への相転移速度を低下させるかということであり、特に低温や低温暴露サイクル時に最も大きな影響をうける。

塩はイオン性活性剤を用いたラメラゲルネットワークの $L_\beta$ から $L_c$ への相転移温度を上昇させる。Berrらはジメチルジエタノールアミンクロリドのステアリン酸ジエステル(DEEDMAC)を用いてNaCl濃度が高いほど $L_\beta$ から $L_c$ への相転移温度が高くなること、さらに $L_\beta$ から $L_\alpha$ への相転移温度は変化しないことを示している[31]。これは同じ面に属する活性剤ヘッドグループ間の静電斥力の低下に由来すると考えられる。

ステアリン酸グリセリル(Glyceryl Stearate)の $L_\beta$ 相の場合、Cassinらは $\beta$ -結晶への相転移は濃度に依存することを示唆している。濃度20%において、結晶は3次元方向に成長するが5%では二重膜の面方向のみである。3次元の成長とは2次元の成長に加えて水の層を超えた直交方向を加える。Cassinらの説明によると、 $\beta$ -結晶の生成は膜内でのグリセロールヘッドグループ間での水素結合の形成によるとしている[32]。

### 6-2. バルク水相とラメラゲル相との間での水の移動によるラメラ相の膨潤または萎縮

ここに単純なラメラゲルネットワークを考える。それはイオン性界面活性剤と高級アルコール

と水からなり、ラメラゲル相とバルク水相を含んでいる。多くの化粧品の経済的な生産方法のように、ラメラゲル相は攪拌中に急速に冷却したことによって形成されたとする。 $\alpha$ -ゲル二重膜が生成され始める時、これらは流れに従い流動するため変形の自由度が低下する。ゆえに、一部の水がラメラゲル相に取り込まれずに残留する。これがバルク水相である。このようなイオン性ラメラゲルネットワークにおいては、ラメラ相内の対イオン濃度のために、常にバルク水相からラメラ層間に水を移動させようとする浸透圧が発生している。この浸透圧のために一部の二重膜が変形すると、ラメラ相は時間(数日から時として数週間単位)とともに膨潤する。これは時間経過による粘度上昇として観察できる [12]。粘度の経時変化を少なくする経験則は、Eccleston らによると、相転移温度付近において激しい攪拌をすることにより、バルク水とラメラ層間水の平衡度を最大にし、それに続けて必要最低限の攪拌を伴いできる限りゆっくりと冷却することであるが、理想的には膨潤したラメラ相構造の分断を最小限にするために攪拌しないことである [33]。

### 6-3. ラメラゲルネットワークの絡み合い構造の緩和

ラメラゲルネットワークの攪拌中、または単にパッケージに充填する過程においても、 $\alpha$ -ゲル二重膜は様々な方向に変形される。曲げによって二重膜は応力をうける。鋭角の折れ曲がり箇所はまっすぐな一つの連続体に戻すよりも二つに分割したほうが安定化しやすいであろう。ここでも熱可塑性樹脂と同じことが考えられる。アニールプロセスは成形された樹脂中の分子レベルの残存応力を緩和し、変形を終わらせることにある。ラメラゲルネットワークもポリマーと同様であり、二重膜をポリマー分子と考えれば良い。

### 6-4. 液体油相と $\alpha$ -ゲルとの間の熱力学的平衡

$\alpha$ -ゲルを構成する両親媒性物質の多くは、ラメラゲルネットワークに含まれる多くの液体

油に可溶である。このことが問題を起こすことは明らかである。一般的に用いられている解決方法は、液体油と両親媒性物質を共に高温で溶融し一相の油相を作り、高温水と混合して乳化、冷却によりラメラゲルネットワークを形成する方法である。この方法は固体単分子膜と液体油相との間に両親媒性物質の固液平衡をもたらすことである。しかし、いくつかの液体油はこの扱い方に適切ではなく、ラメラゲルネットワーク形成後に添加しなければならない。この場合、液体油相は両親媒性物質に接した場合、それを溶解する能力を持っている。これはネットワークが時間と共に液体油に侵食されることを意味し、系によっては液体油分子が  $\alpha$ -ゲル二重膜に侵入し、結晶構造を破壊し、あるいは液晶様構造に転換したり、または高級アルコールと界面活性剤の分離を促進し、コアゲルの形成につながる場合もある。

### 6-5. ポリマーの拡散には非常に長い時間を要する

ヒドロキシエチルセルロース (Hydroxyethylcellulose)、ポリアクリルアミド (polyacrylamide) など様々な水溶性ポリマーがラメラゲルネットワークに基づく製品に含まれる。これらは使用感を最適化するためや安定化のためなど様々な目的で加えられる。ラメラゲルネットワークが形成される前にポリマーを溶解させる場合、ポリマーはラメラ層間水とバルク水相に一様に拡散している。しかし、多くのポリマーはコイル状になる傾向にある。このためポリマーはラメラ層間水からバルク水相へと排出されることになる。ラメラゲルネットワーク形成後にポリマーを溶解した場合、ほとんどのポリマーはバルク水相に最初に溶解する。ポリマー添加は浸透圧バランスを水をラメラゲル相からバルク水 (ポリマー溶液) 相へ移動するように変化させる。

### 6-6. $\alpha$ -ゲル二重膜と O/W エマルジョンとの間での界面活性剤の交換

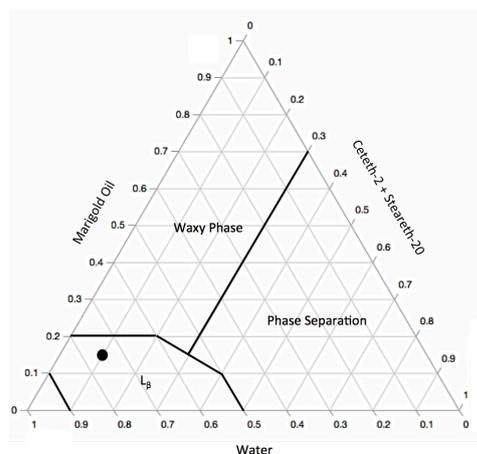
ラメラゲルネットワークに後から添加する O/W エマルジョンは、一般的に処方不安定

性に大きな影響を及ぼす。その理由は、O/W エマルジョンに使用される乳化剤は通常 HLB が高く二重膜と混合しやすく、二重膜そのものを乳化してしまい、結果としてラメラゲルネットワーク構造を破壊する。さらに高濃度の O/W エマルジョン粒子そのものが浸透圧に寄与し、水をラメラ層間からバルク水相(すでに O/W エマルジョン相になっている)に奪い取る。

## 7. 様々なラメラゲルネットワークの処方スペース

ラメラゲルネットワークのネットワーク構造を最適に操作することは消費者に使用感と商品の機能を提供する上で非常に重要な部分であるが、この分野に関しては、積極的に文献として公開されるよりは、ほとんどがそれぞれの企業内での機密事項として保持されて、限られた数しか発表されていないと思われる。このセクションは限られた中から、様々なラメラゲルネットワークの処方スペースについて公開されている相図と粘弾性データがある場合はそれも用いてまとめてみた。粘弾性は使用感に大きな影響を与える。

Okuma らは、セテス-2/ステアレス-20 (0.93/0.07 wt/wt)の混合系界面活性剤、マリーゴールド油、水の三成分擬似相図を描きラメラゲル相の範囲を示している。最終的に 10% 混合活性剤・15%油・75%水の系(Figure 29 中

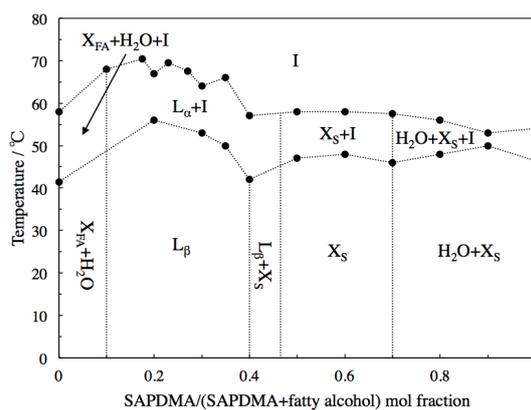


**Figure 29.** Ternary phase diagram of mixed surfactant (Ceteth-2 and Steareth-20), marigold oil, and water, based on Reference-34.

の黒丸)において最低量の活性剤と最大量の油量を処方しながら実用に耐えうる安定性を得ることを見いだしている [34]。

Benton らは、ステアリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド(stearyl dimethyl benzyl ammonium chloride)とセチルアルコールとステアリルアルコールの 60:40 (wt/wt/) 混合物の系を検討した。界面活性剤/高級アルコール比が低い時はラメラゲル相の球状ベシクルが支配的で、この比率が 2:3 (wt/wt)などと高くなると界面活性剤の針状結晶が目立つ様になる [35]。

これと似ているのが、Kudra らによる、SAPDMA と高級アルコールの系の相図を両親媒性物質総濃度 9.5%一定において示している (Figure 30)。ここでは対イオンとして乳酸(lactic acid)が使用されている。セチルアルコール / ステアリルアルコール の重量比は 1:2 である。界面活性剤モル分率 0.1 以下において、高級アルコールの結晶が見えるようになってくる。界面活性剤モル分率 0.4 以上においては界面活性剤の針状結晶が発生し始める [36]。界面活性剤モル分率 0.1 から 0.4 においてはラメラゲルネットワークが支配的となる。しかしこの領域が  $L_{\beta}$  相のみであるかどうかは明示されていない。



**Figure 30.** Phase diagram of SAPDMA with lactic acid as surfactant, fatty alcohol, and 90.5% constant water content, based on Reference-36. I: isotropic phase,  $L_{\alpha}$ : lamellar liquid crystal phase,  $L_{\beta}$ : lamellar gel phase,  $X_{FA}$ : hydrated crystal of fatty alcohol,  $X_S$ : needle-like crystal of surfactant.

Nakagawa らは両親媒性物質合計濃度 5% 固定にて、セチルアルコール、ジステアロイルホスファチジルコリン (distearoylphosphatidilcholine, DSPC) 及びジステアリンホスファチジルグリセロール (distearylphosphatidilglycerol, DSPG) の比率を、変化させることにより相図を提示している。HD 重量分率 0.66 において、DSPC: DSPG 比が 9:1 から 7:3 において膨潤したラメラゲル相が生成するが、ラメラ層間距離は広角 X 線散乱(WAXS)では明確には検出されていない。DSPC: DSPG 比 10:0 においては、両イオン性のヘッドグループのため、二重膜はぴったりと積層されており、多量の水がバルク水相として分離している。6:4 以下においては、球状ベシクルのため低粘度となると示唆している[4]。

Nakarapanich らは CTAC と BTAC の違いと界面活性剤/高級アルコール比の変化によるラメラゲルネットワーク構造の変化を提示している[37]。界面活性剤濃度は 1 wt% に固定されている。高級アルコールは 15% セチルアルコールと 85% ステアリンアルコールの混合系である。高級アルコール 2% においては、CTAC 系、BTAC 系の両方において、主たる構造はベシクルである。高級アルコール 4% においては、CTAC 系、BTAC 系の両方においてネットワーク構造を示す。高級アルコール 6% においては、CTAC 系はネットワーク構造主体だがいくつかの明確なバラバラの粒を含む。これらの粒は高級アルコールの  $\beta$ -結晶である可能性が高い。BTAC 系は多量の高級アルコールが系に取り込まれずに結晶として残っている。これは全両親媒性物質に含まれる BTAC のモル分率が 0.099 と、CTAC 系(モル分率 0.121)と比べて低いことに由来すると考えられる。BTAC はまた CTAC と比べて臨界充填パラメーターが大きいため、高級アルコールを乳化する能力が低いことも要因として指摘できる。

## References

1) Sagnella, S.M., Conn, C.E., Krodkiewska, I., Drummond, C.J., Nonionic diethanolamide

amphiphiles with unsaturated C18 hydrocarbon chains: thermotropic and lyotropic liquid crystalline phase behavior, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13, **2011**, 13370-13381.

- 2) Quinn, P.J., Koynova, R.D., Lis, L.J., Tenchov, B.G., Lamellar gel – Lamellar liquid crystal phase transition of dipalmitoylphosphatidylcholine multilayers freeze-dried from aqueous trehalose solutions. A real-time X-ray diffraction study, *Biochim. Biophys. Acta*, 942, **1988**, 315-323.
- 3) Nagai, Y., Kawabata, Y., Kato, T., Microscopic Investigation on Morphologies of Bilayer Gel Structure in the Mixed Polyoxyethylene-Type Nonionic Surfactant Systems, *J. Phys. Chem. B*, 116, **2012**, 12558-12566.
- 4) Nakagawa, Y., Ohta, M., Nakazawa, H., Kato, S., Requirement of charged lipids for the hexadecanol-induced gelation in the phospholipid bilayer system, *Col. Surf. A*, 443, **2014**, 272-279.
- 5) Kawabata, Y., Matsuno, A., Shinoda, T., Kato, T., Formation Process of Bilayer Gel Structure in a Nonionic Surfactant Solution, *J. Phys. Chem. B*, 113, **2009**, 5686-5689.
- 6) Ito, M., Kosaka, Y., Kawabata, Y., Kato, T., Transition Processes from the Lamellar to the Onion State with Increasing Temperature under Shear Flow in a Nonionic Surfactant/Water System Studied by Rheo-SAXS, *Langmuir*, 27, **2011**, 7400-7409.
- 7) Kosaka, Y., Ito, M., Kawabata, Y., Kato, T., Lamellar-to-Onion Transition with Increasing Temperature under Shear Flow in a Nonionic Surfactant/Water System, *Langmuir*, 26, **2010**, 3835-3842.
- 8) Zilman, A.G., Granek, R., Undulation instability of lamellar phases under shear: A mechanism for onion formation?, *Eur.*

- Phys. J. B*, 11, **1999**, 593-608.
- 9) Feitosa, E., Alves, F.R., The role of counterion on the thermotropic phase behavior of DODAB and DODAC vesicles, *Chem. Phys. Lipids*, 156, **2008**, 13-16.
  - 10) Berr, S., Jones, R.R.M., Johnson, Jr., J.S., Effect of counterion on the size and charge of alkyltrimethylammonium halide micelles as a function of chain length and concentration as determined by small-angle neutron scattering, *J. Phys. Chem.*, 96, **1992**, 5611-5614.
  - 11) Iwata, T., Aramaki, K., Effect of the Behenyl Trimethyl Ammonium Counterion on the Lamellar Gel Property, *IFSCC Magazine*, 16, **2013**, 249-254.
  - 12) Eccleston, G.M., Behan-Martin, M.K., Jones, G.R., Towns-Andrews, E., Synchrotron X-ray investigations into the lamellar gel phase formed in pharmaceutical creams prepared with cetrimide and fatty alcohols, *Int. J. Pharma.*, 203, **2000**, 127-139.
  - 13) Fairhurst, D.J., Baker, M.E., Shaw, N., Egelhaaf, S.U., Swelling and shrinking kinetics of a lamellar gel phase, *Appl. Phys. Lett.*, 92, **2008**, 174105.
  - 14) Kawabata, Y., Ichiguchi, K., Ando, T., Kato, T., Vesicle formations at critical vesicle concentration in a polyoxyethylene type nonionic surfactant system, *Col. Surf. A*, 462, **2014**, 179-185.
  - 15) Kaler, E.W., Herrington, K.L., Kamalakara Murthy, A., Phase Behavior and Structures of Mixtures of Anionic and Cationic Surfactants, *J. Phys. Chem.*, 96, **1992**, 6698-6707.
  - 16) Coldren, B.A., Warriner, H., van Zanten, R., Zasadzinski, J.A., Sirota, E.B., Flexible bilayers with spontaneous curvature lead to lamellar gels and spontaneous vesicles, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 103, **2006**, 2524-2529.
  - 17) Mishima, K., Satoh, K., Suzuki, K., Optical birefringence of multilamellar gel phase of cholesterol/ phosphatidylcholine mixtures, *Col. Surf. B*, 7, **1996**, 83-89.
  - 18) Kranenburg, M., Smit, B., Phase Behavior of Model Lipid Bilayers, *J. Phys. Chem. B*, 109, **2005**, 6553-6563.
  - 19) McIntosh, T.J., McDaniel, R.V., Simon, S.A., Induction of an Interdigitated Gel Phase in Fully Hydrated Phosphatidylcholine Bilayers, *Biochim. Biophys. Acta*, 731, **1983**, 109-114.
  - 20) Simon, S.A., McIntosh, T.J., Interdigitated Hydrocarbon Chain Packing Causes The Biphasic Transition Behavior in Lipid / Alcohol Suspensions, *Biochim. Biophys. Acta*, 773, **1984**, 169-172.
  - 21) Rowe, E.S., Thermodynamic reversibility of phase transitions. Specific effects of alcohols on phosphatidylcholines, *Biochim. Biophys. Acta*, 813, **1985**, 321-330.
  - 22) Adachi, T., Takahashi, H., Ohki, K., Hatta, I., Interdigitated Structure of Phospholipid-Alcohol Systems Studied by X-Ray Diffraction, *Biophysical J.*, 68, **1995**, 1850-1855.
  - 23) Makai, M., Csányi, E., Németh, Zs., Pálincás, J., Erős, I., Structure and drug release of lamellar liquid crystals containing glycerol, *Int. J. Pharma.*, 256, **2003**, 95-107.
  - 24) Nagai, Y., Kawabata, Y., Kato, T., Microscopic Investigation on Morphologies of Bilayer Gel Structure in the Mixed Polyoxyethylene-Type Nonionic Surfactant Systems, *J. Phys. Chem. B*, 116, **2012**, 12558-12566.
  - 25) Goto, M., Ito, Y., Ishida, S., Tamai, N., Matsuki, H., Kaneshina, S., Hydrostatic Pressure Reveals Bilayer Phase Behavior of Dioctadecyldimethylammonium Bromide and Chloride, *Langmuir*, 27, **2011**, 1592-1598.

- 26) Kodama, M., Kunitake, T., Seki, S., Thermal Characterization of the Mode of Phase Transition In the Dioctadecyldimethylammonium Bromide – Water System in Relation to the Stability of Its Gel Phase, *J. Phys. Chem.*, 94, **1990**, 1550-1554.
- 27) Junginger, H.E., Colloid structures of O/W creams, *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 6, **1984**, 141-149.
- 28) da Rocha-Filho, P.D., Maruno, M., Ferrari, M., Topan, J.F., Liquid Crystal Formation from Sunflower Oil: Long Term Stability Studies, *Molecules*, 21, **2016**, 680; doi:[10.3390/molecules21060680](https://doi.org/10.3390/molecules21060680).
- 29) Fukushima, S., Yamaguchi, M., The Effect of Cetostearyl Alcohol in Cosmetic Emulsions, *Cosmet. Toilet.*, 98, **1983**, 89-102.
- 30) Andrew, E.R., Molecular Motion in Certain Solid Hydrocarbons, *J. Chem. Phys.*, 18, **1950**, 607-618.
- 31) Shearman, G.C., Ugazio, S., Soubiran, L., Hubbard, J., Ces, O., Seddon, J.M., Templer, R.H., Factors Controlling the Stability of a Kinetically Hindered Lamellar–Lamellar Transition, *J. Phys. Chem. B*, 113, **2009**, 1948-1953.
- 32) Cassin, G., de Costa, C., van Duynhoven, J.P.M., Agterof, W.G.M., Investigation of the Gel to Coagel Phase Transition in Monoglyceride – Water Systems, *Langmuir*, 14, **1998**, 5757-5763.
- 33) Eccleston, G.M., The Microstructure and Properties of Fluid and Semisolid Lotions and Creams, *IFSCC Magazine*, **2010**, 167-174.
- 34) Okuma, C.H., Andrade, T.A.M., Caetano, G.F., Finci, L.I., Maciel, N.R., Topan, J.F., Cefali, L.C., Polizello, A.C.M., Carlo, T., Rogerio, A.P., Spadaro, A.C.C., Isaac, V.L.B., Frade, M.A.C., Rocha-Filho, P.A., Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a potential modern wound dressing, *European J. Pharma. Sci.*, 71, **2015**, 62-72.
- 35) Benton, W.J., Miller, C.A., Wells, R.L., Phase Behavior and Network Formation in a Cationic Surfactant-Fatty Alcohol-Water System, *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, 64, **1987**, 424-433.
- 36) Kudra, P., Sokolowski, T., Blümich, B., Wittern, K.P., Phase behavior of liquid–crystalline emulsion systems, *J. Col. Interf. Sci.*, 349, **2010**, 554-559.
- 37) Nakarapanich, J., Baramesangpet, T., Suksamranchit, S., Sirivat, A., Jamieson, A.M., Rheological properties and structures of cationic surfactants and fatty alcohol emulsions: effect of surfactant chain length and concentration, *Col. Polym. Sci.*, 279, **2001**, 671-677.