

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-109996

(P2017-109996A)

(43) 公開日 平成29年6月22日(2017.6.22)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 B 0 3 5
A 6 1 K 8/81	(2006.01)	A 6 1 K 8/81	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 3
A 2 3 L 29/00	(2016.01)	A 2 3 L 29/00	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2016-238789 (P2016-238789)	(71) 出願人	000004101
(22) 出願日	平成28年12月8日 (2016.12.8)		日本合成化学工業株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2015-242130 (P2015-242130)		大阪府大阪市北区小松原町2番4号
(32) 優先日	平成27年12月11日 (2015.12.11)	(72) 発明者	三澤 裕斗
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		大阪府大阪市北区小松原町2番4号 日本合成化学工業株式会社内
		(72) 発明者	風呂 千津子
			大阪府大阪市北区小松原町2番4号 日本合成化学工業株式会社内
		(72) 発明者	万代 修作
			大阪府大阪市北区小松原町2番4号 日本合成化学工業株式会社内
		Fターム(参考)	4B035 LC16 LG04 LG05 LK19 LP59
			4C076 AA12 EE06A EE06Q FF11 FF15
			4C083 AD111 AD112 CC01 DD23 DD27
			EE01

(54) 【発明の名称】 結晶成長抑制剤

(57) 【要約】

【課題】高濃度で有効成分（活性成分）を含有するものも検討されており、その場合には、輸送中や保存中に結晶が析出することが問題であった。

【解決手段】平均重合度200～1000、かつケン化度が90モル%以上のポリビニルアルコール系樹脂（A）を含有することを特徴とする結晶成長抑制剤にて、上記の課題が解決できる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

平均重合度 200 ~ 1000、かつケン化度が 90 モル % 以上のポリビニルアルコール系樹脂 (A) を含有することを特徴とする結晶成長抑制剤。

【請求項 2】

ポリビニルアルコール系樹脂 (A) が未変性ポリビニルアルコール (A1) であることを特徴とする請求項 1 記載の結晶成長抑制剤。

【請求項 3】

ポリビニルアルコール系樹脂 (A) の 0.1 ~ 50 重量 % 水溶液を含有することを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の結晶成長抑制剤。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、結晶成長抑制剤に関するものであり、更に詳しくは、医薬品、化粧品などに用いられる結晶成長抑制剤に関するものである。

【背景技術】**【0002】**

近年、医薬品や化粧品等の様々な分野において、使用者への配慮や環境への負荷低減という観点から、水系の薬品に対する要求が高まっている。

更に、水系の薬品とする場合において、輸送や保存の観点から、高濃度で有効成分 (活性成分) を含有するものも検討されているが、その場合には、輸送中や保存中に結晶が析出してしまふといったことが問題となっている。

20

【0003】

上記の問題に対して、ポリリン酸又はその塩類と水溶性高分子を含有するペースト肥料が提案されている (例えば、特許文献 1 参照。)。

更に、ポリビニルアルコールを用いた氷スラリーの結晶成長抑制剤も提案されている (例えば、特許文献 2 参照。)。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0004】**

30

【特許文献 1】特開 2003 - 128488 号公報

【特許文献 2】特開 2000 - 337742 号公報

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

しかしながら、上記技術では、まだまだ満足のいく結晶成長抑制効果が得られておらず、近年の要求物性の向上から、更なる改良が求められている。

そこで、本発明においてはこのような背景下において、結晶成長の抑制効果に優れる結晶成長抑制剤を提供することを目的とするものである。

40

【課題を解決するための手段】**【0006】**

しかるに、本発明者らは、かかる事情に鑑みて鋭意研究した結果、特定の平均重合度、ケン化度を有するポリビニルアルコール系樹脂 (以下、PVA 系樹脂という) を用いることにより、結晶の成長を抑制することができることを見出し、本発明の完成に至った。

【0007】

即ち、本発明の要旨は、平均重合度 200 ~ 1000、かつケン化度が 90 モル % 以上の PVA 系樹脂 (A) を含有する結晶成長抑制剤に関するものである。

【発明の効果】**【0008】**

本発明の結晶成長抑制剤は結晶の成長抑制効果に優れ、医薬品や化粧品などの液状物に

50

溶解した有効成分の結晶成長を抑制することに有用である。

【 0 0 0 9 】

本発明において、上記の効果が得られるのは、PVA系樹脂が比較的低分子量であるため、分子鎖が短く、分子同士の絡まりが少なく、運動性が高く、更にケン化度が高いため親水性基を多く有するため、結晶化物質と親和性が高く、結晶表面付近に存在しやすい。結晶の成長は、物質の輸送と熱の輸送の2つの輸送現象が関係しているといわれており、かかる輸送現象が進行し、結晶成長すると考えられている。本発明では、上述のようにPVA系樹脂が結晶化物質の近傍に存在するため、かかる輸送現象を阻害し、結晶の成長を抑制することができたと推測される。

【 発明を実施するための形態 】

10

【 0 0 1 0 】

以下、本発明について具体的に説明する。

本発明の結晶成長抑制剤はPVA系樹脂を含有してなるものであり、かかるPVA系樹脂が、平均重合度200～1000、かつケン化度が90モル%以上のPVA系樹脂(A)であることを特徴とするものである。

まずは、PVA系樹脂(A)について説明する。

【 0 0 1 1 】

〔 PVA系樹脂(A) 〕

本発明に用いられるPVA系樹脂(A)は、平均重合度(JIS K 6726に準拠して測定)が、200～1000であり、好ましくは300～800、更に好ましくは400～600である。平均重合度が低すぎても、高すぎても、結晶成長抑制効果が得られにくくなる。

20

【 0 0 1 2 】

また、本発明に用いられるPVA系樹脂(A)のケン化度(JIS K 6726に準拠して測定)は、90モル%以上であり、好ましくは95～99.9モル%、特に好ましくは97～99.9モル%である。かかるケン化度が低すぎると結晶成長抑制効果が得られにくくなる。

【 0 0 1 3 】

かかるPVA系樹脂(A)の製造法としては、通常はビニルエステル系化合物を重合して得られたビニルエステル系重合体をケン化して得られる。

30

ビニルエステル系化合物としては、例えば、ギ酸ビニル、酢酸ビニル、トリフルオロ酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニル、カプリン酸ビニル、ラウリル酸ビニル、パーサチック酸ビニル、パルミチン酸ビニル、ステアリン酸ビニル、ピバリン酸等が挙げられ、これらのビニルエステル系化合物から選ばれる1種を単独で、又は2種以上を併せて用いることができるが、実用上は経済性の点で酢酸ビニルが好ましい。

【 0 0 1 4 】

また、本発明では、PVA系樹脂(A)として、ポリビニルエステル系樹脂の製造時に各種単量体を共重合させ、これをケン化して得られたものや、未変性PVAに後変性によって各種官能基を導入した各種変性PVA系樹脂を用いることができる。かかる変性は、PVA系樹脂の水溶性が失われない範囲であり、通常10モル%以下、好ましくは5モル%以下、特に好ましくは1モル%以下である。

40

また、本発明においては、結晶成長抑制効果の点から、未変性PVA(A1)が好ましい。

【 0 0 1 5 】

ポリビニルエステル系樹脂の製造時に共重合させる単量体としては、例えば、エチレンやプロピレン、イソブチレン、 α -オクテン、 α -ドデセン、 α -オクタデセン等のオレフィン類、3-ブテン-1-オール、4-ペンテン-1-オール、5-ヘキセン-1-オール、3,4-ジヒドロキシ-1-ブテン等のヒドロキシ基含有 α -オレフィン類およびそのアシル化物などの誘導体、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、イタコン酸等の不飽和酸類、その塩、モノエステル、あるいはジアルキル

50

エステル、アクリロニトリル、メタアクリロニトリル等のニトリル類、ジアセトンアクリルアミド、アクリルアミド、メタクリルアミド等のアミド類、エチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、メタアリルスルホン酸等のオレフィンスルホン酸類あるいはその塩、アルキルビニルエーテル類、ジメチルアリルビニルケトン、N - ビニルピロリドン、塩化ビニル、ビニルエチレンカーボネート、2, 2 - ジアルキル - 4 - ビニル - 1, 3 - ジオキソラン、グリセリンモノアリルエーテル、3, 4 - ジアセトキシ - 1 - ブテン、等のビニル化合物、酢酸イソプロペニル、1 - メトキシビニルアセテート等の置換酢酸ビニル類、塩化ビニリデン、1, 4 - ジアセトキシ - 2 - ブテン、ビニレンカーボネート、等が挙げられる。

【0016】

また、共重合変性PVAとして、側鎖に一級水酸基を有するPVA系樹脂が挙げられる。かかるPVAとしては、例えば、3, 4 - ジアセトキシ - 1 - ブテン、ビニルエチレンカーボネート、グリセリンモノアリルエーテル等を共重合して得られる側鎖1, 2ジオール変性PVA、1, 3 - ジアセトキシ - 2 - メチレンプロパン、1, 3 - ジブロピオニルオキシ - 2 - メチレンプロパン、1, 3 - ジブチロニルオキシ - 2 - メチレンプロパン等のヒドロキシメチルビニリデンジアセテート等を共重合して得られる側鎖にヒドロキシメチル基を有するPVA系樹脂が挙げられる。

【0017】

また、後反応によって官能基が導入されたPVA系樹脂としては、ジケテンとの反応によるアセトアセチル基を有するもの、エチレンオキサイドとの反応によるポリアルキレンオキサイド基を有するもの、エポキシ化合物等との反応によるヒドロキシアルキル基が有するもの、あるいは各種官能基を有するアルデヒド化合物をPVAと反応させて得られたものなどを挙げることができる。

【0018】

ビニルエステル系重合体は、次いでケン化される。かかるケン化は、上記で得られた共重合体をアルコール又は含水アルコールに溶解し、アルカリ触媒又は酸触媒を用いて行われる。

アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、tert - ブタノール等が挙げられるが、メタノールが特に好ましく用いられる。アルコール中の共重合体の濃度は、系の粘度により適宜選択されるが、通常は10 ~ 60質量%の範囲から選ばれる。ケン化に使用される触媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、リチウムメチラート等のアルカリ金属の水酸化物やアルコラートの如きアルカリ触媒；硫酸、塩酸、硝酸、メタスルホン酸、ゼオライト、カチオン交換樹脂等の酸触媒が挙げられる。

【0019】

かかるケン化触媒の使用量については、ケン化方法、目標とするケン化度等により適宜選択されるが、アルカリ触媒を使用する場合は通常、ビニルエステル系単量体1モルに対して0.1 ~ 30ミリモル、好ましくは2 ~ 15ミリモルの割合が適当である。

また、ケン化反応の反応温度は、10 ~ 60、特に20 ~ 50であることが好ましい。

【0020】

PVA系樹脂(A)は、一種類を単独で用いてもよく、また、平均重合度やケン化度が異なる二種類以上を組み合わせ用いてもよい。二種類以上を組み合わせ用いる場合には、平均重合度やケン化度の平均値が上述の範囲内となるように組み合わせる。

【0021】

本発明の結晶成長抑制剤は、例えば、化粧品や医薬品等で用いられる化合物に対して作用するが、中でも水溶性の水和物を形成する化合物に対して特に有効に作用する。

かかる水溶性の水和物を形成する化合物としては、例えば、硫酸アルミニウムカリウム水合物(カリウムミョウバン)、硫酸アルミニウムアンモニウム水合物(アンモニウムミョウバン)などのミョウバン系化合物、塩化アルミニウム六水合物、硝酸アルミニウム九

10

20

30

40

50

水和物などのアルミニウム系化合物の水和物、塩化カルシウム二水和物、塩化カルシウム四水和物、塩化カルシウム六水和物、硝酸カルシウム四水和物などのカルシウム系化合物の水和物、酢酸ナトリウム三水和物、硫酸ナトリウム十水和物、炭酸ナトリウム十水和物、ニリン酸ナトリウム十水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物などのナトリウム系化合物の水和物、クエン酸三カリウム一水和物などのカリウム系化合物の水和物、硫酸マグネシウム七水和物、酢酸マグネシウム四水和物などのマグネシウム系化合物の水和物、硫酸銅(II)五水和物などの銅系化合物の水和物、酢酸ニッケル(II)四水和物などのニッケル系化合物の水和物、塩化マンガン(II)四水和物などのマンガン系化合物の水和物、酢酸コバルト(II)四水和物などのコバルト系化合物の水和物が挙げられる。

中でも結晶成長抑制効果が得られやすいミョウバン系化合物が好ましい。

10

【0022】

更に、本発明の結晶成長抑制剤は、医薬、化粧品、農薬、食品添加物などの結晶の成長抑制に用いることができる。医薬品としては、例えば、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、エテンザミド等の解熱鎮痛消炎薬、ビタミン類、ミネラル、タンパク、アミノ酸、オリゴ糖等の滋養強壮保健薬、トラネキサム酸や ϵ -アミノカプロン酸、カリウムミョウバン等の止血剤、向精神薬、抗うつ薬、抗不安薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、脳循環改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、制吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、アレルギー用薬、抗ヒスタミン剤、歯科口腔用薬、強心剤、不整脈用剤、利尿薬、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、血液凝固阻止剤、高脂血症用剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病用剤、骨粗しょう症用剤、抗リウマチ薬、骨格筋弛緩薬、鎮けい剤、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、抗悪性腫瘍剤などが挙げられる。

20

【0023】

化粧品としては、例えば、アスコルビン酸とその誘導体、ブラセンタエキス、アルブチン、コウジ酸、エラグ酸、トラネキサム酸、カモミラエキス、4-n-ブチルレゾルシノール等の美白成分、イソプレングリコール、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸ナトリウムなどのムコ多糖類、加水分解コラーゲン、加水分解エラスチン、加水分解ケラチン、大豆リン脂質、卵黄レシチン、カゼインナトリウム、スフィンゴ糖脂質、ステロール配糖体、ムチン、キチンやキトサンまたはそれらの誘導体、シャクヤクエキス、海藻エキス等の保湿成分、イソフェルラ酸またはその塩、オキシベンゾンまたはその誘導体、p-アミノ安息香酸またはその誘導体、ケイ皮酸またはその誘導体等の紫外線吸収成分等が挙げられる。

30

【0024】

農薬としては、例えば、カーバメイト系化合物、合成ピレスロイド系化合物、有機リン系化合物、有機塩素系化合物等の殺虫剤、N-ヘテロ環系エルゴステロール阻害剤、カルボキシアミド系化合物、ジカルボキシイミド系化合物、ポリハロアルキルチオ系化合物、硫黄系化合物等の殺菌剤、スルホニル尿素系化合物、トリアジン系化合物、ジニトロアニリン系化合物等の除草剤等が挙げられる。

【0025】

食品添加物としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム等の保存料、キシリトール、アスパルテム等の甘味料、着色料、ペクチン、カルボキシメチルセルロース等の増粘剤、エリソルビン酸ナトリウム、ミックスピタミンE等の酸化防止剤、亜硝酸ナトリウム、硝酸ナトリウム等の発色剤、亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム等の漂白剤、炭酸水素ナトリウム、焼きミョウバン等の膨張剤、安定剤、ゲル化剤、糊剤、防かび剤、イーストフード、ガムベース、かんすい、苦味料、酵素、光沢剤、香料、酸味料、調味料、乳化剤、栄養強化剤等が挙げられる。

40

【0026】

また、本発明の結晶成長抑制剤の使用形態は特に限定されないが、粉末状、ペースト状、水溶液等の液状などが挙げられる。中でも混合性の点から水溶液で用いることが好まし

50

い。かかる水溶液の濃度は通常 0.1 ~ 50 重量%、好ましくは 0.5 ~ 20 重量%、特に好ましくは 1 ~ 15 重量%である。かかる水溶液の濃度が高すぎると増粘する傾向があり、低すぎると本発明の効果が得られにくくなる傾向がある。

【0027】

また、本発明の結晶成長抑制剤の使用量としては、結晶を抑制する目的物質により異なるが、目的物質 100 重量部に対して、本発明の結晶成長抑制剤が通常 0.001 ~ 10 重量部、好ましくは 0.01 ~ 5 重量部、特に好ましくは 0.1 ~ 1 重量部である。かかる使用量が多すぎると、増粘する傾向があり、少なすぎると、結晶成長抑制効果が得られにくくなる傾向がある。

【0028】

更に、本発明の結晶成長抑制剤の他に、その他の水溶性高分子、界面活性剤、増粘剤、防腐剤、消泡剤などを配合することもできる。

【実施例】

【0029】

以下に、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。

尚、例中、「部」、「%」とあるのは、重量基準を意味する。

【0030】

実施例 1

< カリウムミョウバン水溶液の作製 >

カリウムミョウバン 5 部と水 5 部を混合し、100 に加熱し、攪拌して、カリウムミョウバン水溶液を得た。

得られたカリウムミョウバン水溶液に、未変性 PVA (A1) (ケン化度 99 モル%、平均重合度 500) の 10% 水溶液 0.5 部を添加し、攪拌した。

室温にて、1 日間静置し、結晶が析出したカリウムミョウバン水溶液を得た。

【0031】

< 結晶成長抑制評価 >

上記で得られた結晶が析出したカリウムミョウバン水溶液を、濾過し、ろ紙上に残った結晶の水分を拭き取り、結晶の大きさを定規で測り、平均結晶サイズを算出した。結果を表 1 に示す。

【0032】

比較例 1

PVA として、ケン化度 88 モル%、平均重合度 350 の未変性 PVA を用いた以外は、実施例 1 と同様に評価した。結果を表 1 に示す。

【0033】

比較例 2

PVA として、ケン化度 88 モル%、平均重合度 1800 の未変性 PVA を用いた以外は、実施例 1 と同様に評価した。結果を表 1 に示す。

【0034】

10

20

30

【表 1】

	PVA系樹脂		評価
	平均重合度	ケン化度 (モル%)	結晶サイズ (mm)
実施例 1	500	99	2.3
比較例 1	350	88	15
比較例 2	1800	88	30

10

【0035】

本発明の結晶成長抑制剤を用いた実施例 1 は、結晶の大きさが小さく、結晶の成長を抑制できるものであった。一方、比較例 1 及び 2 は、結晶の大きさが大きく、結晶の成長を抑制することができなかった。

【産業上の利用可能性】

【0036】

20

本発明の結晶成長抑制剤は、医薬品、化粧品、農薬、食品添加物などの結晶の成長を抑制することができ、保存期間を長くすることができて、有用である。