

報 文

Binapacryl の懸濁製剤化とその物理的安定性*

藤本昌彦, 中村利家, 村岡悦子

三共株式会社農薬研究所

(昭和 57 年 4 月 12 日受理)

Preparation of Binapacryl Suspension Concentrates and Their Physical Stability*

Masahiko FUJIMOTO, Toshiie NAKAMURA and Etsuko MURAOKA

*Agricultural Chemicals Research Laboratories,
Sankyo Co., Ltd., Yasu, Shiga 520-23, Japan*

Binapacryl suspension concentrates were prepared by wet-grinding with an agitator mill, Attritor®. In order to evaluate their long term physical stability, the changes of particle size, viscosity, sediment volume ratio and redispersibility were examined during storage at various temperatures. Although binapacryl was chemically stable in the suspension concentrates, the binapacryl particles started to grow markedly at 30°C or above and consequently undesirable changes in their physical properties occurred. No polymorphic change during the particle growth could be detected by X-ray diffractometry. From the observation on scanning electron micrographs of binapacryl particles at various intervals of time during the storage at 40°C, it was considered that the binapacryl particles adhered to each other by sintering and grew in size. The particle growth, however, could be reduced to an acceptable level by adding a small amount of finely ground water insoluble resins. Such a binapacryl suspension concentrate was physically stable either for 8 weeks at 40°C or for 28 months in a warehouse.

緒 言

農薬懸濁製剤では、生物効果的には主剤粒度が重要だが^{1,2)}、製剤技術的には長期保存に対する物理的安定性が最大の課題になることが多い¹⁾。

懸濁製剤一般の物理的安定性については Tadros³⁾ の詳細な総説があり、農薬懸濁製剤のそれと粘性の関係については Winzeler ら⁴⁾ の報告がある。しかし懸濁製剤の物理的安定性は、主剤の物理化学的性質と製剤の処方構成により、しばしば予想外の変化を示す。とくに主剤

粒子の成長性は重要であり、生物効果的にも問題であるが、それ以上に製剤の保存安定性に重大な影響を及ぼすことが多い。

binapacryl (アクリシッド®, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenyl 3-methylcrotonate) の粒度とミカンハダニに対する効果については、前報²⁾ で報告したとおり、総合的に見て重量平均径として 3 μm 程度のものが望ましいと思われた。

しかしその懸濁製剤化を検討する過程で、本化合物は化学的には安定であったが、分散媒中での粒子の成長性が顕著であり、製剤の保存安定性に欠けることが判明した。

本報ではかかる製剤上の問題点を明らかにし、粒子成長の機構について若干の検討を加えるとともに、その実用的な抑制手段を試みた結果を報告する。

* 農薬懸濁製剤に関する研究 (第 3 報)
Studies on Pesticidal Suspension Concentrates
(Part 3)

本研究の一部は昭和 54 年 3 月の第 4 回 日本農薬学会大会で発表した。

実験方法

1. 主剤および製剤補助剤

binapacryl は純度 98% 以上の工業用原体（ヘキスト社）を用いた。その物理的性質は前報²⁾で示した。

リグニンスルホン酸カルシウム（東光リグニン CP-100®, 十條製紙），カルボキシメチルセルロースナトリウム（Na-CMC, セロゲン 7A®, 第一工業製薬），エチレングリコール，エステルガム（AA-L®, $d_{20}=1.16$, 軟化点 82~86°C, 荒川林産工業），クマロン樹脂（NG-4®, $d_{20}=1.14$, 軟化点 81~100°C, 日鉄化学工業），および石油樹脂（ペトロジン No. 80®, $d_{20}=1.12$, 軟化点 75~85°C, 三井石油化学工業）は工業品をそのまま用いた。

2. 懸濁剤処方および調製法

懸濁剤の処方と調製法は Table 1 にとりまとめて示した。No. 1 処方では基本的なもので、リグニンスルホン

酸カルシウムは分散剤として、Na-CMC は懸濁粒子間に適度の凝集性 (controlled flocculation) を付与する目的で用いた。No. 2~4 処方では、No. 1 処方に水不溶性の樹脂粉砕物を添加したもの、No. 5 処方では No. 2 処方に凍結防止剤としてエチレングリコールを添加したものである。

No. 1~4 処方の懸濁剤は、湿式粉砕機アトライタ MA-1S® (Attritor, 三井三池製作所) を用い同一条件下で粉砕した binapacryl スラリーから調製した。No. 2~4 処方における樹脂類はあらかじめアトライタ MA-01S® を用いて別に粉砕しスラリーとしたのち、それぞれ製剤中に添加し混合した。No. 5 処方の懸濁剤は、binapacryl およびエステルガムを混合したのち、アトライタ MA-30S® を用いて粉砕し調製した。なお、アトライタ MA-01S, 1S および 30S の最大処理容量はそれぞれ 0.4, 2.4 および 100 l で、粉砕媒体には直径 4 mm のステンレススチール (440°C) ボールを用いた。

Table 1 Recipes and preparation methods of binapacryl suspension concentrates.

Component		Recipe No.		
		1	2~4	5
(1)	Technical grade binapacryl (a.i. 98%)	34.0	33.0	% w/w 33.0
(2)	Ca-lignosulfonate	6.0	6.0	6.0
(3)	Na-CMC	1.6	1.6	1.6
(4)	Resin ^{a)}	0	1.0	1.0
(5)	Ethylene glycol	0	0	6.0
(6)	Water	58.4	58.4	52.4
Preparation method ^{b)}		A	B	C

^{a)} In recipes No. 2, 3, 4 and 5, ester gum, cumaron resin, petroleum resin and ester gum were used, respectively.

^{b)} Preparation methods were carried out as follows.

Component weight ratio		Grinding (G) or dissolving (D)		Mixing % w/w
A	(1) + (2) + (6) 34.0 6.0 35.0	G,	Attritor MA-1S, 180 rpm × 2 hr	75.0-
	(3) + (6) 1.6 23.4	D,		25.0-
B	(1) + (2) + (6) 34.0 6.0 35.0	G,	Attritor MA-1S, 180 rpm × 2 hr	72.8-
	(4) + (2) + (6) 34.0 6.0 35.0	G,	Attritor MA-01S, 240 rpm × 2 hr	2.2-
	(3) + (6) 1.6 23.4	D,		25.0-
C	(1) + (2) + (4) + (6) 33.0 6.0 1.0 35.0	G,	Attritor MA-30S, 100 rpm × 2 hr	75.0-
	(3) + (5) + (6) 1.6 6.0 17.4	D,		25.0-

3. 物性測定法

1) 主剤粒度

光透過法 (Photosedimentometer method, PS 法): 遠心沈降式粒度分布測定装置 CP-50 型 (島津製作所) を用いた. 分散媒は 0.1% w/v ラウリルベンゼンスルホン酸ナトリウム水溶液とし, 20°C で測定した. binapacryl の密度は 1.257 g/cm³ であり, 分散媒の密度および粘度は 20°C の水の値を充当した. 装置の回転数は 1,200 rpm, 液面と回転軸間の距離は 7 cm とし, 試料は分散媒で希釈後 2 分間超音波分散 (SK-disperser®, セイシン企業) を行なって測定に供した. 吸光係数の補正は装置定数として示されている値を用いて行なった.

コールターカウンター法 (Coulter counter® method, CC 法): TA-II 型 (Coulter Electronics Inc.) を用いた. アパーチャーは 50 μm, アクティブチャンネルは 15-2 とし, 電解液はイソトン液 II® (Isoton II, 0.9% w/v 塩化ナトリウム水溶液, 日科機) を用い, 装置の検定は 5.06 μm のポリスチレン標準粒子で行なった. 試料は PS 法と同様にして分散した液の数滴を電解液に加え 5 分以内に測定した.

ピペット法 (Andreasen pipette method, AP 法): 標準型のアンドレアゼンピペット⁵⁾ を用いた. binapacryl として約 0.6 g を正確に量り, PS 法と同様にして調製した分散液をピペットに入れ, 20°C の恒温下に静置した. ピペットから採取した分散媒中の binapacryl は 1N-水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え, 377 nm の吸光度を測定して定量した.

2) 製剤粘度

Brookfield 型回転粘度計 BL 型 (東京計器) で #3 ロータを用い 20°C で測定した. 見かけ粘度は測定開始 1 分後の粘度計の指示値を読みとり, ずり速度およびずり応力はそれぞれローターの回転数および粘度計の指示値に装置定数を乗じて求めた.

3) 沈降容積比

調製直後の懸濁剤 (比重約 1.1) 100 ml または 500 ml をガラス瓶 (110 ml 容: 内径 4.5 cm × 高さ 6.9 cm または 550 ml 容: 内径 7.7 cm × 高さ 11.8 cm) に入れ, 懸濁剤の全容積 V_0 と, 一定期間静置後の懸濁剤中で沈降粒子の占める容積である沈降容積¹⁰⁾ V_u との比 V_u/V_0 で示した.

4) 再分散性

沈降容積比を測定したのち, ガラス瓶を手でふりまぜたときに懸濁剤中の粒子が再分散する性質を次の記号で示した. G: ただちに均一に分散する. F: 強くふりまぜると均一に分散する. P: 強固な沈殿層 (hard-caking)

を形成しており均一に分散させることが困難である.

5) X 線回折

Geiger Flex RAD-rA 型 X 線回折装置 (理学電機) を用い, CuK α 線 (1.5418 Å) により回折角 (2θ) 5-50° の範囲を走査速度 16°/min で測定した.

実験結果および考察

1. 懸濁剤の物性測定法について

製剤研究にあっては, 望ましい製剤品質特性をできるだけの確かつ簡便に把握しうる物性測定法を確立しておくことが重要である.

懸濁剤では, 主剤粒度と製剤粘度は基本的な特性値であり, また沈降容積比と再分散性は製剤の保存安定性を判断するのに有用であった. これらの測定法について検討したところを述べる.

1) 主剤粒度

粒度測定には方法による固有の誤差⁶⁾ が避けられず, 得られた結果がかなり異なることが多い. この差異の程度を知るため, No. 1 処方懸濁剤の調製直後の粒度分布を, 光透過法 (PS 法), コールターカウンター法 (CC 法) およびピペット法 (AP 法) の 3 種の方法で測定し, Fig. 1 に示す結果をえた.

PS 法で吸光係数補正を行なった結果は AP 法の結果とかなりよく一致したが, 補正を行なわないと粒度が粗いほうにずれた. 先に報告した PCBA¹⁾ でも同じ傾向

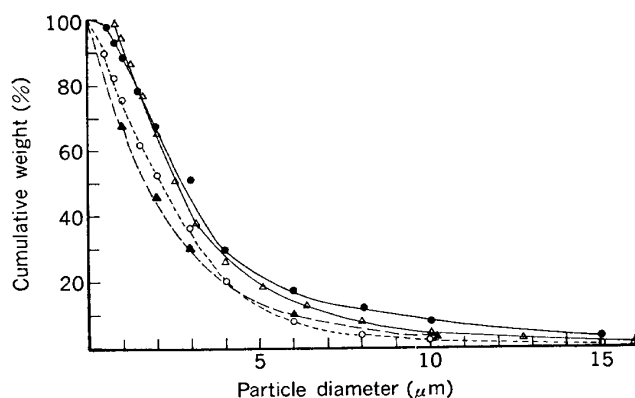


Fig. 1 Comparison of particle size distributions of binapacryl in the suspension concentrate (recipe No. 1) determined by three different analysis techniques (photosedimentometer, Coulter counter and Andreasen pipette methods).

●: Photosedimentometer, Shimadzu CP-50, without correction of extinction coefficient, ○: Photosedimentometer, with correction of extinction coefficient, △: Coulter counter TA-II, ▲: Andreasen pipette.

であり、一般的に微粒子域の測定には吸光係数の補正は必須⁷⁾と思われる。

CC 法の場合、50 μm のアパーチャーでは 0.794~25.4 μm の範囲の粒子についての粒度分布が示されるので、微粒子域の粒度は粗いほうにずれてくる。

Kanellopoulos らは、農薬懸濁剤の粒度測定には CC 法と PS 法がよいが⁸⁾、試料の粒度範囲によっては両法の結果がかなり異なると指摘している⁹⁾。この理由は前述のように CC 法では一定粒子径範囲の粒度分布が示され、また遠心沈降法による PS 法では操作条件により粗粒子が測定されないためである。

測定所要時間は、1 μm の粒子までの測定としたとき、AP 法で約 7 日間を要するのに対し、PS 法で約 30 分、CC 法では約 5 分で十分であった。本剤のように主剤以外の微粒子をまったく含まないとき、面倒な AP 法を採用の理由は少ない。PS 法や CC 法が有利なのは当然だが、方法間の結果を比較するときは留意を要する。

本報での粒度測定は PS 法によることにし、吸光係数補正を行なった。

2) 製剤粘度

農薬懸濁剤は一般に非ニュートン流動を示す。このため製剤粘度はずり応力 (shear stress, τ) または見かけ粘度 (apparent viscosity, η_{ap}) とずり速度 (shear rate, D) を両軸とした流動曲線として示す必要がある。No. 1, 2 および 5 処方の懸濁剤の調製直後の粘度の測定結果を Fig. 2 に示す。図中に示した τ - D 曲線を左方に延長して軸を切る点の τ の値を降伏値 (yield value) という。これら 3 種の懸濁剤は、すべて同じ粘性挙動を示す非ニュートン流体であり、降伏値は約 3 パスカ (Pa) であった。以下の実験では、粘度は #3 ローターの回転

数 30 rpm ($D=7.4 \text{ sec}^{-1}$) での見かけ粘度をミリパスカル秒 (mPa·sec) で示した。

Winzeler ら⁴⁾は、農薬懸濁剤の実用上望ましい粘性の目安として、ずり速度 $D=50\sim 100 \text{ sec}^{-1}$ での見かけ粘度として 50~150 mPa·sec 程度、降伏値として 0.3~1.5 Pa 程度が良いとしている。本報で最終的に選択した No. 5 処方の懸濁剤では、Fig. 2 からみた見かけ粘度、降伏値ともに若干高目であったが実用上何ら問題のない製剤であった。

3) 沈降容積比および再分散性

懸濁剤を静置すれば、分散粒子はいずれなんらかの状態で沈降する。沈降粒子の占める容積を沈降容積¹⁰⁾といい、その懸濁剤中で占める割合を沈降容積比 (sediment volume ratio) とした。粒子の沈降後、その製剤をふりまぜることにより再び均一な分散系に戻る性質を再分散性 (redispersibility)¹¹⁾ という。

懸濁剤における粒子沈降は、自由沈降と凝集沈降に大別され、前者は沈降容積が小さく再分散性も悪いが、後者は沈降容積が大きく一般に再分散性も良好とされる¹²⁾。

したがって懸濁剤間に比較的弱い凝集 (flocculation) を起こさせる手法が汎用される^{1,13)}。沈降容積比と再分散性は、この粒子間凝集の程度と性質を相補的に示すものともいえ、先に報告した PCBA 懸濁剤¹⁾でもそうであったが、この binapacryl 懸濁剤においても比較的短時間で長期間の保存安定性を的確に判別できる簡便な手法であった。

2. 主剤の粒子成長と製剤物性の変化

binapacryl 懸濁剤は、通常の処方構成では保存中の物性変化が著しかった。その原因を追求した結果について述べる。

1) 保存温度と物性変化

基本処方である No. 1 処方懸濁剤 100 ml をガラス瓶に入れて密栓し、種々の温度で 4 週間静置した後の主剤および物性の変化を測定した。

binapacryl はすべての温度条件で 98% 以上の残存率を示し、化学的にはむしろ安定な化合物であった。

しかし物性では、Fig. 3 に示すとおり、20°C までは安定だったが、30°C から見かけ粘度と沈降容積比が急激に低下し、主剤粒子にも顕著な成長が認められた。再分散性も 30°C から劣下し、40°C 以上で強固な沈殿層 (hard-caking) が生成した。

分散媒組成物のみでは温度による粘性変化は認められず、これらの製剤物性の変化は主剤粒子成長に起因すると考えられた。

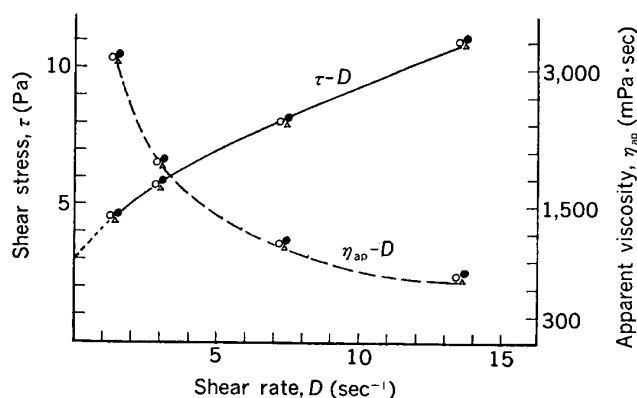


Fig. 2 Flow curves of binapacryl suspension concentrates at 20°C.

○: Recipe No. 1, ●: No. 2, △: No. 5.

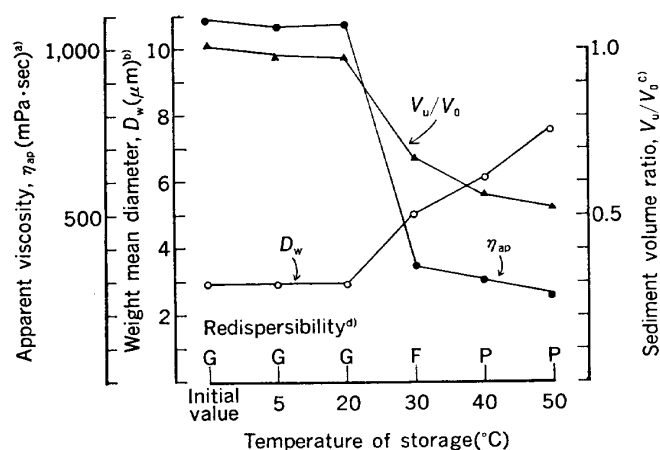


Fig. 3 Changes of physical properties of the binapacryl suspension concentrate (recipe No. 1).

Each 100 ml of the suspension concentrate (recipe No. 1) in a glass bottle (capacity: 110 ml, inside diameter: 4.5 cm, height: 6.9 cm) was allowed to stand for 4 weeks at various temperatures.

- Apparent viscosity was determined at the shear rate of 7.4 sec^{-1} .
- Particle size of binapacryl was determined by photosedimentometer.
- Sediment volume ratio was defined as the ratio of the ultimately settled volume, V_u , to the total volume, V_0 , of the suspension concentrate.
- Redispersibility was shown as follows; G: good homogeneous suspension appeared immediately after the glass bottle was gently shaken, F: it appeared only after the bottle was vigorously shaken, P: hard-caking was formed on bottom of the bottle.

2) 主剤の粒子成長要因

懸濁系における分散質粒子の一般的な成長要因として、Ostwald-Freundlich 式¹⁴⁾に基づく成長現象 (Ostwald ripening) が知られているが、分散媒への溶解度が 100 ppm 以下の難溶性化合物ではこの現象はあってもわずかとされている¹⁵⁾。事実、先に報告した水にほとんど不溶の PCBA¹⁾でも、また水に対する溶解度がそれぞれ 1.4 および 2.5 ppm (25°C) である captafol および phthalide でも、binapacryl と同様に調製した懸濁剤中で 50°C、4 週間静置してもほとんど粒子成長を示さなかった。binapacryl の水に対する溶解度は 0.3 ppm (20°C) であり、上記化合物に比し格別に顕著な成長を示す理由としては、この要因は考えにくかった。

他の特別な成長要因として、もし化合物に多形が存在

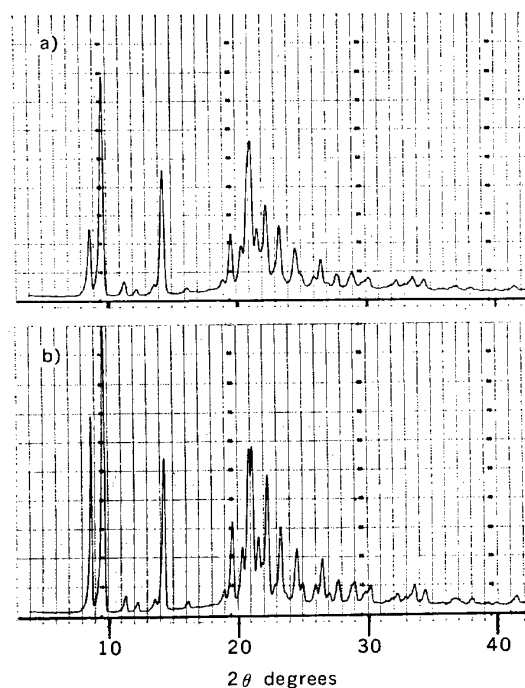


Fig. 4 X-ray diffraction patterns of binapacryl before and after particle growth.

- Before growth: immediately after the preparation of suspension concentrate (recipe No. 1).
- After growth: after the storage of suspension concentrate for 4 weeks at 40°C.

すると、保存中の多形転移により粒子成長することが知られている^{16,17)}。この場合、多形の生物効果への影響、安定形を用いての製剤研究等別の角度からの研究が必要となる。そこで No. 1 処方懸濁剤について、調製直後と 40°C、4 週間静置後の binapacryl 粒子を遠心沈降法によりとり出し、水洗後 20°C 以下で風乾して粉末法による X 線回折を測定し Fig. 4 の結果をえた。粒子成長前後の binapacryl では、各回折角相互の強度比に若干の差はあるが回折パターンはよく一致しており、両試料間に多形は認められなかった。

最後に、粒子成長過程を視覚的にとらえるため電子顕微鏡観察を試みた。No. 1 処方懸濁剤の 40°C 静置下での成長粒子を、走査電子顕微鏡 JSM-T20 (日本電子) で撮影した結果を Fig. 5 に示す。40°C、1 日後ですでに著しい成長が認められ、その後の成長速度もまた顕著であった。

これらの成長粒子をよく観察すると、ほとんどのものに粒子同士の結合で生じたと思われる痕跡が認められた。すなわち、binapacryl における格別に顕著な粒子成長の原因としては、粒子同士の結合によるいわゆる凝集成長を考えるのが自然と思われた。結合が生ずる原因としては、一定温度以上で粒子成長が始まることより焼

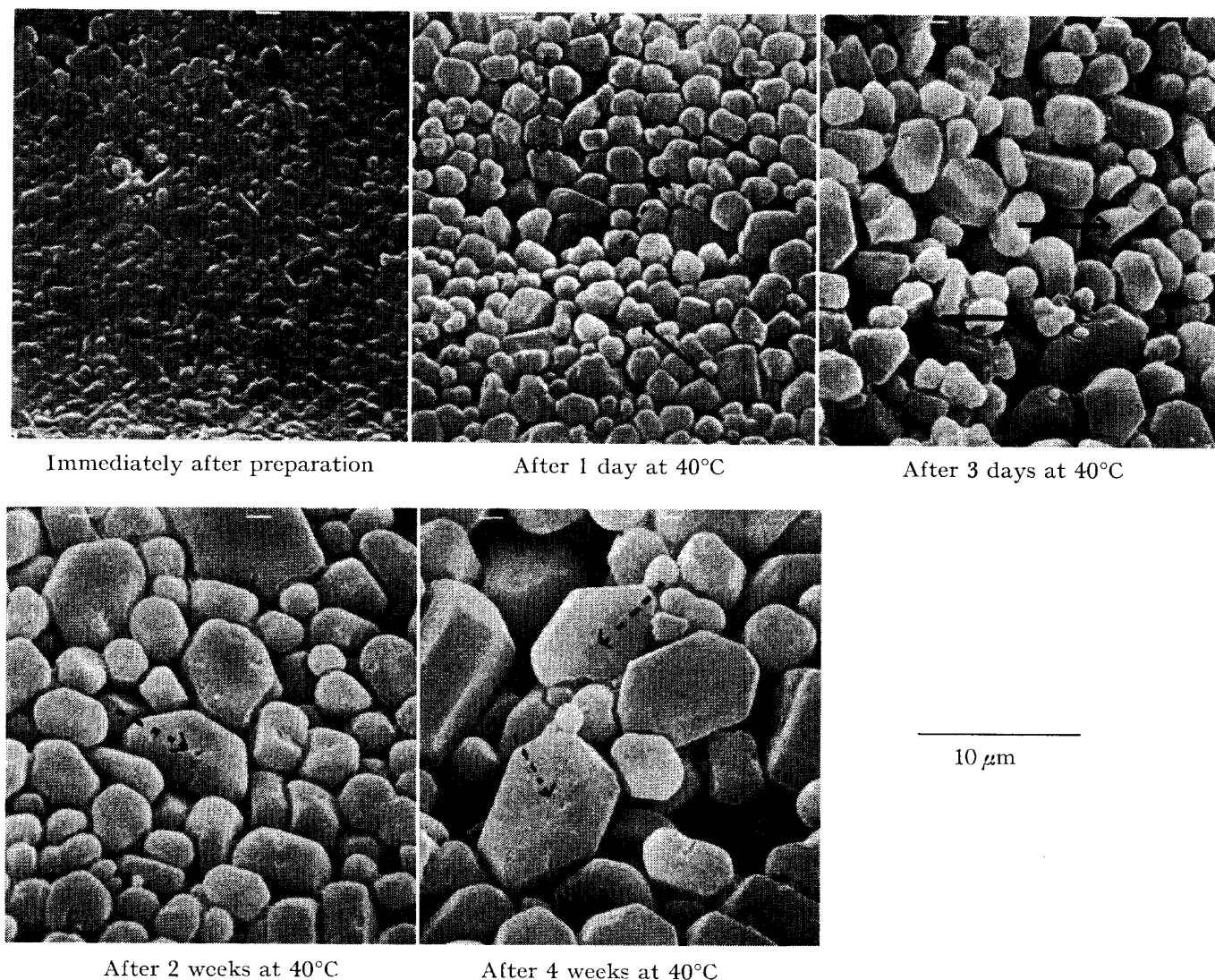


Fig. 5 Scanning electron micrographs of binapacryl particles at various intervals of time during storage of the suspension concentrate (recipe No. 1) at 40°C. (Magnification $\times 3,500$).

—→Bonding of particles, --→Trace caused by bonding of particles.

結現象¹⁸⁾が推定された。

この推定の妥当性については、今後さらに詳しい検討を行なう予定である。

3. 主剤粒子成長の抑制

懸濁剤における粒子成長の抑制手段としては、分散媒の粘度を上げる、分散質と分散媒の固液界面張力を低下させる、分散質の溶解度を低下させる等の方法が知られており¹⁹⁾、界面活性剤^{20~23)}や水溶性高分子²⁴⁾による抑制例が報告されている。しかし一般的に有効な共通手法といえるものではなく、試行錯誤的な検討によらざるをえないのが現状である³⁾。

binapacryl 懸濁剤についても、種々の界面活性剤、水溶性高分子および水溶性無機塩類の添加を試みたがい

ずれもほとんど無効であった。ただ塩化アンモニウムを過剰に添加し製剤中に塩が析出している状態で若干の抑制効果が認められた。

この現象に着目し、製剤中へ水不溶性物質の微粒子の添加を試みたところ、樹脂類微粉碎物が効果を示すことを見いだした。基本処方の No. 1 処方懸濁剤と、エステルガム、クマロン樹脂および石油樹脂の微粉碎物を添加した No. 2, 3 および 4 処方懸濁剤の、40°C, 2 週間静置後の物性変化を Table 2 に示す。これら水不溶性樹脂粉碎物の添加により、いずれも同等の粒子成長抑制が認められ、見かけ粘度と沈降容積比の変化が小さく、かつ保存後の再分散性も良好となった。

基本処方の No. 1 とエステルガム添加の No. 2 処方

Table 2 Effect of addition of finely ground resins on the physical stability of binapacryl suspension concentrates.

Sample ^{a)}		Physical property ^{b)}					
Recipe No.	Resin added	Immediately after the preparation		After the accelerated storage, 2 weeks at 40°C			
		Apparent viscosity η_{ap} (mPa·sec)	Weight mean diameter D_w (μ m)	Apparent viscosity η_{ap} (mPa·sec)	Weight mean diameter D_w (μ m)	Sediment volume ratio V_u/V_0	Redispersibility
1	—	1,080	2.9	336	5.3	0.64	P
2	Ester gum	1,100	2.9	540	3.8	0.86	G
3	Cumaron resin	1,100	2.9	436	3.8	0.85	G
4	Petroleum resin	1,100	2.9	476	3.9	0.89	G

a) See Table 1.

b) See notes in Fig. 3.

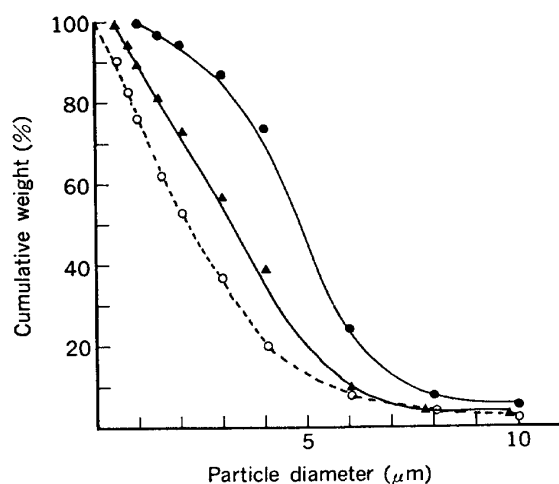


Fig. 6 Effect of addition of finely ground ester gum on control of particle growth of binapacryl in the suspension concentrate.

Particle size distributions of binapacryl were determined by photosedimentmeter, ○: Initial value of recipes No. 1 and 2, ●: Recipe No. 1 after storage for 2 weeks at 40°C, ▲: Recipe No. 2 after storage for 2 weeks at 40°C.

懸濁剤の、40°C、2週間静置での粒度分布変化を Fig. 6 に示す。粒子成長抑制が明示されているが、詳しく見ると 0.6 μ m 以下の微粒子区分への抑制効果はあまりなく、1~6 μ m 区分への抑制効果が顕著といえる。

本報で最終処方として選択したのは、エステルガム微粉砕物とエチレングリコールを添加して粒子成長抑制と凍結防止を行なった No. 5 処方であるが、その 500 ml をガラス瓶に入れ 40°C の加温虐待と倉庫内自然条件下に静置したときの物性変化を Fig. 7 に示す。この懸濁剤の自然条件下での変化は、40°C 加温条件下よりもか

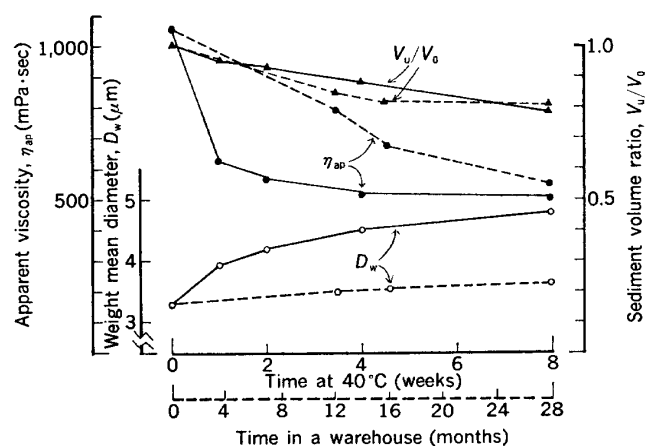


Fig. 7 Changes of physical properties of the binapacryl suspension concentrate (recipe No. 5) during storage at 40°C (—) and in a warehouse (---).

Each 500 ml of a suspension concentrate (recipe No. 5) was allowed to stand in a glass bottle (capacity: 550 ml, inside diameter: 7.7 cm, height: 11.8 cm). Physical properties were measured by the same method described in Fig. 3. All samples showed good redispersibility (G).

なり緩やかであり、binapacryl の粒子成長には温度の影響が大きいことが示されている。40°C で8週間、および自然条件で2年4カ月静置しても、再分散性はいずれも良好であり、No. 5 処方の懸濁剤はかなり安定化されたものといえる。

樹脂微粉砕物は、製剤中では固体微粒子として挙動し、binapacryl 粒子とともに凝集沈降してその成長を抑制していると思われるが、詳細な機構は明らかでない。

要 約

湿式粉碎法で調製した binapacryl 懸濁剤の物理的安定性を、主剤の粒度、製剤の粘度、沈降容積比および再分散性の変化を指標にして検討した。

懸濁剤中の binapacryl は、化学的に安定であったが、30°C 以上で顕著な粒子成長を示した。そのため製剤の物性も 30°C 以上で急速に変化し、再分散の困難な強固な沈殿層 (hard-caking) を生成した。

binapacryl には粒子成長の前後で多形は認められず、粒子の成長過程を走査電子顕微鏡で観察した結果から、粒子同士の結合によるいわゆる凝集成長が考えられ、この結合が生ずる原因としては焼結現象が推定された。

懸濁剤中に水不溶性樹脂の微粉碎物を少量添加することで、binapacryl の粒子成長が明らかに抑制され、物理的にもかなり安定化された懸濁剤をえた。

終りに本研究に当たり、終始ご鞭撻いただいた当研究所長石田三雄博士、電子顕微鏡観察を指導していただいた当社大阪工場鹿毛有道氏、X線回折の測定をお願いした当社分析代謝研究所畠忠氏に深甚なる感謝の意を表する。

引 用 文 献

- 1) 中村利家・清水宏道・藤本昌彦・高日幸義・近藤泰彦: 農薬誌 **6**, 293 (1981)
- 2) 藤本昌彦・西田 刈・山本慎二郎・中村利家: 同上 **6**, 301 (1981)
- 3) Th. F. Tadros: *Adv. Colloid Interface Sci.* **12**, 141 (1980)
- 4) H. B. Winzeler, R. Vogel & A. Dudler: "Advances in Pesticide Science," ed. by H. Geissbühler, Part 3, Pergamon Press, Oxford, p. 798, 1978
- 5) 粉体工学研究会: 粒度測定技術, 日刊工業新聞社, p. 144, 1975
- 6) 牟田明德: 化学と工業 **21**, 315 (1968)
- 7) 粉体工学研究会: 粒度測定技術, 日刊工業新聞社, p. 168, 1975
- 8) A. G. Kanellopoulos & R. J. Wood: *Pestic. Sci.* **7**, 75 (1976)
- 9) A. G. Kanellopoulos & R. J. Wood: *Powder Technol.* **19**, 283 (1978)
- 10) 栗田悦郎・三木知憲・渠山恒典: 薬剤学 **18**, 41 (1958)
- 11) 岡田隆三: 月刊薬事 **14**, 1863 (1972)
- 12) 内藤俊一: 薬剤学理論・応用, 廣川書店, p. 396, 1978
- 13) 矢敷考司・小川泰亮・大野脛曹: 月刊薬事 **21**, 927 (1979)
- 14) 中垣正幸: 現代物理化学講座 **9**, 表面状態とコロイド状態, 東京化学同人, p. 42, 1969
- 15) H. Shaller & H. Niessen: *Proc. Int. IUPAC Congr. Pestic. Chem.*, 2nd, Tel Aviv, Vol. V, p. 441, 1972
- 16) N. W. Drewe & J. M. Winchester: *Pestic. Sci.* **1**, 279 (1970)
- 17) 関口慶三: 医薬品開発基礎講座, 製剤設計法 (2), 津田恭介・野上 寿編, 地人書館, p. 52, 1971
- 18) 荒川正文: 粉体工学会誌 **16**, 305 (1979)
- 19) 梅村甲子郎: 医薬品開発基礎講座, 製剤設計法 (2), 津田恭介・野上 寿編, 地人書館, p. 221, 1971
- 20) 岡野定輔・児島昭次・佐竹義継: 薬剤学 **17**, 170 (1957)
- 21) 岡野定輔・児島昭次・赤星民子: 薬誌 **78**, 36 (1958)
- 22) A. S. Michaels & A. Jr. Colville: *J. Phys. Chem.* **64**, 13 (1960)
- 23) D. J. Allen, G. Milosovich & A. M. Mattocks: *J. Pharm. Sci.* **54**, 383 (1965)
- 24) A. P. Simonelli, S. C. Mehta & W. I. Higuchi: *J. Pharm. Sci.* **59**, 633 (1970)