薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (12) 1268-1274 (1984)

セファロチンナトリウムの凍結相における結晶成長 (第2報¹⁾) 種晶量, 濃度及び温度の影響

井上正義,^{*,a} 島 和弘,^a 稲津邦平^b

塩野義製薬株式会社研究所,^a 塩野義製薬株式会社製造部^b

Crystal Growth of Cephalothin Sodium in Frozen Solution. II.¹⁾ Effects of Amount of Seed, Concentration, and Temperature

MASAYOSHI INOUE,^{*,a} KAZUHIRO SHIMA,^a and KUNIHEI INAZU^b

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.,^a Fukushima-ku,
Osaka 553, Japan and Production Department, Shionogi & Co., Ltd.,^b
Imafuku-192, Amagasaki, Hyogo 660, Japan

(Received June 14, 1984)

The growth rate of cephalothin sodium (KF) after seeding in frozen solution was measured. Crystal growth of KF followed equation (1) until $\alpha=0.98$.

$$1-(1-\alpha)^{1/3}=(1/3N)(Kt)^N \quad \dots (1)$$

where α is crystallinity, K is rate constant, t is time, and N is parameter depending on the freezing temperature and the amount of seed. Crystal growth of KF in the frozen solution hardly changed when the concentration of KF was in the range of 19.4% to 28.6% but it was remarkably dependent on the amount of seed at the constant freezing temperature. According to the decrease in the amount of seed at the constant freezing temperature, the value of N increased and the rate constant (K) decreased. The growth rate increased with a rise of freezing temperature, and had the maximum value at a temperature little below the eutectic temperature. The activation energy of crystal growth of KF in the range of -5°C to -14°C was 49 kcal/mol.

Keywords—cephalothin sodium; frozen solution; seed; crystal growth; kinetics; electrical conductivity

緒 言

セファロチンナトリウム (KF) の結晶性凍結乾燥製剤の開発にあたり, 凍結相での結晶成長機構, 及び結晶成長速度に及ぼす種々の要因を知る必要があった. しかし, 凍結相における結晶成長に関する報告は少ない. Gatlin²⁾ は, セファゾリンナトリウムの凍結相における結晶成長を熱分析法で追跡している. セファゾリンナトリウムは凍結相において, 自発的に成核し共晶状態へ移行する. これに反して KF は凍結相において自発的には成核しにくい薬物である.³⁾ KF の結晶性凍結乾燥製剤の製造には, 種晶を添加する必要があった.⁴⁾ 種晶を添加した場合の凍結相での結晶成長に関する報告はない. 本報では種晶を添加した凍結相の結晶化度の変化を電気伝導度法 (伝導度法¹⁾) で追跡し, 結晶化度の変化に適合する速度式を定め, 結晶成長速度に及ぼす種晶量, KF 濃度, 凍結温度の影響を明らかにしたので報告する.

実 験 の 部

試料 セファロチンナトリウム (KF) は, 日抗基品を水-エタノールから再結晶して用いた. 水は蒸留水を用いた.

種晶の調製 KF 結晶をメノウ乳鉢で微細化し平均粒子径 $3.7 \pm 1.7 \mu\text{m}$ の粉末にし, 所定濃度の KF エタノールけん濁液を調製して種晶溶液とした. なお種晶の平均粒子径は顕微鏡写真法により求めた.

電気伝導度の測定 所定濃度の種晶溶液 $10 \mu\text{l}$ を試験管にとり, 減圧乾燥でエタノールを除いた. これに所定濃度の KF 水溶液 1 ml を加え, サーモミキサーで振とうしたのち, ただちに白金電極と温度端子を挿入して

アセトンドライアイスで凍結させた。−50°C 以下に冷却されたことを確認した後、所定温度に設定したハーケ F2 型恒温槽に浸漬した。伝導度はメトローム E518 型電気伝導度計、温度はタカラ Sp-01-5A 型サーミスター温度計でそれぞれ測定し、日立 056 型レコーダーで記録した。

結晶化度の計算 初期伝導度 (λ_T) と t 時間後の伝導度 (λ_t) から結晶化度 (α_t) は $\alpha_t = (\lambda_T - \lambda_t) / \lambda_T$ で計算した。¹⁾

パラメーター M , N 及び速度定数の計算 Cannon BX-30 型パーソナルコンピュータで、Yamaoka ら⁵⁾ のプログラムを用いて計算した。

結 果 及 び 考 察

Fig. 1 に結晶化度の変化を −10°C で、種晶の添加量 (種晶量, α_0) を変えて測定した結果を示す。 $\alpha_0 = 0$ の場合に結晶成長は認められず、 $\alpha_0 < 0.03$ の場合に結晶化度 (α) は初期にゆるやかに増え、しばらくしてから急激に増大した。結晶化度 (α) が急激に増加するまでの時間は、種晶量 (α_0) が少ないほど長くなる傾向が認められた。しかし、 $\alpha_0 \geq 0.03$ の場合、結晶化度 (α_t) は時間とともに直線的に増加し、 $\alpha = 0.9$ 近辺までの結晶成長速度は (1) 式で表される。

$$\alpha_t = \alpha_0 + K_0 t \quad \dots\dots (1)$$

(1) 式において、 α_0 , α_t は種晶量及び t 時間後の結晶化度、 K_0 は速度定数、 t は時間である。

結晶性凍結乾燥製剤の製造に際して、種晶量はできるかぎり少量の方が望ましい。したがって α_0 が小さい時に適合する結晶成長速度式を必要とした。

一般に溶液中の結晶成長速度は、(2) 式で表される。⁶⁾

$$dw/dt = K_0 M A (C_\infty - C_s)^n \quad \dots\dots (2a)$$

$$= K_D M A (C_\infty - C_i) \quad \dots\dots (2b)$$

$$= K_R M A (C_i - C_s)^m \quad \dots\dots (2c)$$

(2) 式において、 dw/dt : 結晶成長速度、 M : 分子量、 A : 種晶の表面積、 C : 濃度 (添字 ∞ , i , s はそれぞれ、液本体、結晶表面、飽和時を示す)、 K : 速度定数 (添字 0 , D , R は、それぞれ総括、拡散段階、表面晶析段階を表す)。

Fig. 2 に凍結相において結晶成長させた後、凍結乾燥した KF の電子顕微鏡写真を示す。KF 結晶は氷晶間げきをうめるように菊の花びら状で存在している。KF は −3—18°C の凍結相において、氷晶間げき中に濃厚ミ

Fig. 1. Plots of Crystallinity against Time for Crystal Growth of Cephalothin Na at −10°C

○, $\alpha_0 = 3 \times 10^{-2}$; □, $\alpha_0 = 3 \times 10^{-3}$; △, $\alpha_0 = 3 \times 10^{-5}$
▽, $\alpha_0 = 0$.

Fig. 2. Scanning Electron Microscope Photograph of Cephalothin Na Crystallized in Frozen Solution

セル溶液として存在し,³⁾ 氷晶間げき中の種晶を中心にして結晶化が起きると考えられる. この場合, KF 分子は大きく移動することなしに結晶化すると考えられ, (2) 式の濃度項は定数とみなせる. 単位体積中の種晶量 (W) の表面積 (A) が (3) 式で表されたとすると, 結晶化度の変化は (4) 式で表される.

$$A = K_s \times W^{2/3} \quad \dots\dots (3)$$

$$\alpha^{1/3} = \alpha_0^{1/3} + K_0 t \quad \dots\dots (4)$$

Fig. 3 に $\alpha^{1/3}-t$ の関係を示す. 種晶量 (α_0) が $3 \times 10^{-3} - 3 \times 10^{-5}$ において, 結晶化度 (α) が約 0.6 までは (4) 式が成立した. しかし, いずれの種晶濃度においても, 結晶成長の終期に (4) 式からはずれた.

氷晶間げき内のほとんど水を失なった濃厚ミセル溶液は, 液体というよりもむしろ固体として取り扱うべきかもしれない. Fig. 4 に固体反応の 2/3 次式への適応を示す. 同様に 1/2 次, 1 次の適応を試みたが, いずれの場合にも 2/3 次式と同様に凍結相における結晶成長過程を表すことが出来なかった. 以上の結果は, 種晶を加えた凍結相における KF の結晶成長が, 新たな核の生成を伴うことを示していると考えられる.

核の変動を考慮した固体反応式として, Prout-Tompkins⁷⁾ の式 (5), Johnson-Mehl-Avrami⁸⁾ の式 (6), 長谷川-小松⁹⁾ の式 (7) が知られている.

$$\log (\alpha/1-\alpha) = Kt \quad \dots\dots (5)$$

$$\ln (1-\alpha) = -(Kt)^N \quad \dots\dots (6)$$

$$d\alpha/dt = (1-\alpha)^M K^N t^{N-1} \quad \dots\dots (7)$$

Johnson-Mehl-Avrami の式は長谷川-小松の式において, $M=1$ の場合に相当する.^{9a)} Fig. 5 に KF の結晶成長の Tompkins のプロットを示す. 種晶量が少ない場合 KF の結晶成長を Tompkins の式で

Fig. 3. Plots of $\alpha^{1/3}$ against Time for Crystal Growth of Cephalothin Na at -10°C

$\bigcirc, \alpha_0 = 3 \times 10^{-2}; \square, \alpha_0 = 3 \times 10^{-3}; \triangle, \alpha_0 = 3 \times 10^{-5}.$

Fig. 4. Plots of $1-(1-\alpha)^{1/3}$ against Time for Crystal Growth of Cephalothin Na at -10°C

$\bigcirc, \alpha_0 = 3 \times 10^{-2}; \square, \alpha_0 = 3 \times 10^{-3}; \triangle, \alpha_0 = 3 \times 10^{-5}.$

Fig. 5. Tompkins's Plots for Crystal Growth of Cephalothin Na at -10°C

$\bigcirc, \alpha_0 = 3 \times 10^{-2}; \square, \alpha_0 = 3 \times 10^{-3}; \triangle, \alpha_0 = 3 \times 10^{-5}.$

表すことは出来ない。

Gatlin²⁾ はセファゾリンナトリウムの凍結相における結晶化を熱分析法で追跡し、セファゾリンナトリウムの結晶化が、Johnson-Mehl-Avrami の式で表されると述べている。本報では、種晶を加えた場合の凍結相における KF の結晶成長が、(6) 式を含め小松らの式で表されるかどうかを検討した。

1) パラメーター M , N の変化

1) **KF 濃度の影響** Table I に種晶量 $\alpha_0=1\times 10^{-3}$, 凍結温度 -10°C で KF 濃度を変えて結晶成長させたときの $\alpha\leq 0.98$ までのデータで求めた M , N の値と残差標準偏差 (SDR) 及び, M の値を 1, 2/3, 1/2 に固定した場合の N の値と SDR を示す。なお SDR は残差平方和 (SS), 測定点の数 (n), パラメーターの数 (m) から $\text{SDR}=(\text{SS}/(n-m))^{1/2}$ で表した。

KF 濃度による M , N の違いは認めず, KF 濃度 19.4—28.2% で結晶成長機構が変化しないと考えられ, また M の値を $0.5\leq M\leq 1$ に固定した速度式が適用しえる。

2) **凍結温度の影響** Table II に KF 濃度 23%, 種晶量 $\alpha_0=1\times 10^{-3}$, 凍結温度 -3.7 — -14°C で結晶成長させた場合の $\alpha\leq 0.98$ までのデータで求めた M , N の値, 及び SDR の値を示す。

凍結温度を変えた場合も, M の値を $0.5\leq M\leq 1$ に固定した速度式が適応でき, N の値は凍結温度が低くなるに従って少し大きくなる傾向が認められた。

3) **種晶量 (α_0) の影響** Table III に KF 濃度 23%, 凍結温度 -10°C で種晶量 (α_0) を 3×10^{-2} — 3×10^{-5} の範囲で変化させ成長させた場合の $\alpha\leq 0.98$ までのデータで求めた M , N の値, 及び

TABLE I. Converged Parameters and SDR of Komatu-Hasegawa's Equation for Crystal Growth of Cephalothin Na in Frozen Solution at -10°C , $1\times 10^{-3}\leq\alpha\leq 0.98$

	Concn. of KF (%)		
	19.4	24.9	28.2
M	0.741	0.568	0.615
N	1.90	1.97	1.81
SDR	0.018	0.013	0.016
M	1	1	1
N	1.99	2.12	1.98
SDR	0.023	0.019	0.021
M	2/3	2/3	2/3
N	1.95	2.10	1.94
SDR	0.012	0.013	0.013
M	1/2	1/2	1/2
N	1.83	1.97	1.82
SDR	0.014	0.012	0.012

M , N and SDR are mean value of 5 samples.

TABLE II. Converged Parameters and SDR of Komatu-Hasegawa's Equation for Crystal Growth of Cephalothin Na in 23% Frozen Solution, $1\times 10^{-3}\leq\alpha\leq 0.98$

	Freezing temperature ($^{\circ}\text{C}$)						
	-3.7	-4.8	-5.7	-7.9	-10	-12	-14
M	0.708	0.666	0.673	0.447	0.726	0.545	0.399
N	2.14	2.10	2.30	2.12	2.64	2.38	2.55
SDR	0.014	0.013	0.010	0.013	0.011	0.014	0.018
M	1	1	1	1	1	1	1
N	2.31	2.28	2.50	2.35	2.85	2.63	2.83
SDR	0.015	0.020	0.014	0.036	0.014	0.024	0.043
M	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3
N	2.12	2.10	2.29	2.22	2.57	2.44	2.71
SDR	0.014	0.013	0.011	0.016	0.013	0.012	0.020
M	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
N	1.98	2.03	2.15	2.15	2.36	2.33	2.61
SDR	0.030	0.020	0.022	0.012	0.031	0.020	0.018

M , N and SDR are mean value of 3 samples.

TABLE III. Converged Parameters and SDR of Komatsu-Hasegawa's Equation for Crystal Growth of Cephalothin Na in 23% Frozen Solution at -10°C , $\alpha \leq 0.98$

(%) α_0	Concn. of seed			
	8×10^{-1} 3×10^{-2}	8×10^{-2} 3×10^{-3}	8×10^{-3} 3×10^{-4}	8×10^{-4} 3×10^{-5}
M	0.557	0.412	0.462	0.501
N	1.55	2.18	2.83	3.44
SDR	0.011	0.021	0.025	0.024
M	1	1	1	1
N	1.78	2.43	3.32	3.73
SDR	0.016	0.047	0.017	0.032
M	2/3	2/3	2/3	2/3
N	1.63	2.31	3.04	3.58
SDR	0.010	0.027	0.029	0.021
M	1/2	1/2	1/2	1/2
N	1.53	2.23	2.82	3.43
SDR	0.012	0.021	0.035	0.027

M , N and SDR are mean value of 5 samples.

Fig. 6. Variation of Parameter N of Eq. 1— $(1-\alpha)^{1/3} = (1/3N)(Kt)^N$ with Amount of Seed for Crystal Growth of Cephalothin Na at -10°C

SDR の値を示す。 M の値は種晶量によってあまり変化しないが、 N の値は種晶量 (α_0) が少なくなるに従い大きくなる傾向が認められた。 また、種晶量を変えた場合も M の値を $0.5 \leq M \leq 1$ に固定した速度式を適用できる。

以上、KF 濃度、凍結温度、種晶量 (α_0) の小松らの速度式のパラメーターに及ぼす影響をしらべた結果、 M の値はほとんど変化せず、SDR の値から $M=2/3$ に固定出来ると考えられた、 N の値は KF 濃度 19.4—28.2% の間ではほとんど変化せず、凍結温度が低くなるに従って少し大きくなる傾向が認められ、種晶量 (α_0) によって大きく変化した。

Fig. 6 に $M=2/3$ に固定した速度式における種晶量 (α_0) と N の関係を示す。 N の値は種晶量 (α_0) の減少に伴い増加した。(6), (7) 式は、もともと自然成核からの相変化を表す式であり、種晶を添加した場合の速度式でない。しかし、種晶量 (α_0) が非常に小さい場合には $\alpha_0 \div 0$ とみなせ、種晶を添加した系での速度式として適用できる。自然成核から結晶成長する場合、一般に lag time の後に結晶化度はシグモイドカーブを描いて増加する。^{9b)} しかし成核速度が大きい場合には、lag time は表れない。

Gatlin²⁾ は -11 — -17°C でのセファゾリンナトリウムの自然成核からの結晶成長が (6) 式で $N=2.4$ とした式で表されると述べている。しかし、KF は Fig. 1 に示したように、自然成核しにくく種晶を添加しない場合に結晶化は起こらない。(6), (7) 式における N は核の増減に関するパラメーターで、 N の値が大きいほど初期の結晶化度の変化はゆるやかである。種晶量 (α_0) による N の値の違いは、 $\alpha=0$ からの結晶成長過程の途中、 $\alpha=\alpha_0$ からの結晶成長時の N の値の違いと考えられる。したがって、凍結相において種晶を添加した場合の KF の結晶成長速度は $\alpha \leq 0.98$ まで (8) 式で表される。

$$1 - (1 - \alpha)^{1/3} = (1/3N)(Kt)^N \quad \dots\dots (8)$$

II) 凍結相におけるセファロチンナトリウムの結晶成長速度

1) 種晶量 (α_0) の影響 Table IV に KF 濃度 23%, 凍結温度 -10°C で種晶量 (α_0) を 3×10^{-2} — 3×10^{-5} まで変化させて結晶成長速度を測定した結果を示す。

種晶量 (α_0) による N の変動は大きく、速度定数 (K) の比較は出来ないと考えられたが、Fig. 7 に示すように結晶化度が 99.9% に達する時間の逆数と、 K の間に良好な相関が認められた。これは (8) 式において N の値が異なる場合、結晶化度の増加のパターンは異なるが、結晶化を終了するのに要する時間は K の値で比較できることを示している。

種晶量 (α_0) は結晶成長速度だけでなく、結晶性凍結乾燥製剤の品質(残存非晶質量)に及ぼす影響も大きい。⁴⁾ 実際の種晶量の決定は、上記の観点と種晶の製造技術などによって定められる。⁴⁾ しかし本報では、上記の種晶を用

TABLE IV. Rate Constants for Crystal Growth of Cephalothin Na in 23% Frozen Solution at -10°C , $\alpha \leq 0.98$

(%) α_0	Concn. of seed			
	8×10^{-1} 3×10^{-2}	8×10^{-2} 3×10^{-3}	8×10^{-3} 3×10^{-4}	8×10^{-4} 3×10^{-5}
M	2/3	2/3	2/3	2/3
N	1.64	2.31	2.92	3.54
$K (\text{min}^{-1})$	0.124	0.0501	0.0278	0.0228
S.D.	0.008	0.009	0.0024	0.0017
SDR	0.010	0.027	0.030	0.024
$t_{99.9\%} (\text{min})$	20	44	73	83
$1/t_{99.9\%}$	0.050	0.023	0.014	0.012

N , K and SDR are mean value of 5 samples.

TABLE V. Rate Constants for Crystal Growth of Cephalothin Na in Frozen Solution at -10°C
 $1 \times 10^{-3} \leq \alpha \leq 0.98$, $M=2/3$, $N=2.5$

Concn. of KF (%)	$K (\text{min}^{-1})$	S.D.	SDR
19.4	0.0303	0.0051	0.032
23.0	0.0246	0.0032	0.019
25.9	0.0223	0.0014	0.027
28.6	0.0249	0.0026	0.028

K and SDR are mean value of 5 samples.

TABLE VI. Rate Constants for Crystal Growth of Cephalothin Na in 23% Frozen Solution
 $1 \times 10^{-3} \leq \alpha \leq 0.98$, $M=2/3$, $N=2.5$

Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	$K (\text{min}^{-1})$	S.D.	SDR
-3.7	0.117	0.014	0.051
-4.8	0.132	0.012	0.053
-5.7	0.101	0.007	0.024
-7.9	0.0548	0.003	0.030
-10.0	0.0246	0.003	0.019
-12.0	0.0101	0.002	0.022
-14.0	0.00571	0.004	0.048

K and SDR are mean value of 3 samples.

濃度に関係なく -18°C で会合分子に水和した水の凍結が認められることから,⁸⁾ -3 — -18°C の凍結相の氷晶間げき中に存在する濃縮された amorphous solution 中の KF 濃度がほとんど一定であることを示している。

したがって、凍結させる前の溶液の濃度差は、氷晶間げき中に濃縮された amorphous solution の量の差になっていると推察される。

3) 凍結温度の影響 Table VI に $\alpha_0=1 \times 10^{-3}$, KF 濃度 23% で結晶成長速度に及ぼす凍結温度 (-3.7 — -14°C) の影響をしらべた結果を示す。

速度定数 (K) は (9) 式を用いて計算した。

Fig. 7. Relationship between K and $1/t_{99.9\%}$

Fig. 8. Plots of $\log K$ against $1/T$ for Crystal Growth of Cephalothin Na

いて種晶量 (α_0) を 1×10^{-3} に定め、以下の実験を行った。

2) KF 濃度の影響 Table V に $\alpha_0=1 \times 10^{-3}$, 凍結温度 -10°C で結晶成長速度に及ぼす KF 濃度 (19.4—28.6%) の影響をしらべた結果を示す。

速度定数 (K) は, (8) 式の N の値を 2.5 とした (9) 式を用いて計算した。

$$1 - (1 - \alpha)^{1/3} = 1/7.5 (Kt)^{2.5} \quad \dots (9)$$

KF 濃度 19.4—28.6% の範囲で結晶成長速度の差は、ほとんど認められなかった。これは KF 水溶液の共晶温度が -3°C で、しかも非晶凍結時に KF

濃度に関係なく -18°C で会合分子に水和した水の凍結が認められることから,⁸⁾ -3 — -18°C の凍結相の氷晶間げき中に存在する濃縮された amorphous solution 中の KF 濃度がほとんど一定であることを示している。

したがって、凍結させる前の溶液の濃度差は、氷晶間げき中に濃縮された amorphous solution の量の差になっていると推察される。

3) 凍結温度の影響 Table VI に $\alpha_0=1 \times 10^{-3}$, KF 濃度 23% で結晶成長速度に及ぼす凍結温度 (-3.7 — -14°C) の影響をしらべた結果を示す。

速度定数 (K) は (9) 式を用いて計算した。

Fig. 8 に速度定数のアレニウスプロットを示す。−4.8—14°C の間でアレニウスプロットは直線になり、結晶成長速度の活性化エネルギーは 49 kcal/mol であった。Gatlin²⁾ は −11—15°C の間でセファゾリンナトリウムの自然成核を含む結晶化速度の活性化エネルギーが 75 kcal/mol であると報告している。KF の結晶成長速度の活性化エネルギーの値は、KF 水溶液が −4.8°C 以下で、氷晶間げき中にほとんど固体に近い状態で凍結されていることを示している。−3.7°C での結晶成長速度が −4.8°C に比べて遅くなるのは、共晶温度近辺で氷晶が一部融解しはじめ、氷晶間げきに存在する濃縮 KF 溶液の状態が変化し始めるためと考えられる。

結 論

種晶を加えた場合の凍結相における KF の結晶成長は、 $1-(1-\alpha)^{1/3}=(1/3N)(Kt)^{1/3}$ で表された。種晶量 (α_0) 1×10^{-8} 、凍結温度 −4.8—14°C において $N=2.5$ とした式が適用できた。結晶成長速度は KF 濃度 19.4—28.6% の範囲で、ほとんど濃度の影響を受けなかったが、種晶量 (α_0) は結晶成長速度に大きく影響した。結晶成長速度は共晶温度近辺の約 −5°C で最大となり、結晶成長の活性化エネルギーは、49 kcal/mol であった。

引 用 文 献

- 1) 井上正義, 島 和弘, 稲津邦平, 薬誌, **104**, 973 (1984).
- 2) L. Gatlin, Ph. D. Thesis, University of Kentucky, 1981.
- 3) 井上正義, 島 和弘, 稲津邦平, 薬誌, **104**, 981 (1984).
- 4) 武田豊彦, 鈴木裕介, 稲津邦平, 坂元照男, 前川秀幸, 日本薬学会第 103 年々会, 東京, 1983 年 4 月.
- 5) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakagawa, T. Uno, *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 879 (1981).
- 6) 化学工学協会編, “化学工学便覧,” 丸善, 東京, 1978, p. 9460.
- 7) E. G. Prout, F. C. Tompkins, *Trans. Faraday. Soc.*, **40**, 488 (1944).
- 8) a) M. Avrami, *J. Chem. Phys.*, **7**, 1103 (1939); b) W. A. Johnson, R. F. Mehl, *Am. Inst. of Mining and Metal Eng. Transactions*, **135**, 416 (1939).
- 9) a) 小松和蔵, 日化, **78**, 1452 (1957); b) J. Hasegawa, M. Hanano, S. Awazu, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 86 (1975).