

リレー連載

## 農薬の製剤・施用技術の最新動向⑦

## マイクロカプセル製剤～利用の現状と今後の課題～

住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所 植田 展仁(うへだ のぶひと)

## はじめに

農業領域における薬物送達システム (Drug Delivery System, 以下 DDS と略) を考えた場合, 対象となる Drug, すなわち有効成分としては農薬ならびに肥料が挙げられる。この両者はいずれも植物を健康に育て収穫するために不可欠なもので, 前者は植物を加害する病害虫や雑草の防除を目的に, 後者は植物の成長を良好ならしめるために使用される。DDS の概念をこれらに適用するとすれば「必要な部位に, 適切なタイミングで, 適量の有効成分を, 送達する」ということになるが, これらは, 医薬品 (閉鎖系) とは異なり, 自然環境中という開放系で使用するものであり, その他, 表-1 に示した観点から, 農薬への技術適用は容易ではない。

現在のほとんどの農薬製剤では, 医薬品と異なり, 血液や体液のような薬物を運搬する媒体がないため, 運搬は施用技術に依存する必要がある, 標的対象の近くに施用する技術がほとんどである。さらには, 一般的に高価な資材を使用しにくいなどという側面もある (日本農薬

学会, 2001 ; 辻, 2006)。したがって, 農業領域においては, 比較的安価で, 環境変化に影響を受けにくく, 有効成分を緩効的に使用する目的で調製されたコントロールドリリリース (放出制御) に主眼をおく製品が多いこととなる。

コントロールドリリリース製剤に期待される基本的な効果としては, ①有効成分の総使用量を削減することで, ②結果的に経済性を付与するものであり, また③特定の農薬有効成分についてはその物質が持つデメリット, 例えば植物への薬害や水棲生物への毒性を軽減することが挙げられる。このほかにも環境中で有効成分が分解することを遅らせる目的で製剤化を行うこともある。図-1 には 2004 年から 2014 年 4 月までの 10 年間に発行された論文ならびに特許の中からコントロールドリリリースをキーワードに選び出した 161 件の文献をその目的別に分類したグラフを示した。また, 図-2 には, 同じく選び出した文献を剤型別に分類した。

ここに見られるように, 約 60% が環境負荷軽減, 約 20% 弱が毒性軽減, 10% 強が経済性向上を目的としていることがわかる。また, 約半数がマイクロカプセル製剤, 約 35% が粒剤に関するものとなっており, 前述の通り農業領域においては, 緩効的に有効成分を放出するコントロールドリリリース製剤が主に使用されていることがわかる。

本稿では, マイクロカプセル製剤における利用の現状と今後の課題を中心に紹介することとする。

## I マイクロカプセル製剤の概要

マイクロカプセルとは, 図-3 に示すように通常機能性を付与したい成分を内包する微小な球体を意味し, 内容物をコア (核) や芯物質と呼び, その内容物を封じ込める外殻をシェル (被膜) や膜物質と呼ぶことが多い。一般にマイクロカプセルと呼称する場合には, その直径は 1 から 1,000  $\mu\text{m}$  (1  $\mu\text{m}$  = 0.001 mm) の範囲となるこ

表-1 農薬と医薬品における薬物送達システムの比較

	農薬	医薬品
対象系の状態	開放系	閉鎖系
環境条件の変化	大	一定 (体内)
運搬媒体の有無	なし	あり (血液・体液)
環境への影響	あり	なし
資材・技術の制約	高価なものは使えない	比較的高価なものでも使える

Usage Situation and Future Tasks of Microcapsule Formulations for Agriculture Use. By Nobuhito UEDA

(キーワード: マイクロカプセル, コントロールドリリリース, 放出制御, 放出制御, 環境負荷軽減, 毒性軽減, 残効性付与, 省力化, マスキング, DDS)

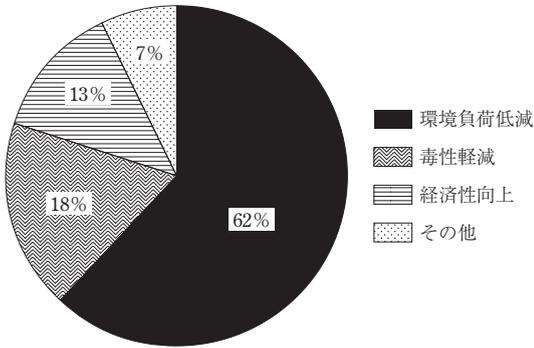


図-1 農業領域で適用されるコントロールドリリース技術に関する文献の調査結果 (目的別分類)

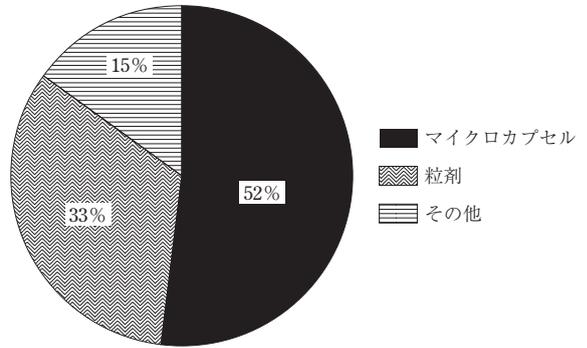


図-2 農業領域で適用されるコントロールドリリース技術に関する文献の調査結果 (剤型別分類)

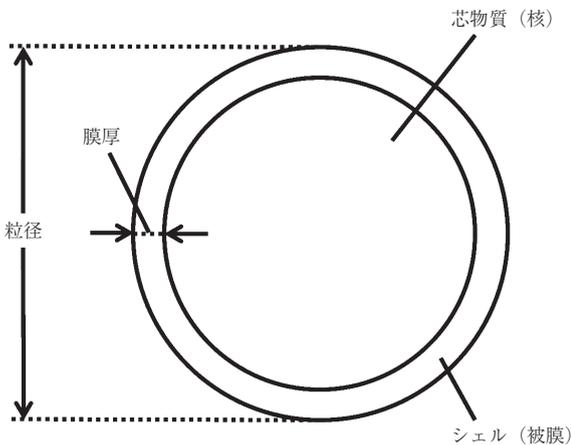


図-3 マイクロカプセルのイメージ図

とが通例である。

産業上、マイクロカプセル化により機能性を付与する試みは古くから行われており、例えば印刷業界での感圧紙（ノーカーボン紙）が挙げられる。感圧紙は、インクを内包したマイクロカプセルを塗布したシートで、筆圧などにより加圧することでマイクロカプセルがつぶれて内部のインクが放出されて着色する仕組みとなっている。

農業分野におけるマイクロカプセルは、冒頭に紹介した機能に加えて、残効性の付与、臭気のマスキング、また環境中での薬液散布時の想定外の飛散を抑制すること等が期待されて、設計・使用されることが多い。これは、例えば、膜を介在させることで有効成分のマイナス部分である毒性や臭気の放出を抑制させたり、膜からの有効成分の透過をコントロールすることで残効性を付与したりすることを意図している。

内包する有効成分の種類には、殺虫剤、殺菌剤、除草剤、殺線虫剤等が考えられるが、実際には殺虫剤の登録が多い。インターネットなどからの公開情報を用いて、

表-2 日本国内で登録されているマイクロカプセル剤

商品名	有効成分名	分類
ダイアジノン SLゾル	ダイアジノン	殺虫剤
エンバー MC	ベルメトリン	殺虫剤
スミチオン MC	MEP	殺虫剤
スミバイン MC	MEP	殺虫剤
スミバッサ MC	BPMC・MEP	殺虫剤
トレボン MC	エトフェンプロックス	殺虫剤
トレボンスカイ MC	エトフェンプロックス	殺虫剤
オンコルマイクロカプセル	ベンフラカルブ	殺虫剤
ラグビー MC 粒剤	カズサホス	殺線虫剤
リプレース MC	ベルメトリン	殺虫剤
シバラック MC	BPMC・MEP	殺虫剤
スミアップ MC	BPMC・MEP	殺虫剤
アチーブ MC	フェノキサニル	殺菌剤
ブルート MC	ピリプロキシフェン	殺虫剤
モリエートマイクロカプセル	クロチアニジン	殺虫剤
ウェリアップアクアキャップ	ベンディメタリン	除草剤
サニーフィールド MC	エトフェンプロックス	殺虫剤

注) 同じ製品と思われる名前違いの製品は除外。

実際に現在日本で登録のあるマイクロカプセル剤を調べた結果を表-2に示した。販売会社のホームページやチラシを見ると効果の持続性を謳っている製品が多いとの印象で、マイクロカプセル製剤の持つ残効性の付与を期待して商品開発が行われていることがうかがえる。

## II マイクロカプセル製剤の製造方法

マイクロカプセルの製造方法は機械的製法、物理化学

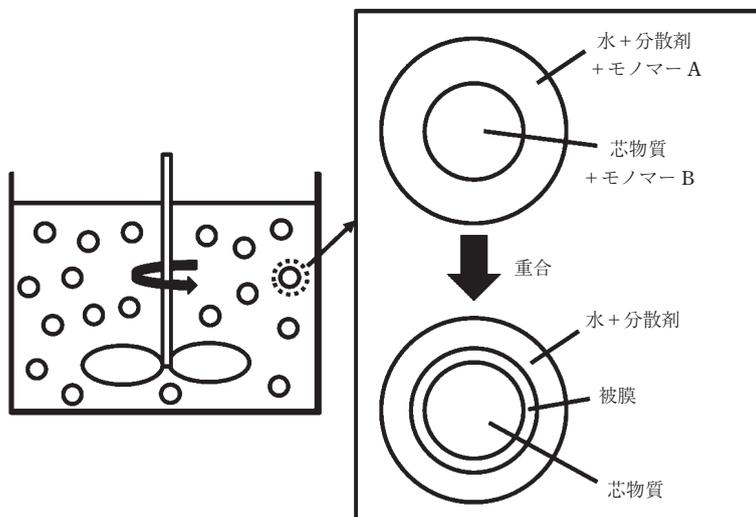


図-4 界面重合法によるマイクロカプセルの製造方法

的製法ならびに化学的製法の三つに大別され、機械的製法はスプレードライ法に代表される噴霧乾燥法や空中懸濁被覆法、乾式混合法がよく知られている。物理化学的製法には液中乾燥法やコアセルベーション法があり、凝固・析出等のように、化学反応によらないでカプセル壁を形成する方法である。化学的製法では界面重合法や *in-situ* 重合法がその代表例であり、その名が示す通り重合反応を利用し、界面で樹脂成分を形成させて芯物質を包む製法である。農業分野においては、工業的に安価で安定的に製造が可能であることから、化学的製法、特に界面重合法が一般的とされている (辻ら, 1989)。また、界面重合法では、その期待する効果がなんであれ、後述する粒径や膜厚のコントロールが容易であること、ならびに使用できる被膜の選択肢が比較的多いことも理由として挙げられる。

図-4 に界面重合法によるマイクロカプセルの製造法を、表-3 に界面重合法で使用される樹脂の種類を示す (辻ら, 1989)。この方法では、互いに混合しない2種の溶媒のそれぞれに、互いに反応して樹脂を生成するような原料を溶かすと両溶媒の界面で反応が起こって樹脂が生成することを利用する。内包させる物質をこのような系に共存させ、攪拌下に反応させると、攪拌によって生じた微小な液滴の界面で樹脂が生成する際、その物質が内包されてマイクロカプセルが得られる。攪拌時の条件ならびに界面活性剤の種類や添加量を最適化することによりマイクロカプセルの粒径を、有効成分を含有する溶媒相と形成された樹脂との親和性によって透過性能を、もしくはそのマイクロカプセルの強度を制御することが

表-3 界面重合で使用されている樹脂の種類

油性モノマー	水性モノマー	生成膜物質ポリマー
-COCl	-NH <sub>2</sub>	$\begin{matrix} \text{H} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ \text{-N-C-} \end{matrix}$ (ポリアミド)
$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-Cl} \end{matrix}$ -NCO	-NH <sub>2</sub> -OH	$\begin{matrix} \text{O} & \text{H} \\ \parallel & \parallel \\ \text{-O-C-N-} \end{matrix}$ (ポリウレタン)
-COCl	-OH	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-} \end{matrix}$ (ポリエステル)
-SO <sub>2</sub> Cl	-NH <sub>2</sub>	$\begin{matrix} \text{H} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ \text{-N-S-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ (ポリスルホンアミド)
COCl <sub>2</sub> -NCO	-NH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	$\begin{matrix} \text{H} & \text{O} & \text{H} \\ \parallel & \parallel & \parallel \\ \text{-N-C-N-} \end{matrix}$ (ポリウレア)
-SO <sub>2</sub> Cl	-OH	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ (ポリスルフォネート)
COCl <sub>2</sub>	-OH	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-O-} \end{matrix}$ (ポリカーボネート)

可能となる。

ここでその強度に関係するマイクロカプセルの膜厚は使用するモノマーの量によって決定される。電子顕微鏡によりその膜厚を実測することも可能ではあるが、統計

的に有効な膜厚測定には時間を要することもあって、下式によって算出することも多い(辻ら, 1989)。

$$\text{膜厚} = (W_w / W_c) (\rho_c / \rho_w) (d / 6)$$

ここで  $W_w$  は膜物質の重量,  $W_c$  は芯物質の重量,  $\rho_w$  は膜物質の密度,  $\rho_c$  は芯物質の密度,  $d$  はマイクロカプセルの粒径を表す。

### III マイクロカプセル製剤の利用

農業領域においては、農薬は水に希釈して使用することが多い。また製品としてその性能を保証する期間は日本では3年、海外では最低2年となることが多い。

農薬としてのマイクロカプセル製剤の利用形態は、マイクロカプセルを何らかの方法、例えばスプレードライ法により固体として取り出し、これを加工して固形製剤にすることも可能であるが、界面重合法で調製したマイクロカプセルの場合、すでに水中分散スラリーとしてこれが得られるため、このままマイクロカプセルが水中で懸濁した状態で製品とすることが可能となる点で、後者のほうが製造上簡便と言える。ただし、前述の通り、2年から3年にわたってその性能を保証する製品とするためには、防腐剤を添加して腐敗を防止することや、ストークスの法則に基づく製品粘度の最適化および媒質密度の調整によって、保存期間にマイクロカプセル粒子の沈降を抑制することなどの設計が必要となる。

### IV 拡散による溶出制御機構

マイクロカプセル化した有効成分の放出制御機構は、膜からの拡散と膜の破壊による有効成分の滲出との二つに大別できる。前者では、既述の通り、膜そのものの性質、有効成分と樹脂膜との親和性が関与するが、その有効成分の拡散挙動はフィックの法則に従う。このとき半

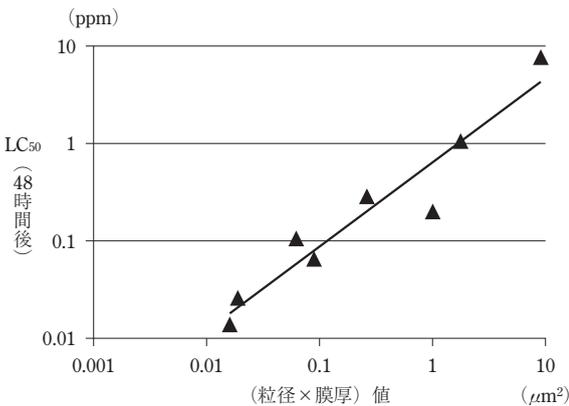


図-5 フェンバレーレート 10%マイクロカプセルのヒメダカに対する魚毒性

径  $D$ , 膜厚  $T$  で、その密度が  $\rho$  である均一なマイクロカプセル粒子を重量  $W$  だけ含む懸濁水溶液からの有効成分の放出速度  $Rt$  はフィックの法則より導かれる以下の式により説明することができる (Toshiro et al., 1989)。

$$Rt = 3k\Delta C D^2 W / (\rho D T)$$

ここで  $k$  は速度定数,  $\Delta C$  はマイクロカプセル膜内外の濃度差,  $D$  は拡散係数である。すなわち、放出速度はマイクロカプセルの半径と膜厚の積に反比例することになる。図-5に、フェンバレーレート 10%マイクロカプセルのヒメダカに対する魚毒性を示す(今井ら, 1990)。この図でも明らかなように、マイクロカプセルの(粒径×膜厚)値が高くなるほど、すなわち粒径、膜厚ともに大きいほど魚毒性は軽減される結果となり、膜を介しての有効成分の放出が制御されていることがわかる。

### V 膜破壊を利用した放出制御

膜の破壊による有効成分の放出を利用したマイクロカプセルでは、その放出は膜の強度に依存することになる。ここで膜の強度は、次式で示される通り、粒径が大きくなるほど、また膜厚が薄くなるほど低くなる(辻, 2006)。

$$\sigma_{max} = (p / 4) (d / t)$$

$\sigma_{max}$  はカプセルの許容応力,  $p$  はカプセルが破壊されたときの圧力,  $d$  はカプセルの直径,  $t$  は膜の厚みである。

図-6にマイクロカプセルに加えられた圧力と破壊率の関係を示す(日本農薬学会, 1997)。図内の( )は粒径/膜厚の比であり、先の式から  $p$  と  $(d/t)$  は反比例の関係があり、 $d/t$  はマイクロカプセルの強度の指標になることが示される。図-7にはフェンバレーレート 10%マイクロカプセルの粒径膜厚比  $(d/t)$  と農業上の

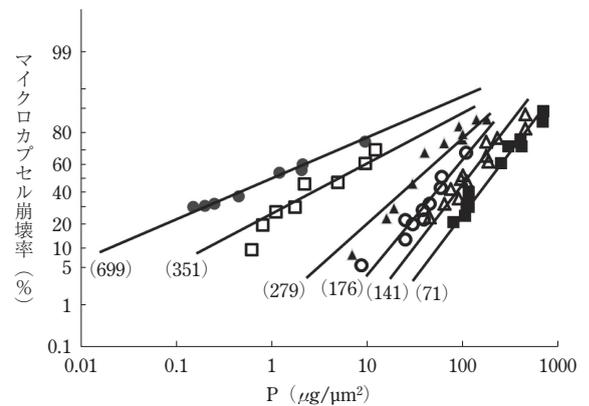


図-6 マイクロカプセルに加えられた圧力 (P) と破壊率の関係

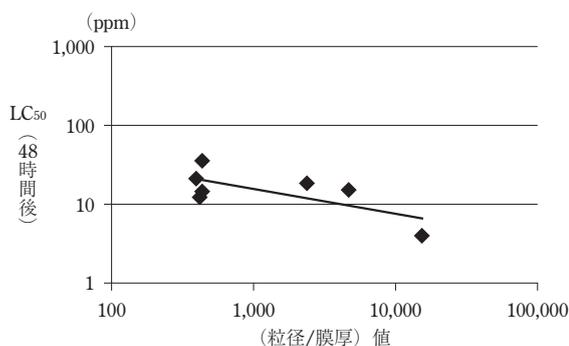


図-7 フェンバレレート10%マイクロカプセルの粒径膜厚比とコナガに対する効果の関係

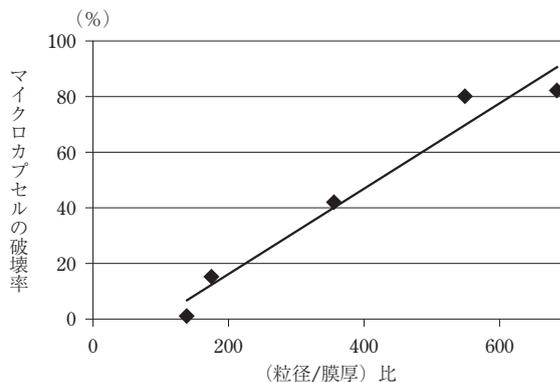


図-8 チャバネゴキブリの踏みつぶしによるマイクロカプセル破壊率と粒径膜厚比の関係

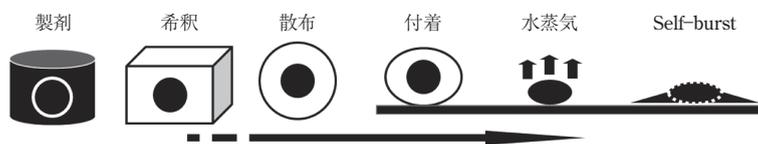


図-9 Self-burst型MCの概念図

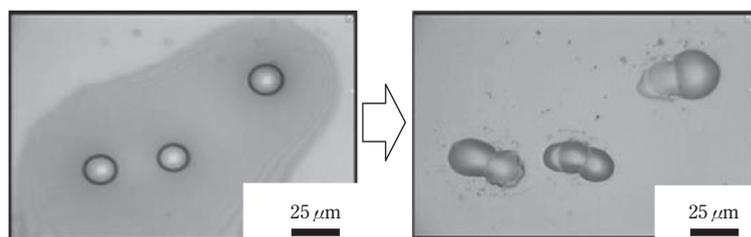


図-10 膜破壊型マイクロカプセルの顕微鏡写真 (左; 崩壊前, 右; 崩壊後)

重要害虫であるコナガに対する効力 の関係を示した (今井ら, 1990)。このようにマイクロカプセルの強度, すなわち粒径と膜厚が効果に大きく関与していることがわかる。

このほか, 農業領域ではないものの, ゴキブリ防除用途においても, 過去, 粒径と膜厚をコントロールして長期間の防除を可能としたマイクロカプセル製剤も開発されている (辻ら, 1989)。この事例では, マイクロカプセルがゴキブリにより踏みつぶされるよう粒径と膜厚を変えてその強度を最適化して製品化されている。図-8にはチャバネゴキブリの踏みつぶしによるマイクロカプセルの破壊率と粒径膜厚比の関係が示されており, 防除対象固有の破壊強度に応じたマイクロカプセルの粒子設計が可能であることがわかる。

最近では, この膜破壊型のマイクロカプセルをより発展させたマイクロカプセルも開発されている (諫山・津

表-4 水希釈後におけるマイクロカプセル膜外の有効成分含量

水希釈後の時間	膜外の有効成分含量 (w/w%)
Initial	0.0002
After 24h	0.0002

\* マイクロカプセル 1g を 999 ml のイオン交換水で希釈。

田, 2008)。このマイクロカプセルでは, 水で希釈され散布されている間はマイクロカプセルの形態を保持するが, ターゲットである植物に付着した後に水が蒸発すると膜物質が崩壊し, 有効成分が放出される。図-9, 図-10にはそのコンセプトと水が蒸発した後のマイクロカプセルの崩壊した姿を示す。表-4には, 水中では有効成分がマイクロカプセル内に保持されていることが示されており, マイクロカプセルの形態が水中で維持されていることがわかる。このマイクロカプセルでは, その硬

度や弾性に着目して膜物質が選択されていることが紹介されているが、あわせて粒径と膜厚を最適化していることも紹介されている。破壊型マイクロカプセル剤の応用例と言える。

### おわりに

農林水産省の統計によると、平成27年の基幹的農業従事者数は175万4千人となり減少傾向で推移している。年齢階層別に見ると、65歳以上が65%、40代以下は10%と、著しくアンバランスな状態にある。そのため、担い手の確保に向けた取り組みが不可避であり、優れた経営感覚を備えた農業経営者の育成に加え、省力化や効力向上を目的とした、種々の新しい製剤技術や施用技術の開発が重要となる。加えて、安全性向上の観点から、農業に対する社会的要求が厳しくなっていく中、製剤・施用技術は農業領域において非常に大きな役割をはたしていることがわかる。

このような状況下、より少ない有効成分量で、また長期間にわたって効果を持続させることにより、散布回数低減による省力化を図るとともに、環境負荷軽減や持続的な農業を志向するという考えから、一層の省力化を目指すこと、農薬の有効成分の利用効率を高めることは当然と言える。そして、この目的のためにマイクロカプセル製剤に代表される徐放性製品の利用は今後ますます増えるものと考えられる。

本稿では、マイクロカプセル製剤を紹介したが、よりDDSに近いコンセプトを持つ、例えば刺激応答性のマイクロカプセル製剤や狙った時期に狙った量を正確に放

出する精密溶出制御製剤も期待されている。また使用する樹脂に生分解性をもたせて環境負荷を減らす可能性も考えられる。このほかにも、植物の葉面上のワックス成分のような植物の表面の状態に応じて、有効成分の浸透を考えるとといったアプローチも考えられる。この意味で医薬品の最新の技術を農業に展開する場面が今後は増えてくるものと思われるが、既述の通り、農業分野ではコストの観点からその製造は安価でなければならないという側面も存在する。

これらを総合的に考えながら、どのような製品として結実させるかが重要であり、今後も溶出制御と言ったDDS技術はより重要性を増していくものと考えられる。加えて、高度の放出制御製剤技術、界面化学技術、センサー技術、標的指向化技術等が進歩して、種々の新しい技術開発が進み、それに伴って農薬製剤・施用技術でもDDSの理念を実現し、人間と環境を含めた安全性の向上、省力化、効力向上を考え、今後さらに種々の高度な機能性製剤や施用技術の開発が期待される。

### 引用文献

- 1) 日本農薬学会 農薬製剤・施用法研究会編 (2001): 農薬製剤・施用技術の進歩, 日本農薬学会農薬製剤・施用法研究会, 東京, p.45 ~ 58.
- 2) 辻 孝三 (2006): 農薬製剤はわかり, 化学工業日報社, 東京, p.173 ~ 183.
- 3) ———ら (1989): 住友化学 1989-I: 4 ~ 25.
- 4) 今井正芳ら (1990): 住友化学 1990-II: 73 ~ 94.
- 5) TOSHIO, O. et al. (1989): J. Pesticide Sci. 14: 235 ~ 239.
- 6) 日本農薬学会 農薬製剤・施用法研究会編 (1997): 農薬製剤ガイド 67, 日本植物防疫協会.
- 7) 諫山真二・津田尚己 (2008): 住友化学 2008-II: 4 ~ 13.