

# 生分解性マイクロカプセルへの 農薬の内包状態と徐放制御

塩盛 弘一郎\*<sup>1</sup>・橋本 充暁\*<sup>2</sup>・清山 史朗\*<sup>3</sup>・吉田 昌弘\*<sup>4</sup>・幡手 泰雄\*<sup>5</sup>

*Koichiro Shiomori・Mitsuaki Hashimoto・Shiro Kiyoyama・Masahiro Yoshida・Yasuo Hatate*

■ 富崎大学工学部物質環境化学科 \*<sup>1</sup>准教授 博士(工学) \*<sup>2</sup>物質環境化学専攻 修士課程

\*<sup>3</sup>都城工業高等専門学校 准教授 博士(工学)

鹿児島大学工学部環境化学プロセス工学科 \*<sup>4</sup>准教授 博士(工学) \*<sup>5</sup>教授 工学博士 ■

## 1. はじめに

農薬は、病虫害や雑草による作物被害からの保護または作物の生育調節による農作物の高品質化および生産性向上と農作業の省力化および能率化のために重要な農業資材であり、不可欠なものとなっている。通常、農薬は最大限の効力を発揮し、最適な使用方法と使用濃度により使用するために、農薬原体とよばれる有効成分を適当な希釈剤で希釈し、散布しやすい形に加工した農薬製剤として用いられる。しかし、散布後の環境により分解や蒸発、雨水による流失や地中浸透により有効成分の濃度を最適な濃度範囲に維持できずに効力を発揮できない場合がある。このことから高濃度散布や頻りに散布を繰り返すことになり環境中へ大量の農薬が放出され、人体、農作物および生態系への影響が懸念されている。そこで現在、安全性の向上、効力向上、省力化および軽作業化を重視した新しい製剤や施用法の開発が進んでいる。農薬の過剰散布による諸問題を解決する一つの方法として、農薬のマイクロカプセル化があげられる。マイクロカプセルは、①芯物質の徐放、②外環境からの隔離による芯物質の安定化、③反応性物質の隔離、④毒性の軽減、⑤液体の固体化、⑥臭気・味のマスキング等の優れた特性を有している。これらの特性を生かして感圧複写紙、液晶感温デバイス、持続放出製薬品、人工細胞、固定化生体触媒の担体など工業、医療、食品、農薬など多様な分野での利用が行われている<sup>1,2)</sup>。

農薬をマイクロカプセル化することにより、農薬を外環境から保護・隔離して有効成分の安定化を図ることができ、マイクロカプセルの壁を通して外部に徐々に放出することにより最適濃度の維持と長期間の効力維持が可能になる。マイクロカプセルの壁材と壁の厚みを調節することにより農薬の徐放量を任意に制御することができる。これにより、従来の農薬に比べ散布回数の削減や散布作業の省力化が実現できると期待される。また、マイクロカプセルから有用成分の放出が終了すると、マイクロカプセルの壁物質は不要となり、環境中に壁物質が残留・蓄積するという問題点がある。環境に対し悪影響を与えないようにするため、土壤中、海水中、河川および湖沼中などの微生物による分解システムにより最終的に炭酸ガスと水に分解される生分解性高分子をマイクロカプセルの壁物質として用いることが有効である。

われわれは、農薬をマイクロカプセル化することにより環境保全型の農業に貢献できる農薬製剤を提供できると考え、各種農薬を内包した生分解性マイクロカプセルの調製方法とその効果に関する研究を行ってきた<sup>3~11)</sup>。本稿では、果樹や野菜のうどんこ病などに有効な殺菌剤であるトリフミンのマイクロカプセル化をO/Wエマルジョンの液中乾燥により行った場合のトリフミンのマイクロカプセル内での内包位置の観察とその調製条件による影響を紹介する。トリフミンは、散布後に紫外線と水分により容易に加水分解され効力を失うことから、マイクロカプセル化による安定化と

持効性の付与が期待されている。さらに、有機相に高沸点の有機化合物を添加することによる内包位置と徐放特性の制御について紹介する。

## 2. トリフィン内包生分解性マイクロカプセルの調製

トリフィン内包生分解性マイクロカプセルの調製スキームを図1に示す。有機相の添加剤としてト

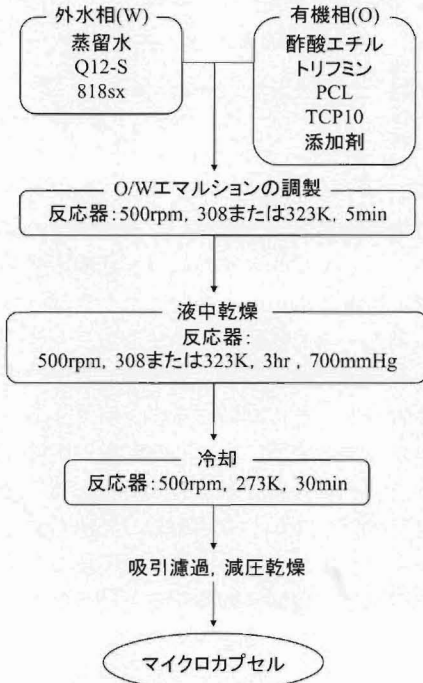


図1 農業内包生分解性マイクロカプセルの調製スキーム

ルエン、ステアリン酸エチル、デカンおよびトリパルミチンを用いた。添加剤にトリパルミチンを用いた場合の調製条件と結果を表1に示す。カプセルの平均粒径は17.0~60.1 μmであり、内包率は3.01~9.57%、内包効率は70~90%程度であった。トリフィンの濃度と調製温度を変化させて調製したマイクロカプセルの顕微鏡写真を図2に示す。トリフィン濃度が低い場合、ほぼ球形のマイクロカプセルが得られ、カプセル中心部に黒い影

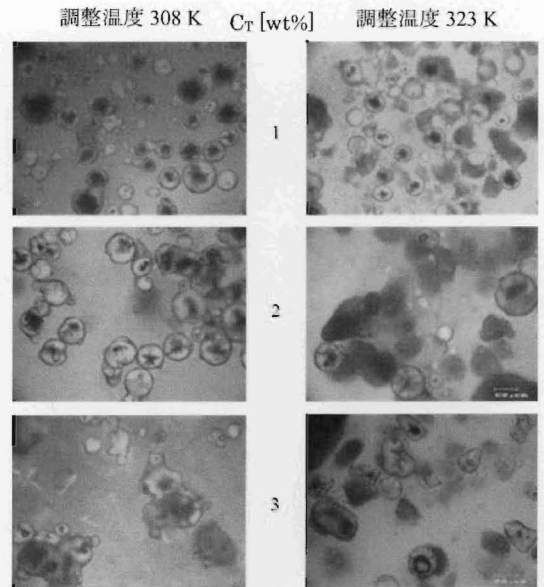


図2 有機相中のトリフィン濃度と調製温度を変化させて調製したマイクロカプセルの光学顕微鏡写真。(O) :  $C_T=0\sim 3$  wt%,  $C_{PCL}=10$  wt%,  $C_{818sx}=1.0$  wt%, (W) :  $C_{TCP10}=10$  wt%,  $C_{Q12-s}=1.0$  wt%, 調製温度 : 308 K or 323 K

表1 マイクロカプセルの調製条件、粒径および内包率

カプセル [No.]	調製温度 [K]	$C_T$ [wt%]	$C_{TP}$ [wt%]	平均粒径 [μm]	CV [%]	E [%]
①	308	1.0	0	37.9	55.6	3.22
②	308	2.0	0	60.1	41.2	6.63
③	308	3.0	0	—	—	9.57
④	308	1.0	0.5	22.0	77.5	3.30
⑤	308	1.0	1.0	24.8	71.7	3.15
⑥	308	1.0	2.0	30.1	80.3	4.04
⑦	323	0	0	23.5	84.3	—
⑧	323	1.0	0	24.8	75.7	3.45
⑨	323	2.0	0	23.2	90.8	6.66
⑩	323	3.0	0	38.6	92.4	8.90
⑪	323	1.0	0.5	23.8	72.9	3.01
⑫	323	1.0	1.0	23.6	88.9	3.04
⑬	323	1.0	2.0	17.0	68.9	3.46

が観察された。これは、断面の電子顕微鏡観察より空隙であることが確認された。トリフミン濃度が高くなるに従いカプセル内部の空隙は少なくなり、カプセル同士の凝集が観察され、不定形の固体も多く見られた。トリフミン濃度が高くなると有機相の粘度が高くなり、液中乾燥過程で凝集しやすくなったためと得られたカプセルの強度が低く壊れやすいためと考えられる。

### 3. マイクロカプセル内のトリフミンの内包位置の観察

マイクロカプセル内に内包されたトリフミンを走査型共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM, FV-300, オリンパス) を用いて観察した。試料の蛍光観察は, Ar レーザーを励起光として用い, 510 nm 以上の蛍光を赤色の像として観察し, 垂直方向の合成像を得た (本稿では赤色は白色で表示)。トリフミン原体, 市販のトリフミン水和剤および調製したマイクロカプセルを CLSM を用いて観察した蛍光像 (左側) と透過光像 (右側) を図 3 に示す。トリフミン原体では, 透過光像の形状と完全に一致した蛍光像が観察された。市販の水和剤およびトリフミンを内包したマイクロカプセルでは, 粒子が存在する場所に蛍光が見られた。一方, トリフミンを入れずに調製したマイクロカプセルでは蛍光は全く観察されなかった。有機相のトリフミン濃度を変化させて調製したマイクロカプセルを

CLSM を用いて観察した蛍光像を図 4 に示す。トリフミンの内包率が高くなるに従い, 蛍光が強く観察された。また, トリフミン原体とカプセルに

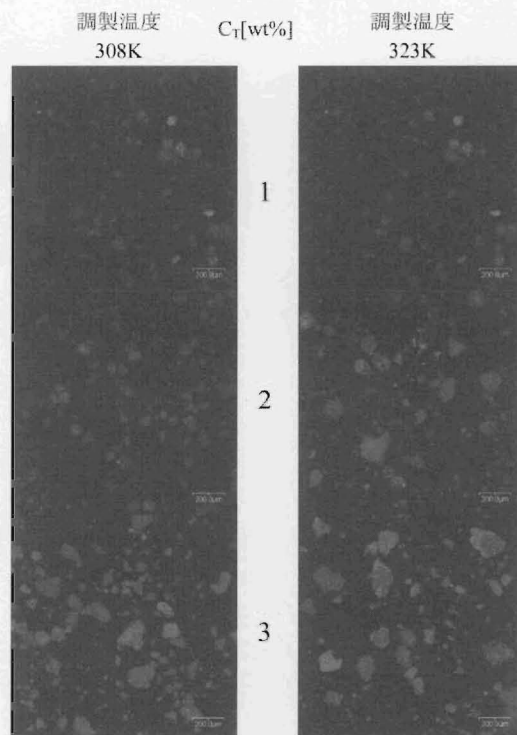


図 4 トリフミン濃度を変化させて調製したマイクロカプセルの蛍光像。(O) :  $C_{PCL} = 10 \text{ wt\%}$ ,  $C_{818\text{ss}} = 1.0 \text{ wt\%}$ , (W) :  $C_{TCP10} = 10 \text{ wt\%}$ ,  $C_{Q12-S} = 1.0 \text{ wt\%}$ , 調製温度 308 or 323 K

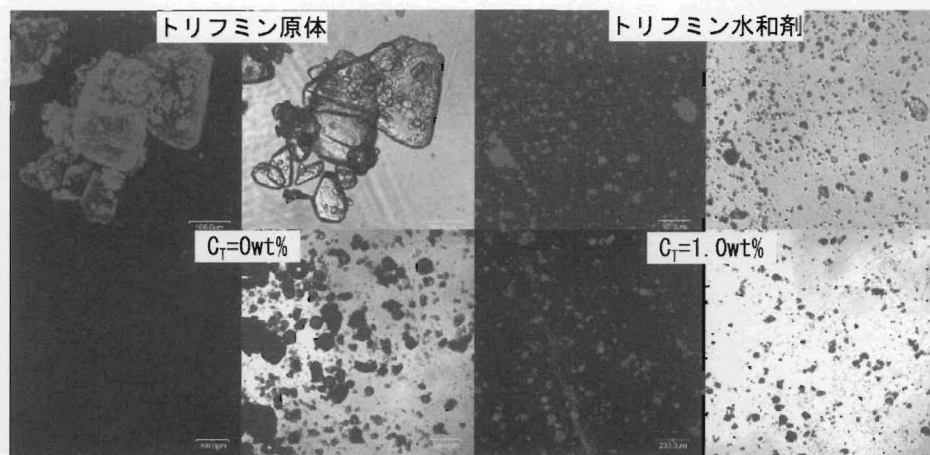


図 3 各試料の CLSM 観察像 (MC 調製条件 : (O) :  $C_T = 0$  or  $1.0 \text{ wt\%}$ ,  $C_{PCL} = 10 \text{ wt\%}$ ,  $C_{818\text{ss}} = 1.0 \text{ wt\%}$ , (W) :  $C_{TCP10} = 10 \text{ wt\%}$ ,  $C_{Q12-S} = 1.0 \text{ wt\%}$ , 調製温度 323 K)

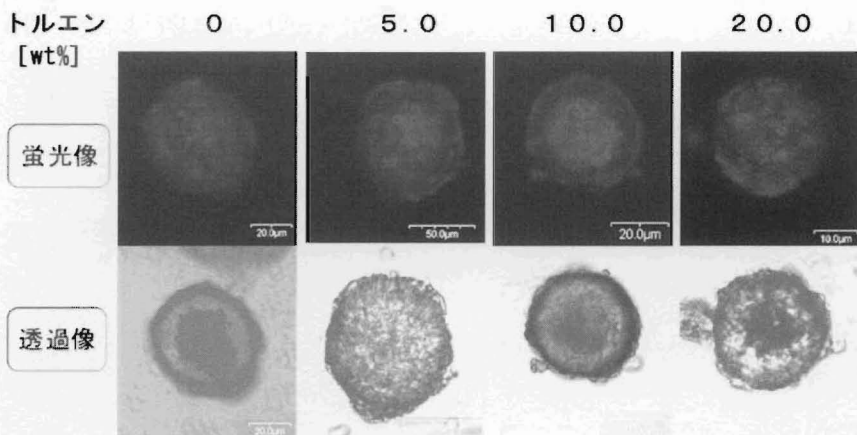


図5 トルエン濃度を変化させて調製したトリフミン内包マイクロカプセルのCLSM観察像。(O) :  $C_T=1.0$  wt%,  $C_{PCL}=10$  wt%,  $C_{818sx}=1.0$  wt%, (W) :  $C_{TCP10}=10$  wt%,  $C_{Q12-S}=1.0$  wt%, 調製温度 313 K

内包されたトリフミンの蛍光スペクトルはほぼ一致した。このことよりトリフミンは赤い蛍光像として観察され、カプセル中のトリフミンの存在状態をCLSMにより観察できることが分かった。

有機相にトルエンを添加剤として加えて調製したトリフミン内包マイクロカプセルをCLSMにより観察した蛍光像(上段)と透過光像(下段)を図5に示す。透過光像ではトルエン濃度によらずカプセル中央付近に黒い影が観察されることから内部に空隙が形成されていると考えられる。蛍光像ではトルエン濃度が5.0および10.0%ではカプセル中央付近に蛍光が強く観察され、トリフミンが中央付近に偏在していることが確認された。液中乾燥法によるマイクロカプセル調製において、高沸点高分子貧溶媒を添加することにより液中乾燥過程で低沸点高分子良溶媒の蒸発に伴いポリマーが析出すると共に高沸点高分子貧溶媒が中央部分に残り、カプセル構造を制御できることが報告されている<sup>12,13)</sup>。これと同様に、液中乾燥過程で酢酸エチルの蒸発に伴い高沸点貧溶媒のトルエンがカプセル中央部に偏在し、これと同時にトリフミンも偏在したと考えられる。低沸点高分子良溶媒と高沸点高分子貧溶媒を組み合わせることによりマイクロカプセルへの内包物質の内包位置を制御できることが示唆される。しかしながら、同一条件で調製したマイクロカプセルの全てに中心部分へのトリフミンの偏在が見られるだけでなく、一部はトリフミンが均一に内包されているカプセル

も観察された。これは、個々のエマルション液滴の液中乾燥過程が同一条件で進行しなかったためと考えられるが、さらに検討が必要である。

#### 4. 有機相添加剤によるトリフミンの徐放制御

マイクロカプセルに内包されたトリフミンの徐放挙動は、徐放媒体に界面活性剤水溶液(Newcol2308, 0.96 wt%)を用いて測定した。調製したマイクロカプセルとトリフミン水和剤の徐放挙動を図6に示す。市販トリフミン水和剤のトリフミン含有率は約30 wt%である。トリフミン水和剤は、約15分間でほぼ全てのトリフミンが

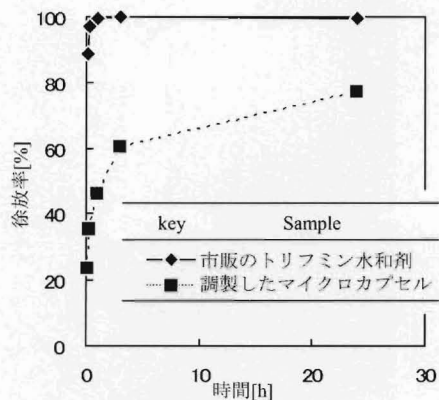


図6 市販トリフミン水和剤と調製したマイクロカプセルの徐放挙動。徐放温度 303 K(カプセル調製条件(O) :  $C_T=3.0$  wt%,  $C_{PCL}=10$  wt%,  $C_{818sx}=1.0$  wt%, (W) :  $C_{TCP10}=10$  wt%,  $C_{Q12-S}=1.0$  wt%, 調製温度 318 K)

界面活性剤溶液中に溶出された。一方、調製したマイクロカプセルでは、トリフミンが次第にカプセルから徐放され、時間とともに徐放率は増加した。トリフミンをマイクロカプセル化することにより、トリフミンに徐放製剤としての機能を付与することができることが確認された。

有機相にトリパルミチン(TP)を添加してトリフミン内包マイクロカプセルを調製した。トリパルミチンの添加は、高沸点高分子資溶媒添加による調製過程でのカプセル内部構造とトリフミン内包位置の制御、および融点が約 331 K であることから徐放中の温度により固体から液体へ相変化するため徐放特性の制御が期待される。トリパルミチンの添加濃度を変化させて調製したカプセルの透過像を図 7 に、カプセル断面の SEM 像を図 8 に示す。有機相中のトリパルミチン濃度の増加に伴いカプセル中心部の黒い影が少なくなる傾向が

見られ、SEM による断面の観察でも内部の空隙が少なくなっていることがわかる。また、調製温度を 308 K から 323 K に高めることによりカプセル中心部の空隙が少なくなり、カプセルが凝集したものがみられるようになった。調製温度が高いと PCL が軟化し、凝集が起りやすくなったと考えられる。カプセル調製温度を 308 K とした場合またはトリパルミチン濃度が高い場合、軟らかいカプセルが得られることもわかった。CLSM によるトリフミンの内包位置の観察では、トリパルミチンの添加によるトリフミンの偏在は観察されず、カプセル内部に均一に内包されていることがわかった。

有機相中にトリパルミチンを添加したマイクロカプセルの調製条件および徐放温度がトリフミン徐放挙動へおよぼす影響を図 9 に示す。トリパルミチンを有機相中に添加して調製したカプセルは、

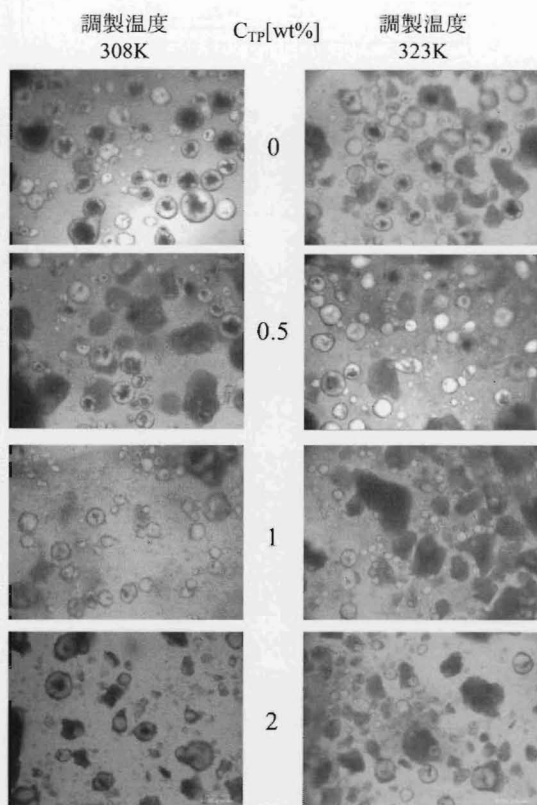


図 7 トリパルミチン濃度と調製温度を変化させて調製したマイクロカプセルの光学顕微鏡透過像。(O) :  $C_T=1.0$  wt%,  $C_{PCL}=10$  wt%,  $C_{S18oc}=1.0$  wt%, (W) :  $C_{TP10}=10$  wt%,  $C_{Q12-S}=1.0$  wt%。調製温度 308 or 323 K

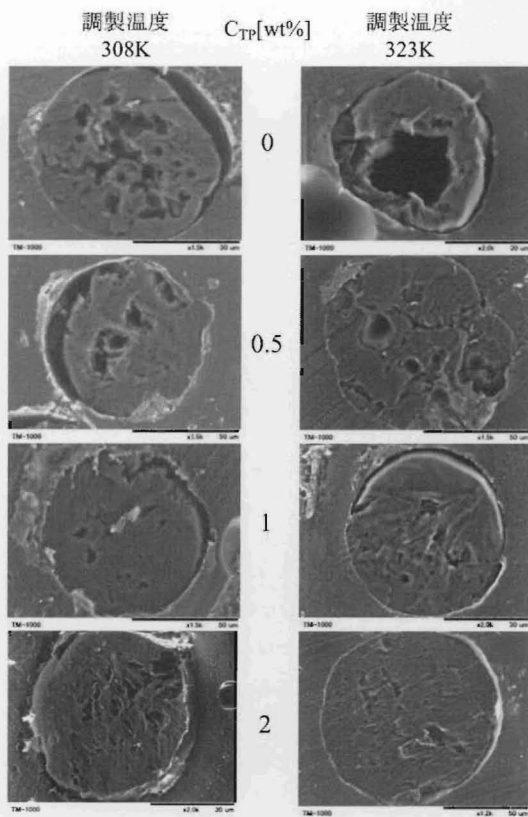


図 8 トリパルミチン濃度および調製温度を変化させて調製したマイクロカプセルの断面。(O) :  $C_T=1.0$  wt%,  $C_{PCL}=10$  wt%,  $C_{S18oc}=1.0$  wt%, (W) :  $C_{TP10}=10$  wt%,  $C_{Q12-S}=1.0$  wt%。調製温度 308 or 323 K

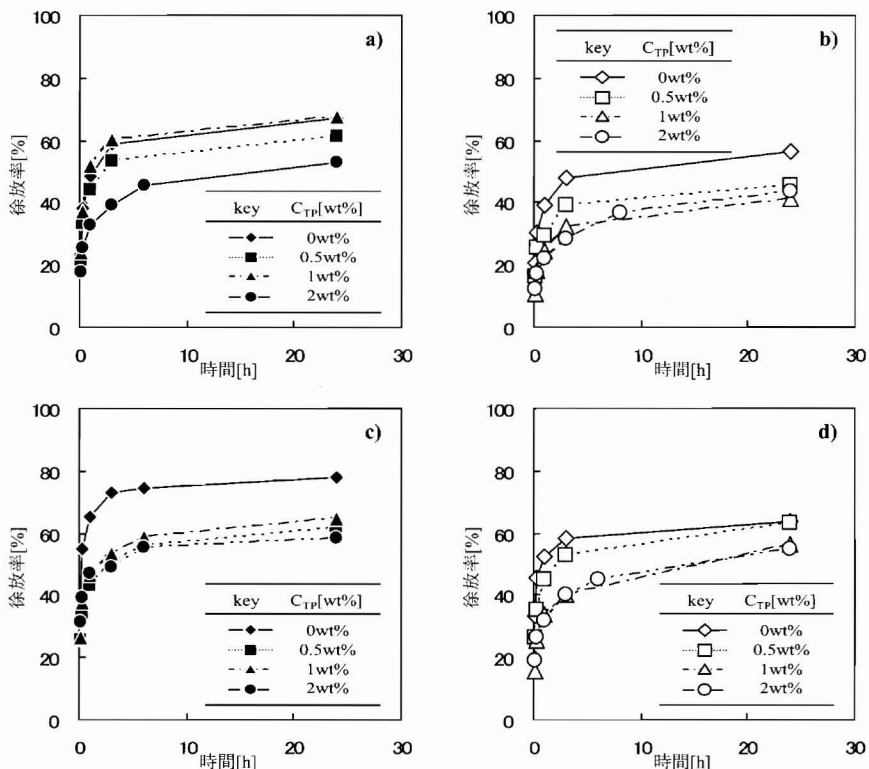


図9 有機相中にトリパルミチンを添加したマイクロカプセルの調製条件および徐放温度のトリフミン徐放率への影響。徐放温度：a) & b) 303 K, c) & d) 323 K, 調製温度：a) & c) 308 K, b) & d) 323 K, (O) :  $C_T=1.0$  wt%,  $C_{PCL}=10$  wt%,  $C_{818st}=1.0$  wt%, (W) :  $C_{TCP10}=10$  wt%,  $C_{Q12-S}=1.0$  wt%

トリパルミチンを添加せずに調製したカプセルよりも初期の徐放速度が遅くなり徐放率が減少した。また、トリパルミチン濃度の増加とともに初期の徐放速度と徐放率が低くなる傾向が見られた。トリパルミチンがカプセル中に内包されることにより、カプセル内部の空洞や空隙が減少し、カプセル内部への界面活性剤溶液の侵入が起りにくくなるため、トリフミンの徐放が抑制されたと考えられる。

有機相の組成を一定として液中乾燥過程の温度を318 Kから323 Kに上げた場合、いずれのトリパルミチン濃度でもカプセルのトリフミンの初期徐放速度と徐放率は減少した。マイクロカプセルの調製温度を高くするとカプセルの内部空隙が少なくなるため、カプセル壁中に界面活性剤溶液が浸透しにくくなり、トリフミンの徐放が抑制されたと考えられる。徐放温度を303 Kから323 Kに高くすると、初期徐放速度と徐放率は高くなったが、トリパルミチン添加による顕著な差は観察さ

れなかった。

マイクロカプセルに内包されているトリパルミチンとトリフミンをオレイン酸エチルで溶解後、ヘキサンで洗浄したマイクロカプセルと何も処理しないマイクロカプセルの表面をSEMで観察した結果を図10に示す。処理しないカプセルの表面には、分散安定剤のTCP10の微粒子が付着しておりその下の層には大きな空隙などは見られない。一方、オレイン酸エチルでトリパルミチンとトリフミンを溶解除去したカプセルの表面は、凹凸が激しくカプセルの壁に層状の空隙が多数存在し、非常にもろくなった。PCLのポリマー壁の中に均一にトリフミンとトリパルミチンは取り込まれおり、CLSM観察で示唆されたようにトリフミンの偏在は無くカプセル内に均一に存在していると考えられる。PCLのカプセル壁の空隙をトリパルミチンが埋めているために、カプセル内部へ徐放媒体の界面活性剤水溶液が浸透しにくくなり、徐放が抑制されたと考えられる。

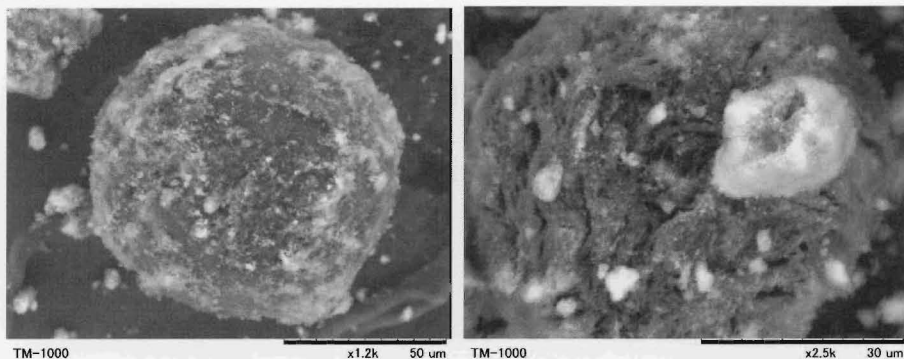


図10 トリパルミチンを1.0 wt%添加したマイクロカプセルの表面とオレイン酸エチルでトリパルミチンを溶解除去後の表面。(O) :  $C_T=1.0$  wt%,  $C_{PCL}=10$  wt%,  $C_{TP}=1.0$  wt%,  $C_{818ss}=1.0$  wt%, (W) :  $C_{TCP10}=10$  wt%,  $C_{Q12-S}=1.0$  wt%

## 5. おわりに

O/W エマルジョンの液中乾燥により調製した生分解性マイクロカプセルへのトリフミンの内包位置は、走査型共焦点レーザー顕微鏡を用いた蛍光像により簡便かつ明瞭に観察できることが明らかとなった。トルエンを有機相に添加した場合、カプセル内でトリフミンの偏在が確認された。また、トリパルミチンを添加した場合、内包位置の制御は行えなかったがカプセル壁の細孔や空隙をトリパルミチンが満たし、トリフミンの徐放が抑制されることがわかった。さらに、調製温度にも徐放特性が変化することがわかった。トリパルミチンのように高沸点高分子貧溶媒であり常温で固体の物質の添加は、内包位置と徐放およびその他の特性の制御方法として有効であると考えられ、今後制御方法の構築とメカニズムの解明が必要である。

### 参考文献

- 1) 近藤 保, マイクロカプセル—その機能と応用, 日本規格協会 (1991)
- 2) 小石真純, 江藤 桂, 日暮久乃, 造る+使うマイクロカプセル, 工業調査会 (2005)
- 3) K. Shiomori, J. Taniguchi, Y. Kawano, S. Kiyoyama and Y. Hatate, *J. Chem. Eng. Japan*, **37**(2), 357-364 (2004)
- 4) K. Shiomori, M. Yoshida, S. Kiyoyama, Y. Hatate, H. Yoshizawa, *Proc. the 4th World Congress on Emulsions*, 2.5-4.26 (2006)
- 5) T. Takei, M. Yoshida, N. Hayashi, Y. Hatate, K. Shiomori, S. Kiyoyama, *ITE Lett. Batt. New Tech. Medic.*, **8**, 725-728 (2007)
- 6) T. Takei, M. Yoshida, K. Yanagi, Y. Hatate, K. Shiomori, S.

- Kiyoyama, *ITE-IBA Lett. Batt. New Tech. Medic.*, **1**, 55-59 (2008)
- 7) T. Takei, M. Yoshida, Y. Hatate, K. Shiomori, S. Kiyoyama, T. Tsutsui, K. Mizuta, *J. Polym. Sci. A*, **109**, 763-766 (2008)
- 8) 吉田昌弘, 幡手泰雄, 武井孝行, 塩盛弘一郎, 清山史朗, 化学工学シンポジウムシリーズ, **80**, 68-74 (2008)
- 9) T. Takei, M. Yoshida, K. Yanagi, Y. Hatate, K. Shiomori, S. Kiyoyama, *Polym. Bull.*, **61**, 119-127 (2008)
- 10) T. Takei, M. Yoshida, Y. Hatate, K. Shiomori, S. Kiyoyama, *Polym. Bull.*, **61**, 391-397 (2008)
- 11) T. Takei, M. Yoshida, Y. Hatate, K. Shiomori, S. Kiyoyama, *Trends Chem. Eng.*, **11**, 63-66 (2008)
- 12) 吉田昌弘, エティックマルドリアティ, 樋之口大作, 上村芳三, 河野憲宣, 畑中千秋, ケミカルエンジニアリング, **46**, 858-865 (2001)
- 13) M. Yoshida, E. Mardiyati, D. Tenokuchi, Y. Uemura, Y. Kawano, Y. Hatate, *J. Appl. Polym. Sci.*, **89**, 1966-1975 (2003)

