

農 薬 の 放 出 制 御

日本特殊農薬製造株式会社 和田 譲

1. は じ め に

放出制御製剤 (Controlled release formulations), あるいは徐放製剤 (Sustained release formulations) と言う言葉がここ10年来しばしば聞かれるようになった。何か特殊な製剤が出現したのかと思われる向きも多いようである。

水田用の粒剤を取り上げてみよう。昔から速効性, 残効性, 薬害性を調整するために, 有効成分の溶出を速めたり遅くしたりする試みがなされてきた。実はこれが Controlled release である。

もちろん放出制御製剤の研究が体系的になされるに従い, 理論化も進み, 特に医薬品では新しい剤型も工夫されている。農薬製剤には厳しい経済上の制約があり, 近年特に新しい放出制御製剤が開発されたとは言えない。粒剤など従来の製剤を, どのようにして放出制御するかが主なテーマになっている。しかしこれを能率よく達成するには, 拡散, 溶解速度論などの基礎知識が必要である^{1,2,3,4,5}。

2. 必要な残効期間

シロアリ防除剤には何年もの残効性が期待されている。しかし農薬では食物残留, 土壌残留の問題があり, あまり長期の残効はかえって好ましくない。

一発除草剤は, イネ稚苗移植後10~15日後に施用し, 既に発生している雑草を枯死させた上, イネが十分に生育して, もはや雑草の被害を受けなくなるまでの約40~50日間の残効が期待されている。またそれ以上の残効性は必要が無いものとする。

徐放化, 残効期間と言っても対象により自ずとその程度に差がある。

3. 徐放化の意義⁵⁾

二つの全く同等の池AとB(水の容量 $V \text{ m}^3$)に, 同一量($M_0 \text{ g}$)の殺藻剤を異なる方法で投入する。A池には一度に全量を投入し, B池には定量ポンプを用いて一定の速さ $k_0 (\text{g/日})$ で, 20日間かけて投入する。A池とB池の水中殺藻剤量を時間に対してプロットし, 図1に示した。A池に対する投入はパルス的であり, B

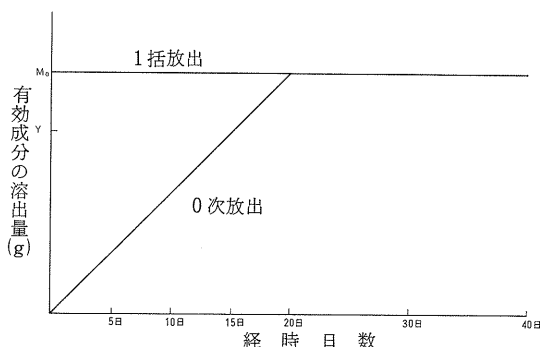


図1. 有効成分の消失がない環境における1括放出製剤と徐放製剤

池に対する投入法は0次速度過程型である。

水量 $V \text{ m}^3$ の池に対する殺藻剤の最低有効量を $Y \text{ g}$ だとすれば、B池では15日以降でないとき効力がでない。一方、パルス投入のA池には投入直後でも十分な殺藻作用がある。この例の場合にはB池に対するような徐放的投入法はかえって不合理である。

以上の考察では、池に入れられた殺藻剤が時間がたっても全く減少しないことを仮定している。実際には、殺藻剤は分解、蒸散、土壌への吸着、藻への取り込みなどにより減少する。

池水中（あるいは環境中）での分解速度は、有効成分の水中（環境中）濃度に比例するとし、よい。このような過程を1次速度過程と呼ぶ。分解、蒸散、吸着、取り込み、……、などの速度定数を $k_1, k_2, k_3, \dots, k_n, \dots$ とするとき、全要因統合の速度定数はこれらの単純な和となる。

$$K = k_1 + k_2 + k_3 + k_4 + \dots + k_n + \dots (1)$$

殺藻剤の投与量 $M_0 = 150 \text{ g}$ 、最低有効薬量 $M_e = 20 \text{ g}$ とし、減衰速度定数が $K = 0.693/\text{日}$ （半減期1日）および $K = 0.0463/\text{日}$ （半減期15日）の場合に、(1) 一度に投入する場合と、(2) $k_0 \text{ g/日}$ で少しずつ投入する場合の、どちらが有利かを考えて

みる。(a) $K = 0.693/\text{日}$ のときの効力持続期間（図2）：パルス投入すると直後から約2.9日有効である。0次投入の場合は $k_0 = 16.1 \text{ g/日}$ のとき効力持続期間が最も長く6.5日となる。但し2.9日のタイムラグがある。 $k_0 = 5 \text{ g/日}$ にすると殺藻剤は最低有効濃度 20 g に達しない。殺藻剤は機能を全く発揮せず、環境を汚染したのみに終る。(b) $K = 0.0463/\text{日}$ のときの効力持続期間：パルス投入のとき直後から23.7日である。0次投入では $k_0 = 3.5 \text{ g/日}$ の時、有効期間が最も長く19.4日で、パルス投入の場合より短い。その上、タイムラグが23.5日で長すぎる。この場合、徐放製剤はかえって不利である。

0次放出の製剤は、温度が変動しなければ、定常状態の時、環境中で有効成分が k_0/K に近い一定値を保つので、理想的な放出制御製剤と言われている。

これまでの説明から次の結論が導かれる。

- (1) 徐放製剤は環境中での農薬の減衰が速いとき（半減期の短いとき）に有意であるが、半減期が長い環境ではかえって不利になる。
- (2) 徐放製

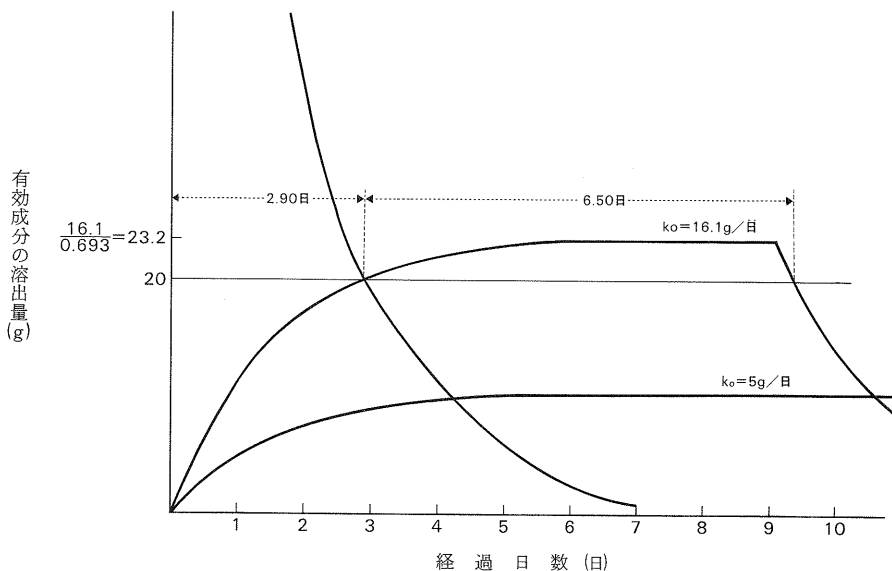


図2. 半減期1日の環境におけるパルス投入および0次徐放製剤の有効期間

剤の設計に当たっては、タイムラグができるだけ短く、有効期間ができるだけ長くなるように、溶出速度定数を決める事が大切である。(3)理想的な放出制御製剤は0次放出型である。

4. 徐放化機構

4-1. 溶解速度

先ず水中での有効成分の分解が無いものとして、溶解速度論を説明する。

大きな容器に液体原体(固体原体の溶融物でもよい)を採り、それを水中に置き、搅拌条件下で溶解させる場合を、模式的に図3に示した。但し、搅拌によって原体表面が揺れ動かないものとする。原体表面近くに、搅拌下でも水が淀んでいる拡散層 δ ができる。原体と水との界面に於ける有効成分濃度は、その物質の飽和溶解度 C_s に達していて、拡散層とバルク水との界面濃度は、バルク水濃度 C_t と等しい。このとき原体が溶ける速さは、次式で表わされる。

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{DA}{V\delta} (C_s - C_t) \quad (2)$$

溶解速度が $(DA)/(V\delta)$ と $(C_s - C_t)$ の積になっている点に注目しよう。ここで D は有効成分の水中での拡散係数、 A は原体とバルク水間の界面面積、 V はバルク水の体積である。図3では有効成分が全て無くなるまで界面面積 A は一定である。また、搅拌強度が一定ならば、拡散層 δ の厚さも変わらないし、温度が一定ならば D も変化しない。バルク水の体積 V も一定と見なすことができる。このとき $(DA)/(V\delta)$ は定数になる。しかし第2項の

$(C_s - C_t)$ は溶解が進行し C_t が C_s に近づく程0に近くなるので、溶解速度は時間と共に遅くなる。このとき微分方程式(2)の解は(3)となる。

$$C_t = C_s \{ 1 - \exp(-(DA/V\delta)t) \} \quad (3)$$

これまでは円柱型の容器にいた有効成分の溶解速度に就いて述べた。水中に分散した結晶の場合ではどうか。この場合も速度式は(2)で表わされる。違いは溶解の進行とともに、界面面積 A が減少する点である(A_t)。従って $(DA_t)/(V\delta)$ が定数にならず、時間の関数になる。しかも、結晶が不定形の場合、 A_t は数式化できないので、式(2)の微分方程式は解けない。

有効成分の施用量が少なければ $C_s \gg C_t = 0$ となり、溶解速度は式(4)で表わすことができる。この条件が成立するときシンク条件と呼ぶ⁵⁾。流

表1. マイクロカプセル化法の分類

カプセル化方式	カ プ セ ル 化 法
化学的技法	界面反応法
	界面反応法
	界面重合法
	in situ 重合法
	液中硬化被覆法
	分散法 オリフィス法
物理化学的技法	水溶液系からのコアセルベーション(相分離)法
	単純コアセルベーション法
	複合コアセルベーション法
	有機溶液系からのコアセルベーション法
	温度変化法
	非(貧)溶媒添加法
	相分離誘起剤添加法
	液中乾燥法(界面沈澱法, 界面濃縮法, など)
	融解分散冷却法
	内包物変換法 粉床法
機械的かつ物理的 色彩の濃い技法	気中懸濁被覆法(Wurster法)
	スプレードライ法(噴霧乾燥法)
	メカノケミカル法(粉体/粉体混合法)
	真空蒸着被覆法
	静電的合体法
	高速気流中衝撃法

水中での溶解は完全なシンクである。

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{DA}{V\delta} C_s$$

水中からの有効成分の減衰が速い場合も、 C_t が大きくならないので、シンク条件が成立する。

4-2. 徐放化の方法

徐放化とは有効成分の回りに邪魔物を配置して D_p (水中での拡散係数でなく、邪魔物中での拡散係数) や A を小さくし、あるいは δ を大きくし、溶出速度を遅くする方法である。 V はバルク水の体積なので徐放化の技術には関係が無い。

1. 毛細管束による徐放化⁶⁾

図3を用いて拡散層に就いて説明する。溶質が溶けて、拡散層 δ を通過しバルク水との界面

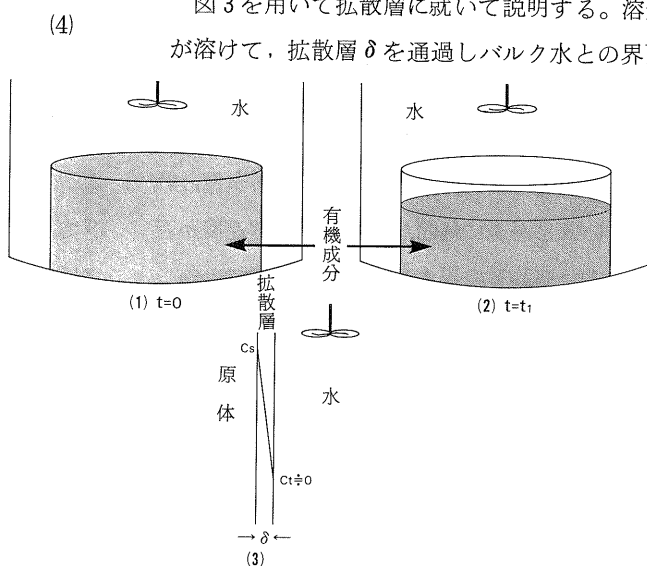


図3. 太い管からの有効成分溶出機構

表2. 乳剤施用時の水中濃度変化とAUC値

時間	(日)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5
濃度	$C_a(t)$ (μM)	3.5	2.5	1.7	1.2	0.8	0.55	0.40	0.28
比濃度	$C_a(t)/3.5$	1	0.71	0.49	0.34	0.23	0.16	0.11	0.08
時間	(日)	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5
濃度	$C_a(t)$ (μM)	0.20	0.15	0.11	0.090	0.073	0.061	0.054	0.047
比濃度	$C_a(t)/3.5$	0.06	0.04	0.03	0.026	0.021	0.015	0.013	0.012
時間	(日)	8	8.5	9	9.5	10	10.5		
濃度	$C_a(t)$ (μM)	0.043	0.040	0.038	0.036	0.035	0.033		
比濃度	$C_a(t)/3.5$	0.011	0.011	0.010	0.010	0.0094			
AUC値 ($\{A(t_{n-1}) + A(t_n)\} \div 2 \times 0.5$)									
$A_{0-0.5}$	$A_{0.5-1}$	$A_{1-1.5}$	$A_{1.5-2}$	$A_{2-2.5}$	$A_{2.5-3}$	$A_{3-3.5}$	$A_{3.5-4}$	$A_{4-4.5}$	$A_{4.5-5}$
0.43	0.30	0.21	0.14	0.098	0.068	0.048	0.035	0.025	0.018
$A_{5-5.5}$	$A_{5.5-6}$	$A_{6-6.5}$	$A_{6.5-7}$	$A_{7-7.5}$	$A_{7.5-8}$	$A_{8-8.5}$	$A_{8.5-9}$	$A_{9-9.5}$	$A_{9.5-10}$
0.025	0.014	0.012	0.008	0.007	0.006	0.0058	0.0055	0.0053	0.0050

表3. 粒剤施用時の水中濃度変化

時間	(日)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
濃度	$C_a(t)$ (μM)	0	0.39	0.46	0.45	0.42	0.39	0.37	0.34	0.32	0.30	0.28
時間	(日)	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	10.5
濃度	$C_a(t)$ (μM)	0.27	0.24	0.22	0.21	0.19	0.18	0.17	0.15	0.14	0.13	0.12

に達すると、そこから溶質は攪拌作用によりバルク水中に瞬時に運び去られる。時間が掛かるのは、拡散層内を溶質が移動する間だけである。温度一定のとき、溶質分子が拡散層を通過する速度は一定（拡散係数が一定）なので、通過時間は拡散層の厚さに比例する。拡散層が厚ければ厚いほど通過に時間が掛かり、溶解速度が遅くなる。拡散層の厚さを決めるのは攪拌の強さである。

攪拌力など外部条件に影響されない、個有の厚い拡散層を持つ製剤ができれば、徐放製剤と言える。

図4を見て戴く。図3と同量の有効成分を多数の毛細管に入れて、水中に置いた様子を示した。毛細管束の表面積の合計を、図3の有効成分

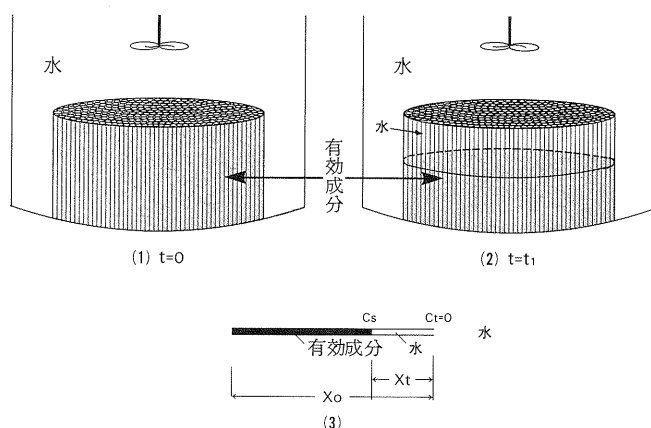


図4. 毛細管束からの有効成分溶出機構

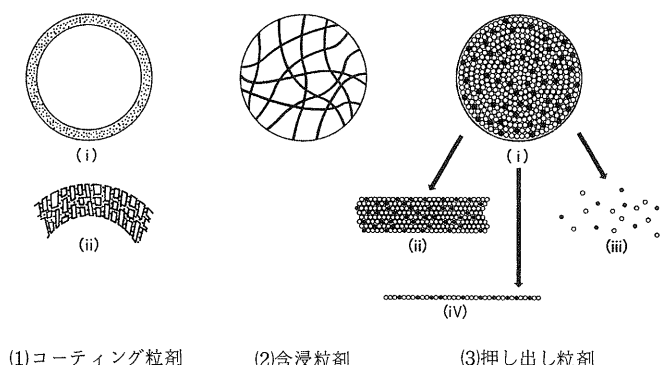


図5. 製法の異なる粒剤のモデル化

分・バルク水—界面面積と同じく A とする。毛細管ではバルク水を攪拌しても、その効果が管内に及ばない。それ故、図4-(3)のように有効成分が溶出し、 X_t が水で置換されると、その中の水は淀んだ状態なので、 X_t が拡散層になる。有効成分の溶出が進むに従い、拡散層は伸びて、ついには X_0 になる。図3の流体力学的な拡散層 δ に比べると、毛細管に於ける拡散層は、はるかに厚い。図5に示すように粒剤は毛細管の中に有効成分を入れた製剤と見なすことができ、典型的な徐放製剤である。

粒剤の製法には、(1)コーティング法、(2)含浸法、(3)押し出し造粒法がある。

(1)コーティング法—(a)珪砂や炭酸カルシウム（液体を吸収しない粒子）を核とし、(b)粉末化した有効成分を、結合剤で回りに張り付ける。徐放性粒剤を調製するには、アクリルエマルジョンなど乾いたあと水を透過しにくい高分子結合剤を用いる。

(2)含浸法—(a)吸液性鉱物（軽石、風化の進んだ粘土鉱物）の破碎粒に、(b)液体農薬原体または固体原体の溶液を噴霧し、粒に均一に染み込ませる。天然鉱物の破碎粒の代わりに、押し出し造粒法で製造した、有効成分を含まない無成分粒（業界用語として“から玉”と言う）を用いることも多い。

(3)押し出し造粒法—(a)農薬原体、（分散剤）、（結合剤）、粘土鉱物粉末〔クレーまたはタルクおよび（ベントナイト）〕の粉体混合物に水を加えて練り、(b)エクストルダー（押し出し機）でスパゲティ状にし、(c)流動層乾燥機に送る。乾燥機中で

は、スパゲティが下から吹き上げる熱風により浮動している間に、折れて安定な長さに治まる。

押し出し造粒剤を徐放型にするには、図5-(3)(i)のように、水中で崩壊しなくすることが第一要件である。(iii)と(iv)は、粒剤が崩壊し水中に広く拡張したり、微粒子として分散した場合で、押し出し造粒剤で溶出速度を速める技術に属する。

水に対する溶解度が30 μ mの有効成分の、(a)コーティング法による粒剤、(b)押し出し造粒法による粒剤(非崩壊性)、(c)(b)の粒剤の回りをアクリル樹脂の膜でコーティングした粒剤：の溶出曲線を図6に示す。(c)の粒剤は極端に徐放化されている。

累積溶出量 (μ m)

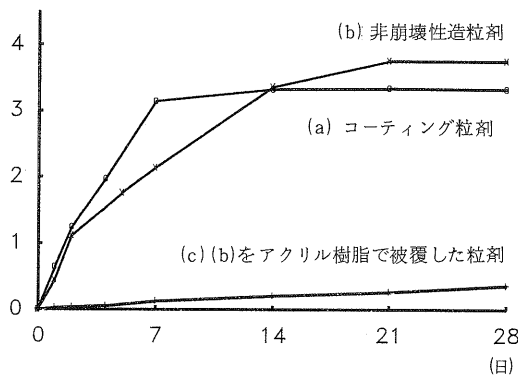


図6. 徐放性粒剤の放出速度

2. 高分子膜による徐放化

有効成分が異物に覆われている点で典型的な製剤に、マイクロカプセル剤がある。図7に示すように、マイクロカプセル剤は原体あるいは原体の溶液を、高分子膜で覆った製剤である。この場合有効成分は直接水と接しない。マイクロカプセル剤をバルク水に分散させると、有効成分は膜を通過して水中に溶出する。原体カプセルの溶出速度式は、シンク条件のとき式(4)に類似している。

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{D_p A}{Vh} C_s \quad (5)$$

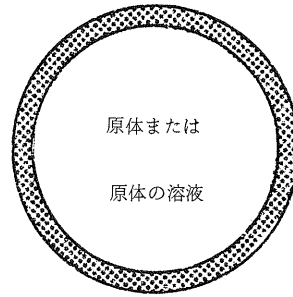


図7. マイクロカプセル剤

原体の場合は0時速度過程: $dM_t/dt = k_0$

溶液の場合は1次速度過程: $dM_t/dt = k_1 (M_0 - M_t)$
(シンク条件)⁵⁾

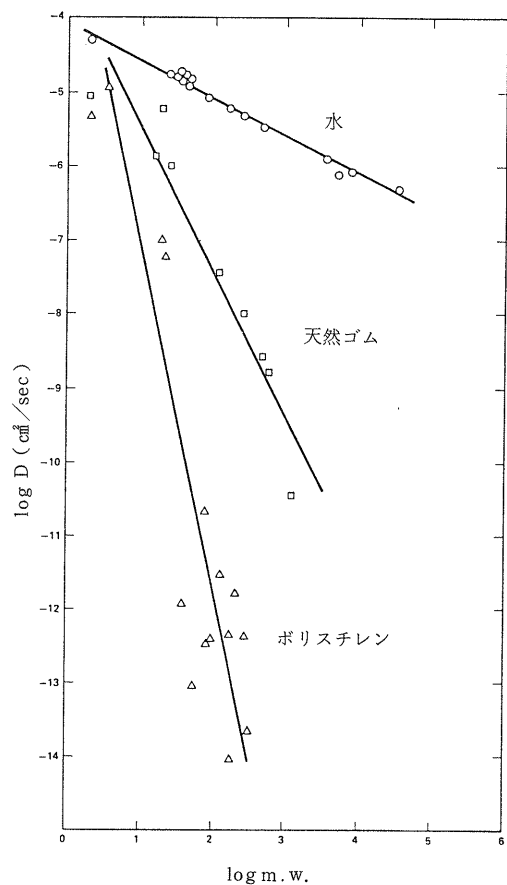


図8. 水・天然ゴム・ポリスチレン中での拡散係数と拡散物質の分子量

ここで D_p は有効成分の高分子膜中に於ける拡散係数、 h は膜の厚さである。図8に水、天然ゴム、ポリスチレン中での拡散係数を示す。農

薬は分子量が300～400の物が多い。従って水の中での農薬の拡散係数は $10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ のオーダーなのに対してポリスチレン中では $10^{-12} \text{ cm}^2/\text{sec}$ のオーダーである²⁾。エラストマーのゴムではその中間の $10^{-8} \text{ cm}^2/\text{sec}$ のオーダーである。硬いポリマー中での拡散係数は、ポリスチレンと同じオーダーであるとしてよい。分子量を、約300とし、その分子が0.01mm移動するに要する時間は、水中で0.25秒、エラストマー中では4.17分、高分子中で29日となる。マイクロカプセル剤では、膜物質、膜厚、粒子径（比表面積）を変えて、溶出速度を調節する。膜厚を変えた場合の有効成分の溶出速度の違いを図9に示す。

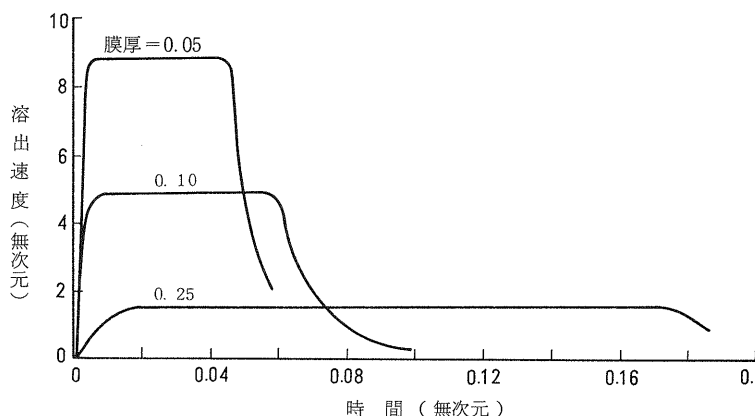


図9. 膜の厚さと有効成分溶出速度の関係

マイクロカプセル化法には表1に示すような種々な方法がある⁸⁾。ここでは最も一般的な界面重合法に付いて概略を説明する。

原体（あるいは原体溶液）とジカルボン酸クロライドを混ぜ、少量の乳化剤を加えた水中に注入し、攪拌して分散させ微小油滴にする。それにジアミンの水溶液を加えると、油滴と水の界面でジカルボン酸とジアミンが反応しポリアミド膜を形成する。カプセルの粒径は攪拌強度に依存し、膜の厚さは膜剤と芯物質の量比で決まる。

マイクロカプセル剤を含め徐放製剤は、有効成分が回りの水中に飽和したら、それ以上溶出せず剤中に留まるので、活性を発揮しない場合がある。特に茎葉散布剤や衛生害虫防除用残留噴霧剤の場合、十分な溶出は期待し難い。マイクロカプセル剤は虫による踏みつぶしなど外力で膜が破られ、有効成分が外部に出た時初めて活性が発現するとされている⁹⁾。

水田では、水量が多く、マイクロカプセルからの有効成分溶出量（水量×濃度）が多くなるので、マイクロカプセル剤が実用化できる可能性が高い。

5. 水田における農薬の動態

製剤からの有効成分の溶出速度が、環境中での減衰速度に支配されることが分かった。従って、徐放製剤を設計するには、環境中での有効成分の挙動を解析することが重要になる。

鈴木は多く測定結果を

総合し、水田水中での除草剤の濃度変化がいくつかの指数関数の和で示されることを指摘した¹⁰⁾。これは統計力学的な要請によく適合する。

5-1. Compartmentモデルによる解析¹¹⁾

水田をモデル化すると、図10のように水と土壌の二つのCompartment a, bから成ることができる。

図11のCompartmentモデルを用い、水田での農薬の動きを説明しよう。Compartmentモデルで、農薬の挙動を解析するには、農薬製剤からの有効成分溶出速度が数式化できること

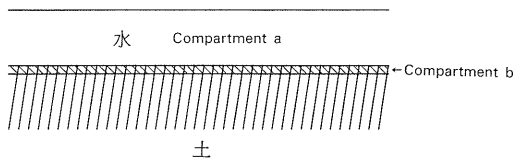


図10. 水田のモデル化

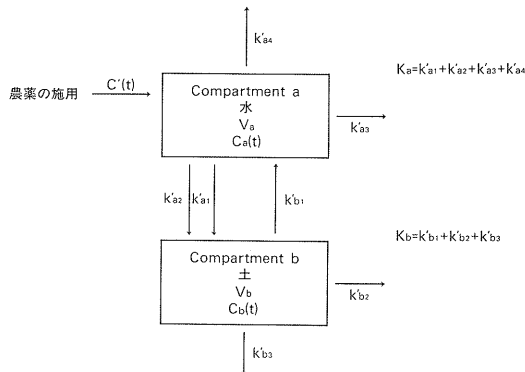


図11. 水田のコンパートメントモデル

が条件になる。

パルス型の他に、製剤を溶出速度のタイプで整理すると次のようになる。(a) 0次溶出型： $dM_t/dt = K_0$, (b) 1次溶出型： $dM_t/dt = K_1(M_0 - M_t)$, (c) 非崩壊性の粒剤など時間の $-1/2$ 乗に比例するタイプ： $dM_t/dt = K_{1/2}t^{-1/2}$ (シンク条件のとき)⁵⁾。

仮に農薬 M_0 g を水田水中にパルスとして施用した結果、水田水中の農薬濃度が瞬時に均一になったとする。その時の水中濃度は $t = 0$ で $C_{a0} = M_{a0}/V_a$ となる。 M_{a0} g は農薬の施用量で、 V_a m³ は水田水 (Compartment a) の体積である。この瞬間から水中の農薬は種々の要因で、減少し始める：土壌による吸着 (k'_{a1})、減水による流亡 (k'_{a2})、水中での分解 (k'_{a3})、水中からの蒸散 (k'_{a4})、 $\dots k'_{an}$ (k'_{a2} は減水率で、その分必ず新鮮水で補うと、 k'_{a2} は有効成分の希釈率になる)。これらの要因による農薬の減少は一次速度過程に属するもので、全要因による農薬の減少の速度定

数は、先に述べたように、 $\Sigma k'_{ai}/\text{日} = K_a/\text{日}$ となる。農薬の時間 t 日目の水中濃度を C_{at} とする。

次に農薬の挙動を土壌の側から見る。図10に示すように水田土壌の表面に非常に薄い層を考える。この土壌層 (Compartment b) の体積を V_b m³ とする。水中の農薬はこの層に吸着される。吸着された土壌中の農薬もいくつかの要因によって減少し始める：水中への脱着 (k'_{b1})、土壌層中での分解 (k'_{b2})、下層への移動 (k'_{b3})、 $\dots k'_{bno}$, $\Sigma k'_{bi} = K_b/\text{日}$ とし t 日目における土壌層中の農薬濃度を C_{bt} とする。

さて Compartment a (水層) からは、速度定数 $K_a/\text{日}$ で農薬が減少し、Compartment b (土壌層) から脱着した農薬が速度定数 $k'_{b1}/\text{日}$ で入ってくる。Compartment b からは、速度定数 $K_b/\text{日}$ で農薬が減少し、Compartment a から速度定数 ($k'_{a1} + k'_{a2}$)/日 で入ってくる。ここでの取扱で注意を要するのは、Compartment b より下層の土壌を系外としている点である。それは下層土壌から Compartment b に農薬が戻って来ないという仮定に基づいている。同様に大気層も系外としている。二つの Compartment について微分方程式をたてると次のようになる。

$$dC_{at}/dt = -K_a C_{at} + (V_b/V_a) k'_{b1} C_{bt} \quad (6)$$

$$dC_{bt}/dt = -K_b C_{bt} + (V_a/V_b) (k'_{a1} + k'_{a2}) C_{at} \quad (7)$$

式(6)の両辺に V_a を掛け、式(7)の両辺に V_b を掛けると濃度の関する式から重量に関する式に変わる。

$$dM_{at}/dt = -K_a M_{at} + k'_{b1} M_{bt} \quad (8)$$

$$dM_{bt}/dt = -K_b M_{bt} + (k'_{a1} + k'_{a2}) M_{bt} \quad (9)$$

ここで M_{at} , M_{bt} は時間 t における水層、土壌

層の農薬の量である。

図11と式(6), (7)を見比べると, 微分方程式の理屈はきわめて単純であることに気付くであろう。ラプラス変換して, 解いた結果を次に示す。

$$M_{at} = M_{ao} \frac{(a_1 - K_b) \exp(-a_1 t) - (a_2 - K_b) \exp(-a_2 t)}{a_1 - a_2} \quad (10)$$

但し, $-a_1, -a_2$ は次の二次方程式の根である。

$$S^2 + (K_a + K_b)S + K_a K_b - k'_{b1}(k'_{a1} + k'_{a2}) = 0 \quad (11)$$

$$\begin{aligned} -a_1, -a_2 = & \frac{-(K_a + K_b) \pm \sqrt{(K_a + K_b)^2 - 4\{K_a K_b - k'_{b1}(k'_{a1} + k'_{a2})\}}}{2} \\ = & \frac{-(K_a + K_b) \pm \sqrt{(K_a - K_b)^2 + 4k'_{b1}(k'_{a1} + k'_{a2})}}{2} \quad (12) \end{aligned}$$

ルートの前が-の時の解を $-a_1$, +の時の解を $-a_2$ とする。その時 a_1, a_2 は次のようになる。

$$a_1 = K_a + h, \quad a_2 = K_b - h \quad (13)$$

ここで h は正の実数である。一般に土壤中での減衰に比べると水中での減衰の方が遙かに速い。即ち $K_a \gg K_b$ であり, $a_1 \gg a_2$ となる。

モデルに示した速度定数……, $k'_{an}, \dots, \dots, k'_{bn}, \dots$ を全て実験的に求めることは難しい。従って C_{at}, C_{bt} の測定値とその時間を入力し, 非線形最小2乗法で k'_{an}, k'_{bn} の最適値を定めることになる。

他の速度過程の製剤についても, 頁21に示した溶出速度式を加えた, 次の三元連立方程式をたて, M_{at} の解析解を求めることができる。

$$\begin{aligned} dM_t/dt &= K_0, \quad dM_t/dt = K_1(M_0 - M_t), \\ \text{または } dM_t/dt &= K_{1/2}t^{-1/2} \end{aligned} \quad (14)$$

$$dM_{at}/dt = K_1(M_0 - M_t) - K_a M_{at}$$

$$+ k'_{b1} M_{bt} \quad (15)$$

$$dM_{bt}/dt = -K_b M_{bt} + (k'_{a1} + k'_{a2}) M_{bt} \quad (16)$$

5-2. モデル式を用いない解析^{2, 3, 4)}

図12を見てほしい。(a)は農薬をパルスとして瞬時に水田水中に施用し, 直ちに均一になる場合で, その後の濃度は指数関数的に減少する。(b)は0次速度過程の製剤で速度定数を K_0 g/日とすれば, 有効成分が消費尽くされるまで, 水中の濃度はほぼ k_0/K_b を保つ。(c)に示されるように, 水田水への有効成分の溶出が初期に速く次第に遅くなる製剤がある。水田水中からは K_a の速度定数で減衰するので, 水中の時間-濃度曲線は山形になる。

単位量の農薬をパルスとして Compartment a に施用すると, $A(t) = M_{at}/M_{ao}$ で減衰をする(式(10)参照)。

$$A(t) = \frac{(a_1 - K_b) \exp(-a_1 t) - (a_2 - K_b) \exp(-a_2 t)}{a_1 - a_2} \quad (17)$$

図12-(c)では, 農薬が製剤から連続的に溶出する。これを図13にもっと分かり易く描いた。時間 $0, t_1, t_2, t_3, \dots, t_n, \dots$ の溶出速度を $C'(0), C'(t_1), C'(t_2), C'(t_3), \dots, C'(t_n) \dots$ で表わすと, それぞれの $C'(t_n)$ はパルスと考えられる。各パルスが単位パルスの減衰に比例して減衰すると仮定すれば, それらの減衰は, $C'(0)A(t), C'(t_1)A(t-t_1), \dots, C'(t_n)A(t-t_n), \dots$ となる。どうして $A(t-t_n)$ かと言う疑問が出ると思う。 t_n が5日目としよう。 $C'(5)$ は $A(5)$ に降に比例するのではなく, $A(t) [t=0 \rightarrow \infty]$ に比例するのである。したがって, $A(t-5)$ となる。Compartment a の水中濃度-時間曲線 $C_a(t)$ は $C'(t_n)A(t-t_n)$ の重なりとして表わすることができる。図13では時間 $0, t_1, \dots$

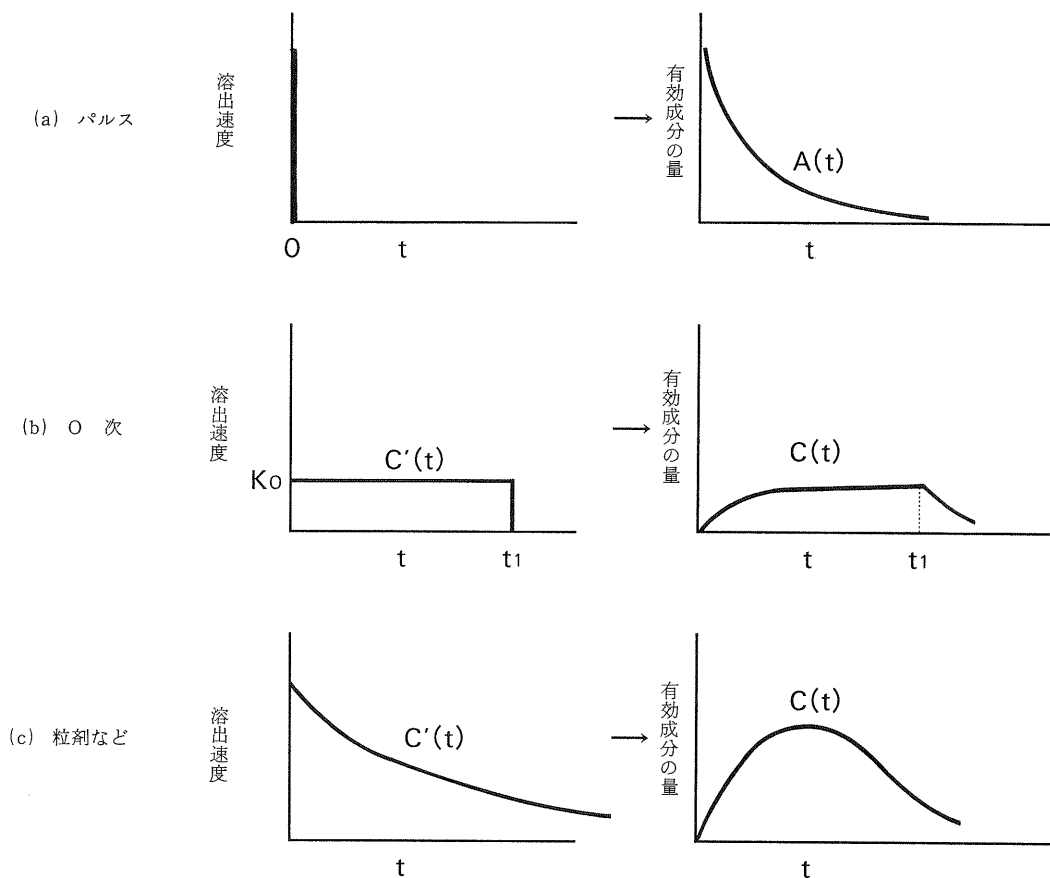


図12. 有効成分の溶出速度と環境中に残存する有効成分の量

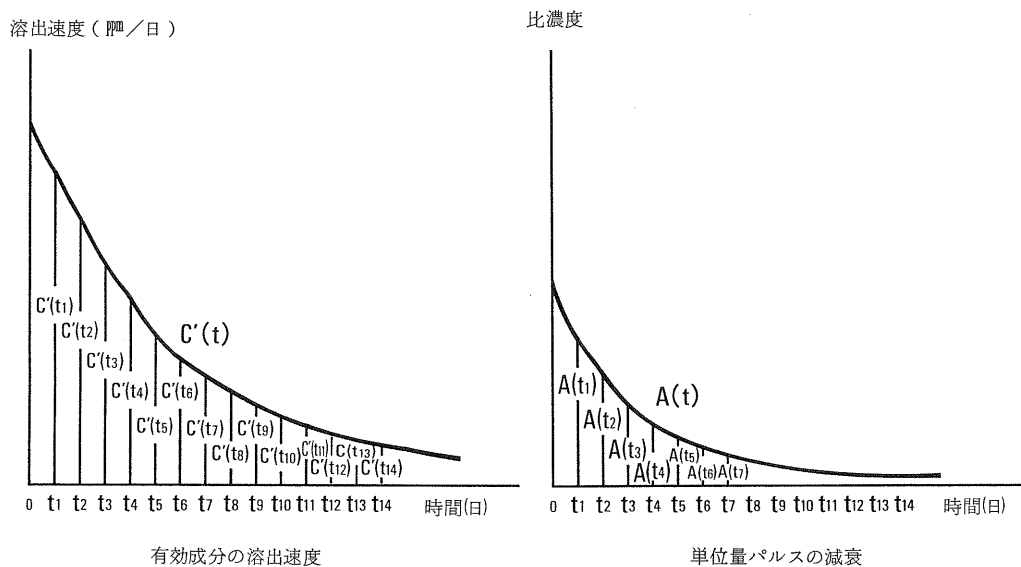


図13. 製剤からの有効成分溶出速度と単位量パルスの減衰

…、 t_n 、…が離散的に描かれているが、 $t_n - t_{n-1}$ を、(1)無限小にとれば、重なりは式(18)の積分型で表わすことができるし、(2)有限の値にとれば、式(19)の Σ 型で表わすことができる。ここで $AUC_{t_{j-1} \sim t_j}$ は右辺の積分、即ちパルス施用後の $t_{j-1} \sim t_j$ 時間に於ける $A(t)$ 曲線下の面積を表わす。

$$C_a(t) = \int_0^t C'(t_n) A(t-t_n) dt_n \quad (18)$$

$$C_a(t_i) = \sum_{j=1}^i [C'(t_{j-1}) \int_{t_{j-1}}^{t_j} A(t_i-t_n) dt_n] \quad (19)$$

この演算をたたみ込み法 (Convolution法) と呼び、医薬の分野では薬物の体内動態を解析するときしばしば用いられている。

たたみ込み法では、(a) $A(t)$ 及び $C'(t)$ の関数型が分かっているれば、(b)積分方程式(18)を解き、その製剤を施用したときの Compartment a 中での時間-濃度曲線式 $C_a(t)$ を解析解として得ることができる。

逆に、 $A(t)$ と $C_a(t)$ から、式(18)の積分方程式を解き、 $C'(t)$ を求める方法を逆たたみ込み法 (Deconvolution法) という。

現実の圃場では、製剤からの溶出速度 $C'(t)$ を測定することは不可能である。一方、有効成分をパルス投与した時の濃度変化 $A(t)$ と製剤を投与したときの濃度変化 $C_a(t)$ は測定できる。従って、逆たたみ込み法により $A(t)$ 、 $C(t)$ の測定値から、数値解法で $C'(t)$ を求めることができる。この場合には全くモデル関数を使う必要が無い。

$C_a(t)$ および $A(t)$ の測定時点をと(0, t_1 , t_2 , t_3 , $t_4 \dots t_n \dots$)とし、 $C'(t)$ の各区 $0 \sim t_1$, $t_1 \sim t_2$, $\dots t_{n-1} \sim t_n$ の代表値を $C'(0)$, $C'(t_1)$, $C'(t_2) \dots C'(t_n)$ と置く。数値積分型の式(19)を用いて、測定点ごとの $C(t_i)$ を表わ

すと、

$$\begin{aligned} C(t_1) &= C'(0) AUC_{0 \sim t_1} \\ C(t_2) &= C'(t_1) AUC_{0 \sim t_1} + C'(0) AUC_{t_1 \sim t_2} \\ C(t_3) &= C'(t_2) AUC_{0 \sim t_1} + C'(t_1) AUC_{t_1 \sim t_2} \\ &\quad + C'(0) AUC_{t_2 \sim t_3} \\ &\dots\dots\dots \\ C(t_i) &= C'(t_{i-1}) AUC_{0 \sim t_1} \\ &\quad + C'(t_{i-2}) AUC_{t_1 \sim t_2} \\ &\dots\dots\dots \\ &\quad + C'(0) AUC_{t_{i-1} \sim t_i} \end{aligned} \quad (20)$$

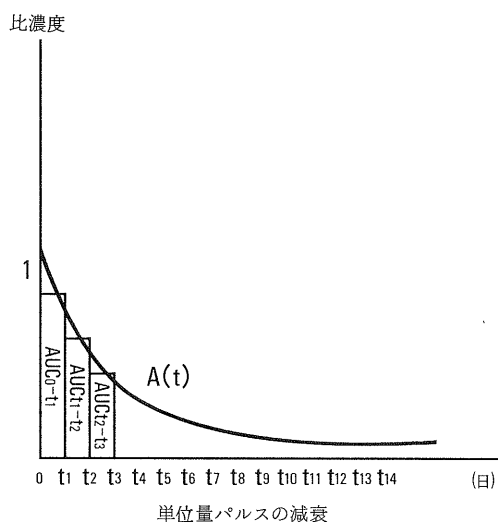


図14. 数値計算のためのAUCの分割

となる。図14に示すようにAUCを短形化法で求め、実測値 $C(t)$ とAUCを式(20)に逐次入れて行けば、 $C'(t)$ が次のように得れる。

$$\begin{aligned} C'(0) &= C(t_1) / AUC_{0 \sim t_1} \\ C'(t_1) &= \{C(t_2) - C'(0) AUC_{t_1 \sim t_2}\} / AUC_{0 \sim t_1} \\ C'(t_2) &= \{C(t_3) - C'(0) AUC_{t_2 \sim t_3} \\ &\quad - C'(t_1) AUC_{t_1 \sim t_2}\} / AUC_{0 \sim t_1} \end{aligned} \quad (21)$$

5-3. 逆たたみ込み法の実例¹⁵⁾

水深5cm、減水深1cm/日の実験用水田に、水中有効成分濃度が3.45 μ mになるように、メフェナセット5%乳剤をパルスのに施用し、水中濃度を経時的に測定した。生の測定値と共に、

各測定値を3.5 μM (実測値)で除した比濃度とAUC値を表2に示した。全く同等のもう一つの実験用水田にメフェナセット4%粒剤を有効成分濃度が3.45 μM になるように施用し、経時的に濃度を測定し、結果を表3に示した。 $A(t)$ 、 $C(t)$ の測定値は図15にも示した。これらの数値を式(19)に入れて $C'(0)$ 、 $C'(0.5)$ 、 $C'(1)$ 、 $\dots$ を次のように計算した。

$$\begin{aligned} C'(0) &= C(.5)/AUC_{0 \sim .5} = .39/.43 = .91 \\ C'(.5) &= [C(1) - C'(0)AUC_{.5 \sim 1}]/AUC_{0 \sim .5} \\ &= (.46 - .91 \times .3)/.43 = .43 \\ C'(1) &= [C(1.5) - C'(.5)AUC_{1 \sim 1.5} \\ &\quad - C'(1)AUC_{.5 \sim 1}]/AUC_{0 \sim .5} \\ &= (.45 - .91 \times .21 - .43 \times .30)/.43 = .30 \\ &\dots\dots\dots \end{aligned}$$

計算の結果を表4に示す。

溶出速度を表す $C'(t)$ は製剤からの有効成分の累積溶出量 $R(t)$ の微分であり、水中

水中濃度(μM)

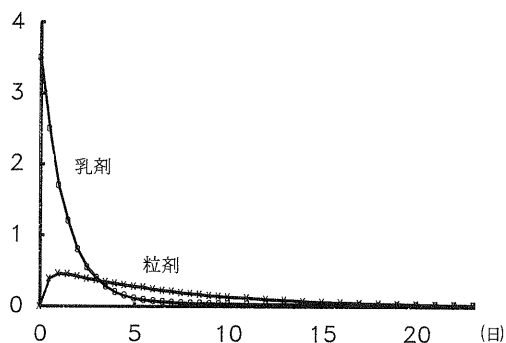


図15. メフェナセット乳剤及び粒剤施用後の水田水中濃度の消長

濃度 $C(t)$ の微分ではない。モデル式を使わない方法を述べてきたのであるが、ここで敢えて $R(t)$ にモデル式(二つの指数関数の和)を当てはめる。 $R(t)$ には $t \rightarrow \infty$ で $R(t) \rightarrow 3.45 \mu\text{M}$ が要請されるので、次のような型になる。

$$R(t) = 3.45 - k_1 \exp(-k_2 t) - k_3 \exp(-k_4 t) \quad (22)$$

また $t=0$ のとき $C(0)=0$ であるから、

$$k_1 + k_3 = 3.45 \rightarrow k_3 = 3.45 - k_1 \quad (23)$$

式(22)を微分し、式(23)を代入すると、

$$\begin{aligned} C'(t) &= k_1 k_2 \exp(-k_2 t) + k_3 k_4 \exp(-k_4 t) \\ &= k_1 k_2 \exp(-k_2 t) + (3.45 - k_1) \exp(-k_4 t) \quad (24) \end{aligned}$$

表4の結果を用いて、非線形最小2乗法(シンプレックス法)で式(24)の最適値パラメータを求めた。 $k_1 = 2.19019$ 、 $k_2 = .178127$ 、 $k_3 = 4.61301$ となった。これらの結果を、式(22)、(24)を代入して式(25)、(26)を得た。

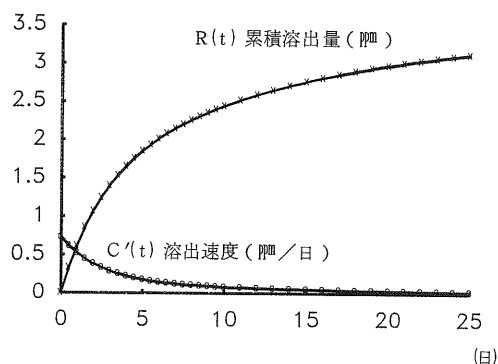


図16. 水田水中に於けるメフェナセット粒剤の溶出性(逆たたみ込み法による数値計算)

表4. 数値計算(逆たたみ込み法)で求めた粒剤からの溶出速度

時 間 (日)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5
溶出速度($\mu\text{M}/\text{日}$)	0.907	0.435	0.302	0.261	0.231	0.233	0.195	0.188	0.177	0.162
時 間 (日)	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5
溶出速度($\mu\text{M}/\text{日}$)	0.173	0.116	0.115	0.129	0.0933	0.103	0.0974	0.064	0.0651	0.0726

$$C'(t) = .390 \exp(-.178t) + 5.81 \exp(-4.61t) \quad (25)$$

$$R(t) = 3.45 - 2.19 \exp(-.178t) - 1.26 \exp(-4.61t) \quad (26)$$

式(25)と(26)のプロットを図16に示した。 $R(t)$ のグラフから、本粒剤の半減期は約4.5日であることが分かる。図15に示した乳剤(半減期約1日)に比べるとかなり徐放化されている。

文 献

- 1) Scher, H.B., ed.: "Controlled Release Pesticides", ACS Symposium Series 53, ACS, Wasington DC, 205 pp (1977).
- 2) Tranquary, A.C., ed.: "Controlled Release of Biologigally Active Agents", Plenum Press. New York, 239 pp (1974).
- 3) Kydonieus, A.F., ed.: "Controlled Release Technology: Method, Theory, and Applications", CRC Press, Florida, Vol 1, pp 261 (1980).
- 4) Baker, R.W.: "Controlled Release of Biologigally Active Agents", John Wiley & Sons, New York, pp 279 (1987).
- 5) 日本農薬学会 農薬製剤・施用法研究会 編: "農薬の製剤技術と基礎", 和田, "農薬の放出制御", p 127~165, 日本植物防疫協会(1988).
- 6) 和田: "やさしい農薬製剤学IV-放出制御製剤としての粒剤", 農薬研究, 投稿中, 日本特殊農薬製造(株), 東京(1989).
- 7) Tojo, K. & L.T. Fan: Mathematical Bioscience, 57, 279 (1981).
- 8) 小石, 編者: "微粒子設計", 工業調査会, 東京, pp 277 (1987).
- 9) Tsuji, K. et al.: Pestic. Sci. 12, 43 (1987).
- 10) 鈴木: 植調, 18, 2 (1984).
- 11) 和田: 粉体工学会誌, 25, 34 (1988).
- 12) Das, K.G., ed.: "Controlled Release Technology", p 18~21, John Wiley & Sons, New York, 225 pp (1983).
- 13) 花野: 薬局, 21, 63 (1970), 22, 67 (1971), 22, 81 (1971).
- 14) 花野, 編: "フェーマコネティクス", 南山堂, 東京, 387 pp (1989).
- 15) Wada, Y: Pesticide Chemistry (IUPAC), Vol 3, 257, Pergamon Press, Oxford (1983).