

称号及び氏名 博士（工学）柳澤 和幸

学位授与の日付 平成 29 年 9 月 25 日

論文名 「流動層を用いた農薬原料懸濁液からの直接顆粒化法の開発と  
顆粒生成機構の解析」

論文審査委員 主査 綿野 哲  
副査 岩田 政司  
副査 安田 昌弘

## 論文要旨

農薬製剤とは農薬の最終製品であり、有効成分を界面活性剤などの助剤とともに加工することで製造される。製剤化の主たる目的は、わずかな量で効果を発揮する有効成分を広大な圃場に均一に散布できるようにすることであるが、その他にも薬効の最大化や使用者の安全性向上も重要な点として挙げられる。農薬製剤の剤型は、有効成分の性質や目的とする機能に応じて決定される。その使用形態から、水に希釈してから散布するものと、そのまま散布するものに分類され、性状からは固体と液体に分類される。水に希釈してから散布するタイプには、固形製剤としては水和剤及び顆粒水和剤などがあり、液体製剤では懸濁製剤、乳剤及び乳濁剤などがある。そのまま散布するタイプでは、固形製剤として粉剤及び粒剤などがあり、液体製剤では油剤などがある。近年の農薬製剤の開発においては、使用者の安全性、利便性の向上、及び環境負荷軽減の観点から、農薬の飛散や使用者への暴露リスクの高い粉末状の製剤よりも顆粒状の製剤もしくは粉末を水に分散させた懸濁製剤が好まれる。また、有機溶媒を多量に使用する製剤よりも水をベースにした製剤が好まれる。さらに、散布機へ投入する製剤量をできるだけ減少させ作業者の労働負荷を軽減するために有効成分含量の高い製剤が求められている。

種々の農薬製剤の中でも、顆粒水和剤は古くから使用されてきた水和剤を顆粒状にし、使用者の粉塵暴露リスクを軽減した製剤型であり、なおかつ水や溶媒を使用しないことから一般に高含量

化にも有利な製剤型である。顆粒水和剤は 1980 年代後半より実用化され、近年では水希釈後散布する固形農薬製剤の多くは顆粒水和剤として開発されている。顆粒水和剤の製法には、転動造粒、攪拌造粒、圧縮造粒、押出し造粒、噴霧乾燥造粒及び流動層造粒などが挙げられる。このうち流動層造粒法は、多孔質で水中崩壊性に優れる造粒物が得られる特徴を有することから、顆粒水和剤の主要な製法の一つとなっている。一般的な流動層造粒法は、有効成分を乾式粉碎する工程を経て得られた原料粉体を流動層内に投入し、ここに結合剤水溶液を噴霧して造粒する。一方、湿式の微粉碎工程で得られた原料懸濁液を、原料粉体の無い空の流動層造粒機の層内に直接噴霧して製造する方法(直接顆粒化法)が知られている。後者の方法は、湿式での粉碎工程を経由するため数ミクロン～サブミクロンサイズの幅広い範囲での粉碎が可能であることから、目的とする薬効や製剤物性に応じて有効成分の粒子径を選択できる。さらに造粒プロセスにおける粉塵爆発のリスクが低いなど、種々の利点を有する。しかし、本造粒法での顆粒水和剤の製造については報告例が非常に少なく、農薬分野以外においてもボトムスプレー方式の製法に報告があるのみで、一般的なトップスプレー方式の流動層造粒機を用いた体系的な検討例は見られない。

本研究は、流動層による実用的な顆粒水和剤の直接顆粒化法の開発を行うとともに、顆粒生成機構を解明し、製造プロセス、有効成分粒子径ならびに組成が造粒物物性へ及ぼす影響を明らかにすることを目的とした基礎的研究を行った。

本論文の構成は次の通りである。

第 1 章では、本研究の背景及び本研究に関連する既往の研究をまとめ、本論文の目的と構成について述べた。

第 2 章では、流動層造粒機を用いた農薬原料懸濁液からの直接顆粒化法を開発し、本造粒法における顆粒生成機構を解明するとともに製造条件と造粒物物性の関係を明らかにすることを目的とした。種々の製造条件で造粒操作を実施し、造粒過程でサンプリングした顆粒の粒度分布、及び得られた造粒物の物性を評価し、以下に示す知見を得た。(1)噴霧乾燥工程で得られた核粒子の成長機構は、凝集造粒とレイヤーリング造粒により説明できる。(2)本製造法で得られる顆粒は、緻密な内部構造を有する。(3)顆粒水和剤の最も重要な物性である水中崩壊性は顆粒表面に存在する 10~30 $\mu\text{m}$  の細孔が多くなるほど良好な傾向を示す。また、この細孔容積は、スプレー液の流速と噴霧空気圧により制御可能である。

第 3 章においては、生物効力などの製品性能に大きな影響を与える有効成分の粒子径が、農薬原料懸濁液の直接顆粒化により得られる顆粒水和剤の物性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。湿式粉碎条件を変化させて調製した種々の粒子径を有する有効成分粒子を含有する農薬原料懸濁液を、直接顆粒化法にて同一条件で造粒し、得られた顆粒水和剤の重量中位径及び水中崩壊性を評価した。その結果、有効成分粒子径が大きいほど、顆粒粒子径は大きくなり水

中崩壊性は良好になる傾向があることが分かった。さらに、重量中位径及び水中崩壊性は、有効成分に吸着されていないフリーの結合剤量と相関できることを明らかにした。以上の結果、有効成分粒子径の大きさにより変化するフリーの結合剤量を考慮して界面活性剤の種類と量を最適化した処方設計することで物理化学的特性の良好な顆粒水和剤が得られることを示唆した。

第 4 章では、結合剤の組成が、農薬原料懸濁液の直接顆粒化により得られる顆粒水和剤の物性に及ぼす影響を明らかにした。結合剤としてリグニンスルホン酸ナトリウムとポリビニルアルコール (PVA) を種々の比率で含有する農薬原料懸濁液を直接顆粒化法にて同一条件で造粒し、得られる顆粒水和剤の重量中位径と水中崩壊性を評価した。その結果、PVA 含量が増加するほど重量中位径は増加し、水中崩壊性は低下することが分かった。さらに、重量中位径は農薬原料懸濁液の粘度が高くなるほど大きくなり、水中崩壊性は結合剤の水溶解度が高くなるほど良好になることを明らかにした。すなわち、粘性と水溶解度を考慮して結合剤の組成を最適化することで、顆粒水和剤の重要物性である重量中位径と水中崩壊性をコントロール可能である。

第 5 章では、流動層を用いた農薬原料懸濁液の直接顆粒化法における粒子成長機構の解析を目的として、付着確率に直接顆粒化法の特徴を考慮した新規なポピュレーションバランス式を提案した。本ポピュレーションバランス式を用いて予測した粒子成長を実際の造粒操作における結果と比較検討しモデルの精度を評価した。その結果、提案したモデルによって、第 2 章で観察した核粒子生成工程後(I)、凝集造粒が支配的な領域(II)、凝集造粒とレイヤーリング造粒の両者が生じる工程(III)、及びレイヤーリング造粒が支配的な工程(IV)を経た造粒メカニズムを再現できた。また、噴霧液流速と噴霧液滴径が顆粒成長に及ぼす影響も実験結果とよく一致した。以上の結果より、直接顆粒化法による粒子成長機構を定量的に解明した。

第 6 章では、本研究で得られた知見を総括した。

## 審査結果の要旨

本論文は、農薬原料懸濁液を用いた新しい農薬製剤の開発とその応用について研究したものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 流動層造粒機を用いた農薬原料懸濁液からの直接顆粒化法を開発し、本造粒法における顆粒生成機構を解明するとともに製造条件と造粒物物性の関係を調べたところ、噴霧乾燥工程で得られた核粒子の成長機構は、凝集造粒とレイヤーリング造粒により説明できること、得られる顆粒は、緻密な内部構造を有すること、顆粒水和剤の最も重要な物性である水中崩壊性は顆粒表面に存在する 10~30 $\mu\text{m}$  の細孔が多くなるほど良好な傾向を示し、また、この細孔容積は、スプレー液の流速と噴霧空気圧により制御可能であることを明らかにした。
- (2) 生物効力などの製品性能に大きな影響を与える有効成分の粒子径が、農薬原料懸濁液の直接顆粒化により得られる顆粒水和剤の物性に及ぼす影響について解析した結果、有効成分粒子径の大きさにより変化するフリーの結合剤量を考慮して界面活性剤の種類と量を最適化した処方設計することで物理化学的特性の良好な顆粒水和剤が得られることを示唆した。
- (3) 結合剤の組成が、農薬原料懸濁液の直接顆粒化により得られる顆粒水和剤の物性に及ぼす影響を調べた結果、粘性と水溶解度を考慮して結合剤の組成を最適化することで、顆粒水和剤の重要物性である重量中位径と水中崩壊性をコントロール可能であることを明らかにした。
- (4) 流動層を用いた農薬原料懸濁液の直接顆粒化法における粒子成長機構の解析を目的として、付着確率に直接顆粒化法の特徴を考慮した新規なポピュレーションバランス式を提案した。本ポピュレーションバランス式を用いて数値解析した結果、核粒子の生成、凝集とレイヤーリング、さらに最終的に造粒物が生成するメカニズムを明らかにすることができた。さらに、噴霧液流速と噴霧液滴径が顆粒成長に及ぼす影響も実験結果とよく一致した。

以上の成果は、新しい農薬製剤の設計とその応用に関して重要な知見を与えており、農薬分野のみならず粉体を取り扱う分野における学術・産業上の発展に大きく貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。学位論文審査委員会は、本論文の審査ならびに学力確認試験の結果から、博士(工学)の学位を授与することを適当と認める。