

·研究简报·

5%己唑醇微乳剂的配方研究

贾忠明, 慕卫, 刘峰*, 赵德, 张月亮

(山东农业大学 植物保护学院, 山东 泰安 271018)

摘要: 采用相转移法,通过溶剂、助溶剂、表面活性剂的筛选和配伍,确定了 5%己唑醇 O/W 型微乳剂的配方:其中溶剂为环己酮与二甲基甲酰胺以质量比 3:1 混用,质量分数为 20%;表面活性剂使用非离子型 1602[#]、EL-10 和阴离子型十二烷基苯磺酸钙以质量比 2:2:1 复配,质量分数为 20%;其余为水。测定了不同硬度水质对该配方制剂低温贮存和高温贮存稳定性的影响。试样各项质量技术指标均合格,表明该配方合理,对水质适应性强。

关键词: 己唑醇;微乳剂;配方;筛选

中图分类号: TQ 450.62

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2005)01-0092-05

Study on the Formulation of Hexaconazole 50ME

JIA Zhongming, MU Wei, LIU Feng*, ZHAO De, ZHANG Yue-liang

(College of Plant Protection, Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, China)

Abstract: Using phase transfer method, the formulation of hexaconazole 50ME (O/W) was studied and appropriate solvent and emulsifier were selected. The best solvent were the mixture of cyclohexanone and N,N-dimethylformamide (3:1, m/m), which was 20% weight of total composition; the emulsifier was the mixture of 1602[#], EL-10 and 500[#] (2:2:1), occupied 20% weight, the other component was water. The main specifications of hexaconazole 50ME with water and different content of calcium ion for the physical and chemical stability were tested after storage under 0°C and 54°C. All of them were up to grade and there was no significant difference with deionized water.

Key words: hexaconazole; microemulsion; formulation; screen

己唑醇目前在国内外的商品剂型主要是乳油和悬浮剂。乳油消耗大量芳烃类有机溶剂,容易污染环境和危害人体健康;而悬浮剂存在物理稳定性问题,容易析水结块。微乳剂是热力学稳定体系,一般不用或少用有机溶剂,具有环境污染小和药效高等优点,是目前取代乳油的主要剂型之一。己唑醇难溶于水,但在醇、酮等极性溶剂中有一定溶解度,在水中性质稳定,因此具有加工成微乳剂的可能性。作者对己唑醇微乳剂配方进行了探索,结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 试验药品

95%己唑醇(hexaconazole)原药(常州市丰登农药厂)。表面活性剂:烷基酚聚氧乙烯醚类 NP-7、NP-10、NP-15,苯乙基苯酚聚氧乙烯聚氧丙烯醚(1602[#])(辽阳奥克聚醚有限公司);吐温-20、吐温-60,十二烷基苯磺酸钙(钙盐,500[#]),蓖麻油聚氧乙烯醚类 EL-10、EL-20、EL-40、EL-80(邢台蓝星助剂厂)。溶剂为环己酮、环己醇、二甲

收稿日期: 2004-08-11;修回日期: 2004-10-30

作者简介:贾忠明(1979-),男,硕士研究生,从事农药制剂学研究; *通讯作者:刘峰(1970-),男,博士,副教授,主要从事农药制剂学原理和农药毒理学研究。联系电话: 0538-8242611; E-mail: fliu@sdau.edu.cn

苯、甲苯, 助溶剂甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺 (DMF), 均为化学纯。水采用自来水、去离子水、342 mg/L 和 1 000 mg/L 的硬水。

1.2 试验仪器

恒速电动搅拌器、电热恒温水浴锅、岛津 GC-14B 气相色谱仪, FID 检测器。

1.3 微乳剂的配制方法

采用相转移法。室温下, 将己唑醇原药用适当的助溶剂溶解, 再加入溶剂, 混合均匀后, 加入表面活性剂再混合均匀, 边搅拌边滴加水, 使体系逐渐由油包水相转化为水包油相, 得到微乳剂。

1.4 微乳剂理化性能的测定

乳液稳定性、pH、冷贮稳定性、热贮稳定性和冻融试验的测定方法均参照《农药剂型加工技术》中微乳液的质量标准及检测方法^[1]进行。

己唑醇含量分析: 采用气相色谱法。

2 结果与分析

2.1 溶剂体系的确定

由于己唑醇原药是固体粉末, 因此选择合适的溶剂是制得合格微乳剂的前提。测得几种常用溶剂对己唑醇的溶解度 (g/kg) 顺序为: DMF (501.3) > 甲醇 (384.6) > 环己酮 (253.0) > 乙醇

(166.7) > 二甲苯 (142.9)。乙醇和二甲苯的溶解度较低, 用量大, 稳定性差, 将其淘汰。

通过使用相同用量 (质量分数为 20%) 的同一表面活性剂 NP-10 为固定组份, 考察了单一溶剂对微乳剂稳定性的影响。结果 (见表 1) 表明: 单用 DMF 和甲醇作为溶剂时, 制剂的透明温度范围宽, 但低温稳定性差, 并且常温贮存 1 d 即析出晶体; 单用环己酮作为溶剂, 一方面环己酮用量较大, 另一方面透明温度范围较窄, 难以达到合格制剂要求。

由于甲醇、DMF 的透明温度范围更宽, 因此进行了环己酮和 DMF 复合溶剂实验, 结果见表 2。

在环己酮-DMF 溶剂体系中, 随着环己酮用量的增加, 透明温度范围向低温区移动, 低温稳定时间延长, 但是低温稳定的时间与用量不是线性关系, 达到一定用量后低温稳定时间延长明显, 当质量分数为 15% 时, 低温稳定性达到合格要求; 而随着 DMF 用量的增加, 透明温度范围向高温区移动, 高温稳定性增强, 制剂由混浊逐步变为透明。综合上述结果, 确定溶剂体系中环己酮与 DMF 的质量比为 3:1, 其在微乳剂体系中的质量分数为 20%。

Table 1 The effect of single solvent on the stability of hexaconazole 50M E

Solvent	Content (%, m/m)	Range of transparent temperature / °C	Crystallization days after cold-storage at (0 ±1) °C/d	Appearance after 14 d storage at 54 °C
DMF	15	5~110	1	Transparent
Methanol	15	15~100	1	Transparent
Cyclohexanone	15	- 15~50	> 14	Turbidness

Table 2 The effect of mixture solvent of cyclohexanone and DMF on the stability of formulation

Cyclohexanone (%, m/m)	DMF (%, m/m)	Range of transparent temperature / °C	Crystallization days after cold temperature storage at (0 ±1) °C/d	Appearance after 14 d storage at 54 °C
10	5	0~70	3	Transparent
13	5	- 5~66	5	Transparent
15	5	- 15~64	14	Transparent
15	3	- 15~57	14	Translucent
15	1	- 15~55	14	Turbidness

2.2 表面活性剂的选择

单用非离子表面活性剂配制的微乳剂对温度比较敏感, 因此多选用离子型的表面活性剂与之

搭配^[2,3]。将阴离子表面活性剂十二烷基苯磺酸钙作为固定组份, 按照非离子型和离子型表面活性剂以质量比 1:1 混用的方法来选择非离子型表

面活性剂品种,在微乳剂体系中的质量分数为20%。结果(见表3)表明,几种配方均能获得微乳液,但稳定性存在很大差异,其中配方1和5除稀释稳定性达不到要求外,其他各项指标均合格。进一步对配方1和5中非离子型和离子型表面活性剂比例进行调整,但制剂稀释稳定性仍达不到合格要求,为此尚需选择第二种非离子型表面活性剂。

经过大量筛选,表3中配方1在添加不同蓖麻油聚氧乙烯醚类表面活性剂(EL型)以后,稀释稳定性得到明显改善,尤其是当1602[#]、EL型表面活性剂与钙盐三者之间的质量比为221、总质量分数为20%时制剂稳定性比较理想,多个配比均达到合格要求(见表4)。而配方5添加几种其他常用非离子型表面活性剂后没有得到合格配方。

Table 3 The effect of nonionic surfactant and calcium dodecylbenzene sulfonate mixture on the stability of hexaconazole 50ME

Fomulation	Nonionic surfactant	HLB value	Range of transparent temperature/℃	Crystallization days after cold temperature storage at (0±1)℃/d	Appearance after 14 d storage at 54℃	Dilution stability time/m in
1	1602 [#]	12.5	0~75	14	Transparent	10
2	1601 [#]	13.1	0~75	4	Translucent	0
3	NP-7	10.0	-8~61	14	Blue	0
4	NP-10	10.8	-6~70	14	Baby blue	10
5	NP-15	11.9	-3~75	14	Transparent	2
6	Tween-20	13.0	20~80	1	Transparent	0
7	Tween-60	11.8	15~75	1	Transparent	0

从表4可见,随着EL型表面活性剂型号的降低,HLB值变小,亲油性增强,透明温度范围向低温区移动,而且低温和稀释稳定的时间都延长。

其中,配方10和11的稀释稳定性都达到了合格要求,最后选择EL-10为第二种非离子型表面活性剂。

Table 4 The effect of EL type surfactant on the stability of hexaconazole 50ME

Fomulation	The type of surfactant	HLB value	Range of transparent temperature/℃	Crystallization days after cold temperature storage at (0±1)℃/d	Appearance after 14 d storage at 54℃	Dilution stability time/m in
8	EL-80	14.3	5~78	4	Transparent	10
9	EL-40	13.2	0~75	8	Transparent	10
10	EL-20	11.7	-1~74	17	Transparent	60
11	EL-10	10.2	-6~70	33	Transparent	180

在表4中配方11的基础上,测定了阴离子表面活性剂钙盐不同质量分数对制剂稳定性的影响,结果见表5。当钙盐质量分数为0时,不能形成微乳剂;随着制剂中钙盐质量分数的增加,制剂的透明温度范围先变宽后变窄,低温稳定的时间先延长后缩短;当钙盐的质量分数大于8%时,制得的微乳液在高温情况下产生黄色絮状沉淀。因此

钙盐的用量以质量分数4%为最佳。

将1602[#]、EL-10和钙盐的比例固定为质量比221,逐渐降低表面活性剂的用量,配制系列5%己唑醇微乳剂,查看制剂稳定性的变化,结果见表6。随着表面活性剂用量的减少,透明温度范围变窄,低温稳定和稀释稳定的时间变短;高温条件下,在表面活性剂质量分数降到14%时制剂变为

Table 5 The effect of ratio of anionic surfactant on stability of hexaconazole 50M E

Fomulation	1602 [#] (%, m /m)	EL -10 (%, m /m)	500 [#] (%, m /m)	HLB value	Range of transparent temperature /℃	Crystallization days after cold temperature storage at (0 ±1) ℃/d	Appearance after 14 d storage at 54℃	D ilution stability tim e/m in
12	10	10	0	10. 7	Turbidness	-	-	-
13	9	9	2	10. 5	- 2~68	25	Transparent	60
14	8	8	4	10. 2	- 6~70	33	Transparent	180
15	7	7	6	9. 9	- 9~75	40	Transparent	15
16	6	6	8	9. 6	- 5~60	27	Yellow floccule	15

Table 6 The effect of different dosage of surfactants on stability of hexaconazole 50M E

Fomulation	Surfactants in fomulations (%, m /m)	Range of transparent temperature /℃	Crystallization days after cold temperature storage at (0 ±1) ℃/d	Appearance after 14 d storage at 54℃	D ilution stability tim e/m in
17	20	- 6~70	33	Transparent	180
18	18	- 4~62	18	Transparent	30
19	16	0~55	10	Transparent	15
20	14	5~40	-	Translucent	15
21	12	Turbidness	-	-	-

半透明,进一步降低用量,则不能形成微乳液。综合考虑各项指标,确定表面活性剂的用量以质量分数 20%为宜。

由此确定己唑醇微乳剂的最终配方 (按质量分数计)为:己唑醇 5%、环己酮 15%、DM F 5%、钙盐 4%、1602[#] 8%、EL -10 8%、水 55%。

2 3 水质对制剂贮存物理和化学稳定性的影响

微乳剂是含水剂型,低温贮存对制剂的物理稳定性影响较大,高温则容易使有效成分分解而影响制剂的化学稳定性,这两项指标因水质不同可能会发生显著改变。本研究中用去离子水、自来水、342和 1 000 m g/L 的硬水均能够配制出均相透明的 5%己唑醇微乳剂。冷贮试验结果表明,除硬度为 1 000 m g/L 的水不合格外,去离子水、自来水和硬度为 342 m g/L 的水配制的样品,外观和稀释稳定性在 0℃ ±1℃贮存 14 d均无明显变化,符合最低贮存要求。测试结果还表明,不同水质配制的制剂热贮 14 d后,分解率也较低,均在 3%以下。

根据冻融试验 (Freeze-thaw study)中冻融次数和冻融后样品物理稳定性的变化,可以检验配方的优劣并预测制剂未来稳定性。将样品封装在安

甌中,置于 - 20℃冰箱中冷冻 1 h后取出,样品结成乳白色的冰块状,室温放置 1 h融化后制剂恢复透明,无晶体析出。再经冷冻 融化循环,如此经过 8次冻融试验,样品均能恢复透明均一状态,流动性和稀释稳定性均无明显变化,进一步验证了配方的可靠性。

2 4 己唑醇微乳剂质量技术指标

根据优选配方配制的合格微乳剂,其己唑醇含量、pH值、自发分散性、稀释稳定性、透明温度范围、冷贮和热贮稳定性见表 7。

Table 7 The specification of the quality of hexaconazole 50M E

Entry	Result
Hexaconazole content(%, m /m)	5. 03
pH	5. 8
Spontaneous dispersing	Up to grade
D ilution stability (200-fold, 0. 5 h)	Up to grade
Range of transparent temperature (℃)	- 6~70
Hot-storage(Decompose rate, %)	2. 1
Cold-storage	Up to grade

3 讨论

研究表明,溶剂对制剂的透明温度范围和低温稳定性影响较为显著。采用极性强的溶剂甲醇、DMF,透明温度范围较宽,但低温稳定性差;相反,采用极性弱的环己酮,透明温度范围虽然窄,却能提高制剂的低温稳定性。所以,微乳剂的溶剂体系多采用混合溶剂,并且体系的极性不能太强。

微乳状液应可以自发形成,不需要机械能,因此表面活性剂的选择是关键,主要应参考其 HLB 值^[3~5]。形成己唑醇微乳液所需表面活性剂体系的 HLB 值范围较宽,10~14 均可。在使用同类型非离子表面活性剂时,表面活性剂的 HLB 值对制剂的透明温度范围和高温物理稳定性有一定影响:HLB 值增大,制剂的透明温度范围向高温区移动,高温稳定性增强;HLB 值减小,制剂的透明温度范围则向低温区移动,高温贮存后制剂颜色发生变化,稳定性变差。综合看来,己唑醇-环己酮-DMF 体系所需的 HLB 值在 10.2 左右较为合适。

农药制剂特别是叶面喷雾用药剂一般均需稀释后使用,所以稀释稳定性也非常重要。本研究中虽然形成己唑醇微乳液并不困难,但要得到稀释稳定时间较长的微乳剂则有较大难度。单一使用几种非离子型表面活性剂得到的微乳剂稀释放

置时间不长就析出晶体,可能与己唑醇在水中溶解度较低以及稀释后表面活性剂与被增溶物质吸附状况发生变化有关。试验结果表明,在相同 HLB 值范围内,使用苯乙基苯酚聚氧乙烯聚氧丙烯醚与蓖麻油聚氧乙烯醚配合制得的微乳剂,其稀释稳定性要高于使用单一品种。至于表面活性剂的配伍规律、微乳液稀释后的变化规律以及维持稀释液稳定的措施尚有待进一步研究。

参考文献:

- [1] WU Xiu-hua(吴秀华). Microemulsion (微乳剂) [A]. LIU Bu-lin(刘步林). The Technique of Pesticide Formulation (农药剂型加工技术) [M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press (化学工业出版社), 1998. 402~403, 408~410.
- [2] Liang W P, Tadros T E. Novel method to prepare O/W microemulsion within a wide temperature range [J]. Acta Physico-chimica Sinica, 2000, 16(6): 538~542.
- [3] Nayayanan S K. Macro- and microemulsion technology and trends [A]. Foy L C, Pritchard W D. Pesticide Formulation and Adjuvant Technology [M]. New York: CRC Press Inc, 1996. 116~165.
- [4] LIANG Wen-ping(梁文平). Science and Fundamental Technique of Emulsion(乳状液科学与技术基础) [M]. Beijing(北京): Science Press(科学出版社), 2001. 211.
- [5] HUANG Qi-liang(黄启良), YUAN Hui-zhu(袁会珠), YANG Dai-bin(杨代斌). 农药微乳剂热力学稳定性微观机制研究 [J]. Scientia Agricultura Sinica (中国农业科学), 2002, 35(12): 1483~1486.

(Ed TANG J)