

◆ 专论与综述 ◆

农药微胶囊性能表征方法研究现状

廖科超¹, 路福绥²

(1. 山东农业大学 植物保护学院, 山东泰安 271018 2. 山东农业大学 化学与材料科学学院, 山东泰安 271018)

摘要:介绍了制备农药微胶囊需要表征的主要性能指标, 以及影响这些指标的因素。系统总结了微胶囊载药量、包封率和缓释性能方面表征方法的研究现状, 对农药微胶囊表征指标的制定有一定的意义。

关键词:微胶囊; 包封率; 载药量; 缓释性能; 研究现状

中图分类号: TQ 450.6 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2017.01.003

Research Status of Characterization Techniques of Pesticide Microcapsules

LIAO Ke-chao¹, LU Fu-sui²

(1. College of Plant Protection, Shandong Agricultural University, Shandong Tai'an 271018, China; 2. College of Chemistry and Material Science, Shandong Agricultural University, Shandong Tai'an 271018, China)

Abstract: The performances and their influencing factors of pesticide microcapsules were introduced in this paper. The research status of preparation methods, the characterization techniques and application on pesticide microcapsules were summarized. The entrapment rate, drug-loading rate and release characteristics were reviewed in detail.

Key words: microcapsule; entrapment rate; drug-loading rate; release characteristic; research status

微胶囊技术是指利用天然或者人工合成的高分子材料形成核—壳结构将农药活性成分包裹在其中, 使其与外界环境隔离的技术。活性成分可以是固体原药颗粒、液体原药液滴, 或固体原药溶解在溶剂中形成的溶液, 以及分散在油相中形成的油悬浮体系。从使用角度来说, 将农药制备成微胶囊具有3个方面的作用: 1) 缓释、控释作用。缓释能够延长农药的持效期, 减少农药的施用频率和剂量, 从而提高农药的利用率, 降低对环境的压力; 控释是根据病虫害草害的发病周期调节囊壁的厚度或者破囊方式, 使其在发病初期就能达到最大释放量, 从而实现最优的防治效果。2) 提高了农药的稳定性。有些农药原药容易受到外界环境的影响而失去生物活性, 将其微胶囊化之后, 可以抑制外界环境如光、水、空气、土壤微生物等对其的不利影响, 还可以降低农药的挥发、流失速率, 从而提高农药的稳定性。3) 可以降低农药的毒性, 提高使用安全性。将农药加工成微胶囊制剂之后, 能够降低其急性毒

性, 从而减少对人畜的刺激、对有益生物的毒性和对环境的污染。

1 主要的微胶囊制备方法

目前工业上一般使用原位聚合法、界面聚合法和复凝法制备农药微胶囊。原位聚合法的原理是将囊材溶解在连续相中, 通过改变条件使成囊材料沉积在两相界面上。原位聚合法常用的壁材有脲醛树脂和密胺树脂, 制备的微胶囊具有较好的刚性和韧性, 能够很好地将原药包裹在微胶囊内。该方法除了能够包覆液体原药, 溶解在溶剂中的固体原药之外, 还可包覆固体颗粒。界面聚合法的成膜反应发生在互不相溶的油水两相界面上, 将成膜反应所需要的油性高分子单体和原药一起溶解在有机溶剂中, 向此有机相中加入乳化剂和水, 剪切乳化形成水包油乳液, 再加入水溶性的高分子单体。两单体在药物颗粒的两相界面发生缩聚反应, 形成包覆活性成分的聚合物薄膜。该方法可以制备液体原

收稿日期: 2016-07-09; 修回日期: 2016-08-14

作者简介: 廖科超(1988—), 男, 山东省滕州市人, 博士研究生。研究方向: 农药剂型加工与应用。E-mail: liaokechao@163.com

药和溶解在溶剂中的固体原药微胶囊。复凝法就是将囊芯物分散在囊壁材料水溶液中,在适当的条件下使带相反电荷的高分子材料在原药颗粒表面形成静电吸附。此法操作简单,适用于难溶药物的微胶囊化。

除了上述3种常用的微胶囊制备技术外,近年来一些新的微胶囊制备技术也逐步引入农药微胶囊的制备中。宋思思等^[1]选用溶液共混法制备可降解的壁材(聚碳酸亚丙酯-聚乙二醇共混物),以噻虫嗪和高效氯氟菊酯为芯材,采用溶剂挥发法制备了双组分农药微胶囊。周斌等^[2]根据静电吸附原理,使用层层自组装技术将带有相反电荷的壳聚糖和木质素磺酸钠逐层吸附在阿维菌素原药颗粒表面,制备了不同包覆层数的阿维菌素微胶囊。

2 微胶囊表征性能和研究现状

2.1 外观和囊壁厚度

微胶囊外观是最基本、最直接的微胶囊性能表征。其外观主要包括微胶囊的外观形态和粒径大小,其中外观形态可以通过生物显微镜或者扫描电镜直接观察。囊芯物状态不同,制备的微胶囊外形也会有差别。包裹的是固体颗粒,制备出来的微胶囊是原药颗粒原有的外观,包裹的是溶液或者油

悬浮剂,制备的微胶囊是球形固体颗粒。合格的微胶囊应该能够均匀分散,不会出现粘连或者破囊现象。微胶囊的粒径对微胶囊性能的影响也比较大,粒径越大,载药量就会越大,相应的比表面积越小,释放速率也会明显减小。使用激光粒度分析仪可以测定微胶囊的粒径分布和平均粒径,一般来说,微胶囊的粒径分布属于正态分布,平均粒径在2~5 μm。

微胶囊的囊壁厚度对缓释性能起决定性的作用,微胶囊的囊壁非常薄,一般要小于0.1 μm。测量微胶囊囊壁厚度的方法比较多。马涛等^[3]采用徒手切片法,用扫描电镜拍摄照片并计算其囊壁厚度。经测定,所制微胶囊囊壁厚度为7~9 nm。廖科超等^[4]使用层层自组装技术制备了丁虫腈微胶囊,制备过程中测定了不同组装层数微胶囊的平均粒径。丁虫腈原药颗粒的平均粒径为11.02 μm,随着组装层数的增加,平均粒径逐渐增大,包覆12层膜后的微胶囊平均粒径达到14.56 μm,每层膜的厚度大约为0.3 μm。

2.2 载药量、包封率研究现状

载药量是微胶囊中被包覆原药的质量占整个微胶囊的百分率。理论上来说,微胶囊的载药量计算公式如式(1)。

$$\text{理论载药量}/\% = \frac{\text{微胶囊中原药质量}}{\text{原药质量} + \text{壁材质量} + \text{溶剂质量} + \text{添加物质量}} \times 100 \quad (1)$$

但是在实际检测中,为了简化计算过程,通常根据微胶囊的定义使用公式(2)计算。

$$\text{实际载药量}/\% = \frac{\text{干样微胶囊中原药质量}}{\text{微胶囊干样质量}} \times 100 \quad (2)$$

操作过程中测定方法不同,得到的结果也会有很大差异。肖俊俊等^[5-7]在检测各自制备的微胶囊载药量过程中,直接将微胶囊干样分散在溶剂中超声破囊,通过液相或者紫外色谱测算出微胶囊干样中原药的质量。使用该方法计算忽略了没有被壁材包裹在囊芯内,而是游离在微胶囊外的原药,该方法测得的数值更确切的应该叫做微胶囊中原药有效成分含量。马涛等^[3,8-9]测定微胶囊载药量过程中,在破囊之前先用溶剂淋洗微胶囊,直到将微胶囊外没有被包覆的原药冲洗干净之后再干燥作为微胶囊干样,之后再破囊检测微胶囊中原药的含量,使用这

种方法测算微胶囊载药量更加准确。

包封率(包覆率)是微胶囊性能的另一个重要指标,指被包覆的有效成分质量占原始有效成分质量的百分率。包封率有多种不同的测定方法,方法不同,计算结果也有显著差异。肖俊俊等^[5]直接根据微胶囊的载药量计算出包封率,公式如式(3)。

$$\text{包封率}/\% = \frac{\text{干样微胶囊质量} \times \text{载药量}}{\text{投入原药质量}} \quad (3)$$

该方法不需要复杂的测量,通过载药量就可以计算出相应的包封率。但是该方法有一定的缺陷:1)使用载药量直接计算包封率得到的误差可能会被放大;2)在微胶囊制剂中会有部分原药没有被包覆,本方法未考察以游离态存在于微胶囊外部的原药。

董瑜等^[7]在测定其制备的微胶囊包封率时,使用公式(4)。

$$\text{包封率}/\% = \frac{\text{有效成分总投入量} - \text{囊外有效成分质量}}{\text{有效成分总投入量}} \times 100 \quad (4)$$

使用该公式计算的前提条件是在微胶囊制备

过程中不会出现原药的损耗,也就是说有效成分总

投入量=囊外有效成分质量+囊内有效成分质量。如果制备过程中出现原药损耗,该公式计算的结果就会不准确。

李北兴、袁青梅等^[8-9]充分考虑到制备的微胶囊中可能会存在未被包覆的原药,故先将微胶囊用溶剂洗涤,之后再破囊测定微胶囊中有效成分的含量。该测定方法完全遵循了包封率的定义,具体的计算公式如式(5)。

$$\text{包封率}/\% = \left(1 - \frac{\text{囊外有效成分质量}}{\text{囊外有效成分质量} + \text{囊内有效成分质量}}\right) \times 100 \quad (6)$$

2.3 缓释性能研究现状

2.3.1 影响微胶囊缓释性能的因素

微胶囊中活性成分的释放通过2种机制实现:

1)通过囊壁上的微孔扩散渗透,它依赖的是微胶囊内外的浓度梯度,内部蒸气压、渗透压等,这对于微胶囊来说是最本质的释放;2)微胶囊破裂导致活性成分瞬间释放,这种现象可能是由囊壁材料的生物降解或者光解造成,也可能受害虫或者鼠类的咀嚼和践踏而造成瞬间释放。

微胶囊囊芯物的释放速率受到多种因素的影响,可以分为内部因素和外部因素。内部因素包括:1)微胶囊粒径。当壁材和囊壁厚度相同的条件下,微胶囊的粒径越小,比表面积越大,囊芯物的释放速率越大。2)囊壁厚度。当使用的壁材相同时,微胶囊的囊壁越厚,囊芯物向外扩散的路径越长,释放速率越小。3)囊芯物的特性。囊芯物的相对分子质量和极性的不同会影响其在囊壁中的扩散系数,进而影响释放速率。4)囊壁的理化性质。不同材料制备的囊壁具有不同的理化性质。例如,脲醛树脂制备的微胶囊囊壁有许多孔洞,药物的释放速率较快。采用界面聚合法制备的囊壁是一层均匀致密的薄膜,空隙较小,释放速率较脲醛树脂微胶囊小。

除了微胶囊自身的因素外,微胶囊所在的缓释条件对释放速率也有一定的影响。

缓释介质中溶剂的比例。通常使用溶剂和水混合作为缓释介质,缓释介质中溶剂的比例越大,原药的溶解度越大,释放过程中微胶囊内外的浓度梯度差就会越大,这样就会导致微胶囊的释放速率明显提高。

释放环境的温度。微胶囊制剂会在不同的温度条件下使用,温度的不同对微胶囊的释放速率也有一定的影响。升高温度能显著提高原药穿透囊壁的速率,主要原因是随着温度的升高,囊壁材料以及

$$\text{包封率}/\% = \frac{\text{洗涤后微胶囊中有效成分质量}}{\text{有效成分实际投入量}} \times 100 \quad (5)$$

马涛等^[3]使用如下公式(6)计算所制备微胶囊的包封率,该方法和董瑜等^[5]使用的方法相似,但前提条件是微胶囊制备过程中不会出现原药的损耗。如果制备过程中有损耗,那么计算出来的将不是包封率,而是微胶囊制剂中被包裹的原药占所含原药的百分率。

原药活性成分的分子运动都会加剧,且囊壁孔隙变大,同时温度的升高也会增加缓释介质对原药的溶解度。

释放条件中盐离子浓度。施药过程中土壤的盐离子浓度不可忽视,盐离子能够阻碍微胶囊的释放。从2个方面解释:1)当缓释介质中盐离子浓度过高时,囊壁会收缩变得更加牢固,囊壁上孔隙变小,而且能够降低比表面积,导致原药渗透速率减缓,不利于药物的释放。2)随着盐离子浓度的增加,缓释介质的渗透压也会相应增加,也有可能导导致原药的释放速率降低。

释放条件的pH值。如果将微胶囊制剂作为土壤处理剂使用,土壤的酸碱性对微胶囊缓释性能可能会有一定的影响,强酸性土壤的pH值在5左右,强碱性土壤的pH值在9左右。在不同pH值下微胶囊缓释性能发生变化的原因有:1)当缓释介质的pH值发生改变后,微胶囊的囊壁受到了破坏;2)不同pH值的缓释介质对原药溶解性有明显差异。

2.3.2 微胶囊缓释性能测定方法的研究现状

关于农药微胶囊释放速率的测定没有严格、统一的标准,现阶段一般是借鉴医药微胶囊或者其他方面的资料,根据实际情况选择合适的测定方法。目前使用较为普遍的测定方法有静态释放法和动态释放法。

静态释放法是将微胶囊置于缓释介质中,每隔一段时间取样分析缓释介质中原药含量的变化情况。根据测定过程中处理方法不同又分为培养法、透析袋法和土壤包埋法等。

培养法就是将微胶囊直接置于缓释介质中,每隔一段时间取上层清液进行测定,同时补足缓释溶液。李佳等^[10]采用该方法测定了制备的吡虫啉微胶囊的缓释性能。而章彬等^[11]在每次取样之前都将缓释体系离心处理,虽然这种方法能够避免取出的待

测液中含有微胶囊,但是反复离心可能对缓释体系具有一定的破坏,影响测定结果。为了解决这个问题,常选择使用透析袋法来测定缓释速率。袁青梅等^[9]取一定量微胶囊制剂放置于自制的滤布小袋中,扎口,密闭,将小袋悬挂浸没在盛有释放介质的锥形瓶中,间隔一定的时间吸取溶出液5 mL,并补充同温等体积的释放介质,用紫外分光光度法测定溶出液中原药的浓度,以此来确定微胶囊原药的释放量。但是透析袋可能会阻止有效成分扩散,为了避免破坏缓释体系,田可^[12]提出了使用荧光分光光度计作为检测手段,通过测定荧光强度随着时间的变化来研究微胶囊的缓释性能。傅桂华等^[13]提出了一种反向思维方法,称取多份微胶囊样品于缓释介质中,分别放置不同时间后,取出样品,抽滤,将固体物用丙酮浸泡后测定有效成分的含量,根据其含量变化可得释放速度曲线。由于多数缓释剂施用于土壤,在介质中的模拟释放与实际应用环境差异太大,不能完全反映缓释剂的实际释放情况。刘彦良^[14]采用土壤包埋法来测定缓释剂的释放,把缓释剂装入网袋中,然后包埋于适宜的土壤下,定时取出网袋,测定缓释剂的载药量,根据载药量的降低计算不同时间释放出的药量和释放速度。

动态释放主要包括淋溶法,将微胶囊装载到柱子中,用洗脱液以一定流速进行洗脱,定时取样分析有效成分的释放量。赵德等^[15]测定所制备毒死蜱微胶囊的缓释性能时,在层析柱自下而上依次加入少量脱脂棉、2 g无水硫酸钠和晾干的微胶囊粉末,在保持外界环境条件不变的情况下,每隔1 d用定量苯淋洗,气相色谱法测定淋洗液中毒死蜱含量,绘制出微胶囊的缓释曲线。

2.3.3 缓释介质选取的研究现状

董瑜等^[7]在测定甲霜灵微胶囊缓释性能时使用的缓释介质是纯水,这是因为甲霜灵在水中的溶解度为8.4 g/L,微胶囊释放出来的有效成分能够完全溶解在水中。而对于噻唑磷等难溶于水的有效成分,通常使用乙醇+水溶液作为缓释介质,这样做的目的是为了提高原药在缓释介质中的溶解性。Partridge等^[16]认为微胶囊中有效成分的含量需低于该有效成分在相应溶剂中最大溶解量的1/3,当缓释介质中有机溶剂占比增加,缓释速率也会相应加快。也就是说,相同的微胶囊制剂使用不同的缓释介质,或者不同的微胶囊制剂产品使用相同的缓释介质测定的缓释速率基本无可比性。为了更好地模拟微胶囊在虫体内的释放,廖科超等^[4]使用pH值

为7.4,体积比为1:1的乙醇+磷酸缓冲液作为缓释介质。

2.3.4 缓释速率方程的研究现状

释药动力学借助数学模型分析方法来研究药物的释放过程,已作为重要的研究工具应用在医药学科领域及其他相关学科。近年来,不少学者借助这一手段来研究农药微胶囊的释放过程,通过该方法对药物的释放特点进行研究,从而改变微胶囊制备条件,实现定时、定量释放。关于药物释放动力学方程的数学模型有10多种,其中较为常见的有零级释放动力学方程、一级释放动力学方程、Higuchi模型和Ritger-pappas模型。

陆静等^[17]在研究其制备的高效氯氟氰菊酯微胶囊的缓释性能时,使用上述4种方程模拟了其释放曲线,发现零级释放动力学方程和一级释放动力学方程模拟的效果较好。为了更加准确地模拟释放情况,将缓释曲线进行了分段模拟,在前6 h使用零级释放动力学方程模拟,6 h之后使用一级释放动力学方程模拟。结果发现,两者相关系数都在0.99以上,说明模拟效果非常好。作者认为,通过具体的数字对所制微胶囊的释放过程进行描述,能够对其药理特性有更加细致的了解,不仅对微胶囊的研制有理论指导意义,而且也有一定的实际应用价值。

在多数情况下,药物从微胶囊中释放符合Fick定律,其动力学方程可以使用Higuchi及其改进模型来描述,但当初始囊芯内药物含量大于药物溶解度时,结果和Higuchi模型可能会有差别,此时的药物释放具有溶出控制的特点^[18]。Ritger等^[19]提出,药物的释放属于溶出和扩散共同控制的过程,为此引入简单的半经验指数方程,也就是Ritger-pappas模型。

$$\frac{M_t}{M_1} = K I t^n$$

其中, n 为扩散系数。根据 n 值可以判断微胶囊的释放机理。对于固体微胶囊来说, $n=0.45$ 时,为Fick扩散; $n=0.89$ 时,为溶出控制; n 介于两者之间时,微胶囊为Non-Fickian扩散,也就是Fick扩散和溶出机理的偶合。周斌等^[20]使用Ritger-pappas模型模拟了其制备的阿维菌素微胶囊的缓释动力曲线, $n=0.625$,属于Non-Fickian扩散机理,也就是无规释放。

3 结论

由于微胶囊制剂具有安全、环保、使用方便等显著的优点,为农药剂型发展的方向,特别是在地下害虫的防治和芽前除草方面。关于农药微胶囊的

制备方法有了很大的发展,已采用原位聚合法、界面聚合法、复合凝聚法、单凝聚法等方法制备得到性能优良的微胶囊制剂,而且一些新的制备技术也逐渐被应用在农药微胶囊制备中,例如层层自组装技术、溶剂挥发法等。本文综合分析了近年来在微胶囊表征方面的研究现状,比较了不同方法的差异性和优缺点。由于微胶囊现在尚无配套的国家标准来对其进行评价,而且囊芯物和壁材种类不同,表征的指标也有明显的差异。现在流行的指标测定方法大多是照搬或者借鉴医药微胶囊指标的测定,尤其是在缓释性能测试方面,医药微胶囊在缓释介质中的缓释测定是模拟在人体胃部和肠道的释放行为。而农药一般是在水溶液或土壤中释放,整个释放环境完全不同,这就需要根据农药微胶囊制备和使用的实际情况制定配套的检测方法和指标。

参考文献

- [1] 宋思思,夏娇,王宁,等. 噻虫嗪-高效氯氟菊酯复配农药微胶囊的制备与性能[J]. 农药, 2016, 55 (1): 22-25.
- [2] 周斌. 层层自组制备载药壳聚糖-木质素磺酸钠微胶囊及其释药行为[D]. 北京: 北京化工大学, 2008.
- [3] 马涛,袁会珠,闫晓静,等. 10%噻唑磷微囊的研制及其对番茄根结线虫的防治效果[J]. 农药, 2016, 55 (4): 256-260.
- [4] 廖科超,路福强,刘村平,等. 丁烯氟虫腈缓释微胶囊的制备及其性能[J]. 应用化学, 2014, 31 (9): 1037-1043.
- [5] 肖俊俊,卢向阳,巨修练,等. 层层组装那他霉素微胶囊释放速率对抗光解的影响[J]. 农药, 2014, 53 (12): 888-891.
- [6] 李静,范腾飞,冯建国,等. 阿维菌素微胶囊悬浮剂的制备及释放行为研究[J]. 现代农药, 2013, 12 (1): 20-25.
- [7] 董瑜,田华,冯超,等. 15%甲霜灵微胶囊缓释剂制备及对烟草黑胫病的防治效果[J]. 植物保护学报, 2015, 42 (3): 396-403.
- [8] 李北兴,王凯,张大侠,等. 高含量二甲戊灵微胶囊悬浮剂物理稳定性的影响因素及优化[J]. 农药学报, 2013, 15 (6): 692-698.
- [9] 袁青梅,杨红卫,张发广,等. 原位聚合法制备鱼藤酮微胶囊[J]. 应用化学, 2006, 23 (4): 382-385.
- [10] 李佳,余丹,林煌丁,等. 缓释型农药的制备与性能研究[J]. 化学与黏合, 2015, 37 (1): 43-45.
- [11] 章彬,林钰婷,任璐,等. 改性 β -环糊精为载体的七氟菊酯微胶囊的制备及性能测试[J]. 农药, 2014, 53 (5): 328-330.
- [12] 田可. 苯甲酰胺类农药微胶囊的制备及其性能研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2010.
- [13] 傅桂华,钟滨,陈建宇,等. 界面聚合法制备农药微胶囊剂的研究[J]. 农药, 2005, 44 (2): 66-68.
- [14] 刘彦良. 二甲戊灵微胶囊的制备及其释放动力学研究[D]. 山东泰安: 山东农业大学, 2006.
- [15] 赵德,韩志任,杜有辰,等. 毒死蜱微胶囊化及释放性能表征[J]. 中国农业科学, 2007, 40 (12): 2753-2758.
- [16] Partridge C A, Blumenstock F A, Malik A B. Pulmonary Microvascular Endothelial Cells Constitutively Release Xanthine Oxidase [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 1992, 294 (1): 184-187.
- [17] 陆静. 高效氯氟菊酯微胶囊悬浮剂的研制及释放机理研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2013.
- [18] 李凌冰,张娜. 药物从多孔骨架聚合物系统中Non-Fickian扩散的动力学模型[J]. 山东大学学报: 理学版, 2003, 38 (3): 61-65.
- [19] Ritger P L, Peppas N A. A Simple Equation for Description of Solute Release I. Fickian and Non-fickian Release from Non-swelling Devices in the Form of Slabs, Spheres, Cylinders or Discs [J]. Journal of Controlled Release, 1987, 5 (1): 23-36.
- [20] 周斌,赵静. 层层自组制备阿维菌素微胶囊及其释药行为[J]. 精细化工, 2008, 25 (7): 625-627. (责任编辑:顾林玲)

甲基磺隆钠盐和噻菌灵将获欧盟续展登记

欧盟委员会将批准除草剂甲基磺隆钠盐、杀菌剂噻菌灵的续展登记,除草剂利谷隆已确定不在欧盟续展登记。2016年12月,欧盟成员国对此项提议进行了投票表决,但该登记决定需要发布在欧盟官方公报上方能正式生效。

续展登记将于2017年4月1日起正式生效,2017年10月到期的甲基磺隆钠盐原登记以及2017年7月到期的噻菌灵原登记则被新续展登记替代。2003年,拜耳作物科学有限公司的甲基磺隆钠盐作为新有效成分在欧盟登记。2001年,噻菌灵在欧盟获得重新登记。

2003年,利谷隆在欧盟获得重新登记。此次,利谷隆未获续展登记的主要原因有:其操作者可接受暴露水平(AEOL)对儿童和手持喷雾施药者来说超标;对鸟类、野生哺乳动物、非靶标节肢动物以及土壤微生物具有高风险;利谷隆繁殖毒性等级为1B,致癌毒性等级为2,且已有科学依据证明该有效成分具有干扰内分泌功能,对人体造成不利影响。欧盟委员会指出,利谷隆现有登记将于2017年7月31日到期,但欧盟委员会有可能将登记有效期提前,尽早淘汰该有效成分。

(顾林玲编译)