

◆ 加工与分析 ◆

5%己唑醇微乳剂配方的研究开发

李芸艺¹, 陈旺¹, 陈麒丞¹, 陈志洋¹, 秦敦忠², 杨文超^{1*}, 冯建国^{1*}

(1.扬州大学园艺与植物保护学院, 江苏扬州 225009; 2. 江苏擎宇化工科技有限公司, 江苏仪征 211400)

摘要:针对己唑醇现有微乳剂配方中乳化剂种类多、用量大易导致成本高、环境污染等问题, 研究开发了乳化剂种类少、用量小的5%己唑醇微乳剂。通过外观变化情况筛选乳化剂种类和用量, 对微乳剂的质量指标、应用性能进行表征。结果表明, 5%己唑醇微乳剂较佳配方为5%己唑醇原药; 18%溶剂(*N,N*-二甲基甲酰胺: 环己酮=1: 8); 15%乳化剂(EL-40: 农乳500#=5: 1), 水补足余量。制备的5%己唑醇微乳剂对水稻纹枯病菌的抑制活性优于市售的10%己唑醇乳油, 与10%己唑醇微乳剂抑制效果相当。该研究获得了配方组成简单, 乳化剂用量低, 性能优异的己唑醇微乳剂, 对农药微乳剂配方开发具有借鉴作用。

关键词:己唑醇; 微乳剂; 乳化剂用量; 配方筛选; 生物活性

中图分类号: TQ 450.6⁺² 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2020.04.013

Development of 5% Hexaconazole Microemulsion

LI Yunyi¹, CHEN Wang¹, CHEN Qicheng¹, CHEN Zhiyang¹, QIN Dunzhong², YANG Wenchao^{1*}, FENG Jianguo^{1*}

School of Horticulture and plant protection, Yangzhou University, Jiangsu Yangzhou 225009, China; 2. Jiangsu Sinvochem S&T Co., Ltd., Jiangsu Yizheng 211400, China)

Abstract: Diversified types and high dosage of emulsifiers is easy to cause high cost and environmental pollution. It is urgent to develop 5% hexaconazole microemulsion with fewer type and lower dosage of emulsifier. The type and dosage of emulsifier were screened by observing appearance change, and the quality indicators and application performances of the microemulsion were characterized. The optimal formula of 5% hexaconazole microemulsion was 5% hexaconazole, 18% solvent (*N,N*-dimethylformamide: cyclohexanone = 1: 8), 15% emulsifier (EL-40: 500# = 5: 1), and water made up to 100%. The results showed that the prepared 5% hexaconazole microemulsion had better inhibitory activity against *Magnaporthe oryzae* than 10% hexaconazole emulsifiable concentrate, which was equivalent to commercial 10% hexaconazole microemulsion. This study obtained hexaconazole microemulsion with better performance, relatively simple composition, and fewer emulsifier dosage. It can provide reference for developing pesticide microemulsion formula.

Key words: hexaconazole; microemulsion; emulsifier dosage; formula screening; biological activity

己唑醇是三唑类杀菌剂的重要品种, 属于甾醇脱甲基化抑制剂, 对担子菌和子囊菌引起的病害具有保护和治疗作用^[1]。己唑醇在国内登记用于防治水稻纹枯病 (*Rhizoctonia solani*)、小麦白粉病 (*Blumeria graminis* f. sp. *tritici*)、苹果斑点落叶病 (*Alternaria mali* Roberts) 和梨黑心病 (*Venturia*

nashicola) 等, 市场发展前景好。目前, 己唑醇的主要加工剂型是乳油和悬浮剂^[2]。然而, 乳油使用大量的芳烃类溶剂, 不仅严重危害人畜健康, 而且容易造成环境污染^[3]; 悬浮剂属于粗分散体系, 配方组成复杂, 贮存过程中容易出现析水、沉淀、膏化和奥氏熟化等不稳定现象^[4]。

收稿日期: 2020-02-24

基金项目: 江苏省基础研究计划(自然科学基金)——青年基金(BK20170489); 江苏省大学生创新创业训练计划(201811117012Z)

作者简介: 李芸艺(1998—), 女, 广西南宁人, 本科, 农药剂型加工与应用专业。E-mail: 1301155800@qq.com

通信作者: 杨文超(1987—), 男, 安徽蚌埠人, 博士, 讲师, 主要从事农药合成技术研究。E-mail: wenchaoyn@126.com

共同通信作者: 冯建国(1983—), 男, 山西大同人, 博士, 讲师, 主要从事农药剂型加工与应用研究。E-mail: jgfeng@yzu.edu.cn

微乳剂是由两种互不相溶的液体自发形成的热力学稳定、外观透明且各项同性的分散体系,具有物理稳定性好、货架寿命长、扩散渗透能力强、生物活性高等特点^[5-7]。早期也有研究者成功研制了己唑醇微乳剂,然而,该配方使用了3种乳化剂,配方组成相对复杂,且乳化剂用量高达20%,这既增加了配方的生产成本,又增加了表面活性剂对环境污染的风险^[8-10]。笔者对溶剂和乳化剂进行系统筛选,目的是获得配方组成简单、乳化剂使用量低的己唑醇微乳剂,同时验证该微乳剂的生物活性。

1 材料和方法

1.1 实验材料和仪器

材料:95%己唑醇原药,江苏剑牌农化股份有限公司;乳化剂:烷基酚聚氧乙烯醚类NP-7、苯乙基苯酚聚氧乙烯醚(农乳600#)、苯乙基苯酚聚氧乙烯醚磷酸酯(Rs)、蓖麻油聚氧乙烯醚(EL-10、EL-20、EL-40、EL-360、EL-801)、十二烷基苯磺酸钙(农乳500#),江苏省海安石油化工厂;溶剂:S-150、S-200,江苏华伦化工有限公司;油酸甲酯、脂肪酸甲酯,苏州丰倍生物科技有限公司;环己酮,国药集团化学试剂有限公司;助溶剂:*N-N*-二甲基甲酰胺(DMF),国药集团化学试剂有限公司;对照药剂:10%己唑醇乳油,连云港立本作物科技有限公司;10%己唑醇微乳剂,海南博士威农用化学有限公司;其他:去离子水、5%己唑醇微乳剂,自制;水稻纹枯病菌,扬州大学园艺与植物保护学院植物病理实验室提供。

仪器:BS210S型电子天平,德国赛多利斯公司;85-2A型双数显磁力搅拌器,江苏金怡仪器科技有限公司;ZEN3690型Malvern激光粒度仪,英国马尔文仪器有限公司;Turbiscan Lab分散稳定性分析仪,法国Formulation公司。

1.2 制备方法

室温下将原药与一定质量的助溶剂混合,超声溶解后得到澄清透明溶液,加入溶剂和乳化剂混合均匀,最后边搅拌边加入去离子水得到微乳剂。

1.3 物理性能测试

1.3.1 乳液稳定性

参照GB/T 1601—2001《农药乳液稳定性测定方法》,取自制微乳剂逐滴加入到标准硬水中稀释100倍,液滴分散快速不聚集,分散后保持无色透明,在30℃水浴1 h后应无油无沉淀。

1.3.2 pH值测定

参照GB/T 1601—1993《农药pH的测定方法》,称取1 g自制微乳剂于250 mL烧杯中,加入100 mL去离子水剧烈搅拌1 min,静置1 min。将洁净的pH电极插入稀释液,测定pH值。测定3次取其平均值。

1.3.3 透明温度范围

取10 mL自制微乳剂于25 mL试管中,在低温浴中逐渐降温至出现浑浊或冻结为止,此转折温度点为透明温度下限 T_1 ,再将试管置于水浴中,以2℃/min速度进行加热,记录出现混浊时的温度,作为透明温度上限 T_2 ,透明温度范围为 $T_1 \sim T_2$ 。

1.3.4 热贮、冷贮稳定性测定

将自制微乳剂分别在 (54 ± 2) ℃下保存14 d和 (0 ± 2) ℃下保存7 d后测试各项指标。

1.3.5 稀释稳定性测定

将自制微乳剂和对照药剂分别稀释至一定倍液,置于Turbiscan Lab多重光散射仪中进行测量,每10 min扫描1次,共扫描12 h,最后通过稳定性指数TSI值比较样品的稀释稳定性^[11]。

1.3.6 表面张力测定

将自制微乳剂和对照药剂分别稀释一定倍数,使用吊片法在室温下测定其表面张力。

1.4 生物活性测定

将水稻纹枯病菌接入PDA平板中放置培养箱中活化2 d后待用,具体试验方法和毒力评价方法参照NY/T 1156.2—2006《农药室内生物测定试验准则》^[12]。

2 结果与分析

2.1 微乳剂制备

2.1.1 溶剂筛选

为比较不同溶剂对己唑醇原药的溶解度,称取0.1 g原药后逐滴加入溶剂进行测定。试验结果(表1)表明,己唑醇原药在油酸甲酯和脂肪酸甲酯中溶解性差,在S-150和S-200中溶解度较小,在环己酮中的溶解度最大,故选用环己酮作为溶剂。为了减少环己酮用量,添加一定量DMF作为助溶剂。

表1 己唑醇溶解度测定结果

溶剂	溶解度/(g·mL ⁻¹)
环己酮	0.2
S-150	0.04
S-200	0.02
油酸甲酯	完全不溶
脂肪酸甲酯	完全不溶

2.1.2 乳化剂筛选

乳化剂是微乳剂的重要组成部分,在微乳剂形成与稳定过程中起到关键作用。乳化剂分子通常由亲水和亲油基团构成,在水溶液中组装成形态各异的胶束,从而将憎水性物质增溶到水介质中^[13]。首先将配方中乳化剂用量设为20%,与溶有原药的助溶剂和溶剂充分混匀,加水补足余量,观察所得溶液是否澄清透明,同时进行热贮与冷贮稳定性测定,分别记录热贮14 d和冷贮7 d后的试验结果(表2)。

表2 乳化剂种类初筛结果

乳化剂	初始外观	热贮后外观	冷贮后外观	透明温度上限
Rs	澄清透明	澄清透明	澄清透明	60℃
农乳600#	澄清透明	澄清透明	澄清透明	45℃
NP-7	白色混浊			
EL-10	白色混浊			
EL-20	白色混浊			
EL-40	澄清透明	澄清透明	澄清透明	65℃
EL-360	澄清透明	澄清透明	澄清透明	65℃
EL-801	白色混浊			

从表2可以看出,使用乳化剂农乳600#、EL-40

和EL-360制备的己唑醇微乳剂均能形成澄清透明溶液。而在透明温度范围测试中,EL-40和EL-360的透明温度上限更高,故选用EL-40和EL-360作为本配方的备选乳化剂。

将备选乳化剂EL-40和EL-360设置18%、15%和12%等3个用量作为梯度,分别进行常温、热贮和冷贮稳定性测定(表3)。从表3可以看出,乳化剂用量相同时,EL-40制备的微乳剂的性能优于EL-360,故选用EL-40作为本配方的乳化剂。

表3 乳化剂筛选结果

乳化剂种类	乳化剂含量	编号	常温时外观	热贮后外观	冷贮后外观
EL-360	18%	1	澄清透明	呈微白色半透明状	7 d析出晶体
	15%	2	澄清透明	呈微白色半透明状	7 d析出晶体
	12%	3	白色混浊		
EL-40	18%	4	澄清透明	澄清透明	澄清透明
	15%	5	白色混浊		
	12%	6	白色混浊		

为进一步优化配方,减少乳化剂用量,降低生产成本,添加农乳500#与EL-40复配(表4)。

表4 乳化剂复配筛选结果

乳化剂种类	乳化剂含量	编号	常温时外观	热贮后外观	冷贮后外观
EL-40:500#	18%(5:1)	7	澄清透明	呈微黄色半透明状	澄清透明
	18%(3:1)	8	澄清透明	白色混浊	澄清透明
	15%(5:1)	9	澄清透明	呈微白色半透明状	澄清透明
	15%(3:1)	10	澄清透明	白色混浊	澄清透明
	12%(5:1)	11	白色混浊		
	12%(3:1)	12	白色混浊		

从表4可以看出,配方7和配方9制备的微乳剂性能较优,配方9的乳化剂用量最少,故选用EL-40:500#为5:1作为本配方的复配乳化剂,乳化剂总用量为15%。与单一乳化剂相比,非离子型乳化剂和阴离子型乳化剂复配不仅能够形成致密的胶束,提高增溶量,而且可以减少乳化剂用量,降低生产成本^[14-16]。此外,阴离子型乳化剂分子有助于提高体系的浊点,在较高温度下获得透明的微乳剂^[17-18]。

2.1.3 微乳剂的质量指标测定

通过溶剂和乳化剂的筛选,获得了5%己唑醇微乳剂的优化配方,即5%己唑醇,2%DMF,16%环己酮,15%乳化剂(EL-40:农乳500#=5:1),去离子水补足100%。进一步对其质量指标进行测试,各项指标均合格,具体结果见表5。

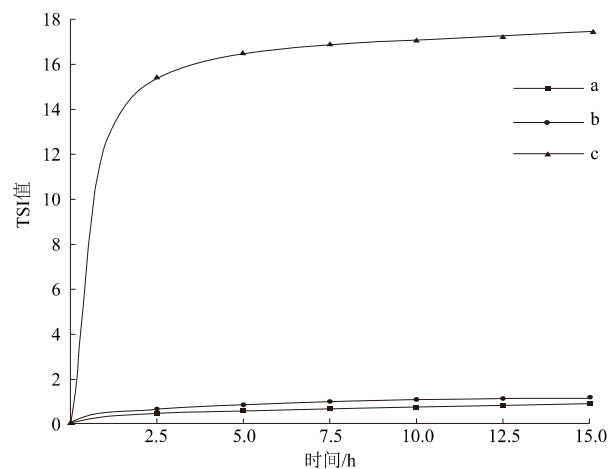
2.2 微乳剂相关应用性能测定

为进一步明确配方9制备的微乳剂的相关应用

性能,对其进行稀释稳定性测定,并将市售的10%己唑醇乳油和10%己唑醇微乳剂作为对照。TSI值是由分散稳定性分析仪的透射光和背散射光的信号计算所得,该值反映了测试样品的稳定性情况,TSI值越高,被测样品稳定性越差^[11]。本研究中分别对乳油200倍稀释液和微乳剂100倍液稀释进行稳定性测定,TSI值测定结果见图1。

表5 5%己唑醇微乳剂性能指标测定结果

项目	测定方法	测定结果
外观	目测	淡黄色半透明液体,无可见悬浮物及沉淀
分散情况	GB/T 1601—2001	快速分散外观透明
乳液稳定性	GB/T 1601—2001	无油无沉淀
透明温度范围/℃	GB/T 1936—2001	-14~60
pH值	GB/T 1601—2001	6.07
低温稳定性	GB/T 1936—2001	合格
高温稳定性	GB/T 1936—2001	合格



5%己唑醇微乳剂(试验药剂) 100倍液(a); 10%己唑醇微乳剂(对照药剂) 100倍液(b); 10%己唑醇乳油(对照药剂) 200倍液(c)

图 1 低稀释倍数下样品 TSI 值随扫描时间的变化

从图1可以看出,随着时间增加,自制微乳剂和对照药剂中10%己唑醇微乳剂稀释液的TSI随时间变化不大,且前者的TSI值始终小于后者,而10%己唑醇乳油稀释液的TSI值变化明显,说明微乳剂的稀释稳定性优于乳油。

2.3 微乳剂的生物活性

5%己唑醇微乳剂对水稻纹枯病病菌的室内毒力测定结果见表6。从表6中可以看出,自制微乳剂的EC₅₀值为0.030 2 g/L,与10%己唑醇乳油的毒性比(EC₅₀对照药剂/EC₅₀试验药剂)为1.43,与10%己唑醇微乳剂的毒性比为1.06。因此,5%己唑醇微乳剂对水稻纹枯病病菌的室内活性略高于10%己唑醇乳油,与10%己唑醇微乳剂相当。

表 6 微乳剂对水稻纹枯病病菌的室内毒力测定结果

试验病菌	药剂	毒力回归方程	相关系数	EC ₅₀ 值/(mg·L ⁻¹)	毒性比 (EC ₅₀ 对照药剂/EC ₅₀ 试验药剂)
水稻纹枯病菌	10%己唑醇乳油(对照药剂)	y=7.262 3+1.690 8 x	0.989 6	0.045 9	1.43
	10%己唑醇微乳剂(对照药剂)	y=6.422 9+0.952 4 x	0.995 2	0.032 1	1.06
	5%己唑醇微乳剂(试验药剂)	y=6.604 2+1.055 5 x	0.999 4	0.030 2	

3 结 论

本研究通过观察微乳剂外观变化筛选获得乳化剂种类和用量,最终确定5%己唑醇微乳剂的较佳配方为:己唑醇原药5%,DMF 2%,环己酮16%,乳化剂(EL-40:农乳500#=5:1) 15%,去离子水补足100%。该配方各项质量指标均符合国家标准的要求,其稀释稳定性和对水稻纹枯病菌的室内生物活性均优于市售的10%己唑醇乳油,与市售的10%己唑醇微乳剂相当。

参考文献

[1] 杨莎莎,段幼生,王梅,等. 手性三唑类杀菌剂四氟醚唑、戊唑醇和己唑醇的研究进展[J]. 农药科学与管理, 2017, 38(4): 31-37.

[2] 北京众联新科信息技术有限公司. 农药助手查询软件[CP/OL]. (2019-10-05)[2020-04-24] <http://www.ny188.cn/>.

[3] 刘广文. 现代农药剂型加工技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.

[4] 张大侠,刘峰,张贵森,等. 采用三角坐标图法快速筛选5%己唑醇悬浮剂配方[J]. 中国农业科学, 2011, 44(12): 2469-2475.

[5] 陈福良,尹明明. 农药微乳剂概念及其生产应用中存在问题辨析[J]. 农药学报, 2007(2): 110-116.

[6] 吴亚芊,赵丰,夏红英,等. 农药微乳剂制备及应用过程中有关问题的探讨[J]. 农药, 2011, 50(3): 170-172.

[7] 王坚强,聂正华,王金华,等. 微乳剂配方筛选方法探讨[J]. 现代

农药, 2018, 17(2): 17-20.

[8] 张大侠,徐加利,张源,等. 己唑醇微乳剂的低温稳定性研究[J]. 农药学报, 2010, 12(1): 85-89.

[9] 贾忠明,慕卫,刘峰,等. 5%己唑醇微乳剂的配方研究[J]. 农药学报, 2005(1): 92-96.

[10] 贾忠明,刘峰,慕卫,等. 己唑醇微乳剂的研制及其在黄瓜白粉病防治上的应用[J]. 农药, 2006, 45(5): 320-322.

[11] ZHENG L, CAO C, LI R Y, et al. Preparation and characterization of water-in-oil emulsions of isoprothiolan[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2018, 537: 399-410.

[12] 康卓,顾宝根. 农药生物活性测试标准操作规范(杀菌剂卷)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2016.

[13] 孙陈铨,董帆,袁小勇,等. 微乳液形成与农药微乳剂开发现状[J]. 日用化学工业, 2017, 47(1): 40-45.

[14] 赵辉,路福绥,李培强. 不同因素对高效氯氟氰菊酯微乳液相图的影响[J]. 物理化学学报, 2006, 22(4): 475-480.

[15] 魏宏图,王万绪,杜志平,等. 环境友好型高效氯氟氰菊酯微乳剂的相行为和性能[J]. 农药, 2015, 54(7): 507-511.

[16] 张子勇,翟溯航,王金慧. 高效氯氟氰菊酯微乳剂的制备及其液径尺寸[J]. 农药, 2012, 51(5): 351-354.

[17] 崔正刚. 表面活性剂、胶体与界面化学基础[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013: 254-273.

[18] 周雅文,贾美娟,刘金. 表面活性剂的性能与应用 (X X III): 表面活性剂在农药中的应用[J]. 日用化学工业, 2015, 45(11): 606-610.

(责任编辑:高蕾)