

· 研究论文 ·

多杀菌素微球制备关键工艺研究: II

黄彬彬, 杨丰梅, 张旭溪, 钟建斌, 吴祖建, 吴刚*

(福建农林大学 植物保护学院, 福州 350002)

摘要:采用乳化-溶剂挥发法,以聚乳酸(PLA)为成球材料(壁材)制备了多杀菌素微球。研究了PLA浓度和油/水相体积比对多杀菌素微球制备的影响规律,确定了制备多杀菌素微球的优选配方及工艺条件。制备得到中位径(D_{50})为12.73 μm 、跨距为1.4811、载药量在31%左右、包封率为100.2%、包封产率为89.4%的多杀菌素微球,重复性良好。扫描电镜(SEM)观察结果表明,所得微球为表面较光滑的实心小圆球。差示扫描量热(DSC)分析结果证实,多杀菌素和PLA的确形成了载药微球。室内毒力测定结果表明,自制5%多杀菌素微球悬浮剂与市售2.5%多杀菌素悬浮剂(菜喜)对小菜蛾 *Plutella xylostella* 2龄幼虫的毒力基本相同, LC_{50} 值分别为0.40和0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

关键词:多杀菌素;聚乳酸;微球制备

DOI:10.3969/j.issn.1008-7303.2011.04.12

中图分类号:TQ450.62

文献标志码:A

文章编号:1008-7303(2011)04-0402-07

Study on key process of preparation of spinosad microsphere: II

HUANG Bin-bin, YANG Feng-mei, ZHANG Xu-xi, ZHONG Jian-bin,
WU Zu-jian, WU Gang*

(College of Plant Protection, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China)

Abstract: Spinosad was prepared into microsphere using polylactic acid (PLA) as coating material (wall material) by emulsion solvent evaporation method. The optimum prescription and process conditions were determined by investigating the effects of concentration of PLA and ratio of oil phase volume to water phase volume on quality of preparing spinosad microsphere. The result showed that D_{50} , span, drug-loading rate, entrapment rate, drug yield of the spinosad microsphere is 12.73 μm , 1.4811, 31%, 100.2% and 89.4% respectively and this preparation process has a good repeatability. Spinosad microspheres were observed by scanning electron microscope (SEM), the result showed that the microspheres are round beads which have relatively smooth surfaces. The result of analyzing differential scanning calorimetry (DSC) confirms that spinosad and PLA had formed drug-loaded microsphere indeed. The determination result of laboratory toxicity showed that the bioactivity of self-made 5% suspension agent of spinosad microspheres and 2.5% spinosad suspension agent sold in the market against 2nd-instar larvae of *Plutella xylostella* are almost the same, LC_{50} value was 0.40 and 0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively.

Key words: spinosad; polylactic acid; preparation of microsphere

收稿日期:2010-12-10;修回日期:2011-01-29.

作者简介:黄彬彬(1981-),男,福建福州人,讲师,从事药物剂型与加工和药物毒理学研究, **E-mail:** binbin_huang@fjau.edu.cn; * 通讯作者 (Author for correspondence): 吴刚(1958-),男,福建莆田人,博士,教授,从事农药毒理与农药新剂型研究, **电话:** 0591-87646115, **E-mail:** newugan@163.com

基金项目:福建省科技厅项目(2009N0018;2009J01071).

前文研究了分散剂、光照条件、明胶浓度以及反应温度对多杀菌素微球制备工艺的影响^[1],本文进一步研究报道对多杀菌素微球制备工艺有较大影响的聚乳酸(PLA)质量浓度以及油/水相体积比,最终得出以 PLA 为壁材,采用乳化-溶剂挥发法^[2-3]制备多杀菌素微球的较佳配方及制备工艺条件,按照该配方及工艺条件制备了 3 批多杀菌素微球。对其相关质量控制指标进行了测定,并用扫描电镜(SEM)观察了微球的形态。将该含药微球配制成 5% 多杀菌素微球悬浮剂,并对比测定了其上市售 2.5% 多杀菌素悬浮剂(菜喜)对小菜蛾 2 龄幼虫的室内毒力。

目前对载药微球进行验证的方法已有报道,如:张海龙等采用差示扫描量热法(DSC)分析其制备的丹皮酚聚乳酸微球的 DSC 曲线图^[4];刘玲等通过表面衰减全反射红外光谱(ATR-FTIR)比较了空白微球和超氧化物歧化酶(SOD)微球的 ATR-FTIR 谱图,验证其采用复乳法制备的重组人铜锌超氧化物歧化酶(rhCu, Zn-SOD)的乳酸羟乙酸共聚物(PLGA)微球^[5];傅崇东等通过 X-射线衍射法研究了丙烯酸树脂微球中硝苯啶的分散状态^[6]等。而本研究则采用 DSC 法对所制备的多杀菌素含药微球进行了验证。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

BS-214D 电子分析天平(可读性 1 mg,重复性 $\leq \pm 1$ mg,线性 $\leq \pm 1$ mg,北京赛多利斯有限公司);HH-6 数显恒温水浴锅(温控范围:室温至 100 °C ± 1 °C,控温精度 $\leq \pm 0.5$ °C,常州国华电器有限公司);HJ-3 数显恒温磁力搅拌器(常州国华电器有限公司);XHF-1 高速分散机(宁波新芝生物科技股份有限公司);Acme9000 高效液相色谱仪(韩国英麟机器有限公司);LS-POP(7)激光粒度分析器(重复性误差 $< 3\%$,珠海欧美克科技有限公司);SCF-106 循环进样系统(珠海欧美克科技有限公司);KQ-2200DE 超声波清洗机(昆山超声仪器有限公司);XS-18 生物显微镜(江南光电集团股份有限公司);TGL-20M 台式高速冷冻离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司);DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);JFC-1200 型离子溅射仪;JSM-5310LV 型扫描电镜(SEM),NETZSCH STA 449 C 型热分析仪(DSC)(温度范围:室温至 1 500 °C,升温速率最高为 50 °C/min,温度精度 1 K,

热焓精度 $\pm 3\%$)。

质量分数为 84.7% 的多杀菌素(spinosad)原药(由 48% 催杀悬浮剂提取纯化);多杀菌素标准品(spinosad A: 75.5%, spinosad D: 14.4%,纯度为 99.9%,中国农业大学提供);聚乳酸(PLA)(注塑级,平均相对分子质量为 8 万,深圳光华伟业实业有限公司提供);5% 多杀菌素微球悬浮剂(取一定量制备且干燥的多杀菌素微球粉末,加入总用量为 50 mg/mL 的十二烷基硫酸钠,补足适量水并搅拌均匀即得);2.5% 多杀菌素悬浮剂(spinosad 25 SC 菜喜)(美国陶氏益农公司);甲醇及乙腈为色谱纯;其他试剂均为分析纯。

1.2 生物试材

小菜蛾 *Plutella xylostella* 饲养于福建农林大学植物保护学院制药工程系实验室,甘蓝叶片采自福建农林大学植物保护学院药剂毒理学实验室甘蓝菜地。

1.3 多杀菌素微球制备关键工艺研究方法

1.3.1 PLA 质量浓度对微球制备工艺的影响 固定以下制备条件:5 mg/mL 的明胶溶液,油/水相体积比为 1:10,反应温度为 35 °C,避光处理。在冰水浴中分别将 0.6、0.9、1.2、1.5 和 1.8 g PLA 溶于 10 mL 二氯甲烷中(即溶液中 PLA 的质量浓度分别为 60、90、120、150 和 180 mg/mL),其他实验条件及操作方法均参照前文^[1]进行,制备 3 批多杀菌素微球,测定不同 PLA 质量浓度对多杀菌素微球的损失率、中位径、包封率等的影响。

1.3.2 油/水相体积比对多杀菌素微球制备的影响 分别以 1:5、1:10、1:15 和 1:20 的油/水相体积比,并保持明胶在溶液中的质量浓度为 5 mg/mL,PLA 质量浓度为 90 mg/mL,反应温度为 35 °C(避光操作),其他实验条件及操作同前文^[1]方法,制备 3 批多杀菌素微球,测定不同油/水相体积比对多杀菌素微球中位径(D_{50})、包封率等的影响。

1.4 多杀菌素微球相关指标测定方法

1.4.1 微球中多杀菌素含量及中位径的测定 按照前文^[1]的方法测定,并计算多杀菌素微球的载药量、包封率以及包封产率^[7](重复 3 次),并考察其中位径和跨距。

$$\text{包封产率}/\% =$$

$$\frac{\text{微球中含药量}}{\text{投入多杀菌素原药总质量} \times 84.7\%} \times 100$$

1.4.2 多杀菌素微球损失率的测定 在微球制备反应结束后,收集非微球固形物(包括浮于水相表

面的固体薄膜、结块的固体空心颗粒和黏附在操作容器、仪器及玻璃棒上的溶解液在二氯甲烷挥发净后所形成的膜状或块状固体),以滤纸吸干其所含水分,于电热恒温鼓风干燥箱中以 60 ℃ 干燥至恒重,按下式计算其损失率:

$$\text{损失率}/\% = \frac{\text{非微球固形物总质量}}{\text{多杀菌素原药总质量} + \text{PLA 总质量}} \times 100$$

1.4.3 多杀菌素微球扫描电镜(SEM)观察 将干燥好的多杀菌素微球粉末观察面朝上黏于铜胚后,样品表面镀上金膜,置 SEM 下于 20 kV 加速电压下观察并拍照。

1.4.4 差示扫描量热法(DSC)分析 分别称取 10 mg 左右的多杀菌素原药、空白 PLA 微球、多杀菌素原药和空白 PLA 微球的物理混合物以及制备好的多杀菌素微球,置于 DSC 中以氩气为保护气氛,从室温以 10 K/min 的速度升温至 800 ℃,记录数据并作图。

1.5 多杀菌素微球悬浮剂的室内毒力测定

采用浸叶法^[8]。分别取自制 5% 多杀菌素微球悬浮剂及市售 2.5% 多杀菌素悬浮剂(菜喜),加水稀释配制质量浓度分别为 5、1.25、0.625、0.312 5 和 0.156 2 μg/mL 的水悬浮液,试验重复 3 次。将甘蓝叶片浸渍于各药液中约 30 s,自然晾干后置于铺有滤纸直径 10 cm 的培养皿中,保持甘蓝叶片具有一定湿度,每皿接入小菜蛾 2 龄中期幼虫 12 头,置于培养箱(25 ℃ ± 1 ℃)内培养 48 h 后调查试虫死亡情况。用毛笔尖轻触虫体,试虫不动则视为死亡。

2 结果与分析

2.1 PLA 质量浓度对多杀菌素微球制备工艺的影响

2.1.1 PLA 质量浓度对微球损失率的影响 由图 1 可以看出,随着 PLA 在二氯甲烷中质量浓度的增高,微球损失率逐渐增大——由最初 PLA 为 60 和 90 mg/mL 时低于 8% 的损失率增加至 180 mg/mL 时接近 90% 的损失率。其原因主要是由于 PLA-二氯甲烷溶液的黏度随着 PLA 浓度的增大而增大^[9],黏度增大导致操作过程中部分多杀菌素和 PLA 损失。在将 PLA 和多杀菌素溶解于二氯甲烷的操作过程中,由于二氯甲烷的挥发会导致 PLA 和多杀菌素析出,使其黏附在烧杯壁和玻璃棒上,因此溶解操作应置于冰水浴中完成,以减少这部分损失。另外在试验中发现,如果直接将油/水相进行简单的倾倒

混合,在两相接触的瞬间会产生一层固体薄膜,这可能是因为两相接触时,油相中部分二氯甲烷迅速溶解扩散于水相中,导致部分 PLA 及少量多杀菌素析出,而 PLA 浓度越大这层薄膜的量就越多。因此在乳化操作时,使用针筒将油相缓慢地注入连续相中,或采用在乳化的同时将水相加入油相的方法,可相对减少这部分的损失。还有一部分损失主要发生在多杀菌素和 PLA 固体黏附在高速分散机的不锈钢内外梅花型粉碎刀头上。随着 PLA 浓度的增加,其黏度相应加大,因此损失率也随之升高。然而本制备工艺是在实验室小量试制的条件下进行的,相信随着制备量的增加,其损失率会逐渐减小。

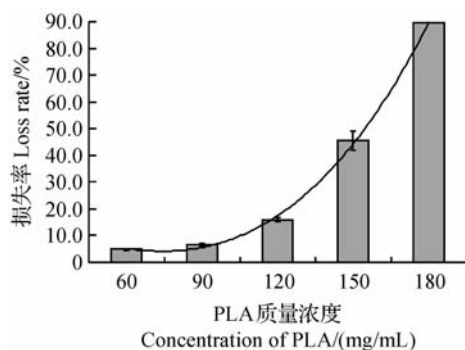


图 1 PLA 质量浓度对多杀菌素微球损失率的影响
Fig. 1 Effects of concentration of PLA on loss rate of microspheres

2.1.2 PLA 质量浓度对微球中位径的影响 图 2 结果显示,随着 PLA 在二氯甲烷中质量浓度的增大,多杀菌素微球的 D_{50} 也随之增大,当 PLA 的质量浓度由 60 mg/mL 增大到 150 mg/mL 时,微球的 D_{50} 由 $(12.45 \pm 0.62) \mu\text{m}$ 增大到 $(32.85 \pm 4.40) \mu\text{m}$ 。当搅拌转速或搅拌力保持一定时,油相黏度越大,所得到的 O/W 型乳液的 D_{50} 就越大,可能这是导致上述变化趋势的原因之一^[10]。溶剂挥发法制备微球的原理是将 O/W 型乳液每个乳滴中的有机溶剂除去,最后使每个乳滴都形成一个球状固体,因此即便在制备 O/W 型乳液的乳滴 D_{50} 基本相同的前提下,PLA 浓度越小单个乳滴最终所蒸发的二氯甲烷的量也越多,单个乳滴最后剩余的固体物质的量就越少,得到的微球 D_{50} 也就越小。另外,油相黏度的增加也可能导致尚未完全成型的微球发生相互黏结。在试验中还发现,随着 PLA 浓度的升高体系中不规则结晶逐渐增多,这可能和 PLA 浓度越高黏度越大有关^[11]。

图 3 结果表明,随着 PLA 在二氯甲烷溶液中浓

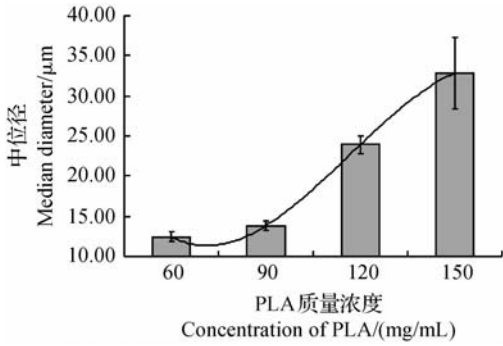


图2 PLA 质量浓度对多杀菌素微球中位径的影响

Fig. 2 Effects of concentration of PLA on median diameter of microspheres

度的增大,多杀菌素微球的跨距呈先减小后增大的趋势。其原因可能有:①在将溶液体系乳化成为 O/W 型乳液的操作过程中,当搅拌转速或搅拌力保持一定时,油相黏度越大,乳液被分散得越不均匀;②油相黏度越大,其相互之间黏结成较大颗粒的可能性就越大。

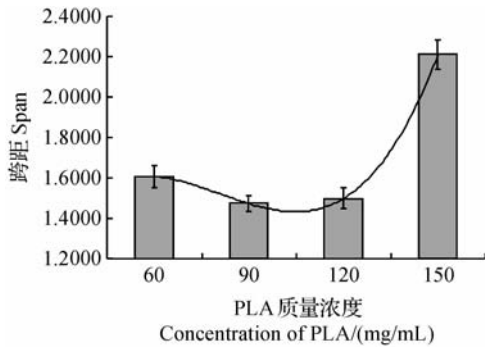


图3 PLA 质量浓度对多杀菌素微球跨距的影响

Fig. 3 Effects of concentration of PLA on span of microspheres

2.1.3 PLA 质量浓度对微球包封率的影响 鉴于当 PLA 质量浓度高于 150 mg/mL 时,其损失率已高于 45%,故本研究只测定了 PLA 质量浓度为 60、90 以及 120 mg/mL 时微球的包封率。表 1 结果显示,在所测定的 3 个 PLA 质量浓度下,多杀菌素微球的包封率基本保持在 98% 左右。

由 PLA 浓度对多杀菌素微球损失率、中位径及包封率的影响分析可知,制备微球时 PLA 在二氯甲烷中的质量浓度应越低越好,但在相同的溶液体积下,越低的 PLA 浓度就代表了越低的产品投料量,会造成较大的浪费。在同时考虑经济及工艺条件的要求后,笔者认为在实验室小量试制多杀菌素微球时,选择 PLA 的质量浓度在 90 mg/mL 左右较适

宜。

表 1 PLA 质量浓度对多杀菌素微球包封率的影响
Table 1 Effects of concentration of PLA on entrapment rate of microspheres

PLA 质量浓度 Concentration of PLA/(mg/mL)	包封率 Entrapment rate/%
60	97.4 ± 3.2
90	98.3 ± 2.8
120	98.4 ± 3.0

2.2 油/水相体积比对多杀菌素微球制备的影响

2.2.1 油/水相体积比对微球中位径的影响 图 4 结果显示,随着溶液体系中水相比的增加,多杀菌素微球中位径呈逐渐增大的趋势。当油/水相体积比为 1:5 时,其 D_{50} 值为 $(13.55 \pm 0.60) \mu\text{m}$;而当其体积比由 1:10 变为 1:15 时, D_{50} 值变化差异不显著;当体积比变为 1:20 时, D_{50} 达到最大值 $(19.71 \pm 0.93) \mu\text{m}$ 。虽然在搅拌转速或搅拌力保持一定时,水相比越大,单位体积中明胶分子越多,溶液就越能得到更充分的乳化^[12],但二氯甲烷在水中的溶解度为 1.32 g/100 g (25 °C)^[13],本试验中水相体积固定为 100 mL,因此每次将油相溶液加入水相时瞬间溶解的二氯甲烷的量是恒定的。随着油/水相体积比由 1:5 变为 1:20,油/水相混合瞬间溶解进入水相中的二氯甲烷的体积占油相总体积的比例增大,而本试验的初始 PLA 浓度固定为 90 mg/mL,因此造成油/水相混合后 PLA 的浓度增加,其黏度也随之增大,分散难度增加,最终表现为多杀菌素微球中位径的增大。

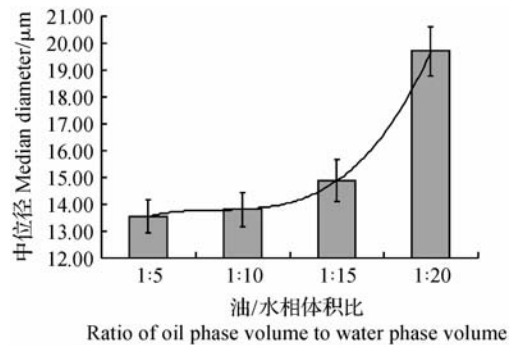


图4 油/水相体积比对多杀菌素微球中位径的影响

Fig. 4 Effects of ratio between oil phase volume and water phase volume on median diameter of microspheres

图 5 显示,随着水相比的增加,多杀菌素微球跨距有逐渐减小的趋势。其原因可能是随着水相比

例的增加,单位体积中作为分散剂的明胶的含量增大,使油相能更加充分地分散于连续相中。

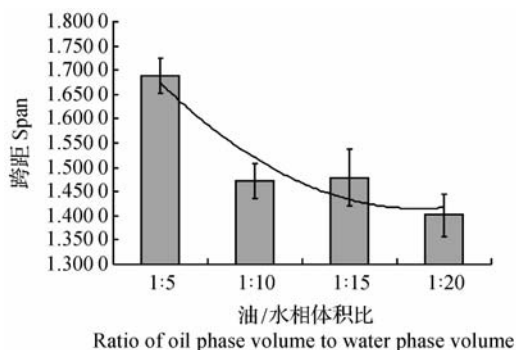


图 5 油/水相体积比对多杀菌素微球跨距的影响

Fig. 5 Effects of ratio between oil phase volume and water phase volume on span of microspheres

2.2.2 油/水相体积比对微球包封率的影响 表 2 结果显示,当油/水相体积比在 1:5 至 1:20 之间时,多杀菌素微球包封率均保持在 98% 以上。结合其对微球中位径的影响,认为在制备过程中保持油/水相体积比为 1:10 较适宜。

2.3 优选配方及工艺条件下多杀菌素微球的制备 根据上述研究结果,优选制备多杀菌素微球的

表 2 油/水相体积比对多杀菌素微球包封率的影响
Table 2 Effects of ratio between oil phase volume and water phase volume on entrapment rate of microspheres

油/水相体积比 Ratio between oil phase volume and water phase volume	包封率 Entrapment rate/%
1:5	98.9 ± 3.3
1:10	98.3 ± 2.8
1:15	98.4 ± 3.1
1:20	99.1 ± 2.5

配方及工艺条件为:将 0.9 g PLA 用 10 mL 二氯甲烷于冰水浴中溶解,加入 0.53 g 质量分数为 84.7% 的多杀菌素原药,搅拌至完全溶解。量取 100 mL 12.5 mg/mL 的明胶水溶液与上述溶液混合,于高速分散机中剪切乳化后,在 35 °C 下避光搅拌,直至无二氯甲烷气味,收集固形物并干燥得多杀菌素微球。重复制备 3 批,测定其 D_{50} 、跨距、载药量、包封率以及包封产率,结果列于表 3。可以看出,在选定工艺条件下可得到 D_{50} 值为 $(12.73 \pm 0.50) \mu\text{m}$ 、跨距为 1.4811 ± 0.0154 、载药量在 31% 左右、包封率为 $100.2\% \pm 2.2\%$ 、包封产率为 $89.7 \pm 2.0\%$ 的多杀菌素微球产品,重复性良好。SEM 观察结果(图 6)表明,所得微球为表面较为光滑的实心小圆球。

表 3 优选配方及工艺条件下制备的多杀菌素微球的质量分析

Table 3 Quality analysis of microspheres formulated in optimum process conditions

批次 Batch	中位径 $D_{50}/\mu\text{m}$	跨距 Span	载药量 Drug-loading rate/%	包封率 Entrapment rate/%	包封产率 Drug yield/%
1	12.96	1.473 8	31.2	99.7	88.9
2	12.15	1.470 8	30.8	98.3	88.3
3	13.07	1.498 9	32.1	102.6	92.0
平均值 Average	12.73 ± 0.50	1.4811 ± 0.0154	-	100.2 ± 2.2	89.7 ± 2.0

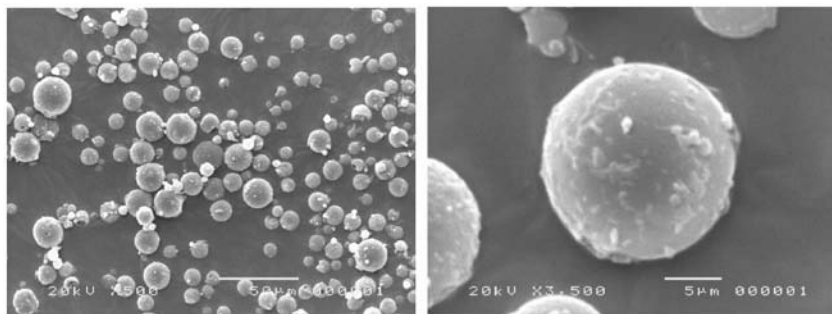


图 6 优选配方及工艺条件下制备的多杀菌素微球 500 倍和 3 500 倍扫描电镜图像

Fig. 6 SEM image (500 and 3 500 times) of microspheres formulated in optimum process condition

由表 3 数据可知,多杀菌素微球的包封产率偏低,笔者认为可能有以下几方面原因:①PLA 和多杀菌素溶解于二氯甲烷中所得到的溶液黏度较大,少部分溶液黏附在与其接触的容器、仪器、玻璃棒上,当二氯甲烷挥发或溶解于水中时,不可避免地会析出 PLA 和多杀菌素;②在研究中发现,若搅拌转速相对不稳定或实验所用玻璃器皿底部不平,在保温到 30 ~ 60 min 时会产生部分气泡,随着反应的继续进行,当二氯甲烷挥发完全后这部分气泡会聚集结块或形成固体空心颗粒;③本制备工艺是在实验室小量试制条件下进行的,相信随着制备量的增加,损失率会逐渐减小。

2.4 差示扫描量热法分析结果

由图 7 可见,多杀菌素原药和空白 PLA 微球的物理混合物在 450 ~ 600 °C 之间有一个尖锐的特征峰,而制备的多杀菌素微球则无此特征峰,表明多杀菌素与 PLA 已形成微球,且在 PLA 分子与多杀菌素分子间可能存在氢键作用,而不是简单地吸附在

微球表面或形成物理混合物^[7,14]。

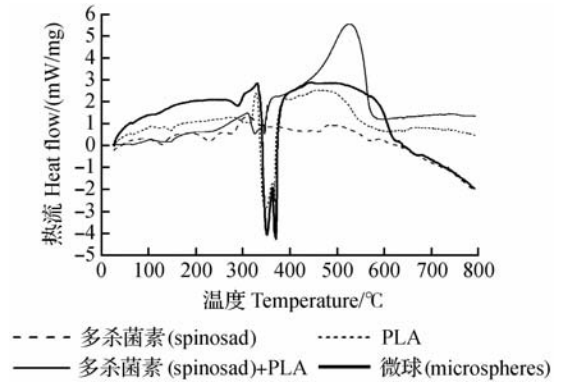


图 7 差示扫描量热法分析图

Fig. 7 DSC analysis graph

2.5 多杀菌素微球悬浮剂的室内毒力测定结果

测定结果(见表 4)显示,自制的 5% 多杀菌素微球悬浮剂对小菜蛾 2 龄幼虫的毒力与 2.5% 多杀菌素悬浮剂(菜喜)相当。

表 4 两种多杀菌素悬浮剂对小菜蛾 2 龄幼虫的毒力比较(48 h)

Table 4 Bioactivity comparison of spinosad 25 SC and spinosad microspheres 50 SC against 2nd-instar larvae of *Plutella xylostella* (48 h)

剂型 Formulation	LC ₅₀ (95% CL) / (μg/mL)	截距 (b ± SE)
2.5% 多杀菌素悬浮剂 spinosad 25 SC	0.40 (0.23 ~ 0.70)	6.50 ± 0.43
5% 多杀菌素微球悬浮剂 spinosad microspheres 50 SC	0.38 (0.22 ~ 0.66)	6.57 ± 0.42

3 小结与讨论

农药微囊化制剂一直是农药剂型研究人员的研究热点,但目前市场上的相关产品主要是以微囊悬浮剂或微囊粒剂为主,国内尚未见相关微球制剂的报道。国外已有研究人员尝试制备了农药微球,如 Baker 用聚碳酸酯制备了有效成分质量分数为 48% 的二溴磷微球,用以防治德国小蠊;用聚砜制备了含 42% 舞毒蛾性诱素的微球,有效期分别长达 180 d 和 150 d^[15]。然而作为医药领域较为常见的优秀剂型为何在农药行业中却并不多见?笔者认为可能是由于目前医药领域所使用的 PLA 属于医用或药用级,价格不菲,每克可高达十几元甚至几十元,这对于农药剂型的制备显然是不能承受的。而本研究所使用的 PLA 属于工业注塑级,每吨仅售 5 000 元左右,研究结果表明,使用该级别的 PLA 也能制备出适合农业生产使用的质量优良的载药微球。另外,在制备微球过程中需要使用大量的二氯甲烷,这部分二氯甲烷最终又需蒸发除去,在实际生产过程中

可加装冷凝装置对其回收再利用,这样可大大节约二氯甲烷的消耗成本,并减少环境污染。

生物可降解材料是指在适当的自然条件下通过环境中微生物等的生命活动能很快完全降解成低分子化合物并对环境无污染、且生产过程绿色的材料^[16-17]。PLA 具有无毒、生物兼容以及在生物体内外可降解等特点,在土壤中掩埋 3 ~ 6 个月后可发生破碎,被微生物经过 6 ~ 12 个月的降解可转化为乳酸,最终变成二氧化碳和水^[18]。PLA 目前已被广泛作为生物医用高分子材料如药物载体等加以应用,而其在药物缓、控释载体应用方面的一个重要方向是作为载药微球材料来实现药物有效的靶向控释作用^[13],是美国食品药品监督管理局(FDA)已批准的可用于人体的生物可降解材料。

目前市场上的微囊制剂大部分是以采用界面聚合法和原位聚合法生成的聚合物为包裹膜将农药原药包裹,而这些聚合物在自然界中较难降解。通过乳化-溶剂挥发法制备的以 PLA 为载体的多杀菌素微球悬浮剂在田间施用后,经过一段时间的微生物、

光和水的降解,最终会转化为水和二氧化碳,因此属于环境友好型绿色新型农药制剂。另外由于 PLA 是一种工程塑料,因此由其制备的载药微球的强度要比目前市场上其他农药微囊剂大,单个微球不会出现由于运输或其他原因而发生破损的现象。

在各单因素对多杀菌素微球包封率的影响研究中发现,在本研究所设定的各工艺参数范围内,载药微球的包封率均保持在 95% 以上。而在前人的研究中,所制备的载药微球的包封率跨度很大,如杨帆等利用正交设计筛选最优生产工艺制备红霉素聚乳酸微球时,不同因素和水平下所制备的载药微球的包封率差异很大,低的为 14.30%,高的也仅有 69.26%^[10]。其原因目前尚无相关的研究报道,估计可能与原药的水溶性及原药和壁材在有机溶剂如二氯甲烷中溶解度的差异有关。

本研究旨在通过微囊化的方法提高多杀菌素在实际施用过程中的化学稳定性,以期减少制剂产品的施用次数及延长施用间隔期等。室内毒力测定结果显示,自制 5% 多杀菌素微球悬浮剂与市售 2.5% 多杀菌素悬浮剂对小菜蛾 2 龄幼虫的毒力基本相同。有关微球的缓释性能有待进一步研究。

参考文献:

[1] HUANG Bin-bin(黄彬彬),HUANG Rong(黄榕),CAI Xiao-juan(蔡晓娟),*et al.* 多杀菌素微球制备关键工艺研究: I [J]. *Chin J Pestic Sci*(农药学报),2011,13(3):314-318.

[2] O'DONNELL P B, MCGINITY J W. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique[J]. *Adv Drug Del Rev*,1997,28:25-42.

[3] FREITAS S, MERKLE H P, GANDER B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation; reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology [J]. *J Controlled Release*,2005,102:313-332.

[4] ZHANG Hai-long(张海龙),LIN Jian-qiang(林建强). 丹皮酚聚乳酸微球的制备及药剂学性质[J]. *Chin J Hospital Pharm*(中国医院药学杂志),2008,28(13):1085-1088.

[5] LIU Ling(刘玲),GE Yu(葛宇),GAO Jian-ying(高剑英),*et al.* PLGA 微球中蛋白质和聚合物的相互作用[J]. *J East Chin Univ Sci Technol:Nat Sci Ed*(华东理工大学学报:自然科学版),2003,29(3):248-251.

[6] FU Chong-dong(傅崇东),HU Jin-hong(胡晋红). X 射线衍射法研究丙烯酸树脂微球中硝苯啶的分散状态[J]. *Acad J Second Military Med Univ*(第二军医大学学报),1996,17(5):479-481.

[7] CUI Fu-de(崔福德). *Pharmacy*(药剂学)[M]. Beijing(北京): People's Medical Publishing House(人民卫生出版社),2007:396-420.

[8] HUANG Bin-bin(黄彬彬),LI Chun-wei(李春维),WU Gang(吴刚). 雷公藤粗提物毒力测定及甲素含量分析[J]. *Entomol J East Chin*(华东昆虫学报),2008,17(3):163-167.

[9] LI De-guan(李德冠),JIANG Dan(姜丹),JIANG Yun-lei(姜云垒),*et al.* 聚乳酸微球的制备[J]. *J Jilin Univ:Sci Ed*(吉林大学学报:理学版),2005,43(6):842-846.

[10] LU Rong(陆荣),ZHENG Xue-qin(郑雪芹),DONG Rui(董锐). 聚乳酸微球的制备工艺研究[J]. *Tech & Devel Chem Ind*(化工技术与开发),2009,38(3):4-6,3.

[11] YANG Fan(杨帆),TAN Zai-you(谭载友),LIN Yin(林茵),*et al.* 红霉素聚乳酸微球制备工艺的研究[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学杂志),2002,19(4):290-292.

[12] WANG Zhe(王哲),NI Hong-zhe(倪宏哲),ZHANG Ming-yao(张明耀),*et al.* 聚乳酸微球制备工艺的研究[J]. *Polym Mater Sci Eng*(高分子材料科学与工程),2007,23(6):207-210,215.

[13] WEI Wen-de(魏文德). *Encyclopaedia of Raw Material for Organic Chemical Industry*; Vol 1(有机化工原料大全:第1卷)[M]. Beijing(北京):Chemical Industry Press(化学工业出版社),1989:530.

[14] ZHAO Yao-ming(赵耀明),WANG Chao-yang(汪朝阳),MAI Hang-zhen(麦杭珍),*et al.* 聚乳酸的直接合成及其红霉素肺靶向药物微球的应用[J]. *Polym Mater Sci Eng*(高分子材料科学与工程),2003,19(5):145-148.

[15] BAKER R W. Durable controlled release microcapsules; US 4670250[P]. 1987-06-02.

[16] HAO Ming-feng(郝明凤),LIU Yong(刘勇),DING Yu-mei(丁玉梅),*et al.* 生物降解高分子材料研究进展[J]. *Eng Plast Appl*(工程塑料应用),2010,38(2):78-80.

[17] HOU Hong-jiang(侯红江),CHEN Fu-sheng(陈复生),GUO Dong-quan(郭东权),*et al.* 可生物降解材料的研究进展[J]. *Food and Machinery*(食品与机械),2009,25(2):152-156.

[18] SHEN Sheng-qi(沈生奇). 聚乳酸在可生物降解材料中应用前景广阔[J]. *Tianjin Chem Ind*(天津化工),2002(2):28-29.

(责任编辑:金淑惠)