

· 研究论文 ·

# 多因素试验设计方法在农药微乳剂 配方研制中的应用研究

魏方林, 吴慧明, 程敬丽, 刘迎, 朱国念\*

(浙江大学 农药与环境毒理研究所, 杭州 310029)

**摘要:**以 2%阿维菌素微乳剂为研究对象,对正交设计与均匀设计两种多因素试验设计方法在农药微乳剂配方研制中的应用可行性进行了研究。采用固定表面活性剂总用量,保留一种表面活性剂不作为自变量,其余表面活性剂均作为自变量,同时将助表面活性剂、防冻剂作为自变量的方法设计试验方案;因变量选择微乳剂透明温度区域(TTS)的下端温度( $T_L$ )、上端温度( $T_H$ )及整个区域范围( $T_R = T_H - T_L$ )。以  $T_H$  作为因变量,对正交设计测试数据进行方差分析与极差分析,所获得优化配方的 TTS 为 -15.0 ~ 66.5;对均匀设计测试数据采用偏最小二乘法,同时对  $T_H$  及  $T_R$  进行回归,模型决定系数  $R^2$  分别为 0.994 5 和 0.985 1,  $T_H$ 、 $T_R$  预测结果分别为 71.5 和 87.1,实测结果分别为 71.6 和 87.3;Turbiscan 扫描结果表明,应用正交设计与均匀设计优化得到的制剂在 54 °C 下热贮 14 d,体系均相当稳定。研究结果表明:(1)正交设计与均匀设计均可成功应用于农药微乳剂配方研制,可大幅度减轻工作量,快速获得性能优异的制剂配方;(2)将微乳剂 TTS 作为正交设计与均匀设计试验时的考察指标是合适的,TTS 可拆分成  $T_L$ 、 $T_H$  及  $T_R$  3 个因变量。

**关键词:**微乳剂;正交设计;均匀设计;偏最小二乘法回归;透明温度区域;Turbiscan

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7303.2009.03.016

中图分类号: TQ450.62

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2009)03-0373-08

## Study on the Application of Multifactor Experimental Designs in Pesticide Microemulsion Development

WEI Fang-lin, WU Hui-ming, CHENG Jing-li, LIU Ying, ZHU Guo-nian\*

(Institute of Pesticide and Environmental Toxicology, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

**Abstract:** The application of two multifactor experimental designs, orthogonal design (OD) and uniform design (UD), for developing pesticide microemulsion (ME) were investigated through a case study of abamectin 20 ME. In experimental design, the total dosage of surfactants was fixed, each of the used surfactant was as independent variable except one, and co-surfactant and antifreeze were also as independent variables. Transparency temperature section (TTS) of ME was tested as response in OD and UD experiments, and its low point temperature ( $T_L$ ), high point temperature ( $T_H$ ) and range ( $T_R = T_H - T_L$ ) were selected as dependent variables. Analysis of variance and range R were introduced to processing OD experiment data, and  $T_H$  was selected as dependent variable; TTS of abamectin 20 ME

收稿日期: 2009-03-05; 修回日期: 2009-06-30

作者简介: 魏方林 (1973-), 男, 浙江诸暨人, 在职博士研究生, 主要从事农药制剂学研究, E-mail: bio\_det@zju.edu.cn; \*通讯作者 (Author for correspondence): 朱国念, 浙江诸暨人, 教授, 博士生导师, 主要从事农药学相关领域的研究. 联系电话: 0571-86971220; E-mail: zhugn@zju.edu.cn

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划项目 (2006BAE01A07-16).

optimized by OD was -15.0 ~ 66.5. Partial Least Squares Regression was introduced to processing UD experiment data, and  $T_H$  and  $T_R$  were selected as dependent variables and optimized together during modeling; two regression equation models were obtained, and  $R^2$  of models were 0.9945, 0.9851, respectively; the prediction values of  $T_H$  and  $T_R$  were 71.5 and 87.1, respectively, while actual tested values were 71.6 and 87.3, respectively. Turbiscan scanning showed that the preparations optimized by OD and UD were very stable during stored 14 d successively at 54. Results showed that (1) OD and UD could be successfully applied to pesticide ME development. The two experimental designs could substantially lighten formulators workload, and help formulators to quickly obtain recipe with good performance. (2) TTS was a appropriate response variable for OD and UD, and it could be split into three dependent variables:  $T_L$ ,  $T_H$  and  $T_R$ .

**Key words:** microemulsion; orthogonal design; unifom design; Partial Least Squares Regression; transparency temperature section; Turbiscan

试验设计方法是否恰当对于克服农药制剂配方研制的盲目性、提高工作效率、节约科研经费、迅速取得有效的试验结果具有十分重要的意义。在农药微乳剂 (Microemulsion, ME) 配方研制中, 拟三元相图法是一种较好的配方筛选方法, 能比较直观地反映微乳体系相变化, 有效地指导微乳剂配方筛选, 研究人员采用此法亦取得了不少成果<sup>[11-9]</sup>。但为获得较理想的配方常需绘制一系列相图, 工作量较大。目前, 大多还是采用单因素尝试法来筛选农药微乳剂配方, 该方法耗时、费力, 且得到的结果往往不理想。由于农药微乳剂在配方研制前通常已确定制剂的有效成分含量, 对于固体农药原药, 相应的溶剂品种及用量亦可预先确定, 因此, 可将配方筛选的重点定于表面活性剂、助表面活性剂、防冻剂 3 类助剂的筛选优化; 当然也可以根据需要, 将有机溶剂、增溶剂等其他助剂作为自变量, 甚至也可以将原药 (不同含量、生产厂家)、水 (不同硬度) 作为自变量考虑。此时, 若能结合配方研究中常用的多因素试验设计方法——正交设计与均匀设计, 则可以以较少的试验次数获得较好的试验结果。

正交设计在农药悬浮剂、泡腾片剂、微囊悬浮剂配方研制中的应用及均匀设计在农药乳油配方研制中的应用中已有报道<sup>[10-13]</sup>, 但在农药微乳剂配方研究中的应用还鲜有报道。采用正交设计与均匀设计关键要素之一是需确定一个或几个合适的考察指标, 即因变量。在本研究中, 作者选择了透明温度区域 (Transparency Temperature Section, TTS) 作为多因素试验设计时所考察的性能指标, 并以 2% 阿维菌素 (abamectin) ME 为对象, 对正交设计与均匀设计在微乳剂配方研制中的应用进行了研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

90% 阿维菌素 (abamectin) 原药 (含 90% A vermectin B 1a, 浙江海正化工股份有限公司); 正丁醇 (AR, 杭州高晶精细化工有限公司), 聚乙二醇 400 (AR, 以下简称 PEG400, 上海浦东高南化工厂), Agnique PE TSP16 [三苯基酚聚氧乙烯 (16) 磷酸酯, 以下简称 TSP16, 科宁化工 (中国) 有限公司], GY-JM 6180 (高分子量聚环氧乙烷环氧丙烷醚, 以下简称 JM 6180, 北京广源益农化学有限责任公司), GY-HASS7 (琥珀酸聚醚烷基不对称混合酯磺酸盐, 以下简称 HASS7, 北京广源益农化学有限责任公司)。

### 1.2 仪器

XT5702LT-R50C 低温恒温循环器 (-50 ~ 90, 带程序控温, 杭州雪中炭恒温技术有限公司), 85-2 型恒温磁力搅拌器 (上海志威电器有限公司), Turbiscan Labexpert Analyzer (法国 Formulation 公司)。

### 1.3 实验方法

1.3.1 微乳剂配制 将表面活性剂、防冻剂、水的混合物作为水相, 其余成分的混合物作为油相。在磁力搅拌下将油相逐渐加入到水相中, 调节 pH 值至 6.0 ~ 6.5。

1.3.2 透明温度区域的测试 参照 HG/T 2467.10-2003 方法。将 10 mL 样品放置于 15 mL 具塞平底透明玻璃管中, 硅胶塞预留二孔, 分别用于放置微型桨状搅拌棒与温度计。将受测样品置于低温恒温循环器中测试。温度升降采用程序控制, 升降速率为 2 /min。

1.3.3 正交设计筛选微乳剂配方 设定因素 (自

变量)4个,分别为助表面活性剂正丁醇、防冻剂 PEG400、表面活性剂 TSP16 与 JM 6180。试验设定表面活性剂总用量(质量分数,下同)为 16%,不足部分由 HASS7 补足。每个自变量均为 3 个水平。

1.3.4 均匀设计筛选微乳剂配方 采用混合水平均匀设计。因素与正交设计相同。其中,正丁醇、PEG400、JM 6180 均为 5 个水平, TSP16 为 10 个水平。表面活性剂总用量为 16%,不足部分

由 HASS7 补足。

## 2 结果与分析

### 2.1 正交设计试验结果分析

按正交设计表  $L_9(3^4)$  配制 2% 阿维菌素 ME, 测试各个制剂的 TTS 下端温度  $T_L$  及上端温度  $T_H$ , TTS 范围  $T_R = T_H - T_L$ 。每个制剂重复取样测试 3 次。正交设计试验方案及测试结果见表 1。

表 1 正交设计试验方案及透明温度区域测试结果

Table 1 The experimental scheme of orthogonal design and tested results of transparency temperature section

试验编号 Test No.	自变量 Independent variable				因变量 Dependent variable		
	正丁醇 1-butanol (%)	PEG400 (%)	TSP16 (%)	JM 6180 (%)	$T_L$ 平均值 Mean of $T_L$ /	$T_H$ 平均值 Mean of $T_H$ /	$T_R$ 平均值 Mean of $T_R$ /
O-1	0	2	2	2	- 10.7	62.2	72.9
O-2	0	3	4	4	- 14.0	62.2	76.2
O-3	0	4	6	6	- 13.8	61.7	75.5
O-4	2	2	4	6	- 10.7	57.0	67.7
O-5	2	3	6	2	- 13.0	62.0	75.0
O-6	2	4	2	4	- 13.2	56.0	69.2
O-7	4	2	6	4	- 11.7	54.8	66.5
O-8	4	3	2	6	- 13.3	51.2	64.5
O-9	4	4	4	2	- 11.5	56.7	68.2

表 1 各个组合中以组合 2 的 TTS 最宽,符合微乳剂 TTS 要求在  $-5 \sim 60$  的质量指标<sup>[14]</sup>。但这并非试验目的,通过 DPS 统计软件对试验数据进行方差分析可以获得更好的配方。将  $T_L$  值转换成  $T_L = 0 - T_L$  值后进行方差及极差分析。对

$T_L$ 、 $T_H$  及  $T_R$  分别进行方差分析(见表 2),各自变量 F 检验均达到极显著水平 ( $P = 0.01$ ),表明各自变量对 3 个因变量均有着极显著影响,也就是说,实验结果的差异是由自变量水平的改变所引起的,而并非是因实验误差造成<sup>[15,16]</sup>。

表 2 阿维菌素 ME 正交试验方差分析表(完全随机型)

Table 2 Variance analysis for orthogonal design of abamectin ME (completely random model)

变异来源 Source of variation	自由度 Degree of freedom	$T_L$		$T_H$		$T_R$	
		F 值 F-value	显著水平 P-value	F 值 F-value	显著水平 P-value	F 值 F-value	显著水平 P-value
正丁醇 1-butanol	2	20.6667	0.0000	2452.6667	0.0000	1237.7143	0.0000
PEG400	2	262.1667	0.0000	8.6667	0.0023	150.6429	0.0000
TSP16	2	24.6667	0.0000	400.1667	0.0000	212.7857	0.0000
JM 6180	2	64.6667	0.0000	577.1667	0.0000	133.9286	0.0000

从极差分析结果(见表 3、表 4、表 5)来看,各自变量对 3 个因变量的影响大小各不相同,对  $T_L$  影响从大到小依次为 PEG400、JM 6180、TSP16、正丁醇,对  $T_H$  影响从大到小依次为正丁醇、JM 6180、TSP16、PEG400,对  $T_R$  影响从大到小依次为正丁

醇、TSP16、PEG400、JM 6180,三者并不一致。对某一因素各水平下的因变量均值进行显著性检验,有助于判断该因素取哪一水平最佳。从各个水平的显著性检验结果(见表 3、表 4、表 5)来看,若要取得  $T_L$  最低,即  $T_L$  最大,则正丁醇、PEG400、TSP16、

JM 6180的最佳水平组合为 1、2、3、2;若要取得  $T_H$  最高,则正丁醇、PEG400、TSP16、JM 6180的最佳水平组合为 1、2、3、1;若要取得  $T_R$  最大,则正丁醇、PEG400、TSP16、JM 6180的最佳水平组合为 1、2、3、1。可见,使  $T_L$  达到最小、 $T_H$  达到最高值的配方并不一致,但  $T_H$ 、 $T_R$  分别取得最高、最大值时的配方一致,也就是说,当阿维菌素 ME透明温度区域上端温度取得最高值时,其透明温度区域范围

也达到最大。从表 1 数据可以发现,  $T_H$  的变化幅度较大,  $T_L$  的变化幅度较小,  $T_R$  的变化主要是受  $T_H$  变化的影响;另外,  $T_L$  的值均在 -10 以下,已能满足低于 -5 的要求<sup>[14]</sup>,而  $T_H$  尚有多个值低于 60, 还需提高。因此,最终选择配方时应以选择能使  $T_H$  取得最高为佳,此时正丁醇、PEG400、TSP16、JM 6180的质量分数分别为 0%、3.0%、6.0%、2.0%。

表 3  $T_L$  极差分析及各水平间差异显著性检验结果

Table 3 Range R of  $T_L$  and the significance of difference in each level

自变量 Independent variable	极差 Range R	$T_L$ 均值 ( ) 及差异显著性 Mean of $T_L$ ( ) and significance of difference		
		水平 1 Level 1	水平 2 Level 2	水平 3 Level 3
		正丁醇 1-butanol	0.6667	12.8333 aA
PEG400	2.4444	11.0000 cC	13.4444 aA	12.8333 bB
PETSP16	0.7778	12.3889 bB	12.0556 cC	12.8333 aA
JM 6180	1.2222	11.7222 cC	12.9444 aA	12.6111 bB

注:采用 Duncan 新复极差多重比较对水平间差异进行显著性检验。下同。

Note: Using Duncan's multiple comparison to test the significance of difference in each level. The same as in the following tables.

表 4  $T_H$  极差分析及各水平间差异显著性检验结果

Table 4 Range R of  $T_H$  and the significance of difference in each level

自变量 Independent variable	极差 Range R	$T_H$ 均值 ( ) 及差异显著性 Mean of $T_H$ ( ) and significance of difference		
		水平 1 Level 1	水平 2 Level 2	水平 3 Level 3
		正丁醇 1-butanol	7.7778	62.0000 aA
PEG400	0.4444	58.0000 bB	58.4444 aA	58.1111 bB
TSP16	3.0556	56.4444 cC	58.6111 bB	59.5000 aA
JM 6180	3.6667	60.2778 aA	57.6667 bB	56.6111 cC

表 5  $T_R$  极差分析及各水平间差异显著性检验结果

Table 5 Range R of  $T_R$  and the significance of difference in each level

自变量 Independent variable	极差 Range R	$T_R$ 均值 ( ) 及差异显著性 Mean of $T_R$ ( ) and significance of difference		
		水平 1 Level 1	水平 2 Level 2	水平 3 Level 3
		正丁醇 1-butanol	8.4444	74.8333 aA
PEG400	2.8889	69.0000 cC	71.8889 aA	70.9444 bB
TSP16	3.5000	68.8333 cC	70.6667 bB	72.3333 aA
JM 6180	2.7778	72.0000 aA	70.6111 bB	69.2222 cC

## 2.2 均匀设计试验结果分析

利用 DPS 统计软件获得混合水平均匀设计表  $U_{10}(5^3 \times 10^1)$ , 根据此表进行试验, 试验方案及结果见表 6。

将  $T_L$  值同样转换成  $T_L = 0 - T_L$  值后进行回归分析。采用偏最小二乘法 (PLS), 以求各个因变量最大值为目标对试验数据进行回归分析, 并建立二次多项式回归模型。表 7 是单独对各个因变

表 6 均匀设计试验方案及透明温度区域测试结果

Table 6 The experimental scheme of unifom design and tested results of transparency temperature section

试验编号 Test No	自变量 Independent variable				因变量 Dependent variable		
	正丁醇 1-butanol (%)	PEG400 (%)	TSP16 (%)	JM 6180 (%)	T <sub>L</sub> 平均值 Mean of T <sub>L</sub> /	T <sub>H</sub> 平均值 Mean of T <sub>H</sub> /	T <sub>R</sub> 平均值 Mean of T <sub>R</sub> /
U-1	0	2	5	1	- 14. 8	66. 8	81. 7
U-2	3	5	7	1	- 16. 7	62. 5	79. 2
U-3	4	2	8	3	- 15. 8	60. 2	76. 0
U-4	2	3	10	2	- 15. 5	66. 8	82. 3
U-5	0	4	9	4	- 14. 7	68. 5	83. 2
U-6	2	3	1	4	- 13. 2	56. 0	69. 2
U-7	1	1	6	5	- 15. 8	63. 0	78. 8
U-8	1	5	3	3	- 15. 7	60. 0	75. 7
U-9	3	1	2	2	- 14. 5	57. 5	72. 0
U-10	4	4	4	5	- 14. 7	54. 3	69. 0

量进行回归分析的结果。从模型拟合的决定系数  $R^2$  来看,二次多项式回归模型的拟合程度非常好,尤其是针对因变量  $T_H$ 、 $T_R$ 。但各因变量取得最大值时自变量的最佳组合并不相同,这表明在所考察的因变量中,某个因变量取得最大值时,另外几个因变量并不能同时取得最大值。此时可以考虑对几个因变量同时取最大值进行回归,以求得最佳结合点,而 PLS 回归能同时对几个因变量进行回归分析。在本研究中,  $T_R$  是由  $T_L$  与  $T_H$  共同决定的,因此,可以选择同时对  $T_L$  与  $T_H$  或  $T_L$  与  $T_R$  或  $T_H$  与  $T_R$  进行回归分析。从表 6 的数据来看,  $T_R$  受  $T_H$  的影响较大,且  $T_L$  均在 - 13 以下,已能满足要求,而  $T_H$  中有几组还在 60 以下,还不能满足微乳剂透明区域上端温度的要求<sup>[14]</sup>,故可选择对  $T_H$ 、 $T_R$  同时回归。

同时考虑  $T_H$ 、 $T_R$  的优化,得到如下二次多项式回归模型:

$$Y_1 = 63.6006 - 1.7071X_1 + 2.2034X_2 + 0.1010X_3 - 1.7098X_4 + 0.0675X_1^2 - 0.3289X_2^2 + 0.0171X_3^2 + 0.0635X_4^2 + 0.0974X_1X_2 - 0.0217X_1X_3 - 0.1720X_1X_4 - 0.0060X_2X_3 - 0.1657X_2X_4 + 0.2183X_3X_4 \quad (1)$$

$$Y_2 = 77.7351 - 2.0571X_1 + 2.1222X_2 + 0.4721X_3 - 1.6705X_4 + 0.1097X_1^2 - 0.2338X_2^2 - 0.0139X_3^2 + 0.1224X_4^2 + 0.1377X_1X_2 + 0.0310X_1X_3 - 0.2441X_1X_4 - 0.0220X_2X_3 - 0.2967X_2X_4 + 0.2250X_3X_4 \quad (2)$$

方程 (1)、(2) 的  $R^2$  分别为 0.9945、0.9851,表

明模型的拟合程度均较高。表 8 是对表 6 中各个试验的实测值与方程的预测值进行对比的结果,表明模型的预测值与实测值非常接近,这说明模型预报准确,建模较为成功。经优化后,各个自变量的优化值分别为:  $X_1$  (正丁醇) = 0.0%,  $X_2$  (PEG400) = 1.6%,  $X_3$  (TSP16) = 10.0%,  $X_4$  (JM 6180) = 5.0%。这时各个因变量的最优目标函数值分别为  $Y_1$  ( $T_H$ ) = 71.5,  $Y_2$  ( $T_R$ ) = 87.1, 即 TTS 为 - 15.6 ~ 71.5。

### 2.3 配方筛选试验结果验证

按正交设计优化得到的最优配方(正丁醇 0%、PEG400 3.0%、TSP16 6.0%、JM 6180 2.0%)配制 2%阿维菌素 ME(记为 O-10<sup>#</sup>),测得其 TTS 平均值为 - 15.0 ~ 66.5, 优于表 1 中的最好组合 O-2<sup>#</sup>。O-10<sup>#</sup>与 O-2<sup>#</sup>之间仅 TSP16 与 JM 6180 间的比例不同,其他组份含量完全相同。O-10<sup>#</sup>中 TSP16 质量分数(6%)高于 O-2<sup>#</sup>(4%), JM 6180 质量分数(2%)低于 O-2<sup>#</sup>(4%),而前者  $T_H$  (66.5)、 $T_R$  (81.5)均高于后者的  $T_H$  (62.2)、 $T_R$  (76.2), 由此可以断定 TSP16 用量的提高及 JM 6180 用量的下降有利于  $T_H$ 、 $T_R$  的提高,这与表 4、表 5 的显著性分析结果相一致。

按均匀设计优化得到的最优配方(正丁醇 0%、PEG400 1.6%、TSP16 10.0%、JM 6180 5.0%)配制 2%阿维菌素 ME(记为 U-11<sup>#</sup>),测得其 TTS 平均值为 - 15.7 ~ 71.6, 即  $T_H$  为 71.6、 $T_R$  为 87.3, 优于表 6 中的最好组合 U-5<sup>#</sup>, 并与预测值非常接近。O-10<sup>#</sup>、U-11<sup>#</sup>在 - 5、54 下

表 7 各因变量单独求最大值时 PLS回归分析结果

Table 7 Results of PLS regression of single dependent variable

因变量 Dependent variable	R <sup>2</sup> Coefficient of multiple determination	因变量最大值 Maximum value of dependent variable	自变量最佳组合 Optimal combination of independent variables			
			Optimal combination of independent variables			
			正丁醇 1-butanol(%)	PEG400(%)	TSP16(%)	JM 6180(%)
T <sub>L</sub>	0.934 2	17.0	3.2	1.0	10.0	4.1
T <sub>H</sub>	0.995 5	71.7	0.0	1.9	10.0	5.0
T <sub>R</sub>	0.993 2	88.0	0.0	1.0	10.0	5.0

表 8 模型预测值与试验实测值对比

Table 8 Comparison of the prediction value by model with tested

试验编号 Test No.	T <sub>H</sub> 平均值 Mean of T <sub>H</sub> ( )		T <sub>R</sub> 平均值 Mean of T <sub>R</sub> ( )	
	预测值 Prediction value	实测值 Tested value	预测值 Prediction value	实测值 Tested value
	U-1	66.7	66.8	81.8
U-2	62.8	62.5	79.7	79.2
U-3	60.4	60.2	76.0	76.0
U-4	66.3	66.8	81.3	82.3
U-5	68.6	68.5	83.4	83.2
U-6	56.4	56.0	70.3	69.2
U-7	62.9	63.0	79.0	78.8
U-8	60.0	60.0	75.2	75.7
U-9	57.7	57.5	71.9	72.0
U-10	53.8	54.3	68.4	69.0

各贮存 14 d 间均保持均一透明;经室内常规贮存 24 个月后亦保持均一透明。图 1(a)、(b) 分别是用稳定性分析仪 Turbiscan Lab expert Analyzer 对 O-10<sup>#</sup>、U-11<sup>#</sup> 在 54 °C 下连续贮存 14 d 间自动扫描

透明光图谱。从图中可以看出,制剂在 54 °C 下连续贮存 14 d 中,各天的扫描线几乎重合,透射光强度基本不发生变化,表明制剂非常稳定<sup>[17]</sup>。

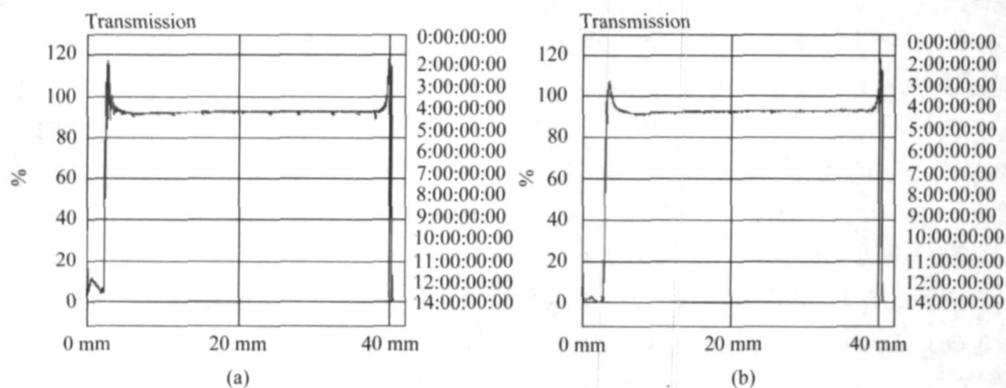


图 1 阿维菌素微乳剂优化配方 54 °C 热贮下连续 14 d 的透射光变化图谱

Fig 1 Transmission of optimized abamectin ME stored 14 d successively at 54 °C

### 3 结论与讨论

正交设计与均匀设计是适用于多因素多水平的试验设计方法,通过让试验点在高维空间内均

匀分散,使有限的试验数据具有广泛的代表性,因此可大幅度减少试验次数<sup>[18-20]</sup>。在本研究中,所采用正交设计试验方案 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)若改为全面组合试验,在不考虑因素间相互作用的情况下,则至少需做

$3^4 = 81$ 次试验,而采用正交设计仅需 9次;所采用的均匀设计试验方案  $U_{10}(5^3 \times 10^1)$ 若改为全面组合试验,在不考虑因素间相互作用的情况下,则至少需做  $5^3 \times 10 = 1250$ 次试验,而采用均匀设计仅需 10次。采用正交设计与均匀设计能大幅度减轻产品开发的工作量。均匀设计由于可比正交设计更有效地减少试验次数,因此可以设定更多的水平,从而拓宽了各因素的试验范围。

采用正交设计与均匀设计筛选微乳剂配方时,在将表面活性剂等作为自变量时,若将所有的待筛选表面活性剂均作为自变量考虑,则各个组合的表面活性剂总用量将不同,极有可能出现因表面活性剂用量不够而根本不能形成微乳剂,从而导致试验失败。如在本研究的均匀设计中,3个表面活性剂的用量范围分别为 1.0% ~ 10.0%、1.0% ~ 5.0%、1.0% ~ 14.0%,若均作为自变量,则表面活性剂最低总用量为 3.0%,显然不可能配制出 2%阿维菌素 ME。若采用固定表面活性剂总用量,并将其中一种表面活性剂不作为自变量,则可以避免上述不利因素,同时又可保证各个表面活性剂有较宽的用量筛选范围。最终研究结果亦表明,如此处理可以确定可能的最佳配比。至于优化得到的配方中表面活性剂用量的高低,可以根据制剂性能要求作适当增减,此时可采用单因素试验方法中的对分法<sup>[16]</sup>对表面活性剂总用量进行调整。如对均匀设计试验结果进行两次对分试验,表面活性剂总用量降至 12%,透明温度区域为 -7.5 ~ 64.0,仍能满足性能要求<sup>[14]</sup>。

在本研究中,还有两个组份——表面活性剂 HASS7与水,是随着各自变量在配方中含量的变化而发生变化的,且这种变化遵循一定的规律——用 HASS7将表面活性剂总量补足至 16%,用水将配方中不足部分补足至 100%。可将 HASS7和水称为“附属自变量”。附属自变量对制剂性能产生的影响已体现在因变量测定结果中,在极差分析、PLS 建模分析中已被一并考虑。但两种试验设计方法获得的配方并不相同,这与自变量试验范围及分析方法有密切关系。首先,正交设计与均匀设计各自变量的试验范围不完全相同;其次,均匀设计是采用 PLS 建模同时对  $T_H$  与  $T_R$  取最大值优化,而正交设计只能针对一个因变量通过极差分析进行优化,这使得均匀设计试

验优化得到的结果优于正交设计试验优化结果。

那么正交设计与均匀设计试验结果间是否具有相关性,是否会因设计中存在“附属自变量”而互相矛盾或出现无法解释的现象?对比表 1、表 6 可以发现,部分样品中一些组份含量相同,说明两种方法具有可比性。如 O-1<sup>#</sup>与 U-1<sup>#</sup>(两者正丁醇均为 0%、PEG400均为 2%)、O-3<sup>#</sup>与 U-5<sup>#</sup>(两者正丁醇均为 0%、PEG400均为 4%)、O-5<sup>#</sup>与 U-4<sup>#</sup>、U-6<sup>#</sup>(三者正丁醇均为 2%、PEG400均为 3%)、O-7<sup>#</sup>与 U-3<sup>#</sup>(两者正丁醇均为 4%、PEG400均为 2%)、O-9<sup>#</sup>与 U-10<sup>#</sup>(两者正丁醇、PEG400、TSP16均为 4%),由对比结果可知:TSP16用量的提高有利于  $T_H$  的提高,而 JM 6180用量的提高不利于  $T_H$  的提高。这与表 4显著性分析结果及正交设计优化配方与 O-2<sup>#</sup>对比结果均一致。此外,O-1<sup>#</sup>与 U-9<sup>#</sup>(各表面活性剂用量完全相同),两者  $T_H$  的变化完全是因正丁醇、PEG400含量变化引起的。从表 4可知,正丁醇从 O-1<sup>#</sup>的 0%升至 U-9<sup>#</sup>的 3%,会使  $T_H$  下降;PEG400从 O-1<sup>#</sup>的 2%降至 U-9<sup>#</sup>的 1%亦会使  $T_H$  下降;两者均使  $T_H$  下降,则 O-1<sup>#</sup>的  $T_H$  应高于 U-9<sup>#</sup>的  $T_H$ ,事实上 O-1<sup>#</sup>的  $T_H$  为 62.2, U-9<sup>#</sup>的  $T_H$  为 57.5,前者明显高于后者。以上分析表明,本研究正交设计与均匀设计两者试验结果之间具有高度相关性。

正交设计试验结果通过方差及极差分析可以获得经优化的配方,缺点是只能针对一个因变量进行优化。均匀设计的试验结果需通过建模并求最大值才能获得,此时建模方法的选择比较重要。由于各助剂之间存在着相互作用,因此,所建模型以二次多项式回归方程为佳。通常所采用的方法为逐步回归分析,但该方法在删除不显著的因素或因素组合时主观性较强,不同人所建回归方程模型往往不一样,且该方法只能对一个因变量进行回归建模,不能进行多个因变量对多自变量的同时回归分析。PLS 回归分析则克服了上述缺点,适应多因变量对多自变量的回归建模分析,比对逐个因变量作多元回归更加有效,使得结果分析变得更为容易,结论更加可靠,整体性更强,可为均匀设计在农药制剂加工中的应用推广提供有力的技术支持。

无论是正交设计还是均匀设计,均需预先确定合适的考察指标,即因变量。农药微乳剂有多

个质量技术指标,其中 TTS 对于农药微乳剂来说是一个非常重要的质量指标,区域范围越宽则制剂越稳定<sup>[14,21]</sup>。TTS 可以拆分为区域范围  $T_R$ 、高端温度  $T_H$ 、低端温度  $T_L$  3 个指标,可以根据实际情况选择其中一个或多个作为因变量对配方进行优化。配方筛选优化结果的验证表明,TTS 作为正交设计与均匀设计试验时的考察指标是合适的,可以由此筛选优化出制剂性能优良的农药微乳剂配方。

### 参考文献:

- [1] ZHANG Guo(张果), TANG Ji-de(汤积德), WANG Jun(王军), et al 乙草胺微乳液乳化剂的选择及配比关系研究[J]. J Xinyang Normal Univ: Nat Sci Ed(信阳师范学院学报:自然科学版), 2008, 21(2): 257-260.
- [2] LIL i-fang(李丽芳), WANG Kai-yun(王开运), SONG Dong-sheng(宋东升), et al 毒死蜱微乳液拟三元相图影响因素研究[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 2007, 9(2): 172-177.
- [3] HUANG Qi-liang(黄啟良), LI Gan-zuo(李干佐), ZHANG Wen-ji(张文吉), et al 高效氯氟菊酯微乳复合表面活性剂体系的相行为及增溶[J]. Scientia Agricultura Sinica(中国农业科学), 2006, 39(6): 1173-1178.
- [4] ZHANG Chun-hua(张春华), HUANG Qi-liang(黄啟良), WANG Zhong-wei(王忠伟), et al 微乳剂复配表面活性剂的筛选与优化[J]. Agrochemic(农药), 2006, 45(10): 667-668, 674.
- [5] HUANG Qi-liang(黄啟良), ZHANG Wen-ji(张文吉), SHE Dong-mei(折东梅), et al 高效氯氟菊酯微乳分散体系的电导性质[J]. Agrochemic(农药), 2006, 45(8): 522-524.
- [6] ZHAO Hui(赵辉), LU Fu-sui(路福绥), LI Pei-qiang(李培强). 醇对高效氯氟菊酯微乳液相图的影响[J]. Chin J Appl Chem(应用化学), 2006, 23(5): 503-507.
- [7] HUANG Qi-liang(黄啟良), ZHANG Wen-ji(张文吉), LI Feng-min(李凤敏), et al 毒死蜱在表面活性剂混合体系中的增溶规律及其药效评价[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 2006, 8(1): 71-76.
- [8] ANNA H, LENNART P, PETER S, et al Oil-continuous Microemulsions Mixed with an Amphiphilic Graft Copolymer or with the Parent Homopolymer Polymer-droplet Interactions as Revealed by Phase Behavior and Light Scattering[J]. Colloids Surf A, 2004, 250: 325-336.
- [9] ZHANG Xiao-guang(张晓光), ZHANG Gao-yong(张高勇), WANG Hong-xia(王红霞), et al 农药微乳液相行为及微乳结构的研究[J]. Fine Chemic(精细化工), 2003, 20(8): 475-477, 512.
- [10] ZHU Li-yun(朱丽云), MA Liang-jin(马良进), SUN Pei-long(孙培龙), et al 苏云金杆菌微胶囊剂的研制[J]. J Agro-Environ Sci(农业环境科学学报), 2005, 24(5): 966-969.
- [11] JIN Jin-song(金劲松). 吡虫啉泡腾片配方筛选及工艺条件的研究[J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2004, 32(5): 908-909.
- [12] LIU Feng(刘峰), WANG Hui-li(王会利), HE Mao-hua(何茂华), et al 利用正交试验设计优选氟·莠水悬浮剂配方[J]. Chin J Pestic Sci(农药学报), 2003, 5(1): 88-92.
- [13] WEI Fang-lin(魏方林), ZHU Guo-nian(朱国念). 均匀设计及偏最小二乘回归法在高渗乳油研制中的应用[J]. Agrochemic(农药), 2006, 45(6): 387-389, 396.
- [14] CHEN Fu-liang(陈福良), WANG Yi(王仪), ZHENG Fei-neng(郑斐能). 微乳剂质量技术指标的确定及测定方法研究[J]. Agrochemic(农药), 2004, 43(2): 68-69.
- [15] FANG Kai-tai(方开泰), MA Chang-xing(马长兴). Orthogonal and Uniform Experiment Design(正交与均匀试验设计)[M]. Beijing(北京): Science Press(科学出版社), 2001: 43-51.
- [16] HUANG Yu-ai(黄玉媛), DU Shang-jian(杜上鉴). Recipe Research and Processing Technology of Fine Chemical Volume One(精细化工配方研究与产品配制技术,上册)[M]. Guangzhou(广州): Guangdong Science and Technology Press(广东科技出版社), 2003: 209-242.
- [17] OLIVIER M, GERARD M, ISABELLE C, et al Characterisation of Instability of Concentrated Dispersions by a New Optical Analyser: the TURBISCAN MA 1000[J]. Colloids Surf A, 1999, 152: 111-123.
- [18] FANG K T, LIND K J, WINKER P, et al Uniform Design: Theory and Applications[J]. Technometrics, 2000, 42, 237-248.
- [19] FANG K T, SHI W C, PAN J X. Uniform Design Based on Latin Square[J]. Statistica Sinica, 1999, 9: 905-912.
- [20] TANG Qi-yi(唐启义), FENG Ming-guang(冯明光). DPS<sup>®</sup> Data Processing System—Experimental Design, Statistical Analysis and Data Mining(DPS<sup>®</sup>数据处理系统—实验设计、统计分析及数据挖掘)[M]. Beijing(北京): Science Press(科学出版社), 2007: 267-288.
- [21] WU Xiu-hua(吴秀华), CHEN Wei-lin(陈蔚林), WANG Fei(王飞). 农药微乳液物理稳定性的探讨[J]. Chemistry(化学通报), 1999, (3): 36-38.

(Ed. JIN S H)