

中文摘要

本论文目的在于开发研制一种我国第一个真正实现工业化、商品化的具有自主知识产权的农药含氟杀菌剂氟吗啉新品种的新剂型——30%氟吗啉水分散片剂 (Water-dispersible tablet, 简称 WDT), 建立氟吗啉干粉末直接压片和湿法制粒后压片工艺, 对其有效含量、悬浮率、崩解时限、热贮稳定性及室内和田间药效试验进行考察, 并进行生物测定。

所采用的方法为使用新型的速释压片辅料, 采用广筛法、压制全片法、流点法分别完成填充剂、崩解剂、润湿分散剂、粘结剂等助剂的筛选。利用正交设计方法筛选出最佳优惠配方。采用高效液相色谱法测定有效成分含量、悬浮率。利用激光粒度分析仪分析测定氟吗啉水分散片剂分散后的粒度(细度)分布。根据国家制定的农药检测标准进行稳定性考察, 并通过室内叶片活性测定试验、室内盆栽小苗活性测定试验和田间小区试验进行药效考察, 按农业部药检所《农药田间药效试验准则》的分级标准分级记载, 以病情指数计算防治效果, 完成生物测定结果。

通过按优惠配方制备的 30%氟吗啉水分散片剂, 可在 3 分钟内完全崩解, 分散均匀, 悬浮率达 70%以上。加工工艺简单, 质量可控, ($54 \pm 2^\circ\text{C}$) 条件下稳定性良好, 分解率在 3%以下。室内及田间药效试验表明, 30%氟吗啉水分散片剂对黄瓜霜霉病的防效在 81%~97%之间, 室内适宜的使用浓度为 80 ug/ml, 田间适宜的使用浓度为 100~200 g a. i/hm², 持效期在 10d 以上, 且对供试作物安全, 防效与 20%氟吗啉可湿性粉剂作用效果相当。

本剂型加工配方、工艺成熟, 制剂质量稳定。该制剂具有对环境安全, 施用方便, 计量准确, 生产工艺简单等诸多优点。该制剂的研究, 一定程度上代表着固体制剂的发展趋势。通过室内及田间药效试验表明: 30%氟吗啉水分散片剂对黄瓜霜霉病有良好的防治效果。

近年来农药新剂型的研究成果中以液体剂型居多, 而固体新剂型较少, 能够工业化生产的固体新剂型就更少了。氟吗啉水分散片剂(WDT)的出现

弥补了这方面的不足。氟吗啉水分散片剂(WDT)的研究对改造国产农药剂型结构,提高国产农药制剂在国际市场上的知名度和扩展国际市场份额,创造良好的社会效益将发挥积极的作用。另一方面,氟吗啉WDT研制成功,产品投放市场后,其经济效益将是非常可观的。同时,氟吗啉水分散片剂(WDT)的生产加工和施用对环境安全,这是当前人们追求绿色农药的理想选择。

目前氟吗啉水分散片剂正在被申报国家专利(申请号:200410020976.1)。

创新:

通过试验,研制出技术比较成熟、药效比较稳定、可进行工业化生产的30%氟吗啉水分散片剂,填补了一项国内空白,这一定程度上代表固体制剂的发展趋势。

通过试验,研究配制了适合30%氟吗啉水分散片剂的混合助剂GAL、BWSC和NS,这些新混合助剂相互间增效性较单一助剂效果好,成本适中,有一定推广和试用价值。

通过试验,在湿法压片工艺的基础上,研制出30%氟吗啉水分散片剂干粉直接压片法,在力争降低加工成本的同时,也增加了药物的稳定性。

综上所述,尽管本硕士论文研制的30%氟吗啉水分散片剂对其它品种如除草剂、杀虫剂等同样具有一定的普遍指导意义,但工艺上仍需进一步完善,仍需进一步筛选具有普遍意义的通用型助剂,进一步提高这一新剂型的工业化程度。这也是我们今后进一步工作的目标。当然,这一方面的工作已经取得了一定的进展。

关键词: 氟吗啉, 水分散片剂, 剂型, 防效

前 言

如今，迫于环境保护的压力和新药合成的困难，农药新剂型越来越受到人们的重视。尤其在当今追求绿色化的时代，确立经济与资源环境和谐发展的观念，寻求经济效益与环境效益、社会效益的最佳平衡点，开发研制绿色农药新剂型，显得尤为重要。另一方面，开发一个新农药需要耗用大量的人力、财力和时间，风险甚大。因此，在诚信治污，持续清洁生产，致力打造绿色的同时，通过剂型改造加工，在力争对环境安全的同时，还可有效地延长农药的生命周期，亦可使老的农药产品获得新生。农药新剂型的研究已成为一门独立的学科，越来越受到国内外研究人员的青睐。（凌世海，1993）

我国农药加工工业经历了几十年的努力，特别是近十几年来发展迅速。至今我国已有农药加工剂型五十余种，加工制剂近千种，但是在我国农药加工工业中，目前存在的主要问题是农药制剂生产选用的剂型单一，传统剂型乳油（EC）和可湿性粉剂（WP）在加工制剂中占的比例太高，约占农药加工制剂总量的70%—80%。（沈德隆，2004）

传统农药剂型乳油具有制造简单，活性组分在靶标作物上分布均匀，加工成本低等优点，可以说，对某一选定的活性组分来讲，是一种非常有效的剂型，但乳油有一个致命的缺点是在配制中使用高比例的有机溶剂，如二甲苯、甲苯、甲醇等，从而带来毒性、易燃性、贮运过程不安全性和使植物产生药害的严重问题。另一种传统农药剂型可湿性粉剂，在二十世纪五十年代的出现是当时农药剂型加工的一个进步标志。可湿性粉剂在外观和制造技术上与普通粉剂基本类同，其可采用对水喷雾的方法将活性物质作用到靶标作物上。施用简单、活性组分在靶标作物上分散均匀是可湿性粉剂的突出优点，但可湿性粉剂存在着准确计量困难，加工、施用过程中粉尘对环境的污染和对人体的毒害等严重问题。（查友贵，2002）

正因为如此，一些传统的农药剂型如粉剂、可湿性粉剂、乳油等正逐步为对环境友好的农药新剂型所取代。随着我国农业生产的发展，尤其是农产品结构调整对农药需求的变化，传统的农药加工剂型远不能适应现代农业生产的发展，很大程度上影响了农药产品的市场推广和使用寿命。从另一角度

讲，农药开发后要实用化，要最大限度地发挥农药的药效，剂型加工则为重要措施之一。农药的药效与农药的剂型及其配方，以及物理性能密切相关，因此，进行适当的、新型的农药剂型设计，已为当前现代农业所必须。

首先要进行剂型选择，这种剂型选择不仅是为了加工成制剂，更应根据原药的物化性质、生化特性加工成合适的剂型。同时，亦应根据使用对象来确定剂型。其次，要确定最佳的制剂配方和加工方法。对于同一种剂型，也要以其配方和生产方法因受其药效和贮存稳定性、成本的影响而有所选择。另外，作为制剂也要尽量掩盖农药的短处，以提高新颖农药的筛选成功率，这也是制剂加工的一大贡献。总之，剂型的重要性正成为农药界和植保界的共识，这必然会给农药新剂型的发展和推广应用注入活力，加快农药新剂型的开发力度。虽然普通使用者对农药新剂型的接受尚需一段过程，但我们相信，随着时间的推移，农药新剂型一定会越来越受到人们的普遍接受与认同。（张金艳，2001）

新剂型正在兴起，并朝向水性化、低毒化、粒状化、控制释放化、多功能化、省力化方向发展。（吴秀华，1999）

当前，国外大多农药公司十分重视农药剂型加工，投入了巨额资金，开发新剂型，提高制剂质量。水分散粒剂、水分散片剂、干悬浮剂、微乳剂、水乳剂、悬乳剂等新剂型正迅速兴起。据国际农药制造商协会联合会(GIFAP)推荐的农药剂型代码，至2003年，全球共有近800种农药活性物质，其中约有300种作为主要产品。共有80种不同的农药剂型，按产品计，约有2000种不同的制剂产品。上个世纪80年代以来，由于环境安全、食品安全的推动，其中水基化农药新剂型的研究开发飞速发展。（凌世海，1993；2004）

在我国，约有2600家农药企业，生产能力达78万吨/年，有效成分的种类约580种，制剂能力达100万吨/年以上，每年新增的登记品种约2000个。经过半个世纪的努力，我国农药剂型加工工业取得了长足的进展。据统计，2000年我国登记生产的农药品种有237种，剂型有乳油、可湿性粉剂、粉剂、可溶性粉剂、水分散粒剂、悬浮剂、水剂等43种剂型。2000年我国32个省（包括台湾、香港在国内登记的）1936家农药企业登记的农药制剂品种达2876种，使我国的原药和制剂之比由“七五”期间的1:3上升到1:

12, 达到发达国家的水平(凌世海, 2002)。至 2003 年处于登记有效期内的品种约 6000 多个。至 2005 年处于登记有效期内的品种约 21506 多个。从制剂产量、制剂品种数来看, 我国已成为世界农药制剂生产大国。

但尽管如此, 农药剂型却仍然存在很多问题, 其中最主要的是农药剂型结构不合理, 新剂型少。(凌世海, 2002; 张一宾, 1999)

表 1 我国 1993 年粉剂等 5 种剂型产量占总产量的百分比

Table 1 Ratio of output the daily output on 5 formulations in 1993

剂型	各类剂型产量占总产量的百分数, %
粉剂	6.0
粒剂	5.7
可湿性粉剂	10.1
乳油	50.4
悬浮剂	5.0

表 2 我国 1998 年和 2000 年、2005 年登记的粉剂等 5 种剂型
制剂品种数占总制剂品种数的百分数

Table 2 Ratio of preparations the daily preparations on 5 formulations
in 1998 or 2000 or 2005

剂型	制剂数占制剂总数大的百分数		
	1998 年	2000 年	2005 年
粉剂	2.8	2.4	26.3
粒剂	2.8	2.3	2.6
可湿性粉剂	23.0	26.2	23.3
乳油	47.0	42.7	34.0
悬浮剂	5.0	3.9	3.8

由表 1 和表 2 可见, 乳油产量及制剂数约占我国剂型产量和制剂数的一半。乳油、可湿性粉剂、粉剂和颗粒剂 4 种传统剂型约占 75%, 即我国农药乳油等老剂型仍占有主导地位。乳油耗用大量的有机溶剂, 每年有数十万吨对环境有危害的有机溶剂施向田间, 污染环境, 危害我们的生活。粉剂和可湿性粉剂使用时亦有粉尘污染。在发达国家, 要求禁止使用芳香烃溶剂的呼声迫切, 尤其是在蔬菜、果树上使用乳油遭到了强烈的抵制。以水基代替油基的微乳剂、水乳剂, 水分散粒剂、水分散片剂、干悬浮剂、微胶囊剂等和环境相容的新剂型正迅速发展(凌世海, 2002; 张一宾, 1998)。

由表 3 可见, 在剂型结构上, 我国乳油、可湿性粉剂等比例比美、英、法高得多, 与国外相比差距大(凌世海, 2002)

表 3 1998 年和 2000 年、2005 年我国和 1992 年美、英、法登记的 4 种剂型的制剂数占制剂总数的百分数的比较

Table 3 Ratio of preparations the daily preparations on 4 formulations in 1998 or 2000 or 2005 年 in China and in 1992 in America, England and France

剂 型	制剂数占制剂总数大的百分数					
	中 国			美 国	英 国	法 国
	1998 年	2000 年	2005 年		1992	
乳油	47	42.7	34	29	21	23
可湿性粉剂	23	26.2	23.3	14	15	26
悬浮剂	5.0	3.9	3.8	9.0	23	21
粒剂	<0.1	<0.1	0.5	11.0	4	6

但值得欣慰的是, 由表 4 可见, 1998 年以后, 水基性农药新剂型发展迅速, 尤其是 2002 年以来, 随着石油化工资源的紧缺, 水基化农药新剂型的发展得到明显加速, 并取得了一系列可喜的成果。当然, 这也是在全球水基化农药新剂型的总体发展的带动下, 才有了这样的好的形势。这可以从下面表 5 中统计的 1999-2003 年全球安全的农药新剂型发展状况略见一斑。

表 4 1998—2003 年我国农药水基化新剂型的发展情况
(按 6500 个制剂规格统计, 含卫生杀虫剂)

Table 4 The development of Chinese water dispersible Pesticide formulations form 1998 to 2003 or 2005

制剂	年份		合计	2003 年		2005 年
	1998 年	2002 年		其中国企	其中外企	
悬浮剂	95	125	270	204	66	820
水分散粒剂	1	48	62	25	37	105
水乳剂	13	22	61	48	13	160
微乳剂	4	38	75	75	—	227
悬乳剂	17	4	28	17	1	107
微囊剂	1	9	11	4	7	1
种衣剂	38	68	143	125	18	266

表 5 1999—2003 年全球安全农药新剂型发展统计
(从总数 2000 种农药剂型统计)

Table 5 The development of word water dispersible Pesticide formulations form 1999 to 2003

剂型	涉及的活性物质品种		增长
	1998/2000	2002—2003	
SC	212	275	30%
EW	28	36	28%
SE	9	15	67%
CS	17	24	41%
WG	116	167	44%
FS	28	37	32%

水分散片剂——未来固体新剂型的重要发展趋势之一

就固体制剂而言,目前我国国内固体新剂型还比较少,主要原因是其涉及的学科门类较多,科技含量比较高,生产工艺比较复杂,连续化生产设备投资较大。(李健和,1998)以水为基质的水分散片剂,(Craig,2002)由于其具有对环境安全,使用方便,计量准确等突出优点,在某种程度上,该剂型将是未来固体农药新剂型的重要发展趋势之一。

水分散片剂(Water-dispersible tablet)又称分散片剂(Dispersible tablet,简称WDT),系指遇水可迅速崩解形成均匀混悬液的片剂。(British Pharmacopoeia Commission,1993;陈鹰,2001;雷同康,1999)这是国外近年来研究较热门的一种新型固体制剂,而我国国内目前还处于空白。

水分散片剂(WDT)是20世纪末在水分散粒剂(WDG)、片剂(T)以及泡腾片剂(EVT)基础上研发出来的农药固体新剂型。WDT将WDG、T、EVT三种制剂的优点集于一身,它吸收了T中的外形特点,使得WDT较WDG更加对环境友好,同时它保持了EVT的崩解速度快、WDG悬浮率高的优点,使其在保证药效不降低的前提下具有对环境和施药者更安全,没有粉尘,减少了对环境的污染。又由于WDT有效成分单位剂量一定,以每公顷多少片计数,因而计量十分准确。同时,WDT可直接投入盛水的喷雾器中使用,施用起来非常方便。再加上其工艺和普通片剂工艺相同,对生产设备无特殊要求,故生产工艺很简单。

在医药上,《英国药典》中有分散片的质量标准通则,指出分散片是可在水中均匀分散的非包衣片,除应符合非包衣片剂的质量标准外,在19-21℃水中应该于3min之内崩解;2片分散片放入100ml水中搅拌至完全分散后形成的均匀分散体可通过710 μ m孔的筛网。

2000年的《中国药典(二部)》也将分散片收录于片剂项下,其质量标准的通则中指出:取分散片2片,置100ml水中震荡,在(21 \pm 1)℃水中3min应该完全崩解并通过2号筛(中国药典二部,2000)。

在农药上,目前为止还没有农药水分散片剂的质量标准通则。同时,农药与医药上的水分散片剂还不完全相同,因农药大部分原药不溶于水,所以,农药水分散片剂除要求迅速崩解外,还要求具有较高的分散悬浮性。

由于农药水分散片剂(WDT)具有上述诸多优点,因此近几年来在国外得到了较快的发展。1999年10月27日RUSSIAN AGENCY 登记注册的30-40%农药水分散片剂选择性除草剂莠去津,拟除虫菊酯类杀虫剂溴氰菊酯和内吸性杀菌剂甲基托布津,叙述为:1片药片补充1升水,水温为室温(如25℃),此农药分散片在水中溶解,形成均匀悬浮液。(Dzhon Khoj, 1998) 1999年8月18日,英国泽尼卡有限公司在中国登记的“农药片剂”发明专利(专利号为:CN 1226134A)中叙述为:“在周围环境条件(5-25℃)下,投入水中的10-25%高效氯氟氰菊酯水分散片开始分散,时间不超过5min。(K-C·林, 1999)。《农药快讯》报道,美国氰胺公司1999年已将杀虫剂Contest(氯氟氰菊酯)片剂投放市场,每片含10mg活性成分,与水溶性基质混合,在3min内形成完全均质的混合物,用于喷雾。(美国氰胺公司, 1999)。法国安万特作物科学公司于2001年5月23日至2002年5月23日在我国登记了25%溴氰菊酯水分散片剂(敌杀死),用于喷雾。法国安万特环境科学公司于2001年6月20日至2002年6月20日在我国登记了25%溴氰菊酯水分散片剂(凯素灵),用于浸泡蚊帐。目前国内未见有关科研、企业进行WDT研究的报道。(农药登记公告汇编, 2003)

分散片的制备工艺与一般片剂工艺相同,即湿法(Otsuka M, 1997)或干法压片。但由于农药水分散片剂的特殊质量要求,在制备水分散片剂前一定经微粉化处理,这样得到的分散体更细腻、更均匀。(卢智玲, 2003)

30%氟吗啉水分散片剂的研制成功,添补了我国农药制剂行业的一项空白。

沈阳化工研究院于2003年下半年开始开展了我国第一个真正工业化、商品化的具有自主知识产权的农药含氟杀菌剂氟吗啉WDT的加工配方、加工工艺研究。

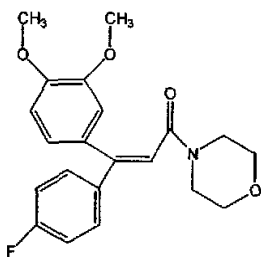
氟吗啉

ISO通用名称: flumorph,

试验代号: L190

化学名称: 4-[3-(4-氟苯基)-3-(3, 4-二甲氧基苯基)丙烯酰]吗啉

结构式：



实验式： $C_{21}H_{22}FNO_4$

相对分子质量：371.4（按 1995 年国际相对原子质量计）

生物活性：杀菌

熔点(°C)：105~110°C (E-Z)

溶解性(g/L, 25°C)：微溶于石油醚，溶于甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、丙酮等有机溶剂。

稳定性：在酸性及弱碱性介质中稳定，在醇类介质中加热产品几何异构体发生转化（部分 E 式转化成 Z 式）。

氟吗啉是沈阳化工研究院 1994 年开发的丙烯酰吗啉类创制杀菌剂，对卵菌纲真菌引起的多种病害治疗和保护效果优秀，是目前我国第一个真正实现工业化的、具有自主知识产权且商品化的农药品种，也是有史以来我国第一个创制的农药含氟杀菌剂、第一个获得中国发明专利（1998 年获得中国发明专利，专利号为：96115551.5）的农药杀菌剂、第一个获得美国、欧洲发明专利（1999 年获得美国发明专利，专利号：6, 020, 332）的新农药品种。（刘长令，2003）

氟吗啉水分散片剂就是在医药普通片剂和农药水分散粒剂的基础上，借鉴医药水分散片剂，（刘锡铃，2000）结合农药要求，以氟吗啉原药为基料，加入粘合剂、崩解剂、填充剂、润湿分散剂等加工而成。目前研制的 30% 杀菌剂氟吗啉 WDT，1 片在 1L 水中，室温（5-25°C），开始分散，崩解时间不超过 3min，悬浮率不小于 70%。相对于普通片剂来说，氟吗啉水分散片剂崩

解迅速,分散性好,悬浮率高,生物利用度高。相对于氟吗啉可湿性粉剂(WP)和乳油(EC)来说,氟吗啉水分散片剂还具有以下特点:①使用安全:使用者不会暴露于二甲苯等有机溶剂和氟吗啉可湿性粉剂的气雾和粉尘中。另外,能便于单独预测系统中使用,从而减少计量不准、使用不当的缺陷。②运输方便:由于不存在溶剂,则无需担心运输中易燃和溅溢等问题。同时,由于是固体片剂,不存在对空气和水源等环境的污染。③利于贮存和容器配置:与液体不一样,氟吗啉水分散片剂在贮存过程中不会发热,并且对极端的温度不十分的敏感。同时利于农药容器的考虑。由于产品体积的减小,从而使所需容器量、仓储面积相应减小,搬运费减少。④生产条件简单:因其工艺与普通片剂工艺相同,对生产设备条件无特殊需求。(王勇,2004)

氟吗啉水分散片剂处方设计的出发点是使其遇水后在尽可能短的时间内($<3\text{min}$)崩解成很细小的颗粒,并形成均匀的混悬液(悬浮率达70%以上)。因此,其处方设计具有的特点为:①选用优质崩解剂。(BI,1996)优质崩解剂的选用以水溶胀度 $>5\text{ml/g}$ 为好。②采用亲水性粘合剂。从而压片后水分易湿润、渗入,片剂易崩解。③采用适宜的助流剂。它可在压片时有效地改善颗粒或粉末的流动性。④采用表面活性剂。(Chowdary KPR,1992)氟吗啉水分散片剂处方中添加了表面活性剂,大大的改善了片剂的湿润和分散程度,可显著提高片剂的悬浮率。⑤采用理想的润滑剂。⑥采用膨胀辅料。因为氟吗啉水分散片剂主要为氟吗啉原药与至少一种崩解剂和溶胀辅料配伍而成,所以,必须采用溶胀辅料。(Caramella C,1986; Scrip,1996)溶胀辅料兼具崩解剂和助悬剂双重作用,吸水溶胀,使氟吗啉水分散片剂能迅速崩解成为均匀的水混悬液。⑦采用合适的填充剂。用以增加氟吗啉水分散片剂的重量和体积,利于成型(Doelker E,1977)和分剂量。(Koizumi,1999)⑧其它。为促进氟吗啉水分散片剂的崩解,避免溶胀辅料溶胀太快,在其水分散片剂处方中加入了适当的附加剂,以达预期设计的目的(王勇,2004;黄胜炎,1997)。

氟吗啉水分散片剂的制备工艺:①采用干法直接压片法,(Ito A,sugihara M,1996)此法工艺特点是:工艺简单,不用加溶剂,增加配方的稳定性。但需加入理想的助流剂。②采用湿法压片法。此法工艺特点是:

物料流动性好，片剂可塑性强。但因需制粒和干燥，加工成本相对干法高。

(王勇, 2004; BI, 1996)

在以上氟吗啉水分散片剂的制备完成以后, 2004年7月在沈阳化工研究院农药研究基地进行了室内及田间药效试验, 试验结果表明, 30%氟吗啉水分散片剂对黄瓜霜霉病具有良好的防治效果, 防效达81%~97%, 且安全无药害。室内适宜的使用浓度为80 ug/ml; 田间适宜的使用浓度为100~200 g a. i/hm², 持效期10d以上。防效接近或略优于20%氟吗啉可湿性粉剂的防治效果。(王勇, 2005)

水分散片剂作为一种新型片剂, 具有特殊的优越性, 生物利用度高, 制备工艺及生产设备同普通片剂, 适合于加工工业化大生产, 是值得重视和有开拓前景的剂型。我们通过运用和发展现有医药药剂学技术, 挖掘已有的药物资源, 选用国产辅料, 结合农药药剂学领域的知识, 研制开发农药杀菌剂氟吗啉水分散片剂, 具有重大的应用意义和经济意义, 其良好的发展前景是完全可以预期的。(王勇, 2004)

本着致力于打造绿色, 追求卓越的理念, 当前世界农药制剂加工行业发展趋势是开发对环境友好、施用方便、高效、低成本农药新剂型, 使农药制剂朝着环保型、功能性、高含量、精细化方向发展。近年来农药新剂型的研究成果中以液体剂型居多, (黄德智, 2002) 而固体新剂型较少, 能够工业化生产的固体新剂型就更少了。WDT的出现弥补了这方面的不足。同时, 由于WDT作为一种新型制剂, 具有独特的优越性, 生物利用度高, 制备工艺及生产设备同普通片剂, 一定程度上它代表着固体剂型的发展趋势, 是值得重视和有开拓前景的剂型。因此, 开展WDT加工配方、加工工艺研究, 尽快研发出高质量的WDT并实现规模化生产, 填补WDT的空白, 早日将我国目前正在生产的主导农药品种中的可湿性粉剂(WP)尽可能多地替换为WDT, 以满足市场需求, 增强国产农药固体制剂在国际市场上的竞争力, 不但有着十分重要和深远的意义, 而且是非常必要的。WDT的研究对改造国产农药剂型结构, 提高国产农药制剂在国际上的知名度和扩展国际市场份额, 创造良好的社会效益将发挥积极的作用。另外, WDT研制成功, 产品投放市场后, 其经济效益将是非常可观的(后附经济效益分析)。再者, WDT对生产者 and 施药者安全,

对环境友好，是农药制剂追求与自然和谐的理想选择之一。

氟吗啉是我国首创新型杀菌剂，经过7年多国内外室内生测试验、大量的田间试验、各种毒性试验以及农户应用反馈，表明氟吗啉具有活性高、毒性低、治疗及保护活性兼备、抗性风险低、对作物及人类环境安全、持效期长、用药次数少、农用成本低、增产效果显著等特点，应用前景十分广阔。（刘武成，2000）如此说来，同时拥有社会、经济、环境三大效益支持的氟吗啉 WDT，产业化前景又是十分光明的。

创新点：

通过试验，研制出技术比较成熟、药效比较稳定、可进行工业化生产的30%氟吗啉水分散片剂，填补了一项国内空白，一定程度上代表固体制剂的发展趋势。

通过试验，研究配制了适合30%氟吗啉水分散片剂的混合助剂 GAL、BWSC 和 NS，这些新混合助剂相互间增效性较单一助剂效果好，成本适中，有一定推广和试用价值。

通过试验，在湿法压片工艺的基础上，研制出30%氟吗啉水分散片剂干粉直接压片法，在力争降低加工成本的同时，也增加了药物的稳定性。

综上所述，尽管本硕士论文研制的30%氟吗啉水分散片剂对其它品种如除草剂、杀虫剂等同样具有一定的普遍指导意义，但工艺上仍需进一步完善，仍需进一步筛选具有普遍意义的通用型助剂，进一步提高这一新剂型的工业化程度。这也是我们今后进一步工作的目标。当然，这一方面的工作已经取得了一定的进展。

实 验 内 容

一、配方筛选

（一）材料与方法

1. 原料与设备

（1）原药及助剂

氟吗啉原药，质量百分含量为 89%，沈阳化工研究院试验厂

聚乙烯吡咯烷酮，上海胜蒲新材料有限公司

填料 TWS（自配）

尿素，苏州微生物试剂有限公司

白碳黑，通化第二化工厂

填料 GAL（自配）

羧甲基纤维素钠，湖州食品化工有限公司

微晶纤维素，上海药用辅料厂

崩解剂 BWSL（自配）

崩解剂 BWSC（自配）

表面活性剂 NS（自配）

NNO，大连有机二厂

分散剂 MF，大连有机二厂

木质素磺酸钠，吉林图们化工厂

碳酸氢钠，北京化工厂

柠檬酸，北京化工厂

硬脂酸镁，沈阳化学试剂厂

滑石粉，桂林化石粉厂

微粉硅胶，上海运宏化工有限公司

氟吗啉标准品，含量 99%，沈阳化工研究院试验厂

甲醇，色谱纯

二次蒸馏水

（2）仪器及设备

超微粉碎机，HOSOKAWA MICRON CORP.

摇摆式颗粒机，江苏泰州制药机械二厂

单冲压片机，江苏泰州制药机械二厂

塑料薄膜包装机，上海通瓯实业公司

高效液相色谱仪，美国 Water 公司 510，HLPC 泵，486 可调波长紫外检测器，7725 手动进样阀，HP3395 型数字处理机，SB2200 型超声振荡仪。

激光粒度分析仪 英国马尔文公司

干燥箱

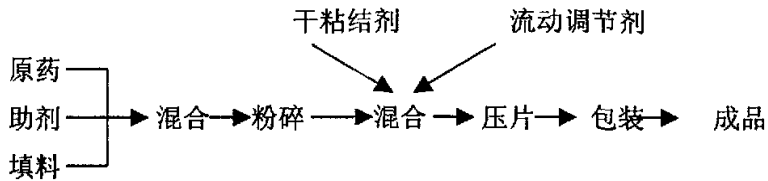
2. 加工方法及工艺

(1) 加工方法

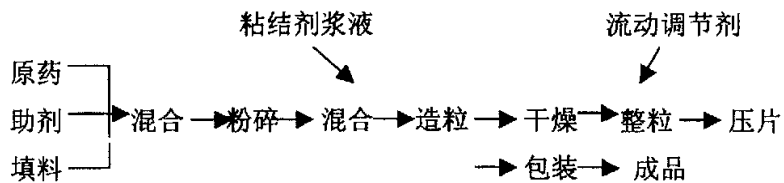
将原药及各种助剂组分按配比称取、混合、粉碎、过 325 目筛，采用干法（或湿法）压片工艺压片。

(2) 加工工艺

WDT 的干法压片工艺流程



WDT 的湿法压片工艺流程



3. 各种助剂的选择与含量确定方法（王晋，2000；张建春，2002）

(1) 填充剂的比较与选择（方晓玲，2000；江亦川，2002）

以尿素、白炭黑、填料 TWS、GAL 为填充剂，分别与崩解剂以不同比例

混合，粉碎，混合，然后各加 1% 粉碎后过 325 目筛的硬脂酸镁、滑石粉、硅胶，再混合，到单冲压片机上直接压片。根据是否能够压成片、片剂硬度来评价不同填充剂的压缩成型性，从而确定较佳填充剂，并考察其不同比例的影响。（周孝文, 1995; 陈燕军, 2002）同时，以崩解时限为考察指标，评价其对崩解剂的崩解效果的影响。

（2）崩解剂的选择及含量确定（卢丹, 1999; 周建平, 2000）

① 崩解剂的选择（Bolhuis GK, 1984）

以筛选定的填充剂，与不同比例的氟吗啉原药和不同种类的崩解剂按不同的比例混合，再各加入 1% 的硬脂酸镁、滑石粉、硅胶，粉碎过 325 目筛，直接压片。测定其崩解时限，确定较佳崩解剂。（Watanabe, 1995; 沈慧风, 1997; Gabr KE, 1992）

② 崩解剂含量的确定

不同种类的崩解剂以不同的含量按同一基本配方加工成氟吗啉水分散片剂，测定其崩解时限，根据其含量与崩解时限曲线以及其成本确定较佳崩解剂的含量。

（3）润湿分散剂的选择及含量确定（黄胜炎, 2000; 刘峰, 2003）

① 润湿分散剂的选择（梁西强, 1999; 刘辉, 2000）

采用流点法，用蒸馏水将各种润湿分散剂配成质量百分数为 5% 的水溶液，分别称取 5g 氟吗啉原药于 50ml 烧杯中，连同不锈钢铲一起称重，用胶头滴管将配制好的润湿分散剂水溶液滴加到烧杯中，边滴边搅拌，不时将铲提起直至有液滴开始滴下时，停止滴加，再次将烧杯和不锈钢铲一起称重，记录滴加溶液重量。以滴加溶液量最少的为流点最低。选择流点较低的润湿分散剂为较佳润湿分散剂。

将流点较低的润湿分散剂以质量百分数为 2% 的比例与氟吗啉原药采用上述的方法加工成水分散片剂半成品，在加工测试过程中观察润湿和起泡情况，选用起泡少或易用消泡剂消除的、润湿时间短的润湿分散剂。

② 润湿分散剂含量的确定

将润湿分散剂按不同的含量与氟吗啉原药、选定的最佳填充剂、最佳崩解剂混合，粉碎，加工成水分散片剂半成品，测定其悬浮率，绘制润湿分散剂含量与悬浮率柱型图，以柱型图最高点对应的含量为润湿分散剂

较佳含量。

4. 较佳配方的选择 (谢称石, 2001; 李健和, 1998; 施震, 2003; 张金平, 2003; 潘卫三, 1996)

利用正交试验设计 (Zhou Z L, 1996) 对选定崩解剂 (A)、填料 (B)、表面活性剂 (C)、粘结剂 (D) (韩钢, 2003; 丁运生, 1999) 在配方中的含量进行优化。本试验共设计 4 个因素, 每因素 3 水平。采用 L9 (3⁴) 正交表 (陈彬华, 1990; 卢玲, 2003; 谢称石, 2001), 实施方案见表 6、表 7。

表 6 氟吗啉水分散片的因素与水平

Table 6 Factors and levels of components in water-dispersible tablet

水平	因素			
	A	B	C	D
1	13	19	6	2
2	16	22	9	4
3	22	25	12	6

表 7 正交试验结果

Table 7 Content each component water-dispersible tablet

处方号	1 (A)	2 (B)	3 (C)	4 (D)	Yi (崩解时限 s)	Yi (悬浮率%)
1	1	1	1	1	100	70.29
2	1	2	2	2	160	73.23
3	1	2	3	3	175	75.00
4	2	1	2	3	180	73.17
5	2	2	3	1	165	78.79
6	2	3	1	2	100	77.04
7	3	1	3	2	175	77.04
8	3	2	1	3	125	72.96
9	3	3	2	1	130	75.00

加工好的制剂常温贮存下分别测定崩解时限和悬浮率, 作为制剂优劣评价指标以确定较佳配方。配方选定后对其进行贮存稳定性测定和室内及田间药效验证。

(二) 结果与分析

1. 填充剂的评价与选择结果

采用尿素作填充剂, 制得空白片的硬度和崩解时限结果分别见表 8、表 9。

表 8 不同比例尿素作填充剂的空白片的硬度比较结果

Table 8 change on solidity in different ratio about stuffing bulking agent(carbamide)

崩解剂:填充剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
15 : 85	+++	+++	+++	+++
20 : 80	+++	+++	+++	+++
30 : 70	+++	+++	+++	+++

+++ 过硬 ++ 硬度适中 + 硬度一般

表 9 不同比例尿素作填充剂的空白片的崩解时限测定结果 秒(S)

Table 9 change on dissolution in different ratio about stuffing bulking agent(carbamide) S

崩解剂:填充剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
15 : 85	——	——	——	——
20 : 80	——	——	——	——
30 : 70	——	——	——	——

—— 不崩解 (超出规定时限 5 倍以上)

采用白炭黑作填充剂, 制得空白片的硬度和崩解时限结果分别见表 10、表 11。

表 10 不同比例白炭黑作填充剂的空白片的硬度比较结果

Table 10 change on solidity in different ratio about stuffing bulking agent (TB-2)

崩解剂:填充剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
15 : 85	++	++	++	++
20 : 80	++	++	++	++
30 : 70	++	++	++	++

+++ 过硬 ++ 硬度适中 + 硬度一般

表 11 不同比例白炭黑作填充剂的空白片的崩解时限测定结果 秒 (S)

Table 11 change on dissolution in different ratio about stuffing bulking agent (TB-2) S

崩解剂:填充剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
15 : 85	——	——	——	——
20 : 80	——	——	——	——
30 : 70	——	——	——	——

——不崩解 (超出规定时限 5 倍以上)

采用 GAL 作填充剂, 制得空白片的硬度和崩解时限结果分别见表 12、表 13。

表 12 不同比例填料 GAL 作填充剂的空白片的硬度比较结果

Table 12 change on solidity in different ratio about stuffing bulking agent (GAL)

崩解剂:填充剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
15 : 85	++	++	++	++
20 : 80	++	++	++	++
30 : 70	++	++	++	++

+++ 过硬 ++ 硬度适中 + 硬度一般

表 13 不同比例填料 GAL 作填充剂的空白片的崩解时限测定结果 秒 (S)
Table 13 change on dissolution in different ratio about stuffing bulking agent (GAL) S

崩解剂:填充剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
15 : 85	18s	10s	160s	24s
20 : 80	20s	18s	220s	19s
30 : 70	20s	18s	300s	20s

采用 TWS 作填充剂, 制得空白片的硬度和崩解时限结果分别见表 14、表 15。

表 14 不同比例填料 TWS 作填充剂的空白片的硬度比较结果
Table 14 change on solidity in different ratio about stuffing bulking agent (TWS)

崩解剂:填充剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
15 : 85	++	++	++	++
20 : 80	++	++	++	++
30 : 70	++	++	++	++

+++ 过硬 ++ 硬度适中 + 硬度一般

表 15 不同比例填料 TWS 作填充剂的空白片的崩解时限测定结果 秒 (S)
Table 15 change on dissolution in different ratio about stuffing bulking agent (TWS) S

崩解剂:填充剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
15 : 85	200s	150s	230s	180s
20 : 80	190s	130s	220s	170s
30 : 70	210s	140s	240s	160s

根据以上各表中对不同填料的评价, 选择硬度适中、崩解时限最短的填料 GAL 作为最佳填料。

2. 崩解剂的选择和含量确定结果 (方晓玲, 2000)

(1) 崩解剂的选择

以 GAL 为填充剂, 将不同比例的氟吗啉原药与不同种类崩解剂按不同比例混合, 再各加入 1% 的硬脂酸镁、滑石粉、硅胶, 粉碎过 325 目筛, 直接压片, 以片剂硬度与崩解时限 (Wilson CG, 1987; Bi YX, 1999) 为指标评价崩解剂的崩解效果

表 16 加入不同崩解剂的 35% 氟吗啉水分散片剂的硬度比较结果

Table 16 change on solidity in different dissolution to 35% Flumorph water-dispersible tablet

崩解剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
12	---	---	---	---
14	---	---	---	---
16	---	---	---	---
19	---	---	---	---
21	---	---	---	---

+++ 过硬 ++ 硬度适中 + 硬度一般 -- 略粘冲 --- 粘冲

表 17 加入不同崩解剂的 35% 氟吗啉水分散片剂的崩解时限测定结果 秒(S)

Table 17 change on dissolution time in different dissolution to 35% Flumorph water-dispersible tablet S

崩解剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
12	130s	170s	320s	160s
14	120s	70s	310s	100s
16	105s	55s	300s	60s
19	170s	65s	360s	85s
21	150s	165s	720s	175s

表 18 加入不同崩解剂的 30%氟吗啉水分散片剂的硬度比较结果

Table 18 change on solidity in different dissolution to 30% Flumorph water-dispersible tablet

崩解剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
12	++	++	++	++
14	++	++	++	++
16	++	++	++	++
19	++	++	++	++
21	++	++	++	++

+++ 过硬 ++ 硬度适中 +硬度一般 -- 略粘冲 --- 粘冲

表 18 加入不同崩解剂的 30%氟吗啉水分散片剂的崩解时限测定结果 秒(S)

Table 18 change on dissolution time in different dissolution to 30% Flumorph water-dispersible tablet S

崩解剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
12	120s	270s	320s	160s
14	110s	60s	310s	90s
16	105s	45s	300s	50s
19	165s	60s	310s	75s
21	130s	160s	320s	255s

表 20 加入不同崩解剂的 25%氟吗啉水分散片剂的硬度比较结果

Table 20 change on solidity in different dissolution to 25% Flumorph water-dispersible tablet

崩解剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
12	++	++	++	++
14	++	++	++	++
16	++	++	++	++
19	++	++	++	++
21	++	++	++	++

+++ 过硬 ++ 硬度适中 +硬度一般

表 21 加入不同崩解剂的 25% 氟吗啉水分散片剂的崩解时限测定结果 秒(S)

Table 21 change on dissolution time in different dissolution to 25% Flumorph water-dispersible tablet S

崩解剂	MCCW	BWSL	CMC	BWSC
12	110s	175s	320s	170s
14	110s	70s	310s	100s
16	105s	50s	300s	55s
19	170s	60s	310s	80s
21	130s	150s	300s	110s

在筛选的 4 种崩解剂中, 以 MCCW、BWSC、BWSL 崩解时限较短, 据此, 最后选定 MCCW、BWSC、BWSL 进入下一轮配方试验

(2) 崩解剂的含量确定 (黄胜炎, 2000)

从崩解剂含量-崩解时限曲线(图 1)上可以看出, 随着崩解剂用量的提高, 水分散片剂崩解时限逐渐缩短, 达到某一崩解时限值后, 随着含量的提高, 崩解时限又逐渐上升。3 种崩解剂均有这种现象。MCCW、BWSC 和 BWSL 分别在质量百分数为 16% 处崩解时限存在极小值, 从而确定了它们在制剂中的用量。由于 MCCW 和 BWSL 成本相对较高, 因此选择 BWSC 进入下面试验。

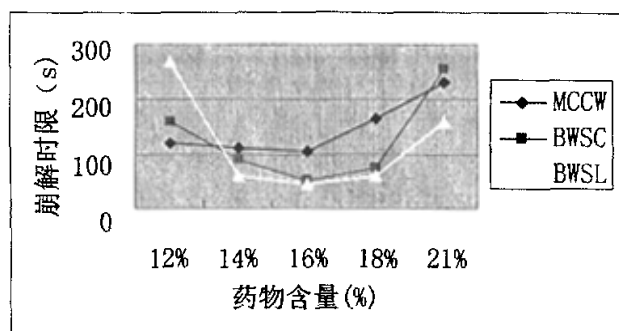


图 1 崩解剂含量-崩解时限曲线

Fig.1 Relationship between mass fraction of dissolution and dissolution time Flumorph water-dispersible tablet

3. 润湿剂的选择与含量确定结果

(1) 润湿剂的选择

在筛选的 9 种助剂中, 以 NNO、MF、SLS、木质素磺酸钠、NS、NM 的流点较低且起泡性较小, 据此, 最后选 NNO、MF、SLS、木质素磺酸钠、NS、NM 进入下一轮配方试验。

(2) 润湿剂的含量确定

从润湿分散剂含量-悬浮率曲线(图 2)上可以看出, 随着润湿分散剂用量的提高, 在含有 NS 和 NM 的水分散片剂悬浮率组达到最高值, 且分别在质量百分数为 12% 处悬浮率存在极高值, 从而确定了它们在制剂中的用量。

表 22 润湿分散剂的选择

Table 22 change of suspension in different dispersant (%)

药物含量	14%	12%	8%	5%	3%	2%
NNO	68.3	69.4	65.0	61.7	61.7	68.3
木钠	61.5	62.8	63.9	58.4	59.5	58.4
NS	70.1	77.1	76.0	62.8	58.4	56.2
NM	75.4	78.2	74.9	72.7	66.1	67.2
MF	63.0	65.0	63.9	62.8	61.7	61.7
SLS	69.0	70.5	69.4	72.7	59.5	65.0

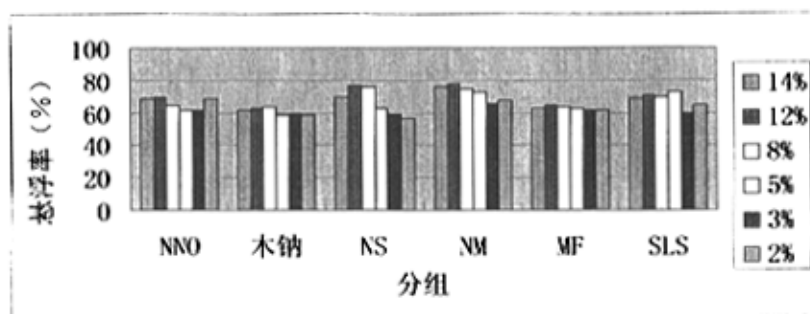


图 2 润湿分散剂含量-悬浮率曲线

Fig.2 Relationship between mass fraction of dispersant and suspension to Flumorph water-dispersible tablet

表 23 润湿分散剂的润湿时间

Table 23 change of wetting time in different dispersant (s)

药物含量	14%	12%	8%	5%	3%	2%
NNO	290	300	300	300	480	180
木钠	110	120	150	90	270	75
NS	40	30	15	20	10	12
NM	490	480	300	300	240	180
MF	110	100	70	35	60	75
SLS	650	660	350	90	15	40

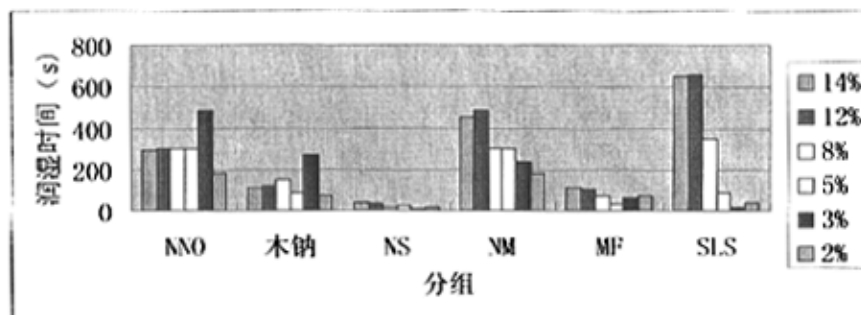


图 3 润湿分散剂含量-润湿时间曲线

Fig.3 Relationship between mass fraction of dispersant and wetting time to Flumorph water-dispersible tablet

由以下表 22、表 23 和图 2、图 3 中得知 NM 的润湿时间相对较长，因此选择 NS 进入下面试验。

4. 较佳配方的筛选结果 (施震, 2003; 卢智玲, 2003; 梁西强, 1999; 刘辉, 2000)

分别测定崩解时限和悬浮率(见表 24), 对各因素分别进行崩解时限和悬浮率极差分析。(陈彬华, 1990)

比较图 4 各因素悬浮率的极差, NS (C 因素) 的极差最大, 说明该因素对悬浮率的主效应也最大; 其次是 BWSC(A 因素), 填料 GAL (B 因素) 的效应再次之, 而粘结剂 PVP 的 (D 因素) 的效应最小。分析单个因子的极差, 表面活性剂 NS 在制剂中质量百分数为 12% (C3)、崩解剂 BWSC 质量百分数为 16% (A2)、填料 GAL 在制剂中质量百分数为 25% (B3)、粘结剂 PVP 质量百分数为 4% (D2) 时制剂悬浮率最高。最终选定最佳优惠配方为 A2B3C3D2。

5. 优惠配方 (A2B3C3D2) 组成

经上述交叉筛选试验, 最终确定 30%氟吗啉水分散片剂的优惠配方如下:

30%氟吗啉水分散片剂

组分	含量 (%)
L-190	30
GAL	25
BWSC	16
NS	12
碳酸氢钠.....	5
柠檬酸.....	5
硬脂酸镁.....	1
滑石粉	1
微粉硅胶	1
PVP	4
合 计	100

将上述各组分原辅料充分混合, 超微粉碎过 325 目筛, 然后直接到压片机上压片; 或将过 325 目后的混合粉加入一定量的水, 经造粒机制粒并干燥, 再经整粒机整粒, 再到压片机上压片, 制得 30%氟吗啉水分散片剂。

表 24 按各配方制得分散片剂崩解时限及悬浮率

Table 24 dispersant and suspension to Flumorph water-dispersible tablet of different combinations

配方组成	悬浮率 (%)	崩解时限(秒)
A1B1C1D1	70.29	100
A1B2C2D2	73.23	160
A1B2C3D3	75.00	175
A2B1C2D3	73.17	180
A2B2C3D1	78.79	165
A2B3C1D2	77.04	100
A3B1C3D2	77.04	175
A3B2C1D3	72.96	125
A3B3C2D1	75.00	130

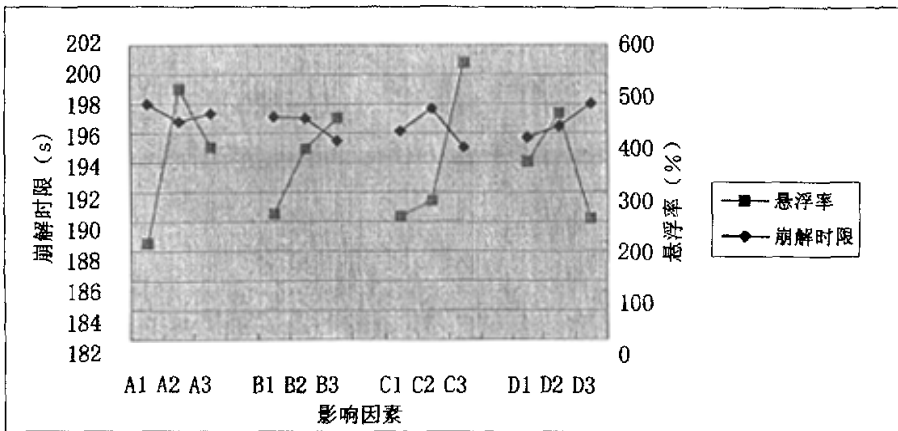


图 4 各辅料含量—崩解时限、悬浮率曲线

Fig.4 Relationship between adjuvant concentration and dissolution and Sum of suspensibility to Flumorph water-dispersible tablet after 1 year storage

(三) 讨论

1. 必须选择一种或几种成本比较低、来源易得且能适合氟吗啉这种粘性较大的原料药的较佳填充剂，以便来稀释原药或作为水分散片剂的赋形剂。这种填充剂或赋形剂可以是一种或几种的混合物。

从以上填充剂的筛选来看，之所以选择尿素，是因为，一，它是肥料；二，它价格便宜，来源易得。但由于其为晶体，压制过程中易润湿，粘冲，且压力大。因而，干法压片不宜采用，湿法可以考虑。

白炭黑较轻，价格也适中，农药上常用于填充辅料。按理说可以，但由于其自身结构有空隙的特点，与微粉化原料在一起，使氟吗啉水分散片剂崩解受到影响。另外，悬浮率也受到很大影响。

自制配方的 GAL 和 TWS 填充剂，综合考虑价格、原料来源、结构特点等因素，压制空白片，考察硬度、崩解时限，最终选定填料 GAL。

2. 作为氟吗啉水分散片剂配方，由于润湿分散剂对其崩解度影响很大，所以不仅要考虑其在水中要具有较好的分散悬浮性，而且还要考虑其在水中的崩解时限。因此，在选择适合的润湿分散剂的同时，还要选择合适的崩解剂及助崩解剂，且要考虑期间的相互影响。

由于崩解剂 CMC 在原药 35%、30%、25% 中的崩解时限均超过 3min，故其在筛选中不与考虑。崩解剂 MCCW、BWSC、BWSL 的崩解时限均在 3min 以内，且虽然 BWSL 的效果更好一些，但考虑成本，以及助剂间的相互影响，最终选定崩解剂 BWSC。

3. 粘结剂由于用量较少，且有些赋形剂已经起到了粘结剂的作用，故而只将其作为正交设计筛选中的一个因素加以考虑即可。

4. 根据药学经验和实际操作得知，采用干法压片工艺，一般原药含量在 35% 为临界点。由于氟吗啉原药本身比较粘，因而，经过筛选，最终含量确定为 30%。

5. 正交设计是一种比较常用的统计学方法，利用此方法，综合考虑影响配方的主要的四种因素，进行四因素三水平正交设计配方筛选，从而最终筛选出最佳优惠配方。此方法简洁、快速、省时、省力，准确性高。

6. 所选用的两套加工工艺简单易行，可操作性强；所选用的科研、生产设

备成型。既适合实验室教学科研使用，也足以为将来的工业化生产做准备。

7. 关于氟吗啡水分散片剂的配方筛选，需结合医药药剂学和农药药剂学的相关知识。

(四) 结论

通过查阅大量中、外参考文献，充分结合医药和农药药剂学的相关知识，利用科学的正交设计方法，反复对填充剂、崩解剂、润湿分散剂等助剂的筛选，摸索出了一套比较优惠的 30%氟吗啡水分散片剂的加工配方。此方法简便、快速、科学、实用，很好的将现在的科研与将来的企业化生产有机地结合起来，为进一步产品工业化、商品化奠定了坚实的基础。

二、分析测定

(一) 材料与amp;方法

1. 有效含量测定 (周建平, 2000; 阿不都克依木·扎依提, 2003)

(1) 仪器及试剂

高效液相色谱仪: 美国 Water 公司 510, HPLC 泵, 486 可调波长紫外检测器, 7725 手动进样阀, HP3395 型数字处理机, SB2200 型超声振荡仪。

试剂: 氟吗啡标准品 (含量 99%); 甲醇 (优级醇, 液相色谱专用); 二次蒸馏水。

(2) 操作条件

色谱柱: Nova Pak_{C₁₈}, 3.9mm×150mm 不锈钢柱; 流动相: 甲醇+水=50+50 (V/V); 检测波长: 236nm; 灵敏度 (AUFs): 2.00; 进样量: 5 μl; 流量: 0.5ml/min; 柱温: 室温。

(3) 溶液的配制

① 标准溶液的配制

称取氟吗啡标准品 0.05g (精确至 0.0002g), 置于 50ml 容量瓶中用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 超声振荡。

② 样品溶液的配制

称取氟吗啡水分散片 0.05g (精确至 0.0002g), 置于 50ml 容量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 超声振荡。

(4) 分析测定步骤

按上述色谱条件，待仪器系统平衡后，进数针标样溶液直至相邻两峰面积或峰高变化不大于 1% 后，按照下列顺序进行分析：标样溶液、试样溶液、试样溶液、标样溶液。

(5) 计算

氟吗啉水分散片剂质量百分含量：

$$X = \frac{m_1 \cdot r_2 \cdot p}{m_2 \cdot r_1} \times 100$$

式中： m_1 为氟吗啉标准品的称样量 (g)

m_2 为氟吗啉水分散片剂的称样量 (g)

r_1 为分析标准溶液时氟吗啉峰面积的平均值

r_2 为分析样品溶液时氟吗啉峰面积的平均值

p 为氟吗啉峰标准品的百分含量 (m/m)

2. 粒度及粒度分布测定

利用目前比较先进的设备——激光粒度分析仪，对加工成半成品的氟吗啉水分散片剂进行分散后的粒度分布测定。以其考证通过 75 μ m 试验筛的百分含量（参照农药水分散粒剂、可湿性粉剂产品检测标准）。

3. 悬浮率的测定

参照 GB/T14825 进行。

4. 热贮稳定性试验（王必明，2003；张松林，2003）

将 20g 氟吗啉水分散片剂试样放入广口玻璃瓶中，瓶盖内衬密封垫，不加任何压力，置玻璃瓶于烘箱中，在 54 \pm 2 $^{\circ}$ C 下，贮存 14 天。取出玻璃瓶，放入干燥器中，使试样冷却至室温，在 24 小时内完成对规定项目的检测。

5. 持久起泡性试验

将量筒加标准硬水至 180ml 刻度线处，置量筒于天平上，称入试样 1.0g（精确至 0.1g），加硬水至距量筒塞底部 9cm 的刻度线处，盖上塞，3min 内氟吗啉水分散片剂全部崩解，以量筒底部为中心，上下颠倒 30 次（每次 2s）。放在试验台静置 1min，记录泡沫体积。

6. 粉末和碎片的测定

将抽样时一个完整内包装的粉末和碎片收集起来，置于天平上称量，记录其质量，进行计算。

粉末和碎片 W (%) 按下式 计算：

$$W = m_1 / m \times 100$$

式中： m_1 —粉末和碎片质量，单位为克 (g)；

m —取样总质量，单位为克 (g)。

(二) 结果与分析

1. 有效含量的测定结果

(1) 实验结果

实验结果表明，甲醇和水组成的混合液在 50 : 50 (V/V) 时，流量控制在 0.5ml/min，能够取得较好的分离效果（图中两个峰为异构体，药效结果一样，所以按总量分析，见图 5、图 6）。

(2) 检测波长的选择

经多次实验表明，氟吗啉在 230nm 处有很好的吸收，灵敏度很高。因此，选择 230nm 作为检测波长。

(3) 标准曲线的制备

配制 6 个不同浓度的氟吗啉标准溶液，在上述色谱条件下，待仪器稳定后进样，测得氟吗啉的峰面积，将氟吗啉的质量浓度作横坐标，峰面积作纵坐标作图，其线形方程为 $y = 11018.6x - 14945.8$ ，相关系数为 0.9998。

(4) 方法的准确度测定

在样品中加入一定量的标准品，计算其回收率。测得回收率为 99.1%~100.1%

(5) 方法的精密度测定

在上述色谱条件下，对同一样品进行六次重复测定，结果平均值为 89.5%，标准偏差为 0.34，变异系数为 0.38%。

(6) 样品有效成分含量测定结果

配制好标准溶液和样品溶液，在上述色谱条件下，待仪器稳定后，重复注入 5 μ l 标样，直到相邻两针响应值相对误差小于 1.5%后，再进行样品分析。并分别计算出氟吗啉水分散片剂的百分含量，分解率小于 3%。结果如表

25 和图 5、图 6。

表 25 优惠配方热贮十四天百分含量试验结果

Table 25 The experimental stage of percentage about preferential prescription in keeping in heating storage for 14 days (%)

处理事项	热 贮 前	热 贮 十 四 天	分解率
批号 20041201	31.25	30.09	3.72
批号 20041202	31.07	30.12	3.06
批号 20041203	31.18	30.23	3.05

2. 粒度分布测定结果

从以下图 7 和表 26 可以看出, 氟吗啉水分散片剂分散后, 平均粒径在 $37.9\mu\text{m}$ 以下范围内的占 90%。参照农药水分散粒剂、可湿性粉剂产品检测标准 (通过 $75\mu\text{m}$ 试验筛的百分含量为 95%), 效果基本接近。

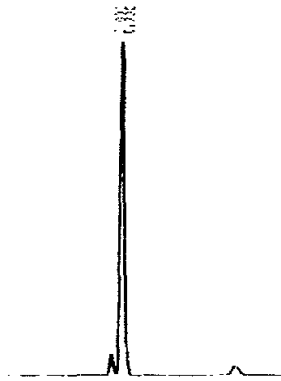


图 5 氟吗啉原料药 HPLC 色谱图

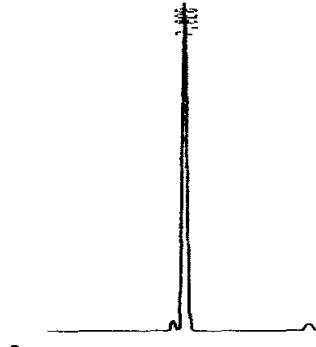


图 6 氟吗啉水分散片 HPLC 色谱图

Fig. 5 raw material Pesticides HPLC Fig. 6 Flumorph water-dispersible tablet after HPLC

3. 悬浮率测定结果

悬浮率测定结果见表 26

表 26 优惠配方热贮十四天前后悬浮率试验结果 (%)

Table 26 The experimental stage of suspension about preferential prescription in keeping in heating storage for 14 days (%)

处理事项	贮 前	十 四 天
批号 20041201	90	70
批号 20041202	92	71
批号 20041203	89	69.9

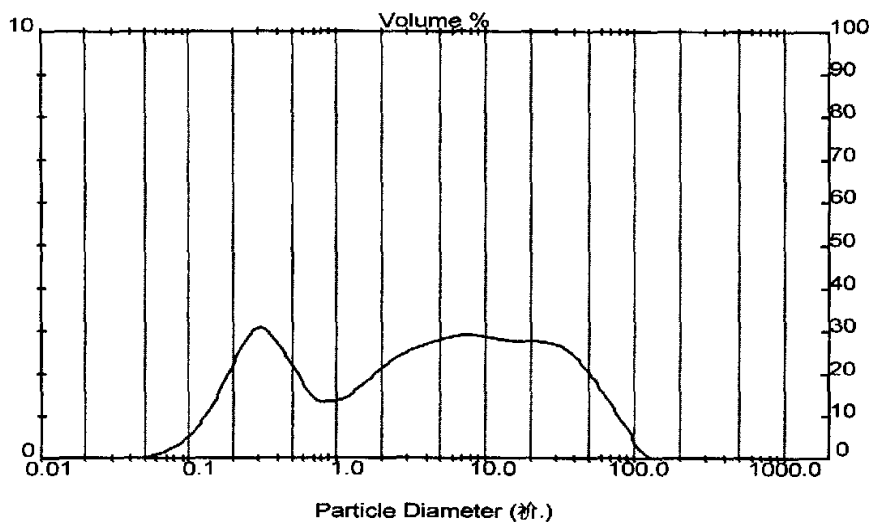


图 7 氟吗啉水分散片剂粒径分散曲线

Fig.7 Relationship between Particle Diameter and dissolution and Particle Diameter volume to Flumorph water-dispersible tabletafterlyearsto

表 27 氟吗啉水分散片剂分散粒径大小与分量

Table 27 Particle Diameter Size and Particle Diameter volume to
Flumorph water-dispersible tablet after 1 year storage

Result: Analysis Table

ID: 氟吗啉水分散片1	Run No: 2	Measured: 2005-3-8 10:34下午					
File: WANGYONG	Rec. No: 2	Analysed: 2005-3-8 10:34下午					
Path: C:\SIZERS\DATA\		Source: Analysed					
Range: 300RF mm	Beam: 2.40 mm	Sampler: None	Obs: 23.2 %				
Presentation: 30HD	Analysis: Potydisperse		Residual: 3.184 %				
Modifications: None							
Conc. = 0.0088 %Vol	Density = 1.000 g/cm ³	S.S.A. = 7.7448 m ² /g					
Distribution:Volume	D[4, 3] = 12.48 um	D[3, 2] = 0.77 um					
D(v, 0.1) = 0.24 um	D(v, 0.5) = 4.21 um	D(v, 0.9) = 37.90 um					
Span = 8.941E+00	Uniformity = 2.680E+00						
Size (um)	Volume In %	Size (um)	Volume In %	Size (um)	Volume In %	Size (um)	Volume In %
0.05	0.05	0.58	1.69	6.63	2.90	76.32	0.89
0.06	0.12	0.67	1.39	7.72	2.89	86.91	0.54
0.07	0.21	0.78	1.34	9.00	2.86	103.58	0.19
0.08	0.34	0.91	1.35	10.48	2.82	120.87	0.00
0.09	0.52	1.08	1.43	12.21	2.79	140.58	0.00
0.11	0.77	1.24	1.59	14.22	2.77	163.77	0.00
0.13	1.10	1.44	1.78	16.57	2.76	190.80	0.00
0.15	1.50	1.88	1.99	19.31	2.75	222.28	0.00
0.17	1.96	1.95	2.18	22.49	2.74	258.95	0.00
0.20	2.43	2.28	2.35	26.20	2.70	301.68	0.00
0.23	2.84	2.65	2.48	30.53	2.61	351.46	0.00
0.27	3.05	3.09	2.58	35.58	2.45	409.45	0.00
0.31	2.99	3.80	2.67	41.43	2.22	477.01	0.00
0.36	2.73	4.19	2.75	48.27	1.94	555.71	0.00
0.42	2.42	4.88	2.82	56.23	1.59	647.41	0.00
0.49	2.07	5.89	2.88	65.51	1.24	754.23	0.00
0.58		6.63		76.32		876.67	

4. 热贮稳定性试验结果 (张松林, 2003)

根据优惠配方制得 30% 氟吗啉 WDT, 其热贮试验结果见表 28:

表 28 优惠配方热贮十四天前后稳定性验证试验结果

Table 28 The experimental stage of stabilization about preferential
prescription in keeping in heating storage for 14 days

批号	贮 前					十 四 天				
	外观	崩解时限	悬浮率	pH值	分散性	外观	崩解时限	悬浮率	pH值	分散性
20041201	光泽	90s	90%	6.5	好	光泽	120s	70%	6.5	好
20041202	光泽	80s	92%	7.0	好	光泽	110s	71%	7.0	好
20041203	光泽	100s	89%	6.5	好	光泽	140s	69.9%	6.5	好

5. 持久起泡性试验结果

根据优惠配方，连续生产三批，记录其泡沫体积见表 29:

表 29 持久其泡性试验结果

Table29 The experimental stage of lasting foam preferential prescription Time: after 1 min

小试批号	氟吗啉 WP	氟吗啉 WDT
	泡沫体积 (ml)	泡沫体积 (ml)
20041201	30	29
20041202	29	27
20041203	30	28

6. 30%氟吗啉 WDT 产品技术指标一览表

见表 30。

(三) 讨论

1. 高效液相色谱法是目前比较先进的分析方法。利用此方法进行氟吗啉水分散片剂的悬浮率、有效成分含量的测定，简便、快捷、准确。

2. 激光粒度分析仪是目前比较先进的粒度分析测定设备。利用此设备对氟吗啉水分散片剂在水中崩解后的粒径（细度）分布进行分析测定，无疑对其悬浮率、分散性的分析测定有十分重要的理论意义。

3. 对于氟吗啉水分散片剂的热贮稳定性实验，在 $54 \pm 2^\circ\text{C}$ 条件下，7 天和 14 天热贮，相当于常温贮存一年和两年。本实验及悬浮率测定、持久起泡性试验等为今后的生产实践具有重要指导意义。

(四) 结论

利用先进的仪器、设备、先进的分析方法对氟吗啉水分散片剂进行分析、测定，快捷、准确，方便、可行。不仅从理论上对氟吗啉水分散片剂给以验证，而且从实践应用上给以提供了实验依据。真正意义上做到了实验手段为科研、生产服务的目的。

表 30 30%氟吗啉 WDT 的控制技术指标

Table30 The technical norms of 30% Flumorph water-dispersible tablet

项 目	指 标
氟吗啉含量百分数 (%)	≧ 30
水分 (%)	≦ 0.5
pH 值 范围	6.0—8.0
崩解时限 (min)	≦ 3
湿筛试验 (通过 75 μm 试验筛) (%)	≧ 95
悬浮率 (%)	≧ 70
持久起泡性 (1min 后) (%) (ml)	≧ 30
粉末和碎片 (%)	≦ 0.5
热贮稳定性	合 格

三、室内及田间药效 (黄保宏, 2003)

黄瓜霜霉病 (*Pseudoperonospora cubensis*) 是由卵菌纲病原菌引起的对黄瓜生产构成严重危害的重要病害之一。(司乃国, 2000) 由于霜霉病菌潜育期短、传播速度快、对寄主植物破坏性强。因此, 对其防治比较困难, 经常造成农业生产的重大损失。氟吗啉 (通用名: flumorph, 商品名: 灭克, 试验代号: SYP-L190), 是沈阳化工研究院 1994 年开发的丙烯酰胺类创制杀菌剂, 对卵菌纲真菌引起的多种病害治疗和保护效果好。(刘成武, 2000; 2002) 30%氟吗啉水分散片剂是新型杀菌剂剂型, 为确切评价其对黄瓜霜霉病的防治效果, 于 2004 年 8 月进行了药效试验, 试验设在沈阳化工研究院农药研究基地进行, 试验黄瓜品种为“山东密刺”。

(一) 试验材料和方法

(1) 试验材料

① 供试药剂

30%氟吗啉水分散片剂 (WDT), 沈阳化工研究院生产; 20%氟吗啉可湿性粉剂 (WP), 沈阳化工研究院生产; 58%甲霜灵·锰锌可湿性粉剂 (有效成分:

甲霜灵、代森锰锌，江苏灵宝化工股份有限公司)。50%烯酰吗啉可湿性粉剂 [有效成分: Dimethomorph, 巴斯夫贸易(上海)有限公司]。

② 供试菌株

黄瓜霜霉病病菌 (*Pseudoperonospora cubensis*) 由沈阳化工研究院农药生物测定中心杀菌剂组提供, 病株采自辽宁省沈阳市于洪区, 经分离、培养、纯化得到黄瓜霜霉病病原菌纯化菌株。

(2) 试验方法

① 室内叶片活性测定试验

试验共设 16 个处理, 30%氟吗啉水分散片剂、20%氟吗啉可湿性粉剂、58%甲霜灵·锰锌可湿性粉剂的处理剂量分别为 80、40、20、10、5 ug/ml, 设不施药剂的空白对照, 2 次重复。选择生长整齐一致的盆栽黄瓜幼苗的第二片真叶, 剪下后在叶柄处加湿棉球保持水分, 按照所设浓度在作物喷雾机上进行喷雾处理。处理后的试材均在药液晾干后, 第二天接种黄瓜霜霉病孢子悬浮液, 然后放置人工气候室(温度: 昼 25℃、夜 20℃, 相对湿度 95~100%) 培养, 保湿培养 7 天后调查防治效果。(程有普, 2001)

② 室内盆栽小苗活性测定试验

试验共设 16 个处理, 30%氟吗啉水分散片剂、20%氟吗啉可湿性粉剂、58%甲霜灵·锰锌可湿性粉剂的处理剂量分别为 80、40、20、10、5 ug/ml, 设不施药剂的空白对照, 4 次重复。于盆栽黄瓜两片真叶平展时摘去生长点, 进行叶背面喷药。施药后 24 小时接种黄瓜霜霉病孢子悬浮液, 接种后的黄瓜幼苗移至温室, 进行正常的水肥管理, 保持一定的湿度, 以利于对照发病, 7—10 天后调查试验结果。

③ 田间小区试验

试验共设 6 个处理, 30%氟吗啉水分散片剂的处理浓度分别均为 200、100、50g a. i/hm²; 20%氟吗啉可湿性粉剂、50%烯酰吗啉可湿性粉剂的处理浓度为 100g a. i/hm², 另设不加药剂的空白对照, 每个处理 4 次重复。共 24 个小区, 小区面积为 20m², 随机排列。所有小区的栽培条件(土壤类型、施肥、播栽期、生育阶段、株行距) 均匀一致, 于田间初见病斑时施药, 喷雾器械为: 工农 16 型手动式喷雾器。施药 3 次, 间隔 7 天。试验期间总体

环境利于病害发生流行。第3次喷药后7天进行调查,根据病情指数计算防治效果。试验过程中不定期观察药剂对黄瓜的安全性。(李金先,2003;宋波,2004)

病情分级按农业部药检所农药登记室内、田间试验标准进行。

试验设在沈阳化工研究院农药研究基地试验田内,土质为沙土壤,试验黄瓜品种为“山东密刺”,管理水平一般。

(3) 调查方法

① 室内活性试验调查方法

待药液晾干后,用小型喷雾器接种孢子囊悬浮液(40倍下,每视野30个孢子囊),将培养皿放在20~25℃的光照培养箱中保湿培养,每天光照12个小时。7天后调查发病情况(按发病轻重分成0,1,3,5,7,9,六个等级)。按农业部药检所《农药田间药效试验准则》计算防治效果。叶部病害分级方法(以叶片为单位)(农药田间药效试验准则(一)。北京市:中国标准出版社。1994。)

0级:无病斑;

1级:单叶片有病斑3个;

3级:单叶片有病斑4~6个;

5级:单叶片有病斑7~10个;

7级:单叶片有病斑11~20个;

9级:单叶片有病斑密集占面积四分之一以上。

② 田间小区试验调查方法

由于喷药前没有霜霉病的发生,所以药前发病基数为0。每个小区内每株黄瓜调查10个新生叶片,分别在施药后14d进行药效调查,按下列公式计算防效:

$$\text{病情指数}(\%) = \frac{\sum[(\text{各级病叶数} \times \text{该病级值})]}{(\text{调查总叶数} \times \text{最高值})} \times 100$$

防病效果(%) = (对照区病情指数 - 处理区病情指数) / 对照区病情指数 × 100
调查时所用分级标准为:0级 叶片无病斑;1级 病斑占叶面积5%以下;3级 病斑占叶面积6%~10%;5级 病斑占叶面积11%~25%;7级 病斑占叶面积26%~50%;9级 病斑占叶面50%以上或叶片枯死。(农药田间药效试

验准则(二).北京市:中国标准出版社.1994.)

(二) 结果与分析

1. 室内及田间药效结果

从表 31 中看出, 30%氟吗啉水分散片剂 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 防治黄瓜霜霉病有良好的室内防治效果, 防效可高达 97%, 显著优于 58%甲霜灵·锰锌可湿性粉剂 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的防效。但 30%氟吗啉水分散片剂 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 与 20%氟吗啉可湿性粉剂 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的防效无显著差异。

表 31 防治黄瓜霜霉病室内试验结果

Table 31 The experimental stage in controlling cucumber downy mildew in laboratory experiment

供试药剂	处理剂量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	防治效果	
		病情指数	室内防效(%)
30%氟吗啉水分散片剂	80	1.852	97.00
20%氟吗啉可湿性粉剂	80	2.778	95.00
58%甲霜灵可湿性粉剂	500	22.22	60.00
对 照 (CK)		55.56	—

从表 32 中看出, 30%氟吗啉水分散片剂 100 $\text{g a. i}/\text{hm}^2$ 防治黄瓜霜霉病有良好的田间防治效果, 防效可高达 81.01%, 与 20%氟吗啉可湿性粉剂 100 $\text{g a. i}/\text{hm}^2$ 、50%烯酰吗啉可湿性粉剂 100 $\text{g a. i}/\text{hm}^2$ 的防效无显著差异。本试验田观察表明 30%氟吗啉水分散片剂 100~200 $\text{g a. i}/\text{hm}^2$ 对黄瓜生长无不良影响。

2 药效结果分析

从室内及田间试验结果看, 30%氟吗啉水分散片剂对黄瓜霜霉病具有优异的防治效果。在 100 $\text{g a. i}/\text{hm}^2$ 相同的处理剂量下, 与 20%氟吗啉可湿性粉剂及 50%烯酰吗啉可湿性粉剂的防效相当, 明显优于 58%甲霜灵·锰锌可湿性粉剂 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 对黄瓜霜霉病的防治效果。

30%氟吗啉水分散片剂为水基性环保制剂, 它避免了有机溶剂和粉尘对环境的影响, 对施药者更加安全。由于每片的有效成分及重量一定, 因而施

药的计量十分准确，施用时可直接将定量的片剂投入盛水的喷雾器中，施用起来非常方便。

30%氟吗啉水分散片剂用于防治黄瓜霜霉病的有效使用剂量为 100~200 g a. i./hm²，在黄瓜霜霉病发生前或发病初期施药，一般施药 3~4 次。为防止病菌对新杀菌剂氟吗啉的抗药性产生，建议与保护性杀菌剂混用或与作用机制不同的杀菌剂交替使用。

(三) 讨论

1. 30%氟吗啉水分散片剂具有对环境和施药者更安全，没有粉尘，减少了对环境的污染。
2. 由于其有效成分单位剂量一定，以每公顷多少片计数，因而计量十分准确。
3. 30%氟吗啉水分散片剂可直接投入盛水喷雾器中使用，施用起来非常方便。
4. 30%氟吗啉水分散片剂主要防治霜霉属和疫霉属病害，并具有良好的保护和治疗作用。

表 32 防治黄瓜霜霉病田间小区试验结果

Table 32 The experimental stage in controlling cucumber downy mildew in field experiment

药 剂	处理剂量(μg/ml)	病情指数	田间防效(%)
	50	39.43	59.56
30%氟吗啉水分散片剂	100	18.52	81.01
	200	7.99	91.80
20%氟吗啉可湿性粉剂	100	9.50	90.25
50%烯酰吗啉可湿性粉剂	100	13.41	86.25
对 照 (CK)		97.50	—

(四) 结论

从室内及田间试验结果看，30%氟吗啉水分散片剂对黄瓜霜霉病具有优异的防治效果，且成本适中，可以作为防治黄瓜霜霉病的药剂大力推广使

用。建议田间适宜使用浓度 100~200 $\mu\text{g/ml}$ 。施药时间应在黄瓜霜霉病发生前或发病初期。

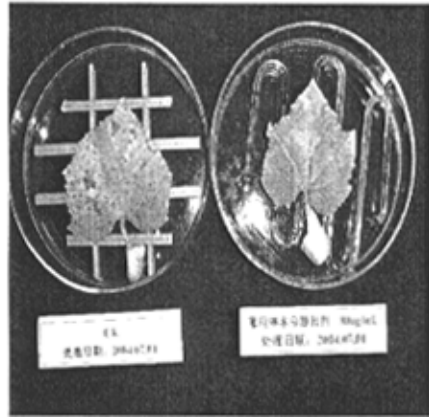
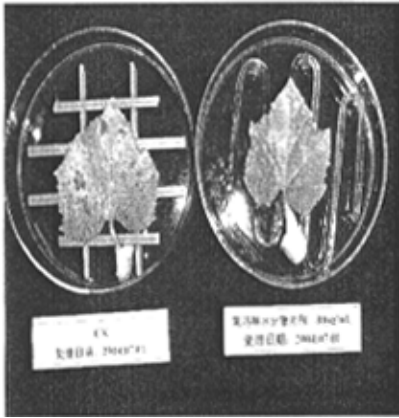


图 8 CK 和氟吗啉 80 WDT

图 9 CK 和 氟吗啉 80 WDT

Fig.8 CK and Flumorph 80 WDT

Fig.9 CK and Flumorph 80 WDT

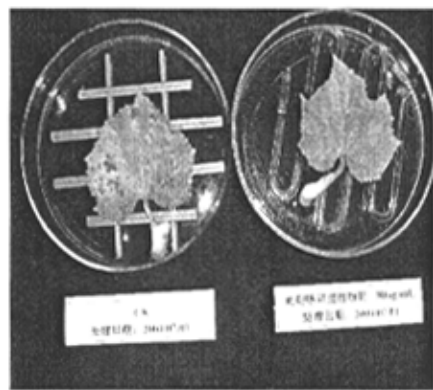
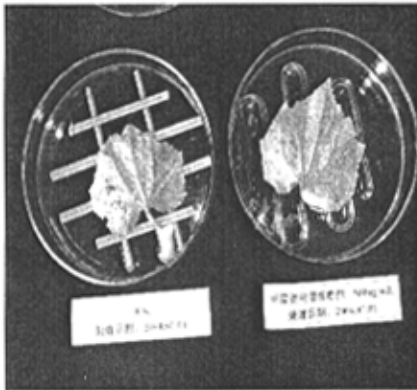


图 10 CK 和甲霜灵 500WP

图 11 CK 和氟吗啉 80WP

Fig.10 CK and Jashuangling500WP

Fig.11 CK and Flumorph 80 WP



图 12 氟吗啉 WDT 系列浓度比较 Fig. 12 Flumorph WDT succession

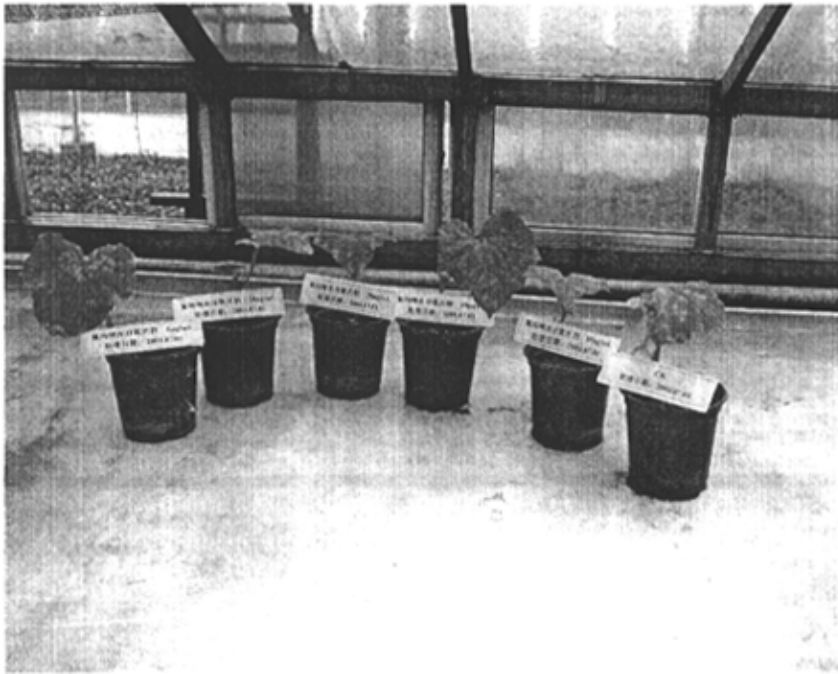


图 13 氟吗啉 WDT 系列浓度比较 Fig. 13 Flumorph WDT succession

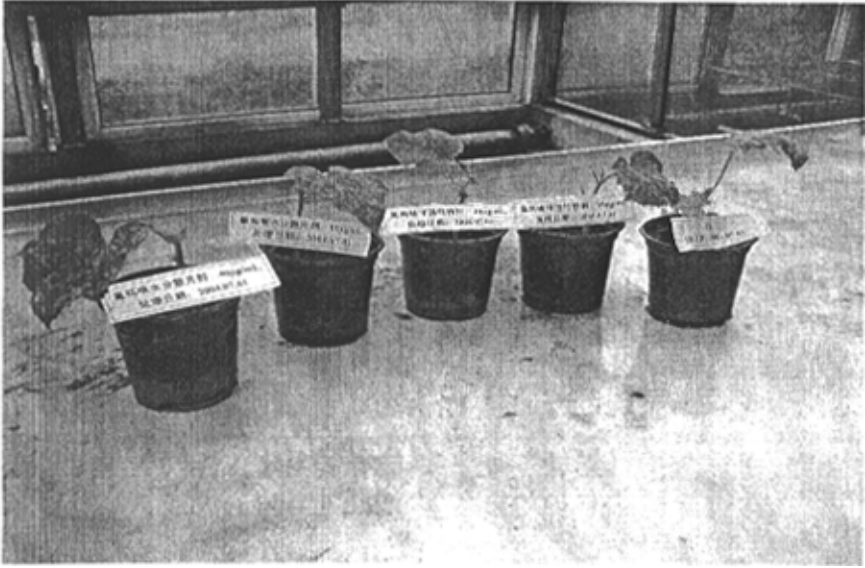


图 14 氟吗啉 WP 与氟吗啉 WDT 比较 Fig. 14 Flumorph WP and Flumorph WDT

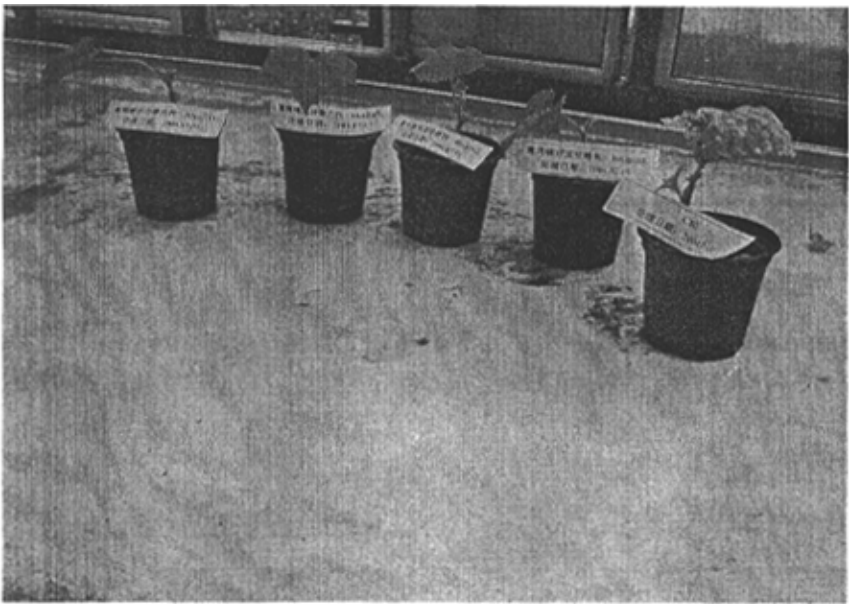


图 15 氟吗啉 WP 与氟吗啉 WDT 比较 Fig. 15 Flumorph WP and Flumorph WDT



图 16 氟吗琳 WDT 田间试验(100ug/ml) 图 17 氟吗琳 WDT 田间试验(100ug/ml)

Fig. 16 Flumorph WDT (Field100ug/ml) Fig. 17 Flumorph WDT (Field100ug/ml)



图 18 氟吗琳 WDT 田间试验(50ug/ml) 图 19 氟吗琳 WP 田间试验(100ug/ml)

Fig. 18 Flumorph WDT (Field50ug/ml) Fig. 19 Flumorph WP (Field100ug/ml)



图 20 氟吗琳 WP 田间试验(100ug/ml) 图 21 氟吗琳 WDT 田间试验(200ug/ml)

Fig. 20 Flumorph WP (Field100ug/ml) Fig. 21 Flumorph WDT (Field200ug/ml)



图 22 烯酰吗啉 WP 田间试验



图 23 烯酰吗啉 WP 田间试验

Fig. 22, 23 Xianmalin (Field 100 ug/ml)



图 25 空白对照试验

Fig. 25 (CK)



图 26 空白对照试验

Fig. 26 (CK)



图 27 氟吗啉 WDT、氟吗啉 WP、烯酰吗啉 WP 和 CK (各 $100 \mu\text{g/ml}$)
Fig.27 Flumorph WDT、Flumorph WP、Xianmalin WP and CK (Field)

四、 总 结 论

当前世界农药制剂加工行业发展趋势是开发对环境友好、施用方便、高效、低成本农药新剂型,使农药制剂朝着环保型、功能性、高含量、精细化方向发展。近年来农药新剂型的研究成果中以液体剂型居多,而固体新剂型较少,能够工业化生产的固体新剂型就更少了。氟吗啉 WDT 的出现弥补了这方面的不足。同时,由于氟吗啉 WDT 作为一种新型制剂,具有独特的优越性,生物利用度高,制备工艺及生产设备同普通片剂,它一定程度上代表着固体剂型的发展趋势,是值得重视和有开拓前景的剂型。

通过我们运用和发展现有医药药剂学等相关领域技术,开发已有的药物资源,选用国产辅料,结合农药药剂学领域的知识,开展了氟吗啉 WDT 加工配方、加工生产工艺的研究,研发出了高质量的 WDT 并可实现工业化生产,填补了国内 WDT 的空白,为早日将我国目前正在生产的主导农药品种中的 WP 尽可能多地替换为 WDT,以满足市场需求,增强国产农药固体制剂在国际市场上的竞争力,奠定了坚实的基础。此项工作具有十分重要和深远的意义。

氟吗啉 WDT 的研究对改造国产农药剂型结构,提高国产农药制剂在国际市场上的知名度和扩展国际市场份额,创造良好的社会效益将发挥积极的作用。另一方面,氟吗啉 WDT 研制成功,产品投放市场后,其经济效益将是非常可观的。再者,氟吗啉 WDT 对生产者和施药者安全,对环境友好,是农药制剂追求与自然和谐的理想选择之一。如此说来,同时拥有社会、经济、环境三大效益支持的氟吗啉 WDT 产业化前景十分光明。

氟吗啉是我国首创新型农用杀菌剂,是沈阳化工研究院创制的我国第一个真正实现工业化的、具有自主知识产权的新农药品种,第一个获得中国发明专利的农用杀菌剂、第一个获得美国、欧洲发明专利的新农药品种。经过 7 年左右国内外室内生测试验、大量的田间试验、各种毒性试验以及农户应用反馈,表明氟吗啉具有活性高、毒性低、治疗及保护活性兼备、抗性风险低、对作物及人类环境安全、持效期长、用药次数少、农用成本低、增产效果显著等特点,应用前景十分广阔。研制开发农药杀菌剂氟吗啉水分散片剂,具有重大的应用意义和经济意义,其良好的发展前景是完全可以预期的。

30%氟吗啉水分散片剂具有对环境和施药者更安全，没有粉尘，减少了对环境的污染。又由于其有效成分单位剂量一定，以每公顷多少片计数，因而计量十分准确。同时，30%氟吗啉水分散片剂可直接投入盛水的喷雾器中使用，施用起来非常方便。30%氟吗啉水分散片剂主要防治霜霉属和疫霉属病害，并具有良好的保护和治疗作用。从室内及田间试验结果看，30%氟吗啉水分散片剂对黄瓜霜霉病具有优异的防治效果，且成本适中，可以作为防治黄瓜霜霉病的药剂大力推广使用。建议田间适宜使用浓度为 100~200 g a. i/hm²。施药时间应在黄瓜霜霉病发生前或发病初期。

参考文献

- 1、查友贵,徐汉虹,万树青,等.2002年.农药剂型智能化及其实现.PESTICIDE.41
- 2、陈彬华,于渊龙,张向荣.1990年.预胶化淀粉用于小剂量肠溶阿斯匹林直接压片.现代应用药学.7(6):27~29.(11):6~9.
- 3、陈鹰,匡长春,宋琪,等.2001年.分散片的研究与应用.中国药师.4(1):62~64.
- 4、程水明.1997年.农药水分散性粒剂制造技术.河南化工.9:31~32.
- 5、程有普,周荣艳.2001年.五种杀菌剂防治大棚黄瓜霜霉病药效试验.农药.40(9):37.
- 6、陈燕军,臧琛,赵小妹,等.2002年.几种常用填充剂与崩解剂在中药分散片应用中的性能比较.中国中药杂志,27(8):580~583.
- 7、丁运生,史铁钧,汤雪梅.1999年.绿色高分子产品——聚乙烯吡咯烷酮.安徽化工.(3):5~7.
- 8、方晓玲,杨敏,穆尼拉,等.2000年.几种新型辅料在速释片剂中的应用.中国医药工业杂志.31(6):257~259.
- 9、桂文君,魏方林,程敬利,等.2003年.60%阔草清水分散粒剂及其分析方法.农药.42(7):13~15.
- 10、黄保红,王波,雷鸣.2003年.68.75%易保水分散粒剂对保护地生菜灰霉病的防治.农药.42(2):30~31.
- 11、黄德智,吴用.2002年.液态农药剂型的研究进展.安徽化工.5:34~36.
- 12、韩钢,翟建峰,陈海靓.2003年.尼群地平固体分散片的制备及其体外溶出度的测定.华西药学杂志.18(1):28~29.
- 13、黄胜炎.2000年.口服固体速释制剂及其制备技术.中国医药杂志.31(2):84~86.
- 14、江亦川,杨敏.2002年.乳糖粉体性质的初步探讨.广东药学.12(4):19~22.
- 15、雷同康.1999年.分散片的处方和工艺.中国医药工业杂志.30(2):87~90.
- 16、李健和,许树梧,唐芳.1998年.分散片及处方设计.药效实践杂志.16(1):42~44.
- 17、梁西强,高立谦.1999年.全粉末直接压片处方工艺.研究.开封医专学报.18(3):50~51.
- 18、刘成武,刘长令.2002年.新型高效杀菌剂.农药.41(1):8~11.
- 19、刘峰,王会利,何茂华,等.2003年.利用正交试验设计优选氟·莠水悬浮剂配方.农药学学报.5(1):88~92.

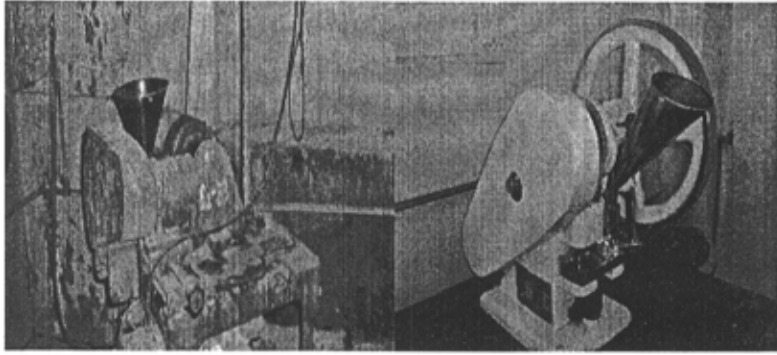
- 20、刘锡玲, 张一宾.2000年.医用剂型在农药中的应用.上海化工.14: 22~27.
- 21、凌世海.2002年.农药剂型加工工业现状和发展建议.安徽化工.4: 2~6.
- 22、凌世海.1993年.农药剂型加工技术新进展.安徽化工.1: 1~6.
- 23、刘辉, 匡长春, 汤韧, 等.2000年.奥杀普秦分散片的研制.中国药师.3(6): 333~334.
- 24、刘长令.2003年.我国首创新型杀菌剂——氟吗啉荣获 2002 年度国家技术发明二等奖.农药.42(4): 1~4.
- 25、卢丹, 尤孝庆.1999年.曲马多骨架缓释片的研究.中国医药工业杂志.31(2): 64~66.
- 26、卢智玲, 刘华栋, 汪国华.2003年.分散片的处方设计和工艺特点.中国药业.12(7): 70~71.
- 27、美国氰氨公司 1999 年已将杀虫剂 Contest(氯氰菊酯)以微型片剂投放市场[J].农药快讯, 1999, 8(8).
- 28、农药登记公告汇编, 2003 年.3~12.
- 29、潘卫三, 陈大为, 曾环想, 等.1996年.复方活性钙的制备及其稳定性的研究.中国药理学杂志.31(8): 174~477.
- 30、屈静, 薛秀珍, 王德利, 等.2002年.阿昔洛韦分散片的处方研究.药学进展.26(4): 232~234.
- 31、施震, 尹银嘉, 张先洲.2003年.小剂量阿司匹林口腔崩解片的制备.中国医药工业杂志.34(7): 336~337.
- 32、宋波, 迟金朋, 王广洋, 等.2004年.60%氟吗·锰锌防治葡萄霜霉病田间药效试验.农药.1(43): 19~21.
- 32、沈慧凤, 任麟.1997年.药用崩解剂性能比较及应用.中国医药工业杂志.28(12): 539~542.
- 33、黄胜炎.1997年.药用辅料在新剂型开发中的应用.国外医药——合成药、生化药、制剂分册.18(4): 233~236.
- 34、王勇, 张文革, 孔宪滨, 张宗俭.2004年.农药新剂型.农药.43(6): 254~256.
- 35、王勇, 兰杰, 单中刚, 张文革, 等.2005年.30%氟吗啉水分散片剂防治黄瓜霜霉病.农药.44(3): 134~135.

- 36、刘峰, 王会利, 何茂华, 等.2003 年.利用正交实验设计优选庆氧·莠水悬浮剂配方.农药学学报.5 (1): 88~92.
- 37、王必明, 苏金石.2003 年.美洛昔康分散片的制备及质量控制.中国药师.6(5): 274~276.
- 38、刘成武, 李志念, 张宗俭, 刘长令.2000 年.氟吗琳及其混剂的杀菌活性及开发前景. 浙江化工.增刊.31: 87~88.
- 39、王晋, 黄群, 马成禹, 等. 2000 年. 压片工艺定量化控制的研究.中国药学杂志, 39 (9): 600~603.
- 40、吴秀华.1999 年.浅谈农药剂型的发展动向.安徽农业.3: 5~7.
- 41、张松林.2003 年.氢溴酸加兰他敏分散片的制备及稳定性考察.中国药师.6(8): 490~491.K·林; D·A·斯托尼奇; R·L·巴耐特. 农药片剂. 英国泽尼卡有限公司[P]. 申请号 97196644.3. 1999.1.22
- 42、章丽华.1991 年.口服泡腾片剂及其处方设计.国外医药——合成药、生化药、制剂分册.12 (2): 105~109.
- 43、刘新宇, 吴芳, 范国荣, 等.2001 年.头孢羟氨分散片的制剂分析与体内评价.中国新药杂志.10 (9): 676~678.
- 44、张金平, 王鹤尧, 刘华.2003 年.阿司匹林片剂粉末直接压片新工艺研究.中国新药杂志.12 (1): 45~46.
- 45、中华人民共和国国家药典委员会.中国药典 (2000 年版二部) [Z].北京: 化学工业出版社, 2000.
- 46、周建平, 陈定宪, 张顺楠, 周蔚南.2000 年.阿奇霉素分散片的研究化工时刊: .科技进展. (11): 31~34.
- 47、李金先, 王国荣, 楼曼庆, 等.2003 年.60%氟吗·锰锌防治黄瓜霜霉病田间药效试验.农药.42 (3): 28.
- 48、张建春, 王原, 陈鼎继, 等.2002 年.法莫替丁分散片的研制及体外溶出特性.中国药房.13 (8): 473~474.
- 49、张金艳, 王延峰, 王志军.2001 年.我国农药剂型加工工业的现状和发展建议.黑龙江农业科学. (2): 39~41.
- 50、司乃国, 刘君丽.2000 年.卵菌病害的化学防治现状与防治策略.农药.39 (2): 7~10.

- 51、左锐,周瑞荣,秦立新.2003年.26%阿·哒水分散粒剂(WG)的配方研究.贵州农业科学.31(2):42~44.
- 52、谢称石.2001年.特非那定分散片的处方设计.广东药学.11(2):22~23.
- 53、周文孝.1995年.聚乙二醇在剂型优化中的应用.中国药学杂志.30(12):713~715.
- 54、农业部农药检定所生测室编.农药田间药效试验准则(一)、(二).北京市:中国标准出版社.1994.
- 55、张一宾,1998年.农药制剂技术的开发与最近动向.农药译丛.12(3):49~51.
- 56、ABSTRACTS,1998,129(12):144422-156262.
- 57、BI YX,Sunada H,Yonezawa Y,et al.Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity.Chem Pharm Bull,1996,44(11):2121.
- 58、BI YX,Sunada H,Yonezawa Y,et al.Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method[J].Drug Dev Ind Pharm,1999,25(5):571-581.
- 59、Bolhuis GK, Van Kamp HV, Lerk CF et al.Acta Pharm Technol,1984,30:24.
- 60、British Pharmacopoeia Commission British Pharmacopoeia.volume II.London:HMSO,1993.755.Dzhon Khoj,Fillipus Jansen Rensburg.Water dispersible tablet-form pesticide formulated with PVP dispersing agent.CHEMICAL
- 61、Caramella C, Colombo P, Conte U et al.Pharm Acta Helv,1986,12:1749.
- 62、Chowdary KPR, Rao DS.Indian J Pharm Sci,1992,54(1):31.
- 63、Craig, Duncan QM.The mechanisms of drug release from solid dispersions in water soluble polymers.Int J Pharm,2002,231:131.
- 64、Doelker E, Shotton E.J Pharm Pharmacol,1977,29:193
- 65、Gabr KE, El-shaboury MH, Hashem FM.Alexandria J pharm sci 《1992,6(1):7.
- 66、Koizumi K, Watanabe Y, Morita K.New method of preparing high-tasted masked granules by the compression method.Chem Pharm Bull,1999,47(10):1451.
- 67、Otsuka M, Hasegawa H, Matsuda Y.Effect of polymorphic transformation during the extrusion-granulation process on the pharmaceutical properties of carbamazepine granules.Chem Pharm Bull,1997,45(5):894-898.
- 68、Scrip,1996,(2138):17.
- 69、Ito A,sugihara M,Development of oral dosage form for elderly patients:use of agar as

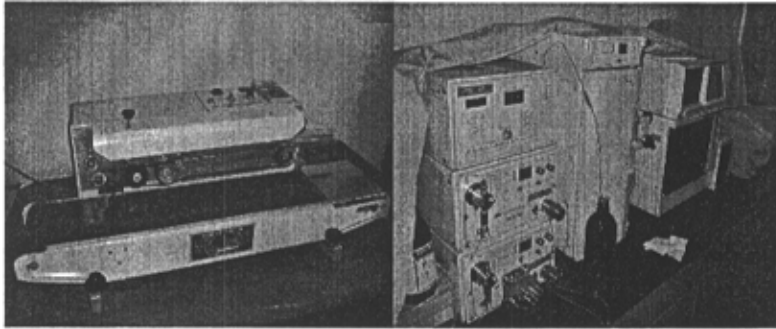
- base of rapidly disintegrating oral tablets [J].Chem Pharm Bull, 1996, 44 (11):2132-2136.
- 70、Wilson CG,Washington N,Peach J,et al.The behavior of a fast-dissolving dosage form(Expidet) followed by γ -scintigraphy[J].Int J Pharm,1987,40(12):119-123.
- 71、Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, et al.New Compressed tablet disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant.Biol Pharm Bull, 1995, 18 (9): 1308.
- 72、Zhou Z L, Lu S H.Application of orthogonal design in experiments on callus culture for *Asparagus officinalis*.Acta.Agriculture Shanghai, 1996, 12 (1): 32-35.

附 录



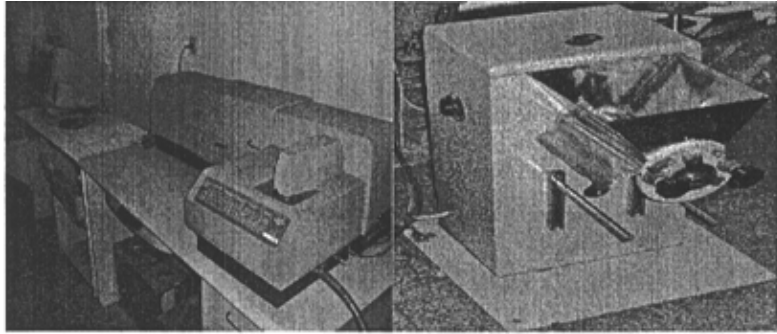
超微粉碎机

单冲压片机



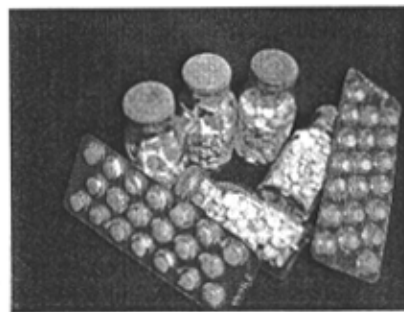
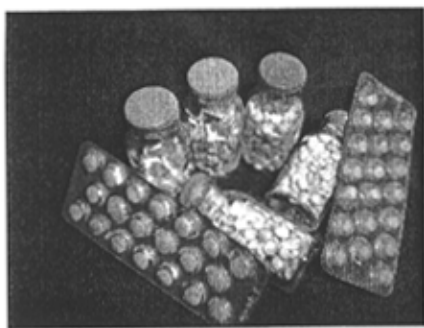
塑料薄膜包装机

高效液相色谱仪



激光粒度测定仪

摇摆式颗粒机



氟吗啉 (WDT) 与氟吗啉 (WP) 成本、经济效益比较和分析

	原料及动力名称	单位	耗量/t	单价 (元/吨)	总价 (元)
氟吗啉可湿性粉剂 (WP)	氟吗啉原药	Kg	220.0	300,000.00	66,000.00
	助 剂	Kg	100	9,000.00	900.00
	轻质碳酸钙	Kg	680	600.00	408.00
	原材料费				67,308.00
	水, 电费				302.00
	包装费				2,000.00
	工人工资及其它				1000.00
	车间经费				600.00
	管理费 (5%)				3,500.00
	工厂成本				74,710.00
	出厂价格				120,000.00
	年利税 (100t/年)				4,529,000.00
	亩成本 (9g/亩)				1.08
氟吗啉水分散片剂 (WDT)	氟吗啉原药	Kg	310.0	300, 000.00	93000.00
	助 剂	Kg	150.0	500,000.00	75,000.00
	填料 GAL	Kg	540.0	600.00	324.00
	原材料费				168,324.00
	水, 电费				502.00
	包装费				3,000.00
	工人工资及其它				1000.00
	车间经费				600.00
	管理费 (5%)				3,500.00
	工厂成本				176926.00
	出厂价格				283081.60
	年利税 (100t/年)				10, 615, 560.00
	亩成本 (150T/亩)				1.48

致 谢

通过三年的研究生学习生活，自己充分体会到了知识的力量，感觉到了充电的乐趣，这三年不但开阔了视野，再次拓展了自己的思维，明确了努力的方向，而且对今后的工作和生活更加充满了信心，对今后的事业发展奠定了坚实的基础。

然而，这一切的取得，除了自己的努力以外，更要得益于沈阳农业大学、沈阳化工研究院的各位领导、老师、同事和同学，在此我深表感谢！

首先，我要感谢我的导师张宗俭老师、孔宪滨老师，感谢他们对我的严格要求、悉心指导；感谢他们给我营造了一种既紧张又宽松，既严肃又活泼学习、生活和工作环境；感谢他们用自己渊博的知识，诲人不倦的启迪。他们对待朋友诚恳、热情；对待工作认真负责、一丝不苟；他们治学严谨、思维敏捷，给我们树立了极好的榜样。

其次，我要感谢在平时学习及做课题期间给我以极大帮助的沈阳农业大学和沈阳化工研究院的领导。他们是杨春和所长、纪明山教授、周艳明教授、牛森教授、刘延吉教授、周慧中主任、司乃国高级工程师、周良佳高级工程师、张国生高级工程师，董广新高级工程师，姜斌高级工程师，单中刚高级工程师，张洪高级工程师，宋玉泉高级工程师，兰杰工程师，陈亮工程师，李珂珂工程师，徐妍工程师，李志念工程师，周仁兵工程师，王丽颖工程师，杜薇工程师，崔勇工程师。

再次，我要感谢2002级的张良、李乃洁、黄进、赵平、邹晓锦、龙建平、黄艳青、王晓红、王莹、孟祥林、周如军、王媛媛、赵志慧、董海、姜敏、王新一、张玉芬等同学，从你们身上使我更加了解了现代研究生的心态，也通过你们更深一层地了解了农大、了解了社会。这对我以后的工作和生活起到一定的作用。谢谢你们三年来的对我的帮助。

最后，我要感谢沈阳农业大学研究生部及各部门的领导、老师，感谢沈阳化工研究院相关部门的领导、老师，谢谢你们三年来的培养和教育。谢谢！

植物保护学院

2002级 王勇

2005年6月

Abstract

This article describes a kind of the newest solid pesticide formulation of flumorph which intellectual droit was come true into industrialization and commodity and was possessed really by our country—Flumorph Water-dispersible tablet. A new method to make flumorph tablets by directly squashing flumorph and excipient powder or flumorph excipient drying particles was established. Moreover, active content, total suspension rate, active suspension rate, dissolution, Stability of high temperatural storage, laboratory and field tests were observed.

The pesticide formulation of flumorph chooses new excipients which can be rapidly-released. Screen insecticides [pesticide] adjuvant such as stuffing bulking agent, sputtering agent, wetting agent, binding agent with broad preparation, making blank tablet and drifting liquid. Find the optimal formulation of the water-dispersible tablets with orthogonal experiment design. A HPLC method was established for determining the content and stability of samplers. Particle diameter was detected on the laser particle weapon. Preventive effects were examined according to the laboratory test of leaf active determining, young plants active determining and the field test according to Chinese testing specifications of pesticides.

The optimize flumorph dispersible tablets disintegrated in 3 minute and dispersed homogenously. Active suspension rate was above 70%. This prepared tablets were stable and could be controlled. Resolving rate was short of 3%. The craft of producing was simple. Laboratory and field tests showed that 30% flumorph water-dispersible tablet provided good control of cucumber downy midew, with plasmopara viticola control ranging from 81 to 97%. Suitable concentrations for field application were 100~200 g a.i/hm². Residual control lasted more than 10 days and no injury was observed.

flumorph water-dispersible tablet provided good control of cucumber downy mildew, with *Plasmopara viticola* control ranging from 81 to 97%. Suitable concentrations for field application were 100~200 g a.i./hm². Residual control lasted more than 10 days and no injury was observed.

Conclusions:

This dispersible tablets have reasonable formulation, simple technology and good stability. For the preparation, there are many strong points, such as safety for environment, convenience for use, accurate measure, and simple craft of producing ,etc. To some extent, the research for this preparation represents the developing trend of solid formulations. Laboratory and tests showed that 30% flumorph water-dispersible tablets provided good preventive effect to cucumber downy mildew.

Recently, solid formulations are less than liquid formulations, and fewer solid Formulations can be come into industrialization. Studies of a Fumorph water-dispersible tablet was filled a gap. Studies of a Fumorph water-dispersible tablet will make a active efficacy on the reforming home pesticide formulation, improving reputation of domestic preparations and enhancing portion in the international market. Therefore, Fumorph water-dispersible tablet will make a considerable interest.

Fumorph water-dispersible tablet is being applied for a state patent (Application: 200410020976.1)

Keywords: Flumorph, Water-dispersible tablet, Formulation, Preventive effect

攻读学位期间发表的论文及正在申请的专利

1. 农药新剂型——水分散片剂, 2004《农药》
2. 30%氟吗啉水分散片剂防治黄瓜霜霉病, 2005《农药》
3. 水基性农药剂型及其发展趋势, 2004《现代农药》
4. 蔬菜、水果中吡虫啉残留量的 HPLC 测定, 2004《农药》
5. 牛磺酸对学习记忆影响的研究现状, 2004《生物学杂志》
6. 幽门螺杆菌的治疗与免疫, 2003《动物医学进展》
7. 气质联用快速检测蔬菜中农药多残留, 2005《农药》
8. 农药新剂型——水分散片剂, 2004《第二届绿色农药论坛论文集》
9. 牛磺酸对大鼠大脑突触结构的影响, 2005《中国兽医学报》
10. 专利: 氟吗啉水分散片剂, 申请号: 200410020976.1