

• 专论与综述 •

浅谈溶剂蒸发法制备微胶囊与农药微胶囊的开发

冯建国, 徐妍, 罗湘仁, 严寒, 吴学民*

(中国农业大学 应用化学系 北京 100193)

摘要: 简要介绍了微胶囊技术的研究进展, 重点综述了溶剂蒸发法制备微胶囊的技术特点及其影响因素, 分析了目前农药微胶囊制剂的发展概况及存在的问题, 展望了溶剂蒸发法在农药微胶囊制备中的应用前景。

关键词: 溶剂蒸发法; 微胶囊; 制备; 农药; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7303.2011.06.02

中图分类号: TQ450.6

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2011)06-0568-08

Discussion on the solvent evaporation method for preparation of microcapsules and the development of the pesticides microcapsules

FENG Jian-guo, XU Yan, LUO Xiang-ren, YAN Han, WU Xue-min*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Abstract: The development of microcapsules technique was simply introduced, and the technology characteristics and factors of the solvent evaporation method for preparation of microcapsules were reviewed. The present development situation and problems of the pesticide microcapsules were also analyzed. The application prospects of the solvent evaporation method for pesticides microcapsules preparation in the future are discussed.

Key words: solvent evaporation; microcapsules; preparation; pesticides; review

微胶囊(microencapsule, MC)技术是美国NCR公司于20世纪50年代初发明的, 主要用于制备复写纸, 随后被应用于制备定时释放药物的微胶囊、阻燃剂微胶囊、潜伏交联剂微胶囊等^[1-3]。进入21世纪, 微胶囊技术的研究进展加快, 已被广泛应用于医药、食品、油墨、涂料、化妆品、纺织品以及感光材料等许多领域^[4-7]。微胶囊是以高分子材料作为囊壁或囊膜, 通过物理、化学或物理化学方法将作为囊芯的活性物质(固体、液体或气体)包裹起来, 形成一种具有半渗透性囊膜的球形、肾形、谷粒形等特定几

何结构的微型胶囊, 直径一般为1~1 000 μm ^[8-9]。目前微胶囊的制备方法可分为化学法(如界面聚合法、原位聚合法、悬浮交联法等)、物理法(如静电沉积法、流化床喷雾法、真空蒸发沉积法等)和物理化学方法(如喷雾干燥法、相分离法和溶剂蒸发法等)^[10]。

溶剂蒸发法是医药等领域广泛使用的微胶囊制备方法, 具有反应条件温和、不需特殊反应试剂等诸多优点。目前, 国内外获得专利和准许登记使用的农药微胶囊产品的主要制备方法为界面聚合法、原

收稿日期: 2011-06-08; 修回日期: 2011-09-12.

作者简介: 冯建国(1983-) 男, 山西大同人, 博士研究生, E-mail: fengjianguo2003@163.com; * 通讯作者(Author for correspondence): 吴学民(1968-) 男, 重庆人, 教授, 博士生导师, 主要从事农药剂型及使用技术研究, 电话: 010-62732961, E-mail: wuxuemin@cau.edu.cn

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划(2011BAE06A06-40)。

位聚合法、复凝聚法等^[11-13]。然而随着生物农药、昆虫信息素和性引诱剂等易氧化分解农药的不断涌现,对微胶囊化反应条件的要求越来越苛刻,因此若能将在其他领域应用成熟的溶剂蒸发法成功引入到农药微胶囊的制备中,不仅可丰富农药微胶囊的制备方法,同时也将拓宽农药微胶囊化的品种及应用范围。本文拟对溶剂蒸发法制备微胶囊的技术特点及其影响因素进行综述,并分析了目前农药微胶囊制剂的发展概况及存在的问题,对溶剂蒸发法在农药微胶囊制备中的应用前景进行了展望。

1 溶剂蒸发法概述

溶剂蒸发法,又称为干燥浴法、脱溶剂法、乳液固化法,是将含有壁材与芯材的混合液以微小液滴状态分散到介质中,随后从乳状液中除去挥发性溶剂(分散相)以制备微球的方法^[10,14]。采用溶剂蒸发法制备微胶囊操作简单,具有体系稳定、温度改变小、溶剂可回收和残留低等优点;不足之处在于需要严格控制溶剂蒸除的条件:温度太高,溶剂蒸发太快,容易使微胶囊表面粗糙,囊芯物突释增加。但有时寻找低沸点且对芯材和壁材均有较高溶解度的有机溶剂较为困难^[15]。

1.1 溶剂蒸发法制备工艺的研究进展

采用溶剂蒸发法制备微胶囊主要包括以下4个步骤^[16-17]:1)根据芯材选择壁材;2)形成稳定液滴;3)挥发脱除溶剂;4)洗涤干燥得微胶囊。其中,形成含有芯材和聚合物壁材的乳液及蒸发脱除溶剂使聚合物沉积成膜是该方法的两个主要步骤^[18]。

1.1.1 壁材的选择 水溶性或油溶性的固体、液体化合物均可采用溶剂蒸发法进行微胶囊化,根据被包裹物的理化性质,将其溶解、混悬于壁材溶液中,然后与外相混合形成乳状液^[19]。此外,溶剂蒸发法还可用于制备酶蛋白、血红蛋白类等活性物质的微胶囊,且在包裹过程中不会引起质变。壁材的包裹作用能够使芯材不受环境pH值、水分、光照等条件的影响,对微胶囊的性能起着决定性作用,其聚合物相对分子质量大小、共聚物中单体的组成比、溶解参数、熔融温度、柔韧性等理化性质对所制备微胶囊的粒度、包覆率以及囊芯物的释放性能均有很大影响,是近年来国内外功能材料领域研究的热点。大部分能溶于有机溶剂的疏水性聚合物均可用作溶剂蒸发法的壁材,包括聚脲类、聚酰胺类、聚碳酸酯类等缩聚物,乙烯类单体(苯乙烯、醋酸酯类、乙烯基醚类和酯类等)的均聚物和共聚物以及乙基纤维素

等^[14]。其中乙基纤维素、纤维素醋酸酯、壳聚糖类等生物可降解性高分子聚合物是目前研究和使用的最多的囊壁材料,具有无毒、易成膜、较稳定等优点^[10]。此外,采用聚乳酸、嵌段共聚物等壁材制备的纳米微球也越来越受到人们的关注^[20-22]。

溶剂蒸发法中芯材、壁材的理化性质以及两者间的比例、起始溶液的黏度等对微胶囊的结构、包覆率和芯材的包埋状态均有影响^[15]。朱春山等^[23]以熔融缩聚制得的聚乳酸作为载体,以聚乙烯醇为分散剂,二氯甲烷为溶剂,采用乳化-溶剂蒸发法制备了聚乳酸硝苯地平缓释微胶囊,研究发现增大硝苯地平/聚乳酸的比值(质量比),可以提高微胶囊的释放速率,但是包覆率下降。Song等^[24]以乙基纤维素作为壁材采用溶剂蒸发法制备了阿莫西林(amoxicillin)微胶囊,研究了乙基纤维素黏度、芯壁比以及乳化剂等对微胶囊的影响,结果表明:随着乙基纤维素含量的增加,阿莫西林微胶囊的平均粒径增大,且芯材的释放速率降低;随着乳化剂用量的增加,微胶囊的平均粒径减小。邓联东等^[25]在采用自乳化溶剂蒸发法制备负载紫杉醇(paclitaxel)的聚乙二醇-聚己内酯三嵌段共聚物纳米微粒时发现,纳米颗粒的粒径随着共聚物相对分子质量和载药量的增大而增大。王襄平等^[26]考察了聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)不同相对分子质量和乳酸/羟基乙酸(LA/GA)不同单体组成比例对微胶囊性质的影响,结果发现:PLGA的单体组成比例及相对分子质量对微胶囊性质尤其是释放速率影响明显,当LA/GA比值为50/50时,在1~15d内药物的释放速率显著快于其他3种单体比例;相对分子质量为10000的PLGA微胶囊在第20d时药物的累积释放率达到80%,而相对分子质量为20000的PLGA微胶囊在第30d时的累积释放率才达到80%。

1.1.2 乳滴的形成 乳液液滴的形成过程是溶剂蒸发法制备微胶囊的关键步骤。通常聚合物壁材溶液与分散介质可形成油/水(O/W)、水/油(W/O)、水/油/水(W/O/W)、油/水/油(O/W/O)型乳液,微胶囊的粒径大小及分布与乳液液滴的大小有直接关系,而乳化效果又受到两相液体黏度、乳化剂种类及用量、搅拌速度等因素的影响^[19]。

1.1.2.1 搅拌 机械搅拌是制备乳状液最常用的方法。搅拌条件下将溶有芯材和壁材的溶液滴入含有乳化剂的分散介质中,即可得到乳状液^[5]。通常搅拌的力度与搅拌桨叶片形状及数量、搅拌桨与容器的尺寸比例等因素直接相关。而搅拌速度也是影

响乳液液滴大小的关键因素:在一定条件下,搅拌速度增大,乳液液滴变小,微胶囊粒径减小。但是搅拌速度太大时,内相中芯材在高剪切力作用下极易向外水相扩散,从而导致包覆率降低^[16]。兰婷等^[27]采用溶剂蒸发法制备了聚乳酸微胶囊,通过正交实验设计优化研究发现,搅拌速度是影响微胶囊外观形态和粒径大小的主要因素。Sipos等^[28]在制备丙烯酸树脂微胶囊时发现,微胶囊粒径大小随初乳液搅拌速度的增大而减小,其包覆率也随之明显降低。

1.1.2.2 乳化剂和稳定剂 乳液液滴的形成包括分散和稳定两个过程,除了机械搅拌的影响外,乳化剂和稳定剂在液滴形成过程中也起着十分重要的作用^[29],一般根据表面活性剂的亲水亲油平衡值(HLB)进行选择,Tween系列是较常用的乳化剂。有时单独使用乳化剂时,水相粘度太低,乳液液滴极易发生团聚,同时加入聚乙烯醇、明胶等大分子稳定剂则可提高水相粘度,形成薄膜,起到稳定作用,从而提高微胶囊的包覆率^[15]。若乳化剂和稳定剂使用不当或者用量不足时,则可能发生逆转,使芯材释放出来,导致微胶囊成囊率明显下降^[30]。

Khoe等^[31]在采用W/O/W型复乳溶剂蒸发法制备纳米微胶囊时发现:将乳化剂Span-60和Tween-60复配后制得的微胶囊的平均粒径明显小于乳化剂Span-20和Tween-20复配时制得的微胶囊,且当Span-60和Tween-60复配乳化剂用量达到最佳时纳米微胶囊的包覆率可达76.8%。陆蓉等^[32]采用双重乳液-溶剂蒸发法制备了超声造影微泡,结果表明:聚乙烯醇(PVA)可作为有效的乳化剂,且调节PVA水溶液的浓度能有效地控制微泡的平均粒径(1~10 μm)。李德冠等^[33]在采用溶剂蒸发法制备聚乳酸微胶囊时,使用阿拉伯胶和PVA作为稳定剂,结果发现:阿拉伯胶能使聚乳酸乳滴带电荷并且降低溶液的表面张力,有助于得到较小的聚乳酸乳滴;而PVA具有良好的双亲性,有助于聚乳酸乳滴均匀分散到连续相中,从而制备出外形光滑、分散性好的球形聚乳酸微胶囊。

1.1.2.3 油水两相的比例 在采用溶剂蒸发法制备微胶囊的过程中,油水比对形成稳定的乳液影响很大。当油水比过小时,由于溶剂的蒸发,乳化液滴变得不稳定,导致微胶囊易发生团聚。

刘明星等^[34]使用乳化-溶剂蒸发法(O/W)制备了聚乳酸纳米微粒,研究表明:当有机相与水相的体积比从1:3减小到1:30时,纳米微粒的粒径从306 nm减小到187 nm;当聚合物在有机相中的质

量分数从1%增加到5%时,粒径从194 nm增加到321 nm。Takei等^[35]在进行乳酸菌微胶囊化的研究中发现:当油水比大于2:1而小于20:1时,可成功制得粒径分布为30~150 μm的微胶囊;当油水比小于2:1时制得的微胶囊团聚现象严重;当油水比为10:1时,微胶囊的包覆率最高。段友容等^[36]在采用溶剂蒸发法制备三嵌段共聚物(PEG-PLGA-PEG,简称PELGE)纳米微粒时,通过调整油相与水相体积比为1:8,制备出了大小均匀、呈规整球形、粒径分布范围在60~100 nm的微粒。

1.1.3 蒸除溶剂 在制得稳定的乳状液后,通过将挥发性的溶剂去除,可使微球逐渐固化。一般采用减压蒸发法和常温蒸发法。在蒸发过程中,溶剂从聚合物液滴中逐渐被去除,这是乳液在搅拌条件下的一种相蒸发过程。其中,有机溶剂的理化参数、蒸除温度等均对最后微胶囊产品的特征影响很大^[15,37]。

1.1.3.1 溶剂的性质 在溶剂蒸发法中,有机溶剂的理化性质对成乳性和成球性的影响均很大,因此,要求选用的有机溶剂对芯材和壁材均具有较好的溶解性,而且与分散介质不混溶,具有一定的挥发性,沸点应低于100℃且蒸气压比水高^[19]。二氯甲烷和乙酸乙酯是溶剂蒸发法中最常用的溶剂,但二氯甲烷更具优势,因为聚合物壁材在二氯甲烷中的溶解度比在乙酸乙酯中要高,而且二氯甲烷沸点为38.5℃,远低于乙酸乙酯(沸点为76.7℃),挥发性更好,在较短时间内即可全部除去。通常单一溶剂的沸点固定,适用范围有限,在特殊情况下,也可以通过调节混合溶剂的体积比来控制溶剂密度、蒸发温度等,从而提高微胶囊的包覆率。

Zhu等^[38]在采用溶剂蒸发法制备以聚乳酸及其碳酸盐共聚物为壁材的药物微胶囊时,使用N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和乙腈的混合溶剂溶解药物,以Span-80的液体石蜡溶液为连续相,发现当DMF质量分数为25%时,微胶囊的包覆率最高,药物的持续释放时间可达50 d。Zydowicz等^[39]在采用复乳溶剂蒸发法制备聚甲基丙烯酸甲酯微胶囊时,选用二氯甲烷为溶剂,根据差热分析(DSC)谱图的峰值估测出微胶囊中残留溶剂的质量分数约为0.12%,元素分析检测显示氯原子质量分数仅为0.19%,指出采用高挥发性溶剂有利于降低微胶囊中溶剂的残留率。

1.1.3.2 温度 有机溶剂从分散相扩散至分散介质的速率和程度主要取决于有机溶剂在分散介质中

的溶解度,其次,挥发时的实际温度也在很大程度上影响着有机溶剂的挥发速率^[40]。在溶剂挥发及固化成囊的过程中,低温减压缓慢蒸除溶剂有利于形成表面致密的微胶囊,囊芯物的突释减少,但当温度过低时,有机溶剂挥发过慢,增加了囊芯物向外水相扩散的机会,导致包覆率下降;而温度越高,聚合物固化越剧烈,不利于包埋,囊壁的控释能力越差,突释现象严重,同时会导致乳滴聚结,使微胶囊粒径增大^[41]。

王芳等^[42]采用溶剂蒸发法制备微胶囊时发现:以二氯甲烷作为溶剂,蒸发温度过高或速度过快则不能形成微胶囊;当芯壁材质量比为1:1时,制得的微胶囊表面光滑致密,粒径分布比较窄。Izumikawa等^[43]发现采用溶剂蒸发法制备载黄体酮的聚乳酸(PLA)微球时,减压蒸发比常压蒸发所制得的微胶囊的产率和包覆率都要高。Yasunori等^[44]在采用溶剂蒸发法制备茶碱微胶囊时,研究了溶剂丙酮的挥发速度对微胶囊性能和释放特性的影响,结果表明:溶剂挥发速度快,所形成微胶囊的表面较光滑,挥发速度慢,则微胶囊表面较粗糙;升温速率决定了所制备微胶囊的表面形貌和药物释放速率。Iosif等^[45]在研究单乳液和双重乳液溶剂蒸发法制备微胶囊的机理时发现:随着溶剂的蒸发,壁材从分散相中析出,沉积在乳液滴周围,形成球形胶囊;但是溶剂蒸发太快容易导致药物的突释。

1.1.4 微胶囊的回收及干燥 当溶剂蒸发完毕后,分散介质中的微胶囊可通过抽滤或离心的方式进行收集,但此过程中对微胶囊的洗涤和干燥将直接关系到其分散性和流动性。首先,可使用少量乙醇等有机溶剂洗涤微胶囊,然后再使用大量的去离子水分多次洗涤,以清除黏附在微胶囊表面、未被包裹的活性成分、乳化剂、稳定剂等物质,最后根据微胶囊的理化性质可在室温下自然干燥或冷冻干燥制得流动性良好的微胶囊。其中,干燥的过程不仅包括清洗液的去除,还包括微胶囊内部连续相以及微量残留溶剂的挥发去除,这是因为溶剂残留量及干燥程度对微胶囊的形貌、表面缝隙以及内部活性成分的再结晶等均具有很大影响,从而会影响到微胶囊的释放性能^[46]。

1.2 溶剂蒸发法的应用研究进展

运用溶剂蒸发法制备微胶囊的历史可以追溯到20世纪60年代后期。Wieland等于1968年制备了纤维素小球,Vranken等于1970年制备了载有染料的聚苯乙烯微胶囊,随后溶剂蒸发法被广泛应用于

显影剂、阻燃剂、食品添加剂等多个领域^[14]。随着生物可降解且代谢物无毒的聚酯、聚乳酸等壁材的出现,该方法已被广泛使用于保健品和生物医药微胶囊的制备中。

1.2.1 在医药微胶囊制备中的应用 聚合物微胶囊在药物的缓释、控释和靶标定向给药方面具有极其重要的作用,而临床上使用较多的水溶性酶、血红蛋白、肽类、DNA等生物活性药物,其微胶囊化多采用复乳溶剂蒸发法^[47-48]。近年来,采用溶剂蒸发法制备的以聚乳酸、壳聚糖等为壁材的药物微胶囊,因具有无毒、无免疫原性以及可生物降解等优点而引起了人们的广泛关注,其不足之处是容易产生突释现象。

何应等^[49]以W/O/W复乳化-溶剂蒸发法制备了破伤风类毒素的聚乳酸微球(TT-MS),微球中的蛋白质在制备过程中及人体内基本稳定,其包覆率达90%以上,改变工艺条件,可在30~300 μm范围内控制微胶囊的粒径。瞿文等^[50]以乳酸/羟乙酸共聚物为载体,采用改良的复乳-溶剂蒸发法,制备了缓释丙氨瑞林微球注射剂,包覆率为99.5%,收率大于95%。在37℃、pH 7.0的生理等渗缓冲液中,微球首日释药14.3%,后以平均每天2.2%的速率释药35 d,符合零级模式($r=0.994$);大鼠经皮下注射该微球后,首日释药量为15.1%,后以每天2.3%的速率释药35 d;表明其体内释药与体外释放间相关性良好($r=0.979$)。何勤等^[51]以聚丙交酯乙交酯为壁材,采用复乳溶剂蒸发法制备了形态圆整、大小均匀、平均粒径为72 nm、包覆率为91.25%的包载自杀基因(pEGFP-KAFB)重组质粒的纳米微粒,其对抗超声剪切及核酸酶降解的能力增强,且该方法制备工艺简单,质量可控。

1.2.2 在超声显影剂微胶囊制备中的应用 目前,临床上应用的超声显影剂多来源于白蛋白类,存在在人体内抗压性差、声衰减明显、持续时间较短等缺点。近年来,人们采用溶剂蒸发法制备的显影剂微胶囊在一定程度上改善了上述缺点,且其生物相容性和生物可降解特性也较好^[52]。

吕丰等^[53]采用O/W/O复合乳液-溶剂蒸发法制备了以N-羧甲基壳聚糖为壁材的空心球形、分散均匀、形状规则、粒径在2~3 μm、壁厚为250~300 nm的超声显影剂微胶囊,该显影剂性能较好且对动物肝脏的超声显影效果明显增强。赵玉英等^[54]采用W/O/W乳液-溶剂蒸发法制备了内含空气的新型聚内酯超声显影剂微胶囊冻干粉剂,其中

部分在制备过程中加入了荧光剂。该超声显影剂微胶囊中空,平均粒径为 $1.5\ \mu\text{m}$,98% 的微胶囊粒径 $<0.8\ \mu\text{m}$,体外声学测试具有较强的散射性能,符合超声显影剂的要求。

1.2.3 在阻燃剂微胶囊制备中的应用 微胶囊化阻燃剂不仅可增加阻燃剂在聚合物中的相容性,而且在燃烧过程中还会产生膨胀效应,达到特殊的阻燃效果,减少阻燃剂用量。近年来,国内外致力于使用溶剂蒸发法研究开发阻燃剂的微胶囊包裹技术,并已有成功商品化的产品^[55]。

Girauda 等^[56]以平均相对分子质量为 3 800 的聚己二酸乙二醇酯、4,4'-联苯亚甲基二异氰酸酯以及 1,2-乙二胺作壁材,通过溶剂蒸发法制备了阻燃剂微胶囊。所得微胶囊粒径在 $20\sim 100\ \mu\text{m}$,明显大于界面聚合法制备的微胶囊的粒径 ($3.35\ \mu\text{m}$);且二者分子链结构也有所不同:界面聚合法制备的微胶囊的囊壁为聚氨酯的交联网状结构,而溶剂蒸发法制备的囊壁为聚氨酯可结晶的柔性链段结构,对水分子具有更好的阻隔效果。

2 农药微胶囊研究开发现状及存在的问题

近年来,由于环境污染、资源短缺、食品安全等问题的出现,人们对农药及其制剂的要求也越来越高,持效、低毒、环保、经济的缓释技术成为未来农药剂型发展的重要方向。农药微胶囊作为缓释技术的突出代表,具有以下明显优点^[57]: 1) 由于囊壁可将油相和水相隔开,因此可将有机磷等在水中不稳定的农药活性成分以及生物源农药制成微胶囊,以改善其物理和化学稳定性; 2) 囊壁的包裹作用抑制了因光、热、微生物和其他化学物质等环境因素造成的活性成分的分解和流失; 3) 囊壁可抑制农药的挥发性,掩蔽其原有异味,降低对人畜的急性毒性和对作物的药害; 4) 可有效控制缓释剂量,延长药剂的持效期,减少施药量和频率,有利于保护生态环境; 5) 将理化性质互不相容的多种活性成分分别加工成微胶囊,可为不同性能农药活性物质的有效复配提供极大方便。

1974 年美国 Pennwalt 公司首次推出了微胶囊化的甲基对硫磷 (parathion-methyl),随后该公司又陆续推出了微胶囊化的二嗪磷 (diazinon)、氯菊酯 (permethrin) 等^[58-59]。微胶囊化技术从此在农药界受到了广泛关注,世界上其他发达国家也相继在农药微胶囊领域进行了研究开发,一些知名的农药公司已经开始大量生产农药微胶囊剂,其中先正达公

司就有高效氯氰菊酯 (*beta*-cypermethrin) 等 12 个微胶囊剂产品上市,住友和 Atochem 公司各有 7 个,其他如陶氏益农、拜尔、氰胺、巴斯夫等公司也都有自己商品化的微胶囊产品^[59]。我国对微胶囊农药的研究起步较晚,但也取得了一定的进展,成功研制开发了微胶囊化的辛硫磷 (phoxim)、毒死蜱 (chlorpyrifos)、乙草胺 (acetochlor)、阿维菌素 (abamectin)、噻虫啉 (thiacloprid)、高效氯氟氰菊酯 (*lambda*-cyhalothrin) 等产品,且商业化程度正在逐年提高,不过与国外研发水平相比仍有一定差距^[59-60]。

目前,有关农药微胶囊的制备仍以界面聚合法、原位聚合法、复凝聚法为主。近年来,人们也开始尝试使用其他领域应用成熟的微胶囊化方法来制备农药微胶囊。

界面聚合法是国内外制备农药微胶囊最常用的方法之一。其工艺过程如下:将农药活性物质与适宜的高分子囊壁材料(单体)一起溶解在与水互不相溶的有机溶剂中,在剪切的条件下将油相加入到含有乳化剂和保护胶的水相溶液中,形成 O/W 或 W/O 型乳状液,从而使囊壁材料的单体在两相界面上发生缩合反应,形成聚合物薄膜,将活性成分包裹。此方法的优点是:加工工艺简单,反应时间短,条件温和,所得微胶囊的囊壁渗透性较好,易于实现工业化生产;不足之处是:形成聚脲、聚酰胺、聚胺酯等壁材的单体很难在液体农药中溶解,同时会存在未反应的单体,其中有些单体毒性较大,某些副反应还会使得囊芯性能被破坏或失去生物活性,制备过程中有些农药需要使用大量有机溶剂,生产成本较高,不适合用于包覆要求密封的芯材^[61]。

采用原位聚合法制备农药微胶囊主要包括预聚体的制备、乳状液的形成、囊壁的生成以及升温固化等过程,最后再加入适宜的助剂,即可制得微胶囊悬浮剂 (CS)。原位聚合法制备微胶囊通常以脲醛树脂作为壁材,其刚性及韧性均较好,所得微胶囊不易被压破,且具有很强的防水性和抗微生物性。此方法的缺陷是不易获得粉末态的产品,容易产生絮凝问题,难以控制农药的释放速率,而且单体中的甲醛容易残留,对周围环境和人体健康易产生危害^[62-65]。

复凝聚法是以两种带有相反电荷的水溶性高分子电解质(如明胶与阿拉伯胶、明胶与海藻酸钠)作为囊壁材料,当两种溶液混合时,电荷相互中和而使得壁材从溶液中凝聚出来产生凝聚相^[66]。复凝聚

法是经典的微胶囊化方法,操作简单,适用于难溶性药物的微胶囊化,同时对非水溶性的液体药物,不仅能够实现微胶囊化,而且具有效率高和高的产率;但是其相分离的条件不易控制,试验重复性差,且制备中需使用明胶,当干燥时囊壁紧缩,会使微胶囊中的部分芯材释放到囊外,而在潮湿时囊壁材料被润胀,又会使得芯材在短期内释放,因此难以保证农药活性的持久性。

溶剂蒸发法已被广泛应用于生物医药等领域微胶囊的制备,而采用此方法制备农药微胶囊的报道尚不多^[67]。与其他农药微胶囊制备方法相比,溶剂蒸发法对于水溶性农药微胶囊的制备具有一定优势,特别是该制备过程中不必调节 pH,无需剧烈加热和冷却,也不需要特殊的反应试剂。如何形成稳定的含有农药活性成分和壁材的乳液以及溶剂蒸发后壁材的沉积成膜是该方法的关键技术,因此,在制备过程中需要选择合适的溶剂、乳化剂,同时对溶剂蒸发速率的控制也至关重要。

3 展望

进入 21 世纪,随着人们安全知识和环保意识的不断增强,研究和开发“水性、粒状、缓释、多功能,省力化和精细化”的农药新剂型已成为国内外的热点,微胶囊农药技术含量高,具有持效期长、缓释、毒性低、安全、方便等特点,正逐步成为农药新剂型的一个重要发展趋势。

尽管溶剂蒸发法已被广泛应用于化妆品、防腐剂、生物医药等多个领域,但是近些年来人们才开始尝试将该方法引入到农药微胶囊的制备中,在应用过程中仍存在不少问题。然而,随着研究者对溶剂蒸发法制备微胶囊加工工艺的不断改进和对释放机制的深入研究,以及天然和人工合成的、可生物降解并可生物吸收的壁材的开发成功,使得溶剂蒸发法制备农药微胶囊的生产成本相对降低,产品包覆率不断提高,尤其是该方法在生物源农药、昆虫病毒以及昆虫信息素等的微胶囊化中的成功应用^[57],在一定程度上拓展了农药微胶囊的品种和范围,展示了良好的应用前景。

参考文献:

[1] SONG Jian(宋健), CHEN Lei(陈磊), LI Xiao-jun(李效军). The Technology and Application of Microcapsules(微胶囊化技术与应用) [M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社) 2001: 1-7.

[2] SU Jun-feng(苏峻峰), REN Li(任丽), WANG Li-xin(王立新). 微胶囊技术及其最新研究进展 [J]. *Mater Revi(材料导报)* 2003, 17: 141-144.

[3] GABRIELA C, MARIA J G, CONXITA S. Formation of polymeric nano-emulsions by a low-energy method and their use for nanoparticle preparation [J]. *J Colloid Interface Sci* 2011, 353(2): 406-411.

[4] ZHANG Z, SHEN Z, WANG J *et al.* Micronization of silybin by the emulsion solvent diffusion method [J]. *Int J Pharm* 2009, 376(1-2): 116-122.

[5] QIAO Ji-chao(乔吉超), HU Xiao-ling(胡小玲), ZHANG Tuan-hong(张团红) *et al.* 微胶囊技术在生物医药中的应用 [J]. *Poly Bull(高分子通报)* 2007(3): 1-7.

[6] JESADA K, MANGKORN S, YODTHONG B. Genipin-cross-linked chitosan microspheres prepared by a water-in-oil emulsion solvent diffusion method for protein delivery [J]. *Carbohydr Polym* 2011, 85(3): 674-680.

[7] RAVI K, BAKOWSKY U, LEHR C M *et al.* Preparation and characterization of cationic PLGA nanospheres as DNA carriers [J]. *Biomaterials* 2004, 25(10): 1771-1777.

[8] MA Guang-hui(马光辉), SU Zhi-guo(苏志国). Polymer Microsphere Material(高分子微球材料) [M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社) 2005: 75-104.

[9] WANG Feng(王峰), TU Jia-sheng(涂家生), ZHANG Jun-shou(张钧寿) *et al.* PLGA 微球控释系统的突释及其控制 [J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)* 2003, 27(5): 143-146.

[10] QIAO Ji-chao(乔吉超), HU Xiao-ling(胡小玲), GUAN Ping(管萍) *et al.* 药用微胶囊的制备 [J]. *Prog Chem(化学进展)* 2008, 20(1): 171-181.

[11] CHEN Hao(陈浩), ZHONG Hong(钟宏), HUANG He(黄河) *et al.* 农药微胶囊技术的研究现状与发展 [J]. *Tech Devel Chem Indu(化工技术与开发)* 2008, 37(6): 19-21.

[12] GUO Li-feng(郭利丰). 农药微胶囊的应用开发进展 [J]. *Zhejiang Chem Industry(浙江化工)* 2004, 35(10): 21-23.

[13] STEVE L, PATRICK M, ERIC P. A novel route for the preparation of narrow particle size distribution emulsions and microcapsules [J]. *Pestic Sci* 1999, 55(11): 1123-1125.

[14] SONG Jian(宋健), CHEN Lei(陈磊), LI Xiao-jun(李效军). The Technology and Application of Microcapsules(微胶囊化技术与应用) [M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社) 2001: 185-200.

[15] SERGIO F, HANS P M, BRUNO G. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology [J]. *J Controlled Release* 2005, 102(2): 313-332.

[16] WU Yu-min(武玉敏), LI Da-wei(李大伟). 溶剂蒸发法在微球制备中的应用 [J]. *Food Drug(食品与药品)* 2005, 7(3): 43-47.

[17] ARCHANA R, DIANE J B. Effect of ethanol as a processing co-solvent on the PLGA microsphere characteristics [J]. *Inter J Pharm* 2010, 394(1-2): 99-105.

[18] LI M, OLIVIER R, DENIS P. Microencapsulation by solvent

- evaporation: state of the art for process engineering approaches [J]. *Int J Pharm* 2008 363(1-2): 26-39.
- [19] QIAO Ji-chao (乔吉超), HU Xiao-ling (胡小玲), ZHANG Tuan-hong (张团红), *et al.* 溶剂蒸发法制备药物微胶囊研究进展[J]. *Prog Chem* (化学进展) 2006 25(8): 885-889.
- [20] ZHOU Z, XU J, LIU X, *et al.* Non-spherical racemic polylactide microarchitectures formation via solvent evaporation method[J]. *Polymer* 2009 50(15): 3841-3850.
- [21] YOUSEF J, FATEMEH A, SOODABEH D, *et al.* Preparation and physic-chemical characterization of naproxen-PLGA nanoparticles [J]. *Colloids Surf B: Biointerf* 2010 81(2): 498-502.
- [22] LIU R, HUANG S, WAN Y, *et al.* Preparation of insulin-loaded PLA/PLGA microcapsules by a novel membrane emulsification method and its release *in vitro* [J]. *Colloids Surf B: Biointerf*, 2006 51(1): 30-38.
- [23] ZHU Chun-shan (朱春山), SONG Jia (宋佳), ZHANG Qiang (张强), *et al.* 聚乳酸硝苯地平缓释微球的制备与释药性能研究[J]. *Chem Eng* (化学工程师) 2009 170(11): 8-11.
- [24] SONG M, LI N, SUN S, *et al.* Effect of viscosity and concentration of wall former, emulsifier and pore-inducer on the properties of amoxicillin microcapsules prepared by emulsion solvent evaporation[J]. *Farma* 2005 60(3): 261-267.
- [25] DENG Lian-dong (邓联东), DONG An-jie (董岸杰), ZHANG Yue-ting (张跃庭), *et al.* 负载紫杉醇的两亲性共聚物纳米粒 [J]. *J Tianjin Univ* (天津大学学报) 2004 37(1): 15-18.
- [26] WANG Xiang-ping (王襄平), MEI Xing-guo (梅兴国). 乳酸/羟基乙酸共聚物的分子量及其单体组成比例对利培酮微球性质的影响[J]. *Chin Pharm* (中国药房) 2007 18(1): 38-40.
- [27] LAN Ting (兰婷), HAO Hong (郝红), BI Man (毕曼), *et al.* PLLA 微球的制备工艺研究[J]. *J Northwest Univ: Natu Sci Ed* (西北大学学报: 自然科学版) 2008 38(4): 584-586.
- [28] SIPOS P, CSKA I, SRCIC S, *et al.* Influence of preparation conditions on the properties of eudragit microspheres produced by a double emulsion method[J]. *Drug Dev Res* 2005 64(1): 41-54.
- [29] YASUNORI S, YOSHIKI K, HIROFUMI T, *et al.* *In vitro* evaluation of floating and drug releasing behaviors of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method[J]. *Eur J Pharmacol Biopharm* 2004 57(2): 235-243.
- [30] CARLOS E A, CHALLA K, CRISTINA M S. Size control of poly (*d*-lactide-co-glycolide) and poly (*d*-lactide-co-glycolide)-magnetite nanoparticles synthesized by emulsion evaporation technique[J]. *Colloids Surf A: Phy and Eng* 2007, 299(1-3): 209-216.
- [31] KHOEE S, YAGHOUBIAN M. An investigation into the role of surfactants in controlling particle size of polymeric nanocapsules containing penicillin-G in double emulsion [J]. *Eur J Med Chem* 2009 44(6): 2392-2399.
- [32] LU Rong (陆蓉), DOU Hong-jing (窦红静), SUN Kang (孙康). 双重乳液/溶剂蒸发法制备超声造影微泡[J]. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报) 2008 29(6): 1176-1180.
- [33] 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 143(6): 842-846.
- [34] LIU Ming-xing (刘明星), MA Li (马丽), LIU Yan-qun (刘燕群), *et al.* 可生物降解聚乳酸纳米粒的制备及表征[J]. *Chem World* (化学世界) 2003(2): 78-80.
- [35] TAKEI T, YOSHIDA M, HATATE Y, *et al.* Lactic acid bacteria-enclosing polymicrocapsules as soil bioamendment [J]. *J Biosci Bioeng* 2008 106(3): 268-272.
- [36] DUAN You-rong (段友容), ZHANG Zhi-rong (张志荣), TANG Yong-gang (唐永刚). PELGE 纳米粒的制备及影响粒径大小的因素[J]. *J Sichuan Univ: Med Sci Ed* (四川大学学报: 医学版) 2005 36(1): 115-118.
- [37] UTAI K, DAVID J M. Influence of chitosan on stability and lipase digestibility of lecithin-stabilized tuna oil-in-water emulsions[J]. *Food Chem* 2009 114(4): 1308-1315.
- [38] ZHU K J, ZHANG J X, WANG C, *et al.* Preparation and *in vitro* release behaviour of 5-fluorouracil-loaded microspheres based on poly (*L*-lactide) and its carbonate copolymers [J]. *Micro*, 2003, 20(6): 731-743.
- [39] ZYDOWICZ N, NZIMBA-GANYANAD E, ZYDOWICZ N. PMMA microcapsules containing water-soluble dyes obtained by double emulsion/solvent evaporation technique [J]. *Polym Bull*, 2002 47(5): 457-463.
- [40] LIU Zhi-ting (刘志挺), LÜ Zhu-fen (吕竹芬), CHEN Yan-zhong (陈燕忠). 溶剂蒸发法在微球制备中的应用及研究进展 [J]. *J Guangdong Coll Pharm* (广东药学院学报) 2007 23(5): 596-600.
- [41] HNAIEN M, RUFFIN E, BORDES C, *et al.* Integrity characterization of myoglobin released from poly (ϵ -caprolactone) microspheres using two analytical methods: UV/Vis spectrometry and conductometric bi-enzymatic biosensor[J]. *Eur J Pharmacol Biopharm* 2011 78(2): 298-305.
- [42] WANG Fang (王芳), XIAO Jun (肖军), WANG Jing-wen (王经文), *et al.* 溶剂蒸发法微胶囊固化剂的制备与表征 [J]. *J Nanjing Univ Aeron & Astro* (南京航空航天大学学报) 2008, 40(1): 120-124.
- [43] IZUMIKAWA S, YOSHIOKA S, ASO Y. Preparation of poly(1-lactide) micro spheres of different crystalline morphology and effect of crystalline morphology on drug release rate [J]. *J Controlled Release*, 1991 15(2): 133-140.
- [44] YASUNORI M, YOSHINORI O, SHIGERU Y, *et al.* Effect of temperature-increase rate on drug release characteristics of dextran microspheres prepared by emulsion solvent evaporation process [J]. *Int J Pharm* 2006 324(2): 144-151.
- [45] IOSIF D R, FUMIO W, MOTOHIRO U. Microparticle formation and its mechanism in single and double emulsion solvent evaporation [J]. *J Controlled Release* 2004 99(2): 271-280.
- [46] ZHANG Q, HAN Y, WANG W, *et al.* Preparation of fluorescent polystyrene microspheres by gradual solvent evaporation method [J]. *Eur Polym J* 2009 45(2): 550-556.
- [47] SUN Hua-yan (孙华燕), XU Feng-hua (徐风华). 溶剂挥发法

- 制备蛋白质类微球的研究进展[J]. *J Chin New Drugs*(中国新药杂志) 2008, 17(3): 195-198.
- [48] CAO Mei(曹梅), GUAN Ping(管萍), HU Xiao-ling(胡小玲), *et al.* W/O/W 复乳溶剂蒸发法制备微胶囊的影响因素及研究新进展[J]. *Chem & Bioengin*(化学与生物工程), 2009, 6(9): 1-6.
- [49] HE Ying(何应), WEI Shu-li(魏树礼). 破伤风类毒素聚乳酸微球的制备工艺研究[J]. *J Beijing Med Univ*(北京医科大学学报) 2000, 32(3): 239-243.
- [50] QU Wen(瞿文), CHEN Qing-hua(陈庆华), ZHAO Rui-qin(赵瑞钦), *et al.* 丙氨瑞林生物可降解缓释微球注射剂的研究[J]. *J Chin Pharm*(中国医药工业杂志), 2000, 31(1): 14-18.
- [51] HE Qin(何勤), ZHANG Zhi-rong(张志荣), LIU Ji(刘戟). 载自杀基因聚丙交酯乙交酯纳米粒的研制[J]. *J Chin Hosp Pharm*(中国医院药学杂志) 2004, 24(3): 129-131.
- [52] WANG Shen-guo(王身国), CUI Wen-jin(崔文瑾), ZHI Guang(智光), *et al.* 一类新型超声诊断显影剂-聚内酯生物降解高分子微囊[J]. *Sci in Chin: Serie B*(中国科学: B 辑) 2003, 33(2): 1134-1140.
- [53] LÜ Feng(吕丰), CHEN Su-xia(陈素霞), LIU Tian-jun(刘天军), *et al.* *N*-羧甲基壳聚糖微泡超声造影剂的制备与性能评价[J]. *Acta Acade Medic Sinic*(中国医学科学院学报) 2006, 28(4): 497-501.
- [54] ZHAO Yu-ying(赵玉英), ZHI Guang(智光), XU Yong(徐勇), *et al.* 新型聚内酯超声造影剂的体外基本特性研究[J]. *J Chin Ultra*(中华超声影像学杂志) 2006, 15(5): 381-383.
- [55] ZERDA A S, LESSER A J. Organophosphorous additive for fortification, processibility, and flame retardance of epoxy resins[J]. *J Appl Polym Sci* 2002, 84(2): 302-309.
- [56] GIRAUDA S, BOURBIGOTA S, ROCHERYA M, *et al.* Flame retarded polyurea with microencapsulated ammonium phosphate for textile coating[J]. *Polym Degrad Stabi* 2005, 88(1): 106-113.
- [57] HUA Nai-zhen(华乃震). 农药微胶囊剂的加工和进展(Ⅱ)[J]. *Mod Agrochem*(现代农药) 2010, 9(3): 10-14.
- [58] SCHER H B, RODSON M, LEE K S. Microencapsulation of pesticides by interfacial polymerization utilizing isocyanate or aminoplast chemistry[J]. *Pestic Sci* 1998, 54(4): 394-400.
- [59] YUAN Ang(袁昂), HUANG Ci-pei(黄次沛). 微胶囊农药概述[J]. *Agrochemicals*(农药) 2000, 39(6): 1-4.
- [60] Institute for the Control of Agrochemicals Ministry of Agriculture (农业部农药检定所). Enterprise pesticide electronic manual(企业版农药电子手册) [DB/OL]. (2010-10-25) [2010-01-08]. <http://www.ny100.cn>
- [61] FU Gui-hua(傅桂华), ZHONG Bin(钟滨), CHEN Jian-yu(陈建宇), *et al.* 界面聚合法制备农药微胶囊剂的研究[J]. *Agrochemicals*(农药) 2005, 44(2): 66-68.
- [62] ZHAO De(赵德), LIU Feng(刘峰), MU Wei(慕卫), *et al.* 毒死蜱微囊悬浮剂的制备及微囊化条件的优化[J]. *Chin J Pestic Sci*(农药学学报) 2006, 8(1): 77-82.
- [63] ZHAO De(赵德), HAN Zhi-ren(韩志任), DU You-chen(杜有辰), *et al.* 毒死蜱微胶囊化及释放性能表征[J]. *Agric Sci in Chin*(中国农业科学) 2007, 40(12): 2753-2758.
- [64] CHEN Jin-hong(陈金红), LI Xue-feng(李学锋), ZHAN Fu-kang(詹福康). 氟虫腈微囊粒剂农药的制备[J]. *Chin J Pestic Sci*(农药学学报) 2005, 7(2): 189-192.
- [65] LIU Yan-liang(刘彦良), MU Wei(慕卫), LIU Feng(刘峰), *et al.* 分散、乳化条件及成囊工艺对二甲戊灵微胶囊形成状态的影响[J]. *Chin J Pestic Sci*(农药学学报) 2006, 8(2): 152-156.
- [66] HUA Nai-zhen(华乃震). 农药微胶囊剂的加工和进展(Ⅱ)[J]. *Modern Agrochemicals*(现代农药) 2010, 9(3): 10-14.
- [67] XU Yan(徐妍), WU Guo-lin(吴国林), WU Xue-min(吴学民), *et al.* 梨小食心虫性信息素微囊化及释放特性[J]. *Chin J Pestic Sci*(农药学学报) 2009, 11(1): 65-71.

(责任编辑: 唐 静)

· 公 告 ·

《农药学学报》加入“中国知网”优先数字出版期刊群

为适应当前数字化出版的迅猛发展趋势,《农药学学报》在2010年与清华同方“中国知网”签署“独家网络全文发行合作协议”的基础上,2011年进一步与“中国知网”签署了“期刊优先数字出版合作协议”。自2011年12月起,已被本刊录用并经编辑加工的部分稿件,在经作者授权之后将在印刷版期刊出版前以单篇或整期定稿的形式优先出版数字期刊,该文章可在“中国知网”的“优先数字出版”栏目中检索和下载,与正式发表的文章一样,该文可以作为文献被正常引用。优先数字出版将明显缩短文章出版周期,加快信息发布及传播的速度,及时确认作者科研成果的首发权,便于读者及时获取科研情报,提高文献的被引率和影响力。

《农药学学报》编辑部

2011年11月