

## 研究簡介

農藥微膠囊化是減少環境污染、防止有效成分受到外界因素干擾，提高藥效的一種有效方法。目前，常見的有關農藥微膠囊的製備以界面聚合法、原位聚合法、凝聚法和溶劑揮發法為主，其中界面聚合法最為常見。

界面聚合法通常使用機械攪拌釜式反應器，其具有一定的局限性。由於工藝放大效應和反應的不均勻性，顆粒尺寸大小分佈難以精確調整，導致批次之間的重複性差，產品的穩定性低，緩釋行為的可控性低。連續流技術可以利用流動液體的剪切力將另一流動的不相容液體分散成微小液滴，隨後這些液滴在微通道中凝固形成顆粒。

微通道反應器具有以下優點，非常適合微膠囊的製備。

- 高效傳質和傳熱，有利於物料/顆粒的均勻分散和穩定性；
- 通道尺寸小，精確控制反應參數從而實現對膠囊尺寸、孔隙率、表面形態等的控制，進一步實現其殼厚及藥效緩釋行為；
- 操作簡單擴展性大、清洗方便；
- 康寧AFR無放大效應，可以滿足工業化生產要求；
- 有利於提高實驗室到工業化生產過程的效率和產品質量穩定性。

12月6日南京林業大學的顧曉利教授課題組發表在ACS期刊上的“基於微通道技術，採用4,4-亞甲基二苯二異氰酸酯(MDI)和乙二胺(EDA)界面聚合法製備了施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊”，相信可以為讀者帶來一定的啟發。

作者研究結果表明，在康寧AFR“心型”微通道反應器中製備的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊表面光滑、單分散性好、包封率高(96.7%)，並具有良好的熱穩定性。

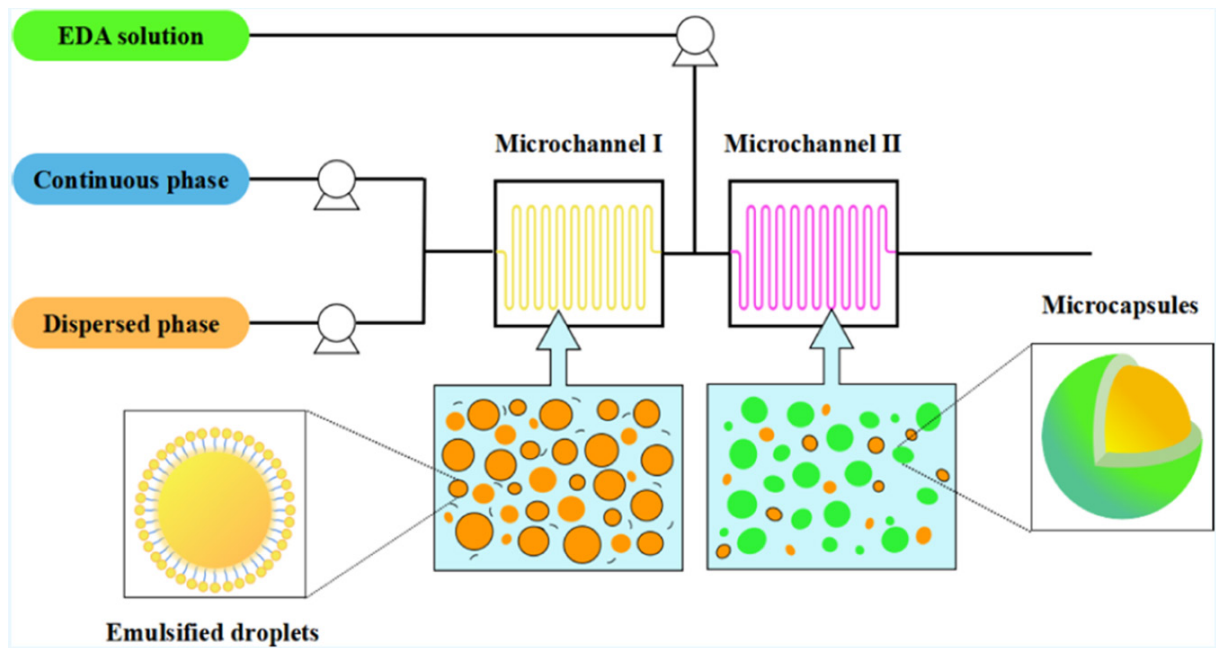


圖1. 施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊的形成原理

### 1 微反應1中乳化液滴的形成

當分散相流體（將100g施得圃(PENDIMETHALIN)加熱至60°C以完全熔化，並與5g二苯基甲烷-4,4'-二異氰酸酯(MDI)均勻混合）與微通道I中的連續相流體（90°C下，將5g聚乙烯醇（PVA）和5g表面活性劑SP-27001（苯乙烯馬來酸酐共聚物的酯化合物））溶解在90g的去離子水中）接觸時，分散相在剪切和擠壓力的作用下迅速分散成微小的液滴。同時，在表面活性劑的乳化作用下，得到了由施得圃(PENDIMETHALIN)和MDI連續相組成的穩定乳化液滴。

### 2 微反應II中聚脲殼的形成

在進入微通道II後，液滴內的MDI和水溶液中的乙二胺（EDA）在液滴界面上進行界面聚合反應，在施得圃(PENDIMETHALIN)核周圍固化形成均勻的聚脲殼。

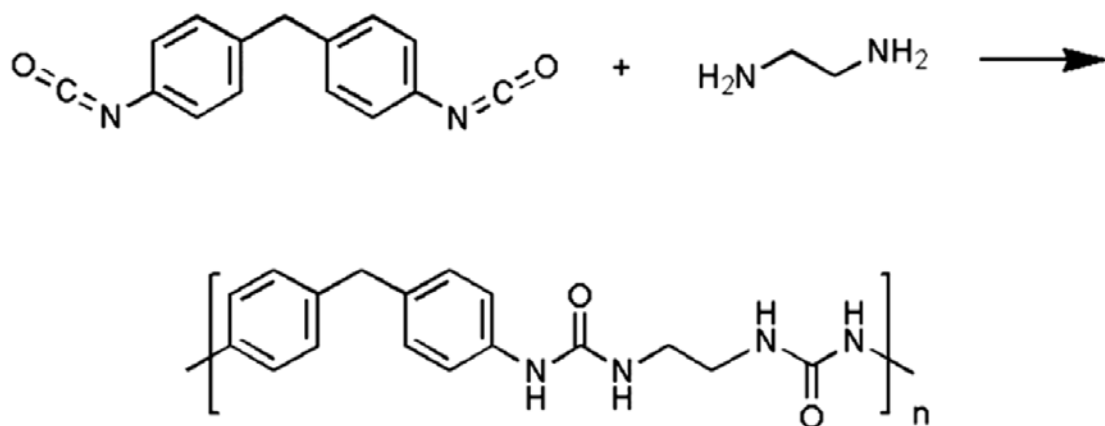


圖2. 聚脲殼形成的反應方程

聚脲殼形成的反應方程如上圖所示。聚脲的合成是基於MDI中異氰酸基和EDA中氨基。當水包油(O/W)乳液與EDA水溶液接觸時，分散相的MDI單體向油-水界面擴散，與EDA單體在很短的時間內反應形成聚脲。生成的聚脲在表面沉澱，逐漸形成包裹液滴的球形薄膜。隨著聚合過程的進行，分子鏈的長度增加，積累了更多的聚脲，增加了膜層的厚度，最終成為完整的聚脲殼。

### 3 交聯反應形成微膠囊

此外，聚脲分子之間可以同時發生交聯反應，這使聚脲殼更加緊湊和完整。

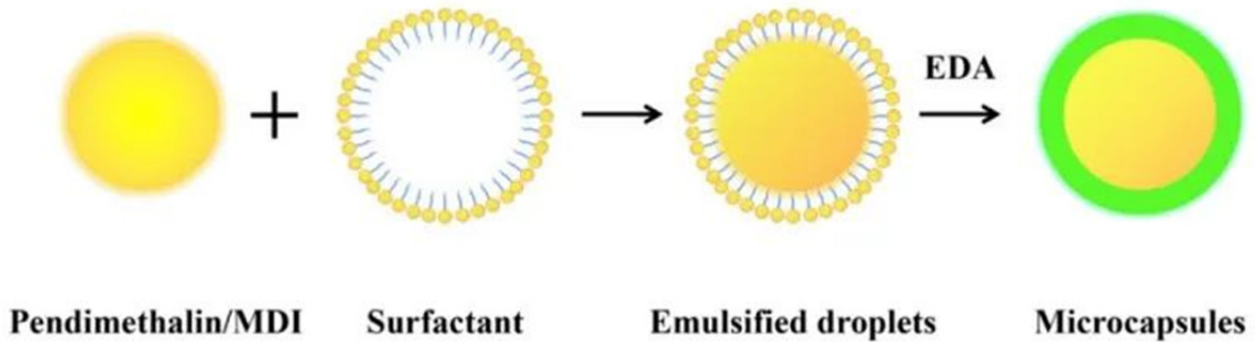


圖3. 微膠囊形成過程原理簡圖

### 研究過程:微通道反應器中工藝條件優化

作者研究了微通道結構、反應溫度、表面活性劑類型和流體流速的影響。

#### 1 微通道結構的影響

微通道的結構對液-液非均相的流動狀態以及乳化液滴的形成有顯著的影響。在不同微通道中製備的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊的粒徑分佈如下圖所示

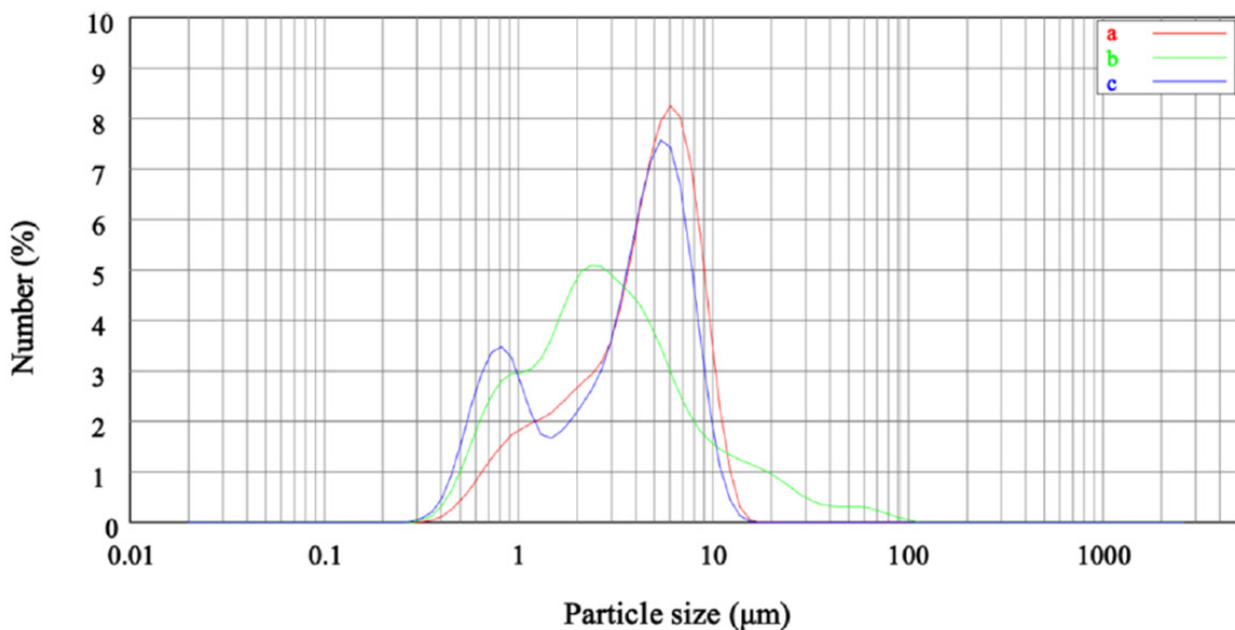


圖4. 不同微通道中製備的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊的粒徑分佈。  
(a)康寧心型微通道、(b)Y形、(c)T形的微通道製備的微膠囊的粒徑分佈

從圖中可以清楚地看出，康寧AFR“心型”微通道製備的微膠囊的分佈呈正態分佈，且分佈範圍較窄。

由於康寧反應器獨特的“心型”微通道結構設計，當分散相和連續相流體進入心形單元時，在“笑臉”結構擾流擋板障礙的作用下，分為兩條不同流動方向的支流，兩條支流沿微通道流動，在心尖附近再次收斂，流入下一個心形單元。在這一過程中，分散相和連續相通過分散和重組相互擴散和混合，在一個模塊中重複了多次。在T形或Y形通道中，分散相和連續相流體向不同的方向流動，只發生了一次碰撞。因此，應用康寧AFR“心型”微通道反應器製備得到的微膠囊具有尺寸均勻、單分散性好等突出優點。

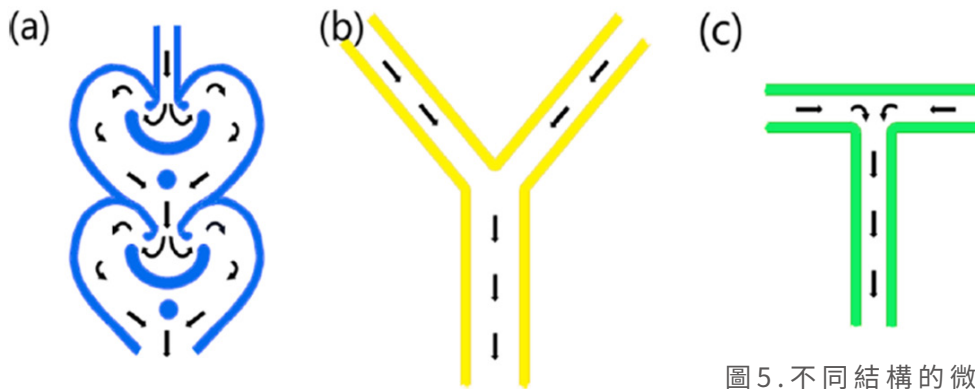


圖5.不同結構的微通道示意圖。

(a)康寧心形微通道、(b)Y形、(c)T形的微通道

## 2 表面活性劑的作用

表面活性劑能促進分散相和連續相的相互混合，形成完全分散的乳化液，並能防止殼形成後微膠囊的聚集。

本文研究探討了SP-27001、601（三苯基苯酚乙氧基酸）、木質多磺酸鈉等不同類型的表面活性劑對施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊製備的影響。最終確定表面活性劑SP-27001與聚脲具有良好的吸附性和相容性，有利於保持乳化液的穩定性，抑制液滴的快速聚集

## 3 溫度的影響

在不同反應溫度(60、65和70°C)下製備的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊都呈球形。

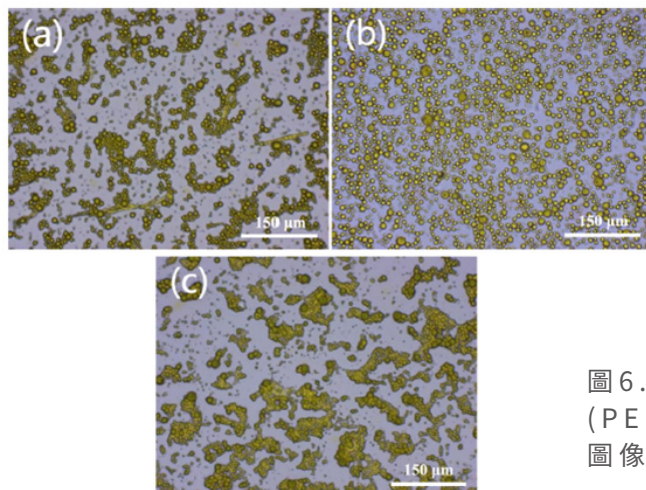


圖6. 在不同溫度下製備的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊的生物顯微鏡圖像：(a) 60, (b) 65, and (c) 70°C.

65°C的微膠囊形態最佳。當溫度在60°C時，由於施得圃(PENDIMETHALIN)的熔點(56–57°C)較低，當乳液接觸微通道中的冷EDA水溶液時，較低的反應溫度會使核心材料更容易結晶和沈澱，部分施得圃(PENDIMETHALIN)沒有被包封，以晶體的形式分佈在微膠囊外。當溫度在70°C時，由於熱力學擴散效應的加速，加快了聚合反應的速率，微膠囊之間粘附聚結，均勻性變差。

#### 4 施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊的大小及形態控制

##### 1、粒徑

作者重點研究了 $Q_c$ （連續相的流速）對施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊粒徑的影響。

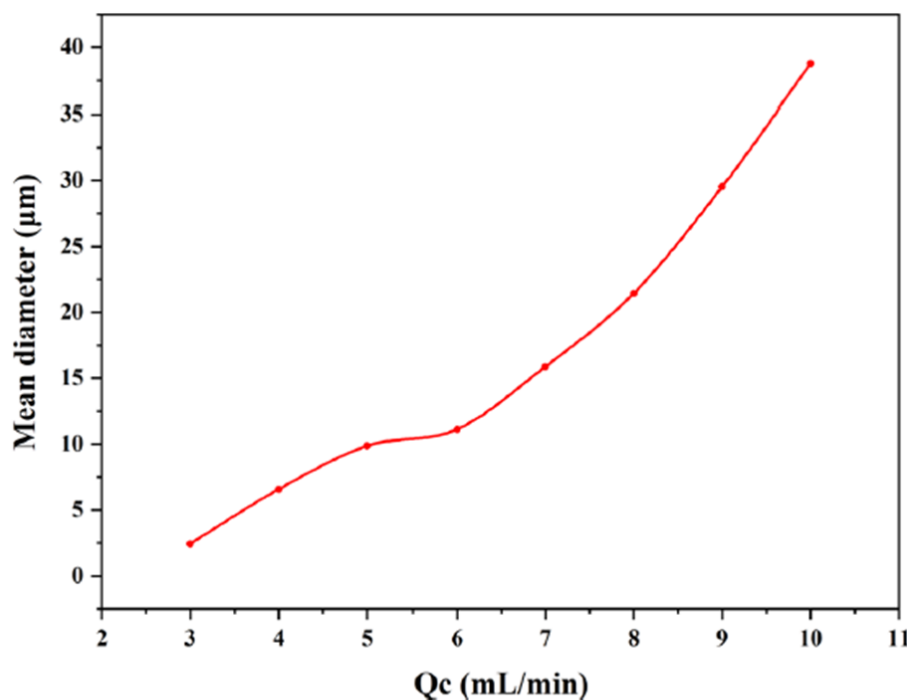


Figure 9. Effects of  $Q_c$  on the particle size of pendimethalin microcapsules for  $Q_d = 5$  mL/min and  $Q_s = 0.5$  mL/min.

圖7.  $Q_c$ （連續相的流速）對施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊粒徑的影響

如圖7所示，微膠囊的平均直徑隨 $Q_c$ 的增加而增大。當 $Q_c$ 小於3 mL/min時，由於連續相對分散相的擠壓和剪切作用減弱，難以獲得穩定的O/W乳化液滴，沒有得到微膠囊。

##### 2. 包封率

當 $Q_c$ 從3 mL/min改為5 mL/min時，微膠囊的包封率從63.4%提高到96.7%。但當 $Q_c$ 大於5 mL/min時，微膠囊的包封率隨著 $Q_c$ 的增加逐漸降低。

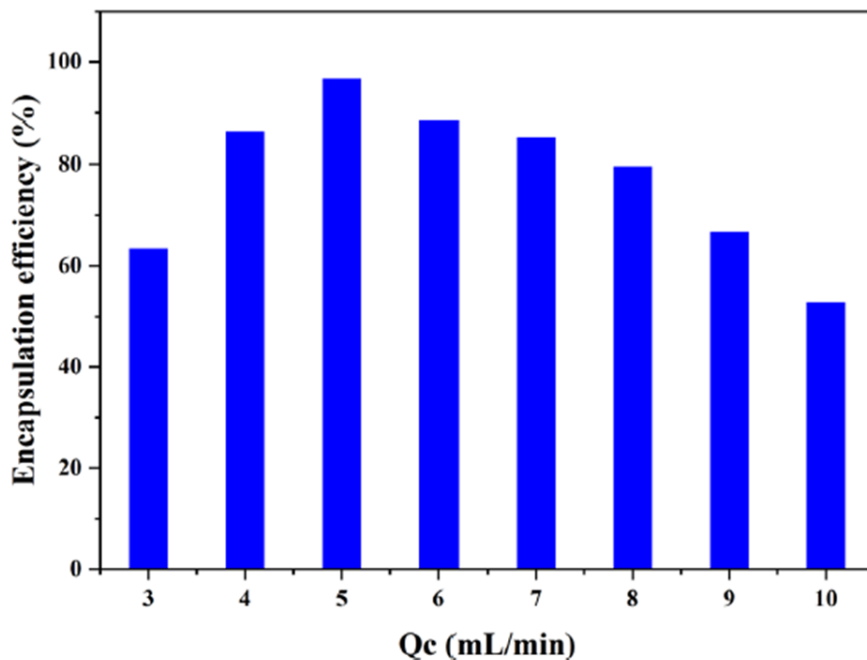


圖8.  $Q_c$  (連續相的流速) 對施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊包封率的影響

作者認為，這一趨勢與分散相中施得圃(PENDIMETHALIN)的損失有關。當連續相的流速較低時，其在連續相中難以分散並迅速沉降。而當連續相的流速較高時，較多的施得圃(PENDIMETHALIN)溶解在水中，而分散相中活性成分的濃度相對較低。在這兩種情況下都將導致微膠囊的載藥量和包封率不佳。

### 3. 形態

由於 $Q_s$ 的流速決定了親水單體EDA和親脂性單體MDI的比例，影響了聚脲殼層的聚合反應，所以不同 $Q_s$ 值產生的微膠囊形態有顯著差異。

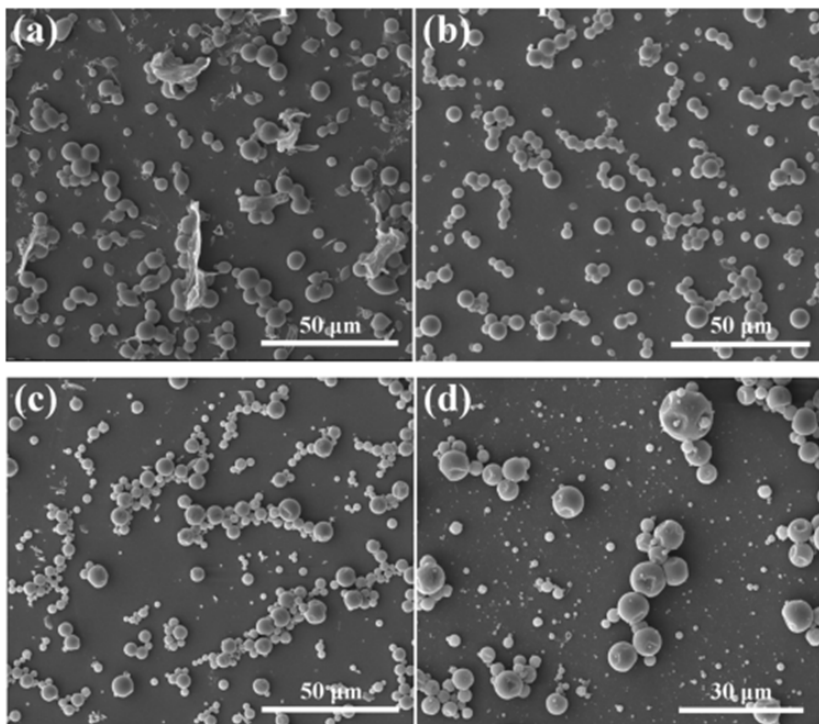


图9. 不同 $Q_s$ 流速下微膠囊的SEM圖像：(a) 0.3, (b) 0.5, (c) 1.0, and (d) 2.0 mL/min.

圖9結果可以得出當 $Q_s$ 在0.5 mL/min時，微膠囊具有規則的球形，表面光滑，均勻性高(圖b)，有助於構建有效的控釋配方。

## 施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊的釋藥行為和生物性能

作者進而研究了施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊的釋藥行為和生物性能。結果表明：

- 通過改變EDA水溶液的流速造成的表面形態的變化，可以調控微膠囊的釋放行為；
- 由相同濃度下不同 $Q_s$ 值製備的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊，對雜草的總莖控制效果和鮮草減重效果與施得圃(PENDIMETHALIN)EC（市售品）相當；
- 而當 $Q_s$ 分別為0.5或1.0 mL/min時，其微膠囊對寬葉雜草的莖控制效果明顯高於
- 施得圃(PENDIMETHALIN)EC（市售品）。

treatment	grassy weeds		broad-leaf weeds	
	average plant number	stem control efficacy (%)	average plant number	stem control efficacy (%)
A	36.0	95.03a	78.7	41.27b
B	51.3	92.91a	36.3	72.91a
C	93.0	87.15ab	40.0	70.15a
D	511.3	29.38b	84.3	37.08b
EC	52.7	92.72a	82.0	38.81b
blank control	724.0		134.0	

表1. 不同 $Q_s$ 值製備的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊對禾本科雜草和闊葉雜草（A、B、C、D分別為：0.3 mL/min、0.5 mL/min、1.0 mL/min和2.0 mL/min）的莖部控制效果

treatment	total plant number	stem control efficacy (%)	fresh weight (g)	fresh weight reduction (%)
A	114.7	86.63a	4.74	87.86a
B	87.7	89.78a	3.81	90.24a
C	133.0	84.49a	5.40	86.17a
D	595.7	30.57b	26.18	32.96b
EC	134.7	84.30a	5.89	84.92a
blank control	858.0		39.05	

表2. 用不同 $Q_s$ 值製備的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊對雜草（A、B、C、D分別為：0.3 mL/min、0.5 mL/min、1.0 mL/min和2.0 mL/min）的總莖控制效力和鮮草減重效果

## 結果討論

- 本研究中由於MDI和EDA的高反應性，即使在液滴完全形成之前，殼體也可能立即生成，會導致微通道堵塞。為了克服這個問題，含有MDI的分散相和連續相通過兩個柱塞泵注入微通道I，EDA水溶液通過另一個柱塞泵注入微通道II；
- 連續相（ $Q_c$ ）、分散相（ $Q_d$ ）和EDA水溶液（ $Q_s$ ）的流速分別優化為5、5和0.5 mL/min。微通道反應器的溫度保持在65°C，流體在微通道中的停留時間為30分鐘；
- 外殼生長完成後，經過洗滌和乾燥，最終獲得的施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊產品為水懸浮液形式；
- 由於形成的乳液可以在較寬的工藝參數範圍內保持穩定，因此對連續相和EDA水溶液的流速進行微調，以製備具有不同尺寸和形態的微膠囊；
- 作者預測，由於避免了使用有毒的有機溶劑，施得圃(PENDIMETHALIN)微膠囊更加環保，作為一種創新的控釋製劑，且對寬葉雜草的抑制效果更佳，具有巨大的市場潛力，可以取代現有市場上施得圃(PENDIMETHALIN)EC在農業中的應用。

參考文獻：ACS Omega 2021 December 5

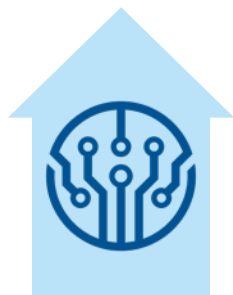
## 編者語

康寧微通道反應器的本質安全、高效傳質傳熱和無縫放大的技術優點，在精細化工和醫藥化工領域已被廣泛認可。我們欣慰地看到康寧微通道反應器在農藥製劑領域有新的應用拓展，也希望康寧微通道反應技術在農藥、醫藥製劑、化妝品等領域湧現出更多創新的研究成果。



## Advanced-Flow® Reactors : Disrupting the Industry, Changing Lives

康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



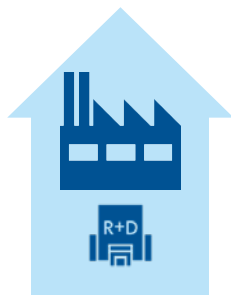
製程強化

- ✓ 質傳效率 ↑ 100X
- ✓ 熱傳效率 ↑ 1000X
- ✓ 達到反應極限而非設備限制



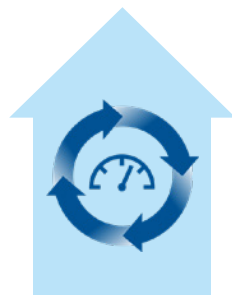
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



無縫放大

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發



連續生產

- ✓ 在中國與其他區域已經有整合完成年產萬噸之工廠連續生產中(>500天)



本質安全

- ✓ 各國制定的安全規範引領產業朝向使用更安全有效率的生產技術

