

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A01N 33/18

A01N 25/12

A01N 25/14 A01N 25/22

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94191521.2

[45]授权公告日 2001 年 9 月 5 日

[11]授权公告号 CN 1070338C

[22]申请日 1994. 3. 17

[21]申请号 94191521.2

[30]优先权

[32]1993. 3. 19 [33]AU [31]PL7920

[86]国际申请 PCT/AU94/00137 1994. 3. 17

[87]国际公布 WO94/21121 英 1994. 9. 29

[85]进入国家阶段日期 1995. 9. 19

[73]专利权人 纽法姆澳大利亚有限公司

地址 澳大利亚维多利亚

[72]发明人 D·J·巴克 G·里西狄

[56]参考文献

EP0383352 1990. 8. 1 A01N33/18

GB2137095 1984. 10. 3 A01N33/18

IL84219A 1991. 10. 10 A01N33/18

审查员 刘 建

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 38 页 附图页数 6 页

[54]发明名称 固体、可分散于水的、橙色稳定的氟乐灵
制剂

[57]摘要

一种固体、可分散于水的、能稳定贮藏的氟乐灵制剂,它包括承载于多孔的、粒径很小的载体颗粒中的氟乐灵,任意包括至少一种相容的润湿剂和/或分散剂,这里氟乐灵以橙色多晶型物形式存在,并且该制剂的颗粒是大小稳定的。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种固体、可分散于水、能稳定贮藏的氟乐灵制剂，它包含吸附于多孔的、粒径很小的载体颗粒的内部的氟乐灵，其中存在于载体颗粒孔中的氟乐灵占据的体积小于载体孔体积的 98%，所述载体颗粒是二氧化硅或硅酸盐的颗粒，其表面积至少为 $60\text{m}^2/\text{g}$ ，上述氟乐灵是橙色稳定的，上述该制剂的颗粒是大小稳定的，其中：

(i) “橙色稳定的”是指制剂样品在耐热试验之前和试验之后的 24 小时之内，都有超过 80% 的氟乐灵是橙色多晶型物以及低于 15% 的氟乐灵是无定形物，样品中主要包含黄色多晶型氟乐灵的任何局部区域具有的直径是 2mm 或更小；

(ii) “大小稳定的”是指制剂样品在耐热试验之前和之后的 24 小时之内，颗粒大小都不超过 $125\mu\text{m}$ ；

(iii) 所述耐热试验包括将氟乐灵制剂经 6 小时从 25°C 加热升到 55°C ，样品在 55°C 维持 6 小时，然后冷却经 6 小时到 25°C ，温度在 25°C 保持 6 小时。

2. 权利要求 1 的制剂，其中存在于载体颗粒孔中的氟乐灵占据载体孔体积的 95% 以下。

3. 权利要求 1 的制剂，其中上述氟乐灵在制剂中的含量为 50 到 70 重量%。

4. 权利要求 1 的制剂，其中至少 90% 的所述氟乐灵以橙色多晶型物形式存在。

5. 权利要求 1 的制剂, 其中至多 5% 的所述氟乐灵是以无定形多晶型物形式存在。

6. 权利要求 1 的制剂, 其中所述氟乐灵的纯度是 93% 至 99 重量%。

7. 权利要求 1 的制剂, 进一步包括至少一种相容的润湿剂和/或分散剂作为附加剂。

8. 权利要求 7 中的制剂, 其中上述附加剂是一种分散剂, 含量为制剂的 2 到 10 重量%。

9. 权利要求 7 的制剂, 其中所述分散剂是钠-N-甲基-N-油酰基牛磺酸。

10. 权利要求 7 的制剂, 其中所述附加剂是一种润湿剂, 含量为制剂的 0.5 到 5 重量%。

11. 权利要求 7 的制剂, 其中所述润湿剂是硫酸化羧酸烷基酯和烷基萘磺酸钠盐。

12. 权利要求 1 的制剂, 其中所述二氧化硅或硅酸盐颗粒具有的表面积是 100 到 300m²/g。

13. 权利要求 1 中的制剂, 其中所述二氧化硅或硅酸盐颗粒在承载氟乐灵之前, 吸附水的含量为 2 到 12 重量%。

14. 权利要求 1 的制剂, 其中所述载体颗粒的粒径不超过 70μm。

15. 权利要求 1 的制剂, 进一步包含至少一种其他的颗粒杀草剂。

16. 权利要求 1 的制剂, 进一步包含一种粉碎的粘土。

17. 制备权利要求 1 到 16 中的任何一种固体, 可分散于水、

能稳定贮藏的氟乐灵制剂的方法，包括的步骤是将熔融氟乐灵加入到加热了的、多孔的、粒径很小的载体颗粒中，维持此混合物的温度在氟乐灵熔点之上持续一段时间，以使载体颗粒吸附氟乐灵，然后经过 1/2 到 12 小时，将载体颗粒逐步冷却到 15 到 25℃ 的范围内，其中所述载体颗粒是二氧化硅或硅酸盐的颗粒，其表面积至少为 60m²/g.

18. 权利要求 17 的方法，进一步包括这样一步，将冷却了的产品用捶磨法研磨。

19. 权利要求 17 的方法，其中将载体颗粒经过 1 至 6 小时的时间，冷却至 15 至 20℃ 范围之间。

20. 一种防止杂草出现的土壤处理方法，它包括：

制成一种权利要求 1 至 16 任何一种可分散于水的氟乐灵制剂的水分散体，及

将除草有效量的上述水分散体应用于土壤。

说明书

固体、可分散于水的、橙色稳定的氟乐灵制剂

本发明涉及可稳定贮藏的 氟乐灵 (*trifluralin*) 制剂,尤其是固体可分散于水的制剂,及其制备方法。

氟乐灵 (α, α, α -三氟-2,6-二硝基-N,N-二丙基-对-甲苯胺) 是一种在杂草出现前使用的除草剂,几乎没有杂草出现后的杀灭活性。除草剂 氟乐灵 制剂的典型用法是在临用时加入喷雾水中,并作为以控制不要的杂草为目的很好的喷雾剂施用于土壤。

通常作为水喷雾剂使用的 氟乐灵 制剂是可乳化的浓缩物。这些制剂是含有大量碳氢化合物溶剂的液体。这会产生下列问题:易燃性,溶剂对环境的污染,并需要高质量的耐受溶剂的贮存容器,而这些容器又需严密的处置方案加以处理。

可分散于水的固体 氟乐灵 制剂已经被提出了。但是,伴随固体水可分散的 氟乐灵 制剂的应用所产生的主要问题是长期贮藏的稳定性问题。在长期贮存时,这些制剂成分日常情况可能是处于 0 到 40°C 的温度 范围内。偶尔也可能处于 -20 到 0°C 和 40 到 55°C 的温度 范围内。在这样的贮藏条件下,可能会产生一些大的(大于 125 微米)颗粒实体。这些大颗粒实体,占不到总配方量的 3%,但不能在喷雾水中再分散成细粒子(小于 125 微米)并会在喷雾器

的过滤器和喷嘴中引起阻塞。在商业产品上,这样的滤器会有小至150微米的筛孔,并且,在滤器的筛孔大小与制剂中最大粒子大小之间应留有一个至少25微米的安全空余。喷雾器中的滤器阻塞会导致实际应用中难以接受的延滞(如主要喷雾器械的停工),甚至会因为与应用时所要求的速率不符合而丧失生物功效。可以认为,大颗粒实体形成的一个原因可能是在氟乐灵融化和冻结时发生的聚合作用。

目前,对氟乐灵制剂长期贮藏稳定性的有效的检验方法是时间消耗法,但它常常很难在实验室贮存检验中模拟实际贮存条件。因此存在双重要求。首先需要产生不会在田地中无效的氟乐灵制剂,其次需要找到检验这些制剂长期稳定性的可靠而且简单的短期检验方法。

澳大利亚专利第639678号(相应的美国申请序号为No. 301458,一月二十四日,1989)揭示了固体氟乐灵以黄色或橙色多晶型物形式存在。本项专利的申请说明书阐明氟乐灵的黄色多晶型物比橙色多晶型物具有更高的除草活性,更好的水分散性以及更高的贮存稳定性。此说明书还描述了一种主要包含黄色多晶型物的固体制剂的生产方法,此方法包括在可溶于水的成膜聚合物如聚乙烯醇—乙酸酯存在下,氟乐灵于水相的熔融乳剂的形成。将这种乳剂喷雾干燥以制成干燥产品,并使用结晶引发剂如苯甲酸钠及晶体稳定剂如二辛基磺基琥珀酸钠来稳定黄色多晶型物。这个新生成的物质所经受的温度程序被认为是很关键的。尤其注意到会产生冷(-5到5℃)粉末的迅速冷却对稳定黄色多晶型物是一种灵验的方法。

由上述过程制成的黄色 氟乐灵 粉末在加速贮存试验中表现出很好的稳定性,这种贮存试验包括,对制剂进行经过 氟乐灵 熔点的加热和冷却。然而,在长期贮存检验中,例如 6—12 月在室温下,已经发现制剂随时间逐渐变质并且有少量橙色多晶型晶体形式存在于制剂中。这可能足以阻塞喷雾器的滤器及喷嘴。

除了上面提到的黄色和橙色多晶型物以外,还知道第三种形式, 氟乐灵 的无定形(过冷的)物。当 氟乐灵 以粉末形式制备时,其黄色结晶物,橙色结晶物及无定形多晶型形式的粉末颗粒有可能(但不是必然)在制剂中共存。一般来说,单独的粉末颗粒都是无定形的或都是黄色结晶物或都是橙色结晶物。极罕见有黄色晶体—橙色晶体的混合颗粒用显微镜检查法检测到。晶体—无定形混合颗粒仅存在很短时间。

在一个给定的 氟乐灵 的不同多晶型物共存的粉末样品中,各个无定形粉末颗粒一般是随机分布于整个样品中。但是,晶状颗粒的位置是十分不同的。一种特定的晶状多晶型(黄色或橙色)的颗粒通常被发现遍布粉末样品的不连续的肉眼可见区域内。例如,大体上是橙色的粉末其中可能会有明显的黄色区域,大体上是黄色的粉末其中可能会有明显的橙色区域。这些区域的直径通常是 1mm 或更大或者更经常的是 2mm 或更大。虽然沿区域边界明显出现混合晶体区,但各个区域内部是十分均匀的。

由于多种制剂添加剂的颜色伪饰作用,很难以视觉估计特定的均一粉末是否以黄色、橙色或无定形形式存在。然而,均一的无定形粉末可以使用正交偏振光显微镜很容易地识别,单一晶型的粉末可使用差示扫描量热计(DSC)很容易地识别。

在混合多晶型的粉末中，无定形成分能够用正交偏振光显微镜检查法确证，当存在的某一颜色区域或条纹衬以一不同颜色的背景进行视觉检查时肉眼可见的黄色/橙色区域的共存将更明显。实际颜色会受到制剂添加物的影响。

本发明的目的之一是提供一种固体的，可分散于水的，贮藏稳定的 氟乐灵，它解决或缓解一个或更多个与以前技术制得的制剂有关的问题。

本发明提供了一种固体可分散于水的，贮藏稳定的 氟乐灵 制剂，它包含的 氟乐灵 是由内部多孔的粒径很小的载体颗粒所承载，上述 氟乐灵 是橙色稳定的(在此定义)，上述制剂的颗粒是大小稳定的(在此定义)。

特别地，已经发现橙色多晶型 氟乐灵 能够以不超过孔体容量的 98% 的水平被载入多孔颗粒，优选不超过孔体容积的 95%，尤其优选不超过孔体容量的 90%，来制造一种符合在下文所说明的橙色稳定性和大小稳定性标准的制剂。

进一步还发现本项发明的制剂具有的生物功效等于或好于 氟乐灵 商品化的液体制剂(即可乳化的浓缩物)。

本说明书及下面的权利要求中，除非上下文要求，否则，包含(comprise)，这个字或变化形式如 comprises 或 comprising，可理解为指包含所述整数或整数组，但并不是排除，其它整数或整数组。

就涉及黄色多晶型 氟乐灵 贮存优势的澳大利亚专利第 639678 号的观点看来，本发明人提出了这个令人惊奇的发现，即符合在下文说明的橙色稳定的和大小稳定的两项标准的粉末样品

在长期贮存时比那些不符合的粉末样品更稳定。还惊人地发现可长期稳定贮存的 氟乐灵 制剂可通过吸附 氟乐灵 到高度多孔的, 被分得很细小的载体颗粒内部而制得。这样此制剂具有短期橙色稳定性和短期大小稳定性。

下面的耐热试验测验被用于建立本发明的橙色稳定性和大小稳定性的标准。

在这项耐热试验测验中, 在 50ml 容器内的 12g 粉末样品经 6 小时从 25℃ 加热升到 55℃ (均匀速率加热, 由程序升温炉提供)。样品在 55℃ 维持 6 小时, 然后冷却 (以均匀速率冷却) 经 6 小时到 25℃, 温度在 25℃ 保持 6 小时。

下面的试验方案用于测定粒子大小分布的上限而确定制剂颗粒大小是否超出 125 μ m。在两分钟的快速磁力搅拌下将 5g 粉末加到 300ml 水中。产生的分散液注流过一个直径 3cm 的 125 μ m 筛网。筛网上的残渣与不同量的标准筛网残渣比较。如果在筛网上发现少于 0.005g 残渣, 可认为样品没有超出 125 μ m。

这里使用的“橙色稳定的”这个术语的意思是在一个给定的制剂样品中, 在耐热试验之前和试验之后的 24 小时之内, 都有超过 80% 的 氟乐灵 是橙色多晶型物以及低于 15% 的 氟乐灵 是无定形物, 样品中主要包含黄色多晶型 氟乐灵 的任何局部区域具有的直径是 2mm 或更小, 1mm 或更小更好, 最好不能被检测到。

主要包含有黄色多晶型 氟乐灵 的局部区域在样品中的存在可用如下方法确定:

(a) 样品表面粉末的肉眼检查, 及

(b) 新表面的形成, 例如移去以前存在的表面上的粉末, 然后

以肉眼检查新形成的表面上的粉末。

在优选的“橙色稳定的”制剂样品中,超过90%(更好的是超过95%)的氟乐灵是橙色多晶型物,少于5%(更好的是少于1%)的氟乐灵是无定形物,在耐热试验之前和之后,如果存在有黄色多晶型物的话,其局部区域的直径为2mm或更小。

这里使用的“大小稳定的”这个术语是指在一个给定的制剂样品中,在上文所述的耐热试验施用之前和施用之后的24小时之内,颗粒大小都不超过 $125\mu\text{m}$ 。更好的是,在耐热试验之前和之后,制剂的颗粒大小都不超过 $70\mu\text{m}$,最好的是不过 $50\mu\text{m}$ 。符合本发明的特别优选制剂是80%的颗粒都在5— $30\mu\text{m}$ 范围之内的大小稳定制剂。

符合本发明“橙色稳定性”标准的氟乐灵应具有的纯度是93—99%(重量百分比),最好是至少97%(重量百分比)。

更可取的是,本发明的制剂还包括至少一种相容的润湿剂和/或分散剂,以便于使用时颗粒分散于喷雾水中。

相容的附加剂是这样一种附加剂,当把它加入到本发明的制剂中时不会导致此制剂不符合在这里定义的“橙色稳定性”与“大小稳定性”的标准。一种附加剂:如表面活性剂,其可相容性可以用下述方法很容易地检验出来:将此附加物加入“参考制剂”(在下文例2中描述)中并确定产生的这个制剂是否符合“橙色稳定性”和“大小稳定性”两项标准。

这个分散剂和/或润湿剂可选于通常所用的将固体颗粒分散于水的任意的物质或几种物质的混合物,前提是须满足前述的相容性的要求。可是,经发现使用牛磺酸型分散剂可得到一致的好结

果,例如,*N*-甲基-*N*-油酰基牛磺酸的钠盐,其可通过商业途径买到,商品名为 *Hostapon T*, (*Hoechst* 公司制造)。另外,还可添加商品润湿剂 *Morwet EFW* (一种烷基萘磺酸钠盐, *Witoo* 公司,制造, *Dallas, USA*)。典型的做法是,所加分散剂可占最终产品量的 2% 至 10% (重量比),优选 3—6% (重量比),润湿剂占最终产品量的 0.5—5% (重量比),优选 1—3% (重量比)。

有人提出,为便于颗粒固体在水中的分散,将其结合一小部分,通常占重量 5—10% 的粉碎的粘土,例如,高岭土或活性白土。本配方也使用了这种辅助分散的方法。

如果需要,本发明制剂的粉末可与其它含有其它可容活性成分,尤其是其它杀草剂的颗粒制剂相混合。

本发明中,任何合适的多孔,粒径很小的颗粒均可用作载体颗粒。这些多孔颗粒尤以具有表面积至少 $60\text{m}^2/\text{g}$ 的小粒径的多孔无机颗粒为宜,优选的是,这些多孔细小颗粒主要由无定形二氧化硅和硅酸盐颗粒组成,它们是通过在水中沉淀形成和凝结成群,表面积为 $100\text{—}300\text{m}^2/\text{g}$,更优选 $150\text{—}250\text{m}^2/\text{g}$ 。可是,这些颗粒必须符合“橙色稳定”和“大小稳定”标准的要求。例如,经发现,当使用无水二氧化硅多孔粉末时,不合这些标准的要求。合适的载体颗粒可根据简便的试验方法很容易地确定。特别适宜的载体颗粒为具有承载表面积为 150 至 $250\text{m}^2/\text{g}$ 的二氧化硅颗粒,并且,在承载 氟乐灵 之前含有 2—12% (重量比) 的吸附水成分,优选含 3—6% (重量比)。

当将 氟乐灵 载入多孔二氧化硅颗粒时,可发现,橙色和黄色 氟乐灵 多晶形物的熔点降低了 $5\text{—}10^\circ\text{C}$, 无定形 氟乐灵 的熔

融时间拖长。而且，氟乐灵 的颜色会被所存在的载体粉末所掩盖。

对于某一给定的在多孔载体粉末内含有 氟乐灵 的样品，该 氟乐灵 可通过将其熔融，然后快速致冷至 -2°C 的办法转变为以纯的黄色晶体为主。这一步骤提供了校正 DSC 试验结果的基础：如果某样品的 DSC 试验 结果在熔融/至冷的前后相同，原样品以黄色晶体形式为主。

粉末制剂中无定形 氟乐灵 的存在可通过将粉末分散在水中，然后以正交偏振光或部分正交偏振光光学显微镜检查分散状况的方法加以确定。在这样条件下，未承载样品的二氧化硅颗粒实质上是看不到的，而含有晶体(橙色或黄色) 氟乐灵 的二氧化硅颗粒带有的亮的颜色及光斑。二氧化硅中的无定形 氟乐灵 由于暗淡的、无特征的、带有轻微颜色的二氧化硅颗粒的存在而可以观察到。在颗粒大小分布范围下限的颗粒不可用于显微镜法确定 氟乐灵 的状态。某一给定制剂中无定形 氟乐灵 成分的百分比可以通过下法获得：清数显微镜一代表性视野中的 氟乐灵 无定形颗粒(正交或部分正交构型)，然后将其除以该视野中的颗粒总数。只有 $10\mu\text{m}$ 或更大的颗粒可用于本测定中。

氟乐灵 存在于载体颗粒中的量应使在颗粒的外 部无大量的 氟乐灵 沉积。经发现，如果所吸附的 氟乐灵 的量超过载体孔体积的大约 98%，氟乐灵 将涂布于一些颗粒的外表面并导致结块。优选 氟乐灵 的体积不超过载体孔体积的 95%，最好不超过载体孔体积的 90%，某一载体有效的孔体积可由油吸附试验 (ASTMD2414)的结果推出，而一个更实用的方法在下述实施例 15 中描述。后一方法被用于本发明中孔体积范围的最佳百分率的确

定。

由于应用中的经济原因，活性成分与载体的重量比例在符合上述说明书的情况下越高越好。优选制剂中含有 氟乐灵 50—70% (重量比), 55—65% (重量比) 更佳。

下述方法被用于确定可装载入载体孔隙的 氟乐灵 的最大量。这一数量表示为 氟乐灵 占承载样品后粉末的重量百分比。

将一系列的粉末样品 (每一样品含 3 克未承载样品的载体粉末) 在一开口玻璃容器内 105°C 加热 2 小时, 不同量的熔融 氟乐灵 (80°C) 在两分钟的搅拌下加入热的粉末中, 在 $15-20^{\circ}\text{C}$ 将样品放置冷却并结晶 24 小时。在冷却后 1 小时向样品中加入少量 氟乐灵 参比制剂 (实施例 2) 晶种以激发形成橙色晶体。然后将每个样品过 $250\mu\text{m}$ 的筛并测量其粒密度。用该密度对 氟乐灵 的承载量作图。密度对承载量的曲线在两个区域为线性—一个在最大承载量之下, 另一个在其上。将这两条直线经外推的交点标出, 这个交点用作载体可承载 氟乐灵 的最大量 (见实施例 15)。

下述方法被用于检查某一 氟乐灵 制剂的长期稳定性, 并反映出商业上可行的制剂在储存中熔融后必须稳定。

将制剂进行上述的耐热试验, 然后在室温下储存 16—18 个月, 然后同前法测量制剂中颗粒的最大尺寸。如果 16—18 个月时同前法所测的最大颗粒大小小于 $125\mu\text{m}$, 该制剂被认为具有长期稳定性。

一个粉末制剂的生物功效可以依下法评估。

碱性沙质壤质土, 典型的如 Mallet, 维多利亚、澳大利亚的土壤, 将其空气干燥, 然后加入占重量 10% 的水, 将土放入大小为

85mm×140mm×50mm(深)的容器内,容器内的土以0—1.5升/公顷的比率喷撒以 氟乐灵 乳化浓缩物制剂。参考可商业获得的乳化浓缩物 制剂含有40%的 氟乐灵 活性成分。所用水的喷撒体积为60升/公顷,稀释制剂的喷撒通过喷撒系统,其喷嘴为11003型,应用空气压力为200千帕,温度为室温 $20\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。喷撒后,容器内的土壤以两种方法处理:

a)立即结合:将该土壤立即充分混合以便活性成分立即,完全与土壤结合,然后将其转移回容器。

b)48小时结合:喷雾后,将土壤放置48小时然后充分混合并转移回容器

经上述a)或b)法处理的各部分土壤在24小时时,先混以20粒每米长有的黑麦草(*Lolium rigidum*),然后在深度1cm处播种。样本在暖房内 $18-22^{\circ}\text{C}$ 放置10天,并且每天浇水两次。结果的获得通过计算10天时每一容器的土壤中出现黑麦草的百分率。

本发明还提供了一种本发明制剂的制备方法,该方法包括步骤有,向加热的载体颗粒内加入熔融 氟乐灵 ,保持该混合物的温度在 氟乐灵 的熔点之上一段足够长的时间以使实质上所有的 氟乐灵 均被载体颗粒所吸附,然后经0.5至12小时的时间将载体颗粒逐渐冷却到 $15-25^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内。

在这种方法中,通过在搅拌下将熔融液体加入热的载体粉末中,可将 氟乐灵 导入粒径很小的多孔载体的孔隙中。然后将混合物在高于 氟乐灵 熔点的温度保持足够长的一段时间以便实质上所有的 氟乐灵 导入载体孔隙中。然后将混合物逐渐降至室温。为了得到所定义的“橙色稳定”和“大小稳定”的 氟乐灵 ,冷却的速

率及程度须小心控制。过快和过慢两种冷却方法,尤其是冷却至超过 10—25℃ 范围必须加以避免。较好的做法是,将混合物放入 15—20℃ 的一个冷却区,然后在这一区域内冷却以使该混合物可逐渐冷却至终温在 15—25℃ 的范围内,如果 15—20℃ 更好。可取的冷却时间为半小时至 12 小时之间,实际中在 1—6 小时更好。作为载体载样的一个结果,会发生一定程度的颗粒结块,使用一种合适的方法如锤磨法来打碎这些结块的颗粒是必要的。

另一方面,本发明提供了一种防止土壤中杂草出现的土壤处理方法,它包括:

制成一种可分散于水的 氟乐灵 制剂的水分散体,所用制剂上文进行了广泛的描述;及

施用杀草有效量的所述水分散体于土壤中。

进一步的细节在下面的实施例中会更明显,本发明中所包括的这些例子用于说明而不是限制本发明。

在附图中:

图 1 和 2 为与可商业途径购得的乳化浓缩物(E、C) 氟乐灵 制剂相对照的本发明 氟乐灵 制剂的杀草活性图,在杀草剂与土壤立即接合后评估(图 1)和喷撒 48 小时后结合,然后评估(图 2);

图 3、4 和 5 相应为纯 氟乐灵,本发明 氟乐灵 参比制剂,和 氟乐灵 混合多晶形物的 DSC 法差示热分析图;及

图 6 为表明不同多孔载体材料的 氟乐灵 最大可承载量的图。

实施例

实施例 1

本实施例说明了先有技术制得的黄色可分散于水的 氟乐灵

粉末制剂不合要求的长期贮存情况。

黄色可分散于水的 氟乐灵 制剂是从美国 *Dow-elanco* 购买的。收到这些粉剂后，立即评估其短期橙色稳定性和短期大小稳定性。还要评估长期贮存稳定性。这些评估的实验方法已在上文叙述过了。

性能评估：

这些由于主要是黄色晶体粉剂只通过了短期大小稳定性试验，但未能通过短期橙色稳定性试验。原状保存 6 个月，观察到粉剂中形成局部橙色区域，并且此粉剂不能通过长期贮存稳定性试验。

将此旧工艺制得的粉剂加到喷雾装置的罐中，并在 200 千帕的大气压和 18—22℃ 的环境温度下，使用 11003 型喷嘴，通过喷雾系统喷射药液。观察到喷嘴在操作 5 分钟这内就开始被阻塞了。

实施例 2

此实施例说明了依据本发明，可分散于水的 氟乐灵 粉末制剂的制备及评估。此制剂被叫做“参比制剂”并且将与后面实施例中的其它制剂相比较。

a. 材料：

1: 工业 氟乐灵 除草剂(纯度 97%), *Nufarm Australia* 提供。

2: *Hisil257*, 一种合成的沉降二氧化硅, 其表面积为 190—210 米²/克, 由 *PPG* (台湾) 制造, *Abel, Lemon 及 Bleakely, Footscrouy, Melbournl, Australia* 提供。

3: *Hostapon T* 分散剂(钠—*N*—甲基—*N*—油酰基牛磺酸)由 *Hoechst* 制造。

4:Morwet EFW 润湿剂(硫酸化羧酸烷基酯和烷基萘磺酸钠盐)由美国达拉斯 Witco 制造。

b. 参比制剂的配方:

工业 氟乐灵 ,(纯工 97%)	56.4%(重量百分比)
Hisil 257 二氧化硅	35.7
吸附水	1.9
Hostapon T 分散剂	4.0
Morwet EFW 润湿剂	2.0

上述制剂含有 60%(重量百分比)的工业 氟乐灵 承载于载体颗粒上(以 氟乐灵 重量/ 氟乐灵 加 Hisil257 加吸附水的总重量来计算)。这相当于在实施例 15 中测定的 氟乐灵 承载于载体颗粒中(Hisil 257)的最大承载量的 87%。

C. 制备方法:

将 100℃熔融的 氟乐灵 (240 克, 纯度 97%) 在搅拌下缓慢注入也是 100℃的 Hisil 257 (160 克, 水含量 5%(以重量百分比计)中。Hisil 257 被装在一个绝热的 2 升金属罐中并使用搅拌器进行搅拌, 这个搅拌器包括装在一个中心轴上的 4 个水平金属棒。这些水平棒伸展过罐直径的 3/4。加入时的搅拌速度是 500rpm(每分钟的转数), 加入过程的时间是 5 分钟。在加入最后一点 氟乐灵 之后, 以 1000rpm 的速度持续搅拌 2 分钟。然后边搅拌边加入 Hostapon T(17 克)和 Morwet EFW(8.5 克), 并以 1000rpm 的速度再继续搅拌 2 分钟。然后在 15—20℃的环境温度下, 将所得到的粉剂转入一个非绝热的 2 升金属罐中, 粉剂冷却 5—6 小时到达此环境温度。

将此冷却并结晶的粉剂在一个 *Raymond Lab* 型磨中以 2910rpm 的速度锤磨,过一个筛号 1.6 毫米的筛,然后再过一个筛号 0.58 毫米的筛得到终产物。

d. 性能评估

此参比制剂通过短期大小稳定性和短期橙色稳定性试验(前面已叙述过)。此粉剂在 12 个月后还通过了长期贮存稳定性试验(前已叙述)。

另外,此粉剂在 -2°C 贮存十周后,进行了在长期贮存稳定性试验中涉及的滤过试验。此粉剂通过了这项试验。

实施例 3

本实施例说明了有关本发明的可分散于水的 氟乐灵 粉末制剂不同制备方法的使用。

a. 材料和配方

本制剂的材料和配方:同实施例 2

b. 制备方法

粉剂的制备同实施例 2,不同的是 *Hostapon T* 和 *Morwet EFW* 是在第一步锤磨后,搅拌下加入到冷的粉剂中,而不是在加入 氟乐灵 后将其加入到热的粉剂中。然后将所得的混合物在一个 *Raymond Lab* 型磨中以 2910rpm 的速度锤磨过一个筛号为 0.58mm 的筛。

c. 性能评估:

此粉剂通过了短期大小稳定性和短期橙色稳定性试验(前已叙述)。粉剂在 12 个月后还通过了长期贮存稳定性试验(前已叙述)。

另外,此粉剂在 -2°C 贮存十周后,进行了在长期贮存稳定性试验中涉及向滤过试验。此粉剂通过了这项试验。

实施例 4

本实施例说明了一种制剂的制备和评估,这种制剂中的氟乐灵是以黄色多晶型物存在的。

a. 材料及配方:

本制剂的材料及配方同实施例 2

b. 制备方法:

粉剂的制作是将 12g 参比制剂(据实施 2 制得)放入一个透明的 50ml 容器中并在炉中于 55°C 加热 12 小时。之后,将粉剂放入一个 5°C 的恒温环境中冷却并结晶 8 小时。观察到粉剂的颜色主要为黄色(黄色多晶型物的存在可由 DSC 方法确定)。

c. 性能评估:

由于粉剂中主要为黄色多晶型物,其未能通过短期橙色稳定性试验。粉剂通过了短期大小稳定性试验。然而,它未能通过随后的长期贮存稳定性试验。

实施例 5:

本实施例说明了本发明中一种氟乐灵粉末制剂的制备和评估方法。但这里,载体粉末中承载的氟乐灵的重量百分比小于参比制剂中的该值(最大承载量的 80%与 87%相比)。

a. 材料与配方:

本制剂中使用的材料同实施例 2。其配方如下:

工业 氟乐灵 (纯度 97%)	51.7(重量百分比)
Hisil 257 二氧化硅	40.2%

吸附水	2.1
<i>Hostapon T</i> 分散剂	4.0
<i>Morwet EFW</i> 润湿剂	2.0

b. 制备方法:

制备方法同实施例 2, 但载体中加入 氟乐灵 的量较少(承载 55% 而不是 60%, 重量百分比)。这该承载量相当于 *Hisil 257* 最大承载量的 80%(见实施例 15)。

c. 性能评估

该粉剂通过了短期大小稳定性和短期橙色稳定性试验(前已叙述)。该粉剂还通过了长期贮存稳定性试验(前已叙述)。

实施例 6:

本实施例说明了一种制剂的制备及评估, 该制剂是短期橙色稳定的但非短期大小稳定的。

a. 材料及配方:

▮ 本制剂中使用的材料同实施例 2, 配方如下:

工业 氟乐灵 (纯度 97%)	62.0%(重量比)
<i>Hisil 257</i> 二氧化硅	30.4
吸附水	1.6
<i>Hostapon T</i> 分散剂	4.0
<i>Morwet EFW</i> 润湿剂	2.0

b. 制备方法:

制备方法同实施例 2, 不同的是更多的 氟乐灵 加入到载体中(承载 66%(重量比)代替了承载 60%)。这个承载量相当于 *Hisil 257* 最大承载量的 96%(见实施例 15)。

c. 性能评估:

该粉剂通过了短期橙色稳定性试验但未能通过短期大小稳定性试验。该粉剂也未能通过长期稳定性试验。

注意: 实施例 4 及 6 表明短期大小稳定性或短期橙色稳定性单一通过的结果不足以确保制剂的长期稳定性。实施例 2、3 及 5 进一步表明短期橙色稳定性和短期大小稳定性都通过的结果是长期稳定性的有用指标。

实施例 7:

本实施例说明了一定范围的制剂的制备和评估。这些制剂在承载 氟乐灵 之前, 多孔二氧化硅载体粉末中含有 0%, 3%, 5% 和 10% (重量比) 的吸附水。在承载前载体中含有 3%, 5% 和 10% 吸附水的制剂处于在本发明优选范围内, 而 0% 不在 (重量比)。

a. 材料和配方

本制剂使用的材料同实施例 2。粉剂 7.1, 7.2, 7.3 及 7.4 相当于那些其二氧化硅载体的最初吸附水含量为 (重量百分比) 0%, 3%, 5% 和 10% 的样品。在承载熔融二氧化硅后, 样品的最终吸附水含量处于重量比为 0%—3% 的范围内, 这些粉剂的配方同实施例 5, 不同的是吸附水的适当值分别为 0%, 1.3%, 2.1% 和 3% (重量百分比)。

b. 制备方法:

同实施例 5, 制备不同吸附水含量的一系列粉末。特别注意在承载 氟乐灵 前控制载体的吸附水含量。为制造一种不含水的粉剂, 载体 Hisil 257 在一个开口金属罐中 105°C 下干燥 24 小时。观察到失去 6.7% (重量比) 的重量。一个 Hisil 257 的小样品在 105°C

干燥 24 小时,也观察到同样的重量损失。为制造一种含有 3%或 5%(重量百分比)吸附水(在承载 氟乐灵 前)的粉末,在一个盖子盖得很松的金属罐内于 105℃加热载体 *Hisil* 257,并监测其重量直到观察到失去所吸附的超过 3%或 5%(重量比)的多余的水。对于 10%(重量比)的含水量,其余的水被喷入载体中。

c. 性能评估:

	7.1	7.2	7.3	7.4
短期橙色稳定性	未通过	通过	通过	通过
短期大小稳定性	通过	通过	通过	通过
长期稳定性	未通过	通过	通过	通过

正象从这些结果中可看到的,使用无水载体粉末制得的粉剂通过了短期大小稳定性试验,但未能通过短期橙色稳定性试验。

实施例 8

本实施例说明了在一定范围内的,制剂的制备和评估,这些制剂中 氟乐灵 的纯度在重量比为 90%,93%,95%,97%范围内变动。含有重量比为 93%,95%,97%纯 氟乐灵 的制剂落在本发明的优选范围内,而 90%(重量比)的制剂不在此范围内。

a. 材料和配方:

本制剂所使用的材料同例 2,配方如下表(粉剂 8.1,8.2,8.3 和 8.4 相当于含 90%,93%,95%和 97%的纯 氟乐灵);

	8.1	8.2	8.3	8.4
(纯 氟乐灵)	(50.8)	(52.5)	(53.7)	(54.8)
工业 氟乐灵	56.5	56.5	56.5	56.5

<i>Hisil 257</i>	35.7	35.7	35.7	35.7
吸附水	1.8	1.8	1.8	1.8
<i>Hostapon T</i>	4	4	4	4
<i>Morwet EFW</i>	2	2	2	2

b. 制备方法

工业 氟乐灵 (96—98%的纯度)装在一个 20 公斤的桶中。在炉中 于 55℃将 氟乐灵 融化,搅拌至均匀,倾入两个一升两小罐中。在结晶过程中,分离出油状杂质并收集起来。此材料包含有大约 50%的 氟乐灵 和 50%的各种反应副产物。将收集到的油状杂质加回到工业 氟乐灵 中用以调整纯度,使用可能存在于产品样品中的杂质的标准光谱来调节。这样,使用已调节纯度为 90%, 93%, 95%, 97%(重量百分比)的 氟乐灵 活性成分,就制成了同实施例 2 的一系列粉剂。

c. 性能评估:

	8.1	8.2	8.3	8.4
短期橙色稳定性	未通过	通过	通过	通过
短期大小稳定性	未通过	通过	通过	通过
长期稳定性	未通过	通过	通过	通过

观察到,那种 氟乐灵 纯度仅 90%(重量百分比)的制剂其无定形含量升高(20%),并在滤过试验中遗留下重要残渣。

实施例 9

本实施例阐述了一定范围的制剂的制备和评估方法,其中,二

氧化硅载体的内表面在 200—450 平方米/克间变动,载体粉末中氟乐灵承载量的重量百分比在实验测得最大承载量(实施例 15 中描述)的 87、90 和 95% 范围内变动。

a. 材料和配方

本制剂中所用材料同实施例 2,另外,使用了两种新的载体 *Hisil HOA* 和 *Sipernat 50S*,用法如下:

1: *Hisil HOA*, 一种表面积 155 平方米/克的合成沉降二氧化硅,PPG(台湾)公司制造,Abel, Lemon 和 Bleahely, Melbournl, Austrilia 提供。

2: *Sipernat 50s*, 一种表面积为 450 平方米/克的合成沉降二氧化硅, Degussci 制造, Degussa, Austrilia 提供。

粉剂的配方在下面列表给出(粉剂 9.1, 9.2 和 9.3 相应为 *Hisil 257* 承载最大承载量的 80, 87 和 95%。粉末 9.4, 9.5 和 9.6 相应为 *Hisil HOA* 承载最大承载量的 80、87 和 95%, 9.7, 9.8 和 9.9 相应为 *Sipernat 50S* 承载最大承载量的 80、87 和 95%);

载体 <i>Hisil 257</i>	9.1	9.2	9.3
(载体承载量重量百分比)	55	60	66)
工业 氟乐灵	51.8	56.5	62.1
<i>Hisil 257</i>	40.2	35.7	30.3
吸附水	2.0	1.8	1.6
<i>Hostapon T</i>	4	4	4
<i>Morwet EFW</i>	2	2	2

载体 <i>Hisil HOA</i>	9.4	9.5	9.6
(载体承载量重量百分比)	58	63	68)
工业 氟乐灵	54.5	59.3	63.9
<i>Hisil HOA</i>	37.6	33.1	28.6
吸附水	1.9	1.6	1.5
<i>Hostapon T</i>	4	4	4
<i>Morwet EFW</i>	2	2	2

载体 <i>Sipernat 50S</i>	9.7	9.8	9.9
(载体承载量重量百分比)	61	66	72)
工业 氟乐灵	57.1	61.9	67.7
<i>Sipernat 50S</i>	34.3	29.8	24.6
吸附水	2.6	2.2	1.7
<i>Hostapon T</i>	4	4	4
<i>Morwet EFW</i>	2	2	2

b. 制备方法:

以与实施例 2 相同的方法制备一系列粉剂,只是载体承载量不同和使用了三种载体。

c. 性能评估:

载体 <i>Hisil 257</i>	9.1	9.2	9.3
载体承载量,重量百分比	55	60	66
短期橙色稳定性	通过	通过	通过
短期大小稳定性	通过	通过	未通过
长期稳定性	通过	通过	未通过

载体 <i>Hisil HOA</i>	9.4	9.5	9.6
载体承载量,重量百分比	58	63	68
短期橙色稳定性	通过	通过	通过
短期大小稳定性	通过	通过	通过
长期稳定性	通过	通过	通过

载体 <i>Sipernat 50S</i>	9.7	9.8	9.9
载体承载量,重量百分比	61	66	72
短期橙色稳定性	未通过	通过	通过
短期大小稳定性	未通过	未通过	未通过
长期稳定性	未通过	未通过	未通过

从以上结果可以看出,颗粒内表面为 450 平方米/克的制剂在所用的 氟乐灵 所有承载量上均未通过长期储存稳定性试验。其它的, *Hisil HOA* 在所试的所有承载量上均稳定,而 *Hisil 257* 在最高承载量时不稳定。使用载体 *Hisil 257* 和载体 *Hisil HOA* 所制得的粉末在粉末承载量方面落入了本发明的最佳范围,承载量为最大承载量(实施例 15 中描述)的 80—87%。

实施例 10

本实施例说明了不同添加剂对实施例 2 中所描述的参比制剂的影响(阳性和阴性均包括)

a. 材料和配方

1: *Kaolin RF*, 一种 99% 小于 53 μ m 的硅酸铝

澳大利亚 *Commercial Minerals* 公司制造。

2: *Mica*, 一种硅酸铝钾, 澳大利亚 *Commercial Minerals* 公司

制造,澳大利亚 *Commercial Minerals* 公司提供。

3: 氯化钠, AR 级。

4: 氯化钙, AR 级。

5: 苯甲酸, AR 级。

6: 尿素, AR 级。

7: *DS1850*, 一种辅料, 它含有聚氧乙烯烷基醚的尿素复合物, 澳大利亚 *ICI* 公司制造澳大利亚 *ICI* 公司提供。

8: *Vansil W30*, 一种偏硅酸钙粉末, 美国 *Comecticut, RT*, *Vanderbit* 制造。

9: *Clayflo Kaolin*, 一种水合硅酸铝, 它的 98% 小于 $20\mu\text{m}$, 澳大利亚 *Commercial Minerals* 公司制造, 澳大利亚 *Commercial Minerals* 公司提供。

10.1 至 10.9 所指出的粉剂的组成对应于上面列出的辅料 1—9。

工业 氟乐灵 (纯度 97%)	51.9% (重量比)
<i>Hisil 257</i> 二氧化硅	32.9
吸附水	1.7
<i>Hostapon T</i> 分散剂	3.7
<i>Morwet EFW</i> 润湿剂	1.8
上述 1—9 辅料	8.0

b. 制备方法

向一升的金属罐中的 46g 参比制剂中加入任选的 4g 辅料(如果需要, 预先研磨, 并过 $106\mu\text{m}$ 筛), 将盖子盖牢, 用手剧烈摇动 60 秒以混合。然后, 将这些样品以通常的方法通过温度程序。

c. 性能评估

下表中, 样品 10.1 至 10.9 为参比制剂加上 8% 的如上组分表中所列出的辅料, 样品 10 为纯参比制剂。

	10.1	10.2	10.3	10.4	10.5
短期橙色稳定性	通过	通过	通过	未通过	通过
短期大小稳定性	通过	通过	通过	未通过	未通过
长期稳定性	通过	通过	通过	未通过	未通过
	10.6	10.7	10.8	10.9	10.0
短期橙色稳定性	通过	通过	通过	通过	通过
短期大小稳定性	未通过	通过	通过	通过	通过
长期稳定性	未通过	通过	通过	通过	通过

实施例 11

本例表明了 *Hostapon T* 作为一种牛磺酸型分散剂, 可使水可散的 氟乐灵 制剂具有良好的分散特性。

在一定量的润湿剂 *Morwet EFW* 的存在下, 将 *Hostapon T* 与分散剂 *Morwet D425*, *Borresperse NA* 和 *Polyfon H* 相对比。

a. 材料:

1. *Hostapon T*, 一种钠—N—甲基—N—油酰基牛磺酸, *Hoechst* 制造。

2. *Morwet EFW*, 一种硫酸化烷基羧酸和磺化烷基萘的钠盐, 美国达拉斯 *Witco* 公司制造。

3. *Morwet D425*, 一种钠, 萘, 甲醛的缩合物, 美国达拉斯 *Witco* 公司制造。

4. *Polyfon H*, 一种磺化木素磺酸钠盐, 美国 *Westvaco* 生产。

5. *Borresperse NA*, 一种磺化木素磺酸钠盐, 挪威 *Sarpsborg* 的 *Borregaard* 公司制造, 澳大利亚的 *International Sales and Marketing* 公司提供。

b. 制备方法:

氟乐灵的制备方法同实施例 3, 在锤磨时不加任何润湿剂和分散剂。将任选的润湿剂和分散剂加入一 50ml 容器内的 5 克粉剂中, 剧烈振摇 60 秒以混合均匀。对于单一成分, 使 6%(重量比)的该成分。对于两种成分, 润湿剂加入 2%(重量比), 分散剂加入 4%(重量比)。对于三种成分, 全部加入 2%(重量比)。在快速磁力搅拌下将 2g 该混合物倒入 98ml 水中, 并标记润湿时间。该分散体搅拌 2 分钟然后将其倒入一 100ml 的试管中。将该样品放置 18 小时, 然后带塞的该试管多次颠倒使其完全地重新悬浮起来。然后以目测法检查絮状凝聚物的存在。好制剂的特点是没有絮状物。

c. 实验结果:

润湿剂/分散剂	润湿时间 (秒)	有否絮状物
<i>Hostapon T</i>	25	无
<i>Morwet EFW</i>	10	有
<i>EFW+HostaponT</i>	5	无
<i>EFW+Morwet D425</i>	8	有
<i>EFW + BorresPerse</i>	5	有
<i>NA</i>		
<i>EFW+Polyfon H</i>	6	有

EFW + Hostapon T + 10 无
Morwet D425
EFW + Hostapon T + 7 无
Borresperse NA

从这些结果可明显看出, *Hostapon T* 的存在改善了参比制剂的分散特性。

实施例 12

本例表明, 制作过程中的缓慢冷却产生不合需要的储存性质。制作成的热粉剂以下述方式冷却; 12 小时后达到 28℃, 然后冷却至环境温度(“慢冷却”)将该粉末与以下方式逐渐冷却的粉末相对: 6 小时后使其达 22℃(“正常冷却”)。

a. 材料与配方

本制剂中所使用的粉剂的材料和配方同实施例 2。

b. 制备方法:

制备方法同实施例 2, 只是冷却程序经适当改进。

c. 性能评估:

	正常冷却	缓慢冷却
短期橙色稳定性	通过	未通过
短期大小稳定性	通过	未通过
长期稳定性	通过	未通过

缓慢冷却导致未能通过橙色稳定性试验是由于大量无定形颗粒的存在。这同样导致未能通过短期大小稳定性试验及随后的长期

稳定性试验。

实施例 13

本实施例表明与可商业途径购得的 氟乐灵 可乳化浓缩物制剂相比,本发明制剂具有相同或更佳 的生物活性。

a. 材料与配方

商品 氟乐灵 可乳化浓缩物(EC)(400g/L 氟乐灵),澳大利亚 Nufarm 公司制造,澳大利亚 Nufarm 公司提供。所有的其它材料如前所述。标明 13.1 的粉末为参比制剂,标明有 13.2 的粉剂为参比制剂+8%(重量比)Kaolin RF。

b. 制备方法:

粉剂的制作方法同实施例 2。评估杀草活性的方法已在上文描述。

c. 实验结果:

—典型 暖房实验的结果(杂草出现百分率作为杀草剂使用比率的函数) 在图 1 和 2 中画出并在下面列表给出。从图中可以看出与商品制剂相比,本发明制剂显示出至少相等的杀草活性。

与土壤立即接合(图 1)

比率 (克/公顷)	0	40	80	120	160	240	320	400
EC	84	88	50	15	10	0	0	0
13.1	84	80	50	18	6	0	0	0
13.2	84	80	52	14	11	0	0	0

与土壤的延迟 48 小时接合(图 2)

比率 (克/公顷)	0	40	80	120	160	240	320	400
EC	84	86	78	62	55	38	11	5
13.1	84	82	76	70	24	12	5	4
13.2	84	78	78	55	45	20	5	4

杀草活性可简单地表示为将杂草出现概率减小到 50% (ED_{50}) 所需的杀草剂的比率 (克/公顷)。这一结果在下面的表中列出以利于几项判别:

结合方式: 立即

结合方式: 48 小时

EC	60	121
13.1	76	105
13.2	76	92
EC	103	193
13.1	62	98
13.2	72	92
EC	81	175
13.1	81	135
13.2	81	135

不同制剂之间的立即结合的方式在 ED_{50} 上无显著性差异。以延迟结合的方式(48 小时),本发明制剂(13.1)和 13.2)比商业购得的可乳化浓缩物(EC)更有效。

实施例 14

本实施例说明了使用差示扫描量热法(DSC)确定一制剂中的氟乐灵以橙色或黄色多晶形物存在(无定形物可用显微镜法确定)。

a. 材料和方法

1. 样品制备

纯度 $<99.9\%$ (重量比)(纯度以毛细管气相色谱法测定)的参比氟乐灵以下法制备:将工业氟乐灵以甲醇重结晶,在一加热炉中 44°C 加热一小时。这一步骤对于保证无黄色多晶型物的氟乐灵存在是必要的。样品在使用前以研钵和杵进行研磨。黄色多晶形物的制备通过将橙色物在 55°C 熔融,然后快速冷却至 $<0^{\circ}\text{C}$ 。样品在 $<0^{\circ}\text{C}$ 保存,6 小时之内使用。DSC 法的准备应迅速且样品测定要快速完成以防止在测定完成之前,样品在不同的多晶形物之间转变。

同实施例 2 法制备的载有参比橙色多晶型氟乐灵的粉剂使用时不经进一步的处理。制备承载黄色多晶型物的粉剂时,将参比黄色多晶型物粉剂于 55°C 加热以使氟乐灵熔融,然后快速冷却至 $<0^{\circ}\text{C}$ 。上文中对黄色多晶型参比氟乐灵所做的观察同样在此使用。

标准样品在使用时不经任何进一步的处理。

2. 仪器

所使用仪器为 *Perkin—Elmer* 公司 *PC* 系列 *DSC—7*。进行校正时使用高纯度的铟标准品和高纯度的对硝基甲苯标准品(注:这种物质以多于一种的多晶型体形式存在,为保证纯度,使用前将样品于一加热炉内 48°C 加热一小时,并用研钵和杵进行研磨)。在一典型的测定中,称量 $5-10\text{mg}$ 的样品加入一锅内并密封。将其放入 *DSC* 仪中,以 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率扫描以观察在温度范围 $20-60^{\circ}\text{C}$ 内的热量传导,

b. 实验结果:

纯 氟乐灵 的 *DSC* 实验结果在附图 3 中说明。从这张图中可以看出,黄色晶型的熔点比橙色晶形的熔点低。这在下面的表中概述。

参比 氟乐灵 粉剂的 *DSC* 实验结果在图 4 中说明。该图显示出,当 氟乐灵 装载入载体时,可观察到其熔点降低。该图还说明了低纯度 氟乐灵 的作用,参比粉剂的制备使用的是纯度为 97% 的 氟乐灵。这使得峰形扩张并使传递的能量降低。这在下面的表中概述。

图 5 说明了含有混合多晶形物样品的 *DSC* 实验结果。这一样品的制备是将少量的橙色多晶形粉剂(即参比粉剂)混合入特殊制备的黄色参比粉剂中,然后快速进行 *DSC* 检测。

样品	峰值 (摄氏度)	起始点 (摄氏度)
氟乐灵 (橙色)	49.3	47.8
氟乐灵 (黄色)	45.8	43.6

粉剂 (橙色)	44.9	38.3
粉剂 (黄色)	37.8	31.6
粉剂 (混合)	38.1	30.6

注:

1. 起始点相对于正常熔点
2. 参比粉剂的制备使用 氟乐灵 的纯度为 97%
3. 混合多晶型样品的温度结果为黄色多晶型物的峰

实施例 15

本实施例描述了一种可测定多孔载体的最大 氟乐灵 承载量的方法。

a. 材料

所使用材料同上述实施例中材料。

b. 实验方法

将一系列粉剂样品(每个含 3g 未载样品的载体粉末)于一开口玻璃容器内 105℃加热 2 小时。在两分钟的搅拌下将不同量的熔融 氟乐灵 (80℃) 加入到热的载体粉末中。将样品放置使其于 15—20℃冷却并结晶 24 小时。在冷却一小时后向样品中加入少量参比制剂晶种以激发形成橙色晶体。各样品均通过一 250 μ m 筛孔的筛然后测量其粒密度。将其对所承载 氟乐灵 的百分比作图。密度对 氟乐灵 承载量的曲线 在两个区域为线性——一段在最大承载量点之下, 另一段在其上。标记此两条直线外推后的交点。交点作为载体最大 氟乐灵 承载量。

c. 实验结果

实施例 9 中所使用三种载体经上述步骤处理,于图 6 中说明。从图 6 中实验测得的最大承载量用于所有实施例中计算所需承载量。

实施例 16

本实施例说明了一定范围的制剂的制备和评估,这些制剂使用了化学上和物理学上不同的多种载体,并且于载体粉末中承载氟乐灵 的重量百分比在实验测定的最大承载量(方法在实施例 15 中说明)的 87%,90%和 95%的范围内变动。

a. 材料及配方

这些制剂所使用的材料同实施例 2。另外,使用了三个新载体: *Filtercel*, *Zeolex 7-A* 和 *Hubersorb 600*。

1; *Filtercel*, 一种表面积 < 50 平方米/克的硅藻土(主要包含带有少量铝和氧化铁及痕量其他氧化物的天然二氧化硅)它来源于被称为硅藻的单细胞水生植物的骨架残余物。由美国 *Manville* 制造,澳大利亚 *Flchem* 提供。此材料的颗粒具有一个不均匀的结构,这个结构反映出产生引材料的硅藻的种类的多样性。

2. *Zeolex 7-A*, 一种表面积为 115 平方米/克的合成沉降铝硅酸钠,由美国 *J. M. Huber* 公司制造,澳大利亚墨尔本的 *Abel*, *Lemen* 和 *Bleakely* 提供。

3. *Hubersorb 600*, 一种表面积为 300 平方米/克的合成沉降硅酸钙,由美国 *J. M. Huber* 公司制造,澳大利亚墨尔本 *Abel*, *Lemon* 和 *Bleakely* 提供。

粉剂配方(重量百分比)列表如下(粉剂 16.1, 16.2 和 16.3 相当于 *Filtercel* 的负载是最大承载量的 80%, 87%和 95%;粉剂

16. 4, 16. 5 和 16. 6 相当于 *Zeolex7-A* 的负载是最大承载量的 80%, 87% 和 95%; 粉剂 16. 7, 16. 8 和 16. 9 相当于 *Hubersorb 600* 的负载是最大承载量的 80%, 87% 和 95%。

载体 Filtercel	16.1	16.2	16.3
(载体的承载量(重量百分比))	42	45	49)
工业 氟乐灵	39.4	42.3	46.0
Filtercel	54.4	51.5	47.9
吸附水	0.2	0.2	0.1
Hostapon T	2	2	2
Morwet EFW	4	4	4
载体 Zeolex 7-A	16.4	16.5	16.6
(载体承载量(重量百分比))	42	46	50)
工业 氟乐灵	38.7	42.3	46.1
Zeolex 7-A	49.5	46.2	42.8
吸附水	3.3	3.1	2.8
结合水	2.7	2.6	2.5
Hostapon T	1.9	1.9	1.9
Morwet EFW	3.9	3.9	3.9
载体 Hubersorb 600	16.7	16.8	16.9
(载体承载量(重量百分比))	60	64	70)
工业 氟乐灵	56.3	60.8	66.3
Hubersorb 600	32.3	28.2	23.4
吸附水	2.5	2.2	1.8
结合水	3.1	3.0	2.7
Hostapon T	3.9	3.9	3.9
Morwet EFW	1.9	1.9	1.9

注意: *Zeolox 7-A* 与 *Hubersorb 600* 除了物理吸附的水以外还含有化学结合的水。“吸附水”这个词指的是前者,“结合水”这个词指的是后者。

b. 制备方法:

同实施例 2 制备一系列粉剂,不同的是载体承载量是变动的并使用了三种载体。

性能评估:

载体 <i>Filtercel</i>	16.1	16.2	16.3
短期橙色稳定性	通过	通过	通过
短期大小稳定性	通过	未通过	未通过
长期稳定性	通过	未通过	未通过
载体 <i>Zeolox 7-a</i>	16.4	16.5	16.6
短期橙色稳定性	未通过	未通过	通过
短期大小稳定性	未通过	未通过	通过
长期稳定性	未通过	未通过	通过
载体 <i>Hubersorb</i>	16.7	16.8	16.9
600			
短期橙色稳定性	未通过	通过	通过
短期大小稳定性	未通过	通过	未通过
长期稳定性	未通过	通过	未通过

从上述实施例可以看出, *Filtercel* 粉剂只是在低承载量时情况良好。颗粒的聚集发生在两个高承载量条件下。 *Zeolox 7-A* 粉

剂在高承载量时情况良好。在较低的承载量条件下,观测到高水平的无定形 氟乐灵。至于 *Hubersorb 600*,在低承载量时观测到高水平的无定形 氟乐灵。在高承载量时由于存在过多的 氟乐灵 而发生了颗粒的聚集。

实施例 17

本实施例说明了一种制剂的制备及评估,这种制剂使用的冷却速率远远快于参比制剂(实施例 2)。

a. 材料和配方:

本实施例所使用的材料同实施例 2。配方同实施例 2。

b. 制备方法

本制剂的制备同实施例 3,但有如下不同:在承载熔融 氟乐灵后,粉剂被分成两个样品分别称为 17.1 和 17.2,并以如下方式冷却:在一个一升的罐中于 18—21℃ 冷却样品 17.1 观测到在冷却 3 小时后中心部分已达到 25℃。在冷却 30 分钟后,发现开始结晶成橙色多晶型物,但在 5.5 小时后仍未结晶完全(以显微镜检查有橙颜色及没有无定形 氟乐灵 来确证)。此粉剂静置 24 小时后加入 *Morwet EFW* 和 *Hostapon T* 并在 *Raymond Lab* 型磨中以 2950rpm 的速度锤磨该粉剂过筛号为 1.6 和 0.58 毫米的筛。

将样品 17.2(制成后为 58℃)在一个 300×300 毫米不锈钢浅盘中铺成厚 5 毫米的薄层,并在 22℃ 的环境温度下平缓通风中将其冷却。观察到此样品在 30 分钟后已经冷却到 25℃,60 分钟后到 23℃。在冷却 15 分钟后就观察到开始结晶成橙色多晶物并在 90 分钟后结晶完全(由显微镜下检查有橙颜色及没有无定形 氟乐灵 来确证)。两小时后加入 *Morwet EFW* 和 *Hostapon t*,并在

Raymond Lab 型磨中以 2950rpm 的速度锤磨该粉剂过筛号为 1.6 和 0.58 毫米的筛。

c. 性能评估

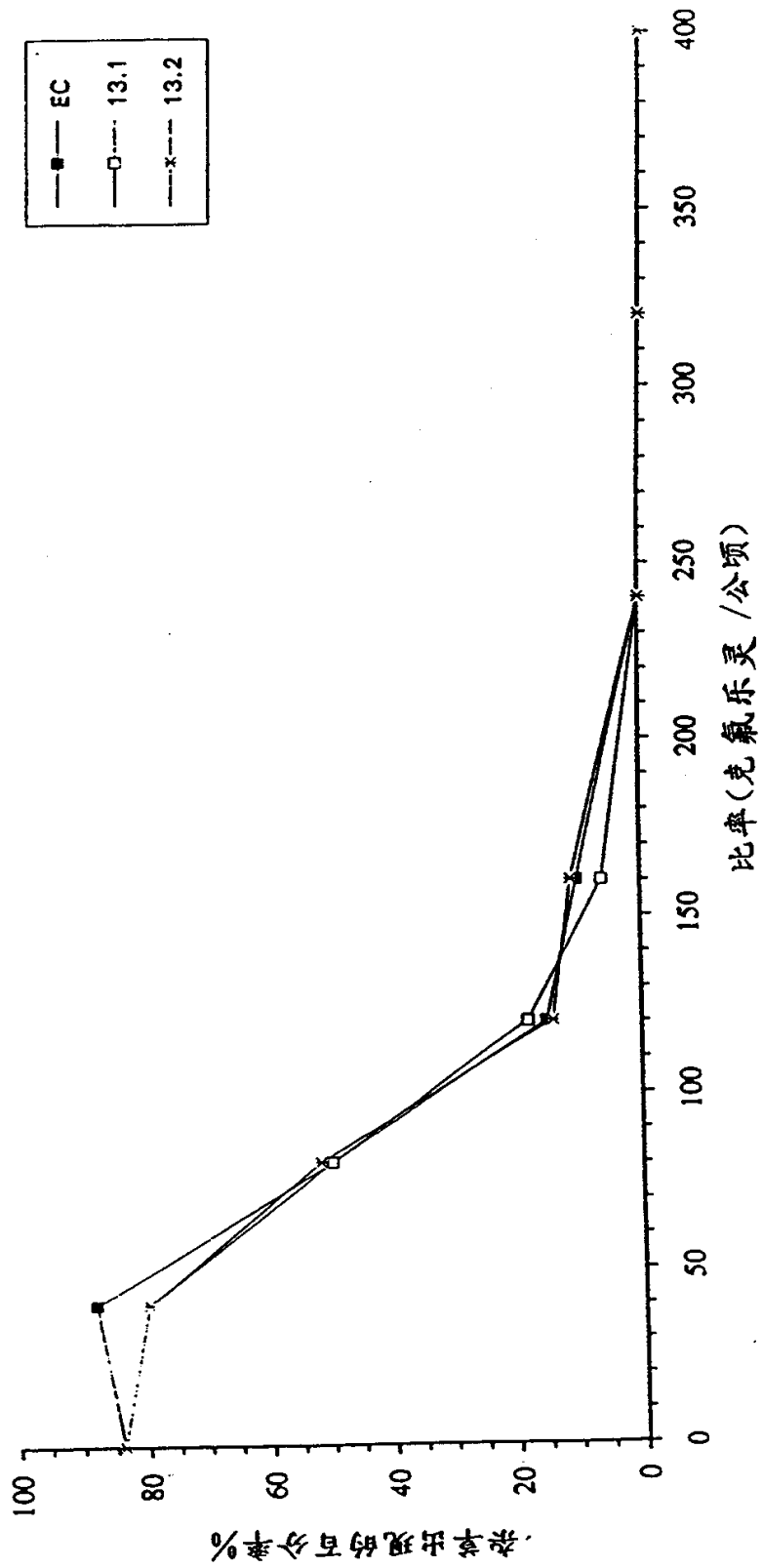
	17.1	17.2
短期橙色稳定性	通过	通过
短期大小稳定性	通过	通过
长期大小稳定性	通过	通过

从这些结果可以看出，快速冷却到 22℃ 环境温度不会损害产品的性能。与此相对照，快速冷却至 5℃ 的环境温度（见实施例 4）会导致黄色多晶型物的形成。

说明书附图

图 1

杀草活性——即时结合



00.10.21

杀草活性—48小时结合

图 2

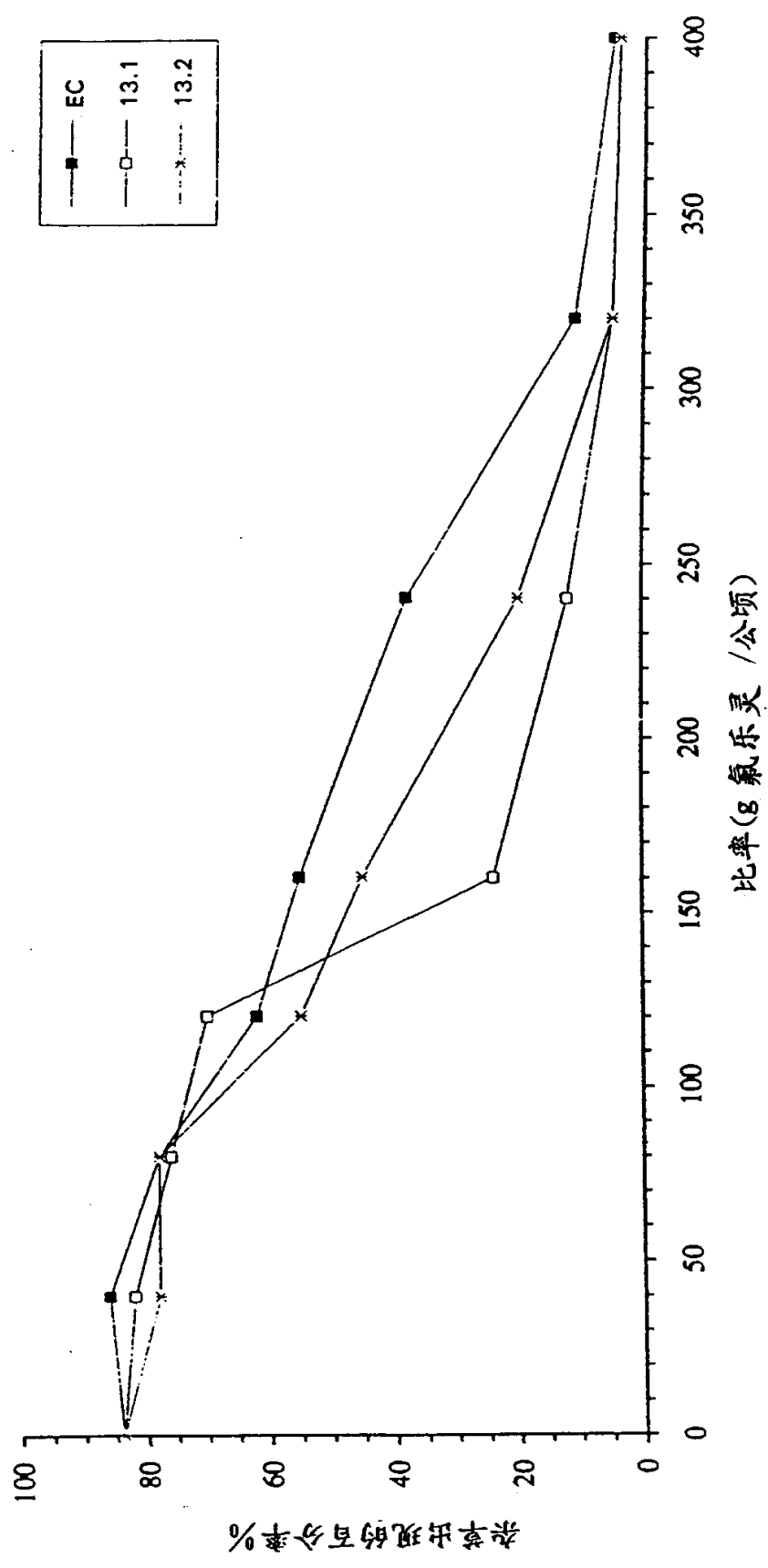


图 3

DSC 法差示热分析图—纯氟乐灵

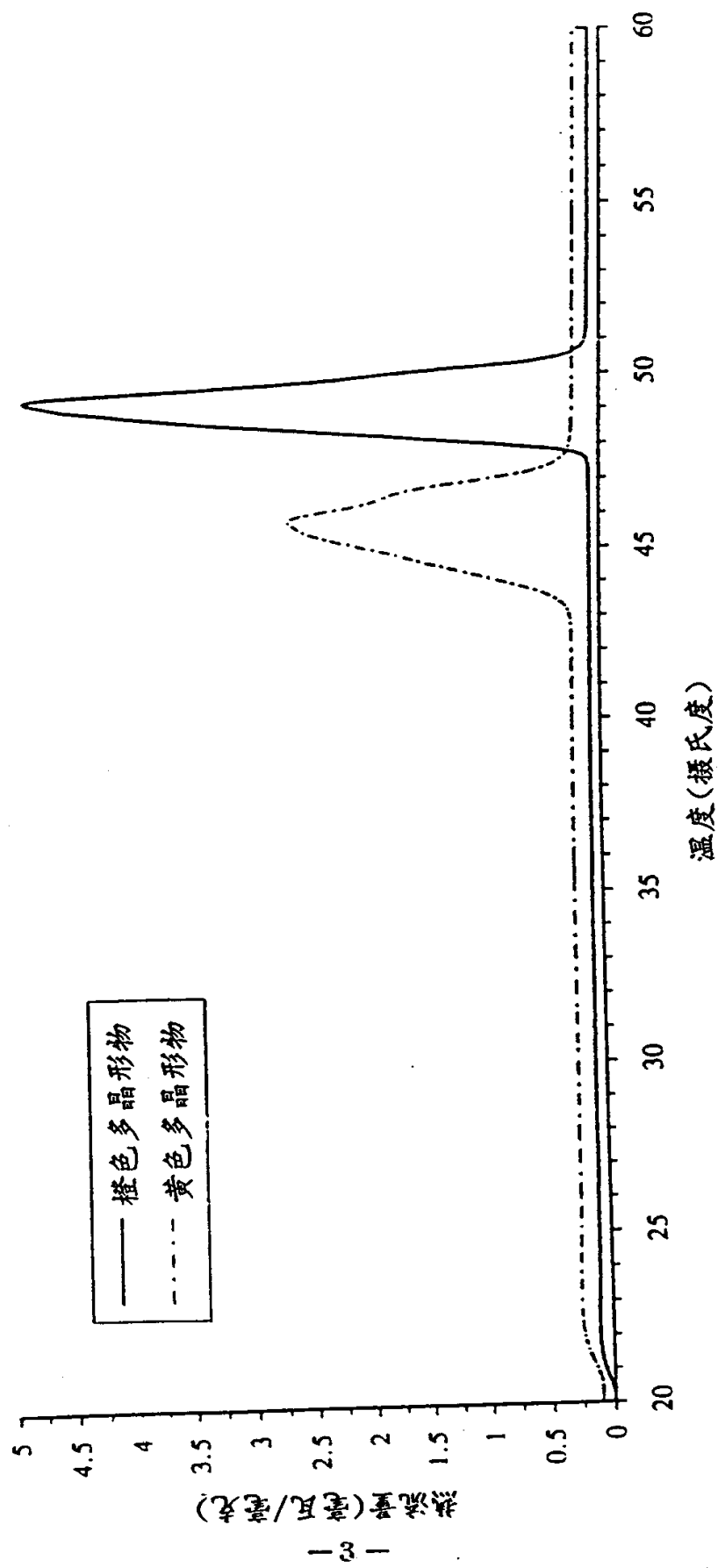


图 4

DSC 法差示热分析图—参比粉剂

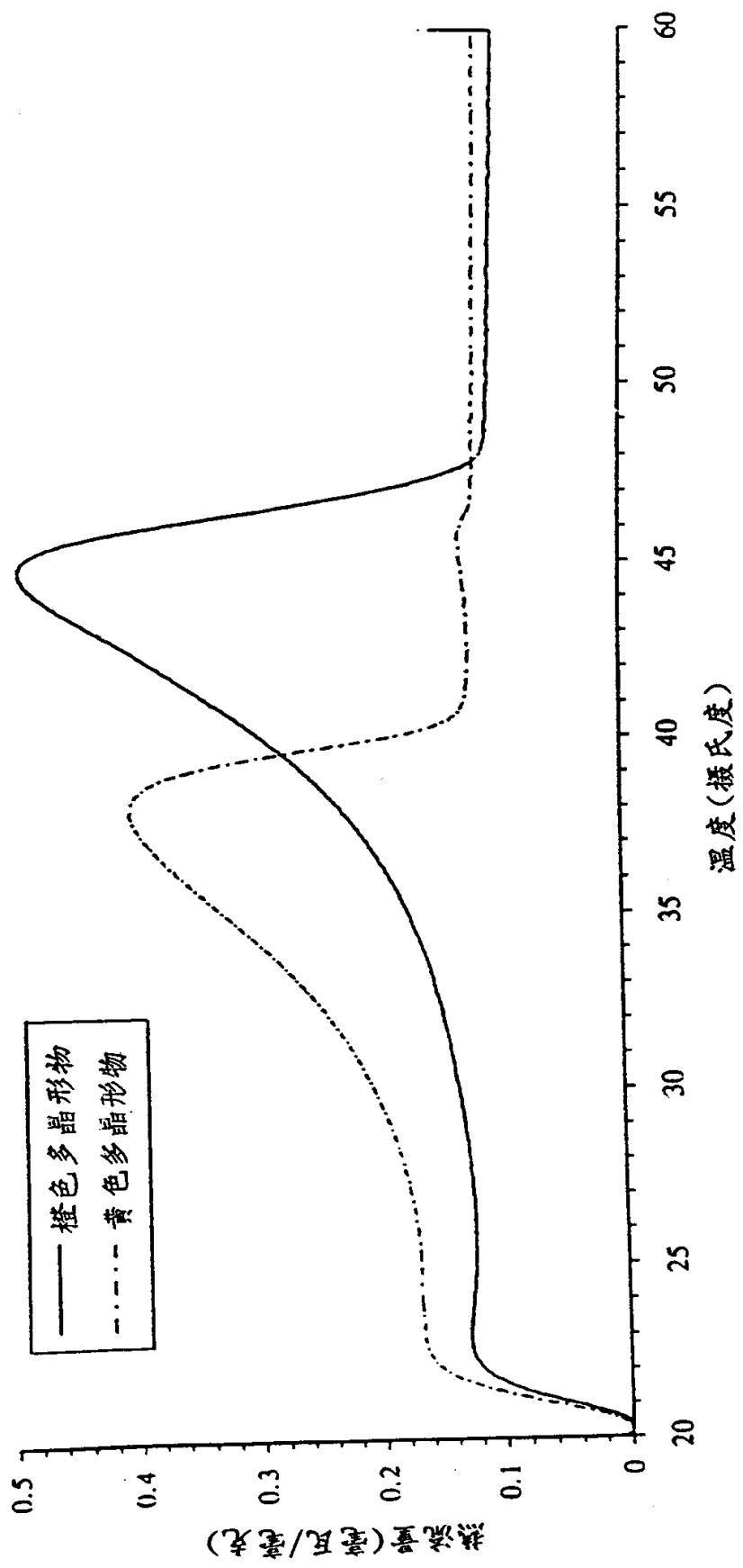
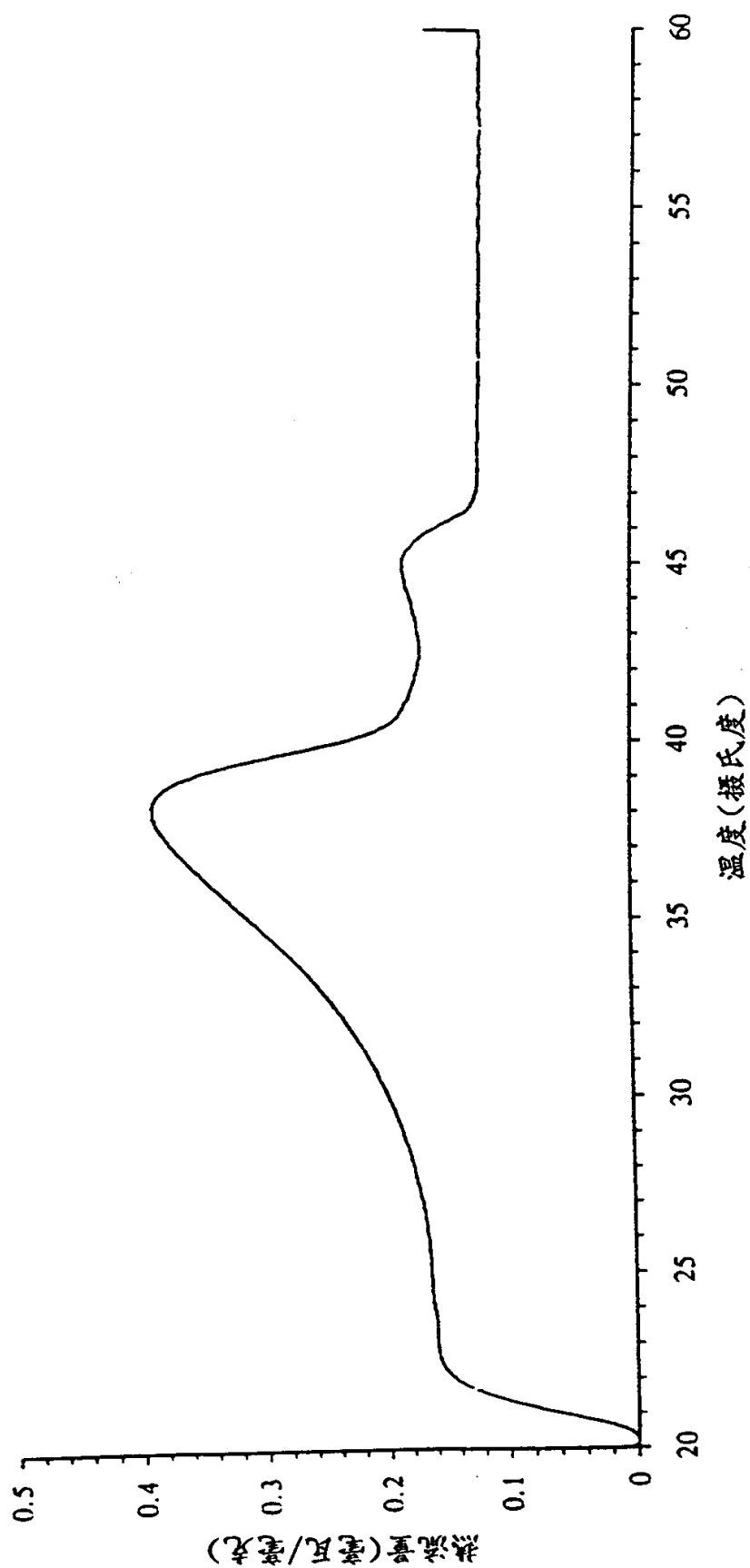


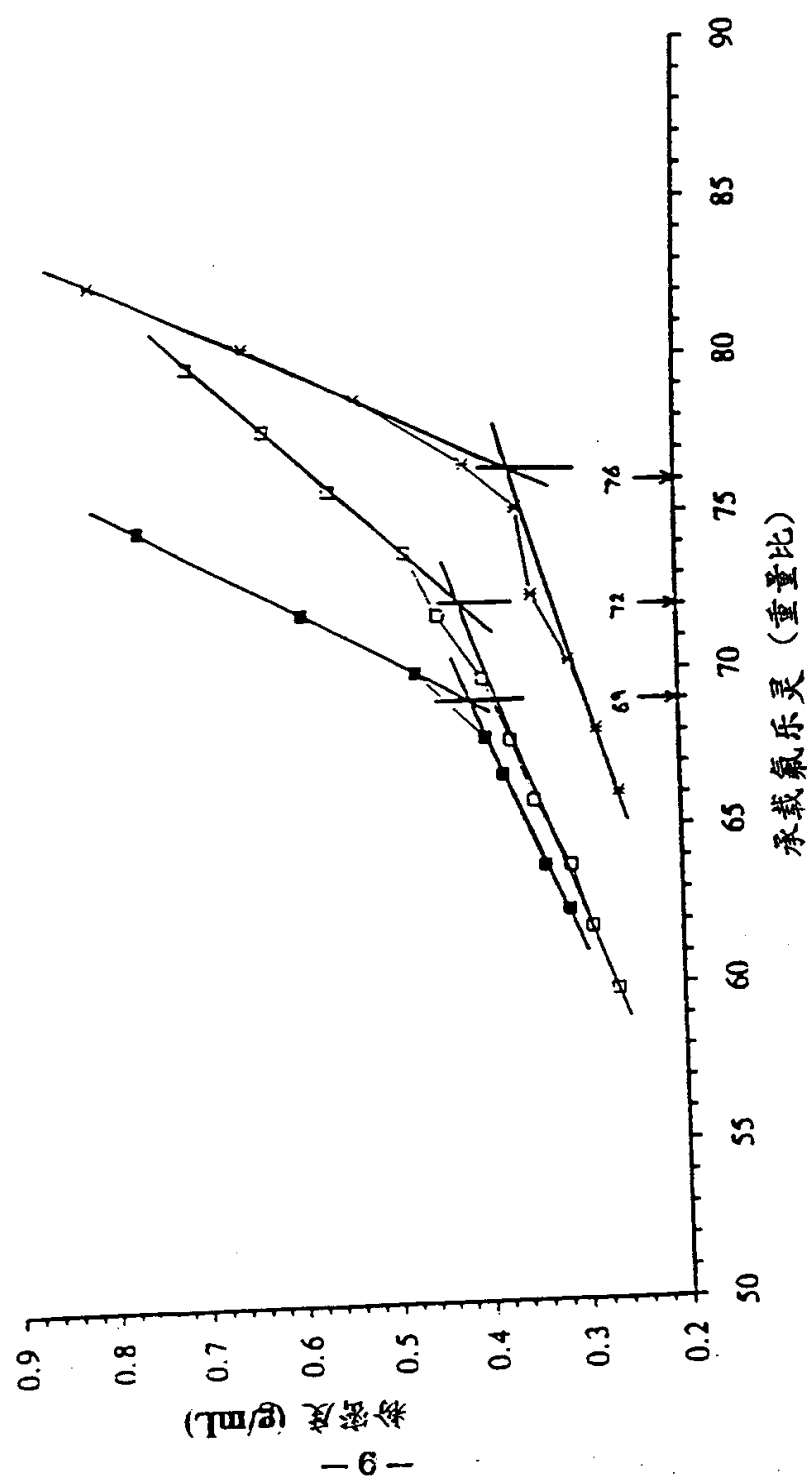
图 5
DSC 法差示热分析图——参比粉剂——混合多晶形物



00.12.21

粉剂承载量(氟乐灵)

图 6



—■— Hiell 257
---□--- Hiell HOA
---x--- Sipernat 50S