

农药新品种、新剂型的开发与应用

冷 阳

(联合国南通农药剂型开发中心、南沈化工研究开发联合公司, 南通 226006)

一、换个角度看农药新品开发的走向

人们习惯于把农药分为化学农药和生物农药, 由此往往容易引起误解和认识上的偏差。让我们避开用原料来源和制作方式来界定农药, 换个角度来观察, 也许能更多地统一对未来农药新品开发走向的认识, 看清未来的发展点。

顺着当代科技发展的趋势向前看, 深入到事物的本质, 农药似乎可以分为三类, 即 (1) 分子结构农药 (或化学结构农药); (2) 生物学结构农药 (或活体农药); (3) 分子生物学结构的软农药。

A: 以结构分类		B: 习惯分类
分子结构农药 (化学结构农药)	1. 化学合成农药 (含矿物源农药)	化学农药
	2. 生物源农药	生物农药
	3. 抗生素农药	
生物学结构农药 (活体农药)	1. 微生物细菌的孢子、真菌、 病毒	
	2. 天敌农药: 线虫、微孢子等	生物农药
分子生物学结构 的农药	通过对植物基因的修改, 使 其本身具有某种农药功能的 转基因种子、作物等。	

(一) 生物源农药是指从生物中 (主要是植物) 直接提取的某种具有农药功能的物质。如烟碱、除虫菊素、楝素、茶皂素、油菜素内酯等。生产此类农药必须有充分的资源, 采集后又不能破坏生态平衡。其提纯工艺往往仍采用化工过程及设备 (或浸泡、或蒸发、或有机溶剂萃取、或结晶、用水等) 所产生的废水、废渣必需综合利用和处理。受来源限制, 而往往量小且分散; 受规模限制, 往往工艺亟待提高; 受资源影响, 往往除登记成份外, 含有较为不确定的物质。当然其中也不乏质量佼佼者, 如油菜素内酯 (Brassinolide)。

应该提及的是此类农药中已有不少早已作为新农药创制的先导化合物, 屡经结构修饰而投产了一大批超高效的农药新品, 如: 除虫菊素→拟除虫菊酯系列农药; 烟碱→吡虫啉系列农药; 鱼藤酮→啉啉酮, 啉啉酮 (霸螨灵), tetufenpyrad 等。

(二) 抗生素是微生物 (包括动植物和土壤中的微生物) 在生命活动中所产生的化学物质, 它能有选

择性地抑制它种微生物生长或杀灭它种微生物。抗生素有固定的化学结构, 在医学上已成为一个重要的药品类别。在农用抗生素方面, 我国主要有井冈霉素、灭瘟素、多抗霉素等。近年来开发投产的新品阿维菌素, 开抗生素杀虫之先河。抗菌素农药已成为目前国内外研究、开发的热点之一。如陶氏亦农公司开发的多杀菌素 (spinosad), 商品名: Tracer, 属抗生素杀虫剂, 已获美国总统绿色化学品挑战奖, 其 2.5% SC 制剂已在我国登记, 登记商品名“菜喜”48% SC, 商品名为“催杀”。上海农药研究所从金链霉菌排泄物中所筛选到的金链霉素, 经多年试验对水稻白叶枯病、条斑病等药效显著, 是一个颇有希望的抗生素农药。

(三) 在生物学结构农药 (活体农药) 方面, 最值得一提的是 BT。在我国已进入大规模工业化生产阶段, 生产厂家达 76 家, 产量能力已达 2 万吨/年。个别企业的产品质量已达到国际水平。除 BT 外, 此类农药我国目前还处于研究开发阶段。

在真菌方面, 由于受工业化生产技术制约, 我国至今还没有大批量的商品面世, 产品主要以自产、自销、自用方式用于我国松毛虫和东北地区玉米螟等害虫的防治。前者防治的品种为白僵菌高孢子粉 (目前正在研究真菌菌丝加工产品), 后者防治的品种为中国农科院生物防治所研究开发的新型生防制剂——大豆保根菌剂, 对防治大豆孢囊线虫药效明显, 并对大豆根腐病有明显作用, 为我国大豆病虫害防治走出了一条新路。

病毒方面, 1993 年, 我国第一个昆虫病毒杀虫剂——棉铃虫核多角体病毒 (NPV) 完成了产品注册登记, 建成了年产 30 吨棉铃虫病毒杀虫剂生产装置, 标志着我国昆虫病毒杀虫剂的研究已从实验室走向品种化开发。近 10 年来, 已有 10 多种昆虫病毒进行小试和中试。在防治棉铃虫、菜青虫、斜纹夜蛾、松毛虫等方面显示了可喜的防治效果。今年, 中美两国达成科技合作协议, 对黄地老虎颗粒体病毒 (GV) 防治地下害虫黄地老虎开展前期研究, 标志着我国这方面的研究已进入国际合作的新阶段。

在线虫、微孢子虫方面,国内的研究起步较晚,进展较快的有利用芜菁夜蛾线虫防治园林蛀干害虫,成本低廉,简便实用,应用面已达数百万颗树木。在蝗虫微孢子虫应用方面,也超过数百万亩,取得了良好的生态效益。目前正在开展昆虫病原线虫的液体发酵工艺研究,由于发酵时间较长,作为商品化尚有很大距离。

(四)分子生物学结构的农药(即转基因种子、作物)

本世纪 50 年代,沃森(Watson J)和克里克(Crick F)提出 DNA(脱氧核糖核酸)的双螺旋模型,宣告了一个富有生命力的新学科——分子生物学的诞生,推开了现代生命科学的大门。农药界开展对转基因作物的研究,开发并使之产业化的始作俑者是 80 年代的美国 Monsanto 公司。杜邦、陶氏、汽巴、赫司特等世界级大公司相继纷纷投入巨资研究开发。1986 年 Monsanto 的转基因作物(抗虫棉、玉米、大豆,抗草甘膦玉米)首获美国 EPA 批准进行环境释放试验,1994 年,美国 EPA 批准商品化生产,并将转基因农药列入农药范畴,自后获得了奇迹般的发展。如抗虫的转基因玉米“BT Corn”96 年仅推广 50 万英亩,99 年已扩增至 2400 万英亩,占全美玉米种植面积的 30%。1999 年全美 50% 以上的大豆改由种转基因品种。商品化 5 年来,年销售额已从 95 年的 7500 万美元上升到 1999 年的 23 亿美元,1999 年已占全球年农药总销售额的 7.8%。

1997 - 1999 年全球转基因种子销售统计 (百万美元)

科目 \ 时间	1997 年	1998 年	1999 年
农药总销售额	30656	30595	30460
其中转基因种子	653	1600	2370
转基因种子/总销售额	2.13%	5.23%	7.78%

在立法、评估、监控等诸多配套条件尚未健全情况下,转基因作物和食品就以如此迅猛的速度进入市场,这就引起了多国政府和市民的不安。由于受到欧洲国家的抵制和市民忧虑情绪的冲击,2000 年美国转基因作物品种面积首次出现下降,“BT Corn”由 30% 下降到 19%,转基因棉花由 55% 下降到 48%,而转基因大豆亦由 57% 下降到 52%,致使转基因种子的销售总量比 1999 年下降了 23%。事实上,转基因作物通过 5 年多的推广,一些潜在的配套技术问题已开始浮出水面,例如:转基因作物对人类新陈代谢的影响问题;修改后的基因向其它物种传播问题;生态平衡问题;转基因工厂的废弃基因废水

的处理问题等等。可以预计转基因作物在今后的 15 - 20 年内,将获得较大的发展,但发展曲线仍将可能发生一次导数或二次导数 < 0 。国际农药界的专家们经过多次研讨所作出的估计:在未来 15 - 20 年内,转基因种子的销售额有可能占到整个农药销售额的 15 - 20%。未来 20 年内,是化学合成农药、生物学结构农药和转基因农药互补互促的时代,但肯定的是化学合成农药仍将占主导地位。

(五)化学合成杀虫剂被列入人类在二十世纪最重要的发明之一。

1939 年第一个化学合成杀虫剂 DDT 在实验室问世,并于 1945 年在美国开发投产。1950 年全球农药销售额 5 亿美元,50 年后已达 300 亿美元/年。近 50 年来,化学农药获得了飞速发展。在产品研究开发上,朝着对环境友好的目标,不断更新换代。第一代农药是 50 年代的有机磷和有机氯,第二代农药品种最典型的代表是 60 年代大批量投产的拟除虫菊酯类和氨基甲酸酯类农药。第二代农药的毒性比第一代平均下降了 90% 以上。80 年代以来,化学合成农药进入了超高效农药成批开发投产的时代。第三代超高效农药的平均用量仅相当于第一、二代农药用量的 1 - 2%,每亩用药量仅为 1 - 2 克,甚至更低。把毒性的降低和用量的减少综合起来分析,第三代农药田间单位面积用药量的毒性仅为第一代农药的千分之一至千分之二,有的甚至低于生物源农药,几乎没有残留。化学农药以其自身的科技进步,正在进入绿色农药的行列。

二、农药新品研究开发和应用推广的思路及途径

农药工业通过 50 年的不断科技创新,已经形成了一系列研究开发新品的新思路、新途径,现归纳如下:

(一)随机合成

自 80 年代以来,已由过去的多维随机搜索转为目标相对集中并与现代生测技术和实验手段密切结合的方法筛选新药,重点放在咪唑、吡唑、三唑、吡咯、吡啶、嘧啶等化合物及相关含氮的化合物结构上,在这方面,新农药创制的成果显著。

例 1: 80 年代初,杜邦公司通过生测,发现原作为杀菌剂筛选的联结有含 N 杂环基团的磺酰胺类化合物具有异乎寻常的高选择性除草活性,以此开发出农得时为代表的磺酰胺类除草剂,成为化学农药进入超高效农药时代的里程碑。与此同时,对其

作用靶酶 ALS 与分子结构的构效关系展开了深入研究,我国南开大学在这方面成绩斐然。

例 2: 80 年代来,罗纳-普郎克公司发现原作为除草剂开发的锐劲特具有超高效的杀虫活性,遂开发投产 成为现代超高效杀虫剂的典型之一,并以此推动了作为 γ -氨基丁酸受体拮抗剂作用机理的研究。

(二)模拟天然物结构进行合成和改造

对具备农药活性的天然物活性结构进行模拟合成和结构修饰,这种源于天然超越天然的农药品种在化学合成农药中已占有很大的比重。

例 3: 经历了近半个世纪众多的农药公司的研究开发,拟除虫菊酯类农药不仅作为 60-70 年代高效低毒新农药的主要代表之一,在 80-90 年代又以功夫、保得等为代表进入超高效农药的行列。80 年代末,ICI 公司开发的七氟菊酯使菊酯类农药首批进入地下害虫杀虫剂的行列。二十一世纪,拟除虫菊酯类农药的研究目标是降低鱼毒和解决敏感的抗性问题的。

例 4: 80 年代,与 Bayer 公司合作,日本 Gifu 大学以烟碱为先导化合物开始一系列结构改造,开创了一个重要的超高效杀虫剂类别——氯烟碱。90 年代初将这一新药中的吡虫灵推向市场,至 1998 年销售额超过了 7 亿美元。现在,以吡虫灵、吡虫啉为代表的系列烟酰亚胺类杀虫剂将可能成为取代或部分取代有机磷、氨基甲酸酯类农药的主要替代品种之一。

例 5: 80 年代英国 Zeneca 公司发现生长在腐烂木材上的一群真菌(*Oudemansiella mucida*)它们的菌丝体所产生的物质 Strobilurin A 和 Oudemansin A 等具有独特的杀菌作用,通过对约 1400 多种天然产物的类似物进行修饰和测试,终于在 1988 年 12 月合成了新型杀菌剂 Azoxystrobin,1996 年投入市场,现已在 46 个国家,36 种不同作物上登记,在中国登记的商品名为安灭达,该产品获英国女皇奖,99 年 10 月 10 日获我国行政保护,是农药创制史上第一个内酯酸类的杀菌剂。

(三)研究开发“me-too”新农药

即在不侵犯他人专利权的情况下,对新出现的非常成功的有突破性的新农药进行较大的分子改造,寻找作用机制相同或相似,应用上具有某些新特征的化学结构,有的甚至青出于蓝而胜于蓝,从甲草胺、丁草胺到克草胺、异丙甲草胺、吡氟草胺等数十个品种,从苄嘧磺隆、绿磺隆到啶嘧磺隆、氟胺磺隆

等一大串,这方面成功的例子不胜枚举。

例 6: 三唑类杀菌剂的“me-too”新药应该是最激动人心的例子之一。从三唑酮→三唑醇→烯唑醇→戊唑醇、己唑醇、环唑醇等,其生物活性一级比一级高,使三唑类农药成为当代最重要的杀菌剂类别之一。

例 7: 我国的农药创制,以“me-too”为突破口,已取得了一系列令人兴奋的成果。沈阳化工研究院从丙烯酸酯类杀菌剂主要抑制呼吸的电子传递系统中的染色体 I 这一独特的机理出发,研制出新结构广谱杀菌剂 SYP-Z071,南开大学的磺酰脲除草剂新药单嘧磺隆,江苏农药研究所的烟碱类杀虫剂 JP-339 等都很有特色。

(四)已知农药的结构改造——延伸性研究开发

这是一种很常用而有效的手段,以至于可以推广到我国有一定实力的农药企业。针对已知农药(包括植物源农药,抗生素农药)的缺陷或不足,通过化学修饰,开发出防治面更专业或更广泛或活性更高的或毒性更低的新产品。这方面,已有许多成功的例子如:甲胺灵→乙酰甲胺灵,毒死稗→甲基毒死稗,克百威→丁硫克百威等等,目前国内已在开展的阿维菌素的结构改造,即属这一类型的新品开发。

(五)手性农药的研究开发

据近年来的研究统计,现有的主要农药品种中,约有 20-25% 的农药具有手性结构,分离出有效手性体,一般将会使农药的生物活性提高 5-10 倍,已成为开发超高效农药新品的捷径之一。受到了各农药公司的普遍重视。如住友公司的氰戊菊酯→来福灵,拜耳公司的百树菊酯→保得,汽巴嘉基公司的甲霜灵→阿普隆,除草剂嗪禾灵→精嗪禾灵,以及美国 Merck 公司从阿维菌素的 8 个异构体中提 Bia 等。

(六)过专利期或过行政保护期的农药品种的开发投产。

(七)已登记农药拓展新用途

例 8: 草甘膦由甘蔗的增甜剂拓展成为全球最大吨位的除草剂。百草枯拓展为成熟棉花的脱叶剂和大豆、甘蔗收获前的催干剂。甲草胺还可作为作物抗熏剂,以 20mg/升剂量喷施,可使玉米抗干旱的时间延长 20-22 天,增加穗重和粒重。二硫氰基甲烷由除虫菊酯增效剂拓展到成为作物种子杀菌剂。芸苔素由植物生长调节剂拓展到成为防治水稻、玉米、蔬菜等作物若干病害的杀菌剂等。

(八)复配制剂

农药复配制剂的主要目的应坚持兼治和增效,

应朝着降低毒性、减小抗药性的方面努力。复配制剂应从农药作用机制、物化性质入手,并与生物测定密切合作,遵循内在规律。这方面诸多单位经验丰富,不再赘述。

(九)提高原药纯度,制作精品农药

鉴于历史原因,我国不少农药原药产品纯度不高,既增加了农药的残留,减少了产品的使用面,同时也降低了产品的价格并影响了农药的出口。国际市场一般农药原药纯度均在 95% 以上,因此,有的放矢地选择若干农药进行技术改造,提高纯度,应视为农药企业技术创新的内容之一。不少农药纯度提高后,已成为工厂的农药新品种,创出了品牌。如绿麦隆→白色绿麦隆,多菌灵→白色多菌灵,块状呋喃丹(原药)→粉末状呋喃丹,块状甲霜灵原药→粉末状甲霜灵等等。精品化后均收到了显著的经济效益。

(十)开拓农药应用的新领域

应该看到,我国不少地区已进入人均国内生产总值 1000—2000USD 的新时代,这是一个产品结构,需求结构发生重大变化的时代,国际经济的发展史证明应该审时度势,研究市场,开发出丰富多彩的农药新品,开拓应用的新领域。这些主要是:

1、特种情况下的植保用药,如:邻近蚕桑的作物用药,缺水地区的用药,塑料大棚的蔬菜用药,特殊病虫害的用药(如油菜菌核病,转基因种子的用药等等)。

2、特殊作物的植保用药,如对农药残留有特殊要求的作物:中药材、烟草、茶叶、出口蔬菜、瓜果等。

3、庭院用药:草坪用药、牧场草原用药、高尔夫球场用药、花木用药等。

4、卫生用药:供喷施用的无溶剂的卫生杀虫剂,缓释型的卫生杀虫剂、防治白蚁用药、灭蟑螂药、杀鼠剂、灭软体动物制剂等。

5、动物保健用药(包括:鱼塘用药)

6、水果蔬菜保鲜用药

7、粮食储存防霉防蛀用药

8、海轮船体外壳用药

9、应用于特殊对象的药肥结合型的新品等

(十一)以发展水为基质(water base)的农药新剂型为重点,加强农药新剂型的研究与开发(见第四部分)

三、坚持科技创新、迎接国际竞争

大量采用现代高新技术、产品管理的国际化和科研生产的集约化是当今全球农药行业最显著的三大特点。我们应该充分认识到这一趋势,采取措施,加速农药新品的研究开发和应用推广。

(一)以多学科、信息化为标难,世界农药正迈入知识经济时代,除前已述及的生物技术外,主要还有:

1、计算机的应用已渗透到农药研究、开发、生产的各个领域。

2、建立一系列化合物构效关系的数字化模型、生物模块(生物合理设计)已开始涉足农药研制领域。

3、现代化的合成技术:组合化学、模拟遗传工程的高精度的定向合成等。

4、手性化的研究,与农药新品的开发相辅相成,正推动着超高效农药的研究开发。

5、一系列高纯度的提纯技术,如:超临界流体技术,渗透气化技术,反渗透膜分离技术,纳滤技术等。

6、以超微技术、微囊技术和界面物理及界面化学方面的一系列高新技术成果武装的农药新剂型技术。

(二)农药产品管理的国际化。

1、全球已初步形成农药管理若干区域,主要有:

(1)欧盟,1993 年起实行统一的“登记指南”,99 年已扩展到 19 个国家;

(2)北美(美国、加拿大、墨西哥),通过“北美自由贸易协定”(NAFTA)合作管理;

(3)南美洲,一体化原则已在 Mercosur 和安第斯公约中公布;

(4)中东、东南亚、南亚等地区正在酝酿之中。

2、加速对高毒农药的限制和淘汰

(1)99 年通过的 61 国鹿特丹条约,99 年下半年起我国已开始执行。

(2)POPS 公约正在酝酿之中。

(3)96 年美国发布的《食品质量保证条例》(FQPA)对其它国家的波及越来越大。

3、有关农药制剂方面

93 年起美国及西方工业发达国家相继颁布条款,用甲苯、二甲苯作溶剂的农药乳油不再登记,99 年起,已波及到发展中国家。

4、有关知识产权方面

(1)我国即将开始执行国际知识产权的最低标准,即 WTO 制订的“Trips”协定,涉及农药的部分是

专利、商标、文本。

(2) 1993 年发布的中华人民共和国《专利法》和即将通过的新的专利法。

(3) 1993 年 1 月 1 日起执行的中华人民共和国《农业化学物质产品行政保护条例》

(三) 面临国际大农药公司的合并高潮, 呼吁国内农药行业强强联合, 加速农药产品的结构调整, 迎接国际竞争。

四、对环境友好的农药新剂型

(一) 农药制剂是指某种或某几种农药的符合一定规格的加工形态, 农药剂型是具有相同或类似物理化学特性的同类制剂的总称。

至 98 年底, 我国生产农药原药品种达 195 种, 制剂产量约 100 万吨, 登记的制剂达 2000 个。尽管原药品种与制剂比达到 1:10, 但制剂的结构多数为传统剂型的重复。就总体而言, 乳油、粉剂(含可湿粉、粒剂)等传统剂型占 72.3% (其中乳油占 46.7%), 就 1076 种杀虫剂制剂而言, 传统制剂型占 82.3% (其中乳油占 72.4%)。

同期, 国际大农药公司的制剂水平, 一般均已达到平均每 1 种农药的剂型 5-10 种, 每个农药的制剂品种达到 50-100 个。

例 9: 1998 年, 拜耳公司的杀菌剂戊唑醇仅就其商品化的剂型而言, 达 9 种 (EC、EW、WP、WG、FS、DS、WS、ES、SC), 同时还与噁唑菊酯、三唑酮、多菌灵、苯氟磺胺、甲苯氟磺胺、苯锈啉、咪鲜安、丙环唑、十三吗啉、咪唑啉、吡虫啉、抑霉唑、双胍辛乙酸盐、福美双、咯菌腈、克菌丹、氟氰菊酯、杀铃脲、噻菌环胺、苯醚甲环唑等多种农药的复配制剂, 制剂品种近 100 种。

例 10: 1998 年, AgrEvo 的杀虫剂溴氰菊酯, 其商品化的剂型达 10 种 (PO、SL、EC、WP、UL、SC、GR、DP、HN、EG), 同时还与噁唑酮、乐果、庚烯磷、硫磺、三唑磷、硫丹、抗蚜威、甲基毒死蜱、乙基毒死蜱、丙溴磷、S-生物烯丙菊酯等多种农药的复配制剂, 制剂品种同样近百种。

80 年代以来, 国际农药加工制剂领域处于农药剂型的新老交替阶段。国际农药大公司, 一方面, 继续向发展中国家销售习惯使用的老剂型, 另一方面, 面临本土市场的压力, 加速研究农药新剂型, 一批对环境安全的农药新剂型迅速开发投产。其基本研究开发方向是: 水基化、超微化、无粉尘和控制释放。这方面的研究开发对我国来说显得尤为迫切, 原因

在于:

一是我国农药制剂的创新长期滞后。据测算, 农田施药后有 1/3 农药流失 (价值 40 亿人民币/年), 造成严重的二次污染。

二是年产农药乳油近 50 万吨, 每年耗用甲苯、二甲苯等有机溶剂高达 20 万吨, 价值人民币 8 亿元。伴随农药洒向土地、地上, 增加了农作物中有毒物质的残留; 地面, 污染了江湖江海; 地下, 溶解了土壤中的有机物、污染地下水源, 加速了土表沙漠化。同时混入大量有机溶剂后, 使农药变成了易燃易爆危险品, 给包装、运输、储存、使用带来了一系列的麻烦。

三是农药加工“原药新产品、剂型老面孔”的格局已严重影响了超高效农药新品的推广应用。由于分散、渗透、超微、缓释等诸多制剂技术不配套, 甚至使部分新投产的超高效农药产生药害。

四是不少企业制剂中粉尘污染严重, 超高效除草剂粉尘已波及周围农田和住宅。

五是制剂技术的落后, 已影响了农药和相关农产品的出口。

由此可见, 农药新剂型的研究开发已成为我国农药当前迫切需要技术创新的重要领域。

(二) 农药新剂型开发的技术思路

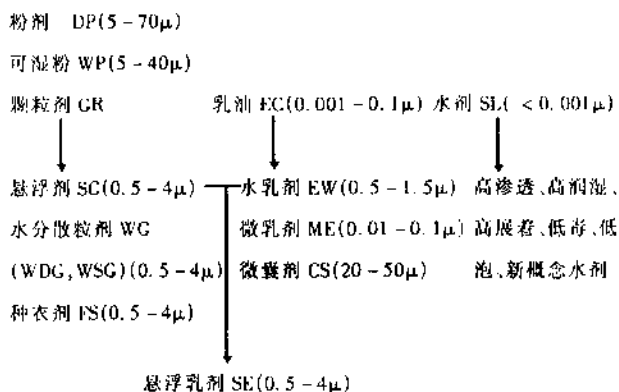
1、传统剂型加工制剂的主要思路

(1) 配成水溶液——水剂

(2) 用有机溶剂(二甲苯)溶解——乳油

(3) 机械加工成粉末——粉剂、可湿粉、粒剂等

2、改造老剂型、开发新剂型的总体思路



3、某个具体原药品种剂型开发的技术路线 (见图 1)

(三) 典型的农药新剂型简介

1、水乳剂 - EW