



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102246756 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 23

(21) 申请号 201110130464. 0

(22) 申请日 2011. 05. 19

(71) 申请人 江西立丰生物科技有限公司

地址 330029 江西省景德镇市高新开发区火炬大街 31 号

(72) 发明人 周荣飞 安顺永

(74) 专利代理机构 江西省专利事务所 36100

代理人 李卫东

(51) Int. Cl.

A01N 43/12(2006. 01)

A01N 25/14(2006. 01)

A01P 21/00(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种赤霉素 GA₃ 纯化及其水溶性粉剂的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种高纯度赤霉素 GA₃ 纯化及其水溶性粉剂制备其水溶性粉剂工艺的方法。本发明提出了控制赤霉素 GA₃ 纯度和颗粒大小及采用复配方法制备水溶性粉剂。以四氢呋喃 / 乙酸乙酯 / 水混合溶剂进行赤霉素 GA₃ 粗品重结晶, 工艺合理、操作简便, 一次操作产品纯度可达 98. 5% 以上, 收率 90% 以上; 采用复配工艺, 通过控制晶体颗粒大小, 采用酸性缓冲试剂、分散剂和表面活性剂等辅料, 实现赤霉素 GA₃ 能水相中快速溶解形成稳定分散相, 使赤霉素 GA₃ 更容易储存、运输, 使用时更为方便、且提高了药效和利用率。

1. 一种赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂的制备方法,其特征是首先将赤霉素 GA₃ 粗品纯化并形成细小晶粒,然后将赤霉素 GA₃ 粉末与各种辅料复配形成能直接溶于水形成稳定分散相,包括以下步骤:

1) 赤霉素 GA₃ 晶粒制备:a) 以四氢呋喃和乙酸乙酯以及水为混合溶剂,将赤霉素结晶粉粗品投入溶剂中,每升溶剂投入 50~100 g 赤霉素粗品,升温至 35~40 °C,搅拌至固体溶解完全;b) 再加入质量百分比 0.1~0.2 % 活性炭,在 35~40 °C 下保温搅拌 30 分钟,冷却至室温抽滤,以脱除色素等杂质;c) 上一步骤得到的溶液,在伴有搅拌条件下减压浓缩析出晶体,将溶液加热,体系压力控制在 100~1000 pa,夹套温度控制在 60~70 °C,降温速率为 5~40 °C / 小时,搅拌速率为 50~500 转 / 分钟,浓缩至母液体积的 5~10 %,析出赤霉素 GA₃ 结晶,粉末纯度为 98~99.5 %,晶体大小为 200~500 目;

2) 赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂的制备:将纯化后的赤霉素 GA₃ 细小晶粒与分散剂硅酸钠或碳酸钙、pH 值调节助溶剂磷酸二氢钠、表面活性剂度米芬(十二烷基二甲基-2-苯氧基-乙基溴化铵)或洁尔灭(十二烷基二甲基苄基氯化铵)或新洁尔灭(十二烷基二甲基苄基溴化铵)、保湿剂白糖或葡萄糖粉和抗氧化剂维生素 C 机械混合搅拌均匀,干燥,得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。

2. 根据权利要求 1 所述的赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂制备方法,其特征是四氢呋喃、乙酸乙酯、水混合溶剂各组份质量比为:1:2:1。

3. 根据权利要求 1 所述的赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂制备方法,其特征是在重结晶过程控制搅拌速度和降温速率,搅拌速率为 50~300 转 / 分钟,降温速率为 10~20 °C / 小时。

4. 根据权利要求 1 所述的赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂制备方法,其特征是粉剂中 GA₃ 细晶粒、分散剂、pH 值调节助溶剂、表面活性剂、保湿剂和抗氧化剂质量比为 30:15:40:8:5:2。

一种赤霉素 GA₃ 纯化及其水溶性粉剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种植物生长调节剂赤霉素 GA₃ 的纯化及复配形成赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂的方法。

背景技术

[0002] 赤霉素是一种广谱植物生长调节剂,为五大植物激素之一。主要用于促进瓜果植物的座果或无核果实的形成,促进叶菜类蔬菜植物的营养体的生长,打破植物种子的休眠,促进种子发育,延缓水果的衰老,起到保鲜作用,用于杂交水稻制种时,可调节花期,促进制种父母本的抽穗,增加有效穗数和粒数,明显提高结实率。从生理效应和应用效果来看,赤霉素作为植物生长调节剂,是其中的 GA₃ 产生明显的作用,而 GA₁ 的存在,则降低了 GA₃ 的纯度,从而影响了 GA₃ 的植物生长调节作用。GA₃ 和 GA₁ 是同时存在于赤霉素中的一对极性相似的物质,在发酵过程中,由于自溶产物的增加,pH 的变化,菌株的差异而导致 GA₁ 的产生,传统的分离方法都无法使 GA₁ 与 GA₃ 有效分离。赤霉素纯品为白色结晶粉末,能溶于甲醇、乙醇、丙酮、乙酯等,难溶于煤油、氯仿、醚、苯、水等。干燥状态及酸性条件下较稳定,遇碱易分解。曾有人以乙醇、甲醇、丙酮和酯等为溶剂,对赤霉素 GA₃ 进行重结晶,去除其中的 GA₁,但效果都不明显,一次操作收率低,纯度差。专利 CN89104019.6 公开了采用丁酯等为溶剂对酸化的固体培养基中直接提取赤霉素。专利 CN90102217.9 公开了以大孔树脂吸附固体培养基中的赤霉素,再采用 50~90% (为质量百分比,下同) 丙酮水溶液或 60~95% 乙醇水溶液作为溶剂提纯大孔树脂吸附的赤霉素 GA₃。专利 CN91100074.7 公开了采用有机磷或胺萃取剂和磺化煤油组成的有机相萃取赤霉素,用碳酸氢钠水溶液反萃提纯赤霉素 GA₃。专利 US4814470A 采用乙醚和丙酮作为溶剂,而在专利 CN2005100496180 公开了沸腾的 50% 丙酮水溶液为溶剂进行重结晶。

[0003] 同时,GA₃ 结构含有四个环,一个内酯环,八个手性碳,二个羟基,二个双键和一个羧基,由于官能团的特殊排列方式以及几个易变化部位的相互牵制,使得它在很温和的条件下就有发生重排或异构化的可能,尤其水溶液为中性或碱性条件。虽然其结晶在常温避光条件下是稳定的,便于运输,且保质期较长,但使用时需先用少量酒精或白酒将其溶解,再按所需浓度兑水稀释,而加水不当又容易再结晶,从而影响药效,给实际应用带来不便。一些复配工艺可以一定程度上提高赤霉素的稳定性和溶解能力。专利 CN99109696.7 公开了一种将醇溶性赤霉素和多效唑复配的工艺,能有效提高作物对赤霉素的吸收效果。专利 CN90106601.X 公开了醇溶性赤霉素与硼酸和尿素等复配工艺,降低了赤霉素用量且还具有一定增产作用。专利 CN201010202024 公开了赤霉素与润湿渗透剂、分散剂、崩解剂、粘合剂、填料和泡腾剂等进行造粒或压片,形成可在水相中稳定分散的赤霉素复配产品。目前还很少水溶性赤霉素产品制备的报道。在 CN2010020224 专利中需要造粒和压片等步骤,增加了制备成本,且产品尺寸增加降低了溶解速率,颗粒及片剂溶解的首要推动力是泡腾剂水解形成的分散作用。本发明提供了一种制备水溶性赤霉素 GA₃ 粉剂的方法,该赤霉素 GA₃ 粉剂复配配方中包括 GA₃ 细晶粒、分散剂、pH 值调节助溶剂、表面活性剂、保湿剂和抗氧化

剂,复配过程仅将各原料简单机械混合即可,不需要造粒和压片等繁琐过程,操作简单,降低制备成本。本发明制备的GA₃复配产品细度均匀、流动性好、在水中溶解迅速、有效成分以分子状态均匀地分散于水中,能充分发挥药效。本发明制备的GA₃复配产品能直接溶于水,用户使用简单便利,且使用的pH值调节助溶剂能保证GA₃在较大的稀释倍数的水溶液中仍能保持稳定的物质结构,利于作物吸收。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种有效地提纯赤霉素GA₃,并将其复配形成水溶性粉剂的方法。赤霉素GA₃微溶于水,水中的溶解度仅为5 g/L,同时,其溶解速率与晶体纯度和颗粒大小有明显关系。本发明通过控制赤霉素GA₃晶体纯度与大小以及采用复配工艺大大提高了赤霉素GA₃在水中的溶解速率和溶解能力,并提高了药剂的稳定性。本发明提出了整体研究方案以改进GA₃的水溶性,首先通过新颖的复合溶剂提纯工艺将GA₃粗品一次提纯至98%以上,通过引入搅拌过程和程序降温过程,获得高纯度细小GA₃晶粒,高纯细小晶粒有利于晶体溶解;然后通过复配工艺进一步提高晶体水溶性,复配配方中包括采用酸性pH值调节助溶剂磷酸二氢钠用于维持稀释液为弱酸性,酸性条件促进GA₃晶体溶解,采用十二烷基二甲基苄基氯化铵等表面活性剂,利用亲油基团对GA₃晶体的溶解作用促进晶体溶解,且有利于悬浮液的稳定,采用硅酸钠等分散剂减少晶体受压等作用结块,有助于晶体在水中溶解。

[0005] 具体地,(1)采用四氢呋喃/乙酸乙酯/水混合溶剂将赤霉素粗品重结晶提纯,结晶时控制搅拌速度和料液的降温速度,一次操作产品纯度可达98.5%以上,GA₃收率达90%以上,原粉细度200目筛通过率在98%以上。四氢呋喃的加入使得三元溶剂的共沸点下降,降低重结晶过程能耗,且晶体更容易析出。与传统GA₃重结晶工艺相比,本发明专利添加了搅拌和程序降温控制的操作,对形成晶体大小有很好的控制作用,细小均匀且纯度高的GA₃晶体有利于在水中分散且提高溶解速度。

[0006] (2)以纯化的GA₃晶体为原料,将分散剂、pH值调节助溶剂、表面活性剂、保湿剂和抗氧化剂与其复配,通过简单机械混合即可得赤霉素GA₃水溶性粉剂。粉剂中GA₃的颗粒小于200目,纯度大于98%,含量为1~40%;分散剂可选用硅酸钠或碳酸钙,硅酸钠为优选,含量为10~30%,分散剂加入后可以避免GA₃晶粒在受潮和压实过程中结块而影响溶解,同时在溶解过程中分散剂的溶解加快GA₃晶粒的溶解;pH值调节助溶剂选用磷酸二氢钠,含量为30~60%,将粉剂投入水中后,磷酸二氢钠水溶液呈弱酸性(pH值在6左右),促进且增加了赤霉素GA₃在水中的溶解能力,且弱酸环境使得赤霉素GA₃在水溶液中能更稳定存在,提高了GA₃的药效。表面活性剂选用度米芬(十二烷基二甲基-2-苯氧基-乙基溴化铵)或洁尔灭(十二烷基二甲基苄基氯化铵)或新洁尔灭(十二烷基二甲基苄基溴化铵),含量为5~15%,由于这些季铵盐具有广谱、高效杀菌作用,同赤霉素GA₃一起使用时能够提高GA₃的药理活性,降低用量,同时表面活性剂的亲油基团对GA₃具有更好的溶解能力,从而促进了GA₃的溶解;保湿剂选用白糖或葡萄糖粉,含量为4~10%,组分安全可靠,价格较低易获取,多羟基化合物具有较好的保湿功能,加快复配粉剂在水中的润湿速度;抗氧化剂选用维生素C,含量为1~5%。该粉剂组成成分均对人体和其他动植物无明显毒副作用,添加食品级的辅料,可用于生产啤酒的麦芽生长等食品行业。该粉剂经测定各项指标均符合要求。

[0007] 本研究采用赤霉素结晶粉粗品作为原料进行提纯制备赤霉素GA₃纯品,其制备按

如下步骤：

1) 以四氢呋喃、乙酸乙酯、水作为溶剂原料，配制母液，并搅拌 10 分钟使各组分混合均匀，各组份质量比为：

四氢呋喃 / 乙酸乙酯 / 水 = 1 : 2 : 1。

[0008] 2) 投入赤霉素结晶粉粗品，每升溶剂投入 50~100 g 赤霉素粗品，升温至 35~40 °C，溶解至完全。

[0009] 3) 加入 0.1~0.2 % 活性炭，35~40 °C 搅拌半小时，抽滤。

[0010] 4) 在上一步骤结果的溶液，在伴有搅拌条件下减压浓缩析出晶体，将溶液加热，体系压力控制在 100~1000 pa，夹套温度控制在 60~70 °C，降温速率为 5~40 °C / 小时，搅拌速率为 50~500 转 / 分钟，浓缩至母液体积的 5~10 %，析出赤霉素 GA₃ 结晶，粉末纯度为 98~99.5 %，晶体大小为 200~500 目。

[0011] 本发明将赤霉素 GA₃ 晶粒、分散剂、pH 值调节助溶剂、表面活性剂、保湿剂和抗氧化剂复配，制成水溶性粉剂，其制备按如下步骤：

1) 依次将提纯后的赤霉素 GA₃ 与分散剂硅酸钠或碳酸钙、pH 值调节助溶剂磷酸二氢钠、表面活性剂度米芬（十二烷基二甲基-2-苯氧基-乙基溴化铵）或洁尔灭（十二烷基二甲基苄基氯化铵）或新洁尔灭（十二烷基二甲基苄基溴化铵）、保湿剂白糖或葡萄糖粉和抗氧化剂维生素 C 机械混合搅拌均匀。

[0012] 2) 混合物干燥、装袋，得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂产品。

[0013] 本发明方法一次重结晶纯化出的赤霉素 GA₃ 纯度在 98.5 % 以上，收率 90 % 以上，细度为 200~500 目；溶液色泽（甲醇溶液）为澄清、无色。本发明方法制备的水溶性粉溶于水后获得储存容易，运输、使用方便，安全性高，不含有机溶剂，不会因有机溶剂对环境造成污染，符合当前绿色化学的要求。

具体实施例

[0014] 为了进一步描述本发明，下面给出了几个具体实施案例，但专利权利不局限于这些例子。

[0015] 实施例 1

10 L 反应釜中依次加入水 2 Kg、四氢呋喃 2 Kg 和乙酸乙酯 4 Kg，搅拌十分钟，使各组分混合均匀，投入结晶粉粗品 500 g，粗品纯度（GA₃ 含量）为 78 %，升温到 35~40 °C 溶解至完全，加入活性炭 0.5 g，保温搅拌 30 分钟，抽滤，在过滤的溶液中，控制料液温度 20~28 °C，体系压力 200 pa，夹套温度控制在 65 °C，降温速率为 8 °C / 小时，搅拌速率为 200 转 / 分钟，浓缩至母液体积的 5 %，析出赤霉素 GA₃ 结晶，经分离、干燥得赤霉素 GA₃ 原粉 382 g，粉末纯度为 99 %，晶体大小透过 300 目筛子率达到 98 %。

[0016] 实施例 2

混合机中依次加入提纯后的赤霉素 GA₃ 原粉 30 g、硅酸钠 15 g、磷酸二氢钠 40 g、度米芬 8 g、白糖 5 g 和维生素 C 2 g，搅拌 30 min，使各组分混合均匀，所得混合物 50 °C 下干燥，装袋，得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。经检测，悬浮率在 97 % 以上、润湿时间小于 30 s，符合水溶性粉剂的质量标准。

[0017] 实施例 3

混合机中依次加入提纯后的赤霉素 GA₃ 原粉 20 g、硅酸钠 20 g、磷酸二氢钠 45 g、度米芬 8 g、白糖 5 g 和维生素 C 2 g, 搅拌 30 min, 使各组分混合均匀, 所得混合物 50 °C 下干燥, 装袋, 得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。经检测, 悬浮率在 98 % 以上、润湿时间小于 30 s, 符合水溶性粉剂的质量标准。

[0018] 实施例 4

混合机中依次加入提纯后的赤霉素 GA₃ 原粉 10 g、硅酸钠 20 g、磷酸二氢钠 45 g、度米芬 13 g、白糖 10 g、维生素 C 2 g, 搅拌 30 min, 使各组分混合均匀, 所得混合物 50 °C 下干燥, 装袋, 得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。经检测, 悬浮率在 98.5 % 以上、润湿时间小于 20 s, 符合水溶性粉剂的质量标准。

[0019] 实施例 5

混合机中依次加入提纯后的赤霉素 GA₃ 原粉 4 g、硅酸钠 20 g、磷酸二氢钠 47 g、度米芬 13 g、白糖 14 g 和维生素 C 2 g, 搅拌 30 min, 使各组分混合均匀, 所得混合物 50 °C 下干燥, 装袋, 得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。经检测, 悬浮率在 99 % 以上、润湿时间小于 20 s, 符合水溶性粉剂的质量标准。

[0020] 实施例 6

混合机中依次加入赤霉素 GA₃ 原粉 30 g、硅酸钠 15 g、磷酸二氢钠 40 g、洁尔灭 8 g、白糖 5 g 和维生素 C 2 g, 搅拌 30 min, 使各组分混合均匀, 所得混合物 50 °C 下干燥, 装袋, 得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。经检测, 悬浮率在 97.5 % 以上、润湿时间小于 30 s, 符合水溶性粉剂的质量标准。

[0021] 实施例 7

混合机中依次加入赤霉素 GA₃ 原粉 30 g、硅酸钠 15 g、磷酸二氢钠 40 g、新洁尔灭 8 g、白糖 5 g 和维生素 C 2 g, 搅拌 30 min, 使各组分混合均匀, 所得混合物 50 °C 下干燥, 装袋, 得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。经检测, 悬浮率在 98 % 以上、润湿时间小于 30 s, 符合水溶性粉剂的质量标准。

[0022] 实施例 8

混合机中依次加入提纯后的混合机中依次加入赤霉素 GA₃ 原粉 30 g、硅酸钠 15 g、磷酸二氢钠 40 g、洁尔灭 8 g、葡萄糖 5 g 和维生素 C 2 g, 搅拌 30 min, 使各组分混合均匀, 所得混合物 50 °C 下干燥, 装袋, 得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。经检测, 悬浮率在 97.5 % 以上、润湿时间小于 25 s, 符合水溶性粉剂的质量标准。

[0023] 实施例 9

混合机中依次加入提纯后的赤霉素 GA₃ 原粉 30 g、碳酸钙 15 g、磷酸二氢钠 40 g、洁尔灭 8 g、白糖 5 g 和维生素 C 2 g, 搅拌 30 min, 使各组分混合均匀, 所得混合物 50 °C 下干燥, 装袋, 得赤霉素 GA₃ 水溶性粉剂。经检测, 悬浮率在 96 % 以上、润湿时间小于 40 s, 符合水溶性粉剂剂的质量标准。