

農藥理化性資料之意義及其在生物性農藥商品化過程之重要性

何明勳*、林振文、黃郁容、蘇俞丞

行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所農藥化學組

*通訊作者。Email：homhpcd@tactri.gov.tw

摘要

農藥理化性資料包括產品鑑別資料、理化性質及品管資料三部分，為任何農藥產品上市前，必備之基本資料。產品鑑別資料包括：1.有效成分及不純物之識別(分子結構、分子量範圍、異構物或鹽基、天然素材基源、微生物種類及品系以及其代謝物或指標成分等)。2.產製程序及配方等其他成分組成。理化性質則包括：物理狀態、顏色、氣味、酸鹼度、熔點或沸點、密度(含比重或容積密度)、蒸氣壓、溶解度、分配係數、解離常數、黏性、安定性、燃燒性、溶混性、爆炸性、腐蝕性、貯存安定性等，是產品運輸及倉貯過程，危害辨識及風險與環境影響評估之依據。品管資料包括：依據產品特性及製程擬定之品質管理計畫、應檢測項目及其方法、允收標準以及品管批次報告，是確保產品品質符合規格之關鍵。生物農藥除微生物製劑外，尚有天然素材及生化製劑兩類，均屬較安全及環境友善之製劑，由於基質複雜、有效成分不易界定、品管不易及欠缺適當製劑等因素，常導致產品無法正確識別及藥效無法發揮，品質規格亦無從界定，造成此類產品商品化之障礙及主管單位管理上之困擾，藉由「天然植物保護資材商品化及有效運用」計畫平台，整合各研發單位之潛力產品，克服法規管理障礙，依循 GLP (good laboratory practice) 規範，完成符合登記需求之理化性試驗報告，必要時亦進行製程及配方之微調，以確立產品之品質規格，有效加速此類環境友善產品之商品化應用，讓農民有更多較安全植物保護產品的使用選擇，亦可減少化學農藥的使用。

前言

二次世界大戰後，有機化學農藥的蓬勃發展，帶來農業大量增產及人口快速的增加，但也因過度及不當的使用，引發環境生態浩劫的疑慮，近年來，食安、農安及環安議題，更為大眾所重視，有機或環境友善農法的興起，正符合現代人重視安全的潮流，對於農業生產不可或缺的植物保護資材之研發，國內學研單位，亦投入龐大的經費與人力，力求反璞歸真，於接近天然的微生物製劑、天然素材及生化農藥中尋找解決方案，此類生物農藥，具有較安全及易降解等環境友善之特性，但除生化農藥外，因其基源複雜，欠缺明確的有效成分或指標成分鑑定，導致其安全性認知多流於依經驗及憑感覺的階段，亦因缺少適當的配方製劑及未能有效品管(因有效成分及劑型特性不明)，導致田間使用效果時好時壞，再現性不佳，此一現象，凸顯了產品研發路徑中，仍缺少重要的里程碑，將不利於此類安全植物保護資材產業之發展。依我國及歐美先進國家之農藥相關管理制度，凡用於植物保護用途之資材，均應經鑑別及安全評估，確認其安全性並完成登記程序，方可產製及上市販賣，有鑑於國內業者，多屬微型企業，並無研發能力，不易達到法規管理之技術需求，而無法跨越登記門檻，合法上市，本「天然植物保護資材商品化及有效運用」計畫，即在於建構一溝通平台，以整合跨域資源，協助補強學研單位研發產品之技術缺口，使能加速商品化及有效應用。本文旨在分享此一研發過程中理化性試驗研究之角色及內容。

理化資料在生物性農藥商品化過程之重要性

農藥理化性資料包括產品鑑別資料、理化性質及品管資料三部分，為任何農藥產品上市前，必備之基本資料。因此針對生物農藥也是必備的項目。針對生物農藥中的天然素材產品，因天然物的成分複雜，首先需透過有效或指標成分確立，才能更進一步進行產品貯存安定性及產品品質管制資料的建立，因此針對天然素材產品理化性項目第一步就是確認有效或指標成分，再來就是產品的劑型種類判定，依據指標成分理化特性(水溶解性等)、製程方法與田間使用方法，才能依據農藥標準規格準則第二條附表一「農藥劑型種類、代碼及定義中英文對照表」，像是產品若是為「使用前加水稀釋調配，有效成分溶解形成水溶液之外觀澄清或為混濁液狀製劑」依照定義則為「溶液 (SL, Soluble concentrate)」。從劑型定義中，就可明確了解產品使用方法—使用前加水稀釋、產品理化特性—有效成分溶解形成水溶液，因此可以明確定義其劑型。再來，就是針對指標成分分析方法的建立，像是天然來源的產品，須找出適合、穩定及可靠的方法，建立起指標成分的分析方法，並完成分析方法確效試驗確認。後續就是依據產品的理化性質如液體或固體進行理化性質試驗項目的測試，如：物理狀態、顏色、氣味、酸鹼度...等。經產品鑑別方能確認安全性及有效性評估之對象與範圍，而理化性質可供危害辨識之依據，作為運輸及倉儲過程，包裝及標示警語及敬告標誌之依據，而生物性農藥，為一般認為安全性高之產品，然而，如無明確之理化性資料，將使其高安全性淪為口說無憑，難以取信大眾，更難登全球性舞台。

農藥理化性資料之意義

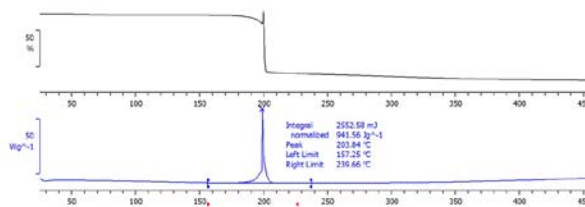
本文針對生物性農藥較重要之理化性質，包括酸鹼度、密度、黏性、顏色、物理狀態、氣味、燃燒性、爆炸性、貯存安定性與腐蝕性等，簡要說明其意涵及測試方法。理化性質常有多種測試方法，必須要了解各種方法之原理與特性，並注意到特定試驗方法的限制與適用範圍，才能確保試驗結果的有效性與結論的正確性，這亦是農藥理化及毒理試驗準則規定要參照 OECD 或主管機關公告的試驗指引之目的。

- (1) 酸鹼度直接影響農藥有效成分的安定性，亦與刺激性、腐蝕性及環境之衝擊有關。OECD 122 描述了電學法測定 pH 值的步驟，包括測定未稀釋的水溶液或分散液、1%(w/v)的稀釋溶液或分散液(CIPAC MT 75.3)、或是稀釋至使用濃度之化學品的 pH 值。
- (2) 密度做為農藥初步辨識的參考，亦用於計算表面張力與黏度，以及成品農藥的重量體積百分比換算。CIPAC MT 186 為固體之「積密度」(bulk density)可以用來換算充填體積與重量。農藥的密度測定一般較常見是採比重瓶法(pycnometer)，因為液體或固體狀試樣均適用。比重計法(Hydrometer)則是利用浮力，僅能用於液體試樣，較少見的方法如：靜液壓天平法(Hydrostatic balance)、浸體法(Immersed body method)、氣體比重法(Air comparison pycnometer)、振盪密度計法(Oscillating densitometer)等。
- (3) 黏度影響農藥土壤滲入速率，亦影響容器內農藥的倒出性，也是農藥品質控管之要項。黏度測量主要是分成三種測量原理，(1)重力下通過毛細管的流動 (毛細管黏度計或流動杯)。(2)流體在黏度套件管壁與轉子之間的剪切 (旋轉黏度計)。(3)動態黏度可以在垂直或傾斜的液體填充的圓柱形管中利用球體的移動來測量 (Hoppler 滾珠黏度計、拉伸球黏度計)，使用 Hoppler 滾珠黏度計必須知道密度以計算動態黏度。較常用的方法是旋轉黏度計法 (CIPAC MT 192)，牛頓流體及非牛頓流體都適用，OECD 114 在 20°C 及 40°C 下測定，各以 2 個轉速測定黏度。
- (4) 物理狀態、顏色、氣味、混合性、燃燒性、爆炸性、腐蝕性及貯存安定性之試驗規範，可參照美國環保署 (US EPA) OPPTS 830 系列之試驗規範。顏色、物理狀態及氣味可為農藥於製造、加工及貯存過程中是否發生變質之簡易判斷，當意外或洩漏等緊急事件發生時，供緊急處理之農藥初步判定參考。
- (5) 貯存安定性用於評估農藥於倉儲期間是否會因時間與溫度造成品質之改變，亦作為訂定有效期限之基礎資料。其測試目的是為求產品於其包裝材料中可保留有效成分的百分比。貯存安定性提供隨著時間，產品成分的變化或維持，如果分解產生其他新物質，則必須考慮形成新物質的毒性或特性。依 OPPTS 830.6317 所述，貯存期間之試驗物必須貯存在販售時的包裝材料或材質裏，貯存期結束時應檢查產品的物理變化，例如：分層或結塊聚集，室溫貯存測試期最少 1 年，剛開始時和每 3 個月測定一次，如果貯存測試期超過 1 年，可以在 1 年後每 6 個月再測定。貯存安定期可採最後 2 個檢測時間點來外插推估產品儲架壽命，例如貯存測試期 1 年，則以第 9 個月與第 12 個月兩個分析結果進行外插推估，並視分析之準確性往後推估 6 個月~12 個月。而貯存安定性之試驗物貯存環境有 3 種選擇，一是置於 20°C 或 25°C，當試驗物包裝具通透性時需要控制相對溼度在 50% RH。第二種是採未來預期的倉儲條件。第三種是採溫度加速條件(40°C~54°C)或極度低溫(-20°C~0°C)。除了定期測定有效成分含量及不純物的變化，貯存期間每個間隔都應檢查試驗物和容器的物理變化，測試容器在每個間隔抽樣前和抽樣後，都應稱重以監

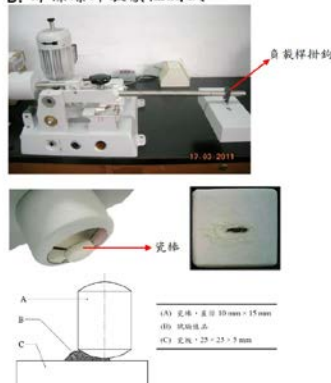
測貯存期間之重量變化。依 OPPTS 830. 6320，包裝容器之腐蝕性可併同上述之貯存安定性一起進行，貯存期間每個間隔都要檢查容器的腐蝕，有可見之腐蝕發生時，還須有容器重量變化之數據來量化包材腐蝕性。

- (6) 燃燒性測試之目的在評估農藥於製造、加工、貯存、運輸或使用過程是否會因高溫或接觸火花而發生火災，為危害評估的重要指標。OPPTS 830. 6315 列出 4 種液體閃火點之測試方法，包括阿貝氏閉杯式法(Abel Methods)、特氏閉杯式法(Tag Closed Tester)、潘-馬氏閉杯式法(Pensky-Martens Closed Tester)、Setaflash 閉杯式快速閃火點測定(Setaflash Closed Tester)。較常用的方法如 CIPAC MT 12.3 的潘-馬氏閉杯式法，適用於閃火點在 49 °C 以上具固體懸浮之液體(如農藥水懸劑 Suspension concentrate)。很多乳劑(Emulsifiable concentrate)之閃火點低於 50 °C，則較適合採用 CIPAC MT 12.2 特氏閉杯式法。固體之燃燒性可參考 EEC A.10.的延燒性測試方法進行粉末、顆粒狀農藥的燃燒性評估。
- (7) 爆炸性測試目的在評估農藥於製造、加工、貯存、運輸或使用過程，是否會產生爆炸危險，為化學品安全危害評估之重要項目。OPPTS 830.6316 包含熱效應和衝擊效應的測試，以「示差熱分析儀(Differential thermal analysis, DTA)」或「示差掃描熱卡分析儀(Differential Scanning Calorimeter, DSC)」進行熱流分析，基本上適用於所有固體和液體物質。如下圖 A 的 DSC 測試物是硝酸纖維素膜(nitrocellulose filter membrane)，此物質做為 DSC 設備功能驗證用，藍色為 DSC 曲線，在 203.84°C 有一個往上的放熱尖峰(941.56 J/g)，屬於劇烈放熱。藍色 DSC 曲線上方為熱重曲線(黑色)，差不多在 DSC 放熱尖峰溫度有一跳動，重量增加後馬上變輕，這是爆炸現象的另一個佐證。圖 B 與 C 則是測試「摩擦效應」與「撞擊效應」之設備。

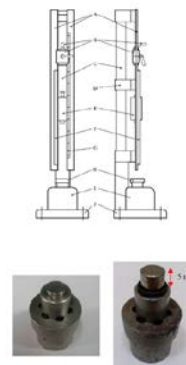
A. 爆炸性評估：同步示差掃描熱重熱流分析



B. 摩擦爆炸敏感性測試



C. 撞擊爆炸敏感性測試



圖一、GLP 理化試驗-爆炸性評估

透過平台計畫研發單位與藥毒所共同努力合作

本平台除了透過每年的平台溝通會議，讓研發人員與本所同仁在理化、毒理及田間試驗等項目進行良好溝通外，也期許各試驗項目的負責人與研發人員維持良好的溝通管道，一同在關鍵缺口處推動產品商品化的前進。在理化性資料項目部分，最重要的就是產品本身的識別資料—包括產品含量、劑型，進一步就是產品如何在各批次間維持品質穩定以及產品適合的包裝材料(包材腐蝕性)及產品穩定性與儲架壽命(貯存安定性)，因此依據不同研發人員提供的試驗項目材料與資料，本所分別建立了專門的有效成分或指標成分分析方法。

TK 99-20% SC 此一試驗材料，是一種具阻隔刺吸式小型昆蟲為害作用的產品，本產品初期盤點，主要之理化性缺口有二，一為有效成分鑑別上，需使用礦物成分之分析方法，不同於一般化學農藥慣用之層析法，為建立有效成分鑑別及含量分析之方法，以供規格檢驗及上市後管理抽測之依據，經由平台計畫中另一參與者，中興大學陳鴻基博士提供：利用熱分析儀檢測不同黏土礦物結晶之脫水特性曲線方法，解決定性及定量檢測特定黏土礦物有效成分之困難，亦使產品技轉業者後之產品管有所依據。另一缺口為產品製劑之分散懸浮性質不良，且安定性不佳，不耐貯存，此因於原開發單位並非農藥製劑工廠，缺少適當加工設備及程序，且對於製劑配方調製之材料選擇及經驗不足，加入本平台計畫後，經由藥毒所之協助，重新調整配方及製程，最終完成符合農藥規格標準及具適當儲架受命之可商品化產品，並逐一遵循 GLP 規範，完成該產品登記所需之理化性試驗報告，結合毒理試驗，完成安全性評估，以及符合田間試驗規範之藥效評估報告，導引出有效之正確使用方法，業者技轉後，可據以辦理登記審查，通過後即可取得農藥許可證，合法上市，大幅縮短自行研發之時間及成本。此一成功案例，可為國內植物保護資材開發過程之典範。

五倍子萃取溶液，亦是第一年加入平台計畫的潛力產品，在經貯存安定性試驗後發現其指標成分沒食子酸含量，會隨著擺放在室溫或是耐熱試驗開始上升約 20%，經過多次研發人員與本所同仁的合作，研發者耐心不斷提供新試驗材料，配合本所同仁逐一排除可能的產生原因及開發新的測試方法，測試過許多不同的影響因子，像是排除產品中溶劑揮發、大膠體顆粒吸附有效成分、化學成分經耐熱轉變成衍生物等，並測試不同種高溫催化或強酸水解反應物等處理等方式，最後終於讓產品趨於穩定，並透過新的指標成分分析方法，完成指標成分分析方法標準文件的建立。透過不同動相比例的調整，建立此一天然萃取物指標成分分析方法。

本平台計畫中陸續有多種費洛蒙產品之開發，費洛蒙產品是生物農藥中，源自天然產物或其類似物，具明確化學結構，但不以殺生為作用機制之生化製劑，其安全性依照 OECD 之評估，直鏈式鱗翅目昆蟲費洛蒙(SCLPs)之用量未達 375g/ha 者，可視為未超過環境背景值，且其直鏈式脂肪族化學結構，經評估可視為安全，但因其特性在極微量下即具有誘引效果，部分蟲種費洛蒙之生產批次產能較小，所以透過專家討論希望能簡化費洛蒙農藥登記理化性試驗資料。藉此，配合國內費洛蒙產品普遍裝載於釋放載具或定置於誘集器中的使用方式，且單位釋放載具費洛蒙成分含量低(0.1~5mg)的情況下，參考美國 40 CFR 152.25 法案規定，費洛蒙或化學結構類似化合物，如標示宣稱使用於誘集器者，免除於 FIFRA 之農藥規定。是以，為加速國內費洛蒙產品的登記，以及因應農民使用需求，簡化費洛蒙產品登

記所需理化性試驗資料要件。性費洛蒙產品免除毒理及殘留試驗外，尚需理化性及田間藥效資料。因目前費洛蒙產品之使用方式多為吸附於載具並定置於裝置中，非直接噴灑接觸作物或環境，考量費洛蒙成分受限於釋放載具，揮發於空間的量不超過自然背景值，推估暴露風險有限的情形下，修正農藥理化性及毒理試驗準則第三條附件一第二項第三款生化製劑定義及其理化性試驗項目，除「物理狀態」、「顏色」等產品感官辨識項目為「必備試驗資料」外，其餘氣味、酸鹼度等 15 項目則為免除項目。

結論

為確保農業生產及農產品安全，合理的登記管理制度，是落實源頭管理的根本，生物農藥為一般認知較安全之資材，透過誠實面對及正規之安全評估程序，確證其安全性，而不淪為只憑感覺的空想，輔以良好之製劑與確實的品管，是促進環境友善資材產業發展的不二法門，在理化性登記資料之製備上，生物農藥之困難度要較傳統化學製劑困難，但在技術上，與國際規範之接軌，我國之管理，並未較國際上之先進國家嚴苛，以天然素材為例，比照 SANCO 11470 文件，在未能明確定義其有效成分之化學結構前，考量歷史安全使用經驗，結合基源品系及製程之界定，可同時兼顧安全及品質管理之依據，本平台計畫在產品理化性之考量上，以國內法規為基準，參考國際管理趨勢及科學原理，跨域及跨機關整合天然植物保護資材之開發，將有利於此類安全性產品之商品化及有效運用，可為主管機關、學研界及業界參採。

參考文獻

1. Collaborative International Pesticide Analytical Council (CIPAC) Handbook, “MT 12 Flash Point,” CIPAC, Hatching Green, Harpenden, Herefordshire, England (1970).
2. Collaborative International Pesticide Analytical Council, Ltd. (CIPAC) (2000), Handbook J “MT 75.3 Determination of pH Values” CIPAC (<http://www.cipac.org>) as amended by erratum <http://www.cipac.org/errata.htm> : Handbook J. CIPAC Publications available from: Marston Book Services Ltd.: (<http://www.marston.co.uk>).
3. Collaborative International Pesticide Analytical Council, Ltd. (CIPAC) (2006), Handbook L “MT 191 Acidity or Alkalinity of Formulations” CIPAC (<http://www.cipac.org>). CIPAC Publications available from: Marston Book Services Ltd.: (<http://www.marston.co.uk>).
4. Collaborative International Pesticide Analytical Council, Ltd. (CIPAC) (2003), Handbook K, “MT 186 Bulk Density” CIPAC, (2003). www.cipac.org , Publications available from: Marston Book Services Ltd.: (<http://www.marston.co.uk>)
5. Collaborative International Pesticide Analytical Council, Ltd. (CIPAC) (2005), Handbook J “MT 192 Viscosity of Liquids by Rotational Viscometry” CIPAC (<http://www.cipac.org>), CIPAC Publications available from: Marston Book Services Ltd.: (<http://www.marston.co.uk>)

6. OECD (2012), Test No. 109: Density of Liquids and Solids, OECD Publishing, Paris.
7. OECD (2012), Test No. 114: Viscosity of Liquids, OECD Publishing, Paris.
8. OECD (2013), Test No. 122: Determination of pH, Acidity and Alkalinity, OECD Publishing, Paris.
9. Official Journal of the European Communities, “A.10. Flammability (Solids),” No L 383 A/76.
10. Official Journal of the European Communities, “A.14. Explosive Properties,” No L 383 A/87.
11. SANCO/11470/2012– rev. 8 , 20 March 2014. Guidance document on botanical active substances used in plant protection products.
12. United States Environmental Protection Agency (EPA) (1996), Product Properties Test Guidelines OPPTS 830.7100 “Viscosity,” EPA 712-C-96-032.
13. United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1996. Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substance (OPPTS). Product Properties Test Guidelines, OPPTS 830.6302, Color. EPA 712–C–96–019.
14. United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1996. Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substance (OPPTS). Product Properties Test Guidelines, OPPTS 830.6304, Odor. EPA 712-C-96-0 21.
15. United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1996. Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substance (OPPTS). Product Properties Test Guidelines, OPPTS 830.6315, Flammability. EPA 712–C–96–024.
16. United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1996. Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substance (OPPTS). Product Properties Test Guidelines, OPPTS 830.6316, Explodability. EPA 712–C–96–025.
17. United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1996. Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substance (OPPTS). Product Properties Test Guidelines, OPPTS 830.6320, Corrosion Characteristics. EPA 712–C–96–028.
18. United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 2002. Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substance (OPPTS). Product Properties Test Guidelines, OPPTS 830.6317, Storage Stability. EPA 712–C–02–026.
19. United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). August 1996. Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substance (OPPTS). Product Properties Test Guidelines, OPPTS 830.6303, Physical State. EPA 712C–96–020.