

食品流通与包装

## 用于疫苗温度标签的共轭二乙炔类单体

白杏茹, 朱光明, 郝瑜佳

(西北工业大学 化学与化工学院, 西安 710129)

**摘要:** **目的** 疫苗在生产运输过程中受到温度、辐射等因素会影响其效价, 共轭二乙炔类疫苗温度标签能够将这些影响因素与疫苗稳定性紧密联系起来, 进一步促进其在疫苗温度标签中的应用提供参考和理论借鉴。**方法** 首先对共轭二乙炔类单体的固相聚合机理和可发生固相聚合的单体结构进行简单分类和归纳, 其次对可引起共轭二乙炔类单体聚合速率改变的因素进行总结, 然后将共轭二乙炔类单体作为疫苗温度标签的研究现状和应用情况进行概述, 最后对我国应用共轭二乙炔类疫苗温度标签存在的问题和未来发展方向进行分析和展望。**结果** 挑选聚合中能有明显变色的共轭二乙炔类单体, 以及添加不同种类的自由基引发剂, 以调节共轭二乙炔单体的聚合速率, 来匹配不同产品的保质期以及运输需求。**结论** 共轭二乙炔类疫苗温度标签能够更好地指示疫苗的有效性, 也可大大减少我国疫苗出口成本。

**关键词:** 共轭二乙炔; 固相聚合机理; 聚合速率; 疫苗温度标签; 评述

**中图分类号:** TQ460.69 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3563(2022)21-0112-11

**DOI:** 10.19554/j.cnki.1001-3563.2022.21.015

## Conjugated Diacetylene Monomers for Vaccine Vial Monitor

BAI Xing-Ru, ZHU Guang-ming, HAO Yu-jia

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710129, China)

**ABSTRACT:** Vaccines are subject to temperature, radiation and other factors during production and transportation, which will affect their titers. The conjugated diacetylene Vaccine Vial Monitor (VVM) can closely link these influencing factors with vaccine stability, so as to provide theoretical references for its application in VVM. This paper briefly expounds the solid-phase polymerization mechanism of conjugated diacetylene, and the structural requirements of conjugated diacetylene monomers that can undergo solid-phase polymerization. Besides the factors that can cause the change of polymerization rate of conjugated diacetylene monomer are summarized. Then, the research status and application of conjugated diacetylene monomers as VVM are summarized. Finally, the existing problems and future development directions of conjugated diacetylene monomer based on VVM in our country are analyzed and prospected. By selecting conjugated diacetylene monomers with obvious discoloration during polymerization, and adding different kinds of free radical initiators, the polymerization rate of conjugated diacetylene monomers can be adjusted to match the shelf life and transportation requirements of different products. This type of label better indicates the effectiveness of vaccines and can also greatly reduce the cost of our country's vaccine exports.

**KEY WORDS:** conjugated diacetylene; solid phase polymerization mechanism; polymerization rate; vaccine; review

收稿日期: 2022-05-03

作者简介: 白杏茹 (1997—), 女, 硕士生, 主攻时间温度指示剂的制备及聚合因素分析。

通信作者: 朱光明 (1963—), 男, 教授, 博导, 主要研究方向为形状记忆高分子及复合材料的制备与应用。

随着我国冷链物流以及疫苗行业的快速发展, 尤其是自 2019 年末新型冠状病毒爆发以来, 疫苗的需求量激增, 以至于应用于疫苗温度监测的疫苗温度标签逐渐成为人们关注的对象。它用于反映疫苗受环境中热和紫外线的影响程度, 并据此评估疫苗的有效性, 可提高疫苗的利用率。疫苗作为一种特殊的生物制品, 主要由异体蛋白物质、多糖物质等具有生物学活性的物质构成, 疫苗冷链监测需要注意的指标有温度、湿度、光照、化学反应和震动等多个因素<sup>[1-2]</sup>。在储存及运输过程中温度和紫外线是影响疫苗有效性的主要因素, 大部分疫苗的储存温度约为 2~8 °C。为了保障预防接种的安全性和有效性, 储运疫苗制品必须采用全程冷链的方式<sup>[3-4]</sup>。国内现有的疫苗冷链监控技术主要分为数据采集技术和数据传输技术, 其中数据采集技术主要有时间-温度记录仪和时间-温度指示器 (Time-Temperature Indicator, TTI)<sup>[5-7]</sup>。时间-温度指示器是一种用于实时监测食品、药物等产品安全性的新型指示剂, 也可称为时间温度标签, 分为扩散型 TTI、酶型 TTI<sup>[8-10]</sup>、微生物型 TTI<sup>[11]</sup>、聚合型 TTI<sup>[12]</sup>。另外, 化学型 TTI<sup>[13-15]</sup>也是近年来研究的热点, 其中, 基于亚甲基蓝的衍生物 N, N, N', N'-四甲基-N10-Boc-吩噻嗪-3,7-二胺, 在加热时呈现出从无色到蓝绿色的不可逆变化, 溶解于各种混合烷烃溶剂中的螺吡喃化合物也具有光致和热致变色效应<sup>[16-17]</sup>, 苯酚的氧化褐变导致的颜色强度随时间和温度的变化也可作为微加工水果的微生物质量评估<sup>[13]</sup>。

目前, 疫苗冷链最常用的 TTI 是聚合物型疫苗温度标签<sup>[18]</sup>, 主要活性成分为共轭二乙炔类单体<sup>[19-20]</sup>。共轭二乙炔类 VVM<sup>[21-23]</sup>的产生机制来源于某些共轭二乙炔类单体以可预测和不可逆的方式进行固相聚合反应。在视觉上, 共轭二乙炔类单体在热与紫外的环境中可产生明显的颜色变化<sup>[24]</sup>, 通过将它的变色时长与宿主产品的保质期在同一环境条件下进行匹配, 来指示宿主产品的有用货架寿命。由于不同宿主产品的储存环境不同、变质期限不同, 可以通过改变共轭二乙炔单体的反应性来提高宿主产品与指示剂的时间温度参数紧密匹配的能力<sup>[25]</sup>。另外, 由于大多数共轭二乙炔类单体在合成后立即显示出反应性, 所以需要在加工和运输过程中将其失活, 然后在特定时间下将其激活, 这些都为指定的共轭二乙炔类单体作为 VVM 提供了商业应用的可能性。

## 1 共轭二乙炔的固相聚合机理

### 1.1 初步探索

Wegner<sup>[26-27]</sup>通过电子自旋共振 (Electron Spin-Resonance Spectroscopy, ESR) 揭示了共轭二乙炔的固相聚合中存在特征自由基, 同时对共轭二乙炔的聚合提出了 2 种定性方案, 一种方案涉及卡宾物质

A 的初始生成, 其通过 1, 4-加成反应产生双键、叁键共存的聚合物链 (PDA)。另一种方案涉及自由基物质 B 的初始生成, 其通过 1, 4-加成反应产生丁三烯形式的聚合物链 (PBT)<sup>[28]</sup>, 如图 1 所示 A、B。共轭二乙炔固相聚合的阶梯模型, 单个分子排列成梯形结构, 共轭三键形成梯级, 取代基形成侧链阶梯 (如: 取代基有氢键), 见图 2<sup>[29]</sup>。

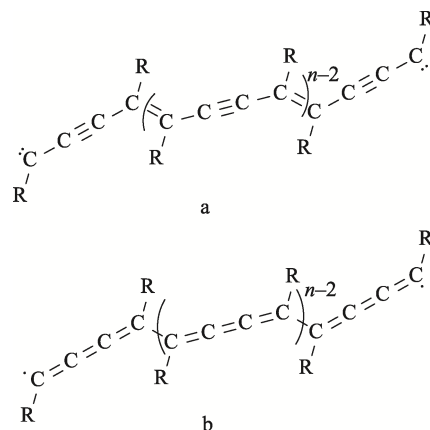


图 1 共轭二乙炔 2 种可能的中间体结构<sup>[28]</sup>  
Fig.1 Two possible intermediate structures of conjugated diacetylenes<sup>[28]</sup>

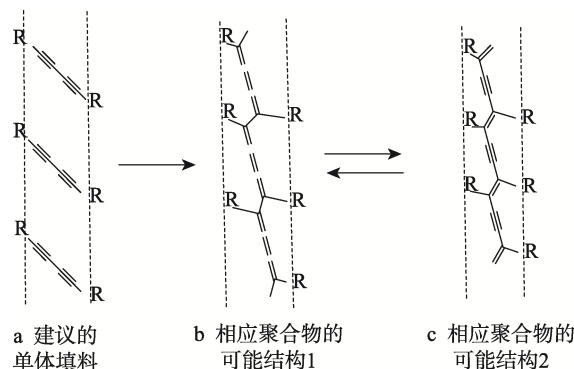


图 2 Wegner 等<sup>[29]</sup>提出的共轭二乙炔固态聚合阶梯模型  
Fig.2 Wegner G ladder model for the solid-state polymerization of diacetylenes<sup>[29]</sup>

注: 短虚线代表氢键

### 1.2 卡宾机理

1972 年, Takeda 等<sup>[28]</sup>根据 2, 4-己二炔-1, 6-二醇-双 (苯基氨基甲酸酯) (HDDPU) 的紫外聚合吸收光谱中观察到的中间体, 得出活性链末端可能具有自由基或卡宾结构。1976 年, Eichele 等<sup>[30]</sup>通过在室温下观察部分聚合晶体的三重态 ESR, 表明卡宾位于非扩散聚合物链末端, 他们认为这是证明共轭二乙炔固相聚合机理是卡宾机理的有力证据, 但不能表明聚合反应中的活性物质一定是卡宾结构。此后, Wegner 等<sup>[31]</sup>基于光谱观测, 认为共轭二乙炔聚合就是通过卡宾中间体 A 进行的, 这些中间体添加到具有卡宾特性的聚合物链末端。

### 1.3 自由基机理

基于光谱观测, 多数人<sup>[32-35]</sup>认为共轭二乙炔的固相聚合机理属于自由基机理。Hori 等<sup>[32-33]</sup>在 77 K 下对 2, 4-己二炔-1, 6-二醇双-(对甲苯磺酸盐) [2, 4-hexadiyne-1, 6-diol bis-(p-toluene sulfonate), TS] 单体晶体进行 X 射线辐射时产生自由基 ( $S=1/2$ ) 的 ESR 光谱和结构进行观察后, 认为中间体可能是上述的 B 结构 (自由基型)。在 77 K 下用 1 Mard 剂量的 X 射线辐照 5, 7-十二碳二炔-1, 12-二醇双 (苯基氨基甲酸酯) 单体单晶, 观察产生的双自由基的 ESR 光谱和结构, 并根据实验结果提出这种双自由基 B 是该单体晶体聚合的引发剂, 该结果与在 TS 中发现的结果相结合得出共轭二乙炔在低 X 射线剂量下的固相聚合是自由基机理而非卡宾机理<sup>[33]</sup>。大部分人认为 TS 在低转化阶段中的主要聚合方案是丁三烯路线, 如图 3 所示<sup>[35]</sup>。但是只有在 ESR 结果中观察到自由基的行为与聚合行为严格平行时, 才可以假定聚合反应是自由基机理<sup>[36]</sup>, 同时也要考虑固态特有的因素, 如晶格的影响、晶格缺陷的重要性、相变和分子迁移率<sup>[37]</sup>。

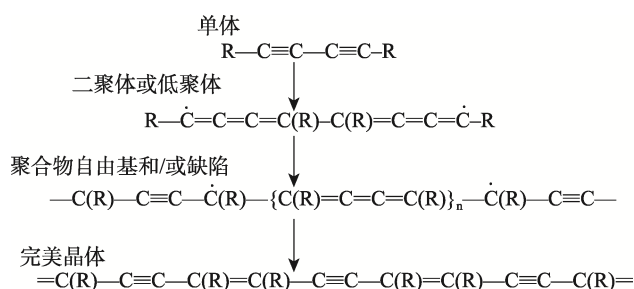


图 3 共轭二乙炔固相聚合的可能方案<sup>[35]</sup>

Fig.3 Possible schemes for solid-phase polymerization of conjugated diacetylenes<sup>[35]</sup>

从能量角度考虑, 共轭二乙炔的固相聚合机理属于自由基机理。Chance 等<sup>[38]</sup>采用程序控制升温 and 等温差示扫描量热法技术评估了 TS 晶体热聚合的量热研究, 测得 PTS 的  $E_a$  值是与 Wegner 的结果一致。同时他们提出讨论共轭二乙炔聚合机理, 首要考虑引发事件 (即二聚) 是否基于分子轨道的“热允许”过程, 而自由基方案恰好满足了这一点。因此, 简单地从能量方面考虑, 可认为二乙炔的固相聚合机理属于自由基机理<sup>[39]</sup>。Patel 等<sup>[40]</sup>根据 2, 4-己二炔-1, 6-二 (4-苯基偶氮苯磺酸钠) 的活化能和聚合热与 PTS 的对应值相同, 提出双自由基二聚体作为此单体的链引发剂, 并推测所有共轭二乙炔的固态聚合很可能是由双自由基二聚体引发的。另外, 通过高级量子化学计算表明, 取代的 1, 3-二乙炔在二聚反应方面比取代的乙炔更具反应性, 且前者形成的双自由基通过自由基中心与相邻乙炔单元的共轭而稳定<sup>[41]</sup>。

另外, 添加自由基引发剂也是用来证明共轭二乙

炔的固相聚合机理属于自由基机理的一种手段。Hori 和 Kispert 在聚合过程中观测到自由基, 认为可通过添加自由基引发剂来引发聚合。Patel 等<sup>[40]</sup>通过氯气引发了大多数的共轭二乙炔, 并总结出大多数芳族取代的共轭二乙炔在上述气体存在下聚合, 而不与主链发生主要反应; 大多数脂肪族取代的共轭二乙炔首先部分聚合形成蓝色或红色物质, 然后脱色。

然而, Enkelmann 等<sup>[42]</sup>认为共轭二乙炔的固相聚合有自由基机理或卡宾机理 2 种, 前者产生 PBT, 后者产生 PDA。反应机理的阐明和反应中间体的鉴定一直是几个实验室争论和广泛研究的问题<sup>[43]</sup>。

## 2 共轭二乙炔单体的结构

### 2.1 基本结构要求

固相聚合是单体单晶向聚合物单晶的非分散转化, 反应物晶格的排列是高度有序的, 因此晶格分子的移动比较困难, 只有分子的晶面具有合适的取向和分子间距离时才会产生反应中心。

Baughman 等<sup>[29]</sup>提出发生拓扑化学反应必须满足最小位移准则、基团理论标准、相变唯一性标准。同时, 他还认为聚合过程中晶格结构变化通常最小<sup>[44]</sup>。共轭二乙炔及其衍生物的固相聚合反应是在拓扑化学控制下进行的, 能发生聚合取决于单体晶体是否满足以下几个参数: 两分子之间的距离  $d$  大约为 5 Å、二炔棒和填充轴之间的夹角  $\phi$  大约为 45°、 $R_{C1,C4} < 4$  Å; 共轭分子棒必须旋转至少 28°; 相互反应的分子间的中心距必须减小约 0.44 Å<sup>[29]</sup>。

### 2.2 取代基

除了要满足基本结构要求之外, 共轭二乙炔单体要发生固相聚合也与取代基紧密相关。取代基有利于单体分子在其晶格内排列, 共轭二乙炔的取代基中必须存在一个或几个将三键和取代基的官能团隔开的亚甲基, 即内烷基链, 以确保聚合过程中共轭二乙炔基团旋转的灵活性<sup>[31]</sup>。Ampornpun 等<sup>[45-46]</sup>对氨基甲酸乙酯取代的不同内烷基链长度的共轭二乙炔进行研究, 热致变色结果表明, 奇数个亚甲基有热致变色可逆性, 而偶数个亚甲基没有。对于纯碳氢的共轭二乙炔, 烷基链中碳数  $n$  为奇数的单体聚合速率比  $n$  为偶数的单体快得多 ( $3 < n < 15$ ), 且它们均可光聚合。对双酰胺取代的不同外烷基链长度的共轭二乙炔来说, 此规律亦符合上述规律, 外烷基链  $n$  为奇数时聚合, 而在  $n$  为偶数时不发生聚合, 但在外界压力下可将其激活<sup>[47-49]</sup>。

取代基中含有氢键或高偶极矩的共轭二乙炔也易进行聚合<sup>[28, 50]</sup>, 其中取代基为磺酸酯、氨基甲酸酯、酰胺、羧基团或其盐的共轭二乙炔反应活性比较高, 且含有大端基的单体通常比含有小端基的单体容



易满足固态反应性和独特反应方向的标准, 另外, 取代基为环烷基类的共轭二乙炔的反应性明显高于无环类<sup>[51]</sup>。研究发现不同活性二取代共轭二乙炔的取代基与固态聚合物晶体质量的关系密切<sup>[35]</sup>。但是, 根据共轭二乙炔取代基的化学组成预测其聚合行为仍然比较困难, 一个原因是预测分子的晶格堆积比较困难, 另一个原因是可能发生反应的构形空间非常小<sup>[36]</sup>。

2.3 改性和设计分子结构

不满足基本结构参数也无合适取代基的共轭二乙炔, 可通过改性和设计分子结构使其发生聚合。从不同的溶液中改性共轭二乙炔, 反应性有所不同, Khandelwal 等<sup>[52]</sup>对 R-CH=CH-C≡C-C≡C-CH=CH-R 型共轭二乙炔在丙酮-石油醚、二恶烷-水、氯仿-石油醚和苯-氯仿中制备的化合物的晶体形状和固态反应性进行了总结, 见表 1。另外, 在不同溶剂中重结晶 2, 4-己二炔-1, 6-双乙基脲〔2, 4-hexadiyn-1, 6-bis(ethylurea), KE〕单体, 反应活性随溶剂不同而有显著不同<sup>[53]</sup>。

除了改性, 使用其他策略也可以使原本不能满足分子堆积结构的共轭二乙炔发生聚合, 一种是进行分子结构的合理设计<sup>[54]</sup>, 特别是对侧基基团的调控, 使分子间存在着一定的相互作用, 如氢键<sup>[50]</sup>、协同组装、 $\pi-\pi$  相互作用等, 还有一种是超分子主客共晶策略<sup>[55-56]</sup>, 最佳主体分子可以是脲或草酰胺, 它们特有的氢键网络决定了分子间距接近 4.9 Å, 客体分子是共轭二乙炔单体, 主体分子控制合适的分子间

距离, 客体提供反应功能, 而且因为主客体之间连接的不是共价键, 所以主体分子在聚合后很容易被除去, 而得到纯净的聚共轭二乙炔。最近, Arun 等<sup>[57]</sup>将新型有机硒氰酸酯取代的共轭二乙炔 NC-Se-CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡C-CH<sub>2</sub>-Se-CN 和双位路易斯碱 1, 2-双(2-吡啶基)乙烯(2-bpen)在(NC)-Se...NPy 硫属元素键(ChB)的作用下成功聚合, 同时聚合伴随着 ChB 受体分子(2-bpen)的升华, 可得到纯聚共轭二乙炔且 2-bpen 可定量回收。以往文献报道的可聚合的各类共轭二乙炔单体以及作用见表 2<sup>[58-62]</sup>。

3 共轭二乙炔固相聚合速率的影响因素

可聚合共轭二乙炔类指示剂化合物的有效反应性包括聚合反应速率的增加或减少、活化能的增加或减少、指示剂化合物的时间-温度响应曲线形状的变化, 或 2 个或多个前述参数的组合, 例如反应速率的增加与活化能的增加和响应曲线修改的组合提供更尖锐的终点<sup>[59]</sup>。

3.1 外界环境

共轭二乙炔在热、光化辐射(如  $\gamma$  射线、电子束、紫外线和 x 射线)或外部压力<sup>[37, 63-64]</sup>的作用下, 反应速率会显著提高, 往往温度越高、压力越大, 其反应性越强。

表 1 不同溶液改性共轭二乙炔 R-CH=CH-C≡C-C≡C-CH=CH-R 的固相聚合反应活性<sup>[52]</sup>  
Tab.1 Solid-phase reactivity of conjugated diacetylene derivatives R-CH=CH-C≡C-C≡C-CH=CH-R<sup>[52]</sup>.  
Copyright 1983, Wiley Online Library.

| R                                                                                                             | 重结晶溶剂     | 晶体形态 | 光聚合 <sup>a</sup> |                  | 热聚合   |      |               | $\gamma$ 射线聚合 |     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------|------------------|------------------|-------|------|---------------|---------------|-----|-----|
|                                                                                                               |           |      | 反应性 <sup>d</sup> | 颜色 <sup>e</sup>  | 温度/°C | 时间/h | 聚合产率 $\eta$ % | 时间/h          | 反应性 | 颜色  |
| -CH <sub>2</sub> OH                                                                                           | 丙酮<br>石油醚 | 针状   | +                | 金黄色-浅棕色          | 70    | 20   | 85            |               |     |     |
|                                                                                                               | 二恶烷-水     | 针状   | +                | 金黄色-浅棕色          | 80    | 10   | 87.5          | 20            | +   | 棕黑色 |
|                                                                                                               | 苯         | 片状   | +                | 金黄色-浅棕色          | 100   | 5    | 70.8          |               |     |     |
| -CH <sub>2</sub> -O-CO-    | 丙酮<br>石油醚 | 针状   | +                | 金黄色              | 80    | 50   | 28.7          | 40            | +   | 深棕色 |
|                                                                                                               | 氯仿<br>石油醚 | 针状   | +                | 金黄色 <sup>b</sup> |       |      |               |               |     |     |
| -CH <sub>2</sub> -O-CO-    | 丙酮<br>石油醚 | 针状   | +                | 浅黄色 <sup>b</sup> | 70    | 40   |               | 50            | -   |     |
| -CH <sub>2</sub> -O-CONH-  | 丙酮<br>石油醚 | 片状   | -                | 无色 <sup>c</sup>  | 80    | 40   |               | 67            | -   |     |

注: a 使用中压汞灯 250 W 的薄膜在石英板上照射 1 h; b 在滤纸上涂一层薄膜 0.5 h; c 在石英纸上涂一层薄膜 0.5 h; d (-) 无聚合; (+) 聚合物形成; e 未萃取聚合物的颜色; f 通过提取方法。

表 2 文献中可聚合的各类共轭二乙炔单体以及作用

Tab.2 Various types of polymerizable conjugated diacetylene monomers and their functions in the literature

| 二炔                            | 文献中描述的二炔单体                                                                                                                                                 |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         | 实验内容                                                      | 现象及作用                                                        | 参考文献    |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------|
|                               | 分子通式                                                                                                                                                       | 通式中字母含义                                                        | 取代基 R、R'                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                           |                                                              |         |
| 咪唑基二炔及其衍生物                    |                                                                                                                                                            | $m, n$ 均为 0—10 的整数                                             | R 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCONHR}'$ 、<br>Y' 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{NO}$ 中的 1 种或 2 种); R' 为烷基、芳基、酯衍生物;                                                                                                                  | 咪唑基共轭二乙炔单体及其衍生物的合成方法                                      | 可作为光电导和非线性光学材料以及作为高能辐射剂量指标                                   | [58]    |
| 直链共轭二乙炔、环状/无环状共轭二乙炔、聚合类多炔属化合物 | 单体类: $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$<br>环状共轭二乙炔:<br><br>聚合类共轭二乙炔:<br>$[\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}]_n$ | —                                                              | 单体类/聚合类 R 为烷基、芳基、苯甲酸酯、磺酸酯; 氨基甲酸酯、酸或醇。环状类 R 为 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ (顺式或反式), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CCH}_2)-$ 、 $-\text{CH}_2(m-\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2-$ | 各类共轭二乙炔在不同溶剂中改性后的变色情况。例如 HDDPTS、HDDPU 分子在不同溶剂中结晶后的热致变色现象。 | 光、热下可聚合, 单体由无色变成蓝色或红色, 最终为具有金属外观的聚合物; 用作可视不可逆时间温度指示剂和辐射剂量指示剂 | [59]    |
| 脲类共轭二乙炔                       | $(\text{R}-(\text{C}\equiv\text{C})_a-(\text{CH}_2)_b-(\text{C}\equiv\text{C})_c)_2$                                                                       | $a=1$ 或 $2$ , $b=0$ — $5$ , $c=0$ 或 $1$ , $a$ 、 $b$ 、 $c$ 均为整数 | R 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ , 其中 R' 为氢、环烷基、烯基、环烯基、烷基、苯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基; $n=1$ —10 的整数                                                                                                                                                       | KE、KPr、KB 等的合成方法以及共晶                                      | 可作为时间温度指示剂, 也可与金属络合或者与卤酸络合后可作为易于控制的时间温度指示剂                   | [60—61] |
| 磺酸盐、氨基甲酸酯、醇类共轭二乙炔             | $\text{R}_1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_2$                                                                                      | —                                                              | $\text{R}_1=\text{R}_2$ =磺酸盐、氨基甲酸酯、醇                                                                                                                                                                                                                                    | ODD 和 DDD、HDDBU 和 HDDPCPU 等的共晶                            | 测量物品的时间温度或辐射剂量历史的装置                                          | [62]    |

注: 2, 4-己二炔-1, 6-双(丙基脲)(KPr)、2, 4-己二炔-1, 6-双(丁基脲)(KB)、3, 5-辛二炔-1, 8-二醇(ODD)和 4, 6-癸二炔-1, 10-二醇(DDD)、2, 4-己二炔-1, 6-二醇双(正丁基氨基甲酸酯)(HDDBU)和 2, 4-己二炔-1, 6-二醇双(乙基氨基甲酸酯)(HDEU)。

### 3.2 共结晶

共结晶多种共轭二乙炔可以改变聚合反应速率<sup>[40]</sup>, 且共结晶的方法有多种。共结晶组合物可以描述为固溶体, 即分子水平上的紧密混合物, 通过改变固态分子的堆积来改变共轭二乙炔的反应性, 也影响了单体的活化能与聚合动力学。通常, 如果选择两种或多种相似化学结构(分子结构和极性)的单体, 则可获得更有效的晶体堆积。另外, 共结晶组合物可以进一步区别于两种或多种单体的简单物理混合, 通过差示扫描量热法可获得两者的温谱图, 前者通常表现出一种新组分的焓变化、熔化行为、相变和转变温度等指标。共晶体聚合速率的变化程度取决于混合的特

定共轭二乙炔单体的相对比例、单体的反应性、共结晶条件(如共结晶溶剂、溶解单体的温度、冷却速率)等因素<sup>[53]</sup>。

将 PTS 与 PFBS ( $\text{R}=-\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ) 共结晶时, PFBS 的含量越小时, 聚合速率越快, 且在 PFBS 小掺量时(单体质量分数 $<0.05$ ), 诱导期缩短, 而在高掺量时, 诱导期明显延长<sup>[42]</sup>。将带有芳基的共轭二乙炔单体共晶, 可改变单个单体的反应速率, 且少量含葱的共晶体对聚合动力学有剧烈的影响, 可使诱导期延长了一倍<sup>[65]</sup>。另外, 质量比为 1:2 的 KPr:KE 在乙酸溶液中共结晶后得到的固溶体, 热反应性最高<sup>[60,62]</sup>。

3.3 助剂

采用聚合引发剂、聚合促进剂等控制共轭二乙炔固相聚合速率是有效的。为消除紫外线的光诱导影响, 将紫外线过滤器纳入共轭二乙炔类时间温度指示剂中<sup>[62]</sup>, 其成分可以是二苯甲酮、苯并四唑、取代的丙烯酸酯和芳基酯。另外, 常规引发剂也可提高共轭二乙炔类单体的热反应性, 常用的有过氧化二枯基、过氧化苯甲酰、过氧化环己酮、过氧乙酸叔丁酯等。抑制剂可降低其聚合速率, 常用的有苯醌、间硝基苯、2, 4-二硝基氯苯等。

但理论上认为共轭二乙炔中加入固体或液体引发剂引发聚合是困难的, 因为很难将它们掺入固体共轭二乙炔中, 大分子自由基不太可能相对于棒状共轭二乙炔分子适当地定位以引发聚合, 且很可能充当杂质阻止聚合<sup>[40]</sup>, 因此, Patel 等<sup>[40]</sup>使用氯、溴、碘、亚硝酰氯、三氯化磷、氯化氰、臭氧和二氧化氮蒸气去引发共轭二乙炔聚合, 发现它们都可以引发聚合。由于上述引发剂多为气体, 多为剧毒且有腐蚀性, 难以处理, 因此用于实验研究而不用

作商业用途。  
聚合促进剂和聚合引发剂共同作用可较大改变共轭二乙炔的反应性, 见表 3<sup>[3]</sup>。根据上述 Patel 等的说法, 虽然助剂在共轭二乙炔的活性位点有空间不可达性, 但使用此类组合物和方法的确可以使其的反应性得到有效增强。

3.4 金属或卤化氢

作为时间温度指示剂, 大多数共轭二乙炔在合成后立即显示出反应性, 所以需要在加工和运输过程中将其失活。专利 US 4788151<sup>[60]</sup>首次公开了一种可易于控制的环境指示材料, 将炔属化合物与有效的络合金属(指络合金属盐的阳离子)接触, 通过改变炔烃部分的 1, 4-加成反应来控制炔烃化合物的活性, 从而产生新的反应性(指增强、降低或完全悬浮现有的反应性)。另外加入卤化氢络合双脲共轭二乙炔, 也能达到上述目的, 卤化氢使炔属化合物的一种或多种脲官能团质子化, 形成带正电荷的物质, 然后与酸的阴离子缔合, 重新定向脲侧链来控制原始炔属化合物的活性<sup>[61]</sup>。上述 2 种方法均可使疫苗温度标签失活和再活化, 以便加工和运输。

表 3 聚合引发剂和聚合促进剂对反应性的影响<sup>[3]</sup>  
Tab.3 Effects of Polymerization Initiators and Polymerization Accelerators on Reactivity<sup>[3]</sup>

| 实验<br>编号 | 实验目的          | 实验<br>温度/℃ | 指示剂     | 油墨载体                    | 助剂               | 在相同时间内, 不同助剂对指示剂油墨热反应性<br>影响排序                   |
|----------|---------------|------------|---------|-------------------------|------------------|--------------------------------------------------|
| 1        | 不同聚合引发剂对反应性影响 | 37         | 新制 4DOD | 氧化锌、硝化纤维素和 E3EP 溶液      | 各种聚合引发剂+聚合促进剂羧酸钴 | MEKP+羧酸钴> >MEKP>BZPO>CHP≈TPBP≈TPBO≈ABCHN≈无任何助剂   |
| 2        | 不同聚合引发剂对反应性影响 | 70         | 新制 4DOD | 氧化锌、硝化纤维素和 E3EP 溶液      | 各种聚合引发剂+聚合促进剂羧酸钴 | MEKP+羧酸钴=MEKP>BZPO>TPBP≈ABCHN>无任何助剂>TPBO>CHP     |
| 3        | 不同聚合引发剂对反应性影响 | 25         | KX      | 乙酸乙酯、氧化锌、硝化纤维素和 E3EP 溶液 | 各种聚合引发剂          | MEKP>BZPO> ABCHN≈TPBP≈CHP≈TPBO≈无任何助剂             |
| 4        | 不同聚合引发剂对反应性影响 | 37         | KX      | 乙酸乙酯、氧化锌、硝化纤维素和 E3EP 溶液 | 各种聚合引发剂          | MEKP>BZPO> ABCHN≈TPBP≈CHP≈TPBO≈无任何助剂             |
| 5        | 不同聚合促进剂对反应性影响 | 25         | KX      | 乙酸乙酯、氧化锌、硝化纤维素和 E3EP 溶液 | 钙各种聚合促进剂         | TPBO+羧酸钴> TPBO+羧酸锰>无任何助剂>TPBO> TPBO+LFD≈TPBO+羧酸钙 |
| 6        | 不同聚合促进剂对反应性影响 | 37         | KX      | 乙酸乙酯、氧化锌、硝化纤维素和 E3EP 溶液 | 各种聚合促进剂          | TPBO+羧酸钴> TPBO+羧酸锰>无任何助剂>TPBO> TPBO+LFD≈TPBO+羧酸  |

注: 4DOD 即指 5,7-十二烷二炔-1, 12-二醇-正十八烷基氨基甲酸酯; E3EP 即指质量比为 1:4 的异丙醇和 3-乙氧基丙酸乙酯混合溶液; KX 即指质量比为 2:1 的 2,4-己二炔-1,6-双(乙基脲)和 2,4-己二炔-1,6-双(丙基脲); 聚合引发剂有 1,1'-偶氮二(ABCHCN)、过氧化叔丁基(TBPO)、过苯甲酸叔丁酯(TBPB)、氢过氧化枯烯(CHP)、过氧化苯甲酰(BZPO)、过氧化甲乙酮(MEKP); 使用的聚合促进剂有羧酸钴、羧酸钙、羧酸锰、羧酸钴、LFD(即指钴、钙、锆和锌金属羧酸盐的混合金属羧酸盐)。

### 3.5 其他因素

江南大学钱静教授课题组<sup>[66]</sup>通过对 KE、KPr 和 KB 的进行了 X 射线衍射以表征探究晶体产物的结晶度以及其变色速率快慢的机理,得出结晶度越高,分子链排列越规律,变色速率就越慢的规律。

## 4 研究现状及应用

70 年代以来,美国已公开了热致变色共轭二乙炔化合物可作为时间温度指示剂,并对部分热致、光致的共轭二乙炔单体的合成方法进行了描述。美国 Temp-time 公司成功研发出了 HEATmarker®VVM<sup>[25]</sup>,原理是共轭二乙炔的在光、热作用下的固相聚合后的不可逆变色,是唯一一款获得 WHO 产品认证的应用于疫苗热暴露量的标签,早已投入应用且技术成熟,各个国家的疫苗外包装均使用其作为 VVM<sup>[67-68]</sup>。另外,未来美国还将 VVM 与二维条码集成来构成单元级别的数字温度使用<sup>[69]</sup>。

我国共轭二乙炔类 VVM 尚在初级研究阶段,2013 年,西北工业大学朱光明教授课题组<sup>[70-71]</sup>就已经发表过关于作为 VVM 使用的单体如 KE 和 KPr 的合成、显色动力学<sup>[72]</sup>、微胶囊的制备<sup>[73]</sup>及其聚合性研究,也研究了聚二乙炔囊泡的制备以及其在医疗检测领域的应用<sup>[74]</sup>。研究发现 Hib 结合疫苗在 25、37 °C 2 种恒温条件下,使用 Temp-Time 公司的 VVM 匹配性良好<sup>[75]</sup>。另外,2021 年,江南大学钱静教授课题组也开展了 KE、KPr、KB 的合成以及 KE 与 KPr 的共聚速率的探究,研究了共聚单体的改性实验,且制备出了指示剂油墨并将其制成了标签<sup>[66-76]</sup>。同时,该课题组还对共轭二乙炔单体 10, 12-二十五碳二炔酸(PCDA)和 10, 12-二十三碳炔酸(TCDA)的刺激变色响应特性以及显色动力学进行了研究<sup>[77-78]</sup>。其次,我国在电子疫苗温度检测器<sup>[79]</sup>和染料升华类<sup>[80]</sup>的疫苗温度标签方面也有所成就,其中电子疫苗热敏感标签在“一带一路”环境中有良好的监测准确度及稳定性,且具有操作简单直观、可运输以及可数字化实时监测高低温异常的优势<sup>[79]</sup>。染料升华类 VVM 中,VVM7、VVM14 能够符合 WHO 产品标准,而 VVM2 的终点响应时间略超出 WHO 产品标准,需要对其终点响应时间进行调整<sup>[67-68, 79]</sup>。重要的是,经检索,近 20 年发表的时间温度指示剂和疫苗温度标签相关的英文文献总数高达两万多篇,而中文文献数量仅有几十篇,可侧面看出我国在时间温度指示剂方面的研究与国外差距仍然较大<sup>[81]</sup>,对共轭二

乙炔类 VVM 的关注度不够,参与此项研究的单位较少,研究进展缓慢。

目前,我国共轭二乙炔类 VVM 面临的挑战是多方面的。首先,对共轭二乙炔的固相聚合机理及变色机理仍理解不足。其次,对共轭二乙炔单体的显色动力学未完全掌握,难以满足共轭二乙炔单体显色与疫苗效力变化一致的要求<sup>[82-83]</sup>;另外,大部分的疫苗保存温度在 2~8 °C,共轭二乙炔热致变色效应明显,但低于 2 °C 时这类单体无法识别低温暴露,也无法显示温度波动的时间和位置;再次,能否克服 HEATmarker® VVM 需要在低温环境(-24 °C)储存和粘贴这一缺点。近年来,随着我国经济高速发展,冷链物流需求激增,尤其是新冠病毒爆发以来,疫苗需求量激增,对疫苗的监测手段提出了更高的要求,疫苗温度标签市场前景广大<sup>[84-86]</sup>,这类 VVM 可以有效解决我国疫苗冷链管理中冷链物流需求激增、冷链成本和区域发展不平衡等问题<sup>[87-90]</sup>。

## 5 结语

60 年代以来,科学家们对共轭二乙炔的固相聚合机理进行着不断地探索,认为是自由基机理的人占大多数,但始终没有定论。经实验验证了加入自由基引发剂的确改变了聚合速率,侧面佐证了这一机理,因此,可通过加入自由基引发剂来调节共轭二乙炔单体的聚合速率,满足不同功能引发剂以匹配不同产品的保质期以及运输需求。

另外,若我国共轭二乙炔类 VVM 能够研制成功,并满足 WHO 的标准,国产疫苗亦可以出口国外,将大大减少疫苗出口成本,因此研制二乙炔类共轭疫苗温度标签十分有必要。相信随着越来越多的科研单位参与到该项研究中,我国的 VVM 将会有进一步的发展。

### 参考文献:

- [1] 杨国梁,王建信,胥义. 疫苗冷链安全监控技术研究及应用进展[J]. 制冷技术, 2021, 41(5): 88-92.  
YANG Guo-liang, WANG Jian-xin, XU Yi. Research and Application Progress of Vaccine Cold Chain Safety Monitoring Technology[J]. Chinese Journal of Refrigeration Technology, 2021, 41(5): 88-92.
- [2] 王兰,廖波,范回生,等. 疫苗冷链管理的科学性和可操作性探讨[J]. 中国公共卫生管理, 2021, 37(2): 180-182.  
WANG Lan, LIAO Bo, FAN Hui-sheng, et al. Scientificity and Operability of Vaccine Cold Chain Manage-

- ment[J]. Chinese Journal of Public Health Management, 2021, 37(2): 180-182.
- [3] PRUSIK T, SMITH D E, BAUGHMAN R H. Process for Preparing an Indicator Composition and Indicator Compositions: US, 8529682[P]. 2013-09-10.
- [4] ALLEGRA J R, BAUGHMAN R H. Vaccine Time-Temperature Indicators for Present and Future Viral Threats[J]. Vaccine, 2020, 38(45): 6967-6968.
- [5] 杨俊伦, 黄珏, 郭永洪. 生物供电时间温度指示器在酸奶中的实验研究[J]. 包装工程, 2021, 42(17): 112-117.  
YANG Jun-lun, HUANG Jue, GUO Yong-hong. Experimental Study on Bio-Powered Time-Temperature Integrator in Yogurt[J]. Packaging Engineering, 2021, 42(17): 112-117.
- [6] 钱艳峰, 王娅, 张明玥, 等. 用于监测食品新鲜度的时间-温度指示器研究现状[J]. 食品工业科技, 2022, 43(7): 10-20.  
QIAN Yan-feng, WANG Ya, ZHANG Ming-yue, et al. Research Status of Time-Temperature Indicator for Monitoring Food Freshness[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(7): 10-20.
- [7] 张李璇. 基于金纳米时间温度指示器的食品品质监测[D]. 无锡: 江南大学, 2021: 1-3.  
ZHANG Li-xuan. Food Quality Monitoring Based on Gold Nanometer Time and Temperature Indicator[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2021: 1-3.
- [8] JHUANG J R, LIN S B, CHEN Li-chen, et al. Development of Immobilized Laccase-Based Time Temperature Indicator by Electrospinning Zein Fiber[J]. Food Packaging and Shelf Life, 2020, 23: 100436.
- [9] LIN Cheng-xuan, HSU H H, CHANG Y H, et al. Expanding the Applicability of an Innovative Laccase Tti in Intelligent Packaging by Adding an Enzyme Inhibitor to Change Its Coloration Kinetics[J]. Polymers, 2021, 13(21): 3646-3646.
- [10] 孙若楠, 张敏, 夏斯璇, 等. 胶态酶型时间温度指示器的制备研究[J]. 包装工程, 2022, 43(9): 115-121.  
SUN Ruo-nan, ZHANG Min, XIA Si-xuan, et al. Preparation of Colloidal Enzyme Type Time and Temperature Indicator[J]. Packaging Engineering, 2022, 43(9): 115-121.
- [11] 邱灵敏, 张嘉帅, 钱静, 等. 微生物型鲜牛奶时间温度指示器[J]. 包装工程, 2020, 41(9): 67-73.  
QIU Ling-min, ZHANG Jia-shuai, QIAN Jing, et al. Microbial Time-Temperature Indicator Applied in Fresh Milk[J]. Packaging Engineering, 2020, 41(9): 67-73.
- [12] ECHEVERRI M, RUIZ C, GÃ³MEZ-LOR B. A High Contrast Mechanochromic Luminescent Diacetylene-Linked Bis-Benzothiadiazole Derivative[J]. CrystEngComm, 2021, 23(34): 5925-5930.
- [13] ADIANI V, SUMIT G. A Simple Time Temperature Indicator for Real Time Microbial Assessment in Minimally Processed Fruits[J]. Journal of Food Engineering, 2021, 311: 110731.
- [14] ESKANDARABADI S M, MAHMOUDIAN M, FARAH K R, et al. Active Intelligent Packaging Film Based on Ethylene Vinyl Acetate Nanocomposite Containing Extracted Anthocyanin, Rosemary Extract and ZnO/Fe-Mmt Nanoparticles[J]. Food Packaging and Shelf Life, 2019, 22: 1-9.
- [15] LEE J H, KEUN K Y, WON C H, et al. Cysteine-Loaded Ph-Responsive Liposome/Gold Nanoparticles as a Time-Temperature Indicator with Instantaneous Color Change[J]. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 2021, 73: 1-8.
- [16] GAO Mei, LIAN Chao-fan, XING Rang, et al. The Photo-/Thermo-Chromism of Spiropyran in Alkanes as a Temperature Abuse Indicator in the Cold Chain of Vaccines[J]. New Journal of Chemistry, 2020, 44(36): 15350-15353.
- [17] MALINČIČ K J, KOHOUT M, SVOBODA J, et al. Photochromic Spiropyran-Based Liquid Crystals[J]. Journal of Molecular Liquids, 2022, 346: 1-9.
- [18] 都若曦, 沈湫湫, 张毅兰. 用于冷链运输中温度监测的时间温度指示剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(4): 434-441.  
DU Ruo-xi, SHEN Tian-tian, ZHANG Yi-lan. A Review of Time-Temperature Indicators for Temperature Monitoring in Cold Chain Transportation[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2020, 51(4): 434-441.
- [19] DEOKWON S, RAMIN A, KANGWON L, et al. Amplifying the Sensitivity of Polydiacetylene Sensors: The Dummy Molecule Approach[J]. ACS applied materials & interfaces, 2022, 14(12): 14561-14567.
- [20] WANG D E, YOU S, HUO W, et al. Colorimetric Detection of Alkaline Phosphatase Activity Based on Pyridoxal Phosphate-Induced Chromatic Switch of Polydiacetylene Nano-Liposomes[J]. Mikrokimica Acta, 2022, 189(2): 70.
- [21] BUBSUNG K, IQBAL K M, MAN K J. Nickel-Ion-Coordinated Reversibly Solvatochromic Polydiacetylene Based on Tubular Assembly of Macrocyclic Diacetylene[J]. Macromolecules, 2021, 54(17): 8220-8228.
- [22] PRIYANKA S, VEGA S S, MAHRI K, et al. Investigating the Characteristics and Responses of Diacetylene Based Materials as Spray-on Colorimetric Sensors[J]. Macromolecular Research, 2022: 30(1): 1-5.
- [23] DING Zhao-fu, ZHU Hai-bin, ZHAO Xian-jun, et al. A Writable Aniline-Functionalized Polydiacetylene Composite with Obvious Colorimetric Change Upon Both Heating and near Infrared Lights Irradiation[J]. Poly-



- mers for Advanced Technologies, 2021, 33(3): 1201-1206.
- [24] DEY A, BIRADHA K. Photochemical Reactions in Supramolecular Assemblies of Gels: Dimerizations and Polymerizations Via Pericyclic Reactions[J]. Israel Journal of Chemistry, 2019, 59(3/4): 220-232.
- [25] 王瑶瑶. 关于疫苗用时间——温度指示器的经济学评价[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018: 12-13.  
WANG Yao-yao. Economic Evaluation of Time- Temperature Indicator for Vaccines[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2018: 12-13.
- [26] WEGNER G. Strukturänderungen Während der Polymerisation im Festen Zustand[J]. Strukturänderungen usw, 1970, 74(8/9): 909-912.
- [27] WEGNER G. Topochemical Polymerization of Monomers with Conjugated Triple Bonds[J]. Macromolecular Chemistry and Physics, 1972, 154(1): 35-48.
- [28] TAKEDA K, WEGNER G. Photochemical Reactivity of 2,4-Hexadiin-1,6-Diol-Bis (Phenylurethane) in the Crystalline State[J]. Die Makromolekulare Chemie, 1972, 60(1): 349-353.
- [29] BAUGHMAN R H. Solid-State Polymerization of Diacetylenes[J]. Journal of Applied Physics, 1972, 43(11): 4362-4370.
- [30] EICHELE H, SCHWOERER, HUBER R, et al. ESR of a Diacetylene Polymer Single Crystal[J]. Chemical Physics Letters, 1976, 42(2): 342-346.
- [31] WEGNER G. Solid-State Polymerization Mechanisms[J]. Pure and Applied Chemistry, 1977, 49: 443-454.
- [32] HORI Y, KISPERS L D. An ESR Study of X-Irradiated Diacetylene Single Crystals at 77 K[J]. The Journal of Chemical Physics, 1978, 69(8): 3826-3829.
- [33] HORI Y, KISPERS L D. ESR Evidence for a Biradical Dimer Initiator in Diacetylene Polymerization[J]. Journal of the American Chemical Society, 1979, 101(12): 3173-3177.
- [34] BUBECK C, HERSEL W, NEUMANN W, et al. The Thermal Intermediates of the Low Temperature Photoinduced Polymerization Reaction in Diacetylene Crystals[J]. Chemical Physics, 1980, 51(1/2): 1-8.
- [35] BASSETT D C. Developments in Crystalline Polymers[M]. London and New Jersey: Applied Science Publishers Ltd, 1982: 155-159.
- [36] MAGAT M. Polymerization in the Solid State[J]. Polymer, 1962, 3(62): 449-469.
- [37] EASTMOND G C. Solid-State Polymerization[M]. Liverpool: EASTMOND G C, 1970: 1-46.
- [38] CHANCE R R, PATEL G N. Solid-State Polymerization of a Diacetylene Crystal: Thermal, Ultraviolet, and  $\gamma$ -Ray Polymerization of 2,4-Hexadiyne-1,6-diol Bis-(p-Toluene Sulfonate)[J]. Journal of Polymer Science, 1978, 16(5): 859-881.
- [39] PATEL G N, CHANCE R R, TURI E A, et al. Energetics and Mechanism of the Solid-State Polymerization of Diacetylenes[J]. Journal of the American Chemical Society, 1978, 100(21): 6644-6649.
- [40] PATEL G N. Synthesis and Polymerization of Diacetylenes Having Chromophoric Substituent Groups[J]. Macromolecules, 1981, 14(5): 1170-1174.
- [41] HABERHAUER G, GLEITER R, FABIG S. Model Studies on the Dimerization of 1, 3-Diacetylenes[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2015, 80(10): 5077-5083.
- [42] ENKELMANN V. Structural Aspects of the Topochemical Polymerization of Diacetylenes[M]. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1984: 168-132.
- [43] NEUMANN W, SIXL H. The Mechanism of the Low Temperature Polymerization Reaction in Diacetylene Crystals[J]. Chemical Physics, 1981, 58(3): 303-312.
- [44] MELVEGER A J, BAUGHMAN R H. Raman Spectral Changes during the Solid-State Polymerization of Diacetylenes[J]. Journal of Polymer Science Part B Polymer Physics, 1973, 11(4): 603-619.
- [45] TACHIBANA H, HOSAKA N, TOKURA Y. Effect of Alkyl Chain Length on Thermochromic Phase Transition in Urethane-Substituted Polydiacetylene Crystals[J]. Polymer, 2001, 42(19): 8311-8314.
- [46] AMPORNUN S, MONTHA S, TUMCHARERN G, et al. Odd-even and Hydrophobicity Effects of Diacetylene Alkyl Chains on Thermochromic Reversibility of Symmetrical and Unsymmetrical Diyndiamide Polydiacetylenes[J]. Macromolecules, 2012, 45(22): 9038-9045.
- [47] KIM M J, ANGUPILLAI S, MIN K, et al. Tuning of the Topochemical Polymerization of Diacetylenes Based on an Odd/even Effect of the Peripheral Alkyl Chain: Thermochromic Reversibility in a Thin Film and a Single-Component Ink for a Fountain Pen[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(29): 24767-24775.
- [48] KIM Y, AOKI K, FUJIOKA M, et al. Pressure-Induced Transition of Bisamide-Substituted Diacetylene Crystals from Nonphotopolymerizable to Photopolymerizable State[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(42): 36407-36414.
- [49] NGAMPEUNGPI S, TUMCHARERN G, PIENPINIJTHAM P, et al. Colorimetric UV Sensors with Tunable Sensitivity from Diacetylenes[J]. Dyes and Pigments, 2014, 101: 103-108.
- [50] OKUNO T, YAMANE K, SANDMAN D J. Solid State Polymerization of Diacetylenes with Amide Groups[J]. Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2006, 456(1): 45-53.
- [51] WRACKMEYER M, O'ROURKE A P, PUGH T, et al. Effect of Varying Substituent on the Colour Change

- Transitions of Diacetylene Pigments[J]. *Dyes and Pigments*, 2021, 192: 1-9.
- [52] KHANDELWAL P K, TALWAR S S. Solid-State Polymerization Studies of Conjugated Diacetylenes Deca-2, 8-Diene-4, 6-Diyne-1, 10-Diol and Derivatives[J]. *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*, 1983, 21(11): 3073-3082.
- [53] 雷伊 鲍曼, 李·霍尔, 米哈伊尔·科兹洛夫, 等. 晶化的二乙炔指示剂化合物及其制备方法: 美国, CN, 201510353615.7[Z]. 2011-05-18.  
BAUGHMAN R H; HALL L J; KOZLOV M, et al. Crystallized Diacetylenic Indicator Compound and Preparation Method: United State, 201510353615.7[Z]. 2011-05-18.
- [54] 李清源, 姚奕帆, 仇格, 等. 丁二炔类材料拓扑化学聚合行为[J]. *科学通报*, 2016, 61(24): 2688-2706.  
LI Qing-yuan, YAO Yi-fan, QIU Ge, et al. Topochemical Polymerization of Diacetylenes[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2016, 61(24): 2688-2706.
- [55] LAUHER J W, FOWLER F W, GOROFF N S. Single-Crystal-to-Single-Crystal Topochemical Polymerizations by Design[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2008, 41(9): 1215-1229.
- [56] LI Zhong. Topochemical Polymerization of Novel Diacetylenes; Synthesis and Characterization of Soluble Polydiacetylenes[D]. New York: Stony Brook University, 2008: 2-11.
- [57] ARUN D, IERANG J, OLIVIER J, et al. Topochemical Polymerization of a Diacetylene in a Chalcogen-Bonded (ChB) Assembly[J]. *Angewandte Chemie*, 2022, 134(10): 1-5.
- [58] YEE K C, CHANCE R R, BAUGHMAN R H. Carbazoyl Diacetylenic Compounds: United State, 4125534[Z]. 1978-11-14.
- [59] PATEL G N, PREZIOSI A F, BAUGHMAN R H. Time-Temperature History Indicators, United State: 3999946[Z]. 1976-12-28.
- [60] PREZIOSI A F, PRUSIK T. Metal Complexed Acetylenic Compounds Useful as Environmental Indicating Materials, United State: 4788151[Z]. 1986-09-29.
- [61] PREZIOSI A F, PRUSIK T. Acid Complexed Acetylenic Compounds Useful as Environmental Indicating Materials, United State: 4789637[Z]. 1988-12-06.
- [62] PATEL G N. Co-Crystallized Acetylenic Compounds, United State, 4189399[Z]. 1980-02-19.
- [63] DAS B, JO S, ZHENG Jian-lu, et al. Recent Progress in Polydiacetylene Mechanochromism[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(5): 1670-1678.
- [64] QI Jia-jun, WU Yu-zhang, KIM Y, et al. Pressure-Tunable Thermal Conductivity Observed for Bisamide Functionalized Diacetylene Crystals[J]. *Journal of Materials Science*, 2021, 56: 15481-15490.
- [65] ENKELMANN V, SCHLEIER G, EICHELE H. Carbazoyl and Anthryl Substituted Diacetylenes: Studies of Crystal Structures and Energy Transfer in the Polymerization of Mixed Crystals[J]. *Journal of Materials Science*, 1982, 17(2): 533-546.
- [66] 张嘉帅. 基于疫苗的化学型时间温度指示剂的制备及应用[D]. 无锡: 江南大学, 2021: 14-15.  
ZHANG Jia-shuai. Preparation and Application of Chemical Time and Temperature Indicator Based on Vaccine[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2021: 14-15.
- [67] 杨星. 疫苗冷链监测用国产疫苗瓶温度标签实验评价[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2021: 41-45.  
YANG Xing. Experimental Evaluation on Temperature Label of Domestic Vaccine Bottle for Cold Chain Monitoring of Vaccine[D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2021: 41-45.
- [68] 杨星, 曹雷, 余文周, 等. 国产疫苗瓶温度标签不同热暴露后终点响应时间的研究[J]. *中国疫苗和免疫*, 2021, 27(2): 210-213.  
YANG Xing, CAO Lei, YU Wen-zhou, et al. Response Time of a Chinese Vaccine Vial Monitor to Heat Exposure[J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2021, 27(2): 210-213.
- [69] KARTOĞLU Ü H. The Book of VVM: Yesterday-Today-and-Tomorrow[M/OL]. 2020: 320-325.<http://kartoglu.ch/vvm>
- [70] 成欢, 朱光明, 宋蕊. 二乙炔类时间温度指示剂[J]. *化学进展*, 2013, 25(12): 2112-2118.  
CHENG Huan, ZHU Guang-ming, SONG Rui. Diacetylenic Time-Temperature Indicators[J]. *Progress in Chemistry*, 2013, 25(12): 2112-2118.
- [71] 宋蕊, 朱光明, 谢建强, 等. 2, 4-己二炔-1, 6-二乙基脲的合成及聚合反应[J]. *高分子材料科学与工程*, 2013, 29(5): 1-4.  
SONG Rui, ZHU Guang-ming, XIE Jian-qiang, et al. Synthesis of 2, 4-Hexadiyn-1, 6-Bis(Ethylurea) and Its Polymerization[J]. *Polymer Materials Science & Engineering*, 2013, 29(5): 1-4.
- [72] 万红艳, 朱光明, 沈学霖. 2, 4-己二炔-1, 6-二乙基脲的显色动力学[J]. *包装工程*, 2017, 38(1): 128-133.  
WAN Hong-yan, ZHU Guang-ming, SHEN Xue-lin. Chromogenic Reaction Kinetics of 2, 4-Hexadiyn-1, 6-Bis(Ethylurea)[J]. *Packaging Engineering*, 2017, 38(1): 128-133.
- [73] 成欢. 二乙炔指示剂微胶囊的制备及表征[D]. 西安: 西北工业大学, 2014: 18-19.  
CHENG Huan. Preparation and Characterization of Acetylene Indicator Microcapsules[D]. Xi'an: Northwestern Polytechnical University, 2014: 18-19.
- [74] 郝瑜佳, 朱光明. 聚二乙炔囊泡的制备及其在医疗检测领域的应用[J]. *分析化学*, 2020, 48(2): 164-173.  
HAO Yu-Jia, ZHU Guang-Ming. Advances in Fabrica-

- tion of Polydiacetylene Vesicles and Their Applications in Medical Detection[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2020, 48(2): 164-173.
- [75] 高晶晶, 冯琪蓉, 马平, 等. 两种恒温状态下疫苗温度指示标签对 hib 结合疫苗的有效性研究[J]. 微生物学免疫学进展, 2020, 48(4): 41-46.
- GAO Jing-jing, FENG Qi-rong, MA Ping et al. Effect of Vaccine Vial Monitor to Hib Conjugate Vaccine in Two Temperature Conditions[J]. Progress in Microbiology and Immunology, 2020 48(4): 41-46.
- [76] 张嘉帅, 钱静, 俞胡斐, 等. 疫苗温度标签的制备及显色动力学[J]. 包装工程, 2021, 42(11): 60-66.
- ZHANG Jia-shuai, QIAN Jing, YU Hu-fei, et al. Preparation and Color Kinetics of Vaccine Vial Monitor[J]. Packaging Engineering, 2021, 42(11): 60-66.
- [77] 邱灵敏. 基于聚二乙炔的时间温度指示器的制备及其应用[D]. 无锡: 江南大学, 2021: 1-8.
- QIU Ling-min. Preparation and Application of Time and Temperature Indicator Based on Polydiacetylene[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2021: 1-8.
- [78] 邱灵敏, 钱静, 殷献华. 基于聚联乙炔的时间温度指示剂显色动力学研究[J]. 包装工程, 2021, 42(17): 105-111.
- QIU Ling-min, QIAN Jing, YIN Xian-hua. Chromogenic Kinetics of Time Temperature Indicator Based on Polydiacetylene[J]. Packaging Engineering, 2021, 42(17): 105-111.
- [79] 陈小芳, 张敬琪, 周慧, 等. 电子疫苗热敏感标签在一带一路环境中的监测效果评价[J]. 中国医学装备, 2021, 18(12): 23-26.
- CHEN Xiao-fang, ZHANG Jing-qi, ZHOU Hui, et al. Evaluation of the Monitoring Effect of eVVM in the B and R Environment[J]. China Medical Equipment, 2021, 18(12): 23-26.
- [80] SHI Xiao-ju, YING Xiao-fang, DENG Zong-wu. Dye Sublimation as a Measure of Accumulated Heat Exposure[J]. Chemphyschem, 2013, 14(15): 3467-3471.
- [81] 周子涵, 李豪, 袁留波. 时间温度指示剂类智能包装研究现状及展望[J]. 轻纺工业与技术, 2020, 49(8): 38-39.
- ZHOU Zi-han, LI Hao, YUAN Liu-bo. Research Status and Prospect of Time Indicator Intelligent Packaging[J]. Light and Textile Industry and Technology, 2020, 49(8): 38-39.
- [82] PULLAGURLA S R, KUMAR P, OGUN O, et al. Modeling the Long-Term 2-8 °C Stability Profiles of a Live, Rotavirus Vaccine Candidate (RV3-BB) in Various Liquid Formulations via Extrapolations of Real-Time and Accelerated Stability Data[J]. Biologicals, 2022, 75: 21-28.
- [83] ROSS J C, SAIDU Y, NZUOBONTANE D, et al. Application of the Remaining Vaccine Vial Monitor Life Calculation to Field Temperature Monitoring Data to Improve Visibility into Cold Chain Equipment Performance[J]. Vaccine, 2020, 38(48): 7683-7687.
- [84] 王伯阳, 李杰, 高锦, 等. 浅谈时间-温度指示器在温敏型军队药品质控工作中的应用[J]. 药学实践杂志, 2020, 38(3): 282-285.
- WANG B Y, LI Jie, GAO Jin, et al. Application of TTI in Quality Control of the Military Thermo-Sensitive Drugs[J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2020, 38(3): 282-285.
- [85] 应徐颀, 刘琼, 张明胜, 等. 我国疫苗冷链管理现状及发展展望[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 636-640.
- YING Xu-jie, LIU Qiong, ZHANG Ming-sheng, et al. Current Situation and Development Prospect of Vaccine Cold Chain Management in China[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(5): 636-640.
- [86] 姚剑波, 江俊波, 陈中嵘, 等. 疫苗冷链信息化发展现状及展望[J]. 制冷技术, 2021, 41(5): 93-99.
- YAO Jian-bo, JIANG Jun-bo, CHEN Zhong-rong, et al. Development Status and Prospect of Informatization of Vaccine Cold Chain[J]. Chinese Journal of Refrigeration Technology, 2021, 41(5): 93-99.
- [87] 于传宁, 刘建忠, 陈贤义, 等. 疫苗储运冷链温度监测手段的国内外研发和应用进展[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(5): 394-397.
- YU Chuan-ning, LIU Jian-zhong, CHEN Xian-yi, et al. Monitoring the Vaccine Cold Chain: Recent Progress[J]. Chinese Journal of Viral Diseases, 2019, 9(5): 394-397.
- [88] 骆吉, 邢文杰. 后疫情时代我国疫苗冷链物流创新管理对策探讨[J]. 物流科技, 2021, 44(6): 162-164.
- LUO Ji, XING Wen-jie. Problems and Countermeasures of Vaccine Cold Chain Logistics of China in the Post-COVID-19 Era[J]. Logistics Sci-Tech, 2021, 44(6): 162-164.
- [89] 彭文聪, 刘宝林. 疫苗冷链发展现状[J]. 制冷技术, 2021, 41(5): 83-87.
- PENG Wen-cong, LIU Bao-lin. Development Status of Cold Chain of Vaccine[J]. Chinese Journal of Refrigeration Technology, 2021, 41(5): 83-87.
- [90] VIRMANI A, AVNI T C A. A Case for Expanding Thermochromic Vial Monitor Technology to Insulin and other Biologicals[J]. Indian Pediatrics, 2020, 57(1): 17-19.