

爆聚反应对聚甲丙烯酸铵酯 I 单体残留影响的研究

黄 丽, 朱慧霞, 王 淮, 邓胜松, 姚日生*

(合肥工业大学食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230601)

摘要: 为了减少聚甲丙烯酸铵酯 I 药用辅料的单体残留量, 对升温爆聚反应引发自动加速效应降低其残留量进行了研究。考察了升温点处引发剂浓度及加入方式、单体浓度、升温速率等聚合工艺参数对聚合物中单体残留及聚合物性能的影响。并对最佳爆聚反应条件进行了优化。结果表明, 爆聚反应能显著降低聚合物中单体残留; 在最佳工艺条件下, 树脂醇溶液中的单体残留量为 0.09%, 符合药典要求, 性能与对照品基本一致。

关键词: 升温爆聚; 单体残留; 聚甲丙烯酸铵酯 I; 自动加速效应

中图分类号: TQ316.37

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2022)01-0184-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2022.01.037

Study on effect of explosive polymerization on monomer residue in methacrylic acid copolymer I

HUANG Li, ZHU Hui-xia, WANG Huai, DENG Sheng-song, YAO Ri-sheng*

(School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230601, China)

Abstract: The reduction of monomer residue in methacrylic acid copolymer I pharmaceutical excipients by the auto-acceleration triggered by temperature-rising explosion polymerization is studied. The effects of polymerization process parameters such as initiator concentration, addition method of initiator, monomer concentration, and heating rate at the heating point on monomer residue in methacrylic acid copolymer I and the properties of the copolymer are investigated. The conditions for explosive polymerization are optimized. It is shown that explosive polymerization can significantly reduce monomer residue in the copolymer. Under the best conditions, the monomer residue in alcohol solution of the copolymer is 0.09%, which meets the requirements of the Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China, and the properties are basically the same as that of control article.

Key words: temperature rise explosive polymerization; monomer residue; methacrylic acid copolymer I; auto-acceleration effect

聚甲丙烯酸铵酯 I 是一种良好的缓控释材料, 具有 pH 非依赖性、高渗透性的特点, 主要用作口服片剂和胶囊剂的薄膜衣材料以及释放阻滞剂^[1-2], 还可用在透皮传递系统的骨架层中以及在直肠给药中作为凝胶基质^[3]。目前, 国内主要采用溶液聚合合成^[4-5], 国外主要通过无溶剂的螺杆挤出等方式合成^[6], 但都存在残留单体难以脱除的问题。残留单体不仅使得产品具有刺激性气味, 而且会影响药品质量, 药典对药用高分子中单体残留量有严格的限制^[7]。

目前去除高分子中单体残留的常见方法有物理法、化学法和生物法。物理法主要通过脱挥^[8]、超临界流体萃取^[9]、固体吸附^[10]等方式去除残留单体, 存在原料利用率低、对仪器设备的要求较高和容易产生二次污染等问题。工业上通常采用真空干燥的方式脱除产物中残留的单体以达到药典标准, 不

仅能耗高, 还难以达到标准的限定值。生物法主要采用酶催化的方法去除残留单体^[11], 通过酶催化合适的底物产生过氧化物, 过氧化物被分解生成自由基, 使残留单体再聚合。酶催化过程中不需要额外的能量输入, 但需要加入其他的化学物质, 缺点是过程缓慢、周期长。

化学法根据原料利用率可分 2 两类: 一类通过将残留单体转化成易于除去的物质, 如加入反应性共聚单体^[12]及后聚合^[13], 但易发生副反应影响最终产品的质量; 另一类通过在反应过程中提高单体转化率的方式去除残留单体, 如升温法^[14-15]、爆聚法等。张怀平等^[16]利用超临界二氧化碳压力可调的特点, 通过爆聚制备了一系列不同投料比的丙烯酸、丙烯酸十八酯与乙烯基吡咯烷酮共聚物。利用爆聚加速反应的同时, 通过调节压力避免爆聚带来的危害, 聚合物收率最高可达 96.7%。但设备投资

收稿日期: 2021-02-20; 修回日期: 2021-11-04

基金项目: 国家新药创制重大专项(2018ZX09721002)

作者简介: 黄丽(1993-), 女, 硕士研究生, 研究方向为药用高分子材料与应用, 2427065287@qq.com; 姚日生(1962-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药用高分子材料与缓控释、药物设计与合成, 通讯联系人, yaors@163.com。

高,同时原料利用率还有提升的空间。悦康药业集团^[17]在引发剂滴加结束后,通过升高温度的聚合工艺制备低单体残留的水分散体,过程简单、性能优异,所得水分散体的单体残留远低于标准上限值,但升温引发的爆聚容易导致冲料。

因此,笔者通过在溶液聚合中升温激发爆聚反应,同时考察了引发剂的加入方式、升温速率、单体浓度以及引发剂浓度对单体转化率及残留率的影响,实现了低单体残留的聚甲丙烯酸铵酯 I 的合成。

1 实验部分

1.1 实验原料

甲基丙烯酸甲酯(MMA)、丙烯酸乙酯(EA)、甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵(DMC)、2,2-偶氮二异丁腈(AIBN)和对苯二酚(阻聚剂),阿拉丁生产;无水乙醇,江苏强盛功能化学股份有限公司生产;RL100,德国罗姆公司生产。

1.2 实验过程

将 30 g 丙烯酸乙酯、60 g 甲基丙烯酸甲酯、12.5 g 甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯加入四口烧瓶中,同时加入 91 mL 无水乙醇,不断搅拌,然后水浴加热至 70℃。达到 70℃后,将含 405 mg AIBN 的 45.5 mL 无水乙醇溶液加入到反应液中。不同时间点取样,加入对苯二酚阻聚剂,置于冰箱中冷却,通过 HPLC 分析样品中单体的含量并计算单体的转化率。在 70℃反应 0.5 h 后,开始匀速滴加含 405 mg AIBN 的 45.5 mL 无水乙醇溶液到反应液中。引发剂滴加 20 min 后开始升温。滴加过程中加入的引发剂总质量为 101.25 mg,温度达到爆聚温度时,将滴液漏斗中剩余引发剂快速加入反应体系。保温反应 5 h 结束反应。

1.3 分析测试

1.3.1 ¹H NMR 分析

利用 Bruker Avance 600 MHz 型核磁共振分析仪(美国安捷伦科技公司生产)对样品进行分析,采用氘代 DMSO 作为溶剂。

1.3.2 高效液相色谱(HPLC)分析

利用岛津高效液相色谱系统对样品进行分析。EA/MMA 液相检测:流动相甲醇-磷酸盐缓冲液(体积比为 2:8);检测波长为 202 nm;样品质量浓度为 3 mg/mL;流速为 0.8 mL/min;柱温为 35℃。利用 HPLC 检测样品中甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯浓度,并计算单体含量。DMC 液相检测:流动相为乙酸铵缓冲液-乙腈(体积比为 50:50,

加入适量的冰醋酸调节 pH 至 5.0);检测波长为 210 nm;流速为 1 mL/min;柱温为 30℃。

1.3.3 凝胶渗透色谱(GPC)分析

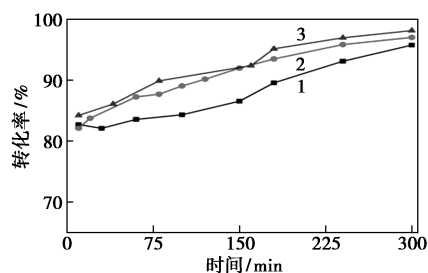
利用 Waters 1525/2414 凝胶渗透色谱仪对样品进行分析,色谱柱为德国 PSS GRAM 3 000 Å 和 GRAM 100 Å,检测温度为 60℃;柱温为 50℃;流动相为 DMAC+2 g/L LiBr+2 g/L Tris;样品质量浓度为 2 mg/mL;流速为 1 mL/min;标准品为窄分布 PMMA,美国聚合物标准公司。

2 结果与讨论

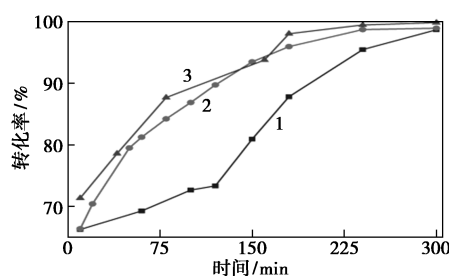
2.1 工艺研究

2.1.1 引发剂的加入方式对单体残留的影响

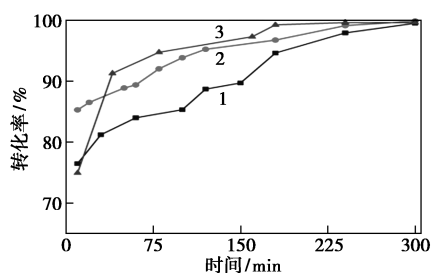
引发剂的加入方式对单体残留的影响如图 1 所示。其中,图 1(a)~图 1(c)为单体转化率与反应时间的关系曲线。结果表明,引发剂滴加 25%(从 30 min 开始滴加至 60 min,剩余引发剂快速倒入反应体系)能显著提高单体转化率。引发剂滴加 50%(30 min 开始滴加至反应结束)单体转化率远远高于滴加 100%($t=0$ min 开始滴加至反应结束)。由图 1(d)中可以看出,引发剂滴加 100%,单体总残留为 5.56%;引发剂滴加 50%,最终单体总残留为 4.06%;引发剂滴加 25%,单体残留最低为 2.02%;引发剂滴加 0%,由于引发剂固定的半衰期,一次性加入引发剂,反应前期聚合反应消耗大量引发剂,导致后期单体残留最高为 6.63%。因此,分批向反应体系中加入引发剂是降低单体残留的有效手段。



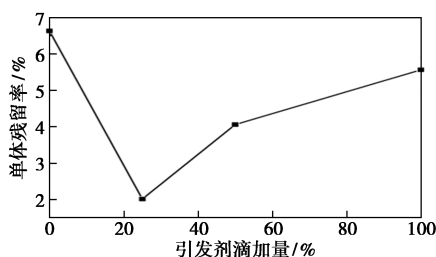
1—引发剂 100%滴加;2—引发剂滴加 50%;3—引发剂滴加 25%
(a) EA 转化率与时间关系曲线



1—引发剂 100%滴加;2—引发剂滴加 50%;3—引发剂滴加 25%
(b) MMA 转化率与时间关系曲线



1—引发剂 100%滴加;2—引发剂滴加 50%;3—引发剂滴加 25%
(c) DMC 转化率与时间关系曲线



(d) 引发剂滴加量与总单体残留的关系

图 1 引发剂加入方式对单体残留的影响

由图 1 中可以看出,单体转化率-时间曲线为前快后慢型。这是因为反应初期体系黏度较低,引发剂扩散阻力小,其引发效率较高,单体转化率提高。当聚合物溶液浓度上升以后,体系黏度增加,初级自由基从“笼子”中扩散出来的概率下降^[18],即引发剂的引发效率逐渐下降。反应后期滴加的引发剂越多,因诱导分解或笼蔽效应而损耗的引发剂越多,最终单体残留越高。分批加入引发剂,不仅可提高引发剂效率,从而提高转化率,还可避免放热集中导致安全事故。除此之外,分批加入引发剂的乙醇溶液的过程也是稀释降温的过程,能最大程度地避免爆聚冲料。

由图 1(a)~图 1(c)可知,反应初期,EA、DMC 的转化率最高,其次是 MMA。1,1-二取代单体相对于单取代单体空间位阻增加不大,但共轭效应明显增强,因而单体活性增大,因此,DMC、MMA 单体活性高于 EA^[19]。单体活性越高越容易参与反应,单体的转化率越高。随着聚合反应的进行,体系黏度通常增大,EA 因扩散系数下降而导致笼蔽效应增强,聚合反应速率下降。最终 DMC、MMA 单体转化率分别为 99.63%、99.85%,高于 EA 的 98.13%。

2.1.2 温度对单体残留的影响

温度对反应进程的影响如表 1 所示。由表 1 中可以看出,恒温 70℃ 的聚合反应的最终单体总残留为 2.01%;恒温 78℃ 的聚合反应的单体总残留为 0.47%;反应过程中温度从 70℃ 升温至 78℃ 的聚合反应,最终单体总残留为 0.44%。这是因为温度越

高,引发剂半衰期越短,引发剂快速分解释放出自由基,从而更快地引发反应。温度较高时,反应剧烈,黏度增加较快,使得分子扩散受阻,单体参与聚合反应受阻,单体残留高。而温度较低时,相同反应时间内,单体残留较高。

表 1 温度对单体残留的影响

反应温度/℃	引发剂质量/mg	$c(\text{MMA}) : c(\text{EA})$	$c(\text{EA+MMA}) : c(\text{DMC})$	反应时间/min	单体残留率/%
恒温 70	202.5	1.74	3	300	2.01
恒温 78	202.5	1.74	3	300	0.47
升温 70-78	202.5	1.74	3	300	0.44

升温既能避免温度过低,反应时间延长,又能避免高温反应速率过快、放热快,导致爆聚冲料。升温爆聚的反应程度介于高温反应与低温反应之间,黏度增加较慢。在乙醇沸点处爆聚,溶剂以汽化潜热形式将热量带出反应区,有利于体系散热。与此同时,在黏度较低时,形成的大量气泡更有利于提高传质系数和扩散系数。根据扩散理论和物理模型,扩散系数取决于聚合物体系的组成和温度。自由体积与温度有关:一方面,升温有利于自由体积增加;另一方面,在恒定温度下,扩散系数随着质量分数的增加而增加到最大值,然后略有下降^[20-22]。

2.1.3 升温速率对单体残留的影响

升温速率对单体残留的影响如图 2 所示。由图 2 可知,升温速率越快,引发剂的分解速率增大,引发剂分解产生自由基越快,溶液中的自由基越多,反应越剧烈。同时转化率提高快,体系黏度增加,更容易导致引发剂的引发效率下降,最终单体残留提高;升温越慢,引发剂分解的越慢,溶液中的自由基越少,反应速率较慢,相同反应时间内,单体残留越高。因此,当升温速率为 0.8℃/min 时,单体残留最低。

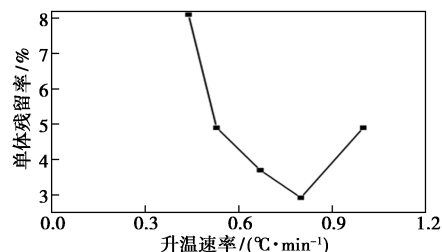


图 2 升温速率对单体残留的影响

2.1.4 升温点引发剂浓度对单体残留的影响

引发剂浓度对单体残留的影响如表 2 所示。由

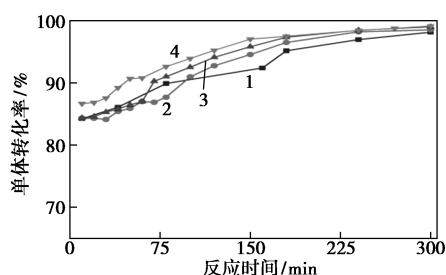
表2中可以看出,相同爆聚点,升温爆聚后引发剂加入的越多,单体残留越低。升温后加入引发剂与升温过程中加入的引发剂相比,由于升温后溶液温度较高,引发剂分解较快,溶液中自由基增多,单体转化率提高。所以,当升温点单体浓度一致时,升温后加入的引发剂浓度越高,单体残留越低。

表2 相同升温点不同引发剂对单体残留的影响

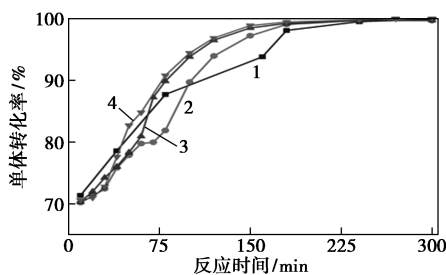
滴加的引发剂质量/mg	$c(\text{MMA}) : c(\text{EA})$	$c(\text{EA}+\text{MMA}) : c(\text{DMC})$	反应时间/min	单残留率/%
101.25	1.72	3	300	1.03
303.75	1.72	3	300	1.81
101.25	2.33	3	300	0.09
303.75	2.33	3	300	0.29

2.1.5 升温点单体浓度对单体残留的影响

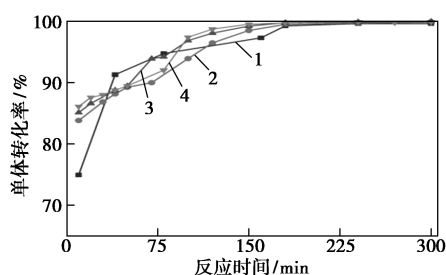
固定引发剂浓度,升温点单体浓度对单体残留的影响如图3所示。



(a) EA 转化率-时间曲线



(b) MMA 转化率-时间曲线



(c) DMC 转化率-时间曲线

1—对照组;2— $c(\text{MMA}) : c(\text{EA}) = 1.53 : 1$;
3— $c(\text{MMA}) : c(\text{EA}) = 1.60 : 1$;4— $c(\text{MMA}) : c(\text{EA}) = 2.18 : 1$

图3 升温点单体浓度对单体残留的影响

由图3(a)~图3(c)中可以看出,MMA和DMC在反应进行至150 min左右时,转化率接近99%。液相检测结果表明,残留单体主要是EA。当 $c(\text{MMA}) : c(\text{EA})$ 越大时,单体的转化率越高。

升温爆聚曲线呈“S”形,表现出明显的自动加速效应。升温爆聚,引发剂大量分解,反应越剧烈,自加速效应越强,转化率提高。其中MMA、DMC由于单体活性较高,升温更有利于聚合反应,从而表现出更强的自加速效应。 $c(\text{MMA}) : c(\text{EA})$ 越高,高活性单体MMA含量越高,自加速效应越强。

2.2 表征

2.2.1 核磁氢谱分析

爆聚树脂的核磁氢谱如图4所示。

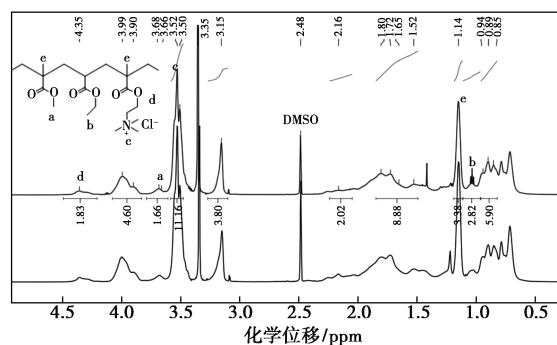


图4 RL100(红色)及爆聚样品(黑色)的核磁氢谱图

由图4中可以看出,爆聚树脂与尤特奇RL100的结构基本一致。3.68 ppm为甲基丙烯酸甲酯中甲基的峰,1.18 ppm为丙烯酸乙酯中甲基的特征峰,3.52 ppm为铵酯中3个甲基的特征峰。1.14 ppm处为甲基丙烯酸酯中甲基的特征峰。因此,树脂中有甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵3种共聚单体。

2.2.2 分子质量的测定

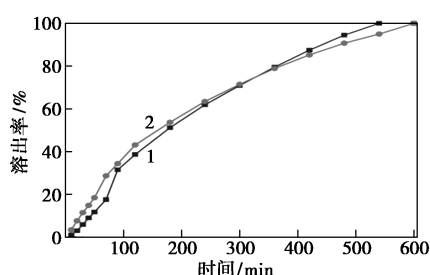
爆聚树脂分子质量及其分布如表3所示。由表3中可以看出,爆聚树脂的分子质量分布较集中,分布指数为2.13,重均分子质量为 6.77×10^4 ;对照树脂分子质量分布较均一,分布指数为2.13,重均分子质量为 4.12×10^4 。结合树脂合成工艺,爆聚树脂通过升温爆聚促进引发剂快速分解,升高温度,与聚合度相关的活化能降低,速率常数降低,反应生成的分子质量较小^[23]。溶液由于溶剂的存在,链自由基容易发生链转移反应,导致分子质量分布变宽。聚合物分子质量大小及其分布会影响聚合物性能。

表 3 爆聚树脂分子质量及其分布

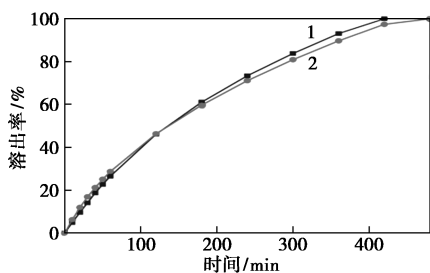
	RL100	爆聚树脂
M_n	2.22×10^4	3.18×10^4
M_w	4.12×10^4	6.77×10^4
M_p	4.77×10^4	8.06×10^4
M_z	6.56×10^4	11.19×10^4
M_{z+1}	9.57×10^4	15.9×10^4
PDI	1.85	2.13

2.2.3 溶出性能测定

采用转篮法进行溶出实验,每组实验重复 3 次,取其平均值。树脂包衣溶出曲线如图 5 所示。由图 5 中可以看出,尤特奇 RL100 在水中不溶,但能溶胀,在包衣膜中形成孔道。药物主要通过包衣中季铵盐基团形成的亲水性孔道扩散释放,季铵盐基团含量越高,其渗透性和溶胀性越大,释药速率越快^[24]。当 pH=1.2 时,模拟胃液中药物释放。由于爆聚树脂分子质量较大,N 含量较高,形成的亲水孔道较多,释放速率较 RL100 快。由于溶解介质中加入氯离子可以显著抑制离子交换^[25-26],导致胃液溶出中爆聚树脂较 RL100 释放率慢。同时,差异比肠液溶出的要大。而在 pH=6.8 的肠液中,两者没有明显差异。



(a) 胃液溶出



(b) 肠液溶出

1—爆聚树脂;2—RL100

图 5 树脂包衣溶出曲线

注:胃液离子浓度为 0.016 4 mol/L HCl;肠液离子浓度为 0.099 9 mol/L KH_2PO_4 。

3 结论

系统研究了升温爆聚反应对聚甲丙烯酸铵酯 I 单体残留的影响。结果表明,通过控制升温点引发剂浓度及单体浓度,可有效利用爆聚带来的自加速效应,能快速有效地降低单体残留且不降低产品性能。在最佳工艺条件下,单体利用率能达到 99% 以上,醇溶液中单体残留低至 0.09%,树脂性能与国外同类产品基本一致。

当体系黏度较低时,升温激发爆聚,出现自加速效应,转化率增加。通过控制升温点引发剂浓度及单体浓度,从而控制爆聚带来的自加速,能最大限度提高单体转化率同时显著降低单体残留。分批加入引发剂可有效避免爆聚放热导致的安全事故。升温溶液聚合工艺操作简单、成本低、风险低,容易实现工业化应用,有望成功应用于其他聚丙烯酸酯的生产。

参考文献

- [1] Lehmann K. Formulation of controlled release tablets with acrylic resins[J]. Acta Pharmaceutica Fennica, 1984, 93(2): 55-74.
- [2] Jovanovi M, Jovii G, Uri Z, et al. Effect of fillers and lubricants on acetylsalicylic acid release kinetics from eudragit matrix tablets[J]. Drug Development Communications, 2008, 23(6): 595-602.
- [3] Umejima H, Kim N S, Ito T, et al. Preparation and evaluation of Eudragit gels. VI: In vivo evaluation of Eudispert rectal hydrogel and xerogel containing salicylamide[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 82(2): 195-199.
- [4] Pan X, Tasdelen M A, Laun J, et al. Photomediated controlled radical polymerization[J]. Progress in Polymer Science, 2016; 62: 73-125.
- [5] 姜英涛. 涂料用丙烯酸树脂的溶液聚合及分子量影响因素[J]. 涂料工业, 1989, (2): 39-41.
- [6] 周光大. 聚合物在同向双螺杆挤出机中的流动、混合与反应[D]. 浙江大学材料与化学工程学院, 2009.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 二部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 493-494.
- [8] Salazar R, Ilundain P, Alvarez D, et al. Reduction of the residual monomer and volatile organic compounds by devolatilization[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2005, 44(11): 4042-4050.
- [9] Anouar B S, Guinot, Cécile, Ruiz J C, et al. Purification of post-consumer polyolefins via supercritical CO_2 extraction for the recycling in food contact applications[J]. Journal of Supercritical Fluids, 2015, 98: 25-32.
- [10] Ortega D R, Subrenat A. Siloxane treatment by adsorption into porous materials[J]. Environmental Technology, 2009, 30(10): 1073.

(下转第 194 页)

- toacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer[J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(7): 2053–2108.
- [4] Wang K, Chen Q, Xue W, *et al.* Combined chemo-photothermal anti-tumor therapy using molybdenum disulfide modified with hyper-branched polyglycidyl[J]. *ACS Biomaterials Science Engineering*, 2017, 3(10): 2325–2335.
- [5] Coleman J N, Lotya M, O'neill A, *et al.* Two-dimensional nanosheets produced by liquid exfoliation of layered materials [J]. *Science*, 2011, 331(6017): 568–571.
- [6] Liu T, Wang C, Gu X, *et al.* Drug delivery with PEGylated MoS₂ nano-sheets for combined photothermal and chemotherapy of cancer [J]. *Adv Mater*, 2014, 26(21): 3433–3440.
- [7] Xie J F, Zhang H, Li S, *et al.* Defect-rich MoS₂ ultrathin nanosheets with additional active edge sites for enhanced electrocatalytic hydrogen evolution[J]. *Adv Mater*, 2013, 25(40): 5807–5813.
- [8] Tang G G, Sun J R, Wei C, *et al.* Synthesis and characterization of flowerlike MoS₂ nanostructures through CTAB-assisted hydrothermal process[J]. *Mater Lett*, 2012, 86(2012): 9–12.
- [9] Chen L, Feng Y H, Zhou X J, *et al.* One-Pot synthesis of MoS₂ nanoflakes with desirable degradability for photothermal cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(20): 17347–17358.
- [10] Gu X D, Zheng S J, Huang X B, *et al.* Hybrid Ni₃S₂-MoS₂ nanowire arrays as a pH-universal catalyst for accelerating the hydrogen evolution reaction[J]. *Chem Comm*, 2020, 56(16): 2471–2474.
- [11] Ding X G, Peng F, Zhou J, *et al.* Defect engineered bioactive transition metals dichalcogenides quantum dots[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 41.
- [12] Zhang K, Zhuang Y L, Zhang W D, *et al.* Functionalized MoS₂-nanoparticles for transdermal drug delivery of atenolol[J]. *Drug Delivery*, 2020, 27: 909–916.
- [13] Xie J F, Zhang J J, Li S, *et al.* Controllable disorder engineering in oxygen-incorporated MoS₂ ultrathin nanosheets for efficient hydrogen evolution[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 136(47): 17881–17888.
- [14] Feng W, Chen L, Ming Q, *et al.* Flower-like PEGylated MoS₂ nanoflakes for near-infrared photothermal cancer therapy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 17422.
- [15] Liu Y, Bhattarai P, Dai Z, *et al.* Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer [J]. *Chemical Society Reviews*, 2019, 48: 2053–2108.
- [16] Fusco L, Gazzi A, Peng G, *et al.* Graphene and other 2D materials: A multidisciplinary analysis to uncover the hidden potential as cancer theranostics[J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5435–5488.
- [17] 秦玉杰, 韩宇, 靳杭, 等. 具有高光热转化率和环境 pH 响应的载药硫化铜纳米粒子[J]. *科学通报*, 2020, 65(2): 203–212.
- [18] Liu T, Wang C, Cui W, *et al.* Combined photothermal and photodynamic therapy delivered by PEGylated MoS₂ nanosheets [J]. *Nanoscale*, 2014, 7(21): 9945.
- [19] Ma N, Yan Z H. Research progress of thermosensitive hydrogel in tumor therapeutic[J]. *Nanoscale Research Letters*, 2021, 13(3): 451. ■
- (上接第 188 页)
- [11] Hsieh M C, Graham T L. Partial purification and characterization of a soybean β -glucosidase with high specific activity towards isoflavone conjugates[J]. 2001, 58(7): 995–1005.
- [12] Dalton W O, Peng F M. Method of producing ABS polyblends having a low residual monomer content [P]. US 3991136, 1976–11–09.
- [13] Cunha L D, Ilundain P, Salazar R, *et al.* VOC formation during monomer removal by post-polymerization [J]. *Polymer*, 2001, 42(2): 391–395.
- [14] Wenzel F, Bruemmer H D, Krieg M. Acrylonitrile copolymers having low residual monomer content and methods for their preparation [P]. US 4241203, 1980–12–23.
- [15] Vallo C I, Montemartini P E, Cuadrado T R. Effect of residual monomer content on some properties of a poly(methyl methacrylate)-based bone cement [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1998, 69(7): 1367–1383.
- [16] 张怀平, 陈鸣才. 爆聚法合成 P(AA-ODA-NVP) 聚合物及其溶液性质[J]. *高分子材料科学与工程*, 2011, 27(3): 27–30.
- [17] 李玉生, 姚日生, 李凤和, 等. 一种低单体残留的中渗透缓释药用丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体的制备方法 [P]. 中国, 107722168, 2018–02–23.
- [18] 沈家骢, 田元, 王国斌, 等. 甲基丙烯酸甲酯本体自由基聚合的引发效率 [J]. *中国科学(B辑 化学 生命科学 地学)*, 1990, (2): 8–12.
- [19] 潘祖仁. 高分子化学. 第 4 版 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [20] Biesenberger J A. Polymer melt devolatilization: On equipment design equations [J]. *Advances in Polymer Technology*, 2010, 7(3): 267–278.
- [21] Duda J L, Vrentas J S, Ju S T, *et al.* Prediction of diffusion coefficient for polymer-solvent systems [J]. *AIChE Journal*, 1982, 28(2): 279–285.
- [22] Vrentas J S, Vrentas C M, Faridi N. Effect of solvent size on solvent self-diffusion in polymer solvent systems [J]. *Journal of Polymer Science Part B Polymer Physics*, 1996, 31(9): 3272–3276.
- [23] Balke S T, Hamielec A E. Bulk polymerization of methyl methacrylate [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 17(3): 905–949.
- [24] 密特迈 E J. 聚合反应原理: 第 4 版 [M]. 北京: 机械工业出版社, 2013.
- [25] Wagner K G, McGinity J W. Influence of chloride ion exchange on the permeability and drug release of Eudragit RS30D films [J]. *Journal of Controlled Release*, 2002, 82(2–3): 385–397.
- [26] Pignatello R, Ferro M, Guidi G D, *et al.* Preparation, characterisation and photosensitivity studies of solid dispersions of diflunisal and Eudragit RS100[®] and RL100[®] [J]. 2001, 218(1–2): 27–42. ■