

Copolimerización en miniemulsión de monómeros metacrílicos: Efecto de la concentración de iniciador y de tensoactivo

Rony Alexis Maldonado-Carranza^a, Francisco Javier Enríquez-Medrano^a, Luis Osvaldo García-Molina^a, Beatriz Elvira Reyes-Vielma^a, María Esther Treviño-Martínez^{a*}

^a Centro de Investigación en Química Aplicada, Dpto. de Química Macromolecular y Nanomateriales, Blvd. Enrique Reyna, 140, San José de los Cerritos, Saltillo 25294 (México). *rony.maldonado.d22@ciqa.edu.mx *esther.trevino@ciqa.edu.mx

Resumen: Se prepararon nanopartículas poliméricas (NPPs) de poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico), [P(MMA-co-MAA)] en una relación molar de 2/1, mediante la técnica de polimerización en miniemulsión. Se investigó el efecto de la concentración del peróxido de benzoilo [BPO] y del dodecilsulfato de sodio [SDS], sobre la tasa de polimerización, el diámetro promedio de las partículas (D_p) y el número de partículas (N_p). Al mantener constante la [SDS], la conversión final (83 a 96 %) mostró una dependencia directa de la [BPO]. En contraste, el D_p (34 a 87 nm) presentó una dependencia inversa con la [BPO] y la [SDS]. El N_p se mantuvo constante durante el avance de la reacción a concentraciones bajas e intermedias de SDS, alineándose con el comportamiento típico de una polimerización en miniemulsión. Sin embargo, se registró un aumento del N_p al incrementar la [SDS], sugiriendo una nucleación secundaria. Se observó una ligera deriva en la composición del copolímero con el avance de la reacción, lo cual corresponde a una polimerización por lotes.

Introducción.

Las nanopartículas poliméricas (NPPs) que se emplean en la encapsulación de fármacos, para proporcionarles protección y permitir su liberación controlada, son de gran importancia para aplicaciones farmacéuticas. Estas NPPs se pueden obtener mediante procesos de polimerización en medios dispersos acuosos, como es el caso de la polimerización en miniemulsión.¹ En este tipo de polimerizaciones la nucleación de las partículas ocurre, primordialmente, por la entrada de radicales a las gotas de monómero. Si todas las gotas son nucleadas, el número final de partículas (N_p) es aproximadamente igual al número inicial de gotas. La nucleación directa de las gotas, gracias a un sistema eficaz de tensoactivo/agente hidrófobo, minimiza (o evita) la difusión de monómero a través de la fase continua, lo que permite la encapsulación de compuestos hidrófobos *in situ* (directamente en el sitio de reacción).² La polimerización en miniemulsión de monómeros de alta solubilidad en agua presenta desafíos para el control de la difusión de monómero hacia la fase acuosa, y por lo tanto, el control de la formación de nuevas partículas (nucleación secundaria). No obstante, se ha demostrado que es posible

trabajar con monómeros hidrófilos, como el metacrilato de metilo (MMA) y el acetato de vinilo. En estos casos, la nucleación secundaria se evitó mediante el uso de un iniciador hidrófobo.³⁻⁴

El copolímero de interés, P(MMA-co-MAA) 2/1 mol/mol, es un análogo en composición al Eudragit® S100 (ES100); el cual está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y se utiliza para la encapsulación de fármacos para su liberación controlada a pH > 7.⁵

El objetivo de este trabajo fue establecer las concentraciones óptimas del iniciador hidrófobo (peróxido de benzoilo, BPO) y del tensoactivo aniónico (dodecilsulfato de sodio, SDS) que permitieran la obtención de NPs de P(MMA-co-MAA) mediante la técnica de polimerización en miniemulsión.

Parte experimental.

Materiales. Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. Los monómeros, metacrilato de metilo (MMA, 98 % de pureza) y ácido metacrílico (MAA, 99 % de pureza), se pasaron por una columna empacada para eliminar el inhibidor. El iniciador, peróxido de benzoilo (BPO), se purificó por recristalización en una mezcla de disolventes mixtos (cloroformo/metanol). Se

utilizó acrilato de octadecilo (ODA, 97 % de pureza) como agente hidrófobo, dodecilsulfato de sodio (SDS, 98.5 % de pureza) como tensoactivo. Para la caracterización por RMN se utilizó dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6 , 99.9 %).

Polimerización en miniemulsión.

En la Tabla 1 se muestran las formulaciones empleadas. La fase acuosa se preparó disolviendo el SDS en agua desionizada. Mientras que la fase oleosa se preparó disolviendo el ODA y el BPO en la mezcla de monómeros MMA/MAA 2/1 (mol/mol). Se mezcló la fase oleosa con la fase acuosa y se homogenizaron aplicando energía de ultrasonido (sonicador QSonica, Q700CA) a 50 W por 20 min. Se utilizó un baño de hielo durante este paso para evitar la degradación indeseada del iniciador. La miniemulsión se transfirió a un reactor de vidrio enchaquetado de 100 mL equipado con un sistema de reflujo (Fisher Scientific, 9510) y agitación mecánica (IKA, RW20). La mezcla de reacción se purgó durante 1 h con Ar grado UAP, a temperatura ambiente y agitación de 400 rpm. Transcurrido este tiempo, se incrementó la temperatura hasta 70 °C y se mantuvo una agitación constante de 650 rpm por 3 h.

Se tomaron muestras durante la reacción para determinar la conversión del monómero por gravimetría y el D_p por dispersión de luz dinámica (DLS) en un equipo Microtrac Nanotracs Wave II Q (W3575). La muestra se preparó disolviendo 3 gotas del látex en 5 mL de agua desionizada. La determinación se realizó a 25 °C y el valor reportado es el promedio de 9 mediciones de 40 s cada una. La composición de los copolímeros se determinó mediante 1H -RMN en un equipo Bruker de 400 MHz.

Tabla 1. Formulaciones de polimerizaciones en miniemulsión de MMA/MAA

Reacción	Fase acuosa			Fase oleosa		
	Agua (g)	SDS (g)	BPO (g)	MMA (g)	MAA (g)	ODA (g)
B05-S1	88	0.1	0.05	7	3	0.4
B05-S4	88	0.4	0.05	7	3	0.4
B05-S6	88	0.6	0.05	7	3	0.4
B1-S1	88	0.1	0.1	7	3	0.4
B1-S4	88	0.4	0.1	7	3	0.4
B1-S6	88	0.6	0.1	7	3	0.4
B5-S1	88	0.1	0.5	7	3	0.4
B5-S4	88	0.4	0.5	7	3	0.4
B5-S6	88	0.6	0.5	7	3	0.4

Resultados y Discusión.

Se realizaron una serie de copolimerizaciones de MMA con MAA (2/1 mol/mol) variando las cantidades de BPO y SDS con el propósito de encontrar las condiciones que permitieran la copolimerización con una mínima nucleación secundaria.

En la **Figura 1** se presenta el efecto de la concentración de BPO y SDS sobre la conversión de los monómeros. En general, se alcanzaron tasas de polimerización y conversiones finales más altas cuando se incrementó la concentración de BPO. Este comportamiento coincide con lo observado para la polimerización de monómeros metacrílicos, donde la tasa de polimerización es mayor a medida que se incrementa la concentración del iniciador BPO.⁶

La tasa de polimerización en una emulsión depende directamente de la constante de velocidad de propagación, k_p , la concentración de monómero en las partículas, $[M_p]$, el número promedio de radicales por partícula, \bar{n} , y el número de partículas de polímero, N_p , según la siguiente ecuación:⁷

$$R_p = \frac{k_p[M_p]\bar{n}N_p}{N_A}$$

La k_p y la $[M_p]$ tienen, en teoría, valores constantes en todas las reacciones, pero el \bar{n} incrementa con el aumento en la concentración de iniciador, ya que se generan más radicales primarios dentro de las partículas.

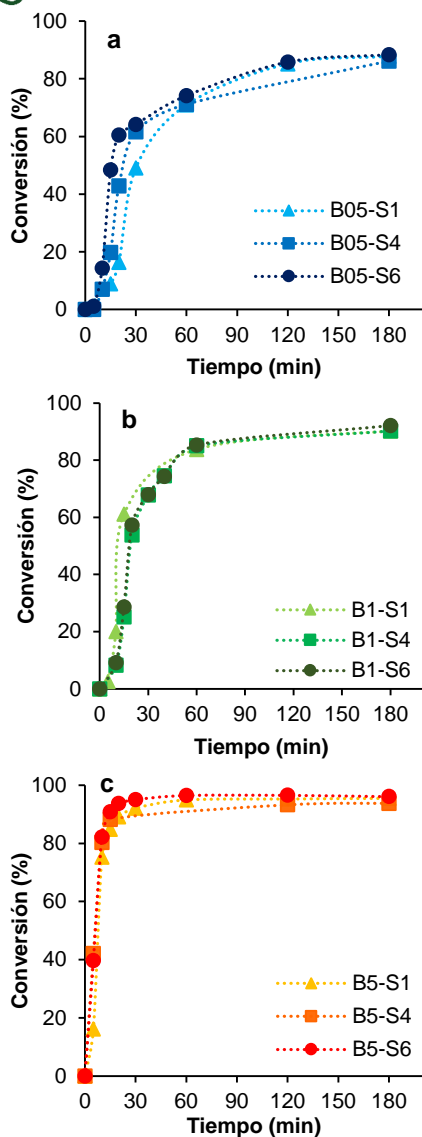


Figura 1. Efecto de la concentración de BPO y SDS sobre la conversión para la copolimerización en miniemulsión de MMA/MAA (2/1; mol/mol).

En cuanto a la evolución del D_p con el avance de la reacción (**Figura 2**), se puede observar que la mayor concentración de SDS, al mantener fija la cantidad de BPO, ocasiona una disminución en el valor de D_p . Esto se explica porque una mayor concentración de SDS permite la formación y estabilización de partículas más pequeñas.⁸

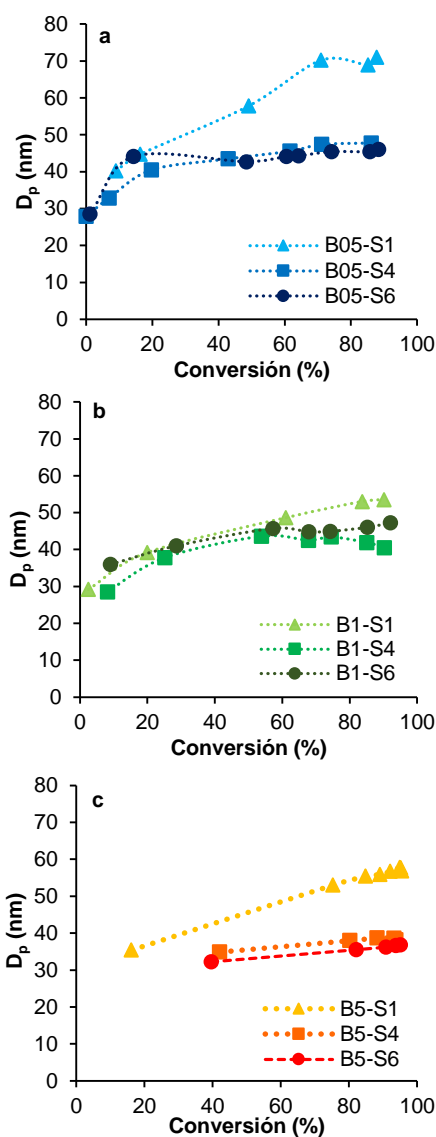


Figura 2. Efecto de la concentración de BPO y SDS sobre el D_p en la copolimerización en miniemulsión de MMA/MAA (2/1; mol/mol).

En la **Figura 3** se puede observar que el N_p aumentó durante el transcurso de la reacción cuando se utilizó una concentración media y alta de SDS (0.4 y 0.6 g, respectivamente); a cualquier concentración de BPO. Los mejores resultados, en cuanto a la inhibición de la nucleación secundaria se obtuvieron para la combinación de una mayor concentración de BPO con la concentración más baja de SDS (B5-S1 en **Figura 3c**).

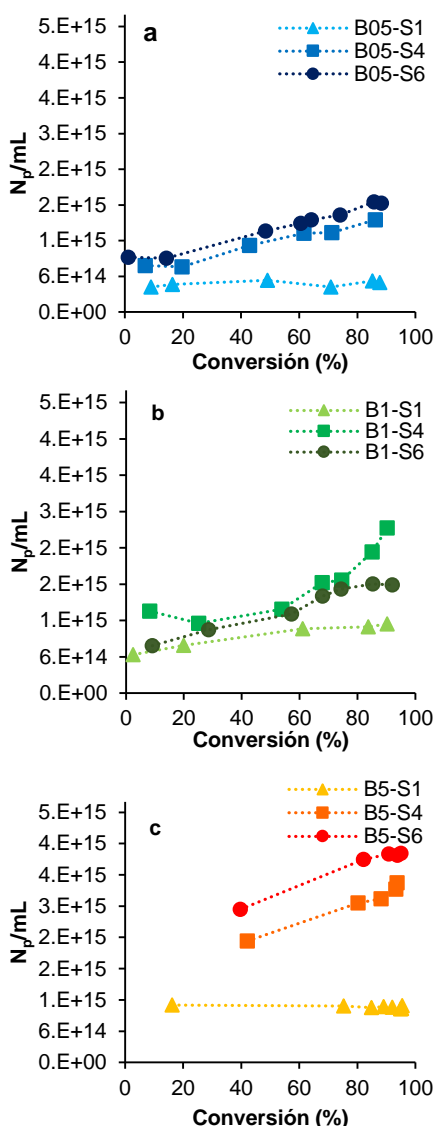


Figura 3. Efecto de la concentración de BPO y SDS sobre el N_p/mL en la copolimerización en miniemulsión de MMA/MAA (2/1; mol/mol).

En la polimerización en miniemulsión la adición del agente hidrófobo y la baja dispersidad en la distribución de tamaño de las gotas de monómero, minimiza la difusión de monómero a través de la fase acuosa, sin embargo, esto se ve afectado por la solubilidad del monómero en el agua.⁸ La generación de nuevas partículas se debe a procesos de nucleación secundaria (nucleación micelar y homogénea). En este caso, la nucleación secundaria fue favorecida por la solubilidad en agua del MAA y el MMA (9.8 y 1.53 % p a 20°C, respectivamente).⁹ La

homopolimerización del MAA en la fase acuosa conduciría a la obtención de un polímero soluble en agua (PMAA), el cual no precipitaría para dar lugar a la formación de una partícula. La adición del MMA a las cadenas del copolímero es la que proporcionaría un cierto nivel de hidrofobicidad que conduce a la precipitación y formación de nuevas partículas. Se ha reportado que, en la polimerización en miniemulsión de monómeros acrílicos, la nucleación secundaria es más significativa en sistemas que utilizan MMA y, aunque limitan, no eliminan por completo la generación de nuevas partículas.^{10,11} Otro factor que pudo haber favoreciendo la nucleación micelar, es la concentración de SDS. Para que en el medio acuoso se formen micelas, la concentración del tensoactivo tiene que ser igual o mayor a su concentración micelar crítica (CMC). El SDS tiene una CMC de 2.0 g/L,¹² y en las formulaciones se está utilizando una concentración de 1.1, 4.5, 6.8 g/L (para 0.1, 0.4 y 0.6 g de SDS, respectivamente). En principio, si la concentración de SDS es mayor a su CMC no necesariamente implica la presencia de micelas. Según la teoría, en una miniemulsión se presenta un área interfacial muy extensa debido a la gran cantidad de gotas de tamaño reducido. Como resultado, el tensoactivo se encuentra completamente adsorbido en la superficie de las gotas, en lugar de formar micelas.⁸ Sin embargo, los resultados muestran que con 0.4 y 0.6 g de SDS hay un exceso de moléculas de tensoactivo libres que podrían formar micelas y, por lo tanto, nuevas partículas. Por otro lado, la cantidad de 0.1 g de SDS parece ser suficiente para estabilizar las partículas.

La composición molar del copolímero P(MMA-co-MAA), a diferentes conversiones, se determinó a partir de su espectro de ¹H-RMN en DMSO-d₆ (Figura 4). La composición se calculó examinando la relación relativa de las intensidades de las señales correspondientes al hidrógeno ácido del grupo -COOH del MAA en un desplazamiento químico de 12.10 ppm y la del metilo del grupo éster -COOCH₃ del MMA en 3.55 ppm. El cálculo de la composición se realizó con las siguientes ecuaciones:

$$n_{m_1} = \frac{\text{Integral de los protones de } m_1}{\text{Número de protones de } m_1} \quad (1)$$

$$\% \text{ mol } m_1 = \frac{n_{m_1} * 100}{n_{m_1} + n_{m_2}} \quad (2)$$

n_{m_1} = moles relativos del monómero 1
 m = monómero
 m_1 = monómero 1
 m_2 = monómero 2

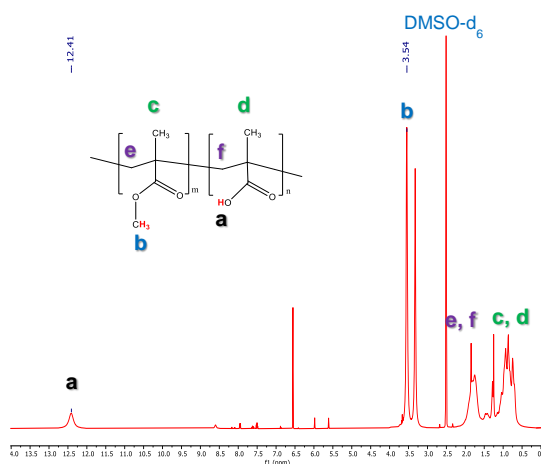


Figura 4. Espectro de ^1H -RMN del copolímero P(MMA-co-MAA), B05-S1.

Como se puede apreciar en la **Tabla 2**, a bajas conversiones, las cadenas de copolímero tienen una concentración de MMA mayor que la de la mezcla de monómeros en la alimentación. Se observa una deriva en la composición a diferentes conversiones, alcanzándose una relación molar final de 65/35, similar a la del copolímero comercial Eudragit® S100.

Tabla 2. Variación en la composición con la conversión del P(MMA-co-MAA) relación molar 2/1 (reacción B05-S1):

Conversión (%)	MMA (% mol)	MAA (% mol)
5	77	23
34	69	31
88	65	35

Durante la copolimerización por radicales libres, la composición de las cadenas poliméricas se ve influenciada por la reactividad relativa y la concentración de los monómeros. La escasa información sobre las

relaciones de reactividad para el par de monómeros permite predecir que su reactividad sería en el siguiente orden: MAA > MMA.¹³ No obstante, la solubilidad del MAA en agua es considerablemente superior a la del MMA,¹⁴ lo que implica que la concentración de MMA en el sitio de reacción será mayor que en la mezcla de monómeros. Esto afecta tanto la estabilidad coloidal de las partículas como la composición de las cadenas del copolímero.

Conclusiones.

Se logró la obtención de nanopartículas de P(MMA-co-MAA) de entre 30 a 70 nm a través la técnica de polimerización en miniemulsión. La concentración de SDS tiene un efecto sobre la nucleación secundaria de partículas. La menor concentración de SDS (0.1 g) es la más apropiada para evitar la generación de partículas por mecanismos de nucleación secundaria. Esta concentración de SDS en combinación con la concentración más alta de BPO fue la más adecuada para lograr una mayor conversión del monómero sin nucleación secundaria.

La relación molar final del copolímero es muy cercana al 2/1 (mol/mol), lo que posiblemente permite la liberación de compuestos activos encapsulados a pH > 7.

Agradecimientos.

Los autores agradecen al CONAHCyT por la beca otorgada a Rony Maldonado.

Referencias.

- (1) Ahmed, A.; Arian, M. F.; Khan, M. Q. *Nanomaterials Recycling Standards. Nanomaterials Recycling* **2022**, 249–268.
- (2) Landfester, K. *Miniemulsion Polymerization and the Structure of Polymer and Hybrid Nanoparticles. Angewandte Chemie - International Edition. Wiley-VCH Verlag* June 8, 2009, pp 4488–4507.
- (3) Wu, X. Q.; Schork, F. J. Batch and Semibatch Mini/Macroemulsion Copolymerization of Vinyl Acetate and Comonomers. *Ind Eng Chem Res* **2000**, 39 (8), 2855–2865.
- (4) Wang, S.; Schork, F. J. Miniemulsion Polymerization of Vinyl Acetate with

- Nonionic Surfactant. *J Appl Polym Sci* **1994**, *54* (13), 2157–2164.
- (5) Madhavi, M.; Madhavi, K.; Jithan, A. V. Preparation and in Vitro/in Vivo Characterization of Curcumin Microspheres Intended to Treat Colon Cancer. *J Pharm Bioallied Sci* **2012**, *4* (2), 164–171.
- (6) Przesławski, G.; Szcześniak, K.; Gajewski, P.; Marcinkowska, A. Influence of Initiator Concentration on the Polymerization Course of Methacrylate Bone Cement. *Polymers (Basel)* **2022**, *14* (22).
- (7) Odian, G. Principles of Polymerization. *Principles of Polymerization* **2004**.
- (8) Lovell, P. A.; Schork, F. J. Fundamentals of Emulsion Polymerization. *Biomacromolecules*. American Chemical Society November 9, 2020, pp 4396–4441.
- (9) Merck | Mexico | Life Science Products & Service Solutions. <https://www.sigmaaldrich.com/MX/en> (accessed 2024-10-16).
- (10) Udagama, R.; de las Heras Alarcón, C.; Keddie, J. L.; Tsavalas, J. G.; Bourgeat-Lami, E.; Mckenna, T. F. L. Acrylic-Alkyd Hybrids: Secondary Nucleation, Particle Morphology, and Limiting Conversions. *Macromol React Eng* **2014**, *8* (9), 622–638.
- (11) Lin, C. T.; Chiu, W. Y.; Lu, H. C.; Meliana, Y.; Chern, C. S. Miniemulsion Copolymerizations of Methyl Methacrylate and Butyl Acrylate in the Presence of Reactive Costabilizer. *J Appl Polym Sci* **2010**, *115* (5), 2786–2793.
- (12) Jurado, E.; García-Román, M.; Luzón, G.; Altmajer-Vaz, D.; Jiménez-Pérez, J. L. Optimization of Lipase Performance in Detergent Formulations for Hard Surfaces. *Ind Eng Chem Res* **2011**, *50* (20), 11502–11510.
- (13) Polowiński, S.; Polowiński, S. Copolymerization of Methacrylic Acid with Methyl Methacrylate on a Polyethylene Glycol Matrix. *EurPJ* **1983**, *19* (8), 679–681.
- (14) Bauer, W. Methacrylic Acid and Derivatives. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley, 2011.