

Diss. ETH No. 20155

**Poly (Lactic Acid)**  
**Polycondensation, Degradation**  
**and Nanoparticles synthesis**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

Fabio Codari

Master of Science in Chemical Engineering

Politecnico di Milano

born on July 27, 1983

citizen of Italy

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. M. Morbidelli (ETH Zürich), examiner

Prof. Dr. W. J. Stark (ETH Zürich), co-examiner

Zürich 2011

## Abstract

Polycondensation of lactic acid has been studied through experiments and modeling in an attempt to investigate chemical equilibrium, reaction kinetics and transport phenomena. Of remarkable importance is the full characterization of the system composition achieved by HPLC which allowed a detailed study of the system. Experiments were run in a wide range of operating conditions, i.e. batch and semi-batch mode, at different temperatures, pressures and reactor stirring rates. A comprehensive model of the reacting system, accounting for a kinetic scheme involving all polycondensation reactions as well as lactide forming reactions has been developed. All model parameters have been evaluated from independent sources or by direct fitting of the model prediction to the experimental data. A remarkably good agreement has been obtained between the model predictions and experiments.

The reversible reaction of hydrolysis has been investigated focusing on the effect of temperature, chain length and chirality on the reaction kinetics. A detailed model based on the preferential chain end scission mechanism proposed in the literature has been adopted and used to evaluate the kinetic parameters involved. Good agreement between model predictions and experimental data has been obtained. This model can be applied to predict the hydrolysis of polymer chains of any length.

In addition, this thesis presents a comprehensive study on nanoparticles preparation through flash-nanoprecipitation. The experiments have been run in a multi inlet vortex mixer and the effect of mixing performances, polymer concentration, molecular weight and feeding strategy of the polymer solution have been investigated. Through such a technique, narrow dispersed nanoparticles with size in the range 25 to

300 nm can be produced. The process is suitable for the production of multifunctional nanoparticles by blending of different polymers. Furthermore, an alternative strategy for the production of multifunctional nanoclusters, based on a new technology involving aggregation of primary nanoparticles and controlled breakage of the aggregates in the presence of stabilizing agents, has been investigated. As proof of the concept the technology has been tested as a function of primary nanoparticles size, surfactant concentration and applied shear forces. When nanoparticles with different functionalities are used, the proposed methodology leads to the production of hetero-nanocluster compact in structure which can be used as multifunctional drug delivery devices.

## Sommario

In questa tesi è stata studiata la reazione di policondensazione di acido lattico sia a livello sperimentale che modellistico. In particolare, sono stati considerati i diversi equilibri chimici coinvolti, la cinetica di reazione e i fenomeni di trasporto. Di particolare importanza è la completa caratterizzazione della composizione del sistema di reazione ottenuta attraverso HPLC. Gli esperimenti sono stati condotti in un vasto campo di condizioni operative. In particolare, l'equilibrio chimico è stato studiato attraverso prove batch a diverse temperature mentre la cinetica di reazione e i fenomeni di trasporto sono stati analizzati in un reattore semibatch variando la velocità di agitazione del sistema, la temperatura e la pressione di reazione.

Un modello matematico è stato sviluppato adottando uno schema cinetico che comprende tutte le reazioni di policondensazione e le reazioni di formazione del lattide. I parametri del modello sono stati valutati dalla letteratura, da prove indipendenti o direttamente fittati dai dati sperimentali. Un buon accordo tra le predizioni del modello e i dati sperimentali è stato ottenuto per tutte le condizioni operative studiate.

Nella seconda parte della tesi, la reazione di idrolisi di oligomeri di acido lattico è stata studiata valutando l'effetto della temperatura, della composizione chirale e della lunghezza di catena sulla cinetica di reazione. Un modello dettagliato, basato sul meccanismo proposto in letteratura di rottura preferenziale degli esteri vicini ai gruppi terminali di catena, è stato adottato per valutare i parametri cinetici. Si è trovato un buon accordo tra i dati sperimentali e le predizioni del modello. Questo modello può essere esteso alla valutazione della cinetica di idrolisi per tutte le lunghezze di catena.

Nell'ultima parte di questa tesi, è stato condotto uno studio di precipitazione di nanoparticelle di acido polilattico. Gli esperimenti sono stati condotti in un mixer statico in cui una fase organica con disciolto il polimero, viene miscelata tangenzialmente con un non solvente. In particolare sono stati valutati gli effetti del miscelamento, della concentrazione e peso molecolare del polimero e della strategia di alimentazione della fase polimerica sulla dimensione delle particelle prodotte. Sono state ottenute nanoparticelle di dimensioni tra 25 e 300 nm. Si è inoltre trovato che, premiscelando diversi tipi di polimeri in fase organica, si possono produrre nanoparticelle con diverse funzionalità superficiali. In fine, questa tesi presenta una strategia alternativa per la produzione di nano aggregati di particelle, al fine di produrre aggregati compatti e con diverse funzionalità. In particolare, nanoparticelle primarie sono inizialmente aggregate in aggregati di grandi dimensioni che in seguito, per effetto di forze tangenziali generate attraverso un orificio, vengono ridotti a nanoaggregati. Il processo è stato analizzato variando la dimensione delle particelle primarie, la concentrazione di stabilizzante utilizzato durante il processo di rottura degli aggregati e l'entità delle forze tangenziali. Utilizzando nanoparticelle di diversa natura e con diverse proprietà superficiali, la strategia proposta può essere adottata per la produzione di aggregati multifunzionali per la somministrazione di farmaci.