



# Produzione e studio del comportamento di nanoparticelle mediante mixer a getto coassiale

*Francesca Landi<sup>1</sup>*

## *Abstract*

Le nanoparticelle si sono dimostrate risorse molto promettenti nel campo in continua evoluzione della nanomedicina come nanocarriers per il rilascio di farmaci, ma anche in ambito nutraceutico grazie alla loro capacità di incrementare la solubilità in ambiente acquoso e quindi la biodisponibilità di una vasta gamma di composti attivi. I tradizionali metodi di produzione in batch soffrono di scarsa riproducibilità e controllo sulle proprietà. Le tecniche microfluidiche possono superare parzialmente queste limitazioni, ma la nanoprecipitazione continua mediante miscelazione turbolenta costituisce una valida alternativa. Questo lavoro mira ad analizzare le condizioni fluidodinamiche in un mixer a getto coassiale e ad investigare il loro impatto sulle nanoparticelle prodotte. L'apparecchiatura descritta è stata adoperata con tre differenti portate per la produzione di nanoparticelle di curcumina, successivamente caratterizzate mediante una serie di tecniche, allo scopo di determinarne le dimensioni e la stabilità nel tempo. I risultati hanno mostrato che il passaggio da regimi laminari a turbolenti conduce ad una significativa riduzione nelle dimensioni delle nanoparticelle, suggerendo che il micromixing rappresenta una tecnica più efficace se confrontato con la sola interdiffusione. Allo stesso tempo lo studio ha evidenziato una certa instabilità dimensionale delle particelle prodotte, le quali subiscono abbastanza rapidamente un fenomeno di agglomerazione.

---

<sup>1</sup> Relatori: Prof. Ing. Gaetano Lamberti, Dott. Ing. Diego Caccavo, Ing. Raffaella De Piano

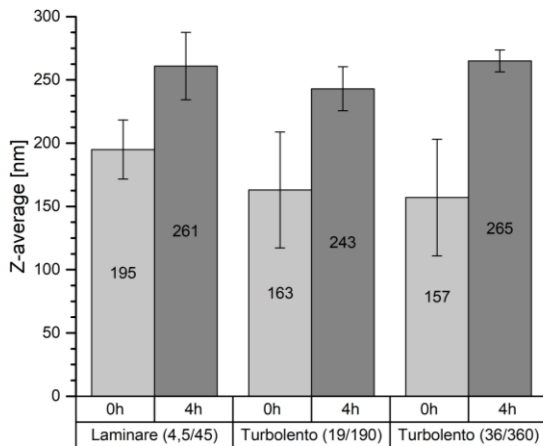


Figura 12. Valori di Z-average ottenuti dall'analisi al DLS

#### 4. Conclusioni

Questo lavoro ha condotto con successo alla produzione di nanoparticelle di curcumina mediante l'utilizzo del mixer a getto coassiale, rendendo possibile l'incremento della solubilità e quindi della biodisponibilità di questa sostanza.

Gli esiti ottenuti dall'analisi spettrofotometrica condotta sulle soluzioni prodotte sono risultati in accordo con le aspettative e hanno consentito di constatare che la curcumina non abbia subito processi di degradazione nel corso della fase di sintesi.

Tuttavia, quanto emerso a valle della caratterizzazione delle nanoparticelle mediante turbidimetria e DLS ha suggerito l'insorgenza di un fenomeno di aggregazione che si manifesta già a tempi relativamente brevi dal processo di produzione. Le analisi effettuate sulla torbidità del sistema risultano infatti coerenti con quanto emerso dalla caratterizzazione mediante *Dynamic Light Scattering*, evidenziando nel tempo un aumento rispettivamente dei valori di torbidità e delle dimensioni delle NPs sintetizzate.

Ciò consente di concludere che, sebbene la produzione di nanoparticelle mediante mixer a getto coassiale abbia avuto esito positivo, queste siano comunque caratterizzate da una certa instabilità dimensionale che le conduce all'aggregazione nel tempo.

#### Bibliografia

- Mazari, S.A., et al., *Nanomaterials: Applications, waste-handling, environmental toxicities, and future challenges—A review*. Journal of Environmental Chemical Engineering, 2021. **9**(2): p. 105028.
- Mohanraj, V. and Y. Chen, *Nanoparticles—a review*. Tropical journal of pharmaceutical research, 2006. **5**(1): p. 561-573.
- De Piano, R., et al., *A New Productive Approach and Formulative Optimization for Curcumin Nanoliposomal Delivery Systems*. Pharmaceuticals, 2023. **15**(3): p. 959.
- Ahn, K., *The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs*. BMB reports, 2017. **50**(3): p. 111.
- Dou, J., J. Beitz, and R. Temple, *Development of plant-derived mixtures as botanical drugs: clinical considerations*. The science and regulations of naturally derived complex drugs, 2019: p. 245-264.
- Chauhan, B., et al., *Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review*. Journal of advanced pharmaceutical technology & research, 2013. **4**(1): p. 4.
- Dwyer, J.T., P.M. Coates, and M.J. Smith, *Dietary supplements: regulatory challenges and research resources*. Nutrients, 2018. **10**(1): p. 41.
- Hewlings, S.J. and D.S. Kalman, *Curcumin: A review of its effects on human health*. Foods, 2017. **6**(10): p. 92.
- Chemical Structure of Curcumin*. <https://www.sigmaaldrich.com/IT/it/substance/curcumin36838458377>.
- Aggarwal, B.B. and K.B. Harikumar, *Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2009. **41**(1): p. 40-59.
- Panahi, Y., et al., *Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial*. Biomedicine & pharmacotherapy, 2016. **82**: p. 578-582.
- Mazzolani, F. and S. Togni, *Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: a 12-month follow-up study*. Clinical ophthalmology, 2013: p. 939-945.
- Trujillo, J., et al., *Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings*. Redox biology, 2013. **1**(1): p. 448-456.
- Feng, T., et al., *Liposomal curcumin and its application in cancer*. International journal of nanomedicine, 2017: p. 6027-6044.
- Lao, C.D., et al., *Dose escalation of a curcuminoid formulation*. BMC complementary and alternative medicine, 2006. **6**(1): p. 1-4.
- Yen, F.-L., et al., *Curcumin nanoparticles improve the physicochemical properties of curcumin and effectively enhance its antioxidant and antihepatoma activities*. Journal of agricultural and food chemistry, 2010. **58**(12): p. 7376-7382.
- Giordano, A. and G. Tommonaro, *Curcumin and cancer*. Nutrients, 2019. **11**(10): p. 2376.
- Greil, R., et al., *A phase 1 dose-escalation study on the safety, tolerability and activity of liposomal curcumin (Lipocur™) in patients with*

- locally advanced or metastatic cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2018. **82**: p. 695-706.
19. Belcaro, G., et al., *Product-evaluation registry of Meriva®*, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med*, 2010. **52**(2 Suppl 1): p. 55-62.
20. Appendino, G., et al., *Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study*. *Panminerva Med*, 2011. **53**(3 Suppl 1): p. 43-49.
21. Donno, R., et al., *Nanomanufacturing through microfluidic-assisted nanoprecipitation: Advanced analytics and structure-activity relationships*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017. **534**(1-2): p. 97-107.
22. Rivas, C.J.M., et al., *Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery*. *International journal of pharmaceutics*, 2017. **532**(1): p. 66-81.
23. Caccavo, D., G. Lamberti, and A.A. Barba, *Coaxial Injection Mixer for the Continuous Production of Nanoparticles*. *Chemical Engineering Transactions*, 2023. **100**: p. 301-306.
24. Marre, S. and K.F. Jensen, *Synthesis of micro and nanostructures in microfluidic systems*. *Chemical Society Reviews*, 2010. **39**(3): p. 1183-1202.
25. Niculescu, A.-G., D.E. Mihaiescu, and A.M. Grumezescu, *A review of microfluidic experimental designs for nanoparticle synthesis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. **23**(15): p. 8293.
26. Matthew, S.A., et al., *Volumetric scalability of microfluidic and semi-batch silk nanoprecipitation methods*. *Molecules*, 2022. **27**(7): p. 2368.
27. Bochicchio, S., et al., *Design and production of hybrid nanoparticles with polymeric-lipid shell-core structures: Conventional and next-generation approaches*. *RSC advances*, 2018. **8**(60): p. 34614-34624.
28. Lim, J.-M., et al., *Ultra-high throughput synthesis of nanoparticles with homogeneous size distribution using a coaxial turbulent jet mixer*. *ACS nano*, 2014. **8**(6): p. 6056-6065.
29. Bochicchio, S., et al., *Advances in nanoliposomes production for ferrous sulfate delivery*. *Pharmaceutics*, 2020. **12**(5): p. 445.
30. Iannone, M., et al., *A low-cost push-pull syringe pump for continuous flow applications*. *HardwareX*, 2022. **11**: p. e00295.
31. *Instrumentation of a UV-Visible Spectrophotometer*, I.o.a.U.-V. Spectrophotometer, Editor.: <https://jascoinc.com/learning-center/theory/spectroscopy/uv-vis-spectroscopy/instrumentation/>.
32. Seynaeve, H., *Production and optimization of liposomes containing polyphenolic compounds*, in *Faculty of Pharmaceutical Sciences*. 2021/2022, Ghent University.
33. *Turbidity Meter PCE-TUM 20*. Available from: [https://www.pce-instruments.com/eu/laboratory-technology/laboratory/turbidity-meter-pce-instruments-turbidity-meter-pce-tum-20-det\\_5970349.htm?list=kat&listpos=1](https://www.pce-instruments.com/eu/laboratory-technology/laboratory/turbidity-meter-pce-instruments-turbidity-meter-pce-tum-20-det_5970349.htm?list=kat&listpos=1).
34. Kaszuba, M., et al., *Measuring sub nanometre sizes using dynamic light scattering*. *Journal of nanoparticle research*, 2008. **10**: p. 823-829.
35. *Dynamic Light Scattering*. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-06624-5\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-06624-5_3).