

مروری کوتاه بر روش‌های ساخت ریزپوشینه‌های (میکروکپسول) پلیمری

وحیده عابدی، محمدرضا مقبلی*

تهران، دانشگاه علم و صنعت ایران، دانشکده مهندسی شیمی

پیام‌نگار: mr_moghbeli@iust.ac.ir

چکیده

ریزپوشینه‌سازی^۱ (میکروکپسولاسیون) فرایندی است که در آن ذرات یا قطرات و حباب‌های ریز پراکنده در یک زمینه بوسیله پوششی از جنس پلیمر و یا سایر مواد آلی و معدنی احاطه می‌شوند. مواد داخل پوشش را هسته یا فاز داخلی، و پوشش را پوسته یا غشاء می‌نامند. در بیشتر موارد انواع مواد غذایی، دارویی، مواد معطر، سموم کشاورزی و ... بخش هسته ریزپوشینه را تشکیل می‌دهند. پوسته ریزپوشینه‌ها اغلب از مواد پلیمری، به صورت طبیعی یا مصنوعی، تشکیل می‌شود که نوع آن به جنس ماده هسته، روش تهیه و خصوصیات و کاربرد مواد مورد نظر بستگی دارد. در اغلب موارد، هدف از بکارگیری ریزپوشینه، رهاسازی کنترل شده ماده هسته با زمان و تثبیت غلظت ماده فعال هسته در محیط مد نظر می‌باشد. برای تهیه ریزپوشینه‌ها از دو روش شیمیایی و فیزیکی استفاده می‌شود، روش‌های شیمیایی اغلب جهت ریزپوشینه‌سازی مواد فعال شیمیایی مورد استفاده می‌باشند. همچنین، از روش‌های فیزیکی اغلب جهت ریزپوشینه‌سازی مواد دارویی و غذایی و موادی که در ارتباط مستقیم با موجودات زنده می‌باشند استفاده می‌شود. کاهش مصرف حلال‌های آلی و کنترل دمای عملیاتی از مهمترین ویژگی‌های روش‌های فیزیکی می‌باشند، که در این میان، روش ریزپوشینه‌سازی در شرایط فوق بحرانی، مناسب‌ترین روش جهت صنایع دارویی و غذایی محسوب می‌شود.

کلمات کلیدی: ریزپوشینه، رهایش، جدایی فازی، پلیمریزاسیون در فصل مشترک، پلیمریزاسیون درجا، پوشاننده بستر سیال، افشانگر، پاشنده، سیال فوق بحرانی

۱- مقدمه

ریزپوشینه‌سازی یا میکروکپسولاسیون فرایندی است که در آن با احاطه کردن بعضی مواد از قبیل ذرات جامد کوچک، قطرات مایع و حباب‌های گازی بوسیله یک پوشش، می‌توان میزان رهایش مواد مذکور را کنترل کرد [۱]. اندازه ریزپوشینه‌ها در محدوده چند ده نانو متر (نانو کپسول‌ها) تا چند صد میکرون (ماکرو کپسول‌ها) می‌باشند

[۳ و ۲]. در این روش ترکیبات فعال احاطه شده در برابر تأثیرات محیطی، آلودگی‌ها، خوردگی نیز محافظت می‌شوند [۱]. علاوه بر نوع ساختار و جنس پوسته، عملکرد ریزپوشینه به عواملی مانند عاملیت شیمیایی، فراریت نسبی و قطبیت مواد هسته نیز وابسته است [۴].

1. Microencapsulation

ریزپوشینه‌ها بسته به نوع مواد و روش تهیه، دارای اشکال متفاوت می‌باشند. به عبارت دیگر، دیواره ریزپوشینه‌ها می‌تواند از یک یا چند لایه با ضخامت ثابت یا غیر یکنواخت تشکیل شود. با وجود این، در اغلب موارد ریزپوشینه‌ها از ذرات کروی تشکیل شده اند [۴ و ۲]. پوسته ریزپوشینه‌ها اغلب از یک غشاء پلیمری تشکیل می‌شود که با توجه به نوع ماده هسته می‌تواند از پلیمرهای طبیعی (مانند ژلاتین، آلومین، صمغ عربی^۱، نشاسته و غیره) و یا از پلیمرهای مصنوعی (مانند کopolymerهای وینیلی، پلی آمیدها، پلی الفین‌ها و غیره) ساخته شود [۱]. بسته به رفتار و میزان آزادسازی مواد فعال هسته، پوسته پلیمری نا متقارن دارای یک بخش قابل نفوذ و متخلخل است [۵].

۲- فرآیند ساخت ریزپوشینه‌ها

روش‌های متعددی جهت ساخت ریزپوشینه‌ها توسعه یافته است که به طور کلی به دو دسته روش‌های فیزیکی و شیمیایی دسته بندی می‌شوند. در بعضی موارد نیز ترکیبی از روش‌های شیمیایی و فیزیکی بکار رفته است. مشخصه اصلی روش‌های فیزیکی این است که در بعضی از مراحل فرایند ریزپوشینه‌سازی از فاز گاز استفاده می‌شود. مشخصه اصلی روش‌های شیمیایی این است که در اغلب موارد، مخازن همزن دار یا راکتور لوله‌ای را به کار می‌گیرند. اما استفاده از بعضی روش‌ها به علت هزینه بالای فرایند، وضعیت نامناسب تنظیم‌کننده فرایند، و استفاده از حلال‌های آلی که برای سلامتی و محیط زیست مضر هستند با محدودیت‌هایی مواجه شده است. روش‌های فیزیکی که در ادامه مورد بررسی قرار می‌گیرند، ذاتاً قادر به تولید ریزپوشینه‌های کوچکتر از ۱۰۰ میکرومتر نمی‌باشند. در بخش زیر به انواع فرایندهای شیمیایی و فیزیکی مرسوم اشاره شده است.

۲-۱ فرآیندهای شیمیایی

۲-۱-۱ لخته شدن پیچیده^۲ (جدایی فازی)

این فرایند برای ریزپوشینه‌سازی روغن‌ها، اسانس‌ها، ویتامین‌های ویژه و یا اسیدهای چرب اشباع نشده با کمک پلیمرهای طبیعی می‌باشد [۶]. در این روش، پوسته ریزپوشینه‌ها از طریق واکنشی که بین دو پلیمر یکی از نوع آنیونی و دیگری از نوع کاتیونی (معمولاً ژلاتین) است، تشکیل می‌شود. مراحل انجام این فرایند در شکل (۱)

آمده است. در این روش، ابتدا مواد هسته (آب دوست و یا آب گریز) در داخل محلول آبی پلیمری (پلیمر کاتیونی) به شکل پراکنده در می‌آیند و سپس به امولسیون حاصل محلول آبی حاوی پلیمر آنیونی (معمولاً صمغ عربی) افزوده می‌شود. در اثر تبادل بین بارهای الکترواستاتیک دو ماده پلیمری، لخته‌ای تشکیل می‌شود که این لخته در سرتاسر سطح هسته می‌نشیند. بدین ترتیب، ماده هسته که در محلول پلیمری حل و یا پراکنده شده است به سرعت بوسیله فیلم نازکی از لخته پلیمری پوشیده و احاطه می‌شود. با سرد کردن فرایند، لخته مایع تشکیل شده منعقد می‌شود و به لخته‌ای جامد و ژله‌ای شکل تبدیل می‌گردد که به این ترتیب، ریزپوشینه‌ها حاصل می‌شوند. لخته شدن در امولسیون روغن در آب، ساده‌تر است و به این علت در صنعت به طور گسترده از آن استفاده می‌شود [۷ و ۸ و ۹]. این فرایند با تغییر و تنظیم pH (تشکیل لخته در pH نزدیک به ۸)، دما یا با رقیق کردن محیط واسطه پیش می‌رود [۷]. به طور کلی، سه مرحله اصلی در لخته شدن پیچیده عبارت‌اند از: تهیه امولسیون، ریزپوشینه‌سازی مواد هسته با تشکیل لخته، جذب سطحی لخته‌ها بر روی مواد هسته و پایداری ذرات پوشانده شده [۷ و ۱۰].

جهت ساخت پوسته ریزپوشینه‌ها از ژلاتین و پلی (وینیل الکل) نیز استفاده شده است [۱۱]. استفاده از پلی فسفات و ژلاتین به ترتیب به عنوان دو پلیمر آنیونی و کاتیونی، سبب تشکیل لخته و ژلی با مقاومت بالا می‌گردد که در آن، پوسته ریزپوشینه حاصل از سختی بالاتری در مقایسه با ریزپوشینه‌های حاصل از ژلاتین و صمغ برخوردار است [۸]. ضخامت پوسته را می‌توان با افزودن مقدار کنترل شده پلیمر دوم به طور مطلوبی، کنترل کرد [۷]. ریزپوشینه‌های حاصل از این روش، اغلب به رطوبت حساس می‌باشند و در رطوبت‌های بالاتر از ۷۰٪ و نیز در شرایط نگهداری در آب، پوسته آنها بسیار متورم شده و سبب افزایش سرعت رهاسازی مواد درون هسته می‌شود. به منظور رفع این معضل، روش‌های متعددی جهت کاهش حساسیت به رطوبت پوسته بکار رفته است. عمل آوری ریزپوشینه‌ها با گلوکارآلدهید^۳ [۱۲ و ۱۳] و نیز پالایش^۴ کپسول‌ها با اوره و فرمالدهید تحت شرایط اسیدی، از جمله این روش‌ها می‌باشد. در این روش، یک کربوکسیلات (بر روی ژلاتین) با مولکول فرمالدهید واکنش می‌دهد. واکنش‌های هر یک از گروه‌ها (بر روی هر کدام از مولکول‌های ژلاتین) با کربوکسیلات فعال شده باعث

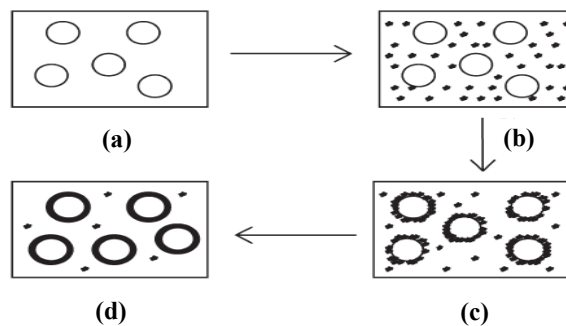
3. Glutaraldehyde
4. Posttreatment

1. Arabic Gum
2. Complex Coacervation

کشیدگی^۳ فیلم پوسته را افزایش می‌دهد و دارای پایداری قابل قبولی می‌باشد. استفاده از مقدار بهینه گلیسرول، ضروری است، زیرا بکارگیری بیشتر آن با تغییر مکانیزم از کامل شدن شبکه در ساختار پوسته جلوگیری می‌کند [۱۴]. از معایب اصلی این روش‌ها می‌توان به دشوار بودن افزایش مقیاس تولید و استفاده از مقادیر زیاد حلال آلی اشاره کرد [۱۱].

۲-۱-۲ پلیمریزاسیون در فصل مشترک^۴

در این روش، پوسته بر روی سطح قطره یا ذره بوسیله پلیمریزاسیون سریع مونومرهای فعال، تنها در فصل مشترک بین دو فاز مجزا تشکیل می‌شود. بعبارت دیگر، پلیمریزاسیون در فصل مشترک دو فاز غیر قابل امتزاج که یکی حاوی مونومر آلی (برای مثال پلی ایزوسیانات‌ها یا پلی آل‌ها) و دیگری حاوی مونومر آبی (برای مثال پلی آمین‌ها) می‌باشد، انجام می‌شود. در این روش، ابتدا توسط یک همزن مکانیکی یکی از دو فاز در دیگری پراکنده می‌شود. بسته به اینکه ماده هسته در آب یا یک حلال آلی قابل حل باشد، دو نوع امولسیون، سیستم امولسیون آبی در روغن (W/O) و سیستم امولسیونی روغن در آب (O/W)، تشکیل خواهد شد. در شکل (۲) طرح اجمالی سیستم امولسیونی (W/O) نشان داده شده است. رنگ دانه‌ها [۱۵ و ۱۶]، سموم کشاورزی [۱۷ و ۱۸]، و موادی مانند نمک‌های فلزات معدنی با کاربرد کاتالیستی [۱۹] را، می‌توان به این روش پوشینه‌سازی کرد. در این روش، پوسته ریزپوشینه‌ها معمولاً از جنس پلی اوره، پلی اورتان، پلی آمید، پلی کربنات می‌باشند. ریزپوشینه‌های تهیه شده با این تکنیک، اغلب دارای یک ترکیب هسته-پوسته با ساختار هندسی کروی می‌باشند [۲۰ و ۲۳]. خواص شیمیایی مونومرهای واکنش دهنده، غلظت مونومر، نوع کمک حلال^۵ آلی، ماهیت ترکیبات فعال؛ مورفولوژی و خواص غشاء‌های تشکیل‌دهنده پوسته را در این روش کنترل می‌کنند [۲۱]. علاوه بر این، سرعت همزدن یکی از عوامل موثر بر اندازه ذرات ریزپوشینه محسوب می‌شود. سرعت‌های پایین‌تر هم‌زدن، به خصوص بعد از افزودن مونومر دوم به فرایند پلیمریزاسیون، ممکن است پوشینه‌هایی با اندازه‌های نسبتاً کوچکتر تولید کند [۸].

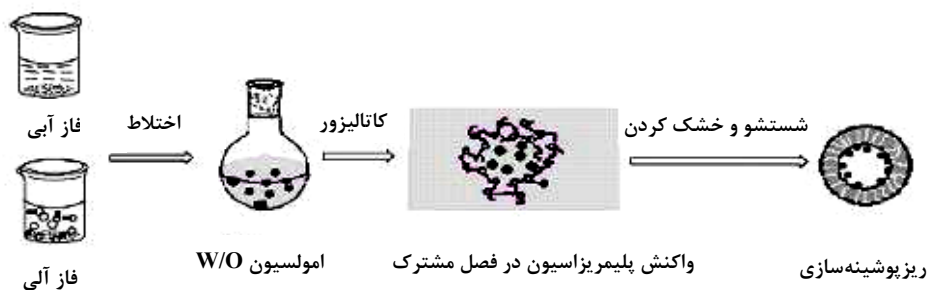


شکل ۱- ساخت ریزپوشینه‌ها با روش لخته شدن پیچیده. (a) پخش ماده هسته در محلول پلیمر هسته؛ (b) جدایی لخته از محلول؛ (c) پوشش مواد هسته با میکروذرات لخته؛ (d) انعقاد لخته‌ها برای تشکیل پوسته پیوسته حول ذرات هسته [۸].

شبکه‌ای شدن ژلاتین می‌شود که در پی آن بازدهی ریزپوشینه‌سازی افزایش می‌یابد. با وجود این، می‌بایست از مقدار مؤثر و بهینه‌ای از عامل شبکه‌ای کننده، به عنوان مثال، گلو تار آلدهید برای سیستم ژلاتین و صمغ عربی و یا دی ایزوسیانات‌ها برای سیستم ژلاتین و (وینیل الکل)، استفاده کرد [۱۰ و ۱۳]. در صورت حذف عوامل شیمیایی در ایجاد اتصالات عرضی پوسته ریزپوشینه‌ها ارزش این نوع فن آوری تولید در صنایع غذایی و دارویی به طور گسترده‌ای افزایش می‌یابد [۲ و ۳]. با توجه به اینکه فرمالدهید به طور قابل ملاحظه‌ای برای سلامتی انسان مضر است، حذف این ماده در فرایند شبکه‌ای کردن با بکارگیری روش‌های پیشرفته‌تر ضروری به نظر می‌رسد. به منظور حذف فرمالدهید، روش‌های متعددی مانند استفاده از گاز نیتروژن برای خنثی‌سازی فرمالدهید و شستشوی کامل ریزپوشینه‌ها با آب در مدت زمان طولانی بکار می‌روند. از روش‌های دیگر می‌توان به کاربرد انرژی ریز موج (میکروویو) در فرایند شبکه‌ای کردن و یا ریزپوشینه‌سازی با استفاده از یک غشاء شیشه‌ای ریز حفره ای^۱ اشاره کرد. با وجود این، این روش‌ها هزینه بر می‌باشند. بنابراین، از عوامل شبکه‌ای کننده غیر سمی، به خصوص در ریزپوشینه‌های غذایی و دارویی استفاده می‌گردد. همچنین از مواد نرم کننده^۲ به علت ماهیت نرم کنندگی آنها در ساختار پوسته بهره‌گیری می‌شود. اولین و بهترین انتخاب گلیسرول است، زیرا انعطاف پذیری، استحکام کششی، مدول کشسانی، و

3. Elongation
4. Interfacial Polymerization
5. Co-solvent

1. Microporous Glass Membrane
2. Plasticizer



شکل ۲- طرح اجمالی یک سیستم امولسیون (W/O) و چگونگی تشکیل ریزپوشینه [۱۹]

۲-۱-۳ امولسیون‌سازی و تبخیر حلال^۱

در این تکنیک، فاز تشکیل شده از محلول پلیمری که حاوی مواد هسته می‌باشد به داخل فاز حاوی عامل امولسیون کننده^۲ غیر قابل امتزاج با فاز اول، پراکنده می‌شود. در مرحله بعد، حلال درون قطرات امولسیون با بکارگیری گرما، ایجاد خلأ، یا تبخیر حلال در دمای اتاق، از ریزپوشینه‌ها یا میکروکره‌های تشکیل شده خارج می‌شود، و پوسته کپسول‌ها سخت می‌گردد. امولسیون‌سازی با توجه به امتزاج پذیری ماده هسته با آب به انواع امولسیون‌های روغن در آب (O/W)، آب در روغن (W/O)، و آب در روغن در آب (W/O/W) تقسیم می‌شود [۲۲].

۲-۱-۳-۱ امولسیون آب در روغن در آب (W/O/W)

این فرایند، کاربرد بیشتری در مقایسه با دو نوع دیگر دارد، زیرا دارای بازدهی بالاتری در مقایسه با آنهاست. در این فرایند که از امولسیون‌های دوگانه استفاده می‌شود ابتدا ماده هسته آب دوست در آب حل می‌گردد و سپس در یک محلول آلی حاوی پلیمر پراکنده می‌شود و تشکیل امولسیون W/O را می‌دهد. سپس امولسیون اولیه در سرعت بالای همزن، به یک محلول آبی حاوی عامل امولسیون کننده افزوده می‌شود و امولسیون W/O/W را تشکیل می‌دهد. از مزایای این روش، بازدهی بالای ریزپوشینه‌سازی می‌باشد. این روش دارای مراحل پیچیده‌ای است و از آن برای ریزپوشینه‌سازی مواد دارویی قابل انحلال در آب، پروتئین‌ها [۲۴]، سرم‌های انسانی [۲۵]، رشته‌های DNA [۲۶] و غیره استفاده می‌شود [۲۷ و ۲۸]. مشخصات ریزپوشینه‌های حاصل از این روش به خواص پلیمر (از قبیل اجزاء و وزن مولکولی)، نسبت

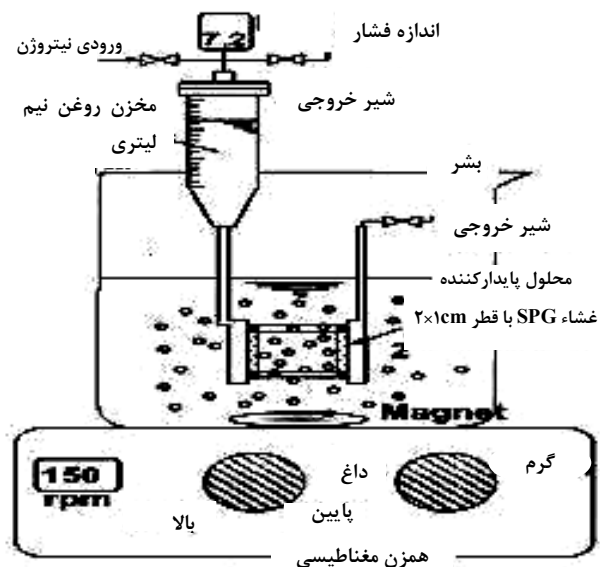
پلیمر به دارو، غلظت و ماهیت عامل امولسیون کننده، دما، و سرعت همزن در طول فرایند تشکیل امولسیون وابسته می‌باشند. البته به علت روش‌های مرسوم همزدن و تشکیل امولسیون، ریزپوشینه‌های تولید شده دارای توزیع اندازه ذرات نسبتاً پهنی می‌باشند که برای ریزپوشینه‌سازی برخی پروتئین‌ها و هورمون‌هایی مانند انسولین به علت توزیع غیریکنواخت اندازه ذرات برای توزیع دارو جهت کاهش تأثیرات جانبی آن، به خصوص برای داروهای ضد سرطان، مناسب نمی‌باشند. از این رو جهت رفع این معضل، از فن آوری امولسیون‌سازی غشائی همراه با تکنیک تبخیر حلال در سیستم امولسیونی W/O/W استفاده می‌شود (شکل ۳). در این فرایند اولین امولسیون تشکیل شده با حداقل فشار گاز نیتروژن از طریق حفرات یکنواخت غشاء شیشه‌ای به داخل فاز آبی نفوذ می‌کند. سپس حلال‌های بکار برده شده در دمای اتاق و تحت همزدن در سرعت نسبتاً پایین (۱۵۰ rpm) تبخیر، و به این طریق، ریزپوشینه‌های جامد از فاز پیوسته جدا می‌شوند. بدین ترتیب، قطر ذرات امولسیون تولید شده در فرایند امولسیون‌سازی را اندازه حفره‌های غشاء کنترل می‌کند. یکی از مزایای این روش، آن است که به علت توزیع باریک اندازه قطرات امولسیون، شکست و انعقاد در طول فرایند امولسیون کردن و جامد شدن، به ندرت بین قطرات به وقوع می‌پیوندد. از این رو، داروها نمی‌توانند از قطرات امولسیون خارج شوند و این امر باعث افزایش بازدهی ریزپوشینه‌سازی می‌گردد. امکان تشکیل ذرات امولسیون در سرعت‌های برشی کم، از مزایای دیگر این روش می‌باشد؛ زیرا پروتئین‌ها و پپتیدها در سرعت برشی بالا فعالیت زیستی خود را از دست می‌دهند [۲۹ و ۲۸ و ۲۵].

1. Emulsification and Solvent evaporation
2. Emulsifier

ماده هسته، پوسته سختی تشکیل می‌دهد. در این فرایند، تنظیم pH محیط واکنش جهت پیشرفت پلیمریزاسیون و تشکیل ریزپوشینه‌های مناسب، بسیار مهم است. به منظور ریزپوشینه‌سازی مایعات غیر قابل امتزاج با آب، محیط اسیدی، مناسب است [۳۳ و ۳۲]. در مقابل، برای مایعات قابل انحلال در آب، pH می‌بایست در محدوده بین ۷-۸ تنظیم شود [۳۵ و ۳۴].

نسبت مولی اوره به فرمالدهید یا ملامین به فرمالدهید تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر ساختار مولکولی و خواص محصول دارد. کاهش نسبت ترکیب پوسته (اوره به فرمالدهید یا ملامین به فرمالدهید) و متعاقب آن نشست سریع نانو ذرات پلی (اوره-فرمالدهید) بر سطح ذرات، سبب افزایش میزان سختی پوسته و لایه بیرونی متخلخل آن می‌گردد [۳۳] و کاهش این نسبت، کاهش درجه شبکه‌ای و پایداری حرارتی محصول را به همراه دارد [۳۶]. در این فرایند، ریزپوشینه‌هایی با کیفیت بالا از نظر رهايش محتوای هسته و استحکام دیواره، تولید می‌شوند و معمولاً ریزپوشینه‌ها دارای اندازه‌ای بین ۵ تا ۱۰۰ میکرومتر می‌باشند.

این فرایند به طور گسترده برای تهیه ریزپوشینه‌های جوهر و مرکب برای کاغذ بدون کربن^۳ [۳۴] و یا عطرها برای کاغذهای معطر و یا مواد روغنی برای کاربردهای آرایشی یا خوراکی [۳۵]، مواد خود ترمیم‌کننده^۴ برای تشکیل کامپوزیت‌های پلیمری (مانند ریزپوشینه‌سازی دی سیکلوپنتادی ان برای ساخت کامپوزیت‌های پلیمری بر پایه شبکه اپوکسی یا ریز پوشینه‌سازی پلی استایرن و استایرن برای ساخت کامپوزیت شبکه‌ای پلی استر [۳۲]) مورد استفاده قرار می‌گیرد. مواد التیام بخش در سراسر شبکه پلیمری پراکنده می‌شوند و هنگامی که شبکه تخریب می‌شود، مواد بر اثر نیروی موئینگی به طرف محل‌های شکستگی مولکولی جریان می‌یابند و مناطق شکسته شده را پر می‌کنند و کامپوزیت مرمت می‌شود [۳۳]. یکی دیگر از کاربردهای این روش، در پوشینه‌سازی مواد متغیر فازی^۵ (PCM) است. این مواد، هیدروکربن‌های با زنجیر خطی شامل واکس‌های پارافینی، پلی اتیلن گلاکول‌ها، اسیدهای چرب و مخلوطی از ترکیبات آلی و معدنی می‌باشند، که در مواقعی که دمای محیط آنها افزایش می‌یابد، ذوب می‌شوند و در اثر جذب بالای گرمای نهان، شخص یا جسم در تماس با این نوع مواد، احساس خنکی می‌کند. در



شکل ۳- نمایشی از یک کیت کوچک برای تهیه امولسیون غشائی شیشه‌ای ریز متخلخل [۲۸]

در این روش از پلیمرهای زیست تخریب پذیر و زیست سازگار مانند کوپلیمرهای پلی لاکتیک - گلایکولیک اسید (PLGA) و نیز پلی لاکتیک اسید (PLA) برای ساخت ریزپوشینه‌های حاوی مواد دارویی استفاده می‌شود [۳۰]. مهمترین مزیت این روش این است که می‌تواند محصولاتی استریل و عاری از هر گونه عامل آلوده کننده از نظر تجاری، تولید کند [۳۱ و ۲۹ و ۲۸ و ۲۵].

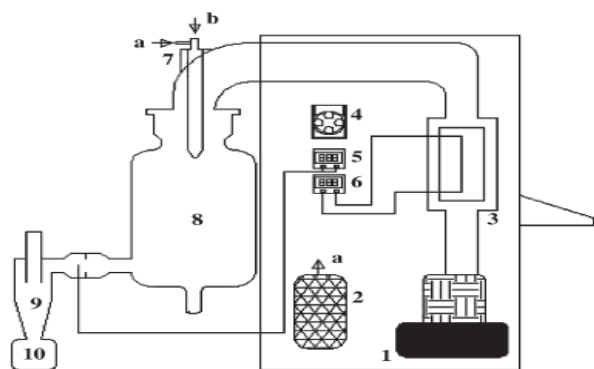
۲-۱-۴ پلیمریزاسیون در جا^۱

در این روش از دو مایع غیر قابل امتزاج، برای مثال آب و حلال آلی، که هر یک حاوی ماده آلی (مونومر یا واسطه رزینی واکنشگر) خاص خود می‌باشد، استفاده می‌شود [۸]. با پراکندن یکی از فازها در دیگری، پلیمریزاسیون در فصل مشترک بین دو فاز انجام می‌شود. در پلیمریزاسیون در جا، واکنش بین عوامل فعالی مانند اوره و فرمالدهید و یا ملامین و فرمالدهید اتفاق می‌افتد و در ابتدای واکنش پیش پلیمری^۲ با وزن مولکولی نسبتاً کم تولید و سپس این پیش پلیمر با رشد مرحله‌ای در اثر واکنش بین گروه‌های فعال موجود بر روی سطح

3. Carbonless Paper
4. Self-Healing
5. Phase-Change Material

1. In-situ Polymerization
2. Pre-Polymer

به جای روش‌های مرسوم ریزپوشینه‌سازی که در آنها از حلال‌های آلی و یا گرم کردن در طول فرایند استفاده می‌شوند، بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۳۸ و ۳۹]. در این تکنیک، ماده هسته عمدتاً شامل انواع رایحه‌ها یا ویتامین‌ها و چاشنی‌های خوراکی می‌باشد. برای ساخت پوسته از انواع پلیمرهای طبیعی محلول در آب نظیر نشاسته و صمغ عربی استفاده می‌شود. این مواد پلیمری در گستره عظیمی از pH امولسیون‌ها، دارای خاصیت پایدارکنندگی کلئوئیدی می‌باشند و با تشکیل فیلمی پلاستیکی در اطراف مواد هسته از مواد فرار محافظت می‌کنند [۴]. با وجود این، قیمت بالا و محدودیت تولید از معایب این تکنیک محسوب می‌شود [۴۰]. استفاده از برخی مواد پلیمری تشکیل‌دهنده پوسته در خوراک، مانند اتیل سلولوز [۳۸]، صمغ مالت^۴ از اکسید شدن مواد فعال درون هسته در حین ریزپوشینه‌سازی ممانعت به عمل می‌آورد. از طرفی، این نوع مواد پلیمری، پوسته شکننده و شیشه‌ای در اطراف هسته ایجاد می‌کنند و به این دلیل محافظ مناسبی برای مواد هسته محسوب نمی‌شوند. از این نظر، از آنها همراه با سایر مواد پلیمری دیگر مانند پروتئین‌های آب پنیر و یا به صورت مخلوط با عامل امولسیون‌کننده Tween ۸۰ در ترکیب خوراک استفاده می‌شود. به طور کلی، پلیمرهای تشکیل‌دهنده پوسته



شکل ۴- دیاگرام خشک کن افشانه ای [۳۸]: (۱) هواکش + فیلتر هوا، (۲) کمپرسور هوا، (۳) گرم کن، (۴) پمپ روده ای، (۵) کنترل دما، (۶) ورودی ترموکوپل، (۷) پاشنده، (۸) محفظه خشک کن، (۹) سیکلون، (۱۰) جمع‌کننده محصولات خشک

مقابل، هنگامی که دمای محیط کاهش یابد این مواد در حین جامد شدن گرمای نهان خود را آزاد می‌کنند و شخص یا جسم احساس گرما می‌کند. PCMها را به عنوان ذخیره کننده انرژی حرارتی خورشیدی [۹]، تسهیل کننده انتقال حرارت در الیاف و پوشش‌ها [۸]، و یا در ساخت اسفنج‌ها و مصالح ساختمانی بکار می‌برند [۳۷]. البته این گونه مواد با روش لخته شدن نیز تولید می‌شوند، اما محدودیت اصلی روش لخته‌سازی برای ریزپوشینه‌سازی مواد متغیر فازی، مشکلات مربوط به افزایش مقیاس فرآیند می‌باشد [۸]. در سال‌های اخیر از تکنیک پلیمریزاسیون در فصل مشترک مونومرها استفاده شده است زیرا فرمالدهید ماده‌ای بسیار سمی است و در اثر تجزیه پوسته آلودگی محیط را به همراه دارند [۳۷]. در ریزپوشینه‌سازی PCMها نسبت هسته به پوسته در میزان ذخیره‌سازی انرژی بسیار مؤثر است، به عبارتی، هر چه میزان این نسبت بیشتر باشد میزان ذخیره یا آزادسازی انرژی افزایش می‌یابد.

۲-۲ فرایندهای فیزیکی

۲-۲-۱ خشک کردن افشانه‌ای^۱

در این تکنیک، با پاشش ماده خوراک به داخل یک محیط گازی خشک، آنها را از شکل سیال به ذرات خشک شده تبدیل می‌کنند. تولید ذرات خشک از خوراک مایع و نیز پایین بودن قیمت تمام شده تولید، این تکنیک را به یک فرایند مهم تبدیل ساخته است. این روش، قدیمی‌ترین فرایند در تولید ریزپوشینه‌ها و نیز فرایندی نسبتاً ساده و با توانایی عملیاتی بالا بدون استفاده از حلال‌های آلی می‌باشد [۳۸] که در ریزپوشینه‌سازی عطریات، چاشنی‌ها و مواد روغنی بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد. همانطور که در شکل (۴) مشاهده می‌شود در این تکنیک، یک محلول آبی از مواد هسته و محلولی از مواد تشکیل‌دهنده فیلم به داخل هوای داغ پاشیده می‌شود. مواد پوسته در حین تبخیر حلال بر روی مواد هسته به شکل جامد در می‌آید و بدین طریق ریزپوشینه‌هایی حاصل می‌شود که از نوع شبکه ای^۲ یا چند هسته ای^۳ می‌باشند [۲۳ و ۲۴]. البته از این فرایند برای مواد حساس به دما استفاده نمی‌شود. اخیراً استفاده بالقوه از محلول‌های آبی پلیمری در سیستم‌های زیستی،

1. Spray Drying
2. Matrix Type
3. Polynuclear Type

4. Maltodextrin

کردن، از طریق یک پمپ روده‌ای^۴ در مرکز پخش‌کننده هوا، به سمت بالا قرار داده شده است. با باز شدن پخش‌کننده، سطح بزرگی در زیر لوله کششی^۵ حاصل می‌شود که سرعت بالایی از جریان هوا را در سراسر لوله کششی فراهم می‌کند. بعلاوه افزایش سرعت جریان هوا، ذرات می‌توانند با الگوی نشان داده شده در شکل (۵) در مخزن، جریان چرخشی داشته باشند [۴۴ و ۴۵]. اندازه قطرات و توزیع اندازه آنها به وسیله افشاننده هوایی قابل کنترل است. علاوه بر این، هوا باعث تبخیر حلال مواد تشکیل‌دهنده پوسته می‌شود و در نتیجه ویسکوزیته قطرات افزایش می‌یابد و مانع از لخته شدن و پهن شدن قطرات در اثر تماس با مواد هسته می‌شود. عامل مؤثر دیگر بر ویسکوزیته قطرات، فاصله‌ای است که قطرات قبل از اصابت با هسته به کمک هوای سیال‌کننده طی می‌کنند. استفاده از حلال‌های آلی نیز این مساله را تقویت می‌کند زیرا گرمای تبخیر کمتری نیاز دارند. ولی استفاده از حلال‌های آلی کنار گذاشته شده است زیرا در صنایع غذایی استفاده از آنها مطلوب نیست. لذا، تنها عامل مهم در بهبود فرآیند ساخت ذرات ریز، موقعیت مکانی افشاننده است. بسترهای سیال از لحاظ موقعیت قرارگیری افشاننده در داخل محفظه مخروطی به انواع افشاننده‌های بالا-افشاننده^۶، پایین-افشاننده^۷، و افشاننده مماسی^۸ تقسیم‌بندی می‌شوند [۳ و ۲].

همانطور که مشاهده می‌شود افشاننده‌ای که در پوشش‌دهنده بستر سیال شکل (۵) استفاده شده است از نوع پایین-افشاننده می‌باشد. این نوع بستر سیال به نام فرایند ورستر^۹ معروف است که یکی از فرایندهای مرسوم روش سیال‌سازی می‌باشد [۴۵]. از مزایای این روش، ساخت ذرات کامپوزیتی چند لایه است. در این فرایند، ذرات ریز به علت قدرت پیوندی بالای مواد پوشش‌دهنده و شارژ الکترواستاتیکی، تمایل به تجمع دارند و در اثر آن، به دیواره مخزن می‌چسبند. در این روش، اندازه ذرات، بزرگ است و آزادسازی دارو از ریزپوشینه‌های حاصل به تندی انجام می‌شود. مؤثرترین راه رفع این مشکل در زمینه تولید ریزپوشینه‌های تک هسته، جداسازی مراحل خشک کردن و تشکیل فیلم قطرات افشاننده است. بدین منظور از شیرابه‌هایی^{۱۰} که

می‌بایست از خصوصیات مانند قابلیت تشکیل امولسیون پایدار، قابلیت بالای تشکیل فیلم، حلالیت بالا، ویسکوزیته پایین در غلظت‌های بالا و قیمت پایین برخوردار باشند [۴۰]. عواملی نظیر نسبت ماده پوسته به هسته، غلظت، ویسکوزیته، و دمای محلول جریان خوراک [۳۸] در کیفیت و راندمان ریزپوشینه‌سازی به روش پاششی بسیار مؤثر می‌باشند. افزایش سرعت جریان خوراک و ویسکوزیته ترکیب خوراک بیش از حد مطلوب، قطر متوسط قطرات پاشیده شده را در طول خشک کردن افشانده‌ای افزایش می‌دهد که در پی آن قطر متوسط ذرات محصول، افزایش می‌یابد. در نتیجه، با کاهش مساحت سطح ویژه ذرات، سرعت آزادسازی مواد هسته کاهش می‌یابد.

در این تکنیک، بازدهی خشک کن در میزان رطوبت محصول، مؤثر است. از طرفی، خواص جریان، تراکم پذیری محصول، تمایل به تشکیل کلوخه و پایدارسازی محصول، به مقدار زیادی به میزان رطوبت محصول وابسته است. [۴۱]. اتمی کردن^۱، با تولید قطرات ریزی از مواد خوراک شرایط بهینه‌ای را برای تبخیر حلال ایجاد می‌کند که در نتیجه محصولاتی با کیفیت و ارزش اقتصادی مناسب تولید می‌کند. مشکل کنترل اندازه ذرات و پایین بودن بازدهی در فرایند خشک کردن افشانده‌ای از معایب این تکنیک می‌باشند. پایین بودن بازدهی تولید در تکنیک خشک کردن افشانده‌ای ناشی از چسبندگی ذرات به دیواره داخلی خشک کن و تجمع فشرده ذرات با یکدیگر قبل از خروج کامل حلال است [۴۳ و ۴۲].

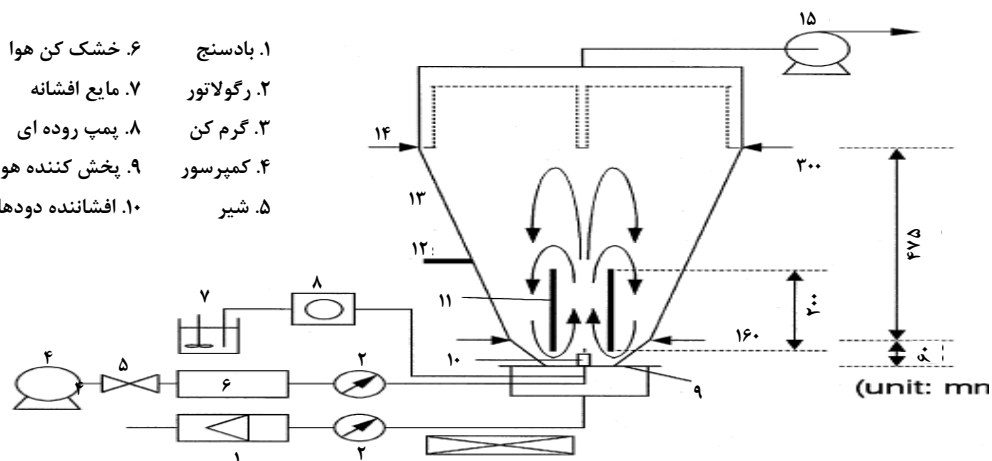
۲-۲-۲ پوشش‌دهنده بستر سیال^۲

از این تکنیک معمولاً در مقیاس‌های بزرگ و تجاری استفاده می‌شود. این تکنیک برای ریزپوشینه‌سازی ذرات جامد و متخلخل استفاده می‌شود [۴۴]. در این تکنیک، ذرات جامد یا ذرات متخلخل به صورت معلق در یک جریان گازی (معمولاً هوا) به حرکت در می‌آید. سپس مواد تشکیل‌دهنده پوسته (پلیمرهای طبیعی و یا مصنوعی) در این جریان افشانده می‌شوند و اطراف ذرات جامد را می‌پوشانند و در اثر تبخیر سریع به تشکیل لایه‌های بیرونی بر روی ذرات کمک می‌کند (شکل (۵)). جهت تولید ذرات ریز در این فرایند، اصلاحاتی در تکنولوژی تولید ایجاد شده است. افشاننده^۳ هوایی به منظور اسپری

4. Peristaltic Pump
5. Draft Tube
6. Top-Spray
7. Bottom-Spray
8. Tangential-Spray
9. Wurster
10. Latex

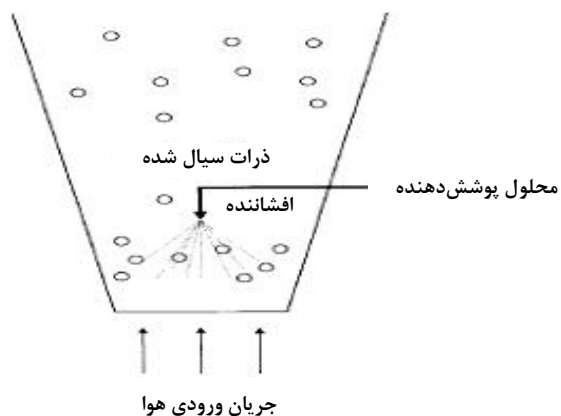
1. Atomization
2. Fluidized Bed Coater
3. Nuzzle

- | | | |
|-------------|----------------------|---------------------|
| ۱. بادسنج | ۶. خشک کن هوا | ۱۱. لوله کششی |
| ۲. رگولاتور | ۷. مایع افشانه | ۱۲. قسمت نمونه گیری |
| ۳. گرم کن | ۸. پمپ روده ای | ۱۳. مخزن |
| ۴. کمپرسور | ۹. پخش کننده هوا | ۱۴. خانه صافی |
| ۵. شیر | ۱۰. افشاننده دودهانه | ۱۵. مکنده |



شکل ۵- فرآیند پوشش دهی بستر سیال همراه با لوله کشنده و افشاننده انتهایی (پایین افشاننده) [۴۵].

می کنند که در نتیجه تبخیر زود هنگام، قطرات تقریباً از بین می روند. اما این کار ممکن است باعث پایین آمدن بازدهی ریزپوشینه سازی شود؛ زیرا مواد تشکیل دهنده پوسته ضخامت اندکی در اطراف مواد هسته تشکیل می دهند [۴۷].



شکل ۶- پوشش دهنده بستر سیال بالا- افشاننده [۴۷].

در شکل (۷) نمایی از یک پوشش دهنده بستر سیال همراه با افشاننده مماسی نمایش داده شده است. افشانگر مماسی در بسترهای سیال از یک دیسک چرخان تشکیل شده که در ته بستر قرار دارد. همانطور که در شکل (۷) مشاهده می شود قطر دیسک با قطر بستر، یکسان است.

دمای نرم شدگی آنها بالاتر از دمای هوای ورودی باشد، می توان استفاده کرد. استفاده از این شیرابه های کامپوزیتی، چسبندگی بین ذرات را کاهش می دهد و با تشکیل فیلم در اطراف ذرات، سرعت رهایش ماده هسته را کم می کند.

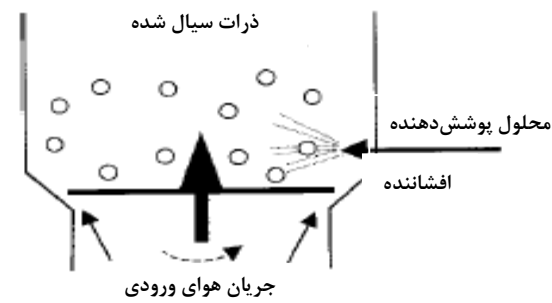
در بسترهای سیال با افشاننده نوع بالا- افشاننده شکل (۶)، مواد تشکیل دهنده پوسته ذرات به سمت پایین بستر افشاننده می شوند. ذرات جامد یا متخلخلی که توسط جریان هوا به صورت معلق در بستر نگه داشته می شوند در حین حرکت به سمت منطقه پوشش در اثر برخورد با افشاننده مواد تشکیل دهنده پوسته پوشانده می شوند. همانطور که در شکل (۶) مشاهده می شود جهت های جریان مواد تشکیل دهنده پوسته و ذرات جامد عکس هم می باشند که این امر، به افزایش بازدهی ریزپوشینه سازی کمک می کند و نیز مانع تشکیل دسته های خوشه ای ذرات می شود [۴۶]. ریزپوشینه های تشکیل شده از میان منطقه پوشش^۱ به محفظه انبساط منتقل می شوند و به دنبال آن به داخل مخزن محصول انتقال می یابند و این چرخه به طور پیوسته در سراسر فرایند ادامه می یابد. این روش، ذرات ریزی تولید می کند اما کنترل کردن فاصله ای که قطرات قبل از تماس با مواد هسته طی می کنند به علت تبخیر زود هنگام قطرات، ناممکن است و احتمالاً فرایند تشکیل پوسته را با مشکل مواجه می سازد. قطراتی که با مواد هسته، جریان هم سو دارند مسیر بسیار کوتاهتری را تا رسیدن به مواد هسته طی

1. Coating Zone

۲-۲-۳ روش‌های مختلف پاشش

تزریق مداوم بعضی از داروها به علت نیمه عمر کوتاهشان، نارضایتی بسیاری را برای بیماران، به همراه دارد به این علت، ریزپوشینه‌سازی این داروها (انواع پروتئین‌ها، پپتیدها) روز به روز رو به گسترش است. البته این فرایند، سختی‌های بسیار به همراه دارد و برخی از داروها نسبت به شرایط سخت فرایندی حساس می‌باشند و ممکن است از نظر عملکردی قدرت خود را از دست بدهند. روش خشک کردن افشانه‌ای برای این منظور توصیه نشده است زیرا در این روش، شکل و کیفیت ساختار ذرات مورد توجه نیست و این عامل برای این دسته از مواد مفید نمی‌باشد [۳۹ و ۴۸]. همچنین، روش‌هایی که در آنها از حلال آلی و/یا گرم کردن در طول فرایند ریزپوشینه‌سازی استفاده می‌شود برای کاربرد مواد زیستی مناسب نمی‌باشند [۴۹ و ۵۰]. به این علت، از روش‌هایی استفاده می‌شود که در آنها از انواع مختلف پاشنده‌ها^۳ برای پاشش مایعات بهره‌گیری می‌شود. با توجه به اینکه پاشیدن مایعات از طریق افزایش انرژی جنبشی مایع، مواجه کردن مایع با سرعت نسبتاً کم با گاز یا هوای با سرعت بالا، و یا بکارگیری یک وسیله چرخان یا لرزان برای غلبه بر نیروی کشش سطحی بین قطرات مایع، انجام می‌شود [۳۹]؛ انواع پاشنده‌ها به رزون رانی گردشی^۴ [۵۱ و ۵۲]، پاشنده‌های ما فوق صوت هم محور^۵ [۵۳ و ۵۴]، پاشنده‌های دوار^۶ [۵۱ و ۵۴] طبقه بندی می‌شوند. در تکنیک پاشیدن، از پلی ساکاریدها، مانند آلژینات^۷ استفاده می‌شود. از این گونه مواد به علت زیست سازگاری و نیز زیست تخریب پذیری، به طور گسترده در تکنولوژی ریزپوشینه‌سازی استفاده می‌شود. از خواص مهم این ماده این است که محلول آبی آن دارای خاصیت شبه پلاستیکی است و نیز با کاتیون‌های دو ظرفیتی مثل باریم و کلسیم می‌تواند واکنش داده و ژل تشکیل دهد که در استحکام پوسته ریزپوشینه حاصل اثر به سزایی خواهد داشت. جهت ریزپوشینه کردن مایعات قطبی مانند محلول‌های آبی یا آب، از انواع واکس‌ها یا واکس‌های آبدیده با مواد پلیمری گرمادوب و با ویسکوزیته پایین استفاده می‌شود که برای سفت شدن پوسته ریزپوشینه‌های تشکیل شده از سرد کردن استفاده می‌شود، زیرا پوسته، بلوری می‌گردد. در صورتیکه قطرات خارج شده از اوریفیس

در طول فرایند دیسک بلند می‌شود تا بین لبه بستر و دیسک، دهنه‌ای ایجاد شود. مطابق شکل، افشانگر مماسی در بالای دیسک چرخان قرار داده شده است. مواد هسته از طریق دهانه بین لبه بستر و دیسک به سمت منطقه پوشش حرکت می‌کنند و ریزپوشینه می‌شوند. محصولات ایجاد شده در اثر نیروی وزن به سمت پایین بستر ریزش می‌کنند که تعدادی از آنها از طریق دهانه‌ها به زیر دیسک می‌ریزند و تعدادی در اثر نیروی گرداننده^۱ به سمت دیواره‌های بستر پرتاب می‌شوند و دوباره این مرحله را تکرار می‌کنند. در بستر سیال با پاشنده مماسی، قطرات تشکیل دهنده پوسته حداقل مسافت را تا تماس با مواد هسته طی می‌کنند که این امر موجب بالا رفتن بازدهی ریزپوشینه‌سازی می‌گردد [۴۷ و ۴۴].



شکل ۷- پوشش دهنده بستر سیال با افشانگر مماسی [۴۷]

از بین دو روش فوق، روش بالا- افشانه، کاربرد گسترده تری در صنعت غذایی دارد. این انتخاب به علت انطباق پذیری بالای روش بالا- افشانه با صنایع غذایی، امکان تشکیل فرایندهای ناپیوسته^۲ در اندازه بزرگ، و سادگی روش، ترجیح داده می‌شود. متغیرهای متعددی از جمله سرعت تبخیر مواد تشکیل دهنده پوسته بعد از خروج از افشانگر که به طور قابل ملاحظه‌ای تشکیل فیلم را تحت تأثیر قرار می‌دهند، سرعت هوای سیال کننده، دما، و رطوبت در تحقق شرایط مناسب ترمودینامیکی برای تولید محصول با کیفیت، تأثیر گذار می‌باشند [۴۷]. امروزه، از سیستم‌های آزادسازی کنترل شده نفوذی (افزایش زمان آزاد سازی)، بر پایه فن سیال سازی، برای ریزپوشینه‌سازی مواد دارویی، آنزیم‌ها، مواد نگهدارنده (اسیدها و نمک‌ها)، تقویت کننده‌ها (ویتامین‌ها) و چاشنی‌ها (طبیعی و مصنوعی) استفاده فراوان می‌شود [۲ و ۳].

3. Atomizer
4. Centrifugal Extrusion
5. Coaxial Ultrasonic Atomizer
6. Rotary Atomizer
7. Alginate

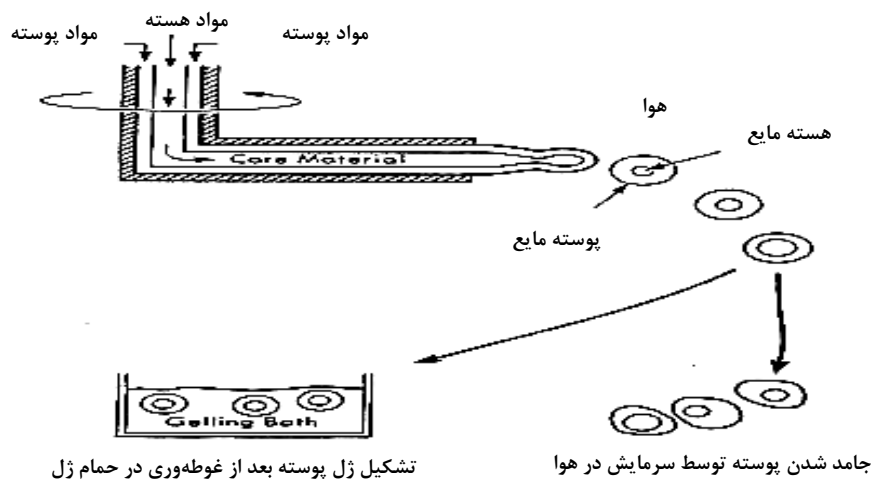
1. Centrifuge
2. Batch

کننده^۱، جامد و سخت می‌شوند. از آنجائیکه ریزپوشینه سازی‌ها با شکست یک جت مایع تشکیل می‌شوند، این فرایند، فقط برای مایعات یا دوغاب‌ها مفید است [۲ و ۵۱].

یکی از جدیدترین تکنیک‌ها در تولید ریزپوشینه، تکنیک تبادل حلال در فصل مشترک است (شکل (۹)). در این تکنیک، دو فاز آبی و آلی توسط دو پاشنده جوهر افشان به طور جداگانه به صورت قطرات ریزی در می‌آیند. این قطرات در هنگام خروج از پاشنده در هوا با یکدیگر برخورد می‌کنند. در هنگام برخورد، هسته آبی حاوی ماده هسته به علت کشش سطحی بالا به شکل کره می‌ماند، در صورتیکه قطرات حاوی ماده پلیمری (مثلاً پلی (لاکتیک-۵۵-گلاکولیک اسید) (PLGA)) بر روی هسته آبی گسترانده می‌شوند. در پی تبادل حلال در فصل مشترک بین دو فاز، لایه‌ای پلیمری بر روی هسته آبی شکل می‌گیرد و در خاتمه ریزپوشینه‌های تشکیل شده در یک حمام آب جمع آوری می‌شوند. در نتیجه این فرایند، ریزپوشینه‌های مخزنی شکل^۲ تولید می‌شود. این برخورد با استفاده از پاشنده‌های جوهر افشان^۳ و نیز پاشنده‌های مافوق صوت هم محور انجام می‌شود [۴۳ و ۵۳ و ۵۵].

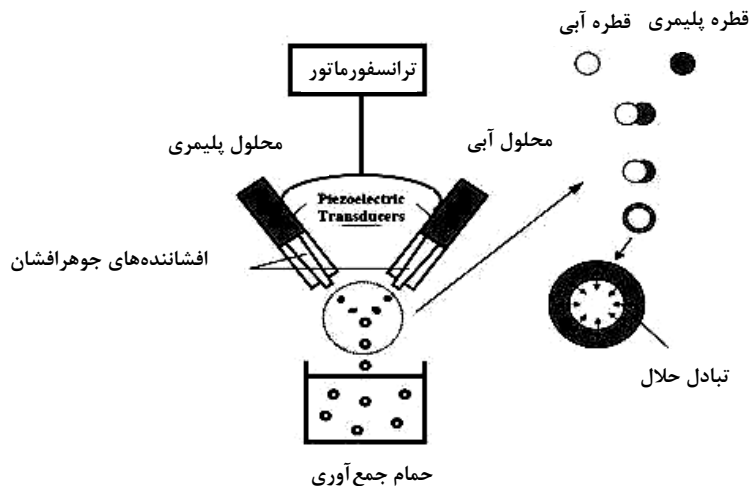
(روزنه)ها از پوسته‌ای متشکل از محلول‌های پلیمری آبی (برای مثال یک محلول آبی سدیم آلزینات) ساخته شده باشند به طوری که پوسته این قطرات بتوانند به سرعت تشکیل ژل دهند، قطرات خروجی را در یک حمام ژل ساز (برای مثال حمامی حاوی محلول آبی CaCl_2) وارد می‌کنند تا قطرات به دانه‌های جامد سخت تبدیل شوند. این گونه پوسته‌ها برای ریزپوشینه‌سازی مواد روغنی غیرقابل امتزاج با آب، مناسب می‌باشند [۲ و ۳۹ و ۵۰].

پاشنده روزن ران گردش‌ی شکل (۸)، یک پاشنده متشکل از دو اوریفیس هم مرکز است، به طوری که این اوریفیس‌ها بر روی محیط بیرونی یک سیلندر چرخان قرار گرفته است. مایع هسته از طریق اوریفیس داخلی پمپ می‌شود و مایع تشکیل‌دهنده پوسته نیز از طریق اوریفیس بیرونی به حرکت در می‌آید. این دو جریان مانند مواد خروجی از چرخ گوشت، به صورت ستونی متشکل از دو ماده از اوریفیس‌ها خارج می‌شوند. همانطور که در شکل (۸) مشاهده می‌شود، با چرخش روزن ران گردش‌ی، جریان‌های خروجی از اوریفیس‌ها به قطرات گردی شکسته می‌شوند. هر یک از این قطرات یک ریزپوشینه را تشکیل می‌دهند که پوسته این قطرات وابسته به ترکیبات و خواص مواد تشکیل‌دهنده آن، یا با سرد شدن و یا توسط یک حمام ژل



شکل ۸- نمایی از یک روزن ران گردش‌ی همراه با دو اوریفیس [۲].

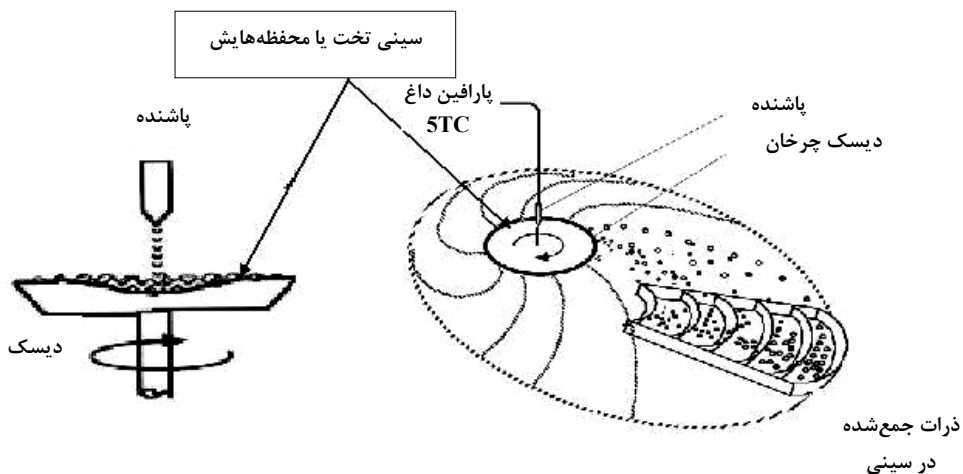
1. Gelling Bath
2. Reservoir-Type
3. Ink-Jet Nozzle



شکل ۹- طرح اجمالی از سیستم ریزپوشینه‌سازی با استفاده از دو پاشنده جوهر افشان [۵۳]

احاطه کنند و در نتیجه بازدهی ریزپوشینه‌سازی بالا می‌رود. یکی از مزایای تکنیک تبادل حلال در فصل مشترک این است که مساحت سطح مشترک بین فاز آبی و فاز آلی در ریزپوشینه‌های تولید شده، حداقل است که در نتیجه تماس سطح بین پروتئین‌های ریزپوشینه شده و مواد آب‌گریز تشکیل‌دهنده پوسته بسیار کاهش می‌یابد و مانع از تغییر ماهیت پروتئین‌های ریزپوشینه شده می‌شود. استفاده از پاشنده مافوق صوت هم محور در مقایسه با پاشنده جوهر افشان، دارای مزایای بیشتری است. اول آنکه، فشار فیزیکی تولید شده به وسیله پاشنده مافوق صوت، نسبتاً ملایم است (مواد هسته در طول پاشش دادن، فقط در معرض ارتعاشات مافوق صوت می‌باشند. و انرژی

تولید ریزپوشینه با استفاده از فن تبادل حلال و پاشنده ما فوق صوت هم محور به صورت طرح اجمالی در شکل (۱۰) مشاهده می‌شود. دو سری محلول پلیمری و محلول آبی دارویی به طور جداگانه و از طریق کابل‌های هم محور به پاشنده ما فوق صوت خورنده می‌شوند و سپس در اثر برخورد دو فاز آبی و آلی و بوجود آمدن اختلاف در کشش سطحی دو فاز مایع، دو فاز یکی به عنوان هسته و یکی به عنوان غشاء از هم جدا می‌شوند (معمولاً از فاز آلی به عنوان پلیمر تشکیل‌دهنده پوسته استفاده می‌شود). در این فن، نسبت فاز آبی به فاز آلی نقش مهمی در بازدهی ریزپوشینه‌سازی دارد. در مقادیر نسبتاً پایین این نسبت، قطرات پلیمر تجمع می‌کنند و قطرات بزرگتری را تشکیل می‌دهند که می‌توانند به آسانی قطرات فاز آبی را در حین برخورد



شکل ۱۰- نمایی از یک پاشنده دیسکی چرخان و نمایی از چگونگی تغذیه دیسک [۴۹].

۵۹ و ۶۰]. فرایندهای مختلفی با استفاده از حلال‌های فوق بحرانی جهت تولید ریز پوشینه‌ها توسعه یافته است. انتخاب روش مناسب به قابلیت انحلال مواد در سیال فوق بحرانی وابسته است که در زیر به مهمترین آنها اشاره می‌شود.

۲-۴-۱- انبساط سریع محلول فوق بحرانی (RESS)^۲

پلیمرهای مرسوم در ساخت ریز پوشینه‌ها، از محدودیت انحلال پذیری در CO₂ در دمای‌های پایین‌تر از ۸۰°C بر خوردار می‌باشند. این محدودیت، با افزایش دما و فشار (دما و فشارهای بسیار بالا) مرتفع خواهد شد. اما دستیابی به دما و فشارهای بسیار بالا جهت فرآیند ریزپوشینه سازی، ممکن نیست. از این رو، در فرایند RESS، جهت افزایش انحلال پذیری پلیمر در CO₂ در دما و فشار عملیاتی، از یک کمک حلال مانند اتانول، متانول و ۱-پروپانول استفاده می‌شود. این کمک حلال‌ها با کاهش کشش در فصل مشترک بین پلیمر و حلال و افزایش دانسیته انرژی هم چسبی CO₂، سبب افزایش انحلال پذیری پلیمر در CO₂ می‌شوند. اتانول به عنوان حلال غیر سمی، در مقایسه با کمک حلال‌های دیگر از بازدهی بالایی جهت افزایش انحلال پذیری پلیمرها در CO₂ برخوردار است. از طرفی کمک حلال‌هایی که سبب انحلال پذیری مواد پلیمری در CO₂ می‌شوند، حلال‌های خوبی برای اجزای هسته محسوب نمی‌شوند. در نتیجه اجزای هسته که شامل مواد دارویی می‌باشند در محلول حاوی سیال فوق بحرانی به صورت معلق باقی می‌مانند. در شکل (۱۱) تصویری از فرایند RESS نشان داده شده است. در RESS، محلول حاوی حلال فوق بحرانی به همراه ذرات جامد پس از عبور از درون یک گلوگاه بسیار نازک شامل یک لوله موئینه و یا افشان کننده، بر اثر افت فشار زیاد، منبسط می‌شود و به علت ایجاد شریط محلول فوق اشباع، مواد پلیمری بر روی ذرات معلق رسوب می‌کنند و پوسته‌ای بر روی ذرات تشکیل می‌دهند [۵۶و۶۱].

۲-۴-۲- بکارگیری یک غیر حلال گازی (GAS)

این فرایند جهت بلوری کردن مواد پلیمری که به مقدار بسیار کمی در سیالات بحرانی حل می‌شوند، بکار می‌رود. همانطور که در شکل (۱۲) مشاهده می‌شود، در ابتدای فرایند، ماده پلیمری در حلال آلی حل می‌شود. سپس با افزودن یک سیال فوق بحرانی (به عنوان یک غیر

بکار برده شده توسط پاشنده کمتر از چند وات است) که استفاده از آن باعث محافظت از پایداری پروتئین‌ها می‌شود. همچنین، مزیت دیگر این دستگاه، تک مرحله‌ای بودن و سادگی آن است که به طور بالقوه برای فرمولاسیون‌های شامل پروتئین‌ها مناسب‌تر می‌باشد [۵۳و۵۲].

۲-۴-۲- ساخت ریز پوشینه‌ها با استفاده از سیال‌های فوق بحرانی^۱

امروزه، توسعه ریز پوشینه‌سازی با استفاده از حلال‌های بی خطر بسیار مورد توجه است. آلودگی ناشی از بکارگیری حلال‌های سمی ممکن است سبب تخریب مواد غذایی و دارویی در داخل شبکه پلیمری ریز پوشینه گردد. استفاده از حلال‌های فوق بحرانی در ساخت ریز پوشینه‌ها، روش جدیدی در صنایع دارویی محسوب می‌شود که در آن اندازه ذرات ریز پوشینه قابل کنترل است و از حلال‌های آلی و یا مواد امولسیون کننده سمی استفاده نمی‌شود. همچنین، در این روش، دفع مایعات مضر محیط زیست به حداقل می‌رسد.

در صورتیکه یک سیال در شرایط دما و فشار بالاتر از دمای بحرانی، T_C و فشار بحرانی، P_C، قرار داده شود، سیال به عنوان سیال فوق بحرانی شناخته می‌شود. سیال در این شرایط، که در حالتی بین حالت گاز و مایع قرار دارد از نفوذ پذیری بسیار بالایی در مقایسه با شرایط دما و فشار پائین تر برخوردار است. اختلاف فشار بخار و اختلاف قطبیت بین ماده فعال و سیال بحرانی از پارامترهای مهم ترمودینامیکی در فرآیند ریز پوشینه‌سازی محسوب می‌شود. در بین سیال‌ها دی اکسید کربن، CO₂، به علت قیمت پائین، غیر سمی بودن و غیر قابل اشتعال بودن و نیز قدرت انحلال بالا در مقایسه با سایر سیال‌ها در شرایط بحرانی، از کاربرد گسترده تری جهت ریزپوشینه‌سازی برخوردار است. CO₂ دارای شرایط دما و فشار بحرانی (T_C=۳۱°C و P_C=۷/۳۷MPa) دست‌یافتنی است. همچنین، استفاده از آن به عنوان حلال بی خطر همراه با ترکیبات دارویی حساس به دما مجاز است [۵۶و۵۷]. مواد پلیمری زیست تخریب پذیری که اغلب همراه با سیالات فوق بحرانی در ساخت ریز پوشینه‌ها بکار می‌روند شامل پلی (DL-لاکتید) (DL-PLA)، پلی (L-لاکتید) (L-PLA)، پلی (۱و۱-لاکتید-co-گلایکولید) و پلی کاپرولاکتون (PCL) می‌باشند [۵۸،

توسط یک کانال به پمپ با فشار بالا (C) انتقال می‌یابد و سپس از طریق یک پاشنده هم محور به یک محفظه فشار بالا (D) منتقل می‌شود. سپس غیر حلال فوق بحرانی، محفظه با فشار بالا را ترک می‌کند و به سمت تنظیم‌کننده فشار^۲ (I) (به منظور کنترل تخلیه فشار در سیستم) جریان می‌یابد. حلال آلی به درون سیال فوق بحرانی استخراج می‌شود و در نتیجه آن، ریزپوشینه‌های جامد در محفظه (D) تشکیل می‌شوند [۶۴ و ۶۵].

در فرایند اصلاح شده SEDs، جریانی از N_2 فوق بحرانی از منبع (E) توسط یک کانال از طریق یک شیر (F) به داخل محفظه فشار بالا (D) خورنده می‌شود (شکل (۱۳)) [۶۶]. از ترکیب دو سیال فوق بحرانی CO_2 و N_2 جهت بهبود تشکیل ذرات ریز پوشینه بر روی ذرات استفاده می‌شود.

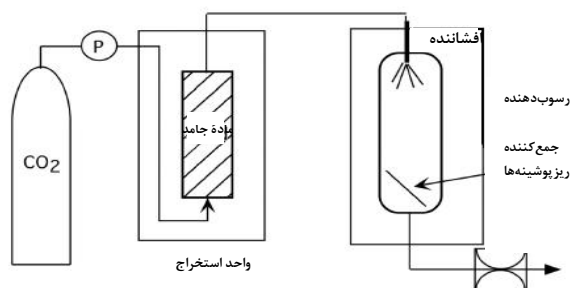
از دیگر روش‌ها جهت ساخت ریز پوشینه‌ها توسط سیال فوق بحرانی می‌توان به فرایند غیر حلال فوق بحرانی^۳ (SAS) [۶۷]، رسوب با فرایند غیرحلال فشرده شده^۴ (PCA) [۶۸]، سیستم استخراج حلال به شیوه تعلیق در هوا^۵ (ASES) [۶۴]، اشاره نمود. تفاوت عمده در این فرایندها، تفاوت در نحوه افزودن محلول پلیمر به سیال فوق بحرانی می‌باشد (شکل (۱۴)).

۳- نتیجه‌گیری

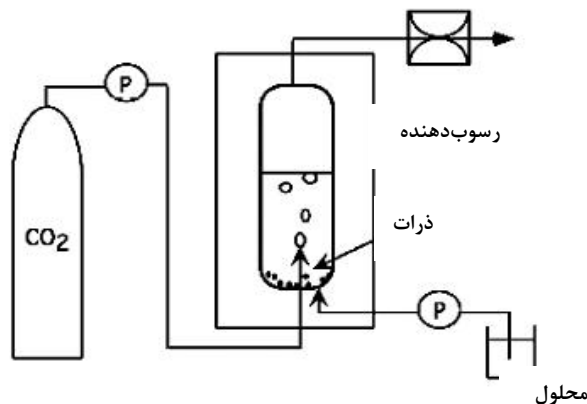
همانطور که اشاره شد، روش‌های متعددی جهت ساخت ریزپوشینه‌ها توسعه یافته است که به طور کلی به دو دسته روش‌های فیزیکی و شیمیایی دسته بندی می‌شوند. در بعضی از موارد نیز ترکیبی از روش‌های شیمیایی و فیزیکی بکار رفته است. مشخصه اصلی روش‌های فیزیکی استفاده از فاز گاز در بعضی از مراحل فرایند ریزپوشینه‌سازی می‌باشد. در مقابل، مشخصه اصلی روش‌های شیمیایی استفاده از مخازن همزن دار و یا راکتور لوله‌ای در فرآیند می‌باشد. در بین روش‌های شیمیایی، پلیمریزاسیون در فصل مشترک بعنوان روش ارزان و ساده در صنعت محسوب می‌شود و از آن به صورت گسترده جهت ریز پوشینه‌سازی انواع مواد شیمیایی صنعتی و سمی از قبیل سموم کشاورزی، مواد معطر، کاتالیزورها و غیره استفاده می‌شود، با وجود این، مشکل اساسی این روش، کنترل توزیع اندازه ذرات است و

2. Regulator
3. Supercritical Anti-Solvent
4. Precipitation with Compressed Anti-solvent
5. Aerosol Solvent Extraction System

حلال پلیمر، که با حلال آلی امتزاج پذیر است) به محلول، حلال آلی تبخیر و در سیال فوق بحرانی حل می‌گردد و در نتیجه این عمل، ماده پلیمری بر روی ذرات معلق هسته رسوب می‌کند. اساس این فرایند، انبساط حجمی حلال آلی در اثر تماس با سیال فوق بحرانی است [۶۲ و ۶۳].



شکل ۱۱- فرایند RESS [۶۱]



شکل ۱۲- فرایند GAS [۶۲]

۲-۲-۳- پراکنش افزایش یافته محلول بوسیله سیال فوق بحرانی^۱ (SEDS)

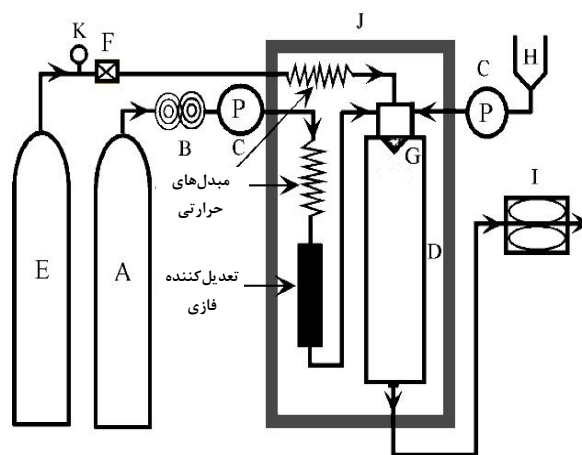
در این فرایند، گاز غیر حلال (CO_2) از منبع A به سردکننده B خورنده می‌شود. سپس به منظور اطمینان از میعان گاز و ممانعت از ایجاد کاویتاسیون، گاز غیر حلال از طریق یک کانال، از سردکننده به طرف یک پمپ با فشار بالا (C) می‌رود و از آنجا توسط یک پاشنده هم محور (G) به سمت یک محفظه با فشار بالا (D) پمپ می‌شود. یک محلول اشباع پلیمری در یک حلال آلی مناسب، از طریق منبع H

1. Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids

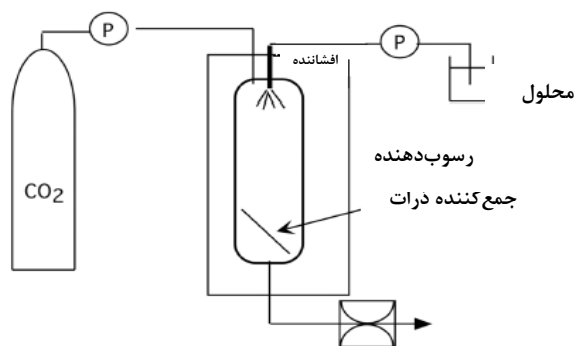
مخرب، کمتر بهره‌گیری می‌شود. در بین روش‌های فیزیکی، روش خشک کردن افشانه‌ای، قدیمی‌ترین و باصرفه‌ترین روش در تولید ریز پوشینه‌ها می‌باشد. این روش، نسبتاً ساده و دارای توان عملیاتی بالا می‌باشد، اما معایب آن، بازدهی کم به علت چسبندگی ذرات به دیواره خشک کن و تجمع ذرات در هنگام خروج از سیستم، استفاده از حلال‌های آلی و دمای عملیاتی بالا (تخریب‌کننده پایداری حرارتی و گزینش پذیری مواد دارویی) می‌باشد. از روش پوشش‌دهنده بستر سیال در مقایسه با سایر روش‌های فیزیکی به طور گسترده‌ای در مقیاس تجاری استفاده می‌شود که استفاده از افشانه در بالای بستر به علت بازدهی بالاتر کاربرد گسترده تری در صنایع غذایی دارد. در روش‌های مختلف پاشش، ذرات با توزیع اندازه باریکی بدست می‌آیند. به طور کلی، در اغلب روش‌های فوق، تولید ریز پوشینه‌ها مبتنی بر تولید امولسیون‌هایی شامل فازهای آبی و آلی می‌باشد که در نتیجه آن، نیاز به استفاده از حلال‌های آلی حداقل در یکی از مراحل تولید را کاهش می‌دهد. باقیمانده حلال آلی می‌بایست پس از تهیه ریز پوشینه‌ها در مرحله خشک کردن خارج شود، زیرا در بسیاری از موارد حضور حلال می‌تواند فعالیت ماده فعال ریز پوشینه‌ها را کاهش دهد. از این رو، جهت مرتفع کردن اغلب مشکلات فوق، استفاده از سیالات فوق بحرانی در ساخت ریز پوشینه‌ها در سال‌های اخیر توسعه قابل توجهی یافته است. در این روش به جای استفاده از حلال آلی، از CO_2 به عنوان سیال فوق بحرانی و یک حلال مایع کمکی که مواد پلیمری را در CO_2 حل می‌کند، استفاده می‌شود. پس از تماس CO_2 با محلول مایع حاوی مواد پلیمری، مواد پلیمری بر سطح ذرات، رسوب می‌کنند. فشار عملیاتی در دسته دوم روش‌های ریز پوشینه‌سازی، بسیار پایین‌تر از دسته اول است.

مراجع

- [1] Aggarwal.A.K, Dayal.A, Kumar.N. "Microencapsulation Processes and Application in Textile Processing". Polymer & Technical Textiles Division, 23(1998).
- [2] Bention B, "Microencapsulation: Method & Industrial Application", Marcel Dekker, Inc, (1996).
- [3] Karsa.D.R, Stephenson.R.A, "Encapsulation and Controlled Release", Royal society of chemistry, (1993).
- [4] Krishnan.S, Kshirsagar.A.c, Singhal.R.s, "The use of gum arabic and modified starch in the microencapsulation of a food flavoring agent", Carbohydrate Polymers, 62, 309-315, (2005).



شکل ۱۳- طرح اجمالی فرایند SEDS اصلاح شده. A: سیلندر CO_2 . B: سرد کننده، C: پمپ فشار بالا، D: محفظه، E: سیلندر N_2 . F: شیر نازک اندازه‌گیر، G: پاشنده، H: محلول پلیمری، I: تنظیم‌کننده فشار، J: گرم کن، K: درجه فشار (مانومتر) [۶۶].



شکل ۱۴- فرایندهای PCA/SAS/SAES

از روش امولسیون‌سازی و تبخیر حلال و به خصوص تکنیک امولسیون‌سازی آب در روغن در آب نیز اغلب برای ریز پوشینه‌سازی محصولات استریل و مورد مصرف موجودات زنده استفاده می‌شود، زیرا استفاده از مواد فعال در سطح و حلال‌های آلی، مشکلاتی را ممکن است برای مواد هسته در این روش ایجاد نماید. روش‌های فیزیکی به طور گسترده جهت ریزپوشینه‌سازی، در صنایع دارویی، مواد غذایی، و اصولاً موادی که مستقیماً مورد استفاده انسان می‌باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا در این نوع روش‌ها از مواد پلیمری طبیعی و زیست تخریب پذیر به فراوانی استفاده می‌گردد و از حلال‌های آلی و شرایط

- [5] Guo.H, Zhao.X, Wang.J,"Synthesis of functional microcapsules containing suspensions responsive to electric fields", *Journal of Colloid and Interface Science*, 284, 646-651, (2005).
- [6] Amiet-Charpentier.C, Benoit.J.P, Gadille.P, Richard. J,"Preparation of rhizobacteria-containing polymer microparticles using a complex coacervation method",*Colloids and Surfaces (A)*, 144, 179-190, (1998).
- [7] Okada.J, Kusai.A, Ueda.S. "Core treatment for improving microencapsulability in simple gelation coacervation method", *Journal of. Microencapsulation*, 2, 175-182, (1985).
- [8] Sarier.N, Onder.E, "The manufacture of microencapsulated phase change materials suitable for the design thermally enhanced fabrics",*Thermochimica Acta*,452,149-160, (2007).
- [9] Lamprecht.A, SchaÈfer.U.F, Lehr.C.M, "Characterization of microcapsules by confocal laser scanning microscopy: structure, capsule wall composition and encapsulation rate", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49, 1-9, (2000).
- [10] Nihant. N, Grandfils. C, Jérôme. R, Teyssié. P, "Microencapsulation by coacervation of poly(lactide-co-glycolide) IV. Effect of the processing parameters on coacervation and encapsulation", *Journal of Controlled Release*, 35, 117-125, (1995).
- [11] Saihi. D, Vroman. I, Giraud. S, Bourbigot. S, "Microencapsulation of ammonium phosphate with a polyurethane shell part I: Coacervation technique", *Reactive & Functional Polymers*, 64 127-138, (2005).
- [12] Maji.T.K, Baruah.I, Dube.S, Hussain.M.R, "Microencapsulation of Zanthoxylum limonella oil (ZLO) in glutaraldehyde crosslinked gelatin for mosquito repellent application" *Bioresource Technology*, 98, 840-844, (2007).
- [13] Hawlader. M. N. A, Uddin. M. S, Khin. M. M, "Microencapsulated PCM thermal-energy storage system", *Applied Energy*, 74, 195-202, (2003).
- [14] Huang.Y.I, Cheng.Y.H, Yu.C.C, Tsai.T.R, Cham.T.M, "Microencapsulation of extract containing shikonin using gelatin-acacia coacervation method:Aformaldehyde-free approach", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 58, 290-297, (2007).
- [15] Mahabadi.H.K, Ng.T.H, Tan.H.S,"Interfacial/free radical polymerization microencapsulation: Kinetics of particle formation", *J.Microencapsulation*, 13, 559-573, (1996).
- [16] Tan. H. S, Ng. T. H, "Interfacial polymerization encapsulation of a viscous pigment mix: emulsification conditions and particle size distribution", *J. Microencapsulation*, (1991).
- [17] Hirech.K, Payan.S, Carnelle.G, Brujes.L, Legrand.J, "Microencapsulation of an insecticide by interfacial polymerization", *Powder Technology*, 130, 324-330, (2003).
- [18] Jabbari.E,"Morfology and structure of microcasuales prepared by interfacial polycondensation of methylene bis(phenyl isocyanate) with hexamethylene diamine", *J. Microencapsulation*, 18, 801-809, (2001).
- [19] Ji.H.B, Kuang.J.G, Qian.Y,"Development of an immobilization method by encapsulating,inorganic metal salts forming hollow microcapsules", *Catalysis Today*, 105, 605-611, (2005).
- [20] Arshadi.R, George.M.H. "Suspension, Dispersion, and Interfacial polycondensation: A Methodological Survey. *Poly.Eng and Sci.*, 33, 14 (1993).
- [21] Shulkin.A, Stöver.H.D.H,"Microcapsules from styrene-maleic anhydride copolymers: study of morphology and release behavior",*Journal of Membrane Science*,209,433-444, (2002).
- [22] Watts.P.J, Davies.M.C, Melia.C.D, "Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation: an overview of techniques and applications", *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst*, 7, 235-259, (1990).
- [24] Liu.R, Ma.G.H, Meng.F.T, Su.Z.G, "Preparation of uniform-sized PLA microcapsules by combining Shirasu Porous Glass membrane emulsification technique and multiple emulsion-solvent evaporation method", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 103, 31-43, (2005).
- [25] Rong, Ma.G.H, wan.Y.H, Su.Z.G,"Influence of process parameters on the size distribution of PLA microcapsules prepared by combining membrane emulsification technique and double emulsion-solvent evaporation" *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 45, 144-153, (2005).
- [26] Dunne. M, Bibby. D. C, Jones. J. C, Cudmore. S, "Encapsulation of protamine sulphate compacted DNA in polylactide and polylactide-co-glycolide microparticles", *Journal of Controlled Release*, 92, 209-219, (2003).
- [27] Herrmann.J, Bodmeier.R, "Biodegradable, somatostatin acetate containing microspheres prepared by various aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 45, 75-82, (1998).
- [28] Bodmeier.R, Hermann.J, "The effect of particle microstructure on the somatostatin release from poly(lactide) microspheres prepared by a W/O/W solvent evaporation method", *Journal of Controlled Release*, 36, 63-71, (1995).
- [29] Liu. R, Huang. S. S, Wan. Y. H, Ma. G. H, Su. Z. G, "Preparation of insulin-loaded PLA/PLGA microcapsules by a novel membrane emulsification method and its release in vitro", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 51, 30-38, (2006).
- [30] Freitas.S, Merkle.H.P, Gander.B, "Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology", *J. Controlled Release*, 102, 313-332, (2005).

- [31] Takada.S, Yamagata.Y, Misaki.M, Taira.K, Kurokawa.T, "Sustained release of human growth hormone from microcapsules prepared by a solvent evaporation technique", *J. Controlled Release*, 88, 229-242, (2003).
- [32] Brown.E.N, Kessler.M.R, Sottos.N.R, White.S.R, "In situ poly (urea - formaldehyde) microencapsulation of dicyclopentadiene", *j. microencapsulation*, 20, 719-730, (2003).
- [33] Yuan.L, Liang.G, Xie.J.Q, Li.L, Guo.J, "Preparation and characterization of poly (urea - formaldehyde) microcapsules filled with epoxy resins", *Polymer*, 10, 146-161, (2006).
- [34] Guo.H.L, Zhao.X.P, Wang.J.P, "The relation between narrow-dispersed microcapsules and surfactants", *j. microencapsulation*, 22, 853-862, (2003).
- [35] Park. S. J, Shin. Y. S, Lee. J. R, "Preparation and characterization of microcapsules containing lemon oil", *J. colloid and interface science*, 241, 502-508, (2001).
- [36] Luo.W.J, Jiang.S, Feng.J.M, Yang.m.B, "Microencapsulation of decabromodiphenyl ether by in situ polymerization: Preparation and characterization", *Polymer Degradation and Stability*, 92, 1359-1364, (2007).
- [37] Su.J.F, Wang.L.X, Ren.L, "Synthesis of polyurethane microPCMs containing *n*-octadecane by interfacial polycondensation: Influence of styrene-maleic anhydride as a surfactant", *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 299, 268-275, (2007).
- [38] Ratts.A.L.R, Oliveira.W.P, "Spray drying conditions and encapsulating composition effects on formation and properties of sodium diclofenac microparticles", *Powder Technology*, 171, 7-14, (2007).
- [39] Herrero. E. P, Mart'ınDelValle. E. M, Galan. M. A, "Modelling prediction of the microcapsule size of polyelectrolyte complexes produced by atomization", *Chemical Engineering Journal*, 121, 1-8, (2006).
- [40] Lokuwan.J, "Characteristics of microencapsulated β -carotene formed by spray drying with modified tapioca starch, native tapioca starch and maltodextrin", *Food Hydrocolloids*, 21, 928-935, (2007).
- [41] Witschi. C, Doelker. E, "Influence of the microencapsulation method and peptide loading on poly(lactic acid) and poly(lactic-co-glycolic acid) degradation during in vitro testing", *Journal of Controlled Release*, 51, 327-341, (1998).
- [42] Krishnan.S, Bhosale.R, Singhal.R.S, "Microencapsulation of cardamom oleoresin: Evaluation of blends of gum arabic, maltodextrin and a modified starch as wall materials", *Carbohydrate Polymers*, 61, 95-102, (2005).
- [43] Takada.S; Uda.Y; Toguchi.H; Ogawa.Y, "Application of a spray drying technique in the production of TRH-containing injectable sustained-release microparticles of biodegradable polymers". *PDA Journal of. Pharm. Sci. Technol*, 49, 180-184, (1995).
- [44] Ghosh.S.K, "Functional Coatings and Microencapsulation: A General Perspective", WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, (2006).
- [45] Jono.K, Ichikawa.H, Miyamoto.M, Fukumori.Y, "A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating", *Powder Technology*, 113, 269-277, (2000).
- [46] Wurster.D.E, US Patent 2648609, September 8, (1953).
- [47] Dewettinck.K, Huyghebaert.A, "Fluidized bed coating in food technology", *Trends in Food Science & Technology*, 10, 163-168, (1999).
- [48] Teunou.E, Poncelet.D, "Rotary disc atomisation for microencapsulation applications—prediction of the particle trajectories", *Journal of Food Engineering*, 71, 345-353, (2005).
- [49] Herrero.E.P, Mart'ınDelValle.E.M, Gal'an.M.A, "Development of a new technology for the production of microcapsules based in atomization processes", *Chemical Engineering Journal*, 117, 137-142, (2006).
- [50] Galan. M. A, Ruiz. C. A, Valledel. E. M. M, "The Encapsulation art: applications and scale up", *Chemical Engineering: Trends and Developments*, John Wiley & Sons, (2005).
- [51] Schlameus. W, Risch. S. J, Reineccius. G. A. (Eds.), "Centrifugal Extrusion Encapsulation In: Encapsulation and controlled release of food ingredients", American Chemical Society, Washington, (1995).
- [52] Yeo.Y, Park.K, "A new microencapsulation method using an ultrasonic atomizer based on interfacial solvent exchange", *Journal of. Controlled Release*, 100, 379-388, (2004).
- [53] Yeo.Y. Basaran.O.A, Park.K, "A new process for making reservoir-type microcapsules using ink-jet technology and interfacial phase separation". *J. of. Control. Release*, 93, 161-173, (2003).
- [54] Senuma.Y, Lowe.C, Zweifel.Y, Hilborn.J.G, Marison.I, "Alginate hydrogel microspheres and microcapsules prepared by spinning disk atomization", *Biotechnol. Bioeng*, (2000).
- [55] Park.J.H, Ye.M, Park.K, "Review of Biodegradable Polymers for Microencapsulation of Drugs", *molecules*, 10, 146-161, (2005).
- [56] Mishima. K, Matsuyama. D. T, Yamauchi. S; "Microencapsulation of Proteins by Rapid Expansion". *AICHE*, 46, 4, 857-865, (2000).
- [57] McHugh.M.A, Krukoni.V.J.(eds.); "Supercritical Fluid Extraction"; Butterworth Heinemann, Boston, 1-144, (1994).
- [58] Bleich.J, Müller.B.W, "Production of drug loaded microparticles by the use of Supercritical gases with the aerosol solvent extraction system (ASES) process", *J. Microencapsulation* 13, 2, 131-139, (1996).
- [59] Bleich.J, Kleinebodde.P, Müller.B.W, "Influence of gas density and pressure on microparticles produced with the

- ASES process", *Int. J. Pharm.*, 106, 77-84, (1994).
- [60] Bodmeier.R, Wang.H, Dixon.D.J, Mawson.S, Johnston.K.P, "Polymeric microspheres prepared by spraying into compressed carbon dioxide". *Pharm. Res.*, 12, 8, 1211-1217, (1995).
- [61] Tom.J.W, Denbenedetti.P.G, "Particle formation with supercritical fluids a review"; *Journal of. Aerosol Sci.*, 22, 555-584, (1991).
- [62] Gallagher-Wetmore. P, Coffey. M. P, Krukoni. V, "Application of supercritical fluids in recrystallization: nucleation and gas-antisolvent (GAS) techniques. In: *Respiratory Drug Delivery IV*", Byron, P. R., Dalby, R. N. and Farr, S. J. (eds.), Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL, 287-295, (1994).
- [63] Yeo. S. D, Lim. Z-B, Debenedetti. P. G, Bernstein. H, "Formation of microparticulate protein powders using a supercritical fluid antisolvent", *Biotechnol. Bioeng.*, 41, 341-346, (1993).
- [64] Hanna.M.H, York.P, Rudd.D, Beach.S, "A novel apparatus for controlled particle formation using supercritical fluids" *Pharm. Res.*, 12, 9, 141, (1995).
- [65] Hanna. M. H, York. P, Shekunov. B. Yu, "Control of polymorphic form of a drug substance by solution enhanced dispersion by supercritical fluids", In: Perrut, M, Sudra, P. (eds.), *Proceedings of the 5th meeting on Supercritical Fluids, INPL, Vandœuvre (Fr)*, 1, p. 325, (1998).
- [66] Hanna, M.H. and York, P., UK patent Appl. PCT/GB94/01426, (1994).
- [67] Werling.J.O, Debenedetti.P.G, "Numerical modeling of mass transfer in the supercritical antisolvent process", *J. Supercritical Fluids*, 16, 167-181, (1999).
- [68] Thies.J, Müller.B.W, "Size controlled production of biodegradable microparticles with supercritical gases", *Eur. J. Pharm. And BioPharm.*, 45, 67-74, (1998).