

استفاده از سیالات فوق بحرانی برای تولید ذرات جامد با توزیع اندازه مناسب

حمیدرضا سطوتی، محمد نادر لطف‌اللهی*

سمنان، دانشگاه سمنان، دانشکده مهندسی شیمی، نفت و گاز

پيام‌نگار: mnlotfollahi@semnan.ac.ir

چکیده

در بسیاری از فرایندهای شیمیایی باید جامدات محصول یا ماده اولیه دارای توزیع اندازه باریک و مناسبی باشند. روش‌های سنتی کاهش اندازه مانند خرد کردن، آسیاب کردن و خشک کردن دارای مشکلاتی مانند مصرف زیاد انرژی، باقی ماندن حلال در ترکیب و تجزیه حرارتی و شیمیایی محصول، می‌باشند. در نتیجه، تحقیق درباره روش‌های جایگزین روش‌های سنتی مورد توجه محققین بوده است. یکی از این روش‌های جایگزین، استفاده از سیالات فوق بحرانی است. سیالات فوق بحرانی برای تولید ذرات جامد با اندازه‌های کوچک و توزیع اندازه باریک، در فرایندهای مختلف به کار می‌روند. روش انبساط ناگهانی محلول‌های فوق بحرانی^۱ برای تولید ذراتی که انحلال پذیری قابل توجهی در سیال فوق بحرانی دارند می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. در فرایند ضد حلال گازی^۲ شرایط فشار، متعادل تر است ولی مشکل آن، امکان باقی ماندن حلال در محصول می‌باشد. دو روش دیگر، یعنی فرایندهای تشکیل ذرات از محلول‌های اشباع از گاز^۳ و کاهش فشار محلول‌های آلی انبساط یافته^۴، با روش‌های قبلی، متفاوت می‌باشند. در این دو فرایند از مزیت خواص سیال فوق بحرانی به عنوان حلال یا ضد حلال استفاده نمی‌شود بلکه از تاثیر سرمایشی زیاد ایجاد شده بر اثر انبساط سیال فوق بحرانی از شرایط فوق بحرانی به فشار محیط، بهره‌گیری می‌شود.

کلمات کلیدی: کاهش اندازه، توزیع اندازه، سیال فوق بحرانی، محلول‌های فوق بحرانی، ضد حلال گازی، محلول‌های اشباع از گاز، محلول‌های آلی انبساط یافته

۱- مقدمه

فرایندهای شیمیایی مانند جذب، واکنش و فرایندهای کاتالیزی، ذرات با اندازه کوچک و توزیع اندازه باریک، مطلوب هستند [۱]. از جمله روش‌های سنتی کاهش اندازه ذرات، می‌توان به خرد کردن مکانیکی، آسیاب کردن، کریستالیزاسیون مجدد ذرات و خشک کردن پاششی اشاره کرد. ولی این روش‌ها دارای اشکالاتی به این شرح می‌باشند:

اندازه ذره نقش مهمی در بازدهی مناسب فرایندهایی دارد که با ذرات جامد آلی یا غیر آلی در ارتباط هستند. در بسیاری از

1. Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)
2. Gas Anti Solvent (GAS)
3. Particles from Gas-Saturated Solutions (PGSS)
4. Depressurization of Expanded Liquid Organic Solutions (DELOS)

ناپایدار در مقابل دما مناسب می‌سازد. علاوه بر این، به دلیل نفوذ پذیری بالا، چگالی متعادل و گرانشی پایین، CO₂ فوق بحرانی، سیالی مناسب برای تشکیل ذره است [۳].

تحقیقات گوناگونی در زمینه کاربرد SCF در کاهش اندازه ذرات در فرایندهای داروسازی، ترکیبات پلیمری، مواد منفجره و ابررساناها انجام شده است. در مورد ترکیبات دارویی، روش‌های مبتنی بر سیالات فوق بحرانی در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته اند. این توجه، بخصوص در مورد داروهای تنفسی و داخل وریدی که نیاز به کنترل دقیق اندازه، ساختار، چگالی و خواص سطحی دارند، بیشتر است [۴].

برای تولید کامپوزیت‌های پلیمری که کاربرد گسترده در کاتالیزورها، صنعت چاپ، داروسازی و صنایع آرایشی دارند روش‌های مبتنی بر سیالات فوق بحرانی از گزینه‌های مناسب‌اند [۵].

در ادامه، متداول‌ترین روش‌های مبتنی بر سیالات فوق بحرانی برای کاهش اندازه ذرات بررسی می‌شوند.

۲- سیستم‌های دوتایی

۲-۱ انبساط ناگهانی محلول‌های فوق بحرانی (RESS)

هنگامی که جامد با کاهش ناگهانی فشار، رسوب کند، متبلور می‌شود یا به صورت برف در گاز یا شبنم منجمد روی سطح شیشه ظاهر می‌گردد. این روش، پس از مطالعات گسترده در زمینه مدلسازی الگوی جریان و مکانیسم هسته زایی در فرایند کریستالیزاسیون، توسعه یافته است [۶].

در این فرایند، سیال فوق بحرانی از ترکیب جامد مورد نظر اشباع می‌گردد. سپس محلول، با عبور از نازل گرم، وارد محفظه کم فشار می‌شود. در نتیجه، هسته زایی ناگهانی جامد مورد نظر صورت می‌گیرد و ذرات بسیار کوچک جامد در جریان گازی تولید می‌شوند. این فرایند، انبساط ناگهانی محلول‌های فوق بحرانی (RESS) است که از آن به عنوان هسته زایی سیال فوق بحرانی^۲ هم یاد می‌شود [۷].

پرکاربردترین حلال فوق بحرانی برای فرایند RESS، CO₂ است. در موارد خاص، حلال‌های دیگری مانند پروپان، کلرودی‌فلوروئومتان، پنتان، اتانول، استون، دی اتیل اتر، اکسید نیتروژن، تری

2. Supercritical Fluid Nucleation (SFN)

- مصرف غیر اقتصادی حلال
- باقی ماندن حلال در ترکیب و کاهش کیفیت فرآورده
- مصرف زیاد انرژی

تجزیه حرارتی و شیمیایی فرآورده در دماهای بالا با توجه به این مشکلات، روش‌های جایگزین برای تولید ذرات جامد با توزیع اندازه مناسب پیشنهاد شده است. یکی از این روش‌ها استفاده از سیالات فوق بحرانی^۱ است. فناوری سیالات فوق بحرانی، روشی جدید و مناسب برای تولید ذرات است. فرایندهای سیالات فوق بحرانی می‌توانند ذراتی در مقیاس میکرو و نانو با توزیع اندازه باریک تولید کنند.

در این فرایندها می‌توان با کنترل دما و فشار به شرایط فوق اشباع یکنواخت در کل محلول دست یافت. این شرایط یکنواخت، تضمین‌کننده تولید پودر ریز با توزیع اندازه مناسب می‌باشند [۲].

روش‌های اصلی تولید ذرات جامد با استفاده از سیالات فوق بحرانی با توجه به تعداد سازنده‌های حاضر در فرایند به دو دسته تقسیم می‌شوند: سیستم‌های دوتایی و سیستم‌های سه تایی.

سیستم‌های دوتایی:

- سیال فوق بحرانی می‌تواند به عنوان حلال عمل کند : انبساط ناگهانی محلول‌های فوق بحرانی (RESS)
- سیال فوق بحرانی می‌تواند به عنوان حل شونده در فرایند تشکیل رسوب از محلول اشباع گازی عمل کند: تشکیل ذرات از محلول‌های اشباع از گاز (PGSS)

سیستم‌های سه تایی:

- سیال فوق بحرانی می‌تواند به عنوان ضد حلال عمل کند : گاز فوق بحرانی (GAS) و فرایندهای مرتبط با آن
 - سیال فوق بحرانی می‌تواند نقش کمک حلال را ایفا کند: کاهش فشار محلول‌های آلی انبساط یافته (DELOS)
- انتخاب نوع سیال فوق بحرانی یکی از پارامترهای مهم در این فرایندهاست. CO₂ یکی از پرکاربردترین حلال‌ها در فناوری سیالات فوق بحرانی است. این ترکیب، غیر سمی است، و نیز، آتش‌گیر نیست، سیالی ارزان قیمت است و شرایط دما و فشار بحرانی آن به نسبت پایین است (دمای ۳۱.۰ °C و فشار ۷.۳۸ مگا پاسکال). به خصوص دمای فوق بحرانی پایین CO₂، این سیال را برای مواد

1. Supercritical Fluids (SCF)

قابلیت‌ها و ویژگی‌های RESS از لحاظ نظری، بسیار جذاب هستند اما نتایج عملی در موارد گوناگون، چندان مطلوب نبوده‌اند. در بسیاری از موارد، کنترل اندازه ذرات رسوب مشکل است. همچنین بخش قابل توجهی از اجزای سازنده جامد، وزن مولکولی بالا و پیوندهای شیمیایی قطبی و در نتیجه انحلال‌پذیری بسیار پایین یا عدم انحلال‌پذیری در CO_2 فوق بحرانی دارند. در صورت استفاده از کمک حلال به منظور افزایش انحلال‌پذیری ذرات جامد در CO_2 فوق بحرانی، نگرانی‌هایی در مورد باقی ماندن کمک حلال در ترکیب وجود دارد [۸ و ۴].

کایراک^۲ و همکاران، ذرات بروفن را با استفاده از فرایند RESS کاهش اندازه داده‌اند [۹]. متوسط اندازه ذرات اولیه $(115 \pm 1) \mu\text{m}$ بوده است در حالی که متوسط اندازه ذرات بروفن بعد از کاهش اندازه توسط فرایند RESS بین $(31 \pm 0) \mu\text{m}$ و $(54 \pm 0) \mu\text{m}$ ، بسته به شرایط آزمایشی به کار رفته می‌باشد. در شکل (۲) تصاویر میکروسکوپی الکترونی پوشی^۳ و توزیع اندازه ذرات بروفن اولیه و به دست آمده از فرایند RESS نشان داده شده است.

نتایج مشابهی توسط هوانگ^۴ و همکاران، وانگ^۵ و همکاران و سوبرا^۶ و همکاران به ترتیب برای ذرات آسپیرین، تیتانوسن دی کلراید، کافئین و آنتراسن به دست آمده‌اند [۱۰-۱۲].

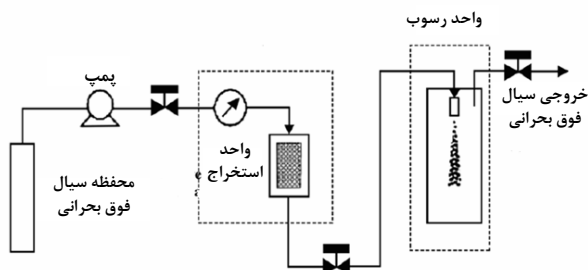
برای اندازه‌گیری ذرات، آنها باید پراکنده شوند. انتخاب محیط پراکنده بستگی به انحلال‌پذیری ماده مورد نظر دارد. به عبارتی، جامد مورد نظر باید انحلال‌پذیری ضعیفی در محیط پراکنده داشته باشد. کایراک و همکاران، آب را به عنوان محیط پراکنده برای ذرات بروفن انتخاب کرده‌اند.

در جدول (۱) نمونه‌هایی از پودرهای تولید شده توسط فرایند RESS گردآوری شده‌اند.

۲-۲ تشکیل ذره از محلول اشباع از گاز PGSS

اساس این فرایند، ذوب ترکیب مورد نظر برای حضور در فرایند است. با توجه به اینکه انحلال‌پذیری گازهای فشرده در مایعات و

فلوئورومتان، آمونیاک و آب نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. ساختار ذرات جامد به دست آمده در هر دو ساختار کریستالی یا بی‌شکل، هم به ساختار شیمیایی جامد و هم به پارامترهای RESS بستگی دارد. برخی از این پارامترها عبارتند از: دما، افت فشار، فاصله برخورد جت با سطح و هندسه نازل [۷]. شکل (۱) تجهیزات مورد نیاز برای فرایند RESS را نشان می‌دهد.



شکل ۱- طرح اجمالی فرایند RESS و تجهیزات مربوط [۴]

این فرایند را می‌توان در تجهیزاتی به نسبت ساده انجام داد اما جمع‌آوری ذرات از جریان گازی چندان آسان نیست. RESS فرایندی نسبتاً ساده است و حداقل در مقیاس کوچک وقتی که یک نازل به کار رود انجام آن دشوار نیست. با این حال، گسترش فرایند برای تولید در مقیاس بالاتر نیاز به سیستم‌هایی با چند نازل دارد. از طرفی، مکانیسم هسته زایی ذرات در این فرایند پیچیده است.

مهمترین محدودیت توسعه فرایند RESS، انحلال‌پذیری بسیار پایین اغلب اجزای سازنده در سیال فوق بحرانی است که مانع از تولید با هزینه‌های منطقی می‌شود. چون در بیشتر موارد، کاربرد کمک حلال برای افزایش انحلال‌پذیری جزء سازنده در حلال منطقی نیست.

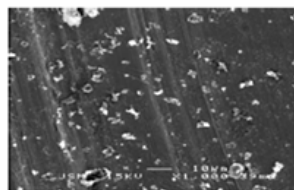
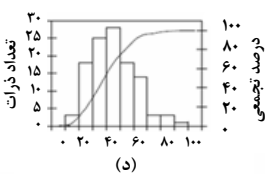
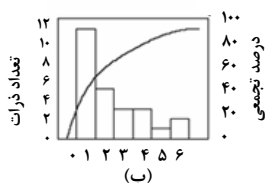
دامنه وسیعی از پلیمرها و زیست پلیمرهای دارویی، مانند زیست پلیمرهای تجزیه‌پذیر^۱، بر پایه اتیلن گلیکول و اسید لاکتیک، ترکیبات آلی و معدنی مانند AgI، SiO_2 و آنتراسن، نفتالن، رنگ‌های آلی، لسیتین و ترکیبات دارویی مانند آسپیرین، کافئین، کلسترول، اسید سالیسیلیک، بروفن و ناپروکسن با فرایند RESS تولید شده‌اند [۷].

2. Kayrak
3. Scanning Electron Microscopy (SEM)
4. Huang
5. Wang
6. Subra

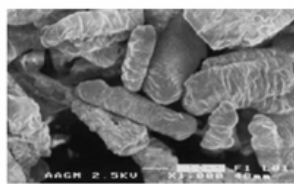
1. Bio-Polymers

محلول اشباع سپس با عبور از نازل، منبسط می‌شود و سیال فوق بحرانی که فرارتر است آزاد می‌گردد و ذرات جامد خشک باقی می‌مانند [۴]. شکل (۳) طرح اجمالی فرایند PGSS را نشان می‌دهد.

جامداتی مانند پلیمرها اغلب بالا و بالاتر از انحلال پذیری‌های این مایعات و جامدات در فاز گاز فشرده است، فرایند عبارت است از انحلال دی اکسید کربن فوق بحرانی در جزء سازنده مذاب که منجر به تشکیل محلول اشباع از گاز می‌شود.



(الف)



(ج)

شکل ۲- (الف) تصویر میکروسکوپ الکترونی ذرات بروفن در فرایند RESS، (ب) توزیع اندازه ذرات بروفن در فرایند RESS در مقایسه با، (ج) ذرات بروفن اولیه و (د) توزیع اندازه آنها [۹]

جدول ۱- نمونه‌هایی از پودرهای تولید شده در فرایند RESS

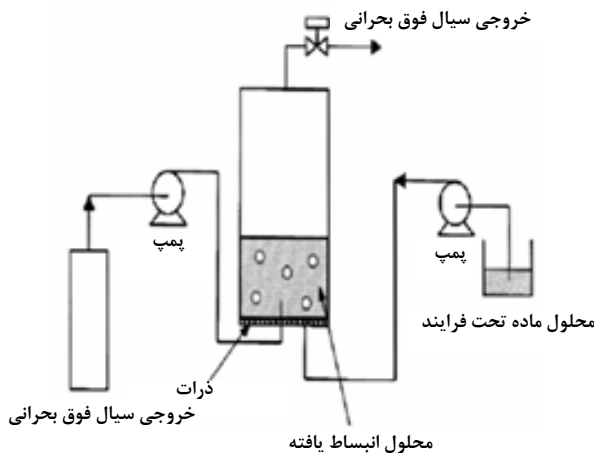
مرجع	نتایج و مشاهدات	سیال فوق بحرانی	پلیمرها و زیست پلیمرها	ماده
[۱۳]	ذرات پودر یا الیاف بسته به شرایط آزمایش	کلرودی‌فلئورومتان	پلی‌کپرولاکتون	ماده
[۱۴]	الیاف کوچک به قطر ۱-۵ میکرومتر	CO ₂	پلی‌پروپیلن	
[۱۵]	ذرات کروی به قطر ۲۰ میکرومتر یا الیاف به قطر ۱ میکرومتر و به طول ۱۰۰-۱۰۰۰ میکرومتر	پنتان	پلی‌استایرن	
[۱۶]	اندازه ذرات ۰/۱-۵ میکرومتر	CO ₂	پلی (هیتادکا) فلئورودکیل-آکریلات	
[۱۷]	تغییر در ساختار از ذرات شش گوشه به اندازه ۲۰ میکرومتر به درختواره به اندازه ۴۵ میکرومتر با رقیق تر شدن محلول	CO ₂	آنتراسن	
[۱۲]	قرص‌های به اندازه ۵-۲۰ میکرومتر	CO ₂	اسید بنزوئیک	
[۱۸]	ذرات کروی به قطر ۲۰-۴۰ میکرومتر	CO ₂		
[۱۹]	اندازه ذرات ۱/۱-۰/۵ میکرومتر	CO ₂		
[۱۹]	اندازه ذرات ۱/۴-۰/۴ میکرومتر	تری‌فلئورومتان		
[۲۰]	اندازه ذرات ۲-۷ میکرومتر	CO ₂		
[۲۱ و ۲۲]	اندازه ذرات ۱۳۵-۳۰ میکرومتر	CO ₂	نفتالن	
[۲۳]	اندازه ذرات ۵ میکرومتر	CO ₂	پنانتن	
[۱۷]	اندازه ذرات ۱۰-۲۵ میکرومتر	CO ₂		
[۲۴]	اندازه ذرات ۱-۵ میکرومتر	CO ₂		
[۲۵]	ساختار ذرات: فیلم به ضخامت ۱ میکرومتر و ذرات کروی به قطر ۰/۱-۰/۵ میکرومتر	آب	SiO ₂	
[۲۵]	توده‌های جامد به طول ۵ میکرومتر یا ذرات کروی به قطر ۰/۳-۰/۵ میکرومتر بسته به دمای پیش انبساط	آب	GeO ₂	

۳- سیستم‌های سه تایی

GAS ۱-۳

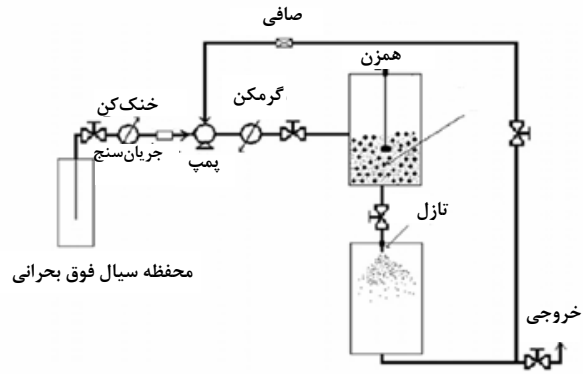
این فرایند، عملیاتی ناپیوسته است که در آن ضد حلال فوق بحرانی به حجم معینی از محلول مایع افزوده می‌شود تا به فشار مطلوب برسد. سرعت افزودن حلال، پارامتری مهم در کنترل ساختار و اندازه ذرات جامد است زیرا می‌تواند نمودارهای اشباعیت مختلف ایجاد کند. محدوده فشار معمولاً بین ۵ تا ۸ مگاپاسکال است. در این محدوده، دی اکسید کربن انحلال‌پذیری بالایی در اغلب حلال‌های آلی دارد در حالی که قدرت انحلال‌پذیری آن برای اجزای سازنده با وزن مولکولی بالا، بسیار پایین است. اشباع شدن حلال آلی از CO₂ موجب کاهش قدرت انحلال‌پذیری مخلوط مایع و رسوب حل شونده می‌شود.

به علت انحلال‌پذیری بالای CO₂ در فاز مایع و خواص انتقالی مناسب آن، سرعت اختلاط، بالاست و در نتیجه می‌توان به فوق اشباعیت‌های همگن رسید. شکل (۴) طرح اجمالی فرایند GAS را نشان می‌دهد.



شکل ۴- تجهیزات به کار رفته در فرایند GAS [۳۳]

در این فرایند وسیله اصلی، ظرفی است که در ابتدا بخشی از آن با محلول آلی پر می‌شود. CO₂ به این ظرف پمپ می‌شود تا وقتی که به فشار عملیاتی مطلوب برسد. سپس محلول تخلیه می‌شود و جریان CO₂ در فشار ثابت نگهداری می‌شود تا حذف کامل حلال صورت گیرد.



شکل ۳- طرح اجمالی فرایند PGSS [۲۶]

فرایند PGSS می‌تواند برای تولید پودرهای معدنی و اجزای سازنده داروها به کار رود. سادگی این فرایند، امکان تولید گسترده وسیعی از محصولات اعم از ارزان قیمت یا گران قیمت را با هزینه‌های عملیاتی پایین فراهم می‌کند حتی با وجود آن که محدودیت‌هایی برای مشاهده اندازه ذرات وجود دارد [۲۷].

ترکیبات دارویی گوناگون مانند توبرامایسین، گلوکوز، DL آلانین و نایفدیپین و سازندگان آلی و معدنی مانند فسفر، گلیسریدها، اکسیدهای فلزی، افزودنی‌های پلاستیکی و انواع رنگ‌ها با فرایند PGSS تولید شده اند [۷].

فشار عملیاتی بیشترین تاثیر را بر اندازه و ساختار ذرات تشکیل شده توسط فرایند PGSS دارد [۲۷]. جدول (۲) نمونه‌هایی از ذرات را که اندازه‌های آنها توسط فرایند PGSS کاهش یافته است نشان می‌دهد.

جدول ۲- نمونه‌هایی از ذرات را که اندازه آنها توسط فرایند

PGSS کاهش یافته است، نشان می‌دهد

مرجع	نتایج و مشاهدات	سیال فوق بحرانی	ترکیبات دارویی	حاله
[۲۸]	آبروسل سازی محلول آبی	CO ₂	اسید بنزواتیک	ترکیبات آلی و معدنی
[۲۹]	اندازه ذرات ۲۰-۵۰ میکرومتر	CO ₂	گلیسرید	
[۳۰]	اندازه ذرات ۱۵-۴۰۰ میکرومتر	CO ₂	پلی اتیلن گلایکول	
[۳۰]	اندازه ذرات ۱-۳۰ میکرومتر	CO ₂	پوشش پودری ^۱	
[۲۸ و ۳۱]	آبروسل سازی محلول آبی اندازه ذرات ۰.۶۹ میکرومتر	CO ₂	سولفات البوتترول ^۲	حاله
[۲۸]	آبروسل سازی محلول آبی اندازه ذرات ۰.۳-۰.۵ میکرومتر	CO ₂	(DL - آلانین)	
[۳۲]	اندازه ذرات ۱۵.۴ میکرومتر	CO ₂	نیفدیپین	
[۲۸]	آبروسل سازی محلول آبی اندازه ذرات ۱-۲ میکرومتر	CO ₂	توبرامایسین ^۳	

1. Powder Coating
2. Albuterol Sulfate
3. Tobramycin

انجام می‌شود. اشکال اصلی این روش، استفاده از حلال‌های آلی است.

از فرایند SAS می‌توان برای هر جامدی که قابل حل در حلال آلی مایع باشد و در سیال فوق بحرانی حل نشود استفاده کرد. با این حال، مایع و سیال فوق بحرانی باید تا حدودی امتزاج پذیر باشند. گالاگر و همکاران [۳۴] مواد منفجره را با روش SAS دوباره متبلور کرده و به این ترتیب به محصولی بسیار ریز و بدون حفره دست یافته‌اند که نتیجه آن افزایش چگالی توده مواد منفجره است. تولید پروتئین‌ها با ساختار و محدوده اندازه مناسب به روش‌های سنتی دشوار است. چون تنش‌های برشی و مکانیکی، دمای بالا و سایر عوامل موجب غیر فعال شدن آنها در فرایندهایی مانند خشک کردن پاششی و آسیاب کردن می‌شوند و از طرفی بازدهی این فرایندها پایین است. به همین دلیل، تولید رسوب کنترل شده پروتئین‌ها از محلول‌های آبی با استفاده از ضدحلال‌های فوق بحرانی انجام شده است. به عنوان مثال، ذرات انسولین با اندازه کوچکتر از ۰/۵ میکرومتر با استفاده از CO₂ فوق بحرانی به عنوان ضد حلال توسط یئو^۲ و همکاران [۳۵] در سال ۱۹۹۳ تولید شده است. در مورد پلیمرها، SAS با توجه به شرایط عملیاتی مختلف قادر به تولید ساختارهای گوناگون است. به عنوان مثال میکروذرات کروی پلی استایرن به این روش به دست آمده‌اند. قطر ذرات بسته به چگالی ضد حلال در محدوده ۰/۱ تا ۵ میکرومتر است. هر چه چگالی بیشتر باشد اندازه ذره کوچکتر است [۷].

۳-۳ سیستم استخراج حلال آبروسل^۳

این فرایند شامل پاشیدن محلول به صورت ذرات بسیار ریز از طریق نازل به درون سیال فوق بحرانی فشرده است. این فرایند، بسیار شبیه سیستم ضد حلال فوق بحرانی SAS می‌باشد. انحلال سیال فوق بحرانی در قطرات مایع با انبساط حجمی بزرگ همراه است و در نتیجه کاهش در قدرت انحلال پذیری مایع، موجب افزایش شدید فوق اشباعیت مخلوط مایع و تشکیل ذرات کوچک با توزیع اندازه یکنواخت می‌شود.

سیال فوق بحرانی به کمک پمپ فشار قوی به بالای ظرف پمپ می‌شود. وقتی سیستم به حالت پایا برسد، محلول ماده مورد نظر با

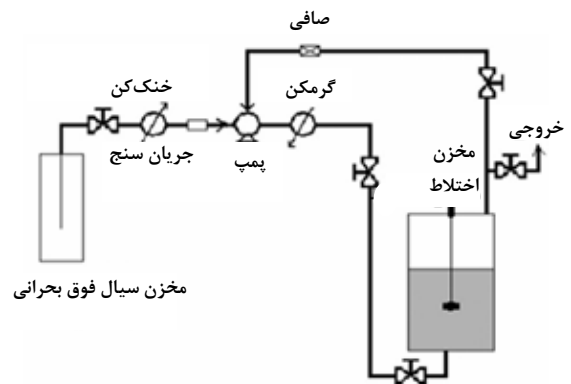
برای افزایش اختلاط بین محلول و CO₂، در حجم‌های بزرگتر محلول از همزن استفاده می‌شود. برتری اصلی این فرایند در مقایسه با RESS، تنوع پذیری آن است. با انتخاب حلال مناسب اندازه ذرات را می‌توان کاهش داد.

مشکلات فرایند GAS عبارتند از :

- افزایش پیچیدگی‌های مکانیکی تجهیزات به علت استفاده از همزن
- کاربرد حلال آلی
- ظرفیت تولید نسبتاً پایین با توجه به محدودیت ابعاد ظرف رسوب

۳-۲ ضد حلال فوق بحرانی^۱

این فرایند برای رفع محدودیت ظرفیت تولید فرایند GAS به وجود آمده است. شکل (۵) تجهیزات لازم برای انجام فرایند SAS را نشان می‌دهد.



شکل ۵- تجهیزات به کار رفته در فرایند SAS [۲۶]

در این فرایند CO₂ و محلول مورد نظر به صورت پیوسته به رسوب ساز تزریق می‌شوند و همانند فرایند GAS، اختلاط بین این جریانها موجب راسب شدن حل شونده به علت تاثیر ضدحلال CO₂ می‌شود. برای ایجاد اختلاط خوب بین دو جریان، بدون استفاده از تجهیزات مکانیکی، این فرایند در فشارهای عملیاتی بالاتر (۹ تا ۱۵ مگا پاسکال)، در مقایسه با فرایند GAS، انجام می‌شود.

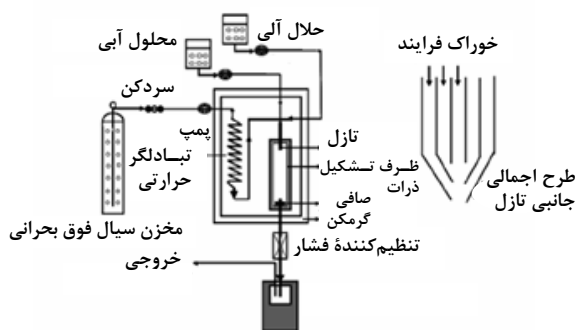
در این محدوده، CO₂ در بسیاری از حلال‌های آلی کاملاً امتزاج پذیر است. بنابراین عمل اختلاط بدون محدودیت‌های سطح مشترک

2. Yeo

3. Aerosol Solvent Extraction System (ASES)

1. Supercritical Anti Solvent (SAS)

خشک با اندازه کوچک را فراهم می‌کند. همانند فرایند GAS، فرایند SEDS نیز به طور گسترده برای تولید میکروذرات و نانوذرات آلی، زیست پلیمرها و کامپوزیت‌ها به کار می‌رود [۴].

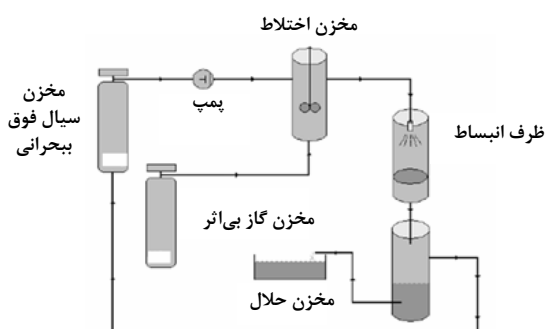


شکل ۷- طرح اجمالی فرایند SEDS و نازل مربوط به آن [۴]

در جدول (۳) نمونه‌هایی از ترکیباتی که اندازه آنها توسط فرایند ضد حلال فوق بحرانی و فرایندهای مرتبط با آن کاهش یافته، گردآوری شده‌اند.

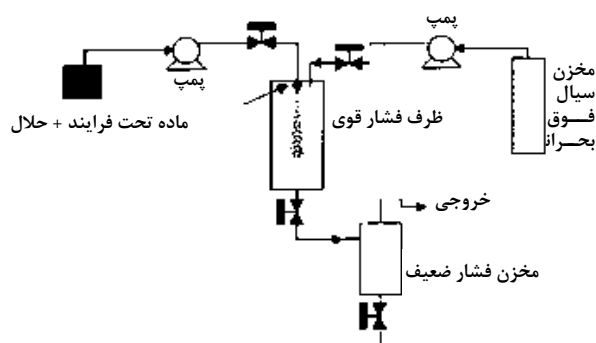
۳-۵ کاهش فشار محلول آلی مایع انبساط یافته DELOS

در این فرایند، محلول حاوی ماده مورد نظر در حلال آلی از CO₂ فوق اشباع می‌شود و سپس با عبور از نازل منبسط می‌گردد. این فرایند تنها برای ترکیباتی قابل استفاده است که تاثیر ضد حلالی CO₂ بر آنها ناچیز باشد در غیر این صورت، محلول نه در محفظه انبساط، بلکه در بخش اشباع ساز رسوب می‌کند و فرایند مختل می‌شود [۶۰]. طرح اجمالی فرایند DELOS در شکل (۸) نشان داده شده است.



شکل ۸- طرح اجمالی فرایند DELOS [۶۱]

عبور از نازل وارد ظرف فشار قوی می‌شود. محلول باید با فشاری بالاتر از فشار عملیاتی ظرف پمپ شود تا قطره‌های مایع کوچک ایجاد و ذرات در کف ظرف جمع شوند [۴]. شکل (۶) سیستم به کار رفته در فرایند ASES را نشان می‌دهد.



شکل ۶- طرح اجمالی فرایند ASES [۴]

مخلوط سیال (سیال فوق بحرانی + حلال) ظرف را ترک می‌کند و وارد مخزن کاهش فشار می‌شود که در آن، شرایط دما و فشار، امکان جداسازی گاز-مایع را فراهم می‌کند.

عمل پمپ کردن محلول مایع باید بعد از جمع‌آوری مقدار کافی از ذرات جامد متوقف شود در حالی که سیال فوق بحرانی خالص به جریان خود به درون ظرف ادامه می‌دهد تا باقی مانده‌های حلال از ذرات حذف شوند [۴].

۳-۴ پراکندگی افزایش یافته محلول با سیالات فوق بحرانی^۱

این فرایند برای تولید ذرات با اندازه کوچکتر و اختلاط شدید سیال فوق بحرانی و محلول برای افزایش سرعت انتقال جرم توسعه یافته است. این فرایند، مبتنی بر پراکندگی محلول شامل زیست ماده با دی اکسید کربن فوق بحرانی و حلال آلی قطبی در یک نازل با سه کانال هم محور است. در ادامه، دی اکسید کربن فوق بحرانی برای استخراج فاز آبی از فرآورده به کار می‌رود. حلال آلی هم به عنوان عامل رسوب‌دهنده و هم به عنوان اصلاح کننده^۲ به کار می‌رود و به این ترتیب امکان حذف آب توسط CO₂ را فراهم می‌کند [۳۶].

شکل (۷) نشان‌دهنده طرح اجمالی فرایند SEDS و ساختار نازل آن است. پراکندگی جت در خروجی نازل، امکان تشکیل ناگهانی ذرات

1. Solution-Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids (SEDS)
2. Modifier

جدول ۳- نمونه‌هایی از ترکیباتی که اندازه آنها توسط فرایندهای ضد حلال فوق بحرانی کاهش یافته است

مرجع	نتایج و مشاهدات	فرایند	سیال فوق بحرانی	ماده (حلال)	
[۳۷]	اندازه ذرات ۲-۵ میکرومتر	GAS	CO ₂	β-HMX (استون)	مواد منفجره
[۳۸]	ذرات در ابعاد میکرون و با ساختارهای مختلف در طی آزمایش‌ها به دست آمده اند.	GAS	CO ₂	نیتروگوانیدین (NMP or DMF)	
[۳۹]	اندازه ذرات ۰/۱-۰/۲ میکرومتر	ASES	CO ₂	دکستران (DMSO)	پلیمرها و زیست پلیمرها
[۳۹و۴۰]	ذرات کروی با قطر حداکثر ۵ میکرومتر	ASES	CO ₂	اینولین (DMSO)	
[۴۱]	اندازه ذرات ۵۰ نانومتر	GAS	CO ₂	پلی آکریلونیتریل (DMF)	
[۴۲]	اندازه ذرات ۲۰-۰/۱ میکرومتر	ASES	CO ₂	پلی استایرن (toluene)	ترکیبات آلی و معدنی ترکیبات رنگی کاتالیزورها و آب‌رساناها
[۴۳]	اندازه ذرات ۱-۵ میکرومتر	GAS	CO ₂	آمونیم کلراید (DMSO)	
[۴۴]	اندازه ذرات ۷-۹ میکرومتر با ساختار کروی یا کریستال‌های سوزنی شکل، بسته به شرایط آزمایش	GAS	CO ₂	باریم کلراید (DMSO)	
[۴۴]	ذرات کروی به قطر بین ۱ تا ۱۰ میکرومتر بسته به شرایط آزمایش	ASES	CO ₂	برنزرد ^۱ (اتانول)	
[۴۴]	ذرات کروی یا سوزنی شکل به قطر بین ۳ تا ۱۵ میکرومتر بسته به شرایط آزمایش	ASES	CO ₂	برنز رد (استون)	
[۴۵]	اندازه ذرات: ۱۰۰-۳۰۰ نانومتر	ASES	CO ₂	باک مینستر-فولدن ^۲ (تولون)	
[۴۶]	اندازه ذرات: ۱۶۰-۵۴۰ میکرومتر	GAS	CO ₂	فنانترن (تولون)	
[۴۷و۴۸]	اندازه ذرات ۰/۱-۰/۳ میکرومتر	ASES	CO ₂	ساماریوم استات ^۳ (DMSO)	
[۴۹و۵۰]	اندازه ذرات ۰/۰۸-۰/۱۳ میکرومتر	ASES	CO ₂	استات روی (DMSO)	
[۵۱]	اندازه ذرات ۶-۸ میکرومتر	SEDS	CO ₂	استامینوفن (اتانول)	
[۵۲]	اندازه ذرات ۵۰-۵۰۰ نانومتر	SEDS	CO ₂ + اتانول	آلبومین (آب)	
[۵۳]	اندازه ذرات ۰/۲-۰/۸ میکرومتر	ASES	CO ₂	آموکسی سیلین (NMP)	
[۵۴]	اندازه ذرات ۱-۱۰ میکرومتر	ASES	CO ₂	اسید اسکوربیک (اتانول)	
[۵۵]	اندازه ذرات ۲-۱۰ میکرومتر با ساختاری شبیه صفحات کوچک	GAS	CO ₂	B- کاروتن (اتیل استات)	
[۵۴]	اندازه ذرات ۱-۱۰ میکرومتر	ASES	CO ₂	کلرام فنیکل (اتانول)	
[۵۲]	اندازه ذرات ۵۰-۵۰۰ نانومتر	SEDS	CO ₂ + اتانول	انسولین (آب)	
[۵۶]	اندازه ذرات ۰/۲-۰/۷ میکرومتر	GAS	CO ₂	انسولین (متانول)	
[۵۷]	اندازه ذرات ۱۰-۵۰ میکرومتر	ASES	CO ₂	مفنامیک اسید (متانول، اتانول یا استون)	
[۵۸]	کریستال‌های سوزنی شکل به قطر ۱ میکرومتر و طول ۱ میلی‌متر	ASES	CO ₂	ناپروکسن (استون)	
[۵۴]	اندازه ذرات ۱-۱۰ میکرومتر	ASES	CO ₂	پاراستامول ^۴ (اتانول)	
[۵۳]	اندازه ذرات ۰/۶-۰/۸ میکرومتر	ASES	CO ₂	تتراسایکلین (NMP)	
[۵۴]	اندازه ذرات ۱/۵۳ میکرومتر	SEDS	CO ₂ + اتانول	تیرپسین (HCL 1 mM)	
[۵۹]	اندازه ذرات ۱-۱۰ میکرومتر	ASES	CO ₂	اوره (اتانول)	

1. Bronze Red
2. Buckminster-Fullerene
3. Samarium Acetate
4. Paracetamol

جدول ۴- ویژگی‌های فرایندهای مختلف کاهش اندازه ذرات

توسط سیالات فوق بحرانی [۶۱]

DELOS	PGSS	GAS&Related	RESS	فرایند
مقیاس زیاد تولید	خلوص بالای محصول	مقیاس کم تولید	مقیاس کم تولید	کاربردها
کمک حلال	حل شونده	ضد حلال	حلال	نقش سیال فوق بحرانی
دما	دما	انحلال پذیری	فشار	نیروی محرکه
۳	۲	۳	۲	تعداد مراحل فرایند
میکرو و نانو	میکرو و نانو	میکرو و نانو	میکرو و نانو	محدوده اندازه ذرات

مهمترین مزیت فرایند DELOS انجام عملیات در شرایط معتدل دما و فشار است. از جمله پارامترهای مؤثر بر فرایند DELOS، فشار عملیاتی، شدت جریان و طبیعت ماده مورد نظر می‌باشد. فرایند DELOS در تولید رنگ‌ها و واسطه‌های شیمیایی، پلیمرهای خاص و مواد منفجره کاربرد دارد [۶۰].

۴- نتیجه‌گیری

در این مقاله، فرایندهای مختلف کاهش اندازه ذرات جامد به روش‌های فوق بحرانی مرور شده، به مزایا و مشکلات مربوط به هر کدام از این فرایندها اشاره گردیده و پارامترهای مؤثر بر آنها بررسی شدند. اکنون این پرسش مطرح است که برای یک ماده معین، کدام فرایند قابل استفاده است. برای پاسخ به این پرسش ابتدا باید وضعیت انحلال پذیری ماده مورد نظر در سیال فوق بحرانی بررسی شود. پس از مشخص شدن وضعیت انحلال پذیری، باید به چند پرسش کلیدی پاسخ داده شود.

این که ساختار، شکل و اندازه ذرات مورد نظر چگونه باشند و ظرفیت تولید چقدر است. همچنین باید هزینه‌های تولید برای هر فرایند بررسی و نتایج با هم مقایسه شوند [۷].

در جدول (۴) ویژگی‌های فرایندهای مختلف کاهش اندازه ذرات توسط سیالات فوق بحرانی ارائه شده‌اند.

در حال حاضر در کارهای آزمایشگاهی، ترکیبات مختلف توسط سیالات فوق بحرانی به روش‌های اشاره شده کاهش اندازه یافته و مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند. خواص فیزیکی و شیمیایی این ذرات با نمونه اولیه ماده مورد نظر و نمونه‌های مشابه که از روش‌های دیگر به دست آمده اند مقایسه شده و میزان بهبود یافتن این خواص ارزیابی شده‌اند.

همچنین مدل سازی فرایندهای کاهش اندازه ذرات جامد به روش‌های فوق بحرانی مورد توجه قرار گرفته و مقالات گوناگونی در این زمینه ارائه شده‌اند. با توجه به تاثیر پارامترهای مختلف، مدلسازی این فرایندها دشوار و همانند کارهای آزمایشگاهی ارزشمند است.

در مباحث مدلسازی، همچنین، چگونگی رشد ذرات و مکانیسم‌های رشد مورد توجه قرار گرفته‌اند.

مراجع

- [1] N. Yildiz, S. Tuna, O. Doker, A. Calimli, "Micronization of salicylic acid and taxol (paclitaxel) by Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)", J. of Supercritical Fluids 41, 440-451, (2007).
- [2] A. Martin, M. J. Cocero, "Micronization processes with supercritical fluids: Fundamental and mechanism", Advanced Drug Delivery Reviews 60, 339-350, (2007).
- [3] R. Thakur, Ram. B. Gupta, "Rapid Expansion of Supercritical Solution with Slid Co-solvent (RESS-SC) process: Formation of 2-Aminobenzoic acid nanoparticles", J. of Supercritical Fluids 37, 307-315, (2006).
- [4] K. Byrappa, S. Ohara, T. Adschiri, "Nanoparticle synthesis using supercritical fluid technology towards biomedical applications", Advanced drug Delivery Reviews 60, 299-327, (2008).
- [5] J. W. Tom, P. G. Debenedetti, "Formation of bioerodible polymeric microspheres and microparticles by rapid expansion of supercritical solutions", Biotechnol. Prog., 7, 403, (1999).
- [6] P. R. Leduce, M. S. Wong, P. M. Ferreira, R.E. Groff, K. Haslinger, M. P. Koonce, W. Y. Lee, J. C. Love, J. A. McCammon, N. A. Monteiro-Riviere, V. M. Rotello, G. W. Rubloff, R. Westervelt, M. Yoda, "Towards an in vivo biologically inspired nanofactory", Nature Nanotechnology 2 (1), 3-7, (2007).
- [7] J. Jung, M. Perrut, "Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey", J. of Supercritical Fluids 20, 179-219, (2001).

- [8] S. Palakodaty, R. Sloan, A. Kordikowski, "Pharmaceutical and biological materials processing with supercritical fluids", In: Ya-Ping Sun(Ed.), *Supercritical Fluid Technology in Materials Science and engineering*, Marcel Dekker Inc. New York, 439-490, (2002).
- [9] D. Kayrak, U. Akman, O. Hortacsu, "Micronization of Ibuprofen by RESS", *J. of Supercritical Fluids* 26, 17-31, (2003).
- [10] Z. Huang, G. B. Sun, Y. C. Chiew, S. Kawi, "Formation of ultrafine aspirin particles through Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)", *Powder Technol.* 160, 127-134, (2005).
- [11] J. Wang, J. Cheng, Y. Yang, "Micronization of titanocene dichloride by rapid expansion of supercritical solution and its ethylene polymerization", *J. of Supercritical Fluids* 33, 159-172, (2005).
- [12] P. Subra, P. Boissinot, S. Benzaghrou, "Precipitation of pure and mixed caffeine and antheracene by rapid expansion of supercritical solutions", In: M. Perrut, P. Subra(Eds.), *Proceedings of the Fifth Meeting on Supercritical Fluid Materials and Natural Product Processing*, tome1, 307, (1998).
- [13] A. K. Lele, A. D. Shine, "Morphology of Polymers Precipitated from a Supercritical Solvent", *AIChE Journal*, 38, 5, 742-752, (1992).
- [14] V. Krukonis, "Supercritical Fluid Nucleation of Difficult-to-Comminute Solids", Paper at Annual Meeting AIChE, San Francisco, November (1984).
- [15] D. W. Matson, R. C. Petersen, R. D. Smith, "Production of Powders and Films from Supercritical Solutions", *Journal of Material Science*, 22, 1919-1928, (1987).
- [16] A. Blasig, C. W. Norfolk, M. Weber, M. C. Thies, "Processing Polymers by RESS: The Effect of Concentration on Product Morphology", *Proceedings of the 5th International Symposium on Supercritical Fluids*, 8-12 April, Atlanta (USA), (2000).
- [17] K. Nagahama, G. T. Liu, "Supercritical Fluid Crystallization of Solid Solution", *The 4th International Symposium on Supercritical Fluids*, 11-14 May, Sendai (Japan), 43-46, (1997).
- [18] N. M. Peirico, H. A. Matos, E. Gomes de Avezedo, M. Nunes da Ponte, "Production of drug-biocompatible polymer microsize composites by RESS with supercritical CO₂", In: M. Perrut, P. Subra(Eds.) *Proceedings of the Fifth Meeting on Supercritical Fluid Materials and Natural Product Processing*, tome1, 313, (1998).
- [19] M. Turk, B. Helfgen, S. Cihlar, K. Schaber, "Experimental and Theoretical Investigations of the Formation of Small Particles from the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)", *High Pressure Chemical Engineering*, 3-5 March, Karlsruhe (Germany), 243-246, (1999).
- [20] H. Krober, U. Teipel, H. Krause, "The Formation of Small Organic Particles Using Supercritical Fluids", *Proceedings of the 5th International Symposium on Supercritical Fluids*, 8-12 April, Atlanta (USA), (2000).
- [21] R. S. Mohamed, P. G. Debenedetti, R. K. Prud'homme, "Effects of Process Conditions on Crystals obtained from Supercritical Mixtures", *AIChE Journal*, 35, 325-332, (1989).
- [22] R. S. Mohamed, D. S. Halverson, P. G. Debenedetti, R. K. Prud'homme, "Solids Formation after the Expansion of Supercritical Mixtures", In K. P. Johnston, and J. M. L. Penninger (Eds), *Supercritical Fluid Science and Technology*, ACS Symposium, Washington, DC, 355-378, (1989).
- [23] G. R. Shaub, J. F. Brennecke, M. J. McCready, "Flow Field Effects on Particles Formed from the Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solutions", *Proceedings of the 2nd International Symposium on Supercritical Fluids*, Boston, 20-22 May, 338-340, (1991).
- [24] C. Domingo, E. Berends, G. M. van Rosmalen, "Precipitation of Ultrafine Organic Crystals from the Rapid Expansion of Supercritical Solutions over a Capillary and a frit Nozzle", *Journal of Supercritical Fluids*, 10, 39-55, (1997).
- [25] D. W. Matson, J. L. Fulton, R. C. Peterson, R. D. Smith, "Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solutions: Solute Formation of Powders, Thin Films, and Fibres", *Ind. Eng. Chem. Res.*, 26, 2298-2306, (1987).
- [26] M. Bahrami, S. Ranjbaran, "Production of micro-and nano- Composite Particles by Supercritical Carbon dioxide", *J. of Supercritical Fluids*, 40, 263-283, (2007).
- [27] G. A. Mansoori, "Advances in atomic and molecular nanotechnology", *Tech Monitor*, 53-59, (2002).
- [28] R. E. Sievers, B. A. Miles, S. P. Seller, P. D. Milewski, K. D. Kusek, P. G. Kluetz, "New Process for Manufacture of one-micron Spherical Drug Particles by CO₂-assisted Nebulization of Aqueous Solutions", *Proceedings from Respiratory Drug Delivery IV Conference*, Hilton Head, South Carolina, 3-8 May, 417-419, (1998).
- [29] Z. Novak, P. Senvar-Bozic, A. Rizner, Z. Knez, "Particles from Gas Saturated Solution-PGSS", E. Reverchon, A. Schiraldi (Eds.), June 20-22, Ravello, 231-238, (1993).
- [30] E. Weidner, R. Steiner, Z. Knez, "Powder Generation from Polyethyleneglycols with Compressible Fluids", *High Pressure Chemical Engineering*, P. Rudolf von Rohr, and C. Trepp (Eds.), Elsevier Science, (1996).
- [31] R. E. Sievers, P. D. Milewski, S. P. Sellers, B. A. Miles, B. J. Korte, K. D. Kuesk, G. S. Clark, B. Mioskowski, J. A. Villa, "Supercritical and Near-critical Carbon Dioxide Assisted Low Temperature Bubble Drying", *Proceedings of the 5th International Symposium on Supercritical Fluids*, April 8-12, Atlanta (USA), (2000).

- [32] E. Weidner, Z. Knez, Z. Novak, "PGSS (Particles from Gas Saturated Solutions) – A New Process for Powder Generation", Proceedings of the 3rd International Symposium on Supercritical Fluids, Tome 3; G. Brunner, M. Perrut (Eds.), ISBN 2-905-267-23-8, 17-19 October, Strasbourg, 229-234, (1994).
- [33] J. Fages, H. lochard, J. J. Letoumeau, M. Sauceau, E. Rodier, "Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology", Powder Technology, 141, 219-226, (2004).
- [34] P. M. Gallagher, M. P. Coffey, V. J. Krukoni, "GAS Anti-Solvent Recrystallization of RDX: Formation of Ultrafine particles of a Difficult to communte Explosive", The Journal of Supercritical Fluids, 5, 1992, 130-142, (1992).
- [35] S. D. Yeo, G. B. Lim, P. G. Debenedetti, H. Bernstein, "Formation of Microparticulate Protein Powders using a supercritical Fluid Anti-Solvent", Biotechnology and Bioengineering, 41, 341-346, (1993).
- [36] M. Tservista, M. S. Levy, Y. J. A. Lo-Yim, R. D. Okennedy, P. York, G. O. Humphery, M. Hoare, "The formation of plasmid DNA loaded pharmaceutical powders powders using SCF technology", Biotechnol. Bioeng. , 72, 12-18, (2001).
- [37] J. G. Cai, X. C. liao, Z. Y. Zhou, "Microparticle Formation and Crystallization Rate of HMX Using Supercritical Carbon Dioxide Anti-solvent Recrystallisation", The 4th International Symposium on Supercritical Fluids, 11-14 May, Sendai, Japan, 23-26, (1997).
- [38] P. M. Gallagher, M. P. Coffey, V. J. Krukoni, N. Klasutis, "GAS Anti-Solvent Recrystallization: New process to Recrystallize Compounds Insoluble in Supercritical Fluids", In Supercritical Fluid Science and Technology, K. P. Johnston, J. M. L Penniger (Eds), ACS Symposium Series 406, American Chemical Society: Washington DC, (1989).
- [39] E. Reverchon, I. de Rosa, G. Della Porta, "Effect of Peocess Parameters on the Supercritical Anti-solvent Precipitation of Microspheres of Natural Polymers", High Pressure Chemical Engineering, 3-5 March, Karlsruhe (Germany), 235-238, (1999).
- [40] E. Reverchon, G. Della Porta, I. De Rosa, P. Subra, D. Letourneur, "Biopolymers Micronization by Supercritical Anti-solvent Precipitation: the Influence of Some Process Parameters", CISF 99, Fifth Conference on Supercritical Fluids and their Applications, 13-16 June, Garda (Italy), 473-478, (1999).
- [41] A. K. Dillow, F. Dehghani, N. Foster, J. Hrkach, R. S. Langer, "Production of Polymeric Support Materials Using a Supercritical Fluid Anti-Solvent Process", The 4th International Symposium on Supercritical Fluids, May 11-14, Sendai, Japan, 247-250, (1997).
- [42] D. J. Dixon, K. P. Johnston, R. A. Bodmeier, "Polymeric Materials Formed by Precipitation with a Compressed Fluid Anti-Solvent", AIChE Journal, 39, 1, 127-139, (1993).
- [43] S. D. Yeo, J. H. Choi, T. J. Lee, "Crystal Formation of BaCl₂ and NH₄Cl Using a Supercritical Fluid Antisolvent", Journal of Supercritical Fluids, 16, 235-246, (2000).
- [44] L. Hong, S. R. Bitemo, Y. Gao, W. K. Yuan, "Precipitation of Microparticulate Organic Pigment Powders by Supercritical Antisolvent (SAS) Process", Proceedings of the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, 8-12 April, Atlanta (USA), (2000).
- [45] P. Chattopadhyay, R. B. Gupta, "Supercritical CO₂ Based Production of Fullerene Nanoparticles", Proceedings of the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, 8-12 April, Atlanta (USA), (2000).
- [46] E. M. Berends, O. S. L. Bruinsma, J. de Graauw, G. M. vanRosmalen, "Crystallisation of Phenanthrene from Toluene with Carbon Dioxide as the Anti-solvent by the Gas-process", Proceedings of the 3rd International Symposium on Supercritical Fluids', Tome 3; G. Brunner, M. Perrut (Eds.), ISBN 2-905-267-23-8, October 17-19, Strasbourg, 223-228, (1994).
- [47] E. Reverchon, G. Della Porta, A. Di Trolio, "Morphological Analysis of Nanoparticles Generated by SAS", In Fourth Italian Conference on Supercritical Fluids and their Applications, E. Reverchon (Ed.), 7-10 September, Carpi, 335-342, (1997).
- [48] E. Reverchon, G. Della Porta, D. Sannino, L. Lisi, P. Ciambelli, "Supercritical Anti-solvent Precipitation: a Novel Technique to Produce Catalyst Precursors, Preparation and Characterization of Samarium Oxide Nanoparticles", 7th International Symposium on Scientific Bases of the Preparation of Heterogeneous Catalysts, B. Delmon, P. A. Jacobs, R. Maggi, J. A. Martens, P. Grange, G. Poncelet (Eds.), Elsevier, 349-358, (1998).
- [49] E. Reverchon, A. A. Barba, G. Della Porta, P. Ciambelli, D. Sannino, "Production of Catalyst Precursors by Supercritical Anti-solvent Precipitation (SAS) ", In Fourth Italian Conference on Supercritical Fluids and their Applications, E. Reverchon (Ed.), 7-10 September, Capri, 385-391, (1997).
- [50] E. Reverchon, G. Della Porta, D. Sannino, P. Ciambelli, "Supercritical Anti-solvent Precipitation of Nanoparticles of a Zinc Oxide Precursor", Powder Technology, 102, 2, 129-136, (1999).
- [51] D. J. Gilbert, S. Palakodaty, R. Sloan, P. York, "Particle Engineering for Pharmaceutical Applications-A Process Scale Up", Proceedings of the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, 8-12 April, Atlanta (USA), (2000).
- [52] R. T. Bustami, H. K. Chan, F. Dehghani, N. R. Foster, "Generation of Protein Micro-Particles Using High Pressure Modified Carbon Dioxide", Proceedings of the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, 8-12 April, Atlanta (USA), (2000).

- [53] E. Reverchon, G. Della Porta, M. G. Falivene, "Process Parameters Controlling the Supercritical Anti-Solvent Micronization of Some Antibiotics", Proceedings of the 6th Meeting on Supercritical Fluids, Chemistry and Materials; M. Poliakoff, M. W. George, S. M. Howdle (Eds.), ISBN 2-905-267-30-5, 10-13 April, Nottingham, 157-162, (1999).
- [54] A. Weber, C. Weiss, J. Tschernjaew, R. Kummel, "Gas Anti-solvent Crystallization- from Fundamentals to Industrial Applications", High Pressure Chemical Engineering, 3-5 March, Karlsruhe (Germany), 235-238, (1999).
- [55] M. J. Cocero, S. Ferrero, S. Vicente, "GAS Crystallization of β -Carotene From Ethyl Acetate Solutions Using CO₂ As Antisolvent", Proceedings of the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, 8-12 April, Atlanta (USA), (2000).
- [56] R. Thiering, F. Dehghani, A. Dillow, N. R. Foster, "Solvent effects on the controlled dense gas precipitation of model proteins", Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 75, 42-53, (2000).
- [57] R. Bustami, H. K. Chan, F. Dehghani, N. R. Foster, "Recrystallisation and Micronisation of Mefenamic Acid Using High Pressure Carbon Dioxide", Proceedings of Chemeca'99, 26-29 September, Newcastle (Australia), 151-156, (1999).
- [58] Y. H. Chou, D. L. Tomasko, "GAS Crystallization of Polymer-pharmaceutical Composite Particles", The 4th International Symposium on Supercritical Fluids, 11-14 May, Sendai, Japan, 55-57, (1997).
- [59] R. Sloan, M. E. Hollowood, G. O. Humphreys, W. Ashraf, P. York, "Supercritical Fluid Processing: Preparation of Stable Protein Particles", Proceedings of the 5th Meeting on Supercritical Fluids, Tome 1; M. Perrut, P. Subra (Eds.), ISBN 2-905-267-28-3, 23-25 March, Nice, 301-306, (1998).
- [60] N. Ventosa, S. Sala, J. Veciana, "DELOS Process: a crystallization technique using compressed fluids I. Comparison to the GAS crystallization method", J. of Supercritical Fluids 26, 33-45, (2003).
- [61] www.uic.edu/labs/AMReL/NSFREU2004/Reports2004/Gimena%20Gordillo.Xavier%20Hailey_Final%20REpor.rough.pdf