



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

انبساط کنترل شده محلول فوق بحرانی: یک روش مقاوم برای تولید نانوذرات دارویی خالص

با توزیع-اندازه باریک

چکیده

ما یک روش قوی، پایدار، و تجدید پذیر برای تولید نانوذرات بر اساس انبساط محلول های فوق بحرانی را با استفاده از دی اکسید کربن به عنوان حلال معرفی می کنیم. این روش، انبساط کنترل شده محلول فوق بحرانی (CESS)، از انتقال جرم کنترل شده، جریان، کاهش فشار و جمع آوری ذرات در یخ خشک استفاده می کند. CESS، کنترل بر فرایند تبلور را با کاهش فشار در سیستم با توجه به مشخصات خاص ارائه می دهد. شکل گیری ذره قبل از نازل خروج رخ می دهد و چگالش، مکانیسم اصلی برای رشد ذره پس از هسته سازی است. یک کاهش فشار شیب 2- مرحله ای برای جلوگیری از تشکیل دیسک ماخ و رشد ذرات توسط انعقاد (لختگی) استفاده می شود. رشد کنترل شده ذره، فرایند تولید را پایدار نگه می دارد. با CESS، ما نانوذرات پیروکسیکام، 60 میلی گرم / ثانیه، که دارای توزیع اندازه باریک (176 ± 53 نانومتر) است را تولید می نماییم.

کلید واژه ها: نانوذرات، سیالات فوق بحرانی، اندازه ذره، تبلور، رشد بلور، مهندسی کریستال، سیستم های

دارورسانی، فناوری نانو، هسته سازی، پراکندگی جامد

مقدمه

تولید ذره بر اساس دی اکسید کربن فوق بحرانی (sCCO₂) کارآمد، ارزان و زیست محیطی است. این نوع از فن آوری های از پایین به بالا، ذرات را به واسطه تبلور مجدد تشکیل می دهند. CO₂، رایج ترین حلال در فرآیندهای فوق بحرانی است زیرا زیرا دمای بحرانی و فشار آن نسبتاً کم هستند: 31 درجه و 74 بار. علاوه بر این، CO₂ توسط سازمان غذا و دارو، "به طور کلی به رسمیت شناخته شده به عنوان ایمن" است؛ نه قابل اشتعال و نه سمی است. ذرات آماده شده، خالص هستند، و چند شکلی به دست آمده را می توان کنترل نمود. تولید ذره فوق بحرانی، استفاده از یک فرایند آماده سازی 1-مرحله ای را میسر می سازد. این کار موجب ساده سازی تولید ذره می شود که برای

مثال، در تکنیک های فرز توپ صنعتی رایج به بسیاری از مراحل و مواد جانبی نیاز دارد. علاوه بر این، فن آوری های نانو ذره فعلی دارای ویژگی اندازه دسته محدود است و اغلب به حلال های آلی نیاز دارد.

تکنیک های تولید ذره با استفاده از $sccO_2$, از $sccO_2$ به عنوان حلال، به عنوان املاح، و یا به عنوان ضد حلال استفاده می کنند. انبساط سریع محلول های فوق بحرانی (RESS)، یک روش تولید عاری از حلال و ماده جذب یا ترقیق دارو است. این کار برای ریز نمودن در داروسازی و برای تولید ذرات دارویی در اندازه نانو و زیر میکرون استفاده شده است. به عنوان مثال، پیروکسیکام، ترکیب مدل تحقیقات ما، با RESS به اندازه هایی در حد میکرون درآمده است که منجر به ذرات با اندازه $\varnothing = 1.52-8.78 \mu m$ شده است.

فرآیندهایی که از $sccO_2$ به عنوان حلال استفاده می کنند توسط تغییر پارامترهای فرآیند (به عنوان مثال، فشار فوق العاده بالا، ساخت نازل، و یا توسط انبساط $sccO_2$ در یک محیط مایع) اصلاح شده اند. با این حال، از زمان اختراع، تولید ذره با استفاده از $sccO_2$ به عنوان حلال کاهش سریع فشار است. اگر چه برای تولید نانوذرات نیز وعده داده شده است، نتایج همواره در مورد اندازه ذرات و یکنواختی محصول رضایت بخش نبوده است. در RESS، محلول فوق بحرانی از طریق یک نازل انبساط می یابد، و کاهش سریع بعدی در چگالی حلال، قدرت حلال را کاهش می دهد. ذرات به صورت رسوبات املاح تولید می شوند و تشکیل ذرات، ایجاد یک ذره کروی به شعاع r را می توان با استفاده از کاهش انرژی گیبس در یک سیستم بسته (معادله 1) درک نمود. (معادله 1).

$$\frac{\Delta G}{k \cdot T} = \frac{4 \cdot \pi \cdot \sigma \cdot r^2}{k \cdot T} - \frac{4 \cdot \pi \cdot r^3}{3 \cdot v_{2,S}} \left(\ln S - v_{2,S} (p - p_{2,sub}) \right) / (k \cdot T) \quad (1)$$

که در آن $\Delta G(kT)^{-1}$ انرژی گیبس کاهش یافته، K ، ثابت بولتزمن، T ، دما، σ کشش سطحی املاح، $v_{2,S}$ ، حجم مولکولی فاز جامد، P_2 فشار جزئی املاح، و S فوق اشباع است. پارامتر تغییر در انبساط یک فرایند فوق بحرانی، فوق اشباع (معادله 2) است.

$$S = \frac{y_{2,E}(T_E, p_E) \cdot \Phi_2(y_{2,E}(T_E, p_E))}{y_2^*(T, p) \cdot \Phi_2(y_2^*(T, p))} \quad (2)$$

که در آن $y_{2,E}(T_E, p_E)$ کسر مولی املاح در دمای پس از انبساط و فشار، $y_2^*(T, p)$ کسر مولی تعادل املاح در دما و فشار استخراج، و Φ_2 ، ضریب فوگاسیته املاح، مربوط به فشار گاز ایده آل و فشار مؤثر یک گاز واقعی است. نسبت های مولی تعیین کننده میزان فوق اشباع به طور مستقیم به فشار و درجه حرارت پیش از انبساط و پس از انبساط بستگی دارد. افت شدید در فشار و درجه حرارت، چگالی و قدرت حلال CO2 را به طور قابل توجهی کاهش می دهد که منجر به درجه بالای از فوق اشباع می شود. هر قدر درجه فوق اشباع بالاتر باشد، هسته تشکیل شده، متعدد و کوچکتر است.

پس از تشکیل هسته، ذرات توسط 2 مکانیسم رشد می کنند: چگالش که در آن مولکول های آزاد بر روی سطح هسته رسوب می کنند و انعقاد که در آن ذرات با برخورد رشد می کنند. در RESS، زمان موجود برای رشد ذرات چگالش به میکروثانیه محدود می شود.

پارامترهای کلیدی RESS که محصول نهایی را تحت تاثیر قرار می دهند، هندسه نازل، دما و فشار از پیش انبساط، و دما و فشار پس از انبساط هستند. در RESS، نسبت فشارهای پیش از انبساط به پس از انبساط بیش از 10 می شود. سرعت تخلیه، در نازل، سرعت صوت و بعداً مافوق صوت می شود. جت آزاد مافوق صوت با یک دیسک ماخ که فراتر از آن، سرعت ها دوباره مادون صوت هستند، به پایان می رسد.

رسوب ذرات در فرآیند RESS عمدتاً پس از خروج نازل و در لایه برشی جت رخ می دهد. فشار ورودی، محل دقیقی که در آن شکل گیری ذرات آغاز می شود را تعیین می کند. غلظت ذره، در دیسک ماخ، بالاترین است و مکانیسم اصلی برای رشد ذره، در جت آزاد مادون صوت، انعقادی است. جریان در اتاق جمع آوری یک سیستم RESS اغلب به دلیل شرایط تغییرکننده زمانی حرارتی و هیدرودینامیکی و تغییر چگالی، دما، فشار، سرعت جریان، پیچیده است. این سرعت می تواند قبل از دیسک ماخ، به 700 متر بر ثانیه برسد. رشد ذره فراتر از شوک در جت انبساط شتاب می یابد، و در نتیجه، پیش بینی های نظری اندازه ذرات اغلب از اندازه ذرات واقعی منحرف می شوند.

آزمایش های ما نشان می دهد که ذرات در مقیاس نانو نیز می توانند در شرایط مخالف تولید شوند: فشارزدایی آهسته و درجه پایین فوق اشباع، با استفاده از یک روش توسعه یافته در این پژوهش، CESS. CESS اساساً از

RESS متفاوت است و از انتقال جرم کنترل شده، جریان کنترل شده، کاهش فشار، و جمع آوری نهایی ذره در یک یخ خشک استفاده می کند (جدول 1). هسته اصلی این فناوری، میسر شدن اندازه بزرگتر هسته اولیه و رشد ذرات توسط چگالش است. این روش از تغییر در دما، فشار، و چگالی، و همچنین رشد ذرات توسط انعقاد جلوگیری می کند.

مواد و روش ها

پیروکسیکام، یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی (شرکت Hawkings) است و CO_2 (AGA) $\geq 99.8\%$ ، هلسینکی، فنلاند) از درجه تحلیلی برخوردار هستند و به صورت دریافت شده استفاده می شوند.

جدول 1 تفاوت های اساسی بین تکنیک های RESS و CESS

ویژگی	RESS	CESS
افت فشار	سریع	کنترل شده
نسبت افت فشار	>10	<10
سرعت های جریان	مافوق صوت	مادون صوت
درجه فوق اشباع	بالا	پایین
تشکیل دیسک ماخ	بله	خیر
تشکیل ذره	عمدتاً فراتر از نازل خروج	عمدتاً قبل از نازل خروج
مکانیزم اصلی برای رشد ذره	انعقاد	چگالش

مشخصات فشار و دمای خاص با یک سیستم متشکل از یک پمپ فشار بالا (SFT-10 شرکت؛ فن آوری های مایع فوق بحرانی)، یک اتاق سفارشی-ساخته شده با فشار بالای 100 میلی لیتری، یک بخاری / مخلوط کن (MR Heidolph، 2002، آلمان)، شیر سوزنی (Swagelok) لوله خروجی 40 سانتی متری (سندویک، سوئد)، یک نازل اصلی و 2 نازل اضافی (شرکت Mist&More)، و یک اتاق بازرگانی (شکل 1) ایجاد می شود. محفظه فشار در دمای اتاق با مازاد پیروکسیکام (300 میلی گرم) بارگذاری شد و پر از CO_2 مایع شد. محلول اشباع شده پیروکسیکام با افزایش فشار به 200-350 بار و درجه حرارت به 60-70 ساخته شد. یک میکسر مغناطیسی

(1500 دور در دقیقه)، ترکیب مناسب را تضمین نمود. دمای شیر در 40°C با مقاومت های تناسبی - انتگرال - مشتق کنترل شده (Meyer, S16) نگه داشته شد.

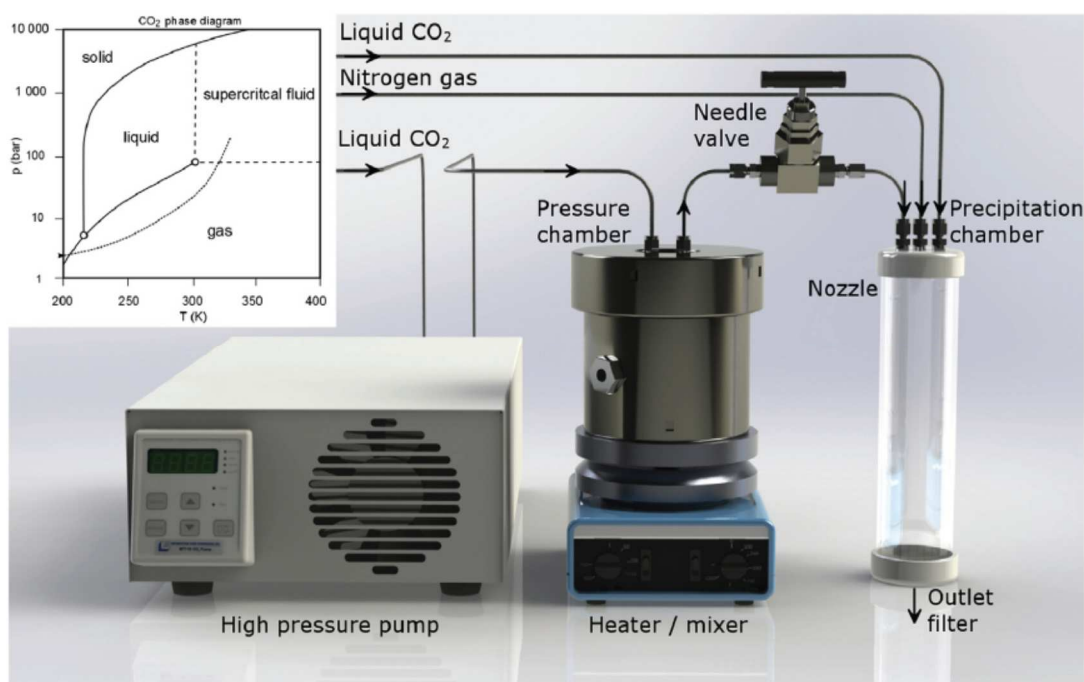
کاهش فشار در سیستم در 2 مرحله رخ می دهد. گام اول در امتداد لوله خروجی اتصال دهنده محفظه فشار به محفظه جمع آوری رخ می دهد. جریان توسط یک شیر سوزنی کنترل می شود. در سوپاپ، فشار از 230-250 بار به 30-45 بار کاهش می یابد، در حالی که درجه حرارت ثابت نگه داشته می شود. ذرات با کاهش فشار کاهش می یابد. نرخ جریان در داخل لوله خروجی در 24 میلی لیتر / دقیقه نگه داشته می شود. مرحله دوم کاهش فشار در نازل خروج با انتقال ذرات تشکیل شده از لوله خروجی به محفظه جمع آوری رخ می دهد. با افزایش حجم، فشار از 30-45 بار به 4 بار فشار شمارنده در محفظه جمع آوری افت می کند (شکل 2). نازل در انتهای لوله خروجی، فشار در لوله خروجی را حفظ و جریان را کنترل می کند. این ذرات در یخ خشک تشکیل شده توسط اثر Joule-Thomson جمع آوری می شوند و با 2 اسپری CO_2 اضافی (15 درجه زاویه نسبت به نازل اصلی) بهبود می یابند. پراکندگی جامد متشکل از نانوذرات و یخ خشک تشکیل می شود. این بیشتر مانع از رشد ذره توسط انعقاد و مانع از تجمع می شود

نانوذرات را می توان در داخل یخ خشک برای افزایش ثبات ذخیره نمود. به طریقی دیگر، یخ خشک را می توان در اتمسفر نیتروژن دهیدراته نمود و ذرات به صورت پودر نانو ذرات خشک جمع آوری نمود. میزان تولید نانوذرات با دستگاه مقیاس-کوچک آزمایشگاهی ما، 60 میلی گرم / ساعت است.

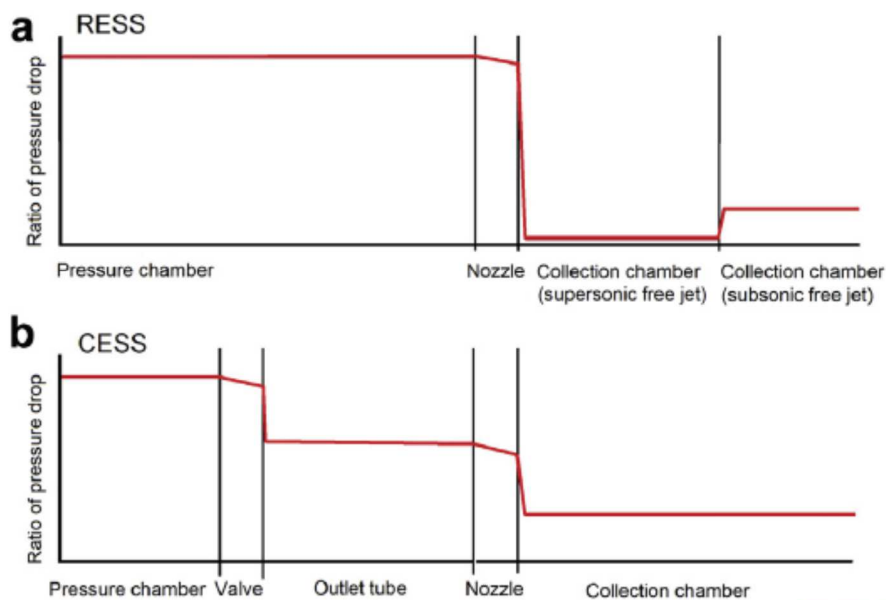
اندازه ذره و مورفولوژی 3 دسته نانوذرات و پیروکسیکام فله ای توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (شرکت FEI، FEG 250 Quanta) مورد بررسی قرار گرفت. نمونه ها در تور فلزی فولاد ضد زنگ خالص جمع آوری شدند و با یک لایه پلاتین 5 نانومتر (Q150T Quomm، پکن، چین) پوشش داده شد. اندازه ذره توسط اندازه گیری های قطر و تجزیه و تحلیل با نرم افزار رایگان ImageJ (موسسه ملی بهداشت) تعیین شد.

نتایج و بحث

فشار، جریان، و سرعت تشکیل پراکندگی جامد درون محفظه جمع آوری ثابت می باشد. بنابراین، فرآیندهای جمع آوری و تولید ذره پایدار هستند. استحکام، ثبات، و تکرارپذیری فرآیند توسط آماده سازی 3 دسته از محصول مشابه اثبات شدند. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی به دست آمده از بخش های مختلف از هر نمونه نشان می دهند که نانوذرات تهیه شده از پیروکسیکام، تک پراکنده در اندازه و شکل بودند. قطر نانوذرات متوسط 176 ± 53 نانومتر، دسته ها، 169 ± 48 نانومتر ($n = 300$)، 179 ± 54 نانومتر ($n = 300$)، و 179 ± 67 نانومتر ($n = 300$) (= شکل 3) بودند. اندازه ذره فله ای، 5639 ± 7106 نانومتر بودند ($n = 300$). نانوذرات به طور قابل توجهی کوچکتر از ذرات در بخش فله بودند. توزیع اندازه، باریک بود و ذرات تشکیل شده کمی دراز شد.



شکل 1. دستگاه تجربی مورد استفاده برای تولید نانوذرات. الحاقیه شکل، ترمودینامیک CESS نشان می دهد. در RESS، انبساط sCCO₂ سریع برای تولید ذرات کوچک ضروری در نظر گرفته می شود. نانوذرات تهیه شده در این پژوهش در غیر این صورت را نشان می دهد. فرآیند رسوب نباید بسیار سریع باشد که موجب تولید ذرات کوچک و تک پراکنده؛ شود؛ کاهش فشار نباید سریع باشد؛ و نیاز به استفاده از فشار فوق العاده بالا وجود دارد.



شکل 2. تصویر شماتیک توصیف فرآیند RESS و RESS. فشار درون (a) RESS و (b) سیستم CESS. افت فشار در RESS اصلاح شده از مطالعه توسط Martin و Cocero.

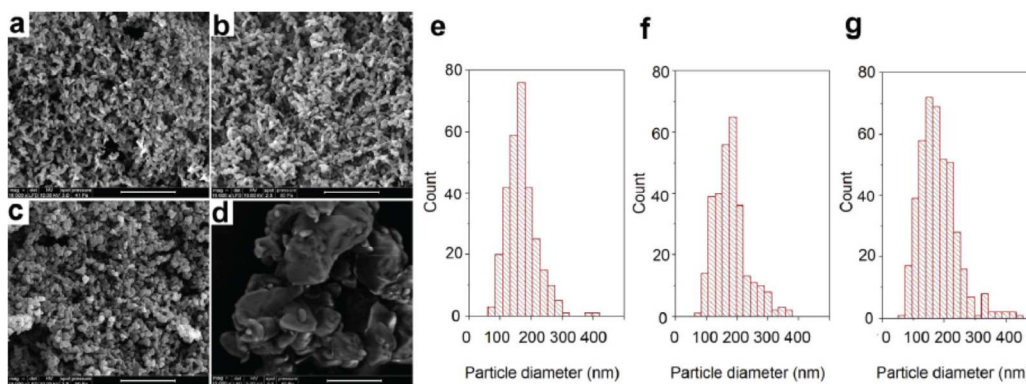
می توان فرض نمود که بر اساس افت فشار به دنبال کاهش در قدرت حلال CO_2 ، که در فرایند CESS رخ می دهد، هسته سازی در دریچه سوزن آغاز می شود، در حالی که شکل گیری ذره در لوله خروجی با کاهش فشار و درجه حرارت رخ می دهد. حجم محدود لوله خروجی، 1 میلی لیتر، مانع انبساط $sccO_2$ می شود که درجه فوق اشباع را در حد متوسط نگه می دارد. اندازه هسته اولیه بزرگتر است، و تعداد هسته ها در فرآیند RESS کمتر است. چگالش، مکانیسم اصلی رشد ذره درون لوله خروجی است. زمانی که هسته تولید شده از طریق لوله خروجی منتقل می شود، مولکول های پیروکسیکام رسوب کننده خارج از فاز $sccO_2$ بر روی هسته رسوب می کنند و ذرات رشد می کنند. گام چگالش در سیستم توسط کوتاه نگه داشتن لوله خروجی در حین تامین امنیت توانایی حفظ فشار مورد نظر بهینه می شود.

در CESS، تمرکز بر دستیابی به سرعت آهسته و انتقال جرم محدود است. نسبت فشار قبل و بعد از هر افت فشار در زیر 10 نگه داشته می شود. این مانع از رسیدن سرعت جریان فراتر از نازل به سرعت صوت می شود و در نتیجه، نه

یک دیسک ماخ و نه اختلافات چگالی در محفظه جمع آوری همانند فرآیند RESS وجود دارد. در نتیجه، رشد ذره توسط انعقاد کاهش می یابد. ذرات تحت شرایط ملایم تشکیل می دهند، و تشکیل ذرات و رشد است که در نتیجه در RESS بسیار کندتر است و ذرات در یک محیط کنترل شده تشکیل می شود.

فرآیند CESS به خودی خود قوی تر، با ثبات و قابل تکرارتر نسبت به فرآیند RESS است؛ فشار و جریان و همچنین میزان تولید ثابت هستند و محیط شکل گیری ذرات بین فرآیندها، یکسان است. در مقابل RESS، تغییرات کوچک در فشار و درجه حرارت اولیه بر محصول نهایی تاثیر نمی گذارند. فرآیند CESS موجب تولید ذرات کوچک با موفقیت و بدون استفاده از حلال های همزمان، مواد جانبی، و یا جمع آوری در محیط های آبی می شود.

نقطه ضعف رویکرد CESS، اندازه بزرگتر هسته اولیه است. این مورد را می توان به طور مثال با تغییر ترمودینامیک فرآیند توسط سونوگرافی لیزر می شود. علاوه بر این، مراحل افت فشار اضافی و روش های جمع آوری جایگزین را می توان در این فرآیند عرضه نمود. تولید و میزان تولید افزایش می یابد. این فرآیند به خودی خود موجب ارتقاء می شود.



شکل 3. نانو ذرات و پیروکسیکام حجمی: (a) بسته 1، (b) دسته 2، (c) دسته 3، و (d) پیروکسیکام حجمی. اندازه میله، 5 میکرومتر است. توزیعات اندازه ذرات با متوسط اندازه ذره و انحرافات استاندارد برای (e) دسته 1، (f) دسته 2 و (g) دسته 3.

نتیجه گیری ها

ما یک فرآیند تبلور را ایجاد نمودیم که از $scCO_2$ استفاده می کند و مزایای قابل توجهی را در مقایسه با تکنیک های $scCO_2$ موجود ارائه می دهد. CESS با کاهش فشار شیب 2-مرحله ای، تولید نانوذرات دارویی خالص با توزیع اندازه باریک را میسر می سازد. CESS یک روش برای تولید نانوذرات را ارائه می دهد که حاوی هیچ مواد جانبی و یا حلال های آلی نیست. هدف از این فرآیند RESS، افت فشار سریع و تشکیل ذرات است، در حالی که CESS، ذرات را به شیوه ای کنترل شده شکل می دهد. نانوذرات یکنواخت به طور موثر تولید و جمع آوری می شوند، و این فرآیند قوی و عالی است.

References

1. Fages J, Lochard H, Letourneau J-J, Saucieu M, Rodier E. Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology. *Powder Technol.* 2004;141(3):219-226.
2. Gupta R. *Supercritical Fluid Technology for Particle Engineering*. 1st ed. New York: Taylor & Francis Group; 2006.
3. Pereda S, Bottini S, Brignole E. *Fundamentals of Supercritical Fluid Technology*. 1st ed. New York: Taylor & Francis Group; 2008.
4. York P. Strategies for particle design using supercritical fluid technologies. *Pharm Sci Technol Today*. 1999;2(11):430-440.
5. Pasquali I, Bettini R, Giordano F. Supercritical fluid technologies: an innovative approach for manipulating the solid-state of pharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(3):399-410.
6. Moribe K, Tozuka Y, Yamamoto K. Supercritical carbon dioxide processing of active pharmaceutical ingredients for polymorphic control and for complex formation. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(3):328-338.
7. De Villiers M, Aramwit P, Kwon G. *Nanotechnology in Drug Delivery*. New York: Springer; 2009.
8. Türk M. Basics of particles formation processes. In: Türk M, ed. *Particle Formation With Supercritical Fluids: Challenges and Limitations*. 1 ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2014:45-75.
9. Hanna M, York P. *Methods and Apparatus for the Formation of Particles*. 1993. PCT/GB1994/001426. Available at: <http://www.google.com/patents/US5851453>. Accessed June 16, 2016.
10. Yasuji T, Takeuchi H, Kawashima Y. Particle design of poorly water-soluble drug substances using supercritical fluid technologies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(3):388-398.
11. Keshavarz A, Karimi-Sabet J, Fattahi A, Golzary A, Rafiee-Tehrani M, Dorkoosh FA. Preparation and characterization of raloxifene nanoparticles using rapid expansion of supercritical solution (RESS). *J Supercrit Fluids*. 2012;63:169-179.
12. Pathak P, Mezziani MJ, Desai T, Sun Y-P. Nanosizing drug particles in supercritical fluid processing. *J Am Chem Soc*. 2004;126(35):10842-10843.
13. Atila C, Yıldız N, Çalamlı A. Particle size design of digitoxin in supercritical fluids. *J Supercrit Fluids*. 2010;51(3):404-411.
14. Montes A, Bendel A, Kürti R, Gordillo M, Pereyra C, Martínez de la Ossa E. Processing naproxen with supercritical CO_2 . *J Supercrit Fluids*. 2013;75:21-29.
15. Thakur R, Gupta RB. Rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) process: formation of 2-aminobenzoic acid nanoparticle. *J Supercrit Fluids*. 2006;37(3):307-315.
16. Huang J, Moriyoshi T. Fabrication of fine powders by RESS with a clearance nozzle. *J Supercrit Fluids*. 2006;37(3):292-297.
17. Helfgen B, Türk M, Schaber K. Theoretical and experimental investigations of the micronization of organic solids by rapid expansion of supercritical solutions. *Powder Technol*. 2000;110(1):22-28.
18. Helfgen B, Hils P, Holzknacht C, Türk M, Schaber K. Simulation of particle formation during the rapid expansion of supercritical solutions. *J Aerosol Sci*. 2001;32(3):295-319.



19. Huang Z, Guo Y-h, Miao H, Teng L-j. Solubility of progesterone in supercritical carbon dioxide and its micronization through RESS. *Powder Technol.* 2014;258: 66-77.
20. Türk M, Lietzow R. Formation and stabilization of submicron particles via rapid expansion processes. *J Supercrit Fluids.* 2008;45(3):346-355.
21. Paisana MC, Müllers KC, Wahl MA, Pinto JF. Production and stabilization of olanzapine nanoparticles by rapid expansion of supercritical solutions (RESS). *J Supercrit Fluids.* 2016;109:124-133.
22. Zeinolabedini Hezave A, Esmailzadeh F. Precipitation of micronized piroxicam particles via RESS. *J Disper Sci Technol.* 2012;33(7):990-999.
23. Cortopassi A, Ferrara PJ, Wawiernia TM, Essel JT. Synthesis of nano-sized rdx using an ultra-high-pressure RESS system. *Int J Energetic Mater Chem Propulsion.* 2008;7(1):39-54.
24. Domingo C, Berends E, van Rosmalen GM. Precipitation of ultrafine organic crystals from the rapid expansion of supercritical solutions over a capillary and a frit nozzle. *J Supercrit Fluids.* 1997;10(1):39-55.
25. Young TJ, Mawson S, Johnston KP, Henriksen IB, Pace GW, Mishra AK. Rapid expansion from supercritical to aqueous solution to produce submicron suspensions of water-insoluble drugs. *Biotechnol Prog.* 2000;16(3):402-407.
26. Jung J, Perrut M. Particle design using supercritical fluids: literature and patent survey. *J Supercrit Fluids.* 2001;20(3):179-219.
27. Reverchon E, Adami R. Nanomaterials and supercritical fluids. *J Supercrit Fluids.* 2006;37(1):1-22.
28. Matson DW, Petersen RC, Smith RD. Production of powders and films by the rapid expansion of supercritical solutions. *J Mater Sci.* 1987;22(6):1919-1928.
29. Smith R, Wash R. *Supercritical Fluid Molecular Spray Film Deposition and Powder Formation.* 1986. US 4582731. Available at: <http://www.google.com/patents/US4582731>. Accessed June 16, 2016.
30. Palakodaty S, York P. Phase behavioral effects on particle formation processes using supercritical fluids. *Pharm Res.* 1999;16(7):976-985.
31. Springer GS. Homogeneous nucleation. *Adv Heat Transfer.* 1978;14:281-346.
32. Debenedetti P, Kumar S. Infinite dilution fugacity coefficients and the general behavior of dilute binary systems. *AIChE J.* 1986;32(8):1253-1262.
33. Debenedetti PG. Homogeneous nucleation in supercritical fluids. *AIChE J.* 1990;36(9):1289-1298.
34. Martín A, Cocero MJ. Micronization processes with supercritical fluids: fundamentals and mechanisms. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(3):339-350.
35. Türk M. Influence of thermodynamic behaviour and solute properties on homogeneous nucleation in supercritical solutions. *J Supercrit Fluids.* 2000;18(3): 169-184.
36. Weber M, Thies MC. A simplified and generalized model for the rapid expansion of supercritical solutions. *J Supercrit Fluids.* 2007;40(3): 402-419.
37. Helfgen B, Türk M, Schaber K. Hydrodynamic and aerosol modelling of the rapid expansion of supercritical solutions (RESS-process). *J Supercrit Fluids.* 2003;26(3):225-242.
38. Liu J, Amberg G, Do-Quang M. Numerical simulation of particle formation in the rapid expansion of supercritical solution process. *J Supercrit Fluids.* 2014;95: 572-587.
39. Yamamoto S, Furusawa T. Thermophysical flow simulations of rapid expansion of supercritical solutions (RESS). *J Supercrit Fluids.* 2015;97:192-201.



برای خرید فرمت ورد این ترجمه، بدون واتر مارک، اینجا کلیک نمائید.

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی