

## مروری بر کاربرد کریستالیزاسیون در صنایع دارویی و غذایی

تاریخ دریافت مقاله: آذر ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش مقاله: دی ۱۳۹۹

علی حبیبی<sup>۱</sup>، محمدعلی دهنوی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> پژوهشگر ارشد، گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> دانشیار، گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران

نام نویسنده مسئول:

علی حبیبی

### چکیده

کریستالیزاسیون پرکاربردترین فرآیند جداسازی در صنایع شیمیایی بعد از تقطیر است. ویژگی‌هایی نظیر گزینش پذیری و انرژی پایین، تولید ماده‌ی جامد با خلوص بالا و مورفولوژی خاص و همچنین توزیع اندازه ذرات مناسب موجب افزایش اقبال به سمت این فرآیند شده است. در صنایع شیمیایی به طور گسترده از فرآیند کریستالیزاسیون استفاده می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر به کاربرد این فرآیند در صنایع دارویی و غذایی پرداخته شده است. معمول‌ترین نوع داروهای خوراکی قرص‌ها هستند. قابلیت تبدیل مستقیم مواد دارویی به قرص یکی از ویژگی‌های مهمی است که می‌توان با کنترل فرآیند کریستالیزاسیون به آن دست یافت. کریستالیزاسیون کروی می‌تواند با تولید کریستال‌های کروی با سایز مناسب این ویژگی را فراهم کند. کوکریستالیزاسیون و کریستالیزاسیون ضدحلال نیز از روش‌هایی هستند که منجر به تولید کریستال‌هایی با توزیع اندازه یکنواخت و مناسب می‌شوند که موجب بهبود ویژگی‌های فیزیکی مواد دارویی نظیر سرعت انحلال و جریان پذیری می‌شود. به طور مشابه کریستالیزاسیون ترکیبات موجود در مواد غذایی نیز موجب بهبود ویژگی‌های مواد غذایی می‌شود که از مهمترین آن‌ها می‌توان به ویژگی‌های ظاهری، طعم و ماندگاری آن‌ها اشاره کرد. برای مثال کنترل کریستالیزاسیون یخ در مواد غذایی و دسرهای یخ‌زده تأثیر به‌سزایی در کیفیت و ماندگاری آن‌ها دارد.

واژگان کلیدی: کریستالیزاسیون، کریستال، صنایع دارویی، صنایع غذایی.

## ۱- مقدمه

قدمت استفاده از کریستالیزاسیون<sup>۱</sup> را می‌توان هم‌رده‌ی کتابت در نظر گرفت. کریستالیزاسیون یکی از اولین نمونه‌های به کارگیری دانش بشر در امور مهندسی است. یک نوشته‌ی چینی که قدمت آن به ۲۷۰۰ سال پیش از میلاد نسبت داده شده‌است، به تبخیر آب برای تولید نمک توسط انسان اشاره کرده‌است [۱]. هر چند تولید نمک به واسطه‌ی تبخیر آب از حوضچه‌های روباز مشکلاتی از قبیل خلوص پایین را بدنبال داشت. اما با گذشت زمان راهکارهای مناسبی جهت بهبود فرآیند کریستالیزاسیون ارائه شده‌است. پیشرفت‌هایی که موجب شد تا امروزه کریستالیزاسیون، پس از تقطیر به پرکاربردترین روش جداسازی و خالص‌سازی در صنعت تبدیل شود [۲]. مزایای بسیاری وجود دارند که موجب افزایش محبوبیت این فرآیند شده‌اند. از مهمترین این مزایا می‌توان به گزینش‌پذیری و انرژی پایین، نسبت به فرآیندهای دیگر، اشاره کرد. در سیستم‌هایی با ناخالصی‌های فراوان، می‌توان با کنترل فرآیند تبلور ماده‌ی مورد نظر را با مورفولوژی<sup>۲</sup> خاص جداسازی کرد. همچنین معمولاً ماده‌ی جامد تولیدشده دارای رطوبت کم و چگالی توده‌ی بالا می‌باشد.

نیروی محرکه‌ی فرآیند تبلور فوق‌اشباعیت است. در واقع، فوق‌اشباعیت به میزان فاصله‌ی سیستم از شرایط تعادلی خود اطلاق می‌شود [۳]. به طور معمول فوق‌اشباعیت در سیستم‌های کریستالیزاسیون به صورت تابعی از غلظت ماده‌ی حل‌شونده بیان می‌شود. بنابراین، اختلاف میزان غلظت ماده و غلظت تعادلی آن در سیستم مربوطه ارتباط مستقیمی با میزان نیروی محرکه و به دنبال آن میزان تبلور دارد. بنابراین، پیش از شروع فرآیند کریستالیزاسیون بایستی فوق‌اشباعیت مناسب در سیستم ایجاد شود. سیستم‌های مختلفی برای نیل به این هدف طراحی شده‌اند که یا غلظت ماده را در شرایط ثابت افزایش می‌دهند و یا غلظت تعادلی سیستم را کاهش داده و بدین ترتیب موجب افزایش نیروی محرکه‌ی فرآیند می‌شوند. به طور کلی می‌توان دو دسته‌بندی کریستالیزاسیون فیزیکی [۴] و شیمیایی [۵] را برای ایجاد فوق‌اشباعیت معرفی کرد.

در روش‌های فیزیکی، کریستالیزاسیون عموماً با استفاده از کاهش دما [۶]، فشار [۷] و یا اعمال شار حرارتی [۸] صورت می‌گیرد. با اعمال شار حرارتی می‌توان حلال را تبخیر کرده و غلظت تمامی مواد موجود در سیستم را به شدت افزایش داد. همچنین می‌توان با ایجاد خلاء، این فرآیند را در دمای پایین‌تری انجام داد. این فرآیند که به کریستالیزاسیون تحت خلاء موسوم است، برای سیستم‌هایی استفاده می‌شود که افزایش دما منجر به تغییرات شیمیایی در محصول مورد نظر می‌شود. از سوی دیگر، با کاهش دما می‌توان غلظت تعادلی را کاهش داده و در نتیجه نیروی محرکه‌ی کریستالیزاسیون را افزایش داد. کریستالیزاسیون تبریدی که پرکاربردترین نوع آن است، برای سیستم‌هایی که حلالیت آن‌ها به شدت تابع دما است استفاده می‌شود.

فرآیند کریستالیزاسیون به خودی خود شامل دو مرحله‌ی هسته‌زایی و رشد می‌باشد [۹]. در واقع اولین و کوچکترین واحد بلور تشکیل‌شده در فاز مایع را هسته می‌نامند که محل تشکیل هسته‌های دیگر و رشد آن‌ها را فراهم می‌کنند. در صورتی که سیستم پیش از شروع فرآیند در فاز مایع قرار داشته و هیچگونه ذره‌ی حل‌شونده‌ی جامدی در آن حضور نداشته باشد، فرآیند را هسته‌زایی اولیه می‌نامند [۱۰]. با این وجود ممکن است هسته‌های اولیه روی ذرات ریز و نامرئی نظیر گرد و خاک موجود در سیستم تشکیل شوند که به آن هسته‌زایی اولیه ناهمگن می‌گویند. اما چنانچه هیچگونه ذره‌ی جامدی در سیستم حضور نداشته و سیستم به صورت تک‌فازی باشد، برخورد استاتیک ملکول‌های ماده‌ی حل‌شونده موجب شروع فرآیند هسته‌زایی اولیه ناهمگن شده و اولین هسته‌ها تشکیل می‌شوند. با این وجود تحقیقات انجام‌شده نشان می‌دهند که این مرحله زمان‌برترین مرحله از فرآیند کریستالیزاسیون می‌باشد. این در حالی است که حضور کریستال‌هایی از ماده‌ی حل‌شونده می‌تواند این فرآیند را سرعت بخشد. به این پدیده هسته‌زایی ثانویه می‌گویند. حضور این کریستال‌ها علاوه بر کاهش زمان مورد نیاز فرآیند، فوق‌اشباعیت لازم برای شروع فرآیند را نیز کاهش می‌دهد.

در مرحله‌ی بعدی که رشد نامیده می‌شود، ذرات حل‌شونده از محلول فوق‌اشباع بر روی سطح بلورهای موجود می‌نشینند. این فرآیند شامل سه مرحله‌ی انتقال مواد از توده‌ی محلول به مجاورت سطح بلور، انتقال مواد از لایه‌ی مرزی مایع به حالت جامد و از بین رفتن حرارت تبلور آزادشده در نقطه‌ی رشد می‌باشد. سرعت رشد بلور به درجه حرارت، فوق‌اشباعیت و طبیعت جریان سیال در مجاورت سطح بلور بستگی دارد.

در عمده‌ی صنایع فرآیندی نیاز فراوانی به تولید ماده‌ی خالص و جداسازی آن از یک ترکیب موجود وجود دارد. با استفاده از فرآیند کریستالیزاسیون، نه تنها می‌توان ماده‌ی مورد نظر را با خلوص بالایی بدست آورد، بلکه می‌توان شکل و نوع بلور آن را نیز کنترل کرد. صنایع مختلفی از این روش برای جداسازی استفاده می‌کنند. به عنوان مثال در صنایع غذایی ایران تولید نبات یکی از قدیمی‌ترین نمونه‌های استفاده از کریستالیزاسیون است. از دیگر مواد غذایی تولیدشده با این روش می‌توان به دکستروز، بنزوئیک‌اسید و ویتامین‌ها اشاره کرد. صنایع دارویی نیز استفاده‌ی فراوانی از این فرآیند دارند و گاه‌ها این فرآیند نقش حیاتی در روند تولید یک دارو را داراست. به عنوان نمونه می‌توان به تولید انواع آنتی‌بیوتیک‌ها، استروئید و آتروواستاتین اشاره کرد. مواد مختلف دیگری نظیر پروتئین‌ها و رنگدانه‌ها نیز در کنار مواد شیمیایی خالص با استفاده از این تکنولوژی تولید می‌شوند.

<sup>1</sup> Crystallization<sup>2</sup> Morphology

**۲- صنایع دارویی**

چندشکلی<sup>۳</sup> عبارت است از امکان وجود یک ماده‌ی جامد با حالت‌های مختلف و یا ساختار کریستالی متفاوت. به ویژه ساختارهای آمورف که بی‌نظمی در نوع ساختار و قرارگیری اتم‌ها در آن‌ها بیشتر از جامدات بلورین است. حالت‌های مختلف ماده‌ی جامد می‌توانند ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی متفاوتی از قبیل میزان انحلال‌پذیری، سرعت انحلال، نقطه‌ی ذوب و چگالی داشته باشند [۱۱]. این پدیده در صنایع دارویی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار بوده‌است. بنابر گزارشات مختلف، حدود ۸۰ درصد از مواد دارویی دارای پلی‌مورف بوده که هرکدام از آن‌ها زیست‌فراهمی<sup>۴</sup> و عملکردهای متفاوتی از خود نشان داده‌اند [۱۲]. در صنایع دارویی، دستیابی به پلی‌مورف هدف علاوه بر ویژگی‌های خاص آن، وابستگی فراوانی به فرآیند کریستالیزاسیون و کنترل آن دارد [۱۳]. همین عامل موجب شده تا از میان روش‌های مختلفی نظیر خشک‌کردن با اسپری، تکنیک‌های سیال فوق‌بحرانی، آسیاب و ... کریستالیزاسیون از همه محبوب‌تر باشد.

**۲-۱- کریستالیزاسیون کروی**

قرص متداول‌ترین نوع از داروهای خوراکی است [۱۴]. روش‌های مختلفی برای تولید قرص‌ها وجود دارند، اما یکی از اقتصادی‌ترین راه‌های تولید فشرده‌سازی مستقیم است که نیازمند فرمولاسیونی با ویژگی‌های مخصوص به خود می‌باشد. این ویژگی‌ها عبارت‌اند از توزیع اندازه ذرات، جریان‌پذیری کریستال‌ها<sup>۵</sup>، چگالی توده پودر و قابلیت فشرده‌سازی آن‌ها. یکی از راه‌های رفع این موانع استفاده از کریستالیزاسیون کروی است [۱۵]. در این روش که ذرات به توده‌های کروی تبدیل می‌شوند، معمولاً از یک حلال قوی و یک ضدحلال<sup>۶</sup>، که حلالیت ماده‌ی مورد نظر در آن پایین است، استفاده می‌شود.

گوسزو و همکاران [۱۶] موفق شدند با استفاده از این روش، کریستال‌های کروی استیل سالیسیلیک اسید (ASA) را تولید کنند که در کنار حفظ ویژگی‌های مورد نظر برای دارو، قابلیت استفاده برای تبدیل مستقیم به قرص را داشتند. در مطالعه‌ای دیگر ژنگ و همکاران [۱۷] با استفاده از روش مذکور علاوه بر بهبود ویژگی‌هایی نظیر جریان‌پذیری، چگالی توده و قابلیت فشرده‌سازی، توانستند به خلوص مد نظر نیز دست یابند. این گروه از سفوتاکسیم سدیم<sup>۷</sup> استفاده کردند که با جریان‌پذیری پایین و کریستال‌های سوزنی‌شکلی که دارد امکان فشرده‌سازی مستقیم آن‌ها وجود ندارد. سیستم طراحی شده از ترکیب ۲-پروپانول-آب-کلروفرم تشکیل شده و آن‌ها توانستند با استفاده از میزان کلروفرم در کنار دما و سرعت اختلاط، کنترل بالایی بر سائز ذرات تولیدشده داشته باشند. توزیع اندازه ذرات نشان می‌دهد که بیشتر ذرات هم‌اندازه هستند و اندازه ذرات می‌تواند از  $400 \mu m$  بیشتر شود. همچنین تمامی خواص مد نظر از قبیل جریان‌پذیری، چگالی توده و قابلیت فشرده‌سازی ذرات تولیدشده بسیار بهتر از حالت معمول بود. مقصودی و همکاران [۱۸] نیز توانستند با استفاده از سیستم استون-آب حاوی هیدروکسی پروپیل سلولز<sup>۸</sup> (HPC) ذرات ناپروکسن را تولید کنند. در این مطالعه نیز فاکتورهای ذکرشده به نحوی بهبود یافتند که ذرات قابلیت تولید مستقیم را داشتند. زمان حل‌شدن نمونه‌ی آماده‌شده در حدود ۳۰ دقیقه بوده و مقاومت کششی پنج برابری آن‌ها در مقایسه با نمونه‌ی عادی، نشان از قابلیت بالای فشرده‌سازی آن‌ها دارد. برخی از مطالعات که در آن‌ها از روش کریستالیزاسیون کروی استفاده شده‌است در جدول ۱ خلاصه شده‌اند.

**جدول ۱- مروری بر برخی اصلاحات انجام‌شده بر داروها بوسیله‌ی کریستالیزاسیون کروی**

مرجع	ویژگی‌های بهبودیافته					نام دارو
	کنترل رها سازی دارو	سرعت انحلال	تراکم‌پذیری	قابلیت فشرده‌سازی	جریان‌پذیری	
گوسزو و همکاران [۱۶]				✓	✓	استیل سالیسیلیک اسید
کاواشیم و همکاران [۱۹]	✓		✓		✓	ایبوپروفن
پاوار و همکاران [۲۰]	✓					ایبوپروفن
پاوار و همکاران		✓		✓	✓	ایبوپروفن

<sup>3</sup> Polymorphism<sup>4</sup> Bioavailability<sup>5</sup> Flowability<sup>6</sup> Anti-solvent<sup>7</sup> Cefotaxime sodium<sup>8</sup> Hydroxypropylcellulose

[۲۱]						
اوشا و همکاران [۲۲]		✓			✓	آسکلوفناک
کاواشیما و همکاران [۲۳]				✓	✓	آسکوربیک اسید
پاوار و همکاران [۲۴]		✓		✓	✓	پاراستامول
مقصودی و همکاران [۲۵]		✓	✓		✓	پیروکسیکام
گوپتا و همکاران [۱۷]			✓		✓	سفوناکسیم سدیم
گوپتا و همکاران پارادکار و همکاران [۲۷, ۲۶]		✓	✓		✓	سلکوکسیب
ژنگ و همکاران [۲۸]		✓				سیلیبین
وارشوساز و همکاران [۲۹]		✓				سیمواستاتین
مارتینو و همکاران [۳۰]		✓			✓	فنبوفن
مقصودی و همکاران [۳۱]		✓		✓	✓	کاربامازپین
مقصودی و همکاران [۳۲]		✓	✓		✓	کاربامازپین
کومار و همکاران [۳۳]		✓	✓		✓	مبندازول
ویسواناتان و همکاران [۳۴]		✓	✓		✓	مفنامیک اسید
مقصودی و همکاران [۳۵]	✓				✓	ناپروکسن
نوخودچی و همکاران [۳۶]		✓	✓		✓	ناپروکسن
سویی و همکاران ینگ و همکاران [۳۸, ۳۷]		✓	✓		✓	نیترندیپین

## ۲-۲- کریستالیزاسیون ضد حلال

استفاده از ضدحلال یکی دیگر از روش‌هایی است که می‌توان به‌وسیله‌ی آن ویژگی‌های فیزیکی دارو و همچنین توزیع اندازه ذرات آن را کنترل کرد. به طور معمول از حلال‌های آلی برای کریستالیزاسیون دارو استفاده می‌کنند. از آنجایی که عمده‌ی مواد دارویی دارای حلالیت پایینی در آب هستند و همچنین آب با برخی از ترکیبات آلی دوقطبی اختلاط‌پذیر است، از آب نیز به عنوان ضد حلال استفاده می‌شود. در این روش، ضد حلال سیالی است که انحلال‌پذیری ماده‌ی حل‌شونده در آن پایین است. بنابراین، ناگهان فوق‌اشباعیت سیستم افت کرده و کریستالیزاسیون رخ می‌دهد. یکی از مزیت‌های این روش توانایی تولید میکروذره و نانوذره است که بسیاری از ویژگی‌های میکرومریتیک دارو را بهبود می‌بخشد [۳۹].

پارامترهای عملیاتی مختلفی وجود دارند که بوسیله‌ی آن‌ها می‌توان فرآیند کریستالیزاسیون ضدحلال را کنترل کرد. یکی از آن‌ها غلظت اولیه‌ی دارو است. هرچه غلظت دارو بیشتر باشد، سطح مورد نیاز برای هسته‌زایی افزایش یافته و در نتیجه میزان کل هسته‌زایی نیز افزایش می‌یابد. بنابراین، میزان رشد کاهش یافته و تعداد کریستال‌های کوچک افزایش می‌یابد. هرچند، این اثر به صورت یکطرفه نیست. تعداد زیاد هسته‌ها میزان نفوذ دارو بین حلال و ضدحلال را کاهش داده و در نتیجه میزان توده‌ای شدن ذرات را افزایش می‌دهد [۴۰]. دما نیز از فاکتورهایی است که همواره بر فرآیند کریستالیزاسیون تاثیرگذار است. ژنگ و همکاران اثر دما بر کریستال‌های محسوس استات تولیدشده را بررسی کردند. از آنجایی که هدف این گروه تولید نانوذرات دارو بود، آزمایش‌ها در دمای  $3^{\circ}\text{C}$  با کریستال‌هایی با اندازه متوسط  $240\text{ nm}$  و با مورفولوژی مشخص نتایج مطلوب را حاصل کردند. این در حالی است که این فرآیند در دمای  $30^{\circ}\text{C}$  منجر به تولید ذراتی با متوسط اندازه ذرات  $2\ \mu\text{m}$  شد. عامل مهم دیگر در این فرآیند نسبت حجمی میزان حلال به ضدحلال (SAS) می‌باشد. با افزایش این نسبت، سایز ذرات به شدت کاهش می‌یابد. هنگامی که محلول حاوی دارو به ضدحلال تزریق می‌شود، غلظت دارو به سرعت کاهش یافته و منجر به تشکیل نانوذرات می‌شود [۴۱].

جدول ۲ برخی از مطالعات انجام‌شده در زمینه‌ی تولید مواد اولیه دارویی با استفاده از آب به عنوان ضدحلال را نشان می‌دهد.

جدول ۲- مروری بر برخی از مطالعات انجام‌شده در زمینه‌ی تولید مواد اولیه دارویی با استفاده از آب به عنوان ضدحلال

دارو	حلال	نسبت SAS	دما ( $^{\circ}\text{C}$ )	غلظت دارو ( $\text{mg/ml}$ )	سرعت همزن (rpm)	مرجع
یبوپروفن	ایزوپروپیل‌الکل				۳۰۰۰	منصوری و همکاران [۴۲]
ایربزاتان	متانول			۱ درصد وزنی	۲۵۰۰	ژنگ و همکاران [۴۳]
آرتمیسینین	اتانول	۱:۲۰-۱:۱۰	۲۵-۱۰	۱۵-۵	۱۰۰۰-۲۰۰	کاکران و همکاران [۴۴]
بکلومتازون دیپروپیونات	متانول	۱:۲۰	-	۳۰-	۲۰۰۰-۵۰۰۰	[۴۵]
بیکالوتامید			۳-۳۰		۱۵۰۰۰-۱۰۰۰	لی و همکاران [۴۶]
دفلازاکورت	متانول	۱:۶-۱:۱				پاپولینو و همکاران [۴۷]
سلکوکسیب	استون		۴	۶۰		لیو و همکاران [۴۸]
سیرامسین	اتانول	۱:۴		۱ درصد وزنی/حجمی		زیمرمان و همکاران [۴۹]
فنوفیبرات	اتانول			۵۰	۱۰۰۰	هو و همکاران [۵۰]
کاربامازپین			۴۵-۲۵	۴۰-۱۰		پارک و همکاران [۵۱]
کورکومین	اتانول	۱:۲۰-۱:۱۰	۲۵-۵	۱۵-۵	۱۰۰۰-۲۰۰	کاکران و همکاران [۵۲]
کوئرستین	اتانول	۱:۲۵-۱:۱۰		۱۵-۵	۱۰۰۰-۳۰۰	کاکران و همکاران

[۵۳]					
دسای و همکاران [۵۴]			۲۵	استون اتانول	گریستوفولوبین
چو و همکاران [۵۵]		۱۲۰-۳۰		استون	مجسترول استات
راوال و همکاران [۵۶]			۸	دی متیل فرمامید	ملوکسیکام
پاناگیوتو و همکاران [۵۷]		۲۰-۵		دی متیل سولفو کسید	نورفلوکسازین

### ۲-۳- کوکریستالیزاسیون<sup>۹</sup>

کوکریستال، جامدی به صورت تک فاز کریستالی است که از دو یا چند نوع ماده‌ی ملکولی یا یونی تشکیل شده است [۵۸]. اگر یکی از این مواد از مواد اولیه‌ی دارویی باشد، آن را کوکریستال دارویی می‌نامند. کوکریستالیزاسیون نیز یکی از روش‌های بهبود برخی ویژگی‌های فیزیکی مواد دارویی نظیر انحلال پذیری، نرخ انحلال و تراکم پذیری است [۵۹، ۶۰]. برای مثال شش عدد کوکریستال پیراستام با استفاده از موادی نظیر ۱- تارتاریک اسید، سیتریک اسید و ۱-ماندلیک اسید تولید شده است. در این میان، خواص هیگروسکوپیک<sup>۱۰</sup> پیراستام-۱- تارتاریک اسید در مقابل پیراستام بهبود یافته است [۶۱].

یکی از روش‌های کوکریستالیزاسیون استفاده از کریستالیزاسیون تبریدی است. شیخ و همکاران [۶۲] از این روش برای تولید کوکریستال‌های کاربامازپین: نیکوتین آمید از اتانول استفاده کردند. این پژوهش در مقیاس ۱ لیتری انجام شد که نتیجه‌ی آن بازدهی ۹۰٪ گزارش شده است. هولن و همکاران [۶۳] نیز تاثیر میزان جوانه و سرعت همزن را بر کوکریستالیزاسیون آگوملاتین: سیتریک اسید به روش مشابه مطالعه کردند. یکی دیگر از این روش‌ها کریستالیزاسیون واکنشی است. کوکریستال‌های کاربامازپین: ساکارین [۶۴] و کاربامازپین: نیکوتین آمید [۶۵] با ترکیب هر کدام از مواد و کنترل شرایط کریستالیزاسیون به این روش تولید شده‌اند. در مطالعه‌ای که توسط سوگاندها و همکاران [۶۶] انجام شده است، تبخیر یک حلال آلی، که نام آن ذکر نشده است، کوکریستال کورکومین: فلوروگلوکوسینول در دمای ۶۰ °C توسط یک کریستالایزر تبخیری مدور انجام شده است.

### ۳- صنایع غذایی

برخلاف انتظار، کریستالیزاسیون نقش بسیار کلیدی در صنایع غذایی ایفا می‌کند. ویژگی‌های کریستالی مواد غذایی می‌تواند در کیفیت و زمان ماندگاری مواد غذایی نقش به سزایی داشته باشند [۶۷]. از مهمترین مواد اولیه‌ی غذایی که کنترل کریستالیزاسیون آن‌ها دارای اهمیت فراوانی می‌باشد، می‌توان به قندها و الکل‌ها، آب(یخ)، چربی‌ها، نمک‌ها و نشاسته اشاره کرد. هارتل و همکاران [۶۸] در کنار دسته‌بندی مفیدی که برای مواد غذایی این دسته انجام داده‌اند، ویژگی‌هایی که متاثر از کریستالیزاسیون مواد غذایی هستند را نیز نام برده است. جدول ۳ ویژگی‌های متاثر از کریستالیزاسیون مواد غذایی را بیان می‌کند. برای مثال بستنی بدون کریستال‌های یخ هیچگونه اثر خنک‌کننده‌ای در روزهای گرم تابستان نخواهد داشت. همچنین کریستالیزاسیون بعضی از مواد خاص می‌تواند زمان ماندگاری را بسیار کاهش دهد. برای مثال می‌توان به کریستالیزاسیون لاکتوز در بستنی اشاره کرد.

راهکارهای متفاوتی برای بهبود کریستالیزاسیون مواد غذایی استفاده می‌شوند. برای مثال، استفاده از انرژی اولتراسونیک می‌تواند انرژی لرزشی را به سیستم کریستالیزاسیون منتقل کند که با این پدیده، با بهبود ضرایب انتقال جرم و حرارت فرآیند هسته‌زایی و رشد بهبود پیدا می‌کنند. استفاده از میدان اولتراسونیک جهت کنترل هسته‌زایی و رشد در صنایع غذایی می‌تواند موجب کنترل نوع بافت و یا بهبود خواص مربوط به جداسازی مواد غذایی شود. از این روش در فرآوری ساکاروز [۶۹]، بازیابی لاکتوز از آب پنیر [۷۰]، کریستالیزاسیون چربی [۷۱] و کریستالیزاسیون یخ به هنگام انجماد مواد غذایی [۷۲] استفاده شده است. همچنین استفاده از تنش نیز می‌تواند کریستالیزاسیون مواد غذایی را بهبود بخشد. ایجاد تنش اثر چشمگیری بر کریستالیزاسیون و پلی مورفیسم چربی‌ها دارد [۷۳-۷۵].

<sup>9</sup> Cocrystallization

<sup>10</sup> Hygroscopic

جدول ۳- ویژگی‌های مواد غذایی متاثر از کریستالیزاسیون [۶۸]

محصول	ماده‌ی اولیه	ویژگی مورد نظر
کارامل	ساکاروز یا لاکتوز	بافت نرم و کوتاه
فندانت	ساکاروز، الکل قند	بافت نرم
شیرینی خوراکی	ساکاروز، الکل قند	بافت نرم
شیرینی خوراکی	ساکاروز، الکل قند	بافت ترد
روکش غذای صبحانه	ساکاروز	ظاهر
شکر فرآوری شده	ساکاروز، لاکتوز و ...	توزیع اندازه برای جداسازی
نمک فراوری شده	سدیم کلرید	توزیع اندازه برای جداسازی
اسیدهای ارگانیک	سیتریک اسید	توزیع اندازه برای جداسازی
الکل‌های قندی	مالتیول، لاکتیتول و ...	توزیع اندازه برای جداسازی
نان، محصولات پخته شده	نشاسته	بافت، زمان ماندگاری
غذاهای منجمد	یخ	بافت آب‌شونده
دسرهای منجمد	یخ	بافت نرم
شکلات	کره‌ی کاکائو	بافت، ظاهر، زمان ماندگاری
کره	چربی شیر	سختی، پخش شونده

## ۳-۱- کریستالیزاسیون چربی‌ها

کریستالیزاسیون چربی‌ها بر فرآوری مواد غذایی تاثیر فراوانی دارد و ویژگی‌های فیزیکی آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. از میان این محصولات می‌توان به شکلات، کره، روغن‌های شیرینی‌پزی، خشک‌بار و ... اشاره کرد [۷۶]. در واقع، کنترل کریستالیزاسیون چربی‌ها می‌تواند موجب بهبود ویژگی‌هایی نظیر ثبات و انعطاف‌پذیری بافت مواد پرچرب، طعم مواد، پایداری فیزیکی و ویژگی‌های ظاهری شود [۷۷]. به طور کلی روغن‌ها ترکیبات پیچیده‌ای از تری‌اسیل‌گلیسرول‌ها<sup>۱۱</sup> (TAGs) یا تری‌گلیسیرید هستند. این ماده استری از ترکیب گلیسرول و اسیدهای چرب است. ترکیب نوع خاص تری‌گلیسیرید موجود در روغن‌های جامد و مایع، ویژگی‌های فیزیکی، طعم، پایداری و ویژگی‌های ظاهری آن‌ها را مشخص می‌کند و همچنین اثر فراوانی بر مکانیسم کریستالیزاسیون و نحوه‌ی کنترل آن دارد [۷۸]. کره‌ی کاکائو یکی از موادی است که ۹۷٪ آن از تری‌گلیسیریدها تشکیل شده و ماده‌ی اولیه‌ی شکلات است. پلی‌فورمیسم کره‌ی کاکائو ویژگی‌های محصول نهایی و نحوه‌ی فرآوری آن را مشخص می‌کند. در طول فرآیند تولید شکلات، در کنار پلی‌فورمیسم، پارامترهایی نظیر میزان چربی جامد، تعداد و سایز کریستال‌ها و مورفولوژی کریستال‌ها نیز اثر فراوانی بر ویژگی‌های نهایی محصول دارد [۷۹]. بنابراین، کنترل مناسب بر کریستالیزاسیون کره‌ی کاکائو از اهمیت فراوانی برخوردار است. مالکی و همکاران [۸۰، ۷۳] با استفاده از ایجاد تنش در فرآیند کریستالیزاسیون کره‌ی کاکائو توانستند ویژگی‌های آن را به نحوی تغییر بخشند که نفوذ روغن در شکلات بهبود یابد. با استفاده از تنش، با وجود تشکیل نانوذرات میزان نفوذ روغن در شکلات کاهش یافت. دووس و همکاران [۸۱] با استفاده از امواج اولتراسوند برای کریستالیزاسیون نمونه‌های مختلف کاکائو، دریافتند که استفاده از میدان اولتراسونیک نرخ هسته‌زایی را افزایش داده و نرخ رشد را کاهش می‌دهد. نتیجه‌ی این مطالعه تولید تعداد زیادی هسته با اندازه‌های ریزتر نسبت به حالت عادی بود.

## ۳-۲- کریستالیزاسیون یخ

تولید و حفظ کریستال‌های ریز یخ در مواد غذایی و دسرهای منجمد از اهمیت فراوانی برخوردار است. انجماد با تغییر فشار و اکستروژن دما پایین، مثال‌هایی از پیشرفت‌های اخیر در این زمینه هستند. در انجماد با تغییر فشار، به واسطه‌ی کاهش ناگهانی فشار در دمای ۱۵- تا ۲۰°C-، هسته‌زایی به صورت یکنواخت در سرتاسر ماده‌ی غذایی اتفاق می‌افتد. در فشارهای بالا آب در این دما در حالت مایع قرار دارد. کاهش فشار ناگهانی موجب می‌شود تا بجای انتقال حرارت جابجایی از سطح ماده، کل توده‌ی ماده به طور یکنواخت در ناحیه‌ی فرورسد قرار گیرد و به همین واسطه هسته‌زایی در سرتاسر حجم توده‌ی غذا اتفاق می‌افتد. کریستال‌های کوچک یخ تشکیل شده با این روش موجب افزایش کیفیت و زمان ماندگاری مواد غذایی می‌شوند.

یکی از راه‌های بهبود سیستم‌های کریستالیزاسیون استفاده از میدان اولتراسونیک است که به آن سونوکریستالیزاسیون می‌گویند [۸۲]. این پدیده برای اولین بار توسط ریچارد و لومیس در سال ۱۹۲۷ معرفی شد [۸۳]. اولتراسوند از راه‌های مختلفی می‌تواند موجب بهبود سیستم‌های کریستالیزاسیون شود. یکی از این روش‌ها کاهش زمان القا بوسیله‌ی بهبود اختلاط ملکولی است [۸۴]. بدنبال این پدیده تعداد کریستال‌های بیشتری تشکیل شده و سایز ذرات کاهش پیدا می‌کند [۸۵]. همچنین اولتراسوند می‌تواند ناحیه‌ی متا استیبل را کاهش دهد

<sup>11</sup> Triacylglycerol

[۸۶]. از سوی دیگر استفاده از میدان اولتراسونیک می‌تواند سرعت هسته‌زایی را افزایش دهد. در واقع با ایجاد حباب در محلول به این روش، نرخ انحلال مجدد ذرات حل‌شونده کاهش پیدا کرده و انرژی آزاد بحرانی اضافی<sup>۱۲</sup> کاهش پیدا می‌کند و به دنبال آن سرعت هسته‌زایی افزایش پیدا می‌کند [۸۷، ۸۸]. امواج اولتراسوند با ایجاد حباب‌های کوچک، مکان‌های مورد نیاز برای هسته‌زایی را ایجاد کرده و موجب بهبود هسته‌زایی، علی‌الخصوص هسته‌زایی اولیه می‌شود [۸۹]. در کنار بهبود شرایط کریستال‌های یخ، امواج اولتراسوند مانع فعالیت و رشد آنزیم‌ها و میکروارگانیسم‌ها می‌شود که این مهم، خود موجب بهبود کیفیت مواد غذایی می‌گردد [۹۰]. اثر مثبت این روش بر کیفیت مواد غذایی توسط محققان بسیاری اثبات شده‌است [۹۱-۹۳].

#### ۴- نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر در کنار اشاره‌ای به میانی کریستالیزاسیون به کاربرد آن در صنایع غذایی و دارویی پرداخته شده‌است. در کریستالیزاسیون با کنترل فرآیند می‌توان به فاز جامد مورد نظر با ویژگی‌هایی نظیر مورفولوژی خاص و توزیع اندازه ذرات مناسب دست یافت.

یکی از مشکلاتی که در تولید مواد دارویی مختلف وجود دارد، عدم امکان تبدیل مستقیم آن به قرص، که از رایج‌ترین نوع داروهای خوراکی است، می‌باشد. در کنار این ویژگی، پارامترهایی نظیر جریان پذیری و سرعت انحلال نیز می‌تواند توسط نوع فرآیند کریستالیزاسیون کنترل شود. کریستالیزاسیون کروی، کریستالیزاسیون ضدحلال و کوکریستالیزاسیون از روش‌هایی هستند که برای بهبود ویژگی‌های مواد دارویی استفاده می‌شوند.

در صنایع غذایی نیز کنترل کریستالیزاسیون نقش کلیدی ایفا می‌کند. نوع و ویژگی‌های کریستال‌های موجود در ماده‌ی غذایی می‌تواند مستقیماً بر ویژگی‌های فیزیکی، ظاهری و همچنین ماندگاری آن اثر بگذارند. یکی از مواد غذایی که اثر کریستالیزاسیون بر ویژگی‌های آن نقش مهمی ایفا می‌کند.

#### منابع و مراجع

- [۱] H. M. Schoen, C. S. Grove, and J. A. Palermo, "The early history of crystallization," *Journal of Chemical Education*, vol. 33, no. 8, p. 373, 1956/08/01 1956, doi: 10.1021/ed033p373.
- [۲] "16 CRYSTALLIZATION FROM SOLUTIONS AND MELTS," in *Chemical Process Equipment (Revised Second Edition)*, J. R. Couper, W. R. Penney, J. R. Fair, and S. M. Walas Eds. Boston: Gulf Professional Publishing, 2010, pp. 553-580.
- [۳] D. R. J. I. J. o. A. G. S. Cassar, "Crystallization driving force of supercooled oxide liquids," vol. 7, no. 3, pp. 262-269, 2016.
- [۴] Z. Zhang, J. Zhou, J. Yang, Y. Zou, Z. J. M. Wang, and Structures, "Cracking characteristics and pore development in concrete due to physical attack," vol. 53, no. 4, pp. 1-13, 2020.
- [۵] H. Huang, D. Zhang, J. Li, G. Guo, and S. J. J. o. c. p. Tang, "Phosphate recovery from swine wastewater using plant ash in chemical crystallization," vol. 168, pp. 338-345, 2017.
- [۶] K. Pal, Y. Yang, Z. K. J. C. G. Nagy, and Design, "Model-based optimization of cooling crystallization of active pharmaceutical ingredients undergoing thermal degradation," vol. 19, no. 6, pp. 3417-3429, 2019.
- [۷] J. Palkech, J. Kajan, S. Malyukov, M. Mikita, S. J. J. A. E. Medvecky, and P. Eng, "Numerical simulation of heat transfer in a furnace heating unit for horizontal direct crystallization of sapphire single-crystal," vol. 4, pp. 78-83, 2017.
- [۸] S. A. McBride, S. Dash, and K. K. J. L. Varanasi, "Evaporative crystallization in drops on superhydrophobic and liquid-impregnated surfaces," vol. 34, no. 41, pp. 12350-12358, 2018.
- [۹] B. Thirumalraj et al., "Nucleation and Growth Mechanism of Lithium Metal Electroplating," vol. 141, no. 46, pp. 18612-18623, 2019.



- [۱۰] C. Bian, H. Chen, X. Song, and J. J. J. o. C. G. Yu, "Metastable zone width and the primary nucleation kinetics for cooling crystallization of NaNO<sub>3</sub> from NaCl-NaNO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O system," vol. 518, pp. 5-13, 2019.
- [۱۱] Q. Chen et al., "Transformation of microstructure and phase of disodium guanosine 5'-monophosphate: Thermodynamic perspectives," vol. 26, no. 10, pp. 2112-2120, 2018.
- [۱۲] W. Su, N. Jia, H. Li, H. Hao, and C. J. C. J. o. C. E. Li, "Polymorphism of D-mannitol: Crystal structure and the crystal growth mechanism," vol. 25, no. 3, pp. 358-362, 2017.
- [۱۳] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals 2e*. International Union of Crystal, 2020.
- [۱۴] J. W. Andrews and M. J. J. P. T. Adams, "A fast multipole boundary element method implemented for wet single particle and wall interactions," vol. 341, pp. 140-146, 2019.
- [۱۵] M. J. A. p. b. Maghsoodi, "How spherical crystallization improves direct tableting properties: a review," vol. 2, no. 2, p. 253, 2012.
- [۱۶] H. Goczó et al., "Development of spherical crystals of acetylsalicylic acid for direct tablet-making," vol. 48, no. 12, pp. 1877-1881-2000.
- [۱۷] H. Zhang, Y. Chen, J. Wang, J. J. I. Gong, and e. c. research, "Investigation on the spherical crystallization process of cefotaxime sodium," vol. 49, no. 3, pp. 1402-1411, 2010.
- [۱۸] M. Maghsoodi, O. Taghizadeh, G. P. Martin, and A. J. I. j. o. p. Nokhodchi, "Particle design of naproxen-disintegrant agglomerates for direct compression by a crystallo-coagglomeration technique," vol. 351, no. 1-2, pp. 45-54, 2008.
- [۱۹] Y. Kawashima, T. Niwa, T. Handa, and H. J. J. P. S. Takeuchi, "Iwamoto, T.; Itoh, K. Preparation of controlled-release microspheres of ibuprofen with acrylic polymers by a novel quasi-emulsion solvent diffusion method," vol. 78, no. 1, pp. 68-72, 1989.
- [۲۰] A. Pawar, A. Paradkar, S. Kadam, and K. Mahadik, "Agglomeration of ibuprofen with talc by novel crystallo-co-agglomeration technique," *AAPS PharmSciTech*, vol. 5, no. 4, pp. 30-35, 2004.
- [۲۱] A. P. Pawar, A. R. Paradkar, S. S. Kadam, and K. R. Mahadik, "Crystallo-co-agglomeration: A novel technique to obtain ibuprofen-paracetamol agglomerates," *AAPS PharmSciTech*, vol. 5, no. 3, pp. 57-64, 2004.
- [۲۲] A. N. Usha, S. Mutalik, M. S. Reddy, A. K. Ranjith, P. Kushtagi, and N. Udupa, "Preparation and, in vitro, preclinical and clinical studies of aceclofenac spherical agglomerates," *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, vol. 70, no. 2, pp. 674-683, 2008.
- [۲۳] Y. Kawashima, M. Imai, H. Takeuchi, H. Yamamoto, K. Kamiya, and T. J. P. t. Hino, "Improved flowability and compactibility of spherically agglomerated crystals of ascorbic acid for direct tableting designed by spherical crystallization process," vol. 130, no. 1-3, pp. 283-289, 2003.
- [۲۴] A. Pawar, A. Paradkar, S. Kadam, and K. Mahadik, "Effect of polymers on crystallo-co-agglomeration of ibuprofen-paracetamol: Factorial design," *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 69, no. 5, p. 658, 2007.
- [۲۵] M. Maghsoodi and F. Sadeghpour, "Preparation and evaluation of solid dispersions of piroxicam and Eudragit S100 by spherical crystallization technique," *Drug development and industrial pharmacy*, vol. 36, no. 8, pp. 917-925, 2010.
- [۲۶] V. Gupta, S. Mutalik, M. Patel, and G. Jani, "Spherical crystals of celecoxib to improve solubility, dissolution rate and micromeritic properties," *Acta pharmaceutica*, vol. ,<sup>o</sup>v no. 2, pp. 173-184, 2007.
- [۲۷] A. Paradkar, A. Pawar, J. Chordiya, V. Patil, and A. Ketkar, "Spherical crystallization of celecoxib," *Drug development and industrial pharmacy*, vol. 28, no. 10, pp. 1213-1220, 2002.

- [۲۸] Z.-B. Zhang et al., "Micronization of silybin by the emulsion solvent diffusion method," vol. 376, no. 1-2, pp. 116-122, 2009.
- [۲۹] J. Varshosaz, N. Tavakoli, F. A. J. P. D. Salamat, and Technology, "Enhanced dissolution rate of simvastatin using spherical crystallization technique," vol. 16, no. 5, pp. 529-535, 2011.
- [۳۰] P. D. Martino, C. Barthelemy, F. Piva, E. Joiris, G. Palmieri, and S. Martelli, "Improved dissolution behavior of fenbufen by spherical crystallization," Drug development and industrial pharmacy, vol. 25, no. 10, pp 1081-1073. 1999.
- [۳۱] M. Maghsoodi, "Effect of process variables on physicomachanical properties of the agglomerates obtained by spherical crystallization technique," Pharmaceutical development and technology, vol. 16, no. 5, pp. 474-482, 2011.
- [۳۲] M. Maghsoodi and A. Tajalli Bakhsh, "Evaluation of physico-mechanical properties of drug-excipients agglomerates obtained by crystallization," Pharmaceutical development and technology, vol. 16, no. 3, pp. 243-249, 2011.
- [۳۳] S. Kumar, G. Chawla, and A. K. Bansal, "Spherical crystallization of mebendazole to improve processability," Pharmaceutical development and technology, vol. 13, no. 6, pp. 559-568, 2008.
- [۳۴] C. L. Viswanathan, S. K. Kulkarni, and D. R. Kolwankar, "Spherical agglomeration of mefenamic acid and nabumetone to improve micromeritics and solubility: A technical note," AAPS PharmSciTech, vol. 7, no. 2, pp. E122-E125, 2006.
- [۳۵] M. Maghsoodi and M. Esfahani, "Preparation of microparticles of naproxen with Eudragit RS and Talc by spherical crystallization technique," Pharmaceutical development and technology, vol. 14, no. 4, pp. 442-450, 2009.
- [۳۶] A. Nokhodchi and M. Maghsoodi, "Preparation of spherical crystal agglomerates of naproxen containing disintegrant for direct tablet making by spherical crystallization technique," Aaps Pharmscitech, vol. 9, no. 1, pp. 54-59, 2008.
- [۳۷] F. Cui et al., "Design of sustained-release nitrendipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion method," Journal of controlled release, vol. 91, no. 3, pp. 375-384, 2003.
- [۳۸] M.-s. Yang, B.-g. You, Y.-l. Fan, L. Wang, P. Yue, and H. Yang, "Preparation of sustained-release nitrendipine microspheres with Eudragit RS and Aerosil using quasi-emulsion solvent diffusion method," International journal of pharmaceutics, vol. 259, no. 1-2, pp. 103-113, 2003.
- [۳۹] D. Xia et al., "Preparation of stable nitrendipine nanosuspensions using the precipitation-ultrasonication method for enhancement of dissolution and oral bioavailability," vol. 40, no. 4, pp. 325-334, 2010.
- [۴۰] H.-X. Zhang, J.-X. Wang, Z.-B. Zhang, Y. Le, Z.-G. Shen, and J.-F. J. I. j. o. p. Chen, "Micronization of atorvastatin calcium by antisolvent precipitation process," vol. 374, no. 1-2, pp. 106-113, 2009.
- [۴۱] Z. Wang, J.-F. Chen, Y. Le, Z.-G. Shen, J. J. I. Yun, and e. c. research, "Preparation of ultrafine beclomethasone dipropionate drug powder by antisolvent precipitation," vol. 46, no. 14, pp. 4839-4845, 2007.
- [۴۲] M. Mansouri, H. R. Pouretedal, and V. Vosoughi, "Preparation and characterization of ibuprofen nanoparticles by using solvent/antisolvent precipitation," in The open conference proceedings journal, 2011, vol. 2, no. 1.
- [۴۳] Z. Zhang, Y. Le, J. Wang, H. Zhao, and J. J. P. Chen, "Irbesartan drug formulated as nanocomposite particles for the enhancement of the dissolution rate," vol. 10, no. 4, pp. 462-467, 2012.
- [۴۴] M. Kakran, N. G. Sahoo, L. Li, and Z. J. P. t. Judeh, "Particle size reduction of poorly water soluble artemisinin via antisolvent precipitation with a syringe pump," vol. 237, pp. 468-476, 2013.

- [۴۵] C. Li, C. Li, Y. Le, and J.-F. J. I. j. o. p. Chen, "Formation of bicalutamide nanodispersion for dissolution rate enhancement," vol. 404, no. 1-2, pp. 257-26 . 2011.
- [۴۶] A. Paulino et al., "Dissolution enhancement of Deflazacort using hollow crystals prepared by antisolvent crystallization process," vol. 49, no. 2, pp. 294-301, 2013.
- [۴۷] Y. Liu et al., "Mechanism of dissolution enhancement and bioavailability of poorly water soluble celecoxib by preparing stable amorphous nanoparticles," vol. 13, no. 4, pp. 589-606, 2010.
- [۴۸] A. Zimmermann et al., "Adsorption of pharmaceutical excipients onto microcrystals of siramesine hydrochloride: Effects on physicochemical properties," vol. 71, no. 1, pp. 109-116, 2009.
- [۴۹] J. Hu, W. K. Ng, Y. Dong, S. Shen, and R. B. J. I. j. o. p. Tan, "Continuous and scalable process for water-redispersible nanoformulation of poorly aqueous soluble APIs by antisolvent precipitation and spray-drying," vol. 404, no. 1-2, pp. 198-204, 2011.
- [۵۰] M.-W. Park, S.-D. J. C. E. R. Yeo, and Design, "Antisolvent crystallization of carbamazepine from organic solutions," vol. 90, no. 12, pp. 2202-2208, 2012.
- [۵۱] M. Kakran, N. G. Sahoo, I.-L. Tan, and L. J. J. o. N. R. Li, "Preparation of nanoparticles of poorly water-soluble antioxidant curcumin by antisolvent precipitation methods," vol. 14, no. 3, p. 757, 2012.
- [۵۲] M. Kakran, N. G. Sahoo, L. Li, and Z. J. P. T. Judeh, "Fabrication of quercetin nanoparticles by anti-solvent precipitation method for enhanced dissolution," vol. 223, pp. 59-64, 2012.
- [۵۳] C. Desai, X. Meng, D. Yang, X. Wang, V. Akkunuru, and S. J. J. o. c. g. Mitra, "Effect of solvents on stabilization of micro drug particles," vol. 314, no. 1, pp. 353-358, 2011.
- [۵۴] E. Cho et al., "Enhanced dissolution of megestrol acetate microcrystals prepared by antisolvent precipitation process using hydrophilic additives," vol. 396, no. 1-2, pp. 91-98, 2010.
- [۵۵] A. J. Raval and M. M. J. I. R. J. o. P. Patel, "Preparation and characterization of nanoparticles for solubility and dissolution rate enhancement of meloxicam," vol. 1, no. 2, pp. 42-49, 2011.
- [۵۶] T. Panagiotou, S. V. Mesite, R. J. J. I. Fisher, and e. c. research, "Production of norfloxacin nanosuspensions using microfluidics reaction technology through solvent/antisolvent crystallization," vol. 48, no. 4, pp. 1761-1771, 2009.
- [۵۷] S. Aitipamula et al., "Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name?," *Crystal Growth & Design*, vol. 12, no. 5, pp. 2147-2152, 2012/05/02 2012, doi: 10.1021/cg3002948.
- [۵۸] N. Schultheiss and A. Newman, "Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties," *Crystal Growth & Design*, vol. 9, no. 6, pp. 2950-2967, 2009/06/03 2009, doi: 10.1021/cg900129f.
- [۵۹] Ö. Almarsson and M. J. J. C. c. Zaworotko, "Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?," no. 17, pp. 1889-1896, 2004.
- [۶۰] M. Viertelhaus, R. Hilfiker, F. Blatter, M. J. C. G. Neuburger, and Design, "Piracetam co-crystals with OH-group functionalized carboxylic acids," vol. 9, no. 5, pp. 2220-2228, 2009.
- [۶۱] A. Y. Sheikh, S. Abd Rahim, R. B. Hammond, and K. J. J. C. Roberts, "Scalable solution cocrystallization: case of carbamazepine-nicotinamide I," vol. 11, no. 3, pp. 501-509, 2009.
- [۶۲] J. Holaň, L. Ridvan, P. Billot, and F. J. C. E. S. Štěpánek, "Design of co-crystallization processes with regard to particle size distribution," vol. 128, pp. 36-43, 2015.

- [۱۳] S. Kudo and H. J. J. o. c. g. Takiyama, "Production method of carbamazepine/saccharin cocrystal particles by using two solution mixing based on the ternary phase diagram," vol. 392, pp. 87-91, 2014.
- [۱۴] N. Rodríguez-Hornedo, S. J. Nehm, K. F. Seefeldt, Y. Pagan-Torres, and C. J. J. M. p. Falkiewicz, "Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes," vol. 3, no. 3, pp. 362-367, 2006.
- [۱۵] K. Sugandha, S. Kaity, S. Mukherjee, J. Isaac, A. J. C. G. Ghosh, and Design, "Solubility enhancement of ezetimibe by a cocrystal engineering technique," vol. 14, no. 9, pp. 4475-4486, 2014.
- [۱۶] R. W. Hartel, R. Ergun, S. J. C. R. i. F. S. Vogel, and F. Safety, "Phase/state transitions of confectionery sweeteners: Thermodynamic and kinetic aspects," vol. 10, no. 1, pp. 17-32, 2011.
- [۱۷] R. W. Hartel, "Crystallization in Foods," in Handbook of Industrial Crystallization, A. Y. Lee, A. S. Myerson, and D. Erdemir Eds., 3 ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2019, pp. 460-478.
- [۱۸] D. M. Stasiak and Z. J. J. P. J. o. N. S. Dolatowski, "Efficiency of sucrose crystallization from sugar beet magma after sonication," vol. 23, no. 2, pp. 521-530, 2008.
- [۱۹] R. Bund and A. J. U. s. Pandit, "Sonocrystallization: effect on lactose recovery and crystal habit," vol. 14, no. 2, pp. 143-152, 2007.
- [۲۰] S. Martini, A. Suzuki, and R. J. J. o. t. A. O. C. S. Hartel, "Effect of high intensity ultrasound on crystallization behavior of anhydrous milk fat," vol. 85, no. 7, pp. 621-628, 2008.
- [۲۱] L. Zheng, D.-W. J. T. i. F. S. Sun, and Technology, "Innovative applications of power ultrasound during food freezing processes—a review," vol. 17, no. 1, pp. 16-23, 2006.
- [۲۲] F. Maleky, A. K. Smith, A. J. C. g. Marangoni, and design, "Laminar shear effects on crystalline alignments and nanostructure of a triacylglycerol crystal network," vol. 11, no. 6, pp. 2335-2345, 2011.
- [۲۳] G. Mazzanti, A. G. Marangoni, and S. H. J. F. R. I. Idziak, "Synchrotron study on crystallization kinetics of milk fat under shear flow," vol. 42, no. 5-6, pp. 682-694, 2009.
- [۲۴] G. Mazzanti, M. Li, A. G. Marangoni, S. H. J. C. g. Idziak, and design, "Effects of shear rate variation on the nanostructure of crystallizing triglycerides," vol. 11, no. 10, pp. 4544-4550, 2011.
- [۲۵] K. J. C. e. s. Sato, "Crystallization behaviour of fats and lipids—a review," vol. 56, no. 7, pp. 2255-2265, 2001.
- [۲۶] I. Foubert, K. Dewettinck, D. Van de Walle, A. Dijkstra, and P. J. T. i. h. Quinn, "Physical properties: structural and physical characteristics," pp. 471-534, 2007.
- [۲۷] R. D. O'brien, *Fats and oils: formulating and processing for applications*. CRC press, 2008.
- [۲۸] N. C. Acevedo, A. G. J. C. g. Marangoni, and design, "Toward nanoscale engineering of triacylglycerol crystal networks," vol. 10, no. 8, pp. 3334-3339, 2010.
- [۲۹] F. Maleky, K. L. McCarthy, M. J. McCarthy, and A. G. J. J. o. f. s. Marangoni, "Effect of cocoa butter structure on oil migration," vol. 77, no. 3, pp. E74-E79, 2012.
- [۳۰] N. Devos, D. Reyman, and S. J. F. C. Sanchez-Cortés, "Chocolate composition and its crystallization process: A multidisciplinary analysis," p. 128301, 2020.
- [۳۱] G. Rucroft, D. Hipkiss, T. Ly, N. Maxted, P. W. J. O. P. R. Cains, and Development, "Sonocrystallization: the use of ultrasound for improved industrial crystallization," vol. 9, no. 6, pp. 923-932, 2005.
- [۳۲] W. T. Richards and A. L. Loomis, "THE CHEMICAL EFFECTS OF HIGH FREQUENCY SOUND WAVES I. A PRELIMINARY SURVEY," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 49, no. 12, pp 3100-3086. 1927/01- 1927/12 ,doi: 10.1021/ja01411a015.

- [<sup>۸۳</sup>] Z. Guo, M. Zhang, H. Li, J. Wang, and E. J. J. o. C. G. Kougoulos, "Effect of ultrasound on anti-solvent crystallization process," vol. 273, no. 3-4, pp. 555-563, 2005.
- [<sup>۸۴</sup>] H. Li, J. Wang, Y. Bao, Z. Guo, and M. J. J. o. c. g. Zhang, "Rapid sonocrystallization in the salting-out process," vol. 247, no. 1-2, pp. 192-198, 2003.
- [<sup>۸۵</sup>] K. A. Ramisetty, A. B. Pandit, and P. R. Gogate, "Ultrasound-Assisted Antisolvent Crystallization of Benzoic Acid: Effect of Process Variables Supported by Theoretical Simulations," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 52, no. 49, pp. 17573-17582, 2013/12/11 2013, doi: 10.1021/ie402203k.
- [<sup>۸۶</sup>] P. G. Vekilov, "Nucleation," *Crystal Growth & Design*, vol. 10, no. 12, pp. 5007-5019, 2010/12/01 2010, doi: 10.1021/cg1011633.
- [<sup>۸۷</sup>] Z. Yu, J. Chew, P. Chow, R. J. C. E. R. Tan, and Design, "Recent advances in crystallization control: an industrial perspective," vol. 85, no. 7, pp. 893-905, 2007.
- [<sup>۸۸</sup>] Z. Zhu et al., "Freezing Efficiency and Quality Attributes as Affected by Voids in Plant Tissues During Ultrasound-Assisted Immersion Freezing," *Food and Bioprocess Technology*, vol. 11, no. 9, pp. 1615-1626, 2018/09/01 2018, doi: 10.1007/s11947-018-2103-8.
- [<sup>۸۹</sup>] M. N. Islam, M. Zhang, Z. Fang, and J. Sun, "Direct contact ultrasound assisted freezing of mushroom (*Agaricus bisporus*): Growth and size distribution of ice crystals," *International Journal of Refrigeration*, vol. 57, pp. 46-53, 2015/09/01/ 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrefrig.2015.04.021>.
- [<sup>۹۰</sup>] B. Li and D.-W. Sun, "Effect of power ultrasound on freezing rate during immersion freezing of potatoes," *Journal of Food Engineering*, vol. 55, no. 3, pp. 277-282, 2002/12/01/ 2002, doi: [https://doi.org/10.1016/S0264-00102\(02\)8774-0](https://doi.org/10.1016/S0264-00102(02)8774-0).
- [<sup>۹۱</sup>] Y. Xin, M. Zhang, and B. Adhikari, "Ultrasound assisted immersion freezing of broccoli (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis* L.)," *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 21, no. 5, pp. 1728-1735, 2014/09/01/ 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.03.017>.
- [<sup>۹۲</sup>] Q. Dai, J.-H. Cheng, D.-W. Sun, Z. Zhu, and H. Pu, "Prediction of total volatile basic nitrogen contents using wavelet features from visible/near-infrared hyperspectral images of prawn (*Metapenaeus ensis*)," *Food Chemistry*, vol. 197, pp. 257-265, 2016/04/15/ 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.073>.