



## Nanoencapsulation Techniques in Food Industry

İsmail Tontul

Department of Food Engineering, Faculty of Engineering and Architecture, Necmettin Erbakan University, 42090 Konya, Turkey  
E-mail: [itontul@konya.edu.tr](mailto:itontul@konya.edu.tr), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8995-1886>

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 03/09/2018 Accepted : 05/02/2019</p> <p><b>Keywords:</b> Nanoencapsulation Nanoparticles Food industry Nanoemulsions Biopolymer</p>	<p>Encapsulation is a technology applied to cover an active material with various materials. In the food industry, encapsulation techniques are applied to protect sensitive components against environmental factors, increase bioavailability of nutrients, controlled release and mask flavor and odor. Nanocapsules are obtained when the size of the obtained encapsulated materials is less than 1 µm. There are many methods for the production of nanocapsules, which are classified as lipid formulation-based nanoencapsulation technologies, natural nanocarrier-based nanoencapsulation technologies, specialized equipment based nanoencapsulation technologies, biopolymer nanoparticle-based nanoparticle technologies and other nanoencapsulation technologies. In this review, information on these technologies used in the nanoencapsulation of food components in accordance with this classification is presented.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi 7(2): 220-233, 2019

## Gıda Endüstrisinde Nanoenkapsülasyon Teknikleri

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makale</i></p> <p>Geliş : 03/09/2018 Kabul : 05/02/2019</p> <p><b>Anahtar Kelimeler:</b> Nanoenkapsülasyon Nanoparçacıklar Gıda endüstrisi Nanoemülsiyonlar Biyopolimer</p>	<p>Gıda endüstrisinde enkapsülasyon teknikleri hassas bileşenlerin çevresel faktörlere karşı korunması, kontrollü salınımı, biyoaktif özelliklerinin artırılması ve tat ve kokusunun maskelenmesi amacıyla uygulanmaktadır. Elde edilen enkapsüle maddelerin boyutunun 1 µm altında olması halinde nanokapsüller elde edilmektedir. Nanokapsül üretimi için birçok yöntem bulunmakta ve bu yöntemler lipid formülasyon bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri, doğal nanotaşıyıcı bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri, özel ekipman bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri, biyopolimer nanoparçacık bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri ve diğer nanoenkapsülasyon teknolojileri olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Bu derlemede, bu sınıflandırmaya uygun olarak gıda bileşenlerinin nanoenkapsülasyonunda kullanılan teknolojiler hakkında bilgiler sunulmuştur.</p>



## Giriş

Enkapsülasyon katı, sıvı ya da gaz haldeki materyallerin çeşitli amaçlarla koruyucu bir tabaka ya da kaplama materyali ile kaplanması işlemi olarak tanımlanmaktadır (Madene ve ark., 2006). Enkapsülasyon işlemi çok farklı amaçlarla uygulanmaktadır. Bu amaçlardan bazıları çevresel şartlara ve işleme koşullarına karşı hassas gıda materyallerinin korunmasını sağlayarak raf ömrünü uzatmak, gıda bileşenlerinin sindirim sisteminin uygun noktasında salınımını sağlamak, gıda bileşenlerinin biyoyararlılığını arttırmak, az miktarlarda kullanım gerektiğinde homojen karışımların oluşturulmasını sağlamak, maddenin taşınması ve depolanmasını kolaylaştırmak, istenmeyen tat ve kokuyu maskeleyerek ve kaplanacak materyalin diğer bileşenlerle reaksiyona girmesini engellemektir (Re, 1998; Shahidi ve Han, 1993)

Enkapsülasyon işleminde kaplama materyali “kabuk, duvar, membran, taşıyıcı ve enkapsulant”, kaplanacak materyal ise “iç faz, çekirdek, aktif materyal ve dolgu” olarak adlandırılmaktadır (Gharsallaoui ve ark., 2007). Enkapsüle materyaller boyutlarına göre nanokapsül (<1µm), mikrokapsül (1-1000µm) ve makrokapsül (>1000µm) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu derlemede nanokapsül boyutunda enkapsüle gıda üretimine imkan veren teknikler derlenmiştir.

## Nanoenkapsülasyon Teknikleri ve Sınıflandırılması

Gıda teknolojisi alanında gerçekleşen gelişmeler birçok yeni nanoenkapsülasyon tekniğinin geliştirilmesini sağlamıştır. Geleneksel olarak enkapsülasyon teknikleri yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya teknikler olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Yukarıdan aşağıya tekniklerde enkapsülasyon işlemi sırasında mekanik kuvvet etkisi ile parçacık boyutu azaltılmaktadır. Nanoemülsifikasyon ve emülsifikasyon-çözücü evaporasyon teknikleri yukarıdan aşağıya tekniklerde örnek olarak verilebilmektedir. Aşağıdan yukarıya tekniklerde ise parçacık büyüklüğü uygulama süresince artmaktadır. Koaservasyon, kompleksasyonu ve nanoçöktürme gibi teknikler bu yaklaşıma uyan tekniklerdir. Ancak bu sınıflandırma günümüzde yetersiz gelmektedir. Bu nedenle Jafari (2017a) beş farklı gruptan oluşan yeni bir sınıflandırma önermiştir. Bu sınıflandırmada bulunan gruplar aşağıdaki şekildedir.

- Lipid formülasyon bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri
- Doğal nanotaşıyıcı bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri
- Özel ekipman bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri
- Biyopolimer nanoparçacık bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri
- Diğer nanoenkapsülasyon teknikleri

Bu tekniklerle üretilen nanokapsüllerin fizikokimyasal özellikleri, parçacık boyutu, salınım özellikleri, yatırım ve işletme maliyeti birbirinden çok farklı özelliklerdedir.

## Lipid Formülasyon Bazlı Nanoenkapsülasyon Teknolojileri

Lipid formülasyon bazlı nanoenkapsülasyon teknikleri hem eczacılık hem de gıda sektörleri için oldukça önemli

sistemlerdir. Bu tekniklerle vitaminler, yağlar, uçucu aroma maddeleri gibi hidrofobik materyallerin enkapsüle edilebilmesinin yanı sıra hidrofilik materyallerin enkapsülasyonu da mümkün olmaktadır. Bu nedenle, farklı gıda bileşenlerinin lipid formülasyon bazlı nanoenkapsülasyonunu konu alan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Lipid formülasyon bazlı nanoenkapsülasyon teknikleri nanoemülsiyonlar, nanolipozomlar, nanoyapılandırılmış lipid taşıyıcılar ve katı lipid nanoparçacıkları olarak 4 alt grupta sınıflandırılmaktadır (Şekil 1).

## Nanoemülsiyonlar ile Enkapsülasyon

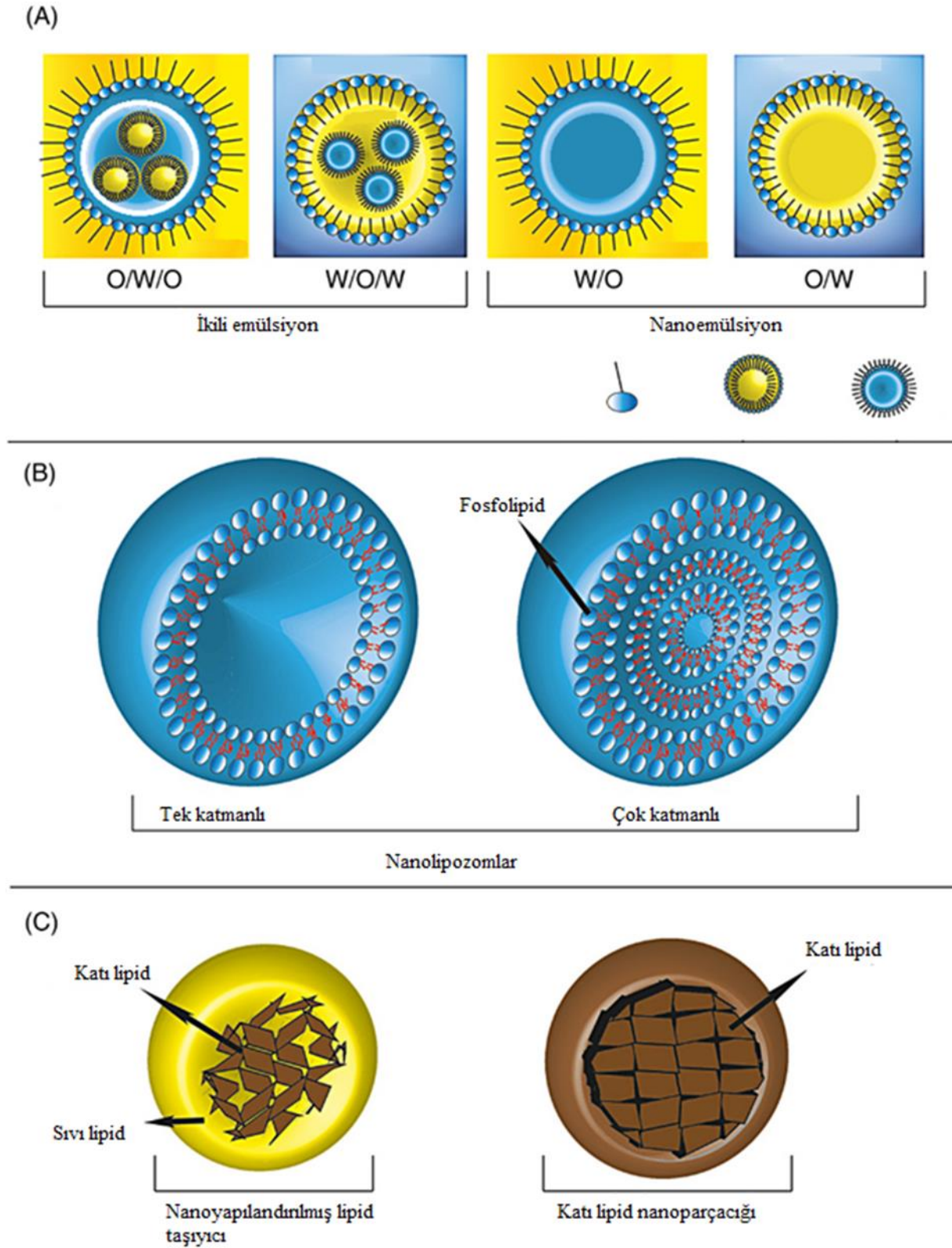
Dağılmış faz parçacık büyüklüğü on ile birkaç yüz nanometre arasında olan emülsiyonlar nanoemülsiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu büyüklükte dağılmış faza sahip su içinde yağ emülsiyonları biyoaktif yağlar (Uluata ve ark., 2015), uçucu yağlar (Moghimi ve ark., 2016; Salvia-Trujillo ve ark., 2015), karotenoidler (Qian ve ark., 2012), tokoferoller (Saber ve ark., 2013) gibi hidrofilik materyallerin nanoenkapsülasyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca yağ içinde su emülsiyonları polifenolik maddeler (Mohammadi ve ark., 2016) ve suda çözünür vitaminlerin (Assadpour ve ark., 2016) nanoenkapsülasyonuna imkan vermektedir. Son yıllarda daha karmaşık çoklu nanoemülsiyonların (su içinde yağ içinde su ve yağ içinde su içinde yağ) geliştirilmesi mümkün olmuştur (Assadpour ve ark., 2016; Esfanjani ve ark., 2015).

Nanoemülsiyonların hazırlanmasında hidrofilik faz, hidrofobik faz ve emülgatör olmak üzere en az 3 farklı materyale ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca birçok uygulamada stabilizatörlerde kullanılmaktadır. Emülsiyonun en önemli ögesi olan emülgatörler ara yüzey gerilimini azaltmaktadır. Emülgatör kullanım miktarı, oluşan parçacıkların büyüklüğü ve emülsiyon oluşturma yöntemi ile doğrudan ilişkilidir (Jafari ve ark., 2017).

Nanoemülsiyon oluşturmak amacıyla birçok teknik kullanılmakta ve bu teknikler genellikle yüksek enerjili teknikler ve düşük enerjili teknikler olarak adlandırılmaktadır (Tadros ve ark., 2004). Yüksek basınçlı homojenizasyon, mikrofludizasyon ve ultrasonikasyon gibi yüksek enerjili tekniklerde mekanik enerji kullanarak dağılmış fazın parçacık büyüklüğünü azaltmaktadır (Salvia-Trujillo ve ark., 2017). Yüksek basınç homojenizatörlerde piston pompa etkisi altında bulunan kaba emülsiyonlar oldukça küçük boşluklardan (10-100 µm) geçmeye zorlanmaktadır. İşlem sırasında 100-500MPa basınçlara ulaşılmaktadır. Basınç etkisi ile boşluk girişinde oluşan laminer ve türbülent akış nedeniyle parçacık daha küçük boyutlara indirgenmektedir. Nanoemülsiyon oluşturmak için birkaç döngü ve oldukça yüksek basınçlar gerekmektedir (McClements ve Rao, 2011). Patentli bir cihaz olan mikrofludizerde sabit bir geometriye sahip mikrokanallara yüksek basınç altında beslenen kaba emülsiyon, oluşan kayma kuvvetleri nedeniyle nanoboyuta indirgenmektedir (Jafari ve ark., 2017; McClements ve Rao, 2011). Diğer tekniklerden farklı olarak ultrasonikasyon tekniğinde ses dalgaları kullanılmaktadır. Ses dalgaları sıvı içerisinde kaviteasyona neden olarak parçacık küçülmesini sağlamaktadır.

Kavitasyon ses dalgası döngüleri sırasında küçük baloncuklar oluşması, bu baloncukların büyümesi ve belirli bir hacme ulaşması sonucu patlaması olayı olarak tanımlanmaktadır (Salvia-Trujillo ve ark., 2017).

Kavitasyon sonucu çok yüksek derecede ısı (5000 K) ve basınç (500 MPa) oluşmakta ve bu etkiler nedeniyle kavitasyon yakınında bulunan parçacıklar küçülmektedir (Ercan ve Soysal, 2011).

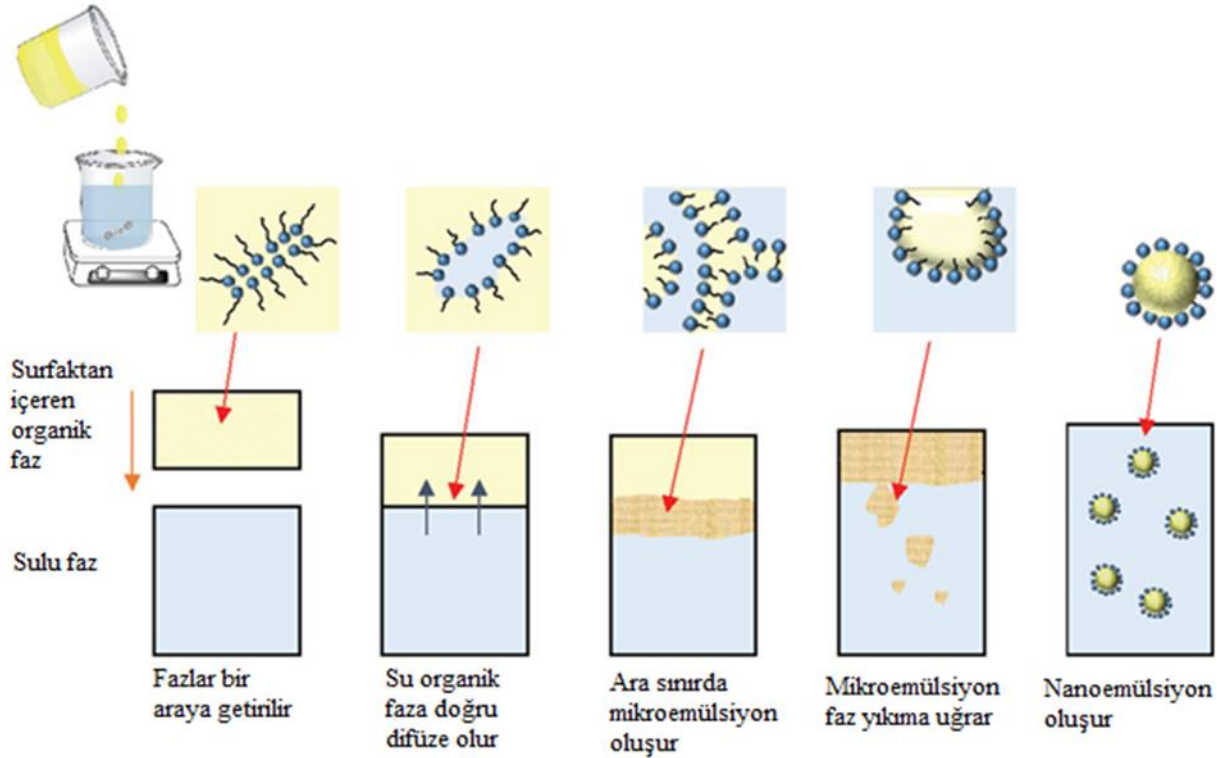


Şekil 1 Lipid formülasyon bazlı nanoenkapsülasyon sistemleri (A) nanoemülsiyonlar, (B) nanolipozomlar, (C) nano yapılandırılmış lipid taşıyıcılar (sol) ve katı lipid nanoparçacıkları (sağ) (Akhavan ve ark., 2018)  
Figure 1 Lipid formulation based nanoencapsulation systems (A) nanoemulsions, (B) nanoliposomes, (C) nanostructured lipid carriers and (left) and solid lipid nanoparticles (right) (Akhavan et al., 2018)

Yüksek enerjili tekniklerde, parçacık büyüklüğü ve emülsiyon kompozisyonu kontrol edilebilmektedir. Yeniden birleşme (*recoalescence*) olmadığı durumlarda uygulanan enerji arttıkça parçacık büyüklüğü azalmaktadır (McClements ve Rao, 2011). Ayrıca daha az miktarda emülgatör ile stabil nanoemülsiyon oluşturmak mümkündür. Ancak, yoğun işlem koşulları nedeniyle hassas bileşenlerde degradasyon oluşabilmekte ve ölçek büyütmede problemler çıkabilmektedir (Jafari ve ark., 2017). Ayrıca harcanan enerjinin yalnızca küçük bir kısmı parçacık boyutunun küçültülmesine neden olmakta kalan enerji emülsiyon ısısını arttırmaktadır. Nitekim Tadros ve ark. (2004) yüksek basınçlı homojenizatör de harcanan enerjinin yalnızca %0,1'inin parçacık boyutunun küçültmesi için kullanıldığını bildirmiştir.

Düşük enerjili teknikler oldukça ekonomik, ölçek büyütme için uygun ve basit yöntemlerle uygulanabilen nanoemülsiyon oluşturma yöntemleridir. Bu teknikler rastgele (kendiliğinden) emülsifikasyon, emülsiyon dönüşüm noktası ve faz değişimi yöntemleridir (Komaiko ve McClements, 2016). Rastgele (kendiliğinden)

emülsifikasyon yönteminde sürfaktan içeren dağılmış faz sürekli faz üzerine eklenmekte ve emülsifikasyon emülgatörün sürekli faza hızlı difüzyonu sonucu gerçekleşmektedir (Şekil 2). Benzer bir mekanizmaya sahip emülsiyon dönüşüm noktası tekniğinde ise emülsiyon üzerine dağılmış faz ilavesi ile faz değişimi meydana gelmekte ve dağılmış fazın sürekli faz haline geldiği noktada nanoemülsiyon oluşmaktadır. Faz değişimi ile nanoemülsiyon üretiminde konvansiyonel emülsiyonun sıcaklığı ya da kompozisyonu değiştirilmek suretiyle gerçekleşmektedir. Bu teknikte emülgatör özellikleri önemlidir. Nitekim sıcaklık değiştirilen teknikte hidrofilik-lipofilik karakteri sıcaklığa bağımlı emülgatörler kullanılmaktadır. Normal koşullarda hazırlanan emülsiyonun ısıtılması ile emülgatör çözünürlüğü ve moleküler geometrisi değişime uğramakta, yağ ve su fazının ara yüzey gerilimi azalmakta ve dolayısıyla emülsiyon tipi de değişmektedir. Bu yapı, hızlı bir şekilde soğutulduğunda oluşan emülsiyon tekrar tip değiştirmekte ve nanoemülsiyon oluşmaktadır (Komaiko ve McClements, 2016; Walker ve ark., 2015).



Şekil 2 Rastgele (kendiliğinden) emülsifikasyon yöntemi ile nanoemülsiyon oluşumu (Komaiko ve McClements, 2016)

Figure 2 Nanoemulsion formation by spontaneous emulsification (Komaiko and McClements, 2016)

Düşük enerjili tekniklerle uzun zincirli yağ asitlerine sahip trigliseritler ile nanoemülsiyon üretimi mümkün olmamaktadır. Ayrıca düşük enerjili teknikler, yüksek enerjili tekniklere kıyasla çok fazla miktarda emülgatöre ihtiyaç duymaktadır. Bu tekniklerde genellikle Tween ve Span gibi sentetik emülgatörler kullanılmaktadır. Bu durum elde edilen nanoemülsiyonların tat, güvenlik ve maliyetini etkilemektedir (Komaiko ve McClements, 2016). Proteinler ve polisakaritler gibi doğal biyopolimerler yalnızca yüksek enerjili tekniklerde kullanılabilir. Oluşan parçacık büyüklüğü oldukça geniş bir aralıkta dağılmaktadır. Son olarak düşük enerjili

teknikler ile hazırlanan nanoemülsiyonların stabilitesi çevresel şartlara bağlı olarak değişmektedir (Jafari ve ark., 2017).

### Nanolipozomlar ile enkapsülasyon

Lipozomlar, genellikle su ile sarılmış katmanlı fosfolipidler ile oluşturulan yapılardır. Hem hidrofilik hem de hidrofobik bileşenleri enkapsülasyon imkanı, lipozomları konu alan çok sayıda çalışmanın gerçekleştirilmesine neden olmuştur (Amjadi ve ark., 2018; Aziz ve Almasi, 2018; Cui ve ark., 2017; Dutta ve

Bhattacharjee, 2017; Khatibi ve ark., 2017; Liu ve ark., 2017; Marin ve ark., 2018; Ramezanzade ve ark., 2017). Genellikle 50-150 nm aralığına sahip lipozomlara nanolipozom adı verilmektedir. Oluşturulan nanolipozomlar termodinamik açıdan stabil olmadığı için, stabilize edilmeleri gerekmektedir (Demirci ve ark., 2017).

Nanolipozomlar genellikle boyutları, katman sayısı ve taşıyıcılığı göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflardan bazıları tek katmanlı yapı, çift katmanlı yapı, çok katmanlı yapı, çok katmanlı ve çok taşıyıcı yapıdır. Tek katmanlı yapılar fiziksel özellikleri ile öne çıkmalarına rağmen, çok katmanlı yapılar kontrollü ya da geciktirilmiş salınım yeteneğine sahiptir. Elde edilen nanolipozom yapısı doğrudan üretim metodu ile ilgilidir (Anandharamakrishnan, 2014).

Lipozom üretiminde yaygın olarak 4 geleneksel teknik (ince film hidrasyon, çözücü enjeksiyonu, deterjan uzaklaştırma ve zıt faz teknikleri) uygulanmaktadır. İnce film hidrasyon tekniğinde fosfolipidler uygun bir çözücü içinde çözündürüldükten sonra döner buharlaştırıcı yardımıyla çözücü uzaklaştırılmaktadır. Böylece kap yüzeylerinde ince bir film halinde bulunan fosfolipidlerin üzerine enkapsüle edilecek biyoaktif bileşenleri içeren sulu faz ilave edilerek karıştırılır. Karıştırma sonunda mikrobeyutta çok katmanlı yapılar elde edilmektedir (Demirci ve ark., 2017). Çözücü enjeksiyonu yönteminde

etanol ya da çözeltilerinde çözünmüş fosfolipidler sulu sistem içerisine enjekte edilerek lipozomlar oluşturulmaktadır. Deterjan uzaklaştırma yönteminde ise sürfaktan-fosfolipid karışımından diyaliz yöntemi ile sürfaktan uzaklaştırılmakta ve fosfolipidler lipozomlara dönüşmektedir (Demirci ve ark., 2017). Zıt faz yönteminde ise polar lipidler uygun bir organik çözücüde çözündürülür ve yağ içinde su emülsiyonu oluşturulur. Lipozom oluşumu çözücünün uzaklaştırılması ile gerçekleşmektedir (Demirci ve ark., 2017; Gregoradis, 1993; Mozafari, 2010; Taylor ve ark., 2005). Ancak geleneksel lipozom üretim tekniğinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Nitekim, oluşan lipozomların parçacık büyüklüğü geniş bir aralıkta dağılmakta, çözücü kalıntı riski bulunmakta, steril işlem şartları sağlanamadığından lipozom çözeltisinin sterilizasyonu gereken durumlarda uygulanan ısı hassas biyoaktif bileşenlerde degradasyona neden olmakta ve tekrarlanabilirlik için işlem şartlarının dikkatli şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir (Huang ve ark., 2014).

Bu sorunları aşmak için birçok yeni teknik önerilmektedir. Bunlardan başlıcaları; süperkritik akışkan teknolojisi, çift asimetric santrifüj tekniği, membran açıcı teknolojilere bağlı teknikler, çapraz akışlı filtrasyon deterjan uzaklaştırma metodu, çift emülsiyonu dondurarak kurutma yöntemi, katman-katman biriktirme yöntemi ve hibrit tekniklerdir (Çizelge 1).

Çizelge 1 Nanolipozom üretiminde kullanılan yenilikçi tekniklerin avantaj ve dezavantajları (Huang ve ark., 2014)

Table 1 Advantages and disadvantages of innovative techniques used in the production of nanoliposome (Huang et al., 2014)

Yöntem	Avantajlar/dezavantajlar
Süperkritik akışkan teknolojisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Organik çözücü kullanılması gerekmektedir.</li> <li>Dar bir parçacık boyutu dağılımı elde etmek için mekanik teknikler gerekmektedir.</li> <li>Enkapsülasyon etkinliği, geleneksel tekniklere kıyasla önemli bir artış göstermemektedir.</li> <li>Hammaddenin özellikleri değişmez.</li> <li>Kullanılan ekipman, küçük boyutlu, tekrarlanabilirlik özelliğine sahip ve kullanımı kolaydır.</li> </ul>
Çift asimetric santrifüj tekniği	<ul style="list-style-type: none"> <li>Küçük parçacık boyutuna sahip lipozomlar elde edilebilir.</li> <li>Hidrofobik materyaller için etkili bir enkapsülasyon sağlamaktadır.</li> <li>Yeterli bir viskozite elde etmek için yüksek fosfolipid kullanımı gerekmektedir.</li> </ul>
Membran açıcı teknolojilere bağlı teknikler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lipofilik ilaçlar için yüksek kapsülleme etkinliğine sahip homojen ve küçük çok katmanlı lipozomlar elde edilebilir.</li> <li>Ölçek büyütme kolaydır.</li> <li>Hidrofilik materyallerin kapsülasyonu daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır.</li> </ul>
Çapraz akışlı filtrasyon deterjan uzaklaştırma metodu	<ul style="list-style-type: none"> <li>İstenen boyuta homojen ve stabil lipozomlar kısa sürede hazırlanabilmektedir</li> <li>Steril üretim imkanına sahiptir.</li> <li>Atık filtrat, üretim maliyetlerini en aza indirmek için geri dönüştürülebilmektedir.</li> </ul>
Çift emülsiyonu dondurarak kurutma yöntemi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Steril üretim imkanına sahiptir.</li> <li>İyi depolama karalılığına sahip ürünler üretilmektedir.</li> <li>Karbonhidrat bazlı kryo-protaktan kullanımı gerektirmektedir.</li> </ul>

Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın elde edilen lipozomlar mekanik enerji (ekstrüzyon, ultrasonikasyon, yüksek basınç homojenizasyon ve mikrofluidasyon) vasıtasıyla nanolipozom oluşana kadar homojenize edilmektedir (Jafari, 2017a).

Nanolipozomların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan fosfolipidler soya lesitini, süt yağı globül membran fosfolipidleri ve yumurta lesitindir. Ancak ayçiçeği (Bryła ve ark., 2015), balık (Zhang ve ark., 2012b) ve kolza (Zhang ve ark., 2012b) gibi kaynaklardan elde edilen fosfolipidlerin denendiği çalışmalar da mevcuttur.

### Katı Lipid Nanoparçacıklar ve Nanoyapılandırılmış Lipid Taşıyıcılar ile Enkapsülasyon

Katı lipid nanoparçacıkları biyoaktif bileşen içeren ve tamamen kristalleşmiş yağ parçacıkları olarak tanımlanmaktadır. Üretiminde doğal lipidler kullanılması nedeniyle sentetik kimyasallar içermemektedirler. Oldukça basit yöntemlerle üretilen katı lipid nanoparçacıkları kapsüllenen bileşiklerde yüksek stabilite sağlamaktadır. Ancak düşük yüklem kapasitesine sahip olması ve depolama sırasında çekirdek materyalin dışarı atılma riski

gibi dezavantajları bulunmaktadır (Weiss ve ark., 2008). Ayrıca genellikle vücut sıcaklığında bile katı olmaları nedeniyle salınım ancak katı matriksin yıkımından sonra gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle salınım özellikleri düşük olarak kabul edilmektedir (Saupe ve Rades, 2006).

Katı lipid nanoparçacıkları üretiminde sıcak ve soğuk homojenizasyon yöntemleri uygulanmaktadır. Sıcak homojenizasyon yönteminde kullanılacak katı lipid, erime sıcaklığının yaklaşık 10°C üstündeki bir sıcaklığa kadar ısıtılmakta ve biyoaktif materyal ile sürfaktan ilave edildikten sonra kontrollü sıcaklıkta homojenizasyon işlemi uygulanmaktadır. Hazırlanan emülsiyon soğuduğunda yağın kristalizasyonu ile nanoparçacıklar oluşmaktadır. Sıcak homojenizasyon yöntemi ısıya hassas bileşenler için uygun bir yöntem değildir. Soğuk homojenizasyon yönteminde biyoaktif materyal erimiş lipide ilave edildikten sonra soğutulmakta ve yağın katılaşmasını takiben değirmende öğütülmektedir. Elde edilen parçacıklar soğuk sürfaktan içinde disperse edilmekte ve daha sonra homojenize edilmektedir (Fathi ve ark., 2012). Soğuk homojenizasyon yöntemi ile ilgili çalışmalar genellikle ısıya hassas ilaç aktif maddelerinin nanoenkapsülasyonunda uygulanmaktadır (Varshosaz ve ark., 2010a; Varshosaz ve ark., 2010b).

Katı lipid nanoparçacıkların sahip olduğu dezavantajları gidermek amacıyla nanoyapılandırılmış lipid taşıyıcılar geliştirilmiştir. Nanoyapılandırılmış lipid taşıyıcılarda kristal yapı oluşturan uzun zincirli katı yağlarla birlikte düşük zincir uzunluğuna sahip yağ asitleri de kullanılmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri oldukça düzenli olan yapıyı daha az düzenli hale getirmektedir. Böylece yüklenme kapasitesi arttırılmakta, çekirdek maddenin yapı dışına atılması engellenmekte ve salınım ile ilgili problemler giderilmektedir (Akhavan ve ark., 2018; Fathi ve ark., 2012).

Nanoyapılandırılmış lipid taşıyıcılar, katı lipid nanoparçacıklarına benzer şekilde sıcak ve soğuk homojenizasyon yöntemleri ile üretilmektedir. Ancak bu yapılarda, sıvı ve katı formda iki farklı yağ birlikte kullanılmaktadır.

Son yıllarda nanoyapılandırılmış lipid taşıyıcıların düzensizliğini arttırmak amacıyla çok sayıda yağ karışımının kullanıldığı ve akıllı lipidler adı verilen nano taşıyıcılar da geliştirilmiştir. Çok sayıda yağın birlikte kullanılması ile çok düzensiz bir yapı elde edilmekte ve böylece daha fazla yüklenme oranına sahip yapılar elde edilmektedir. Bu yapılarda kullanılan lipidlerin çekirdek materyalin stabilitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Ding, 2018; Keck ve ark., 2015; Müller ve ark., 2014).

### **Doğal Nano taşıyıcı Bazlı Nanoenkapsülasyon Teknolojileri**

Bazı gıda prosesleri sırasında doğal olarak nano ve mikrokapsüller oluşabilmektedir. Örneğin, süt içerisinde bulunan kazein miselleri birçok bileşeni doğal olarak kapsüllemektedir (Jafari, 2017b). Ayrıca, ekmek yapımı sırasında amiloz zincirleri bazı aromatik bileşenleri bağlamakta ve bu bileşenler ancak pişme sırasında açığa çıkabilmektedir (Jafari, 2017b). Bunların yanı sıra siklodekstrinler ve zein gibi bazı bileşenlerde bulunan doğal boşluklar çeşitli bileşenler ile doldurulabilmekte ve

güçlü moleküler etkileşimler sayesinde kapsüllenen bileşikler korunmaktadır (Faridi Esfanjani ve Jafari, 2016; Jafari, 2017a). Bu bölümde doğal nano taşıyıcılar olan kazein, nanokristaller, siklodekstrinler, amiloz ve zeinin nanenkapsülasyon uygulamalarında kullanımı derlenmiştir.

#### *Kazein*

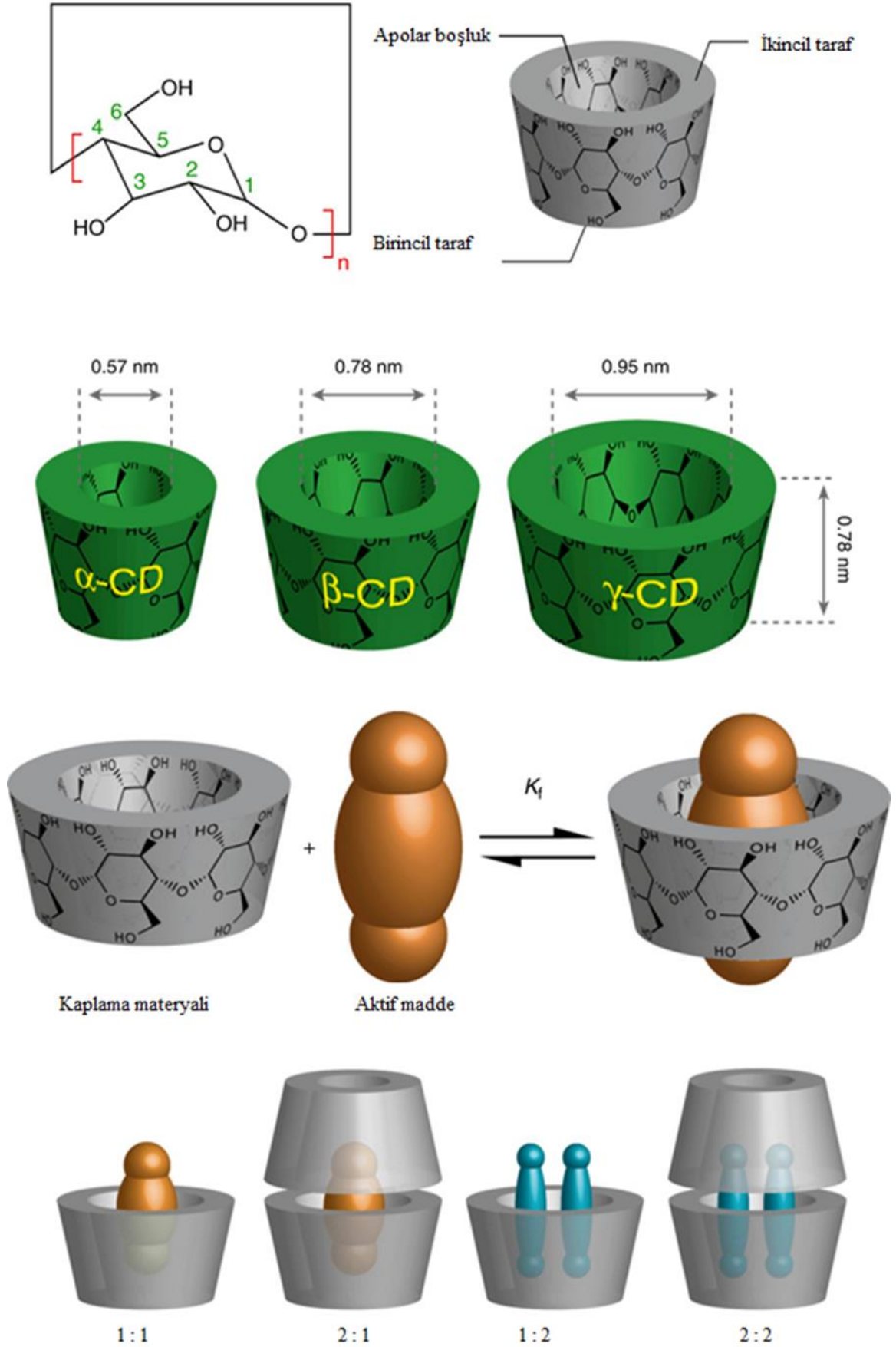
Süt kazeinleri kendine özgü yapısal ve fonksiyonel özellikleri nedeniyle nano taşıyıcı olarak kullanıma çok uygundur. Kazeinlerin dört farklı tipte ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  and  $\kappa$ ) olduğu ve bu tiplerin ortalama çaplarının 150 nm olduğu bildirilmiştir (Zimet ve ark., 2011). Kazeinler ana iskeletini sıralı yapıların oluşumunu engelleyen yüksek miktarda prolinden oluşmaktadır. Bu nedenle, değişen çevresel şartlara uyum sağlayabilecek oldukça esnek bir yapıya sahiptir (Pan ve ark., 2014).

Kazeinlerin hem doğal olarak mükemmel sindirilebilirliği hem de kapsüllemiş bileşenlerin biyoyararlılığını ve stabilitesini geliştirme yeteneğine sahip olmaları en büyük avantajlarıdır. Ekonomi, beslenme ve güvenlik açılarından değerlendirildiğinde kazein ve süt protein agregatlarının en güvenilir nanoenkapsülasyon sistemlerinden biri olduğu düşünülmektedir (Tavares ve ark., 2014).

Kazeinler ile nanokapsüller farklı yöntemlerle hazırlanabilmektedir. Bu yöntemlerden ilki olan iyonların bağlanması yönteminde, kazeinlerin doğal olarak bağladığı kalsiyum yerine  $Fe^{+2}$  ve  $Mg^{+2}$  gibi iyonların kapsüllemesi sağlanmaktadır. Kazeinler kimyasal yapısı gereği doğal olarak apolar bileşenlerin kapsüllemesi için uygundur. Bu nedenle, hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağları vasıtasıyla hidrofobik bileşenler nanokapsüllemektedir. Ancak bazı uygulamalarda kazeinlerin enkapsülasyon özelliklerini arttırmak amacıyla kazeinlerin kendiliğinden ya da yeniden düzenlenmesi gerekmektedir (Haratifar ve Guri, 2017). Literatür incelendiğinde kazein misellerinin fenolik maddeler (Sahu ve ark., 2008; Yazdi ve Corredig, 2012), vitaminler (Haham ve ark., 2012; Menéndez-Aguirre ve ark., 2011), mineraller (Raouche ve ark., 2009), uçucu yağlar (Arranz ve ark., 2015) ve yağ asitlerinin (Zimet ve ark., 2011) nanoenkapsülasyonu amacıyla kullanıldığı görülmektedir.

#### *Siklodekstrinler*

$\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ - tipleri bulunan siklodekstrinler nişastanın enzimatik dönüşümü sonucu elde edilen siklik yapıdaki karbonhidratlardır. Siklik yapının iç kısmı apolar özellikte olması nedeniyle hidrofobik materyallerin nanoenkapsülasyonu için oldukça uygundur.  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ -siklodekstrinlerin iç boşluğunun çapının sırasıyla 0.57, 0.78 ve 0.95 nm olduğu bildirilmiştir (Şekil 3) (Brewster ve Loftsson, 2007; Pinho ve ark., 2014). Siklodekstrinler ile nanoenkapsülasyon genellikle kötü kokuları maskelemek ve kontrollü salınım amacıyla kullanılmaktadır. Siklodekstrin ile nanoenkapsülasyonda van der Waals ve hidrofobik güçler gibi kovalent olmayan etkileşimler sayesinde stabil bir kompleks oluşmaktadır. Bu stabil yapı çekirdek materyali fotodegradasyon, enzimatik dekompozisyon, yapısal yeniden düzenlenme, rasemizasyon, oksidasyon ve hidrolize karşı korumaktadır (Choi ve ark., 2010).



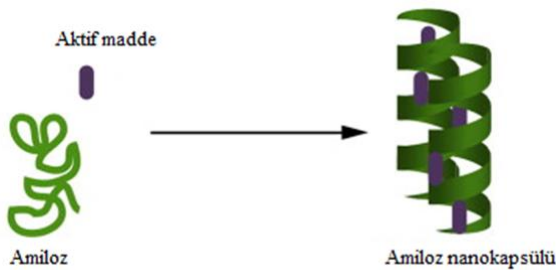
Şekil 3  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ -siklodekstrinlerin şematik yapısı ve siklodekstrinler ile nanoenkapsülasyon (Crini, 2014)  
Figure 3 Schematic structure of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins and nanoencapsulation with cyclodextrins (Crini, 2014)

Siklodekstrinlerin doğal ve modifiye olarak gruplandırılabilir 1500'ün üzerinde türevi bulunmaktadır. Doğal siklodekstrinler üretiminde kullanılan enzim kaynağına göre farklılık göstermektedir. Modifiye siklodekstrinler ise doğal siklodekstrinlerin kimyasal modifikasyonu sonucu üretilmektedir. Bu tip siklodekstrinler daha iyi fizikokimyasal özelliklere ve enkapsülasyon yeteneğine sahiptir (Gharibzahedi ve Jafari, 2017).

Siklodekstrinler ile nanoenkapsülasyon amacıyla birçok farklı metod uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden en önemlileri kuru karıştırma (fiziksel karıştırma) yöntemi, öğütme yöntemi, yoğurma yöntemi, ortak çöktürme yöntemi, bulamaç-kompleksleştirme yöntemi, hamur-kompleksleştirme yöntemi, çözücü buharlaştırma yöntemi, nemli karıştırma ve ısıtma yöntemi, nötralizasyon çöktürme yöntemi, yüksek basınç homojenizasyon yöntemi, dondurarak kurutma yöntemi, püskürtmeli kurutma yöntemi, mikrodalga ısıtma yöntemi, süperkritik antiçözücü yöntemi, ekstrüzyon yöntemi, gaz-sıvı yöntemi, eritme yöntemi ve kapatma yöntemidir (Gharibzahedi ve Jafari, 2017).

#### Amiloz

Amiloz zincirlerinin belirli alanlarında bulunan ligandların varlığı çift sarmalların bir iplikçiğe dönüşümünü sağlayan konformasyonel bir değişikliğe yol açmaktadır (Carbinatto ve ark., 2016). Oluşan amiloz yoğun ve hidrofobik bir merkez boşluğa sahip olmaktadır. Bu boşluk lipofilik materyalleri enkapsüle etme yeteneğine sahiptir (Gökmen ve ark., 2011; Liqun ve ark., 2013). Amiloz zincir uzunluğunun (polimerizasyon derecesinin) belirli düzeye kadar artırılması, enkapsülasyon verimini, nisbi kristaliteyi ve termal stabiliteyi arttırmaktadır. Ryno ve ark. (2014) amiloz kompleksi oluşumunda tavlama zamanını kısaltmak amacıyla mikrodalga ısıtma uygulamasının süreyi oldukça kısalttığını rapor etmiştir (Şekil 4). Raphaelides ve ark. (2015) ise amiloz nanokapsülleri oluşturmak amacıyla tambur kurutucu, döner kesici, ekstrüder ve değirmen içeren endüstriyel ölçekli sürekli bir metod geliştirmişlerdir. Amiloz zincirleri yağ asitleri (Lesmes ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2012a), fenolik maddeler (Cohen ve ark., 2011) ve vitaminlerin (Hasanvand ve ark., 2015) nanokapsülasyonda kullanılmıştır.



Şekil 4 Amiloz nanokapsülü oluşumu  
Figure 4 Formation of amylose nanocapsule

#### Özel ekipman bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri

Birçok nanoenkapsülasyon yönteminde homojenizatörler, değirmenler ve karıştırma ekipmanları kullanılmaktadır. Ancak elektroegirme, elektropüskürtme ve nanopüskürtmeli kurutma gibi özel ekipmanlar

gerektiren nanoenkapsülasyon teknikleri de bulunmaktadır.

#### Elektroegirme

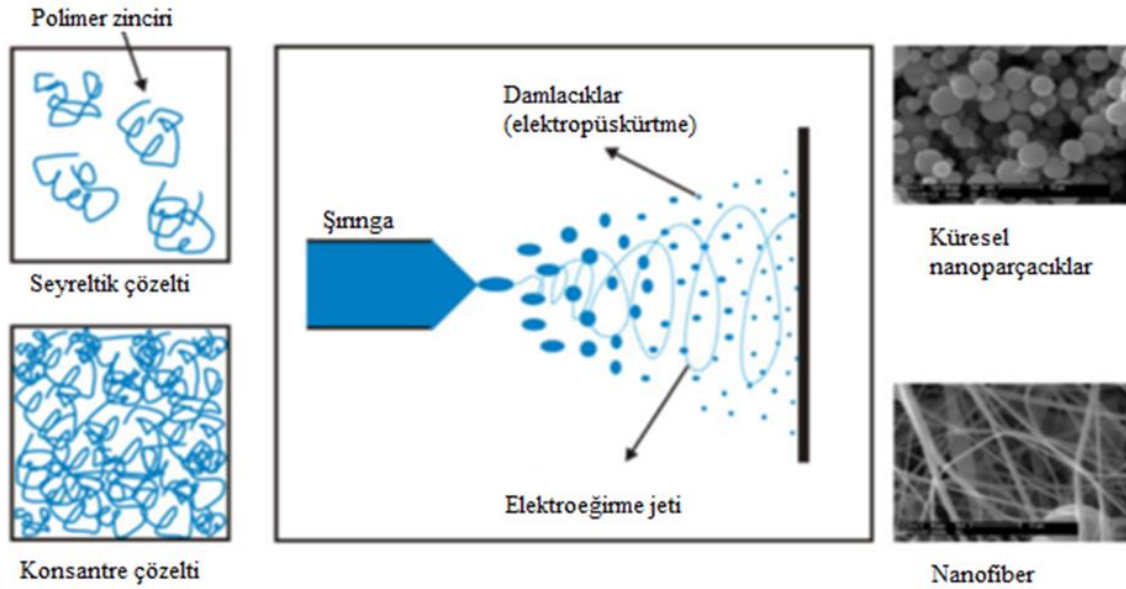
Elektroegirme ekipmanı besleme düzesi (memeciği), enerji kaynağı ve toplayıcıdan oluşmaktadır. Sistemde çok yüksek voltajda doğrusal akım elektrik kullanılmaktadır. Yöntemde polimer çözeltisi bir şırınga içine yerleştirilmekte ve şırınganın arka kısmına yerleştirilmiş olan bir pompa, şırınga içerisindeki polimer çözeltisini, pipet boyunca uç kısma doğru iterek sürekli bir basınç meydana getirmektedir. Bu esnada şırınga ucu ve karşıdaki toplayıcı arasında elektriksel alan yaratılmaktadır. Böylece sıvının yüzeyinde bir elektriksel yüklenme meydana getirilmekte ve yüzey gerilimine zıt yönde bir kuvvet oluşmaktadır. Sisteme yüklenen gerilim 50 kV'a kadar çıkabilmektedir. Elektriksel alanın şiddeti arttığında şırınga ucundaki yarı küresel haldeki sıvı, konik bir şekil oluşturacak şekilde uzamaktadır. Bu konik şekil, literatürde "Taylor Konisi" (Taylor Cone) olarak geçmektedir. Elektriksel kuvvet yüzey gerilimini yendiği anda polimer jeti hızla düzeden dışarıya doğru yönlenebilir ve aynı elektriksel yüke sahip partiküllerin birbirini itmesi ilkesinden hareketle de, polimer jeti nano boyutlu fiberler halinde ayrılarak toplayıcı üzerine düşmektedir (Schiffman ve Schauer, 2008).

Elde edilen nanofiberler yüksek yüzey/hacim oranına ve poroziteye sahip olması nedeniyle biyoaktif bileşenlerin nanoenkapsülasyonu için oldukça uygun materyallerdir (Schiffman ve Schauer, 2008). Elektroegirme yöntemi ile sentetik polimerler kullanılarak nanofiber üretimi oldukça kolaydır. Ancak gıda bazlı nanokapsüllerin üretiminde doğal polimerlerin kullanılması gerekliliği bazı problemlere yol açmaktadır. Nitekim, polimerlerin konsantrasyonu, molekül ağırlığı, elektrik iletkenliği, viskozite, yoğunluk ve çözücü türü gibi birçok faktör elde edilen fiber özelliklerini etkilemektedir. Doğal polimerlerde bu özelliklerin birçoğu polimerin elde edildiği hammadde, işlem şartları ve depolama koşullarına bağlı olduğundan nanokapsülasyonda farklı sonuçların oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca voltaj, besleme hızı, memecik çapı ve memecik-kollektör mesafesi gibi ekipman koşulları ile sıcaklık ve nem gibi çevresel koşullar da elde edilen nanofiber özelliklerini etkilemektedir (Ghorani ve ark., 2017; Schiffman ve Schauer, 2008).

#### Elektropüskürtme

Elektropüskürtme tekniği ayrıca elektrohidrokinamik atomizasyon olarak da anılmaktadır. Elektroegirme ile kardeş bir teknoloji olan elektropüskürtmenin farkı, polimer zincirleri arasındaki moleküler kohezyonun daha düşük seviyede olmasıdır. Bunun için genellikle daha düşük viskozite ve polimer konsantrasyonuna sahip besleme çözeltilerinin kullanılması ile sağlanmaktadır (Bock ve ark., 2011; Tapia-Hernández ve ark., 2015). Seyreltik biyopolimer çözeltileri kullanılması yüksek gerilim uygulanması sırasında sürekli nanofiber oluşmasını engellemekte ve nanoboyutta parçacıklar oluşmaktadır. Elektropüskürtme tekniği ile biyoaktif yağ asitleri (Torres-Giner ve ark., 2010), fenolik maddeler (Gomez-Estaca ve ark., 2012) ve vitaminlerin (López-Rubio ve Lagaron, 2012) nanoenkapsülasyonunun gerçekleştirildiği çalışmalar yayınlanmıştır.





Şekil 5 Elektroejirme ve elektropüskürtme yöntemleri ile nanofiber ve nanoparçacık üretimi (Ghorani ve ark., 2017)  
Figure 5 Production of nanofibers and nanoparticles by electrospinning and electrospraying methods (Ghorani et al., 2017)

#### Nanopüskürtmeli kurutma

Püskürtmeli kurutma sıvıların atomize hale getirilmesinden sonra sıcak hava akımında kurutulması ile toz parçacıklara dönüştürülmesi işlemidir. Basit, hızlı ve ölçeklenebilir bir teknoloji olması nedeniyle birçok endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır. Geçmişten beri kullanılan püskürtmeli kurutucular ancak mikro boyutta toz ürün elde edilmesine imkan veremekteyken, günümüzde nanoboyutta toz ürünlerin üretilmesine imkan veren nanopüskürtmeli kurutucu geliştirilmiştir (Şekil 6). Nanoboyutta damlacık oluşturmak için atomizer, elektrik devresine bağlı bir ultrasonik içerir. Atomizer başlığı mikron boyutlu delikler içeren ince paslanmaz çelik elektrotundan oluşmaktadır. Bu deliklerden akan besleme çözeltisi ultrason etkisi ile nanoboyuta indirgenmektedir. Kurutma işlemi normal püskürtmeli kurutmada olduğu gibi sıcak hava ile gerçekleştirilmektedir. Ancak parçacıkların toplama işlemi küçük boyuttan dolayı siklonlar ile gerçekleştirilememektedir. Bu nedenle elektrostatik yüklü toplayıcılar kullanılmaktadır. Bu toplayıcılarda tahliye ile toplayıcı arasında elektriksel alan oluşturulmakta, bu elektriksel alan etkisi ile havadaki iyonlar ve kurutulmuş parçacıklar yüklenmekte ve parçacıklar toplama elektrotunda toplanmaktadır (Arpagaus ve ark., 2017). Yeni bir teknoloji olması nedeniyle nanopüskürtmeli kurutma ile gıda bileşenlerinin nanoenkapsülasyonunu konu alan sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda aktif materyal olarak safran ekstraktı (Kyriakoudi ve Tsimidou, 2018) ve kurkumin katı lipid nanoparçacıkları (Xue ve ark., 2018) kullanılmıştır.

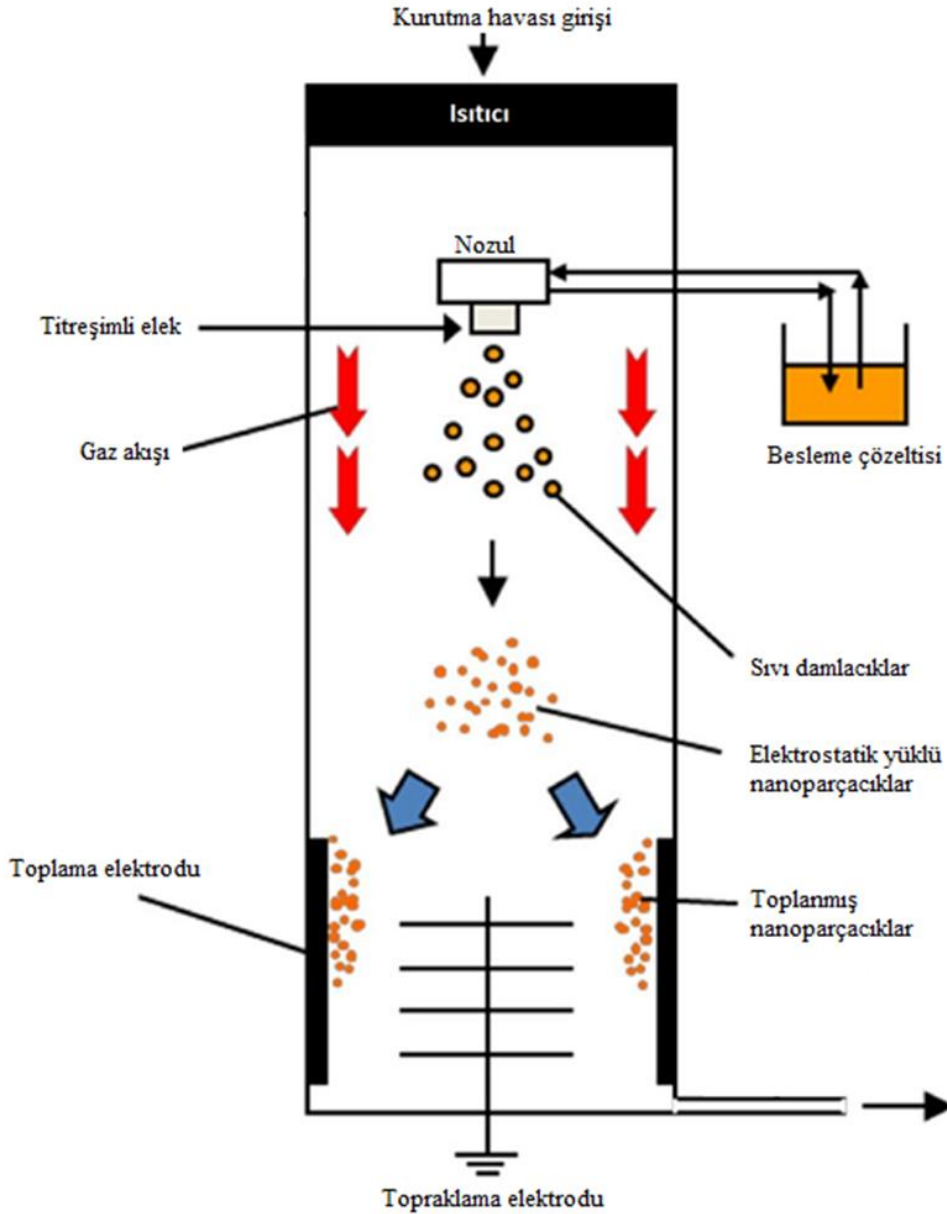
#### Biyopolimer nanoparçacık bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri

Biyopolimer bazlı nanoparçacıklar, biyoaktif bileşiklerin nanoenkapsülasyonu için kullanılabilen mikron altı biyopolimerik parçacıklar olarak tanımlanmaktadır. Hazırlama tekniğine bağlı olarak, nanoküreler veya nanokapsüller gibi çeşitli formlar elde

edilebilmektedir. Nanoküreler, aktif bileşenlerin homojen dağılımı için kullanılan matris sistemleri olarak tanımlanırken, nanokapsüller bir polimerik zar ile çevrelenmiş aktif bileşikler içeren sistemlerdir (Şekil 7).

Bu yöntem ile hem tek çeşit biyopolimer içeren sistemler hem de biyopolimer karışımları kullanılarak nanokapsüller oluşturulabilmektedir. Tek çeşit biyopolimerle hazırlanan nanokapsüller genellikle proteinler ya da karbonhidratlar kullanılarak oluşturulmaktadır. Proteinler ile hazırlama yöntemine çözücü uzaklaştırma (desolvasyon) ve polisakkarit ile hazırlama yöntemine ise çöktürme adı verilmektedir (Jafari, 2017a).

Çözücü uzaklaştırma, proteinler gibi biyopolimerlerin Gibbs serbest enerjisini minimize etmek için yeniden düzenlenme sürecidir. Bu teoriye göre protein molekülü çevresinde bulunan suyun başka bir çözücü ile değiştirilmesi protein yapısında konformasyonel değişime neden olmakta ve çözünürlüğü azalmaktadır. Böylece sırasıyla faz ayrımı ve proteinlerin çökmesi meydana gelmekte, protein molekülleri birbirleriyle etkileşime girmekte ve nanoparçacıklar oluşmaktadır (Sadeghi ve ark., 2014). Yöntemde, sudan farklı polarite ve hidrojen bağı yapma kapasitesine sahip çözücü damla damla protein çözeltisine eklenmektedir. Genellikle kullanılan çözücüler etanol, metanol, aseton, propanol ve bunların karışımlarıdır (Coester ve ark., 2000; Jun ve ark., 2011). Çözücü uzaklaştırma işlemi etkileyen parametrelerden bazıları, ölçek, çözücünün tipi, konsantrasyonu, miktarı ve ekleme hızı, karıştırma hızı, çapraz bağlama, sıcaklık, pH, protein konsantrasyonu, tampon tipi ve iyonik güçtür (Sadeghi ve ark., 2017). Çözücü uzaklaştırma yöntemi ile elde edilen protein nanotaşıyıcılar çeşitli fenolik maddeler, vitaminler ve bitki ekstraktlarının nanoenkapsülasyonunda başarı ile kullanılmıştır (Abbasi ve ark., 2014; Bagheri ve ark., 2013; Gülseren ve ark., 2012; Luna-Valdez ve ark., 2017; Shao ve ark., 2018). Bu amaçla bitkisel ve hayvansal kökenli çeşitli proteinler test edilmiştir.



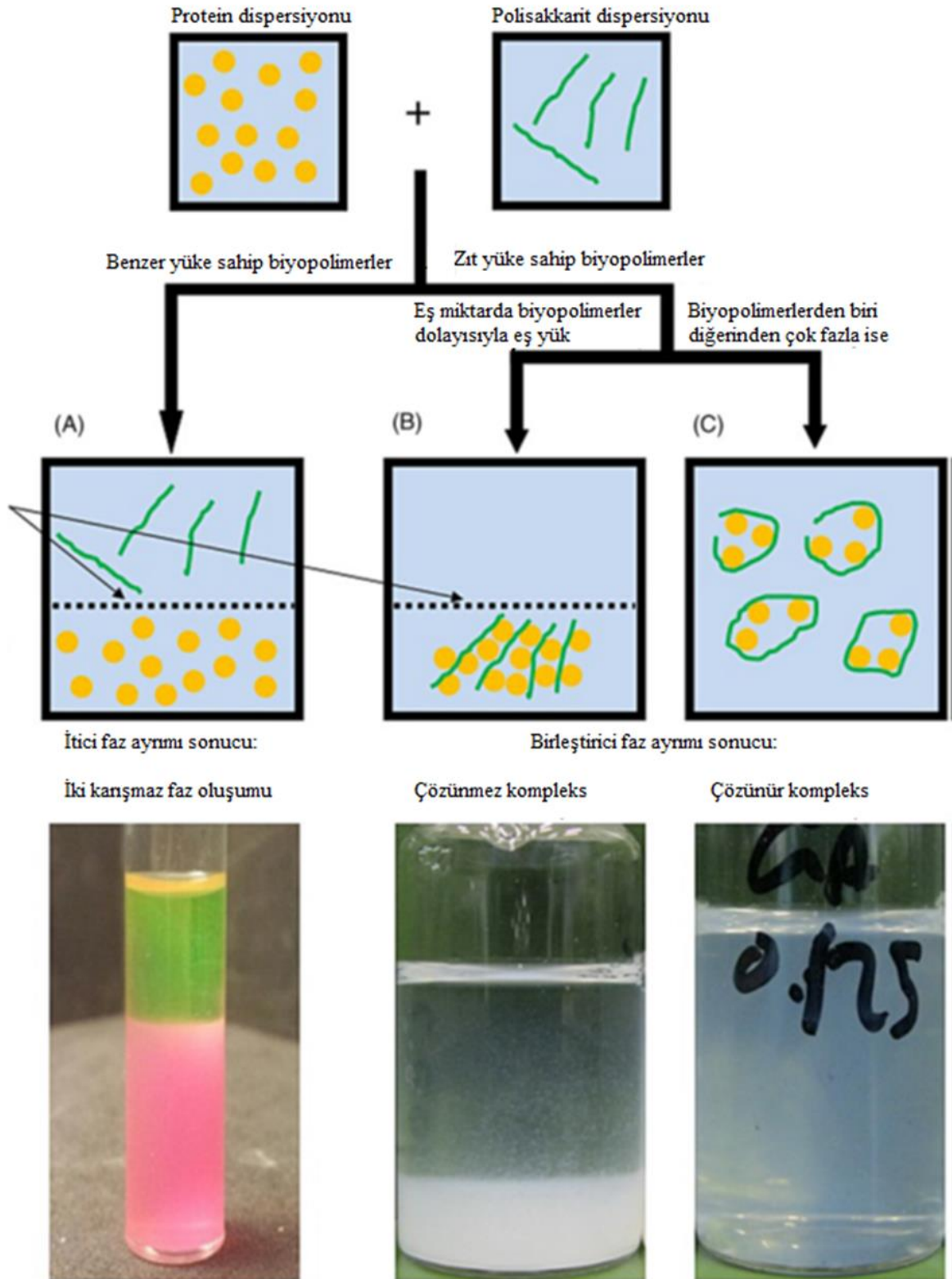
Şekil 6 Nanopüskürtmeli kurutucu (Baba ve Nishida, 2012)

Figure 6 Nanospray dryer (Baba and Nishida, 2012)

Nişasta gibi polisakaritlerden nanoparçacık üretiminde çöktürme yöntemi kullanılmaktadır. Nişastanın çözeltileri düşük viskoziteye sahip olmasına ve küçük parçacık büyüklüğüne rağmen yüksek miktarda bileşeni kapsülleme yeteneğine sahiptir (Kim ve ark., 2015). Nişasta nanoparçacıkları nişasta granülünün enzimler ve asitler etkisi ile hidrolizasyonu ile kolaylıkla üretilebilmektedir. Ayrıca ultrasonikasyon, yüksek basınç homojenizasyon, ışılama ve reaktif ekstrüzyon yöntemleri gibi fiziksel işlemlerle de nişasta nanoparçacıkları üretilebilmektedir (Chang ve ark., 2017; Molina-Garcia ve ark., 2007).

Son yıllarda birçok biyopolimerin molekül ağırlığı, sterik konformasyonu, konsantrasyonu, yük miktarı ve dağılımı, homojenitesi, iyonik gücü, pH'sı, ve çeşitli biyopolimerlerle moleküler etkileşimi gibi içsel ve dışsal moleküler özellikleri keşfedilmiştir. Bu nedenle, bireysel

polimerlere kıyasla birden çok biyopolimerin birlikte kullanılmasının fonksiyonel ve fizikokimyasal özelliklerdeki avantajları ortaya konmuştur (De Kruif ve ark., 2004). Kompleksasyon adı verilen bu etkileşimler, kovalent bağlar, Kolombik etkileşimler, hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimlerden oluşmaktadır. Bu etkileşimlerin kontrol ve modifiye edilebilmesi gıda teknolojilerinin istenen özelliklerde kompleksler meydana getirmesine imkan vermekte ve bu komplekslerin çeşitli gıda bileşenlerinin nanoenkapsülasyonunda kullanılması mümkün olmaktadır. Nitekim farklı biyopolimerler kullanılarak tamamen suda çözünen bileşenlerden tamamen yağda çözünen bileşenlere kadar enkapsülasyon sistemlerinin oluşturulması mümkün olmaktadır (Hosseini ve ark., 2017). Ayrıca bu taşıyıcı sistemlerin oluşturulmasında zararlı kimyasalların kullanılmasına gerek bulunmamaktadır.



Şekil 7 Biyopolimer nanoparçacık bazlı nanokapsül üretimi (Hosseini ve ark., 2017)  
Figure 7 Production of biopolymer nanoparticle based nanocapsules (Hosseini et al., 2017)

Biyopolimerlerin etkileşimi üzerine birçok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörler, içsel özellikler (molekül ağırlığı ve konformasyon, yük yoğunluğu ve dağılımı, esneklik ve hidrofilité), çözücü özellikleri (iyon tipi, iyon gücü, pH, dielektrik sabiti ve çözücü kalitesi) ve işlem şartları (basınç, sıcaklık, karıştırma koşulları ve asitlendirme yöntemi) olarak sınıflandırılabilir (Hosseini ve ark., 2017).

Sulu dispersiyonlarda, biyopolimerler segregatif ve birleştirici faz ayırmalarına uğramaktadırlar. Bu iki olgu, esas olarak, dış ve iç faktörlerden etkilenen polimerlerin yüküne bağlıdır. İki eş yüke sahip biyopolimerin bulunduğu durumlarda eşçözünürlük adı verilen olgu oluşmaktadır. Bu durumda makromoleküller biyopolimer bakımından zengin iki karışmaz faza ayrılırlar (Ilyasoglu ve El, 2014; Luo ve ark., 2015).

Zıt yüke sahip biyopolimerler bir arada kullanıldığında ise kompleks koaservasyon adı verilen olgu oluşmaktadır. Bu durum düşük konsantrasyonlar (<4%) ve iyonik güçte (<400 nM) gerçekleşebilmektedir. Moleküllerin birbirini çekmesi sonucu makromolekül açısından zengin üst faz ve kompleksler açısından zengin alt faz oluşmaktadır (Hosseini ve ark., 2017). Koaservasyon oluşumu için çözelti pH'sının, proteinlerin izoelektrik noktası (pI) ve polisakkaritlerin  $pK_a$  değerleri arasında olması gerekmektedir. Protein-polisakkarit, protein-protein ve polisakkarit-polisakkarit gibi farklı bileşenlerle oluşturabilecek kompleks koaservatlar arasında tat maskeleyen ve kontrollü salınım özellikleri nedeniyle protein-polisakkarit kompleksleri öne çıkmaktadır (Ron ve ark., 2010; Zimet ve Livney, 2009).

### Diğer Nanoenkapsülasyon Teknikleri

Önceki bölümlerde detaylı şekilde incelenen nanoenkapsülasyon teknikleri dışında denenmiş farklı teknikler de bulunmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları nanotüpler, nanojeller ve nanokristallerdir. Bu tekniklerin gıda bileşenlerin nanoenkapsülasyonunda kullanıldığı çalışmalar oldukça kısıtlıdır (Jafari, 2017a).

### Sonuç

Nanoenkapsülasyon teknolojilerinin gıda endüstrisinde kullanımı gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle, birçok nanoenkapsülasyon teknolojisi geliştirilmiş ve antioksidan bileşenler, antimikrobiyal maddeler, fenolik maddeler, pigmentler, peptitler, esansiyel yağ asitleri ve mineraller gibi gıda bileşenlerinin nanoenkapsülasyonunda test edilmiştir. Lipid bazlı nanoenkapsülasyon teknikleri olan nanoemülsiyonlar, nanolipozomlar, katı lipid nanoparçacıkları ve nanoyapılandırılmış lipid taşıyıcılar literatürde gıda bileşenlerinin nanoenkapsülasyonu için en yaygın olarak kullanılan teknolojilerdir. Bu teknolojiler yalnızca laboratuvar ya da pilot ölçekte değil aynı zamanda endüstriyel boyutta da uygulanabilir olması nedeniyle öne çıkmaktadır. Kazeinler, siklodekstrinler ve amiloz gibi doğal nanotaşıyıcılarda umut vadeden teknolojiler olarak dikkati çekmektedir. Özel ekipman gerektiren nanoenkapsülasyon teknolojileri olan elektroegirme ve elektropüskürtme teknolojilerinde halen doğal biyopolimerler kullanımı ile ilgili bazı sorunlar bulunmaktadır. Endüstriyel boyutta bu teknolojilerin kullanımı için bu sorunların aşılması gerekmektedir. Nanopüskürtmeli kurutma ile ilgili laboratuvar ölçeğindeki çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak endüstriyel uygulamalar için ölçek büyütme çalışmaları gerekmektedir. Biyopolimer nanoparçacık üretimi tekniklerinden biri olan kompleksasyon ile istenen özelliklerde nanotaşıyıcı sistemlerin tasarımı mümkün olmaktadır. Ancak nanoboyutta sistemlerin tasarlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

Abbasi A, Emam-Djomeh Z, Mousavi MAE, Davoodi D. 2014. Stability of vitamin D3 encapsulated in nanoparticles of whey protein isolate. *Food Chem*, 143: 379-383.

- Akhavan S, Assadpour E, Katouzian I, Jafari SM. 2018. Lipid nano scale cargos for the protection and delivery of food bioactive ingredients and nutraceuticals. *Trend Food Sci Tech*, 74: 132-146.
- Amjadi S, Ghorbani M, Hamishehkar H, Roufegarinejad L. 2018. Improvement in the stability of betanin by liposomal nanocarriers: Its application in gummy candy as a food model. *Food Chem*, 256: 156-162.
- Anandharamkrishnan C. 2014. *Techniques for nanoencapsulation of food ingredients*: Springer.
- Arpagaus C, John P, Collenberg A, Rützi D. 2017. Nanocapsules formation by nano spray drying. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries*, (pp. 346-401): Academic Press.
- Aziz SGG, Almasi H. 2018. Physical Characteristics, Release Properties, and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Whey Protein Isolate Films Incorporated with Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Extract-Loaded Nanoliposomes. *Food Bioproc Tech*, 11 (8): 1552-1565.
- Baba K, Nishida K. 2012. Calpain inhibitor nanocrystals prepared using Nano Spray Dryer B-90. *Nanoscale Research Letters*, 7 (1): 436.
- Bagheri L, Madadlou A, Yarmand M, Mousavi ME. 2013. Nanoencapsulation of date palm pit extract in whey protein particles generated via desolvation method. *Food Res Int*, 51 (2): 866-871.
- Bock N, Woodruff MA, Hutmacher DW, Dargaville TR. 2011. Electrospraying, a Reproducible Method for Production of Polymeric Microspheres for Biomedical Applications. *Polymers*, 3 (1): 131.
- Brewster ME, Loftsson T. 2007. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv Drug Del Rev*, 59 (7): 645-666.
- Carbinatto FM, Ribeiro TS, Colnago LA, Evangelista RC, Cury BSF. 2016. Preparation and Characterization of Amylose Inclusion Complexes for Drug Delivery Applications. *J Pharm Sci*, 105 (1): 231-241.
- Chang Y, Yan X, Wang Q, Ren L, Tong J, Zhou J. 2017. Influence of ultrasonic treatment on formation of amylose nanoparticles prepared by nanoprecipitation. *Carbohydr Polym*, 157: 1413-1418.
- Choi M-J, Ruktanonchai U, Min S-G, Chun J-Y, Soottitawat A. 2010. Physical characteristics of fish oil encapsulated by  $\beta$ -cyclodextrin using an aggregation method or polycaprolactone using an emulsion-diffusion method. *Food Chem*, 119 (4): 1694-1703.
- Coester CJ, Langer K, Von Briesen H, Kreuter J. 2000. Gelatin nanoparticles by two step desolvation - A new preparation method, surface modifications and cell uptake. *J Microencap*, 17 (2): 187-193.
- Crini G. 2014. Review: A History of Cyclodextrins. *Chem Rev*, 114 (21): 10940-10975.
- Cui HY, Yuan L, Ma CX, Li CZ, Lin L. 2017. Effect of nianoliposome-encapsulated thyme oil on growth of *Salmonella enteritidis* in chicken. *J Food Process Preserv*, 41 (6).
- De Kruif CG, Weinbreck F, de Vries R. 2004. Complex coacervation of proteins and anionic polysaccharides. *Curr Opin Colloid Interface*, 9 (5): 340-349.
- Demirci M, Caglar MY, Cakir B, Gülseren İ. 2017. Encapsulation by nanoliposomes. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries*, (pp. 74-113): Academic Press.
- Ding Y. 2018. Lipid nanoparticles for topical delivery: solid lipid nanoparticles (SLN) & smartLipids.
- Dutta S, Bhattacharjee P. 2017. Nanoliposomal encapsulates of piperine-rich black pepper extract obtained by enzyme-assisted supercritical carbon dioxide extraction. *J Food Eng*, 201: 49-56.
- Ercan SŞ, Soysal Ç. 2011. Ultrasonun gıdalarda ve enzimlerin inaktivasyonunda kullanılması. *Gıda Dergisi*, 36 (4): 225-231.

- Faridi Esfanjani A, Jafari SM. 2016. Biopolymer nano-particles and natural nano-carriers for nano-encapsulation of phenolic compounds. *Colloids Surf B*, 146: 532-543.
- Fathi M, Mozafari MR, Mohebbi M. 2012. Nanoencapsulation of food ingredients using lipid based delivery systems. *Trend Food Sci Tech*, 23 (1): 13-27.
- Gharibzahedi SMT, Jafari SM. 2017. Nanocapsule formation by cyclodextrins. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries*, (pp. 187-261): Academic Press.
- Gharsallaoui A, Roudaut G, Chambin O, Voilley A, Saurel R. 2007. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res Int*, 40 (9): 1107-1121.
- Ghorani B, Alehosseini A, Tucker N. 2017. Nanocapsule formation by electrospinning. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries*, (pp. 264-319): Academic Press.
- Gökmen V, Mogol BA, Lumaga RB, Fogliano V, Kaplun Z, Shimoni E. 2011. Development of functional bread containing nanoencapsulated omega-3 fatty acids. *J Food Eng*, 105 (4): 585-591.
- Gregoradis G. 1993. Liposome preparation and related techniques. *Liposome Tech*, 1: 1-63.
- Gülseren İ, Fang Y, Corredig M. 2012. Zinc incorporation capacity of whey protein nanoparticles prepared with desolvation with ethanol. *Food Chem*, 135 (2): 770-774.
- Haratifar S, Guri A. 2017. Nanocapsule formation by caseins. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries*, (pp. 140-164): Academic Press.
- Hosseini SMH, Ghiasi F, Jahromi M. 2017. Nanocapsule formation by complexation of biopolymers. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries*, (pp. 447-492): Academic Press.
- Huang Z, Li X, Zhang T, Song Y, She Z, Li J, Deng Y. 2014. Progress involving new techniques for liposome preparation. *Asian J Pharm Sci*, 9 (4): 176-182.
- Ilyasoglu H, El SN. 2014. Nanoencapsulation of EPA/DHA with sodium caseinate-gum arabic complex and its usage in the enrichment of fruit juice. *LWT-Food Sci Tech*, 56 (2): 461-468.
- Jafari SM. 2017. An Introduction to Nanoencapsulation Techniques for the Food Bioactive Ingredients. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation of Food Bioactive Ingredients*, (pp. 1-62): Academic Press.
- Jafari SM, Paximada P, Mandala I, Assadpour E, Mehrnia MA. 2017. Encapsulation by nanoemulsions. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries*, (pp. 36-73): Academic Press.
- Jun JY, Nguyen HH, Paik S-Y-R, Chun HS, Kang B-C, Ko S. 2011. Preparation of size-controlled bovine serum albumin (BSA) nanoparticles by a modified desolvation method. *Food Chem*, 127 (4): 1892-1898.
- Keck C, Ruick R, Müller R. 2015. The smartLipids®-3rd Generation of Lipid Nanoparticles after SLN® and NLC®. *Controlled Release Society Annual Meeting 2015*.
- Khatibi SA, Misaghi A, Moosavy MH, Basti AA, Koohi MK, Khosravi P, Haghrosadat F. 2017. Encapsulation of Zataria multiflora Bioss. essential oil into nanoliposomes and in vitro antibacterial activity against Escherichia coli O157:H7. *J Food Process Preserv*, 41 (3).
- Kim H-Y, Park SS, Lim S-T. 2015. Preparation, characterization and utilization of starch nanoparticles. *Colloids Surf B*, 126: 607-620.
- Komaiko JS, McClements DJ. 2016. Formation of food-grade nanoemulsions using low-energy preparation methods: A review of available methods. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 15 (2): 331-352.
- Liquan Y, Bifang Z, Juzhen Y, Jiabao L, Yingliang L, Li-Ming Z. 2013. Preparation, characterization, and properties of amylose-ibuprofen inclusion complexes. *Starch*, 65 (7-8): 593-602.
- Liu WL, Tian MM, Kong YY, Lu JM, Li N, Han JZ. 2017. Multilayered vitamin C nanoliposomes by self-assembly of alginate and chitosan: Long-term stability and feasibility application in mandarin juice. *LWT-Food Sci Tech*, 75: 608-615.
- Luna-Valdez JG, Balandrán-Quintana RR, Azamar-Barrios JA, Ramos Clamont-Montfort G, Mendoza-Wilson AM, Mercado-Ruiz JN, Madera-Santana TJ, Rascon-Chu A, Chaquilla-Quilca G. 2017. Structural and physicochemical characterization of nanoparticles synthesized from an aqueous extract of wheat bran by a cold-set gelation/desolvation approach. *Food Hydrocol*, 62: 165-173.
- Luo Y, Pan K, Zhong Q. 2015. Casein/pectin nanocomplexes as potential oral delivery vehicles. *Int J Pharm*, 486 (1): 59-68.
- Madene A, Jacquot M, Scher J, Desobry S. 2006. Flavour encapsulation and controlled release - a review. *Int. J. Food Sci. Technol.*, 41 (1): 1-21.
- Marin D, Aleman A, Montero P, Gomez-Guillen MC. 2018. Encapsulation of food waste compounds in soy phosphatidylcholine liposomes: Effect of freeze-drying, storage stability and functional aptitude. *J Food Eng*, 223: 132-143.
- McClements DJ, Rao J. 2011. Food-grade nanoemulsions: formulation, fabrication, properties, performance, biological fate, and potential toxicity. *Crit Rev Food Sci*, 51 (4): 285-330.
- Molina-Garcia A, Horridge E, Sanz P, Martino M. 2007. Nanostructure of starch high-pressure treated granules discovered by low temperature scanning electron microscopy. *Mod Res Educ Topic Microscopy*: 719-725.
- Mozafari M. 2010. Nanoliposomes: preparation and analysis. *Liposomes: Methods and Protocols, Volume 1: Pharmaceutical Nanocarriers*: 29-50.
- Müller R, Ruick R, Keck C. 2014. SmartLipids®—the new Generation of Lipid Nanoparticles after SLN and NLC, T3134. In *AAPS Annual Meeting, San Diego, November*, (pp. 2-6).
- Pan K, Luo Y, Gan Y, Baek SJ, Zhong Q. 2014. pH-driven encapsulation of curcumin in self-assembled casein nanoparticles for enhanced dispersibility and bioactivity. *Soft Matter*, 10 (35): 6820-6830.
- Pinho E, Grootveld M, Soares G, Henriques M. 2014. Cyclodextrins as encapsulation agents for plant bioactive compounds. *Carbohydr Polym*, 101: 121-135.
- Ramezanzade L, Hosseini SF, Nikkhal M. 2017. Biopolymer-coated nanoliposomes as carriers of rainbow trout skin-derived antioxidant peptides. *Food Chem*, 234: 220-229.
- Raphaelides SN, Dimitreli G, Exarhopoulos S, Iliá E, Koutsomihali P. 2015. A process designed for the continuous production of starch inclusion complexes on an industrial scale. *Food Bioprod Process*, 96: 245-255.
- Re MI. 1998. Microencapsulation by spray drying. *Dry Tech*, 16 (6): 1195-1236.
- Ron N, Zimet P, Bargaram J, Livney YD. 2010. Beta-lactoglobulin-polysaccharide complexes as nanovehicles for hydrophobic nutraceuticals in non-fat foods and clear beverages. *Int Dairy J*, 20 (10): 686-693.
- Ryno LM, Levine Y, Iovine PM. 2014. Synthesis, characterization, and comparative analysis of amylose-guest complexes prepared by microwave irradiation. *Carbohydr Res*, 383: 82-88.
- Sadeghi R, Mehryar L, Karimi M, Kokini J. 2017. Nanocapsule formation by individual biopolymer nanoparticles. In SM Jafari (Ed.), *Nanoencapsulation Technologies for the Food and Nutraceutical Industries*, (pp. 404-446): Academic Press.

- Sadeghi R, Moosavi-Movahedi A, Emam-Jomeh Z, Kalbasi A, Razavi S, Karimi M, Kokini J. 2014. The effect of different desolvating agents on BSA nanoparticle properties and encapsulation of curcumin. *J Nanoparticle Res*, 16 (9): 2565.
- Salvia-Trujillo L, Soliva-Fortuny R, Rojas-Graü MA, McClements DJ, Martín-Belloso O. 2017. Edible Nanoemulsions as Carriers of Active Ingredients: A Review. *Annu Rev Food Sci Tech*, 8 (1): 439-466.
- Saupe A, Rades T. 2006. Solid lipid nanoparticles. In MR Mozafari (Ed.), *Nanocarrier technologies: Frontiers of nanotherapy*, (pp. 41-50). Dordrecht: Springer.
- Schiffman JD, Schauer CL. 2008. A Review: Electrospinning of Biopolymer Nanofibers and their Applications. *Polymer Rev*, 48 (2): 317-352.
- Shahidi F, Han XQ. 1993. Encapsulation of Food Ingredients. *Crit Rev Food Sci*, 33 (6): 501-547.
- Shao S, Shen X, Guo M. 2018. Zinc-loaded whey protein nanoparticles prepared by enzymatic cross-linking and desolvation. *Int J Food Sci Tech*, 0 (0).
- Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. 2004. Formation and stability of nano-emulsions. *Adv Colloid Interface Sci*, 108-109: 303-318.
- Tapia-Hernández JA, Torres-Chávez PI, Ramírez-Wong B, Rascón-Chu A, Plascencia-Jatomea M, Barreras-Urbina CG, Rangel-Vázquez NA, Rodríguez-Félix F. 2015. Micro- and Nanoparticles by Electrospray: Advances and Applications in Foods. *J Agric Food Chem*, 63 (19): 4699-4707.
- Tavares GM, Croguennec T, Carvalho AF, Bouhallab S. 2014. Milk proteins as encapsulation devices and delivery vehicles: Applications and trends. *Trend Food Sci Tech*, 37 (1): 5-20.
- Taylor TM, Weiss J, Davidson PM, Bruce BD. 2005. Liposomal nanocapsules in food science and agriculture. *Crit Rev Food Sci*, 45 (7-8): 587-605.
- Walker R, Decker EA, McClements DJ. 2015. Development of food-grade nanoemulsions and emulsions for delivery of omega-3 fatty acids: opportunities and obstacles in the food industry. *Food Func*, 6 (1): 41-54.
- Zimet P, Livney YD. 2009. Beta-lactoglobulin and its nanocomplexes with pectin as vehicles for  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. *Food Hydrocol*, 23 (4): 1120-1126.
- Zimet P, Rosenberg D, Livney YD. 2011. Re-assembled casein micelles and casein nanoparticles as nano-vehicles for  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. *Food Hydrocol*, 25 (5): 1270-1276.