

Biyoteknolojik materyallerin kurutulması: Püskürtmeli-dondurarak kurutma işlemi

Drying of biotechnological materials: Spray-freeze drying

Hilal İŞLEROĞLU^{1*}, İzzet TÜRKER², Banu KOÇ³, Mehmet TOKATLI⁴

^{1,2,4}Gıda Mühendisliği Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, Türkiye.
hilal.isleroglu@gop.edu.tr, izzet.turker2615@gop.edu.tr, mehmet.tokatli@gop.edu.tr

³Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, Güzel Sanatlar Fakültesi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye.
banukoc@gantep.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 07.09.2017, Kabul Tarihi/Accepted: 21.11.2017

* Yazışılan yazar/Corresponding author

doi: 10.5505/pajes.2017.40374

Derleme Makalesi/Review Article

Öz

Üretildiklerinde genellikle sıvı formda olan biyoteknolojik materyallerin kurutulması, hem stabilite ve nakliye masraflarını uzun süre korumaları hem de depolama ve nakliye masraflarını düşürmesi açısından oldukça avantajlıdır. Ancak bu ürünlerin kurutulması sırasında hücre canlılığının, biyolojik aktivitenin veya besleyici değerinin kaybolması gibi arzu edilmeyen bir takım değişiklikler meydana gelebilmektedir. Kendine has avantaj ve dezavantajları olan püskürtmeli kurutma ve dondurarak kurutma işlemleri biyoteknolojik materyallerin kurutulması için en sık kullanılan yöntemlerdir. Püskürtmeli kurutma işleminde yüksek giriş sıcaklıkları nedeniyle ısıya duyarlı olan materyaller parçalanabilir. Dondurarak kurutma işlemi ise düşük sıcaklık ve basınçta uzun sürede gerçekleşmesi sebebiyle oldukça yüksek işletme maliyetine sahiptir. Püskürtmeli-dondurarak kurutma işlemi (PDK), konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma işlemlerinin dezavantajlarını ortadan kaldırarak her iki yöntemi kombine eden oldukça yeni bir kurutma yöntemidir. PDK işleminde sıvı besleme ilk aşamada püskürtülerek küçük damlacıklar haline getirilir. Bu damlacıklar kriyojenik bir ortam ile temas ettirilerek dondurulur ve düşük sıcaklık ve basınç altında süblimasyon ile kurutulur. Püskürtme işlemi ile materyalin boyutunun küçültülmesi donma ve kurutma süresini kısaltarak işletme maliyetini düşürür. Ayrıca, PDK işlemi konvansiyonel dondurarak ve püskürtmeli kurutma işlemlerine göre daha küçük partikül boyutlu, yüksek spesifik yüzey alanına sahip, poroz yapıda partiküller ile sonuçlanır. Bu çalışmada yeni bir kurutma metodu olan PDK işleminin prensibi, avantajları, uygulama alanları üzerinde durulacak, literatürde yapılmış çalışmalar derlenecektir.

Anahtar kelimeler: Püskürtmeli-dondurarak kurutma, Biyoteknolojik materyal, Partikül boyutu, Spesifik yüzey alanı, Ultrasonik nozul

Abstract

Production of dried powder forms of biotechnological materials which are generally in liquid form when they are produced is advantageous in terms of both protecting their stability for a long time and reducing storage and transportation costs. However, during drying of these materials, some undesired changes might occur such as loss of cell viability, biological activity and nutritional value. Spray drying and freeze drying with their unique advantages and disadvantages are the most commonly used methods for drying of biotechnological materials. In spray drying, degradation of heat-labile materials can take place because of the high inlet temperatures. Freeze drying has high operation costs because of being carried out at low temperature and low pressure for a long time. Spray-freeze drying (SFD) is a novel drying method which combines conventional freeze and spray drying by eliminating the disadvantages of both methods. In SFD process, the liquid feed solution is first sprayed into small droplets. These droplets are frozen by contacting with a cryogenic medium and dried by sublimation at low temperature and pressure. Reduction of the particle size by spraying process reduces the operation costs by shortening the freezing and drying time. Moreover, the SFD process results in smaller particle size, higher specific surface area and porous structured particles than conventional freeze drying and spray drying. In this study, principles, advantages and application areas of SFD process, which is a novel drying method, will be emphasized and the studies in the literature will be reviewed.

Keywords: Spray-freeze drying, Biotechnological material, Particle size, Specific surface area, Ultrasonic nozzle

1 Giriş

Biyoteknoloji, farklı endüstri alanlarında kullanılmak üzere çeşitli ürünlerin mikroorganizmalar, virüsler, hayvansal ve bitkisel hücreler vasıtası ile üretilmesini veya dokularda bulunan ekstraselüler ürünlerin elde edilmesini hedeflemektedir. Bu doğrultuda üretilen biyoteknolojik ürünler kompleks kimyasal yapıya sahip antibiyotikler, vitaminler ve enzimler gibi yüksek moleküler ağırlıklı polimerler veya organik asitler gibi organik bileşenler olabilmektedir. Ayrıca, ürün direkt olarak bakteri veya maya gibi hücrenin kendisi de olabilir [1]. Çoğu biyoteknolojik materyal elde edildiğinde, depolama ve nakliye işlemlerini zorlaştıran ve maliyeti artıran soğutma işlemi gerektiren sıvı veya kültür formundadır. Sıvı halde depolama ve soğutma

işlemlerinin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için biyoteknolojik materyaller kurutulabilir. Kuru toz formdaki biyoteknolojik materyaller sıvı veya dondurulmuş hallerine göre sterilite ve stabilite bakımından daha üstün olmakla birlikte nakliye ve depolama maliyeti açısından da daha ekonomiktir [2]. Ancak, bu materyaller ısıya oldukça duyarlıdır ve her ürüne özgü olmakla birlikte belirli bir sıcaklık değerinde zarar görür veya denatüre olurlar. Bazıları ise kurutma işlemi sırasında mekanik stres, yüzey gerilimi veya hücre duvarının parçalanması gibi sebepler nedeniyle inaktive olur [1]. Kurutma işlemi sonrasında hem hücre canlılığı ve materyalin aktivitesi gibi son ürün özelliklerini en üst düzeyde tutmak, hem de üretilen toz ürünün rehidrasyon özelliklerini iyileştirmek için uygun kurutma işleminin seçimi ve işlem parametrelerinin optimize edilmesi oldukça önemlidir [3],[4]. Biyoteknolojik materyallerin kurutulmasında farklı yöntemler

(tepsili, akışkan yatak veya vakum kurutucular gibi) kullanılmakla birlikte özellikle elde edilen son ürünün çözünabilirlik, ıslanabilirlik, higroskopik gibi fiziksel özellikleri bakımından diğer kurutma yöntemlerine göre daha üstün özellikte ürünler ile sonuçlanan püskürtmeli kurutma ve dondurarak kurutma en sık kullanılan işlemlerdir [5]. Püskürtmeli kurutma işleminde çözelti, karışım, emülsiyon veya jel, iyi dağıtılmış damlacıkların elde edilmesi için genellikle kurutma bölgesinin üzerinde bulunan bir atomizere pompalanır. Atomizasyon işlemi ile iyi bir şekilde ayrılmış damlacıklar konik yapıdaki kurutma kabini içinde sıcak hava ile karşılaşır. Damlacıklar sıcak hava ile temas ettiğinde üründeki nem havaya geçer ve kurutulmuş ürün kurutma kabini içinde çıkışındaki siklon ayırıcı aracılığıyla toplanır [6]. Konvansiyonel püskürtmeli kurutma işleminde kuruma oldukça kısa sürede gerçekleşir ancak kurutma işleminde kullanılan yüksek giriş sıcaklıkları ısı duyarlılığı yüksek olan biyoteknolojik materyallerde istenmeyen sonuçlara (canlılık, aktivite kaybı, denatürasyon vb.) sebep olabilir [7]. Dondurarak kurutma, materyalin dondurulması ve donmuş üründeki buzun düşük basınç altında süblimasyonla uzaklaştırılması prensibine dayanan bir işlemdir [8]. Dondurarak kurutma işlemi düşük sıcaklıklarda gerçekleştiği için ısı duyarlılığı yüksek olan biyoteknolojik materyaller için kullanımı en yaygın kurutma metodu olarak kabul edilmektedir [9]-[11]. Ancak konvansiyonel dondurarak kurutma işleminin, dondurma ve düşük basınç altında kurutma aşamalarını içermesinin yanı sıra kurutma işleminin uzun zaman alması nedeniyle diğer kurutma tekniklerine göre işletme maliyeti çok daha yüksektir. Bu nedenle daha çok ürün değeri yüksek olan eczacılık ve biyoteknoloji endüstrisinde kullanılmaktadır [12],[13]. Heldman ve Hohner [14] dondurarak kurutma işlemi sırasında eşzamanlı ısı ve kütle transferini modellemişler ve partikül boyutunun düşürülerek yüzey kütle transfer katsayısının artırılmasının kuruma hızını artırdığını, hem dondurma hem de dondurarak kurutma zamanının örnek kalınlığının karesi ile orantılı olarak değiştiğini bildirmişlerdir. Materyal boyutlarının küçültülerek dondurarak kurutma işlem süresinin kısaltılması ve böylece konvansiyonel dondurarak kurutma işleminin işletme maliyetinin düşürülmesi, yeni bir kurutma tekniği olan püskürtmeli-dondurarak kurutma işleminin temelini oluşturmuştur.

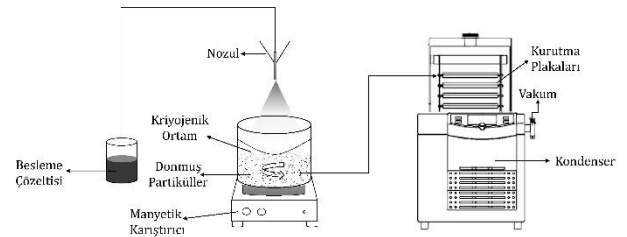
2 Püskürtmeli-Dondurarak Kurutma

Püskürtmeli-dondurarak kurutma işlemi (PDK), konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma işlemlerinin özelliklerini kombine eden, küresel ve gözenekli formda mikro veya nano boyutta partiküllerin oluşumu ile sonuçlanan oldukça yeni bir kurutma yöntemidir [15]. PDK işlemi temel olarak üç aşamada gerçekleşir (Şekil 1). Kurutulacak materyal ile hazırlanan çözelti bir nozul ile mikro veya nano boyutta damlacıklar haline getirilir. Elde edilen bu damlacıklar soğutucu bir akışkan (kriyojenik ortam) vasıtasıyla dondurulur. Daha sonra püskürtülerek dondurulan damlacıklar düşük basınç altında kurutulur ve toz formda ürün elde edilir [16].

Çözeltinin püskürtülmesi sonucu elde edilen küçük çaptaki damlacıklar, donma aşamasında daha homojen ve fazla yüzey alanı sağlayarak hem donma hem de sonrasında kuruma hızını artırır. Küçük boyutta mikro-kürelerin oluşturulması, yüzey kütle transfer katsayısında artış sağlayarak toplam kuruma zamanının konvansiyonel dondurarak kurutma işlemine göre düşmesini sağlar. Püskürtme işlemi ile elde edilen küçük boyutlu kürelerin kurutulması sonucunda düzgün yapıda ve

serbest halde akabilen tozlar elde edilebilmektedir [15],[17],[18]. Ayrıca PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin düzgün küresel ve gözenekli yapıları toz ürünün rehidrasyon kapasitesini artırmaktadır [18],[19].

PDK işlemi, genellikle eczacılık endüstrisinde kullanılan, ancak son yıllarda gıda endüstrisinde de kullanım alanı bulan bir kurutma işlemidir [19]. Çözünabilir toz ilaçlar, solunum yoluyla alınan ilaçlar ve insülin gibi eczacılık endüstrisinde kullanılan ürünlerin yanı sıra, çözünabilir kahve, peynir altı suyu proteinleri, yumurta albümini, vitaminler, bovin serum albümin, tripsinojen, lizozim ve mikroorganizmalar gibi gıda endüstrisinde kullanılan bazı biyoteknolojik ürünler de PDK işlemi ile başarıyla kurutulmuşlardır [20]- [26].



Şekil 1: PDK işleminin şematik gösterimi.

PDK işleminde püskürtme, dondurma ve kurutma aşamaları farklı şekillerde gerçekleştirilebilir. Kurutulacak ürünün yapısına göre bu yöntemlerin seçimi büyük önem taşımaktadır [19].

2.1 Püskürtme yöntemleri

PDK işleminde ilk aşama sıvının püskürtülmesi ile çok sayıda damlacığın oluşturulmasıdır [16]. Donma ve dondurarak kurutma aşamaları damlacığın boyutunu belirgin bir şekilde değiştirmedikleri için püskürtme işlemi sırasında elde edilen damlacık boyut dağılımı son ürünün partikül boyut dağılımını belirler. PDK işleminde hidrolik ve pnömatik nozulların yanı sıra son yıllarda dört akışkanlı nozullar ve ultrasonik nozullar özellikle eczacılık ürünlerinin kurutulmasında kullanılmıştır [19].

Hidrolik nozullar (tek akışkanlı) genellikle düşük viskoziteli akışkanlar için kullanılmaktadır. Bu tip nozullarda basınç arttıkça damlacık çapı azalmasına rağmen, nozul içerisinde girdap (eddy) oluşumu sebebiyle akışkan dinamiği tam gelişmemiş olduğundan elde edilen damlacık boyutu tekdüze değildir. Damlacıkların hızı atmosferik sürtünme ve çarpışma sebebiyle azalır ve ortalama partikül boyutu koalesans sebebiyle artar [16]. Ayrıca dondurma amacıyla kullanılan kriyojenik ortamın çok düşük sıcaklığından dolayı besleme çözeltisinin nozul içerisinde donabilmesi hidrolik nozulların kullanımını sınırlandırmaktadır [19]. Pnömatik (iki akışkanlı) nozullar viskoz veya Newton tipi olmayan akışkanların püskürtülmesinde hidrolik nozullara göre daha sık tercih edilirler. Besleme çözeltisi kargaşalı gaz (genellikle hava) akımı ile nozul içinde (orifis öncesinde) veya dışında çarpıştırılarak püskürtme işlemi gerçekleştirilir. Pnömatik nozullar hidrolik nozullara göre daha küçük boyutta damlacık oluşmasını sağlar ancak bu tip nozullarda sisteme sıcak gaz girişi de gerçekleştiğinden donma hızı olumsuz etkilenebilmektedir [19]. Tek akışkanlı ve iki akışkanlı nozulların dezavantajlarını giderebilmek için dört akışkanlı nozullar bazı PDK işlemlerinde kullanılmıştır. Dört akışkanlı nozullarda iki farklı sıvı besleme, farklı hava akımları ile püskürtülür ve damlacıklar nozulun uç kısmında çarpışırlar. Yapılan çalışmalar bu şekilde

püskürtülerek kurutulan ürünlerin, yüksek spesifik yüzey alanına sahip gözenekli yapıda olduklarını göstermiştir. Bu sayede özellikle suda çözünürlüğü düşük eczacılık ürünlerinde çözünebilir özellikte yeni formülasyonların geliştirilmesinde dört akışkanlı nozulların kullanılabilmesi belirtilmiştir [27]. Ultrasonik nozullar, insan kulağının duyma eşiği üzerinde yüksek frekansta ses dalgaları üretirler. Disk şeklindeki seramik piezoelektrik malzemeden üretilmiş transformatörler bir güç kaynağından aldıkları yüksek frekanslı sinyal şeklindeki elektriği, sıvı içerisinde kapiler dalgalar yaratan aynı frekansta titreşim hareketine dönüştürürler. İki adet titanyum silindir ise bu hareketi büyütür ve atomizasyon yüzeyindeki titreşim genliğini artırır. Böylece sıvı, yüksek frekanslı ses titreşimleri kullanılarak ince bir sis şeklinde püskürtülür [16]. Ultrasonik püskürtme teknolojisini bulan ve 1970'lerde patentini alan Harvey Berger'in kurucusu olduğu Sono-Tek Inc. (ABD-Milton, NY) tarafından üretilen ultrasonik nozullar günümüzde farklı endüstri alanlarında kullanılmaktadır. Nozul gövdeleri iyi akustik özellikleri, yüksek gerilme mukavemetleri ve korozyona karşı dirençli olması nedeniyle titanyumdan üretilmiştir. Ultrasonik nozullar farklı frekanslarda çalışabilmektedirler. Kullanılan dalga boyu çalışma frekansını belirlediği için nozul boyutları çalışma frekansına bağlı olarak değişir. Genellikle yüksek frekansta çalışan nozullar daha küçük boyutlardadır ve daha küçük boyutta damlacık oluştururlar. Ayrıca düşük frekansta çalışan nozullara göre maksimum akış debileri daha düşüktür. Ultrasonik nozullar ile püskürtme işlemi basınca dayanmadığı için birim zamanda püskürtülecek olan sıvı miktarı tamamen nozula bağlanan pompalama sistemi tarafından kontrol edilir. Ultrasonik püskürtme işlemi için güç seviyesi ise genellikle 15 Watt'ın altındadır [28]. Farklı yoğunluklarda aerosol partikülleri oluşturmak için yapılan çalışmada 40 kHz'lik ultrasonik nozul kullanarak geniş gözenekli ve suda çözünebilirliği yüksek partiküller elde edilmiştir [24]. Farklı bir çalışmada PDK işleminde ultrasonik nozul kullanarak elde edilen lipid bazlı mikro-kürelerin gerek yüzeyinde, gerekse iç kısımlarında oldukça homojen bir yapı bulunduğu belirlenmiştir [29]. Ultrasonik nozul kullanılarak darbepoetin alfa'nın PDK işlemi ile kurutulduğu iki ayrı çalışmada, farklı kriyojenik ortamlar kullanılmasına karşın, küçük boyutlu tekdüze mikro-partiküller elde edilmiştir [30],[31]. Ancak tripsinojen enziminin ultrasonik nozul kullanılarak PDK işlemi ile kurutulduğu çalışmada, yüksek besleme debisi sebebiyle geniş bir aralıkta değişen (20-90 µm) partikül boyutu dağılımı gözlemlenmiştir [20].

Kullanılan nozul çeşidinin partikül boyutu üzerindeki etkisi oldukça önemlidir. Tek akışkanlı nozullar ile elde edilen partikül boyutlarının iki akışkanlı, dört akışkanlı ve ultrasonik nozullara kıyasla daha büyük olduğu belirlenmiştir. Ultrasonik nozul kullanıldığında ise partikül boyutlarının önemli oranda küçüldüğü ve partikül boyut dağılımının daha dar bir aralıkta değiştiği bildirilmiştir [24],[27].

2.2 Dondurma yöntemleri

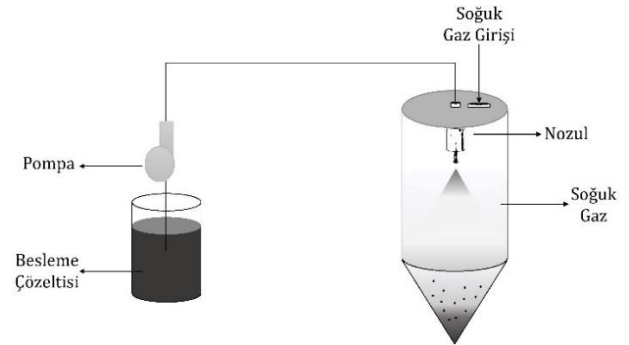
PDK işleminde ikinci aşama püskürtülerek küçük damlacıklar haline getirilen besleme çözeltisinin dondurulmasıdır. Dondurma işlemi için genellikle sıvı azot, argon, hidrofloroeter veya pentan gibi bir kriyojenik sıvı kullanılır. Alternatif olarak yüksek basınç altında sıvı karbondioksit, propan veya etan da kullanılabilir [19]. Hem kriyojenik sıvının çok düşük sıcaklığı hem de püskürtme aşamasında oluşturulan küçük damlacıkların artan yüzey alanı sayesinde donma işlemi çok hızlı gerçekleşir. Oldukça küçük boyutları ve yüksek spesifik yüzey alanları sayesinde damlacık ve çevre arasındaki ısı

denge hızlıca kurulur. Bu küçük damlacıklarda yeteri kadar soğuk bir ortamda nükleasyon ve donma işlemi bir milisaniyeden daha kısa sürede tamamlanabilir [32]. Hızlı donma buz çekirdeklerinin oluşumunu ve suyun kristalizasyonunu minimize ederek daha homojen ve oldukça küçük kristallerin oluşmasını sağlar. Bu sayede özellikle lipozomal yapının parçalanması engellenerek protein ve peptitlerin denatürasyonu önenebilir [17],[33].

PDK işleminde dondurma aşaması, besleme soğuk gaz içine, kriyojenik sıvı üzerinde bulunan buhar üzerine veya kriyojenik sıvı içine püskürtülerek üç farklı şekilde gerçekleştirilebilmektedir [16].

2.2.1 Gaz içine püskürterek dondurma

Gaz içine püskürterek dondurma işleminde besleme çözeltisi nemi alınmış soğuk bir gaz içerisine püskürtülür (Şekil 2). Püskürtme ve dondurma işleminde donma ve nükleasyon hızı, partiküllerin morfolojik yapısını etkileyen en önemli faktörlerdir [16]. Damlacık yüzeyindeki konvektif ısı transfer katsayısı ve buna bağlı olarak nükleasyon ve donma zamanı ise damlacığın kayma hızına bağlıdır [19]. Ayrıca gaz sıcaklığı ve oluşturulan damlacık sıcaklığı da donma hızını etkilemektedir. Su damlacıkları için homojen nükleasyon hızının belirlendiği bir çalışmada, saniyede birim hacim sıvı içinde oluşan çekirdek sayısının sıcaklık düşüşü ile birlikte hızla arttığı gözlemlenmiş ve sıcaklığın 1°C düşürülmesinin nükleasyon hızını yaklaşık 40 kat arttırdığı belirlenmiştir [34]. Soğuk gaz içine püskürtme işleminde damlacıklar tamamen donmadan önce silindirik ve/veya konik haznenin duvarlarına yapışıp burada bir buz tabakası oluşturabilirler. Bu sorunun giderilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, soğutucu bir gaz ya da kriyojenik bir sıvı dondurma haznesinin duvarları boyunca geçirilerek merkeze doğru bir soğutucu akışkan hareketi sağlanmış ve böylece damlacıkların hazne duvarlarına yapışması engellenmiştir [35].

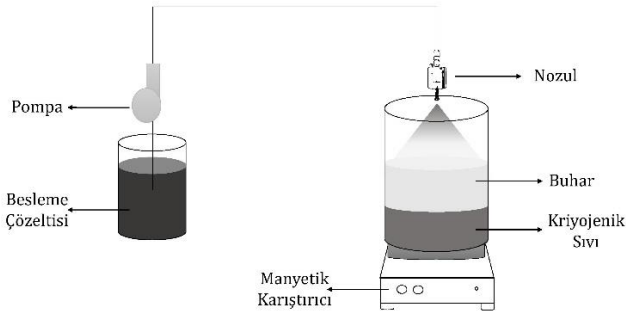


Şekil 2: Gaz içine püskürterek dondurma işlemi.

2.2.2 Kriyojenik sıvı üzerinde bulunan buhar üzerine püskürterek dondurma

Kriyojenik sıvı üzerinde bulunan buhar üzerine püskürterek dondurma işleminde, besleme çözeltisi kaynamakta olan kriyojenik sıvıya belirli bir mesafede bulunan nozul vasıtasıyla püskürtülür (Şekil 3).

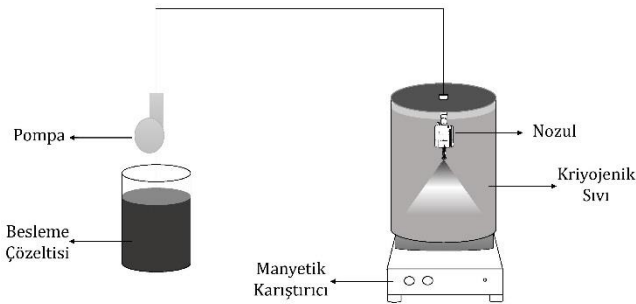
Damlacıklar buhar içerisinden geçerken donmaya başlar ve kriyojenik sıvı ile temas ettiklerinde tamamen donarlar. Bu işlem proteinler ve bazı aktif eczacılık ürünleri kullanılarak uygulanmıştır [36]-[39]. Su-buz ara yüzeyinde oluşan protein adsorpsiyona bağlı olarak biyolojik ürünlerde oluşan instabilite sorunları, bu yöntemin en önemli dezavantajı olarak kabul edilmektedir [40].



Şekil 3: Kriyojenik sıvı üzerinde bulunan buhar üzerine püskürterek dondurma.

2.2.3 Kriyojenik sıvı içine püskürterek dondurma

Kriyojenik sıvı içine püskürterek dondurma işleminde nozul direkt olarak kriyojenik sıvının içerisine yerleştirilmiştir (Şekil 4). Bu yöntemde damlacıklar oluşur oluşmaz donmaya başlarlar. Kap içerisinde partiküllerin yığılmasını engellemek için kriyojenik sıvı bir karıştırıcı vasıtasıyla karıştırılabilir. Gaz ile kıyaslandığında daha yüksek viskoziteye ve yoğunluğa sahip olan kriyojenik sıvı sayesinde daha küçük damlacık boyutu elde edilebilmektedir [41]. Böylece hem kriyojenik sıvının çok düşük sıcaklığı hem de damlacıkların yüksek spesifik yüzey alanları ile birlikte yüksek ısı transfer katsayıları sayesinde donma çok hızlı gerçekleşir. Bu yüksek hızda gerçekleşen donma işlemi sayesinde, besleme çözeltisindeki çözünür maddenin faz ayrımı engellenir ve protein denatürasyonunu azaltan amorf yapıların hızlı bir şekilde oluşumu sağlanır [16]. Kriyojenik sıvı içine püskürterek dondurma işleminde kriyojenik sıvının çok düşük sıcaklığı nedeniyle besleme çözeltisinin nozul içerisinde donmasını engellemek için nozul ısıtılabilir. Fakat bu durumda, sıcak besleme sebebiyle kriyojenik sıvıda kaynama hızı artarak buharlaşma kaybı görülebilir. Kaynama hızının artması ile birlikte oluşan buhar bazı damlacıkların etrafında yalıtım etkisi yaratarak düşük soğuma ve donma hızlarına neden olabilir (Leidenfrost etkisi). Yapılan bir çalışmada bu etki sıvı azot kullanıldığında belirlenmesine rağmen iso-pentan kullanılması durumunda gözlenmemiştir. Bu durum daha yüksek kaynama noktasına (27 °C) sahip iso-pentanın sıvı azota göre (-196 °C) daha az buharlaşma eğiliminde olması ile açıklanmıştır [22].



Şekil 4: Kriyojenik sıvı içine püskürterek dondurma.

2.3 Kurutma Yöntemleri

PDK işleminde, püskürtme sonrasında elde edilen donmuş partiküller konvansiyonel dondurarak kurutma, atmosferik dondurarak kurutma veya akışkan yatak dondurarak kurutma yöntemleri ile kurutulabilmektedir.

Püskürtme ve dondurma işlemi tamamlandığında, kriyojenik sıvı uzaklaştırıldıktan sonra donmuş partiküller liyofilizatörün

önceden soğutulmuş (<-40 °C) plakaları üzerine yerleştirilir. Düşük basınç ve sıcaklıkta önce birinci kurutma aşaması gerçekleştirilir. Serbest su süblimasyon yolu ile uzaklaştırıldıktan sonra ikinci kurutma aşaması uygulanır. Bu aşamada ise bağlı su uzaklaştırılarak konvansiyonel dondurarak kurutma işlemi tamamlanır [3],[16]. Konvansiyonel dondurarak kurutma işlemi vakum altında gerçekleşir ve kurutma işleminin maliyetini artıran en önemli etkenlerden biri budur. Kurutma işleminin maliyetinin düşürülmesi için dondurarak kurutma aşamasını atmosferik koşullarda gerçekleştirmek, suyun kısmi basıncı düşük kaldığı sürece termodinamik açıdan mümkündür. Atmosferik dondurarak kurutma işlemi, donmuş materyalden suyun atmosferik basınçta, ısı transfer ortamı olarak kullanılan kuru soğuk bir gazın (hava, helyum veya azot gibi) materyal üzerinden geçirilmesi ile uzaklaştırılması işlemidir [42]. Meryman [43] bu yöntemin uygulanabilirliğini ilk kez ortaya koyarak kuruma hızının, buz sıcaklığının yanı sıra materyal üzerinde su buharı oluşan bölge ile kurutucu ortam (soğuk gaz) arasındaki buhar basıncı gradyanının bir fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Farklı bir çalışmada atmosferik dondurarak kurutma işleminin, kütle transferine olan iç direnç nedeniyle oldukça uzun alıkonma zamanına sahip olduğu vurgulanmış ve hızı kontrol eden parametrenin kuru poroz ürün yapısından olan buharın moleküler difüzyonu olduğu belirtilmiştir [44]. Benzer şekilde, farklı bir çalışmada kurutma işleminin etkinliğinin materyalin gözenek yapısına, spesifik dış yüzey alanına ve soğuk gazın akış hızına bağlı olarak değişebildiği bildirilmiştir [19].

Konvansiyonel dondurarak kurutma işleminde süblimasyon gizli ısıyı iletim veya ışınım ile sağlanmaktadır. Ancak, bu şekilde toz ürüne ısının tekdüze dağıtılması oldukça güçtür. Isının kurumakta olan ürüne tekdüze aktarılması erime ve çökme riskini ortadan kaldırarak kurumunun daha kısa sürede gerçekleşmesini sağlamaktadır. Bu doğrultuda kuru ve soğuk bir akışkan ile partiküllerin temasının sağlandığı ve ısı-kütle transfer hızının artırıldığı akışkan yatak sistemleri dondurarak kurutma amacıyla da kullanılabilir. Büyük ölçekli üretimlerde iyi bir karışma sağlayarak kurutma süresini kısaltması ve yatırım maliyetinin düşük olması bu yöntemin avantajlarıdır [45],[46]. Akışkan yatak dondurarak kurutma işlemleri atmosferik basınç altında gerçekleştirilebileceği gibi bir miktar vakumun uygulandığı yarı-atmosferik koşullarda da gerçekleştirilebilir. Ancak atmosferik basınç altında dondurarak kurutma işlemleri vakum uygulaması gerektirmediği için maliyeti düşürse de çok büyük miktarda soğuk ve kuru gazın materyal üzerinden sirküle ettirilmesini gerektirmektedir. Sirkülasyon gazının sıcaklığı materyalin çökme sıcaklığının (genellikle <-30 °C) altında olmalıdır. Bu durum da işlemin ekonomisini olumsuz etkilemektedir [42].

2.4 PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin morfolojik, partikül ve yığın özellikleri

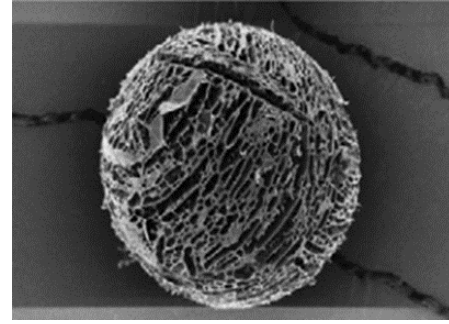
PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin morfolojileri püskürtme, dondurma ve kurutma işlemleri sırasında uygulanan yöntemlere bağlıdır. Ayrıca besleme çözeltisinin bileşimi ile kuru madde oranı da partikülün yüzey morfolojisini etkilemektedir. PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin porozitesinin besleme çözeltisinin kuru madde oranı azaldıkça arttığı belirlenmiştir [47].

Donma hızı damlacık morfolojisini önemli ölçüde etkilemektedir. Nükleasyon yüksek oranda sıcaklığa bağımlı rastgele gerçekleşen bir işlemdir. Hızlı soğuma nedeniyle

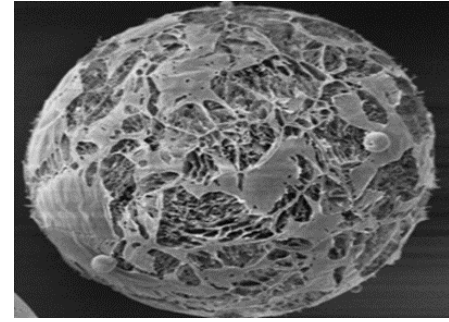
damlacık içerisinde belirgin bir sıcaklık gradienti oluşması durumunda ilk çekirdek oluşumu damlacığın yüzeyinde başlar. Sıcaklık dağılımının sabit olması halinde damlacığın iç kısımlarında homojen nükleasyon da meydana gelebilir. Yüzey nükleasyonu, kurutulmuş partiküllerin gözeneklerinde karakteristik desenlerin oluşmasına neden olur [19]. Donma aşaması düzgün bir şekilde gerçekleştirilirse dondurarak kurutma aşamasında suyun uzaklaşması dışında mikro yapıda bir değişiklik olmaz [46]. Konvansiyonel püskürtmeli kurutma ve PDK işlemi ile elde edilen peynir altı suyu tozlarının morfolojilerinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak karşılaştırıldığı bir çalışmada, konvansiyonel püskürtmeli kurutma işlemi ile elde edilen örneklerde, partikülden olan nem kaybı sebebiyle içe doğru büzülmuş, pürüzsüz ve kabuk oluşmuş bir morfoloji belirlenmiştir. PDK işlemi ile kurutulmuş örneklerde ise poroz bir mikro yapı ve bu poroz mikro yapıyı çevreleyen bir yüzey tabakası tespit edilmiştir [48]. PDK işleminin kullanıldığı bazı çalışmalarda elde edilen SEM görüntüleri Şekil 5'te gösterilmiştir. Lizozim [24], peynir altı suyu protein izolatu [15], tam yağlı süt [49] ve polietilen glikol [50] gibi farklı materyaller PDK işlemi ile kurutulmuş ve sonuçta düzgün küresel yapıda ve yüzeyinde çok sayıda gözenek bulunan partiküller elde edilmiştir. Elde edilen gözenekli yapıların, kuruma süresinin konvansiyonel dondurarak kurutma işlemine göre kısalmasını sağladığı belirtilmiştir [15]. PDK işlemi ile çözünebilir kahve üretiminin gerçekleştirildiği ve elde edilen toz ürünün fiziksel özelliklerinin konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma işlemleri ile elde edilen örneklerle karşılaştırıldığı çalışmada, PDK işlemi ile elde edilen ürünlerde ortalama partikül boyutu değerlerinin konvansiyonel dondurarak kurutma ile elde edilenlere (636.8 µm) göre yaklaşık 6 kat daha küçük, konvansiyonel püskürtmeli kurutma ile elde edilen partiküllere (50.4 µm) göre yaklaşık iki kat daha büyük olduğu tespit edilmiştir. PDK ve konvansiyonel püskürtmeli kurutma işlemleri ile elde edilen örneklerde monomodal partikül boyut dağılımı gözlemlenirken, konvansiyonel dondurarak kurutulmuş örneklerde bimodal dağılım görülmüştür. Bu durum konvansiyonel dondurarak kurutma işleminde partikül boyut dağılımının kontrolünün sağlanamaması ile açıklanmıştır. Ayrıca, PDK işlemi ile elde edilen tozlarda uçucu aromatik bileşenlerin tutumunun (%93) konvansiyonel dondurarak kurutma (%77) ve püskürtmeli kurutmaya göre (%57) oldukça iyi olduğu bildirilmiştir [51].

Spesifik yüzey alanı, kurutma sonrası elde edilen partiküllerin morfolojik özellikleri açısından en önemli kalite parametrelerinden biridir. Spesifik yüzey alanı, partikülün yüzeyindeki gözenekliliğe bağlı olarak, tek bir kürenin yüzey alanından daha yüksek bir değere sahip olabilmektedir. Spesifik yüzey alanının belirlenmesi, genel olarak partiküllerin inert bir gazı (azot gazı adsorpsiyonu) adsorbe etme kapasitesinin ölçülmesi prensibine dayanır.

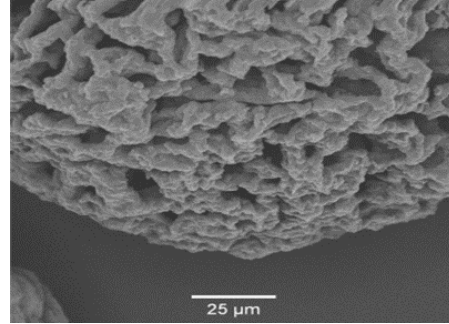
Kurutma tekniğine göre elde edilen partiküllerin porozitesi ve gözenek çapları arttıkça spesifik yüzey alanı değeri artar ve bu değer yüksek oluşu çözünebilirlik özelliği yüksek, rekonstitüsyon özellikleri iyi tozların üretildiğinin bir ifadesi olarak belirtilir. Küresel ve tekdüze yapıda damlacıklar elde edilmesi, elde edilen damlacıkların hızlı bir şekilde dondurulması ve buzun süblimasyon ile uzaklaştırılması PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin sahip oldukları spesifik yüzey alanının, genel olarak konvansiyonel püskürtmeli kurutma ve dondurarak kurutma ile elde edilen partiküllerden daha yüksek olmasını sağlamaktadır [52].



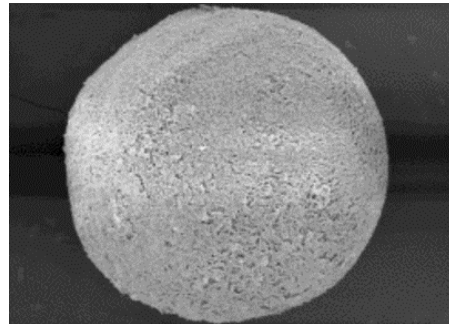
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 5: PDK ile elde edilmiş bazı ürünlerin SEM görüntüleri.
(a): Lizozim [24], (b): Peynir altı suyu protein izolatu [15],
(c): Tam yağlı süttozu [49], (d): Polietilen glikol [50].

Yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk, toz ürünlerde paketleme, depolama ve taşıma gibi aşamalarda önemli kalite parametreleridir [53]. Toz ürünlerin yığın özellikleri, sahip oldukları partikül boyutu ve partikül boyutu dağılımları ile doğrudan ilişkilidir [54]. Tekdüze partikül boyut dağılımı ve küçük partikül boyutuna sahip tozların daha yüksek yığın yoğunluğa sahip olduğu bilinmektedir [55]. Toz ürünlerin paketlenmesinde sıkıştırılmış yoğunluk değerleri paket

tasarımı ve maliyeti için oldukça önemli bir parametredir ve daha yüksek yoğunluklu tozlar daha küçük paketlerde taşınabilmektedir [53]. PDK işlemi ile elde edilen toz ürünlerin konvansiyonel dondurarak kurutma ile elde edilen toz ürünlere göre genel anlamda daha yüksek yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk değerlerine sahip olduğu bilinmektedir. Bu durum, PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin daha küçük boyutta olması ile açıklanmaktadır [25],[56]. PDK, konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma ile çözünebilir kahve üretiminin gerçekleştirildiği çalışmada, PDK işlemi ile elde edilen toz ürünlerin yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk değerlerinin konvansiyonel dondurarak kurutma (0.35-0.36 g/cm³) ve püskürtmeli kurutma (0.33-0.39 g/cm³) ile elde edilen tozlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir [51]. Ayrıca, PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin düzgün küresel şekle sahip olması ve partikül boyut dağılımlarının daha dar bir aralıkta değişmesi, bu yöntem ile konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma işlemlerine göre daha iyi akabilirlik özelliklerine sahip tozlar elde edilmesini sağlamaktadır [25]. PDK işlemi ile elde edilen bazı materyallerin yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: PDK işlemi ile elde edilen bazı materyallerin yığın ve sıkıştırılmış yoğunluk değerleri

Materyal	Yığın Yoğunluk (g/cm ³)	Sıkıştırılmış Yoğunluk (g/cm ³)	Kaynak
E vitamini	0.27	0.32	[25]
<i>Baccharis dracunculifolia</i> ekstraktı	0.25-0.40	0.34-0.49	[26]
Peynir altı suyu tozu	0.22	-	[48]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	0.17-0.37	0.18-0.40	[56]
Çözünebilir kahve	0.61	0.68	[51]
Kurkumin-kitosan aerosolleri	-	0.03	[57]
Sodyum floresin	0.012	0.014	[58]
Toz grip aşısı	0.17	0.26	[59]
İnsülin	3.23x10 ⁻³	4.63 x10 ⁻³	[60]

2.5 Püskürtmeli-dondurarak kurutma işlemi ile mikroenkapsülasyon

PDK işleminin mikroenkapsülasyon amacıyla kullanılması oldukça yeni olmasına rağmen mikroenkapsülasyon etkinliği ve çekirdek materyalin korunması açısından oldukça başarılı olduğu belirtilmektedir [46]. PDK işlemi dondurarak kurutma aşamasını da içerdiği için nispeten uzun işlem süresi gerektiren bir metot olmasına karşın, istenen partikül boyutuna ulaşılabilme kolaylığından dolayı çeşitli gıda ve eczacılık ürünlerinin enkapsülasyonunda başarıyla kullanılabilceği farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Tablo 2'de PDK işlemi ile farklı kaplama materyalleri ve farklı nozul tipleri kullanılarak mikroenkapsülasyonu gerçekleştirilen çeşitli gıda bileşenleri ve biyoteknolojik materyaller ile bu ürünlerin ortalama partikül boyutları verilmiştir. Partikül boyutunun, püskürtme yönteminin yanı sıra çekirdek materyal ile kullanılan kaplama materyalinin özelliğine bağlı olarak da geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir.

PDK ile mikroenkapsülasyon işleminin özellikle ısı duyarlılığı yüksek bileşenler için diğer enkapsülasyon yöntemlerine göre daha kullanışlı olabileceği bildirilmiştir [61]. İnulin kullanılarak tetrahidrokannabinol (THC-a) enziminin mikroenkapsülasyonunun gerçekleştirildiği çalışmada, PDK işlemi ile elde edilen ürünlere havayla temas sonucunda oksidasyonun neredeyse hiç gerçekleşmediği, 20°C'de %45

bağlı nemde 3.5 ay sonunda aktivitenin %85 olduğu, konvansiyonel dondurarak kurutma işlemi ile elde edilen ürünlere ise 1.5 aylık depolama sonunda aktivitenin %20 olduğu belirlenmiştir [62]. Dokosaheksaenoik asidin (DHA) PDK işlemi ile mikroenkapsülasyonunun gerçekleştirildiği bir çalışmada örneklerin oksidatif stabilitesi konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma işlemleri ile karşılaştırılmıştır. PDK işlemi ile düşük işlem sıcaklıkları sayesinde konvansiyonel püskürtmeli ve dondurarak kurutma işlemlerine göre oksidasyonun daha iyi önlendiği görülmüştür. Oksidasyon oranı PDK işlemi ile %13, konvansiyonel dondurarak kurutma işlemi ile %31, konvansiyonel püskürtmeli kurutma işlemi ile %33 olarak belirlenmiştir. Ayrıca oda sıcaklığında ve buzdolabı koşullarında depolama süresince PDK işlemi ile elde edilen örneklerin oksidasyon düzeyinin diğer örneklere göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, mikroenkapsülasyon etkinliğinin (yağ tutumu) PDK işlemi ile elde edilen örneklerde (%71), konvansiyonel dondurarak kurutma (%73) ve püskürtmeli kurutma (%83) örneklerine göre biraz daha düşük olduğu tespit edilmiştir [63]. rhdNase ve anti IgE ile aerosol tozları elde etmek için PDK ve konvansiyonel püskürtmeli kurutma işlemlerinin karşılaştırıldığı ve kaplama materyali olarak mannitol, trehaloz ve süktroz kullanılan bir çalışmada, PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin yüzeyindeki gözenekliliğin konvansiyonel püskürtmeli kurutma ile elde edilen partiküllere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, konvansiyonel püskürtmeli kurutma işlemi maliyet daha düşük olmasına ve daha kısa sürede sonuç alınmasına rağmen, PDK işlemi ile %95 oranında mikroenkapsülasyon verimine ulaşıldığı için, bu işlemin yüksek mikroenkapsülasyon verimi ve aerosol performansına bağlı olarak yüksek kapasiteli üretimlerde daha ekonomik bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir [64]. Eczacılık ürünlerinde aktif bir bileşen olan salmaterol ksinafoat, farklı kaplama materyalleri kullanılarak PDK işlemi ile kurutulmuştur. PDK ile mikroenkapsülasyon işleminin kristalizasyonu minimize ettiği ve faz ayırımı önlediği, bu durumun elde edilen tozların fiziko-kimyasal özelliklerini olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir. Ayrıca saf haldeki salmaterol ksinafoat tozunun çözünürlük değeri %22 iken PDK işlemi ile mikroenkapsüle edilen ürünün çözünürlük değerinin %90'a çıktığı tespit edilmiştir [65]. Yapılan bir çalışmada, PDK işlemi ile farklı kaplama materyalleri kullanılarak *Lactobacillus plantarum*'un mikroenkapsülasyonu gerçekleştirilmiş, depolama süresince mikro-kapsüllerin fiziksel özellikleri, mikroenkapsülasyon verimi ve hücre canlılığı belirlenmiş, ayrıca konvansiyonel dondurarak kurutma işlemi kontrol yöntemi olarak kullanılmıştır. PDK işlemi ile mikroenkapsülasyon veriminin %88-95 aralığında olduğu belirlenmiş ve işlemin hücre canlılığını etkilemediği vurgulanmıştır. Ayrıca, PDK işlemi ile küresel şekle sahip mikro-kapsüller elde edilmiş, örneklerin akabilirliklerinin iyi, higroskopisitesinin ise düşük olduğu bulgulanmıştır. PDK işlemi ile elde edilen mikro-kapsüllerin yığın yoğunluk değerlerinin konvansiyonel dondurarak kurutma ile elde edilen mikrokapsüllere (0.15-0.30 g/cm³) göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2: PDK işlemi ile kurutulan farklı materyallerin ortalama partikül boyutları.

Materyal	Koruyucu/Kaplama Materyali	Nozul Tipi	Partikül Boyutu (µm)	Spesifik Yüzey Alanı (m ² /g)	Kaynak
Peynir altı suyu proteini	-	Tek akışkanlı	393-480	-	[15]
Kanamisin	-	İki akışkanlı	6.4-13.5	-	[18]
Tripsinojen	Trehaloz	Ultrasonik	20-80	-	[20]
Bovın serum albümin	-	Tek akışkanlı	100-300	19.2-97.7	[21]
Lizozim	Trehaloz	İki akışkanlı	9-129	-	[22]
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Trehaloz, maltodekstrin	Tek akışkanlı	400-1400	-	[23]
E vitamini	Peynir altı suyu protein izolatu	İki akışkanlı	145.3	-	[25]
<i>Baccharis dracunculifolia</i> ekstraktı	Mannitol, modifiye mısır nişastası	Tek akışkanlı	4.80-6.12	-	[26]
Fenitoin	-	Dört akışkanlı	25	36.5-58.5	[27]
10-Hidroksi Kamptotesin	Gliserol türevleri	Ultrasonik	29.8-42.17	-	[29]
Darbepoetin alfa	Trehaloz	Ultrasonik	3.2-5.2	24-29	[30]
Yağlı-Yağsız süt tozu	-	-	415	-	[49]
Çözünebilir kahve	-	İki akışkanlı	91.1	-	[51]
Vanilin	Peynir altı suyu izolatu, β-siklodekstrin	İki akışkanlı	24-165	-	[52]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	frukto-oligosakkarit, sodyum aljinat	İki akışkanlı	54.0-104.1	-	[56]
Kurkumin	Kitosan	İki akışkanlı	30-120	-	[57]
Sodyum floresin	Mannitol, maltodekstrin	Dört akışkanlı	50	-	[58]
rhDNase, anti IgE	Mannitol, trehaloz, sükroz	İki akışkanlı	5.9-32.0	44.1-127.7	[64]
Salmaterol ksinafoat	Laktoz, mannitol, trehaloz	Tek akışkanlı	10.9-34.9	-	[65]
<i>Lactobacillus casei</i>	Mannoz, glukoz, sakaroz, sükroz	İki akışkanlı	24.8	-	[66]
Ovalbümin	-	İki akışkanlı	11.8	-	[67]
Epitelyal büyüme faktörü (rhEGF)	Yumurta lesitini, sükroz	Ultrasonik	2.39-8.10	43.5-108.7	[68]
Klaritomisin	Mannitol, sükroz	Ultrasonik	0.2-0.7	-	[69]
Diterpeonid lakton	Hidroksipropilselüloz	İki akışkanlı	0.6-2.5	-	[70]
Kolesterol-etilen glikol	Mannitol	Ultrasonik	21	-	[71]
BSA	Polilaktitglikolit (PLG)	Ultrasonik	10	-	[72]
Şitake mantarı aromatik ekstraktı	-	İki akışkanlı	19.3	-	[73]
Polimer lipid partikülleri	-	Tek akışkanlı	166-415	-	[74]

Bu durum konvansiyonel dondurarak kurutma ile elde edilen mikro-kapsüllerin PDK işlemi ile elde edilenlere göre partikül boyut dağılımının daha geniş bir aralıkta değişmesi ve partikül şekillerinin tekdüze olmamasına bağlanmıştır. Partikül boyutu açısından örnekler karşılaştırıldığında, PDK ile elde edilen partiküllerin konvansiyonel dondurarak kurutma işlemi ile elde edilen partiküllere (344-380 µm) göre oldukça küçük olduğu tespit edilmiştir [56]. Bir başka çalışmada, PDK işlemi glukoz, sükroz ve mannoz gibi farklı kaplama materyalleri ile probiyotik tozu elde etmek için kullanılmış, kurutma sonrasında probiyotiklerin %98 oranında canlılıklarını devam ettirebildikleri belirlenmiştir. Araştırmacılar PDK işleminin probiyotik hücrelerin kuru mikro-kapsüllerinin elde edilmesinde uygun bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir [66]. Buna karşın, bir başka çalışmada *Lactobacillus paracasei* hücrelerinin mikroenkapsülasyonu PDK işlemi ile gerçekleştirildiğinde ancak %60 canlılık oranına ulaşılmıştır [23]. E vitamini peynir altı suyu protein izolatu kullanarak

PDK, konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma işlemleri ile mikroenkapsülasyonunun gerçekleştirildiği çalışmada mikroenkapsülasyon verimleri sırasıyla %89.3, 86.1 ve 89.6, suda çözünme hızları ise sırasıyla 0.364, 0.392 ve 0.287 dak⁻¹ olarak belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, hem yüksek mikroenkapsülasyon verimi hem de yüksek çözünürlüklü bir ürün istendiğinde en uygun yöntemin PDK işlemi olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada konvansiyonel püskürtmeli kurutma ile elde edilen tozların nem içeriği %7.16 ve konvansiyonel dondurarak kurutma ile elde edilen tozların nem içeriği %6.99 iken, PDK işlemi ile elde edilen tozların nem içeriği %5.41 olarak belirlenmiştir. PDK işlemi ile elde edilen daha düşük nem içeriği, oluşturulan damlacıkların sıvı azot ile hızlı bir şekilde dondurulması sonucunda elde edilen düzgün küresel buz kristallerinin kuruma sırasında ısı ve kütle transferini artırması ile açıklanmıştır. PDK işlemi ile elde edilen toz ürünlerin yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk değerleri konvansiyonel

dondurarak kurutma ile elde edilen tozlara (0.23-0.28 g/cm³) benzer, püskürtmeli kurutma ile elde edilen tozlara (0.35-0.51 g/cm³) göre ise düşük olduğu belirlenmiştir. PDK ve konvansiyonel dondurarak kurutma ile elde edilen örneklerin yoğunluklarının düşük olması, partiküllerin yüzeyinde çok fazla boşluk olması ile açıklanmıştır. Ayrıca, konvansiyonel püskürtmeli kurutma işlemi ile elde edilen E vitamini örneklerinin akabilirlik özellikleri 'çok zayıf' olarak nitelendirilirken PDK ve konvansiyonel dondurarak kurutma işlemleri ile elde edilen örneklerin akabilirlikleri 'iyi' olarak bulgulanmıştır. Yapılan partikül boyutu analizlerine göre, PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin konvansiyonel dondurarak kurutma (279 µm) ve püskürtmeli kurutma (195.8 µm) ile elde edilen partiküllere göre daha küçük boyutta olduğu belirlenmiştir [25]. PDK işlemi ile vanilinin mikroenkapsülasyonunun gerçekleştirildiği bir çalışmada PDK işlemi morfoloji, partikül boyutu, nem içeriği, ısıl stabilite ve mikroenkapsülasyon verimi gibi parametreler açısından konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma işlemleri ile karşılaştırılmıştır. Peynir altı suyu kaplama materyali olarak kullanıldığında mikroenkapsülasyon verimleri PDK, konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma için sırasıyla %72, 86.2 ve 76.8 olarak belirlenmiştir. PDK işlemi ile elde edilen partiküllerin gözenekli yapısı sebebiyle yüzeye yakın olan vanilinin mikroenkapsülasyon verimini azalttığı belirtilmiştir. PDK ve konvansiyonel püskürtmeli kurutma işlemi kullanılarak elde edilen tozların partikül boyut dağılımının konvansiyonel dondurarak kurutma ile elde edilen tozlara göre daha dar bir aralıkta değişim gösterdiği tespit edilmiştir. PDK işleminde konvansiyonel dondurarak kurutmaya göre (36.91 µm) daha küçük partikül boyutu elde edilmesinin kurutma süresini kısalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, PDK işlemi ile mikroenkapsülasyonu gerçekleştirilen örneklerin ısıl stabilitesinin ise konvansiyonel dondurarak ve püskürtmeli kurutma işlemleri ile elde edilen örneklerden daha iyi olduğu tespit edilmiştir [52].

3 Sonuç

Püskürtmeli-dondurarak kurutma (PDK) işlemi, konvansiyonel dondurarak kurutma ve püskürtmeli kurutma işlemlerinin temel aşamalarını birleştirerek her iki yöntemin avantajlarından faydalanmayı sağlayan yeni bir kurutma işlemidir. Düşük sıcaklıklarda gerçekleşen işlem, özellikle ısıl duyarlılığı fazla olan biyoteknolojik materyallerin kurutulması için oldukça avantajlıdır. Ayrıca, PDK işlemi ile konvansiyonel dondurarak ve püskürtmeli kurutma işlemlerine göre partikül boyutu, mikro-yapı ve ürünün fonksiyonel özelliklerinin kontrolü daha hassas bir şekilde sağlanabilmektedir. Özellikle son yıllarda yeni geliştirilen atomizasyon teknikleri ile (ultrasonik nozullar gibi) elde edilen partiküllerin boyutları ve aerodinamik özellikleri daha da iyileştirilmektedir. Ancak PDK işleminin kurutma aşamasında, özellikle vakum uygulaması gerektiren konvansiyonel dondurarak kurutma işlemi uygulandığında işletme maliyeti artabilmektedir. Bu sebeple genellikle yüksek değerli eczacılık ürünlerinin kurutulması alanında çalışmalar yapılmıştır. PDK işlemi, elde edilen ürünün özellikleri bakımından konvansiyonel kurutma yöntemleri ile kıyaslandığında, özellikle biyoaktif molekül veya uçucu bileşenler içeren yüksek değerli gıdalar açısından uygulama alanı bulabilecektir. Bugüne kadar PDK işlemi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu laboratuvar ölçekli olup, geliştirilen sistemler prototip boyutlarındadır. Bu küçük ölçekler yüksek değerli eczacılık ürünleri için yeterli olmasına rağmen gıda

uygulamaları için bu alanda ölçek büyütme çalışmaları gerekmektedir.

4 Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK (Proje No: 1150216) ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (Proje No: 2016/62) tarafından desteklenen yüksek lisans tezi kapsamında hazırlanmıştır.

5 Kaynaklar

- [1] Adamiec J, Kaminski W, Markowski AS, Strumiłło C. *Drying of Biotechnological Products*. Editor: Mujumdar AS. Handbook of Industrial Drying, 905-926, Philadelphia, USA, Taylor & Francis Group, LLC, 2006.
- [2] Law CL, Mujumdar AS. *Fluidized bed dryers*. Editor: Mujumdar AS. Handbook of Industrial Drying, 173-201, Philadelphia, USA, Taylor & Francis Group, LLC, 2006.
- [3] Ratti C. "Hot air and freeze-drying of high-value foods: a review". *Journal of Food Engineering*, 49, 311-319, 2001.
- [4] Morgan CA, Herman N, White PA, Vesey G. "Preservation of micro-organisms by drying; a review". *Journal of Microbiological Methods*, 66(2), 183-193, 2006.
- [5] Devahastin S, Suvarnakuta P, Soponronnarit S, Mujumdar AS. "A comparative study of low-pressure superheated steam and vacuum drying of a heat-sensitive material". *Drying Technology*, 22(8), 1845-1867, 2004.
- [6] Filkova I, Huang LX, Mujumdar AS. *Industrial Spray Drying Systems*. Editor: Mujumdar AS. Handbook of Industrial Drying, 215-254, Philadelphia, USA, Taylor & Francis Group, LLC, 2006.
- [7] Bhandari BR, Patel KC, Chen XD. *Spray drying of food materials-process and product characteristics*. Editors: Chen DX, Mujumdar AS. Drying Technologies in Food Processing, 113-157, Oxford, UK, Blackwell Publishing, 2008.
- [8] Sabarez HT. "Modelling of drying processes for food materials". *Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition*, 285, 95-122, 2015.
- [9] Lian WC, Hsiao HC, Chou CC. "Survival of bifidobacteria after spray-drying". *International Journal of Food Microbiology*, 74, 79-86, 2002.
- [10] Capela P, Hay TKC, Shah NP. "Effect of cryoprotectants, prebiotics and microencapsulation on survival of probiotic organisms in yoghurt and freeze-dried yoghurt". *Food Research International*, 39(2), 203-211, 2006.
- [11] Cui ZW, Li CY, Song CF, Song Y. "Combined microwave-vacuum and freeze drying of carrot and apple chips". *Drying Technology*, 26(12), 1517-1523, 2008.
- [12] Huang LL, Zhang M, Yan WQ, Mujumdar AS, Sun DF. "Effect of coating on post-drying of freeze-dried strawberry pieces". *Journal of Food Engineering*, 92(1), 107-111, 2009.
- [13] Fissore D, Pisano R, Barresi A. "Applying quality-by-design to develop a coffee freeze-drying process". *Journal of Food Engineering*, 123, 179-187, 2014.
- [14] Heldman DR, Hohner GA. "An analysis of atmospheric freeze drying". *Journal of Food Science*, 39(1), 147-155, 1974.
- [15] Anandharamkrishnan C. *Experimental and Computational Fluid Dynamics Studies on Spray-Freezing and Spray-Drying of Whey Proteins*. Doctoral Dissertation, Loughborough University, Leicestershire, UK, 2008.

- [16] Wanning S, Lamprecht A, Süverkrüp R. "Pharmaceutical spray freeze drying". *International Journal of Pharmaceutics*, 488, 136-153, 2015.
- [17] MacLeod C, McKittrick J, Hindmarsh J, Johns M, Wilson D. "Fundamentals of spray freezing of instant coffee". *Journal of Food Engineering*, 74(4), 451-461, 2006.
- [18] Her JY, Song CS, Lee SJ, Lee KG. "Preparation of kanamycin powder by an optimized spray freeze-drying method". *Powder Technology*, 199(2), 159-164, 2010.
- [19] Ishiwarya SP, Anandharamakrishnan C, Stapley AGF. "Spray-freeze drying-A novel process for the drying of foods and bioproducts". *Trends in Food Science and Technology*, 41(2), 161-181, 2015.
- [20] Sonner C, Maa YF, Lee G. "Spray-freeze-drying for protein powder preparation: Particle characterization and a case study with trypsinogen stability". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(10), 2122-2139, 2002.
- [21] Yu Z, Johnston KP, Williams RO. "Spray freezing into liquid versus spray-freeze drying: influence of atomization on protein aggregation and biological activity". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(1), 9-18, 2006.
- [22] Engstrom JD, Simpson, DT, Lai ES, Williams RO, Johnston KP. "Morphology of protein particles produced by spray freezing of concentrated solutions". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65(2), 149-162, 2007.
- [23] Semyonov D, Ramon O, Kaplun Z, Levin-Brener L, Gurevich N, Shimoni, E. "Microencapsulation of *Lactobacillus paracasei* by spray freeze drying". *Food Research International*, 43(1), 193-202, 2010.
- [24] D'Addio MS, Chan YGJ, Kwok LCP, Prud'homme KR, Chan HK. "Constant size, variable density aerosol particles by ultrasonic spray freeze drying". *International Journal of Pharmaceutics*, 427(2), 185-191, 2012.
- [25] Parthasarathi S, Anandharamakrishnan C. "Enhancement of oral bioavailability of vitamin E by spray-freeze drying of whey protein microcapsules". *Food and Bioprocess Processing*, 100, 469-476, 2016.
- [26] Teixeira CCC, de Freitas Cabral TP, Tacon LA, Villardi IL, Lanchote AD, de Freitas LAP. "Solid state stability of polyphenols from a plant extract after fluid bed atmospheric-spray-freeze-drying". *Powder Technology*, 319, 494-504, 2017.
- [27] Niwa T, Shimabara H, Danjo K. "Novel spray freeze-drying technique using four-fluid nozzle-development of organic solvent system to expand its application to poorly water soluble drugs". *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58(2), 195-200, 2010.
- [28] SonoTek. "Ultrasonic Atomization Technology". <http://www.sono-tek.com/ultrasonic-nozzletechnology/> (31.08.2017).
- [29] Gao Y, Zhu CL, Zhang XX, Gan L, Gan Y. "Lipid-polymer composite microspheres for colon-specific drug delivery prepared using an ultrasonic spray freeze-drying technique". *Journal of Microencapsulation*, 28(6), 549-556, 2011.
- [30] Nguyen CX, Herberger JD, Burke AD. "Protein powders for encapsulation: A comparison of spray-freeze drying and spray drying of Darbepoetin alfa". *Pharmaceutical Research*, 21(3), 507-513, 2004.
- [31] Burke PA, Klumb LA, Herberger JD, Nguyen XC, Harrell RA, Zordich M. "Poly (lactide-co-glycolide) microsphere formulations of darbepoetin alfa: spray drying is an alternative to encapsulation by spray-freeze drying". *Pharmaceutical Research*, 21(3), 500-506, 2004.
- [32] Al-Hakim K, Wigley G, Stapley AGF. "Phase doppler anemometry studies of spray freezing". *Chemical Engineering Research and Design*, 84(12), 1142-1151, 2006.
- [33] Heller MC, Carpenter JF, Randolph TW. "Protein formulation and lyophilization cycle design: Prevention of damage due to freeze-concentration induced phase separation". *Biotechnology and Bioengineering*, 63(2), 166-174, 1999.
- [34] Krämer B, Hübner O, Vortisch H, Wöste L, Leisner T, Schwell M, Baumgärtel, H. "Homogeneous nucleation rates of supercooled water measured in single levitated microdroplets". *The Journal of Chemical Physics*, 111(14), 6521-6527, 1999.
- [35] Wang Z, Finlay WH. US. Patent No. 7,007,406. Washington, DC: US. Patent and Trademark Office, 2006.
- [36] Gusman MI, Johnson SM. US. Patent No. 4,975,415. Washington, DC: US. Patent and Trademark Office, 1990.
- [37] Gombotz WR, Healy MS, Brown LR, Auer HE. US. Patent No. 6,569,458. Washington, DC, US. Patent and Trademark Office, 2003.
- [38] Costantino HR, Firouzabadian L, Hogeland K, Wu C, Beganski C, Carrasquillo KG, Tracy MA. "Protein spray-freeze drying-Effect of atomization conditions on particle size and stability". *Pharmaceutical Research*, 17(11), 1374-1382, 2000.
- [39] Costantino HR, Firouzabadian L, Wu C, Carrasquillo KG, Griebenow K, Zale SE, Tracy MA. "Protein spray freeze drying. 2. Effect of formulation variables on particle size and stability". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(2), 388-395, 2002.
- [40] Webb SD, Golledge SL, Cleland JL, Carpenter JF, Randolph TW. "Surface adsorption of recombinant human interferon- γ in lyophilized and spray-lyophilized formulations". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(6), 1474-1487, 2002.
- [41] Hu J, Johnston KP, Williams RO. "Spray freezing into liquid (SFL) particle engineering technology to enhance dissolution of poorly water soluble drugs: organic solvent versus organic/aqueous co-solvent systems". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(3), 295-303, 2003.
- [42] Mumenthaler M, Leuenberger H. "Atmospheric spray-freeze drying: a suitable alternative in freeze-drying technology". *International Journal of Pharmaceutics*, 72(2), 97-110, 1991.
- [43] Meryman HT. "Sublimation freeze-drying without vacuum". *Science*, 130(3376), 628-629, 1959.
- [44] Claussen IC, Ustad TS, Strømmen I, Walde PM. "Atmospheric freeze drying-A review". *Drying Technology*, 25(6), 947-957, 2007.
- [45] Leuenberger H, Plitzko M, Puchkov M. "Spray freeze drying in a fluidized bed at normal and low pressure". *Drying Technology*, 24(6), 711-719, 2006.
- [46] Anandharamakrishnan C, Rielly CD, Stapley AGF. "Spray-freeze-drying of whey proteins at sub-atmospheric pressures". *Dairy Science and Technology*, 90(2-3), 321-334, 2010.

- [47] Mueannom W, Srisongphan A, Taylor KM, Hauschild S, Gaisford S. "Thermal ink-jet spray freeze-drying for preparation of excipient-free salbutamol sulphate for inhalation". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80(1), 149-155, 2012.
- [48] Al-Hakim K, Stapley AGF. "Morphology of spray-dried and spray-freeze-dried whey powders". *14th International Drying Symposium*, Sao Paulo, Brazil, 22-25 August 2004.
- [49] Rogers S, Wu WD, Saunders J, Chen XD. "Characteristics of milk powders produced by spray freeze drying". *Drying Technology*, 26(4), 404-412, 2008.
- [50] Barron MK, Young TJ, Johnston KP, Williams RO. "Investigation of processing parameters of spray freezing into liquid to prepare polyethylene glycol polymeric particles for drug delivery". *AAPS PharmSciTech*, 4(2), 1-13, 2003.
- [51] Ishwarya SP, Anandharamakrishnan C. "Spray-freeze-drying approach for soluble coffee processing and its effect on quality characteristics". *Journal of Food Engineering*, 149, 171-180, 2015.
- [52] Swetank YH, Karthik P, Anandharamakrishnan C. "Effect of whey protein isolate and β -cyclodextrin wall systems on stability of microencapsulated vanillin by spray-freeze drying method". *Food Chemistry*, 174, 16-24, 2015.
- [53] Fernandes RV, Borges SV, Botrel DA. "Gum arabic/starch/maltodextrin/inulin as wall materials on the microencapsulation of rosemary essential oil". *Carbohydrate Polymers*, 101, 524-532, 2014.
- [54] Koç B, Yilmazer MS, Balkır P, Kaymak-Ertekin F. "Moisture sorption isotherms and storage stability of spray-dried yogurt powder". *Drying Technology*, 28(6), 816-822, 2010.
- [55] Caparino OA, Tang J, Nindo CI, Sablani SS, Powers JR, Fellman JK. "Effect of drying methods on the physical properties and microstructures of mango (Philippine 'Carabao' var.) powder". *Journal of Food Engineering*, 111(1), 135-148, 2012.
- [56] Rajam R, Anandharamakrishnan C. "Spray freeze drying method for microencapsulation of *Lactobacillus plantarum*". *Journal of Food Engineering*, 166, 95-103, 2015.
- [57] Yu H, Tran TT, Teo J, Hadinoto K. "Dry powder aerosols of curcumin-chitosan nanoparticle complex prepared by spray freeze drying and their antimicrobial efficacy against common respiratory bacterial pathogens". *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 504, 34-42, 2016.
- [58] Wanning S, Süverkrüp R, Lamprecht A. "Aerodynamic droplet stream expansion for the production of spray freeze-dried powders". *AAPS Pharmaceutical Science and Technology*, 18(5), 1760-1769, 2017.
- [59] Garmise RJ, Staats HF, Hickey AJ. "Novel dry powder preparations of whole inactivated influenza virus for nasal vaccination". *AAPS Pharmaceutical Science and Technology*, 8(4), 2-10, 2007.
- [60] Schiffter H, Condliffe J, Vonhoff S. "Spray-freeze-drying of nanosuspensions: the manufacture of insulin particles for needle-free ballistic powder delivery". *Journal of the Royal Society Interface*, 7(4), 483-500, 2010.
- [61] Kumar R, Kar A. "Microencapsulation of Nutraceuticals Using Spray Freeze Drying Method: A Brief Review". *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4, 47-51, 2014.
- [62] van Drooge DJ, Hinrichs WL, Dickhoff BH, Elli MN, Visser MR, Zijlstra GS, Frijlink HW. "Spray freeze drying to produce a stable Δ 9-tetrahydrocannabinol containing inulin-based solid dispersion powder suitable for inhalation". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(2), 231-240, 2005.
- [63] Karthik P, Anandharamakrishnan C. "Microencapsulation of docosahexaenoic acid by spray-freeze-drying method and comparison of its stability with spray-drying and freeze-drying methods". *Food and Bioprocess Technology*, 6(10), 2780-2790, 2013.
- [64] Maa YF, Nguyen PA, Sweeney T, Shire SJ, Hsu CC. "Protein inhalation powders: Spray drying vs Spray freeze drying". *Pharmaceutical Research*, 16(2), 249-254, 1999.
- [65] Rahmati MR, Vatanara A, Parsian AR, Gilani K, Khosravi KM, Darabi M, Najafabadi AR. "Effect of formulation ingredients on the physical characteristics of salmeterol xinafoate microparticles tailored by spray freeze drying". *Advanced Powder Technology*, 24(1), 36-42, 2013.
- [66] Her JY, Kim MS, Lee KG. "Preparation of probiotic powder by the spray freeze-drying method". *Journal of Food Engineering*, 150, 70-74, 2015.
- [67] Yeom GS, Song CS. "Experimental and numerical investigation of the characteristics of spray-freeze drying for various parameters: Effects of product height, heating plate temperature, and wall temperature". *Drying Technology*, 28(2), 165-179, 2010.
- [68] Yin F, Guo S, Gan Y, Zhang X. "Preparation of redispersible liposomal dry powder using an ultrasonic spray freeze-drying technique for transdermal delivery of human epithelial growth factor". *International Journal of Nanomedicine*, 9, 1665-1669, 2014.
- [69] Ye T, Yu J, Luo Q, Wang S, Chan HK. "Inhalable clarithromycin liposomal dry powders using ultrasonic spray freeze drying". *Powder Technology*, 305, 63-70, 2017.
- [70] Wei S, Ma Y, Luo J, He X, Yue P, Guan Z, Yang M. "Hydroxypropylcellulose as matrix carrier for novel cage-like microparticles prepared by spray-freeze-drying technology". *Carbohydrate Polymers*, 157, 953-961, 2017.
- [71] D'Addio SM, Chan JGY, Kwok PCL, Benson BR, Prud'homme RK, Chan HK. "Aerosol delivery of nanoparticles in uniform mannitol carriers formulated by ultrasonic spray freeze drying". *Pharmaceutical Research*, 30(11), 2891-2901, 2013.
- [72] Bittner B, Kissel T. "Ultrasonic atomization for spray drying: a versatile technique for the preparation of protein loaded biodegradable microspheres". *Journal of Microencapsulation*, 16(3), 325-341, 1999.
- [73] Her JY, Kim MS, Kim MK, Lee KG. "Development of a spray freeze-drying method for preparation of volatile shiitake mushroom (*Lentinus edodes*) powder". *International Journal of Food Science and Technology*, 50(10), 2222-2228, 2015.
- [74] Ali ME, Lamprecht A. "Spray freeze drying as an alternative technique for lyophilization of polymeric and lipid-based nanoparticles". *International Journal of Pharmaceutics*, 516(1), 170-177, 2017.