

분무동결건조과정의 최적 건조조건 도출에 관한 실험적 연구

박 경 원, 송 찬 호[†], 송 치 성
한국기계연구원

EXPERIMENTAL STUDY OF OPTIMUM DRYING CONDITION IN THE PROCESS OF SPRAY FREEZE DRYING

Kyong-Won Park, Chan Ho Song[†], Chi-Sung Song

ABSTRACT: A study on the heat and mass transfer for the drying time in spray freezing drying process was experimentally presented in this paper. A spray freezing dryer for the production of an inhalable powder medicine is developed and an albumin solution as protein specimen is adopted. The freeze-drying for the albumin solution is tested in three different height of the particles piled up in a tray such as 2 mm, 5 mm, 7 mm, and the drying time is estimated as 10 h, 15 h, 22 h. From this results, the correlation is suggested and the drying time with various height of the particles piled up in a tray can be estimated. The assessment on the drying time is conducted throught a microbalance and the rate of water content is measured. The results based on temperature and weight are compared. The difference of the results happens due to the heat transfer from the lateral side of the vial. It is thought that the better estimation in drying time can be predicted by considering the heat transfer effect.

Key words: Spray freeze drying(분무동결건조), Drying time(건조 시간), Sublimation(승화)

기 호 설 명

하첨자

T : 시료 온도 [°C]

t : 시간 [h]

n : 현재 단계

$n-1$: 이전 단계

그리스 문자

a : 온도변화율 [°C/h]

1. 서 론

동결건조는 식품, 제약업계에서 열에 민감한 물질을 건조하는데 사용하는 가장 일반적인 기술 중의 하나이다. 동결건조된 제품은 수분의 제거를 통하여 생화학적 특성의 파괴 없이 영구적으

[†] Corresponding author

Tel.: +82-42-868-7071; fax: +82-42-868-7932

E-mail address: sch@kimm.re.kr

로 보존가능하고 물을 첨가하여 복원이 가능한 것으로 알려져 있다.⁽¹⁾ 동결건조 현상은 물의 삼중점 이하에서 승화현상에 의해 고체에서 기체로 직접 수분이 이동하도록 해야 한다.

의약품 동결건조 제품은 항생물질, 박테리아, 혈청, 백신, 검사 약물, 단백질을 포함하는 생물공학 제품들, 세포, 섬유, 화학제품 등이 있으며 주로 vial 또는 ampule 상태로 건조가 이루어진다. 최근에는 혈액 주사 및 경구투여를 대체할 수 있는 치료 기술로서 호흡식 분말 의약품 제조에 대한 개발이 활발히 진행되고 있고 미세한 마이크로 단위의 다공성 물질을 갖는 전도유망한 기술로 평가되고 있다.⁽²⁾

흡입을 통한 분말 의약품 전달은 직접 폐로 전달되어 모세혈관(capillary vessel)이 발달된 폐포에 침착, 흡수되는 경로를 가진다.⁽³⁾ 전투 중 또는 위급시에 의료치료를 받기 어려운 경우 2~20um 입径의 미세 분말 의약품을 흡입하여 빠른 효과를 얻을 수 있다. 이러한 방법에서는 물리적 입径, 공기동역학적 입径, 입径 분포 및 수분 함유량 등을 주요한 인자로 고려해야 한다. 분말 의약품이 폐속으로 깊게 침투하기 위해서는 적절한 공기동역학적 입径을 가져야 하고, 의약품의 효과를 보존하기 위해서는 생물학적으로 적정 이하의 수분 관리가 이루어져야 한다.⁽⁴⁾

일반적으로 분무동결건조과정은 1차 건조와 2차 건조과정의 두 단계로 이루어져 있다. 1차 건조과정은 액체질소와 같은 동결매체에 용액을 분무시켜 급속 동결시킨 후 삼중점이하 조건에서 승화작용에 의해 대부분의 수분을 제거하는 과정이다. 1차 건조 후의 잔여수분은 2차 건조과정에서 건조온도를 상승시킴에 의해 감소될 수 있다. 건조과정은 낮은 온도에서 작은 수증기압에 의하여 이루어지므로 매우 오랜 시간 에너지를 투입해야 하고, 따라서 건조과정을 최적화하는 것이 필요하다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 호흡식 분말 의약품 제조를 위한 분무동결건조기에 있어서 건조과정의 최적화를 다루고자 한다. 분무동결건조장치를 제작하고, 피건조물의 분무동결적층높이에 따른 시료의 온도 및 무게변화를 통하여 건조완료시간에 대한 예측을 제시하고자 한다.

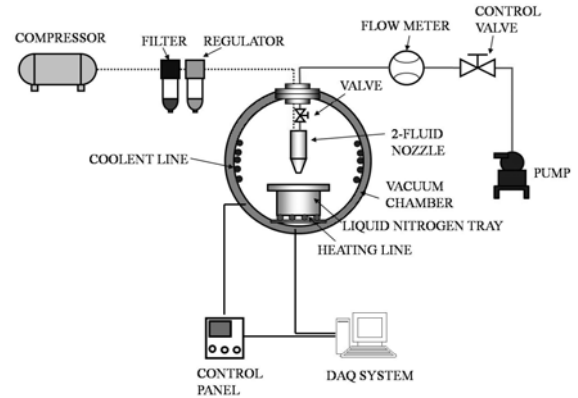


Fig. 1 Schematic diagram of spray freeze dryer.

2. 실험장치 및 방법

2.1 실험 시료

본 실험에서 사용한 시료는 단백질 소재인 알부민(SIGMA-ALDRICH, Albumin from Chicken egg white)을 증류수에 섞어 2%수용액으로 제조하여 사용하였다.

2.2 분무동결건조장치

본 연구에서 개발한 분무동결건조장치의 개략도를 Fig. 1에 나타내었다. 주요 구성품으로는 동결건조챔버, 분무노즐시스템, 트레이 및 선반으로 구성되어 있다. 분무노즐시스템은 시료용액과 공기를 동시에 분무하는 이류체노즐을 사용하고 있다. 선반 내에 흐르고 있는 저온용 실리콘 오일의 온도를 조절하여 트레이로 공급되는 열량을 제어하고 이로부터 분무된 시료의 온도를 알부민 유리전이 온도인 -13°C 이하로 유지하였다. 유리전이온도 이상에서는 제품의 특성 및 건조시간에 악영향을 준다.⁽⁵⁾ 건조시간에 챔버 내 진공도가 100 mTorr 이하로 유지시킨 후 시료의 온도변화를 측정하였다.

온도 측정은 Fig. 2에 나타낸 바와 같이, 트레이 내의 세 위치(center, mid, outer)와 선반 위(선반과 트레이 사이)를 측정하였다.

2.3 시료의 무게 측정장치

건조과정 중의 시료의 무게를 측정하기 위해

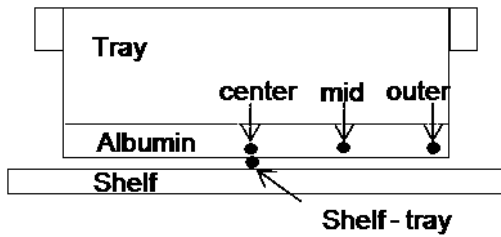


Fig. 2 Temperature measuring point in tray and shelf

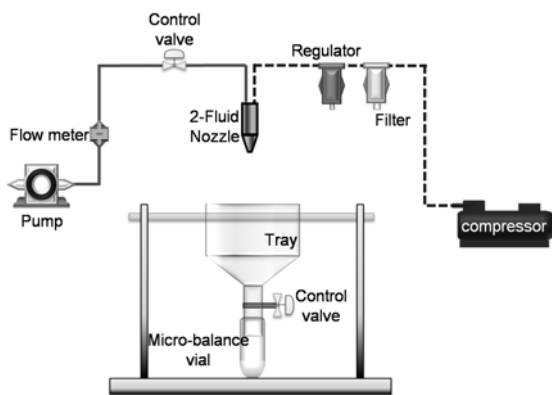


Fig. 3 Schematic diagram of feeding system of spray frozen particles for vial

분무동결된 시료를 무게측정용 바이알에 담아야 한다. Fig. 3과 같은 실험장치를 제작하여 분무동결된 시료가 바이알에 인위적 손실이 최소화한 상태에서 투입되도록 하였다. 분무에 사용된 이 유체 노즐의 분무각과 분사거리를 고려하여 트레이 입구의 환경을 결정하였으며, 액체질소 적층과 시료의 원활한 공급을 위해 트레이와 연결된 관에 밸브를 장착하였다. 또한, 트레이 전체의 높 낮이를 통해 바이알 삽입을 용이하게 제작하였다.

건조과정 중 시료의 무게변화를 측정하기 위해 마이크로밸런스(Christ, Weighting System CWS-40)를 사용하였으며, 이 장치는 -40°C 의 저온에서의 무게측정이 가능하며 0.001 g 에서 50 g 의 미량인 시료의 무게를 측정할 수 있다.

2.4 실험 방법 및 조건

Fig. 1에 나타난 분무동결건조장치의 실험 방법은 다음과 같다. 먼저 액체질소를 건조기 챔버

Table 1 Primary drying conditions

Case	Temp.	Time
Temp. case1	-20°C	25 h
Temp. case2	-20°C	48 h
Temp. case3	-20°C	48 h
Micro-balance case1,2	-20°C	-

내에 있는 트레이에 분무하여 적정량을 채운다. 압축기에 의해 가압된 공기와 시료용액을 이 유체 노즐을 통하여 트레이 내로 분무시켜 미세한 동결된 입자를 형성하도록 한다. 액체질소의 기화가 끝난 후 진공상태에서 동결건조과정을 시작하도록 하여, 최종적으로 건조된 입자를 얻게 된다.

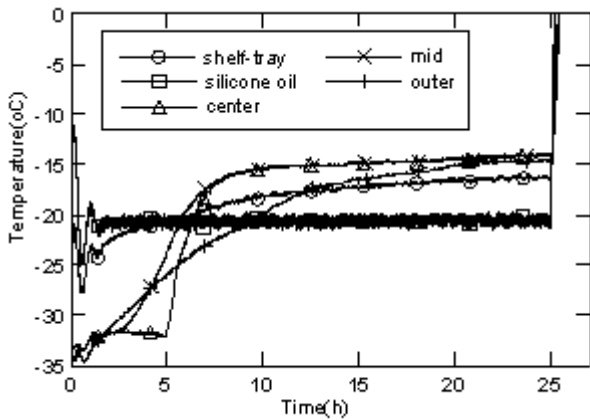
Fig. 3에 나타난 바이알로의 동결입자 공급장치의 실험방법은 다음과 같다. 시료용액의 분무까지는 Fig. 1의 실험순서와 동일하게 진행한다. 이후 장착된 밸브를 열어 분무 동결된 시료를 바이알에 담아 마이크로밸런스에 장착한다. 마이크로밸런스는 Fig. 1의 건조기 챔버 내에 두어 건조를 진행하면서 시료의 무게변화를 측정한다.

실험조건은 크게 분무조건과 건조 조건으로 나누어진다. 분무조건은 유량 25 ml/min , 분사높이 150 mm , 공기압 1 bar 로 설정하여 실험을 진행하였다. 건조 조건은 시료의 유리전이 온도를 고려하였으며, Table 1에 나타나 있다. Table 1에 나타난 온도조건 -20°C 는 선반의 온도를 의미하며, 시료로 사용된 알부민의 유리전이 온도가 -13°C 라는 것을 고려하여 설정하였다. 무게측정을 위한 실험에서는 무게변화 이력이 주요 측정값이므로 충분한 시간을 두어서 데이터를 획득하였다. 진공도 조건은 온도변화 실험과 동일하게 100 mTorr 이하의 충분히 낮은 진공조건하에서 실험을 진행하였다.

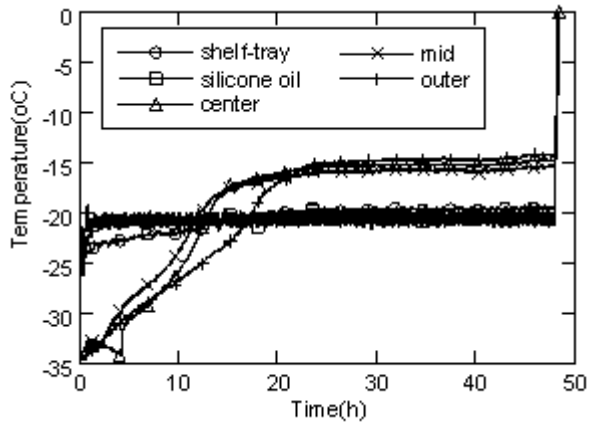
3. 실험결과

3.1 온도변화 측정 결과

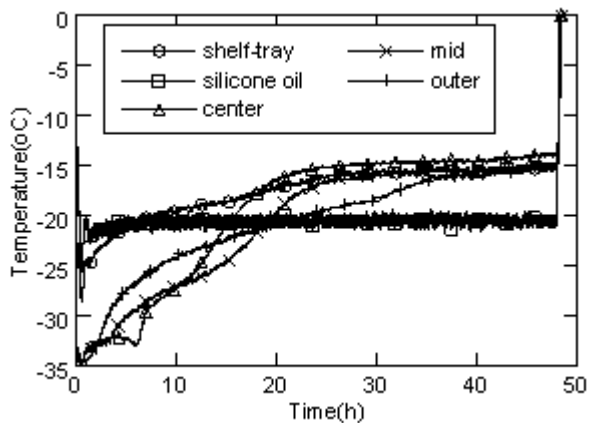
트레이로의 분무 및 분무동결건조과정을 통해 얻어진 각 case별 온도변화 데이터를 Fig. 4에 나타내었다. Temp. case1, Temp. case 2, Temp. case 3에서의 시료 적층높이는 각각 2 mm , 5 mm , 7 mm 이다.



(a) Temp. case 1



(b) Temp. case 2



(c) Temp. case 3

Fig. 4 Temperature profile of the sprayed particles

Temp. case1 (시료적층높이 2 mm)의 경우 시료의 온도 변화가 일정한 구간은 동결건조 시작 후

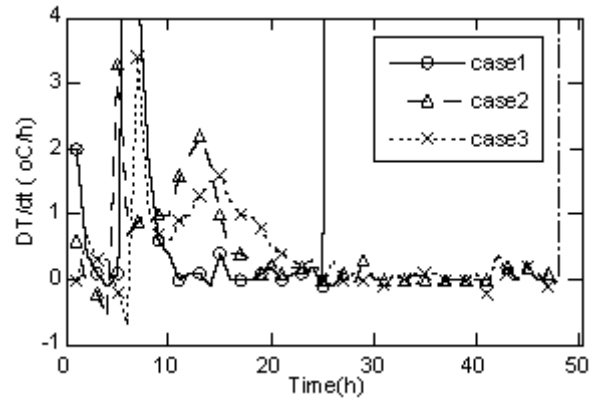


Fig. 5 Comparison of the change rates of the particle temperature in different product height

약 10시간부터 나타나고 있다. 이 구간을 기준으로 약 10시간 이전은 건조가 진행 중인 과정이며, 그 이후는 건조가 대부분 완료된 구간이라 추정할 수 있다. Temp. case2 (시료적층높이 5 mm)의 경우는 약 15시간 이후 일정한 온도변화 구간을 볼 수 있으며, Temp. case3 (시료적층높이 7 mm)의 경우에는 약 22시간 후에 일정한 시료온도 구간을 볼 수 있다.

건조완료에 대한 정량적 기준을 제시하기 위하여 다음과 같은 온도변화율 개념을 도입하였다.

$$\alpha = \frac{T_n - T_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} \quad (1)$$

α 는 시료의 온도변화율이고, T 는 시료의 온도, t 는 시간, n 은 현재 단계, $n-1$ 은 이전 단계를 의미

한다. 본 연구에서는 온도변화율, α 가 0.5 보다 작을 경우 온도변화가 없다고 판단하여 건조완료 구간으로 선정하였다. Fig. 5는 각 case별 온도변화율을 나타낸 그래프이다. 그래프에서 보는 바와 같이 시료의 적층높이에 따라 수렴되는 시간의 차이를 확인할 수 있으며 적층높이에 따른 비례관계를 유추할 수 있다.

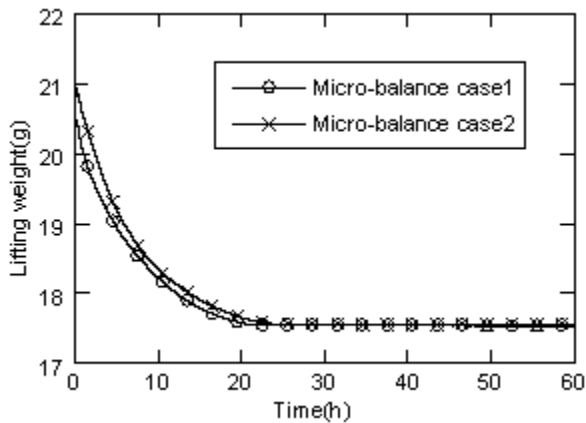


Fig. 6 Comparison of weight change in different product height

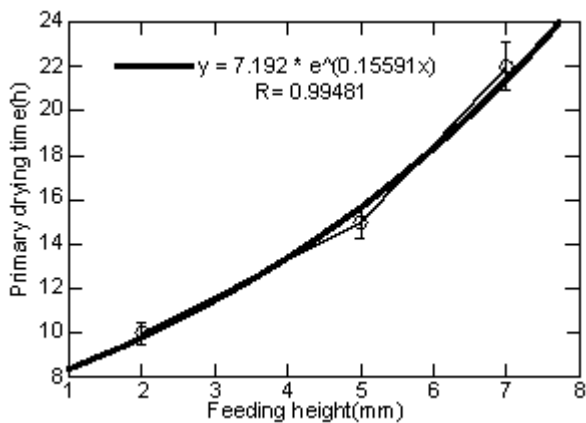


Fig. 7 Comparison of primary drying time - temperature case

3.2 무게변화 측정 결과

마이크로밸런스를 이용하여 건조 중 시료의 무게변화를 Fig. 6에 나타내었다. Micro-balance case 1과 case 2의 동결적층 높이는 각각 17 mm, 25 mm이다. 그래프에서 보는 바와 같이 시간이 지남에 따라 시료에 포함된 수분이 증발하여 시료의 무게가 감소함을 알 수 있다. 어느 적정 시간 이후에는 무게의 변화는 없고 시료의 무게가 일정한 구간이 나오는데 이 구간을 건조가 완료된 구간으로 추정할 수 있다.

Micro-balance case1 (시료적층높이 17 mm)의 경우, 건조시작 후 약 21 시간 경과부터 무게변화가 없는 구간이 나타남을 알 수 있다.

Table 2 Comparison of drying time.

case	feeding height	Time
Temp. case1	2 mm	10 h
Temp. case2	5 mm	15 h
Temp. case3	7 mm	22 h
Micro-balance case1	17 mm	21 h
Micro-balance case2	25 mm	23 h

Micro-balance case2 (시료적층높이 25 mm)의 경우, 건조시작 후 약 23시간 경과부터 무게변화가 없는 구간이 나타난다. 이로부터 건조완료 시간을 case 1, 2에 대하여 각각 약 21시간과 약 23시간으로 추정할 수 있다.

3.3 온도변화-무게변화 측정 결과 비교

앞에서 측정한 실험결과를 Table 2에 나타내었다. 온도변화 측정실험에서 건조완료 시점으로 추정되는 시간은 분무 동결된 시료의 적층높이에 따라 비교적 일정한 패턴을 보이며 증가하였다. 이에 대하여 무게변화 측정실험에서 건조완료 시점으로 추정되는 시간은 동결적층높이에 따른 변화가 크지 않고, 온도변화 측정실험에서의 결과와 비교할 때 그 차이가 크음을 알 수 있다. 무게변화 측정실험에서 적층높이에 따라서 건조완료 추정시간의 차이가 크지 않는 것은 동결된 시료가 바이얼에 주입 시 바이얼 내의 불균일한 적층분포에 기인하는 것으로 판단할 수 있다. 온도변화 측정실험과의 건조완료 추정시간의 차이는 주위로부터의 열전달 효과가 가장 큰 요인으로 고려될 수 있다. 온도변화 측정실험에서의 시료의 건조는 선반으로부터 열을 전달받아 트레이 밑면으로부터 시료로 열이 전달되는 과정이나 무게변화 측정실험에서는 시료가 바이얼 내에 있으므로 밑면 뿐만 아니라 측면에서의 열전달 영향이 크므로 건조완료시간에 영향을 크게 줄 것으로 판단할 수 있다.

온도변화 측정실험 결과를 이용하여 Fig. 7과 같이 상관식을 제시하였다. 이로부터 트레이에서의 시료적층높이에 따라 예상되는 건조완료시간을 추정할 수 있다.

4. 결론

본 논문에서는 분무동결건조과정에서의 최적 건조시간 예측을 위한 실험적 연구를 수행하였다. 이를 위하여 진공분무동결건조기를 제작하였고, 마이크로밸런스의 무게측정을 위한 실험장치를 추가로 제작하였다. 트레이 내로 분무된 시료의 동결건조과정을 통하여 시료적층높이에 따른 온도변화값을 측정하였고, 바이얼에 동결시료를 투입하여 시료적층높이에 따른 무게변화값을 측정하였다. 이로부터 다음의 결과를 얻었다.

(1) 트레이의 시료적층높이 2 mm, 5 mm, 7 mm에 대하여 각각 10시간, 15시간, 22시간의 건조완료 추정시간을 얻었다.

(2) 트레이 적층높이에 따른 상관식을 제시하였다. 이로부터 시료의 동결적층높이에 따라 건조완료시간을 예측할 수 있다.

(3) 건조과정 중 시간에 따른 시료의 무게변화를 측정하였다. 무게변화를 통하여 건조완료를 판단할 수 있으나 바이얼로 투입되는 동결시료의 적층 균일성 및 바이얼 주위로부터 전달되는 열 전달 효과를 고려한다면 보다 정확한 건조완료시간을 예측할 수 있다.

nanostructured micro particles, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 58, pp. 529-537.

2. Maa, Y.-F., Nugyen, P.-A., Sweeney, T., Shire, S.J. and Hsu, C.C., 1999, Protein inhalation powders. Spray drying vs. spray freeze drying, *Pharmaceutical Research*, Vol. 16, pp. 249-254.
3. Shoyele, S.A., 2006, Particle engineering techniques for inhaled biopharmaceuticals, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 58, pp. 1009-1029.
4. Bosquillon, C., Lombry, C., Preat, V. and Vambever, R., 2001, Influence of formulation excipients and physical characteristics of inhalation dry powders on their aerosolization performance, *Journal of Controlled Release*, Vol. 70, pp. 329-339.
5. Slade, L. and Levine, H., 1994, Water and the glass transition—Dependence of the glass transition on composition and chemical structure, *Journal of Food Engineering*, Vol. 22, pp. 143-188.

참고문헌

1. Yu, Z., 2004, Spray freezing into liquid nitrogen for highly stable protein