



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월15일

(11) 등록번호 10-2796830

(24) 등록일자 2025년04월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 305/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 305/14 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0034074

(22) 출원일자 2023년03월15일

심사청구일자 2023년03월15일

(65) 공개번호 10-2024-0139867

(43) 공개일자 2024년09월24일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020220014742 A*

KR1020220168084 A

KR1020210147374 A

KR1020220150101 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

국립공주대학교 산학협력단

충청남도 공주시 공주대학로 56 (신관동)

(72) 발명자

김진현

충청남도 천안시 서북구 충무로 5-16, 105동 703호(쌍용동, 쌍용동일하이빌아파트)

강다연

경기도 시흥시 중심상가로 285, 116동 103호(정왕동, 건영아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인지평

전체 청구항 수 : 총 7 항

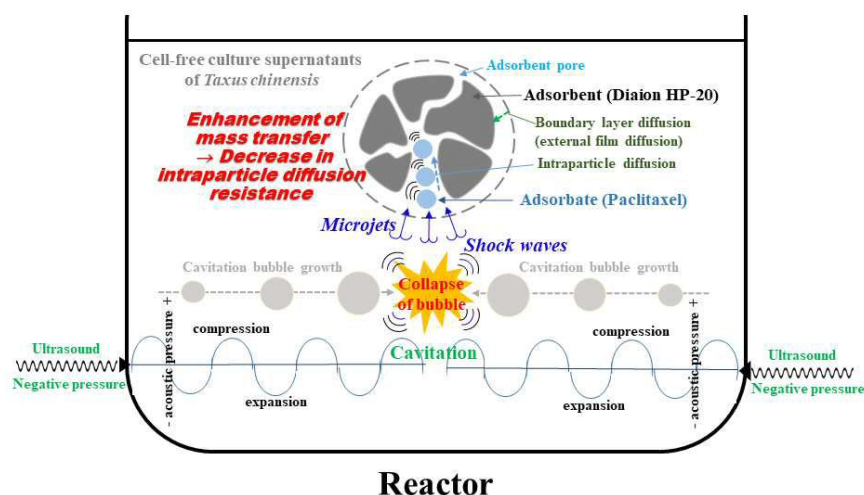
심사관 : 이민영

(54) 발명의 명칭 세포배양여액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법

(57) 요약

본 발명은 세포배양여액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 식물세포를 제거한 세포배양여액에 흡착제를 처리한 후 특정 조건으로 음압 캐비테이션 및/또는 초음파 캐비테이션을 도입함으로써, 흡착 공정의 조업 시간을 현저하게 단축시킴과 동시에 파클리탁셀의 최대흡착량을 현저하게 상승시킨, 흡착 효율이 획기적으로 향상된 흡착 방법을 제공한다.

대표도 - 도5



(72) 발명자

윤상민

경상북도 상주시 봉양1길 126, 103동 907호(무양동, 지엘리베라움 아파트)

강예지

충청남도 천안시 동남구 목천읍 동평8길 63-18

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711156444
과제번호	2021R1A2C1003186
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업_중견연구자지원사업_(유형1-1)중견연구
연구과제명	고도 침전 기술 개발 및 응용
기 여 율	1/1
과제수행기관명	공주대학교 산학협력단
연구기간	2021.03.01 ~ 2024.02.29

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 a) 및 b) 단계를 포함하는, 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법:

a) 택서스속(*Taxus* genus) 식물세포를 배양하는 단계; 및

b) 상기 식물세포를 제거한 세포배양액에 흡착제를 처리한 후 초음파 캐비테이션 및 음압 캐비테이션을 동시에 도입하는 단계;

여기서, 상기 초음파 캐비테이션 도입은 30 내지 50 kHz에서 100 내지 250 W의 초음파 파워로 초음파를 처리하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것이고, 상기 음압 캐비테이션 도입은 -260 내지 -80 mmHg의 음압을 가하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 b) 단계의 식물세포를 제거한 세포배양액은 추가의 여과 단계를 수행하여 수득되는, 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 b) 단계의 흡착제는 소수성 흡착제인, 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 b) 단계의 흡착제는 세포배양액 1mg/L 당 20 내지 40 mg/L로 처리되는, 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 b) 단계는 1 내지 2 시간 동안 수행되는, 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법은 세포배양액에 흡착제만 처리하여 수행되는 흡착 방법에 비해 7배 이상의 파클리탁셀 양을 회수하는, 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법은 세포배양액에 흡착제만 처리하여 수행되는 흡착 방법에 비해 5배 이상 증가된 흡착 속도 상수 및 9배 이상 증가된 입자

내 확산 속도 상수를 나타내는, 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 식물세포를 제거한 세포배양액에 흡착제를 처리한 후 특정 조건으로 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입함으로써, 흡착 공정의 조업 시간을 현저하게 단축시킴과 동시에 파클리탁셀의 최대흡착량을 현저하게 상승시킨, 흡착 효율이 획기적으로 향상된 흡착 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0002] 파클리탁셀(Paclitaxel)은 태평양 주목나무의 표피에서 분리된 디테르페노이드 계열의 천연화합물로 미세소관의 안정성 향상으로 해중합을 저해하여 종양 세포에서 세포 사멸을 유도하는 항암제로 난소암, 유방암, 자궁경부암, 폐암, 방광암 등의 치료에 널리 사용되고 있는 대표적 화학항암제이다. 또한, 류마티스성 관절염, 알츠하이머 치료 등의 적응증에 대한 확대와 다른 치료 방법들과의 복합처방에 관한 임상시험이 진행 중에 있어 향후 수요는 계속해서 증가할 전망이다.
- [0003] 파클리탁셀의 생산 방법에는 주목에서 직접 추출하는 방법, 전구체를 이용한 반합성 방법, 주목에서 캘러스(callus)를 유도하여 식물 세포를 배양하여 얻는 방법이 있다. 그 중 식물세포배양은 외부 인자(기후, 환경)의 영향이 적고 생물반응기에서 안정적으로 균일한 품질의 파클리탁셀 생산이 가능하여 대량생산에 유리하다.
- [0004] 식물세포 택서스 치넨시스(*Taxus chinensis*) 배양을 통한 파클리탁셀의 생산의 경우 생산된 파클리탁셀은 식물 세포 내 또는 세포배양액에 존재한다. 파클리탁셀 생산량이 적을 경우 배양액에 존재하는 파클리탁셀의 양이 상대적으로 증가하여 전체적인 수율 증가 측면에서 배양액 내의 파클리탁셀 회수가 굉장히 중요하다.
- [0005] 비특허문헌 1에는 세포배양액에 존재하는 파클리탁셀의 회수에 파클리탁셀의 흡착 및 탈착 효율이 우수하며, 가격이 비교적 저렴하여 경제성이 있는 상용흡착제 HP-20을 사용한 연구가 보고되었다. 하지만 HP-20을 이용한 파클리탁셀의 회수에는 긴 조업시간(>24 h)이 요구된다. 따라서, 본 발명에서는 상용흡착제 HP-20을 이용한 파클리탁셀 회수에 초음파 및 음압 캐비테이션을 도입하여 파클리탁셀의 흡착량을 증가시키고, 흡착시간을 단축시켜 흡착 효율을 획기적으로 향상시키고자 하였다.
- [0006] 캐비테이션은 액체가 고속으로 이동하면 액체의 압력이 증기압 아래로 떨어지고 액체에 버블이 발생하는 현상으로, 캐비테이션 버블은 압축 및 팽창을 반복하여 결국 불안정해져 마이크로젯, 강렬한 국부 가열 및 고압충격파를 발생시킨다. 비특허문헌 2 내지 4에 따르면, 최근까지 흡착 공정에 초음파 캐비테이션을 도입한 연구들이 보고되고 있으나, 식물세포 택서스 치넨시스(*Taxus chinensis*)의 배양액으로부터 파클리탁셀 회수를 위한 캐비테이션 흡착 방법에 대한 보고는 전무한 실정이다. 따라서, 본 발명에서는 세포배양액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위해 초음파, 음압 또는 초음파-음압 캐비테이션을 도입하여 흡착 효율을 향상시키고 흡착 특성을 정량적으로 파악하고자 하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) H. S. Shin and J. -H. Kim, "Isotherm, kinetic and thermodynamic characteristics of adsorption of paclitaxel onto Diaion HP-20", Process Biochemistry, 51, 917-924 (2016).
- (비특허문헌 0002) X. Zhou, G. Jing, B. Lv, Z. Zhou and R. Zhu, "Highly efficient removal of chromium(VI) by Fe/Ni bimetallic nanoparticles in an ultrasound-assisted system", Chemosphere, 160, 332-341 (2016).
- (비특허문헌 0003) A. R. Bagheri, M. Ghaedi, A. Asfaram, A. A. Bazrafshan and R. Jannesar, "Comparative study on ultrasonic assisted adsorption of dyes from single system onto Fe₃O₄ magnetite nanoparticles loaded on activated carbon: Experimental design methodology". Ultrason. Sonochem, 34, 294-304 (2017).
- (비특허문헌 0004) A. M. Ealias, and M. P. Saravanakumar, "A critical review on ultrasonic-assisted

dye adsorption: Mass transfer, half-life and half-capacity concentration approach with future industrial perspectives", Crit. Rev. Environ. Sci. Technol, 49, 1959-2015 (2019).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 상술한 과제를 해결하기 위해 안출된 것으로, 세포배양여액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위해 흡착제를 처리하는 단계에서, 특정 조건으로 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입하여, 흡착 공정 시간을 현저하게 단축시키고, 파클리탁셀 흡착량을 현저하게 증가시킬 수 있는, 파클리탁셀의 흡착 방법을 제공하는 데 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 상술한 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 다음의 a) 및 b) 단계를 포함하는, 세포배양여액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법을 제공한다:

[0010] a) 택서스속(*Taxus* genus) 식물세포를 배양하는 단계; 및

[0011] b) 상기 식물세포를 제거한 세포배양여액에 흡착제를 처리한 후 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입하는 단계.

[0012] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 식물세포를 제거한 세포배양여액은 추가의 여과 단계를 수행하여 수득될 수 있다.

[0013] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 흡착제는 소수성 흡착제일 수 있다.

[0014] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 흡착제는 세포배양여액 1mg/L 당 20 내지 40 mg/L로 처리될 수 있다.

[0015] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 초음파 캐비테이션 도입은 30 내지 50 kHz에서 50 내지 300 W의 초음파 파워로 초음파를 처리하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것일 수 있다.

[0016] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 음압 캐비테이션 도입은 -260 내지 -50 mmHg의 음압을 가하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것일 수 있다.

[0017] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계에서 초음파 캐비테이션 및 음압 캐비테이션이 동시에 도입되는 경우, 상기 초음파 캐비테이션 도입은 30 내지 50 kHz에서 100 내지 250 W의 초음파 파워로 초음파를 처리하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것일 수 있고, 상기 음압 캐비테이션 도입은 -260 내지 -80 mmHg의 음압을 가하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것일 수 있다.

[0018] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계는 1 내지 2 시간 동안 수행될 수 있다.

[0019] 본 발명에 있어서, 상기 세포배양여액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법은 세포배양여액에 흡착제만 처리하여 수행되는 흡착 방법에 비해 7배 이상의 파클리탁셀 양을 회수할 수 있다.

[0020] 본 발명에 있어서, 상기 세포배양여액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법은 세포배양여액에 흡착제만 처리하여 수행되는 흡착 방법에 비해 5배 이상 증가된 흡착 속도 상수 및 9배 이상 증가된 입자 내 확산 속도 상수를 나타낼 수 있다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따른 초음파 및/또는 음압 캐비테이션을 이용한, 세포배양여액으로부터의 파클리탁셀 회수를 위한 흡착 방법은 종래의 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입하지 않은 전통적 흡착 방법에 비해 흡착 공정 시간을 획기적으로 단축시키면서, 동일한 조업 시간 대비 파클리탁셀의 흡착량을 극대화하는 것이 가능하며, 세포배양여액으로부터 보다 효율적으로 파클리탁셀을 회수하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 전통적 흡착공정(A), 초음파 캐비테이션 흡착공정(B), 음압 캐비테이션 흡착공정(C) 및 초음파-음압 캐

비테이션 흡착공정(D)의 개략도를 나타낸 것이다.

도 2는 298K에서 전통적 흡착공정(A), 초음파 캐비테이션 흡착공정(B), 음압 캐비테이션 흡착공정(C) 및 초음파-음압 캐비테이션 흡착(D)의 Diaion HP-20에 대한 파클리탁셀의 흡착 동역학을 나타낸 것이다.

도 3은 298K에서 전통적 흡착공정(A), 초음파 캐비테이션 흡착공정(B), 음압 캐비테이션 흡착공정(C) 및 초음파-음압 캐비테이션 흡착공정(D)의 유사 이차 반응 속도식 동역학 모델(Pseudo-second-order model)을 나타낸 것이다.

도 4는 298K에서 전통적 흡착(A), 초음파 캐비테이션 흡착(B), 음압 캐비테이션 흡착(C) 및 초음파-음압 캐비테이션 흡착(D)의 입자 내 확산 모델을 나타낸 것이다.

도 5는 텍서스 치넨시스(*Taxus chinensis*)의 세포배양여액으로부터 파클리탁셀에 대한 캐비테이션 흡착 메커니즘을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 이하, 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.
- [0024] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0025] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는, A 및 B"를 의미한다.
- [0026] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.
- [0027] 상술한 바와 같이, 종래에는 세포배양여액에 존재하는 파클리탁셀을 회수하기 위해 상용 흡착제인 HP-20을 사용하였으나, 긴 조업 시간으로 인해 파클리탁셀 회수 효율이 떨어지는 문제점이 있었다.
- [0028] 이에, 본 발명에서는 흡착제를 처리하는 전통적 흡착 방법에 특정 조건으로 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입하여 조업 시간을 단축시키고 파클리탁셀 흡착량을 증가시킨 흡착 방법을 개발함으로써, 상술한 문제의 해결방안을 모색하였다. 본 발명에 따른 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입한 흡착 방법은 종래의 전통적 흡착 방법에 비해 현저히 짧은 흡착 시간으로 보다 많은 양의 파클리탁셀을 흡착할 수 있어, 파클리탁셀의 대량생산을 위한 공정에 적합하다.
- [0030] 따라서, 본 발명은 세포배양여액에 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입하여 수행되는, 세포배양여액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법에 관한 것이다.
- [0031] 구체적으로, 본 발명의 흡착 방법은 다음의 a) 및 b) 단계를 포함할 수 있다:
- [0032] a) 텍서스속(*Taxus* genus) 식물세포를 배양하는 단계; 및
- [0033] b) 상기 식물세포를 제거한 세포배양여액에 흡착제를 처리한 후 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입하는 단계.
- [0034] 본 발명에 있어서, 상기 a) 단계는 텍서스속(*Taxus* genus) 식물세포를 배양하는 단계로, 상기 식물세포는 텍서스속 식물체의 잎으로부터 얻은 캘러스(callus)를 이용한 식물세포배양으로부터 회수한 식물세포인 바이오매스(biomass)일 수 있다.
- [0035] 또한, 상기 텍서스속 식물체는 파클리탁셀을 포함하는 모든 텍서스속 식물체를 대상으로 하며, 예를 들어, 텍서스 브레비폴리아(*Taxus brevifolia*), 텍서스 카나덴시스(*Taxus canadensis*), 텍서스 쿠스피다타(*Taxus cuspidata*), 텍서스 바카타(*Taxus baccata*), 텍서스 글로보사(*Taxus globosa*), 텍서스 플로리다나(*Taxus floridana*), 텍서스 월리치아나(*Taxus wallichiana*), 텍서스 메디아(*Taxus media*) 또는 텍서스 치넨시스(*Taxus chinensis*) 등이 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0036] 본 발명에 있어서, 상기 a) 단계의 배양은 텍서스속 식물세포로부터 파클리탁셀을 추출하기 위해 사용되는 공지된 모든 사전 배양 방법을 포함하며, 당해 기술분야의 통상의 기술자는 세포 종류에 따라 배양 배지, 배양 기간

및 배양 온도 등에 대한 조건을 적절히 선택할 수 있다.

- [0037] 택서스속 식물세포의 배양이 완료된 후에는, 다음의 b) 단계를 수행하기 위해 배양된 식물세포를 제거하여 세포 배양여액을 수득하는 단계가 진행될 수 있다.
- [0038] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계에서 사용되는 식물세포를 제거한 세포배양여액은 식물세포 배양 후 배양액으로부터 원심분리 등의 방법을 통해 식물세포를 제거한 여액(cell-free culture supernatants)일 수 있다.
- [0039] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 식물세포를 제거한 세포배양여액은 흡착제를 처리하기 전에 추가의 여과 단계를 통해 보다 균일한 상태로 준비될 수 있다. 이때, 상기 여과는 여과지 또는 기타 상용화된 여과 장치를 이용하여 수득될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0040] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 흡착제는 생리활성물질의 흡착, 분리 및 정제에 사용되는 통상적인 소수성 흡착제를 사용할 수 있으며, 예를 들어, 상용화된 Diaion HP-20, Amerlite XAD-2, Amberlite XAD-4, Amberlite XAD-7, Amberlite XAD-7HP, Amberlite XAD-8, Amberlite XAD-16, Amberlite XAD-16 HP, Amberlite XAD-1180, Amberlite XAD-2000, Amberlite XAD-2010, TRILITE GSH-20, TRILITE GSP-25, TRILITE GSP-50 및 TRILITE GSP-07로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0041] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 흡착제는 세포배양여액 1mg/L 당 20 내지 40 mg/L로 처리될 수 있으며, 바람직하게는 세포배양여액 1mg/L 당 25 내지 35 mg/L로 처리될 수 있다.
- [0042] 흡착제를 처리하는 것이 완료되면, 초음파 캐비테이션 및/또는 음압 캐비테이션을 도입한다.
- [0043] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계에서 초음파 캐비테이션이 단독으로 도입되는 경우, 초음파 캐비테이션 도입은 30 내지 50 kHz에서 50 내지 300 W의 초음파 파워, 바람직하게는 100 내지 250 W의 초음파 파워로 초음파를 처리하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것일 수 있다.
- [0044] 본 발명에 있어서, 상기 초음파 캐비테이션 도입은 초음파 배스(즉, 초음파 세척기)를 사용하여 수행될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0045] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는 택서스 치넨시스(*Taxus chinensis*) 식물세포 배양 후, 상기 식물세포를 제거한 세포배양여액에 흡착제를 처리한 다음, 교반 하에 초음파 파워를 각각 80, 180 및 250 W로 처리하여 0.5 내지 9 시간 동안 흡착 공정을 진행하였다. 그 결과, 도 2의 (B)에서 확인되는 바와 같이, 흡착 시간이 경과함에 따라 흡착량이 증가하는 양상을 보이다가 6시간 이후에는 모든 초음파 파워 조건에서 평형에 도달하였다. 흡착제만 처리하여 흡착 공정이 진행된 대조군에 비해, 모든 초음파 파워 조건에서 조업 시간이 4배 단축되었다. 최대 흡착량은 초음파 파워가 증가함에 따라 증가하여 최대 112.1344 mg/g까지 흡착되는 것으로 확인되었으며, 초음파 파워 250 W에서 대조군 대비 1.27배 증가된 과클리탁셀이 회수되는 것을 확인하였다.
- [0046] 만일, 50 W 미만의 초음파 파워로 처리되는 경우, 처리 효율 감소 문제가 발생할 수 있고, 300 W를 초과하는 초음파 파워로 처리되는 경우, 과클리탁셀 분해 문제가 발생할 수 있으므로, 상기 범위 내의 파워로 초음파를 처리하는 것이 바람직하다.
- [0047] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계에서 초음파 캐비테이션이 단독으로 도입되는 경우, 초음파 캐비테이션 흡착 방법은 5 내지 7 시간, 바람직하게는 5.5 내지 6 시간 수행될 수 있다.
- [0048] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계에서 음압 캐비테이션이 단독으로 도입되는 경우, 상기 음압 캐비테이션 도입은 -260 내지 -50 mmHg의 음압, 바람직하게는 -260 내지 -100 mmHg의 음압을 가하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것일 수 있다. 이때, -260 내지 -50 mmHg의 음압 조건은 대기압 500 내지 710 mmHg의 압력 조건에서 흡착 방법이 수행되었음을 의미하고, -260 내지 -100 mmHg의 음압 조건은 대기압 500 내지 660 mmHg의 압력 조건에서 흡착 방법이 수행되었음을 의미한다.
- [0049] 본 발명에서, 용어 "음압(negative pressure)"은 대기압(760 mmHg)보다 낮은 압력을 말한다. 따라서, 본 발명에 있어서, 상기 음압은 대기압 760 mmHg보다 낮은 압력을 지칭한다.
- [0050] 본 발명에서 용어 "음압 캐비테이션(negative pressure cavitation)"은 음압으로 야기되는 캐비테이션으로, 액체-고체 시스템(liquid-solid system)에 도입되어 추출 용매와 매트릭스 사이의 교류(turbulence), 충돌(collision) 및 물질 전달을 증가시킨다.
- [0051] 본 발명에 있어서, 상기 음압 캐비테이션 도입은 특별히 고안된 음압 캐비테이션 장치 없이 시판되는 진공 조절

기(vacuum controller) 및 진공 펌프(vacuum pump)만을 이용하여 세포배양여액 내로 음압을 가하는 방식으로 수행될 수 있다.

[0052] 본 발명의 다른 구체적인 일 실시예에서는 텍서스 치넨시스(*Taxus chinensis*) 식물세포 배양 후 상기 식물세포를 제거한 세포배양여액에 흡착제를 처리한 다음 교반 하에 음압을 각각 -50, -100, -150 및 -200 mmHg로 처리하여 0.5 내지 6 시간 동안 흡착 공정을 진행하였다. 그 결과, 도 2의 (C)에서 확인되는 바와 같이 흡착 시간이 경과함에 따라 흡착량도 함께 증가하다가, -50, -100, -150 및 -200 mmHg의 음압 처리 조건에서 각각 3.0, 2.0, 1.5 및 1.5 시간에 평형에 도달하였다. 최대 흡착량은 음압이 증가할수록 증가하여, 최대 402.0314 mg/g까지 흡착되는 것으로 확인되었다. 흡착제만 처리하여 수행된 흡착 공정이 진행된 대조군에 비해 조업시간은 조업시간은 최대 16배 단축되었고, 최대 흡착량은 4.56배까지 증가하였다.

[0053] 만일, 500 mmHg 미만의 압력(즉, -260 mmHg를 초과하는 음압)에서 캐비테이션 흡착 방법을 수행하는 경우, 과도한 음압에도 불구하고 흡착 효율은 더 이상 상승하지 않는 문제점이 발생할 수 있고, 710 mmHg를 초과하는 압력(즉, -50 mmHg 미만의 음압)에서 흡착 방법을 수행하는 경우, 대기압에서 흡착 방법을 수행하였을 때와 비교하여 파클리탁셀의 회수율 증가 효과가 미미할 수 있다.

[0054] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계에서 음압 캐비테이션이 단독으로 도입되는 경우, 음압 캐비테이션 흡착 방법은 1 내지 2 시간, 바람직하게는 1.5 내지 2 시간 수행될 수 있다.

[0055] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계에서 초음파 캐비테이션 및 음압 캐비테이션이 동시에 도입되는 경우, 상기 초음파 캐비테이션 도입은 30 내지 50 kHz에서 100 내지 250 W의 초음파 파워, 바람직하게는 150 내지 200 W의 초음파 파워로 초음파를 처리하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것일 수 있고, 상기 음압 캐비테이션 도입은 -260 내지 -80 mmHg의 음압, 바람직하게는 -260 내지 -150 mmHg의 음압을 가하여 캐비테이션 버블을 발생시키는 것일 수 있다.

[0056] 본 발명의 또 다른 구체적인 일 실시예에서는 텍서스 치넨시스(*Taxus chinensis*) 식물세포 배양 후 상기 식물세포를 제거한 세포배양여액에 흡착제를 처리한 다음 교반 하에 초음파 파워를 180 W로 일정하게 처리하고, 음압을 각각 -50, -100 및 -200 mmHg로 변화시켜 처리하여, 초음파와 음압의 시너지 효과를 확인하였다. 그 결과, 도 2의 (D)에서 확인되는 바와 같이, -50, -100 및 -200 mmHg일 때, 각각 흡착 2.5, 1.5 및 1.0 시간에 평형에 도달하는 것을 알 수 있었다. 최대 흡착량은 음압이 증가할수록 증가하여 최대 687.0080 mg/g까지 흡착되는 것으로 확인되었다. 흡착제만 처리하여 흡착 공정이 진행된 대조군에 비해 조업 시간은 최대 24배 단축되어 약 1 시간 동안만 흡착 공정을 수행하더라도 대조군 대비 최대 흡착량이 7.80배까지 증가하였다. 이를 통해, 초음파와 음압을 동시에 사용할 경우 시너지 효과가 발생하여, 흡착시간이 더 감소할 뿐만 아니라 흡착량에서도 높은 효율을 보임을 확인할 수 있었다.

[0057] 따라서, 본 발명의 흡착 방법은, 초음파 캐비테이션 및 음압 캐비테이션이 동시에 도입되는 경우 1 내지 2 시간 바람직하게는 1 내지 1.5 시간 동안 수행될 수 있으며, 세포배양여액에 흡착제만 처리하여 수행되는 흡착 방법에 비해 7배 이상의 파클리탁셀 양을 회수하는 것이 가능하다.

[0058] 만일, 흡착 방법이 1 시간 미만으로 수행되는 경우 파클리탁셀을 충분히 회수하지 못할 수 있고, 2 시간을 초과하여 수행하는 경우, 시간 경과에 따른 파클리탁셀 회수율 증가 효과가 미미하여 불필요한 조업 시간의 증가를 야기할 수 있다.

[0059] 본 발명의 또 다른 구체적인 일 실시예에서는, 흡착제 처리 후 초음파 캐비테이션 또는 음압 캐비테이션을 단독으로 도입하거나, 초음파 캐비테이션 및 음압 캐비테이션을 동시에 도입하여 수행한 흡착 방법에서 유사 이차 반응 속도식 모델과 입자 내 확산 모델을 이용하여 각각 흡착 속도 상수와 입자 내 확산 속도 상수를 확인하였다. 그 결과, 도 3 및 4에서 확인되는 바와 같이 흡착제만 처리하여 흡착 공정이 진행된 대조군에 비해, 초음파 캐비테이션을 단독으로 도입한 흡착 방법의 흡착 속도 상수(2차 속도 상수) 및 입자 내 확산 속도 상수는 각각 3.50 내지 4.00배 및 1.79 내지 1.94배 증가하였고, 음압 캐비테이션을 단독으로 도입한 흡착 방법의 흡착 속도 상수(2차 속도 상수) 및 입자 내 확산 속도 상수는 각각 4.30 내지 5.96배 및 4.05 내지 7.87배 증가하였다. 또한, 초음파 캐비테이션과 음압 캐비테이션을 동시에 도입한 흡착 방법의 경우, 대조군에 비해 각각 5.57 내지 13.81배 및 9.99 내지 20.62배 증가된 흡착 속도 상수(2차 속도 상수) 및 입자 내 확산 속도 상수를 나타내었다. 이러한 결과를 통해, 흡착 공정에 캐비테이션 버블을 도입하게 되면 고속 마이크로젯 및 고압 충격파가 발생하여 경계층뿐만 아니라 흡착제 기공으로의 물질전달이 촉진되어 경계층 확산 저항과 입자 내 확산 저항을 효율적으로 개선시키며 초음파와 음압을 동시에 도입할 경우 시너지 효과가 발생하여 더 높은 효과를 나타

념을 알 수 있다(도 5).

- [0060] 따라서, 본 발명에 따른 세포배양여액으로부터 파클리탁셀을 회수하기 위한 캐비테이션 흡착 방법은 세포배양여액에 흡착제만 처리하여 수행되는 흡착 방법에 비해 5배 이상 증가된 흡착 속도 상수 및 9배 이상 증가된 입자 내 확산 속도 상수를 나타낼 수 있으며, 초음파 처리 조건과 음압 처리 조건을 각각 30 내지 50 kHz에서 150 내지 200 W의 초음파 파워 및 -100 내지 -260 mmHg의 음압으로 최적화하는 경우, 최대 13배 이상 증가된 흡착 속도 상수 및 20배 이상 증가된 입자 내 확산 속도 상수를 나타낼 수 있다.
- [0061] 따라서, 본 발명의 흡착 방법 수행 시 흡착 효율을 극대화하기 위해서는 상기 범위 내의 초음파 및 음압 처리 조건에서 흡착 방법을 수행하는 것이 가장 바람직하다.
- [0062] 본 발명에 따른 캐비테이션 흡착 방법은 추가의 정제 공정을 통해 흡착제에 흡착된 파클리탁셀을 회수하는 단계를 추가로 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 정제 공정은 당해 기술분야에 공지된 다양한 정제 방법을 제한 없이 사용할 수 있다.
- [0063] 이와 같이 추가의 정제 공정을 거쳐 수득되는 파클리탁셀은 항암제, 류마티스 관절염 치료제 또는 알츠하이머 치료제 등으로 사용하기 위한 다양한 약학 조성물의 제형으로 제공될 수 있다.
- [0064] 이하, 본 발명을 실시예를 통해 보다 상세하게 설명한다. 단, 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는바, 이하에서 기술하는 특정 실시예 및 설명은 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니다. 본 발명의 범위는 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

실시예 1

[0065] 바이오매스로부터 세포배양여액의 준비

- [0066] 본 발명의 실시예에서는 주목나무의 잎에서 얻은 세포주(cell line)를 이용하여 배양하였다. 현탁액 세포는 24 °C 암조건, 150 rpm으로 교반하여 배양하였다. 2주마다 새로운 배지(medium)로 교체하였으며, 생산과 배양을 연장시키기 위해 7일과 21일째 되는 날에 말토스(maltose)를 첨가하고 유도인자(elicitor)로서 AgNO₃를 첨가해 주었다. 식물세포배양 후 배양액으로부터 데칸터(Westfalia, CA150 Claritying Decanter)와 고속원심분리기(α -Laval, BTPX 205GD-35 CDEFP)를 이용하여 식물세포(바이오매스)를 회수하였다. 식물세포가 제거된 여액을 여과지(Whatman Grade 5, 2.5 mm, 입자 정체, 지름 150 mm)로 한 번 더 여과한 균일한 상태의 시료를 흡착 실험에 사용하였다.

실시예 2

[0067] 흡착속도 확인

- [0068] 전통적 흡착공정, 초음파 캐비테이션 흡착공정, 음압 캐비테이션 흡착공정, 초음파-음압캐비테이션 흡착공정의 개략도를 도 1에 나타내었다. 전통적 흡착공정의 경우(도 1의 (A)), 세포배양여액 35 mg/L에 흡착제 HP-20 1 g/L를 첨가하여 항온조에서 온도를 25 °C로 고정시키고 180 rpm으로 교반하여 조업시간을 0.5, 1.0, 3.0, 6.0, 12.0, 24.0 및 48.0 시간으로 변화시키며 실험을 수행하였다.
- [0069] 초음파를 도입한 초음파 캐비테이션 흡착공정의 경우(도 1의 (B)), 동일한 용액을 초음파 배스(ultrasonic bath; UC-10, Jeiotech, Korea)에서 180 rpm의 속도로 교반 하에 초음파 파워를 80, 180, 250 W로 변화시키며, 조업시간은 0.5, 1.0, 3.0, 6.0, 9.0 시간으로 하여 흡착 실험을 수행하였다.
- [0070] 음압을 도입한 음압 캐비테이션 흡착공정의 경우(도 1의 (C)), 진공 조절기 유닛(vacuum controller unit; EYELA NVC-3000, Japan)과 다이어프램 진공 펌프(diaphragm vacuum pump; EYELA NVP-1000, Japan)를 이용하여 음압 세기를 0, -50, -100, -200 mmHg로 변화시켜주면서, 조업시간은 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 6.0 시간으로 하여 흡착 실험을 진행하였다.
- [0071] 초음파와 음압을 동시에 도입한 초음파-음압 캐비테이션 흡착공정의 경우(도 1의 (D)), 초음파 캐비테이션 흡착 공정, 음압 캐비테이션 흡착공정과 동일한 장비를 이용하여 초음파 파워 180 W에서 음압세기를 0, -50, -100, -200 mmHg로 변화시켜주고, 조업시간은 0.17, 0.33, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 시간으로 변화시켜주면서 흡착 실험을 진행하였다.

[0072] 흡착 후 여과하여 얻은 여과액을 40 ℃, 감압상태에서 건조하였다. 건조한 후 남아있는 파클리탁셀의 양을 HPLC를 이용하여 정량 분석하였다.

[0073] 파클리탁셀 함량 분석을 위해 HPLC 시스템(SCL-10AVP, Shimadzu, Japan)과 캡셀팩 C₁₈(Capcell Pak C₁₈; 250 Y 4.6 mm, Shiseido, Japan) 칼럼을 사용하였다. 이동상은 아세토니트릴과 증류수의 혼합 용액 (35/65~65/35, v/v, 구매용매조성법)을 유속 1.0 ml/분으로 흘려주었다. 시료 주입량은 20 μ l이며 227 nm에서 UV에 의해 검출하였다. HPLC 분석은 표준정량곡선을 이용하였으며, 표준시료는 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich) 제품 (순도: >97%)을 사용하였다.

[0074] 평형에서의 흡착량은 수학적 식 1을 이용하여 계산하였다.

수학적 식 1

$$q_e = (C_0 - C_e) \frac{V}{W}$$

[0075]

[0076] 수학적 식 1에서 q_e 는 평형에서 흡착제의 질량당 흡착된 파클리탁셀의 양(mg/g), C_0 와 C_e 는 각각 초기 파클리탁셀 농도, 평형에서 파클리탁셀 농도(mg/L)를 의미한다. V는 용액의 부피(L), W는 건조된 흡착제의 질량(g)을 의미한다.

[0077] 도 2의 (A)에서 확인되는 바와 같이, 흡착 시간이 경과함에 따라 흡착량이 증가하는 양상을 보이다가 흡착 24 시간 이후 평형에 도달하는 것을 확인할 수 있었고 최대흡착량은 88.0785 mg/g이었다.

[0078] 전통적인 흡착공정에 초음파 캐비테이션을 도입한 경우, 도 2의 (B)에 나타난 바와 같이 대조군과 동일하게 흡착 시간이 경과함에 따라 흡착량이 증가하는 양상을 보이다가 80, 180 및 250 W에서 모두 흡착 6 시간 이후에 평형에 도달하는 것을 확인할 수 있었다. 조업시간은 모든 초음파 파워에서 4배 단축되었으며, 최대흡착량은 100.9974, 105.8849 및 112.1344 mg/g으로 전통적 흡착 방법에 비해 1.14배 (80 W), 1.20배 (180 W), 1.27배 (250 W) 증가하여 초음파 파워가 증가할수록 최대흡착량이 증가함을 확인할 수 있었다.

[0079] 전통적인 흡착공정에 음압 캐비테이션을 도입한 경우, 도 2의 (C)에서 확인되는 바와 같이 모든 음압 조건에서 흡착 시간이 경과함에 따라 흡착량이 증가하다가 음압 조건이 -50, -100, -150 및 -200 mmHg일 때 각각 흡착 3.0, 2.0, 1.5 및 1.5 시간에서 평형에 도달하는 것을 확인할 수 있었다. 이때, 최대흡착량은 -50, -100, -150 및 -200 mmHg에서 각각 235.1883, 356.5514, 385.9478 및 402.0314 mg/g이었다. 전통적 흡착 방법과 비교하면 조업시간은 8배 (-50 mmHg), 12배 (-100 mmHg) 및 16배 (-150 및 -200 mmHg) 단축되었고, 최대흡착량은 2.67배 (-50 mmHg), 4.05배 (-100 mmHg), 4.38배 (-150 mmHg) 및 4.56배 (-200 mmHg) 증가하였다.

[0080] 초음파와 음압의 시너지효과를 확인하기 위해, 초음파 캐비테이션 및 음압 캐비테이션을 동시에 도입한 경우, 도 2의 (D)에 나타난 바와 같이 음압이 -50, -100 및 -200 mmHg일 때 각각 흡착 2.5, 1.5 및 1.0 시간에 평형에 도달하는 것을 알 수 있었다. 최대흡착량은 순서대로 517.0130, 646.3390 및 687.0080 mg/g이었다. 전통적 흡착 방법에 비해 조업시간은 9.6배 (-50 mmHg), 16배 (-100 mmHg) 및 24배 (-200 mmHg) 단축되었고, 최대흡착량은 5.87배 (-50 mmHg), 7.33배 (-100 mmHg) 및 7.80배 (-200 mmHg) 증가하였다. 이를 통해, 초음파와 음압을 동시에 사용하는 경우, 시너지 효과가 생겨 흡착시간이 더 감소할 뿐만 아니라, 흡착량에서도 현저하게 높은 효율을 보임을 확인할 수 있었다.

실시예 3

[0081] 유사 이차 반응 속도식 모델을 이용한 흡수 동역학 해석

[0082] 상기 실시예 2의 전통적 흡착방법, 초음파를 도입한 흡착방법, 음압을 도입한 흡착방법 및 초음파와 음압을 동시에 도입한 흡착방법의 실험 결과를 하기 수학적 식 2의 유사 이차 반응 속도식에 적용하여 도 3에 나타내었다. 기울기와 절편을 통해 구해진 파라미터는 표 1에 정리하였다.

수학식 2

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_s^2} + \frac{1}{q_s} t$$

상기 수학식 2에서 k_2 는 유사 이차 반응속도 상수(g/mg · h)를 의미한다.

표 1

Diaion HP-20에 대한 파클리탁셀의 흡착에 대한 유사 이차 반응 속도식 동역학 모델의 파라미터

초음파 파워 (W)	음압 (mmHg)	$q_{e,exp}$ (mg/g)	유사 이차 반응 속도식 동역학 모델			
			$q_{e,cal}$ (mg/g)	k_2 (g/mg · h)	r^2 (-)	Δq (%)
0	-	88.0785	89.0869	0.00317	0.9782	16.97
80	-	100.9974	111.1111	0.01110	0.9856	6.98
180	-	105.8849	116.2791	0.01193	0.9971	3.45
250	-	112.1344	121.9512	0.01269	0.9932	3.47
0	-50	235.1883	237.1790	0.01364	0.9987	2.14
0	-100	356.5514	356.6377	0.01872	0.9994	1.58
0	-150	385.9478	393.7060	0.01890	0.9997	2.60
0	-250	402.0314	401.5934	0.02031	0.9983	3.71
180	-50	517.0130	498.6811	0.01766	0.9911	2.69
180	-100	646.3390	633.1303	0.01847	0.9942	1.21
180	-200	687.0080	692.2488	0.04378	0.9996	6.83

도 3의 (A) 및 표 1에서 확인되는 바와 같이, 전통적 흡착방법의 흡착 속도 상수 k_2 는 0.00317 g/mg · h이었다. 또한, 도 3의 (B) 및 표 1에서 확인되는 바와 같이 초음파를 도입한 흡착 방법의 경우, 초음파 파워 80, 180 및 250 W에서 각각 0.01110, 0.01193 및 0.01269 g/mg · h였다. 이는 전통적 흡착방법과 비교하였을 때, 흡착 속도 상수가 각각 3.50배 (80 W), 3.76배 (180 W) 및 4.00배 (250 W)로 증가하여, 초음파 파워가 증가함에 따라 더 큰 폭으로 흡착 속도 상수가 증가함을 확인할 수 있었다.

도 3의 (C) 및 표 1에서 확인되는 바와 같이, 음압을 도입한 흡착의 경우, 음압이 -50, -100, -150 및 -200 mmHg일 때, 흡착 속도 상수는 각각 0.01364, 0.01872, 0.01890 및 0.02031 g/mg · h이었다. 이를 전통적 흡착방법과 비교하면, 흡착 속도 상수가 각 4.30배 (-50 mmHg), 5.91배 (-100 mmHg), 5.96배 (-150 mmHg) 및 6.41배 (-200 mmHg) 증가하여 음압 세기가 증가할수록 증가하는 양상을 나타내었다.

도 3의 (D) 및 표 1에서 확인되는 바와 같이, 초음파와 음압을 동시에 도입한 흡착방법의 경우, 음압이 -50, -100 및 -200 mmHg일 때 각각 0.01766, 0.01847 및 0.04378 g/mg · h이었다. 전통적 흡착방법과 비교했을 때, 흡착 속도 상수는 각각 5.57배 (-50 mmHg), 5.83배 (-100 mmHg) 및 13.81배 (-200 mmHg) 증가하였다. 이를 통해 초음파와 음압을 동시에 도입하면 시너지 효과가 발생하여 더 높은 효율을 나타냄을 알 수 있었다.

실시예 4

입자 내 확산 모델을 이용한 흡수 동역학 해석

흡착공정에서 입자 내 확산 모델(intraparticle diffusion model)은 세 영역의 다중 선형으로 구분된다. 첫 번째 단계는 흡착질이 용액을 통해 흡착제 외부 경계층으로 이동하는 단계, 두번째 단계는 흡착질이 흡착제의 입자 내로 확산되는 단계, 세번째 단계는 흡착이 평형에 도달하는 단계이다.

전통적 흡착, 초음파를 도입한 흡착, 음압을 도입한 흡착 및 초음파와 음압을 동시에 도입한 흡착에서 율속 단계를 포함한 입자 내 확산 메커니즘을 알아보기 위해 하기 수학식 3의 입자 내 확산 모델식을 적용하고, q_t 대 $t^{1/2}$ 를 도식화하여 도 4에 나타내었다. 기울기와 절편을 통해 얻은 파라미터를 표 2에 정리하였다.

수학식 3

$$q_t = k_p t^{1/2} + C$$

상기 수학식 3에서 k_p 는 입자 내 확산속도 상수($\text{mg/g} \cdot \text{h}^{1/2}$)를 의미한다.

표 2

Diaion HP-20에 대한 파클리탁셀의 흡착에 대한 입자 내 확산 모델의 파라미터

초음파 파워 (W)	음압 (mmHg)	$q_{e, \text{exp}}$ (mg/g)	입자 내 확산 모델			
			$q_{e, \text{cal}}$ (mg/g)	k_p ($\text{g/mg} \cdot \text{h}^{1/2}$)	r^2 (-)	Δq (%)
0	-	88.0785	121.2762	15.736	0.9873	6.27
80	-	100.9974	115.7650	28.163	0.9612	5.87
180	-	105.8849	124.3950	29.950	0.9616	5.90
250	-	112.1344	131.7680	30.599	0.9105	8.92
0	-50	235.1883	232.9035	63.697	0.9640	2.63
0	-100	356.5514	352.9872	81.8371	0.9934	0.64
0	-150	385.9478	382.5359	118.910	0.9957	0.56
0	-250	402.0314	399.5757	123.827	0.9985	0.50
180	-50	517.0130	524.8374	157.124	0.9491	0.33
180	-100	646.3390	666.5608	247.345	0.9372	0.26
180	-200	687.0080	692.6914	324.404	0.8467	0.35

도 4를 통해 모든 흡착 공정에서 흡착질이 경계층으로 이동하는 단계와 흡착질이 입자 내로 확산되는 단계가 물질 전달에 영향을 미침을 확인할 수 있었다.

구체적으로, 전통적 흡착 방법의 경우, 도 4의 (A) 및 표 2에 나타난 바와 같이 입자 내 확산 속도 상수 k_p 는 $15.736 \text{ g/mg} \cdot \text{h}^{1/2}$ 이었다. 초음파를 도입한 흡착 방법의 경우, 도 4의 (B) 및 표 2에 나타난 바와 같이, 입자 내 확산 속도 상수는 초음파 파워 80, 180 및 250 W에서 각각 28.163, 29.950 및 $30.599 \text{ g/mg} \cdot \text{h}^{1/2}$ 이었다. 이는 전통적 흡착방법과 비교하였을 때, 1.79배 (80 W), 1.90배 (180 W) 및 1.94배 (250 W)로, 초음파 파워가 증가함에 따라 입자 내 확산 속도 상수가 더 큰 폭으로 증가하였다.

음압을 도입한 흡착 방법의 경우, 도 4의 (C) 및 표 2에 나타난 바와 같이 입자 내 확산 속도 상수는 음압이 -50, -100, -150 및 -200 mmHg일 때 각각 63.697, 81.837, 118.910 및 $123.827 \text{ g/mg} \cdot \text{h}^{1/2}$ 이었다. 이를 전통적 흡착방법과 비교하면, 각각 4.05배 (-50 mmHg), 5.20배 (-100 mmHg), 7.56배 (-150 mmHg) 및 7.87배 (-200 mmHg) 증가하여 음압 세기가 증가할수록 입자 내 확산 속도 상수가 증가하는 양상을 나타내었다.

초음파와 음압을 동시에 도입한 흡착 방법의 경우, 도 4의 (D) 및 표 2에 나타난 바와 같이 입자 내 확산 속도 상수는 음압이 -50, -100 및 -200 mmHg일 때 각각 157.124, 247.345 및 $324.404 \text{ g/mg} \cdot \text{h}^{1/2}$ 이었다. 전통적 흡착 방법과 비교하였을 때, 입자 내 확산 속도 상수는 각각 9.99배 (-50 mmHg), 15.72배 (-100 mmHg) 및 20.62배 (-200 mmHg)가 증가하였다. 또한, 도 4에서 확인되는 바와 같이, 전통적 흡착의 경우 흡착 24 시간 ($t^{1/2}=4.9$ 시간) 이후 평형에 도달하였다. 초음파 캐비테이션 흡착의 경우 6 시간 ($t^{1/2}=2.45$ 시간) 이후 평형에 도달하였다. 음압 캐비테이션 흡착의 경우 -50 mmHg에서는 3.0 시간 ($t^{1/2}=1.73$ 시간), -100 mmHg에서는 2.0 시간 ($t^{1/2}=1.41$ 시간), -150 mmHg와 -200 mmHg에서는 1.5 시간 ($t^{1/2}=1.22$ 시간) 이후 평형에 도달하였다. 반면, 초음파와 음압을 동시에 흡착공정에 도입하는 경우, -50 mmHg+180 W에서는 2.5 시간 ($t^{1/2}=1.58$ 시간), -100 mmHg+180 W에서는 1.5 시간 ($t^{1/2}=1.22$ 시간), -200 mmHg+180 W에서는 1.0 시간 ($t^{1/2}=1$ 시간) 이후 평형에 도달하였다.

[0099] 상기 결과를 통해, 흡착 공정에 캐비테이션 버블을 도입하게 되면, 고속 마이크로젯 및 고압 충격파가 발생하여 경계층뿐만 아니라 흡착제 기공으로의 물질 전달이 촉진되어 경계층 확산 저항과 입자 내 확산 저항을 효율적으로 개선시킴을 알 수 있었고(도 5), 초음파와 음압을 동시에 도입하는 경우 시너지 효과가 발생하여 더 높은 효과를 나타낼 수 있었다.

[0100] 동역학 모델의 유효성

[0101] 동역학 모델의 유효성은 정규화된 표준 편차 Δq (%)를 이용하여 확인할 수 있으며, 하기 수학적 4와 같이 나타낼 수 있다.

수학적 4

$$\Delta q(\%) = 100 \times \sqrt{\frac{\sum [(q_{exp} - q_{cal}) / q_{exp}]^2}{N - 1}}$$

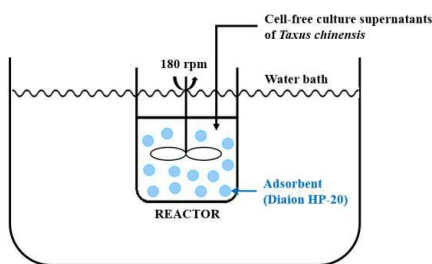
[0102]

[0103] 상기 수학적 4에서 N은 데이터 포인트의 수, q_{exp} 와 q_{cal} 은 실험을 통해 얻은 흡착량과 계산을 통해 얻은 흡착량 (mg/g)을 의미한다.

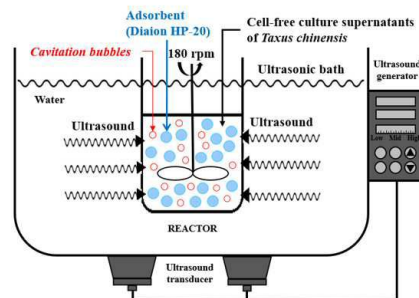
도면

도면1

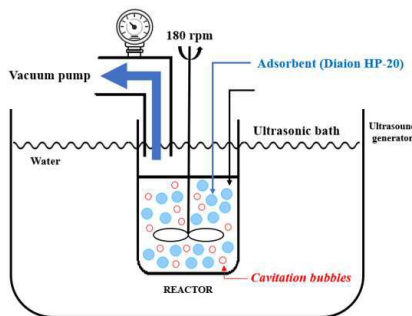
(A)



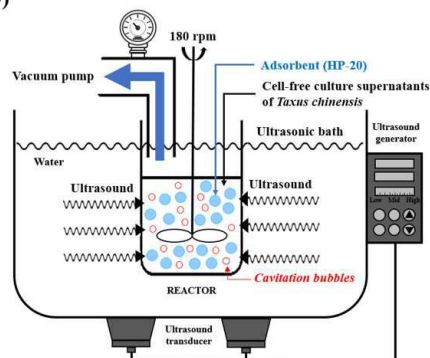
(B)



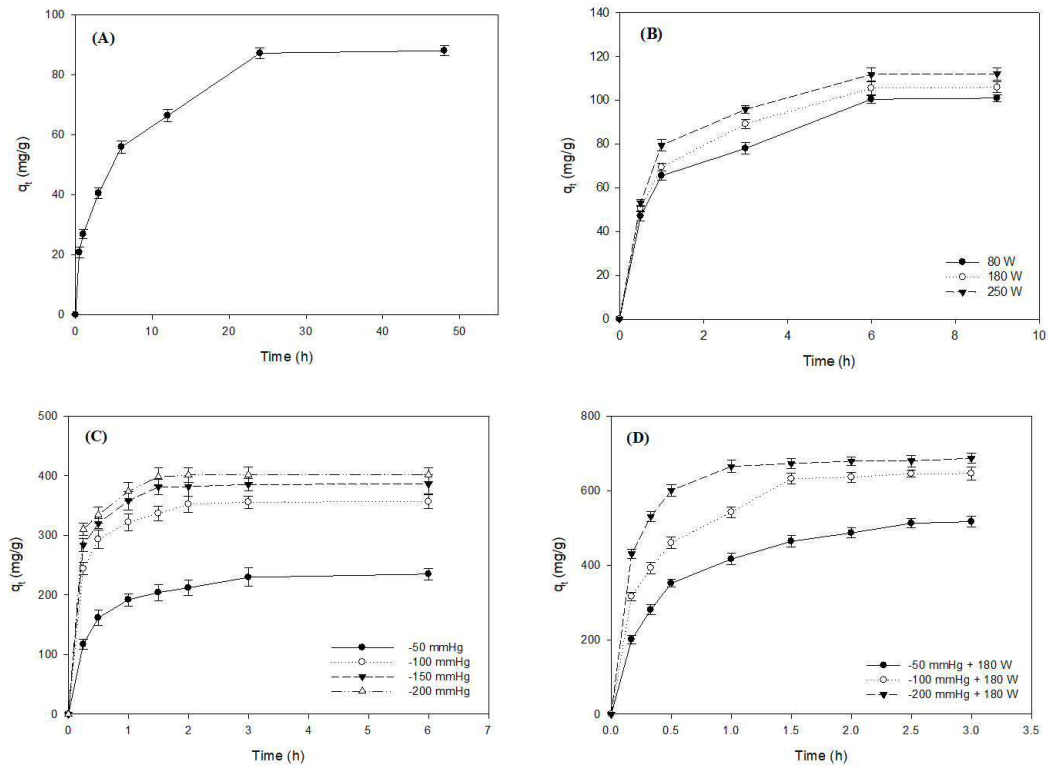
(C)



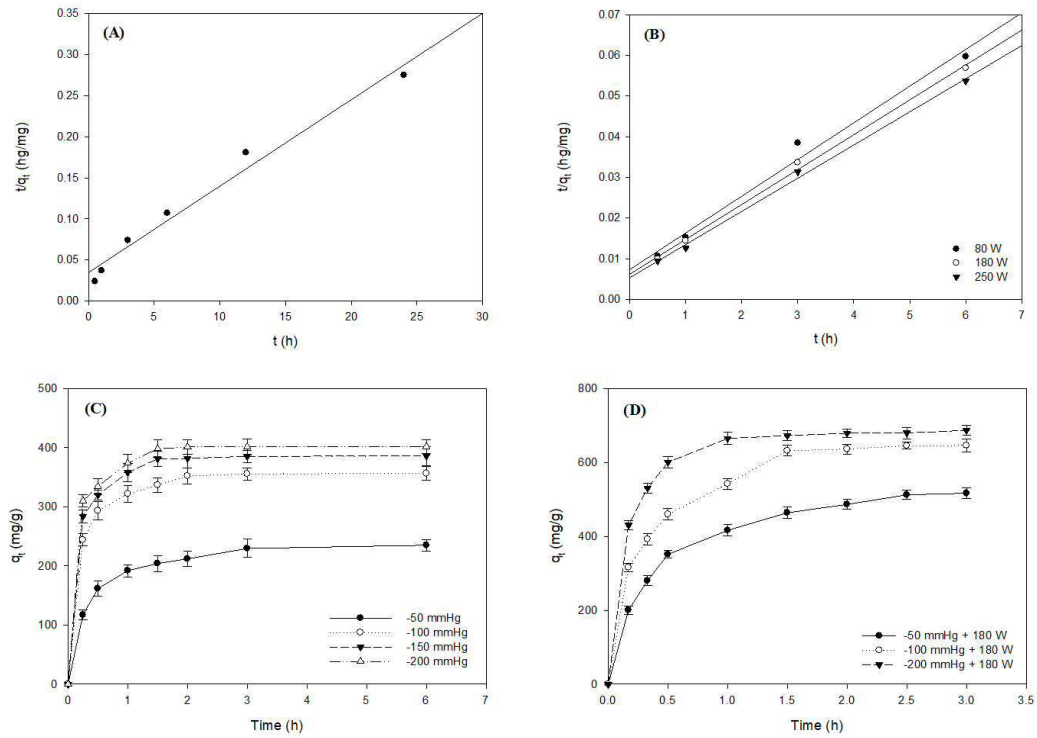
(D)



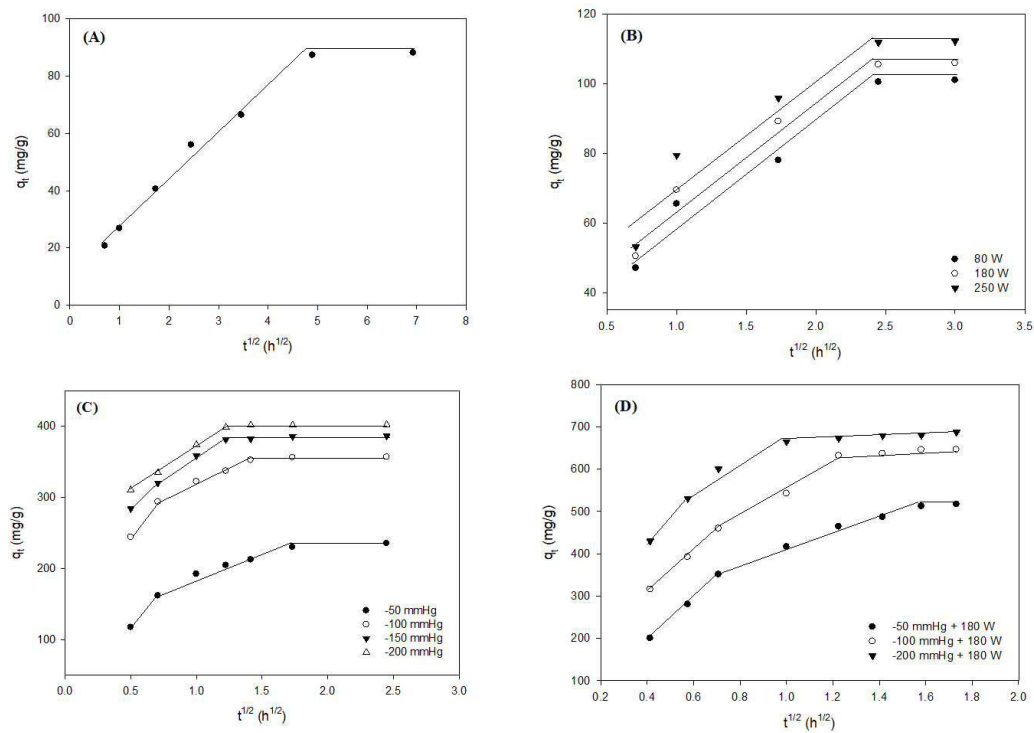
도면2



도면3



도면4



도면5

