

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0053218 (43) 공개일자 2009년05월27일
(51) Int. Cl. <i>A61K 31/337</i> (2006.01) <i>A61K 9/19</i> (2006.01) <i>A61K 9/16</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2007-0119930 (22) 출원일자 2007년11월22일 심사청구일자 없음	(71) 출원인 에스케이케미칼주식회사 경기도 수원시 장안구 정자동 600번지 (72) 발명자 장우제 경기 군포시 금정동 725-28호 오준교 경기 수원시 장안구 조원동 한일타운 153-1704 (뒷면에 계속) (74) 대리인 백남훈, 이학수	

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 재수화시간이 향상된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물 및이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 재수화 시간이 향상된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 수난용성 택산 유도체; 시클로덱스트린(CD); 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자; 및 당류의 팽화제를 증류수에 혼합하여 용해시키고 이를 동결 건조하여 동결건조 조성물을 제조함으로써 동결건조물의 물성이 향상됨으로써 용매로 재수화시의 필요한 시간을 단축시킨 동결건조 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

황용연

경기 수원시 장안구 조원동 한일타운 103-803

최원재

서울 광진구 광장동 현대아파트 306-1902

엄기안

경기 수원시 장안구 조원동 한일타운 102-305

특허청구의 범위

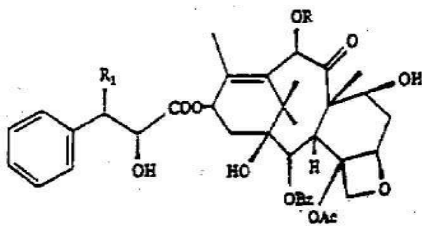
청구항 1

수난용성 택산 유도체; 시클로덱스트린; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP) 중 선택된 1종 이상의 수용성 고분자; 및 당류의 팽화제를 포함하는 것을 특징으로 하는 재수화시간이 향상된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 택산 유도체는 다음 화학식 1로 표시되는 유도체인 것을 특징으로 하는 조성물;

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R은 수소 원자 또는 아세틸기를 나타내며, R₁은 3급-부톡시카르보닐아미노 라디칼 또는 벤조일아미노 라디칼을 나타낸다.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 택산 유도체는 화학식 1에서 R은 수소를 나타내고, R₁은 3급-부톡시카르보닐아미노 라디칼을 나타내는 도세탁셀인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 상기 택산 유도체는 화학식 1에서 R은 아세틸기를 나타내고, R₁은 벤조일아미노 라디칼을 나타내는 파클리탁셀인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 2 항에 있어서, 상기 택산 유도체는 유리 형태(free form)이거나, 약제학적으로 사용 가능한 염의 형태이거나, 무수물 또는 수화물 형태인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

택산 유도체; 시클로덱스트린; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP) 중 선택된 1종 이상의 수용성 고분자; 및 당류의 팽화제를 포함하는 조성물에 있어서,

- 1) 계면활성제 및 유기용매를 포함하지 않고,
- 2) 선택적으로 약제학적으로 사용가능한 부형제를 포함하며,
- 3) 택산 유도체를 0.2 ~ 50 중량% 함유하는 것을 특징으로 하는 재수화시간이 향상된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 택산 유도체 1 중량부에 대하여 시클로덱스트린 1 ~ 500 중량부로 사용하는 것을 특징으로 하는 동결건조 조성물

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 택산 유도체 1 중량부에 대하여 시클로덱스트린 5 ~ 200 중량부로 사용하는 것을 특징

으로 하는 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 택산 유도체 1 중량부에 대하여 수용성 고분자 0.01 ~ 100 중량부로 첨가하는 것을 특징으로 하는 동결건조 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 시클로텍스트린은 β -시클로텍스트린 또는 이의 유도체인 것을 특징으로 하는 동결건조 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 시클로텍스트린은 히드록시프로필 베타 시클로텍스트린인 것을 특징으로 하는 동결건조 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 택산 유도체 1 중량부에 대하여 팽화제 1 ~ 50 중량부로 사용하는 것을 특징으로 하는 동결건조 조성물.

청구항 13

1) 택산 유도체; 시클로텍스트린; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐 피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자; 및 당류의 팽화제를 증류수에 혼합하여 용해시키는 단계; 및

2) 상기 혼합액을 동결 건조하여 동결건조 조성물을 제조하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 안정성이 향상된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 재수화시간이 향상된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 도세탁셀을 함유한 주사제인 Taxotere[®] (판매사: Sanofi-Aventis) 제품은 의약성분을 함유한 바이알A와 13%에탄올을 함유한 바이알B로 구성되어 있다. 투여할 때 제조 방법은 바이알B를 주사기로 취하여 바이알A에 넣은 후 45초간 상하로 뒤집으면서 손으로 혼합하여 도세탁셀 농도가 10 mg/ml인 프리믹스(Premix) 용액(initial diluted solution이라고도 함)을 제조한다. 프리믹스 용액을 제조할 때 거품이 발생할 수 있으므로 강하게 흔들지 않도록 주의해야 하며 거품이 발생한 경우에는 거품이 제거될 때까지 수 분간 방치한다. 상기 Taxotere[®]의 프리믹스 용액은 다시 0.9% NaCl 용액이나 5% 텍스트로스 용액 250 ml에 첨가하여 최종농도가 0.3 내지 0.74 mg/ml이 되도록 제조하여 환자의 정맥 내에 관류 형태로 투여한다.

<3> 또 다른 택산 유도체인 파클리탁셀을 함유한 주사제 Abraxane[®] (판매사 : AstraZeneca) 제품은 알부민에 결합된 파클리탁셀을 함유한 동결건조 조성물로 제공된다. Abraxane[®]은 환자에게 투여하기 전에 주사기로 주사용 생리식염수 20 mL를 동결건조 바이알에 주입하고, 5분간 바이알을 방치한 후 다시 약 2 ~ 3분 동안 상하로 천천히 흔들어서 동결건조 조성물을 완전히 용해시킨다. 이때 거품이 발생하면 그대로 방치하여 거품을 제거하며 이렇게 제조된 용액 중 파클리탁셀 농도는 5 mg/ml이다.

<4> 상기 제품과 같이 동결건조 조성물을 투여하기 위하여 적정 약물 농도의 용액상태로 만드는 과정을 재수화(reconstitution)이라고 하며, 재수화 시간(reconstitution time)이 짧아야 의료인이나 환자를 위하여 바람직하며, 지나치게 재수화 시간(reconstitution time)이 길면 의료인들이 환자에 투여하기 전에 약물을 제조하는데

시간이 많이 소요되며, 많은 환자에 동시에 투여하는데 제약이 있어 제품의 경쟁력이 저하될 수 있다.

- <5> 한편, 본 발명자들은 기존의 택산 유도체를 함유한 주사제 조성물들에 비해서 저장 안정성이 더 탁월하고, 용해도가 더욱 증가하는 동시에 희석했을 때 충분한 보관안정성이 확보되며, 폴리소르베이트나 에탄올과 같이 주사제로서 유해한 영향을 줄 수 있는 가용화제를 사용하지 않는 새로운 항암제 주사제 조성물을 개발하였다. 즉, 택산 유도체를 가용화하거나 제제화하기 위하여 하이드록시프로필 베타 시클로텍스트린; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자를 증류수에 혼합하여 용해시켜 동결건조 조성물을 제조함으로써 기존 제제보다 보관안정성 및 희석안정성이 우수한 항암제 함유 주사제 조성물을 개발한 바 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <6> 이에, 본 발명자들은 하이드록시프로필 베타 시클로텍스트린; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자를 포함하는 택산 유도체의 동결건조 조성물에 당류로 텍스트로스 또는 소르비톨과 같은 팽화제를 추가적으로 첨가시켜 동결건조 조성물을 제조함으로써 기존 동결건조물 보다 물성이 개선되어 재수화 시간이 짧아진 우수한 택산 유도체 함유 동결건조 조성물을 개발함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.
- <7> 따라서, 본 발명은 물성이 개선된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물 및 이의 제조방법을 제공하는 데 그 목적이 있다.

과제 해결수단

- <8> 본 발명은 수난용성 택산 유도체; 시클로텍스트린; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP) 중 선택된 1종 이상의 수용성 고분자를 함유하는 조성물에 팽화제로서 당류를 첨가하여 물성이 향상된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물을 그 특징으로 한다.
- <9> 또한, 본 발명은
- <10> 1) 택산 유도체; 시클로텍스트린; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자; 및 당류의 팽화제를 증류수에 혼합하여 용해시키는 단계; 및
- <11> 2) 상기 혼합액을 동결 건조하여 동결건조 조성물을 제조하는 단계
- <12> 를 포함하는 안정성이 향상된 택산 유도체 함유 주사제 조성물을 제조하는 방법을 또 다른 특징으로 한다.

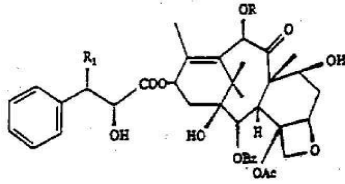
효 과

- <13> 본 발명에 따른 택산 유도체 함유 동결건조 조성물의 물성을 향상시키는 방법에 관한 것으로서, 동결 건조된 택산 유도체 함유 동결건조 조성물의 물성은 동결건조 전의 원액의 고형분의 함량이 20% 이상인 경우 동결건조 조성물의 채널 형성이 되지 않아 재수화 시에 시간이 오래 걸리게 된다. 이때 동결건조 전의 원액에 당류 및 당알코올류 등의 팽화제(bulking agent)를 넣어 주면 동결건조물의 물성과 안정성을 개선해 주며, 재수화 할 때 동결건조물의 다공성을 확보하도록 하여 용매로 재수화 시간을 단축시키도록 한 장점을 가지는 것이다.
- <14> 위에 언급한 당류 및 당알코올류 중에서 특히 텍스트로스 및 D-소르비톨이 동결건조물의 물성을 향상시키는데 탁월한 효과를 가짐을 알 수 있었다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <15> 이와 같은 본 발명을 상세하게 설명하면 다음과 같다.
- <16> 본 발명은 동결건조물의 다공성을 확보하기 위하여 택산 유도체에 시클로텍스트린(CD); 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자; 및 팽화제를 증류수에 혼합하여 용해시키고 이를 동결 건조하여 동결건조 조성물을 제조함으로써 기존 동결건조물 보다 다공성이 확보되어 물성이 향상되고 용매로 재수화시의 필요한 시간을 단축시킨 택산 유도체 함유 동결건조 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

- <17> 먼저, 본 발명에 따른 수난용성 택산 유도체 함유 동결건조 조성물을 제조하는 과정을 상세히 설명하고자 한다.
- <18> 1) 단계는 수난용성 택산 유도체, 시클로덱스트린, 수용성 고분자 및 팽화제를 증류수에 혼합시키는 단계이다.
- <19> 상기 수난용성 택산 유도체는 다음 화학식 1로 표시되는 유도체인 것이 바람직하다;
- <20> [화학식 1]



- <21>
- <22> 상기 화학식 1에서, R은 수소 원자 또는 아세틸기를 나타내며, R₁은 3급-부톡시카르보닐아미노 라디칼 또는 벤조일아미노 라디칼을 나타낸다.
- <23> 특히, 상기 택산 유도체로는 화학식 1에서 R은 수소를 나타내고, R₁은 3급-부톡시카르보닐아미노 라디칼을 나타내는 도세탁셀이거나, 화학식 1에서 R은 아세틸기를 나타내고, R₁은 벤조일아미노 라디칼을 나타내는 파클리탁셀인 것이 더욱 바람직하다. 본 발명에서 택산 유도체는 유리 형태(free form)이거나, 약제학적으로 사용 가능한 염의 형태이거나, 무수물 또는 수화물 형태가 적합하다. 또한, 택산 유도체는 동결건조물 중 0.2 ~ 50%(w/w)를 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 0.2 ~ 20%(w/w), 가장 바람직하게는 1.0 ~ 5.0%(w/w)가 적절하다. 비율이 낮을 경우에는 사용할 때 재수화에 필요한 액의 양이 많고, 함량비율이 높을 경우에는 재수화에 시간이 많이 소요되므로 상업적으로 이용하기에 불편하다.
- <24> 시클로덱스트린류는 구조적으로 일정크기의 소수성 동공을 가지고 있어, 이 동공에 소수성 화합물들을 포접시켜 외부환경으로부터 보호하는 기능을 갖는다. 그 성질 및 크기에 따라 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린, γ-시클로덱스트린으로 분류되는데, 본 발명에서 사용될 수 있는 시클로덱스트린류로는 상기 3종류 외에도 시클로덱스트린 유도체를 모두 포함하며, 바람직하게는 동공의 지름이 6.0 ~ 6.5 Å에 이르는 β-시클로덱스트린류 또는 이의 유도체가 적절하다. 보다 바람직하게는 주사제로 이미 시판중이며 유럽약전에 기재된 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)이 적절하다. 시클로덱스트린은 택산 유도체 1 중량부에 대하여 1 ~ 500 중량부를 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 5 ~ 200 중량부, 가장 바람직하게는 5 ~ 100 중량부를 사용하는 것이 좋다. 만약 시클로덱스트린을 너무 많이 사용하면 액상 조성물의 점도가 너무 높아져 다음 단계에서 0.22 마이크로미터 여과지를 통해 여과하기가 용이치 않으며, 너무 적게 사용하면 적절한 용해도 및 안정성을 확보하지 못하는 문제점이 있다. 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)은 분자치환수(MS)가 0.2 ~ 1.0이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 0.4 ~ 1.0이 적절하다. 분자치환수가 너무 낮으면 용해도가 떨어지고, 너무 높으면 점도가 높아져 다루기 어려운 문제점이 있다.
- <25> 또한, 본 발명에서 사용하는 수용성 고분자는 반응 용액 내에서 용해도와 안정성을 증가시키며 시클로덱스트린과 작용하여 가용성을 촉진시키는 역할을 수행하는데, 통상적으로 사용되는 수용성 고분자로는 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시메틸셀룰로오스(HMC), 히드록시에틸셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC) 및 히드록시프로필에틸 셀룰로오스(HPCE) 등이 있으며, 본 발명에서 바람직하기로는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 사용한다. 이 중 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC)는 점도 5 ~ 100,000 cps가 바람직하며, 5 ~ 4,000 cps가 더욱 바람직하다. 만일 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC)의 점도가 너무 작으면 용해도와 안정성이 현저히 낮아지는 문제가 있고, 너무 크면 점도가 높아 다루기 어려우며 주사제로 개발이 어려운 문제점이 있다. 또한, 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 경우에는 평균 분자량에 따라 300 ~ 150,000의 다양한 제품이 존재하나 바람직하게는 주사제로 300 ~ 600을 사용하고, 특히 그 사용이 허용되어 있는 300, 400, 600 제품을 사용한다. 또한, 폴리비닐피롤리돈의 경우에는 K-값이 10 ~ 20의 범위에서 선택되는 것이 더욱 바람직하다. 만일 폴리비닐피롤리돈의 K-값이 10 미만일 경우에는 용해도와 안정성이 현저히 낮아지는 문제가 있고, 20 초과 시에는 점도가 높아 다루기 어려우며 주사제로 개발이 어려운 문제가 있을 수 있다.
- <26> 한편, 상기 수용성 고분자의 함량은 택산 유도체 1 중량부에 대하여 0.01 ~ 100 중량부가 바람직하며, 0.1 ~ 10.0 중량부가 더욱 바람직하다. 만약 수용성 고분자를 0.01 중량부 미만으로 사용하면 용해도 및 안정화

효과가 줄게 되며, 100 중량부 초과 사용하면 반응 용액의 점도가 지나치게 상승하여 용해 이후 여과, 세척이 불가능한 단점이 있다.

<27> 또한, 동결건조물의 재수화 시간을 단축시키기 위한 수분채널 형성을 위하여 팽화제를 함께 사용하는 것이 바람직하다. 상기 팽화제로는 텍스트로스 또는 소르비톨이 바람직하며, 이의 함량은 텍산 유도체 1 중량부에 대하여 1 ~ 50 중량부가 바람직하고, 보다 바람직하게는 1 ~ 30 중량부, 가장 바람직하게는 5 ~ 30 중량부로 사용한다. 만약 팽화제의 함량이 1 중량부 미만이면 팽화제의 효과가 줄게 되며, 50 중량부를 초과하면 용액의 점도 및 용해도에 의한 동결건조가 되지 않음을 알 수 있었다. 특히, 동일 조건에서는 당류의 팽화제를 다른 조성성분과 함께 처음부터 혼합하는 것이 동결건조 후 재수화시에 혼합되는 경우에 비해 재수화 시간을 줄일 수 있다.

<28> 일반적으로 동결건조 조성물에서 사용이 가능한 팽화제 중 만니톨, 락토스, 수크로즈, 염화나트륨, 트레할로스, 만니톨, 전분, 헤타전분, 글라이신 등은 기존 동결건조물의 물성을 향상시키지 못하였으며, 용매로 재수화시의 시간도 단축시키지 못하였다.

<29> 또한, 본 발명에서 재수화에 사용되는 용액으로는 관류액으로 사용 가능한 모든 용액이 가능하며, 바람직하게는 주사용 증류수가 적절하다.

<30> 이때 제조되는 용액은 텍산 유도체 농도가 1.5 ~ 30 mg/ml이 되도록 조제한다. 1.5 mg/ml 미만의 농도로 조제할 경우 동결건조시 동일 동결건조기를 이용하여 생산할 수 있는 1배치의 생산성이 떨어질 수밖에 없어 생산 단가를 높이는 단점이 있고, 30 mg/ml 초과할 경우에는 텍산 유도체의 용해도는 개선되지 않고 점도가 높아지므로 이후 멸균공정을 진행하는데 있어서 상업적으로 어려운 점이 있다.

<31> 2) 단계에서는 상기 혼합액을 가열, 교반하며 안정화를 유도하고, 여과멸균 후 동결건조를 통하여 동결건조 조성물을 제조하는 단계로서, 상기 교반은 5 ~ 50 °C 온도 범위에서 수행하며, 바람직하게는 15 ~ 30 °C에서 수행한다. 동결 건조를 위해 혼합액을 저온에서 얼린 후 -40 ~ -80 °C에서 감압하여 동결 건조하여 백색 내지 옅은 노란색의 동결건조 조성물을 제조한다.

<32> 이렇게 얻은 동결건조 조성물은 원료자체의 온도 및 습도에 대한 탁월한 안정성을 확보함으로써 장기간 저장이 가능하고 주사제로 제제화가 용이하며, 생산공정 중 발생할 수 있는 온도 및 습도의 영향에도 분해되지 않고 견딜 수 있는 효과가 있다.

<33> 또한, 에탄올 성분이나 과민성 부작용을 일으킬만한 계면활성제나 유기용매가 존재하지 않으므로 인체에 사용하는 데 해가 되지 않는다.

<34> 상기 2) 단계 후 주사제로 제조하기 위해서는 동결건조 조성물을 희석하는 단계로서, 희석액으로는 주사액으로 사용가능한 모든 용액이 적절하며, 바람직하게는 주사용 증류수, 텍스트로스 용액 또는 생리 식염수가 가능적절하다.

<35> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 상세히 설명하겠으나, 본 발명이 다음 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<36> **실시예 1 ~ 4 및 비교예 1 ~ 4**

<37> 도세탁셀 또는 파클리탁셀, 폴리비닐피롤리돈 등의 수용성 고분자, 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD) 및 팽화제를 다음 표 1과 같이 칭량하여 상온에서 균질하게 교반하여 녹인 후, 0.22 마이크로미터 여과지를 통과시켜 얻은 여과액을 -45 °C로 냉각시킨 후 동결 건조하여 조성물을 얻었다. 그런 다음, 동결건조 조성물을 주사용 증류수에 완전히 용해시켜 도세탁셀 또는 파클리탁셀의 액상에서의 농도가 5.0 mg/ml이 되도록 재수화시킬 때 걸리는 시간을 측정하였다.

표 1

구분	실시예				비교예				
	1	2	3	4	1	2	3	4	5
도세탁셀 무수물 (mg)	800	-	800	800	800	800	-	800	-
파클리탁셀 (mg)	-	800	-	-	-	-	800	-	800
HPbCD M=0.6 (mg)	24000	24000	32000	32000	32000	32000	32000	32000	32000
PVP K-12 (mg)	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400
텍스트로스 (mg)	5	20	10	-	-	-	-	-	-
D-소르비톨 (mg)	-	-	-	10	-	-	-	-	-
만니톨 (mg)	-	-	-	-	10	-	-	-	-
유당 (mg)	-	-	-	-	-	10	-	-	-
NaCl (mg)	-	-	-	-	-	-	2	-	-
재수화 시간(분)	0.3	0.3	0.5	0.5	2	2	2	2	2

시험예 2: 동결건조물 물성측정

상기 실시예 1 ~ 4 및 비교예 1 ~ 4의 동결건조 조성물의 XRD, TGA, DSC, SEM 등을 측정하여 그들의 기초 물성과 거시적인 구조를 확인하였다. 그 결과 결정의 다형성과 구조상 큰 차이는 없었으나, 재수화시 용매가 동결건조물에 침투할 수 있는 수분채널 형성에 당류의 팽화제가 도움을 주어 재수화 시간을 단축시킨 것으로 판단되었다.