

단 신

잔류 메틸렌 클로라이드 제거를 위한 마이크로웨이브를 이용한 파클리탁셀 건조에서 확산계수 및 물질전달계수 추정

김진현[†]

공주대학교 화학공학부
31080 충청남도 천안시 서북구 천안대로 1223-24
(2018년 3월 6일 접수, 2018년 4월 6일 수정본 접수, 2018년 4월 18일 채택)

Estimation of Diffusion Coefficient and Mass Transfer Coefficient in Microwave-Assisted Drying of Paclitaxel for Removal of Residual Methylene Chloride

Jin-Hyun Kim[†]

Department of Chemical Engineering, Kongju National University, 1223-24, Cheonan-daero, Seobuk-gu, Cheonan-si,
Chungcheongnam-do, 31080, Korea

(Received 6 March 2018; Received in revised form 6 April 2018; accepted 18 April 2018)

요 약

본 연구에서는 잔류 메틸렌 클로라이드 제거를 위한 마이크로웨이브를 이용한 파클리탁셀 건조에서 유효확산계수 및 물질전달계수를 조사하였다. 모든 온도(35, 45, 55 °C)에서 건조 초기에 많은 양의 잔류 메틸렌 클로라이드가 제거 되었으며 건조 온도가 증가할수록 건조 효율은 증가하였다. 건조 온도가 증가할수록 파클리탁셀의 유효확산계수($1.299 \times 10^{-13} \sim 2.571 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$)와 물질 전달 계수($1.625 \times 10^{-11} \sim 4.857 \times 10^{-11} \text{ m/s}$)는 증가하였다. 또한 낮은 Biot 수 (0.0100~0.0151)로부터 건조의 진행이 주로 파클리탁셀의 외부확산에 의해 조절됨을 알 수 있었다.

Abstract – In this study, an effective diffusion coefficient and mass transfer coefficient were investigated in microwave-assisted drying of paclitaxel for removal of residual methylene chloride. At all the temperatures (35, 45, and 55 °C), a large amount of the residual methylene chloride was initially removed during the drying, and the drying efficiency increased when increasing the drying temperature. The effective diffusion coefficient ($1.299 \times 10^{-13} \sim 2.571 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$) and mass transfer coefficient ($1.625 \times 10^{-11} \sim 4.857 \times 10^{-11} \text{ m/s}$) increased with increasing drying temperature. The small Biot number (0.0100~0.0151) indicated that the process of mass transfer was externally controlled.

Key words: Paclitaxel, Microwave-assisted drying, Effective diffusivity, Mass transfer coefficient, Biot number

1. 서 론

원료의약품(active pharmaceutical ingredient, API)의 규격 (specification)은 매우 다양하고 엄격하다. 미국약전(USP 27-NF22)에 정의되어 있는 항암제 파클리탁셀(paclitaxel) (Fig. 1)의 품질요 구 조건에 의하면 정제된 파클리탁셀의 순도뿐만 아니라 제품에 포함되어 있는 잔류용매 및 잔류수분 함량, 불순물 함량 등이 검토 되어야 한다[1]. 특히 잔류용매의 경우 국제적으로 통용되고 있는 ICH guidance [2]에 의해 제시된 규격을 충족시켜야 한다. 예를 들 면, 메틸렌 클로라이드, 메탄올, 헥산, 클로로포름의 경우 각각 ICH

규정치 600, 3000, 290, 60 ppm를 충족해야 한다. 이러한 잔류용매 에 대한 규정을 충족시키기 위해서는 건조 방법이 매우 중요하다. 일반적으로 파클리탁셀의 잔류용매 제거를 위하여, 회전증발, 진공 건조, 초임계 건조, 분무 건조, 마이크로웨이브 건조 등이 보고되었 다[3-5]. 이 중에서 마이크로웨이브를 이용한 건조(microwave-assisted drying)는 장치의 규모를 최소화할 수 있으며 피가열물이 발열체가 되어 내부 전체에서의 열 이동으로 인해 가열 속도가 빠 르고 균일한 건조가 가능하여 건조제품의 품질을 향상시킬 수 있는 장점이 있다. 또한 피가열물에만 흡수되므로 열효율이 높고 전력제 어가 쉬워 마이크로웨이브를 이용한 건조는 파클리탁셀의 잔류용 매 제거에 매우 효과적이다[6-8]. 기존 연구결과에 따르면 초기 용 매 농도가 낮을수록, 마이크로웨이브 파워가 높을수록 마이크로웨 이브를 이용한 건조에 의한 파클리탁셀의 잔류용매 제거에 효과적 이었다[5]. 하지만 기존 문헌들[5,9]은 주로 공정변수들의 영향 및 최적화에 대한 정성적 연구에 집중되어 있어 마이크로웨이브를 이

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: jinhyun@kongju.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

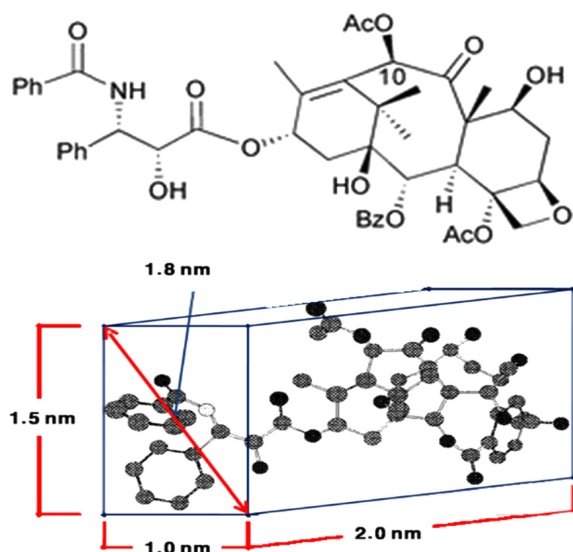


Fig. 1. The chemical structure of paclitaxel based on space-filling model [15].

용한 건조에서 동역학적 해석을 포함한 정량적인 연구는 매우 미미한 실정이다. 동역학적 특성은 건조 경로, 건조 속도, 건조 정도 등을 파악하거나 예측할 수 있기 때문에 공정 설계, 최적화, 검증 등에 매우 유용하게 활용될 수 있다[10,11]. 건조 공정의 설계는 종종 기존의 다른 사례에 기반하여 경험적으로 이루어진다. 신뢰할 수 있는 공정 모델링은 건조 메커니즘을 설명하는 동역학뿐만 아니라 건조 과정에서의 물리적 및 화학적 거동에 대한 지식을 습득하는데 매우 중요하다. 또한 엔지니어링 관점에서 볼 때 복잡한 건조 공정을 이해하는 것이 매우 중요한데, 이는 주로 모델링을 통해 이루어진다. 일반적으로 확산 법칙을 기반으로 한 많은 수학적 모델들이 건조 과정을 설명하는데 사용되고 있다. 건조 과정에서 많은 변화가 건조 대상물질 내부에서 일어나고, 이는 물질 확산 및 물질 전달 계수와 같은 제품의 물질 전달 특성에 많은 영향을 미친다. 본 연구에서는 파클리탁셀의 잔류용매(메틸렌 클로라이드) 제거를 위한 마이크로웨이브를 이용한 건조에 대한 물질 전달 특성을 결정하고 건조 특성을 상세히 파악하여 건조공정에 대한 유용한 자료를 제공하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2-1. 건조 시료

본 실험에 사용된 파클리탁셀은 식물세포 *Taxus chinensis*의 잎으로부터 유도된 세포주(cell line)를 현탁배양(24 °C, 150 rpm, 암조건)하여 얻었다. 식물세포배양 후 배양액으로부터 decanter (Westfalia, CA150 Clarifying Decanter)와 고속원심분리기(α -Laval, BTPX205GD-35CDEEP)를 이용하여 바이오매스(식물세포)를 회수하였다. 바이오매스 추출, 액·액 추출, hexan 및 분별 침전 후 ODS (C_{18})-HPLC (이동상: 메탄올/증류수=65:35, v/v) 및 silica-HPLC (이동상: 메틸렌 클로라이드/메탄올=98:2, v/v)를 거쳐 파클리탁셀(순도: 98.7%)을 얻었다[12]. 정제된 파클리탁셀을 이용하여 잔류 메틸렌 클로라이드 제거를 위한 마이크로웨이브를 이용한 건조에 사용하였다. 본 실험에 사용된 정제된 파클리탁셀은 ㈜삼양바이오

팜으로부터 제공받았다.

2-2. 파클리탁셀 분석

파클리탁셀 함량 분석을 위해 HPLC 시스템(SCL-10AVP, Shimadzu, Japan)과 Capcell Pak C_{18} 컬럼(250 mm 4.6 mm; Shiseido, Japan)을 사용하였다. 이동상은 아세트나이트릴과 증류수 혼합용액(65/35~35/65, v/v, gradient mode)을 유속 1.0 mL/min으로 흘려주었다. 시료 주입량은 20 μ L이며 227 nm에서 UV 검출기에 의해 검출하였다[13]. HPLC 분석은 표준정량곡선을 이용하였으며 표준시료는 ㈜삼양바이오팜 제품(순도: 98.7%)을 사용하였다.

2-3. 잔류용매 분석

잔류 메틸렌 클로라이드 함량은 가스 크로마토그래피(YL 6500 GC, Yong-rin, Korea)를 이용하여 분석하였다. 분석조건은 HP-5 컬럼(25 m, 0.33 μ m film, 0.20 mm ID) 및 FID (flame ionization detector)를 통해 분석하였으며, 컬럼 내에서의 분리온도는 40 °C ~100 °C까지 10 °C/min의 속도로 프로그래밍하여 사용하였다. 사용 가스는 헬륨이며 1 mL/min 유속으로 분석하였다[14].

2-4. 마이크로웨이브를 이용한 건조 실험

마이크로웨이브를 이용한 건조 실험을 위하여, 파클리탁셀의 생산 공정에서 최종 정제공정인 Silica-HPLC (이동상: 메틸렌 클로라이드/메탄올=98:2, v/v)로부터 얻은 시료를 이용하였다. 용리 용액인 메틸렌 클로라이드/메탄올(98:2, v/v) 20 mL에 1 g 파클리탁셀(순도: 98.7%)이 녹아 있는 시료를 회전 증발기(CCA-1100, EYELA, Japan)를 이용하여 35 °C, 감압 조건에서 농축하였다[14]. 농축된 시료는 마이크로웨이브 장치(2450 MHz Model 1501, Korea Microwave Instrument Co, Korea)를 이용하여 건조하였다. 마이크로웨이브 파워 400 W 이상에서는 시료가 분해되기 때문에 파워는 100 W (35 °C), 200 W (45 °C), 300 W (55 °C)로 변화시켜 실험을 수행하였다[5]. 건조 시간(~13 시간) 경과에 따라 건조된 시료는 디메틸아세트아미드(dimethylacetamide)에 용해시킨 후 GC로 분석하여 잔류 메틸렌 클로라이드 농도를 확인하였다.

2-5. 메틸렌 클로라이드 함량비

메틸렌 클로라이드 함량비는 제품 건조를 위한 시스템 설계 및 운영에 기초가 되는 매우 중요한 인자 중의 하나이며 식 (1)와 같이 나타낼 수 있다[14].

$$MR = \frac{M_t - M_e}{M_i - M_e} \quad (1)$$

여기서 MR은 메틸렌 클로라이드 함량비이며 M_t 는 건조 시간에 따른 메틸렌 클로라이드 함량, M_e 는 평형 메틸렌 클로라이드 함량, M_i 는 초기 메틸렌 클로라이드 함량이다.

2-6. 유효확산계수 및 물질전달계수 계산

비정상 상태에서 한 방향으로의 물질 전달을 위해, 파클리탁셀에 존재하는 잔류 메틸렌 클로라이드의 확산은 space-filling model [15]에 기반한 파클리탁셀(크기: 1.0×1.5×2.0 nm, 밀도: 1390 kg/m³)의 구조를 고려하여 슬래브(slab)로 가정하고 Fick's second 법칙에 의해 표현 될 수 있다[16].

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D_{eff} \frac{\partial^2 M}{\partial x^2} \quad (2)$$

적절한 초기 및 경계 조건을 사용하여 Crank [17]는 다양한 기하학적 구조에 대한 해석적인 해를 제공하였으며, 일정한 확산계수를 갖는 슬래브의 경우 다음과 같이 주어진다.

$$MR = \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left(-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 D_{eff} t}{L^2}\right) \quad (3)$$

여기서, D_{eff} 는 유효 확산계수(m^2/s)이고, L 은 시료의 두께(m)이고, n 은 양의 정수이다. 식 (3)은 첫 번째 항을 취함으로써 식 (4)와 같이 단순화 될 수 있다.

$$MR = \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 D_{eff} t}{L^2}\right) \quad (4)$$

Page 모델은 간단한 지수 모델을 경험적으로 수정하여 건조 시간 효과를 완화시킴으로써 수분 손실의 예측에 보다 효과적이며, 다양한 생물학적 물질의 건조 특성을 설명하는데 성공적으로 사용되고 있다. 따라서 반경험적인 Page 모델식(식 (5))을 마이크로웨이브를 이용한 파클리락셀 건조 동역학을 기술하는데 사용하였다[14].

$$MR = \exp(-kt^n) \quad (5)$$

여기서 k 는 건조 속도 상수(h^{-1}), t 는 건조 시간(h), n 은 무차원 상수를 나타낸다.

대류질량전달계수(h_m , m/s) 및 유효확산계수(D_{eff} , m^2/s)는 물질 전달을 위한 무차원 Biot 수에 의해 서로 관련된다[18].

$$Bi = \frac{h_m \left(\frac{L}{2}\right)}{D_{eff}} \quad (6)$$

여기서 $L/2$ 은 슬래브의 절반두께(m)이다.

Dincer와 Hussain [19]은 Biot 수와 무차원 Dincer 수를 연관시키는 방정식을 보고하였다:

$$Bi = \frac{24.848}{Di^{0.375}} \quad (7)$$

$$Di = \frac{u}{k \left(\frac{L}{2}\right)} \quad (8)$$

여기서 u 는 건조 공기의 유속(m/s), k 는 건조 속도 상수(s^{-1}), $L/2$ 은 슬래브의 절반두께(m)이다.

3. 결과 및 고찰

3-1. 건조 온도에 따른 메틸렌 클로라이드 함량 변화

최종 정제된 원료의약품 파클리락셀로부터 잔류용매를 제거하는 것은 매우 중요하다. 일반적으로 바이오매스 유래 파클리락셀의 생산 공정에서 최종 정제는 Silica-HPLC (이동상: 메틸렌 클로라이드/메탄올=98:2, v/v)를 이용한다[5,14]. 최종 정제된 파클리락셀 1 g을 메틸렌 클로라이드/메탄올(98:2, v/v) 20 mL에 녹인 후 회전 증발기를 이용하여 농축(35 °C, 감압조건)한 결과, 잔류 메탄올은 쉽게 제거되어 ICH 규정치(<3,000 ppm)를 충족시킨 반면 잔류 메틸렌

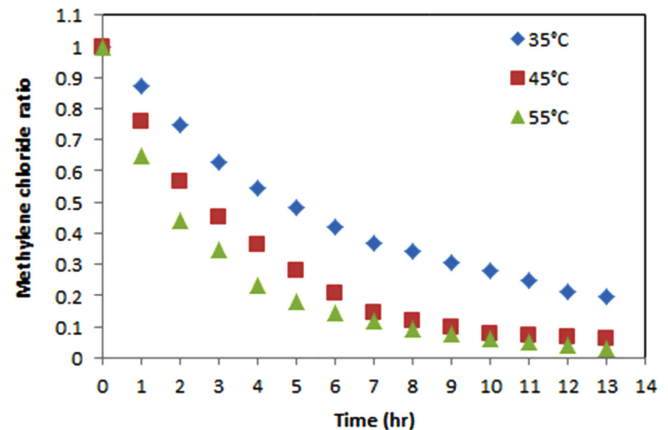


Fig. 2. The variation of the residual methylene chloride ratio with drying time at different temperatures.

클로라이드는 ICH 규정치(<600 ppm)를 충족시키기 어려웠다[14]. 따라서 본 연구에서는 마이크로웨이브를 이용한 건조에 의한 잔류 메틸렌 클로라이드 제거에 초점을 맞추었다. 잔류 메틸렌 클로라이드 제거를 위하여, 건조 온도 35, 45, 55 °C에서 각각 마이크로웨이브를 이용한 건조 실험을 수행하였다. 건조 시간에 따른 잔류 메틸렌 클로라이드의 함량 변화를 Fig. 2에 나타내었다. 모든 건조 온도에서 건조 초기에 메틸렌 클로라이드 함량이 급격히 감소하다 이후 완만하게 감소하였으며 건조 12 시간 경에 평형에 도달하였다. 건조 초기에는 시료의 메틸렌 클로라이드 함량이 상대적으로 높아 마이크로웨이브 흡수 효율을 향상시킴으로써 용매 확산이 빠르게 일어나고 이로 인해 건조 효율이 향상되는 것으로 판단된다[20,21]. 또한 건조 온도가 증가할수록 파클리락셀의 잔류용매 제거 효율도 증가하였다. 건조 온도가 높을수록 복사에너지가 증가되어 잔류 용매 증발에 이용되는 잠열량이 많아 건조 속도가 빨라지는 것이라 판단된다[22].

3-2. 유효확산계수 및 물질전달계수 결정

식 (4)를 선형화하여 $\ln(MR)$ 대 t 를 도식화한 후 기울기와 절편을 구하여 결정계수 r^2 와 함께 Table 1에 나타내었다. 선형화된 식 (4)의 기울기($\pi^2 D_{eff} t / L^2$)로부터 D_{eff} 를 계산하였다(Table 2). 슬래브 두께(L)는 “중량/(면적×밀도)”로부터 계산한 결과 1.598×10^{-4} m를 얻었다(중량: 1×10^{-3} kg, 밀도: 1390 kg/m^3 , 면적: $4.5 \times 10^{-9} \text{ m}^2$). 건조 온도 35, 45, 55 °C에서 유효확산계수(D_{eff})는 각각 1.299×10^{-13} , 2.226×10^{-13} , $2.571 \times 10^{-13} \text{ m}^2/s$ 이었으며 건조 온도가 증가할수록 유효확산계수는 증가하였다. 이는 온도 증가로 파클리락셀이 빠르게 가열되고 파클리락셀 내부의 증기압이 상승하며 이로 인해 파클리락셀 내부에 기공이 형성되어 잔류 용매의 확산을 촉진하기 때문으로 판단된다[23]. 유효확산계수 값은 식품 재료(food material)의 수분 건조 과정에서의

Table 1. Parameters for linearization of the function $\ln(MR)=f(t)$ at different temperatures

Temperature (°C)	Slope	Intercept	Coefficient of determination, r^2
35	-4.08×10^{-5}	-0.00178	0.9979
45	-7.08×10^{-5}	-0.01844	0.9979
55	-8.88×10^{-5}	-0.09716	0.9894

Table 2. Mass transfer properties of paclitaxel calculated for the three temperatures studied (35, 45, and 55 °C)

Temperature (°C)	k (s ⁻¹)	D _{eff} (m ² /s)	Di	Bi	h _m (m/s)
35	4.211×10 ⁻⁵	1.299×10 ⁻¹³	1.129×10 ⁹	0.0100	1.625×10 ⁻¹¹
45	7.833×10 ⁻⁵	2.226×10 ⁻¹³	6.071×10 ⁸	0.0126	3.510×10 ⁻¹¹
55	1.264×10 ⁻⁴	2.571×10 ⁻¹³	3.762×10 ⁸	0.0151	4.859×10 ⁻¹¹

일반적인 D_{eff} 값의 범위(10^{-11} - 10^{-9} m²/s)보다 매우 낮았다[24]. 이러한 차이는 건조 방법, 시료 형태, 조성, 조직 특성, 계산에 사용된 모델 종류 등의 영향에 의해 설명할 수 있다[16]. 식 (8)로부터 무차원 Dincer 수(Di)를 계산하였다(Table 2). 마이크로웨이브 장치에서 건조 공기의 속도(u)는 3.8 m/s이었으며, 건조 속도 상수(k)는 Page 모델식(식 (5))으로부터 구하였으며 건조 온도 35, 45, 55 °C에서 각각 4.211×10^{-5} , 7.833×10^{-5} , 1.264×10^{-4} s⁻¹이었으며, 건조 온도가 증가할수록 k 값이 증가하여 더 빠르게 건조됨을 알 수 있었다. 건조 온도 35, 45, 55 °C에서 Di는 각각 1.129×10^9 , 6.071×10^8 , 3.762×10^8 이었다. 식 (7)으로부터 Bi를 계산한 결과, 건조 온도 35, 45, 55 °C에서 각각 0.0100, 0.0126, 0.0151로 매우 작은 값을 나타내었다. 식품 재료의 수분 건조 과정에서의 일반적인 Bi 값의 범위(0.1020-0.3528)보다 매우 낮았으나[25], clay roof tile의 건조 과정에서의 Bi 값(0.0212-0.00342)과는 비슷하거나 조금 높았다[26]. 파클리탁셀 표면과 중심에서의 온도와 잔류 용매 함량은 거의 차이가 없으므로 파클리탁셀 전반의 온도와 용매 분포가 균일하다. 용매 제거 속도는 고체/공기 계면에서의 물질전달의 강도에만 의존하므로 물질전달 과정이 외부 요인에 의해 제어된다. 즉, 외부 저항이 내부 저항보다 훨씬 큼을 의미한다. 식 (6)으로부터 물질전달계수(h_m)를 계산하였으며 건조 온도 35, 45, 55 °C에서 각각 1.625×10^{-11} , 3.510×10^{-11} , 4.859×10^{-11} m/s이었다. 식품 재료의 수분 건조 과정에서의 일반적인 h_m 값의 범위(10^{-5} - 10^{-9} m/s)보다 매우 낮았다[18,25]. 또한 물질전달계수는 유효확산계수보다 더 큰 폭으로 증가하여 확산계수보다는 물질전달계수가 건조 온도에 더 크게 영향을 받았다. 본 연구결과는 원료의약품의 잔류용매 제거를 위한 건조공정에서의 확산계수 및 물질전달계수의 결정 방법을 제공함으로써 건조공정 설계 및 특성 분석에서 유용한 정보로 활용될 수 있다.

4. 결 론

본 연구에서는 잔류용매인 메틸렌 클로라이드 제거를 위한 마이크로웨이브를 이용한 파클리탁셀 건조에서 유효확산계수 및 물질전달계수를 결정하였다. 건조 온도에 따른 잔류 용매 제거 양상을 조사한 결과, 모든 온도(35, 45, 55 °C)에서 건조 초기에 많은 양의 잔류 용매가 제거되었으며 건조 온도가 증가할수록 건조 효율은 증가하였다. Space-filling model에 의한 파클리탁셀 구조와 Fick's second 법칙에 기반하여 유효확산계수를 계산한 결과, 건조 온도 35, 45, 55 °C에서 각각 1.299×10^{-13} , 2.226×10^{-13} , 2.571×10^{-13} m²/s를 나타내었으며, 건조 온도가 증가할수록 유효확산계수는 증가하였다. Page model, Biot 수와 Dincer 수, Biot 수와 물질전달계수와와의 관계식을 기반으로 물질전달계수를 계산한 결과, 건조 온도 35, 45, 55 °C에서 각각 1.625×10^{-11} , 3.510×10^{-11} , 4.857×10^{-11} m/s를 나타내었으며, 건조 온도가 증가할수록 물질전달계수도 증가하였다. 낮은 Biot 수(0.0100~0.0151)를 고려할 때 건조의 진행이 주로 파클리탁셀의 외부확산에 의해 조절됨을 알 수 있었다.

감 사

이 논문은 2015년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업의 결과물입니다(과제번호 : 2015016271).

References

- Kim, J. H., "Paclitaxel: Recovery and Purification in Commercialization Step", *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **21**(1), 1-10(2006).
- International Conference on Harmonisation, "Guidance on Impurities: Residual Solvents", *Fed. Regist.*, **62**, 67377-67388(1997).
- Kim, J. H., Park, H. B., Gi, U. S., Kang, I. S., Choi, H. K. and Hong, S. S., "Removal of Residual Solvents in Paclitaxel by Supercritical Carbon Dioxide", *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **16**(3), 233-236(2001).
- Gi, U. S., Min, B. C., Lee, J. H. and Kim, J. H., "Preparation and Characterization of Paclitaxel from Plant Cell Culture", *Korean J. Chem. Eng.*, **21**(4), 816-820(2004).
- Lee, J. Y. and Kim, J. H., "Microwave-Assisted Drying of Paclitaxel for Removal of Residual Solvents", *Process Biochem.*, **48**(3), 545-550(2013).
- Li, Y., Lei, Y., Zhang, L. B., Peng, J. H. and Li, C. L., "Microwave Drying Characteristics and Kinetics of Ilmenite", *Trans. Nonferrous Met. Soc. China*, **21**(1), 202-207(2011).
- Kim, H. S., Chae, Y. B., Jung, S. B. and Jang, Y. N., "Drying of By-Product Gypsum by Microwave Heating", *J. Miner. Soc. Korea*, **21**, 193-200(2008).
- Kassem, A. S., Shokr, A. Z., El-Mahdy, A. R., Aboukarima, A. M. and Hamed, E. Y., "Comparison of Drying Characteristics of Thompson Seedless Grapes Using Combined Microwave Oven and Hot Air Drying", *J. Saudi Soc. Agr. Sci.*, **10**, 33-40(2011).
- Tomas, F. and Thomas, O., "Microwave-Assisted Air Dehydration of Apple and Mushroom", *J. Food Eng.*, **38**(3), 353-367(1998).
- Cheung, Y. C. and Wu, J. Y., "Kinetic Models and Process Parameters for Ultrasound-Assisted Extraction of Water-Soluble Components and Polysaccharides from a Medicinal Fungus", *Biochem. Eng. J.*, **79**, 214-220(2013).
- Cheung, Y. C., Siu, K. C. and Wu, J. Y., "Kinetic Models for Ultrasound-Assisted Extraction of Water-Soluble Components and Polysaccharides from Medicinal Fungi", *Food Bioprocess Technol.*, **6**(10), 2659-2665(2013).
- Pyo, S. H., Park, H. B., Song, B. K., Han, B. H. and Kim, J. H., "A Large-Scale Purification of Paclitaxel from Cell Cultures of *Taxus chinensis*", *Process Biochem.*, **39**(12), 1985-1991(2004).
- Ha, G. S. and Kim, J. H., "Ultrasound-Assisted Liquid-Liquid Extraction for Recovery of Paclitaxel from Plant Cell Cultures", *Korean Chem. Eng. Res.*, **54**(2), 229-233(2016).
- Kim, H. S. and Kim, J. H., "Kinetics and Thermodynamics of Microwave-Assisted Drying of Paclitaxel for Removal of Resid-

- ual Methylene Chloride,' *Process Biochem.*, **56**, 163-170(2017).
15. Hata, H., Saeki, S., Kimura, T., Sugahara, Y. and Kuroda, K., "Adsorption of Taxol into Ordered Mesoporous Silica with Various Pore Diameters," *Chem. Mater.*, **11**(4), 1110-1119(1999).
 16. Darvishi, H., Asl, A. R., Asghari, A., Najafi, G., Gazori, H. A., "Mathematical Modeling, Moisture Diffusion, Energy Consumption and Efficiency of Thin Layer Drying of Potato Slices," *J. Food Process Technol.*, **4**(3), 1-6(2013).
 17. Crank, J., "The Mathematics of Diffusion," 2nd Edition, Clarendon Press, Oxford, UK(1975).
 18. Dincer, I. and Hussain, M. M., "Development of a New Bi-Di Correlation for Solids Drying," *Int. J. Heat Mass Transf.*, **45**(15), 3065-3069(2002).
 19. Sahin, A. J., Dincer, I., Yilbas, B. S. and Hussain, M. M., "Determination of Drying Times for Regular Multi-Dimensional Objects," *Int. J. Heat Mass Transf.*, **45**(8), 1757-1766(2002).
 20. Prasad, B. E. and Pandey, K. K., "Microwave Drying of Bamboo," *Eur. J. Wood Prod.*, **70**(1-3), 353-355(2012).
 21. Ozken, I. A., Akbudak, B. and Akbudak, N., "Microwave Drying Characteristics of Spinach," *J. Food Eng.*, **78**(2), 577-583(2007).
 22. Lee, H. and Han, C. S., "Drying and Quality Characteristics of Agricultural and Fishery Products Using Far Infrared Rays," *M.S. Thesis*, Chungbuk National University, Cheongju, Korea (2009).
 23. Sharma, G. P. and Prasad, S., "Effective Moisture Diffusivity of Garlic Cloves Undergoing Microwave-Convective Drying," *J. Food Eng.*, **65**, 609-617(2004).
 24. Mirzaee, E., Rafiee, S., Keyhani, A. and Emam-Djomeh, Z., "Determining of Moisture Diffusivity and Activation Energy in Drying of Apricots," *Res. Agr. Eng.*, **55**(3), 114-120(2009).
 25. Guiné, R. P. F., Barroca, M. J. and Silva, V., "Mathematical Modeling, Moisture Diffusion, Energy Consumption and Efficiency of Thin Layer Drying of Potato Slices," *Int. J. Food Prop.*, **16**(2), 251-262(2013).
 26. Sander, A., Kardum, J. P. and Skansi, D., "Transport Properties in Drying Solids," *Chem. Biochem. Eng. Q.*, **15**(3), 131-137(2001).