

연속공정 적용을 위한 원료물질특성(Materials Characterisation)과 연속공정
중 반제품 품질 관리전략(Control Strategy) 개발과 적용 방법에 대한 연구
(공개본)

식품의약품안전처장 귀하

본 보고서를 “글로벌 GMP기반 제약혁신기술 도입-의약품 품질시스템 기반 예시모델 및 기초기술 개발” 위탁사업의 세부사업인 “연속공정 적용을 위한 원료물질특성(Materials Characterisation)과 연속공정 중 반제품 품질 관리전략(Control Strategy) 개발과 적용 방법에 대한 연구”의 최종 결과보고서로 제출하오니 검토 후 승인하여 주시기를 바랍니다.

2024. 11. 29

대표 위탁사업 수행기관: 대구경북첨단의료산업진흥재단

면책고지(Disclaimer)

본 보고서는 “글로벌GMP 기반 제약혁신기술 도입: 의약품 품질시스템 기반 예시모델 및 기초기술 개발” 위탁사업의 수행 결과로 제출된 “연속공정 적용을 위한 원료물질특성(Materials Characterisation)과 연속공정 중 반제품 품질 관리전략(Control Strategy) 개발과 적용 방법에 대한 연구”는 연속공정의 도입과 운영 과정에서 발생할 수 있는 품질 변동을 사전에 탐지하고 대응할 수 있는 관리전략을 제시하며, QbD를 기반으로 의약품 개발, 제조 및 품질보증의 효율성을 극대화하고 이를 국내 제약산업에 적용하기 위한 전략적 방향을 제시하기 위한 보고서이다.

본 보고서는 연속공정에서 원료물질의 유동성(flowability) 및 물리화학적 특성이 공정 효율과 최종 제품 품질에 미치는 영향을 분석하고, 이를 기반으로 공정 중 발생할 수 있는 품질 이상을 사전에 탐지하고 대응할 수 있는 관리 방안을 제시하는 것을 목적으로 한다. 특히, 연속공정 환경에서 원료물질의 특성을 평가하고, 공정 조건 및 최종 제품 품질 간의 상관관계를 규명하여, 연속공정에 적합한 원료물질 선정 기준과 품질 관리전략을 수립하였다.

본 보고서는 특정 연구와 사례를 기반으로 작성된 것이므로, 본 보고서에 제시된 연구 결과와 관리전략이 모든 의약품 개발 및 제조 공정에 동일하게 적용된다고 보장할 수 없음을 밝힌다. 즉, 본 보고서의 경우 한 실례를 제시하기 위한 것에 한하기 때문에 다른 의약품 개발에서는 관련 지식, 연구결과 및 경험에 따라 연구 및 개발의 범위와 방법이 다를 수 있다.

따라서, 본 보고서에서 제시된 원료물질 특성 및 품질 관리전략에 기반한 QbD 적용 의약품 개발이 식품의약품안전처의 의약품 허가를 보증하거나 보장하지 않으며, 의약품 허가 과정에서의 심사 및 실사 항목에 대한 허용 또는 수락을 의미하지 않는다. 또한, 본 보고서에 포함된 연구 내용과 결과를 활용한 다른 QbD 기반 의약품 개발 과정에서 발생할 수 있는 결과나 손해에 대해 어떠한 책임도 지지 않음을 밝힌다.

끝으로, 본 보고서에 포함되어 있는 모든 내용은 식품의약품안전처에 귀속되어 있으므로 식품의약품안전처의 사전 허락 없이 어느 누구도 직접 사용, 공개 및 발표를 할 수 없다.

목차

I	서문.....	1
1	연구의 필요성 및 목적.....	1
2	개발 전략.....	2
II	본문.....	5
1	연속공정 적용을 위한 원료물질특성(Materials Characterisation)과 연속공정 중 반제품 품질 관리전략(Control Strategy) 개발과 적용 방법에 대한 연구.....	5
1.1	연구의 배경.....	5
2	연속공정에서 고려해야 할 원료물질 특성 연구.....	16
2.1	연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 제시.....	19
2.1.1	원료성적서(CoA) 기반 물리화학적 특성.....	19
2.1.1.1	미결정 셀룰로오스(MCC)의 CoA 기반 물리화학적 특성 비교.....	21
2.1.1.2	유당(Lactose)의 CoA 기반 물리화학적 특성 비교.....	23
2.1.1.3	만니톨(Mannitol)의 CoA 기반 물리화학적 특성 비교.....	25
2.1.2	연속공정에 사용되는 원료물질 물리화학적 특성 고려항목.....	27
2.2	연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 평가방법 제시.....	53
3	연속공정에서의 원료물질 특성 관리전략 연구.....	106
3.1	사례분석을 통한 연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성과 완제의약품 품질특성과의 상관관계 조사.....	106
3.2	회분식 공정과 비교하여 연속공정에서 사용되는 물질 규격에 대한 고려사항 및 기준 설정방법 제시.....	119
3.2.1	회분식 공정과 비교하여 연속공정에서 사용되는 물질 규격에 대한 고려사항.....	119
3.2.2	연속공정에서 사용되는 원료물질의 기준 설정방법.....	134

3.2.2.1	미결정셀룰로오스	142
3.2.2.2	유당	186
3.2.2.3	만니톨	230
4	연속공정 중 부적합 반제품 탐색 및 공정 전환을 위한 관리전략 연구	274
4.1	연속공정 중 부적합 반제품 탐색 방법 및 공정 전환 방법 제시	274
4.1.1	시뮬레이션 모델	275
4.1.2	체류시간분포(RTD) 모델	282
4.1.3	공정분석기술(PAT) 모델	289
4.2	사례분석을 통한 연속공정 중 반제품 탐색 방법 적용 연구	299
4.2.1	규제기관 지침서 및 자료 사례분석	300
4.2.2	연구논문 사례분석	304
4.2.3	연속공정 기허가 제품 개발 사례분석	341
III	결론	346
	참고문헌	348

의약품 품질시스템 기반 기초기술 결과 보고서 요약본

01

연속공정에서 고려해야 할 원료물질 특성 연구

① 연속공정 기허가 제품에 사용된 첨가제 조사

- 현재까지 (2024 년) 기허가된 12 개의 연속공정 제조 완제의약품(경구용 고형제제)의 주요 첨가제를 분석함
 - 연속공정 제조 기허가 의약품 12 개: Orkambi, Prezista, Verzenio, Lorbrena, Daurismo, Symdeko/Symkevi, Tramacet, Trikafta, Duvroq, Xofluza, Tazverik, Cibinqo
 - 공통적으로 사용된 첨가제로 **미결정셀룰로오스(MCC)**, **유당수화물(Lactose monohydrate)**가 부형제 역할로 연속공정 제조 완제의약품에 활용됨
 - 2024 년 예시모델사업에 사용된 부형제로 **만니톨(Mannitol)**이 활용됨
- 연속공정 제조 기허가 의약품 첨가제 정보와 2024 년 예시모델사업 첨가제들을 고려하여 기초기술 연구 모델 원료물질로 **MCC, Lactose, Mannitol** 선정

② 연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 제시

- 모델 원료물질(MCC, Lactose, Mannitol)은 국내 유통되는 8 개 제조사의 49 개 제품 (서로 다른 grade 별)을 수집하여 연구함
- 모델 원료물질들의 물리화학적 특성은 원료성적서(CoA)를 기반으로 도출함
 - Degree of polymerization, Conductivity, LOD, pH, 입자크기분포, bulk density, tapped density, angle of repose, melting point 등에 대해 제시
- 연속공정에서 요구되는 원료물질특성 도출은 ICH, FDA, ISPE 등의 가이드라인 및 참고자료를 활용하여 13 가지 물질특성 도출함
 - 연속공정에서 요구되는 원료물질 특성 고려 항목: 입자크기/크기분포, 분진형성, 응집성, 통기성, 흡습성, 접착성, 정전하, 유동성, 입자밀도, 마찰, 분리, 비표면적, 압축성
- 연속공정에서 고려해야 할 물질특성은 주로 **유동성**과 관련된 특성

③ 연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 평가방법 제시

- 원료물질 물리화학적 특성 평가방법을 약전(USP-NF, Ph.Eur., JP, KP) 수재 평가방법과 비수재 평가방법(관련 전문자료 등 기반)으로 분류하여 24 개 평가방법을 도출함
- 평가원리, 시험장치, 시험방법, 밸리데이션 방법 등을 제시하여 활용도를 높임

① 원료물질 물리화학적 특성과 완제의약품 품질특성과의 상관관계 조사

- 2015 년 이후 약 200 개 연구논문 분석을 통해 연속공정에서 고려해야 할 원료물질특성-반제품 품질특성-완제의약품 품질특성 간 상관관계를 도출함

- 입자크기, 응집성, 흡습성, 접착성, 유동성, 압축성 등 13 가지 원료물질특성이 반제품(혼합물의 밀도, 함량 등) 및 완제의약품 품질특성(함량, 함량균일성, 용출, 정도, 마손도 등)에 미치는 영향을 분석함

② 연속공정에서 사용되는 원료물질 규격에 대한 고려사항 제시

- 주요 첨가제 제조업체의 자료를 바탕으로 물질규격에 대한 고려사항을 제시함

- BASF, MEGGLE, Shin-Etsu Chemical, DFE Pharma, IFF 등에서 제시한 첨가제 선택 기준을 연구함: 공정 유형(습식과립, 건식과립, 직타), 제형(캡슐, 정제 등), 물리화학적 특성(입자크기, 유동성 등)
- 첨가제 제조업체는 주로 입자크기를 강조하였으나, 유동성이 중요한 연속공정에서는 유동성과 관련된 특성도 추가 평가되어야 한다는 의견 제시함

➤ 유동성 기준을 포함한 물질특성 평가 기준 필요

③ 연속공정에서 사용되는 원료물질의 기준 설정방법

- 원료물질의 유동성 평가 기준으로 하우스너 비, 안식각, Carr's index 등이 전통적으로 사용되지만, 연속공정 특성을 고려한 동적 유동성을 고려한 평가 기준이 필요하다고 판단됨

- 동적 유동성 특성평가를 위해 모델 원료물질(MCC, Lactose, Mannitol)을 사용하여 3 가지 방법으로 동적 유동성을 평가함

- FT4 Powder Rheometer: 유동 에너지(BFE), 안정성 지수(SI) 등 측정
- Torque Rheometer: 혼합 과정에서 발생하는 토크 값 분석
- PIV: 유동성 패턴과 속도 성분(u, v) 분석

- 유동성 평가 결과와 CoA 특성 간 상관관계를 선형(피어슨) 및 비선형(스피어만, 켄달 타우) 상관분석을 통해 도출함

- 하우스너 비를 기준으로 등고선도를 작성하여 기준 범위를 제시함

➤ 연속공정에 적합한 원료물질 특성과 유동성 기준을 설정함으로써 제품 품질의 일관성을 보장하고 공정 효율성을 향상시킬 수 있음

- 연속공정 관련해서 규제기관 자료와 글로벌 제약기업 자료를 기반으로 **부적합 반제품 탐색 방법 3 가지(시뮬레이션, Residence Time Distribution (RTD), Process Analytical Technology (PAT))**를 제시함

- ② 사례분석을 통한 연속공정 중 부적합 반제품 탐색 방법 적용 연구

- » ICH Q13 에 따르면, RTD와 PAT 기술을 활용하여 반제품 품질특성을 관리함

- **시뮬레이션 모델:** 다양한 시뮬레이션 기술을 통해 공정 내 입자 및 유체 거동을 예측하고, 최적의 공정 설계를 도출하여 공정의 일관성을 지원함
- **RTD 모델:** 체류시간을 실시간으로 분석하여 공정 내 물질 이동을 파악하고, 부적합 물질의 신속한 배출을 가능하게 함으로써 공정 안정성과 효율성을 높임
- **PAT 모델:** 실시간 공정 모니터링과 품질 특성 평가를 통해 부적합 반제품 발생 가능성을 최소화하고, 공정 변동성을 줄이는 데 중요한 역할을 함

- » RTD 데이터를 기반으로 공정을 모니터링하고, PAT 기술과 RTRT를 통해 공정 내 제어(In-Process Control)를 수행함

I 서문

1 연구의 필요성 및 목적

전통적인 회분식 공정은 개별 배치마다 공정 조건이 달라질 수 있어 품질의 일관성을 유지하기가 어렵다. 또한 각 배치가 완료된 후에는 설비의 청소와 준비 단계가 필요하며, 이 과정에서 시간이 소모되고, 효율성도 떨어지게 된다. 연속공정은 이러한 문제를 해결하는 데 효과적인 방법으로, 연속공정에서는 실시간으로 공정을 모니터링하고 분석할 수 있는 시스템이 도입되어 있어, 생산 도중 발생할 수 있는 품질 이상이나 공정 변수의 변화에 즉각적으로 대응할 수 있다. 이로 인해 불량품 발생을 최소화하고, 최종 제품의 품질을 안정적으로 유지할 수 있다. 제약 산업에서는 이러한 연속공정의 장점을 이유로 고형제 제조공정에 연속공정을 적극 도입하고 있다.

효과적인 연속공정을 수행하기 위해선 공정 데이터를 실시간으로 수집하고 이를 분석하여 공정 조건을 즉각적으로 조정할 수 있는 피드백 시스템이 필요하다. 이는 제조 과정에서 발생할 수 있는 불안정 요소를 조기에 감지하고, 공정 조건을 최적화함으로써 품질의 일관성을 확보할 수 있다. 공정 중 수집되는 데이터는 공정 개선에 대한 근거를 제공하며, 이를 통해 공정을 지속적으로 개선하고 최적의 생산 환경을 유지할 수 있다. 특히 제약 제조에서 실시간 모니터링 및 피드백은 각 제품이 동일한 품질 기준을 충족하도록 보장하는 데 중요한 역할을 한다. 이를 통해 소비자 안전을 보장하고, 불량품으로 인한 경제적 손실을 줄일 수 있다.

제약 산업에서 연속공정을 성공적으로 도입하기 위해서는 원료물질의 물리화학적 특성에 대한 정확한 이해와 이를 제어할 수 있는 효과적인 전략이 필수적이다. 특히 고형제 제조를 위한 연속공정에서는 공정 내에서 물질의 이동이 공정 효율에 영향을 미치기 때문에 원료물질의 유동성(Flowability)이 중요한 역할을 한다. 유동성은 원료물질이 공정 라인을 따라 원활하게 이동할 수 있는 능력을 의미하며, 공정이 중단 없이 안정적으로 진행되는 데 중요한 요소이다. 원료물질의 유동성이 부족하면 공정 라인이 막히거나 원료가 균일하게 공급되지 않아 품질의 일관성이 떨어질 수 있다. 또한 이러한 원료물질의 유동성은 최종 제품의 압축성에 영향을 미치는데, 낮은 유동성으로 인해 최종 제품이 적절하지 않은 압축성을 나타낸다면, 고형제가 쉽게 부서지거나 품질 기준을 충족하지 못할 수 있다. 따라서 유동성은 원료물질의 선택과 관리에서 중요한 고려사항이며, 이러한 특성이 제대로 관리되지 않을 경우 공정의 효율성이 저하되고, 최종 제품의 품질이 떨어질 가능성이 높다.

본 연구는 연속공정에서 고려해야 할 원료물질의 물리화학적 특성에 대한 이해를 바탕으로 반제품 및 최종 제품의 품질을 관리할 수 있는 전략을 개발하는 것을 목표로 한다. 이를 통해 연속공정 중 발생할 수 있는 품질 이상을 사전에 탐지하고, 공정을 신속하게 전환할 수 있는 관리 방법을 제시하고자 한다. 또한 이 연구는 연속공정의 안정성과 효율성을 높이기 위한 실질적 방안을 제시함으로써 국내 제약 제조 산업에서 품질 보증과 생산성 향상을 달성할 수 있는 기반을 마련하는 데 기여할 수 있다.

2 개발 전략

본 연구는 세단계로 나뉘며, 각 단계는 연속공정에서 원료물질의 특성과 반제품 품질 관리전략을 개발하기 위해 수행된다. 각 단계에서 도출된 결과를 기반으로 다음 단계를 진행하며, 이를 통해 연속공정에서 원료물질의 물질특성 관리와 품질 관리를 위한 관리전략 개발을 가능하게 한다.

첫 번째 단계에서는 연속공정에 주로 사용되는 원료물질에 대한 물리화학적 특성, 특히 유동성(Flowability)을 평가하는 구체적인 방법을 제시하는 데 중점을 둔다. 원료물질의 특성은 연속공정의 성공적인 운영에 있어 가장 중요한 요소 중 하나이며, 이를 정확하게 평가하고 최적화하는 방법론이 필요하다. 이를 위해 기허가된 제품 및 다양한 연속공정 관련 연구논문을 기반으로 연속공정에서 주로 사용되는 첨가제를 선정한다. 선정된 첨가제에 대한 다양한 물리화학적 특성 중 다양한 기관에서 발행한 연속공정 관련 자료를 기반으로 연속공정에서 주로 고려해야 할 원료물질 특성을 제시한다. 연속공정은 기존의 회분식 공정과는 매우 다른 환경에서 원료물질이 다뤄지기 때문에, 공정 조건에 따라 원료물질의 특성 평가 결과가 달라질 수 있다. 따라서 연속공정에서 발생하는 다양한 환경적 요인을 반영한 특성 평가 방법을 개발하는 것이 중요하다. 또한 원료물질의 물리화학적 특성을 평가할 때, 그 특성이 공정의 연속성과 효율성에 어떻게 영향을 미치는지를 제시한다. 이 단계에서는 원료물질의 물리화학적 특성과 공정 간의 관계를 규명하고, 이를 바탕으로 연속공정에서 필수적으로 고려해야 할 원료물질 특성을 도출한다. 또한 이러한 원료물질 특성을 평가하기 위한 방법을 제시하기 위해 약전(USP, KP, JP, Ph. Eur) 및 연구논문, 특허 등을 기반으로 원료물질 특성 평가 방법을 제시한다.

두 번째 단계는 다양한 사례 연구를 통해 원료물질의 물리화학적 특성과 최종 제품의 품질 특성 간의 상관관계를 분석한다. 이 단계에서는 연속공정에서 원료물질의 특성이 제품 품질에 미치는 영향을 구체적으로 파악하고, 이를 바탕으로 품질 관리전략을 수립하는 데 초점을 맞춘다. 1 단계에서 도출한 연속공정에서 고려해야 할 원료물질의 특성이 최종 제품의 물리적 특성(예: 함량, 함량균일성, 용출, 경도, 마손도)과 화학적 특성(예: 안정성)에 미치는 영향을 평가한다. 예를 들어, 입자 크기가 큰 원료물질은 공정 중 유동성이 좋을 수 있지만, 타정 시에는 압축력이 충분하지 않아 최종 제품의 경도가 떨어질 수 있다. 반면 입자 크기가 작은 원료물질은 압축성은 좋을 수 있으나, 유동성이 낮아 공정 중 막힘 현상을 유발할 수 있다. 이러한 사례 연구를 통해 연속공정에서 다양한 원료물질의 물리화학적 특성이 최종 제품에 미치는 영향을 이해한다. 또한 1 단계에서 선정한 원료물질을 사용하여 유동성과 관련된 실험을 진행하여 연속공정에서 사용할 수 있는 원료물질의 규격과 품질 기준을 도출한다. 연속공정에서는 회분식 공정과 달리 원료물질의 특성이 공정의 연속성과 최종 제품 품질에 미치는 영향이 다를 수 있기 때문에, 이를 반영한 새로운 규격과 품질 기준을 제시해야 한다. 예를 들어, 연속공정에서는 충분한 유동성을 가진 원료물질이 요구되므로, 이러한 특성을 최적으로 조합한 물질 규격을 설정할 필요가 있다.

세 번째 단계는 연속공정 중 발생할 수 있는 품질 변동을 실시간으로 모니터링하고, 이를 바탕으로 공정을 전환할 수 있는 효율적인 관리전략을 개발한다. 연속공정은 공정 중단 없이 생산이 계속되기 때문에, 공정 중 발생하는 문제를 즉각적으로 해결하지 않으면 전체 공정에 큰 영향을 미칠 수 있다. 따라서 실시간으로 공정 상태를 모니터링하고, 발생할 수 있는 품질 문제를 신속하게 해결하는 것이 중요하다. 연속공정에서 발생하는 공정 장애를 적절하게 관리하고 일관된 품질의 의약품을 제조하기 위해선 공정역학(Process dynamic)에 대한 이해와 공정 전반에 걸쳐 분포된 물질을 추적하는 물질 추적(Material traceability)방법이 필요하다. 공정역학에 대한 이해를 기반으로 시뮬레이션, 공정분석기술(Process Analytical Technology, PAT), 체류시간분포(Residence Time Distribution, RTD)와 같은 공정모델을 통해 적절한 물질 추적성, 공정 모니터링, 공정 전환 방법을 개발할 수 있으며, 이러한 공정모델은 공정과 제품에 대한 이해를 향상 시킬뿐만 아니라 물질 추적, 기준 부적합 물질의 배출, 자동 공정 제어(Advanced Process Control)의 구현을 도울 수 있다. 따라서 이 단계에서는 시뮬레이션, PAT, RTD와 같은 공정모델을 통한 관리전략 개발 방법을 제시하기 위해 다양한 규제기관 지침서, 연구논문, 문헌 등을 기반으로 3 가지 공정모델(시뮬레이션, PAT, RTD)의 정의, 종류, 연속공정에서의 필요성을 제시한다. 또한 물질 추적 및 배출 전략 개발을 용이하게 하기 위해 ICH, FDA, EMA, PDMA 등과 같은 규제기관 지침서 및 자료, 연구논문, 실제 제품 개발 사례 등을 기반으로 경구용 고형제 생산을 위한 연속공정 중 물질 추적 및 배출 전략을 개발한 사례를 분석하여 제시한다.

‘연속공정 적용을 위한 원료물질특성(Materials Characterisation)’과 ‘연속공정 중 반제품 품질 관리전략(Control Strategy)’ 개발과 적용 방법에 대한 연구

● 연속공정에서 고려해야 할 원료물질특성 연구 ●

연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 제시

○ 연속공정을 적용을 위한 원료물질 **CoA 항목 추가 필요성** 제시

: 회분식공정과 비교하여 연속공정에서 주요하게 고려해야 할 원료물질의 물리화학적 특성 제시

→ 연속공정의 영향을 미치는 특성으로 density, friction angle, angle of repose, shear cell, flow rate 등 추가적인 CoA의 평가 항목 제시

연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 평가방법 제시

○ 연속공정에서 고려해야 하는 원료물질의 물리화학적 특성 평가를 위한 다양한 평가방법 제시

: 각국 약전(USP, Ph. Eur., KP 등)을 기반으로 원료물질의 다양한 물리화학적 특성을 평가하기 위한 평가방법 제시

: 연속공정에서 고려해야 하는 원료물질의 물리화학적 특성 중 약전에 기재되지 않은 특성 평가방법 제시

● 연속공정에서 원료물질특성 관리전략 연구 ●



원료물질특성과 완제의약품의 상관관계 조사

○ 다양한 원료물질의 물리화학적 특성과 상관관계가 있는 완제의약품 품질특성 조사

: 경구용 고형제 제조에 연속공정을 적용한 사례와 원료물질의 물리화학적 특성과 관련된 자료 기반 상관관계 제시



원료물질특성 고려사항 및 기준 설정 방법 제시

○ 연속공정에서 고려되는 특성의 물질 규격에 대한 고려사항 및 기준설정 방법 제시

: 완제의약품 품질특성과의 상관관계, 안전성, 유효성을 기반으로 원료물질규격에 대한 고려사항과 기준 설정 방법 제시

● 연속공정 중 부적합 반제품 탐색 및 공정 전환을 위한 관리전략 연구 ●

반제품 탐색 및 공정 전환 방법 제시

○ 체류 시간 분포(RTD) 모델 정의 및 개발/적용방법 제시

: RTD 모델의 정의, 종류, 연속공정에서 RTD 모델 적용의 필요성을 제시

: 모델 개발 방법으로 공정, 분석/PAT 도구, 추적자 물질 및 투입 유형, 모델유형 제시

반제품 탐색 방법 적용

○ 각 공정(연속공정)에 대한 RTD 모델 개발 사례 분석

: 제형(정제, 캡슐)에 따른 RTD 모델 개발 사례 분석

: 제조공정, RTD 모델 적용 공정, 분석/PAT 도구, 추적자 물질 및 투입 유형, 모델유형으로 분류

그림 I-2-1: 연구 추진체계

II 본문

1 연속공정 적용을 위한 원료물질특성(Materials Characterisation)과 연속공정 중 반제품 품질 관리전략(Control Strategy) 개발과 적용 방법에 대한 연구

1.1 연구의 배경

1.1.1 연구의 목적

본 연구의 목적은 연속공정에서 고려해야 할 원료물질의 물리화학적 특성을 제시하고, 원료물질의 특성과 최종 제품 품질 간의 관계를 구체적으로 분석하며, 그 결과를 기반으로 연속공정에서 사용할 수 있는 효율적인 품질 관리전략을 수립하는 것이다. 연속공정은 제약 제조 공정에서 생산성을 높이고 공정의 효율성을 극대화할 수 있는 공정으로, 연속공정의 성공적인 도입을 위해서는 원료물질이 공정 내에서 일정하게 흐르고, 일정한 품질을 유지할 수 있도록 적절히 관리하는 것이 필수적이다. 특히 고형제 제조 공정에서는 원료물질의 유동성이 중요하다. 유동성이 떨어지면 원료가 공정 라인에서 막히거나 불규칙적으로 공급되어 생산성에 큰 차질이 생길 수 있고, 결함이 발생하여 최종 제품의 품질이 저하될 수 있다. 따라서 본 연구는 원료물질의 이러한 특성들을 종합적으로 평가한다.

본 연구의 구체적인 첫 번째 목표는 연속공정에서 고려해야 할 원료물질의 물리화학적 특성을 제시하고 이를 평가하는 방법을 제시하는 것이다. 이를 위해 연속공정에서 주로 사용하는 원료물질을 선정하고 이러한 물질에 대한 물리화학적 특성 선정을 위해 다양한 자료를 분석한다. 다양한 자료에서 제시한 원료물질의 특성과 연속공정과와의 연관성을 분석하여 연속공정에서 고려해야 하는 물리화학적 특성에 대해 제시한다. 예를 들어, 입자 크기가 작거나, 입도 분포가 불균일한 원료물질은 유동성이 나쁘고, 공정 중 막힘 현상을 유발할 수 있으며, 이는 공정의 원활한 진행을 방해할 수 있다. 반대로 입자 크기가 크고, 표면적이 적은 물질은 유동성은 좋지만 압축성이 떨어질 수 있어, 최종 제품의 물리적 강도가 약해질 수 있다. 이와 같은 분석을 통해 원료물질의 물리적 특성들이 어떻게 상호작용하여 연속공정에 영향을 미치는지 제시한다. 다만, 본 연구에서 제시하는 연속공정에서 고려해야 하는 원료물질의 물리화학적 특성은 기존 시판되는 다양한 원료물질 중 연속공정에 적합한 원료물질 선정을 위한 가이드라인을 제시하는 것이며, 추가적인 서류 작성을 요구하는 것이 아니라, 연속공정의 특성을 반영하여 원료물질의 적합성을 평가하는 다양한 시험을 권장하는 것이다. 이를 통해 연구자는 연속공정을 통한 제품 제조 전, 원료물질 선정 시 필요한 기준을 수립하고, 최적의 원료물질을 선택할 수 있도록 도움을 주는 것을 목표로 한다.

두 번째 목표는 원료물질 특성과 최종 제품 품질 간의 상관관계를 분석하는 것이다. 이를 통해, 연속공정에서 사용하는 원료물질이 최종 제품의 품질에 어떻게 영향을 미치는지를 이해하고, 연속공정에서 사용하는 원료물질의 기준 설정방법을 제시한다. 예를 들어, 원료물질의 유동성이 제품의 경도, 마손도, 용출 등에 미치는 영향을 연구하여, 원료물질의 특성이 최종 제품의 품질 특성으로 어떻게 이어지는지 분석한다.

이를 바탕으로, 연속공정에서 사용할 수 있는 원료물질의 규격과 품질 기준을 설정한다.

세 번째 목표는 공정 중 발생할 수 있는 품질 문제를 신속하게 탐지하고 대응할 수 있는 관리전략을 개발하는 것이다. 연속공정은 공정이 중단되지 않고 지속되므로, 공정 중 발생하는 문제를 즉각적으로 해결하지 않으면 전체 공정에 큰 영향을 미칠 수 있다. 따라서 본 연구에서는 공정 중 실시간으로 공정 상태를 모니터링하고, 반제품이나 원료물질의 품질 변동을 조기에 탐지할 수 있는 시스템을 구축할 수 있는 방법을 제시한다. 이를 통해 연속공정에서 발생할 수 있는 부적합한 제품을 신속하게 탐지하고, 공정을 중단하지 않고도 문제를 해결할 수 있는 효율적인 관리전략을 개발할 수 있다.

결론적으로, 본 연구의 목적은 원료물질의 유동성을 기반으로 한 물리화학적 특성 평가 방법을 확립하고, 이들이 연속공정 및 최종 제품 품질에 미치는 영향을 구체적으로 규명하며, 공정 중 발생할 수 있는 품질 문제를 실시간으로 탐지하고 대응할 수 있는 관리전략을 개발하는 것이다.

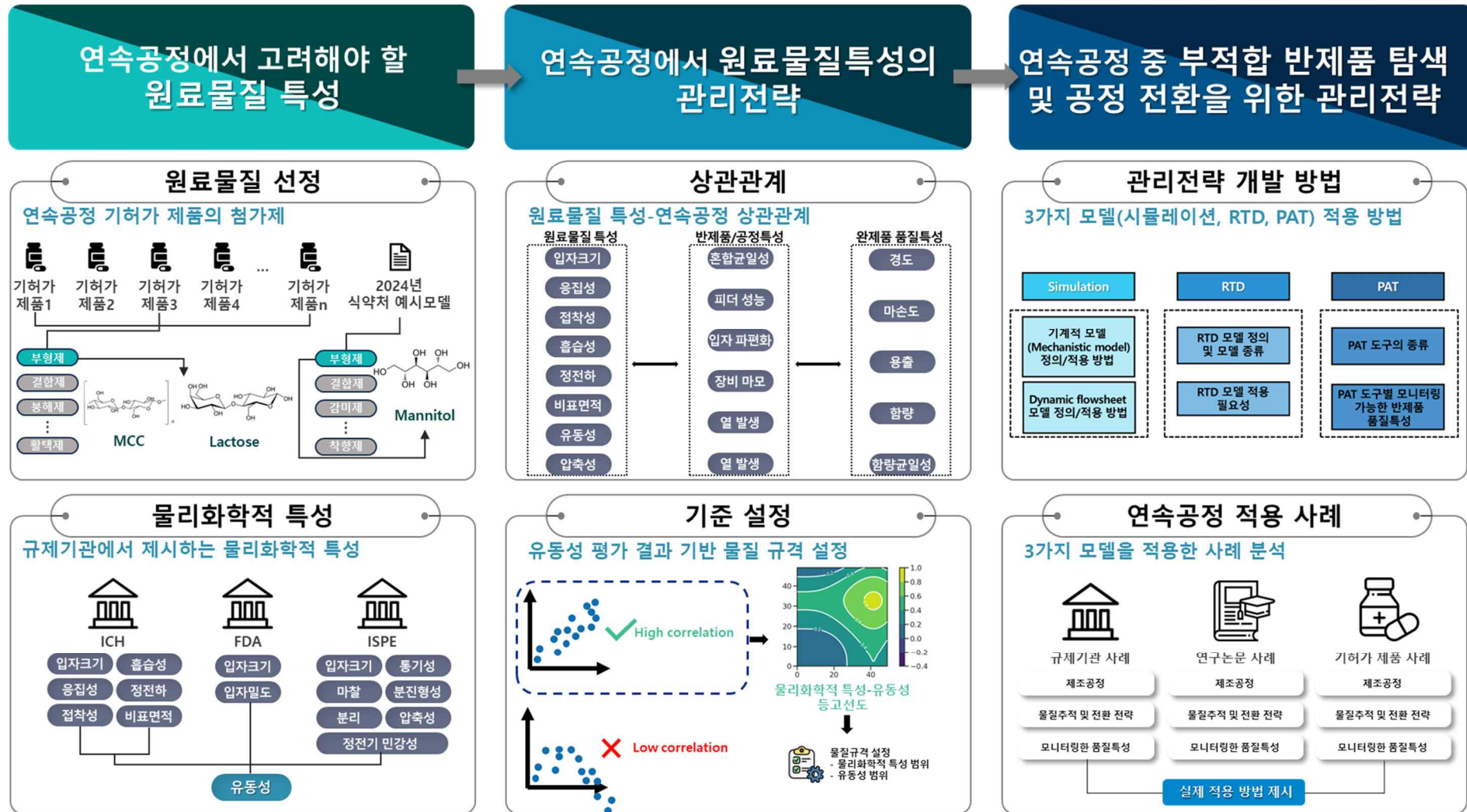


그림 1-1-1: 연구진행방법










1.1.2 배경 기술

국내외 제약산업에서는 제조공정의 생산 효율성을 높이고 제조비용을 절감하기 위한 방안으로 연속공정을 도입하는 추세이며, 현재 글로벌 제약사들은 선제적으로 연속공정을 도입하였으며, 연속공정을 통해 신약 생산을 승인받고 시판 중에 있다. 연속공정은 제약 산업에서 생산 효율성을 극대화하고 제품 품질을 향상시키기 위한 제조 방식이다. 기존의 회분식 공정(Batch process)은 생산 공정 중 여러 번의 중단이 발생하며, 그로 인해 공정의 일관성이 떨어지거나 품질 변동이 발생할 가능성이 높다. 특히 제약 산업에서는 일정한 품질의 제품을 지속적으로 생산하는 것이 중요하기 때문에, 생산 공정 중 발생할 수 있는 변수와 문제점을 사전에 예측하고 이를 효율적으로 관리할 수 있는 시스템이 필요하다. 연속공정은 의약품 생산의 일관성을 보장하고, 수요를 만족하도록 생산을 조절할 수 있으며, 생산 공정의 가속화 등의 장점으로, 이러한 요구에 부합하는 방식이 바로 연속공정이다.

다양한 글로벌 제약사에서는 이미 연속공정을 도입하였으며, 2014 년 버텍스(Vertex) 제약의 Orkambi를 시작으로 다양한 연속공정 제조 제품이 승인되었다. 2016 년에는 Janssen의 Prezista가 기존의 회분식 공정에서 연속공정으로의 제조공정 변경 승인을 받았으며, Janssen은 제조공정을 변경함으로써 생산공간을 축소하고(7 실 → 2 실) 생산 기간을 단축하였다(2 주 → 1 일). 또한 2017 년에는 Eli Lilly가 연속직타공정으로 제조한 Verzenio를 승인받았다. 아래 표는 현재까지 기허가된 경구투여용 연속공정 제품을 나타낸다.

표 1-1-1: 연속공정 기허가 의약품 정보

제품명/ 회사명	허가년도	제품정보(원료명 및 제품 사진)		용법용량
Orkambi (Vertex)	2015	Lumacaftor, ivacaftor		Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg 1 일 2 회 경구 투여
Prezista (J&J)	2016	Darunavir		Darunavir 600mg(300mg 2 정) 1 일 2 회로, Ritonavir 100mg 1 일 2 회 음식과 함께 경구 투여
Verzenio (Eli Lilly)	2017	Abemaciclib		Abemaciclib 50/100/150/200mg 을 1 일 2 회 경구 투여

Lorbrena (Pfizer)	2018	Lorlatinib		Lorlatinib 100 mg을 1 일 1 회 경구 투여
Daurismo (Pfizer)	2018	Glasdegib		Glasdegib 100 mg을 1 일 1 회 경구 투여
Symdeko/Symkevi (Vertex)	2018	Tezacaftor, ivacaftor		Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg: 조합 형태의 정제를 아침에 1 회 복용, Ivacaftor 150 mg: 단독 정제를 저녁에 1 회 복용
Tramacet (J&J)	2018	Tramadol HCl, acetaminophen		Tramadol 37.5 mg/Acetaminophen 325 mg을 필요에 따라 1~2 정을 필요에 따라 4~6 시간마다 경구 투여
Trikafta (Vertex)	2019	Elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor		Elexacaftor 100 mg, Tezacaftor 50 mg, Ivacaftor 75 mg 아침에 경구 투여. 저녁에 Ivacaftor 150 mg 1 정 추가 복용
Duvroq (GKS)	2020	Daprodustat		Daprodustat 4~6 mg을 1 일 1 회 경구 투여
Xofluza (Roche)	2020	Baloxavir marboxil		40mg 또는 80mg 1 일 1 회 경구 투여
Tazverik (Eisai Co., Ltd.)	2020	Tazemetostat		800mg 1 일 2 회 경구 투여
Cibinqo (Pfizer)	2022	Abrocitinib		100mg 또는 200mg 1 일 1 회 경구 투여

아래 표는 연속공정과 관련된 다양한 가이드라인 및 자료이며, ICH, FDA, EMA 등 다양한 기관에서는 연속공정과 관련된 가이드라인을 발행하고 있다. 또한 식약처(MFDS)는 연속공정 관련 가이드라인과 사례집 등을 발행하여 국내 제약산업에서의 연속공정 도입을 권장하고 있다.

표 1-1-2: 연속공정 관련 다양한 가이드라인 및 자료

연도	발행 기관	자료명
2023	ICH	Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
2023	한국바이오협회	의약품 연속제조(CM) 공정의 이점과 기회
2022	ISPE	Good Practice Guide: Continuous Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms
2021	FDA	Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures
2019	MFDS	Continuous Manufacturing, Introduction & Points to Consider
2019	FDA	Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for industry
2018	PMDA	PMDA Views on Applying Continuous Manufacturing to Pharmaceutical Products for Industry
2018	MFDS	4 차 산업혁명 대응 지능화 제조공정 의약품 품질심사 고도화를 위한 훈련
2018	MFDS	지능화 제조공정 의약품 개발 사례집 [민원인 안내서]
2017	EMA	Guideline on manufacturing of the finished dosage form
2017	EMA	Continuous Manufacturing – EMA Perspective and Experience
2017	FDA	cGMP and regulatory considerations of continuous manufacturing processes
2016	EMA	Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions
2016	ASTM International	ASTM E2537: Standard Guide for Application of Continuous Process Verification to Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing
2016	EMA	Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions
2015	EMA	Orkambi: EPAR – Public assessment report
2014	ASTM International	ASTM E2968: Standard Guide for Application of Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry
2012	FDA	FDA Perspective on Continuous Manufacturing
2012	EMA	Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)
2011	ICH	Q11
2011	ICH	ICH Q–IWG Points to Consider (PTC)
2011	FDA	Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices
2009	ICH	Q8(R2)
2009	ICH	ICH guideline Q8, Q9 and Q10 – questions and answers
2008	ICH	Q10
2005	ICH	Q9
2004	FDA	Guidance for Industry PAT–A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

연속공정의 도입이 가속화됨에 따라, 이를 뒷받침하는 연속공정 장비 시장 역시 급격히 성장하고 있다. 다양한 제약 장비 제조업체들이 연속공정에 특화된 설비 및 기술을 개발하고 있으며, 연속공정 장비는 반응기, 혼합기, 유동층 건조기, 압출기 등 여러 종류가 포함된다. 이러한 장비들은 제약 산업의 특성에 맞게 설계되어 연속적인 생산을

가능하게 하고, 공정 중 실시간으로 품질을 모니터링할 수 있는 기능을 갖추고 있다. 시장 조사에 따르면, 연속공정 장비 시장은 2023 년 기준 연평균 성장률(CAGR) 10% 이상의 성장세를 보이고 있으며, 주요 제조업체로는 GEA, Thermo Fisher Scientific, Glatt, Bosch Packaging Technology, Siemens 등이 있다. 특히, 연속생산을 위한 프로세스 분석 기술(PAT, Process Analytical Technology) 장비와 공정 제어 시스템에 대한 수요가 증가하고 있으며, 이는 연속공정의 생산 품질을 극대화하고 공정 효율성을 향상시키는 데 필수적이다. 또한 제약 기업들은 기존의 회분식 공정에서 연속공정으로의 전환을 위해 장비 도입 및 시설 업그레이드를 지속하고 있으며, 이러한 추세는 글로벌 시장에서 연속공정 장비의 수요를 더욱 확대시키고 있다. 이에 따라 연속공정 관련 장비 시장은 지속적인 투자가 이루어지고 있으며, 특히 품질 보증을 위한 자동화 및 디지털화 기술의 적용이 활발하게 이루어지고 있다. 이러한 장비의 발전은 향후 제약 산업에서 연속공정의 도입을 가속화할 것으로 기대된다.

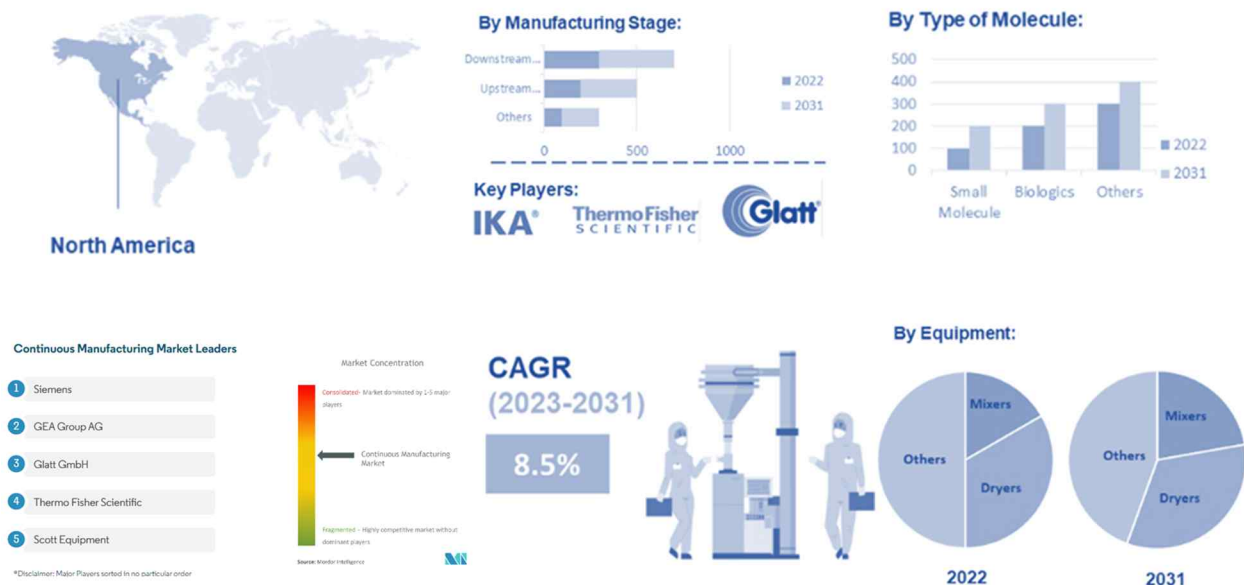


그림 1-1-1: 연속공정 장비 시장 동향

연속공정을 성공적으로 운영하기 위해서는 설계기반 품질 고도화(Quality by Design, QbD)와 공정 분석 기술(Process Analytical Technology, PAT)의 도입이 필수적이다. QbD는 제품의 품질을 처음부터 설계하고, 이를 통해 제조 공정 전반에서 일관된 품질을 유지하려는 접근 방식이다. QbD의 핵심은 제품 개발 과정에서 발생할 수 있는 잠재적인 문제들을 사전에 파악하고 이를 최소화하는 전략을 수립하는 것이다. 이러한 품질 설계는 연속공정에서 특히 중요한 역할을 하며, 연속공정의 특성상 공정 시작 단계에서부터 체계적인 품질 보장 계획이 필요하다. 이를 통해 생산 도중에도 품질의 일관성을 유지할 수 있으며, 이는 공정 효율성 향상과 제품의 안정성 강화로 이어진다.

기존의 전통적인 공정 관리는 최종 완제품을 대상으로 품질을 평가한 후 관리하는 사후처리 방식이었다. 그러나 이러한 방식으로는 불량품 발생을 사전에 차단하기 어렵고, 의약품 리콜 사례가 증가함에 따라 글로벌 제약사들은 기존의 개념에서 벗어나

새로운 공정 관리 방식의 도입을 위해 FDA에 규제 변화를 요구하기 시작했다. 이러한 기업들은 각 단위 공정에서 실시간으로 공정의 품질을 모니터링하고, 다양한 공정 변수를 자동으로 조정함으로써 공정 중단 없이 연속적인 생산을 수행하는 방식을 통해 불량률을 줄일 수 있다고 판단했다. 이에 Pfizer, AstraZeneca, Sanofi Aventis 등 주요 제약회사들은 제조 공정에서 PAT 기술의 사용을 법적으로 허용해 줄 것을 강력히 요청했고, 이를 바탕으로 FDA는 PAT 관련 규제를 마련하게 되었다.

2004 년 FDA는 'Guidance for Industry PAT: A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance'를 발간하였으며, 제약 제조 공정에서 제품과 공정의 완전한 이해를 바탕으로 공정 최적화와 제어를 가능하게 하고, 이를 통해 지속적인 공정 개선이 가능하다는 내용을 명시하여 PAT의 도입을 권장했다. 국내에서도 MFDS는 국제적인 흐름에 맞춰 2011 년 '의약품 제조 및 품질보증을 위한 QbD/PAT 기반 구축 방안 개발 연구', 2016 년 '공정 분석 기술(PAT) 적용 의약품 제조 공정 기초 기술 개발 보고서', 2020 년에는 '연속적 공정 검증과 지속적 공정 검증을 이용한 의약품 설계기반 품질 고도화 관리전략 수립 방법 및 구축 연구' 등 PAT에 대한 연구를 진행하며 관련 가이드라인을 제시했다. 이 외에도 ICH, EFPIA, MHLW 등 여러 규제기관들이 지침서와 자료를 발간하여 QbD 접근법에서 PAT의 적용을 적극적으로 권장하고 있으며, 다양한 제형에 따른 PAT 도구의 활용 방법을 제시하고 있다.

표 1-1-3: PAT 관련 다양한 가이드라인

연도	발행 기관	자료명	PAT 관련 주요 내용
2004	FDA	Guidance for Industry PAT: A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance	PAT 원칙 및 방법, PAT 도구, 위험기반 접근법, 실시간 출하 등에 대한 개념 명시 설계, 다변량 통계 도구, 공정 분석기기, 공정 관리도구, 지속적 품질향상 및 지식관리 도구가 PAT 도구로서 제시
2005	ICH	Q9(R1) Quality risk management	PAT에 대한 정의 제약 개발에서 최소한의 접근법과 QbD를 통한 향상된 접근법에서 PAT 도구의 적용 공정 중 샘플링 및 테스트에서 PAT의 사용
2008	ICH	Q10 Pharmaceutical quality system	
2009	ICH	Pharmaceutical Development Q8(R2)	
2011	FDA	Guidance for industry Process validation: General principles and practices	공정 관리전략에서 PAT의 적용
2011	MFDS	의약품 제조 및 품질보증을 위한 QbD/PAT 기반 구축방안 개발 연구	국내 실정에 맞는 QbD/PAT 도입 계획 마련을 위해 도입 경위 제시 국내외 규제기관의 규정 및 제도 분석, 실사례 분석
2016	MFDS	공정분석기술(PAT) 적용 의약품 제조공정 기초기술 개발 보고서	NIR, Raman 분광분석기술과 계량분석화학을 사용하여 내용고형제의 유동층 건조 공정, 혼합 공정, 코팅 공정에서 품질특성 모니터링을 위한 PAT 모델을 개발

2020	MFDS	연속적 공정검증과 지속적 공정검증을 이용한 의약품 설계기반 품질고도화 관리전략 수립 방법 및 구축연구	<ul style="list-style-type: none"> 연속적 공정 검증의 화용 방법 및 사례 제시를 통한 공정 밸리데이션 적용 방안 PAT 및 다변량 통계적 공정 관리 도구 제시
2021	FDA	Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures Guidance for Industry	NIR 기반 분석 절차의 개발, 검증, 사용을 돕기 위한 권장사항 제시
2021	FDA	Continuous crystallization of carbamazepine: Set-up and monitoring using process analytical technology tools	연속 결정화 공정에서 Raman 분광법 및 FBRM의 적용
2022	ISPE	Good Practice Guide: Continuous Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms	연속공정에서 PAT 시스템의 적용
2023	ICH	Continuous manufacturing of drug substances and drug products	연속공정에서 PAT의 적용 및 사용

PAT는 연속공정에서 실시간으로 공정 데이터를 모니터링하고 분석할 수 있는 기술로, 공정 중 발생할 수 있는 문제를 사전에 탐지하고 즉각적으로 대응할 수 있게 한다. 연속공정에서는 생산 중단 없이 원료와 제품이 계속해서 이동하므로, 공정 중간에 발생하는 문제를 적시에 해결하지 않으면 전체 생산 과정에 큰 영향을 미칠 수 있다. 이때 PAT는 공정 상태를 실시간으로 모니터링하여 품질에 영향을 미칠 수 있는 변수들을 즉각적으로 조정하거나 수정할 수 있는 피드백 시스템을 제공한다. 예를 들어, 연속공정에서 원료물질의 유동성(Flowability)이 예기치 않게 변동될 경우, PAT 시스템은 이를 실시간으로 감지하고 문제를 해결할 수 있는 방법을 제시할 수 있다. 이를 통해 연속공정에서 최종 제품의 품질을 보장할 수 있다.

PAT 시장은 빠르게 성장하고 있으며, 특히 제약 산업에서의 연속공정 도입이 증가함에 따라 그 중요성이 더욱 부각되고 있다. PAT 시장에는 다양한 분석 도구와 센서가 포함되어 있으며, 대표적으로 근적외선 분광법(Near Infrared spectroscopy), 라만 분광법(Raman spectroscopy), 크로마토그래피(Chromatography), 입도 분석기(Particle Size Analyzer) 등이 있다. 이러한 PAT 도구들은 각각 연속공정에서 특정 물질의 특성이나 품질 변동을 실시간으로 모니터링하고 제어하는 데 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 근적외선 분광법(NIR spectroscopy)은 화학적 성분을 분석하여 공정 중 성분 변화를 실시간으로 파악할 수 있다. 라만 분광법(Raman spectroscopy)은 제품 내 특정 화합물의 분포를 확인하는 데 사용되며, 이를 통해 혼합 불균일을 사전에 감지할 수 있다. 크로마토그래피(Chromatography)는 반제품의 순도를 모니터링하여 불필요한 부산물 생성을 줄이는 데 기여한다. 입도 분석기(Particle Size Analyzer)는 입자의 크기 분포를 모니터링하여 과립화 공정에서의 품질 변동을 최소화할 수 있도록 한다.

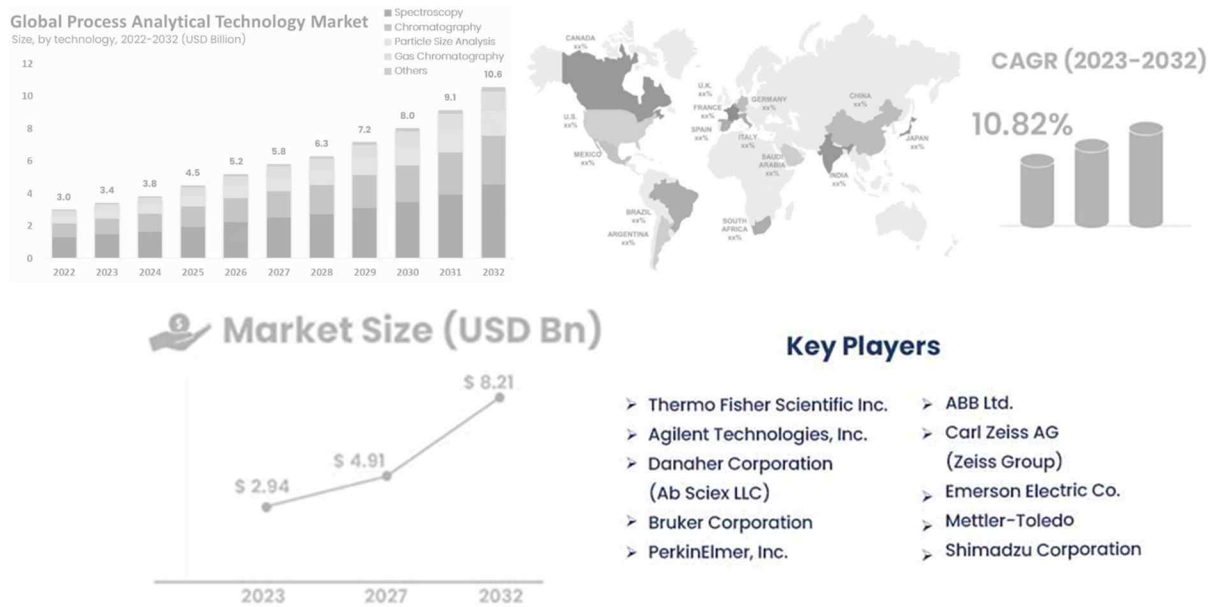


그림 1-1-2: PAT 시장 규모

또한 PAT의 도입으로 제조 공정의 효율성과 품질이 향상되면서, 이를 지원하기 위한 소프트웨어와 하드웨어 솔루션이 다양하게 개발되고 있다. 글로벌 PAT 시장은 주요 제약사와 분석 장비 제조사의 투자 확대와 함께 급격한 성장을 보이고 있으며, 지속적인 기술 발전을 통해 더욱 정교한 공정 모니터링과 제어가 가능해지고 있다. 이를 통해 제약사들은 생산성 향상과 품질 보증을 동시에 달성할 수 있는 기반을 마련하고 있다.

연속공정에서는 특히 원료물질의 물리화학적 특성이 공정의 성공 여부에 큰 영향을 미친다. 원료물질의 특성, 특히 유동성, 타정성(Tabletability), 압축성은 연속공정의 효율성과 최종 제품 품질에 밀접하게 연결되어 있다. 예를 들어, 유동성이 낮은 원료물질은 공정 중 원활하게 이동하지 않아 생산 장비의 막힘을 유발할 수 있으며, 이는 생산 중단으로 이어질 수 있다. 따라서 연속공정에서는 이러한 원료물질의 특성을 정확하게 평가하고, 그 특성이 공정에 미치는 영향을 체계적으로 분석하는 방법론이 필요하다.

본 연구는 이러한 배경을 바탕으로, 연속공정에서 원료물질의 특성 평가 및 품질 관리전략을 개발하는 것을 목적으로 한다. 첫 번째 단계에서는 연속공정에 주로 사용되는 원료물질의 물리화학적 특성을 평가하는 방법을 개발한다. 이를 위해 기존의 회분식 공정과 연속공정에서 사용되는 다양한 원료물질의 특성을 비교 분석하고, 연속공정의 특성에 맞는 평가 기준을 제시한다. 특히 유동성에 초점을 맞추어 연속공정에서 중요한 역할을 하는 원료물질을 선정하고, 연속공정에서의 적용을 위해 주요하게 고려해야 할 원료물질 특성과 시험방법을 제시한다.

두 번째 단계에서는 원료물질의 물리화학적 특성과 최종 제품의 품질 특성 간의 상관관계를 분석한다. 연속공정에서는 원료물질의 특성이 최종 제품의 물리적 및 화학적 품질에 어떻게 영향을 미치는지가 매우 중요하다. 예를 들어, 원료물질의 입자

크기나 형태가 최종 제품의 함량균일성, 용출, 경도 등에 어떤 영향을 미치는지를 분석하여, 이를 바탕으로 품질 관리전략을 수립할 수 있다. 연속공정에서 원료물질의 특성이 최종 제품 품질에 미치는 영향을 체계적으로 분석하고, 이를 토대로 품질 보증을 위한 기준을 설정한다.

마지막 단계에서는 실시간 모니터링을 통한 공정 관리전략을 개발한다. 연속공정은 중단 없이 진행되기 때문에, 공정 중 발생하는 변수들을 실시간으로 모니터링하고 이를 바탕으로 신속하게 공정을 조정할 수 있는 시스템이 필요하다. 본 연구에서는 공정분석기술(PAT) 및 시뮬레이션, 그리고 RTD와 같은 공정 모델을 활용하여, 연속공정에서 발생할 수 있는 변수를 예측하고, 이를 관리할 수 있는 전략을 제시한다. 이러한 전략은 공정 중 발생하는 문제를 사전에 예방하고, 발생 시 즉각적인 대응을 가능하게 하여, 일관된 품질의 제품을 안정적으로 생산할 수 있도록 한다.

본 연구를 통해 연속공정에서 원료물질 특성 및 품질 관리전략을 수립함으로써, 국내 제약사들이 연속공정 도입 시 겪는 어려움을 해결하고, 보다 효율적이고 안정적으로 연속공정을 적용·활용할 수 있는 기반을 마련하고자 한다.

2 연속공정에서 고려해야 할 원료물질 특성 연구

글로벌 제약사에선 연속공정을 도입, 도입을 추진하고 있으며, 2015 년도 Vertex 제약의 Orkambi를 시작으로 현재 다양한 연속공정 제조 기하가 의약품이 출시되었다. 기존 회분식 공정에 사용되는 원료물질(원료의약품 및 첨가제)이 연속공정에 적용될 때는 연속공정과 회분식 공정과의 공정특성 차이에 따라 원료물질 특성의 영향력이 변화될 수 있으며, 따라서 연속공정에서 원하는 품질의 의약품을 생산하기 위해선 회분식 공정에서 고려한 원료물질의 특성 외에도 추가적인 특성을 고려해야 한다.

회분식 공정과 비교하여 연속공정에서 추가적으로 고려해야 할 원료물질 특성을 연구하기 위해 현재 기허가된 연속공정 제조 의약품에 사용된 원료물질의 종류를 확인한 후, 연속공정에 주로 사용된 첨가제의 특성이 연속공정에 미치는 영향을 확인하였다. 현재 기허가된 연속공정 제조 의약품 중 고형제는 12 제품이며, 12 제품에 사용된 첨가제를 확인하였다. 아래 그림은 현재 기허가된 연속공정 제조 의약품(고형제) 12 제품에 사용된 첨가제를 나타낸다.

연속공정 기허가 제품 중 사용된 첨가제

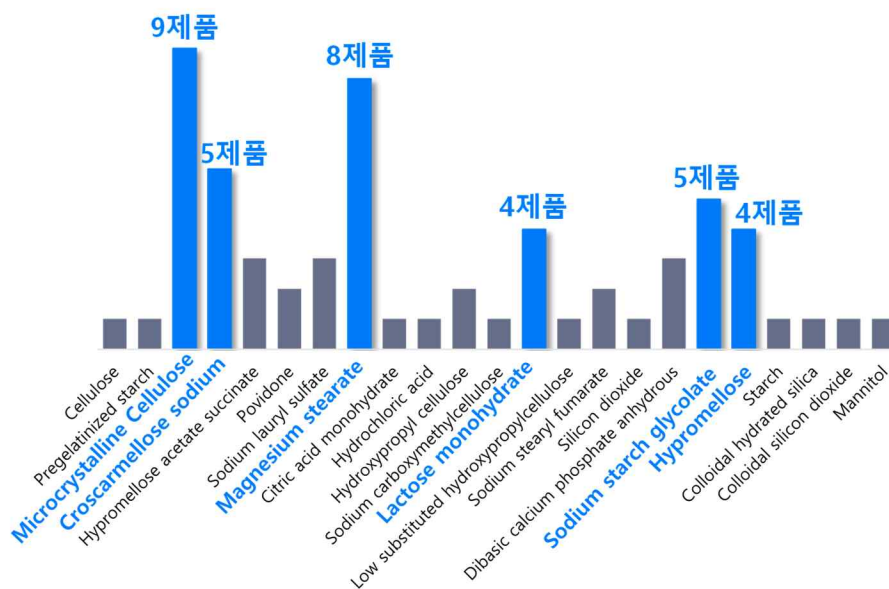


그림 2-1-1: 현재 기허가된 연속공정 제품 중 사용된 첨가제

다양한 원료물질 중 미결정셀룰로오스(Microcrystalline cellulose, MCC), 크로스카르멜로오스나트륨(Croscarmellose sodium), 스테아린산 마그네슘(Magnesium stearate), 유당수화물(Lactose monohydrate), 전분글리콜산나트륨(Sodium starch glycolate), 하이프로멜로스(Hypromellose)가 주로 사용되었으며, 본 연구에서는 5가지의 첨가제 중 부형제로서 사용된 MCC, lactose에 대한 연구를 진행하였다. 또한 예시모델에서 사용된 부형제인 mannitol에 대한 연구를 추가적으로 진행하였다.

아래 표는 현재 기허가된 연속공정 제조 의약품 중 고형제(정제)에 사용된 원료물질의

상세한 정보와 사용된 연속공정 플랫폼을 나타낸다.

표 2-1-1: 연속공정 기허가 의약품(고형제)

제품명/ 회사명	허가년도	허가기관	원료의약품	첨가제	연속공정 플랫폼
Orkambi (Vertex)	2015	EMA, FDA	Lumacaftor, ivacaftor	Microcrystalline Cellulose, croscarmellose sodium, Hypromellose acetate succinate, St-Mg, povidone, sodium lauryl sulfate	Feed (Intermediate Bulk Containers) – mixing–wet granulation– dry – milling– mixing – compression–Coating (GEA CM)
Prezista (J&J)	2016	EMA, FDA	Darunavir	Citric acid monohydrate, hydrochloric acid, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethylcellulose	Feed (vacuum conveyance) – mixing – compression–coating
Verzenio (Eli Lilly)	2017	EMA, FDA, PMDA	Abemaciclib	Croscarmellose sodium, Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose, Colloidal hydrated silica, Sodium stearyl fumarate	Feed (Highly accurate contained powder feed) – mixing – compression (semi–integrated CM)
Lorbrena (Pfizer)	2018	*	Lorlatinib	Microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous, sodium starch glycolate, St – Mg	*
Daurismo (Pfizer)	2018	FDA	Glasdegib	Microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous, sodium starch glycolate, St – Mg	Feed–mixing – compression (Portable, Continuous, Miniature, and Modular–Pfizer Announces Collaboration with GSK)
Symdeko/Sy mkevi (Vertex)	2018	EMA, FDA	Tezacaftor, ivacaftor	Croscarmellose sodium, hypromellose, hypromellose acetate succinate, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, St-Mg	Feed–mixing–dry granulation–milling – mixing – compression–coating
Tramacet (J&J)	2018	PMDA	Tramadol HCl, acetaminophen	Cellulose, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, starch, St – Mg, Hypromellose	*
Trikafta (Vertex)	2019	EMA, FDA	Elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor	Hypromellose, Hypromellose acetate succinate, Sodium lauryl sulfate,	Blending – granulation – compression–film – coating process

				Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose, Magnesium stearate	
Duvroq (GKS)	2020	PMDA	Daprodustat	Colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose	*
	2022	EMA			
	2023	FDA (Jesduvroq)			
Xofluza (Roche)	2020	FDA	Baloxavir marboxil	Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Povidone K25, Microcrystalline cellulose, Sodium stearyl fumarate	*
Tazverik (Eisai Co., Ltd.)	2020	PMDA	Tazemetostat	Hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, sodium starch glycolate	*
Cibinqo (Pfizer)	2022	FDA	Abrocitinib	Microcrystalline cellulose, Dibasic calcium phosphate anhydrous, Sodium starch glycolate, Magnesium stearate	*

* 정보없음

2.1 연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 제시

2.1.1 원료성적서(CoA) 기반 물리화학적 특성

다양한 제조업체에서는 제약산업에서 사용하는 물질(원료의약품, 첨가제 등)에 대한 물리화학적 특성 정보를 제공하기 위해 다양한 물질에 대한 원료성적서(Certificate of analysis, CoA)를 발행하고 있다. CoA란 원료의약품, 첨가제에 대해 수행된 시험 결과를 나타내는 문서로, 취급하는 제품이 규정된 조건을 충족하는 지 확인하기 위해 발행된다. FDA에 따르면 등급(해당되는 경우), 배치 번호, 출시 날짜를 포함하여 원료의약품 또는 첨가제에 대한 정보를 CoA에 기재해야 한다. 유효기간이 있는 물질의 경우, 유효기간이 CoA에 표시되어야 하며, 재시험 날짜가 있는 물질의 경우 재시험 날짜가 CoA에 표시되어야 한다. CoA에는 사양(Specification) 및 시험 결과를 포함하여 공정서 또는 고객 요구 사항에 따라 수행된 각 시험이 나열되어야 한다. CoA에는 품질 부서의 승인된 담당자가 날짜를 기재하고 서명해야 하며, 원료 제조업체의 이름, 주소, 전화번호가 표시되어야 한다.

FDA에서 명시한 요구 사항 외에도 CoA에 관련하여 몇 가지 규제적 요구 사항이 있다. EU GMP 가이드 part I에 따르면, CoA는 제품이나 재료에서 얻은 시험 결과의 개요를 제공하며, 사양 준수 여부에 대한 평가도 함께 포함된다. 또한 EU GMP 가이드 part II의 section 11.4에 따르면, 물질에 각 배치에 대해 실제 CoA를 요구하며, 물질의 이름, 배치 번호, 출고일, 유효기간, 허용 한계를 포함한 수행된 시험 목록, 시험 결과, 승인된 직원의 날짜가 있는 서명, 회사 이름과 같은 정보가 CoA에 필수적으로 포함되어야 한다.

CoA 관련 다양한 자료가 있음에도 불구하고, CoA에 공통으로 포함해야 하는 원료물질의 물리화학적 특성에 대한 규제적 조건이 없다. 신약물질 및 신약에 대한 시험 절차와 허용기준에 대한 자료인 ICH Q6A에 따르면 신약물질(원료의약품)에 대해 일반적으로 적용되는 물리화학적 특성에는 설명(Description), 확인(Identification), 함량(Assay), 불순물(Impurities)이 있다. EU GMP 가이드 part II, part II에는 원료물질에 대한 구체적인 물리화학적 특성이 명시되어 있지 않지만, 각 제품의 사양을 만족하기 위해 특정 물리화학적 특성이 평가되어야 한다고 명시되어 있다. IPEC의 Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients에도 원료물질에 대한 구체적인 물리화학적 특성이 명시되어 있지 않지만, 첨가제는 화학적 및 물리적 특성이 다르기 때문에 첨가제 공급업체에서는 어떤 테스트를 수행해야 하는지 결정해야 한다고 명시되어 있다.

사용하는 제품 및 공정에 적합한 원료의약품 또는 첨가제를 선정하기 위해서는 해당하는 물질에 대한 다양한 물리화학적 정보가 필요함에도 불구하고 CoA에 기재되는 물리화학적 특성에 대한 규제적 조건이 없기 때문에 동일한 물질에 대해 제조업체에서 제공하는 CoA 항목이 다르며, 이에 따라 물질 선정에 어려움을 겪을 수 있다.

현재 원료의약품 및 첨가제 제조업체에서 제공하는 CoA 항목에는 주로 identification,

color, viscosity, pH, residue on ignition, loss on drying, particle size, heavy metals 등과 같은 시험 항목만을 제공하고 있다. 회분식 공정에 사용되는 원료물질 특성이 연속공정에 적용될 때에는 회분식 공정과 연속공정의 공정 특성 차이에 따라 원료물질 특성의 영향력이 변화될 수 있다. 회분식 공정과 달리 연속공정은 공정이 연속적으로 진행되며, 각 단위공정을 연결하는 파이프관을 따라 물질이 지속적으로 흐르게 됨에 따라 입자 크기, 밀도 등 물질의 유동성과 관련된 항목이 중요할 수 있다. 이에 따라 연속공정에 적합한 물질을 선정하기 위해서는 사용하고자 하는 물질에 대해 유동성과 관련된 항목에 대한 정보가 필요한데, 현재 제조업체에서 제공하는 CoA에는 유동성에 대한 항목이 없거나 부족한 실정이다. FDA, MFDS 등 다양한 규제기관에서는 연속공정에 대한 다양한 장점을 이유로 연속공정의 도입을 권장하고 있으며, 다양한 글로벌 제약회사에서는 연속공정을 도입, 진행하고 있다. 이에 따라 국내에서도 연속공정을 도입하려는 추세이며, 연속공정의 도입이 진행됨에 따라 연속공정에 적합한 물질을 선정하기 위해서는 물질에 대한 CoA의 조화와 연속공정의 공정 특성을 고려한 CoA 항목의 추가가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 연속공정과 회분식 공정과의 공정 차이를 기반으로 기허가된 연속공정 제조 의약품에서 주로 사용된 첨가제에 대해 추가적으로 요구되는 CoA 항목을 제시한다.

2.1.1.1 미결정 셀룰로오스(MCC)의 CoA 기반 물리화학적 특성 비교

아래 표는 기허가 된 연속공정 제조 의약품에 주로 사용되는 미세결정질 셀룰로오스(Microcrystalline Cellulose, MCC)에 대한 CoA이다. 공통된 CoA 항목으로는 loss on drying, bulk density, degree of polymerization(Identification B), pH, conductivity, residue on ignition, water soluble substances, ether soluble substances, heavy metals, solubility, particle size distribution(Laser diffraction, air jet sieve), total aerobic microbial count, total molds and yeasts count, E. coli absent, Pseudomonas aeruginosa absent, Staph. aureus, salmonella absent가 있다. JRS Pharma의 경우 identification A, identification (2), technically unavoidable particles(i.e. dark particles), degree of brightness, powder flow-angle of repose의 항목이 추가적으로 기재되어 있으며, Dupont Pharma의 경우 identification according to monography, particle size distribution(by Rotap), coliforms absent의 항목이 추가적으로 기재되어 있으며, DFE Pharma의 경우 identification B, identification C (IP), organic impurity, starch and dextrin, particle size distribution(equal to ISO 4610), particle size distribution(Internal, laser diffraction wet), shigella의 항목이 추가적으로 기재되어 있다.

JRS Pharma의 HEWTEEN101, 102 제품의 경우 CoA 항목 중 conductivity, LOD, pH, particle size 항목은 기재되어 있으며, loose bulk density, tapped density, screen > 75um, screen > 250um 항목이 기재되어 있지 않다. PROSOLV SMCC 50, 90, HD 제품의 경우 degree of polymerization, conductivity, LOD, pH, particle size, tapped density 항목이 기재되어 있으며, loose bulk density, screen < 75um, screen > 250um 항목이 기재되어 있지 않다. VIVARPUR 12, 14, 200, 301 제품의 경우 loose bulk density, tapped density, screen > 75um, screen > 250um 항목이 기재되어 있지 않다. VIVARPUR 112 제품의 경우 pH, loose bulk density, tapped density, screen > 75um, screen > 250um 항목이 기재되어 있지 않다. VIVARPUR 302 loose bulk density, screen > 75um, screen > 250um 항목이 기재되어 있지 않다.

IFF Pharma Solutions의 Avicel 50, HD90 제품의 경우 bulk density 항목이 기재되어 있지 않다. Avicel 101, 101LN, 102, 102LN, 112, 200, 200LM 제품의 경우 bulk density, tapped density 항목이 기재되어 있지 않다. Avicel 105 제품의 경우 bulk density, loose bulk density, tapped density 항목이 기재되어 있지 않다.

DFE Pharma의 Pharmacel 101, 102, 112 제품의 경우 loose bulk density, tapped density, screen > 75um, screen > 250um 항목이 기재되어 있지 않다.

표 2-1-2: 제조사별 MCC CoA

제조사	제품명	등급	Degree of polymerization	Conductivity (μS/cm)	LOD (%)	pH	Particle size (Laser diffraction)			Bulk density (g/mL)	Loose Bulk Density (g/mL)	Tapped density (g/mL)	Screen > 75um (200mesh) (%)	Screen > 250um (60 mesh) (%)
							D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)					
JRS Pharma	Hewteen	101	N/A	20	3.4	6.3	20	69	152	0.30	N/A	N/A	N/A	N/A
		102	N/A	20	3.4	6.3	35	141	261	0.31	N/A	N/A	N/A	N/A
	PROSOLV SMCC	50	241	35	4.5	6.1	24	66	144	0.29	N/A	0.42	N/A	N/A
		90	238	35	4.3	6.2	38	124	251	0.34	N/A	0.44	N/A	N/A
		HD 90	158	27	4.5	6.1	41	114	225	0.43	N/A	0.53	N/A	N/A
	VIVAPUR	12	N/A	29	3.5	6.5	43	196	402	0.34	N/A	N/A	N/A	N/A
		112	N/A	22	0.9	N/A	30	124	239	0.34	N/A	N/A	N/A	N/A
		14	N/A	20	0.9	6.4	40	193	439	0.37	N/A	N/A	N/A	N/A
		200	N/A	29	3.0	6.6	51	248	519	0.35	N/A	N/A	N/A	N/A
		105	N/A	27	3.9	6.4	N/A	N/A	N/A	0.24	N/A	N/A	N/A	N/A
		301	N/A	14	3.3	6.7	18	68	139	0.40	N/A	N/A	N/A	N/A
		302	N/A	27	2.3	6.6	33	138	255	0.39	N/A	Passes	N/A	N/A
DFE Pharma	Pharmacel	101	N/A	53	4.0	6.3	21	58	116	0.29	N/A	N/A	N/A	N/A
		102	N/A	54	4.1	6.2	35	100	221	0.32	N/A	N/A	N/A	N/A
		112	N/A	44	1.2	6.1	36	95	187	0.32	N/A	N/A	N/A	N/A
IFF Pharma Solutions	Avicel	50	217	33	3.8	6.7	25	61	124	N/A	0.33	0.5	16.3	0.0
		101 LN	212	20	3.2	6.4	23	60	126	N/A	0.27	N/A	11.4	0.0
		101	205	17	3.4	6.2	21	58	127	N/A	0.28	N/A	18.0	0.1
		HD 90	142	22	3.9	6.6	27	111	255	N/A	0.44	0.63	60.8	6.0
		102 LN	216	19	3.2	6.5	34	104	224	N/A	0.31	N/A	55.4	0.6
		102	214	18	4.2	6.7	31	105	233	N/A	0.3	N/A	56.6	0.5
		105	234	18	2.3	6.3	7	20	45	N/A	N/A	N/A	0.6	0.0
		112	213	34	0.7	6.3	38	115	226	N/A	0.31	N/A	63.3	0.8
		200	214	28	2.6	6.4	74	204	374	N/A	0.33	N/A	67.5	30.0
		200 LM	213	42	0.7	6.4	66	196	366	N/A	0.34	N/A	65.8	27.5

2.1.1.2 유당(Lactose)의 CoA 기반 물리화학적 특성 비교

아래 표는 기허가 된 연속공정 제조 의약품에 주로 사용되는 유당 (Lactose)에 대한 CoA이다. 공통된 CoA 항목으로는 particle size distribution(Laser diffraction, air jet sieve), water content, loss on drying, appearance of solution, acidity or alkalinity, specific optical rotation, residue on ignition, heavy metals, total aerobic microbial count, total molds and yeasts count, E. coli absent, salmonella absent, residue on ignition, Identification가 있다. MEGGLE의 경우 sulfated ash, proteins and light absorbing substances, arsenic, particle size distribution(Ph. Eur. 2.9.38)의 항목이 추가적으로 기재되어 있으며, FREUND의 경우 angle of repose, bulk density 항목이 추가적으로 기재되어 있다.

MEGGLE의 MicroceLac, Cellactose 제품의 경우 water, loss on drying, pH, particle size distribution 항목은 기재되어 있으며, bulk density(poured), bulk density(taps), angle of repose 항목이 기재되어 있지 않다. SpherioLac, Tablettose, GranuLac, FlowLac, DuraLac 제품의 경우 water, loss on drying, particle size distribution 항목은 기재되어 있으며 pH, bulk density(poured), bulk density(taps), angle of repose 항목이 기재되어 있지 않다.

DFE Pharma의 SuperTabR 11SD, 14SD, 24AN, 22AN, 21AN, 30GR, 40LL 제품의 경우 water, loss on drying, particle size distribution 항목은 기재되어 있으며, pH, bulk density(poured), bulk density(taps), angle of repose 항목이 기재되어 있지 않다.

FREUND의 Dilactose S, F, R 제품의 경우 water, loss on drying, pH, bulk density(poured), angle of repose, particle size distribution 항목은 기재되어 있으며, pH, bulk density(taps) 항목이 기재되어 있지 않다.

표 2-1-3: 제조사별 Lactose CoA

제조사	제품명	등급	Water (%)	Loss on drying (%)	pH	Bulk Density (Poured, g/L)	Bulk Density (1250 Taps, g/L)	Angle of repose	Particle size distribution(μm)			
MEGGLE	MicroceLac	100	4.3	0.6	5.4	N/A	N/A	N/A	(<32) 9-15	(<160) 53-64	(<250) 92-96	N/A
	SpherioLac	100	5.1	0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	(<63) 5-16	(<200) 78-93	N/A	N/A
	Tablettose	80	5.1	0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	(<63) 12-20	(<180) 50-71	(<400) 88-95	(<630) 97-100
	GranuLac	200	5.1	0.2	N/A	N/A	N/A	N/A	(<32) 47-61	(<100) 91-97	N/A	N/A
	FlowLac	100	5.1	0.3	N/A	N/A	N/A	N/A	(<32) 3-9	(<100) 32-41	(<200) 80-91	N/A
	DuraLac	H	0.5	0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	(<45) 9-18	(<150) 46-59	(<250) 80-86	N/A
	Cellactose	80	4.5	0.9	5.2	N/A	N/A	N/A	(<32) 5-14	(<160) 50-60	(<250) 87-92	N/A
DFE pharma	SuperTabR	11SD	5.0	0.3	N/A	N/A	N/A	N/A	(<45) 11	(<100) 42	(<250) 99	N/A
		14SD	5	0.5	N/A	N/A	N/A	N/A	(<45) 13	(<100) 46	(<250) 99	N/A
		24AN	0.6	0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	(<75) 14	(<150) 59	(<250) 90	(<400) 99
		22AN	0.2	0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	(<45) 6	(<150) 40	(<250) 79	N/A
		50ODT	5.0	0.1	4.5	N/A	N/A	N/A	(<45) 13	(<106) 44	(<250) 98	N/A
		21AN	0.1	0.0	N/A	N/A	N/A	N/A	(<45) 18	(<150) 53	(<250) 87	N/A
		30GR	4.7	0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	(<75) 21	(<150) 62	(<355) 97	(<500) 100
		40LL	0.8	0.3	N/A	0.527	0.642	N/A	(D10) 81	(D50) 181	(D90) 354	
FREUND	Dilactose	S	4.8	0.1	N/A	0.520	N/A	38	(<75) 42 %	(75-355) 58%	(>355) 0%	N/A
		F	4.7	0.1	N/A	0.515	N/A	38	(<53) 41 %	(53-180) 58%	(>180) 1%	N/A
		R	4.3	0.2	N/A	0.595	N/A	35	(<75) 4 %	(75-500) 96%	(>500) 0%	N/A

2.1.1.3 만니톨(Mannitol)의 CoA 기반 물리화학적 특성 비교

아래 표는 예시 모델에서 사용한 만니톨(Mannitol)에 대한 CoA이다. 공통된 CoA 항목으로는 loss on drying, melting point, particle size distribution 가 있다.

ROQUETTE의 PEARLITOL 100SD, 200SD, 300DC 제품의 경우 loss on drying, melting point, particle size distribution 항목이 기재되어 있으며, bulk density(poured), angle of repose 항목이 기재되어 있지 않다.

FREUND의 Granutol R, S, F 제품의 경우 loss on drying, melting point, particle size distribution, bulk density(poured), angle of repose 항목이 기재되어 있다.

표 2-1-4: 제조사별 Mannitol CoA

제조사	제품명	등급	LOD (%)	Melting point (°C)	Bulk Density (Poured, g/ml)	Angle of repose (°)	Particle size distribution (μm)		
ROQUETTE	Pearlitol	100SD	0.08	168	N/A	N/A	(<75) 89%	(<150) 28%	N/A
		200SD	0.1	168	N/A	N/A	(<75) 93%	(<150) 55%	(<315) 1.1%
		300DC	0.12	N/A	N/A	N/A	(<200) 92%	(<315) 50%	(<500) 0.5%
FREUND	Granutol	R	0.1	168	0.548	35	(<75) 5 %	(75- 500) 75%	(<500) 0%
		S	0.1	169	0.572	35	(<75) 32 %	(75- 500) 68%	(<500) 0%
		F	0.1	168	0.546	36	(< 45) 34 %	(45- 250) 66 %	(250) 0%

2.1.2 연속공정에 사용되는 원료물질 물리화학적 특성 고려항목

제형 내에 존재하는 첨가제의 양, 종류, 원료의약품의 특성 차이 등에 따라 원료물질(원료의약품, 첨가제)의 물리화학적 특성이 연속공정에 미치는 영향은 크거나 작을 수 있다. 현재 시판되는 첨가제의 대부분을 연속공정에 사용할 수 있지만, 회분식 공정과 연속공정의 공정특성 차이에 따라 연속공정에서 원하는 품질의 제품을 생산하기 위해선 회분식 공정에서 고려한 원료물질의 특성 외에도 추가적인 특성을 고려해야 한다. FDA에서 발행한 “Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry”에 따르면, 연속공정은 회분식 공정과 달리 동적 시스템으로, 물질이 공정을 통해 어떻게 흐르는지에 대한 이해가 필요하다. 또한 ICH Q13에 따르면, 연속공정에 사용되는 물질은 회분식 공정에 사용되는 물질 특성에 대해 일반적으로 고려되는 특성을 넘어서는 특성에 대한 평가 및 이해가 필요할 수 있다. ICH Q13에서 명시한 고형제 제조공정에서 요구되는 물질 특성에는 입자크기, 응집성, 접착성, 흡습성, 정전하, 비표면적이 있으며, 이러한 특성은 분말 공급 시스템과 시스템을 통한 물질 흐름에 영향을 미칠 수 있기 때문에 추가적인 분석이 필요하다. 아래 표는 ICH, FDA, ISPE에서 제시한 연속공정에서 고려해야 할 물질 특성을 나타낸다.

표 2-1-5: 연속공정에서 고려해야 할 물질 특성

발행기관	고려해야 할 물질 특성
ICH	<p><i>“In a solid dosage form process, particle size, cohesiveness, adhesiveness, hygroscopicity, static charge, or specific surface area of drug substances and excipients may impact the feeding of powders and material flow through the system. In a chemically synthesized drug substance process, viscosity, concentration, or the multiphase nature of the feed may impact flow properties or conversion. In a therapeutic protein (e.g., monoclonal antibody) process, lot-to-lot variability of cell culture media or feed components may impact cell culture performance, process performance, or process consistency.”</i></p> <p>- Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products-</p> <p>[고형제 제조공정]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 입자크기 - 응집성 - 접착성 - 흡습성 - 정전하 - 비표면적 <p>[Chemical synthesized drug substance process]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 점도 - 농도 - multiphase nature <p>[치료용 단백질 공정]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 로트 변동성
FDA	<p><i>“Suitable risk analyses, experimental investigation, and/or modeling and simulation should be considered throughout the life cycle of the product, including during pharmaceutical development, to evaluate potential impact of material attributes (e.g., particle size distribution and density of the active pharmaceutical ingredient (API) and excipients) on the material flow properties, process dynamics, and quality of a final product over the period of an intended production run.”</i></p> <p>- Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry-</p> <ul style="list-style-type: none"> - 입자크기분포 - 입자밀도
ISPE	<p><i>“The focus of this chapter is on the handling of powders to a number of continuous manufacturing unit operations. The characteristics of the powders passing these operations will have an influence on performance and can be used to select some of the features involved. Basic classifications to describe powders relative to their handling characteristics are as follows. Cohesive, Frictional, Segregating, Aeratable, Dust forming, Compressible, Static-Sensitive.”</i></p>

- Good Practice Guide: Continuous Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms-	
	<ul style="list-style-type: none"> - 응집성(Cohesive) - 마찰(Frictional) - 분리(Segregating) - 통기성(Aeratable) - 분진형성(Dust forming) - 압축성(Compressible) - 정전기 민감성(Static-Sensitive)

다양한 자료에서 제시한 원료물질 특성 외에도 원료물질의 유동성은 일관된 품질의 의약품 제조를 위한 필수적인 물질 특성이며, 특히 연속공정에서 더 중요하게 고려해야 할 특성이다. 회분식 공정의 경우 한 단위공정이 완료된 후 다른 단위작업으로 작업자가 수동으로 공정 전환을 진행하기 때문에 원료물질의 유동성, 전단, 정전하를 크게 고려하지 않지만, 연속공정의 경우 물질이 파이프 관을 통해 흐르며, 공정 중 파이프 관이 막히게 되면 체류 시간 분포에 영향을 미칠 수 있으므로 공정 중 물질이 장비 내에서 지속적으로 흐르고 한 장비에서 다음 장비까지 일관되게 흐르는 것이 중요하다. 또한 연속공정에서는 호퍼 내 원료물질의 중량 손실 측정을 기반으로 피더의 속도의 조정하는 중량 측정 피더(Gravimetric feeder)를 주로 사용하는데, 일관된 품질의 의약품을 생산하기 위해서는 피더는 최소한의 교란(Disturbance)으로 호퍼 내의 원료물질을 다운스트림 공정 장비로 투입해야 한다. 원료물질의 유동성이 좋지 않을 경우, 물질이 공정 장비 모서리에 축적되어 막히거나 서로 응집하고 이로 인해 혼합물의 분리가 발생하거나 정제 중량 변동 등의 문제가 발생한다. 따라서 연속공정에서 목표하는 품질을 만족하는 의약품을 제조하기 위해서는 유동성과 관련된 원료물질의 다양한 특성(예: 밀도, 입자크기, 전단력, 정전하 등)을 고려해야 한다.

표 2-1-6: 연속공정에서 고려해야 할 물질 특성

물질특성	연관된 품질특성	연속공정과의 연관성
입자크기/크기 분포, 분진 형성	<ul style="list-style-type: none"> - 유동성 → 장비 배출속도 - 함량균일성 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨가제와 원료의약품의 유동성과 입자크기가 크게 차이 나면, 혼합물의 분리가 발생하고 이로 인해 적절한 함량균일성을 보장할 수 없음. - 입자 크기와 관련하여 매우 미세한 입자의 일부가 있는 재료는 기류가 존재할 경우 분진을 유발할 수 있다. 이는 분진이 원료 의약품인 경우 분리 또는 위험 노출을 포함하여 여러 결과를 초래할 수 있음.
응집성, 통기성	<ul style="list-style-type: none"> - 유동성 → 장비 배출속도 - 함량균일성 	<ul style="list-style-type: none"> - 높은 응집성은 물질의 유동성을 저하시켜, 혼합물의 흐름이 원활하지 않게 하며, 공정의 일관성을 저하시킬 수 있음. - 분말의 공극 구조는 통기성에 큰 영향을 미치며, 통기성이 높은 분말은 장비를 통해 공기와 함께 쉽게 이동할 수 있지만, 통기성이 낮은 분말은 유동성이 저하되어 장비의 배출 속도에 제한을 줄 수 있음.
흡습성	<ul style="list-style-type: none"> - 유동성 → 장비 배출속도 - 혼합물의 물리적/화학적 안정성 (예: caking, deliquescence, 색상 변화, 결정 형태 변화, 가수분해 등) - 함량균일성 	<ul style="list-style-type: none"> - 흡습성은 혼합물의 흐름 특성에 중요한 영향을 미침. 수분을 거의 흡수하지 않는 상태에서는 입자 표면의 불규칙성과 정전하가 감소하여, 입자 간 마찰력이 낮아지므로 혼합물의 유동성이 개선될 수 있음.
접착성, 정전하	<ul style="list-style-type: none"> - 유동성 → 장비 배출속도 - 함량균일성 	<ul style="list-style-type: none"> - 높은 접착성은 연속공정에서 분말의 흐름을 방해하여, 피더 호퍼 내에 'dead space' 를 형성하게 만들 수 있음. - 연속공정 중에서 발생하는 입자의 마찰, 미끄러짐, 충격을 통해 물질이 서로 접촉한 후 서로 분리될 때 입자의 정전하가 발생할 수 있으며, 이로 인해 혼합균일성, 공정 안정성, 제품 품질에 영향을 미침.
유동성, 입자밀도, 마찰, 분리, 비표면적	<ul style="list-style-type: none"> - 유동성 → 장비 배출속도 - 함량균일성 	<ul style="list-style-type: none"> - 유동성은 분말이 자유롭게 흐를 수 있는 능력을 나타내며, 이는 여러 물리화학적 특성에 영향을 받음. - 입자 밀도는 개별 입자의 질량과 부피의 비율을 나타내며, 이는 분말의 유동성에 영향을 미침. - 마찰은 분말의 유동성에 영향을 미치는 특성이며, 매끄러운 입자는 마찰이 적어 유동성이 좋음. - 자유롭게 흐르고 다양한 입자크기를 갖는 분말은 여러가지 다른 메커니즘에 의해 분리되기 쉬우며, 연속공정에서 특히 문제가 되기 쉬움. - 비표면적은 단위 질량당 표면적을 나타내며, 이는 분말의 유동성에 중요한 영향을 미침.
압축성	<ul style="list-style-type: none"> - 정제의 물리적 특성 	<ul style="list-style-type: none"> - 원료 물질의 압축 거동은 정제의 품질에 영향을 미칠 수 있기 때문에 중요한 원료물질 특성이며, 압축 과정에 대한 정보를 제공하여 이를 통해 압축 공정(타정)을 이해할 수 있음.

(1) 입자크기/크기분포(Particle size/size distribution)/분진 형성(Dust forming)

● 입자크기/크기분포(Particle size/size distribution)

원료물질의 물리화학적 특성은 제품 및 공정의 견고성, 공정 수율, 개발 및 제조 비용, 완제의약품 품질 등에 영향을 미치기 때문에 적절한 원료물질의 선정이 필요하다. 특히 경구용 고형제의 경우 첨가제는 타정 공정 또는 캡슐화 공정에서 장비 내 혼합물의 흐름, 밀도, 압축성, 혼합균일성 등의 물리적 특성에 영향을 미칠 수 있으며, 첨가제와 원료의약품의 유동성과 입자크기가 크게 차이 나면, 혼합물의 분리가 발생하고 이로 인해 적절한 함량균일성을 보장할 수 없다. 입자크기분포가 너무 넓거나 비표면적이 높은 첨가제의 경우 정전하를 발생시키기 때문에 권장되지 않는다. 입자크기는 혼합물 분리에 가장 큰 영향을 미치는 요인 중 하나로, 분리는 주로 입자 크기의 차이, 밀도, 모양 등의 요인에 의해 발생한다. 입자들이 이송 과정에서 상이한 속도로 이동하면서 분리가 발생한다.

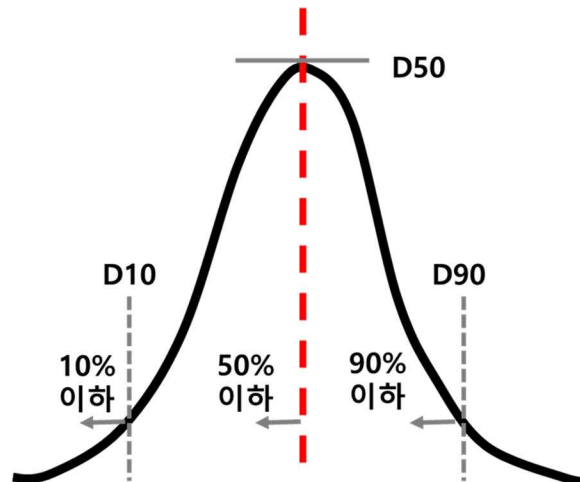


그림 2-1-2: D10, 50, 90 의 의미

입자크기분포는 크기에 따라 존재하는 입자의 수를 나타내는 값으로, 구형 입자의 경우 모든 치수가 동일하기 때문에 입자의 직경을 단일 숫자로 사용하여 설명하고, 비구형 입자의 경우 여러 길이 및 너비를 측정하여 설명한다. 비구형 입자의 경우 측정이 복잡하기 때문에 대부분의 방법은 모든 입자가 구형이며, 보고된 값은 동등한 구형 직경을 사용하여 표현된다는 가정을 한다. 입자크기분포는 누적분포 또는 가우시안 분포를 통해 나타낼 수 있는데, x축은 입자의 크기를 나타내고, y는 해당 크기의 입자 수 또는 발생 빈도를 나타낸다. 입자크기를 나타내는 값 중 가장 일반적인 값은 D 값으로, 누적 분포를 나타낸다. D 다음의 숫자(예: D_x)는 x%에 해당하는 입자 크기를 나타내며, 주로 D10, D50, D90 이 사용된다. 이 외에도 $D[3,2]$, $D[4,3]$ 의 값이 주로 사용되는데, $D[3,2]$ 는 입자의 표면적으로부터 산출한 평균 직경(Sauter mean diameter)을 나타내며, 실제 입자와 동일한 표면적을 가진 구체의 평균 직경을 의미한다. $D[4,3]$ 은 입자의 체적으로부터 산출한 평균 직경으로, 실제 입자와 동일한 체적을 가진 구체의 평균 직경을 의미한다.

원료물질의 입자크기는 유동성뿐만 아니라 압축성에도 큰 영향을 미친다. 정제의 인장 강도는 입자 간 결합 수와 입자-입자 접촉 시 결합력에 따라 결정되며, 입자-입자 간 결합력은 입자 간 접촉 면적과 결합 강도에 따라 결정된다. 입자 간 결합 수와 결합력은 입자 크기에 영향을 받는다. 입자가 작을수록 정제의 단위 면적당 결합 수가 더 많다.

예를 들어, 작은 입자의 경우 압축 시 입자 간 결합되는 능력이 부족하기 때문에 적절하지 않은 결합을 나타낼 수 있다. 따라서 작은 입자를 사용하여 정제를 제조할 때는 사전 압축이 필요한데, 만약 사전 압축을 진행하지 않으면 캡핑 또는 라미네이팅과 같은 타정 장애가 발생할 수 있다.

입자 크기 또한 응집성에 큰 영향을 미친다. 예를 들어, 원료의약품은 바늘 모양의 입자 형태를 가지고 있으며, 입자 크기가 매우 작아($10\mu\text{m}$ 이하) 표면적이 넓기 때문에 높은 응집성을 나타낸다. 이러한 높은 응집성은 물질의 유동성을 저하시켜, 혼합물의 흐름이 원활하지 않게 하며, 공정의 일관성을 저하시킬 수 있다. 특히, 입자 크기가 작은 경우, 입자들 간의 표면적이 커지면서 입자들이 서로 결합하려는 경향이 증가하고, 이로 인해 유동성이 더욱 저하될 수 있다. 응집성은 물질의 물리적 특성뿐만 아니라 환경에 영향을 받기 때문에, 이를 효과적으로 제어하는 것은 연속공정에서 매우 중요하다.

● 분진 형성(Dust forming)



그림 2-1-3: 분진 형성 (Dust forming)

연속공정에서 분진의 형성은 생산 효율성, 작업 환경, 제품 품질에 있어 여러 가지 중요한 영향을 미친다. 분진을 적절히 제어하지 않을 경우 공정 중단 및 제품 품질 저하뿐만 아니라 안전사고의 위험을 초래할 수 있다.

입자 크기와 관련하여 매우 미세한 입자가 포함된 물질은 기류가 존재할 경우 쉽게 분진을 유발할 수 있다. 이러한 분진은 원료의약품(API)인 경우 분리 또는 위험 노출을 포함하여 여러 문제를 일으킬 수 있으며, 정전기를 축적하여 방전으로 인한 폭발 위험을 증가시킬 수 있다. 실제로 분진 폭발로 인한 산업 재해는 매우 치명적일 수 있으며, 특히 가연성 물질을 다루는 제약 제조소는 이러한 화재 위험에 노출되어 있다. 예를 들어, 2003년 1월 29일, 노스캐롤라이나주 킹스턴의 West Pharmaceutical Services 공장에서 가연성 먼지 폭발 사고가 발생하여 6명이 사망하고 수십 명이 부상을 입었다. 이 사고는 미세한 플라스틱 가루로 인해 발생하였으며, 가연성 먼지가 공중에 부유할 경우 심각한 폭발 위험을 초래할 수 있음을 보여준다.

또한 분진이 기계 내부에 축적되면 마찰을 증가시키고 기계 부품의 마모를 가속화하여 장비 수명을 단축시킬 수 있다. 분진이 배관, 필터, 밸브 등 장비를 막아 공정 흐름을 방해할 수 있으며, 이는 장비의 정확성과 효율성을 저하시킬 수 있다. 대부분의 원료물질(원료의약품, 첨가제)은 입자 크기가 $100\mu\text{m}$ 이하인 미세 분말 형태로 존재하는데, 이는 취급이 어렵고 입자 크기 감소와 관련된 분진 폭발 위험이 있다. 미세 입자는 응집, 분리, 압축, 수분과의 반응 경향이 있으며, 이로 인해 유동성이 저하될 수 있다.

이러한 위험을 관리하기 위해, 제약 산업에서는 National Fire Protection Association(NFPA)의 NFPA 652 표준을 통해 가연성 먼지에 대한 평가를 수행해야 한다. 이 표준은 제조업체가 먼지 위험 분석(Dust Hazard Analysis)을 통해 먼지가 가연성인지 여부를 평가하고 적절한 제어 조치를 마련하도록 규정하고 있다.

(2) 응집성(Cohesiveness)/통기성(Aeratable)

● 응집성(Cohesiveness)

응집성(Cohesiveness)은 입자가 서로 달라붙는 성향, 즉 입자 간의 친화력을 의미하며, 이는 물질이 표면 및 기타 물질에 결합하는 경향을 나타내는 접착 거동을 동반하는 분말 흐름에 대한 저항이다. 응집성은 입자 간 결합력에 영향을 미치는 다양한 요인에 의해 영향을 받는다. 이러한 요인에는 액체교량(liquid bridges), 반데르발스 힘(Van der Waals forces), 정전기력(Electrostatic forces), 마찰에 의한 대전(Triboelectric charging), 입자 모양 및 크기와 같은 물리적 특성이 포함된다. 응집성을 유발하는 다양한 요인 중 건조한 powder의 경우 주로 반데르발스 힘, 정전기력에 기인한다.

액체교량은 입자 간에 존재하는 수분이 입자들을 물리적으로 결합시키는 역할을 하며, 이는 특히 습도가 높은 환경에서 빈번히 발생한다. 예를 들어, 연속공정에서 상대습도(RH)가 제어되더라도, 대기 중의 잔류 수분이 원료물질에 흡착 또는 흡수되어 입자 간 응집력을 증가시킬 수 있다. 이는 입자들이 서로 더 강하게 결합하게 하여, 혼합물의 유동성을 저하시킬 수 있으며, 공정의 일관성과 최종 제품의 품질에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

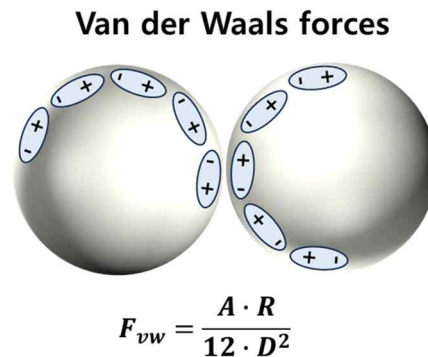
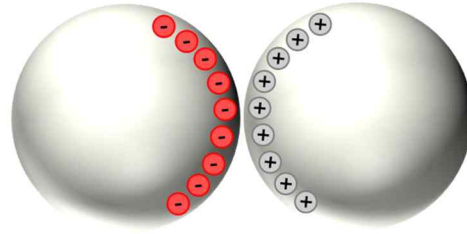


그림 2-1-4: 반데르발스 힘 (Van der Waals forces)

반데르발스 힘은 입자 간의 물리적 접촉에 의해 발생하는 약한 전자기적 상호작용으로, 입자들이 가까이 있을 때 서로 끌어당기는 힘을 말한다. 반데르발스 힘은 특히 입자 크기가 매우 작고 표면적이 넓은 물질에서 더 강하게 작용하며, 이는 응집성을 증가시켜 혼합물의 유동성을 저해하는 주요 요인이다. 또한 건조한 powder 시스템의 경우 반데르발스 힘이 다른 입자 간의 힘보다 우세하다. 분자에서 전자가 순간적으로 얻은 위치로 인해 유한한 전기 쌍극자가 생성되고, 이는 인근 분자를 분극시켜 쌍극자를 유도한다. 생성된 두 개의 반대 쌍극자는 두 분자 사이에 인력을 발생시킨다. 처음 두 분자의 변동하는 쌍극자 상호상호작용은 세번째 분자에 의해 수정된다. 아래 수식은 반지름(R), 두 구형체 사이의 거리(D), Hamaker's 상수(A)를 기반으로 반데르발스 힘(F_{vw})을 계산하는 수식을 나타낸다. 위의 수식에 따르면 반데르발스 힘은 입자 크기에 비례한다.

$$F_{vw} = \frac{A \cdot R}{12 \cdot D^2}$$

Electrostatic force



$$F_e = \frac{Q_2^2}{4\pi \epsilon D^2} \left[\alpha \left(\frac{Q_1^2}{Q_2^2} + 1 \right) - \beta \frac{Q_1}{Q_2} \right]$$

그림 2-1-5: 정전기력(Electrostatic force)

정전기력 또한 응집성에 중요한 역할을 한다. 물질이 제조 공정에서 마찰을 받거나 서로 접촉하면서 정전기를 띠게 되면, 입자 간에 전기적인 인력이 발생하여 입자들이 서로 달라붙게 된다. 이는 분말 혼합 과정에서 입자들이 서로 응집하여 균일한 혼합을 방해하게 만들며, 결과적으로 제품의 품질에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 유전율(ϵ)을 갖는 매질에서 전하(Q_1), (Q_2)를 갖는 직경(D)의 두 대전된 유전체 구 사이의 정전기력(F_e)는 아래 수식을 통해 계산된다. 아래 수식에서 α 및 β 는 상수를 나타낸다.

$$F_e = \frac{Q_2^2}{4\pi \epsilon D^2} \left[\alpha \left(\frac{Q_1^2}{Q_2^2} + 1 \right) - \beta \frac{Q_1}{Q_2} \right]$$

정전기력은 분말 입자 간에 상호작용 또는 반발 상호작용을 생성할 수 있다. 분말 입자 간의 인력 상호작용은 입자의 응집을 일으킬 수 있으며, 이는 호퍼를 통한 분말 흐름에 방해로 일으킬 수 있다. 또한 이는 장비 표면에 입자가 접착되는 문제를 야기할 수 있다. 반면 반발 상호작용은 분말 시스템의 불안정성을 야기할 수 있으며, 이로 인해 분말 분리와 같은 문제가 발생할 수 있다.

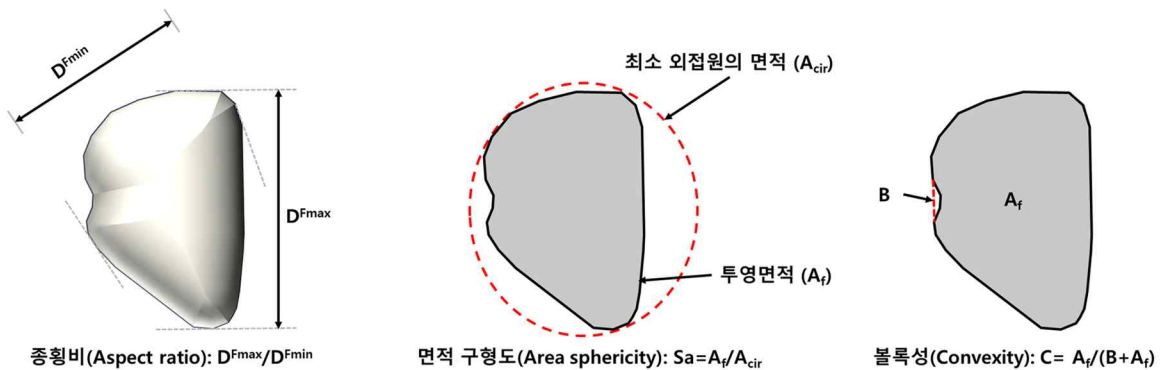


그림 2-1-6: 입자모양 및 형태(Particle shape/morphology)

입자 모양 및 형태도 응집성에 영향을 미친다. 분말이 흐르려면 분말 속의 입자가 움직여야 하는 데, 입자의 모양은 이러한 분말 속 입자의 움직임에 영향을 미친다. 예를

들어 불규칙한 모양을 나타내는 입자의 경우 기계적 맞물림(Mechanical interlocking)이 발생하여, 입자의 움직임이 제한된다.

입자의 모양을 나타내는 데에는 다양한 방법이 있으며, 대표적으로 종횡비, 면적 구형도, 블록성이 있다.

종횡비(Aspect ratio)는 입자의 기이와 너비를 비율로 나타내는 지표로, 입자의 가장 긴 축의 길이를 가장 짧은 축의 길이로 나눈 값으로 계산된다.

- 종횡비 ≈ 1 : 입자가 원형이나 정사각형에 가까운 형태를 띤다.
- 종횡비 > 1 : 입자가 길쭉한 형태를 띤다.

면적 구형도(Area sphericity)는 입자가 완벽한 원에 얼마나 근접하는 지를 나타내는 값이며, 입자의 투영 면적을 기준으로 계산된다. 면적 구형도는 다음의 수식을 통해 계산된다.

$$\text{면적구형도}(S_a) = \frac{\text{입자의 면적}}{\text{같은 둘레를 가진 원의 면적}}$$

$$\text{면적구형도}(S_a) = \frac{4\pi \times \text{입자의 면적}}{(\text{입자의 둘레})^2}$$

- 면적 구형도 ≈ 1 : 입자가 원형에 가까운 형태이며, 완벽한 원형을 띤 경우 면적 구형도 값은 1이다.
- 면적 구형도 < 1 : 입자가 길쭉하거나 불규칙한 형태를 나타낸다.

블록성(Convexity)은 입자의 형태가 얼마나 매끄럽고 블록한지를 나타내는 지표로, 아래 수식을 통해 계산된다.

$$\text{블록성} = \frac{\text{입자의 블록 꺾질 둘레}}{\text{입자의 실제 둘레}}$$

- 블록성 ≈ 1 : 입자의 가장자리가 매끄럽고, 블록하며, 돌출된 부분이 적다. 이상적인 원형 또는 정사각형의 경우 블록성 값이 1에 가깝다.
- 블록성 < 1 : 입자의 가장자리가 패여 있거나, 돌출된 부분이 많다.

● 통기성(Aeration)

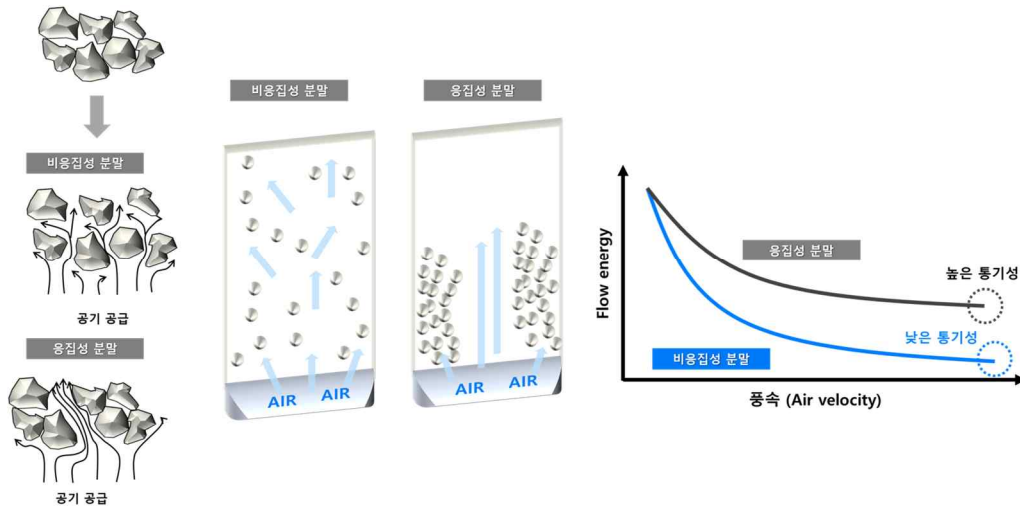


그림 2-1-7: 통기성(Aeratable)

통기성(Aeration)은 분말이 공기를 포함하거나 통과할 수 있는 능력을 나타내며, 분말의 흐름 및 취급에 중요한 영향을 미친다. 분말은 입자들 사이에 공기가 존재하기 때문에 모든 분말들은 어느 정도 통기성에 영향을 받는다. 입자들 사이 공간에 있는 공기량(통기성)은 입자들이 서로 어떻게 상호작용하는지에 영향을 미치며, 이는 분말의 유동성에 직접적인 영향을 준다.

통기성은 여러 물리적 요인에 의해 영향을 받는다. 입자 크기는 통기성에 중요한 영향을 미치는데, 입자 크기가 클수록 입자들 사이에 더 많은 공극이 생겨서 공기가 쉽게 들어갈 수 있어 통기성이 높아진다. 반대로 입자 크기가 작으면 입자들 사이의 공간이 좁아져서 공기 흐름이 막히고 통기성이 저하될 수 있다.

또한 입자의 응집성도 통기성에 큰 영향을 미치는데, 일반적으로 비응집성 분말은 쉽게 통기되지만, 응집성 분말은 쉽게 통기되지 않는다. 비응집성 분말의 경우 입자들간 응집력이 매우 낮아 입자들이 서로 강하게 달라붙지 않는다. 따라서 공기가 쉽게 입자들 사이에 침투할 수 있다. 이는 입자들 사이에 큰 저항이 없기 때문에 적은 양의 공기만으로도 쉽게 분말을 유동화할 수 있음을 나타낸다. 반면 응집성 분말은 입자들간의 응집력이 매우 강해 입자들이 서로 쉽게 달라붙는다. 이로 인해 공기가 입자들 사이로 침투하기 어려워지고, 분말을 유동화하기 위해선 더 많은 공기 또는 더 큰 에너지가 필요하다.

이처럼 통기성은 분말의 유동성과 관련하여 중요한 변수이며, 통기성이 높은 분말은 장비를 통해 쉽게 이동하고 유동화되지만, 통기성이 낮은 분말은 유동성이 저하되어 장비의 배출 속도에 제한을 줄 수 있다. 제조공정에서 통기성이 제대로 관리되지 않으면 제품의 균일성이 떨어지거나 공정이 중단될 수 있다. 결국, 통기성은 분말의 처리 과정에서 중요한 역할을 하며, 이를 잘 관리하고 제어하는 것은 공정의 효율성과 제품의 품질을 유지하는 데 매우 중요하다.

(3) 흡습성(Hygroscopicity)

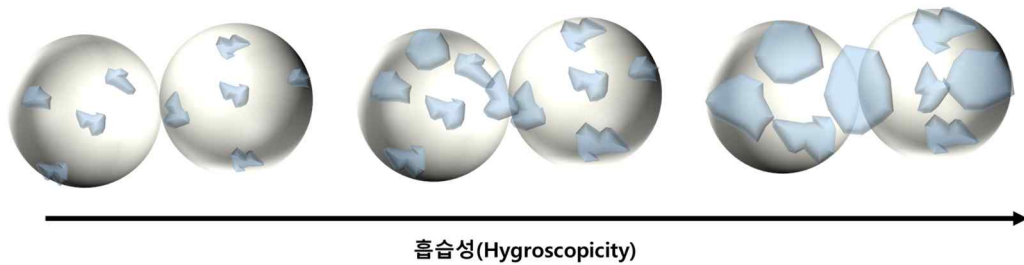


그림 2-1-8: 흡습성(Hygroscopicity)

흡습성(Hygroscopicity)은 물질이 대기 중의 수분을 흡수하거나 방출하는 능력을 나타내는 물리적 특성으로, 혼합물의 유동성과 정전하 발생, 최종 제품의 품질에 중요한 영향을 미친다. 물질의 흡습성은 그 물질의 화학적 조성, 입자 크기, 표면적, 결정 형태 등 내재적 특성과 주변 환경의 상대습도(RH)와 같은 외부 요인에 따라 달라진다. 물질의 표면은 상대습도에 따라 물 분자를 흡수하게 되며, 이로 인해 물질 간의 상호작용이 달라지고 혼합물의 물리적 특성에 영향을 미친다.

흡습성은 혼합물의 흐름 특성에 중요한 영향을 미친다. 수분을 거의 흡수하지 않는 상태에서는 입자 표면의 불규칙성과 정전하가 감소하여, 입자 간 마찰력이 낮아지므로 혼합물의 유동성이 개선될 수 있다. 이러한 상태에서는 분말 입자들이 서로 독립적으로 움직일 수 있어 분산성과 흐름이 최적화된다. 하지만 특정 임계값 이후에 수분함량이 증가하면 liquid bridge가 형성되어 입자 간 응집력이 증가하고, 혼합물의 유동성을 저하시킬 수 있다.

또한 흡습성은 정전하 발생에 영향을 미친다. 물질이 수분을 흡수하게 되면, 입자 표면의 정전하가 변하게 되며, 이는 정전기적 상호작용에 변화를 초래할 수 있다. 흡습성이 높은 물질은 대기 중 수분을 흡수하는데, 이 때 입자 표면의 수분이 정전기적 상호작용을 감소시켜 입자 간 정전기를 줄일 수 있다. 그러나 수분이 너무 많아지면 입자가 장비나 다른 입자에 달라붙어 물질 흐름을 방해하고, 혼합물의 균일성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

또한 흡습성은 혼합물의 물리적, 화학적 안정성에도 영향을 미친다. 수분이 물질에 흡수되면, 물리적 변화(예: caking, deliquescence, 색상 변화, 결정 형태 변화 등)가 일어나 혼합물의 안정성을 저하시킬 수 있다. 예를 들어, 고습 환경에서 높은 흡습성을 가진 분말은 쉽게 덩어리지거나 녹아버릴 수 있어 혼합물의 품질이 저하될 수 있다. 또한 수분이 물질 내부로 침투하면 화학적 반응, 특히 가수분해 반응을 촉진할 수 있다. 이는 특히 활성 성분이 가수분해되어 약물의 효능이 떨어지거나, 불순물이 형성되어 안전성과 유효성에 영향을 미칠 수 있다. 혼합물의 수분함량은 제품의 성상, 용해도, 안정성에 직접적인 영향을 미치며, 궁극적으로 최종 의약품의 품질을 영향을 미친다. 예를 들어, 과도한 수분 흡수는 약물의 함량 불균일성을 초래하고, 물리적 또는 화학적 변화를 유발하여, 목표하는 품질의 의약품을 제조할 수 없게 한다.

분말의 흡습성은 유럽 약전에 따라 아래 수식을 통해 계산할 수 있다.

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100$$

m_1 : 용기와 마개의 무게, m_2 : 시료의 무게, m_3 : 시험 후 무게

상기 수식을 이용하여 물질의 흡습성을 측정한 후 유럽 약전에 따라 물질의 흡습성을 아래 4 가지로 분류할 수 있다.

표 2-1-7: 유럽 약전에 따른 물질의 흡습성 4 분류

분류	유럽 약전에 따른 흡습성 기준
조해성(Deliquescent)	- 공기 중 수분을 흡수하여 녹음
매우 흡습성(Very hygroscopic)	- 흡습정도가 15% 이상
흡습성(Hygroscopic)	- 흡습정도가 2~15% 사이
약간 흡습성(Slightly hygroscopic)	- 흡습정도가 0.2~2% 사이

연속공정에서 물질의 흡습성을 고려하는 것은 공정 최적화와 품질 관리를 위해 매우 중요하다. 이를 위해 공정 조건, 특히 상대습도와 온도 등의 환경 변수를 엄격히 제어하고, 원료의 흡습성 특성에 맞게 공정을 설계해야 한다. 흡습성에 대한 적절한 이해와 관리는 혼합물의 유동성, 균일성, 안정성을 개선하고, 궁극적으로 제품의 품질을 높이는 데 중요한 역할을 한다. 따라서 흡습성은 연속공정에서 중요한 원료물질 특성이며, 이를 효과적으로 제어함으로써 목표하는 제품의 품질을 안정적으로 달성할 수 있다.

(4) 접착성(Adhesion)/정전하(Static/Electrostatic charge)

● 접착성(Adhesion)

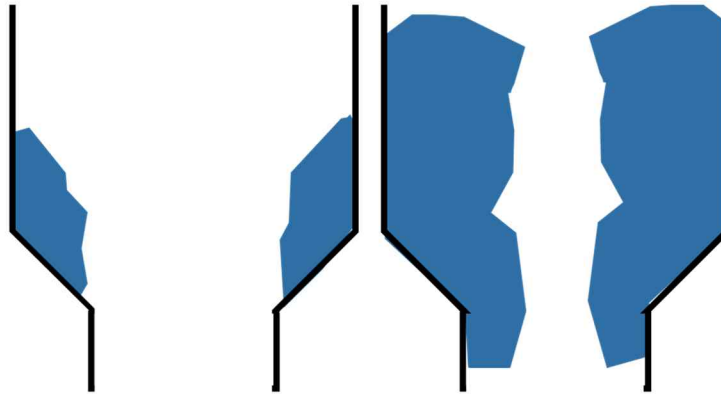


그림 2-1-9: 분말의 접착성(Adhesion)에 의한 벽면 부착의 예

접착성(Adhesion)은 특정 계면 표면 에너지를 갖는 접촉 영역에서 접착된 입자를 분리하여 당기는 힘을 의미하며, 이는 입자의 표면 에너지, 접촉 면적, 입자 크기 등에 따라 달라진다.

응집성과 유사하게 접착성은 입자의 반데르발스 힘, 맞물림, 정전기, 모세관력에 영향을 받는다.

제약 제조 공정에서 사용되는 원료물질, 특히 원료의약품(API)의 경우 입자 크기가 매우 작고, 높은 응집력과 접착성을 가지며, 이로 인해 물질의 유동성이 저하될 수 있다. 이러한 높은 접착성은 연속공정에서 분말의 흐름을 방해하여, 피더 호퍼 내에 ‘dead space’를 형성하게 만들 수 있다. ‘Dead space’는 혼합물의 특정 부분에 물질이 고여서 움직이지 않는 공간을 의미하며, 이는 새로운 원료가 투입될 때 균일한 혼합을 방해하고, 역혼합(back-mixing) 현상을 유발할 수 있다. 역혼합은 물질이 서로 반대 방향으로 혼합되거나, 기존 물질과 새로운 물질 간의 혼합이 불균일하게 일어나는 현상으로, 이는 공정의 품질을 저하시키고 최종 제품의 균일성을 위협할 수 있다. 또한 원료물질의 높은 접착성은 피더 나사나 공정 장비의 표면에 분말이 부착되게 하여 장비의 작동을 저해하고, 빈번한 장비 세척과 유지보수를 필요로 하게 만들며, 생산 효율을 감소시키고 운영 비용을 증가시킬 수 있다. 연속공정에서 원료물질의 접착성을 고려하지 않으면, 혼합 균일성의 저하, 장비 오작동, 생산 비용 증가와 같은 다양한 문제를 초래할 수 있다. 따라서, 공정의 안정성과 제품의 품질을 보장하기 위해 접착성을 최소화하고 이를 적절히 관리하는 것은 필수적이다.

● 정전하(Electrostatic charge)

Particle-Particle Electrostatic charge Particle-Surface Electrostatic charge

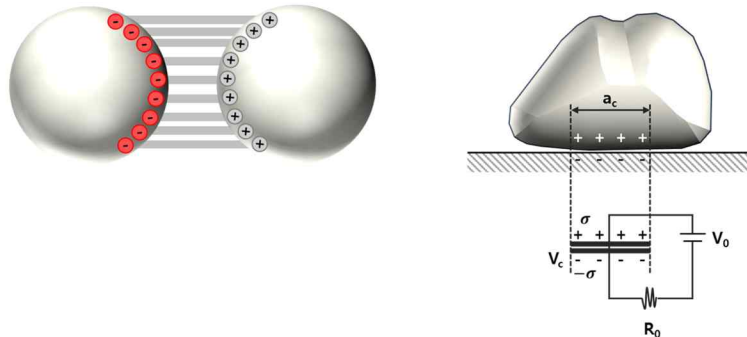


그림 2-1-10: 정전하(Electrostatic charge)

정전하(Electrostatic charge)는 회분식 공정에서는 고려되지 않는 원료물질의 물리적 특성이지만, 연속공정에서는 주의해야 할 특성이다. 정전하는 입자 간의 상호작용 및 장비와의 접촉으로 인해 발생하며, 입자의 혼합 균일성, 공정 안정성, 제품 품질에 중요한 영향을 미친다. 연속공정 중에서 발생하는 입자의 마찰, 미끄러짐, 충격을 통해 물질이 서로 접촉한 후 서로 분리될 때 입자의 정전하가 발생할 수 있다. 입자들이 서로 충돌하거나 장비의 표면과 접촉할 때 전자가 이동하며 정전하가 형성되는데, 이때 입자들이 서로 다른 극성으로 대전되어 응집하거나 분리된다. 또한 온도, 습도 등의 환경 조건은 원료물질의 정전하에 영향을 미친다.

정전하는 분말 혼합의 균일성을 저해할 수 있다. 입자들이 정전기에 의해 서로 응집하면 혼합 균일성이 저하되며, 이는 최종 제품의 함량 균일성과 품질에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 타정 공정에서 입자들이 정전하로 인해 뭉치면 다이 충전이 불균일해져, 중량 변동성이 발생하고 제품의 물리적 특성에 변화를 줄 수 있다. 이러한 현상은 정제의 강도, 봉해 시간 등 품질 특성에 직접적인 영향을 미치며, 제품의 일관성 및 안정성을 저하시킨다. 또한 정전하는 연속공정에서 물질의 흐름과 공급에 부정적인 영향을 미친다. 연속공정에서는 물질이 일정하게 흐르고 공급되는 것이 중요한데, 정전하가 축적되면 입자들이 장비 내부에서 달라붙어 물질의 흐름을 방해할 수 있다. 이러한 현상은 호퍼나 이송 스크류 내부에서 물질이 막히거나 정체되는 문제를 일으키며, 이는 공정의 효율성을 저해하고 생산성을 낮출 수 있다. 특히, 물질이 호퍼에 부착되어 스크류 속도를 증가시키는 등의 조치가 필요한 경우에도 물질이 제대로 공급되지 않아 공정이 중단될 위험이 있다. 또한 정전하로 인해 장비 표면에 물질이 코팅되는 문제를 일으킬 수 있으며, 이는 장비의 성능 저하뿐만 아니라 정전하로 인한 위험을 증가시킨다. 정전하는 공정 장비의 유지보수와 운영에 영향을 미친다. 정전하는 장비 내 물질 축적, 막힘, 또는 물질의 불균일한 흐름을 유발하여 장비의 작동 중단이나 효율 저하를 일으킬 수 있다. 장비 표면에 부착된 입자를 제거하기 위한 청소 및 유지보수 작업이 자주 필요하게 되며, 이는 장비의 수명 단축 및 운영 비용의 증가를 초래한다. 따라서, 연속공정에서 정전하 관리는 공정의 효율성 및 제품의 품질을 유지하기 위해 반드시 필요하다.

(5)유동성(Flowability)/입자밀도(Density)/마찰(Frictional)/분리(Segregation)/비표면적(Specific surface area)

● 유동성(Flowability)

유동성(Flowability)은 분말이 자유롭게 흐를 수 있는 능력을 나타내며, 이는 여러 물리화학적 특성에 영향을 받는다. 유동성은 주로 입자 모양, 크기, 크기 분포, 표면 거칠기, 밀도, 비표면적, 입자 간 결합력 등에 영향을 받는다. 예를 들어 구형 입자는 서로 잘 맞물리지 않아 마찰이 적기 때문에 유동성이 좋다. 반면, 불규칙한 모양의 입자는 서로 맞물리기 때문에 마찰이 증가하고 유동성이 저하된다. 입자 간 정전기력이나 수분에 의해 결합력이 강해지면, 입자 간 마찰이 증가하고 유동성이 저하된다. 입자의 크기가 커질수록 단위 질량당 평균 전하는 감소하여 전기적 결합력이 감소할 수 있다.

유동성 외에도 분말의 흐름 패턴에 대한 측정은 공정 장비 내에서 분말의 흐름을 이해하는 데 도움이 된다. 분말의 특성은 크기, 모양, 밀도, 습도, 정전기 등의 다양한 특성에 따라 달라지는데, 이러한 특성에 따라 공정 장비 내부 흐름 패턴이 다르게 나타난다. 분말의 흐름 패턴을 이해함으로써 공정 장비 내에서 분말이 어떻게 이동하고 섞이는지를 분석할 수 있다.

제약 산업에서의 주요 흐름 패턴은 mass flow와 funnel flow가 있다. Mass flow는 분말이 지속적으로 움직이고, 호퍼 배출구에 장애물이 없는 이상적인 흐름 패턴으로, 호퍼 내부의 분말 흐름은 선입선출 패턴으로 이동하며, 분리 현상을 줄이고 정제된 분말을 제거하며, 일정한 밀도를 유지하면서 균일한 분말 흐름과 안정적인 배출 양상을 나타낸다. Funnel flow는 선입후출 패턴으로 호퍼의 중심에서 분말이 먼저 흐르며, 나머지 분말이 용기의 가장자리에서 이동하는 방식이다. Funnel flow에서는 호퍼에 먼저 투입된 분말이 호퍼 가장자리에 위치한 후, 그 위에 있는 분말이 먼저 배출된다. 일반적으로 유동성에 문제가 발생하는 경우 주로 funnel flow를 나타내며, 이를 mass flow로 변경하여 유동성 문제를 해결할 수 있다.

분말의 흐름 패턴을 측정하기 위한 방법으로는 입자 영상 유속계(Particle Image Velocimetry, PIV)가 있으며, PIV는 비침습적으로 이미지 분석을 기반으로 분말의 흐름 패턴 미 응집 거동을 측정한다. 분산된 입자들의 움직임을 레이저 광원으로 비추어 촬영한 후, 연속된 이미지 간의 입자 위치 변화를 추적하여 입자 속도를 계산하고, 이를 통해 유체의 속도장과 흐름 패턴을 시각적으로 시뮬레이션 한다. PIV는 유동 특성의 정량적 분석 및 시각화에 유용하며, 복잡한 흐름을 정밀하게 이해하는 데 중요한 역할을 한다.

● 입자밀도(Density)

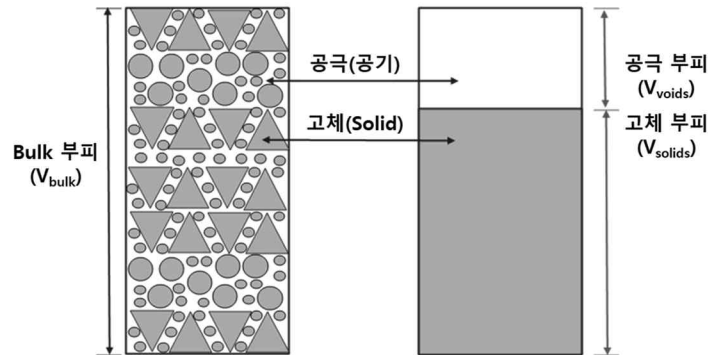


그림 2-1-11: 입자밀도(Density)

입자 밀도(Density)는 개별 입자의 질량과 부피의 비율을 나타내며, 이는 분말의 유동성에 영향을 미친다. 일반적으로, 입자 밀도가 높으면 분말이 밀집되어 유동성이 저하될 수 있다. 다양한 입자의 밀도 중 진밀도(True density)와 겉보기 밀도(Bulk density)는 유동성에 영향을 미친다.

진밀도는 입자의 실제 부피에 대한 질량의 비율을 나타내며, 이는 입자의 화학적 조성, 결정 구조 등에 영향을 받는다. 예를 들어, 금속과 같은 높은 밀도의 물질은 상대적으로 높은 진밀도를 가지며, 이는 물질 자체의 물리적 성질을 반영한다. 겉보기 밀도는 분말이 압축된 상태에서의 밀도로, 입자 사이의 공극과 빈 공간을 포함한 전체 부피에 대한 질량의 비율을 나타낸다. 진밀도는 주로 가스 비중병을 통해 측정된다. 가스 비중병 측정은 초기 압력 P_1 에서 이상 기체인 변위 기체를 샘플 챔버에 넣어 수행된다. 밸브를 열면, 가스가 알려진 부피 V_a 의 챔버에서 확장되고, 열 평형 후 최종 압력 P_2 에 도달한다. 고체 샘플의 부피 V_s 는 아래 수식을 통해 계산될 수 있다.

$$V_s = V_c - \frac{V_a}{\left(\frac{P_1}{P_2} - 1\right)}$$

V_c : 샘플 챔버의 부피, V_a : 기준 부피

진밀도(ρ_{True})는 아래 수식으로 계산된다.

$$\rho_{True} = \frac{m_s}{V_s}$$

겉보기 밀도는 입자의 크기, 형태, 표면 거칠기, 입자 간 결합력 및 다공성 등에 영향을 받는다. 예를 들어, 큰 공극을 가진 분말은 겉보기 밀도가 낮아질 수 있으며, 이는 분말의 유동성에 직접적인 영향을 미친다.

진밀도가 높고 겉보기 밀도가 낮은 분말은 대개 유동성이 좋으며, 이는 분말이 자유롭게 흐를 수 있는 특성을 나타낸다. 반면, 겉보기 밀도가 높은 분말은 밀집되어 유동성이 저하될 수 있다. 또한 밀도가 다른 입자가 혼합될 때, 밀도 차이에 의해 혼합균일성이 저하될 수 있다. 밀도가 큰 입자는 혼합 과정에서 불균일하게 분포할 수 있으며, 이는 공정의 품질에 영향을 미칠 수 있다.

● 마찰(Frictional)

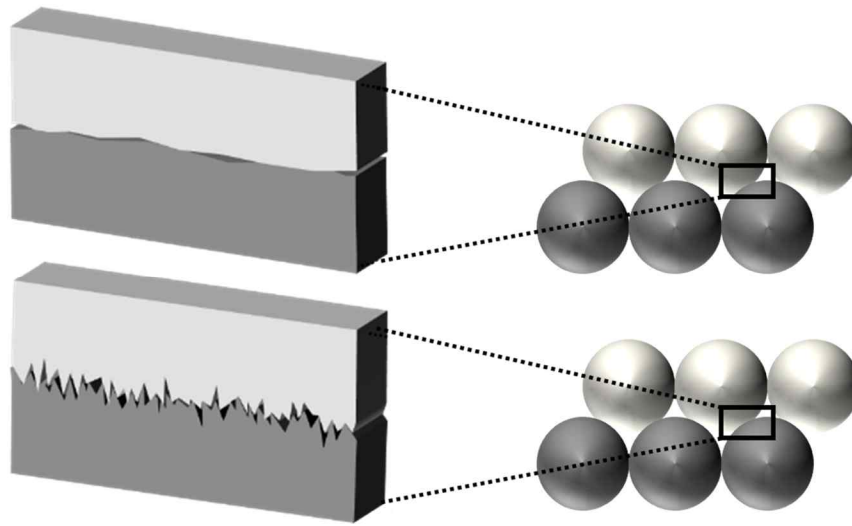


그림 2-1-12: 마찰(Frictional)

마찰(Frictional)은 분말의 유동성에 영향을 미치는 특성이며, 매끄러운 입자는 마찰이 적어 유동성이 좋다. 입자의 모양은 입자 간 마찰에 영향을 미치는 특성으로, 일반적으로 구형 입자의 경우 입자 간 마찰이 적고 불규칙한 모양의 입자는 서로 맞물리는 경향이 있어 마찰이 발생하여 유동성이 낮다. 또한 입자의 크기는 마찰 전기력 발생에 영향을 미치고, 입자 크기가 증가함에 따라 단위 질량당 평균 전하는 감소한다.

마찰은 입자 간 마찰(내부 마찰)과 입자-기기 표면(벽 마찰)과의 마찰로 나눌 수 있다.

▪ 내부 마찰(Internal friction)

내부 마찰이라고도 하는 입자 간 마찰은 분말 내 입자들 사이에서 발생하는 마찰로, 분말이 흐를 때 개별 입자들이 서로 접촉하면서 마찰이 발생하고 이 마찰로 인해 분말의 유동성이 저하된다. 내부 마찰은 주로 입자의 표면 거칠기, 입자 모양, 입자 크기/크기 분포, 입자 간 결합력(예: 정전기력, 수분) 등으로 인해 발생한다. 내부 마찰이 클수록 입자 간 결합력이 강해지며, 이로 인해 유동성이 저하된다.

▪ 벽 마찰(Wall friction)

입자-기기 표면의 마찰은 고체 물질과 고체 표면 사이의 마찰을 나타내며, 벽 마찰(Wall friction)이라고 불린다. 분말이 기기의 표면을 따라 흐를 때 기기 표면과 분말 사이에 마찰이 발생하며, 분말의 흐름이 방해되어 유동성이 저하되며 분말이 기기 표면에 부착될 수 있다. 특히 분말이 호퍼나 사일로에서 배출될 때 벽 마찰이 클 경우 분말이 기기 표면에 달라붙어 분말의 배출 속도가 불규칙해져 공정 효율이 떨어질 수 있다. 따라서 연속공정에서 사용하는 원료물질을 선정할 때, 원료물질의 마찰을 고려하지 않으면, 실제 공정에서 낮은 유동성으로 인해 목표하는 품질의 제품을 제조하기 어렵다.

이러한 벽 마찰은 Janssen-Walker 모델로 설명할 수 있다. 이 모델은 다이 벽과 분말 사이의 마찰력이 축 응력과 어떻게 상호작용하는 지 설명한다. 벽 마찰 계수(λ)는 분말과 다이 벽 사이의 마찰력을 계산하기 위해 사용된다.

$$\lambda = \frac{\ln\left(\frac{r_h}{r_u}\right)}{4a \frac{h}{D}}$$

r_h : 특정 높이에서의 축 응력, r_u : 상편치에서 가해지는 응력, a : 축 응력에 대한 전달 계수, $\frac{h}{D}$: 다이의 높이 vs 직경 비율

벽 마찰이 발생하기 되면, 응력이 다이 벽을 따라 분포하게 되며, 중앙부보다 벽 근처에서 더 낮은 밀도가 형성되며, 이로 인해 정제의 밀도가 불균일해질 수 있다.

● 분리(Segregation)

자유롭게 흐르고 다양한 입자크기를 갖는 분말은 여러가지 다른 메커니즘에 의해 분리되기 쉽다. 이는 조성이 다양한 사전 혼합이 포함된 연속공정에서 특히 문제가 되기 쉽다. 공정 중 분말은 충분한 유동성을 가져야 하는데, 이를 위해선 분말의 응집력이 낮아야 하지만, 분말의 응집력이 충분하지 않은 경우 분말의 분리가 발생할 수 있다. 또한 유동성이 좋은 분말의 경우 공정 내에서 이동하는 동안 입자 크기, 모양, 밀도 등의 측면에서 분말의 분리가 발생할 수 있다. 분말의 분리는 여러 단위공정에 걸쳐 축적될 수 있다.

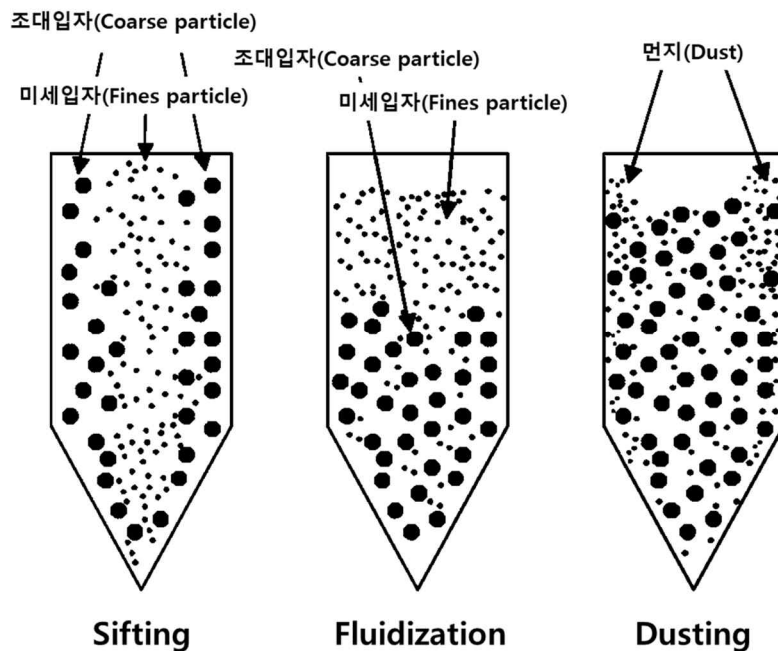


그림 2-1-13: 분리 (Segregation)

분리 가능성은 분말을 취급하는 방식에 따라 결정된다. 분말 내에서 입자의 분리는 다양한 메커니즘으로 인해 발생할 수 있다. 입자의 분리 메커니즘은 궤적(trajjectory), 체질(sifting), 기류(air current), 유동화(fluidization), 표면 롤링(surface rolling)을 포함한 5 가지 기본 메커니즘과, 크기, 모양, 진밀도 측면에서 발생할 수 있다. 이러한 분리 메커니즘은 입자의 물리적 특성에 따라 달라지며, 공정에서 서로 다른 분리 결과를 나타낸다. 5 가지 분리 기본 메커니즘에 대한 설명은 다음과 같다.

▪ 궤적(Trajectory)

궤적 분리는 입자가 이동할 때 중력과 속도의 차이에 의해 발생하는 분리 현상이다. 특히 입자 크기와 밀도에 따라 입자가 이동하는 궤적이 달라지면서 분리된다. 큰 입자나 무거운 입자는 운동 에너지가 크기 때문에 더 멀리 이동하는 반면, 작은 입자는 궤적이 짧아 더 가까운 곳에 머무르게 된다. 예를 들어, 공정 중 분말이 낙하할 때 큰 입자는 중력의 영향을 더 받아 더 먼 곳으로 이동하고, 작은 입자는 공기 저항이나 낮은 중력 가속도로 인해 가까운 곳에 쌓이게 된다. 궤적 분리는 주로 분말이 자유 낙하하거나

이송될 때 발생한다.

▪ 체질 분리(Sifting Segregation)

체질 분리는 입자 크기 차이로 인해 작은 입자가 큰 입자 사이의 공간으로 흘러내리는 현상을 말한다. 이 메커니즘은 주로 분말이 쌓이거나 흔들릴 때 발생하며, 작은 입자는 더 크고 덜 응집된 입자 사이의 빈 공간을 통과하여 하부로 이동한다. 큰 입자는 상부에 남게 되어 혼합물 내에서 크기별로 분리된다. 예를 들어, 분말이 높은 곳에서 아래로 떨어질 때 작은 입자는 큰 입자 사이의 공간을 통해 쉽게 내려가고, 큰 입자는 그 자리에 남는다. 체질 분리는 공정 중 분말 혼합물의 불균일성을 유발할 수 있는 주요 원인 중 하나이며, 이 메커니즘은 특히 이송 과정이나 원료물질 저장 중 발생할 수 있다.

▪ 기류 분리(Air Current Segregation)

기류 분리는 공기 흐름에 의해 발생하는 분리 현상으로, 미세한 입자들이 공기 저항을 덜 받아 쉽게 이동하는 반면, 큰 입자들은 상대적으로 공기 저항에 의해 이동이 제한된다. 이 메커니즘은 특히 공정에서 분말이 공기 흐름을 따라 이동하거나 낙하할 때 공기가 입자에 미치는 영향을 통해 나타난다. 작은 입자들은 공기의 역류에 따라 쉽게 상부로 이동하고, 큰 입자들은 그 자리에 남거나 하부에 쌓인다. 이러한 메커니즘은 특히 혼합물의 충전 또는 배출 과정에서 중요한 문제가 될 수 있다.

▪ 유동화 분리(Fluidization Segregation)

유동화 분리는 입자가 유체화된 상태에서 발생하는 현상으로, 주로 공기나 다른 유체가 분말 입자 사이로 흐를 때 나타난다. 이때 가벼운 입자나 작은 입자는 공기 흐름에 의해 쉽게 떠오르고, 무거운 입자나 큰 입자는 가라앉는다. 이는 유체화 공정에서 흔히 발생하며, 유동화된 상태에서 입자의 크기나 밀도에 따라 분리되는 양상을 보인다. 특히 작은 입자들은 공기에 의해 부유하고, 큰 입자는 상대적으로 이동이 제한되기 때문에 서로 다른 위치에 쌓이게 된다. 유동화 분리는 자유 흐름 분말에서 자주 나타나며, 혼합 공정에서 입자의 고른 분포를 방해할 수 있다.

▪ 표면 롤링 분리 (Surface Rolling Segregation)

표면 롤링 분리는 입자가 경사진 표면을 따라 이동할 때 발생하는 분리 현상이다. 이러한 현상은 특히 힙(Heap) 형성 중에 발생하며, 큰 입자는 빠르게 표면을 따라 굴러가고 작은 입자는 아래에 남아 층을 형성한다. 큰 입자는 운동 에너지가 크고 마찰력이 낮기 때문에 경사면을 더 멀리 이동할 수 있지만, 작은 입자는 마찰력에 의해 더 빨리 멈추게 된다. 입자의 크기와 밀도, 그리고 마찰력에 의해 이 메커니즘의 강도가 결정된다. 예를 들어, 분말이 경사면을 따라 흘러내릴 때 큰 입자는 더 멀리 이동하여 하부에 쌓이고, 작은 입자는 경사면의 상부나 중간에 멈추게 된다. 이러한 분리는 입자의 크기, 모양, 밀도 차이로 인해 발생하며, 경사면이 있는 공정에서 분말 혼합물의 불균일성을 유발할 수 있다. 또한 이러한 분리는 저장소에서 원료물질이 배출될 때, 또는 큰 입자와 작은 입자들이 함께 이동할 때 발생할 수 있다.

이러한 5가지 메커니즘은 입자 크기에 따라 궤적, 체질을 포함한 표면 롤링 분리, 유동화, 기류를 포함한 공기 유도 분리, 정전기와 같은 응집 분리로 나눌 수 있다. 혼합기에서 타정기에 이르기까지 3가지 주요 분리 메커니즘 유형이 발생할 수 있으며, 이 중 2가지 메커니즘(표면 롤링 분리, 공기 유도 분리)이 주로 발생한다.

공기 유도 분리는 공기역학적 영향으로 인해 입자들이 분리되는 현상이며, 이는 공기 유체화(air fluidization) 또는 air elutriation에 의해 발생할 수 있다. 공기 흐름 내에서 작은 입자는 큰 입자에 비해 더 쉽게 이동하며, 서로 다른 위치로 이송될 수 있다. 또한 크기가 다른 입자는 공기 역류에 대한 반응이 달라 공기 저항력도 각각 다르게 나타난다. 따라서 작은 입자는 원래 혼합물에서 쉽게 제거되어 분말 층의 상부에 다시 쌓이게 된다. 입자의 질량이 작고 공기 저항력이 강하게 작용하기 때문에 이러한 유형의 분리 메커니즘은 작은 입자에 더 큰 영향을 미친다.

표면 롤링 분리는 경사진 분말 표면에서 입자가 이동할 때 발생하는 현상으로, 큰 입자는 더 높은 이동 속도를 가져 경사면의 하단 끝까지 멀리 이동할 수 있다. 이 분리 메커니즘은 주로 입자의 크기 차이, 모양, 밀도 차, 입자 가 마찰에 영향을 받는다. 작은 입자는 더 작고 응집력이 강하기 때문에 큰 입자보다 빨리 멈추고, 큰 입자는 더 먼 거리까지 이동할 수 있다. 따라서 표면 롤링 분리의 강도는 큰 입자의 이동성에 좌우한다.

분말의 분리를 평가하기 위한 다양한 수식이 있으며, 아래 표는 혼합물에 대한 분리 지수를 나타낸다. 일반적으로 분리 지수는 0~1 사이의 값을 나타내며, 0은 완전히 분리된 상태를 나타내고, 1은 완전히 혼합된 상태를 나타낸다.

표 2-1-8: 혼합물의 분리 지수

분리 지수	범위	참고 문헌
$M = \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2}$	$0 < M < 1$ 0: 완전히 혼합된 상태 1: 완전히 분리된 상태	[1, 2]
$M = \frac{\sigma}{\sigma_0}$		
$M = 1 - \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2}$		[3]
$M = 1 - \frac{\sigma}{\sigma_0}$		[4]
$M = \frac{\sigma_0^2 - \sigma^2}{\sigma_0^2 - \sigma_r^2}$	$0 < M < 1$ 0: 완전히 분리된 상태 1: 완전히 혼합된 상태	[5]
$M = \frac{\sigma_0 - \sigma}{\sigma_0 - \sigma_r}$		[5]
$M = \frac{bg \sigma_0 - bg \sigma}{bg \sigma_0 - bg \sigma_r}$		[6]
$S = \frac{C_i}{C_i + C_j} + \frac{C_j}{C_j + C_i}$	$0 < S < 2$ 0: 완전히 혼합된 상태 2: 완전히 분리된 상태	[7]

연속공정에서 물질의 흡습성을 고려하는 것은 공정 최적화와 품질 관리를 위해 매우 중요하다. 이를 위해 공정 조건, 특히 상대습도와 온도 등의 환경 변수를 엄격히 제어하고, 원료의 흡습성 특성에 맞게 공정을 설계해야 한다. 흡습성에 대한 적절한

이해와 관리는 혼합물의 유동성, 균일성, 안정성을 개선하고, 궁극적으로 제품의 품질을 높이는 데 중요한 역할을 한다. 따라서 흡습성은 연속공정에서 중요한 원료물질 특성이며, 이를 효과적으로 제어함으로써 목표하는 제품의 품질을 안정적으로 달성할 수 있다.

● 비표면적(Specific surface area)

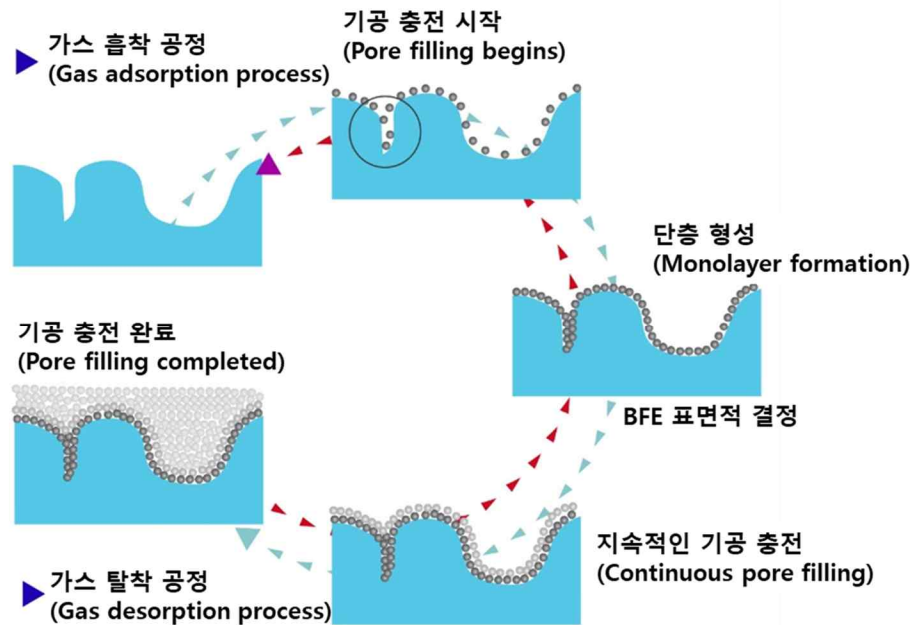


그림 2-1-14: 비표면적 (Specific surface area)

비표면적(Specific surface area)은 단위 질량당 표면적을 나타내며, 이는 분말의 유동성에 중요한 영향을 미친다. 비표면적은 주로 표면적과 입자 크기에 의해 결정된다. 비표면적이 크면, 입자의 총 표면적이 넓어져 입자 간 상호작용이 증가한다. 입자 간의 마찰과 결합력이 강해지면, 입자들이 서로 붙거나 응집하는 경향이 커지며, 이는 유동성을 저하시키는 주요 원인 중 하나이다. 예를 들어, 비표면적이 큰 분말은 표면에서의 정전기적 상호작용이 증가할 수 있으며, 이로 인해 입자 간 결합력이 증가하고 유동성이 감소할 수 있다. 비표면적이 클수록, 입자들은 표면에서의 상호작용에 의해 더 쉽게 응집될 수 있다. 이는 표면적이 커서 입자 간 결합력이 강화되기 때문이다. 강한 결합력은 입자들이 덩어리져 흐름을 방해할 수 있으며, 유동성이 저하될 수 있다.

비표면적 측정에 주로 사용되는 방법은 BET(Brunauer-Emmett-Teller) 이론으로, 이는 분자 수준에서 고체 샘플의 노출된 표면의 표면적을 측정하는 데 가장 널리 사용되는 방법이다. 일반적으로 BET 분석은 고체 표면에 대한 높은 친화성으로 인해 흡착질로 질소 가스(N_2)를 사용하며, 낮은 표면적 물질의 표면적 측정을 위해선 크립톤이 주로 흡착질로 사용된다. 입자 표면에 흡착된 질소 가스의 부피는 질소의 비등점($-196^{\circ}C$)에서 측정되며, 이 온도에서 질소 가스는 임계 온도보다 낮아 입자 표면에 응축된다. 가스가 단층으로 표면에 흡착된다고 가정하고, 가스 원자/분자의 크기를 알고 있기 때문에 흡착된 가스의 양은 표면의 기공을 포함한 입자의 총 표면적과 관련 있다. 흡착된 양은 BET 방정식을 사용하여 비표면적 계산을 위해 사용된다.

$$C_s = \frac{(C_{s,m})(c)\left(\frac{p}{p_0}\right)}{\left(1 - \frac{p}{p_0}\right)\left[1 - \frac{p}{p_0} + c\left(\frac{p}{p_0}\right)\right]}$$

Cs: 평형에서 흡착된 양, Cs,m: 단층 피복에서 흡착된 양, c: 흡착열과 관련된 무차원 매개변수, P: 증기압, P0: 포화 증기압, P/P0: 상대 증기압

무차원 매개변수 c는 다음과 같이 정의할 수 있다.

$$c = \exp\left[\frac{Q_1 - Q_2}{RT}\right]$$

Q1: 표면의 흡착열(J·mol⁻¹), Q2: 액체 흡착물의 응축열(J·mol⁻¹), R: 기체 상수(J·K⁻¹·mol⁻¹), T: 온도

BET 방정식은 아래의 가정을 기반으로 비표면적을 계산한다.

1. 첫번째 층(Q1)의 흡착열은 일정하다.
2. 두번째 층과 그 이후의 모든 층의 흡착열은 일정하고(Q2) 응축열과 같다.
3. 흡착과 탈착은 노출된 층에서만 발생할 수 있다.
4. Langmuir 모델의 가정은 각 층에 적용된다. 흡착된 층의 수가 1 인 경우 BET 방정식은 Langmuir 방정식으로 축소된다.

BET 방정식을 기반으로 한 표면적 측정은 다음을 따른다.

1. 1g 당 흡착된 N₂의 질량(또는 부피) vs. N₂의 상대 증기압(P/P0)으로 흡착 등온선을 플롯한다.
2. 측정된 흡착 데이터에 BET 방정식에 따라 c, Cs,m 값을 구한다.

$$\frac{\left(\frac{p}{p_0}\right)}{C_s\left(1 - \frac{p}{p_0}\right)} = \frac{1}{C_{s,m}c} + \frac{(c-1)\frac{p}{p_0}}{C_{s,m}c}$$

위 수식을 통해 $\frac{\left(\frac{p}{p_0}\right)}{C_s\left(1 - \frac{p}{p_0}\right)}$ (y축), $\frac{p}{p_0}$ (x축)에 대한 그래프를 그리면, 기울기가 $\frac{(c-1)}{C_{s,m}c}$ 와 같고, 절편은 $\frac{1}{C_{s,m}c}$ 와 같다. 이를 재배열하면,

$$c = \text{Slope} \left(\frac{1}{\text{intercept}}\right) + 1 \text{과 같고, } C_{s,m} = \left(\frac{1}{c}\right)\left(\frac{1}{\text{intercept}}\right) \text{과 같다.}$$

3. Cs,m의 적합 값과 흡착된 분자의 단면적을 사용하여 물질의 비표면적을 계산한다.

$$A_s = \frac{(C_{s,m})(N_A)(M_{adsorb} \text{ area})}{M_{adsorb} \text{ weight}}$$

NA: 아보가드로 수(6.022 × 10²³ mol⁻¹)

(6) 압축성(Compressibility)

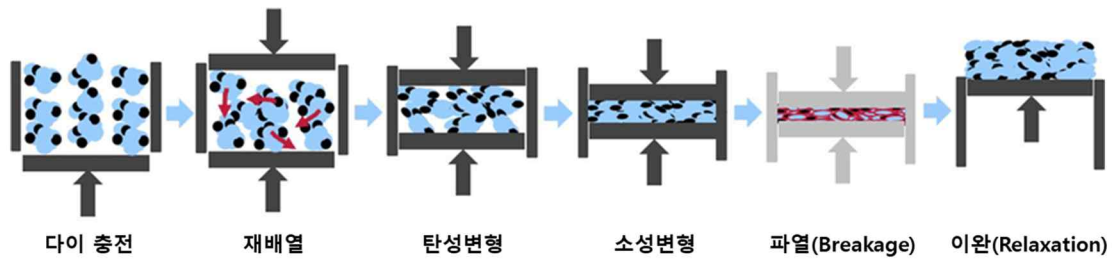


그림 2-1-15: 압축성 (Compressibility)

압축성(Compressibility)은 분말이 외부 압력을 받아 변형되는 능력을 나타내는데, 이는 분말의 부피가 압력에 의해 감소하는 정도로 표현된다. 분말의 압축 과정에서는 분말에 외부 압력을 가할 때 입자들이 재배열되거나 변형되며, 초기에는 입자 간의 공극이 줄어든다. 이후 압력이 더 가해지면, 입자들이 더 긴밀하게 결합되어 체적이 감소하고, 입자가 변형된다. 분말이 압축하는 메커니즘을 4단계로 나누면, (1) 입자 재배열, (2) 압축, (3) 감압, (4) 배출로 나눌 수 있다. 첫번째 단계인 입자 재배열 단계에서는 분말이 다이(die)로 들어간 후 낮은 압력을 가하게 되면 입자가 변형이나 파손되지 않고 다이 내부에서 움직이게 된다. 이 후 분말에 가하는 압력이 증가함에 따라 입자의 재배열이 발생하지 않으며, 입자가 압축된다. 두번째 단계인 압축 단계에서는 사용되는 분말 특성에 따라 입자의 탄성변형, 소성변형, 파편화로 나눌 수 있다. 사용되는 분말이 탄성변형 형태를 띠는 경우, 압력을 가하면 분말 부피가 감소했다가 다시 원래의 형태로 돌아가려 한다. 반면 소성변형의 경우 항복응력 이상에서는 원래의 형태로 돌아가지 않고 변형되게 된다.

원료물질은 압축 시 적절한 결합 특성과 유동성을 가져야 한다. 압축성은 입자의 형태, 크기, 밀도, 표면적 등 여러 요인에 영향을 받으며, 원료 물질의 압축 거동은 정제의 강도, 봉해 등 정제의 품질에 영향을 미칠 수 있기 때문에 중요한 원료물질 특성이다. 압축성은 압축 과정에 대한 정보를 제공할 수 있으며, 이를 통해 압축 공정(타정)을 이해할 수 있다.

원료물질의 압축성은 원료물질에 가해진 압력과 압축 부피 간의 관계를 기반으로 계산할 수 있으며, 이러한 압축성을 계산하기 위해 Heckel, Kawakita, Walker과 Bal'shin, Cooper와 Eaton과 같은 방정식이 주로 사용된다. 하지만 이러한 방정식은 제한된 압력 범위와 몇 가지 원료물질만 적용 가능하다는 한계가 있다. 압축성을 계산하는 다양한 방정식 중 Heckel과 Kawakita 방정식은 압축 중 분말의 상대 밀도를 가해진 압력과 연관시키기 위해 많이 사용된다.

압축성 곡선은 압축 압력 증가에 따른 정제의 고체 분율을 플롯하여 얻을 수 있으며, 대부분의 원료물질은 아래 수식을 통해 압축성을 나타낼 수 있다.

$$\log(\text{압축압력}) = a \times \text{고체분율} + b$$

a, b: 실험상수

특정한 고체 분율을 가진 압축물 형성에 필요한 압축 압력을 비교함으로써 다양한

원료물질의 압축성을 비교할 수 있다.

Heckel 방정식은 분말을 1 차 반응 속도 모델에 따라 설명하는 수학적 모델이며(1 차 반응 속도 모델에서 농도는 다공성, 시간은 압력으로 대체됨), 이 모델은 분말이 압축될 때 입자 간 공극이 감소하며, 공극이 감소하는 속도는 압력에 따라 변함을 나타낸다. Heckel을 통해 분말의 소성 변형(Plastic deformation) 시작점을 분석할 수 있다. Heckel 방정식에서 중요한 매개변수는 항복압력(Yield pressure, P_y)로, 이는 분말이 소성 변형을 시작하는 시점의 압력을 나타낸다. P_y 값이 낮을수록 압력이 작게 가해져도 소성 변형이 빨리 일어나며, 이는 높은 압축성을 나타낸다.

$$\ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) = KP + A$$

ε : 다공성, K: 선형 영역의 기울기, A: 절편, $\frac{1}{K}$: 항복응력, P: 압력

Kawakita 방정식은 분말의 부피 감소를 설명하는 데 사용되는데, 이 모델은 분말이 압축될 때 부피가 줄어드는 비율을 분석하며, 압력이 증가할수록 부피가 얼마나 감소하는지를 수식으로 나타낸다. 이 방정식을 통해 계산되는 중요한 매개변수는 압축 계수(Compression coefficient, b)로, 이는 분말이 압력을 받았을 때 얼마나 쉽게 변형되는지를 나타내며, 압축 계수가 클수록 더 적은 압력으로 분말의 부피가 쉽게 감소함을 나타내며, 이는 높은 압축성을 나타낸다.

$$C = \frac{(V_0 - V)}{V_0} = \frac{abP}{1 + bp}$$

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$$

C: 압축에 의한 분말 부피의 상대적인 감소, V_0 : 초기 bulk density, V: 가해진 압력 P하에서 입자의 부피

2.2 연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 평가방법 제시

연속공정에 사용할 원료물질 선정을 위해선 원료물질의 다양한 물리화학적 특성을 기반으로 목표하는 품질의 제품을 생산할 수 있도록 해야 한다. 기존 CoA에 명시된 물리화학적 특성 외에도 다양한 물리화학적 특성 평가를 통해 연속공정에 적합한 원료물질을 선정할 수 있다.

연속공정에서 특히 확인해야 하는 원료물질의 물리화학적 특성에는 (1) 입자크기/크기분포, 분진 형성, (2) 응집성, (3) 흡습성, (4) 접착성/정전하, (5) 유동성, 입자밀도, 마찰, 분리, 통기성, 비표면적, (6) 압축성이 있으며, 이러한 특성들을 평가하기 위해 각 공정서(USP-NF, Ph. Eur., JP, KP)에 수재된 일반시험법 중 연속공정 중 확인해야 하는 원료물질의 물리화학적 특성의 주요 시험방법을 비교하고자 한다. 대상 일반시험법에 대해 각 공정서(USP-NF, Ph. Eur., JP, KP)의 비교검토 후 이를 표로 정리하고 특이사항이 있는 경우 따로 기재하여 실무자들이 공정서 간의 시험방법 차이를 한눈에 파악할 수 있도록 기재하였다. 또한 공정서에 수재되어 있지 않을 경우 관련 논문, 문헌 등을 참고해서 추가적인 시험방법을 기재하였다.

표 2-2-1: 연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성 평가방법

연속공정 특이 물리화학적 특성	평가방법	약전수제어부
입자크기/크기분포	<ul style="list-style-type: none"> -입도측정법: 제 1 법 광학현미경법, 제 2 법 체분급법 -레이저 회절에 의한 입자크기 측정법 -동적 광산란에 의한 입자크기 분석법 	USP-NF, Ph, Eur., JP, KP에 수제
분진 형성	<ul style="list-style-type: none"> -비산성 테스트 장치를 통한 비산성 측정 -Heubach dustmeter 	X
응집성, 통기성	-전단셀 법	X
흡습성	<ul style="list-style-type: none"> -유리 저울을 사용한 측정법(Ph, Eur.) -수분-고체 상호작용: 수착-탈착 등온곡선 및 수분활성도 측정법 	유리 저울을 사용한 측정법(Ph, Eur.) 수분-고체 상호작용: 수착-탈착 등온곡선 및 수분활성도 측정법(USP-NF, Ph, Eur., JP, KP에 수제)
접착성, 정전하	<ul style="list-style-type: none"> -Paraday Pail 이 미분화된 입자의 정전하를 측정 -전기 센서를 통한 정전하 측정 	X
유동성	<ul style="list-style-type: none"> -안식각 -압축지수/하우스너 비 -오리피스를 통한 유속 측정법 -전단셀 법 	USP-NF, Ph, Eur., JP, KP에 수제
	-입자 영상 유속계(PIV)	X
입자밀도	<ul style="list-style-type: none"> -겉보기 밀도 -진밀도 	USP-NF, Ph, Eur., JP, KP에 수제
마찰	-Powder rheometer	X
분리	<ul style="list-style-type: none"> -Jenike 와 Johanson 체질 분리 시험기 (Sifting Segregation Tester) -Jenike 와 Johansson 유동화 시험기 모델 FS-1 (Fluidization Segregation Tester Model FS-1) -체질 분리 시험기(ASTM D6940)와 유동화 분리 시험기(ASTM D6941) 	X
비표면적	-비표면적 측정법: 제 1 법 동적유동법, 제 2 법 용량법	USP-NF, Ph, Eur., JP, KP에 수제

(1) 입자크기/크기분포(Particle size/size distribution), 분진 형성(Dust forming)

● 입자크기/크기분포(Particle size/size distribution)

표 2-2-2: 입자크기/입자크기분포 평가방법

분류	입도측정법		레이저 회절에 의한 입자 크기 측정법	동적 광산란에 의한 입자크기 분석법
	제 1 법 광학현미경법	제 2 법 체분급법		
약전수재여부	○	○	○	○
약전 국제조화 여부	PDG # G-09 Optical Microscopy	PDG # G-01 Analytical Sieving	PDG # G-13 Laser Diffraction Measurement of Particle Size <429>	PDG # G-21 Dynamic Light Scattering <430>
참고자료	USP-NF, Ph. Eur., JP, KP	USP-NF, Ph. Eur., JP, KP	USP-NF, Ph. Eur., JP, KP	USP-NF, Ph. Eur., JP, KP

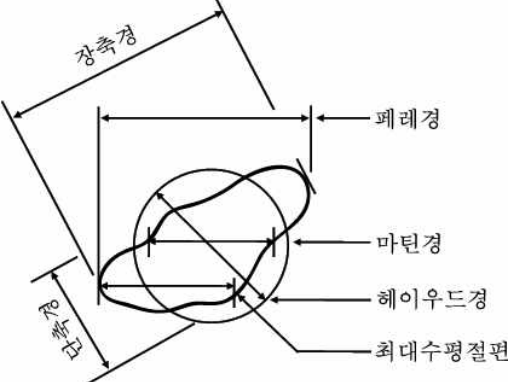
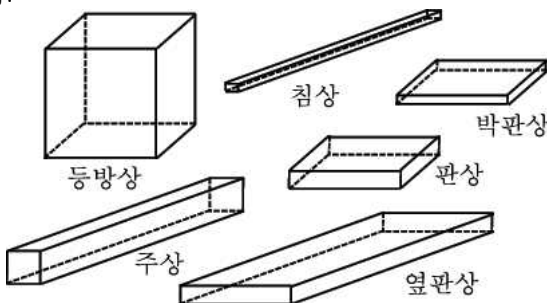
① 제 1 법 광학현미경법

광학현미경법은 USP-NF, Ph. Eur, JP, KP에 모두 수재되어 있는 항목이며, PDG(PDG #G-09)에 의해 USP-NF, Ph. Eur, JP 간 조화가 이루어졌다. 또한 KP의 경우 PDG 가입국이 아니지만 국제조화를 위해 PDG 규제조화 대상 시험법에 대해 시험법 개정을 통해 국제조화를 추진하였다.

표 2-2-3: 광학현미경 측정법

분류	광학현미경 측정법
원리	<ul style="list-style-type: none"> - 광학현미경법은 광학현미경을 써서 육안 또는 현미경사진으로 직접 개개 입자의 외관 및 형상을 관찰하고 크기를 측정하는 방법이다. 또한 이 방법으로 입자경분포를 구할 수 있다. - 이 법에 따르면 복수의 다른 종류의 고체입자가 혼재할 때도 광학적으로 인식이 가능하면 각각의 고체입자의 입도측정이 가능하다. 또한 입자경 분포를 구할 때 화상해석 등에 의한 데이터처리도 유용하다. - 입자평가를 위한 광학현미경법은 일반적으로 1μm보다 큰 입자에 적용한다. 하한은 현미경의 해석능에 달려있다. 상한은 그다지 명확하지 않으며 큰 입자의 입자경을 평가할 때의 어려움에 따라 그 영향을 받는다. - 광학현미경법의 적용범위 외의 입자평가에 대하여는 몇 개의 별법이 이용된다. 광학현미경법은 비 구형입자의 평가에 특히 유용하다. 이 법은 보다 신속하고 범용적인 방법의 교정을 위한 기초적 방법으로서도 도움이 된다.
장치	<p>안정하고 방진대책이 되어 있는 현미경을 쓴다. 현미경의 종합배율(대물렌즈 배율×접안렌즈 배율×기타 확대부품의 배율)은 검체 중 가장 작은 입자를 적절하게 평가하기에 충분한 크기이다. 대물렌즈의 최대 개구수는 각각의 배율에 맞게 결정한다. 편광필터를 적절한 분석기나 검판과 조합하여 쓸 수 있다. 비교적 좁은 분광투과특성을 가지는 유색유리필터는 아크로마트 대물렌즈와 같이 쓰이지만 아포크로마트 대물렌즈와 같이 쓰는 것이 더 바람직하며 현미경사진에서의 색을 나타내기 위하여 필요하다. 적어도 구면수차를 보정한 콘덴서를 광원과 같이 현미경의 서브스테이지 내에서 써야 한다. 콘덴서의 개구수는 사용조건에서 대물렌즈의 개구수와 조화되어야 한다. 즉 개구수는 콘덴서의 조리개와 이머전오일의 존재여부에 영향을 받는다.</p> <p>조명: 양호한 조명을 위한 필요조건은 시야 전체에 미치는 광의 강도는 균일하고 또한 조절 가능한 것이다. 이를 위하여 케-라(Kohler)조명이 좋다. 착색입자에 대하여는 입자영상의 콘트라스트와 상의 세부를 조절할 수 있도록 필터의 색을 선택한다.</p>
시험방법	<p>조성</p> <p>광학계의 모든 장치가 정확하게 조정되어있고 초점이 적절하게 조절되어 있는 것이 필요하다. 장치의 초점조절은 현미경 제조자의 설명에 따라 행한다. 엄밀한 축 조정도 권장한다.</p>
	<p>조명</p> <p>광학계의 양호한 조명을 위한 필요조건은 시야 전체에 미치는 광의 강도는 균일하고 또한 조절 가능한 것이다. 이를 위하여 케-라(Kohler)조명이 좋다. 착색입자에 대하여는 입자영상의 콘트라스트와 상의 세부를 조절할 수 있도록 필터의 색을 선택한다. 모든 장치가 정확하게 조정되어 있고 초점이 적절하게 조절되어 있는 것이 필요하다. 장치의 초점조절은 현미경 제조자의 설명에 따라 행한다. 엄밀한 축 조정도 권장한다.</p>
	<p>육안에 의한 평가</p> <p>배율과 렌즈의 개구수는 평가해야 할 입자의 영상을 적절히 확인할 수 있도록 충분히 높인다.</p> <p>접안 마이크로미터를 교정하기 위하여 미리 교정한 대물 마이크로미터를 써서 실제의 배율을 결정한다.</p> <p>입자상이 접안 마이크로미터에서 적어도 10 눈금이 되도록 충분히 높은 배율이면 오차를 줄일 수 있다.</p> <p>각각의 대물 마이크로미터는 각각 따로 교정한다.</p> <p>안스케일을 교정하기 위하여 대물 마이크로미터의 스케일과 접안 스케일이 평행이 되게 한다. 이렇게 하여 접안용 스테이지의 눈금간격의 길이를 정확히 측정할 수 있다.</p> <p>입자경을 측정할 때는 접안 마이크로미터를 접안렌즈의 조리개의 위치에 놓은 다음, 대물 마이크로미터를 스테이지의 중앙에 놓고 고정한다.</p> <p>입자경을 측정할 때는 접안 마접안렌즈를 현미경 통에 장착하고 대물마</p>

		<p>이크로미터의 눈금에 초점을 맞춘다. 다음 이들 2 개의 마이크로미터의 눈금의 간격을 비교하여 이 렌즈의 조합에서의 접안렌즈의 1 눈금에 상당하는 검체의 크기를 다음 식으로 계산한다. 마이크로미터를 접안렌즈의 조리개의 위치에 놓은 다음, 대물 마이크로미터를 스테이지의 중앙에 놓고 고정한다.</p> <p>접안렌즈 1 눈금에 상당하는 검체의 크기 (μm) = 대물 마이크로미터의 길이(μm)/접안 마이크로미터의 눈금수</p> <p>대물 마이크로미터를 제거하고 검체를 스테이지에 펴고 초점을 맞춘 다음 측정된 접안렌즈의 눈금수를 가지고 입자경을 측정한다.</p> <p>또한 입자경 분포폭이 넓은 검체를 평가할 때는 몇개의 다른 배율이 필요하다.</p>
	사진에 의한 평가	<p>사진으로 입자경을 측정할 때는 필름 면에 피사체의 초점이 확실하게 맞도록 주의하여야 한다.</p> <p>충분한 감도, 해상력 및 콘트라스트를 가지는 사진 필름을 쓰고 교정된 대물 마이크로미터의 사진을 따로 촬영하여 실제의 배율을 측정한다.</p> <p>검체 및 배율측정을 위한 촬영에 있어서는 노출과 현상 및 인화처리는 동일하게 한다.</p> <p>사진에서의 입자의 겉보기 크기는 현미경의 해상력과 마찬가지로 노출, 현상 및 인화의 영향을 받는다.</p>
	검액의 조제	<p>고정제는 검체의 물리적 특성에 따라 선택한다. 검체 가장자리의 세부까지 확실하게 확인할 수 있도록 검체와 고정제 간에는 충분하지만 과도하지 않는 정도의 콘트라스트가 필요하다.</p> <p>입자를 평판위에 놓고 개개의 입자를 식별하기 위하여 적절히 분산시킨다.</p> <p>또한 입자는 검체 중의 입자경 분포를 대표해야 하며 마운트의 조제 중에 변화하지 않아야 한다. 고정제를 선택할 때는 검체의 용해성도 고려한다.</p>
	결정성의 평가	<p>검체의 결정성은 의약품 각조 중에 기재되어 있는 결정성에 관한 조건에 적합한지의 여부를 결정하기 위하여 평가한다.</p> <p>각조에 따로 규정이 없는 한 깨끗한 슬라이드 글라스 위에 몇 개의 검체입자를 광물유 중에 고정한다.</p> <p>편광현미경을 써서 검체를 관찰한다. 검체가 결정성일 때는 현미경의 스테이지를 회전하면 입자는 복굴절(간섭색)과 암 시야를 나타낸다.</p>
	현미경에 의한 입자경의 한계시험	<p>적당량 (예를 들면 분체의 경우 10 ~ 100 mg)의 검체를 달아 필요하면 분산제를 넣고 검체가 용해하지 않는 적절한 분산매 10 mL에 현탁시킨다.</p> <p>입자밀도와 근사하거나 또는 일치하는 밀도를 가지는 분산매 중에 현탁시키고 적절하게 흔들어 섞어 입자의 균일한 혼탁액을 얻는다. 균일한 혼탁액의 일부를 적당한 계수 셀에 넣고, 분체일 때는 현미경 하에서 10 μg 이상의 검체에 상당하는 면적을 주사하고 소정의 한계입자경보다 큰 최대 길이를 가지는 모든 입자수를 센다.</p> <p>한계입자경과 이를 초과하는 입자의 허용개수는 의약품 각조에 명시되어 있다.</p>
	입자경의 평가	<p>입자경의 측정은 입자 형상에 따라 복잡하게 변화하므로 평가할 입자개수는 측정된 수치의 신뢰성이 통계적으로 보증하는데 충분한 수가 되도록 한다.</p> <p>불규칙한 형상의 입자일 때 입자경에 관한 여러 가지의 정의가 있다. 일반적으로 불규칙한 형상의 입자에 대하여는 입자경을 평가할 때 입자 형상에 관한 정보와 마찬가지로 측정된 입자경의 종류에 관한 정보도 포함되도록 한다. 일반적으로 입자경 측정에는 다음과 같이 정의된 용어를 쓴다.</p>

		 <p>그림 2-2-1: 입자경 측정 용어</p> <p>페레(Feret)경 (정방향접선경): 무작위로 배향한 입자를 사이에 두고 각 입자에 대하여 평행선을 그어서 그 사이의 길이</p> <p>마틴(Martin)경 (정방향면적등분경): 정방향에서 투영면적을 2 등분하는 선분의 길이</p> <p>헤이우드(Heywood)경 (투영면적원상당경): 입자와 동일한 투영면적을 가지는 원의 지름</p> <p>장축경: 집안스케일에 대하여 평행으로 배향한 입자의 가장자리에서 다른 한 쪽의 가장자리까지의 최대 길이</p> <p>단축경: 장축경에 대하여 직각으로 측정한 입자의 최대 길이</p>
	입자 형상의 평가	<p>불규칙한 형상의 입자에 대하여는 입자경의 평가에 입자 형상에 관한 정보도 포함되어야 한다. 검체의 균일성은 적당한 배율을 써서 검사한다. 아래의 설명은 입자의 형상에 관하여 일반적으로 쓰이고 있는 용어의 정의이다.</p>  <p>그림 2-2-2: 입자의 형상 관련 용어</p> <p>침상: 단축경과 두께가 거의 같고 가늘고 긴 침상의 입자</p> <p>주상: 침상입자 보다 긴 단축경과 두께를 가지고 길고 얇은 입자</p> <p>박판상: 장축경과 단축경이 거의 같고 얇고 편평한 입자</p> <p>판상: 장축경과 단축경이 거의 같으나 박판상보다 두꺼운 편평한 입자</p> <p>옆판상: 길고 얇은 옆판상의 입자</p> <p>등방상: 장축경, 단축경 및 두께가 거의 같은 입자. 입방체상 및 구상입자를 포함한다.</p>
	일반적 관찰	<p>보통 1 개의 입자를 최소 개별단위로 본다. 입자는 액체 또는 반고체상의 액적, 단결정 또는 다결정, 비정질 또는 응집체라도 된다. 복수의 입자가 응집되어 있어도 된다. 응집의 정도는 다음과 같은 용어로 나타낸다.</p> <p>아그리게이트: 부착성 입자의 덩어리</p> <p>아글로메레이트: 융해 또는 고결한 입자</p> <p>콘글로메레이트: 2 종류 이상의 입자의 혼합물</p> <p>스페큘라이트: 방사상의 클라스터</p> <p>드루시: 소립자를 덮어쓴 입자</p> <p>층상: 판상입자가 겹쳐 쌓인 것</p> <p>입자의 상태는 다음의 용어로 표시한다.</p>

	<ul style="list-style-type: none">- 각口연: 뽀죽한, 둥근, 매끄러운, 예리한, 파쇄상의- 색口투명도: 착색하고 있는(적당한 색 필터를 쓴 경우), 투명한, 반투명의, 불투명한- 입자간의 엮어짐: 맞물린(occlusion). 포함(inclusion)한 표면특성은 다음의 용어로 표시한다.- 균열: 부분적으로 갈라진, 부서진 갈라진 틈이 있는- 평활함: 불규칙성, 요철이나 돌출부가 없는- 다공성: 개구부와 통로가 있는- 조잡한: 요철이 있는, 평탄하지 않는, 매끄럽지 않은- 오목한: 작은 오목 들어간 자국이 있는
밸리데이션	<p>[밸리데이션]</p> <ul style="list-style-type: none">- 일반적으로 기기분석에서 어떤 조작 절차의 타당성은 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성 및 완전성을 평가하여 검증한다.- 레이저 회절에 의한 입자 크기 측정에서는 시험법 밸리데이션에서 정의되는 특이성은 검체에 혼입된 이물질을 식별할 수 없고, 현미경법을 사용한 보완적인 뒷받침이 없으면 분산 입자와 그 응결물을 식별할 수 없으므로 적용할 수 없다. 농도와 반응 강도 사이의 선형 관계 또는 내삽을 위한 수학적 모델을 활용하는 것은 이 방법에서는 적용할 수 없다. 직선성을 평가하는 것보다 측정 결과가 유의 미하게 변화하지 않는 농도 범위를 정의하는 것이 오히려 이 방법에서는 더 필요하다. 그 범위를 초과하는 농도에서는 다중 산란에 의한 오차가 발생하는 반면, 그 범위 미만의 농도에서는 신호 대 잡음비가 낮아 오류가 발생한다. 이 범위는 대부분 장치의 하드웨어에 따른다. 측정의 정밀성은 반복 측정으로 평가할 수 있고, 정확성은 장치의 적절한 적합성 평가 및 현미경법 과의 비교를 통해 확인해야 한다.- 이 방법에서 요구되는 반복성은 측정 목적에 따라 결정되는 반면, 실제로 달성할 수 있는 반복성은 주로 검체 특성(분쇄 유무, 딱딱하거나 부스러지기 쉬운 정도, 입자 크기 분포의 범위 등)에 따른다.- 검체의 조제 법이 다른 경우의 반복성은 물질에 따라 변화할 가능성이 크기 때문에 여기에서는 절대 한계를 설정할 수 없다. 그러나 분포의 중앙값(예를 들어 x50)에 대해 상대표준편차 RSD (%) $\leq 10\%$ [n = 6]와 같은 반복성에 관한 허용 기준을 정하는 것이 좋다. 분포의 양측 값(예를 들어 x10 및 x90)은 RSD $\leq 15\%$ [n = 6]와 같이 허용 기준이 보다 완화된다. 10μm 이하의 입자에서는 이 값을 2 배로 할 필요가 있다. 분산매와 분산력을 선택하고 이들을 최적화하는 동안에는 완전성을 시험하는 것이 좋다. 입자 크기 분포의 변화로 분산 에너지의 변화를 모니터하여도 좋다.
	<p>[장치의 성능 관리]</p> <ul style="list-style-type: none">- 장치와 검체에 따라 장치의 성능 평가를 장치 설명서와 기술된 수행절차로 적절한 빈도로 실시한다.- 1) 교정- 레이저 회절 시스템은 이상적인 입자 특성을 가정하고 있지만 레이저 광산란의 기본 원리에 근거한다. 따라서 엄밀한 의미에서의 교정은 필요하지 않다. 그래도 장치가 제대로 작동하고 있는지 확인할 필요가 있다. 이것은 산업에서 널리 쓰이는 인증표준물질을 이용하여 실시할 수 있다. 이에 의해 검체의 채취와 분산, 측정 영역으로의 검체 수송, 측정 및 디콘볼루션 처리를 포함하여 전체 측정 절차를 확인할 수 있다. 또한 전체 절차가 충분히 기술되어 있어야 한다.- 인증표준물질로는 입자 크기 분포가 알려진 구형 입자인 것이 바람직하다. 인증표준물질의 입자 크기는 절대적인 방법에 따라 질량기준 입자 크기 분포로서 보증되어야 한다. 또한 가능하다면 합의된 상세한 조작 절차에 따라 이용되어야 한다. 미이론을 데이터 분석에 사용할 때는 입자 복소굴절률의 실수부와 허수부를 표시해야 한다. 입자 밀도가 모든 입자 크기에 대해 동일하다면 체적 기준 입자 크기 분포는 질량 기준 입자 크기 분포와 동일하게 나타낸다.- 인증표준물질은 적어도 3 회 반복 측정을 통해 얻은 x50의 평균값을 그 보증값과 비교할 때 보증 범위에서의 편차가 3 % 이하이면 레이저 회절 장치는 제대로 작동하고 있다고 본다. 또한 x10 과 x90에 관한 평균값은 보증 범위에서의 편차가 5 %를 넘지 않는 것으로 한다. 또한 10μm 이하의 입자의 경우 이러한 값을 모두 2 배로 할 필요가 있다.- 표준물질로서 구형 입자를 사용하는 것이 바람직하지만 비구형 입자를 사용해도 무방하다. 이러한 입자는 인증값을 가지거나 합의된 상세한 조작 절차에 따라 레이저 회절법으로부터 구한 대푯값을 가지는 것이 바람직하다. 레이저 회절법 이외의 방법으로 얻은 참조값(입자 크기)과 비교할 때 상당한 차이가 있을 수 있다. 이 차이는 입자 크기 측정법의 측정 원리가 다른 면 동일한 비구형 입자라도 구상당 지름 (sphere-equivalent diameters)이 다른 것에 기인한다.

	<p>인증표준물질을 사용하는 것이 바람직하지만 물리적 성질이 명확하게 규정된 다른 표준물질을 사용해도 된다. 이들 물질은 특정 부류의 물질로서 전형적인 조성 과 입자 크기 분포를 가진 물질로 이루어져 있다. 이들의 입자 크기 분포는 안정하다는 것이 입증되었다. 측정 결과는 인증표준물질에 대해 미리 측정한 데이터와 동일한 정밀성과 편차로 일치해야 한다.</p> <p>2) 시스템 적합성 평가</p> <p>장치의 교정뿐만 아니라 장치의 성능 평가를 정기적으로 또는 가능한 한 자주 하여야 한다. 이 성능 평가는 앞에서 설명한 적절한 표준물질을 써서 실시할 수 있다.</p> <p>시스템의 적합성 평가는 장치, 전자공학계, 소프트웨어 및 분석 조작이 일체화된 시스템을 구성하고 있기 때문에 시스템으로 평가할 필요가 있다. 따라서 검체의 채취, 분산, 측정 영역으로의 검체 수송, 측정과 디 콘볼루션 단계를 포함하여 조작 절차의 전체를 검증하게 된다. 따라서 전체의 조작 절차를 충분히 기술하는 것이 매우 중요하다.</p> <p>의약품각조에 따로 규정이 없는 한 레이저 회절 장치의 결과값은 표준물질의 x50에 대한 보증 범위로부터의 편차가 10 % 이내이면 레이저 회절 장치는 정상적으로 작동하고 있는 것으로 간주한다. 또한 분포 양 측의 값(예를 들어 x10, x90)에 대해서 평가할 때도 이러한 값의 보증 범위로부터의 편차는 15 %를 넘어서는 안 된다. 다만, 10 μm 이하의 입자의 경우는 2 배로 한다.</p>
--	---

표 2-2-4: 체분급법

분류	체분급법
원리	<ul style="list-style-type: none"> 시험용체는 평직으로 된 금속선의 망목으로 구성되어 있으며 망목 개구부는 거의 정방형으로 가정하고, 밀이 없는 원통형 용기의 아랫부분에 고정되어 있다. 기본적인 측정법은 1 개의 체위에 체 눈이 더 큰 체를 순차적으로 쌓아 두고 맨 위 단의 체 위에 검체 분체를 놓는다. 한 군의 체를 정해진 시간 진동하고 각 체 위에 잔류한 검체 질량을 정확하게 단다. 시험 결과는 각각의 체 지름 범위 내의 분체의 질량 기준 백분율(%)로 주어진다. 단일 의약품 분체의 입자크기분포를 평가하기 위한 체분급법은 일반적으로 적어도 입자의 80 %가 75 μm 이상인 경우에 이용된다. 체분급법으로 입자크기 분포를 측정할 때의 입자크기 파라미터는 입자가 통 과하는 가장 좁은 체 눈이다.
장치	<p>[시험용 체]</p> <ul style="list-style-type: none"> 의약품 시험에 적합한 체는 국제 표준화 기구의 규격 (ISO 3310-1 2)의 최신판을 준수한다. 이 시험에 쓰는 체는 의약품각조에 따로 규정이 없는 한, 표 1 에 제시된 것을 쓴다. 체는 검체 중의 전체 입자크기 범위를 커버할 수 있도록 선택 한다. 체 눈 면적의 $\sqrt{2}$ 급수를 가지는 한 군의 체를 쓰는 것이 좋다. 이들 체는 체 눈이 가장 큰 것을 제일 상단, 가장 작은 것을 제일 하단이 되도록 조립한다. 시험용 체의 체 눈의 표시에는 μm 또는 mm를 쓴다 (주 : mesh 번호는 표 중에서 환산하는 경우에만 쓴다). 시험용 체는 스테인레스강제, 황동제 또는 기타 적절한 불활성 망으로 된 것을 쓴다. 시험용 체의 교정은 ISO 3310-1 에 따른다. 체는 사 용 전에 현저히 찌그러지거나 파손되지 않았는지 또한 특히 망 면과 체 틀의 접합부에 대해서도 주의하여 검 사한다. 체 눈의 평균 크기와 크기의 변동을 평가하는 경우에는 눈으로 검사할 수도 있다. 또한 212 ~ 850 μm 범위 내 시험용 체의 유효 체 눈의 크기를 평가할 때는 표준유리구를 써도 된다. 의약품각조 중에 따로 규정이 없는 한, 체의 교정은 조정된 실온과 환경상대 습도에서 한다. <p>[체의 세정]</p> <ul style="list-style-type: none"> 이상적으로는 시험용 체는 공기분사식 또는 액류 중에 서만 세정할 수 있다. 만약 검체가 체 눈을 막았을 때는 최후 수단으로서 주의하여 부드럽게 솔질을 할 수 있다. <p>[측정용 검체]</p> <ul style="list-style-type: none"> 특정한 물질에 대해서 의약품각조 중에 검체의 질량 이 규정되어 있지 않은 경우에는 검체의 겉보기밀도에 따라 25 ~ 100 g의 검체를 쓰고 지름 200 mm 또는 203 mm의 체를 쓴다. 지름 75 mm 또는 76 mm의 체를 쓰는 경우에는 검체량은 200 mm 또는 203 mm 체 일 때의 약 1/7 로 한다. 정확히 단 여러 질량의 검체(예 로서 25, 50, 100 g)를 체 진탕기로 같은 시간 시험적 으로 체분급을 하여 이 검체에 대한 최적 질량을 결정한 다(주 : 만일 시험 결과가 25 g 과 50 g 검체에서 비슷 하지만 100 g 검체는 체 눈이 가장 작은 체를 통과하는 질량백분율이 25 g 및 50 g 보다 낮을 경우 100 g 은 검체로서 너무 많다). 10 ~ 25 g의 검체밖에는 쓸 수 없는 경우에는 동일한 체 목록(표 1)에 적합한 지름보다 작은 시험용 체를 대신 사용할 수 있지만 이 경우에는 중점을 다시 측정하여 바로 잡는다. 때에 따라서는 더 작 은 질량(예를 들면 5 g 미만)에 대해 측정할 필요가 있을 때도 있다. 겉보기밀도가 작은 검체 또는 주로 지름이 아주 근사한 입자로 된 검체에 대해서는 체 눈의 과다한 막힘을 방지하기 위하여 200 mm 또는 203 mm 체로는 검체의 질량이 5 g 미만 이어야 될 때도 있다. 특수한 체 분급법의 타당성을 확인할 때는 체 눈의 막힘을 주의한다. 검체가 습도 변화에 따라 심하게 흡습 또는 탈습하기 쉬울 때는 적당하게 습도를 조절 한 환경에서 시험한다. 마찬가지로 대전하는 검체의 경우에는 이러한 대전이 분석에 영향을 주지 않는다는 것을 보증하기 위하여 주의 깊게 관찰한다. 이 영향을 최소화하기 위하여 경질무수규산 또는 산화알루미늄과 같은 대전방지제를 0.5 % 수준으로 첨가해 도 된다. 위에 설명한 그 어느 영향도 제거할 수 없으면 이에 대신하는 다른 입자크기측정법을 선택한다. <p>[진탕법]</p> <ul style="list-style-type: none"> 서로 다른 방법을 바탕으로 한 여러 진탕장치가 있으며 이들 모두가 체분급에 이용된다. 그러나 시험 중에 개개의 입자에 작용하는 힘의 종류 및 크기가 기종 간에 차이가 나 진탕법이 달라지면 체분급이나 중점의 결정에서 다른 결과가 나타난다. 기계적진탕법 또는 전자진탕법, 수직방 향의 진동 또는 수평방향의 원운동을 유도하는 방법, 탭 평 또는 탭평과 수평방향의 원운동을 조합하는 방법 등 이 이용된다. 기류 중에서 입자의 비상을 이용하는 방법 도 있다. 측정결과에는 사용한 진탕법과 진탕에 관계하는 파라미터(이들을 변화시킬 수 있는 경우에는)를 기재한다. <p>[중점의 결정]</p> <ul style="list-style-type: none"> 체분급은 어느 체에 대해서 체위의 질량 변화가 직전의 질 량에 대해 5 % (75 mm 또는 76 mm

	<p>체의 경우에는 10 %) 또는 0.1 g 이하가 될 때 종료한다. 소정의 체위의 잔류량이 전체 검체 질량의 5 % 미만인 경우에는 중점은 그 체위의 질량 변화를 직전의 질량에 대해서 20 % 이하까지 끌어 올린다. 의약품작조 중에 따로 규정이 없는 한, 어느 한 체위에 잔류한 검체량이 전체 검체 질량의 50 %를 넘는 경우에는 체분급을 반복한다. 이 체와 처음의 체 조합 중에서 이 체보다 큰 체 눈을 가지는 체와의 중간에 있는 체, 즉 한 군의 체 조합으로부터 삭제된 ISO 시리즈의 체를 추가한다.</p>
<p>시험방법</p>	<p>1) 기계적 진탕식 [건식체분급법] - 각각의 체만의 질량을 0.1 g 까지 단다. 질량을 정확히 단 검체를 최상단의 체위에 놓고 뚜껑을 덮는다. 체 조합을 5 분간 진탕한다. 검체가 손실되지 않도록 체 조합으로부터 각 단의 체를 주의 깊게 분리한다. 체 망의 아래 면에 미분이 부착되어 있을 때는 연한 솔을 써서 조용히 체의 아래 면으로부터 제거하고 바로 아래 단의 체위에 있는 검체에 합한다. 각 체의 질량을 다시 달아 체위의 검체 질량을 측정한다. 같은 방법으로 받침접시 내의 검체 질량도 측정한다. 체를 다시 조합하여 다시 5 분간 진탕한다. 앞에 기술한 바와 같이 각 체를 분리하고 질량을 단다. 이 조작을 중점 규격에 적합할 때까지 반복한다(중점의 결정항 참조). 체분급을 종료한 다음 전 손실량을 계산한다. 전 손실량은 처음 검체 질량의 5 % 이하이다. - 새 검체를 써서 체분급을 반복하지만, 이때는 앞에서 쓴 반복 횟수에 대응하는 합계 시간을 1 회 체분급시간으로 한다. 이 분급시간이 중점 결정을 위한 필요 조건에 적합 한지를 확인한다. 하나의 검체에 대하여 이 중점의 타당 성이 확인된 경우에는 입자크기분포가 정상적인 변동범 위 내에 있으면 이 다음의 체분급은 하나의 고정된 분급 시간을 써도 된다. - 그 어느 체위에 잔류하는 입자가 단일 입자가 아니고 응집체이며 기계적진탕식 건식체분급법을 써도 양호한 재현성을 기대할 수 없는 경우에는 다른 입자크기측정법을 쓴다.</p> <p>2) 기류중비산식 [공기분사식(Air jet) 및 음파식(Sonic sifter)] - 기류를 사용하는 여러 가지 장치가 체분급에 이용되고 있다. 한 번의 시간에 한 개의 체를 쓰는 시스템이 공기 분사식이다. 이 법은 건식체분급법에서 기술한 것과 같이 일반적인 체분법을 쓰지만, 전형적인 진탕법 대신에 표준화된 공기분사식을 쓴다. 이 법으로 입자크기분포를 얻기 위해서는 처음에 가장 작은 체 눈의 체를 시작으로 개개의 체마다 일련의 분석할 필요가 있다. 공기분사식에서는 종종 보통의 건식체분급법에 쓰이는 것보다 더 작은 체 눈의 시험용체를 쓴다. 이 법은 체위 잔류분 또는 체 아래 잔류분만을 필요로 할 때에 보다 더 적절하다. 음파식에서는 조합의 체를 쓴다. 이 경우 검체는 소정의 펄스 수(회/분)로 검체를 들어 올린 다음 다시 체의 망목에 오도록 수직 방향으로 진동하는 공기 칼럼 내로 운반된다. 음파식을 쓸 때는 검체량을 5 g 까지 줄일 필요가 있다. - 공기분사식 및 음파식은 기계적진탕식 건식체분급법으로 얻은 의미 있는 분석 결과를 얻을 수 없는 분체 및 과립에서 유용하다. 이들 방법은 기류 중에 분체를 적절하게 분산할 수 있는지 여부에 크게 의존한다. 입자의 부착 경향이 더욱 강할 때나 특히 대전 경향이 있는 검체일 때에는 체분급 범위의 하한 부근($< 75 \mu\text{m}$)에서 이 법은 양호한 분산성을 달성하기 어렵다. 위와 같은 이유로 중점의 결정은 특히 중요하다. 또한 체 위의 검체가 단일 입자이며 응집체를 형성하지 않는 것을 확인하는 것이 매우 중요하다.</p> <p>[결과의 해석] - 개개의 체위 및 받침접시에 잔류하는 검체의 질량에 대하여 시험기록에는 전체 검체질량, 전체 체분급시간, 정확한 체분급법 및 변수 파라미터에 관한 값을 기재한다. 시험결과는 누적질량기준분포로 변환하는 것이 편리하다. 또한 분포를 누적체하 질량 기준으로 하는 것이 바람직할 때에는 사용한 체 범위에 전 검체가 통과하는 체를 포함한다. 그 어느 시험체에 있어서 체분급 중에 검체의 응집체가 체위에 잔류하고 있는 것이 확인된 경우에는 체분급법은 의미가 없다.</p>
<p>밸리데이션</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 체분급법은 체를 써서 가루 의약품의 입자크기분포를 측정하는 방법으로 본질적으로는 이차원의 크기를 평가하는 측정법이다. 이 법으로 측정된 입자의 크기는 입자가 통과하는 최소의 체눈의 치수로 나타낸다. - 이 법은 분체 및 과립을 입자크기분포에 따라 분류하는 방법이다. 직포 체를 쓸 때는 체분급은 기본적으로는 입자를 체의 중간적인 입자크기 치수(예를 들면 폭)에 의한 분급이다. 기계적진탕식 건식체분급법은 입자의 대다수가 약 $75 \mu\text{m}$ 이상일 때 가장 적합하다. - $75 \mu\text{m}$ 이하의 작은 입자는 무게가 가벼워 체분급 도중 발생하는 입자 간 응집력이나 체에 붙는 부착력을 이겨내지 불충분하다. 이는 체를 통과해야 할 입자가 체에 잔류하게 된다. 이러한 물질은 공기분사식(air jet) 및 음파식(sonic sifter)으로 분급하는 것이 적합하다. - 체분급법은 측정법의 타당성이 확인되면 $75 \mu\text{m}$보다 작은 중위경인 분체 및 과립에도 적용이 가능하다. 체 분급법은 보통 비교적 큰 분체나 과립을 분급하기 위한 방법이다. 이 법은 분체나 과립을 입자크기만을 기초로 하여 분급하는 경우에 적절한 방법이며 대부분의 경우

	<p>건조 상태에서 행한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이 법의 문제점은 비교적 많은 검체량(분체와 과립의 밀도 및 시험용 체의 지름에 달려있지만 보통 적어도 25 g 이상)이 필요하다는 것 및 체 눈을 막을 수 있는 유상 또는 기타 부착성 분체와 과립의 경우에는 체 분급이 어렵다는 것이다. 체 눈으로부터의 입자의 통과는 종종 길이보다 최대 폭 또는 두께에 더 많이 의존하므로 이 법은 기본적으로 입자크기를 이차원적으로 평가하는 것이 된다. - 이 법은 검체의 전체적인 입자크기분포를 평가하는 것을 목적으로 하고 있다. 따라서 특정한 1 개 또는 2 개의 체를 통과하는 비율 또는 잔류하는 비율을 측정하는 것은 아니다. - 의약품각조 중에 따로 규정이 없는 한, 건식체분급법에서 기술되어있는 것과 같은 입자크기분포를 평가한다. 체분 급 중점에 도달하기 어려운 경우(예를 들면 검체가 체를 쉽게 통과하지 않는 경우) 또는 보다 미세한 최소 체분급 범위($< 75 \mu\text{m}$)를 쓸 필요가 있는 경우에는 다른 입자 크기측정법의 이용을 충분히 고려해야 한다. - 체분급은 검체가 흡습 또는 탈습하지 않는 조건에서 한다. 체분급을 할 때의 환경의 상대습도는 검체의 흡습 또는 탈습을 방지할 수 있도록 조절한다. 반대로 이러한 현상이 일어나지 않을 때는 체분급법은 일상 환경 습도에서 한다. 특수한 검체에 적용하는 특별한 조건에 대해서는 의약품각조 중에 전부 상세히 기재해 둔다.
--	---

② 레이저 회절에 의한 입자 크기 측정법(<429> Laser Diffraction Measurement of Particle Size)

레이저 회절법은 입자가 단색광의 빔에 노출될 때 생성되는 회절 패턴을 분석하는 입자 크기 측정방법으로, 이 측정법은 단일입자에 의한 산란과 1 차 입자의 클러스터에 의한 산란, 즉 응결물(agglomerate) 또는 응집물 (aggregate)에 의한 산란을 구별할 수 없다. 레이저 회절법에서 비구형 입자의 경우, 구형 입자로 가정하여 구형에 상응하는 입자 크기 분포를 구한다. USP-NF, JP, Ph. Eur에서 레이저 회절에 의한 입자크기 분석법은 PDG(PDG #G-13)에 의해 국제조화가 이루어졌다. 대한민국약전에서는 신설항목으로써 ISO 표준 13320-1(1999) 및 9276-1(1998)에 근거한다.

표 2-2-5: 레이저 회절에 의한 입자 크기 측정법

분류	레이저 회절에 의한 입자 크기 측정법
원리	<ul style="list-style-type: none"> - 대표성 있는 검체를 적절한 액체 또는 기체 중에 적절한 농도로 분산시키고 단색광(보통은 레이저 광)의 빔을 가로질러 통과시킨다. - 입자에 의해 다양한 각도로 산란한 빛은 다소자 검출기로 측정된다. - 산란패턴을 나타내는 수치는 다음 분석을 위해 기록된다. - 그런 다음 이 수치를 변환하고 적절한 광학 모델 및 수학적 방법을 사용하여 불연속적인 입자 크기를 군별로 비율을 구하여 체적 기준의 입자 크기 분포를 구한다.
장치	<div data-bbox="564 999 1302 1391" data-label="Diagram"> </div> <p style="text-align: center;">그림 2-2-3: 레이저 회절에 의한 입자크기 측정법 사용 장비</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이 장치는 레이저 광원, 광선속 처리용 렌즈(빔 처리 광 학 장치), 검체 측정부(또는 셀), 푸리에 렌즈 및 산란광 패턴 측정을 위한 다소자 검출기로 구성된다. 산란광 데이터는 체적 기준 분포와 이와 관련된 데이터 분석 및 기록용으로 변환하기 위한 데이터 처리 기능도 필요하다. - 입자는 두 가지 위치에서 레이저 빔에 검출될 수 있다. 일반적인 경우 입자는 집광 렌즈 앞 유효거리 내에 있는 평행한 빔으로 검출된다. 소위 역변환 푸리에 광학계의 경우, 입자는 집광 렌즈 후방의 집광 빔에 들어간다. 일반적인 장치의 장점은 검체의 광로 길이가 렌즈의 유효 거리 내에서 검체의 합리적인 광로 길이가 허용된다는 것이다. 역 변환 푸리에형 장치에서는 광로 길이가 매우 짧지만 넓은 각도에서 산란광을 측정할 수 있으므로 마이크로미터 이하 영역의 입자가 있을 경우는 유용하다. - 입사광과 분산된 입자의 상호작용을 통해 다양한 각 도에서 서로 다른 빛의 강도를 갖는 산란 패턴을 생성한다. 그런 다음 직사광과 산란광으로 구성된 전체 각도의 빛 강도 분포는 렌즈 또는 여러 개의 렌즈에 의해 다소 자 검출기에 집중된다. 이러한 렌즈에 의해 광선 빔 입자의 위치에 의존하지 않는 산란 패턴이 발생한다. 따라서 연속적인 각도의 빛 강도 분포는 일련의 검출기 소자 위에서 이산적인 공간 강도 분포로 변환된다. - 측정된 입자군에 대한 산란 패턴은 임의의 상대적 위 치에 있는 개개의 단일 산란 입자에서 얻은 산란 패턴의 총합과 같다고 가정한다. 여기에서 극히 제한된 각도 범 위의 산란광만이 렌즈에 의해 집광되어 검출기에 도달된 다는 것에 주의해야 한다.
시험방법	<p>[샘플링]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 샘플링은 입자 크기 측정에 필요한 검체를 대 표하는 적절한 양을 채취하는 데 적합한

방법이어야 한다. 회전식 축분법이나 원추사분법과 같은 검체 분할 방법을 사용할 수 있다.	
샘플링	샘플링은 입자 크기 측정에 필요한 검체를 대표하는 적절한 양을 채취하는데 적합한 방법이어야 한다. 회전식 축분법이나 원추사분법과 같은 검체 분할 방법을 사용할 수 있다.
분산법의 평가	<p>입자 크기 범위 및 입자 모양을 평가하기 위해 측정 대상이 되는 검체에 대해 미리 육안 또는 현미경을 사용하여 검사한다.</p> <p>측정법을 확립할 때는, 입자가 분쇄되지 않았는지 또는 반대로 입자 또는 클러스터의 분산이 충분한지 측정법을 확립할 때는, 입자가 분쇄되지 않았는지 또는 반대로 입자 또는 클러스터의 분산이 충분한지 확인하는 것이 매우 중요하다.</p> <p>검체가 충분히 분산되어 있고 입자가 부서지지 않거나 녹지 않을 때는 측정된 입자 크기 분포에 유의미한 변화는 없다. 또한 원료의 제조공정(예, 결정화, 분쇄)이 변경되면 이 측정법의 적합성에 대해 현미경을 통해 검증해야 한다.</p> <p>스프레이제, 에어로솔제, 액체 중 기포는 샘플링이나 회석 시 일반적으로 입자 크기 분포가 변화하므로 농도가 적정하다면 직접 측정해야 한다.</p> <p>유제, 페이스트제, 산제 등 다른 분산계의 경우, 적절한 액체로 분산하여 대표성 있는 검체를 얻을 수 있다.</p> <p>클러스터의 응결이나 응집을 깨트리고 분산을 안정화하기 위해 분산제(습윤제, 안정제) 또는 기계적인 힘(교반, 초음파 처리)이 자주 이용된다.</p> <p>기계적인 힘에 의해 응결이나 응집을 깨트리는 적절한 건식 분말용 분산기를 쓰면 건조 분말을 에어로솔로 바꿀 수 있다.</p> <p>검체의 최대 입자 크기가 장치의 측정 범위를 넘는 경우, 너무 큰 입자는 체분급법으로 제거할 수 있고 이 경우 제거된 입자의 질량과 백분율이 기록되어야 한다.</p> <p>미리 체분급법으로 선별한 후의 검체는 따로 입증하지 않는 한 더 이상 검체를 대표하는 것이 아니라는 점에 유의해야 한다.</p>
농도 범위의 결정	<p>검출기의 신호 대 잡음비가 허용값 이상이 되기 위해서는 분산액 중의 입자 농도는 최소 수준을 초과해야 한다.</p> <p>다중 산란을 피하기 위해서는 최고 수준 미만이어야 한다.</p> <p>농도 범위는 레이저 빔의 폭, 측정 영역의 광로 길이, 입자의 광학적 성질 및 검출기의 소자 감도에 의해 영향을 받는다.</p>
측정시간의 결정	<p>측정시간, 검출기의 판독 시간 및 데이터 획득 빈도는 필요한 정밀성에 따라 실험적으로 결정된다.</p> <p>일반적으로 1 회 측정 시간 내에서 짧은 시간 간격 동안 다회 검출기를 스캔하거나 주사하여 측정한다.</p>
적절한 광학모델의 선택	<p>대부분의 장치는 프라운호퍼 또는 미 이론을 사용하지만, 때로는 다른 근사 이론이 산란 행렬 매트릭스 계산에 적용된다.</p> <p>이론 모델의 선택은 측정 용도나 검체에 관한 다양한 가정(입자 크기, 흡광도, 굴절률, 표면 거칠기, 결정의 배향성, 혼합물 여부 등)에 의존한다.</p> <p>굴절률 값(사용한 파장에 대한 실수부와 허수부)이 정확하게 판명되지 않을 때는 프라운호퍼의 근사나 굴절률의 실제적인 추정치를 이용한 미 이론을 이용할 수 있다.</p> <p>전자는 단순하며 굴절률 값을 이용할 필요가 없다는 장점이 있다.</p> <p>이에 비해 후자는 일반적으로 작은 입자에 대해서는 편차가 작은 입자 크기 분포를 얻을 수 있다.</p>
측정 방법의 준비	<p>장치 설명서에 제공된 지침을 따른다.</p> <p>레이저의 직접광 및 반사광을 절대로 바로 보지 않는다.</p> <p>용매의 인화성 또는 분진 폭발을 방지하기 위해 모든 장비 부품은 접지한다.</p> <p>장치의 설정 조건(예: 워업(warm-up), 필요한 측정 범위와 렌즈, 렌즈의 유효거리, 검출기의 위치, 직사광선이 닿지 않을 것)을 점검한다.</p> <p>습식 분산의 경우 기포, 액체의 증발, 분산액 중의 슬리렌(schlieren)이나 다른 불균일한 상태를 피한다. 마찬가지로 건식 분산의 경우에는 입자 분산장치에서 부적절한 집단 흐름이나 난류를 피한다. 이러한 영향은 잘못된 입자 크기 분포의 원인이 된다.</p>
분산 검체의	장치 광학계의 초점 및 축 조정을 적절히 실시한 다음 검체를 측정할 때와 동일한 방법으로 입자를 포함하지 않는 분산매에 대한 공 시험을 해야

	광산란 측정	<p>한다. 기저 신호는 적정한 역치 이하여야 한다. 검출기의 데이터는 검체에 대해 얻은 데이터로부터 보정하기 위해 보존한다. 분산 검체는 확립된 측정법에 따라 측정한다.</p> <p>각 검출기 소자에 대해서는 신호의 평균을 계산하며 경우에 따라서는 표준편차도 구한다. 각 검출기 소자에서 얻은 신호의 크기는 검출 면적, 광도 및 양자 효율에 의존한다. 렌즈의 초점 거리와 함께 검출기 소자의 좌표(크기 및 위치)에 의해 각 소자의 산란각 범위가 결정된다. 대부분의 장치에서는 산란하지 않는 중 심부의 레이저 빔 강도도 측정하고 있다. 공시험 액의 강도에 대한 분산 검체의 강도 비는 산란광의 비율, 즉 입자 농도를 나타낸다.</p>
	산란 패턴의 입자 크기 분포의 변화	<p>시판 장치에서 사용할 수 있는 몇 가지 수학적 방법이 개발되었다. 이러한 방법에는 산란 패턴의 측정값과 계산값 사이의 가장 편차(예를 들어 최소제곱법), 몇 가지 제약 조건(예를 들어 입자량은 마이너스가 되지 않아야 한다), 입자 크기 분포 곡선의 평활화(smoothing) 중 어느 것 또는 모두를 포함한다.</p> <p>사용한 알고리즘은 각 장치의 제조사 및 기종별로 특유한 것이다.</p>
벨리데이션	벨리데이션	<p>일반적으로 기기분석에서 어떤 조작 절차의 타당성은 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성 및 완전성을 평가하여 검증한다.</p> <p>레이저 회절에 의한 입자 크기 측정에서는 시험법 벨리데이션에서 정의되는 특이성은 검체에 혼입된 이물질을 식별할 수 없고, 현미경법을 사용한 보완적인 뒷받침이 없으면 분산 입자와 그 응결물을 식별할 수 없으므로 적용할 수 없다. 농도와 반응 강도 사이의 선형 관계 또는 내삽을 위한 수학적 모델을 활용하는 것은 이 방법에서는 적용할 수 없다. 직선성을 평가하는 것보다 측정 결과가 유의 미하게 변화하지 않는 농도 범위를 정의하는 것이 오히려 이 방법에서는 더 필요하다. 그 범위를 초과하는 농도에서는 다중 산란에 의한 오차가 발생하는 반면, 그 범위 미만의 농도에서는 신호 대 잡음비가 낮아 오류가 발생한다. 이 범위는 대부분 장치의 하드웨어에 따른다. 측정의 정밀성은 반복 측정으로 평가할 수 있고, 정확성은 장치의 적절한 적합성 평가 및 현미경법과의 비교를 통해 확인해야 한다.</p> <p>이 방법에서 요구되는 반복성은 측정 목적에 따라 결정되는 반면, 실제로 달성할 수 있는 반복성은 주로 검체 특성(분쇄 유무, 딱딱하거나 부스러지기 쉬운 정도, 입자 크기 분포의 범위 등)에 따른다.</p> <p>검체의 조제 방법이 다른 경우의 반복성은 물질에 따라 변화할 가능성이 크기 때문에 여기에서는 절대 한계를 설정할 수 없다. 그러나 분포의 중앙값(예를 들어 x50)에 대해 상대표준편차 RSD (%) $\leq 10\%$ [n = 6]와 같은 반복성에 관한 허용 기준을 정하는 것이 좋다. 분포의 양측 값(예를 들어 x10 및 x90)은 RSD $\leq 15\%$ [n = 6]와 같이 허용 기준이 보다 완화된다. 10μm 이하의 입자에서는 이 값을 2 배로 할 필요가 있다. 분산매와 분산력을 선택하고 이들을 최적화하는 동안에는 완전성을 시험하는 것이 좋다. 입자 크기 분포의 변화로 분산 에너지의 변화를 모니터링하여도 좋다.</p>
	장치의 성능 관리	<p>장치와 검체에 따라 장치의 성능 평가를 장치 설명서와 기술된 수행절차로 적절한 빈도로 실시한다.</p> <p>2) 교정</p> <p>레이저 회절 시스템은 이상적인 입자 특성을 가정하고 있지만 레이저 광산란의 기본 원리에 근거한다. 따라서 엄밀한 의미에서의 교정은 필요하지 않다. 그래도 장치가 제대로 작동하고 있는지 확인할 필요가 있다. 이것은 산업에서 널리 쓰이는 인증표준물질을 이용하여 실시할 수 있다. 이에 의해 검체의 채취와 분산, 측정 영역으로의 검체 수송, 측정 및 디콘볼루션 처리를 포함하여 전체 측정 절차를 확인할 수 있다. 또한 전체 절차가 충분히 기술되어 있어야 한다.</p> <p>인증표준물질로는 입자 크기 분포가 알려진 구형 입자인 것이 바람직하다. 인증표준물질의 입자 크기는 절대적인 방법에 따라 질량기준 입자 크기 분포로서 보증되어야 한다. 또한 가능하다면 합의된 상세한 조작 절차에 따라 이용되어야 한다. 미이론을 데이터 분석에 사용할 때는 입자 복소굴절률의 실수부와 허수부를 표시해야 한다. 입자 밀도가 모든 입자 크기에 대해 동일하다면 체적 기준 입자 크기 분포는 질량 기준 입자 크기 분포와 동일하게 나타낸다.</p> <p>인증표준물질은 적어도 3 회 반복 측정을 통해 얻은 x50의 평균값을 그 보증값과 비교할 때 보증 범위에서의 편차가 3% 이하이면 레이저 회절 장치는 제대로 작동하고 있다고 본다. 또한 x10과 x90에 관한 평균값은 보증 범위에서의 편차가 5%를 넘지 않는 것으로 한다. 또한 10μm 이하의 입자의 경우 이러한 값을 모두 2 배로 할 필요가 있다.</p>

	<p>표준물질로서 구형 입자를 사용하는 것이 바람직하지만 비구형 입자를 사용해도 무방하다. 이러한 입자는 인증값을 가지거나 합의된 상세한 조작 절차에 따라 레이저 회절법으로부터 구한 대푯값을 가지는 것이 바람직하다. 레이저 회절법 이외의 방법으로 얻은 참조값(입자 크기)과 비교할 때 상당한 차이가 있을 수 있다. 이 차이는 입자 크기 측정법의 측정 원리가 다르 면 동일한 비구형 입자라도 구 상 당 지름 (sphere-equivalent diameters)이 다른 것에 기인한다.</p> <p>인증표준물질을 사용하는 것이 바람직하지만 물리적 성질이 명확하게 규정된 다른 표준물질을 사용해도 된다. 이들 물질은 특정 부류의 물질로서 전형적인 조성 과 입자 크기 분포를 가진 물질로 이루어져 있다. 이들의 입자 크기 분포는 안정하다는 것이 입증되었다. 측정 결과는 인증표준물질에 대해 미리 측정한 데이터와 동일한 정밀성과 편차로 일치해야 한다.</p> <p>2) 시스템 적합성 평가</p> <p>장치의 교정뿐만 아니라 장치의 성능 평가를 정기적으로 또는 가능한 한 자주 하여야 한다. 이 성능 평가는 앞에서 설명한 적절한 표준물 질을 써서 실시할 수 있다.</p> <p>시스템의 적합성 평가는 장치, 전자공학계, 소프트웨어 및 분석 조작이 일체화된 시스템을 구성하고 있기 때문에 시스템으로 평가할 필요가 있다. 따라서 검체의 채취, 분산, 측정 영역으로의 검체 수송, 측정과 디 콘볼루션 단계를 포함하여 조작 절차의 전체를 검증하게 된다. 따라서 전체의 조작 절차를 충분히 기술하는 것이 매우 중요하다.</p> <p>의약품각조에 따로 규정이 없는 한 레이저 회절 장 치의 결과값은 표준물질의 x50 에 대한 보증 범위로부 터의 편차가 10 % 이내이면 레이저 회절 장치는 정상 적으로 작동하고 있는 것으로 간주한다. 또한 분포 양 측의 값(예를 들어 x10, x90)에 대해서 평가할 때도 이러한 값의 보증 범위로부 터의 편차는 15 %를 넘어서는 안 된다. 다만, 10 μm 이하의 입자의 경우는 2 배로 한다.</p>
--	---

③ 동적 광산란에 의한 입자크기 분석법(<430> Particle size analysis by dynamic light scattering)

동적 광산란법(Dynamic light scattering, DLS)은 액체에 분산된 서브미크론 입자의 평균 유체역학적 입자크기 및 그 크기 분포의 폭을 측정하는 데 이용할 수 있으며, 약 $1\mu\text{m}$ 까지 측정 가능하다. USP-NF, JP, Ph. Eur에서 동적 광산란에 의한 입자크기 분석법은 PDG(PDG #G-21)에 의해 국제조화가 이루어졌다. 대한민국약전에서는 신설항목으로써 ISO 표준 22412:2017 입자크기 분석-동적 광산란법(DLS)를 기반으로 한다.

표 2-2-6: 동적 광산란에 의한 입자크기 분석법

분류	동적 광산란에 의한 입자크기 분석법
원리	<p>액체에 분산되어 있고 침전이 되지 않는 서브미크론 입자는 브라운운동(Brownian motion)으로 알려진 영구적 무작위 운동을 하게 된다. 이러한 입자에 레이저를 쏘이면 움직이는 입자로부터 나오는 산란광의 강도는 확산계수에 따라 달라진다. 큰 입자는 움직임이 느리므로 산란광 강도의 흔들림이 완만하고, 반대로 작은 입자는 움직임이 빨라 산란광 강도의 흔들림이 급격하게 변화한다. 동적광산란법에서는 산란광 강도의 확산에 의존하는 흔들림을 측정하고 분석한다. 병진확산계수와 입자의 등가 구 지름은 스톡스-아인슈타인식과 관련이 있다.</p> $x = \frac{kT}{3\pi\eta D}$ <p>x: 등가 구입자의 유체역학적 지름(m) k: 볼츠만 상수($1.38 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$) T: 절대 온도(K) η: 분산매의 점도(Pa·s) D: 병진 확산계수($\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)</p> <p>산란광의 강도의 흔들림은 시간에 따른 위상이동 또는 스펙트럼의 주파수이동으로 평가할 수 있다. 이러한 개념을 바탕으로 시간에 따른 산란광의 강도는 광 자상관분광법(PCS) 또는 주파수분석법을 통해 처리된다. PCS에서 시간에 따른 산란광의 강도는 자체의 시간지연 값(자기상관함수) 또는 두 번째 검출기의 신호(교차상관 함수)와 관련된다. 분산입자 시스템의 자기상관함수 및 교차상관함수는 상관시간이 증가함에 따라 감소한다. 이것은 지수적 감쇠로 설명할 수 있다. 감쇠속도는 입자크기의 함수로서 산란광의 흔들림에 따라 달라진다(큰 입자의 경우 더 느리고 작은 입자의 경우 더 빠름).</p> <p>주파수분석법에서는 산란광의 주파수 기반의 파워스펙트럼을 분석한다. 분산입자 시스템의 경우 파워스펙트럼은 로렌츠형함수(Lorentzian type function)로 설명할 수 있다. 이 두 가지 방법은 수학적으로 동등하다. PCS의 시간에 따른 자기상관함수는 주파수분석법에서 주파수에 따른 파워 스펙트럼의 푸리에 변환과 같다. 따라서 입자크기분포의 넓이를 나타내는 평균 입자지름(XDLS) 및 다분산 지수 (PI)는 각기의 방법으로 평가할 수 있다. 입자크기분포를 위한 역라플라스 변환 또는 시간에 따른 자기상관함수를 평가하기 위한 누적적분법(cumulants method)을 포함하여 다양한 수학적 접근법들이 데이터 평가에 적용된다. 동적광산란법의 장치에는 3 가지 유형의 광 검출법이 사용된다. 산란광만 측정하는 호모다인 검출법, 간섭을 위해 산란광과 입사광의 일부가 결합하는 헤테로다인 검출법 및 두 개의 동시 호모다인 실험에 해당하는 교차상관 설정법이 있다.</p>
장치	<p>측정 장치는 일반적으로 다음과 같이 구성된다.</p> <p>(i) 레이저: 입사광과 수광광축(수직편광)에 의해 형성되는 평면에 수직인 전기장 성분을 갖는 편광으로 된 단색의 저출력집속평행 레이저 빔으로 측정셀의 표집장치를 쏘인다.</p> <p>(ii) 검체홀더: 검체홀더는 검체온도를 적절한 범위(예를 들어, $\pm 0.3^\circ\text{C}$)로 유지해야 한다.</p> <p>(iii) 광학계 및 검출기: 헤테로다인 검출법 또는 교차상관 설정법에 쓰는 빔분리기. 입사레이저빔에 대해 고정된 각 도에 배치된 광 검출기로 빛을 적절한 간격으로 걸보기 산란광의 강도(즉, 산란 부피 중의 모든 입자에서 산란된 빛의 합)를 측정한다(통상 단 하나의 산란각도에서). 편광분석기가 포함된 경우는 수직편광의 투과율이 최대가 되도록 배치된다.</p> <p>(iv) 상관기(광자상관분광법) 또는 스펙트럼분석기(주파 수분석법).</p> <p>(v) 연산 장치 및 데이터 처리 소프트웨어(일부 연산 장치는 상관기 또는 스펙트럼 분석기의 기능도 함).</p>

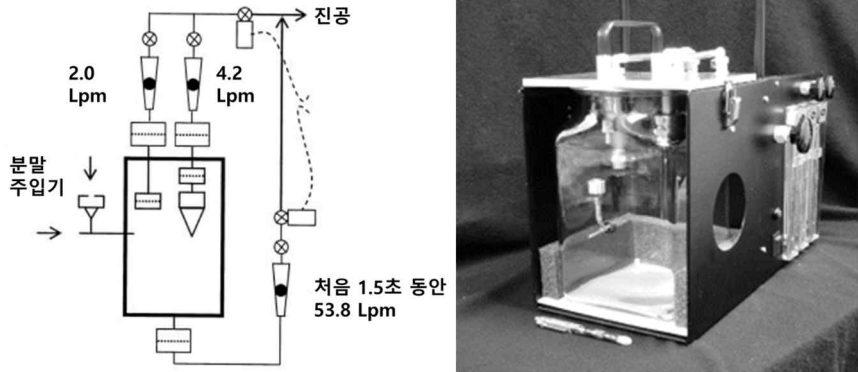
<p>시험방법</p>	<p>[검체조제]</p> <p>시험 검체는 액체에 잘 분산되는 것으로 구성하고, 분산매는 다음 조건을 충족해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 가) 레이저의 파장에서 비흡수성일 것 나) 장치에 사용된 재료에 영향이 없을 것 다) 입자 용해, 팽윤 또는 응결이나 응집을 유발하지 않을 것 라) 시험물질의 굴절률과 다른 기지의 굴절률을 가질 것 마) 측정온도에서 점도 값은 $\pm 2\%$ 이내로 기지의 것일 것 바) 배경 산란을 줄이기 위해 깨끗하게 유지 및 미립자 오염(예를 들어, 먼지)이 없을 것 <p>다중 광산란의 영향을 없애기 위해서는 그 농도가 적절한 범위 안에 있어야 한다. 해당되는 경우, 입자농도 범위는 검체를 체계적으로 희석하여 측정된 값을 기반으로 분석 전에 결정하여 측정결과가 크게 변동하지 않도록 확실 히 한다. 입자농도범위의 하한은 주로 분산매 및 이물질로부터의 산란광이 측정에 영향을 미치지 않도록 정한다. 일반적으로 검체 희석에 사용되는 분산매의 산란광 신호는 감지할 수 없거나 매우 약해야 한다. 먼지는 측정에 영향을 미칠 수 있으므로 이를 제거하고 전 처리 중에 다시 유입되지 않도록 하는 것이 중요하다. 비 정상적으로 강한 신호와 함께 산란광 신호의 흔들림이 크게 나타나거나 검체에서 레이저광의 경로에 광점이 나타나는 경우 검체에 이물질 또는 다른 고유의 큰입자가 존재할 가능성이 있다. 이때에는 사용 전에 분산매를 추가로 정제 (여과, 증류 등)할 필요가 있다. 분산매로 물을 선택하는 경우, 신선한 증류수 또는 염을 제거하고 여과한(공경 $0.2\ \mu\text{m}$) 물을 쓴다. 하전량이 많은 입자 사이에서 발생하는 장기적인 정전기 적 상호작용은 측정결과에 영향을 줄 수 있다. 이 경우, 분 산매에 소량의 염(예를 들어, 약 $10^{-2}\ \text{mol/L}$ 염화나트륨)을 첨가하면 영향을 감소시킬 수 있다. 특히 실온에서 초기에 냉장 보관된 검체를 측정할 때 시험검체에서 기포가 발생할 수 있으므로 이를 피해야 한다. 측정값이 입자 농도에 따라 달라지는 경우 대상 검체에 대하여 농도 범위가 적절한지 확인하여야 한다.</p> <p>[측정 절차]</p> <p>장치에 전원을 연결하고 예열한다.</p> <p>필요한 경우 측정 셀을 세척한다. 필요한 셀 세척 정도는 측정조건에 따라 다르다. 개별 포장된 깨끗한 일회용 셀을 쓰는 경우 세척할 필요는 없다. 셀을 세척하고자 할 때는 물 또는 유기용매로 세척한다. 필요한 경우 비마모성 세제를 쓸 수 있다.</p> <p>검체가 들어 있는 측정 셀을 검체홀더에 놓고 검체와 검체 홀더 사이에 온도 평형에 도달할 때까지 기다린다. 측정 시 온도를 측정하여 $\pm 0.3\ ^\circ\text{C}$ 이내로 유지하는 것을 권장한다.</p> <p>검체에 대해 예비적으로 측정하고 입자농도를 적절한 범위 이내로 설정한다(검체조제 참조). 적절한 측정 시간과 측정 횟수로 측정한다.</p> <p>각 측정에 대하여 평균 입자지름과 다분산 지수를 기록한다.</p> <p>측정이 끝난 다음에는 검체에 상당한 침강이 일어나지 않았는지 확인한다. 침전물이 존재하는 경우 검체가 응결/응집 또는 침전이 발생했을 가능성을 나타내며, 또는 검체 가 동적 광산란법에 적합하지 않을 가능성을 나타낸다.</p> <p>[재현성]</p> <p>시험법에서 얻게 되는 재현성은 주로 시험물질의 특성 (유탕액/현탁액, 건고성/취약성, 크기 분포의 폭 등)에 따라 달라진다. 반면에 요구되는 재현성은 측정목적에 따라 달라진다.</p> <p>서로 다른 검체 조제를 하는 검체들의 재현성은 물질마다 상당히 다를 수 있으므로 동적광산란에 의한 입자크기 분석법에서 의무 한도를 규정할 수는 없다. 그러나 평균 입자지름 \bar{X}_{DLS}의 재현성은 상대표준편차를 10% 이하($n \geq 3$)로 하는 것이 좋은 관행이다.</p> <p>[결과]</p> <p>시험 보고서에는 평균입자지름과 다분산지수가 포함되어야 한다.</p> <p>사용된 분산매, 굴절률, 분산매의 점도 및 시험 검체의 온 도를 명시해야 하며, 측정법(PCS법 또는 주파수 분석법)의 원리, 광학구성(호모다인 또는 헤테로다인), 레이저파 장 및 관찰각도를 포함한 측정시스템에 대하여 충분한 정 보가 제시되어야 한다. 측정시간 또는 측정 횟수, 검체(성 질, 농도 및 전처리 방법), 분산조건, 장치 설정 및 측정 셀 유형도 기재하여야 한다. 결과값은 데이터 분석 프로그램에 따라서 달라지므로 이러한 세부 정보도 제공해야 한다.</p>
<p>밸리데이션 방법</p>	<p>[장치의 성능 제어 및 적격성 평가]</p> <p>동적 광산란법으로부터 얻은 입자크기는 표준입자를 사용하여 계산한 상대값이 아니라 기본원리에 의한 절대값이므로 교정은 불필요하다.</p> <p>그러나 장치를 처음 설치한 다음 또는 인증된 지름의 입자를 써서 비정상적인 성능이 의심되는 경우는 장치의 성능을 확인해야 한다. 그 이후 적어도 1년에 한 번은 성능의 확인을 반복하는 것이 바람직하다. 동적 광산란법에 따라 검증된 적절한 평균입자지름을 가진 표준품을 사용하거나, 적용될 수 있는 경우 전자현미경을 사용할 수 있다.</p> <p>검증된 입자지름이 약 $100\ \text{nm}$ 또는 그 밖의 적합한 검증된 입자지름을 가지며</p>

입자크기분포가 좁은 폴리스티렌 라텍스 분산액을 쓸 수 있다. 측정된 평균 입자크기는 표준품에 명시된 범위의 양쪽에서 2 %씩 확장된 범위 내에 있어야 한다. 누적적률법을 사용하여 다분산도 지수는 0.1 이하이어야 하며, 검체에 대한 최소 5 회 반복 측정의 상대표준편차는 2 % 이하이어야 한다.

● 분진 형성(Dust forming)

분진 형성은 약전에 수재되어 있지 않는 항목이기 때문에 분진 형성 측정과 관련된 다양한 참고자료(문헌, 연구논문, 보고서 등)를 기반으로 분말의 분진 형성 측정 방법을 기재하였다.

표 2-2-7: 분진 형성 평가방법-1

분류 원리	분진 형성 평가방법-1
장치	<p>Dustiness Tester (비산성 테스트 장치)</p> 
	<p>그림 2-2-4: 분진 형성 평가를 위한 장치(오른쪽: 도면, 왼쪽: 실제 장치)</p> <p>분사 노즐(Injection Nozzle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 스테인리스 스틸 튜브: 길이 10cm, 내경 0.44cm의 스테인리스 스틸 튜브로 구성되어 있으며, 90도 각도로 굽어 있다. 튜브의 한쪽 끝에는 깔때기(funnel)가 부착되어 있으며, 깔때기는 탈착 가능한 캡으로 덮여 있다. • 깔때기: 길이 1.0cm, 직경 1.4cm에서 0.44cm로 좁아지는 형태의 깔때기가 주요 튜브의 한쪽 끝에 부착되어 있다. 깔때기 외부에는 O-링이 있어 중앙에 0.11cm 구멍이 있는 캡이 깔때기의 내용물을 밀봉할 수 있다. • 보조 튜브: 주 튜브의 직각 부분 하단에 부착된 길이 3cm, 외경 0.19cm의 보조 스테인리스 스틸 튜브로, 깔때기를 비우는 데 도움을 준다. • 설치 방법: 분사 노즐의 배출 끝은 유리 병의 한쪽에 있는 5.0mm 구멍을 통해 O-링으로 밀봉되어 삽입된다. <p>유리 병(Glass Jar):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 용도: 파우더가 분산되어 에어로졸 상태로 형성되는 공간이다. • 공기 흐름: 유리 병에서 공기는 1.5초 동안 60L/min 속도로 흡입되며, 교체 공기는 분사 노즐을 통해 병으로 들어가면서 파우더를 분산시킨다. 이때 공기 흐름은 6.2L/min이 샘플러를 통해 흐르고, 나머지 53.8L/min은 보조 배출구를 통해 흐른다. <p>에어로졸 샘플링 장치 (Aerosol Sampling Devices):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 호흡성 먼지 사이클론 (Respirable Mass Cyclone): 미국 및 유럽의 호흡성 먼지 곡선에 맞게 설계된 장치로, 50% 절단점이 4μm이다. 사이클론 뒤에 닫힌 형태의 Slaton 카세트가 연결되어 있으며, 호흡성 먼지를 포집한다. 이 카세트는 니켈 도금 알루미늄으로 만들어져 있으며, 내부에는 스테인리스 스틸 스크린이 지지하는 2μm 기공 크기의 37mm PTFE 필터가 장착되어 있다. • 총 먼지 샘플러 (Total Dust Sampler): 개방형 또는 닫힌형 필터 카세트 구성되며, 총 부유 먼지를 포집한다. 이 카세트 또한 37mm PTFE 필터와 스테인리스 스틸 스크린을 사용한다. • 전기 접지: 두 샘플러 모두 헤더 플레이트에 전기적으로 접지되어 있으며, 병 안에서 수직으로 정렬되어 있다. <p>HEPA 캡슐(HEPA Capsules):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 설치 위치: 호흡성 먼지 샘플러 및 총 먼지 샘플러 바로 아래에 위치한다. • 용도: 샘플링 중 필터를 우회하여 나오는 먼지를 포집한다. <p>기타 구성 요소:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 유량계(Flowmeters): 샘플링 흐름을 정확히 조절하기 위해 HEPA 캡슐 하류에 위치한다.

	<ul style="list-style-type: none"> 바늘 밸브 (Needle Valves): 진공 소스까지의 공기 흐름을 조절한다. 타임 릴레이 스위치 (Time-Delay Relay Switches): 샘플링 시간을 제어하는 장치로, 각 샘플러의 샘플링 시간을 설정한다.
시험방법	<p>파우더 주입: 측정할 건조 분말을 깔때기에 넣고, 깔때기 캡을 부착한다. 파우더가 유리 병에 분산되도록 분사 노즐을 통해 공기가 주입된다.</p> <p>샘플링 과정: 분산된 후 호흡성 먼지 사이클론과 총 먼지 샘플러가 각각 4 분 동안 4.2L/min 및 2.0L/min의 유량으로 작동한다.</p> <p>샘플링 후 처리: 필터 제거 및 무게 측정: 샘플링이 완료되면 헤더 플레이트를 해제하고 샘플러에서 필터를 제거하여 즉시 미세 저울로 재측정한다.</p> <p>결과 계산: 수집된 먼지의 양을 기반으로 호흡성 에어로졸 및 총 먼지 에어로졸의 백분율을 계산한다.</p> <p>호흡성 에어로졸 계산식</p> $\%Respirable = \frac{M_{respirable\ filter}}{M_{total\ dispersed}} \times \frac{total\ sample\ flow}{respirable\ mass\ flow} \times 100$ $= \frac{M_{respirable\ filter}}{M_{total\ dispersed}} \times \frac{6.2}{4.2} \times 100$ <p>총 먼지 에어로졸이 백분율 계산식</p> $\%Total\ dust = \frac{M_{total\ dust\ filter}}{M_{total\ dispersed}} \times \frac{total\ sample\ flow}{total\ mass\ flow} \times 100$ $= \frac{M_{total\ dust\ filter}}{M_{total\ dispersed}} \times \frac{6.2}{2.0} \times 100$
밸리데이션 방법	-
참고자료	[연구논문] Boundy, M., Leith, D., & Polton, T. (2006). Method to evaluate the dustiness of pharmaceutical powders. The Annals of occupational hygiene, 50(5), 453-458.

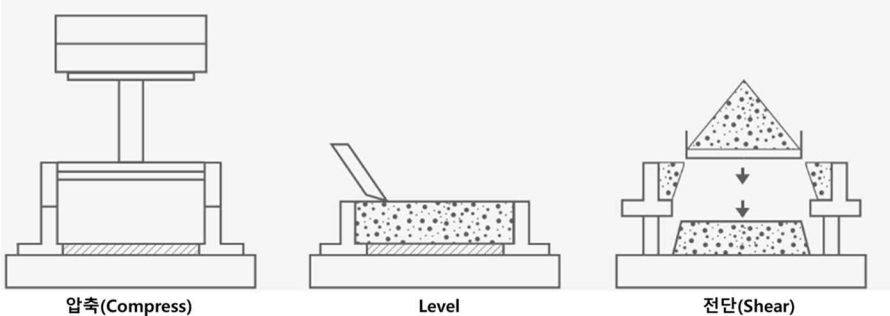
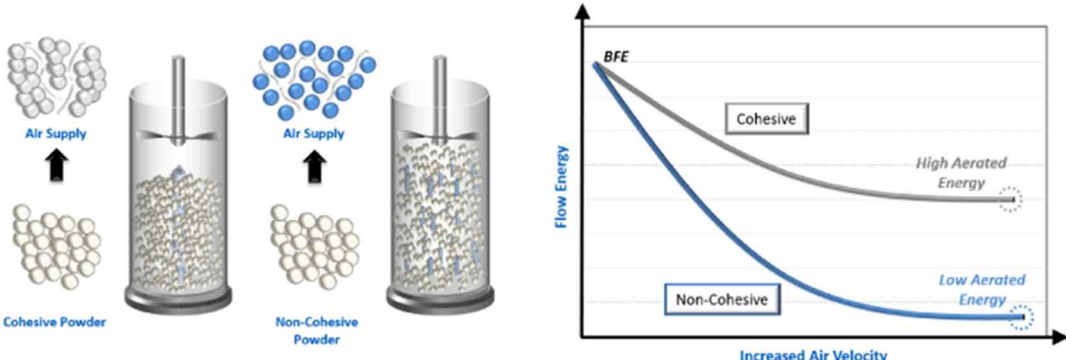
표 2-2-8: 분진 형성 평가방법-2

분류	분진 형성 평가방법-2
원리	-
장치	<p>[Heubach dustmeter] : type 2000 (Heubach GmbH, Germany) (temperature: 20–26 ° C, relative humidity: 40–60%)</p> <p>(1) rotating drum, (2) coarse particle separator, (3) filter housing with a filter, (4) pump, (5) airflow controller, (6) flowmeter, (7) gear motor</p>
시험방법	<p>검체 준비: 평가할 검체를 0.01g의 정확도로 무게를 측정하고, 혼합균일성을 확보하기 위해 미리 잘 혼합한다. 무게를 측정한 검체를 rotating drum으로 옮긴다.</p> <p>측정 장치 설정: 멤브레인 필터(크기: 0.1μm)를 filter housing에 장착한다. Dust generating drum, the coarse particle separator, the filter housing, mass flow meter가 있는 기본 제어 및 구동 장치 간 연결시킨 후 측정 모드를 선택한다.</p> <p>비산성 측정: 측정 완료 후 필터의 무게를 측정한 후 아래 수식을 통해 계산한다.</p> $M(g) = m_2 - m_1$ $P(\%) = \frac{M}{x} \times 100$ <p>m₁: 실험 전 필터 무게, m₂: 실험 후 필터 무게, x: 샘플 적재 중량</p>
밸리데이션 방법	-
참고자료	[연구논문] Ohta, T., Maeda, H., Kubota, R., Koga, A., & Terada, K. (2014). Establishment of powder dustiness evaluation method by dustmeter with small amount of pharmaceutical ingredients. International Journal of Pharmaceutics, 472(1-2), 251-256.

(2) 응집성(Cohesiveness)/통기성(Aeratable)

응집성, 통기성은 약전에 수재되어 있지 않는 항목이기 때문에 응집성, 통기성 측정과 관련된 다양한 참고자료(문헌, 연구논문, 보고서 등)를 기반으로 분말의 응집성, 통기성 측정 방법을 기재하였다.

표 2-2-9: 응집성(Cohesiveness)/통기성(Aeratable) 평가방법

분류	응집성(Cohesiveness)/통기성(Aeratable) 평가방법: 전단셀법
원리	 <p>압축(Compress) Level 전단(Shear)</p> <p>그림 2-2-5: 응집성(Cohesiveness)/통기성(Aeratable) 평가방법: 전단셀법</p> <p>전단셀법은 의약품 제조에서 광범위하게 사용되어진다. 이러한 방법에 따르면, 전단 응력-전단 변형의 관계를 나타내는 파괴 포락선, 내부 마찰각, 일축 항복강도, 인장강도, 유동계수나 다른 유동성 지수 같은 다양한 이차적 파라미터를 포함한 광범위한 파라미터를 얻을 수 있다. 또한 이 방법에서는 실험적인 파라미터를 더욱 정확하게 조절할 수 있으므로, 유동 특성을 압밀하중, 시간 및 다른 환경 조건의 함수로서 측정할 수도 있다. 이러한 방법은 호퍼나 저장용 용기의 중요 파라미터를 측정하는 데 이용되고 있다.</p>
	 <p>그림 2-2-6: 전단셀 법을 활용한 통기성 측정 방법</p> <p>기체 주입이 벌크 분말의 유동 특성에 미치는 변화를 평가함으로써 정확하고 직접적으로 정량화 할 수 있다. 응집력은 반데르발스 힘과 정전기력의 결합으로 형성되며, 입자들을 서로 결합시키는 경향이 있다. 이러한 응집력을 평가하기 위해 기체 주입이 분말의 유동성에 미치는 영향을 분석하는 방법이다. 분말 기동에 공기가 주입되면 인접한 입자들을 분리하고 응집력을 극복하려는 시도가 이루어진다. 만약 응집력이 약하다면, 각 입자는 기계적으로 이웃한 입자와 분리되어 분말이 유동화 된다. 이때 측정되는 유동 저항, 공기 에너지(Aerated Energy, AE)는 응집력의 세기를 정량화하는 지표로 사용된다. 응집력이 약한 분말의 경우, AE 값은 분말이 완전히 유동화됨에 따라 거의 0에 가깝게 감소한다. 그러나 응집력이 중간에서 높은 수준인 분말은 기체 주입 시 유동 에너지가 감소하더라도 그 감소 폭이 상대적으로 작다. 이러한 응집성 분말에서는 인장력이 너무 강해 공기가 입자들을 완전히 분리시키지 못하고, 그 결과 공기가 통과할 수 있는 채널이 형성된다. 이에 따라 AE 값은 높은 기체 속도에서도 비교적 높게 유지된다. 기체 주입이 분말의 유동 특성에 미치는 변화를 분석함으로써, 입자 간 응집력의 세기를 직접적으로 측정할 수 있다. 응집력이 약한 분말은 유동화 과정에서 AE 값이 급격히 감소하는 반면, 응집력이 높은 분말은 상대적으로 높은 AE 값을 유지하게 된다.</p>

<p>장치</p>	 <p>그림 2-2-7: FT4 Powder Rheometer</p> <p>작동 원리: 매우 낮은 속도에서 상층의 분말에 전단(수평)력이 가해지는 동안 인접한 하층은 움직이지 않도록 고정되어 있습니다. 전단력은 계속 증가하지만 전단면에서 전단력이 분말의 전단 강도를 극복하기 전까지 상대적인 움직임이 발생하지 않는다. 전단력이 충분히 높아지면 분말층이 '항복'하고 상층 분말이 하층 분말에 대해 미끄러지기 시작한다.</p> <p>측정 방법: 벌크, 동적 흐름, 전단, 공정(segregation, attrition, caking, moisture, agglomeration)의 분말의 유동을 평가할 수 있다.</p>
<p>시험방법</p>	<p>전단셀의 한 유형은 수평으로 분할된 원통형 전단셀로, 하단 고정 부분과 상단의 이동 가능한 셀 링 부분 사이에 전단면을 형성한다.</p> <p>전단셀에서 분체층의 압밀 후 상단 링을 이동하여 분체층을 전단하는 데 필요한 힘을 측정한다.</p> <p>환형 전단셀 설계는 검체량이 적어도 되는 등 원통형 전단셀보다 몇 가지 장점이 있다. 하지만, 설계상 환의 바깥쪽에 있는 검체가 그 보다 안쪽에 있는 검체보다 더 많이 전단되기 때문에 분체층이 균일하게 전단 되지 않는다는 단점이 있다.</p>
<p>밸리데이션 방법</p>	<p>-</p>

(3) 흡습성(Hygroscopicity)

물질의 주변 환경으로부터 물 분자를 끌어당기고 보유하는 능력인 흡습성은 USP, KP, JP에 명시된 항목이 아니며, Ph. Eur.에서는 5.11. Characters section in monograph에서 흡습성에 대해 명시되어 있다.

표 2-2-10: 흡습성 평가방법

분류	흡습성	수분-고체 상호작용 : 수작-탈착 등온곡선 및 수분 활성화도 측정법
약전수재여부	○ (Ph. Eur.)	○
약전 국제조화 여부	X	○
참고자료	Ph. Eur.	USP-NF, Ph. Eur., JP, KP

표 2-2-11: Ph. Eur.에 기재된 흡습성 평가방법

분류	흡습성 평가방법
원리	-
장치	외경 50mm, 높이 15mm의 유리 저울 사용
시험방법	<p>용기와 마개(m_1)의 무게를 측정한다.</p> <p>건조검량 또는 수분함량 시험에 규정된 양의 물질을 용기에 넣고 무게를 측정한다(m_2).</p> <p>마개가 없는 용기를 염화암모늄 또는 황산암모늄의 포화용액에 들어 있는 25°C의 데시케이터에 넣거나 25±1°C, 상대 습도 80±2%로 설정된 climatic 캐비닛에 넣는다.</p> <p>24 시간 동안 검체를 방치하고, 무게 측정 용기를 막고 무게를 측정한다(m_3).</p> <p>아래 수식을 통해 흡습정도를 계산한다.</p> $\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100$ <p>아래 4 가지 분류에 따라 물질의 흡습성을 평가한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 조해성: 공중 수분을 흡수하여 수분에 녹는다. • 매우 흡습성: 흡습정도가 15% 이상이다. • 흡습성: 흡습정도가 2~15% 사이이다. • 약간 흡습성: 흡습정도가 0.2~2% 사이이다.
밸리데이션 방법	-

Ph. Eur.에 명시된 흡습성 평가방법은 간단한 방법이지만, 상대습도(RH)가 80%이기 때문에 모든 원료물질에 적합하지 않을 수 있다. 또한 시험 전 시료의 건조와 같은 시료의 전처리 없이 평가를 수행하기 때문에 시료에는 이미 일정량의 수분이 포함되어 있어 있으며, 따라서 초기 중량(w_1)이 실험실 내의 RH 변화에 따라 달라질 수 있다. Ph. Eur.에 명시된 흡습성 평가방법의 단점을 보완할 수 있는 흡습성 평가방법으로는 중량 흡착 분석(Gravimetric sorption analysis, GSA)이 있다.

표 2-2-12: 수분 중량 흡착 분석(Gravimetric sorption analysis, GSA)측정법

분류	수분 중량 흡착 분석(Gravimetric sorption analysis, GSA)
원리	-
장치	동적수분흡착분석기
시험방법	<p>1 단계: ICH에 따라 일반적인 장기조건에서 시료 평형화</p> <ul style="list-style-type: none"> - 25°C - 60% RH에서 평형화 <p>2 단계: 시료에 대해 선택된 전처리 조건</p> <ul style="list-style-type: none"> - 전처리 단계(40°C - 0% RH에서 건조) $W_{PT} = \frac{W_i - W_{m \cdot i}}{W_i} \times 100$ <p>W_{PT}: 전처리 단계에서의 중량 손실량, W_i: 초기 중량, $W_{m \cdot i}$: 전처리 단계에서 건조 후 최소 중량</p> <p>3 단계: Ph.Eur. 방법과 동일</p> <ul style="list-style-type: none"> - 25°C - 80% RH에서 평형화 - 아래 수식을 통해 흡착정도를 계산한다. $W_{GSA} = \frac{W_{m \cdot ax} - W_{m \cdot i}}{W_{m \cdot i}} \times 100$ <p>W_{GSA}: GSA 방식을 사용한 총 중량 증가량, $W_{m \cdot i}$: 전처리 단계에서 건조 후 최소 중량, $W_{m \cdot ax}$: 25°C - 80% RH에서 흡착 단계동안 도달한 최대 중량</p> $W_{\%} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100$ <p>$W_{Ph.Eur.}$: Ph. Eur. 방법을 사용한 총 중량 증가량, W_1: 시료의 초기 중량 (containing well of the salt solution, to maintain 80% RH), W_2: 시험 후 시료의 중량</p>
밸리데이션 방법	-

흡습성과 관련된 시험방법으로써 Water-Solid Interaction이 PDG(PDG #G-15)에 의해 국제조화가 이루어졌으며, KP에서도 신설항목으로써 수분-고체 상호작용: 수착-탈착 등온곡선 및 수분 활성화도 측정법에 대한 항을 추가하였다.

표 2-2-13: 수분-고체 상호작용: 수착-탈착 등온곡선 및 수분 활성화도 측정법

분류	수분-고체 상호작용: 수착-탈착 등온곡선 및 수분 활성화도 측정법
원리	<p>[수착-탈착 등온곡선 측정법]</p> <p>수분을 흡수하는 경향성은 일정 온도에서 상대습도의 함수로서 근본적으로 시간의 영향을 받지 않는 조건(즉, 평형상태)에서 수착 또는 탈착을 측정하여 평가하는 것이 가장 적절하다. 상대습도는 다음 식으로 계산한다.</p> $\frac{P_C}{P_0} \times 100$ <p>P_C: 시스템의 수증기압, P_0: 동일 조건에서의 포화수증기압</p> <p>P_C/P_0의 비는 상대 압력이라 한다. 수착 또는 수분 흡 수는 건조된 검체를 가지고 이미 알고 있는 상대습도에 노출시켜 평가하는 것이 가장 일반적이다. 탈착은 이미 수분을 함유하고 있는 검체를 가지고 상대습도를 낮춰 가면서 측정한다. 명칭에서 알 수 있듯이, 수착-탈착 등온곡선은 지정된 온도에서만 유효하므로 각 온도마다 별개의 등온곡선이 존재한다. 일반적으로, 평형상태에 서, 특정 상대습도 하에서의 수분함량은 수착법이든 탈 착법이든 어느 방법으로 측정하여도 동일하나, 수착-탈착 등온곡선에서는 이전에 그 물질이 경과해온 상태의 변화과정에 의존하는 현상을 볼 수 있다.</p> <p>[수분 활성화도 측정]</p> <p>수분 활성화도(AW)는 검체와 동일한 온도에서 포화 수증 기압(P_0)에 대한 검체의 수증기압(P)의 비이다. 수분활 성도는 검체를 포함한 밀폐계의 상대습도(RH)의 1/100 과 수치적으로 같다. 상대습도는 부분 증기압 또는 이슬점을 직접 측정하거나, 노출되는 상대습도에 의해 물리적 또는 전기적 특성이 변화하는 센서에 의해 간 접적으로 측정하여 계산한다. 활동도계수를 무시하면, 수분활성도와 평형 상대습도 사이에는 다음 식과 같은 관계가 성립한다.</p> $A_w = \frac{P}{P_0}$ $ERH(\%) = A_w \times 100$ <p>A_w: 수분활성도, P_0: 동일 조건에서의 포화수증기압, P: 검체의 수증기압, ERH: 평형 상대습도</p>
장치	-
시험방법	<p>[수착-탈착 등온곡선 측정법]</p> <p>검체를 다양한 상대습도로 조정된 장치 안에 넣고(그 립 1), 각 검체에 대한 질량의 증감을 측정한다. 이 방 법의 가장 큰 장점은 편리성이나, 높은 상대습도에서 일 정한 질량에 도달하는 속도가 느리고 청량을 위해 장치를 열고 닫을 때에 오차가 생기는 단점이 있다.</p> <p>동적 질량 측정법에 의한 수분 수착 측정용 장치는 제어된 장치 내에서 검체 질량을 자동적으로 측정함으로써 일정한 온도에서 여러 상대습도에서의 검체-수분 간의 상호작용을 평가할 수 있다. 이러한 제어 장치의 주된 장점은 온도를 일정하게 유지하는 것이 용이하고, 조 건의 변화에 따른 검체의 동적 반응을 모니터링할 수 있다는 점이다.</p> <p>수착 등온곡선(예, 0~95 % 상대습도 범위에서)을 얻기 위한 데이터 값들은 주어진 습도에서 검체가 평형 상태에 도달하였음을 나타내는 일정한 신호를 확인한 다음에 취해야만 한다. 그러나 어떤 경우(예, 조해)에는 평형상태에 도달하지 않기 때문에 측정시간에 상한을 설정할 수 있다. 기구나 장치들은 온도를 적절하게 조절하여 베이스라인의 안정성을 확보하고 상대습도를 정확 하게 조절해야 한다. 필요로 하는 상대습도는 유량 조절 기를 써서 건조 기체와 포화수증기를 정확하게 섞는 등의 방법으로 얻을 수 있다. 고체 분말의 정전기적 특성도 고려해야 한다. 온도나 상대습도의 적격성 평가(예를 들어, 검증을 받은 습도계 또는 검증을 받은 염류 용액, 혹은 적절한 온도 범위에 걸쳐 보증된 염의 조해점을 이 용한 교정)의 결과는 각 장치의 사양과 일치해야 한다. 저울은 충분한 질량 감도를 갖고 장기간에 걸쳐 안정하여야 한다.</p> <p>질량 측정으로 검출할 수 없는 수분 흡수량은 용량 측정 기법을 이용하여 측정하는 것도 가능하다. 어떤 경 우에는 비점 측정, 증류, 건조 감량 또는 기체크로마토 그래피 등에 의한 수분 측정과 같은 다양한 방법으로 수 분 함유량을 직접 분석하는 것이 유리할 수 있다. 흡착의 경우, 측정 감도를 높이기 위해서 입자 크기를 감소시켜 검체의 비표면적을 증가시키거나 검체량을 증가시켜 총 면적을 증가시키면 도움이 된다. 그러나 이러한 고체의 분쇄는 고체의 표면구조를 변화시키거나 비정질 화에 의해 결정성을 저하시켜지 않도록 하는 것이 중요하다. 흡수의 경우, 수분흡수가 비표면적과 무관할 때 검체량의 증가만이 감도 향상에 도움이 되지만 이는 평 형상태에 도달하는 시간을 증가시킬 것이다. 정확한 측정값을 얻기 위해,</p>

가능한 한 완전하게 검체를 탈용매화 시키는 것이 중요하며, 고온과 저압(감압)은 이 과정을 용이하게 하지만 탈수, 화학적 분해, 또는 승화와 고체에 미칠 수 있는 바람직하지 않은 영향을 알고 있어야 한다. 이러한 위험 때문에, 탈착을 유도하기 위해 더 높은 온도를 사용할 때는 열질량측정법에서와 마찬가지로 신중하게 수행해야 한다.

[수분 활성도 측정]

- 수분활성도는 고체 검체의 수분과 주위 공간 사이에 평형상태를 유지할 수 있는 작은 기밀 컵 안에 검체를 넣어 측정한다.
- 주위 공간의 부피는 시험 중에는 검체의 수축 상태를 변화시키지 않도록 검체 부피에 비해 작아야 한다. 열역학적 과정으로서 평형에 도달하는 데에는 시간이 걸리지만 셀 내부를 강제 순환시켜 가속할 수 있다.
- 얻어진 수분활성도는 동시에 측정한 온도에서만 유효하므로, 측정 장치에는 정밀한 온도측정계를 갖추어야 한다.
- 또한 시험 중에 일정한 온도를 유지하기 위하여 수분활성도 측정용 프로브는 단열되어 있어야 한다.
- 검체 위의 주위 공간 내 공기의 습도를 측정하는 센서는 장치의 특히 중요한 구성요소이다. 이론적으로는 모든 종류의 습도계를 사용할 수 있지만 분석 목적을 위해서 소형화와 완전성이 전제조건이다. 수분활성도 (AW) 측정은 이슬점/냉각거울법을 이용하여 실시할 수 있다.
- 잘 닦아진 냉각된 거울을 응결 표면으로 사용한다. 냉각시스템은 응결 거울로부터 빛이 반사되어 들어가는 광전자 셀과 전자공학적으로 연결되어 있다.
- 검체와 평형상태에 있는 공기의 흐름은 거울을 향하고 응결이 발생할 때까지 거울을 냉각한다. 이러한 응결이 시작되는 온도가 이슬점이며, 이것으로부터 평형 상대습도가 결정된다. 이슬점/냉각거울법 또는 다른 방법을 이용한 시판 장치를 수분활성도 측정에 이용할 때는 장치에 대한 적합성을 평가하고, 밸리데이션 및 교정을 할 필요가 있다. 이러한 장비들은 일반적으로 아래 표에 예시된 바와 같이 25 °C에서 포화 염류 포화용액을 써서 적절한 범위에 걸쳐 교정이 이루어진다.

25°C에서 염류 포화용액	평형상대습도(%)	수분활성도
황산칼륨 (K ₂ SO ₄)	97.3	0.973
염화바륨 (BaCl ₂)	90.2	0.902
염화나트륨 (NaCl)	75.3	0.753
질산마그네슘 (Mg(NO ₃) ₂)	52.9	0.529
염화마그네슘 (MgCl ₂)	32.8	0.328
염화리튬 (LiCl)	11.2	0.112

밸리데이션 방법

-

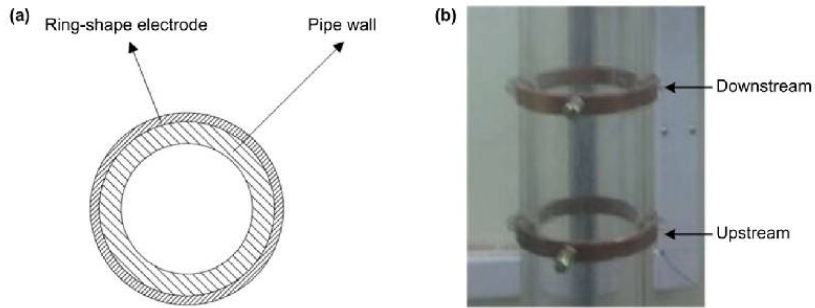
(4) 접착성(Adhesion)/정전하(Static/Electrostatic charge)

접착성 및 정전하는 약전에 수재되어 있지 않는 항목이기 때문에 접착성 및 정전하 측정과 관련된 다양한 참고자료(문헌, 연구논문, 보고서 등)를 기반으로 분말의 접착성 및 정전하 측정 방법을 기재하였다.

표 2-2-14: 정전하 측정법-1

분류	정전하 측정법-1
원리	컴퓨터에 연결된 전위계(electrometer)를 사용하여 전위계에 연결된 Faraday Pail이 미분화된 입자의 정전화를 측정한다.
장치	NanoerTM 기술(Nanopharm Ltd, Bath, UK)
시험방법	페러데이 케이지(Faraday cage)에 약 10g의 시료를 투입한다. 전위계 상에서 측정된 순 전하를 페러데이 케이지에 들어있는 시료의 질량으로 나누어 비전하(Specific charge)를 계산한다.
밸리데이션 방법	-
참고자료	[특허] 정전하가 감소된 입자를 제공하는 방법, KR20130062268A

표 2-2-15: 정전하 측정법-2

분류	정전하 측정법-2
원리	<ul style="list-style-type: none"> 하전 입자가 전기 전극 근처를 통과할 때 전하가 유도된다. 이는 신호 조절 회로의 가상 접지로 인해 전극에 유도 전류가 발생하게 된다. 유도된 전류 신호는 신호 조절 회로를 통해 변환, 필터링, 증폭되며, 이 신호는 입자의 행동 정보를 포함하고 있다. 상류와 하류 전극 간의 신호 패턴과 시간 지연을 분석하여 입자의 속도와 움직임을 평가한다.
장치	 <p>그림 2-2-8: (a) 링모양 전극, (b) 장치 사진</p> <ul style="list-style-type: none"> 전기 센서 구성: 두 개의 고리 모양 전극이 흐름의 상류와 하류에 배치되어 있다. 상류와 하류 전극 간의 간격은 50mm로 설정된다. 전극 사양: 각 전극의 두께는 2mm, 축 폭은 6mm이며, 구리로 만들어져 아크릴 파이프 외부에 단단히 감싸져 있다. 신호 보호 및 처리: 전극과 신호 조절 회로는 금속 박스에 차폐되어 외부 노이즈를 제거한다. 증폭된 신호는 데이터 수집 카드를 통해 샘플링 된다. ADC 해상도는 12 비트, 샘플링 주파수는 20kHz, 샘플링 시간은 60 초이다.
시험방법	<ul style="list-style-type: none"> 신호 샘플링: 전극에서 발생한 신호는 신호 조절 회로를 통해 증폭되어 데이터 수집 카드로 샘플링 된다. 신호 분석: 상류와 하류에서의 신호 패턴을 비교하여, 하류 신호가 상류 신호에 비해 약 0.01 초의 시간 지연을 나타내는 것을 확인한다. 상관 분석: 상류 신호(S1)와 하류 신호(S2)의 상관 계수(C(d))를 계산한다. 적분 시간 T는 0.5 초로 설정되어 있다. $C(d) = \frac{1}{T} \int_0^T S1(z1, t) \times S2(z2, t + \tau) dt$ <p>T: 적분시간, S1(z1, t): 상류의 전기 신호, S2(z2, t): 하류의 전기 신호, τ: 시간 지연</p> <ul style="list-style-type: none"> 상관 속도 측정: 상관 함수의 피크를 통해 시간 지연(τ)을 결정하고, 이를 통해 전극 간 거리와

	<p>시간 지연으로부터 상관 속도를 계산한다.</p> <p>- 입자 운동 평가: CFB 시스템에서 상승하는 입자의 속도로 상관 속도를 간주하며, 하전 입자는 nC 수준으로 전기 효과가 입자 운동에 영향을 미치지 않음을 가정한다.</p>
<p>밸리데이션 방법</p>	<p>-</p>
<p>참고자료</p>	<p>[연구논문] Zhang, W. B., Wang, T. Y., Liu, Y. Y., Zhan, W. B., & Wang, C. H. (2020). Particle velocity measurement of binary mixtures in the riser of a circulating fluidized bed by the combined use of electrostatic sensing and high-speed imaging. Petroleum Science, 17, 1159-1170.</p>

(5)유동성(Flowability)/입자밀도(Density)/마찰(Frictional)/분리(Segregation)/비표면적(Specific surface area)


● 유동성(Flowability)

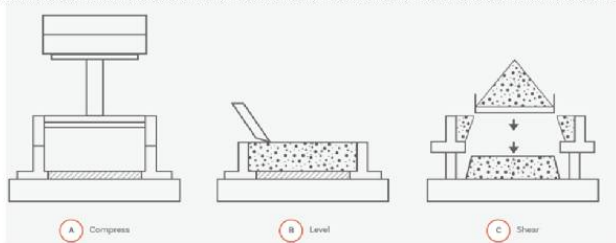

물질의 유동성을 평가하기 위해 일반적으로 사용되는 방법에는 (1) 안식각(Angle of repose) 측정법, (2) 압축지수(Compressibility index) 측정법 또는 하우스너 비(Hausner ratio), (3) 오리피스를 통한 유속(Flow rate through orifice)측정법, (4) 전단셀(Shear cell)법이 있다. 이러한 4 가지 방법은 약전에 기재되어 있는 방법이며, PDG(PDG #G-05 Powder Flow <1174>)에 의해 국제 조화가 이루어졌다. 이러한 4 가지 방법 외에도 유동성을 평가하는 여러 가지 방법이 사용되고 있다.

표 2-2-16: 유동성 측정방법

분류	안식각	압축지수/ 하우스너 비	오리피스를 통한 유속 측정법	전단셀 법
약전수재여부			○	
약전 국제조화 여부			○ PDG #G-05 Powder Flow <1174>	
참고자료			USP-NF, Ph. Eur., JP, KP	

표 2-2-17: 약전에 기재된 유동성 측정방법

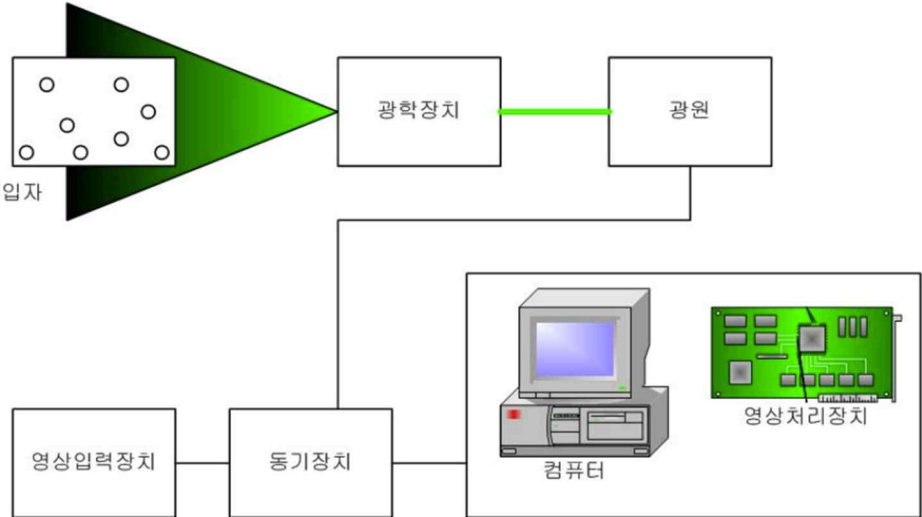
분류	안식각 측정법
원리	 <p>그림 2-2-9: 안식각 측정법</p> <ul style="list-style-type: none"> - 안식각은 입자 간 마찰 또는 입자의 이동에 대한 저항성에 관계하는 특성값으로, 안식각의 시험 결과는 사용된 측정 방법에 따라 크게 달라진다. - 안식각 측정은 형성되는 원뿔 모양의 재료 더미에서 예측된 수평면에 대한 3 차원적인 일정한 각도로, 원뿔 형성 시의 물질의 분 리와 분체의 압밀 또는 공기 혼입으로 인해 실험적으로 어렵지만, 제약 산업에서 지속적으로 사용되고 있는 방법이며, 안식각을 통해 제조 공정 중 문제를 예측하는 많은 예시가 보고되었다.
장치	
시험방법	<p>[기본 측정법(정적 안식각)]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 분체층을 유지하기 위해 바닥판(원판) 가장자리에 턱이 있는 고정된 원판 위에 안식각을 형성한다. - 바닥판은 진동하지 않도록 한다. 대칭성이 있는 분체 원뿔을 주의 깊게 형성하기 위해서 원뿔 높이에 따라 깔때기의 높이를 변화시키는 것이 좋다. 깔때기가 움직일 때 진동이 생기지 않도록 주의해야 한다. - 깔때기의 높이는 원뿔 끝에 떨어지는 분체의 영향을 최소화하기 위해, 분체 더미 가 형성될 때 분체 더미의 상단에서 약 2~4 cm를 유지 해야한다. - 대칭성이 있는 원뿔을 성공적으로 또는 재현성 있게 형성할 수 없는 경우에는 이 방법은 적절하지 않다. - 원뿔의 높이를 측정하여 다음과 같이 안식각 α를 계산한다.

벨리테이션 방법	-
분류	오리피스를 통한 유속 측정법
원리	<p>분체의 유속은 많은 인자에 따라 달라지며, 그중 일부는 입자 자체의 특성 및 제조 공정과 관련이 있다. 오리피스 스톱을 통한 분체의 유동 속도를 모니터링하는 것이 분체 유동성 분석에 더 나은 척도로 제시되었다. 여기서 특히 중요한 것은 자유 유동성이 있는 검체에 대해서도 맥동 성 유동 양상이 관찰되므로 유속을 연속적으로 모니터링 하는 것이 유용하다. 또, 용기가 비워짐에 따라 유속의 변화도 관찰될 수 있다. 개구부의 지름, 입자 크기 및 입 자 밀도에 대한 유속과 관련된 계산식이 제안되어 있지만, 오리피스를 통한 유속 측정법은 자유 유동성 분체에 대해서만 유용하다.</p>
장치	-
시험방법	<p>오리피스를 통한 유속측정은 어느 정도 유동성이 있는 분체에서만 사용할 수 있으므로, 부착성 분체에는 사용할 수 없다.</p> <p>분체 층의 높이(분체의 “꼭대기”부분)가 오리피스의 지름보다 훨씬 크다면, 유속은 분체 “꼭대기”부분에 거의 의존하지 않는다.</p> <p>실린더 재질은 분체 유동성에 거의 영향을 주지 않으므로 용기로는 실린더를 쓴다.</p> <p>이 형태는 용기의 벽면에 접한 분체가 아니라 분체층 내부 분체의 운동에 의한 유속을 측정하게 된다.</p> <p>분체 유속은 분체 층의 높이가 분말 지름의 2 배 미만일 때는 분체의 유속은 종종 증가한다.</p> <p>오리피스의 모양은 원형이어야 하고 실린더는 진동이 없어야 한다. 실린더 지름에 대한 일반적인 지침은 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 개구부의 지름 > 입자 지름의 6 배 • 실린더의 지름 > 개구부 지름의 2 배 <p>용기로서 호퍼를 사용하는 것은 실제 제조에서 유속을 잘 나타내고 있다. 또, 측관(다리)과 분체 사이의 마찰뿐만 아니라 측관 지름과 길이에 의해서 유속이 결정되므로 깔때기, 특히 측관(다리)이 있는 것은 권장되지 않는다. 원뿔의 윗부분을 밑면에 평행하게 자른 원뿔대를 사용하는 것도 좋지만, 유출은 분체-벽면 사이의 마찰 계수에 영향을 받으므로 적절한 재질을 선택하는 것이 중요하다.</p> <p>실린더의 개구부에 오리피스 지름을 변경할 수 있는 옵션이 있는 평평한 바닥판을 사용하면 최대의 유연성을 제공하고 분체 대 분체 유속의 패턴을 더 잘 나타낼 수 있다. 유속은 간헐적 또는 연속적으로 측정할 수 있으며, 전자저울을 이용한 연속 측정은 순간적인 유속의 변 동을 더욱 효과적으로 감지할 수 있다.</p>
벨리테이션 방법	-
분류	전단셀법
원리	 <p>그림 2-2-10: 전단셀 법을 통한 유동성 측정</p> <p>전단셀법은 의약품 제조에서 광범위하게 사용되어 진다. 이러한 방법에 따르면, 전단 응력-전단 변형의 관계를 나타내는 파괴 포락선, 내부 마찰각, 일축 항복강도, 인장강도, 유동계수나 다른 유동성 지수 같은 다양한 이차적 파라미터를 포함한 광범위한 파라미터를 얻을 수 있다.</p> <p>또한 이 방법에서는 실험적인 파라미터를 더욱 정확하게 조절할 수 있으므로, 유동 특성을 압밀하중, 시간 및 다른 환경 조건의 함수로서 측정할 수도 있다.</p> <p>이러한 방법은 호퍼나 저장용 용기의 중요 파라미터를 측정하는 데 잘 이용되고 있다.</p>
장치	 <p>TRANSITIONAL SHEAR CELL e.g. JENIKE</p> <p>ANNULAR SHEAR CELL e.g. SCHULZE RING SHEAR TESTER</p> <p>FTA POWDER RHEOMETER® SHEAR CELL</p>

	<p style="text-align: center;">그림 2-2-11: FT4 Powder rheometer</p> <p>작동 원리: 매우 낮은 속도에서 상층의 분말에 전단(수평)력이 가해지는 동안 인접한 하층은 움직이지 않도록 고정되어 있다. 전단력은 계속 증가하지만 전단면에서 전단력이 분말의 전단 강도를 극복하기 전까지 상대적인 움직임이 발생하지 않는다. 전단력이 충분히 높아지면 분말층이 '항복'하고 상층 분말이 하층 분말에 대해 미끄러지기 시작한다.</p> <p>측정 방법: 벌크, 동적 흐름, 전단, 공정(segregation, attrition, caking, moisture, agglomeration)의 분말의 유동을 평가할 수 있다.</p>
<p style="text-align: center;">시험방법</p>	<p>전단셀의 한 유형은 수평으로 분할된 원통형 전단셀로, 하단 고정 부분과 상단의 이동 가능한 셀 링 부분 사이에 전단면을 형성한다.</p> <p>전단셀에서 분체층의 압밀 후 상단 링을 이동하여 분체층을 전단하는 데 필요한 힘을 측정한다.</p> <p>환형 전단셀 설계는 검체량이 적어도 되는 등 원통형 전단셀보다 몇 가지 장점이 있다. 하지만, 설계상의 바깥쪽에 있는 검체가 그 보다 안쪽에 있는 검체보다 더 많이 전단되기 때문에 분체층이 균일하게 전단 되지 않는다는 단점이 있다.</p>
<p style="text-align: center;">밸리데이션 방법</p>	<p style="text-align: center;">-</p>

유동성 외에도 분말의 흐름 패턴에 대한 측정은 약전에 수재되어 있지 않는 항목이기 때문에 분말의 흐름 패턴과 관련된 다양한 참고자료(문헌, 연구논문, 보고서 등)를 기반으로 분말의 흐름 패턴 측정 방법을 기재하였다.

표 2-2-18: 흐름 패턴 측정 방법: 입자 영상 유속계(PIV)

분류	흐름 패턴 측정 방법: 입자 영상 유속계(PIV)
원리	<p>- 광학적 방법에 의해 주어진 두 시간간격 사이에 획득된 입자영상으로부터 입자들의 변위를 구하여 유체의 속도장을 정량적으로 측정하는 유속계</p>
장치	 <p style="text-align: center;">그림 2-2-12: PIV 장치 개략도</p> <p>- PIV 시스템은 레이저 광원, 레이저빔의 이송 및 평면 광 형성을 위한 광학장치, 레이저빔을 산란시키기 위한 입자, 산란된 입자영상을 획득하는 영상 입력장치, 영상 입력 장치와 레이저를 동기화하기 위한 동기장치 그리고 영상처리를 위한 컴퓨터 및 소프트웨어로 구성된다.</p>
시험방법	<p>- 검체 주입: 공정 장비(예. 혼합기)에 흐름 패턴을 확인하기 위한 검체를 투입한다.</p> <p>- 광원: 물질의 흐름을 확인하기 위해 광원을 사용한다. 조명은 설치할 때 그림자가 생기지 않도록 주의하고 카메라가 입자의 움직임을 캡처할 수 있도록 너무 밝거나 어둡지 않게 설정한다.</p> <p>- 이미지 촬영: 초고속 카메라를 설치한 후 물질의 유동에 대한 이미지를 촬영한다.</p> <p>- 속도 벡터 계산: 이미지 분석 소프트웨어(예. Matlab)를 사용하여 이미지에서 동일한 입자 그룹의 상대적인 위치 변화를 추적한다. 각 입자의 이동 거리를 이미지 상의 픽셀 단위로 계산하고, 이미지 간의 시간 간격을 이용해 속도 벡터를 계산한다.</p> <p>- 유동장 시각화 및 해석: 여러 속도 벡터를 조합하여 전체 유동장을 시각화하고 분석한다. 이 데이터를 통해 유체의 속도 분포, 와류, 난류 등의 특성을 파악할 수 있다.</p>
밸리데이션 방법	<p>[입자 영상 유속계 시스템 성능시험방법: 표준영상에 의한 소프트웨어 성능평가]</p> <p>- 입자영상유속계 속도장 추출 알고리즘의 오차를 정량적으로 분석하기 위하여 실험에서 발생할 수 있는 제반 불확실성을 배제한 표준영상의 제작은 다음과 같은 가우스분포함수를 사용한다.</p> $I(x, y) = I_0(z) \exp\left[-\frac{(x - x_0)^2 - (y - y_0)^2}{\left(\frac{1}{8}\right)d_p^2}\right]$ <p style="text-align: center;">d_p: 입자의 직경, (x₀, y₀): 입자의 중심, I₀: 중심에서 입자 영상 밝기 값</p> <p>- 레이저 평면광 내의 입자의 위치에 따라 최대 산란광의 강도가 달라지므로 레이저 평면 광 두께 내부의 분포함수도 가우스함수를 사용한다. 입자 중심에서의 최대 강도는 입자가 평면광 두께 내의 위치를 고려하여 다음과 같은 식으로 결정한다.</p> $I_0(z) = q \exp\left[\frac{-z^2}{\left(\frac{1}{8}\right)\Delta z^2}\right]$ <p style="text-align: center;">Δz: 평면광의 두께, z: 평면광 중심에서 떨어진 입자 z 방향 위치, q: 산란효율</p> <p>- 표준 영상은 256x256 픽셀의 해상도를 갖는 영상으로 Monte Carlo 모사법으로 제작한다. 난수가 갖추어야 할 통계학적 조건은 모든 구간에서 동일한 확률분포를 갖는 수가 되어야 한다. 일반적으로 컴퓨터 프로그래밍에서 사용되는 난수발생함수는 의사난수발생기(pseudo random number)</p>

generator)로서 완전히 랜덤하지는 않다. 따라서 이 의사난수발생기를 사용하여 확률, 통계적 계산에 사용하면 오류가 발생할 수 있기 때문에 이 방법에서 사용한 난 수에 대한 통계학적 검증을 카이자승법(chi-square goodness of fit test)으로 한다. 기대 빈도와 관측빈도 사이의 차이정도를 나타내는 카이자승 값은 다음 식으로 결정한다.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(n_i - np_{i0})^2}{np_{i0}}$$

n: 총 샘플의 크기, n_i : 각 구간에서의 샘플의 크기, k: 난수 발생 범위 내에서 나눈 구간 수, $p_{i0}=1/k$: 각 구간의 확률
n이 어느 정도 크면 자유도(df, degree of freedom)가 k-1 인 근사 $2\chi^2$ 의 분포를 이룬다. 카이자승의 확률밀도함수는 감마함수형태이며, 자유도가 커질수록 정규분포에 가까운 모양을 보인다. 통계적 해석을 하기 위해서는 신뢰도가 필요하며, $2\chi^2$ 의 분포에서 99.5 %의 신뢰도를 나타내는 $2\chi^2_{0.05} = 2\chi^2$ (df=k-1, $\alpha=0.05$)의 값을 판단기준으로 한다.

256x256의 비트맵 표준영상을 실제 직경이 10 μm 인 입자가 1 mm의 레이저 평면광 내에서 산란되는 조건으로 하여 제작한다. 입자 중심에서의 최대 강도 수식의 산란효율은 90 %를 사용한다.

표준영상 제작시 상관영역내 입자수는 24 개, 이동거리는 5 pixel, 그리고 입자직경은 2 pixel이 되도록 설정한다.

속도벡터의 오차는 주어진 입자변위에 대하여 계산된 값과의 차이로 하고, 고정오차는 계산된 속도벡터의 평균값이 참값으로부터 벗어나는 정도를 나타낸다. 최종 성능은 고정오차의 절대값을 주어진 입자변위로 나눈 백분율을 사용한다.

[입자 영상 유속계 시스템 성능시험방법: 표준시험에 의한 하드웨어 성능평가]

강체회전운동에 대한 표준영상을 회전원판(외경 120 mm, 두께 1 mm, CD)을 다음의 조건으로 작성하여 시험을 수행한다.

시험규격	표준영상 작성인자
영상의 크기 [pixel]	720 x 480 (수평 x 수직)
디스크 크기 [pixel]	680
입자수 [개]	12000
평균입자 반경 [pixel]	1.2
레이저 두께 [pixel]	0.7
회전각 [deg]	1.5

회전원판 상에 추적입자(hallow glass, 직경=0.2 mm)를 도포한 다음 이에 대하여 광원으로 조사한다. 이때, 레이저 광원에 의한 난반사가 발생하지 않도록 무광흑색도료로 도포 한다.

회전원판 최외각의 이동량이 5~10 pixel 이내가 되도록 광원의 조사시간 간격을 조절한다.

미세한 광원출력의 조정으로 인한 실험조건에의 향상은 그다지 크지 않다. 따라서 육안으로 보아 입자가 잘 관찰되는 광원의 출력 근처에서 광원을 조절한다.

획득된 영상을 처리하여 속도장을 계산한 후, 주어진 회전각에 의한 입자변위와 비교하여 그 오차를 평가한다.

참고자료

한국가시화정보학회단체규격(안), KSW 0001, 입자영상유속계 시스템 성능시험방법(Performance test of particle image velocimetry (PIV)), 2004
한국가시화정보학회단체규격(안), KSW 0002, 입자영상유속계 시스템에 대한 표준지침서(Standard guide for particle image velocimetry (PIV)), 2004

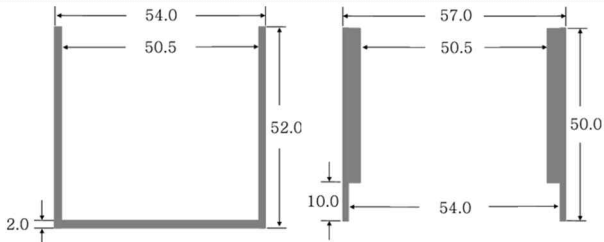
● 입자밀도(Density)

겉보기 밀도, 진밀도로 표현되는 입자의 밀도는 USP-NF, Ph. Eur, JP, KP에 모두 수재되어 있는 항목이며, PDG(PDG #G-02, 04)에 의해 USP-NF, Ph. Eur, JP 간 조화가 이루어졌다. 또한 KP의 경우 PDG 가입국이 아니지만 국제조화를 위해 PDG 규제조화 대상 시험법에 대해 시험법 개정을 통해 국제조화를 추진하였다.

표 2-2-19: 입자밀도 측정방법

분류	겉보기 밀도 (Bulk density)	진밀도(True density)
약전수재여부	○	○
약전 국제조화 여부	PDG # G-02 Bulk Density and Tapped Density <616>	PDG # G-04 Gas Pycnometric Density of Solids <699>
참고자료	USP-NF, Ph. Eur., JP, KP	USP-NF, Ph. Eur., JP, KP

표 2-2-20: 입자밀도 측정법: 겉보기 밀도(Bulk density)

분류	입자밀도 측정법: 겉보기 밀도(Bulk density)
원리	겉보기밀도는 용기 중에 분체를 눌러 다지지 않고 느슨하게 충전하여 얻어지는 겉보기밀도이다. 겉보기밀도는 메스실린더에 넣은 질량을 알고 있는 분체검체의 겉보기부피를 측정하는 방법 (제 1 법) 또는 용량을 알고 있는 용기에 충전한 분체의 질량을 측정하는 방법 (제 2 법)의 어느 한 방법으로 측정한다.
장치	 <p>그림 2-2-13: (왼쪽) 겉보기 및 탭밀도 측정용 용기, (오른쪽) 보조원통</p>
시험방법	<p>[제 1 법 정질량법]</p> <ul style="list-style-type: none"> 따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μm) 체를 통과하여 조제한다. 약 30 g의 검체를 정밀하게 달아 건조한 100 mL 유리제 메스실린더 (눈금: 1 mL)에 눌러 다지지 않고 넣고 필요하면 분체층의 윗면을 눌러 다지지 않게 고른 다음 눈금의 최소 단위까지 용적을 읽어 다음 식으로 겉보기밀도 ρ_B를 계산한다. $\rho_B = \frac{M}{V_0}$ <p>ρ_B: 정질량법에 의한 겉보기밀도 (g/mL), M: 분체의 질량 (g), V₀: 분체의 겉보기부피 (mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> 측정을 3 회 반복하여 그 평균값을 구하여 정질량법에 의한 겉보기밀도로 한다. 단지 검체 약 30 g가 과다할 때는 용적이 60 ~ 100 mL가 되도록 검체의 질량을 조정한다. <p>[제 2 법 정용량법]</p> <ul style="list-style-type: none"> 따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μm) 체를 통과하여 조제한다. 검체를 용량 V, 질량 M₀의 스테인레스강제 측정용 용기내에 넘칠 때까지 흘려 내린다. 다음에 용기의 상부에 퇴적된 과잉량의 분체를 슬라이드글라스 등을 써서 주의 깊게 흘려 내린다. 용기의 측면에 부착한 모든 검체를 솔 등을 써서 제거한 다음 전체의 질량 M_t을 달고 다음 식으로 겉보기밀도 ρ_B를 계산한다. $\rho_B = \frac{(M_t - M_0)}{V}$ <p>ρ_B: 정용량법에 의한 겉보기밀도 (g/mL), M_t: 분체와 측정용기의 합계질량 (g), M₀: 측정용용기의 질량 (g), V:</p>

밸리데이션 방법	측정용용기의 용량 (mL)
	측정을 3 회 반복하고 그 평균값을 구하여 정용량법에 의한 겉보기밀도로 한다. -

표 2-2-21: 입자밀도 측정법: 진밀도 측정법


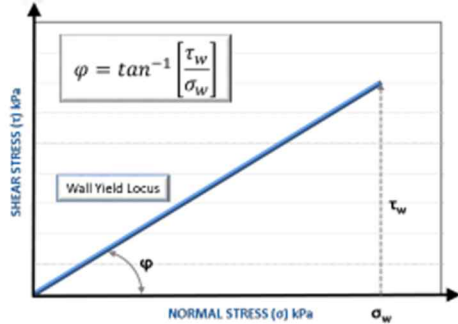

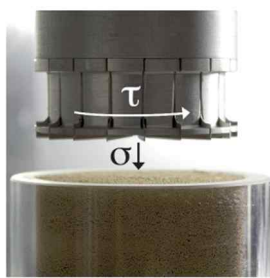
분류	입자밀도 측정법: 진밀도 측정법
원리	<p>분체의 입자밀도측정법은 분말상 의약품 또는 의약품 원료의 입자밀도를 측정하는 방법으로 보통 기체치환형 피크노미터를 사용하여 측정한다. 이 방법은 분체에 의해 치환되는 기체의 부피가 질량을 이미 알고 있는 분체의 부피와 같다고 간주하여 구한다.</p> <p>피크노미터법으로 밀도를 측정하는 경우, 기체의 침입이 가능한 열려 있는 구멍 부위의 공극 부피를 제외하지만 닫힌 공극, 기체가 들어갈 수 없는 공극은 분체의 체적으로 평가된다.</p> <p>시험용 기체로는 보통 열려 있는 구멍 부위가 있는 미세한 공극에 확산성이 높은 헬륨이 사용된다. 헬륨 이외의 기체가 사용되는 경우, 분체 안으로의 기체 침입성은 열려 있는 구멍 부위 지름과 기체의 분자 단면적에 따라 달라지므로 헬륨을 사용해 얻어진 밀도와는 다른 입자밀도가 얻어지게 된다.</p> <p>피크노미터법으로 측정되는 밀도는 각 분체입자밀도의 부피가중평균밀도이다. 고체의 밀도는 국제단위에서는 단위 부피당 질량 ($1 \text{ g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$)으로 표시되는데 보통 g/cm^3로 나타낸다.</p>
장치	<p>피크노미터법에 의한 입자밀도측정장치의 모식도는 아래 그림과 같다. 장치는 검체를 넣는 시험용 셀, 대조 셀 및 압력계 M으로 구성된다. 부피 V_c의 시험용 셀은 밸브 A를 통해 부피 V_r의 대조 셀에 연결된다.</p> <p>보통 측정용 기체로는 헬륨을 쓰고 압력계를 끼워 정해진 압력(P)까지 시험용 셀을 가압할 수 있는 시스템을 준비할 필요가 있다.</p> <div data-bbox="842 880 1031 1223" data-label="Diagram"> </div> <p>그림 2-2-14: 진밀도 측정 장치의 개략도</p> <p>A: 밸브, V_r: 대조 셀의 부피(cm^3), V_c: 시험용 셀의 부피(cm^3), V_s: 검체 부피(cm^3), M: 압력계</p> <p>[장치의 교정]</p> <ul style="list-style-type: none"> 시험용 셀 및 대조 셀의 부피 V_c, V_r는 소수점이하 3 자리 (0.001 cm^3)까지 정확하게 구할 필요가 있고 부피 측정의 정확성을 보증하기 위하여 보통 부피를 알고 있는 입자밀도 측정용 교정구를 써서 장치의 교정을 다음과 같이 한다. 먼저 빈 시험용 셀에 대하여, 다음에는 입자밀도측정용 교정구가 들어있는 시험용 셀에 대하여 조작법에 따라 최종압력 P_f를 측정하고, 시험용 셀의 부피 V_c 및 대조 셀의 부피 V_r를 조작법 항에 있는 계산식으로 구한다. 또한 처음의 조작에서는 검체 부피 $V_s = 0$으로 보고 계산할 수 있다.
시험방법	<p>기체치환형 피크노미터법에 의한 입자밀도측정 은 $15 \sim 30^\circ\text{C}$에서 실시하며 측정 중 2°C 이상의 온도변화가 있어서는 안 된다.</p> <p>측정에 앞서 분체 검체 안에 있는 휘발성 불순물은 헬륨 기체를 흘려 제거한다. 필요하면 휘발성 불순물은 감압하여 제거한다.</p> <p>휘발성 불순물은 측정 중에 발생하는 경우도 있으므로 검체의 최종적인 질량은 검체 부피를 측정 한 다음에 단다.</p> <p>먼저 시험용 셀의 질량을 달아 기록한다. 의약품각조에 규정한 양의 검체를 달아 시험용 셀에 넣은 다음 셀을 밀폐한다.</p> <p>시험용 셀과 대조 셀을 접속되어 있는 밸브 A를 열어 계의 압력이 일정하게 된 것을 압력계 M으로 확인한 다음에 대조압력 P_r을 읽는다. 다음 2 개의 셀을 접속하는 밸브를 막은 다음 측정용 기체를 시험용 셀에 도입하여 가압상태로 하고 압력계의 지시가 일 정하다는 것을 확인한 다음 초기압력 P_i을 읽는다. 이어서 밸브를 열어 대조 셀을 시험용 셀과 접속하고 압력계의 지시가 일정하다는 것을 확인한 다음 최종 압력 P_f을 읽어 다음 식으로 검체부피 V_s를 구한다.</p>

<p>밸리데이션 방법</p>	<div data-bbox="833 250 1038 331" data-label="Equation-Block"> $V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1}$ </div> <div data-bbox="437 331 1450 387" data-label="Text"> <p>V_i: 대조 셀의 용적(cm^3), V_c: 시험용 셀의 용적 (cm^3), V_s: 검체 부피 (cm^3), P_i: 초기압력(kPa), P_r: 최종압력(kPa), P_f: 대조압력 (kPa)</p> </div> <div data-bbox="475 387 1450 510" data-label="Text"> <p>동일 검체에 대하여 위의 측정을 반복하고 연속적으로 측정한 검체부피가 0.2 % 이내에서 서로 일치하는 것을 확인하고 그 평균값을 검체 부피 V_s 로 한 다. 마지막으로 시험용 셀을 떼어내 칭량하여 빈 셀의 질량과의 차로부터 최종 검체질량 m을 구하여 다음 식으로 분체의 입자밀도 ρ를 계산한다.</p> </div> <div data-bbox="896 510 975 566" data-label="Equation-Block"> $\rho = \frac{m}{V_s}$ </div> <div data-bbox="475 566 1450 689" data-label="Text"> <p>ρ : 분체의 입자밀도(g/cm^3), m: 최종 검체질량(g), V_s: 검체 부피(cm^3) 피크노미터의 조작법 또는 구성이 그림 1 과 다를 경 우 각 피크노미터 제조자의 지시에 따른다. 또한 검 체의 상태에 대해 전처리 없이 그대로 측정되었는지 또는 건조감량으로 규정되는 특별한 조건으로 건조한 것인지 등을 측정 결과와 함께 기록한다.</p> </div>
	<p>-</p>

● 마찰(Frictional)

마찰은 약전에 수재되어 있지 않는 항목이기 때문에 분말의 마찰 측정과 관련된 다양한 참고자료(문헌, 연구논문, 보고서 등)를 기반으로 분말의 분리 마찰 방법을 기재하였다.

표 2-2-22: 마찰 측정방법

분류	마찰 측정방법
원리	<p>FT4 분말 레오미터는 분말의 흐름 특성, 특히 분말이 압력 아래서 서로 미끄러지거나 흐를 때 발생하는 전단 응력과 수직 응력을 측정하여 마찰 계수를 구하는 원리로 작동한다.</p> <p>분말의 마찰 계수는 입자 간 상호작용, 표면 거칠기, 형태, 밀도, 응집력 등의 특성에 의해 결정된다.</p> <p>FT4 레오미터는 이를 정량적으로 평가하여 분말의 유동성과 혼합 성능을 분석한다.</p> <div data-bbox="502 689 794 896">  </div> <div data-bbox="813 645 1273 967">  </div> <p>그림 2-2-15: 마찰 측정을 위한 FT4의 원리</p> <p>매우 낮은 속도에서 상층의 분말에 전단(수평)력이 가해지는 동안 인접한 하층은 움직이지 않도록 고정되어 있습니다. 플레이트를 하강하여 전단력은 계속 증가하지만 전단면에서 전단력이 분말의 전단 강도를 극복하기 전까지 상대적인 움직임이 발생하지 않는다. 전단력이 충분히 높아지면 분말층이 '항복'하고 상층 분말이 하층 분말에 대해 미끄러지기 시작한다.</p> <p>이를 통해 분말과 플레이트 표면 간의 마찰 저항을 측정할 수 있다.</p>
장치	<div data-bbox="635 1214 842 1482">  </div> <div data-bbox="884 1214 1155 1491">  </div> <p>그림 2-2-16: 마찰 측정을 위한 FT4 Powder Rheometer의 장치</p> <p>FT4 분말 레오미터 (FT4 Powder Rheometer): 분말 유동 특성을 평가하기 위해 설계된 정밀 장치로, 여러 센서와 제어 소프트웨어가 장착되어 있다.</p> <p>압력 플레이트 (Compression Plate): 공정 장비(호퍼, 펀치, 다이 등)재료로 이루어진 플레이트로 분말에 압력을 가하여 밀도를 높이고, 분말 내부 응력을 평가한다.</p>
시험방법	<p>시험할 분말 샘플을 고르게 준비하여 전단 셀에 일정량 담는다. 분말이 셀에 고르게 채워지도록 주의한다.</p> <p>FT4 분말 레오미터에 전단 셀을 설치하고, 측정할 시험 조건(예: 수직 하중, 회전 속도, 시간)을 소프트웨어에 입력한다. 측정하고자 하는 하중에 따라 수직 하중을 1, 2, 4 kPa 등으로 설정한다.</p> <p>먼저 시험할 표면을 대표하는 압력 플레이트를 선택하고 장비에 장착한다. 쿠펜은 분말과 접촉할 부분을 형성하며, 각기 다른 표면 특성을 가진 쿠펜을 사용하여 분말의 마찰 저항을 비교할 수 있다.</p> <p>전단 응력 측정을 시작하여 전단 응력, 수직응력을 실시간으로 측정한다.</p> <p>소프트웨어는 수집된 데이터를 기반으로 전단 응력을 수직 응력으로 나누어 마찰 계수를 계산한다. 다양한 하중과 회전 속도에서의 마찰 계수를 평가하여 분말의 흐름 특성을 분석한다.</p>
밸리데이션 방법	-

● 분리(Segregation)

분리는 약전에 수재되어 있지 않는 항목이기 때문에 분말의 분리 측정과 관련된 다양한 참고자료(문헌, 연구논문, 보고서 등)를 기반으로 분말의 분리 측정 방법을 기재하였다.

표 2-2-23: 분리 측정법-1


분류	분리 측정법-1
원리	-
장치	<p>[Sifting 메커니즘 평가]</p> <ul style="list-style-type: none"> Jenike와 Johanson 체질 분리 시험기 (Sifting Segregation Tester): ASTM D6940-04 표준을 기반으로 한 장치로, 조정 가능한 높이의 상부 호퍼를 사용하여 분말의 자유 낙하 과정을 시뮬레이션한다.  <p>그림 2-2-17: Fluidization 메커니즘 평가 장치</p> <p>[Fluidization 메커니즘 평가]</p> <ul style="list-style-type: none"> Jenike와 Johansson 유동화 시험기 모델 FS-1 (Fluidization Segregation Tester Model FS-1): ASTM D6941-05 표준을 기반으로 한 장치로, 분말을 유동화 상태로 만들기 위해 아래에서부터 공기를 불어넣는 방식으로 작동한다.
시험방법	<p>[Sifting 분리 메커니즘 평가]</p> <ul style="list-style-type: none"> ASTM D6940-04 표준을 따르며, 수정된 Jenike와 Johanson 체질 분리 시험기를 사용한다. 내부 상부 호퍼를 조정 가능한 높이의 스탠드에 배치하여 자유 낙하 과정을 세 단계(질량 흐름, 갈때기 흐름, 갈때기 흐름)로 수행한다. 분말 혼합물의 배출 흐름에서 약 15-20 개의 샘플을 수집한다. 각 샘플의 함량을 NIR으로 분석한다. 샘플이 지속적으로 배출됨에 따라 함량의 변화를 조사하여 분리 경향을 결정한다. <p>[Fluidization 메커니즘 평가]</p> <ul style="list-style-type: none"> ASTM D6941-05 표준을 따르며, Jenike와 Johansson 유동화 시험기 모델 FS-1 을 사용한다. 분말을 장치에 넣고, 아래에서부터 일정 시간 동안 여러 유량으로 가압 공기를 불어넣어 분말의 유동화를 만든다. 테스트 순서는 다음과 같다: 고유량으로 램프업—30 초; 고유량 유지—30 초; 저유량으로 램프다운—30 초; 저유량 유지—120 초; 제로 유량으로 램프다운—30 초. 공기 흐름이 멈추면, 시험 챔버의 분말을 아래, 가운데, 위의 세 부분으로 나누어 샘플링한다. 각 샘플의 함량을 NIR 방법으로 분석한다. 이러한 샘플들 간의 함량 변화를 조사하여 유동화 경향을 결정한다.
밸리데이션 방법	-
참고자료	[연구논문] He, X., Han, X., Ladyzhynsky, N., & Deanne, R. (2013). Assessing powder segregation potential by near infrared (NIR) spectroscopy and correlating segregation tendency to tableting performance. Powder technology, 236, 85-99.

표 2-2-24: 분리 측정법-2

분류	분리 측정법-2
원리	-
장치	<ul style="list-style-type: none"> 체질 분리 시험기(ASTM D6940)와 유동화 분리 시험기(ASTM D6941)를 사용하여 분말의 분리를 평가한다(자체 제작). 이 장치는 ASTM 분리 시험기 사양에 따라 제작되었으나, 샘플 수집 튜브의 길이를

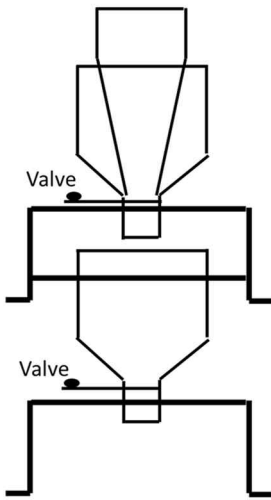
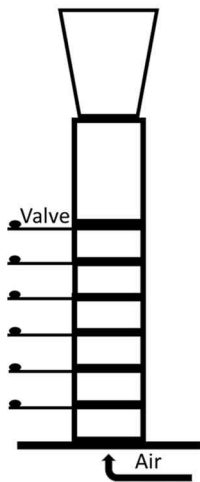

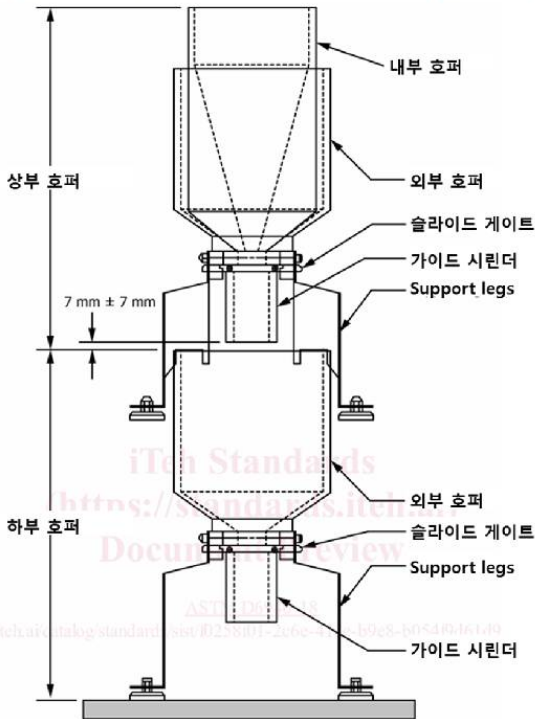
	<p>65mm(ASTM 기준) → 52mm로 줄였으며, 유동화 분리 시험기의 구획을 3 개(ASTM 기준) → 6 개의 구획으로 나누었다.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>체질 분리 시험기</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>유동화 분리 시험기</p>  </div> </div> <p style="text-align: center;">그림 2-1-16: 분리 측정을 위한 체질 및 유동화 분리 시험기</p>
<p style="text-align: center;">시험방법</p>	<p>[체질 분리 시험]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 혼합된 분말을 체질 분리 시험기의 호퍼에 부은 다음 호퍼 아래의 밸브를 열어 분말이 하단 호퍼로 흐르도록 한다. - 하단 호퍼에서 혼합된 분말을 25 개의 샘플 바이알에 균등하게 분배한다. - UV-Vis 분광기를 사용하여 습득한 샘플의 API 함량을 측정하고, 분리 지수는 샘플 전체의 API 함량의 상대 표준 편차로 계산한다. <p>[유동화 분리 시험]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 유동화 분리 시험기에 혼합된 분말을 채운 후 시험기 하단에 공기를 불어 분말을 유동시킨다. - 다음과 같이 유량을 지속적으로 변경한다: (1) 0 → 높은 유량으로 증가(30 초), (2) 높은 유량에서 유동화(30 초), (3) 높은 유량 → 낮은 유량으로 감소(30 초), (4) 낮은 유량에서 유동화(120 초), (5) 낮은 유량 → 0 으로 감소(30 초). - 한 사이클이 끝나면 유동화 분리 시험기 각 구획의 밸브를 닫고 상단부터 순서대로 샘플을 바이알에 분배한다. - UV-Vis 분광기를 사용하여 습득한 샘플의 API 함량을 측정하고, 분리 지수는 샘플 전체의 API 함량의 상대 표준 편차로 계산한다.
<p style="text-align: center;">밸리데이션 방법</p>	<p>[체질 분리 시험]</p> <p style="text-align: center;">-</p> <p>[유동화 분리 시험]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 모든 분말에 대해 2 회 시험을 한다.
<p style="text-align: center;">참고자료</p>	<p>[연구논문] Karttunen, A. P., Wikström, H., Tajarobi, P., Fransson, M., Sparén, A., Marucci, M., ... & Abrahmsén-Alami, S. (2019). Comparison between integrated continuous direct compression line and batch processing—the effect of raw material properties. <i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i>, 133, 40-53.</p>

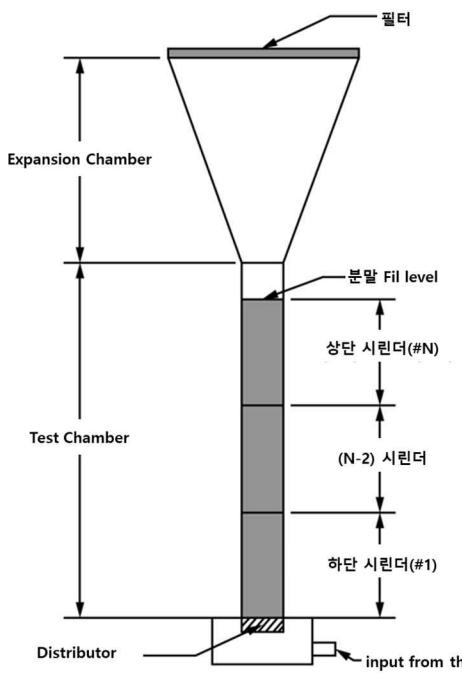
표 2-2-25: 분리 측정법-3

분류 원리	분리 측정법-3
장치	<p>[분리 시험기]</p> <ul style="list-style-type: none"> 구성: 실험 장치는 두 개의 투명한 봉규산업 유리관(Schott, Duran, 내경 70mm, 벽 두께 5mm)을 수직으로 정렬하여 구성한다. 두 유리관은 스테인리스 칼날 밸브로 분리되어 있으며(왼쪽 사진), 상부 유리관은 분말을 담는 용기(높이 800mm, 상단 개방)이고, 하부 유리관은 1200mm 낙하 높이의 수직 슈트이다. 칼날 밸브(오른쪽 상단 사진)는 스프링 장착 트리거 메커니즘을 통해 분말 용기에서 분말층을 즉시 방출할 수 있도록 설계된다. 슈트의 하단은 샘플링 밸브로 밀폐되며, 분말 낙하시 공기가 차단되고 샘플링 단계에서 수직으로 균등하게 분말을 채취할 수 있도록 한다(오른쪽 하단 사진). 장치는 추가적으로 LED 조명이 장착되어 슈트 뒤의 흰색 배경을 균일하게 비춰, 낙하하는 분말을 백라이트로 명확하게 촬영할 수 있도록 설계되었다(왼쪽 사진). 
	<p>그림 2-2-18: 분리 측정을 위한 분리 시험기</p> <p>샘플링 밸브: 샘플링 밸브의 핵심은 두 개의 70mm 구멍이 좌우에 위치한 두꺼운 슬라이딩 플레이트(두께 10.5mm)이다(오른쪽 하단). 중앙 위치에서는 슈트를 밀폐하는 역할을 하며, 좌우에 위치한 구멍은 분말을 층별로 채취할 수 있도록 설계된다(각 층 두께 약 10.5mm). 플레이트를 좌우로 이동시켜 분말 샘플을 채취하며, 오른쪽 위치에서는 플레이트의 왼쪽 구멍이 슈트와 일치하여 분말이 구멍을 채운다. 플레이트가 왼쪽으로 이동하면 왼쪽 구멍에 채워진 분말이 측면으로 이동하여 용기로 방출됨과 동시에 오른쪽 구멍이 새 분말로 채워진다. 각 분말 샘플의 부피는 약 39ml이다.</p> <p>칼날 밸브와 샘플링 밸브의 움직이는 부분은 자작 PTFE 필름으로 코팅하여 마찰을 줄였다. 여러 재료를 테스트한 결과, 이 설정이 재료 흐름을 적절히 제한하나 밀폐는 완전하지 않았다. "비밀폐" 상태로 실험을 수행하였으며, 밀폐성을 확보하기 위해 실리콘 고무 밀봉이 추가되었다. 밀폐된 칼날 밸브와 샘플링 밸브는 과압 및 저압 조건에서 연기 테스트로 밀폐성을 확인하였다.</p>  <p>그림 2-2-19: 슬라이딩/샘플링 플레이트 이동 표시가 있는 샘플링 밸브의</p>

	도면
시험방법	<ul style="list-style-type: none"> - 카메라(Casio EX-1 HD resolution camera, 60 fps, progressive mode) - 혼합된 분말을 분리 시험기의 분말 용기에 설정한 높이까지 채운다(약 50cm, 약 1942mL). 이 때 혼합된 분말의 분리가 발생하지 않도록 낙하 높이를 최소화한다. - 폴리에틸렌 백을 시험 장치 내부에 가능한 한 칼날 가까이 배치한 후 분말을 백에서 방출한다. - 분말 용기는 스프링 장착된 나이프 밸브를 사용해 열고 분말이 자유낙하 하도록 설계되었으며, 분말을 백에서 방출한 후 스프링 로드 나이프 밸브를 열어 분말 용기에서 혼합된 분말을 방출한다. - 혼합된 분말의 낙하가 완료되면 샘플링 밸브를 사용해 10 개의 샘플을 채취한다. 샘플링된 층은 전체 분말 층 높이에 고르게 분포하며, 대표적으로 1 번째, 6 번째, 11 번째, 16 번째, 21 번째, 26 번째, 31 번째, 36 번째, 41 번째, 마지막(46-48 번째) 층에서 샘플을 채취한다(나머지 층은 제외). - 분말이 낙하될 때 카메라를 사용하여 촬영했으며, 투명한 수직 슈트의 후면 조명을 통해 분말이 흑백 명암으로 비춰지도록 설정한다. - 촬영한 영상은 FFmpeg 비디오 소프트웨어(Fabrice Bellard, 버전 2013-11-18 git-260fc0d)를 사용하여 각 영상의 파일을 개별 프레임으로 분할한 후, ImageJ 1.48 이미지 분석 소프트웨어(Wayne Rasband, National Institute of Health, Bethesda, MD, USA)를 사용하여 이미지를 분석한다.
밸리데이션 방법	-
참고자료	[연구논문] Jaklič, M., Kočevár, K., Srčič, S., & Dreu, R. (2015). Particle size-based segregation of pharmaceutical powders in a vertical chute with a closed bottom: An experimental evaluation. Powder Technology, 278, 171-180.

표 2-2-26: 분리 측정법-4

분류	분리 측정법-4(ASTM D6940/D6940M-20 Standard Practice for Measuring Sifting Segregation Tendencies of Bulk Solids)
원리	-
장치	<p>ASTM D6940/D6940M-20 에 따른 시프팅 분리 시험 장치는 내부 호퍼와 외부 호퍼로 구성되며, 상부와 하부 호퍼가 슬라이드 게이트를 통해 연결된다.</p> <p>상부 호퍼는 내부에 급경사 원뿔형 섹션이 있으며, 외부 호퍼는 대부분의 분체가 깔때기 흐름을 생성할 수 있도록 설계되었다.</p> <p>외부 호퍼는 분체 흐름을 시작하거나 멈출 수 있는 슬라이드 게이트가 부착되어 있으며, 하부로 방출되는 분말을 수집할 수 있는 최소 55 mL의 수집 컵이 포함된다.</p>  <p>그림 2-2-20: ASTM D6940/D6940M-20 에 명시된 분리 시험 장치</p>
시험방법	<p>상부 호퍼에 테스트할 분말을 채우고 슬라이드 게이트를 열어 분말이 하부 호퍼로 방출되며, 이 과정에서 분리가 발생하도록 유도한다.</p> <p>하부 호퍼에서 방출된 분말을 수집 컵에 받아 샘플로 채취하며, 이 샘플들은 입자 크기나 화학 성분과 같은 특성을 분석하여 분리 경향을 평가한다.</p>
밸리데이션 방법	<p>체질(sifting) 분리 발생하기 위해 네 가지 조건이 충족되어야 함:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 구성 요소 간 입자 크기 차이 (2) 충분히 큰 평균 입자 크기 (3) 자유롭게 흐르는 성질 (4) 입자 간의 운동 <p>이러한 조건이 모두 충족되는지 확인하여 체질 분리의 타당성을 평가한다.</p>
참고자료	ASTM D6940/D6940M-20 Standard Practice for Measuring Sifting Segregation Tendencies of Bulk Solids
분류	분리 측정법-4(ASTM D6941-19 Standard Practice for Measuring Fluidization Segregation Tendencies of Powders)
원리	-
장치	<p>ASTM D6941-19 에 따라 유동화(Fluidization) 분리 평가 장치는 건조하고 무독성, 비가연성의 가스를 공급하는 가스 공급 장치와 유량계를 포함하여 시험 챔버(test chamber)와 확장실(Expansion Chamber), 필터, 분배기로 구성된다.</p> <p>시험 챔버는 3 개 이상의 원통형 실린더로 구성되어 있으며, 이들이 쌓여 전체 높이는 최소 195mm 이상이어야 한다.</p> <p>확장실은 분말이 공기 흐름에서 벗어날 수 있도록 하고, 필터는 분말이 기기 밖으로 나가지 않도록 한다.</p>

	<p>- 분배기는 공기를 고르게 확산시키며, 필터 매체는 실험에 적합한 재질이어야 한다.</p>  <p>그림 2-2-21: ASTM D6941-19 에 명시된 분리 시험 장치</p>
<p>시험방법</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 대표 분말 샘플을 시험 챔버에 넣고 하단에서부터 가스를 공급하여 유동화를 유도한다. - 가스는 고유량(High Flow-rate)에서 시작하여 일정 시간 동안 유지한 후, 저유량(Low Flow-rate)으로 감소하여 유동화 상태를 유지한다. - 이후, 가스를 점진적으로 줄여 0 으로 만든다. - 실험 후 각 실린더에서 시료를 수집하여 분석한다. 이 시료들은 입자 크기 또는 화학 성분과 같은 분석 목적에 맞게 평가할 수 있다.
<p>밸리데이션 방법</p>	<p>-</p>
<p>참고자료</p>	<p>ASTM D6941-19 Standard Practice for Measuring Fluidization Segregation Tendencies of Powders</p>

● 비표면적(Specific surface area)

비표면적은 USP-NF, Ph. Eur, JP, KP에 모두 수재되어 있는 항목이며, PDG(PDG #G-11)에 의해 USP-NF, Ph. Eur, JP 간 조화가 이루어졌다. 또한 KP의 경우 PDG 가입국이 아니지만 국제조화를 위해 PDG 규제조화 대상 시험법에 대해 시험법 개정을 통해 국제조화를 추진하였다.

표 2-2-27: 비표면적 측정방법

분류	비표면적 측정방법
약전수재여부	○
약전 국제조화 여부	○ PDG #G-11 Specific surface area <846>
참고자료	USP-NF, Ph. Eur., JP, KP

표 2-2-28: 비표면적 측정법

분류	비표면적 측정법
원리	<ul style="list-style-type: none"> 비표면적측정법은 기체흡착법에 의한 분말상 의약품의 비표면적 (단위 질량당 분체의 전체 표면적)을 산출하는 방법이다. 검체의 비표면적은 고체표면에서의 기체의 물리흡착으로 측정하며 표면에서의 단분자층에 상 당하는 흡착기체의 양을 구하여 산출한다. 물리흡착은 흡착 기체분자와 분말 검체표면 사이의 비교적 약한 힘(van der Waals 힘)에 기인한다. 보통 측정은 액체 질소의 비점에서 하고 흡착된 기체량은 동적유동법 또는 용량법으로 측정한다.
장치	<p>그림 2-2-22: 제 1 법 동적유동법 장치의 개략도</p> <p>A: 유량제어밸브, B: 미분류량제어계, C: 개폐 밸브, D: 기류류 입구, E: O-링 실(seal), F: 냉각트랩, G: 열평형관, H: 검출기, I: 디지털 화면, J: 교정용 격막, K: 시험용셀, L: 갈아 맞춘 연결관, M: 단류도 안정관, N: 검출기 O: 유로선택밸브, P: 장류로 안전관, Q: 유량계, R: 탈기용 부위, S: 확산조절장치, T: 배기구</p>

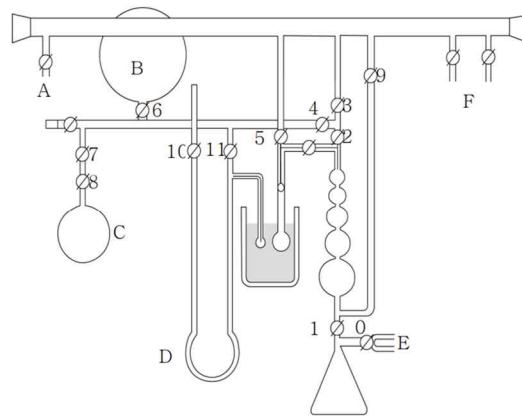


그림 2-2-23: 제 2 법 용량법 장치의 개략도

A: 진공계, B: 질소류, C: 헬륨류, D: 압력계, E: 진공/대기, F: 냉각트랩/진공펌프

시험방법

[해석법: 다점법]

분말검체에 기체를 물리 흡착시켰을 때 흡착된 기체량 V_a 과 흡착평형 상태의 흡착기체의 압력 P 와의 사이에는 상대압 (P/P_0)의 값이 0.05 ~ 0.30 의 범위 내에서는 다음 식과 같은 관계 [Brunauer, Emmett, Teller (BET)의 흡착등온식]가 있다.

$$\frac{1}{V_a \left[\frac{P_0}{P} - 1 \right]} = \frac{(C-1)}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C}$$

다점법에서는 V_a 는 3 개 이상의 P/P_0 에서 측정한다. 이 때 $1/[V_a(P/P_0 - 1)]$ 을 (1) 식에 따라 P/P_0 에 대하여 플롯하면 보통 상대압이 0.05 ~ 0.30 의 범위 내에서 직선이 된다. 직선 회기의 상관계수 r 이 0.9975 이상 즉 r^2 이 0.995 이상으로 되는 것이 필요하다. 직선 플롯으로부터 기울기 $(C-1)/(V_m \times C)$ 와 절편 $1/(V_m \times C)$ 를 직선 회귀분석으로 구한다. 이들 값으로부터 $V_m = 1/(\text{기울기} + \text{절편})$, $C = (\text{기울기}/\text{절편}) + 1$ 을 계산한다. 얻어진 V_m 값으로부터 비표면적 $S(\text{m}^2/\text{g})$ 를 다음식으로 계산한다.

$$S = (V_m N_a)/(m \times 22400)$$

적어도 3 개의 측정점을 필요로 한다. 0.3 부근의 P/P_0 값에서 비직선성이 확인되는 경우에는 추가로 측정한다. P/P_0 값이 0.05 이하인 경우에는 비직선성이 확인될 수 있기 때문에 이 범위에서는 측정을 권장하지 않는다. 직선성 검증, 데이터 처리, 검체의 비표면적 산출은 위와 같이 실시한다.

[해석법: 일점법]

동적유동법 (제 1 법) 또는 용량법 (제 2 법)에 의한 비표면적측정에서는 보통 적어도 3 개의 다른 P/P_0 에서의 V_a 의 측정이 필요하다. 그러나 0.300 부근의 P/P_0 (질소에서는 0.300, 크립톤에서는 0.001038 물분율에 상응한다.)로 측정한 V_a 의 값으로부터 다음 식으로 V_m 을 구하여 비표면적을 구할 수 있다.

$$V_m = V_a \{1 - (P/P_0)\}$$

일점법은 물질과 관계있는 정수 C 가 1 보다 훨씬 큰 물질의 분말 검체에 대하여 쓸 수 있다. 일점법이 유효한 조건에 대해서는 일련의 분체 검체에 대해 일 점법으로 측정된 비표면적의 값을 다점법으로 측정된 값과 비교하여 확인할 수 있다. 일점법으로 구한 비표면적과 다점법으로 구한 값이 근사하면 $1/C$ 이 거의 0 이 된다는 것을 나타낸다. 정수 C 값이 매우 큰 시험물질의 일련의 유사 검체에 대해 일점법은 간 점적으로 사용할 수 있다. 이러한 경우 정수 C 를 검체의 다점법 BET 플롯에서 $C = 1 + (\text{기울기}/\text{절편})$ 으로 구하면 일점법에 의한 오차를 감소시킬 수 있다. 이 때 다음 식으로 P/P_0 에 대하여 측정한 V_a 의 값으로부터 V_m 을 계산한다.

$$V_m = V_a \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right) \left[\frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \times \left(\frac{P}{P_0} \right) \right]$$

[검체의 조제]

비표면적을 측정하기 전에 보존 또는 취 급하고 있는 분체 검체의 표면에 물리적으로 흡착한 기체를 제거할 필요가 있다. 탈기조작이 불충분할 때는 검체 표면의 일부에 흡착되어 있는 기체의 영향으로 비표면적이 저하하거나 변동한다.

물질의 표면은 반응성을 가지므로 분말의약품의 비표면적측정에서 정밀성과 정확성을 얻기 위해서는 탈기과정의 설정이 중요하다.

탈기조건의 설정에 있어서는 BET 플롯에 서 재현성이 있다는 것, 검체의 질량이 일정하다는 것 및 검체의 물리적 화학적 변화가 없다는 것을 보 증하여야 한다.

온도, 압력 및 시간에 따라 결정되는 탈기조건은 분말 검체 원래 표면이 최대한 재현되도록

	<p>선택한다.</p> <p>탈기는 진공으로 하거나 비반응성의 건조한 기체의 기류 중에 노출시키거나 또는 탈기-흡착 반복법을 쓴다. 이 모든 경우에 불순물이 검체로부터 이탈하는 속도를 증가시키기 위하여 가열할 때가 있다.</p> <p>분말 검체를 가열할 때는 표면의 성질과 검체 상태에 영향을 주지 않도록 주의하며 비표면적측정의 재현성을 유지하기 위하여 될 수 있는 대로 낮은 온도로 탈기 시간을 짧게 한다.</p> <p>가열에 민감한 검체의 경우에는 탈기-흡착 반복법과 같은 다른 탈기법을 쓴다.</p> <p>물리흡착의 표준적인 방법은 액체질소 비 점에서의 질소의 흡착이다. 비표면적이 작은 검체 ($< 0.2 \text{ m}^2/\text{g}$)에서는 증기압이 낮은 크립톤의 흡착을 이용한다. 사용하는 모든 기체는 수분을 함유해서는 안 된다.</p> <p>흡착기체가 질소일 때는 전표면적이 적어도 1 m^2, 또한 크립톤일 때는 적어도 0.5 m^2 가 되도록 분말 검체의 질량을 정확하게 단다.</p> <p>적절한 밸리데이션을 하면 적은 검체량도 사용할 수 있다. 일정한 압력에서 흡착되는 기체량은 온도가 저하되면 증가하는 경향이 있으므로 흡착 측정은 보통 저온에서 이루어진다. 측정은 액체질소의 비점인 $-195.8 \text{ }^\circ\text{C}$에서 실시된다. 기체흡착은 다음 중 한 방법으로 측정한다.</p> <p>[측정법: 제 1 법-동적유동법]</p> <p>동적유동법에서는 흡착기체로 건조한 질소 또는 크립톤을 쓴다. 헬륨은 흡착되지 않으므로 희석용기체로 쓴다.</p> <p>P/P_0 가 $0.05 \sim 0.30$ 의 범위 내에서 흡착기체와 헬륨의 혼합비를 변화시켜 적어도 3 종류의 혼합기체를 조제한다.</p> <p>정해진 바의 온도 및 압력조건에서 기체농도 검출기는 통과하는 기체의 부피에 거의 비례하는 신호를 출력하며 보통 검출기로서 전자식적분계를 내장한 열전도도검출기를 쓴다.</p> <p>P/P_0 가 $0.05 \sim 0.30$ 의 범위 내에서 적어도 3 개의 데이터를 측정한다.</p> <p>질소 및 헬륨의 혼합기체는 검출기를 통과한 다음 시험용 셀로 도입되어 다시 검출기를 통과한다. 시험용 셀을 액체질소 중에 담그면 검체는 이동상에서 질소를 흡착하고 열전도도검출기를 통하여 기록계에 펄스로 기록된다.</p> <p>다음에 시험용 셀을 냉각제에서 제거한다. 이렇게 하여 흡착피크의 반대 측에 이것과 같은 면적을 가지는 탈착피크가 생긴다. 이 탈착피크는 흡착피크보다 명확하므로 측정을 위하여 사용된다.</p> <p>교정에는 탈착피크와 같은 크기의 피크를 주는 양의 기체를 주입하여 단위피크면적과 기체부피와의 비례관계를 구한다.</p> <p>일점법에서는 질소/헬륨의 혼합물을 사용하고, 다점법에서는 몇 가지의 동일한 혼합물을 사용하거나 2 종류의 기체를 혼합하여 사용한다. 계산은 보통 용량법과 같다.</p> <p>[측정법: 제 2 법-용량법]</p> <p>용량법에서 널리 쓰이는 흡착기체는 질소이며 이것을 미리 탈기한 분말 검체 위의 공간에 일정한 평형압력 P가 되도록 도입한다.</p> <p>헬륨은 빈 부피(dead volume)를 측정할 목적으로 쓴다. 이 방법에서는 혼합가스가 아니라 순수한 흡착가스만을 사용하기 때문에 열확산의 간섭효과는 피할 수 있다.</p> <p>검체표면의 오염을 방지하기 위하여 검체 관내에 건조한 소량의 질소를 넣고 검체 관을 떼어내어 마개를 한다. 그 질량을 달아 검체의 질량을 구한다. 검체관을 측정 장치에 매달고 검체 관내를 주의 깊게 정해진 압력 ($2 \sim 10 \text{ Pa}$)까지 감압한다.</p> <p>몇 가지 장치에서는 정해진 압력변화 속도 (예를 들어 $13 \text{ Pa}/30 \text{ 초}$ 이하)로 감압하고 다음 단계를 시작할 때까지 정해진 시간 동안 이를 유지한다. 필요한 경우, 비흡착성 기체인 헬륨을 써서 검체 관내의 빈 부피를 측정한다.</p> <p>빈 부피 측정은 차분측정, 즉 차압 트랜스듀서에 접속한 대조관과 검체관을 쓰는 방법을 통해서도 할 수 있다.</p> <p>$-195.8 \text{ }^\circ\text{C}$의 액체질소를 넣은 듀아 (Dewar) 병을 검체관 위 정해진 위치까지 올리고 필요한 P/P_0 가 되도록 충분한 양의 질소를 도입하고 흡착된 기체의 부피 V_a를 측정한다.</p> <p>다점법에서는 연속적으로 보다 높은 P/P_0 에서 V_a의 측정을 반복한다. 흡착기체로 질소를 쓸 때는 $0.10, 0.20, 0.30$ 의 P/P_0 가 적절하다.</p> <p>[표준물질]</p> <p>시험해야 할 검체와 비슷한 비표면적을 가지는 비표면적측정용 α-알루미나 등을 쓰고 장치의 가동을 정기적으로 확인한다.</p>
밸리데이션 방법	-

(6) 압축성(Compressibility)

분말의 압축성에 대한 측정은 약전에 수재되어 있지 않는 항목이기 때문에 분말의 압축성과 관련된 다양한 참고자료(문헌, 연구논문, 보고서 등)를 기반으로 분말의 압축성 측정 방법을 기재하였다.

표 2-2-29: 압축성 측정법: Heckel

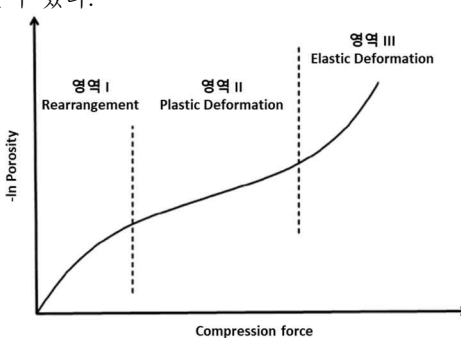
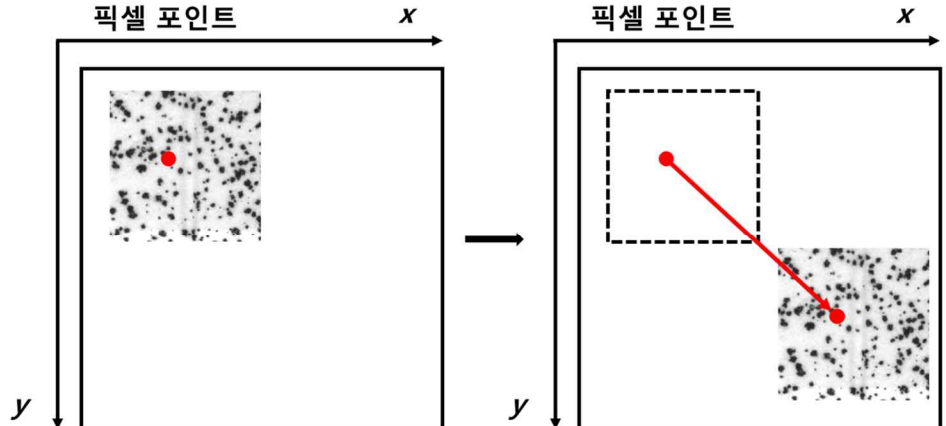
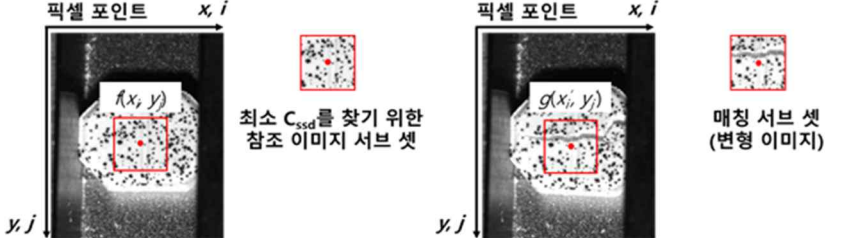
분류	압축성 측정법: Heckel
원리	<p>Heckel 방정식은 압축 압력에 대한 정제 공극률의 로그 값의 선형적인 의존성을 예측하는 데 사용할 수 있으며, 아래 수식을 통해 계산된다.</p> <p>아래 수식에서 k의 역수(1/k)는 평균 항복 압력(Py)이며, 낮은 Py 값은 소성 변형되는 재료를 나타내고, 높은 Py 값은 취성 물질을 나타낸다. 소성 물질과 취성 물질을 구분하는 Py 값의 기준이 정의되지는 않았으나, 일부 연구에서는 소성과 취성을 구분하는 Py 값을 정의하였다. Py 값이 80 미만인 재료는 소성 물질로 분류되며, Py 값이 80 이상인 물질은 취성 물질로 구분할 수 있다. 이러한 기준을 기반으로 물질 간의 소성 및 취성 여부를 판별할 수 있지만, 동일한 물질이라도 실험한 연구자에 따라 Py 값에 차이가 있기 때문에 상기 기준만으로 완전히 판별할 수는 없다. 또한 정제의 강도는 Heckel Plot의 k 값과 상관관계가 있으며, 일반적으로 k 값이 클수록 정제가 더 단단함을 나타낸다. 이러한 값을 기반으로 연속공정을 활용하여 정제 제형을 개발할 때 원료물질을 선택할 수 있다.</p> $\ln \frac{1}{1-D} = kP + A$ <p>D: 압력 P에서 원료물질의 상대밀도, k: 상수로 압축된 물질의 가소성을 측정한 것, A: 상수로 이산입자(discrete particles)의 변형 및 결합 전 다이 충전 및 입자 재배열과 관련 있음</p> <p>아래 그림은 Heckel Plot의 예를 나타내는데, Heckel Plot에서 영역 I(저압)은 입자 재배열을 나타내고, 영역 II는 압축 압력 증가에 따른 입자의 소성 변형을 나타내며, 영역 III(고압)은 입자의 탄성 변형을 나타낸다. Heckel 방정식은 압축 압력 대 로그 공극률이 직선을 나타내지 않는 낮은 압력에서는 원료물질의 압축성을 충분히 설명하지 못한다는 한계가 있으며, 이에 따라 수정된 Heckel 방정식과 드루커-프라거 캡 모델(DruckerPrager Cap Model)과 같은 보다 정교한 모델을 사용할 수 있다.</p>  <p>그림 2-2-24: Heckel Plot의 예</p>
장치	<ul style="list-style-type: none"> 압축기(Compaction Press): 다양한 압력으로 분말을 압축할 수 있는 장치로, 일반적으로 정밀하게 제어 가능한 유압식 또는 기계식 프레스를 사용한다. 다이(Die): 분말을 넣고 압축할 때 사용하는 금속 몰드로, 일반적으로 강철로 만들어진다. 다이는 고정된 부피를 제공하며, 압축 중 분말이 한 방향으로만 변형되도록 도와준다. 밀도 측정기(Density Meter): 압축체의 부피와 밀도를 측정하기 위한 장치. 일반적으로 헬륨 피크노미터(helium pycnometer)를 사용한다. 캘리퍼스(Calipers): 압축체의 직경과 높이를 측정하여 부피를 계산하는 데 사용된다.
시험방법	<ul style="list-style-type: none"> 준비된 분말을 일정량 계량하여 다이(die)에 넣는다. 다양한 압력을 가하며 분말을 압축한다. 일반적으로 정해진 압력 단계(예: 50 MPa, 100 MPa, 150 MPa 등)로 압력을 점차 증가시켜 여러 개의 압축체(compact)를 만든다. 각 압축체의 직경과 높이를 측정하여 부피를 계산한다. 압축체의 무게를 측정하고, 이를 통해 상대 밀도(D)를 계산한다. 상대 밀도는 압축체의 부피당 질량을 실제 분말의 밀도로 나눈 값이다.
밸리데이션 방법	-

표 2-2-30: 압축성 측정법: 디지털 이미지 상관법(Digital Image Correlation, DIC)

분류	압축성 측정법: 디지털 이미지 상관법(Digital Image Correlation, DIC)
원리	<p>디지털 이미지 상관법(Digital Image Correlation, DIC)은 재료의 기계적 물성을 평가하기 위한 방법으로, 시료에 외압을 가한 후 시료의 변형 전후의 디지털 이미지 정보를 분석하여 시료 표면의 변위량(Displacement)과 변형률(Strain)을 얻는 방법이며, 이는 균일하지 않은 시료 표면에 대해서도 특정 부분의 변형률만 구할 수 있다는 장점이 있다.</p> <p>DIC를 이용해 정확한 변위량 및 변형률을 얻기 위해선 정밀하게 촬영된 시료의 사진이 필요하며, 카메라 렌즈에 의한 왜곡을 최소화해야 한다. 일반적으로 DIC 분석을 위해선 고해상도의 초고속 카메라(CCD)를 사용하며, 카메라와 시료를 평행한 각도로 고정하고, 빛에 의한 왜곡을 줄이기 위해 양 쪽에서 조명을 비추어 시료의 이미지를 얻는다.</p> <p>DIC는 2D와 3D DIC로 나눌 수 있으며, 2D DIC의 경우 하나의 카메라를 이용하여 물체 표면 내 변위를 측정한다. 3D DIC는 두 개 이상의 카메라를 이용하여 표면 내 변위와 표면 외 변위를 동시에 측정하는 방법이다. 2D 및 3D 모두 변형 전, 후의 이미지의 상관관계 분석을 위해 카메라를 통해 얻은 영상의 명암 값을 이용하여 상관관계를 분석한다.</p> <p>2D DIC의 측정은 변형 전, 후 이미지에서 서브 셋을 생성하여 전, 후 이미지의 상관관계를 분석한다. 서브 셋은 이미지에서 하나의 픽셀의 특징을 주변 픽셀들의 명암 값으로 표현하는 것으로, 변형 전 이미지에서 변위량을 구하고 싶은 픽셀 $P(x_i, y_j)$을 기준으로 $(2M+1) \times (2M+1)$ 크기의 서브 셋을 생성한다. 여기서 M은 마스크이며, 이는 서브 셋의 크기를 나타낸다. 사용할 이미지의 픽셀 크기에 따라 서브 셋 크기를 조절한다.</p> <p>아래 그림은 변형 전, 후 시료 표면 이미지의 서브 셋을 나타낸 것이다. 변형 전 서브 셋을 변형 후 사진에서 매칭되는 서브 셋을 찾는다.</p>
	 <p>픽셀 포인트 x</p> <p>픽셀 포인트 x</p> <p>y</p> <p>참조 이미지와 서브 셋</p> <p>변형 이미지와 서브 셋</p>
	<p>그림 2-2-25: 변형 전, 후 시료 표면 이미지의 서브 셋</p> <p>아래 그림은 DIC로 변위량을 계산하는 방법을 나타낸 그림이며, 변형 전 이미지의 픽셀 좌표 $f(x_i, y_j)$는 변형 후 이미지의 픽셀 좌표 $g(x'_i, y'_j)$로 매핑된다. 좌표 매핑 시 사용되는 함수를 형상 함수라 하며, 아래 수식을 통해 계산된다.</p>
	 <p>픽셀 포인트 x, i</p> <p>픽셀 포인트 x, i</p> <p>y, j</p> <p>y, j</p> <p>최소 C_{ssd}를 찾기 위한 참조 이미지 서브 셋</p> <p>매칭 서브 셋 (변형 이미지)</p>
	<p>그림 2-2-26: DIC로 변위량 계산하는 방법</p> $x_i = x_i + u$ $y_j = y_j + v$ <p>u: x축 방향에서의 변위, v: y축 방향에서의 변위</p> <p>변형 전 이미지의 $P(x_i, y_j)$에서 생성된 서브 셋을 이용하여 아래 수식을 통해 sum-squared difference (SSD) 기준을 적용하여 C_{ssd}를 계산한다. 모든 지점에서의 서브 셋과 상관관계를</p>

	<p>비교하여 C_{ssd}가 가장 작은 지점을 매칭점으로 설정한다.</p> <p>변형 전 서브 셋의 중심 픽셀 좌표 값과 변형 후 이미지에서 매칭된 서브 셋의 중심 픽셀 좌표 값의 차이인 (u, v)가 변위량이 된다.</p> $C_{ssd} = \sum_{i=-M}^M \sum_{j=-M}^M [f(x_i, y_j) - f(x'_i, y'_j)]^2$
장치	<p>DIC 카메라 시스템(Camera System): 고해상도 디지털 카메라 한 대 또는 두 대를 사용하여 대상 물체의 변형 전후 이미지를 캡처한다. 단일 카메라 시스템은 2차원 변위를 측정하며, 두 대의 카메라를 사용하는 스테레오 카메라 시스템은 3차원 변형 및 변위를 측정한다.</p> <p>광원(Lighting Source): 균일한 조명을 제공하여 대상 물체의 표면에 균일한 빛을 비춘다. 이는 이미지의 명확성과 콘트라스트를 높여 분석의 정확성을 보장하기 위함이다.</p> <p>점 패턴 생성기(Speckle Pattern Generator): 대상 물체의 표면에 무작위 점 패턴을 형성하기 위한 스프레이 도구 또는 페인트. 점 패턴은 변형 전후의 이미지 분석에서 변화를 쉽게 추적할 수 있도록 도와준다.</p> <p>이미지 분석 소프트웨어(Image Analysis Software): 촬영된 이미지를 분석하여 물체의 변형 및 변위 데이터를 추출하는 소프트웨어. 소프트웨어는 디지털 이미지 상의 점 패턴의 이동을 계산하여 변형률, 변위, 스트레인 필드를 생성한다.</p>
시험방법	<p>DIC 분석을 위해 시편 표면에 무작위 무늬를 적용한다. 일반적으로 스프레이 도장 방법을 사용하여 작은 검정색과 흰색 점을 시편 표면에 고르게 분포시킨다. 이 무늬는 변형을 추적하기 위한 기준점으로, 무늬의 크기와 분포는 시편의 크기와 해상도에 맞게 조정되어야 한다.</p> <p>카메라와 조명을 적절한 각도와 위치에 배치하여 시편을 촬영할 준비를 한다. 이때 시편의 표면에 반사나 그림자가 생기지 않도록 조명을 균일하게 설정한다. 2대 이상의 카메라를 사용하는 경우, 각 카메라의 위치를 조정하여 3차원 변형을 측정할 수 있는 적절한 각도로 설정한다.</p> <p>시편에 외력을 가하면서 변형이 발생하는 과정을 카메라로 실시간 촬영한다. DIC 소프트웨어는 각 단계별 이미지를 기록하고, 이를 통해 변위 및 변형률을 계산한다.</p> <p>촬영된 이미지를 상호 비교하여 변형률을 계산한 후, 소프트웨어에서 변위 및 변형률 필드를 생성한다. 이 데이터는 시편의 응력-변형률 곡선, 변형 분포, 파손 메커니즘 등을 분석하는 데 활용된다. 특히, 복잡한 변형 거동을 시각적으로 표현할 수 있어 구조 해석에 유용하다.</p>
밸리데이션 방법	-

3 연속공정에서의 원료물질 특성 관리전략 연구

3.1 사례분석을 통한 연속공정 적용을 위한 원료물질 물리화학적 특성과 완제의약품 품질특성과의 상관관계 조사

완제의약품 품질특성은 원료물질의 물리화학적 특성과 상관관계가 있으며, 완제의약품 품질에 영향을 미치는 특성을 관리하기 위해선 원료물질 특성과 관련된 잠재적 완제의약품의 품질특성을 식별해야 한다. 일반적으로 공정 개발 중에 원료물질의 특성과 원료물질의 특성이 제품 품질에 미치는 영향은 철저히 연구되지 않는다. 하지만, ICH Q8 가이드라인에 따르면, 견고한 공정을 개발하기 위해선 제품과 공정에 대한 이해를 기반으로 제품 품질 변동의 원인을 식별하고 이러한 위험을 해결하기 위한 적절한 관리전략을 개발해야 한다. 따라서 제조공정의 견고성을 보장하기 위해 원료물질과 완제의약품 품질특성과의 상관관계를 이해하는 개발 전략이 필요하다.

정제 제조에 사용되는 다양한 원료물질 특성과 완제의약품 품질특성과의 상관관계를 도출하기 위해 연속공정을 사용해 정제를 제조한 연구를 조사하였다

표 3-1-1: 다양한 원료물질특성, 반제품 품질특성, 완제의약품 품질특성 간의 상관관계

원료물질 의 물리화학 적 특성	반제품 품질특성	완제의약품 품질특성	설정근거	참고자료
입자크기/ 입자크기 분포	<ul style="list-style-type: none"> - 타정 중 입자 파편화 경향 감소 - 혼합 균일성 저하 가능성 - 피더 성능 저하 가능성 - 유동성 저하 	<ul style="list-style-type: none"> - 정도, 정제 두께에 영향 - 함량 균일성 저하 - 용출 속도 감소 - 정제 강도 증가 - 압축성 향상 	입자 크기가 증가함에 따라 함량 균일성이 낮아짐. 입자 크기가 작을수록 타정 중 파편화 경향이 감소하고, 타정이 향상됨. 용출 속도는 입자 크기가 작을수록 증가함.	[8] [9] [10] [11] [12] [13]
응집성	<ul style="list-style-type: none"> - 분말 유동성 저하 - 혼합 불균일 가능성 증가 - 피더 성능 저하 - 타정 시 과도한 응집으로 기계적 문제 발생 가능 - 혼합기 내부에서 정전기 발생 가능성 증가 	<ul style="list-style-type: none"> - 타정 강도 증가 - 과도한 응집 시 정제 품질 저하 가능 - 장비 표면에 분말 부착 가능성 증가 - 정제 무게 변동성 증가 - 타정기 과열 가능성 	응집성이 높으면 분말 유동성이 저하되고, 혼합과 피더 성능이 떨어짐. 그러나 적절한 응집력은 타정 강도를 향상시킬 수 있음. 과도한 응집은 정제 품질 저하와 장비 문제를 야기할 수 있음.	[14] [15] [16]
흡습성	<ul style="list-style-type: none"> - 습기를 흡수하면 유동성과 압축성이 저하됨 - 혼합 불균일 가능성 증가 - 피더 성능 저하 가능성 - 분말이 응집하여 혼합기 벽에 부착될 수 있음 - 건조 과정에서 추가적인 공정 필요 	<ul style="list-style-type: none"> - 흡습성이 높으면 정제의 안정성이 저하됨 - 정도가 감소할 수 있음 - 저장 중 변형 및 변색 발생 가능성 증가 - 용출 속도 변화 가능성 증가 - 정제의 물리적 강도 저하 	흡습성이 높은 원료는 습기를 흡수해 유동성과 압축성을 저하시킴. 이는 정제의 정도와 안정성을 낮추고, 저장 중 변형을 초래할 수 있음.	[17] [18] [19] [20]
접착성 / 정전하	<ul style="list-style-type: none"> - 혼합 불균일, 장비 표면에 부착 가능성 증가 - 피더 성능 저하 가능 - 타정 중 장비 마모 증가 위험 - 분말이 혼합기 내부에서 고르게 분포되지 않을 수 있음 - 정전기로 인한 분말 손실 발생 가능 	<ul style="list-style-type: none"> - 장비 표면에 분말이 달라붙어 정제 품질 저하 가능성 있음 - 타정 시 장비와의 접촉 면적이 커져 마모가 심해짐 - 정전기로 인해 정제 표면이 거칠어질 수 있음 - 코팅 공정에서 코팅 불균일 발생 가능 - 정전기로 인해 포장 과정에서 문제 발생 가능 	접착성과 정전하는 혼합과 피더 성능을 저하시킬 수 있으며, 장비 마모와 정제 품질에도 영향을 미침. 특히 정전기는 생산 공정과 포장 과정에서 문제를 일으킬 수 있음.	[21] [22] [23] [24]
유동성 / 입자밀도 / 마찰 / 분리 / 비표면적	<ul style="list-style-type: none"> - 유동성이 좋으면 혼합 균일성과 피더 성능이 향상됨 - 입자 밀도가 높으면 압축성이 향상됨 - 마찰이 높으면 장비 마모 증가 가능 - 비표면적이 클수록 응집성과 흡습성이 	<ul style="list-style-type: none"> - 유동성이 좋을수록 정제 무게와 함량 균일성이 향상됨 - 비표면적이 클수록 타정 강도가 증가할 수 있음 - 마찰이 높으면 장비 마모로 인해 생산 	유동성과 비표면적은 혼합 균일성과 타정 강도에 영향을 미침. 유동성이 좋을수록 생산 효율이 향상되며, 비표면적이 클수록 타정 강도가 높아짐. 그러나 마찰과 입자 밀도가 지나치게 높으면 장비 마모와 용출 속도 변화가 발생할 수 있음.	[25] [26]

	<ul style="list-style-type: none"> 증가할 수 있음 입자 간 분리가 잘 되지 않으면 혼합 불균일 발생 가능 	<ul style="list-style-type: none"> 공정 중단 위험 증가 입자 밀도가 높을수록 용출 속도가 느려질 수 있음 입자 간 분리가 잘 되지 않으면 함량 균일성이 저하될 수 있음 		
압축성	<ul style="list-style-type: none"> 압축성이 좋으면 타정 시 더 높은 강도를 가짐 과도한 압축력은 정제 파손 위험을 증가시킬 수 있음 압축력이 낮으면 정제가 쉽게 부서질 수 있음 압축 중 열 발생으로 인해 원료 변형 가능 압축력이 적절하면 생산 속도가 향상될 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> 압축성이 높을수록 경도와 기계적 강도가 향상됨 과도한 압축력은 정제 파손 위험을 초래할 수 있음 압축력이 낮으면 용출 속도가 빨라질 수 있음 압축력 조절로 경도를 최적화할 수 있음 압축력이 적절하면 저장 중 안정성이 향상됨 	<p>압축력은 타정 강도와 경도에 직접적인 영향을 미침. 과도한 압축력은 파손 위험을 높이고, 부족한 압축력은 용출 속도를 빠르게 할 수 있음. 적절한 압축력 조절로 최적의 경도를 얻을 수 있음.</p>	[27]

(1) 입자크기/입자 크기 분포에 의한 완제의약품 상관관계 분석

표 3-1-2: 입자크기/입자 크기 분포에 의한 완제의약품 상관관계 분석 요약

출처	Ervasti, T., Simonaho, S. P., Ketolainen, J., Forsberg, P., Fransson, M., Wikström, H., ... & Abrahmsén-Alami, S. (2015). Continuous manufacturing of extended release tablets via powder mixing and direct compression. International journal of pharmaceutics, 495(1), 290–301.
원료물질특성	입자크기/입자크기분포
요약	지속 방출 정제 제조에서 HPMC와 이부프로펜의 입자 크기가 혼합 균일성, 유동성, 정제 품질 및 약물 방출에 중요한 영향을 미친다.

입자 크기는 지속 방출 정제의 연속 제조에서 중요한 변수로 작용하며, 유동성, 혼합 균일성, 정제 강도 및 약물 방출 특성에 직접적인 영향을 미친다. 본 연구는 HPMC와 이부프로펜의 입자 크기가 제조 공정 및 최종 정제 품질에 어떻게 작용하는지를 분석한다.

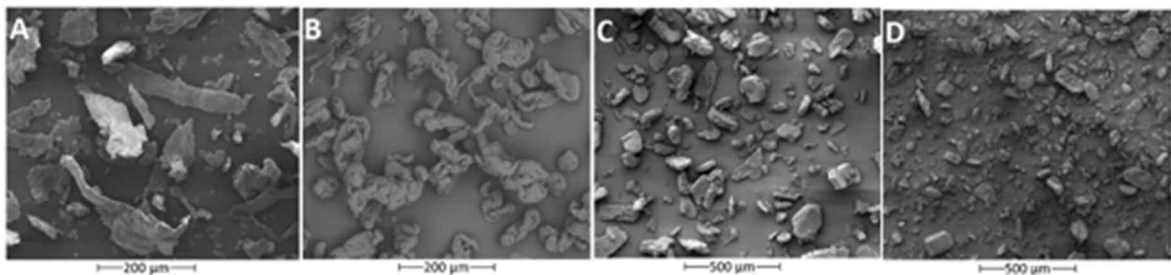


그림 3-1-1: SEM으로 측정된 입자 모양 및 크기 분석 (A) HPMC(CR), (B) HPMC(DC2), (C) Ibuprofen, (D) Ibuprofen(milled)

위의 그림은 주사 전자 현미경(SEM)을 이용하여 입자를 평가한 결과이며, HPMC와 이부프로펜의 입자 크기와 형태를 비교한다. HPMC CR: 작은 섬유질 및 불규칙한 입자로 구성되어 유동성이 낮다. HPMC DC2: 큰 구형의 집합체 형태를 보여 더 우수한 유동성을 가진다. 이부프로펜 원래 입자 (Large IbuPS): 큰 불규칙한 입자 형태를 보인다. 분쇄된 이부프로펜 (Small IbuPS): 더 작은 입자로 균일성이 높아졌다.

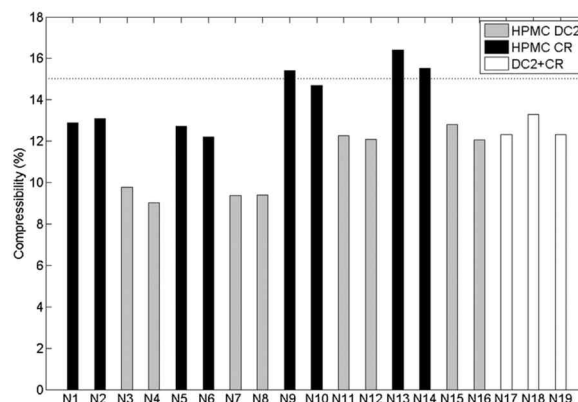


그림 3-1-2: 압축성을 이용한 유동성 분석

위 그림은 혼합물의 유동성을 압축성(compressibility)으로 평가한 결과이다. HPMC DC2 와 Large IbuPS 조합: 압축성이 낮아(9~10%) 유동성이 우수하다. HPMC CR과 Small IbuPS 조합: 압축성이 높아(14~16%) 유동성이 낮다. 이는 큰 입자 크기가 혼합 안정성을 높이고, 작은 입자 크기가 입자 간 응집력을 증가시켜 공정 효율성을 저하시키는 결과를 보인다.

큰 입자 크기 (HPMC DC2, Large IbuPS): 혼합물이 균일하게 공급되어 정제 중량이 안정적이다. 또한 초기 약물 방출 속도가 빠르지만 시간이 지나며 안정적인 지속 방출 패턴을 보인다. 작은 입자 크기 (HPMC CR, Small IbuPS): 초기에는 높은 정제 강도를 제공하나 시간이 지남에 따라 중량과 강도가 감소하는 경향을 보인다. 균일한 겔 층 형성을 통해 초기부터 안정적인 약물 방출을 유지한다.

입자 크기는 공정 안정성에 결정적인 영향을 미친다. 큰 입자 크기는 혼합 효율을 높이고 유동성을 향상시켜 공정 안정성을 제공한다. 작은 입자 크기는 혼합 중 응집과 변동성을 증가시키지만, 적절한 혼합 속도와 시간 조정을 통해 품질을 유지할 수 있다. 입자 크기는 유동성, 혼합 균일성, 정제 강도 및 약물 방출에 중대한 영향을 미친다.

따라서 원료물질의 입자크기와 혼합기 속도에 따라 압축성, 유동성, 인장강도, 용출 등에 영향을 주어, 적절한 원료사용과 공정 조건을 통해 최종 제품의 품질을 보장하는 것이 중요하다.

(2) 응집성에 의한 완제의약품 상관관계 분석

표 3-1-3: 응집성에 의한 완제의약품 상관관계 분석

출처	Alyami, H., Dahmash, E., Bowen, J., & Mohammed, A. R. (2017). An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques and processing parameters on the homogeneity and content uniformity of a blend containing low-dose model drug. <i>PloS one</i> , 12(6), e0178772.
원료물질특성 요약	응집성 응집성 원료, 비응집성 원료를 통해 제품의 품질특성에 어떤 영향을 주는지 연구했다.

응집성(cohesiveness)은 약물 혼합의 균일성과 제조 효율성에 중요한 변수로, 특히 소량의 API와 많은 양의 첨가제를 혼합할 때 중요하다. 본 연구는 API와 부형제의 입자 특성(크기, 모양, 표면 거칠기 등), 혼합 기법, 그리고 공정 매개변수가 혼합 균일성에 미치는 영향을 분석한다. 특히 응집성 물질(cohesive materials)은 분리(segregation) 및 뭉침(agglomeration)을 유발하여 균일성 확보가 어렵다.

아래 표는 입자 크기에 따라 응집성과 유동성이 달라짐을 보여준다. 응집성 전분(cohesive starch, <53 μ m): 입자 크기가 작아 유동성이 낮으며, 각도 49.3°로 "Poor" 등급을 받음. 비응집성 전분(non-cohesive pregelatinised starch, 125-180 μ m): 입자 크기가 커져 유동성이 우수하며, 각도 30.14°로 "Excellent" 등급을 받음. 응집성 MCC(<53 μ m): 각도 39.46°로 "Fair" 유동성을 보이지만, 큰 입자 크기의 비응집성 MCC는 유동성이 우수("Excellent"). 이는 입자 크기가 클수록 입자 간 반데르발스 힘이 약해져 응집성이 감소하고 유동성이 개선됨을 나타낸다.

표 3-1-4: 원료물질의 입자 크기, 안식각, 유동성 분석

분류	입자크기(μ m)	안식각(°)	유동특성
Cohesive starch	< 53	49.30 \pm 0.59	Poor
Non-cohesive pregelatinised starch	125-180	30.14 \pm 2.3	Excellent
Cohesive pregelatinised starch	< 53	48.44 \pm 4.2	Poor
Non-cohesive MCC	125-180	25.0 \pm 0.86	Excellent
Cohesive MCC	< 53	39.46 \pm 1.29	Fail

표면 거칠기(surface roughness)와 응집성 간 관계를 분석하였을 때, 평균 표면 거칠기(Sa)는 MCC가 가장 높아 API 입자를 더 잘 고정하며, 이는 균일성을 개선시킨다. 응집 에너지(AE)는 응집성 MCC가 낮은 에너지(28.5aJ)를 보이며, 이는 거칠기 증가로 인해 입자 간 접촉 면적이 감소했기 때문이다.

API: 첨가제 비율(1:5~1:50) 및 입자 크기가 약물 회수율에 미치는 영향을 확인해보았을 때, 응집성 첨가제를 사용한 경우, 입자 크기가 작아질수록 약물 회수율이 낮아지는 경향을 보인다. 비응집성 MCC는 1 분 혼합 후에도 가장 높은 균일성을 나타내어 응집성 MCC보다 우수한 결과를 보인다.

혼합 시간을 5 분으로 늘리면 약물 회수율이 전반적으로 증가하며, 비응집성 MCC와 pregelatinised 전분에서 가장 우수한 균일성을 보인다. 긴 혼합 시간은 입자 간 충돌을 증가시켜 확산(diffusion) 및 대류(convection)를 촉진하며, API의 고른 분포를 보장한다.

응집성 전분에서 혼합 시간이 길어질수록 약물 회수율이 증가하지만 여전히 비응집성 MCC에 비해 낮은 수준이다. RSD(Relative Standard Deviation)가 혼합 시간이 증가하면서 감소하며, MCC에서 가장 낮은 RSD를 나타내었다.

MCC와 pregelatinised 전분은 32 분 이내에 우수한 약물 균일성을 나타내었다. 응집성 부형제는 여전히 낮은 균일성을 나타내었다. API 농도가 0.5%로 감소하면 MCC에서 8 분 내 균일성이 확보되지만, 전분은 32 분까지 혼합이 필요하다.

응집성은 혼합 균일성과 유동성에 중요한 영향을 미친다. 비응집성 MCC와 예열 전분은 높은 유동성과 낮은 응집성으로 인해 약물 균일성을 효과적으로 달성한다. 특히, 건식 분말 혼합 장치를 활용하면 응집성 부형제를 포함한 혼합물에서도 높은 균일성을 얻을 수 있다.

(3) 흡습성에 의한 완제의약품 상관관계 분석

표 3-1-5: 흡습성에 의한 완제의약품 상관관계 분석

출처	Hiew, T. N., Johan, N. A. B., Desai, P. M., Chua, S. M., Loh, Z. H., & Heng, P. W. S. (2016). Effect of moisture sorption on the performance of crespovidone. <i>International journal of pharmaceutics</i> , 514(1), 322–331.
원료물질특성	흡습성
요약	크로스포비돈의 흡습성이 정제의 분해 시간, 경도, 두께 변화에 미치는 영향을 평가하였다

이 연구는 봉해제로 쓰이는 Crespovidone이 4 개의 상대습도(11% RH, 33% RH, 53% RH, 75% RH)와 정제의 압력 (62.4, 187.3, 249.7 MPa)에서 흡습성이 정제에 어떤 영향을 주는지 연구했다. 이 연구에서 Crespovidone (Kollidon CL-SF)와 Dibasic calcium phosphate는 희석제, Magnesium stearate은 윤활제로 사용했다. 11, 33, 53% RH에서 보관한 Crespovidone의 입자 크기는 비슷했지만 75% RH에서 보관한 Crespovidone의 경우 입자 크기가 두 배 증가하고 span이 약간 증가하여 높은 보관 습도에서 응집체가 형성됐다. Crespovidone이 흡수한 수분 대부분이 외부에 위치하고 결합된 수분이 최소화하였는데 이는 보관 습도가 증가함에 따라 엔탈피가 감소하여 Crespovidone과 물 사이의 반응이 덜 발열적이 되어 표면 고체-물 상호 작용이 표면 응축과 점점 더 유사해졌다. 따라서 흡착된 수분의 대부분은 Crespovidone 입자의 넓은 표면적에 느슨하게 분포한다. 보관 습도에 관계없이, 정제 제형 내 Crespovidone 농도가 증가함에 따라 24 시간 보관 후 봉해 시간은 감소했고, 11% RH에서 보관한 Crespovidone을 함유한 정제는 더 단단했으며, 62.4 MPa에서 압축한 정제의 경우 더 단단했다. Crespovidone의 보관 습도가 33% 및 53% RH로 증가함에 따라 Crespovidone이 있는 정제와 없는 정제 간의 경도 차이는 거의 구별할 수 없었다. 그러나 75% RH에서 보관한 Crespovidone을 사용하면 62.4 MPa에서 압축할 경우 정제가 매우 부드러워졌고, 187.3 및 249.7 MPa에서 압축한 정제도 정제의 경도가 감소하는 했다. Crespovidone이 없는 정제와 비교했을 때 정제 두께의 변화는 2% 이내였지만, 75% RH에서 보관한 Crespovidone이 포함된 정제의 경우 두께 증가는 Crespovidone 농도에 비례했다.

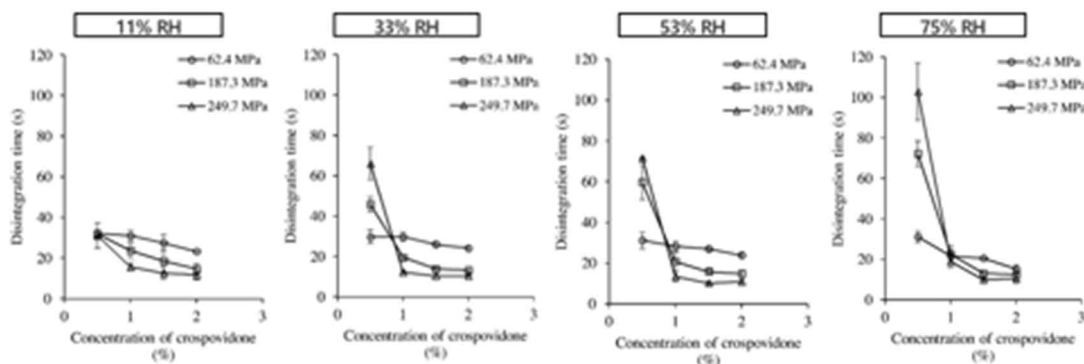


그림 3-1-3: Crespovidone 농도 따른 봉해 시간

위 그림을 보면 11% RH를 제외한 0.5% Crespovidone을 함유한 정제의 봉해 시간은 압축 압력에 따라 증가했다. 1, 1.5, 2% Crespovidone을 함유한 정제의 경우 높은 압력에서

제조된 정제의 봉해 시간이 단축되었으며, 249.7 MPa에서 압축한 정제에서 봉해 시간이 가장 낮았다. 모든 압력에서 압축했을 때 Crospovidone 농도가 증가함에 따라 봉해 시간이 감소했고 Crospovidone 압력이 높을수록 봉해가 더 빨라졌다.

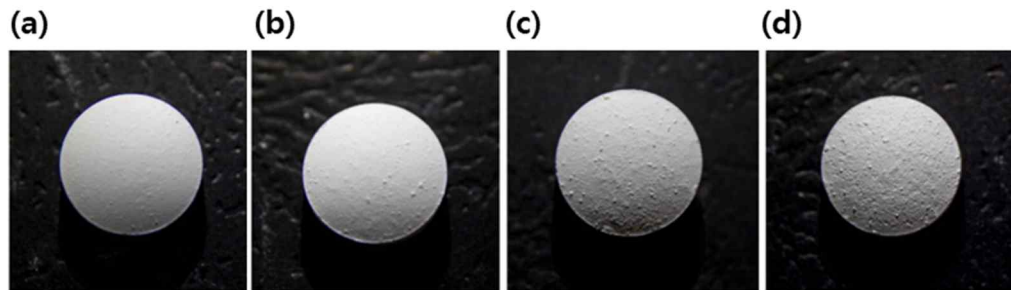


그림 3-1-4: 각 습도에서 24 시간 보관한 정제 분석 (a) 11% RH, (b) 33% RH, (c) 53% RH 및 (d) 75% RH

위 그림은 각 상대 습도에 24 시간 보관 후 정제이며 사진을 보면 Crospovidone의 상대 습도가 증가할수록 정제 표면에 Protuberances가 증가하였고 정제의 경도는 약해졌는데 이는 습도에 의한 흡습성이 다르기 때문이다. 75% RH와 같이 너무 높은 상대 습도는 제품의 품질을 떨어뜨리게 된다. 따라서 원료물질의 흡습성에 의해 정제의 표면, 두께, 경도, 봉해 시간 등에 영향을 주기 때문에 제품에 맞는 적절한 습도 조건을 맞추어야 한다.

(4) 접착성/정전하에 의한 완제의약품 상관관계 분석

표 3-1-6: 접착성/정전하에 의한 완제의약품 상관관계 분석

출처	Mangal, S., Meiser, F., Tan, G., Gengenbach, T., Morton, D. A., & Larson, I. (2016). Applying surface energy derived cohesive–adhesive balance model in predicting the mixing, flow and compaction behaviour of interactive mixtures. <i>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics</i> , 104, 110–116.
원료물질특성	접착성/정전하
요약	약물 혼합 공정에서 응집성과 부착성의 균형(Cohesive–Adhesive Balance)이 혼합 균일성, 유동성, 그리고 정제 품질을 결정하는 주요 요인임을 제시한다.

이 연구에서는 응집-접착 균형(CAB) 모델을 적용하여 첨가제 입자의 상호작용 혼합의 흐름과 압축성을 연구했다. Polyvinylpyrrolidone (PVP) 와 L- leucinel의 농도(0, 2.5, 5, 10, 15%)를 다르게 하여 분무 건조 제형을 만들었고 API로 Paracetamol을 사용했다. CAB 모델을 이용한 응집성과 접착성의 결과를 보면 PVP-Leu(0%)와 PVP-Leu(2.5%)의 응집성이 Paracetamol에 대한 해당 접착성보다 높고 PVP-Leu(5%), PVP-Leu(10%), PVP-Leu(15%)의 경우 응집성이 Paracetamol에 대한 접착성과 거의 동일했다.

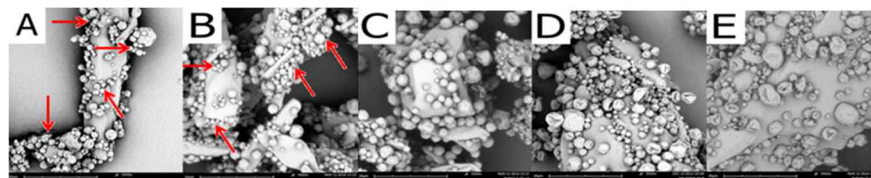


그림 3-1-5: SEM을 이용한 사진 (A) PVP-Leu(0%)/Paracetamol, (B) PVP-Leu(2.5%)/Paracetamol, (C) PVP-Leu(5%)/Paracetamol, (D) PVP-Leu(10%)/Paracetamol, (E) PVP-Leu(15%)/Paracetamol

위 그림은 첨가제와 Paracetamol의 혼합을 SEM을 통해 분석한 결과로 (A)를 보면 입자가 응집되어 Paracetamol 표면에 제대로 분산되지 않았다(A의 화살표). (B)를 보면 Paracetamol 입자 표면에 약간의 응집물을 보여준다(B의 화살표). 5% 이상의 L-leucinel 농도에서는 이러한 응집물의 흔적이 거의 나타나지 않아 Paracetamol 입자 표면에 첨가제 입자가 탈응집되고 분포되었음을 나타낸다. 첨가제 입자와 Paracetamol의 이러한 혼합은 접착성과 응집성을 기반으로 CAB 모델과 일치했다.

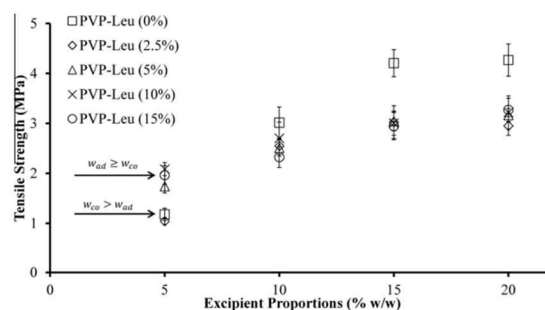


그림 3-1-6: API/첨가제의 비율에 따른 인장강도

위 그림은 API/첨가제의 비율에 따른 인장강도로 5% w/w 첨가제 비율을 제외한 다른 비율에서는 L-leucine 없이 분무 건조된 PVP는 가장 높은 인장 강도를 가졌고, L-leucine을 첨가하면 정제 인장 강도가 감소하여 L-leucine이 PVP의 압축성이 감소했다. 낮은 첨가제 비율에서 CAB를 통한 균일한 혼합(접착성이 응집성 보다 크거나 같음)이 있는 혼합물은 불균일한 혼합물(접착성이 응집성 보다 작음)보다 압축성이 좋아 CAB 결과와 일치했지만 높은 첨가제 비율에서는 첨가제의 비율이 높아 CAB의 결과와 달랐고 유동성 평가 결과 CAB 모델의 결과와 일치했다. 따라서 원료 간의 응집성과 접착성에 따라 압축성, 인장강도, 유동성 등 혼합과 정제에 영향을 주는 것을 알 수 있다.

(5) 압축성에 의한 완제의약품 상관관계 분석

표 3-1-7: 압축성에 의한 완제의약품 상관관계 분석

출처	Kása, P., Bajdik, J., Zsigmond, Z., & Pintye-Hódi, K. (2009). Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, 48(4), 859-863.
원료물질특성	압축성
요약	첨가제(MCC, Ludipress, Tablettose, Pharmatose DCL-11)를 단일로 사용하여 압축했을 때와 두가지의 부형제를 섞어서 압축했을 때를 비교하여 어떤 영향을 미치는지 연구했다.

이 연구는 첨가제를 단독으로 사용한 것과 이진 혼합물로 사용했을 때의 압축성을 연구했다. 첨가제로는 Microcrystalline cellulose (MCC, Avicel PH 102), Ludipress, Tablettose, Pharmatose DCL-11 을 사용했다.

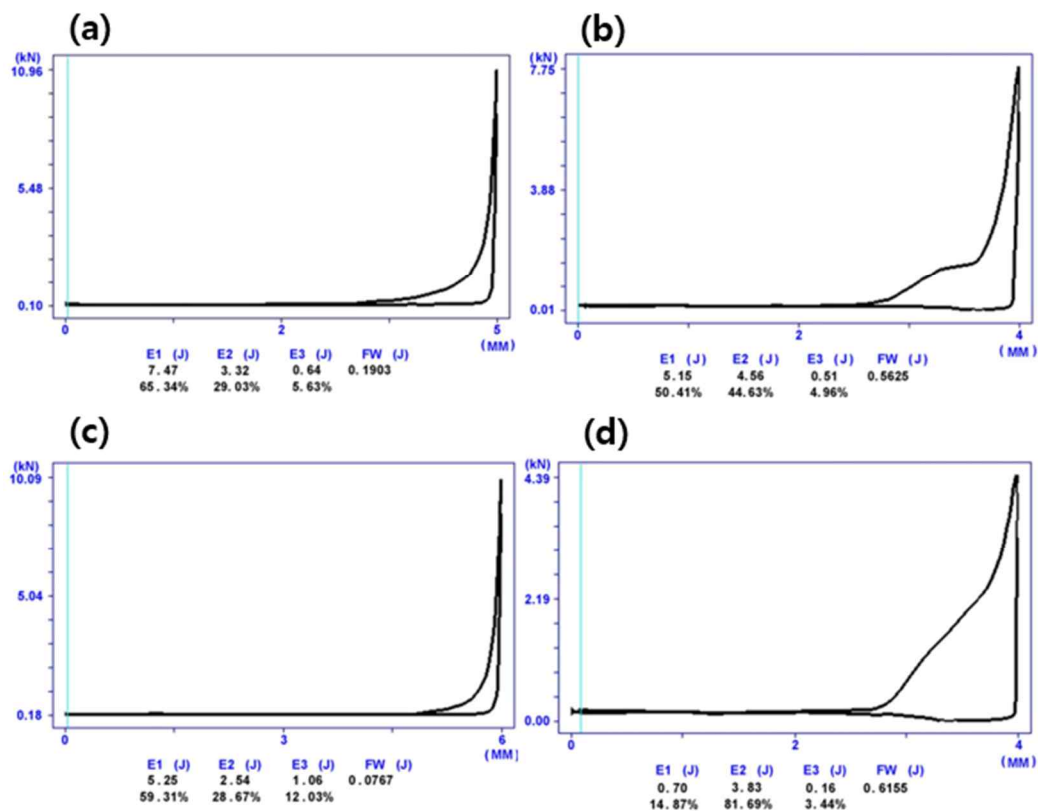


그림 3-1-7: 힘-변위 곡선 (a) Avicel PH 102, (b) Ludipress, (c) Tablettose, (d) Pharmatose DCL-11

E1 은 재료의 재배열에 따른 에너지, E2 는 정제를 형성하는 데 필요한 에너지이고, E3 는 탄성 회복 에너지이다. Avicel PH 102 의 마찰 정도(0.19J)와 탄성 회복(0.64J)으로 작았다. Tablettose는 마찰이 낮고 탄성 회복이 Avicel PH 102 의 약 2 배이고 E2 는 Avicel PH 102 보다 작다. Ludipress과 Pharmatose DCL-11 의 힘-변위 곡선이 불균일한 힘이 있는데 이는 압축 전 단계에서 다이의 마찰로 인해 변형이 방해를 받았기 때문이다.

Excipients	Pressure force (kN)	Energetic parameters (J)			
		E_1	E_2	E_3	FW
Avicel PH 102	10 ± 1	7.47	3.32	0.64	0.19
Tablettose ^a	10 ± 1	5.25	2.54	1.06	0.08
Ludipress ^a	8 ± 1	5.15	4.56	0.51	0.56
Pharmatose DCL-11 ^a	4 ± 1	0.70	3.83	0.16	0.62
30:70 Mixtures					
Avicel PH 102 + Tablettose	10 ± 1	4.83	3.12	1.11	0.09
Avicel PH 102 + Ludipress ^b	10 ± 1	-	-	-	-
Avicel PH 102 + DCL-11	10 ± 1	5.07	3.11	0.83	0.10
40:60 Mixtures					
Avicel PH 102 + Tablettose	10 ± 1	4.87	2.94	1.04	0.08
Avicel PH 102 + Ludipress ^b	10 ± 1	-	-	-	-
Avicel PH 102 + DCL-11	10 ± 1	4.71	2.80	0.75	0.07
50:50 Mixtures					
Avicel PH 102 + Tablettose	10 ± 1	4.29	2.24	0.76	0.06
Avicel PH 102 + Ludipress	10 ± 1	8.77	3.78	0.99	0.08
Avicel PH 102 + DCL-11	10 ± 1	3.71	2.54	0.74	0.07
60:40 Mixtures					
Avicel PH 102 + Tablettose	10 ± 1	5.42	2.16	0.69	0.05
Avicel PH 102 + Ludipress	10 ± 1	8.60	3.28	0.85	0.06
Avicel PH 102 + DCL-11	10 ± 1	4.62	2.53	0.83	0.08

^a Cannot be compressed continuously.

^b Not compressible.

그림 3-1-8: 압축 곡선을 통한 매개변수 (E_1) Lost energy, (E_2) deformation energy (effective work), (E_3) Elastic recovery energy (FW) Friction work

이진 혼합물의 비율은 30/70, 40/60, 50/50 및 60/40(% w/w)의 비율로 제조했다. Avicel PH 102 와 Tablettose, Pharmatose DCL-11 을 포함한 모든 비율에서 압축성을 좋아졌다. 그러나 Avicel PH 102 30%와 40%에서 Ludipress는 압축성이 나빴지만 Avicel PH 102 의 함량을 늘려 압축성을 개선했다. Avicel PH 102 와 Ludipress, Tablettose, Pharmatose DCL-11 은 1:1 의 비율로 조합하는 것이 가장 적절했다. 또한 위 결과를 통해 대부분의 경우 Avicel PH 102 에 의해 압축성이 좋아진 것을 알 수 있다. 이 결과로 단일 첨가제를 사용하는 것보다 서로 다른 첨가제를 혼합하여 사용했을 때 더 나은 압축성을 이용해 정제의 품질에도 영향을 준다. 따라서 첨가제의 종류, 첨가제의 혼합 비율에 따라 압축성이 달라져 정제의 품질에 영향을 준다. 품질이 높은 정제를 만들기 위해 적절한 첨가제의 선택과 혼합 비율이 중요하다.

3.2 회분식 공정과 비교하여 연속공정에서 사용되는 물질 규격에 대한 고려사항 및 기준 설정방법 제시

3.2.1 회분식 공정과 비교하여 연속공정에서 사용되는 물질 규격에 대한 고려사항

다양한 기능을 가진 첨가제가 개발됨에 따라 첨가제 제조업체에서는 사용자 목적에 알맞은 첨가제 선택을 돕기 위한 가이드를 각 제조업체 홈페이지에 명시하고 있다. 아래 그림은 다양한 첨가제 제조업체에서 제공하는 첨가제 선택 가이드라인이다.

- BASF는 먼저 사용자가 6 가지 대분류(예: solution, chemical family 등) 중 하나를 선택하도록 하고, 이후 세부 항목을 선택해 적합한 제품을 추천한다. 사용자는 추천된 제품에 대한 물리화학적 특성, 기능, 장점을 확인할 수 있으며, 기술 문서(technical documentation)를 통해 더 상세한 정보를 얻는다.
- MEGGLE는 공정 유형(습식 과립, 직타 등)과 제형(캡슐, 건조 분말 흡입 등)을 먼저 선택하게 하고, 그 다음 입자 크기 범위를 선택하도록 한다. 이 조건에 맞는 첨가제들이 나열되며, 선택한 제품의 입자 크기, 부피 밀도, 유동성 등 다양한 물리적 특성을 비교하여 적합한 첨가제를 결정할 수 있다.
- Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.는 제품을 "Business field", "Application", "Name" 등의 기준으로 검색할 수 있다. 선택한 제품에 대해 기본 정보와 물리화학적 특성, 제품의 적용 분야 등을 확인할 수 있으며, 관련 기술 문서를 통해 추가 정보를 제공한다.
- DFE Pharma는 사용자가 첨가제를 선택할 때 카테고리, 제품 타입, 제형, 첨가제의 기능, 그리고 적용 가능한 공정을 고려하도록 한다. 이 필터링을 통해 적합한 제품이 나열되며, 각 제품에 대한 물리화학적 특성 및 관련 참고 자료를 확인할 수 있다.
- IFF는 "Application", "Dosage formats", "Products"의 기준에 따라 첨가제를 선택하도록 하며, 각 분류는 더 세분화되어 immediate release, controlled release 등의 목적에 맞는 제품을 추천한다. 사용자는 제품의 주요 이점, 적용 분야, 물리화학적 특성을 바탕으로 적합한 첨가제를 선택할 수 있다.

결론적으로 각 회사의 선택 가이드는 사용자의 목적에 맞는 첨가제 사용을 돕기 위해 공정 유형, 제형, 물리화학적 특성(주로 입자크기) 및 기능을 고려하도록 한다. MEGGLE를 제외한 첨가제 제조업체는 주로 사용되는 공정 또는 제형에 따른 제품을 제공한다. MEGGLE의 경우 사용자가 원하는 크기의 원료물질을 사용할 수 있도록 사용되는 공정 및 제형과 더불어 입자크기에 대한 범위를 기반으로 원료물질을 선정할 수 있도록 한다. 일반적으로 첨가제 제조업체에서 분류하는 제조공정은 습식과립, 건식과립, 직타공정 등이 있으며, 연속공정에 대해 따로 분류하지 않는다. 하지만 DEF Pharma의 경우 공정에 연속공정(Continuous processing이라 명시)에 적합한 첨가제를 제공한다.

● BASF

I BASF

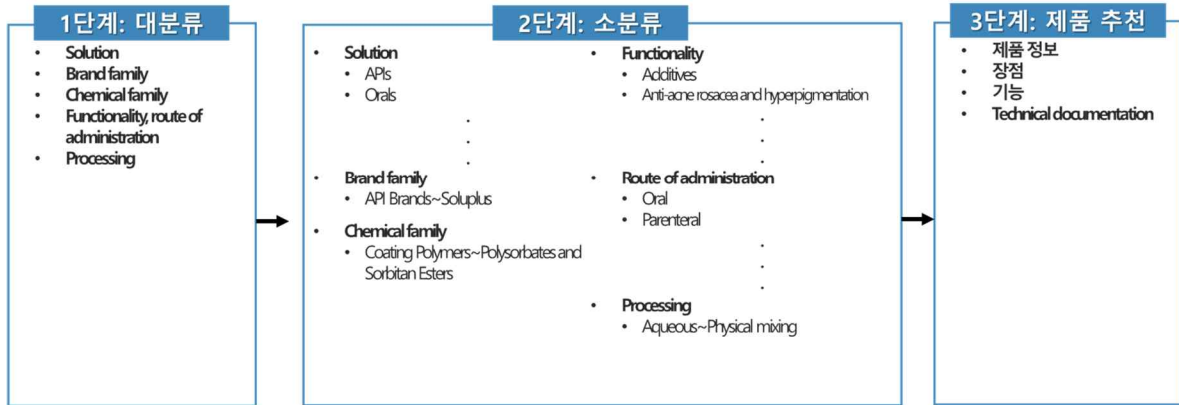


그림 3-2-1: BASF 첨가제 선택 가이드

[1 단계]

BASF는 solution, brand family, chemical family, functionality, route of administration, processing에 따른 제품 정보를 제공한다. 사용자가 6 가지의 대분류 중 1 개를 선택한 후 각 대분류 중 원하는 소분류 항목을 선택한다.

BASF 첨가제 선택 가이드-1

1. BASF 홈페이지 상단의 [Products]를 선택함.

2. [Products] → [Product Finder]를 선택함.

3. [Product Finder]에서 6가지 대분류(Solution, brand family, chemical family, functionality, route of administration, processing) 중 1개를 선택함.

사용법

1. BASF 홈페이지 상단의 [Products]를 선택함.
2. [Products] → [Product Finder]를 선택함.
3. [Product Finder]에서 6가지 대분류(Solution, brand family, chemical family, functionality, route of administration, processing) 중 1개를 선택함.

그림 3-2-2: BASF 첨가제 선택 가이드-1

[2 단계]

소분류 항목을 선택하면 각 분류 항목에 알맞은 BASF 제품을 추천해주며, 이때 learn more 버튼 클릭 시 제품에 대한 더 상세한 정보를 알 수 있다.

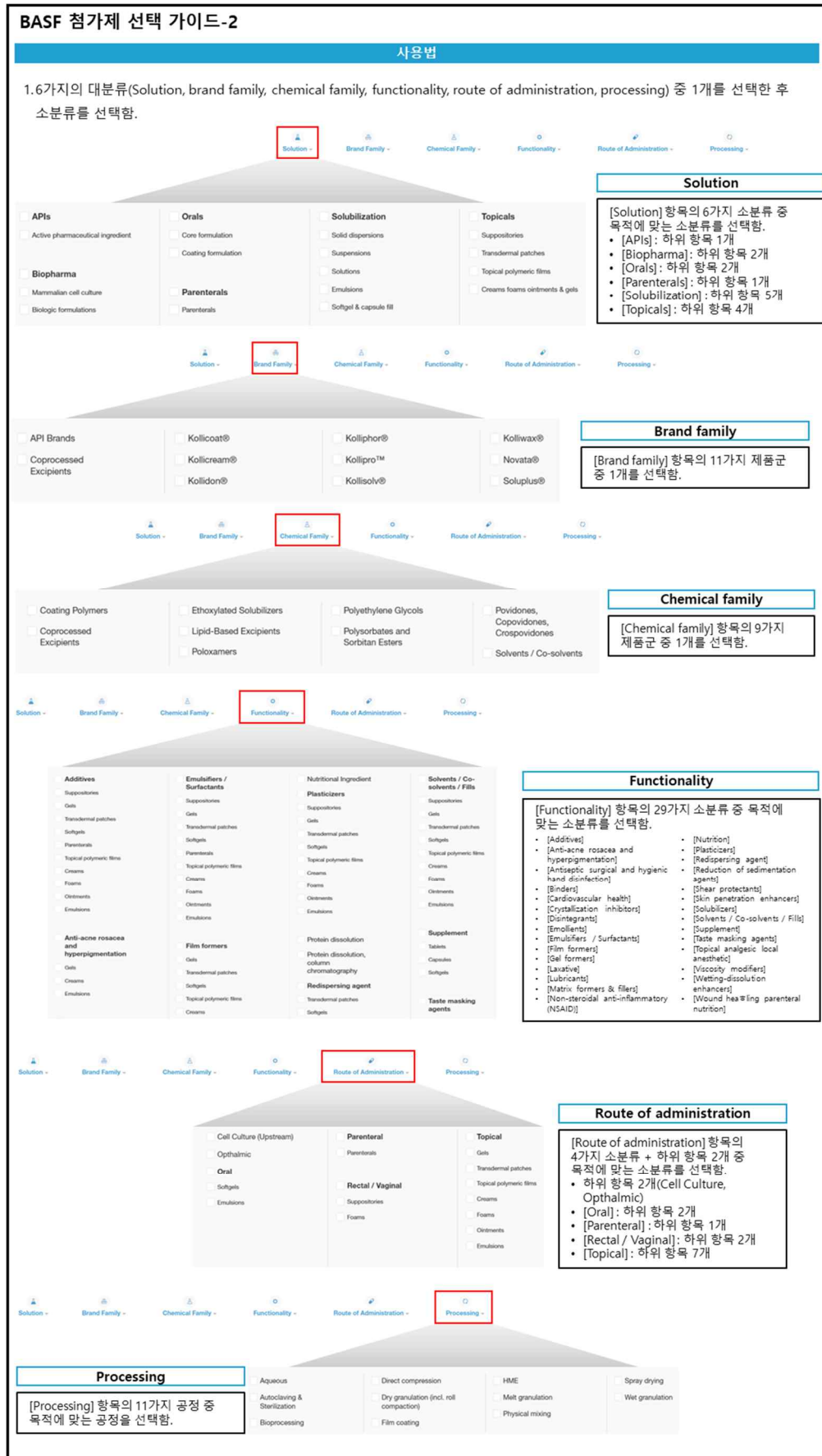


그림 3-2-3: BASF 첨가제 선택 가이드-2

[3 단계]

Learn more 버튼 클릭 시 제품에 대한 정보, 장점, 기능을 제공하며, 제품에 대한 소개, 물리화학적 정보가 명시되어 있는 technical documentation을 제공한다.

BASF 첨가제 선택 가이드-3

Kollidon® 30 - Origin China
The original Povidone – medium-molecular Povidone is used in various pharmaceutical formulation

1. Learn more > | Speak With An Expert | Request Sample | Bulk Order | View in MyProductWorld ?

2. 이전에 선택한 분류(대분류, 소분류)

3. 선택한 제품의 장점, 기능

4. 선택한 제품의 기술 문서 (제품 소개, 물리화학적 특성, 적용 가능한 제형 등)

Functionalities
Additives, Binders, Matrix formers & fillers, Film formers, Crystallization inhibitors, Solubilizers

Benefits
✓ Standard binder in the pharmaceutical industry ✓ Easy processing due to low viscosity of the polymer solutions
✓ Low povidone level due to PoroXcel® packaging ✓ Numerous application options (e.g. solubilizer, pore former)

Download Technical Documentation
Download now

사용법

1. 제품의 [Lead more]를 선택함.
2. 제품 상세 페이지로 넘어가며, 이전에 선택한 대분류 및 소분류 정보가 기재됨.
3. 선택한 제품의 장점 및 기능에 대해 기술함.
4. 선택한 제품의 기술 문서를 제공하며, 제품 소개, 물리화학적 특성, 적용 가능한 제형 등이 제공됨.

그림 3-2-4: BASF 첨가제 선택 가이드-3

● MEGGLE

MEGGLE



그림 3-2-5: MEGGLE 첨가제 선택 가이드

[1 단계]

첫번째로 사용자 목적에 맞는 첨가제를 선택하기 위해 사용자가 사용할 단위공정(습식 과립, 건식 과립, 직타)과 제형(건조 분말 흡입, 캡슐, sachets, spheres)을 선택한다. 다음으로 원하는 입자크기(D10, D50, D90 중 선택하며 0-400 μm까지 선택 가능) 범위를 선택한다.

MEGGLE 첨가제 선택 가이드-1

MEGGLE 홈페이지의 [Products] 메뉴를 선택하고, [Filter products by properties]에서 [Application]을 선택하여 원하는 단위공정과 제형을 선택합니다. [Laser Data in μm]에서 입자크기분포(D10, D50, D90) 값을 선택합니다.

사용법

- MEGGLE 홈페이지 중앙의 [Products]를 선택함.
1-1. 또는 홈페이지 왼쪽 상단의 [MENU]에서 [Products]를 선택함.
- [Products] 화면에서 [1. Filter products by properties] → [Application] 중 8가지 공정 및 제형 중 1가지를 선택함.
- [Laser Data in μm]에서 목표하는 입자크기분포(D10, D50, D90) 값을 선택함(0~400μm).

그림 3-2-6: MEGGLE 첨가제 선택 가이드-1

[2 단계]

1 단계에서 선택한 조건에 따라 사용 가능한 첨가제가 나열되며(회색조를 띠는 제품은 선택한 조건에 부합하지 않음), 이들 중 원하는 제품을 선택한다.

MEGGLE 첨가제 선택 가이드-2

2. Select Products: Step 2 of 4

Powder preparations		Tableting				Dry Powder Inhalation		Special Applications
Unimed	Unimed	Agglomerates	Spray-dried	Antagonist	For processed	Unimed	Unimed	
Primulac® 40	Granulac® 70	Tabletose® 70	FlowLac® 90	Duralac® H	Cellulose® 80	Inhalac® 70	Inhalac® 140	Lactose LE
Capulac® 60	Granulac® 80	Tabletose® 80	FlowLac® 100		MicroLac® 100	Inhalac® 120	Inhalac® 140	Compaction Blend M
SachLac® 80	Granulac® 140	Tabletose® 100			StarLac®	Inhalac® 160	Inhalac® 150	
Spheralac® 100	Granulac® 200				CombiLac®	Inhalac® 230	Inhalac® 100	
	Granulac® 250				InstantLac®	Inhalac® 251		
	Spheralac® 300				RetacLac®			

회색조를 띠는 제품은 선택한 조건에 부합하지 않음

사용법

1.1단계에서 선택한 조건에 따라 사용 가능한 첨가제가 나열됨.
* 색깔을 띠는 제품이 조건에 부합한 제품이며, 회색조를 띠는 제품은 조건에 부합하지 않음.

그림 3-2-7: MEGGLE 첨가제 선택 가이드-2

[3 단계]

선택한 제품에 대한 다양한 특성 정보가 나타나며, 이러한 특성 정보를 기반으로 제품을 선택할 수 있다.

MEGGLE 첨가제 선택 가이드-3

3. Collect and order product information: 2단계에서 선택한 제품에 대한 물리적 특성

Products	Particle size distribution (µm)	Bulk Density (g/cc)	Tapped Density (g/cc)	Carr Index (%)	Flowability (%)	Compressibility (%)
Tabletose® 70	86, 191, 331, 530	640	17.19			
FlowLac® 90	63, 133, 211, 560	670	16.42			
RetacLac®	59, 146, 306, 340, 400	540	26.09			
CombiLac®	50, 155, 264, 450, 540	540	16			
FlowLac® 100	40, 126, 220, 590, 710	710	16.9			
Cellulose® 80	43, 158, 282, 370, 490	490	24.49			
MicroLac® 100	36, 132, 246, 460, 580	580	20.69			
Tabletose® 80	35, 145, 377, 620, 770	770	19.40			
Tabletose® 100	35, 125, 297, 580, 720	720	19.44			
StarLac®	29, 129, 245, 540, 670	670	19.4			
Duralac® H	14, 128, 310, 670, 880	880	23.86			

선택한 제품에 대한 제품 정보

Tabletose® 70

The product Tabletose® is manufactured by a continuous spray agglomeration process, where water is used as the binder and is sprayed onto fluidized fine milled lactose particles, creating liquid bridges to form agglomerated lactose.

Tabletose® is especially designed for Direct Compression, combines the flowability of coarse lactose crystals and the good compressibility of fine milled lactose.

Tabletose® 70 is manufactured using identical starting material as Tabletose® 80, however, the particle size distribution is narrower. The content of fines smaller than 63 µm is reduced significantly and there are no particles larger than 500 µm, making Tabletose® 70 the excellent choice for narrow particle size distribution and dust free production.

Shell life / Shelf life:
36 months

Standard Packaging:
20 kg - Paper bag with 10-µm PE liner

Particle size distribution (Mechanical sieve shaker)
+63 µm: 100%
+100 µm: 100%
+200 µm: 100%
+300 µm: 100%

Typical Values
Bulk Density (g/cc): 1.20
Tapped Density (g/cc): 1.40
Hausner Ratio: 1.21
Carr Index: 17.19 %

Benefits

- Very good flowability
- Very good compressibility
- Low hygroscopicity
- Excellent stability
- Superior blending characteristics
- Fast disintegration times

Areas of Application

- Low dose DC formulations
- Capsule and sachet filling
- Effervescent tablets
- Artificial sweetener tablets
- Orally disintegrating tablets

Typical particle size distribution (Laser diffraction)
Tabletose® 70 - agglomerated lactose grade
Cumulative distribution D₅₀ (%)

Back to back consistency - particle size distribution - agglomerated lactose
Tabletose® 70
Passing through sieve (%)

Particle size (µm): +63, +100, +200, +300, +500

Specified: 2.0 - 1.0, 4.0 - 0.5, 10.0 - 0.1

Observed: 2.0, 4.0, 10.0, 0.5, 0.1

Particle size distribution (back to back consistency) of Tabletose® 70 is excellent over time. Back to back consistency is guaranteed 99% of all agglomerated lactose over the period of 12 months.

그림 3-2-8: MEGGLE 첨가제 선택 가이드-3

[4 단계]

또한 2 단계 및 3 단계에서 선택한 제품들의 특성을 비교할 수 있다.

MEGGLE 첨가제 선택 가이드-4

4. Compare selected products:

Particle size input (μm)
0.7

Distribution (output) %

✓ FlowLac® 90	●	0.01
FlowLac® 100	●	
DuraLac® H	●	
Cellactose® 80	●	
✓ MicroLac® 100	●	0.01
StarLac®	●	
RetaLac®	●	
CombiLac®	●	
✓ Tablettose® 100	●	0.01
Tablettose® 80	●	
Tablettose® 70	●	

2, 3단계에서 나열된 제품 중 입자크기를 비교하고자 하는 제품 선택

입자크기를 2가지 형태의 그래프로 제공하며(Cumulative, distribution density), 원하는 범위 확대 가능함.

Step 4 of 4

Graphical comparison of laser diffraction data (particle size distribution)

Typical cumulative PSD

Typical distribution density PSD

사용법

- 1.[Compare selected products] 하단에서 2, 3단계에서 나열된 제품 중 입자크기를 비교하고자 하는 제품을 선택함.
2. 선택한 제품의 입자크기를 2가지 형태의 그래프로 제공하며(Cumulative, distribution density), 필요 시 원하는 범위에서 확대/축소 가능함.

Type your preferred value in the field provided for particle size and see the results for product-related distribution below. Or just draw horizontally in the diagram. A reference grid appears and the related values are shown in the left hand fields. The magnifier shows you more precise details and values.

그림 3-2-9: MEGGLE 첨가제 선택 가이드-4

● Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

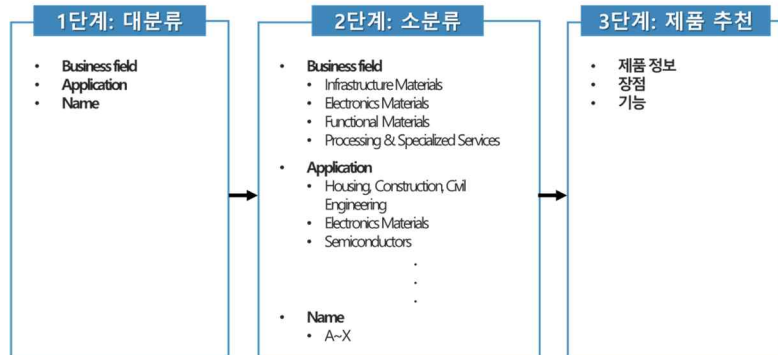


그림 3-2-10: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 첨가제 선택 가이드

[1 단계]

첫번째로 “Business field”, “Application”, “Name”에 따라 제품을 검색할 수 있다.

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 첨가제 선택 가이드-1

대분류 선택

2-1

사용법

1. Shin-Etsu 홈페이지 상단의 [Business & Products]를 선택함.
2. [Business & Products]에서 3가지 대분류(Business field, Application, Name) 중 1개를 선택함.
- 2-1. [Catalogs]를 누르면, 아래의 7가지 항목에 대한 Catalogs를 얻을 수 있음. 7가지 항목 중 1가지를 누르면 아래 그림과 같이 항목과 관련된 사이트로 이동하며, 항목과 관련된 제품, 적용 가이드, 기술 문서 등을 제공함.

항목 관련 사이트로 이동

Individual products

Guide to application

Technical information and posters

그림 3-2-11: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 첨가제 선택 가이드-1

[2 단계]

Business field는 다시 “Infrastructure Materials”, “Electronics Materials”, “Functional Materials”, “Processing & Specialized Services”로 나뉜다. Application은 적용되는 산업에 따라 제품을 나누고, Name은 A부터 X까지로 제품명을 나누어 제시한다.

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 첨가제 선택 가이드-2

Home > Business & Products

Business & Products

Business field 관련 소분류

1

Search by Business Field

Search by Application

Search by Name

Infrastructure Materials

Electronics Materials

Functional Materials

Processing & Specialized Services

Home > Business & Products

Business & Products

Application 관련 소분류

2

Search by Business Field

Search by Application

Search by Name

Housing, Construction, Civil Engineering

Electronics Materials

Semiconductors

Automotive and Other Transport Vehicle Product Applications

Home > Business & Products

Business & Products

Name 관련 소분류

3

Search by Business Field

Search by Application

Search by Name

A

C

D

E

사용법

1.[Business field]는 다시 4가지 소분류(Infrastructure Materials, Electronics Materials, Functional Materials, Processing & Specialized Services)로 나뉨.

사용법

2.[Application]는 다시 12가지 소분류(Housing, Construction, Civil Engineering, Electronics Materials, Semiconductors, Automotive and Other Transport Vehicle Product Applications, Micro LED Process, Industrial-use Chemical Product Applications, Key Materials Contributing to Protecting the Environment and Conserving Energy Resources, Cosmetics and Daily-Use Product Applications, Health Care Product Applications, Agricultural Product Applications, Food Industry Product Applications, Other Product Applications)로 나뉨.

사용법

3.Name은 A부터 X까지로 제품명을 나눔.

그림 3-2-12: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 첨가제 선택 가이드-2

127

[3 단계]

1, 2 단계에서 제품을 선택하면, 선택한 제품에 대한 정보를 제공한다. 제품에 대한 기본정보와 여러 등급으로 나뉜 제품의 경우 관련 제품에 대한 본사의 사이트 주소를 제공한다. 본사 사이트에는 제품에 대한 물리화학적 특성 결과 및 제품의 특징, 제품의 적용 분야 등을 제공한다.

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 첨가제 선택 가이드-3

Shin-Etsu

Home Company Business & Products Investors Sustainability News Contact us

Home > Business & Products > Functional Materials > Cellulose & Pharmaceutical Excipients Dept. > METOLOSE® (For Industrial)

METOLOSE® (For Industrial)

(Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose)

선택한 대분류, 소분류

제품에 대한 기본정보

METOLOSE® is a nonionic water-soluble polymer which is chemically treated and then produced from cellulose (Pulp). METOLOSE® when dissolved in water, offers a variety of functions such as thickening, surface activity, protective colloid, water retention, shape retention etc. These functions are used in a Shin-Etsu Group wide variety of fields from civil engineering and construction to ceramics, chemical polymerization, paint etc. In addition to METOLOSE®, a Shin-Etsu Group company, SE Tylose, produces Tylose® products. Tylose® offers a wide range of construction grades to ensure that for every conceivable situation the right product is available. For dry mortars, Tylose® offers modified and non-modified grades of both MREC and MHP.

Series Name

SM types, SH types, SE types

Applications

- Cement mortar
- Cement-based extrusion products
- Ceramic extrusion products
- Suspension stabilizer for polymerization
- Paint remover

제품 관련 사이트

Site URL

<http://www.metolose.co/en/industry/metolose.html>

HOME For Industrial For Food For Pharmaceutical Contact

HOME > For Industrial > METOLOSE®

METOLOSE®

Types Grades Characteristics Field of application of METOLOSE® and compatible products

What is METOLOSE®?

METOLOSE® is a nonionic water-soluble cellulose ether which is prepared from cellulose (pulp), a widely distributed natural material. The cellulose is treated with a caustic soda aqueous solution to produce an alkali cellulose which in turn is treated with etherification agents such as methyl chloride, propylene oxide or ethylene oxide yielding METOLOSE®. Although the cellulose contains many hydrophilic hydroxyl groups, it will not dissolve in water. This is because hydroxyl groups are creating strong intermolecular hydrogen bondings, thus forming crystal structures preventing water from flowing into the internal between cellulose molecules. During the etherification stage, some hydrogen atoms of the hydroxyl groups of cellulose are replaced by substituents such as methyl groups (-CH₃), hydroxypropyl groups (-CH₂CH₂CH₂OH), or hydroxyethyl groups (-CH₂CH₂OH), and these substituents cancel the intermolecular hydrogen bondings to make METOLOSE® water-soluble.

제품 관련 정보

Types of METOLOSE®

Typical degree of substitution and ester substitution for METOLOSE® products

Type	SM	SH	SE
Chemical name	Methylcellulose (MC)	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	Hydroxyethylmethylcellulose (HEMC)
Degree of substitution	1.8	1.9	1.4
Water substitution	0.25	0.25	0.25
Chemical name	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	Hydroxyethylmethylcellulose (HEMC)	
Chemical name	Hydroxyethylmethylcellulose (HEMC)		

Grades of METOLOSE®

Viscosity grades	SM	SH	SE
500	○	○	○
400	○	○	○
300	○	○	○
200	○	○	○
150	○	○	○
100	○	○	○
50	○	○	○
25	○	○	○
10	○	○	○
5	○	○	○
2	○	○	○
1	○	○	○
0.5	○	○	○
0.2	○	○	○
0.1	○	○	○
0.05	○	○	○
0.02	○	○	○
0.01	○	○	○
Super high viscosity	○	○	○

Characteristics of METOLOSE®

- 1. Practically odorless and tasteless**
METOLOSE® is a fibrous or granular powder, white to slightly off-white in color, and practically odorless and tasteless.
- 2. Low ash content**
As METOLOSE® is a nonionic organic compound, it can be completely burned up under an appropriate burning condition. It can be effectively purified by hot-water washing in the process of preparation, so its ash content is very low.
- 3. Solubility in cold water and thickening ability**
Although METOLOSE® is insoluble in hot water, it is soluble in cold water, forming a transparent viscous solution.
- 4. Thermal gelation**
An aqueous solution of METOLOSE® will precipitate or gel when heated to a certain temperature, but it reverts to the original solution state on subsequent cooling. The temperature at which gelation or precipitation occurs depends on the type of METOLOSE®, its concentration and the rate of heating.
- 5. Resistance to salting out**
METOLOSE® is nonionic and it is not a polyelectrolyte. The aqueous solution of METOLOSE® is comparatively stable even in the presence of metal salts or organic electrolytes. However, when the concentration of electrolytes exceeds a certain limit, gelation and precipitation may result.
- 6. pH Stability**
The viscosity of an aqueous solution of METOLOSE® is hardly affected by acid or alkali, and the product can also retain an original viscosity in the range of pH 2.0 - 11.0. However, the solution viscosity tends to decline during prolonged storage in an acid or alkaline condition.

Field of application of METOLOSE® and compatible products

Usage	Applicable types with METOLOSE®
Cement mortar	90SH-4000, 15000, 30000 90SH-2000, 15000, 30000 SEB-04T
Cement-based base coat	90SH-4000, 15000, 30000 90SH-2000 90SH-4000 SEB-04T
Tile setting mortar	90SH-30000 90SH-15000, 30000
Light-weight expanded sand mortar	90SH-4000, 30000 SNB-30T, 60T 90SH-4000, 15000, 30000 90SH-4000
Self-leveling compounds (cement-based or gypsum-based)	90SH-4000, 15000, 30000 90SH-2000 90SH-4000
Fire protection covering	90SH-15000 90SH-15000, 30000
Fire protection covering	90SH-15000 90SH-15000, 30000
Lime plaster	90SH-4000
Gypsum-based adhesive and joint compound for gypsum board	90SH-4000, 30000
Fiber reinforced cement	90SH-4000, 30000

Usage	Applicable types with METOLOSE®
Thermal paper	SM-15, 25 60SH-01
Ceramic extruded products	60SH-4000 SM-4000 90SH-2000 90SH-4000 60SH-4000
Paint remover	60SH-4000 60SH-4000, 30000 60SH-4000
Cosmetics	60SH-01 60SH-02 60SH-05
Suspension stabilizer for polymerization	90SH-150

그림 3-2-13: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 첨가제 선택 가이드-3

DFE Pharma

DFE Pharma

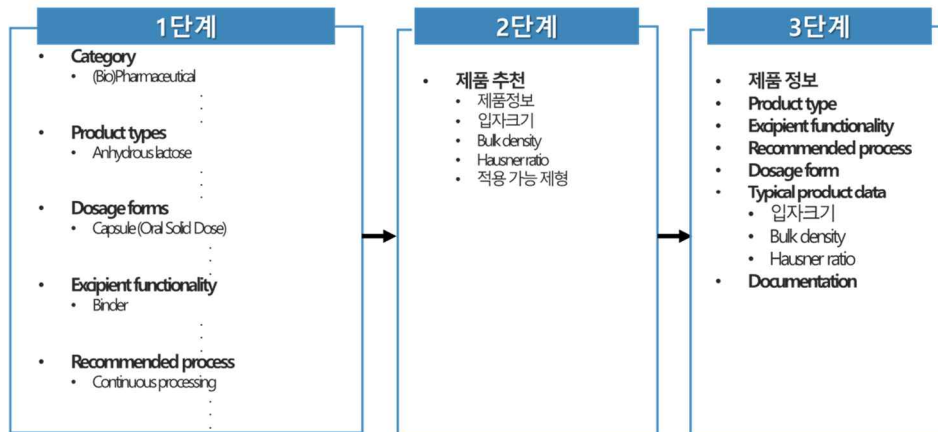


그림 3-2-14: DFE Pharma 첨가제 선택 가이드

[1 단계]

사용자가 원하는 카테고리, 제품 타입, 제형, 첨가제 기능, 적용 가능한 공정에 따라 제품을 선택한다.

DFE Pharma 첨가제 선택 가이드-1

사용법

- DFE Pharma 홈페이지 상단의 [Excipients]를 선택함.
- [Excipients] → [Filter]를 선택함. 사용자가 원하는 카테고리(Category), 제품 타입(Product types), 제형(Dosage forms), 첨가제 기능(Excipient functionality), 적용 가능한 공정(Recommended process)에 따라 제품을 선택함.

Filter

Category

☐ (Bio)Pharmaceutical (68) ☐ Nutraceutical (7)

☐ Biopharma (2) ☐ Oral Solid Dose (54)

☐ Inhalation (17)

Product types

☐ Anhydrous lactose (10) ☐ Microcrystalline cellulose (5)

☐ Co-processed (2) ☐ Micronized lactose (2)

☐ Croscarmellose sodium (2) ☐ Milled lactose (23)

☐ Granulated lactose (4) ☐ Sieved lactose (15)

☐ Inhalable non-reducing sugars (2) ☐ Sodium starch glycolate (2)

☐ Spray-dried lactose (6)

Dosage forms

☐ Capsule (Oral Solid Dose) ☐ Parenteral (2)

Apply filters (75)

Filter

(45)

☐ Inhalation (16) ☐ Sachet (27)

☐ Orally disintegrating tablet (17) ☐ Tablet (47)

Excipient functionality

☐ Binder (46) ☐ Disintegrant (9)

☐ Carrier (16) ☐ Filler-binder (46)

☐ Diluent (46) ☐ Stabilizer (2)

Recommended process

☐ Continuous processing (9) ☐ Extrusion spheronization (15)

☐ Direct compression (26) ☐ Lyophilization (2)

☐ Dry blending (27) ☐ Wet granulation (20)

☐ Dry granulation (11)

Apply filters (75)

그림 3-2-15: DFE Pharma 첨가제 선택 가이드-1

[2 단계]

1 단계에서 Filter를 통해 사용자가 원하는 카테고리, 제품 타입, 제형, 첨가제 기능, 적용 가능한 공정을 선택하면 목적에 적합한 제품이 표시된다.

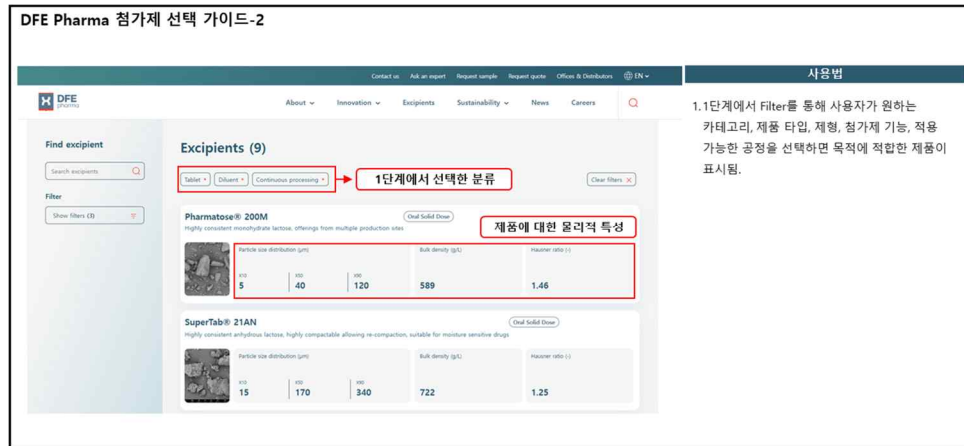


그림 3-2-16:DFE Pharma 첨가제 선택 가이드-2

[3 단계]

2 단계에서 표시된 제품 중 한 제품을 클릭하면, 아래 그림과 같이 제품에 대한 정보, 물리화학적 특성, 기능, 적용 가능한 공정, 제형을 제시하며, 해당하는 제품과 관련된 참고자료를 제공한다.

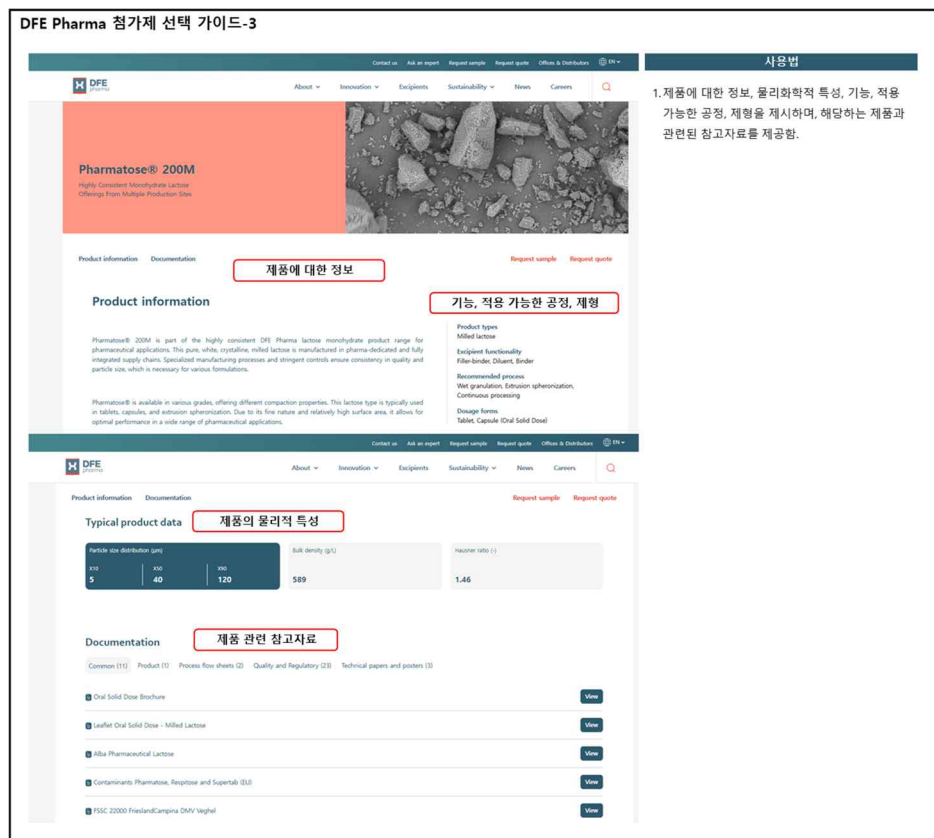


그림 3-2-17:DFE Pharma 첨가제 선택 가이드-3

● IFF Pharma Solutions

IFF Pharma Solutions

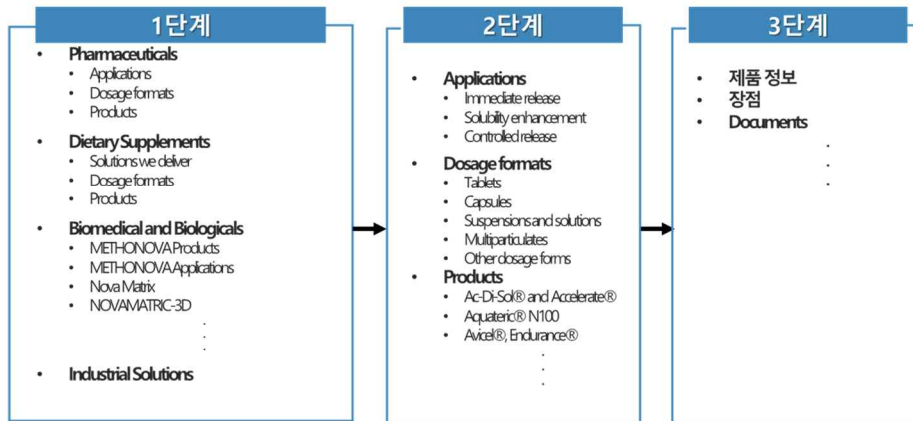


그림 3-2-18: IFF Pharma Solutions 첨가제 선택 가이드

[1 단계]

IFF Pharma Solutions 사이트에서 [Portfolio] → [Our Products & Ingredients] → [Pharma Solutions]를 클릭한다.

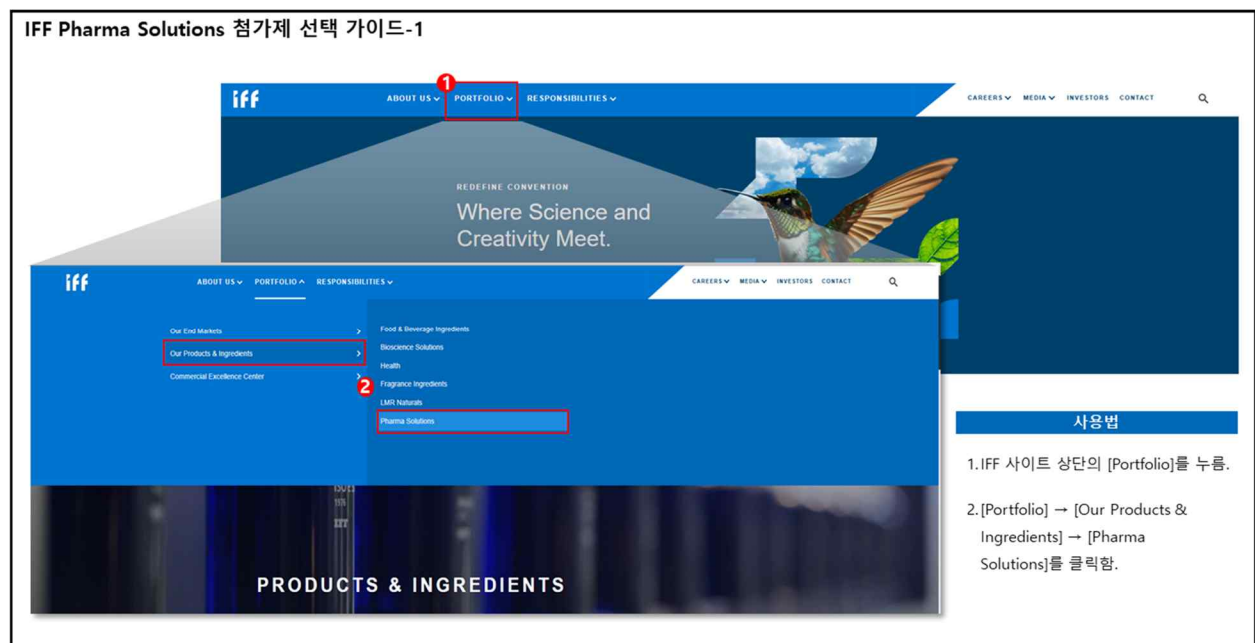


그림 3-2-19: IFF Pharma Solutions 첨가제 선택 가이드-1

[2 단계]

각 제품을 “Application”, “Dosage formats”, “Products”에 따라 분류한다.

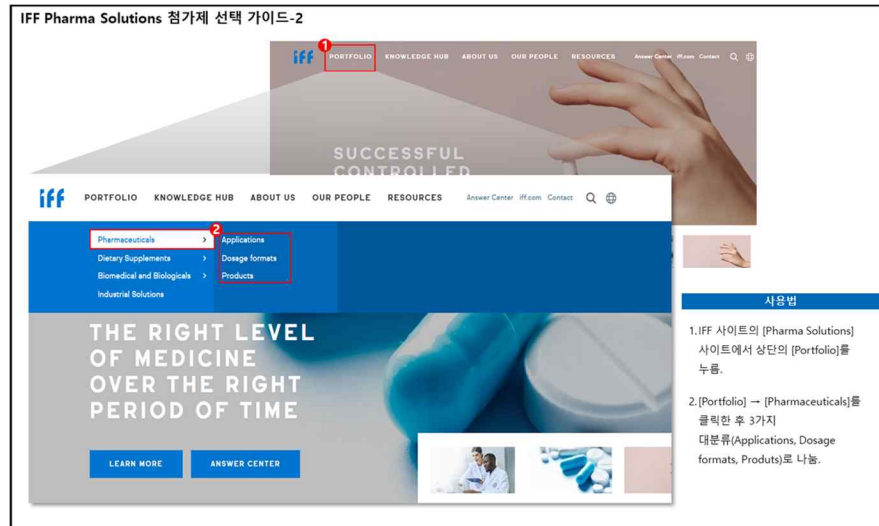


그림 3-2-20: IFF Pharma Solutions 첨가제 선택 가이드-2

[3 단계]

Application은 다시 immediate release, solubility enhancement, controlled release로 나뉜다. 3 가지 중 1 가지 항목을 선택하면, 각 항목에 적절한 제품을 추천한다.

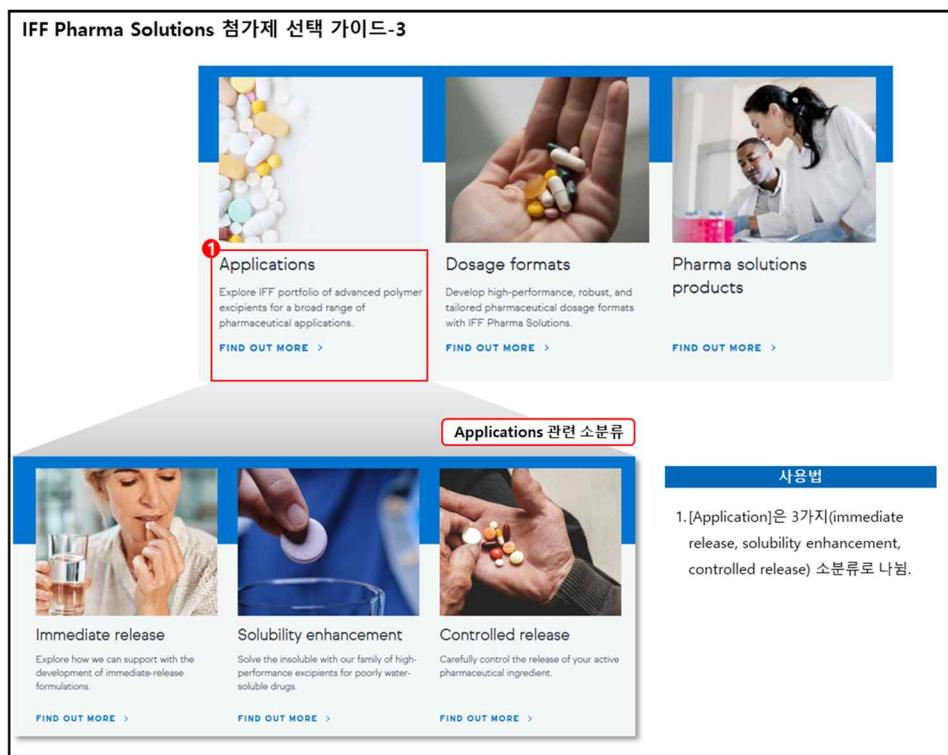


그림 3-2-21: IFF Pharma Solutions 첨가제 선택 가이드-3

[4 단계]

Dosage formats은 tablet, capsule, suspensions and solutions, multiparticulates, other dosage forms으로 나뉜다. 5 가지 (tablet, capsule, suspensions and solutions, multiparticulates, other dosage forms) 중 1 가지 항목을 선택하면, 각 항목에 적절한 제품을 추천한다.

IFF Pharma Solutions 첨가제 선택 가이드-4

Applications
Explore IFF portfolio of advanced polymer excipients for a broad range of pharmaceutical applications.
[FIND OUT MORE >](#)

1 Dosage formats
Develop high-performance, robust, and tailored pharmaceutical dosage forms with IFF Pharma Solutions.
[FIND OUT MORE >](#)

Pharma solutions products
[FIND OUT MORE >](#)

사용법

1.[Dosage formats]은 5가지(Tablets, Capsules, Suspension and solutions, Multiparticulates, Other dosage forms) 소분류로 나뉜.

Dosage formats 관련 소분류

Tablets
[FIND OUT MORE >](#)

Capsules
[FIND OUT MORE >](#)

Suspensions and solutions
[FIND OUT MORE >](#)

Multiparticulates
[FIND OUT MORE >](#)

Other dosage forms
[FIND OUT MORE >](#)

그림 3-2-22: IFF Pharma Solutions 첨가제 선택 가이드-4

[5 단계]

Product는 IFF Pharma Solutions의 제품에 따라 Avicel, METHOCCEL™ 등으로 나뉘며, 이러한 분류를 기반으로 사용자 목적에 맞는 제품을 선택할 수 있다. 다양한 제품 중 1 가지 선택 시 각 제품에 대한 이점, 주요 적용 분야, 해당 제품의 물리화학적 특성에 따른 특징 등을 제시한다.

IFF Pharma Solutions 첨가제 선택 가이드-5

Applications
[FIND OUT MORE >](#)

Dosage formats
[FIND OUT MORE >](#)

Pharma solutions products
[FIND OUT MORE >](#)

사용법

1.[Pharma solutions products]은 10가지(Avicel®, METHOCCEL™, Ac-Di-Sol®, AFFINISOL™, HPMC HME, Aldura®, Aquacoat®, Alginate, Co-Processed Avicel®, ETHOCCEL™, Gelcarin® and Viscam®, POLVOX™, SeaGel®, TEXTURECEL™, GRINDSTED® Xanthan Gum) 소분류로 나뉜.

2. 다양한 제품 중 1가지 선택 시 각 제품에 대한 이점, 주요 적용 분야, 해당 제품의 물리화학적 특성에 따른 특징 등을 제시함.

Pharma solutions products 관련 소분류

Avicel®
[FIND OUT MORE >](#)

METHOCCEL™
[FIND OUT MORE >](#)

POLVOX™
[FIND OUT MORE >](#)

SeaGel®
[FIND OUT MORE >](#)

TEXTURECEL™
[FIND OUT MORE >](#)

GRINDSTED® Xanthan Gum
[FIND OUT MORE >](#)

Ac-Di-Sol®
[FIND OUT MORE >](#)

AFFINISOL™ HPMC HME
[FIND OUT MORE >](#)

Aldura®
[FIND OUT MORE >](#)

Aquacoat®
[FIND OUT MORE >](#)

	Functionality and Manufacturing Process	Product Recommendation
Binders and Compression Aids	High shear wet granulation	Avicel® PH 101, PH 301, Avicel® SMCC 50
Binders and Compression Aids	Direct compression and dry granulation	Avicel® PH 102, PH 302, Avicel® DG, Avicel® SMCC 90, SMCC 90 HD
Binders and Compression Aids	Direct compression and dry granulation for moisture sensitive APIs	Avicel® PH 102, and PH 200LM
Binders and Compression Aids	Extrusion spherulization	Avicel® PH 101
Binders and Compression Aids	Wet binder	METHOCCEL™ Premium LV Grades
Binders and Compression Aids	Controlled release functionality	METHOCCEL™ HV, ETHOCCEL™ and POLVOX™
	Diluent	Ac-Di-Sol® Grades
	Lubricant	Aldura®
	Anesthetic coating	METHOCCEL™ Premium LV Grades

그림 3-2-23: IFF Pharma Solutions 첨가제 선택 가이드-5

3.2.2 연속공정에서 사용되는 원료물질의 기준 설정방법

첨가제 제조업체는 사용되는 공정이나 제형에 따라 제품을 추천하며, 입자크기에 따른 원료물질 선택 가이드를 제공한다. 하지만 연속공정에서는 물질이 지속적으로 이동하므로, 단순히 입자크기만이 아니라 다양한 원료물질의 물리적 특성이 공정에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 특성들은 원료물질의 유동성에 영향을 미쳐, 공정 내에서 원료물질의 이동 또는 혼합을 방해할 수 있다. 연속공정에서는 일정한 품질을 유지하는 것이 중요하기 때문에, 원료물질의 다양한 물리적 특성을 기반으로 공정에 사용하고자 하는 첨가제를 선택해야 한다. 하지만 현재 연속공정에 적용할 수 있는 첨가제를 선택하는 명확한 규제적 조건이 없기 때문에 다양한 실험을 통해 연속공정에 적합한 원료물질의 기준을 설정하여, 안정적으로 연속공정을 수행하고 효과적으로 품질을 관리하기 위한 기준을 수립하고자 한다.

현재 허가된 연속공정 제품에서 주로 사용되는 부형제인 MCC와 lactose, 그리고 예시 모델에서 부형제로 사용된 mannitol을 모델 원료물질로 선정하였다. 3 가지 원료물질의 물리적 특성은 제조업체에서 제공하는 CoA 데이터를 활용하였고, 다양한 방법을 통해 유동성을 평가하였다. 제조업체에서 제공하는 CoA 상의 데이터가 정량화하기 어려운 경우, 직접 물리적 특성을 측정하여 이 값을 사용하였다.

(1) FT4 Powder Rheometer

매우 낮은 속도에서 상층의 분말에 블레이드가 하강하면서 전단(수평)력이 가해지는 동안 인접한 하층은 움직이지 않도록 고정되어 있다. 전단력은 계속 증가하지만 전단면에서 전단력이 분말의 전단 강도를 극복하기 전까지 상대적인 움직임이 발생하지 않는다. 전단력이 충분히 높아지면 분말층이 '항복'하고 상층 분말이 하층 분말에 대해 미끄러지기 시작한다. 이 후 블레이드가 올라가면서 다양한 물리화학적 특성을 평가한다. 분석 시 분말에 대한 BFE(Basic Flow Energy), SI(Stability Index), FRI(Flow Fate Index), SE(Specific Energy), CBD(Conditioned Bulk Density), Cohesion, UYS(Unconfined Yield Strength), MPS(Major Principal Stress), FF(Flow Function), AIF(Angle of Internal Friction), BD(Bulk Density), CPS(Compressibility) 값을 측정함으로써 유동성을 평가하였다.

(2) Torque Rheometer

Caleva의 Torque Rheometer는 혼합과정 중 물질의 토크를 측정하는 기기로, 본 연구에서는 25rpm에서 15 분간 토크 값을 측정함으로써 유동성을 평가하였다. 토크 값은 물질이 혼합기 내에서 회전할 때 발생하는 저항의 값을 나타내며, 유동성이 좋은 물질은 혼합기에 적은 저항을 가하기 때문에 낮은 토크 값을 나타내고, 유동성이 나쁜 물질은 혼합기에 높은 저항을 가하기 때문에 높은 토크 값을 나타낸다. 따라서 다양한 원료물질에 대한 유동성을 비교하기 위해, 15 분간의 평균 토크 값, 토크 변동성, 안정화 시간, 최대 토크 값, 최소 토크 값, 토크 변화율, 안정화 후 평균 토크 값, 자기상관 계수를 비교하였다.

표 3-2-1: Torque Rheometer 결과 비교를 위한 계산방법

Torque Rheometer 결과	계산방법
평균 토크	<p>평균 토크는 분말의 유동성을 평가하는 기본적인 지표로, 혼합 중 전체 저항을 나타냄.</p> $Mean Torque = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i$ <p>T_i: 시간 i에서의 토크 값, N: 측정된 데이터의 개수</p>
토크 변동성	<p>변동성이 낮을수록 혼합 중 저항이 일정하게 유지된다는 의미이며, 유동성이 높다고 평가할 수 있음.</p> $Torque Variability(Std) = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (T_i - \bar{T})^2}$ <p>T_i: 시간 i에서의 토크 값, \bar{T}: 평균 토크</p>
안정화 시간	<p>안정화 시간은 혼합 시작 후 토크 값이 일정한 범위 내에서 안정화되기까지 걸리는 시간으로, 토크의 누적 이동 평균(Cumulative Moving Average)을 사용해 특정 임계값 이하로 변화하는 시점을 안정화 시간이라 정의함.</p> $ CMA_{i+1} - CMA_i < Threshold$
최대 토크 값	<p>데이터에서 가장 큰 값을 나타냄.</p> $Max Torque = \max(T_1, T_2, \dots, T_N)$ <p>T_i: 시간 i에서의 토크 값, N: 측정된 데이터의 개수</p>
최소 토크 값	<p>데이터에서 가장 작은 값을 나타냄.</p> $Min Torque = \min(T_1, T_2, \dots, T_N)$ <p>T_i: 시간 i에서의 토크 값, N: 측정된 데이터의 개수</p>
토크 변화율	<p>시간 간격 간 토크 변화의 절대값을 평균하여 구하며, 토크 변화율이 낮으면 유동성이 높다고 평가할 수 있음.</p> $Torque change rate = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} T_{i+1} - T_i $ <p>T_i: 시간 i에서의 토크 값, N: 측정된 데이터의 개수</p>
안정화 후 평균 토크 값	<p>안정화 시간 이후의 토크 값의 평균으로, 안정화 이후의 평균 토크는 유동성이 높은 상태에서 혼합의 안정성을 평가하는 지표로 사용될 수 있음.</p> $Mean Torque after stabilization = \frac{1}{M} \sum_{i=s}^N T_i$ <p>T_i: 시간 i에서의 토크 값, N: 측정된 데이터의 개수, s: 안정화 시간, $M=N-s+1$</p>
자기상관 계수	<p>자기 상관 계수는 시간에 따른 패턴의 반복 여부를 평가하며, 유동성이 낮을수록 값이 높게 나타남.</p> $Lag - 1 Autocorrelation = \frac{(T_i - \bar{T})(T_{i+1} - \bar{T})}{\sum_{i=1}^N (T_i - \bar{T})^2}$ <p>T_i: 시간 i에서의 토크 값, N: 측정된 데이터의 개수</p>

(3) PIV(Particle Image Velocimetry)

PIV는 유체 흐름 속에서 입자의 이동을 시각적으로 측정하는 기법이다. 유체 내에 분산된 입자들의 움직임을 레이저 광원으로 비추어 촬영한 후, 연속된 이미지 간의 입자 위치 변화를 추적하여 입자 속도를 계산하고, 이를 통해 유체의 속도장과 흐름 패턴을 시각적으로 시뮬레이션 한다. PIV는 유동 특성의 정량적 분석 및 시각화에 유용하며, 복잡한 흐름을 정밀하게 이해하는 데 중요한 역할을 한다. 혼합 공정 중 유동 특성을 분석하기 위해 PIV 기법을 적용하였다.

원료물질을 Caleva의 Torque Rheometer에 투입하여 혼합을 진행하고, 이 과정에서 초고속 카메라를 사용하여 입자의 움직임을 동영상으로 촬영하였다. 촬영된 영상 데이터를 Matlab을 활용하여 분석하여 입자들의 속도와 분포를 계산하고, 원료물질 혼합 중 발생하는 유동장과 속도 프로파일을 시각화하였다.

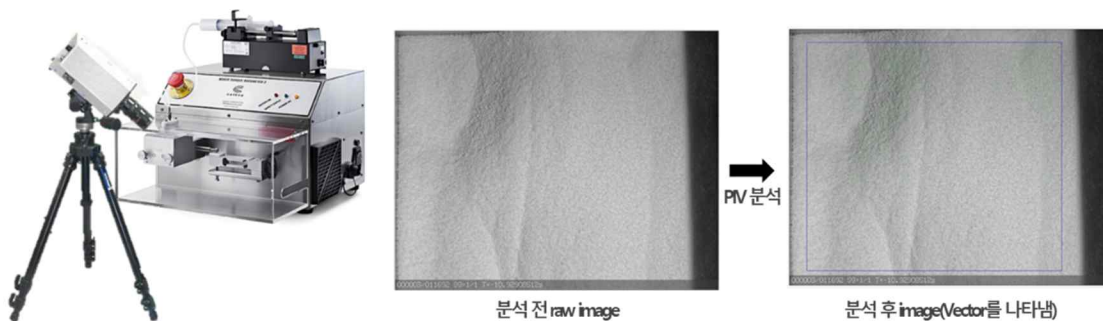


그림 3-2-24: PIV 분석을 통한 흐름패턴의 비교

다양한 원료물질에 대한 혼합시간에 따른 벡터, u component(수평 방향 속도 성분), v component(수직 방향 속도 성분)의 비교와 혼합위치에 따른 u component(수평 방향 속도 성분), v component(수직 방향 속도 성분)를 평가하였다. 혼합위치는 혼합기에서 두 개의 임펠러가 위치한 부근(#1 및 #3)과 임펠러가 위치하지 않은 중앙 부분(#2)에서의 흐름패턴을 평가하였다.

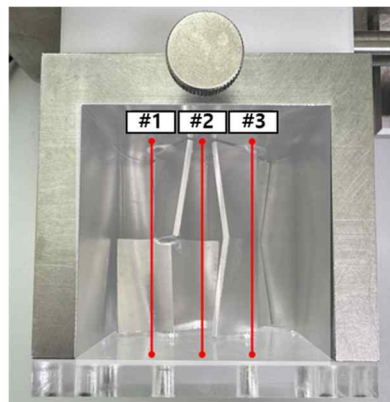


그림 3-2-25: 혼합기 내부 혼합 위치

다양한 원료물질의 비교를 위해 PIV 결과를 아래 값으로 계산한 후 비교하였다.

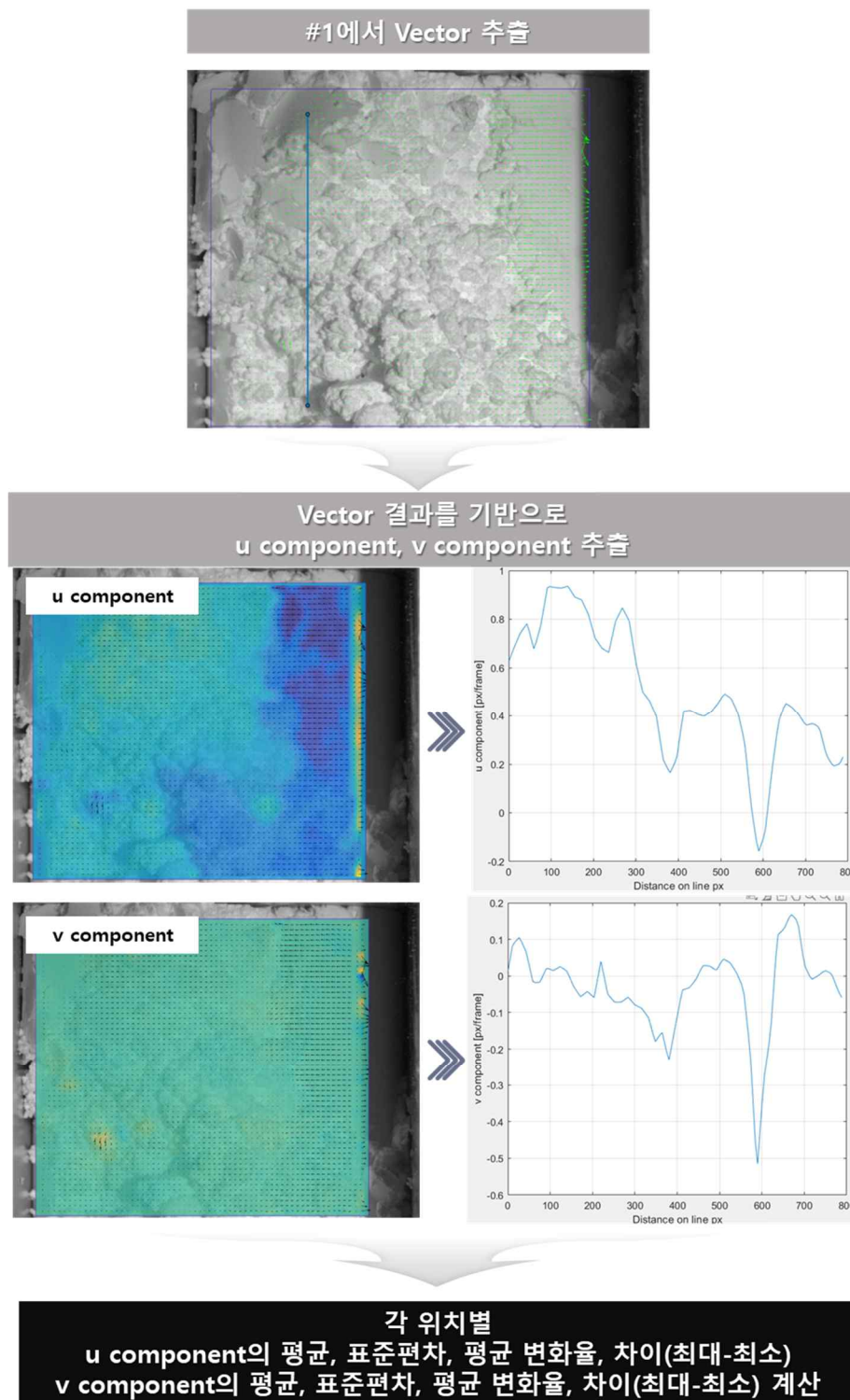


그림 3-2-26: PIV 결과 계산법

표 3-2-2: PIV 결과 비교를 위한 계산방법

PIV 결과	계산방법
u component의 평균값	$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n u_i$ <p>u_i: 각 시간 점에서의 u component 값, n: 측정된 데이터의 개수</p>
u component의 표준편차(변동성)	$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (u_i - \bar{u})^2}$ <p>u_i: 각 시간 점에서의 u component 값, \bar{u}: u component의 평균값, n: 측정된 데이터의 개수</p>
u component의 평균 변화율	$\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{u(t_{i+1}) - u(t_i)}{t_{i+1} - t_i}$ <p>$u(t_i)$: 시간 t_i에서의 u component 값, $t_{i+1} - t_i$: 연속된 시간 간격, n: 시간 점의 개수</p>
u component의 차이	$\max(u) - \min(u)$ <p>$\max(u)$: 측정된 u component 값들 중 최대값, $\min(u)$: 측정된 u component 값들 중 최소값</p>
v component의 평균값	$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n v_i$ <p>v_i: 각 시간 점에서의 v component 값, n: 측정된 데이터의 개수</p>
v component의 표준편차(변동성)	$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (v_i - \bar{v})^2}$ <p>v_i: 각 시간 점에서의 v component 값, \bar{v}: v component의 평균값, n: 측정된 데이터의 개수</p>
v component의 평균 변화율	$\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{v(t_{i+1}) - v(t_i)}{t_{i+1} - t_i}$ <p>$v(t_i)$: 시간 t_i에서의 v component 값, $t_{i+1} - t_i$: 연속된 시간 간격, n: 시간 점의 개수</p>
v component의 차이	$\max(v) - \min(v)$ <p>$\max(v)$: 측정된 v component 값들 중 최대값, $\min(v)$: 측정된 v component 값들 중 최소값</p>

(4) 선형 및 비선형 상관관계 분석법

이러한 유동성 평가를 통해 3 가지 원료물질의 다양한 유동성 데이터를 확보한 후, 원료물질의 물리적 특성과의 상관성을 분석하기 위해 피어슨 상관분석, 켄달 타우 상관분석, 스피어만 상관분석의 3 가지 선형 및 비선형 상관분석 기법을 적용하였다.

피어슨 상관분석(Pearson Correlation Analysis)은 두 연속형 변수 간의 선형 관계를 측정하는 방법으로, 상관계수 값은 -1~+1 의 값을 가지며, 1 에 가까울수록 양의 선형 관계, -1 에 가까울수록 음의 선형 관계, 0 에 가까울수록 두 변수 간의 관계가 거의 없음을 나타낸다.

$$r = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}}$$

피어슨 상관분석은 계산이 상대적으로 간단하며, 변수 간의 선형 관계를 명확하게 측정할 수 있지만, 두 변수 간의 선형 관계만을 확인하기 때문에 비선형 관계를 파악할 수 없으며, 이상치에 민감하다. 또한 연속형 데이터만을 처리할 수 있다는 단점이 있다.

켄달 타우 상관분석(Kendall Tau Correlation Analysis)은 두 순위형 변수 간의 순서 관계를 기반으로 상관성을 측정하는 방법으로, 순위 데이터에서 두 변수 간의 일치 여부에 따라 순위 쌍을 비교하여 상관계수를 계산한다.

$$\tau = \frac{(C - D)}{\frac{n(n-1)}{2}}$$

이는 순서형 데이터에 적합하며, 비선형 관계도 파악할 수 있으며, 이상치에 덜 민감하다. 하지만, 켄달 타우 상관분석은 계산이 복잡하며, 피어슨 상관분석에 비해 표본 크기가 클 때 유용성이 떨어질 수 있다.

스피어만 상관분석(Spearman Correlation Analysis)은 두 변수의 순위를 사용하여 상관성을 측정하는 방법으로, 연속형 데이터뿐만 아니라 순위형 데이터에서도 사용 가능하다. 또한 피어슨 상관계수와 달리 비선형 관계에서도 활용할 수 있다.

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

이는 순위형 데이터에 적합하며, 이상치에 상대적으로 덜 민감하지만, 순위형 데이터가 아닌 경우 데이터 변환이 필요하며, 순위 값이 같을 경우 결과 해석이 어렵다는 단점이 있다.

3 가지 상관분석 수행 후 상관관계가 높게 나온 변수들을 사용하여 연속공정에 사용되는 물질 규격에 대한 기준을 설정하기 위해登高선도를 작성하였다. 유동성과 관련된 물질규격에 대한 참조방법으로는 기존의 유동성 평가에 주로 사용되는 하우스너 비를 사용하였다. 하우스너 비의 기준으로는 USP에 등재되어 있는 분류방법 중 Excellent(1.00~1.11)~Passable(1.26~1.34) 범위 혹은 Poor(1.35~1.45) 보다 더 나쁘지

않는 수준으로 설정하였으며, 하우스너 비가 1.4 이하일 경우를 기준으로 설정하였다. 등고선도를 작성한 후 하우스너 비가 1.4 이하인 물리적 특성 및 유동성 평가 결과의 범위를 연속공정 사용을 위한 원료물질의 규격으로 설정하였다.

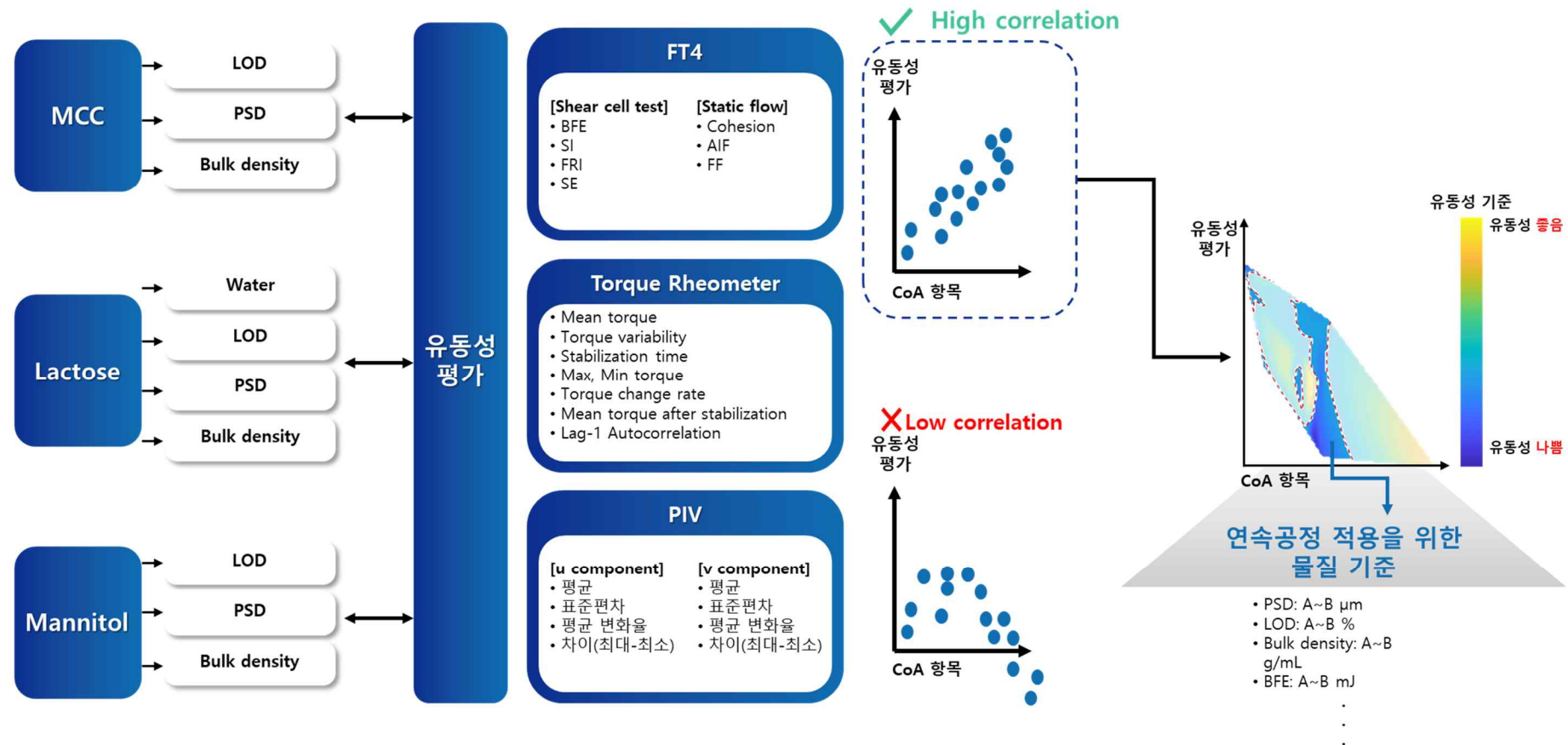


그림 3-2-27: 연속공정에서 사용되는 원료물질 기준 설정을 위한 방법

3.2.2.1 미결정셀룰로오스

미결정셀룰로오스(Microcrystalline cellulose, MCC)는 나무, 면 등 식물성 섬유에서 얻은 셀룰로오스를 고압으로 가공해 만든 미분말 섬유 소재로, 흰색의 결정성 가루 형태를 나타낸다. 제약산업에서 MCC는 주로 고형제제 등의 부피 또는 중량을 증가시키기 위해 사용하는 부형제로서 사용된다. 현재 다양한 제조업체에서 MCC를 판매하고 있으며, MCC 제조 공정의 차이에 따라 다양한 특성을 가진 다양한 등급의 MCC가 판매 중이며, 다양한 등급의 MCC의 특성을 기반으로 사용자는 목적에 맞는 MCC를 선정할 수 있다.

본 연구에서는 연속공정에서 주로 사용되는 첨가제인 MCC에 대한 특성평가를 위해 4가지 제조업체의 다양한 등급의 MCC에 대한 특성평가를 수행하였다. MCC에 대한 동적 흐름 특성을 평가하기 위해 Freeman Technology의 FT4 Powder Rheometer, Caleva의 Torque Rheometer, PIV를 사용하여 다양한 등급의 MCC의 유동성을 평가한 후 각 장비를 사용한 유동성 결과를 비교하였다.

(1) FT4 Powder Rheometer

아래의 그림은 MCC에 대한 FT4 평가 결과를 나타내며, 다양한 MCC에 대해 BFE, SI, FRI, SE, Cohesion, AIF, FF 값을 측정하였다.

● Shear cell test: BFE, SI, FRI, SE

[BFE]

- BFE는 분말의 유동성을 평가하는 지표로, 값이 높을수록 흐름 저항이 크며, 혼합 또는 이동에 더 많은 에너지가 필요함을 나타낸다.
- MICROCEL MC 12 가 가장 높은 BFE 값을 보여 에너지 소비가 높으며 유동성이 낮음을 나타낸다.
- 반면, VIVAPUR 105 는 매우 낮은 BFE 값을 보여 유동성이 상대적으로 우수하다.

[SI]

- SI는 유동 안정성을 나타내는 지표로, 값이 1 에 가까울수록 안정성이 높음을 의미한다.
- 대부분의 샘플이 안정적인 혼합 특성을 보이거나, VIVAPUR 14 와 VIVAPUR 103 는 SI 값이 낮아 혼합 안정성이 약간 떨어질 수 있다.
- Avicel PH-102 LN은 SI 값이 높아 혼합 안정성이 뛰어남을 나타낸다.

[FRI]

- FRI는 유동 속도 변화에 대한 민감도를 나타내며, 값이 높을수록 유동 속도 변화에 민감하며, 응집력이 크다.
- VIVAPUR 105 는 가장 높은 FRI 값을 보여 낮은 유동성과 높은 응집성을 나타낸다.
- MICROCEL MC 12 는 가장 낮은 FRI 값을 보여 뛰어난 유동성을 나타낸다.

[SE]

- SE는 단위 질량당 요구되는 에너지를 나타내며, 값이 높을수록 입자 간 응집력이 크고 유동성이 낮음을 의미한다.
- VIVAPUR 105 는 가장 높은 SE 값을 보여 입자 간 응집력이 크고 유동성이 낮다.
- SMCC 90 LM과 SMCC HD 90 은 낮은 SE 값을 보이며, 이는 입자 간 응집력이 적고 유동성이 좋아 혼합 중 적은 에너지가 필요함을 나타낸다.

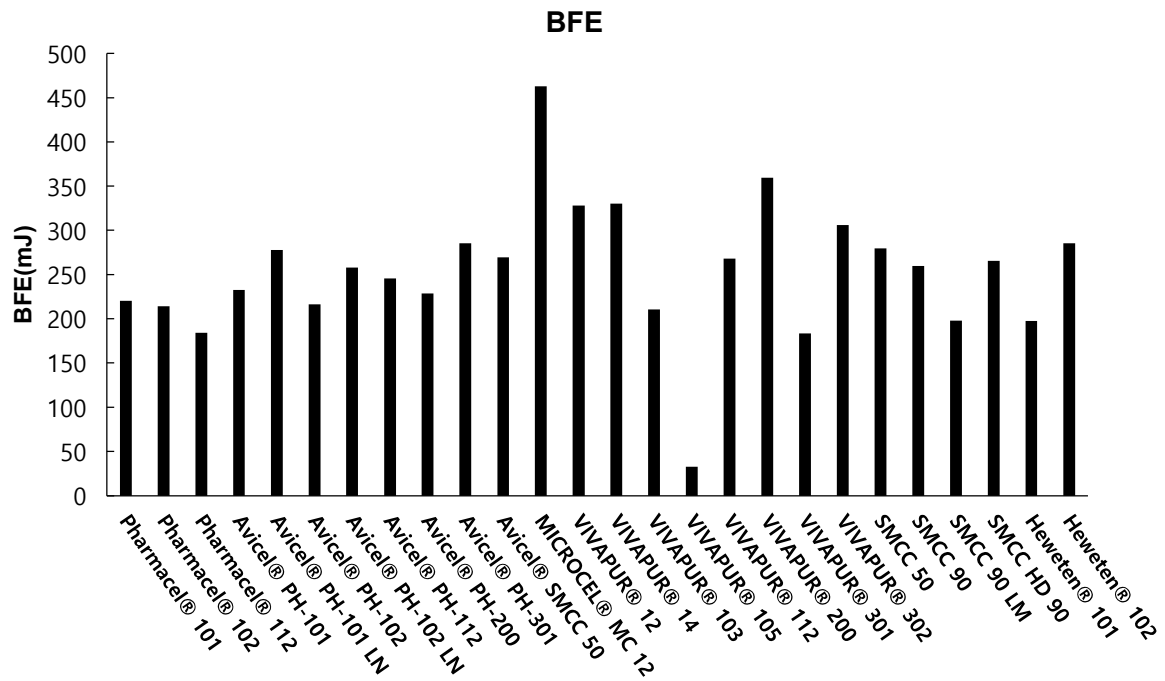


그림 3-2-28: MCC FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-BFE.

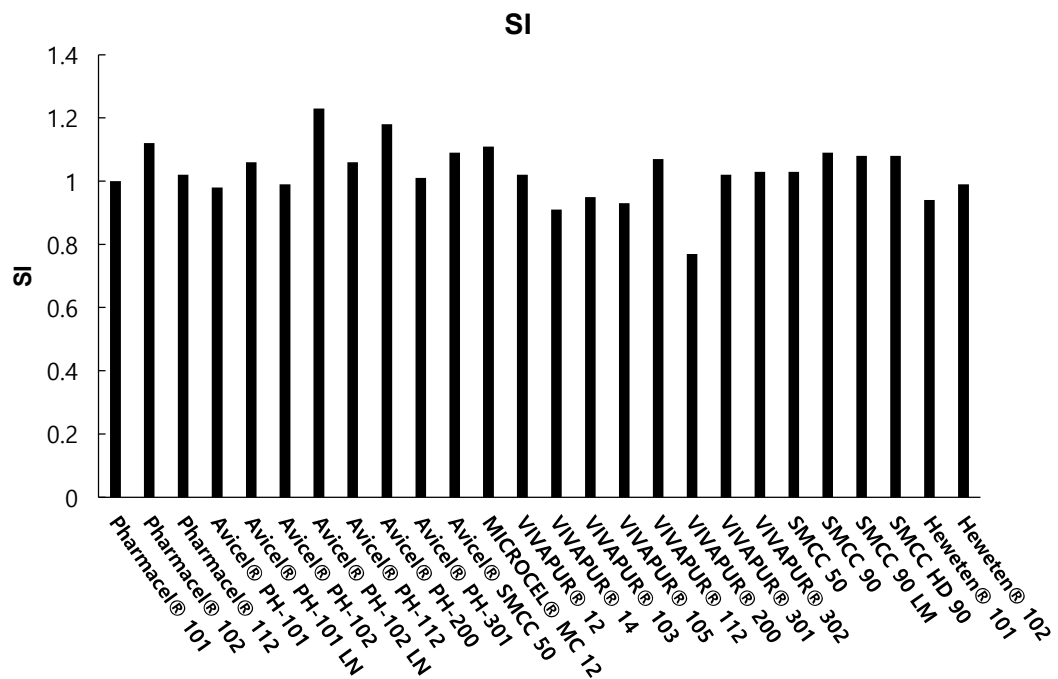


그림 3-2-29: MCC FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-SI.

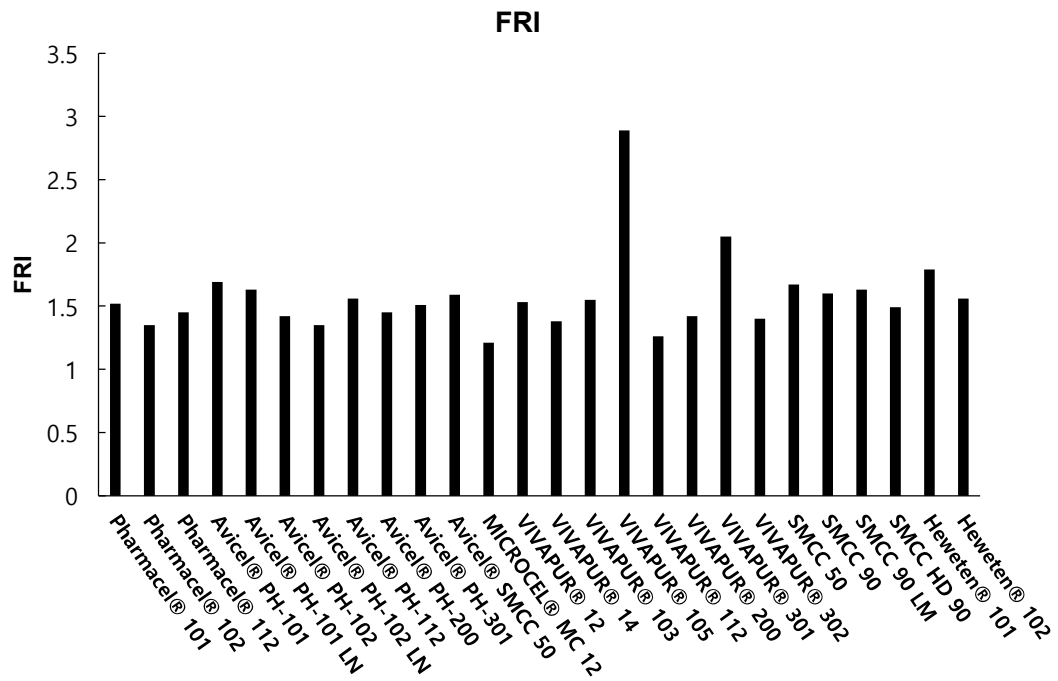


그림 3-2-30: MCC FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-FRI.

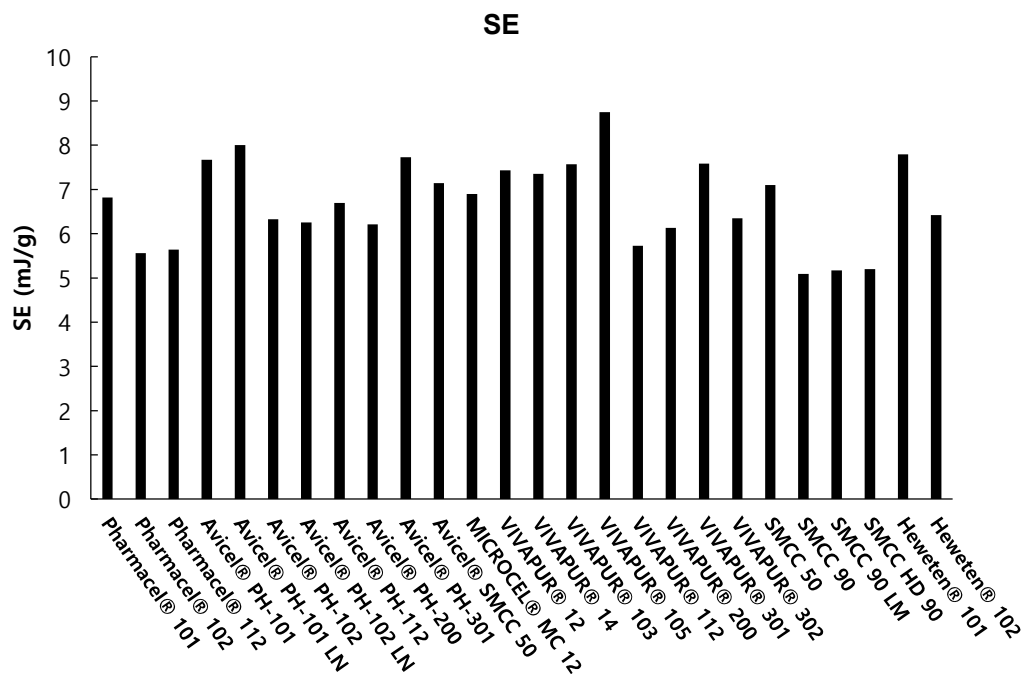


그림 3-2-31: MCC FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-SE.

● Static flow properties: Cohesion, AIF, FF

[Cohesion]

- Cohesion은 입자 간 결합력을 나타내며, 값이 높을수록 응집성이 강하다.
- VIVAPUR 105 는 Cohesion 값이 가장 높아 혼합 시 입자 간 강한 결합이 형성될 가능성이 있다.
- 반면, VIVAPUR 112 는 매우 낮은 Cohesion 값을 보여 입자 간 결합이 약함을 나타낸다.

[AIF]

- AIF는 입자 간 내부 마찰을 평가하며, 값이 높을수록 마찰이 크고 유동성은 낮다.
- VIVAPUR 103 와 VIVAPUR 200 은 높은 AIF 값을 보여 내부 마찰이 크며 유동성이 저하될 수 있다.
- SMCC HD 90 는 낮은 AIF 값을 보여 높은 유동성을 보인다.

[FF]

- FF는 유동성을 평가하는 지표로, 값이 높을수록 자유로운 흐름이 가능하다.
- VIVAPUR 112 는 가장 높은 FF 값을 보여 유동성이 좋다.
- 반면, Avicel PH-200 과 Heweten 101 은 낮은 FF 값을 보여 응집성이 강함을 나타내며, 혼합 공정에서 높은 저항을 초래할 가능성이 있다.

MICROCEL MC 12 는 높은 BFE, 낮은 Cohesion 및 FRI와 함께 유동성이 뛰어나고 연속공정에 적합하다. VIVAPUR 105 는 높은 Cohesion, SE, FRI 값을 보여 유동성이 낮고 응집성이 높아 연속공정에 적합하지 않다. SMCC HD 90 은 낮은 SE, AIF 값을 보여 유동성이 우수하며 연속공정에 적합한 물질로 평가된다.

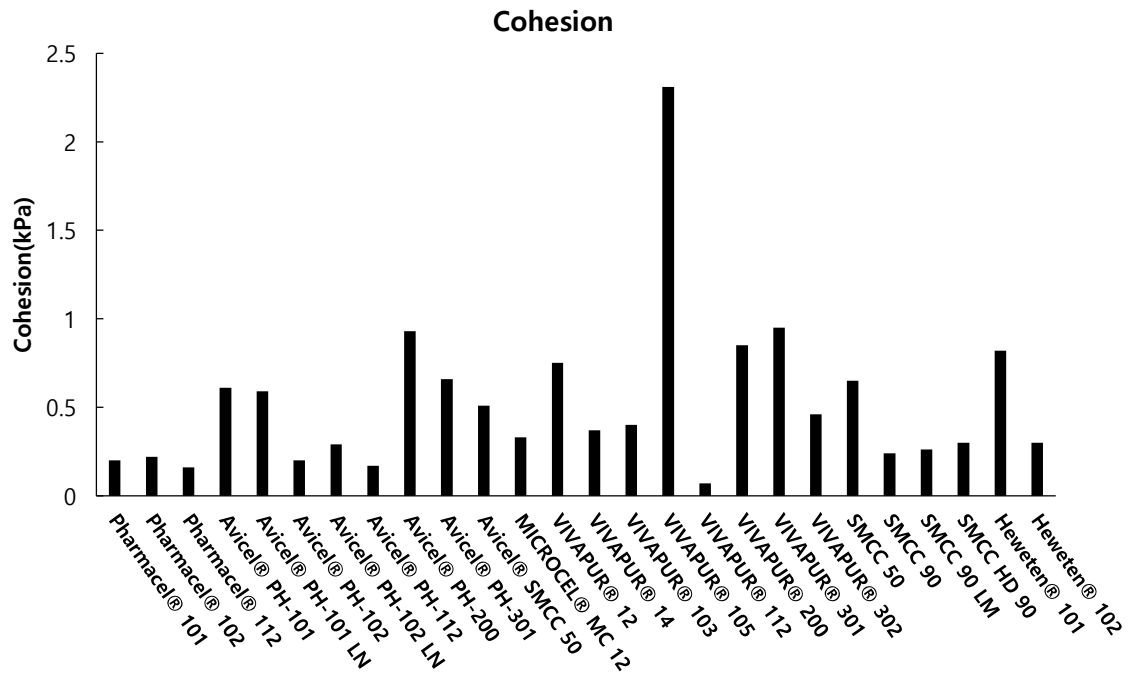


그림 3-2-32: MCC FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-Cohesion.

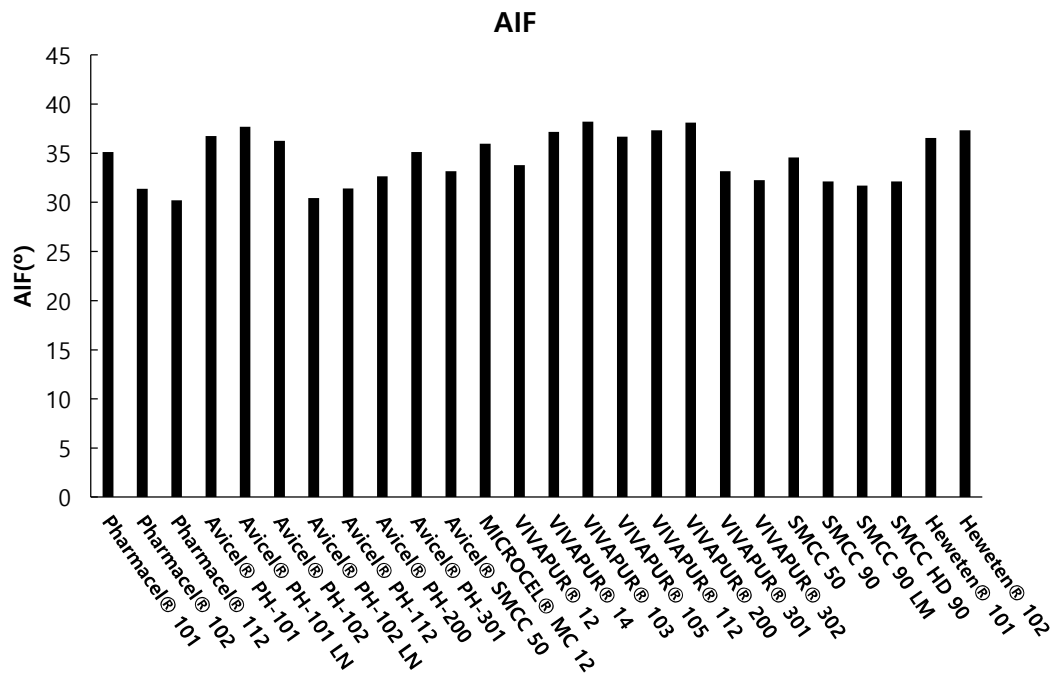


그림 3-2-33: MCC FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-AIF.

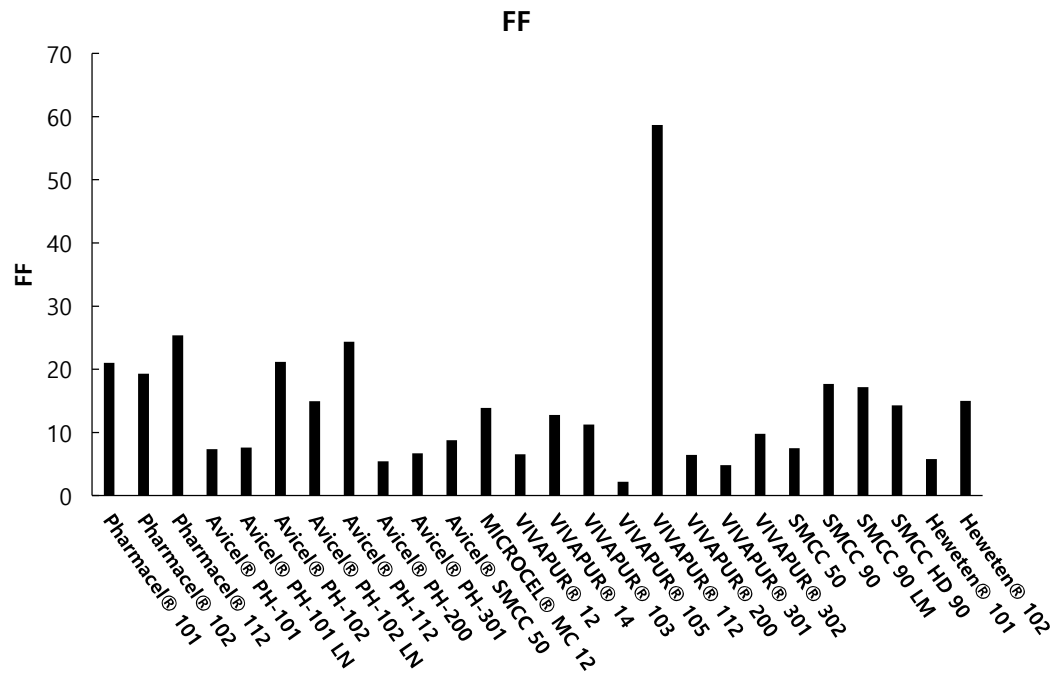


그림 3-2-34: MCC FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-FF.

(2) Torque Rheometer

25rpm에서 15 분간 다양한 등급의 MCC에 대한 토크 값을 측정함으로써 유동성을 평가하였다. 아래 그림은 MCC에 대한 torque rheometer 평가 결과를 나타낸다.

[평균 토크]

- SMCC HD 90 과 Heweten 102 는 평균 토크가 높아 혼합 중 높은 저항을 나타낸다.
- 반면, VIVAPUR 105 는 평균 토크가 낮아 혼합 공정에서 유동성이 상대적으로 우수하다.

[토크 변동성]

- SMCC 50 는 가장 높은 토크 변동성을 보여 혼합 중 흐름이 불안정할 가능성이 있다.
- Heweten 101 는 토크 변동성이 낮아 보다 균일한 혼합 흐름을 나타낸다.

[안정화 시간]

- SMCC HD 90 는 안정화 시간이 길어 혼합이 안정화되기까지 시간이 오래 걸릴 수 있다.
- 반대로, Avicel PH-101 LN은 짧은 안정화 시간을 보여 혼합 중 빠르게 안정화됨을 나타낸다.

[최대 및 최소 토크]

- SMCC HD 90 는 최대 토크 값이 높아 혼합 공정에서 높은 저항을 초래할 가능성이 크다.
- Avicel PH-102 는 낮은 최대 토크 값을 보여 상대적으로 낮은 저항을 나타낸다.
- SMCC HD 90 는 최소 토크 값이 낮아 혼합 흐름의 변화폭이 클 수 있다.
- Heweten 101 는 높은 최소 토크 값을 보여 안정적인 흐름을 유지할 가능성이 있다.

[토크 변화율]

- SMCC HD 90 는 높은 토크 변화율을 보여 혼합 중 토크가 급격히 변할 가능성이 크다.
- Heweten 101 와 Avicel PH-200 는 낮은 변화율을 보여 혼합 흐름이 보다 안정적이다.

[안정화 후 평균 토크]

- Heweten 102 는 안정화 후 평균 토크 값이 높아 혼합이 안정화된 후에도 높은 저항을 유지할 가능성이 있다.
- VIVAPUR 105 는 낮은 값을 보여 유동성이 뛰어나다.

[자기 상관 계수]

- Avicel PH-102 LN은 자기 상관 계수가 높아 혼합 흐름의 패턴이 일정하다.
- 반대로, SMCC 50 는 상대적으로 낮은 자기 상관 계수를 보여 흐름의 패턴이 불규칙할 수 있다.

FT4 데이터와 토크 데이터를 종합적으로 분석한 결과, SMCC HD 90 과 Heweten 102 는 높은 BFE와 SE, 긴 안정화 시간, 높은 토크 변동성을 보이며, 혼합 중 높은 에너지 소비와 불규칙한 흐름을 초래할 가능성이 있어 연속공정에 사용하기 적절하지 않을 수 있다. VIVAPUR 105 는 낮은 BFE와 Cohesion, 짧은 안정화 시간, 낮은 평균 토크를 보이며, 유동성이 우수하고 에너지 소비가 적어 연속공정에 적합하다. Avicel PH-102 LN과 VIVAPUR 112는 안정적인 혼합 특성과 짧은 안정화 시간을 보여, 연속공정에서 사용하기 적합한 물질로 판단된다.

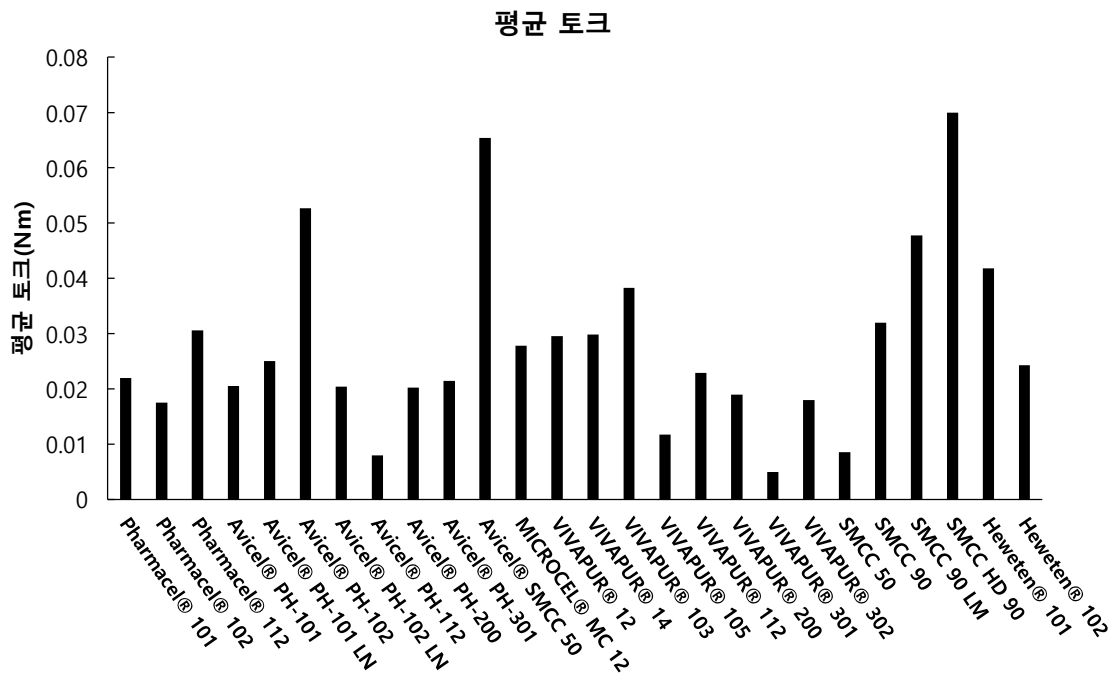


그림 3-2-35: MCC Torque Rheometer 결과: 평균 토크.

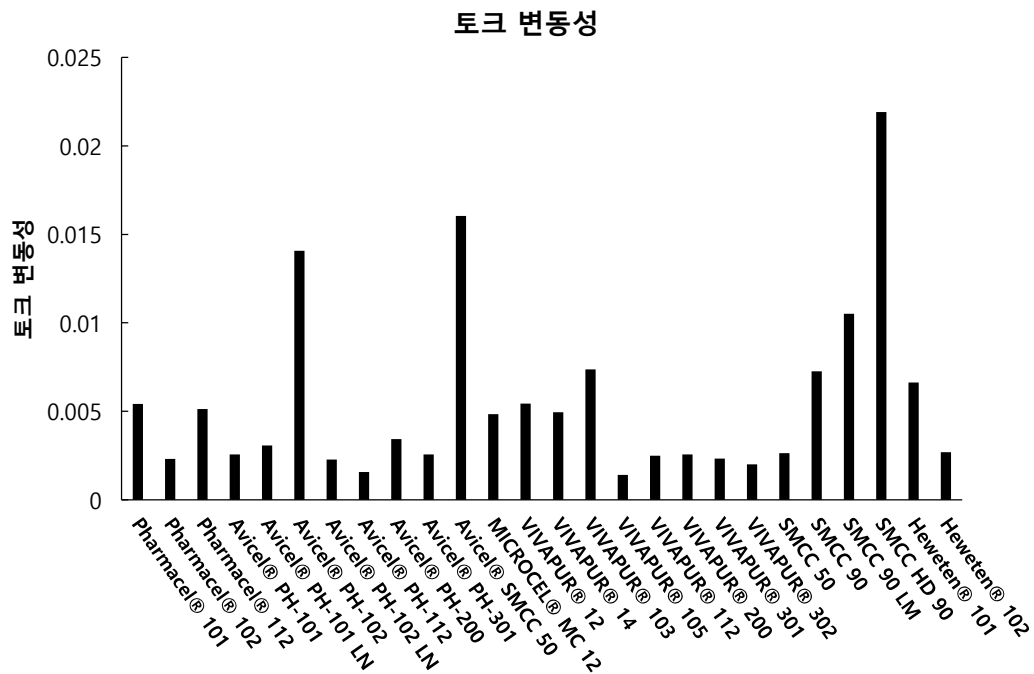


그림 3-2-36: MCC Torque Rheometer 결과: 토크 변동성.

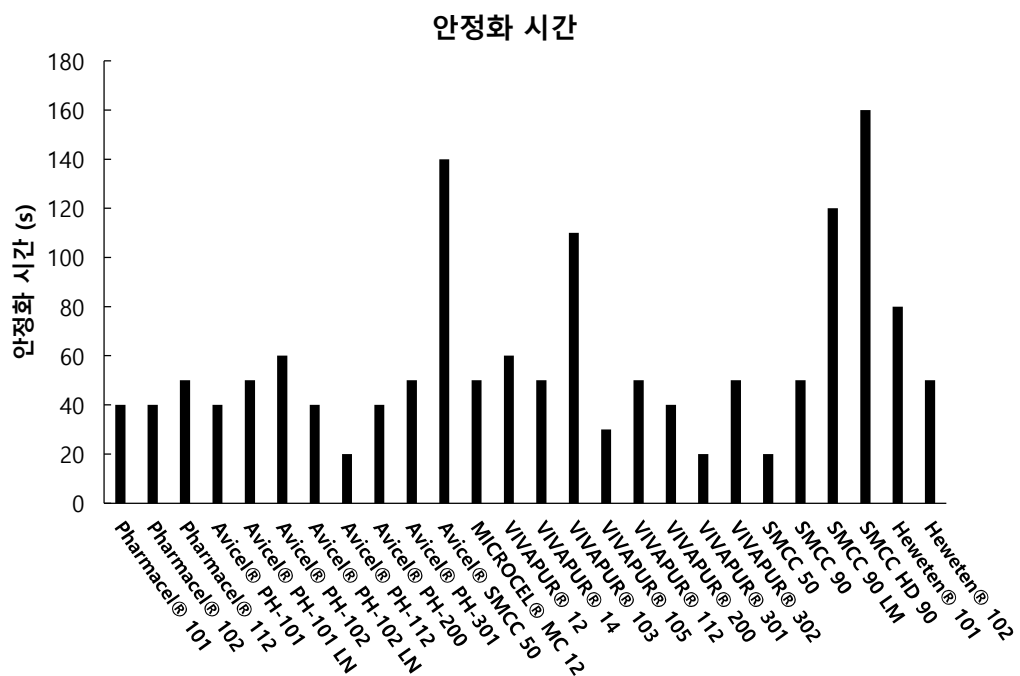


그림 3-2-37: MCC Torque Rheometer 결과: 안정화 시간.

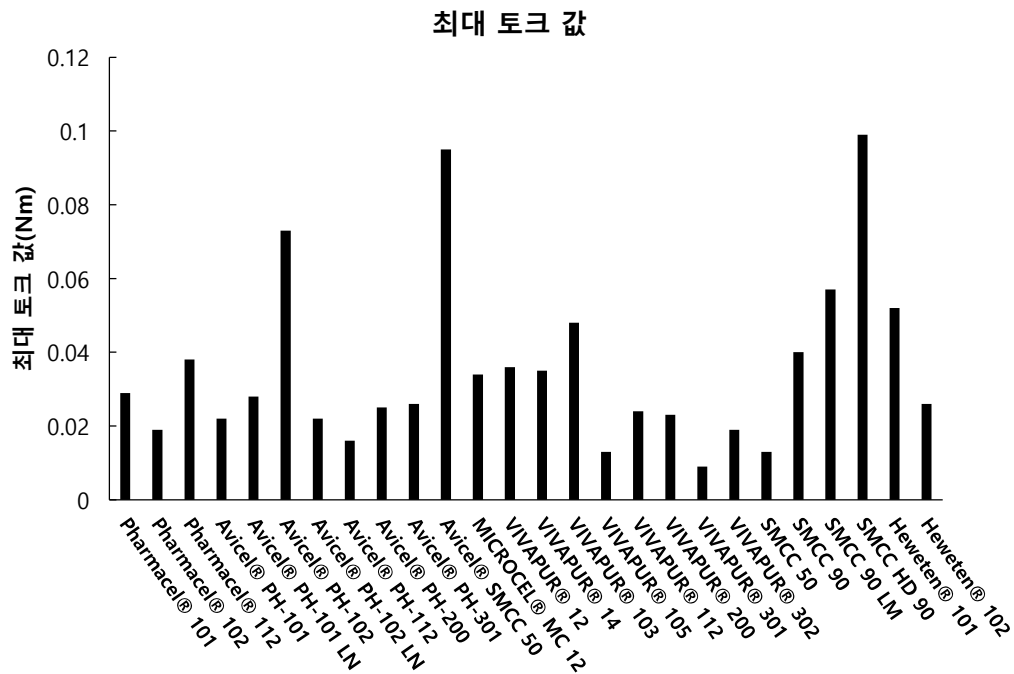


그림 3-2-38: MCC Torque Rheometer 결과: 최대 토크 값.

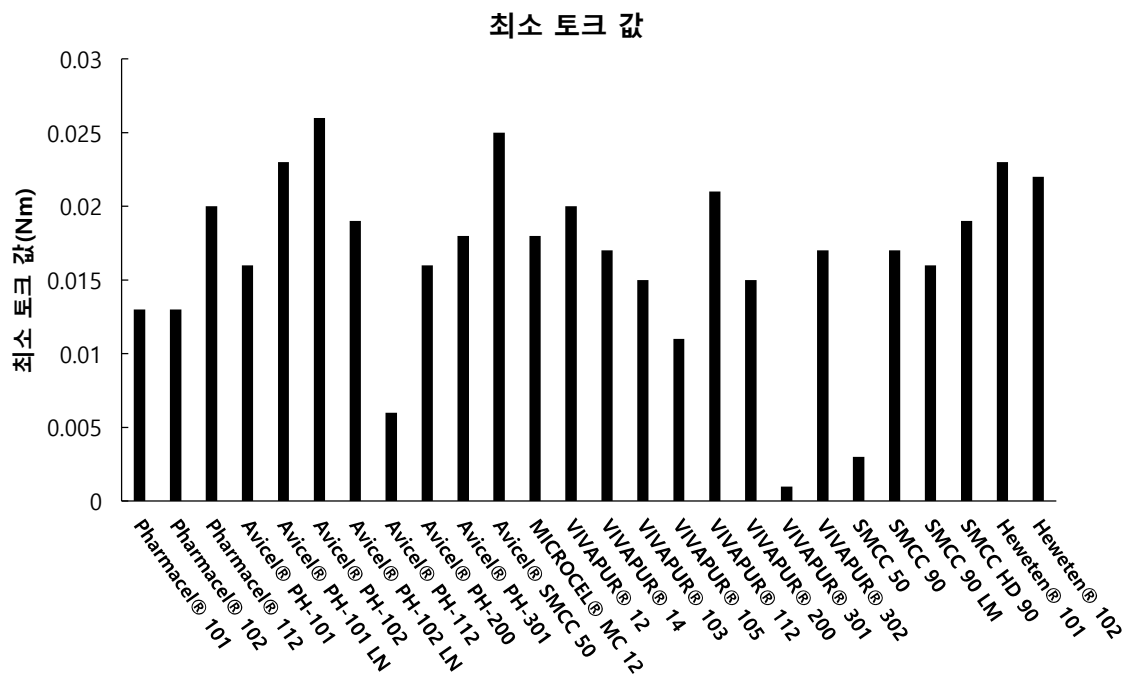


그림 3-2-39: MCC Torque Rheometer 결과: 최소 토크 값.

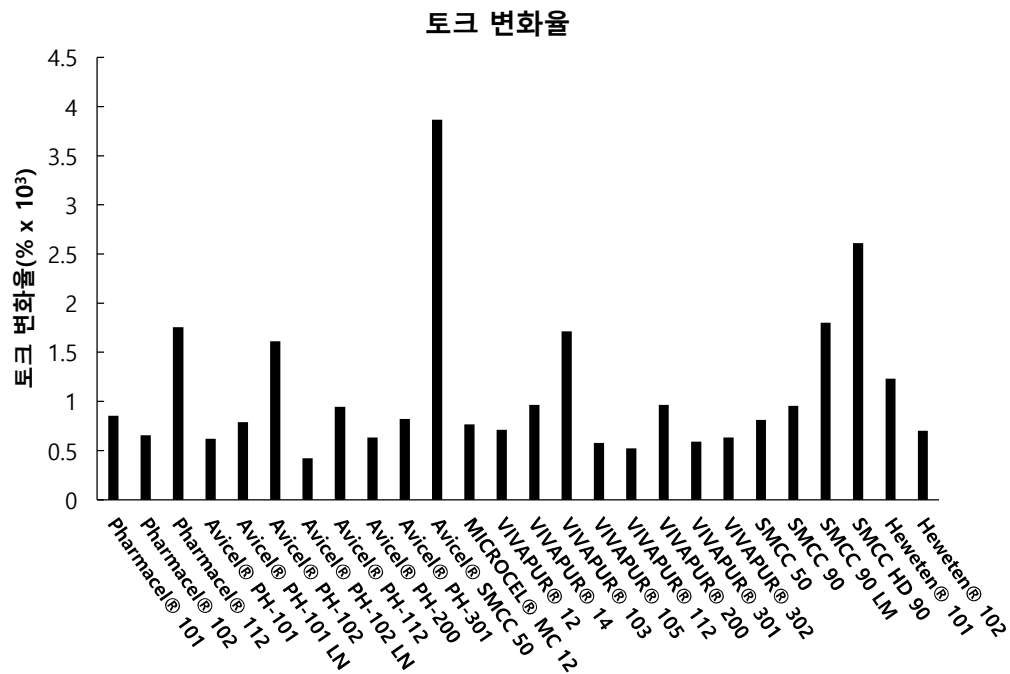


그림 3-2-40: MCC Torque Rheometer 결과: 토크 변화율.

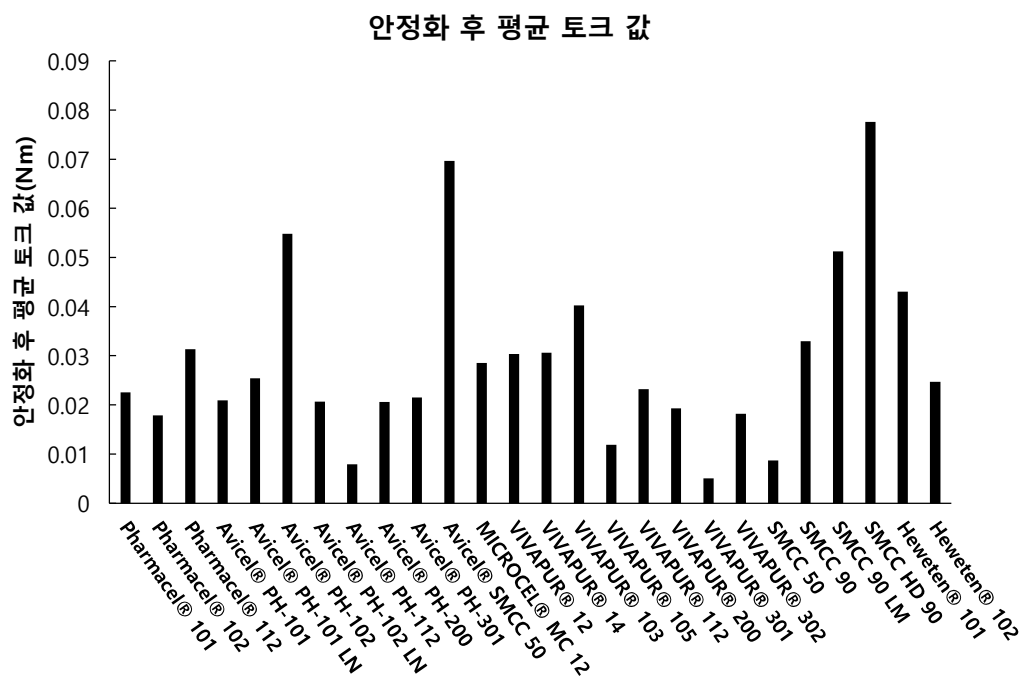


그림 3-2-41: MCC Torque Rheometer 결과: 안정화 후 평균 토크 값.

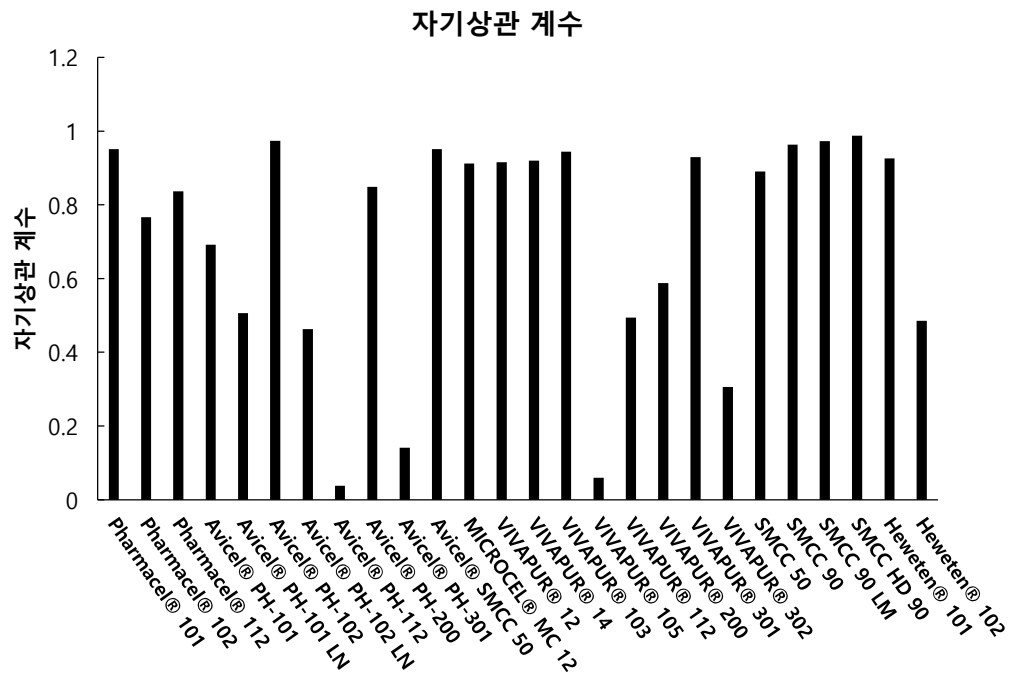


그림 3-2-42: MCC Torque Rheometer 결과: 자기상관 계수.

(3) PIV(Particle Image Velocimetry)

아래 그림은 MCC에 대한 혼합위치, 혼합시간 별 u component, v component의 평균값, 표준편차, 평균 변화율, 차이를 나타낸다.

● #1

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: VIVAPUR 200 이 0.7157 로 가장 높은 값을 보이며, 혼합 시 안정적인 양의 흐름을 나타낸다. 반면, VIVAPUR 105 는 -0.0895 로 가장 낮은 값을 보여 혼합 과정에서 역방향 흐름의 가능성이 있음을 나타낸다.
- 표준편차: VIVAPUR 105 는 0.6279 로 가장 큰 변동성을 보이며, 혼합 과정에서 불안정한 특성을 나타낸다. 반대로 Avicel 200LM은 0.0057 로 가장 낮은 변동성을 보여 매우 안정적인 혼합 특성을 보인다.
- 평균 변화율: VIVAPUR 105 가 0.0260 으로 혼합 과정에서 변화가 가장 많다. Avicel 200LM은 0.0009 로 가장 낮은 변화율을 보이며 혼합 과정에서 안정성을 유지한다.
- 차이: VIVAPUR 105 는 4.5784 로 가장 큰 차이를 보이며, 혼합 중 변화가 크다. 반면 Avicel 200LM은 0.0732 로 매우 균일한 특성을 나타낸다.

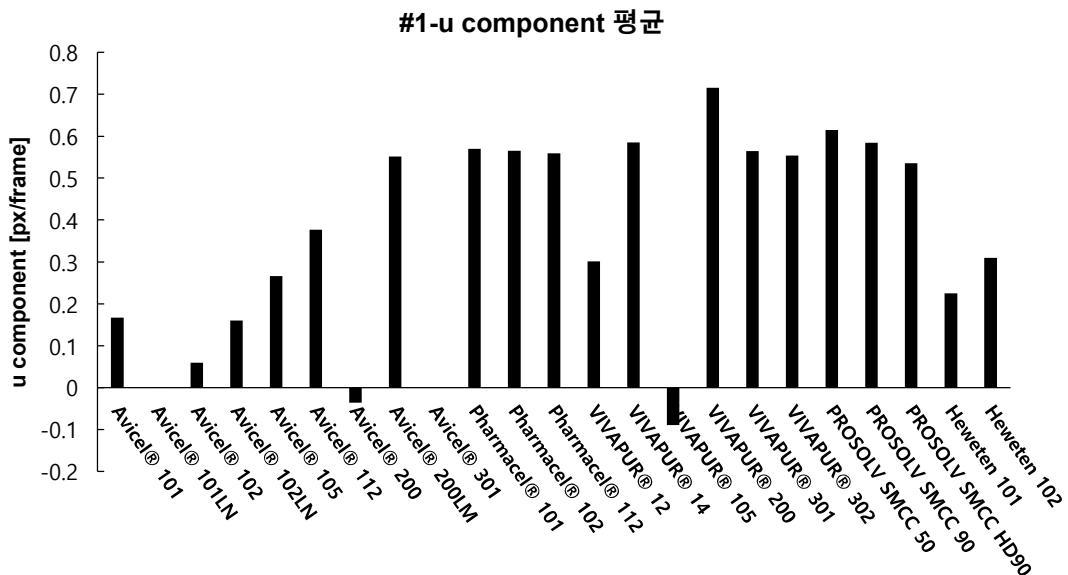


그림 3-2-43: MCC PIV 결과: #1-u component 의 평균.

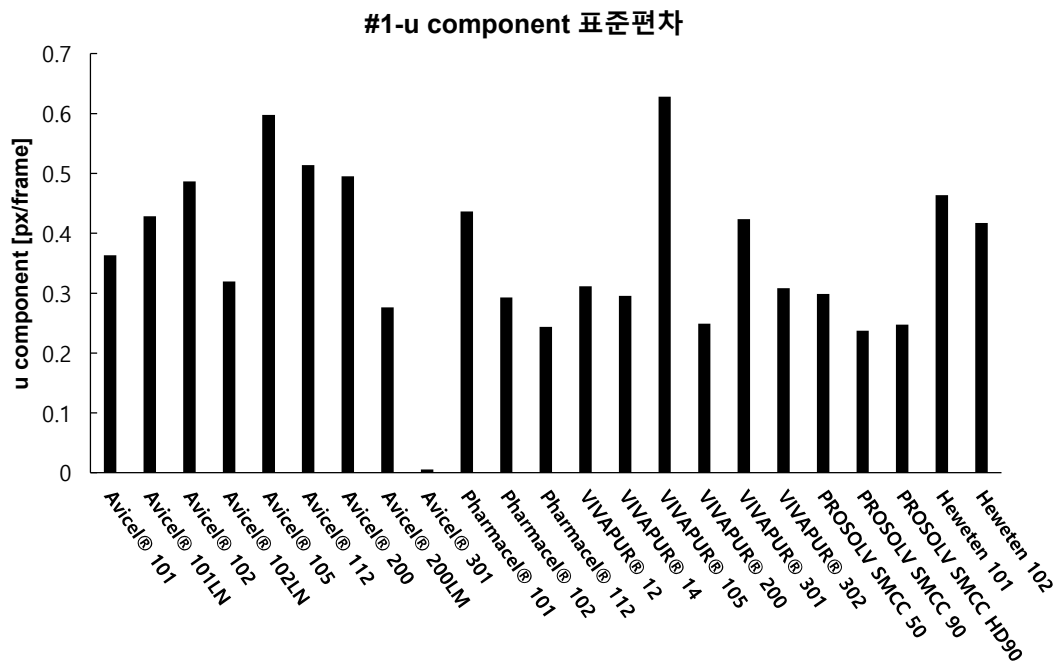


그림 3-2-44: MCC PIV 결과: #1-u component 의 표준편차.

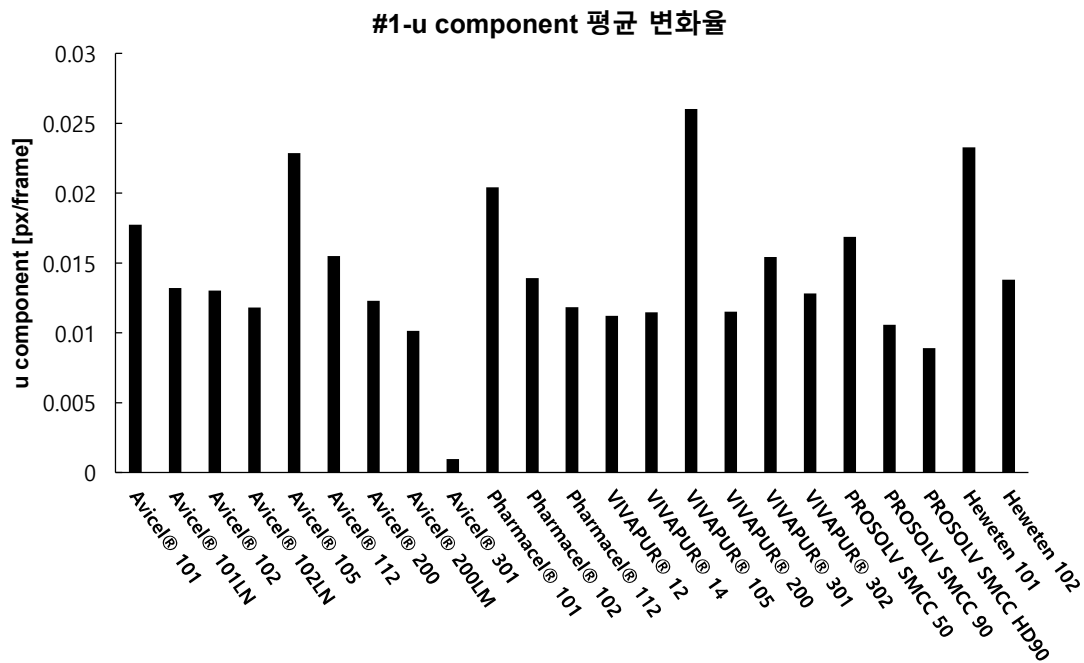


그림 3-2-45: MCC PIV 결과: #1-u component 의 평균 변화율.

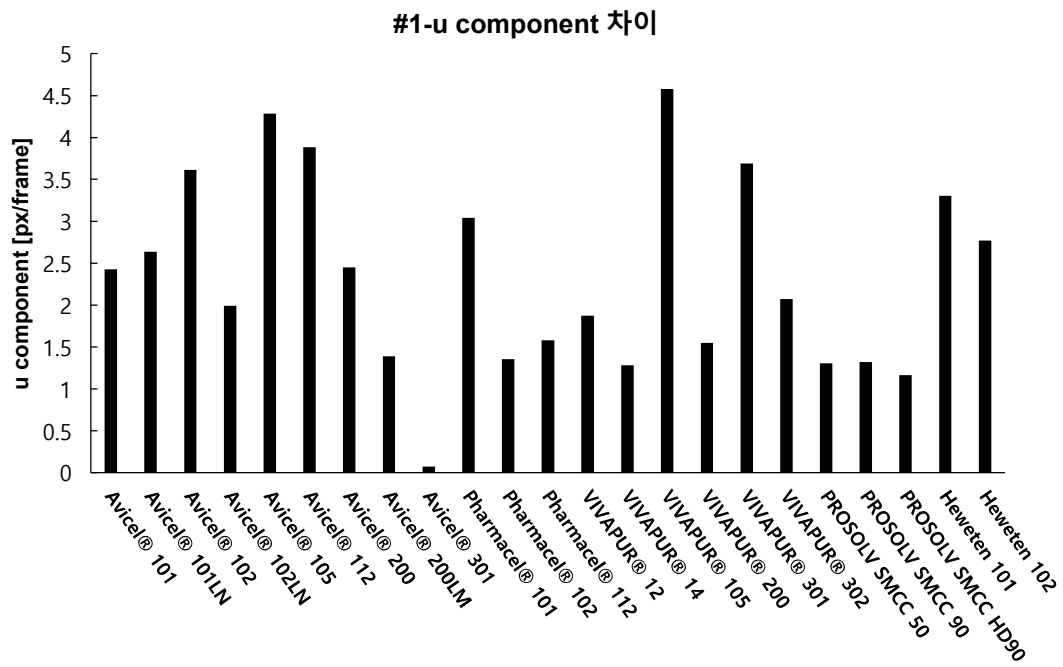


그림 3-2-46: MCC PIV 결과: #1-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: VIVAPUR 105 는 0.0389 로 가장 높은 값을 보이며, 혼합 과정에서 위쪽으로 안정적인 흐름을 나타낸다. VIVAPUR 14 는 -0.0651 로 가장 낮은 값을 보이며, 역방향 흐름을 나타낸다.
- 표준편차: VIVAPUR 105 가 0.1993 으로 가장 큰 변동성을 보이며, 혼합 과정에서 불안정성을 나타낸다. Avicel 101LN은 0.1873 으로 비교적 안정적인 특성을 보인다.
- 평균 변화율: Heweten 101 은 0.0174 로 가장 높은 변화율을 보이며, 혼합 과정에서 특성 변화가 많음을 나타낸다. VIVAPUR 302 는 0.0082 로 가장 낮은 변화율을 보이며 안정적인 혼합 특성을 유지한다.
- 차이: Pharmacel 101 은 2.443 으로 혼합 과정에서 가장 큰 분포 차이를 보인다. VIVAPUR 14 는 0.7899 로 가장 낮은 차이를 보이며 균일한 분포를 유지한다.

결론적으로 VIVAPUR 105 는 모든 항목에서 높은 변동성과 변화율을 보이며 강한 Cohesion으로 인해 혼합 시 응집 가능성이 크다. 반면, Avicel 200LM은 낮은 변동성과 변화율을 보이며 안정적인 혼합 특성을 나타낸다. VIVAPUR 200 은 높은 평균값을 보이며 일정한 혼합 특성을 유지한다.

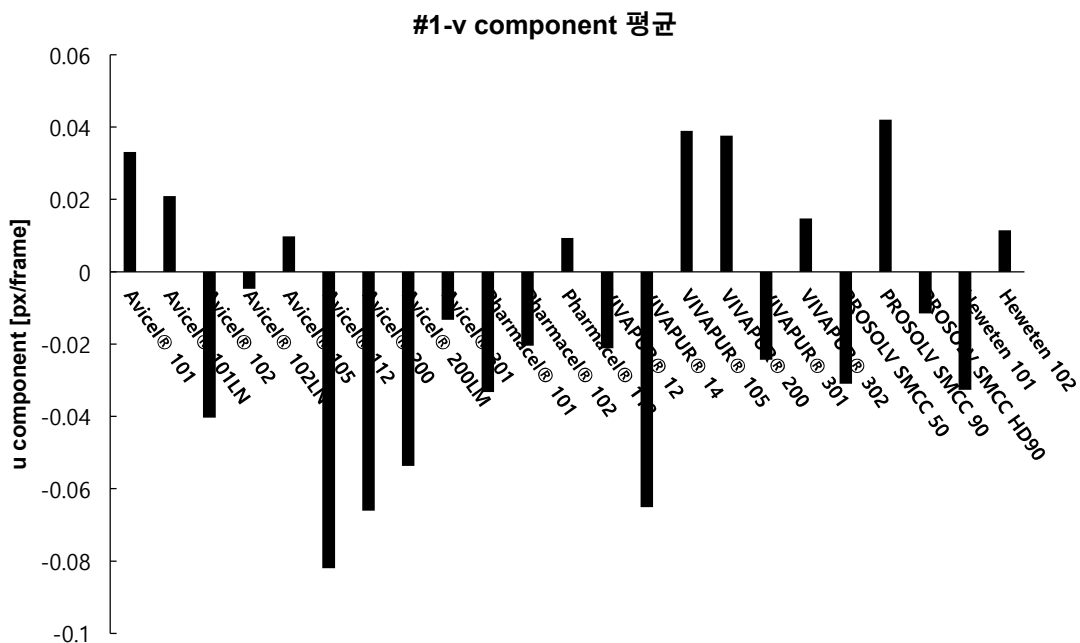


그림 3-2-47: MCC PIV 결과: #1-v component 의 평균.

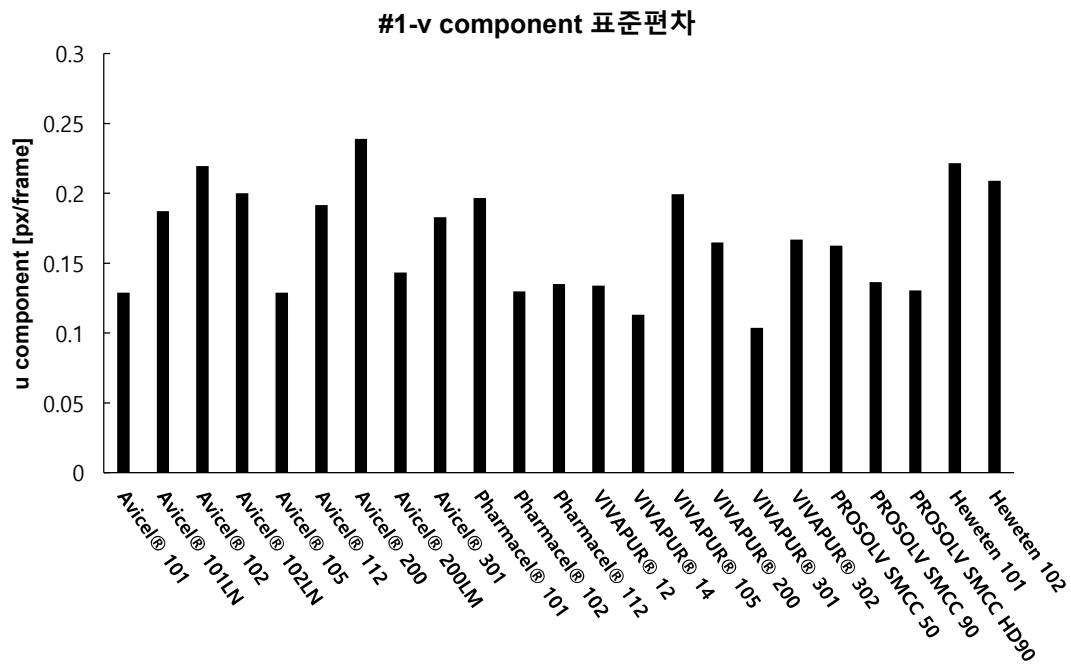


그림 3-2-48: MCC PIV 결과: #1-v component 의 표준편차.

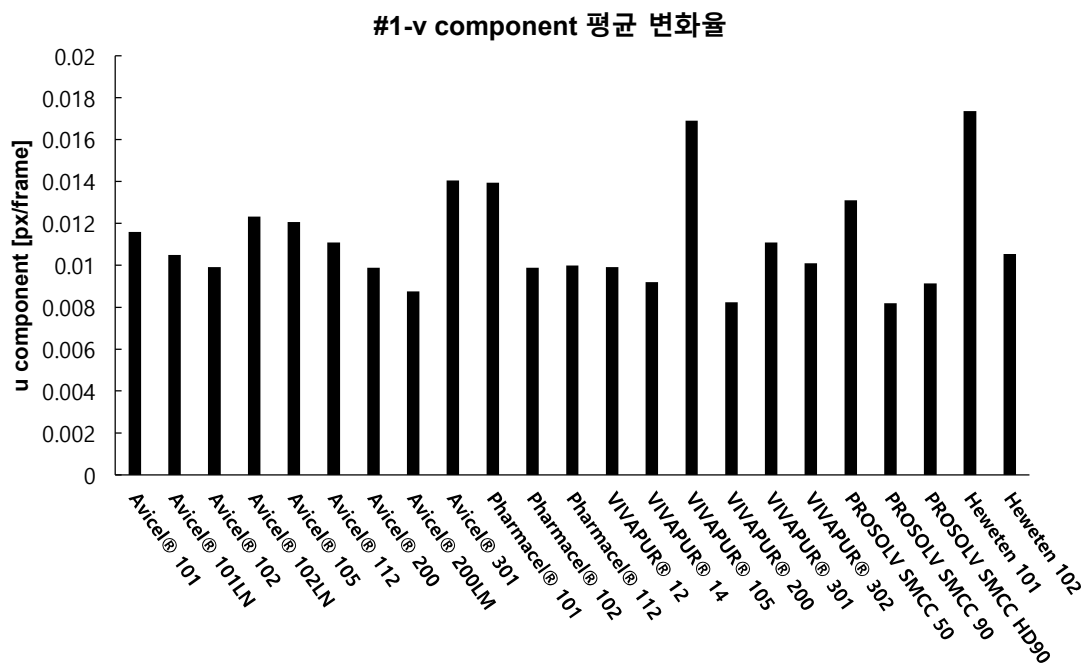


그림 3-2-49: MCC PIV 결과: #1-v component 의 평균 변화율.

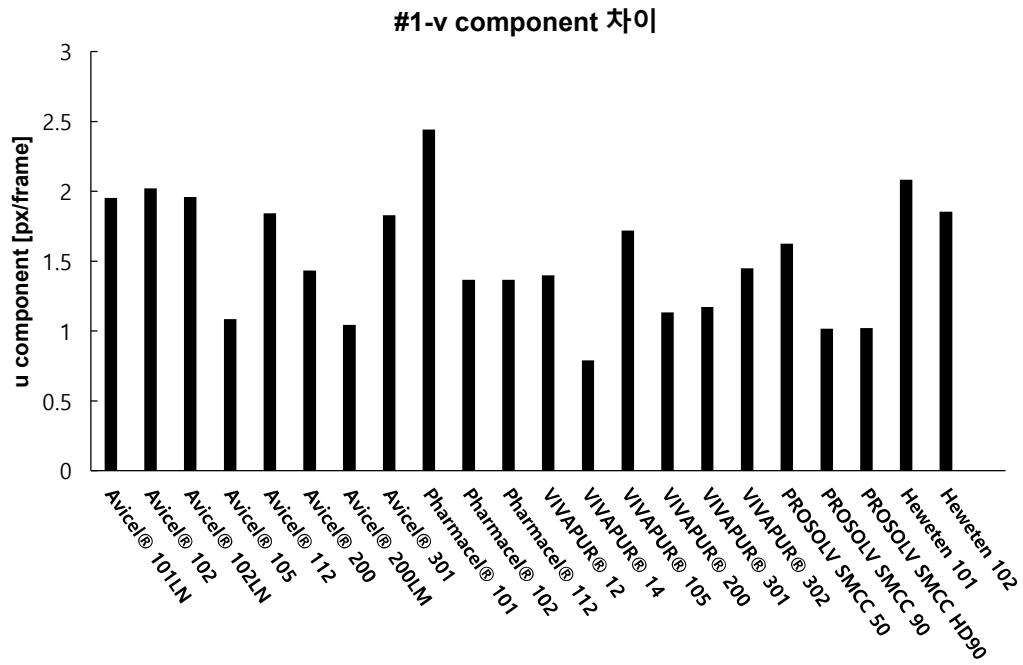


그림 3-2-50: MCC PIV 결과: #1-v component 의 차이.

● #2

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: VIVAPUR 301 이 0.3259 로 가장 높은 값을 보이며, 혼합 시 안정적인 양의 흐름을 나타낸다. Avicel 105 는 -0.3452 로 가장 낮은 값을 보이며, 혼합 시 역방향 흐름을 나타낸다.
- 표준편차: PROSOLV SMCC 50 이 0.7921 로 가장 큰 변동성을 보이며, 혼합 과정에서 불안정성을 나타낸다. Avicel 200LM은 0.0055 로 가장 낮은 변동성을 보여 안정적인 혼합 특성을 나타낸다.
- 평균 변화율: PROSOLV SMCC 50 이 0.0274 로 가장 높은 변화율을 보이며, 혼합 중 변화가 많다. Avicel 200LM은 0.00098 로 가장 낮은 변화율을 보이며 안정적인 혼합 과정을 유지한다.
- 차이: PROSOLV SMCC 50 이 4.7773 으로 가장 큰 차이를 나타낸다. Avicel 200LM은 0.0439 로 가장 낮은 차이를 보이며 균일한 분포를 유지한다.

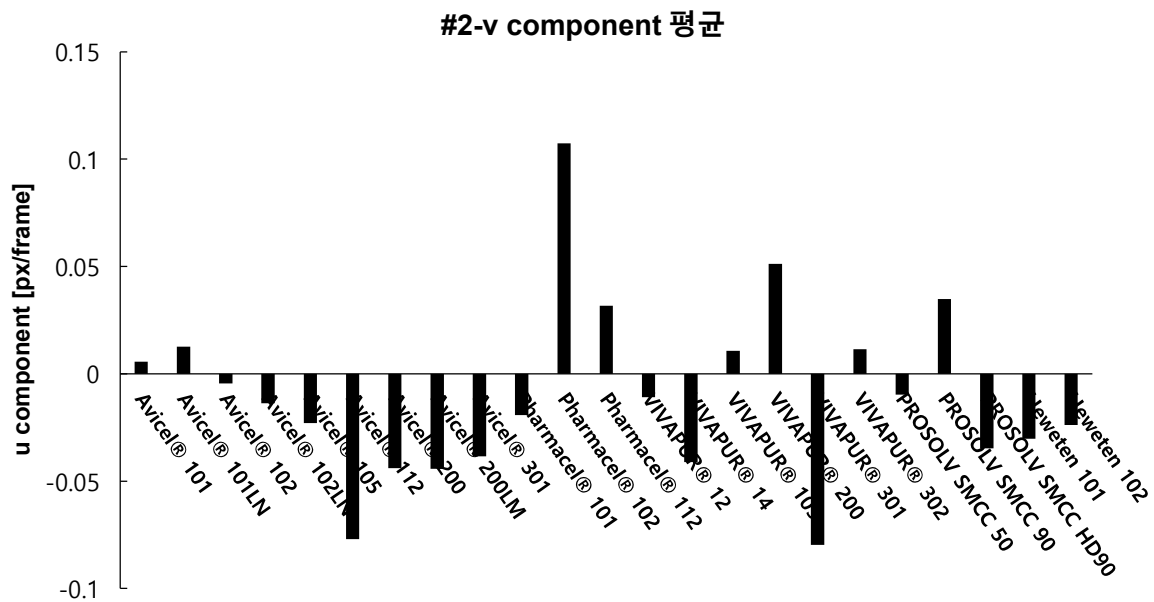


그림 3-2-51: MCC PIV 결과: #2-u component 의 평균.

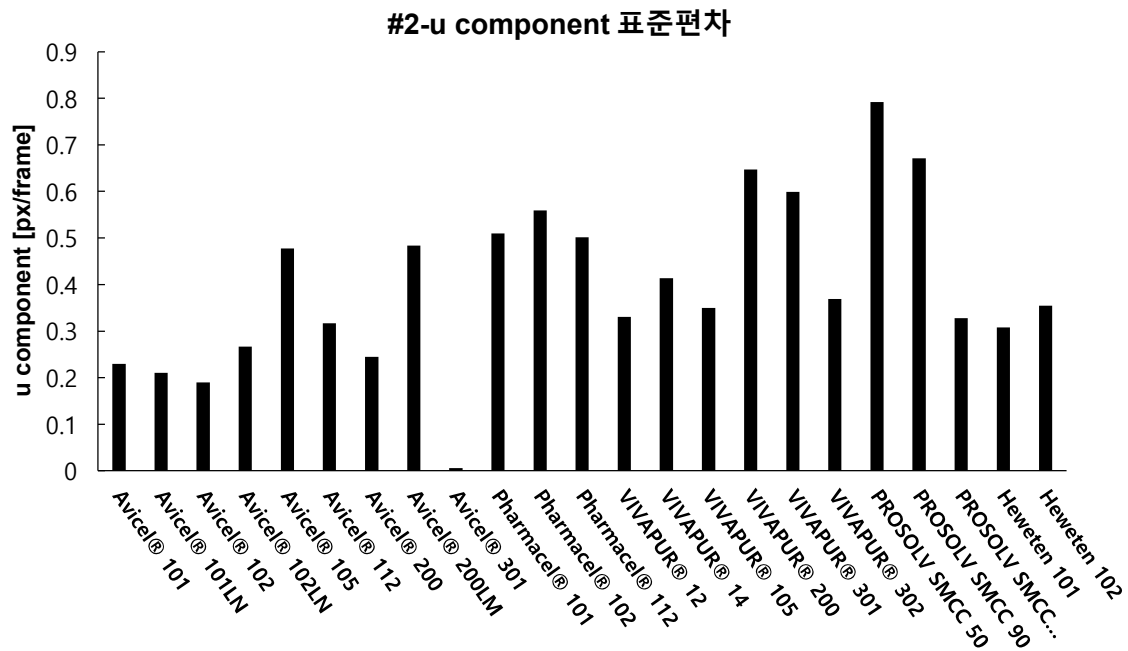


그림 3-2-52: MCC PIV 결과: #2-u component 의 표준편차.

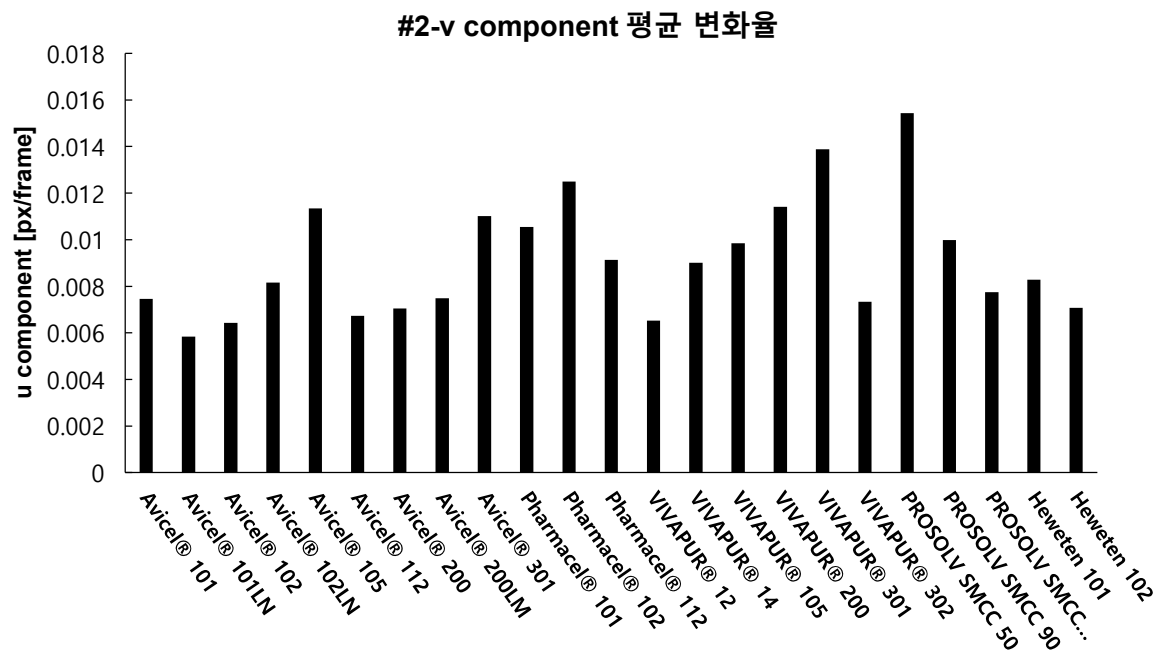


그림 3-2-53: MCC PIV 결과: #2-u component 의 평균 변화율.

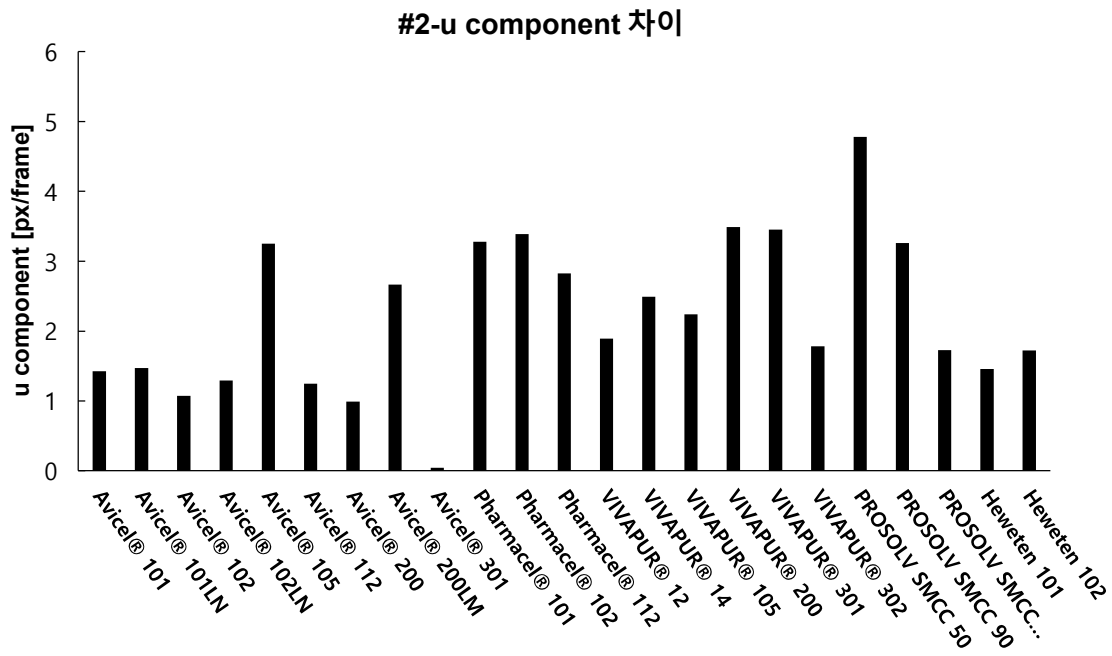


그림 3-2-54: MCC PIV 결과: #2-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: Pharmacel 102 가 0.1075 로 가장 높은 값을 보이며, 혼합 시 위쪽으로 안정적인 흐름을 나타낸다. Avicel 105 는 -0.0230 로 가장 낮은 값을 보이며 약간의 역방향 흐름 가능성을 나타낸다.
- 표준편차: Pharmacel 102 가 0.2497 로 가장 큰 변동성을 보이며, 혼합 중 분포 변화가 많다. Heweten 102 는 0.0917 로 가장 낮은 변동성을 보이며, 안정적인 분포를 나타낸다.
- 평균 변화율: PROSOLV SMCC 50 이 0.0154 로 가장 높은 변화율을 보이며, 혼합 중 입자 특성 변화가 많다. VIVAPUR 302 는 0.0073 로 가장 낮은 변화율을 보이며 혼합 과정에서 안정적인 특성을 보인다.
- 차이: Pharmacel 102 는 1.8843 으로 가장 큰 분포 차이를 보이며, 혼합 중 입자 변화가 크다. Avicel 101 은 0.4849 로 가장 낮은 차이를 보이며, 균일한 분포를 유지한다.

PROSOLV SMCC 50 과 Pharmacel 102 는 높은 변동성과 변화율을 보이며, 혼합 시 불안정성을 나타낸다. Avicel 200LM과 Heweten 102 는 낮은 변동성과 변화율을 보이며, 안정적인 혼합 특성을 보인다. VIVAPUR 301 과 Pharmacel 102 는 높은 평균값을 통해 균일한 분포를 유지할 가능성이 있다.

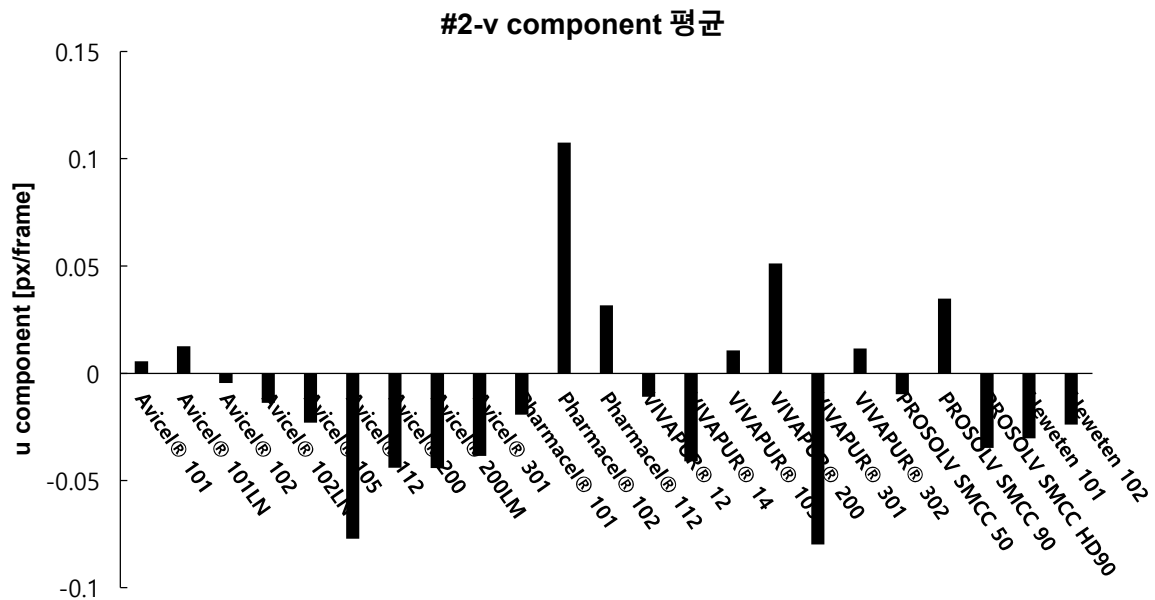


그림 3-2-55: MCC PIV 결과: #2-v component 의 평균.

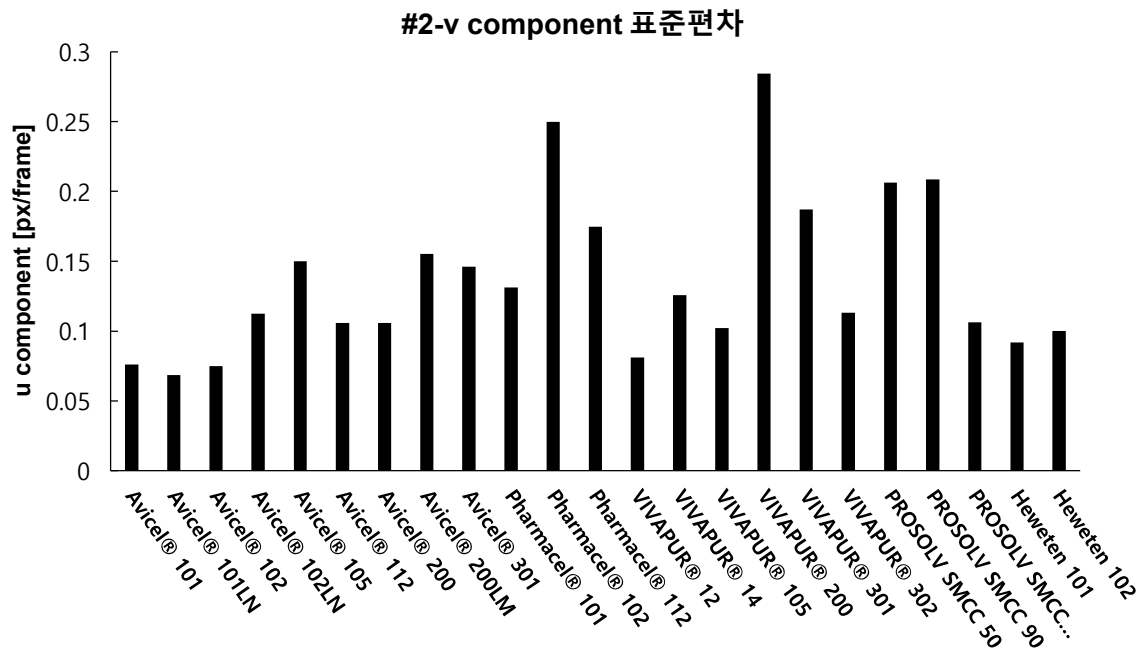


그림 3-2-56: MCC PIV 결과: #2-v component 의 표준편차.

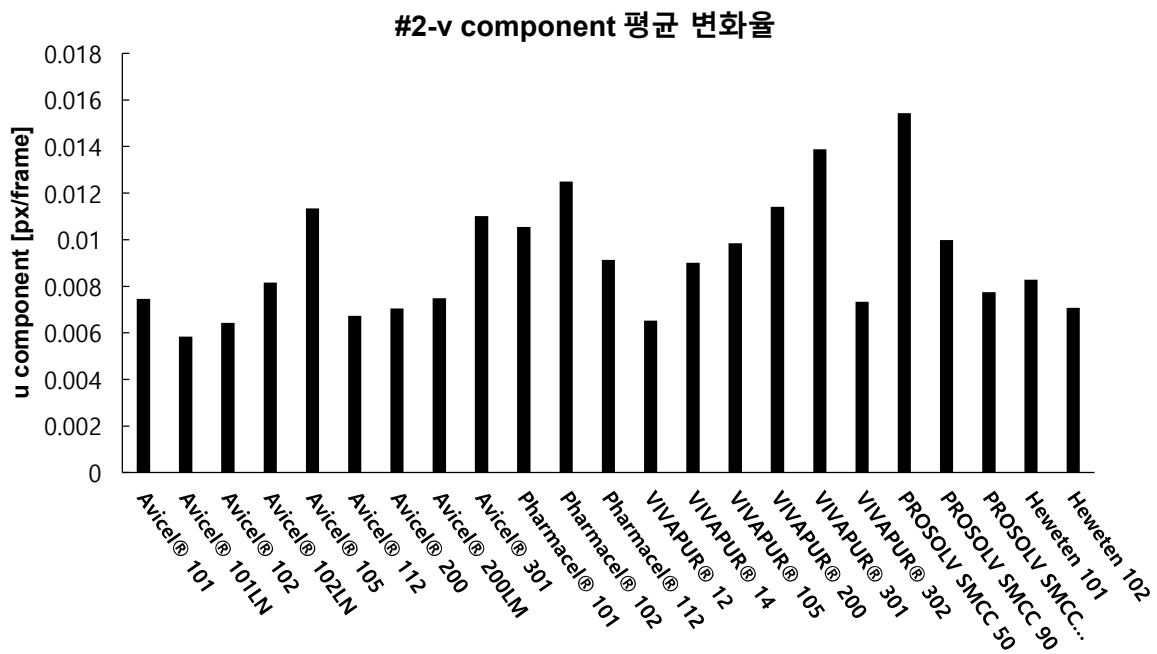


그림 3-2-57: MCC PIV 결과: #2-v component 의 평균 변화율.

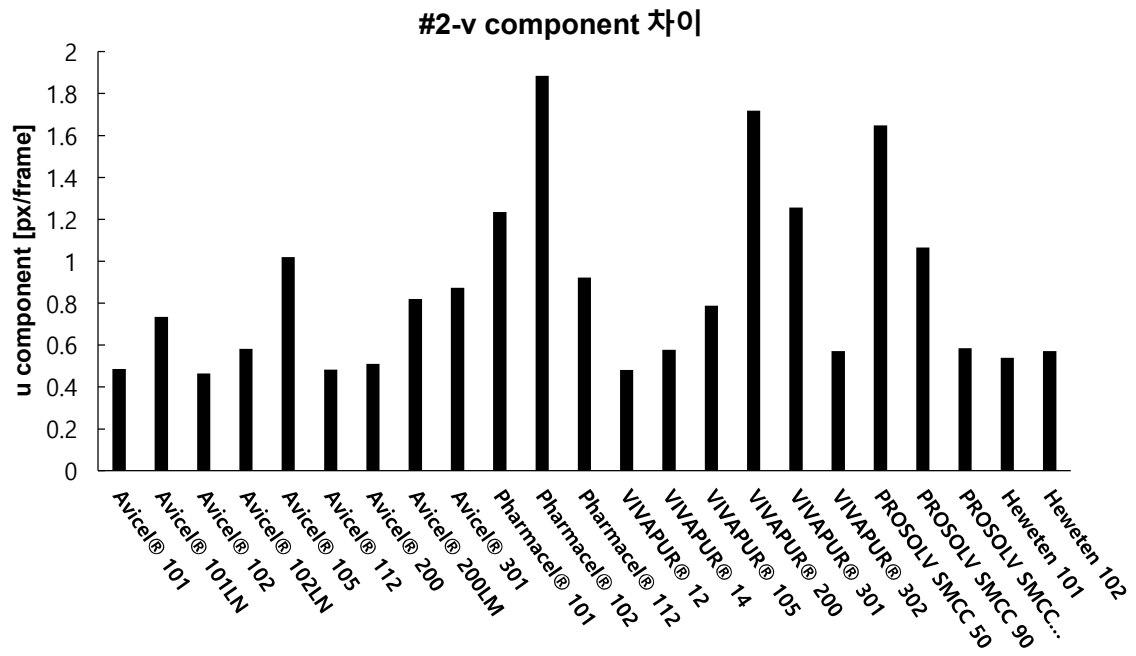


그림 3-2-58: MCC PIV 결과: #2-v component 의 차이.

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- Avicel 200LM은 0.0982 로 가장 낮은 차이를 보이며 균일한 분포를 유지한다.

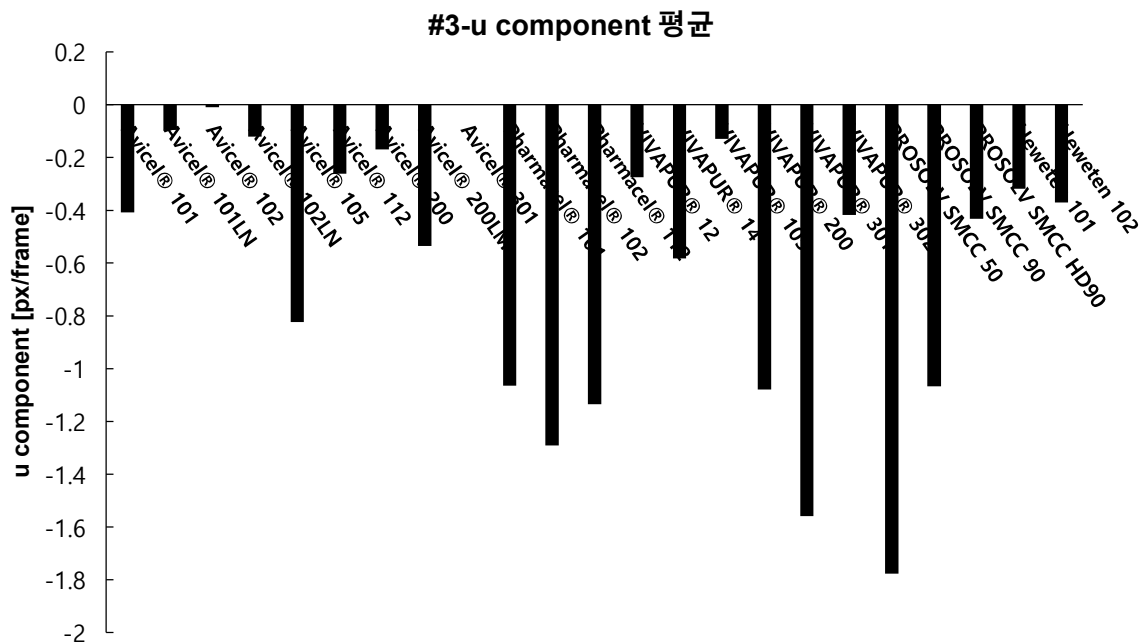


그림 3-2-59: MCC PIV 결과: #3-u component 의 평균.

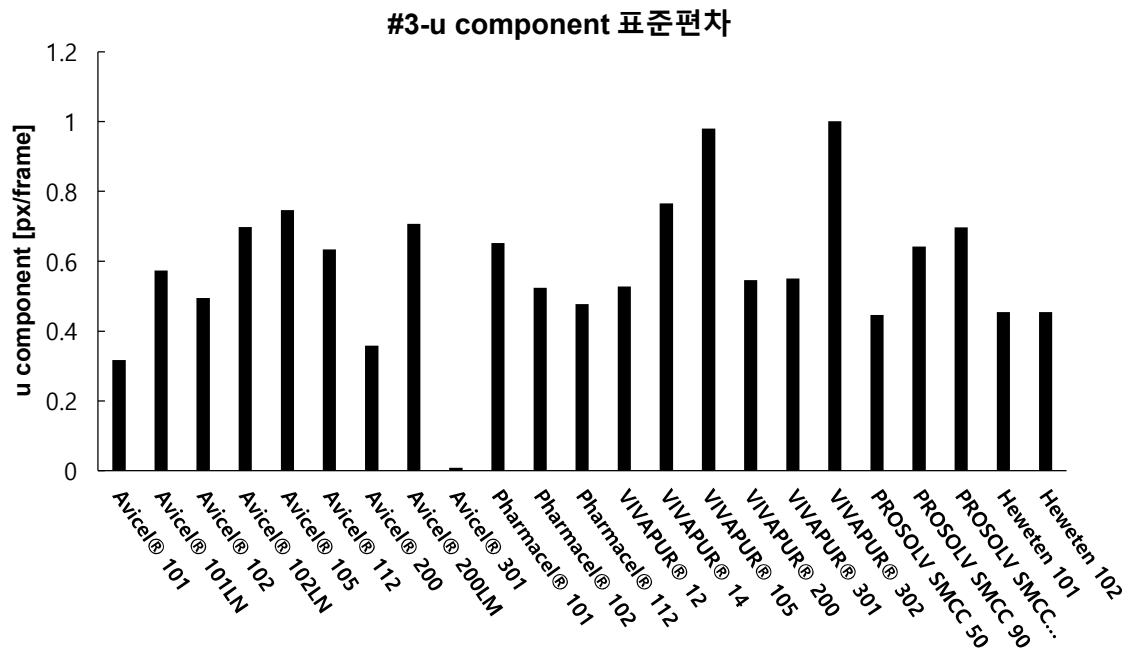


그림 3-2-60: MCC PIV 결과: #3-u component 의 표준편차.

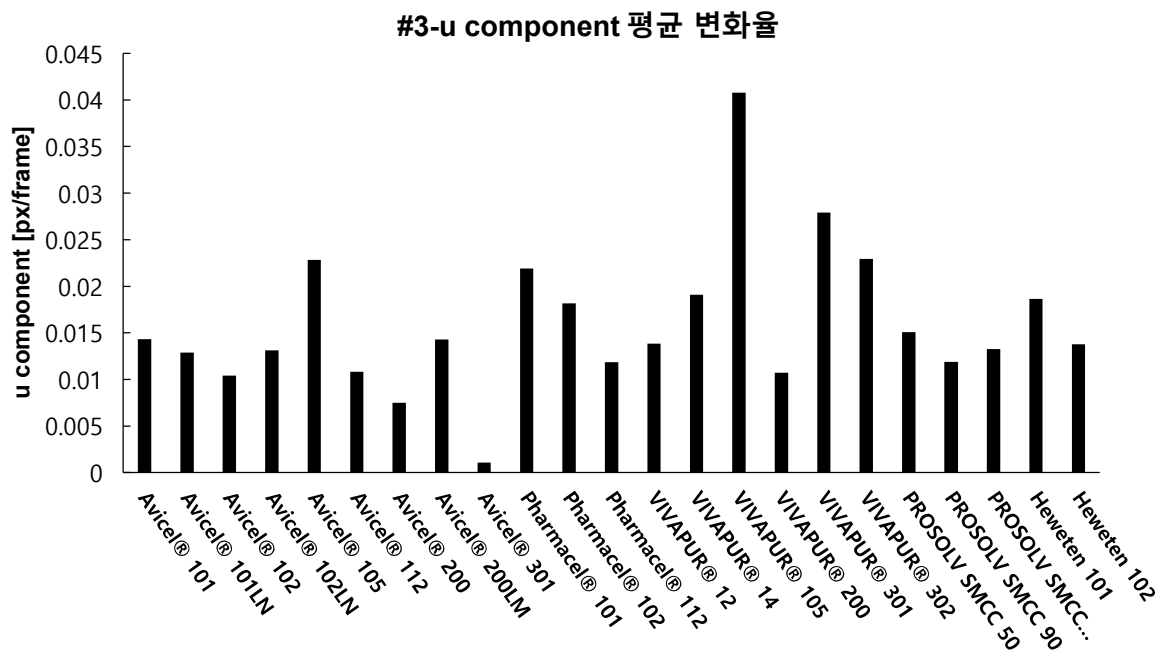


그림 3-2-61: MCC PIV 결과: #3-u component 의 평균 변화율.

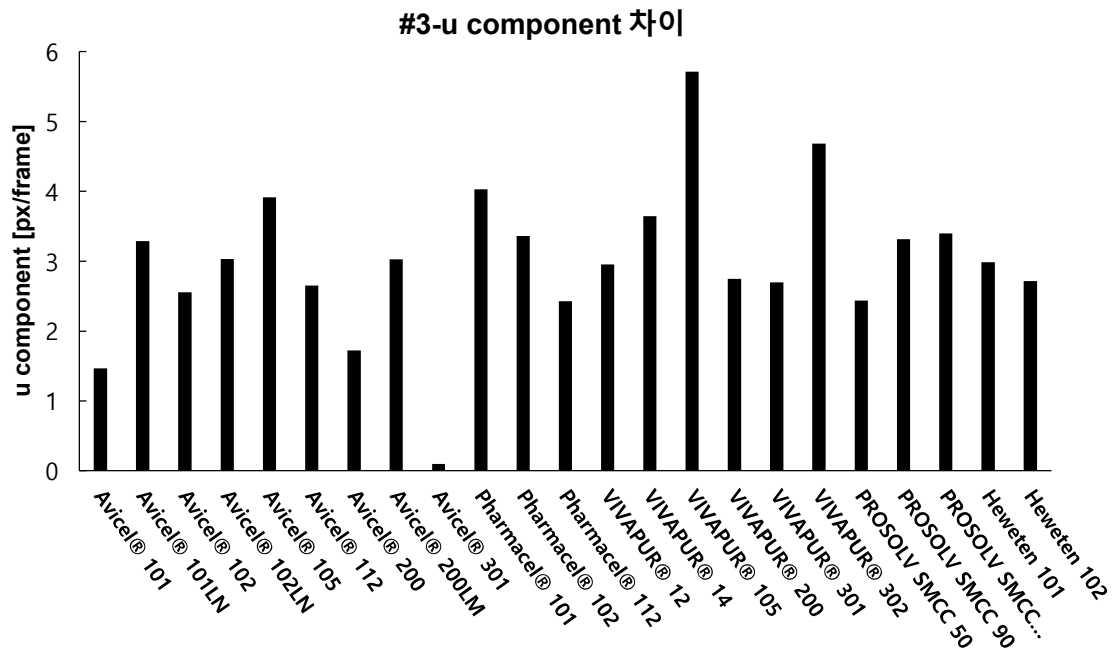


그림 3-2-62: MCC PIV 결과: #3-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: VIVAPUR 105 가 0.0533 으로 가장 높은 값을 보이며, 혼합 중 위쪽으로 안정적인 흐름을 나타낸다. VIVAPUR 14 는 -0.1150 으로 가장 낮은 값을 보이며, 역방향 흐름 가능성을 나타낸다.
- 표준편차: VIVAPUR 14 가 0.3214 로 가장 큰 변동성을 보이며, 혼합 중 분포 변화가 많다. Avicel 101 은 0.0904 로 가장 낮은 변동성을 보이며 안정적인 혼합 특성을 나타낸다.
- 평균 변화율: VIVAPUR 105 가 0.0216 으로 가장 높은 변화율을 보이며, 혼합 중 입자 특성 변화가 많다. Avicel 200LM은 0.0072 로 가장 낮은 변화율을 보이며 안정적인 혼합 과정을 나타낸다.
- 차이: VIVAPUR 105 가 2.2855 로 가장 큰 분포 차이를 보이며, 혼합 중 입자 변화가 크다. Avicel 101 은 1.1475 로 가장 낮은 차이를 보이며, 균일한 분포를 유지한다.

VIVAPUR 105 와 VIVAPUR 14 는 높은 변동성과 변화율을 보이며 혼합 중 불안정성을 나타낸다. Avicel 200LM과 Avicel 101 은 낮은 변동성과 변화율을 보이며, 안정적인 혼합 특성을 보인다. VIVAPUR 301 은 평균값이 양수로 안정적인 흐름 특성을 유지한다.

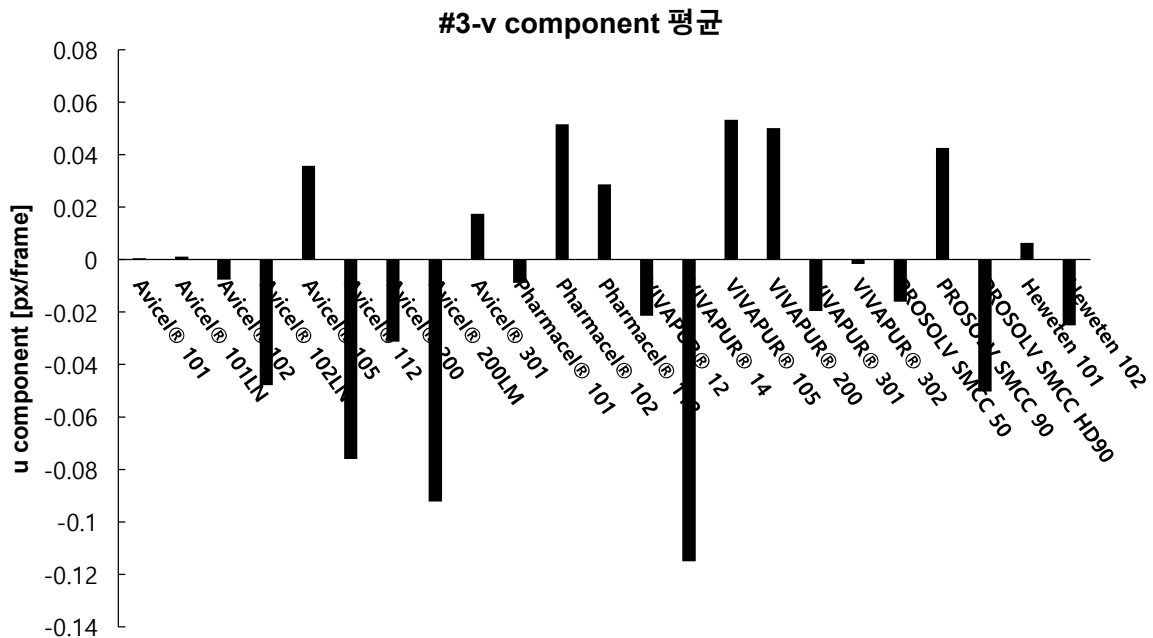


그림 3-2-63: MCC PIV 결과: #3-v component 의 평균.

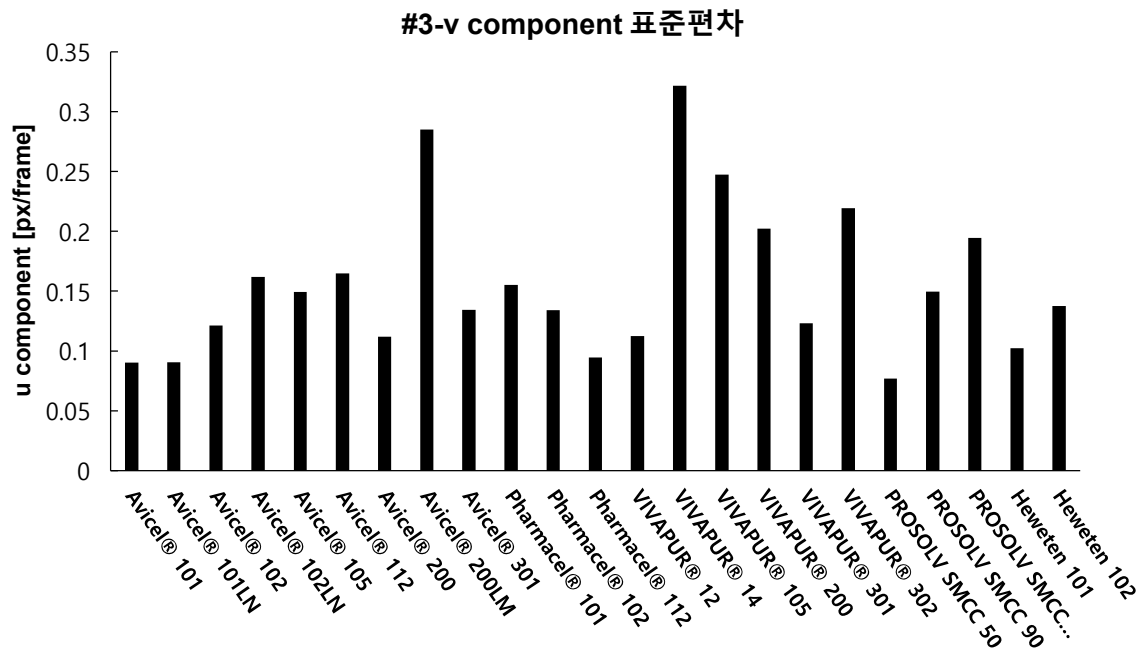


그림 3-2-64: MCC PIV 결과: #3-v component 의 표준편차.

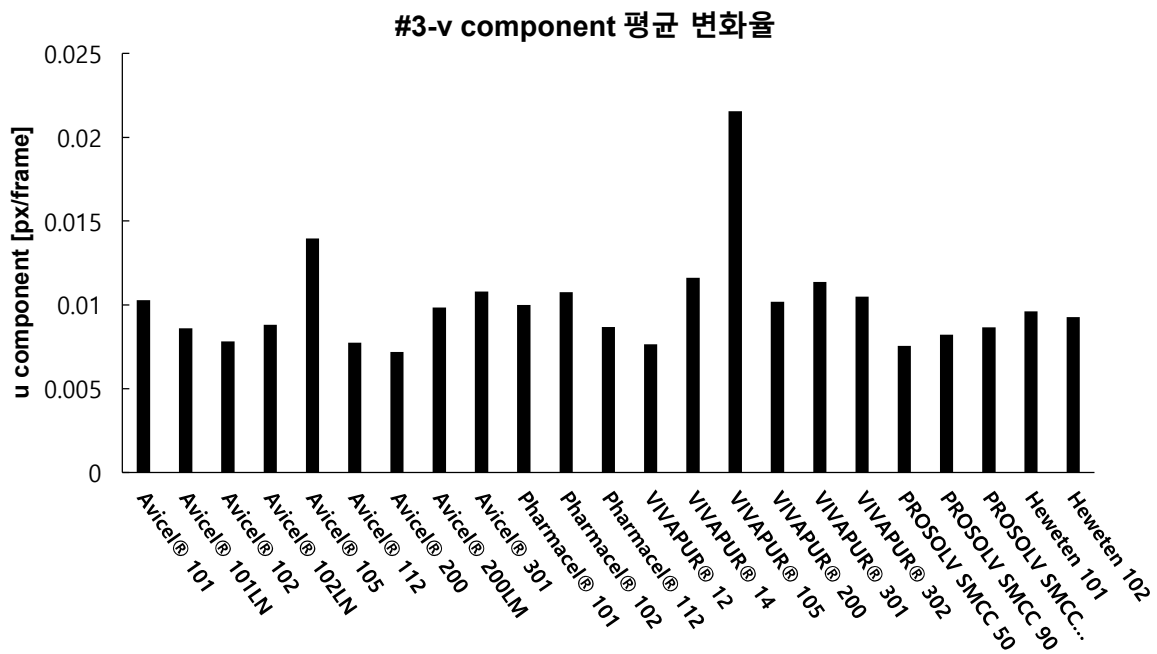


그림 3-2-65: MCC PIV 결과: #3-v component 의 평균 변화율.

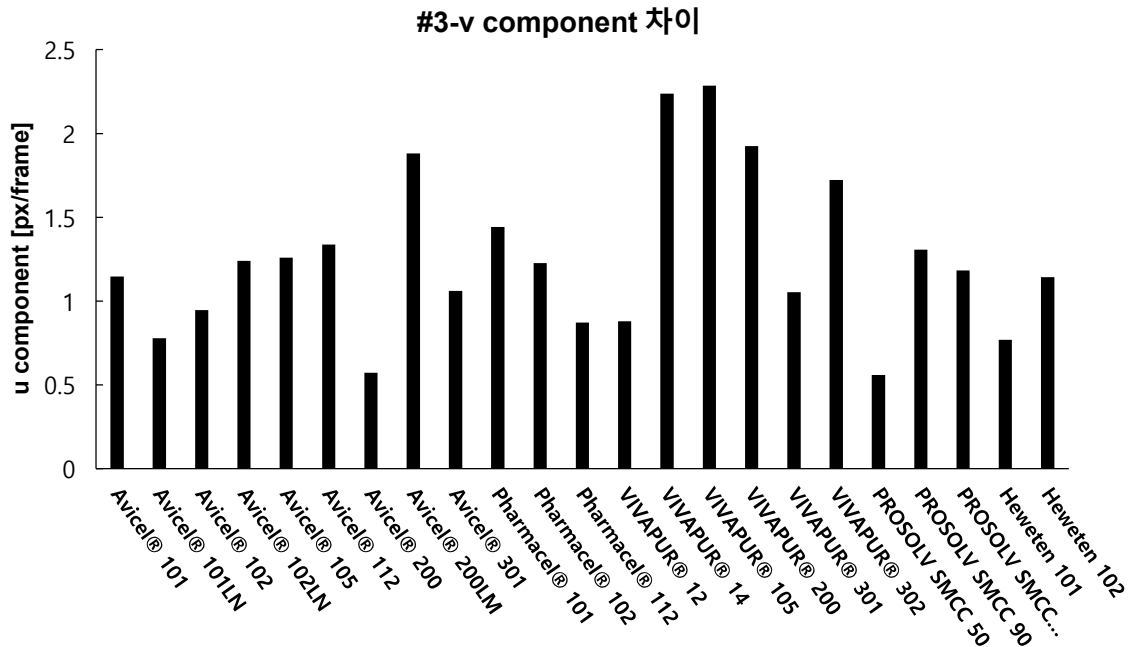


그림 3-2-66: MCC PIV 결과: #3-v component 의 차이.

[3 개의 위치에서의(# 1, 2, 3) u component]

- 평균: VIVAPUR 200(#1), VIVAPUR 301(#2), VIVAPUR 301(#3)이 각각 가장 높은 평균값을 보이며, 양의 흐름 특성을 나타낸다. VIVAPUR 105(#1), Avicel 105(#2), VIVAPUR 200(#3)이 각각 가장 낮은 평균값을 보이며, 혼합 시 역방향 흐름 가능성이 있다.
- 표준편차: VIVAPUR 105는 모든 위치에서 높은 표준편차를 보이며 혼합 중 변동성이 크다. Avicel 200LM은 모든 위치에서 낮은 표준편차를 보이며 안정적인 혼합 특성을 유지한다.
- 평균 변화율: PROSOLV SMCC 50(#2)와 VIVAPUR 105(#1, 3)가 높은 변화율을 보여 혼합 과정에서 많은 변화를 보인다. Avicel 200LM은 모든 위치에서 낮은 변화율을 보이며 안정성을 나타낸다.
- 차이: VIVAPUR 105는 #1 과 #3 에서, PROSOLV SMCC 50은 #2 에서 가장 큰 차이를 보이며 입자 분포의 변화가 크다. Avicel 200LM은 모든 위치에서 가장 낮은 차이를 보이며 균일한 분포를 유지한다..

[3 개의 위치에서의(# 1, 2, 3) v component]

- 평균: Pharmacel 102(#2)와 VIVAPUR 105(#3)가 가장 높은 평균값을 보이며, 위쪽으로 안정적인 흐름을 나타낸다. VIVAPUR 14는 #1 과 3 에서, Avicel 105는 #2 에서 가장 낮은 평균값을 보여 역방향 흐름 가능성을 나타낸다.
- 표준편차: VIVAPUR 105와 VIVAPUR 14는 각 위치에서 높은 표준편차를 보여 혼합

중 변동성이 크다. Avicel 101 과 Heweten 102 는 낮은 표준편차를 보여 혼합 중 안정성을 유지한다.

- 평균 변화율: PROSOLV SMCC 50(#2)와 VIVAPUR 105(#1, 3)가 높은 변화율을 보여 혼합 중 많은 변화를 나타낸다. Avicel 200LM과 VIVAPUR 302 는 낮은 변화율을 보여 안정적인 혼합 특성을 나타낸다.
- 차이: Pharmacel 102(#2)와 VIVAPUR 105(#1, 3)가 가장 큰 차이를 보이며 혼합 중 입자 변화가 크다. Avicel 101 과 Avicel 200LM은 가장 낮은 차이를 보이며 균일한 분포를 유지한다.

VIVAPUR 105 는 모든 위치에서 높은 변동성과 변화율을 보이며, 혼합 중 불안정성이 크고 분포 차이가 가장 크다. 이는 응집이나 과도한 흐름 변화의 가능성을 나타낸다. Avicel 200LM과 Heweten 102 는 낮은 변동성과 변화율을 보이며, 혼합 중 안정적이고 균일한 특성을 유지한다. VIVAPUR 301 과 Pharmacel 102 는 평균값이 양수로, 안정적인 흐름 특성을 유지하며 혼합 성능이 우수하다. VIVAPUR 14 는 모든 위치에서 낮은 평균값과 높은 표준편차를 보여 혼합 중 역방향 흐름과 불안정성을 나타낸다.

(4) 동적 안식각

다양한 MCC에 대한 유동성 평가를 위해 REVOLUTION Powder Analyzer를 사용하여 MCC에 대한 동적 안식각을 평가하였다. 아래 표와 그림은 동적 안식각 평가를 통해 계산된 Avalanche angle 결과 및 사진을 나타낸다.

약전에 수재된 안식각 결과를 기반으로 한 유동성의 정도를 판단한 결과, 모든 MCC가 보통($41-45^{\circ}$)~조금 불량($46-55^{\circ}$)의 유동성을 나타내었다.

표 3-2-3: MCC 동적 안식각 측정 결과

MCC	Avalanche angle ($^{\circ}$)
Vivapur 112	47.1
Vivapur 105	45.7
Vivapur 301	48.5
Avicel 101	44.3
Avicel 102	45.7

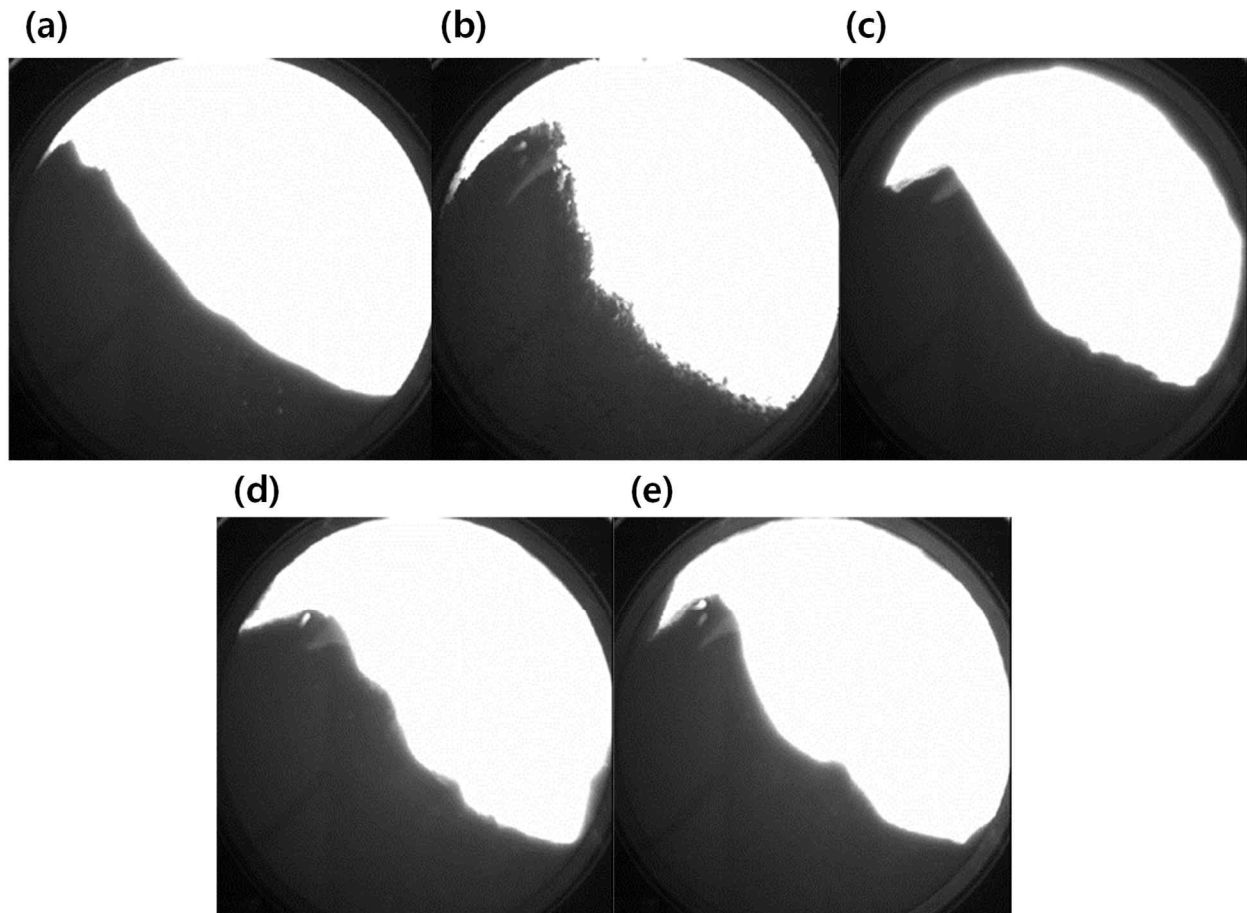


그림 3-2-67: MCC 동적 안식각 평가 시 변화상태 사진: (a) Vivapur 112, (b) Vivapur 105, (c) Vivapur 301, (d) Avicel 101, (e) Avicel 102.

(5) 연속공정 적용을 위한 MCC의 물질 기준설정

연속공정 적용을 위한 MCC의 물질 기준설정을 위해 다양한 MCC의 CoA 상 물리적 특성과 유동성 평가 결과들 간의 상관분석을 실시하였다. 아래 표는 상관분석에 사용된 x 및 y 변수를 나타낸다.

표 3-2-4: MCC 상관분석에 사용된 x 및 y 변수

변수	물리적 특성/유동성 평가 결과	변수	물리적 특성/유동성 평가 결과
x1	LOD (%)	y21	u component 평균_위치 1
x2	D10	y22	u component 표준편차_위치 1
x3	D50	y23	u component 평균 변화율_위치 1
x4	D90	y24	u component 최대-최소_위치 1
x5	Bulk density	y25	u component 평균_위치 2
y1	Mean Torque	y26	u component 표준편차_위치 2
y2	Torque Variability (Std)	y27	u component 평균 변화율_위치 2
y3	Stabilization Time (s)	y28	u component 최대-최소_위치 2
y4	Max Torque	y29	u component 평균_위치 3
y5	Min Torque	y30	u component 표준편차_위치 3
y6	Torque Change Rate (Avg Abs Change)	y31	u component 평균 변화율_위치 3
y7	Mean Torque After Stabilization	y32	u component 최대-최소_위치 3
y8	Lag-1 Autocorrelation	y33	v component 평균_위치 1
y9	BFE (mJ)	y34	v component 표준편차_위치 1
y10	SI	y35	v component 평균 변화율_위치 1
y11	FRI	y36	v component 최대-최소_위치 1
y12	SE (mJ/g)	y37	v component 평균_위치 2
y13	CBD (g/mL)	y38	v component 표준편차_위치 2
y14	Cohesion (kPa)	y39	v component 평균 변화율_위치 2
y15	UYS (kPa)	y40	v component 최대-최소_위치 2
y16	MPS (kPa)	y41	v component 평균_위치 3
y17	FF	y42	v component 표준편차_위치 3
y18	AIF (°)	y43	v component 평균 변화율_위치 3
y19	BD (g/mL)	y44	v component 최대-최소_위치 3
y20	CPS (% , 15 kPa)		

본 연구에서는 피어슨, 켄달 타우, 스피어만 상관분석 결과 중 x 와 y 간의 상관계수 값이 0.65 이상인 상관관계를 높은 상관관계라 정의하였으며, 아래 표는 MCC 의 다양한 유동성 평가 결과와 CoA 간의 상관분석 결과 중 0.65 이상의 높은 상관관계를 나타낸 결과이다.

표 3-2-5: MCC 상관분석 결과

상관분석 기법	y	x				
		Loss on drying	D10	D50	D90	Bulk density
피어슨 상관계수	Mean Torque					
	Torque Variability (Std)					
	Stabilization Time (s)					
	Max Torque					
	Min Torque					
	Torque Change Rate (Avg Abs Change)					
	Mean Torque After Stabilization					
	Lag-1 Autocorrelation					
	BFE (mJ)			0.73507	0.75702	
	SI					
	FRI					
	SE (mJ/g)					
	CBD (g/mL)					0.95359
	Cohesion (kPa)					
	UYS (kPa)					
	MPS (kPa)					
	FF					
	AIF (°)					
	BD (g/mL)					0.89744
	CPS (% , 15 kPa)		-0.75649			
	u component 평균_위치 1					
	u component 표준편차_위치 1					
	u component 평균 변화율_위치 1					
	u component 차이_위치 1					
	u component 평균_위치 2					
	u component 표준편차_위치 2					
	u component 평균					

	변화율_위치 2					
	u component					
	차이_위치 2					
	u component					
	평균_위치 3					
	u component					
	표준편차_위치 3					
	u component					
	평균					
	변화율_위치 3					
	u component					
	차이_위치 3					
	v component					
	평균_위치 1					
	v component					
	표준편차_위치 1					
	v component					
	평균					
	변화율_위치 1					
	v component					
	차이_위치 1					
켄달 타우 상관계수	v component					
	평균_위치 2					
	v component					
	표준편차_위치 2					
	v component					
	평균					
	변화율_위치 2					
	v component					
	차이_위치 2					
	v component					
	평균_위치 3					
	v component					
	표준편차_위치 3					
	v component					
	평균					
	변화율_위치 3					
	v component					
	차이_위치 3					
	Mean Torque					
	Torque Variability (Std)					
	Stabilization Time (s)					
	Max Torque					
	Min Torque					
	Torque Change Rate (Avg Abs Change)					
	Mean Torque After Stabilization					
	Lag-1 Autocorrelation					

	BFE (mJ)					
	SI					
	FRI					
	SE (mJ/g)					
	CBD (g/mL)					0.81859
	Cohesion (kPa)					
	UYS (kPa)					
	MPS (kPa)					
	FF					
	AIF (°)					
	BD (g/mL)					0.73004
	CPS (% , 15 kPa)		-0.65673			
	u component 평균_위치 1					
	u component 표준편차_위치 1					
	u component 평균 변화율_위치 1					
	u component 차이_위치 1					
	u component 평균_위치 2					
	u component 표준편차_위치 2					
	u component 평균 변화율_위치 2					
	u component 차이_위치 2					
	u component 평균_위치 3					
	u component 표준편차_위치 3					
	u component 평균 변화율_위치 3					
	u component 차이_위치 3					
	v component 평균_위치 1					
	v component 표준편차_위치 1					
	v component 평균 변화율_위치 1					
	v component 차이_위치 1					
	v component 평균_위치 2					
	v component 표준편차_위치 2					
	v component 평균 변화율_위치 2					

	v component 차이_위치 2					
	v component 평균_위치 3					
	v component 표준편차_위치 3					
	v component 평균 변화율_위치 3					
	v component 차이_위치 3					
스피어만 상관계수	Mean Torque					
	Torque Variability (Std)					
	Stabilization Time (s)					
	Max Torque					
	Min Torque					
	Torque Change Rate (Avg Abs Change)					
	Mean Torque After Stabilization					
	Lag-1 Autocorrelation					
	BFE (mJ)				0.69853	
	SI					
	FRI					
	SE (mJ/g)					
	CBD (g/mL)					0.91528
	Cohesion (kPa)					
	UYS (kPa)					
	MPS (kPa)					
	FF					
	AIF (°)					
	BD (g/mL)					0.87423
	CPS (%, 15 kPa)		-0.76843			
	u component 평균_위치 1					
	u component 표준편차_위치 1					
	u component 평균 변화율_위치 1		-0.78944	-0.70018	-0.70098	-0.73387
	u component 차이_위치 1					
	u component 평균_위치 2					
	u component 표준편차_위치 2					
	u component					

	평균 변화율_위치 2					
	u component 차이_위치 2					
	u component 평균_위치 3					
	u component 표준편차_위치 3					
	u component 평균 변화율_위치 3					
	u component 차이_위치 3					
	v component 평균_위치 1					
	v component 표준편차_위치 1					
	v component 평균 변화율_위치 1		-0.81523	-0.72103	-0.72059	
	v component 차이_위치 1					-0.65766
	v component 평균_위치 2					
	v component 표준편차_위치 2					
	v component 평균 변화율_위치 2					
	v component 차이_위치 2					
	v component 평균_위치 3					
	v component 표준편차_위치 3					
	v component 평균 변화율_위치 3					
	v component 차이_위치 3					

* 빈칸: 상관성이 낮음

아래 그림은 유동성 실험 결과와 MCC CoA 간의 상관분석을 수행한 결과이다.

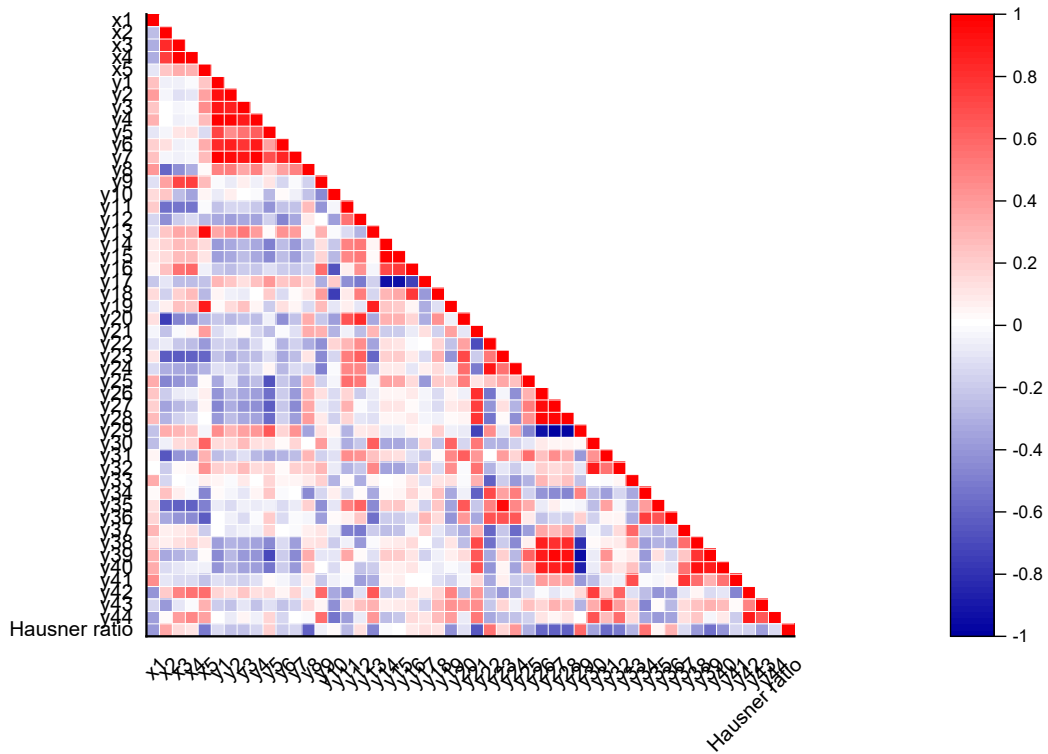


그림 3-2-68: MCC CoA(x1~x5,y1-y44)-유동성 피어슨 상관분석 결과

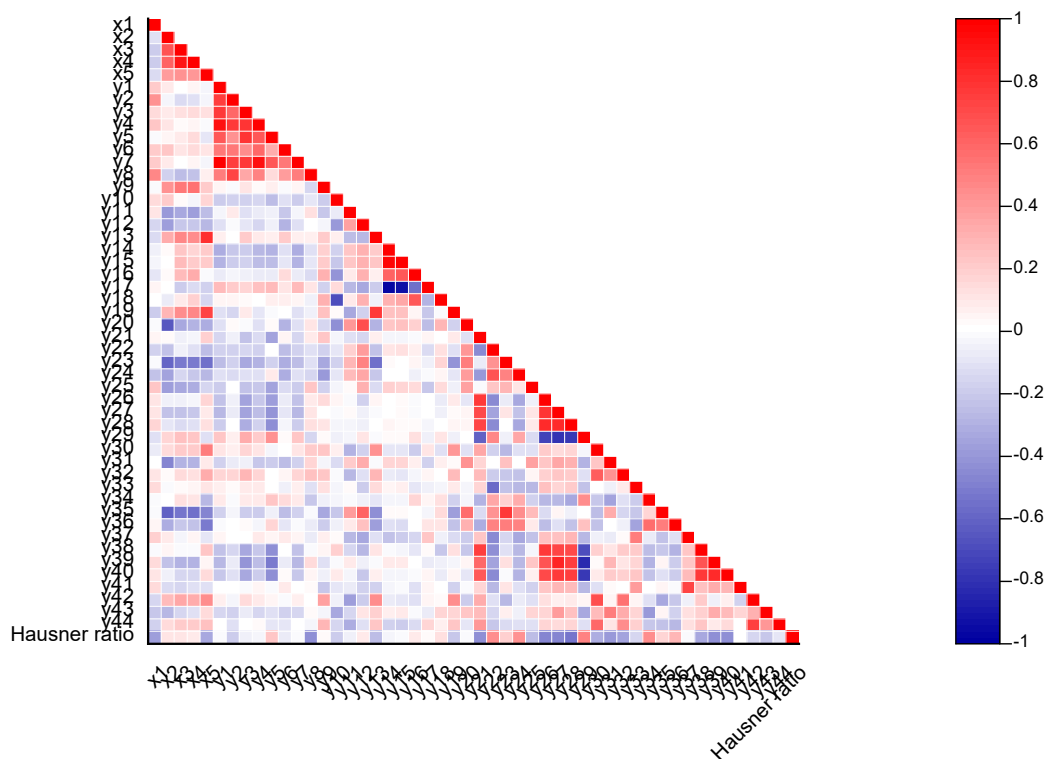


그림 3-2-69: MCC CoA(x1~x5,y1-y44)-유동성 켄달 타우 상관분석 결과

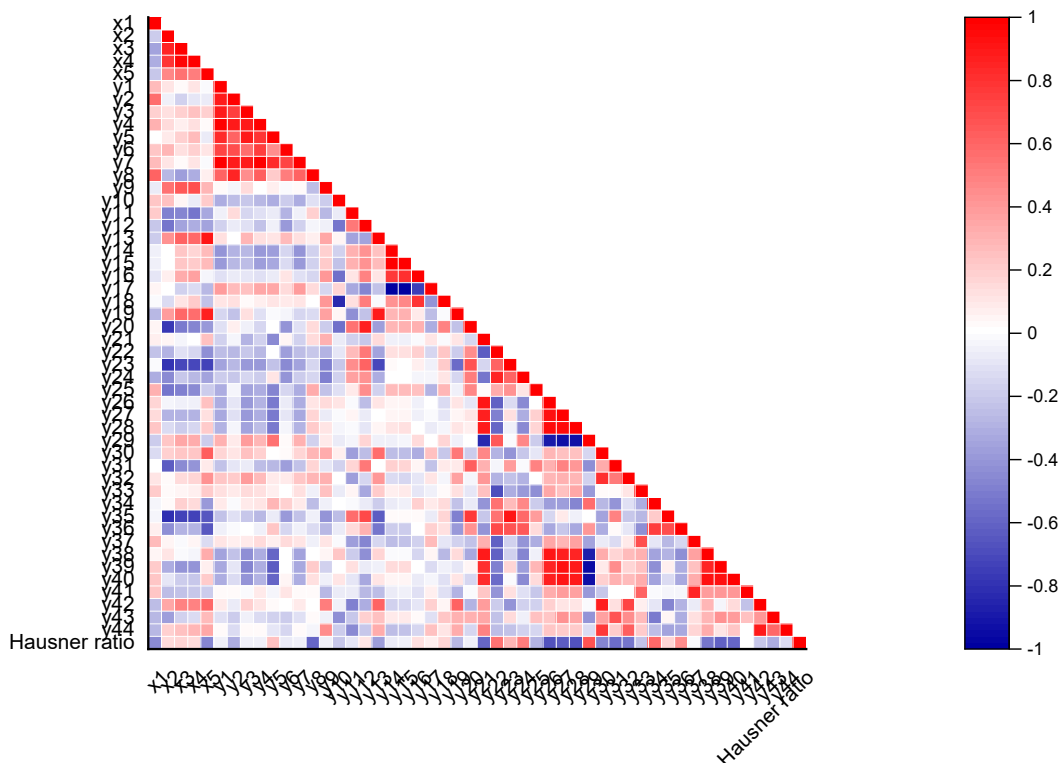


그림 3-2-70: MCC CoA(x1~x5, y1~y44)-유동성 스피어만 상관분석 결과

3 가지 상관분석 결과를 기반으로, 상관성이 높게 나온 변수들(CoA 및 유동성 결과)과 참조방법 간의 관계를 확인하였다. 상관성이 높게 나온 변수들과 참조방법(하우스 너 비) 간의 상관관계를 기반으로(하우스너 비와 높은 상관관계를 나타내는 변수 사용), X를 CoA, Y를 유동성 결과, Z를 하우스너 비로 한 Contour plot을 그렸으며, Contour plot에서 하우스너 비가 1.34 이하일 때의 CoA 범위 및 유동성 결과 범위를 확인하였으며, 해당 범위를 연속공정 사용을 위한 물질 기준으로 설정하였다.

피어슨 상관분석 결과, x와 y 간의 상관관계는 높게 나타났으나, 하우스너 비와 상관성이 높은 y 변수가 없었다.

켄달 타우의 경우 x와 y 간의 상관관계는 높게 나타났으나, 하우스너 비와 상관성이 높은 y 변수가 없었다.

스피어만의 경우, D90-BFE, D10-u component 평균 변화율_위치 1, D50- u component 평균 변화율_위치 1, D90-u component 평균 변화율_위치 1, bulk density-u component 평균 변화율_위치 1, D10-v component 평균 변화율_위치 1, D50-v component 평균 변화율_위치 1, D90-v component 평균 변화율_위치 1 가 높은 상관관계를 나타내어, 이러한 관계를 기반으로 하우스너 비가 1.34 이하인 D10, D50, D90, bulk density, BFE, u component 평균 변화율, v component 평균 변화율 범위를 확인하였다.

• D90-BFE 관계: D90; 124.141 ~ 437.586, BFE; 185.228 ~ 329.219

• D10-u component 평균 변화율_위치 1 관계: D10; 18.566 ~ 46.283, u component 평균

변화율_위치 1: 0.009 ~ 0.020

- D50- u component 평균 변화율_위치 1 관계: D50; 61.838 ~ 190.424, u component 평균 변화율_위치 1; 0.009 ~ 0.020
- D90-u component 평균 변화율_위치 1: D90; 124.141 ~ 437.586, u component 평균 변화율_위치 1; 0.009 ~ 0.021
- Bulk density-u component 평균 변화율_위치 1 관계: Bulk density; 0.290 ~ 0.430, u component 평균 변화율_위치 1; 0.009 ~ 0.021
- D10-v component 평균 변화율_위치 1 관계: D10; 18.566 ~ 44.020, v component 평균 변화율_위치 1; 0.008 ~ 0.015
- D50-v component 평균 변화율_위치 1 관계: D50; 61.838 ~ 194.263, v component 평균 변화율_위치 1; 0.008 ~ 0.015
- D90-v component 평균 변화율_위치 1 관계: D90; 124.141 ~ 437.586, v component 평균 변화율_위치 1; 0.008 ~ 0.013

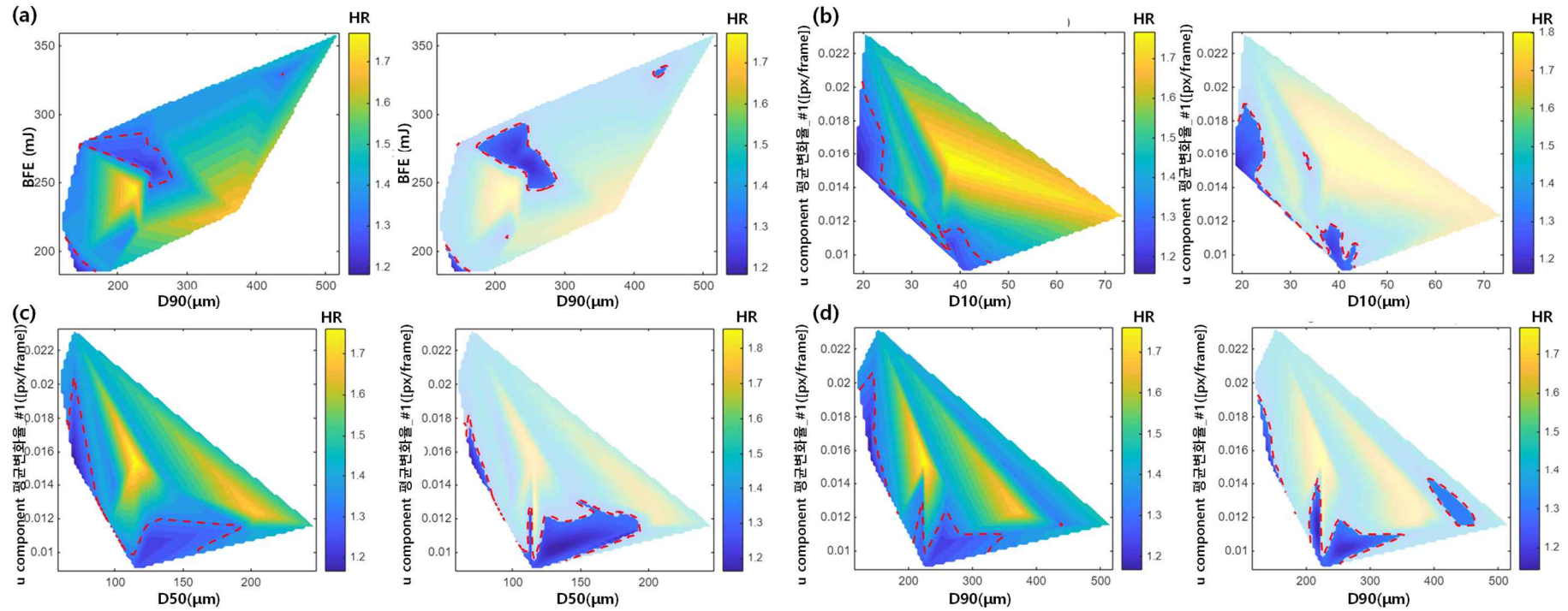


그림 3-2-71: 비선형 관계(스피어만 상관계수)를 기반으로 한 연속공정 사용을 위한 MCC 물질 기준(빨간색 점선: HR(하우스너 비) 1.34 이하의 영역): (a) D90-BFE, (b) D10- u component 평균변화율_#1, (c) D50- u component 평균변화율_#1, (d) D90- u component 평균변화율_#1.

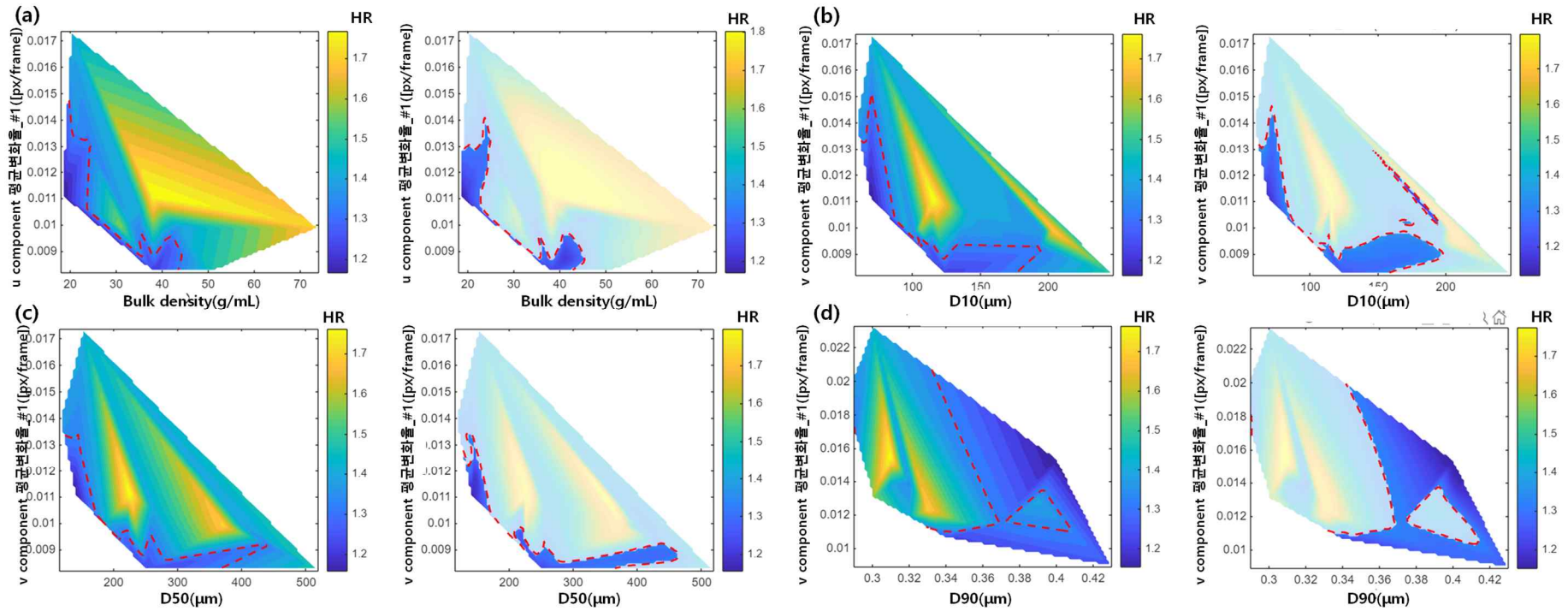


그림 3-2-72: 비선형 관계(스피어만 상관계수)를 기반으로 한 연속공정 사용을 위한 MCC 물질 기준(빨간색 점선: HR(하우스너 비) 1.34 이하의 영역): (a) Bulk density-u component 평균변화율_#1, (b) D10-v component 평균변화율_#1, (c) D50-v component 평균변화율_#1, (d) D90-v component 평균변화율_#1.

3.2.2.2 유당

유당(Lactose) 우유 및 유제품에서 추출한 천연 이당류로, 주로 제약산업에서 충전제와 같은 부형제로 사용된다. 유당은 백색의 결정성 가루 형태를 띠며, 정제와 캡슐 제형에서 부피와 중량을 증가시키기 위해 사용된다. 유당은 물에 용해되기 쉬우며, 약간의 단맛을 가지고 있어 약물의 맛을 개선하는 데에도 기여할 수 있다. 또한 유당은 비활성 성분으로서 약물의 안정성을 보장하고, 분산성을 개선하여 정제의 균질성을 높이는 역할을 한다. 현재 여러 제조업체에서 다양한 등급의 유당을 생산 및 판매하고 있으며, 이들 제품은 제조 공정이나 크리스탈 형태(무수 유당, 유당 일수화물 등)의 차이에 따라 각기 다른 특성을 가진다. 예를 들어, 무수 유당은 수분 함량이 적어 유동성과 압축성이 우수하여 고형제제 제조에 적합하다. 반면 유당 일수화물은 상대적으로 용해도가 높아 특정 제형에서 용해성을 향상시키는 데 사용될 수 있다. 이러한 특성에 따라 사용자는 자신이 원하는 제형의 요구 사항에 맞는 유당을 선택할 수 있다. 또한 유당의 입자 크기와 입자크기분포는 제조 공정에서 중요한 변수로 작용하며, 압축 특성과 혼합 균질성에 영향을 미친다. 다양한 형태의 유당을 적절히 선택함으로써 제형 개발 과정에서 효율성과 품질을 높일 수 있다.

본 연구에서는 연속공정에서 주로 사용되는 첨가제인 lactose에 대한 특성평가를 위해 다양한 제조업체의 다양한 등급의 lactose에 대한 특성평가를 수행하였다.

Lactose에 대한 동적 흐름 특성을 평가하기 위해 Freeman Technology의 FT4 Powder Rheometer와 Caleva의 Torque Rheometer를 사용하여 다양한 등급의 lactose의 유동성을 평가한 후 각 장비를 사용한 유동성 결과를 비교하였다.

(1) FT4 Powder Rheometer

FT4 Powder Rheometer는 MCC와 동일한 조건에서 실험하였으며, 다양한 lactose에 대해 BFE, SI, FRI, SE, Cohesion, AIF, FF 값을 측정하였다.

● Shear cell test: BFE, SI, FRI, SE

[BFE]

- GranuLac 200 은 가장 낮은 BFE 값을 보이며, 유동성이 매우 우수하고 흐름 저항이 거의 없음을 나타낸다.
- Primatose 210M은 매우 높은 BFE 값을 기록하며, 혼합 공정 중 에너지 소모가 가장 클 가능성이 있다.
- DuraLac H는 상대적으로 높은 BFE 값을 보이며, 흐름 저항이 있는 편이다.

[SI]

- GranuLac 200 은 안정성이 양호한 편이다.
- SpherLac 100 과 Dilactose R은 상대적으로 높은 SI 값을 보이며, 안정성이 뛰어나다.
- Primatose 210M은 SI 값이 중간 수준으로, 안정성은 준수하지만 다른 샘플에 비해 낮은 편이다.

[FRI]

- Primatose 210M은 가장 높은 FRI 값을 보이며, 유동 속도 변화에 매우 민감하고 응집성이 높다.
- GranuLac 200 과 DuraLac H는 낮은 FRI 값을 보이며, 유동 속도 변화에 둔감하고 일관된 흐름 특성을 나타낼 가능성이 있다.

[SE]

- GranuLac 200 은 낮은 SE 값을 보여 적은 에너지로도 혼합이 가능하며, 공정 효율성이 높다.
- Primatose 210M과 Dilactose R은 높은 SE 값을 보이며, 흐름 저항이 크고 응집력이 높아 유동성이 낮다.

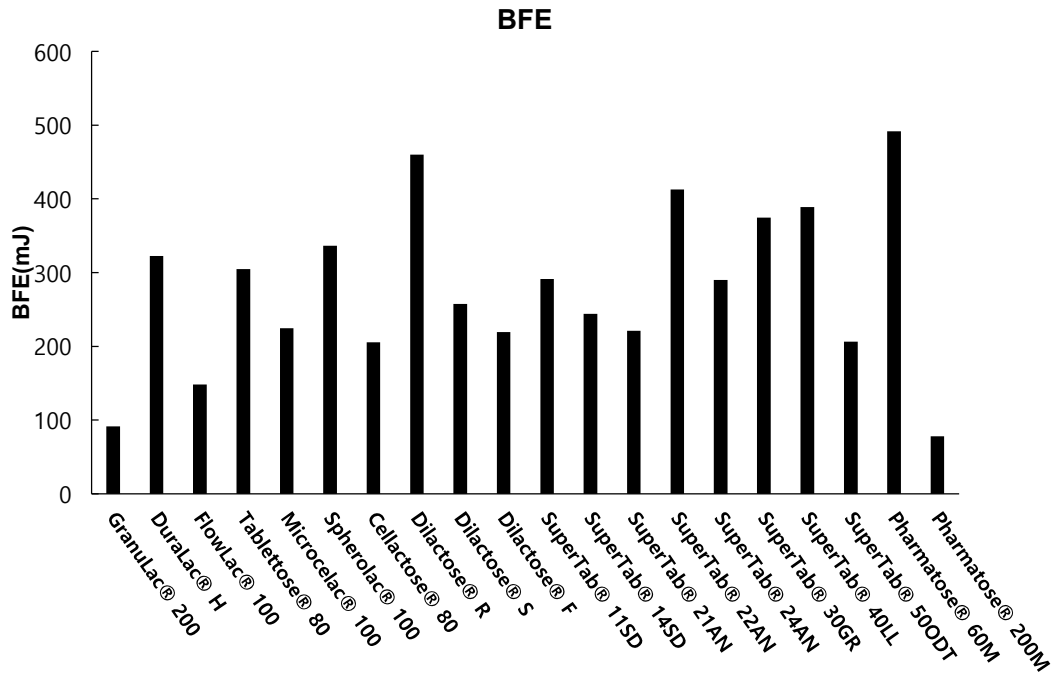


그림 3-2-73: Lactose FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-BFE.

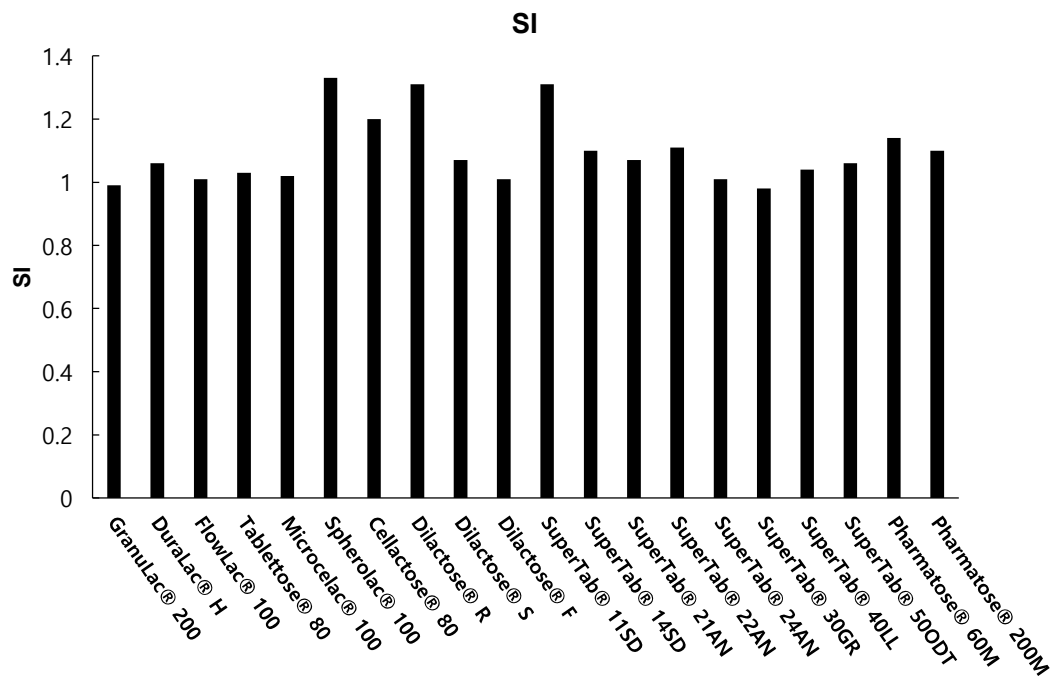


그림 3-2-74: Lactose FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-SI.

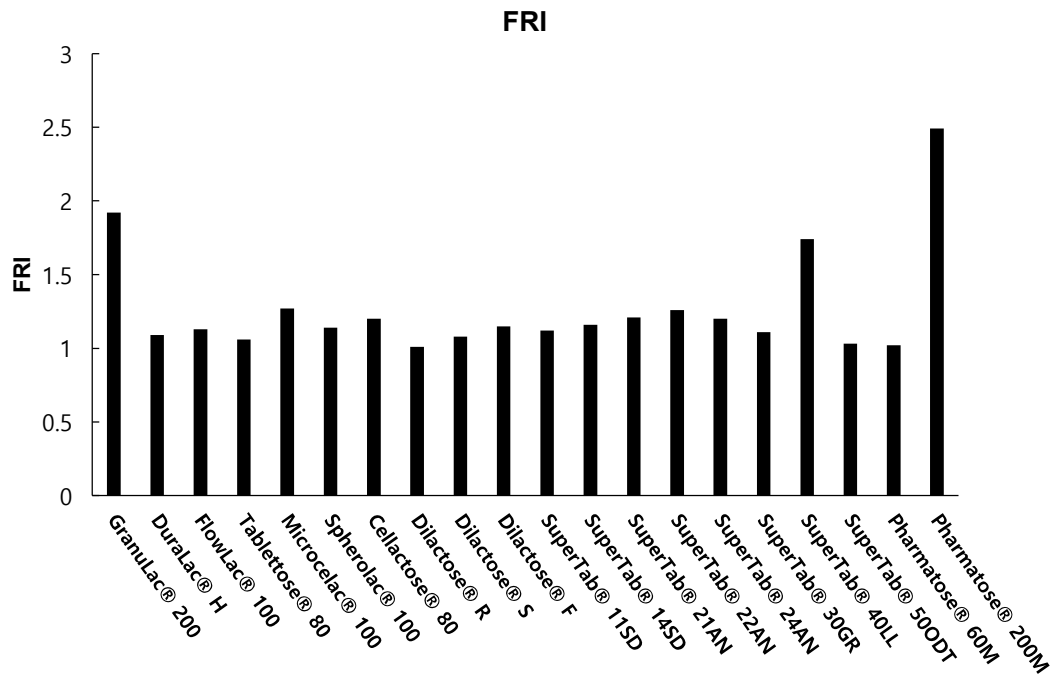


그림 3-2-75: Lactose FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-FRI.

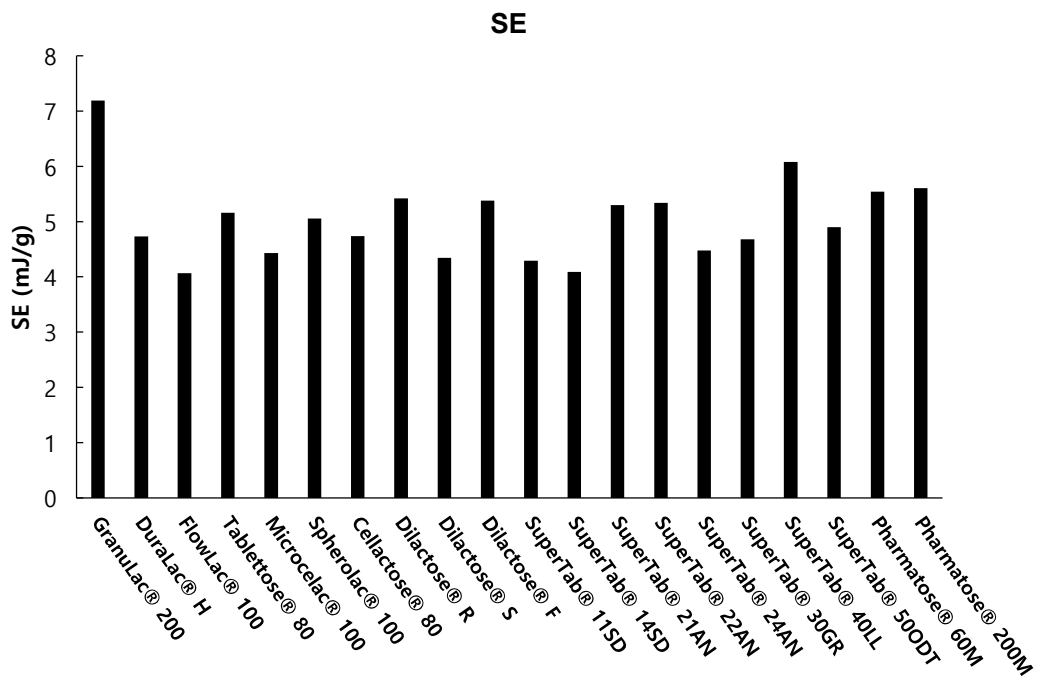


그림 3-2-76: Lactose FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-SE.

● Static flow properties: Cohesion, AIF, FF

[Cohesion]

- GranuLac 200 은 응집력이 낮아 자유롭게 흐를 수 있는 특성을 보인다.
- Primatose 210M은 응집력이 높아 공정 중 흐름 저항이 발생할 가능성이 크다.
- SuperTab 30GR은 중간 수준의 응집력을 보이며, 균형 잡힌 흐름 특성을 나타낸다.

[AIF]

- GranuLac 200 은 낮은 AIF 값을 보여 입자 간 마찰이 적고 자유롭게 흐를 가능성이 높다.
- Primatose 210M은 AIF 값이 높아 내부 마찰이 크며, 유동성이 제한될 수 있다.

[FF]

- GranuLac 200 은 높은 FF 값을 통해 자유로운 흐름 특성을 나타낸다.
- Primatose 210M은 낮은 FF 값을 보이며, 유동성이 제한적이고 응집성이 강하다.
- SuperTab 11SD는 적절한 FF 값을 보이며, 비교적 우수한 유동성을 나타낸다.

GranuLac 200 은 낮은 BFE, SE, Cohesion 값과 높은 FF 값을 나타내어, 연속공정에 적합한 특성을 보인다. DuraLac H는 유동성이 양호하며, 공정 중 에너지 소비가 적당한 수준으로 연속공정에 적합하다. FlowLac100 은 유동성이 뛰어나며, 공정 효율성을 유지할 수 있는 적합한 물질로 판단된다. Tablettose 80 과 Cellactose 80 은 양호한 유동성을 보이며, 연속공정에서 활용 가능하다. Microcelac 100 과 Spherolac 100 은 낮은 Cohesion과 높은 FF 값을 바탕으로 우수한 유동성을 나타낸다. Dilactose R은 높은 안정성을 나타내나, 상대적으로 낮은 유동성으로 인해 일부 공정에서 제한이 있을 수 있다. Dilactose S와 Dilactose F는 적절한 안정성과 유동성이 나타나며, 연속공정에 적합하다. SuperTab 시리즈는 전반적으로 안정적이다. Pharmatose 60M은 안정성이 뛰어난 반면, Pharmatose 200M은 높은 Cohesion으로 인해 응집 가능성이 있어 공정 적용 시 주의가 필요하다.

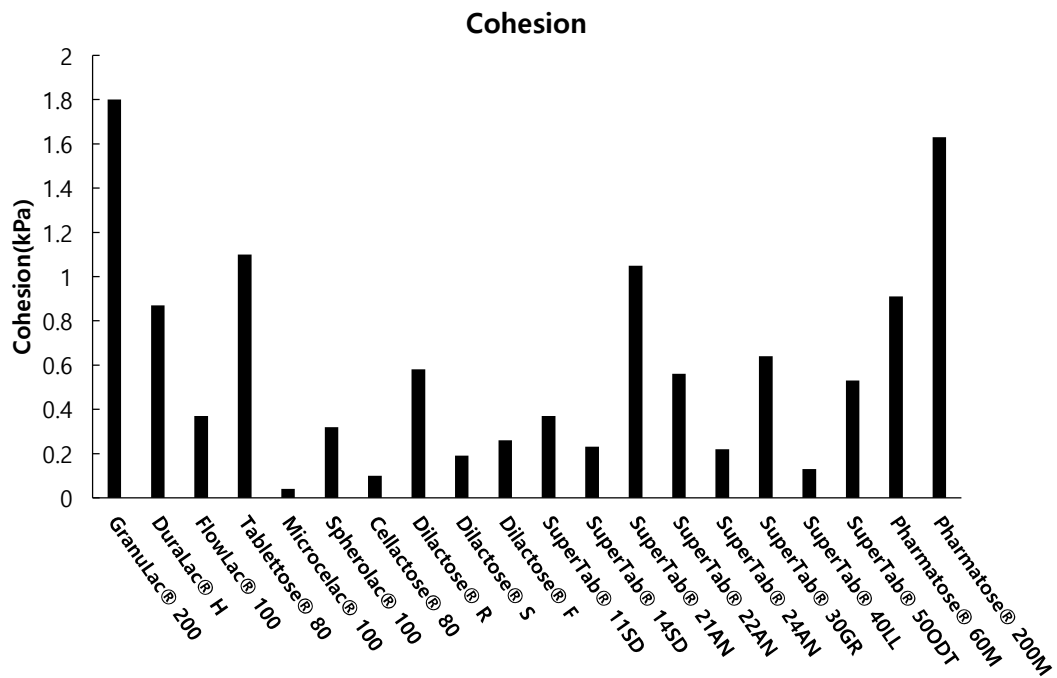


그림 3-2-78: Lactose FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-Cohesion.

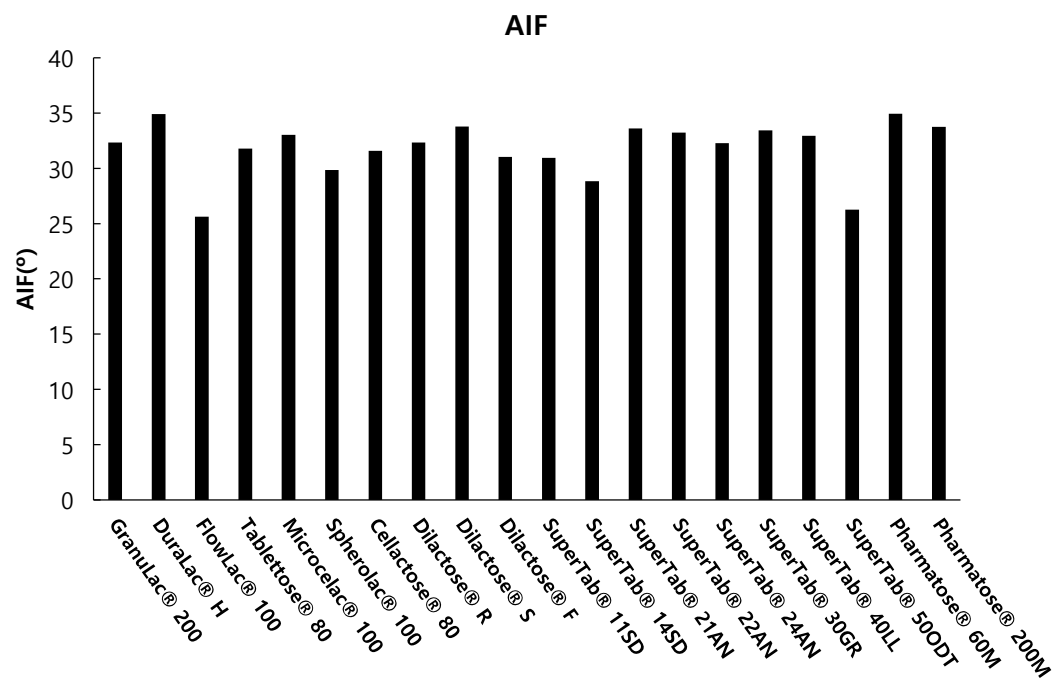


그림 3-2-79: Lactose FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-AIF.

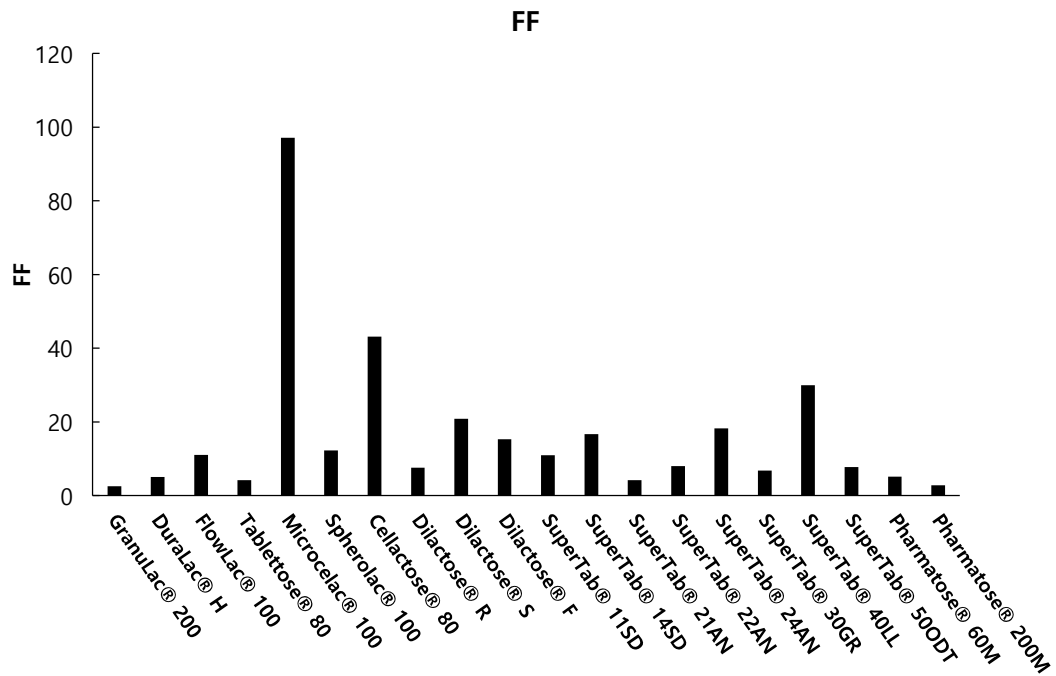


그림 3-2-80: Lactose FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-FF.

(2) Torque Rheometer

MCC와 동일한 조건으로 25rpm에서 15 분간 다양한 등급의 lactose에 대한 토크 값을 측정함으로써 유동성을 평가하였다. 아래 그림은 lactose에 대한 torque rheometer 평가 결과를 나타낸다.

[평균 토크]

Pharmatose 200M은 가장 높은 평균 토크를 보여, 유동성이 낮고 응집성이 높은 특성을 가진다. 이는 혼합 중 더 큰 저항이 발생할 가능성을 의미하며, Pharmatose 200M의 밀도가 높기 때문일 수 있다.

반면, GranuLac 200 와 DuraLac H는 낮은 평균 토크 값을 보여 상대적으로 유동성이 우수한 것으로 판단된다.

[토크 변동성]

Pharmatose 200M은 토크 변동성이 가장 큰 반면, DuraLac H와 Microcelac 100 은 변동성이 낮아 안정적인 흐름을 나타낸다. 이는 Pharmatose 200M이 혼합 과정에서 불균일한 흐름을 보일 가능성이 있다는 것을 의미한다.

[안정화 시간]

Pharmatose 200M은 긴 안정화 시간을 보여 혼합기 내부에서 토크가 안정화되기까지 오랜 시간이 걸린다. 이는 높은 밀도와 응집성 때문에 혼합 초기 단계에서 안정화되기 어려운 특성 때문일 수 있다.

반면, GranuLac 200 와 Tablettose 80 은 안정화 시간이 짧아 혼합 중 빠르게 균일한 상태에 도달할 수 있음을 나타낸다.

[최대 및 최소 토크]

Pharmatose 200M은 최대 토크 값이 가장 높으며, 이는 혼합 중 큰 저항이 발생함을 나타낸다. 이는 입자 간 결합력이 강하거나 물리적 특성으로 인해 발생할 수 있다.

DuraLac H와 GranuLac 200 은 낮은 최대 토크 값을 보여 혼합 시 상대적으로 낮은 저항을 나타낸다.

[토크 변화율]

GranuLac 200 은 토크 변화율이 가장 높아 혼합 중 토크가 급격히 변화할 가능성이 크다. 이는 GranuLac 200 의 입자 크기와 밀도가 혼합기 내부에서 일정하지 않은 영향을 미칠 가능성을 나타낸다.

반면, Tablettose 80 과 Microcelac 100 은 변화율이 낮아 혼합 중 상대적으로 안정적인 흐름 특성을 보인다.

[안정화 후 평균 토크]

안정화 후 평균 토크 값은 Pharmatose 200M에서 가장 높게 나타나며, 이는 혼합이 안정화된 후에도 일정한 저항이 유지됨을 나타낸다. 이는 혼합 중 입자 간 결합력 또는 밀도 차이와 관련이 있을 수 있다.

DuraLac H와 FlowLac 100 은 안정화 후 평균 토크 값이 낮아 유동성이 더 높은 특성을 보인다.

[자기 상관 계수]

모든 샘플에서 자기 상관 계수는 0.85~0.95 로 나타나며, 혼합 중 토크 변동이 비교적 규칙적이고 혼합기 내부의 흐름 특성이 안정적임을 보여준다.

Microcelac 100 과 Spherolac 100 은 가장 높은 자기 상관 계수를 보여 혼합 중 지속적으로 일정한 흐름 패턴을 유지함을 나타낸다.

FT4 데이터와 토크 데이터를 종합적으로 분석한 결과, Pharmatose 200M은 높은 평균 토크, 긴 안정화 시간, 큰 토크 변동성을 보이며 혼합 공정에서 유동성이 낮고 에너지 소비가 큰 물질로 평가된다. 반대로 GranuLac 200 와 DuraLac H는 낮은 평균 토크, 짧은 안정화 시간, 낮은 토크 변동성을 보여 유동성이 뛰어나 연속공정에 적합한 물질로 판단된다.

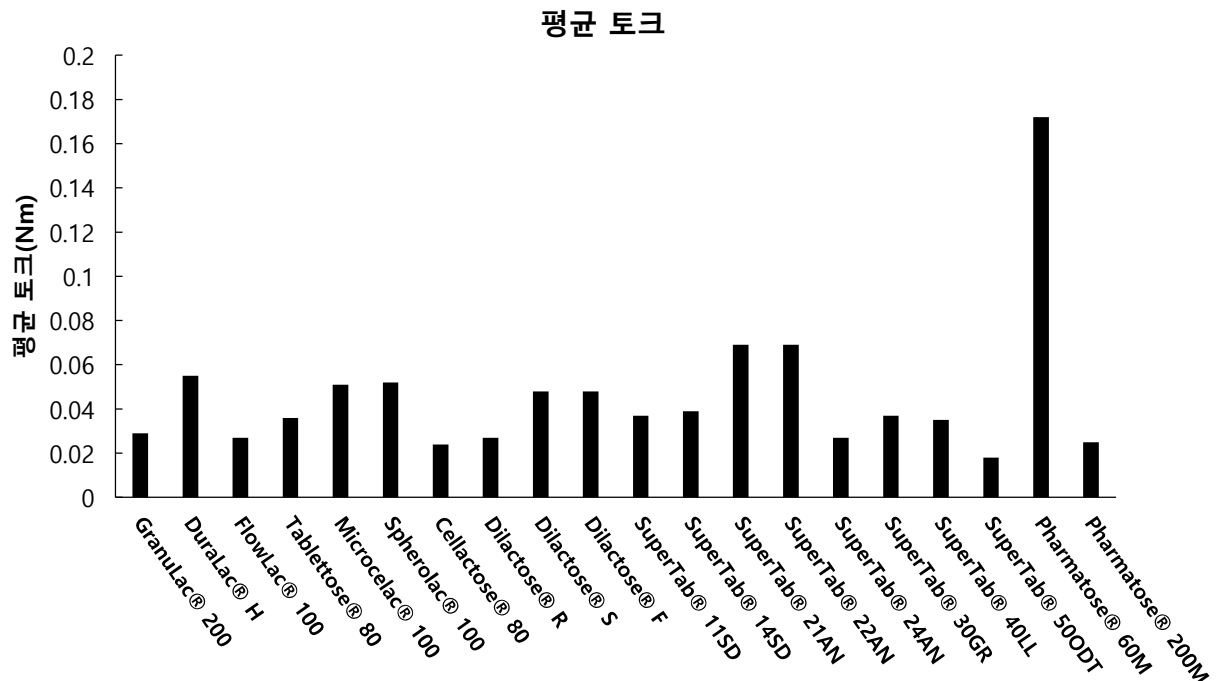


그림 3-2-81: Lactose Torque Rheometer 결과: 평균 토크.

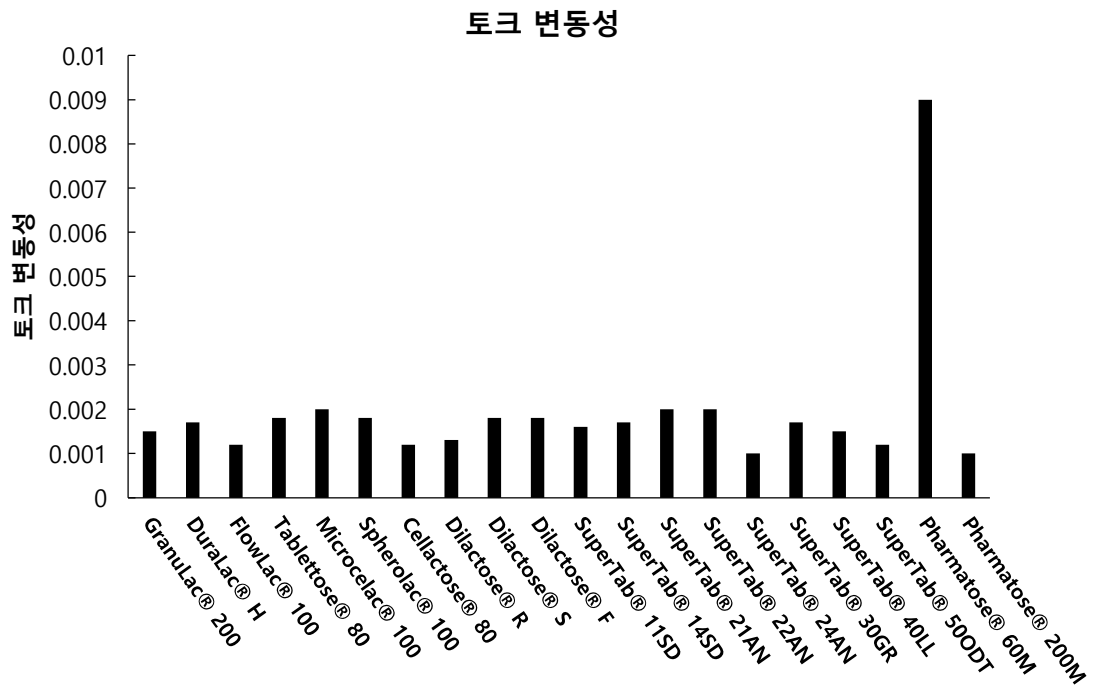


그림 3-2-82: Lactose Torque Rheometer 결과: 토크 변동성.

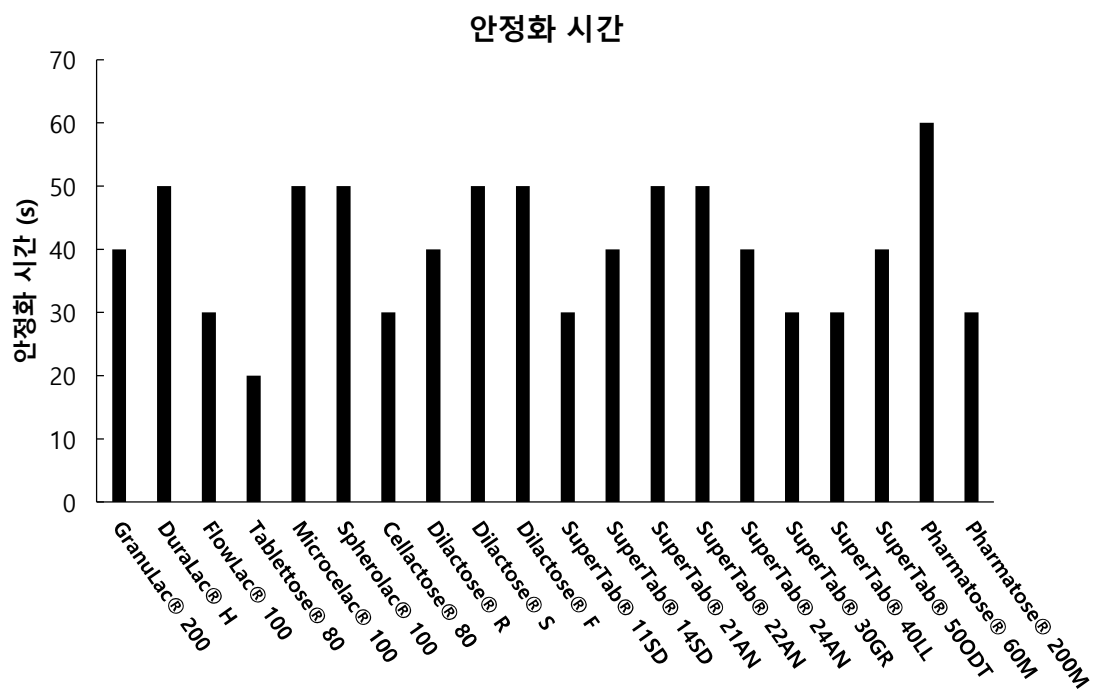


그림 3-2-83: Lactose Torque Rheometer 결과: 안정화 시간.

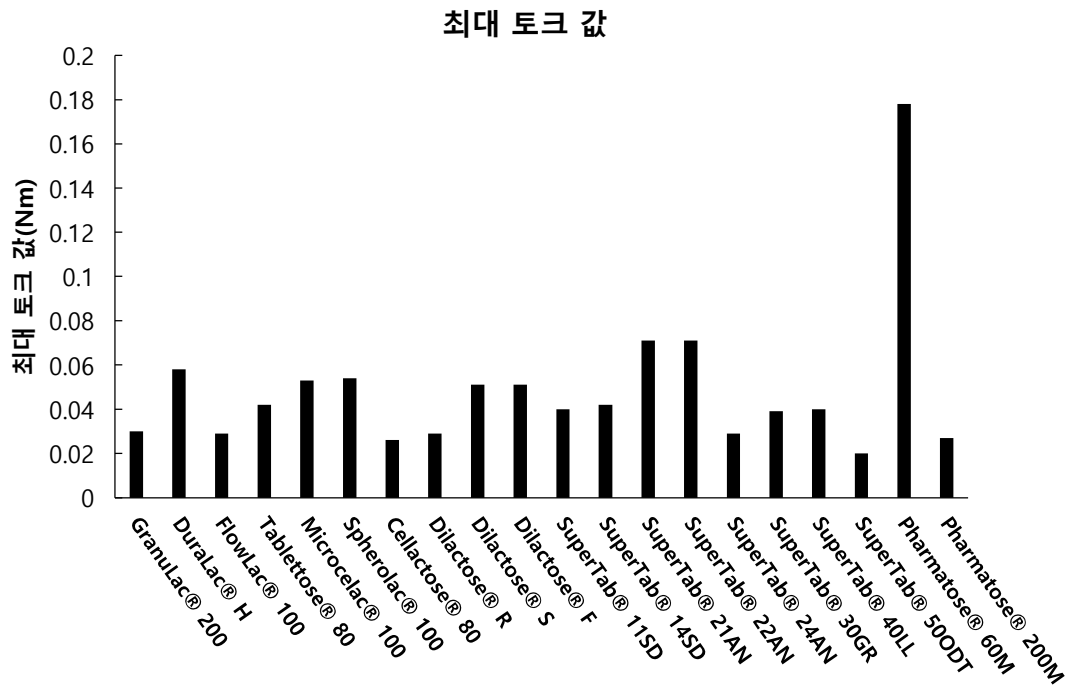


그림 3-2-84: Lactose Torque Rheometer 결과: 최대 토크 값.

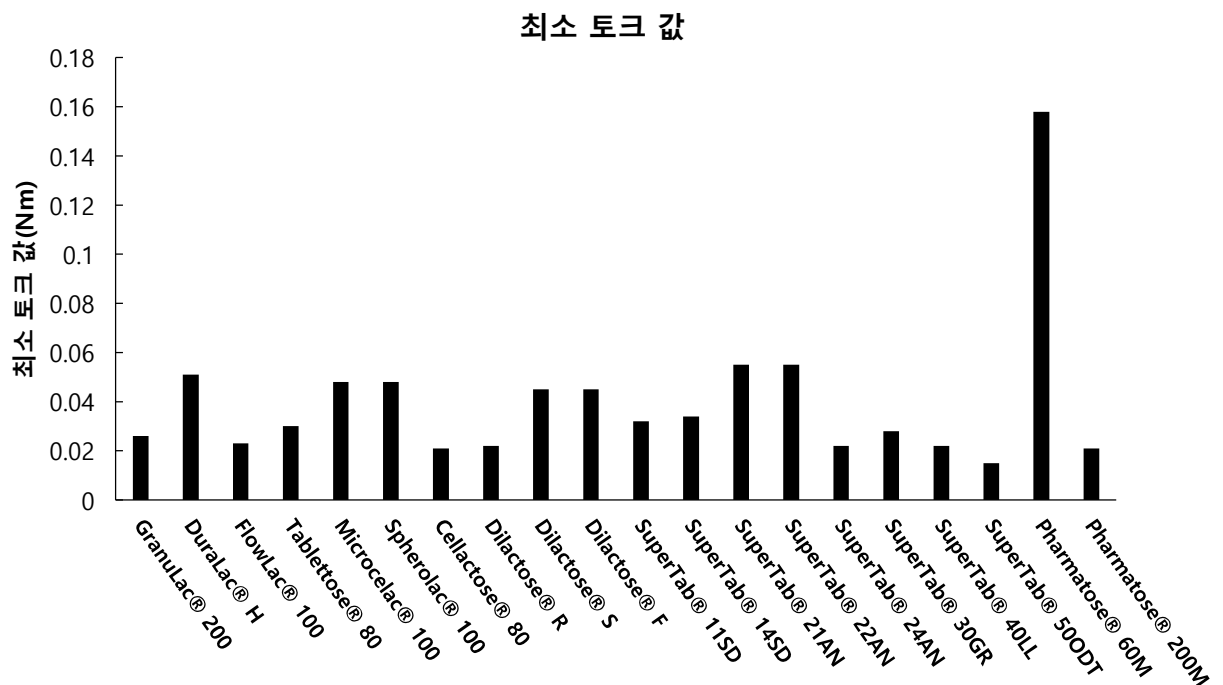


그림 3-2-85: Lactose Torque Rheometer 결과: 최소 토크 값.

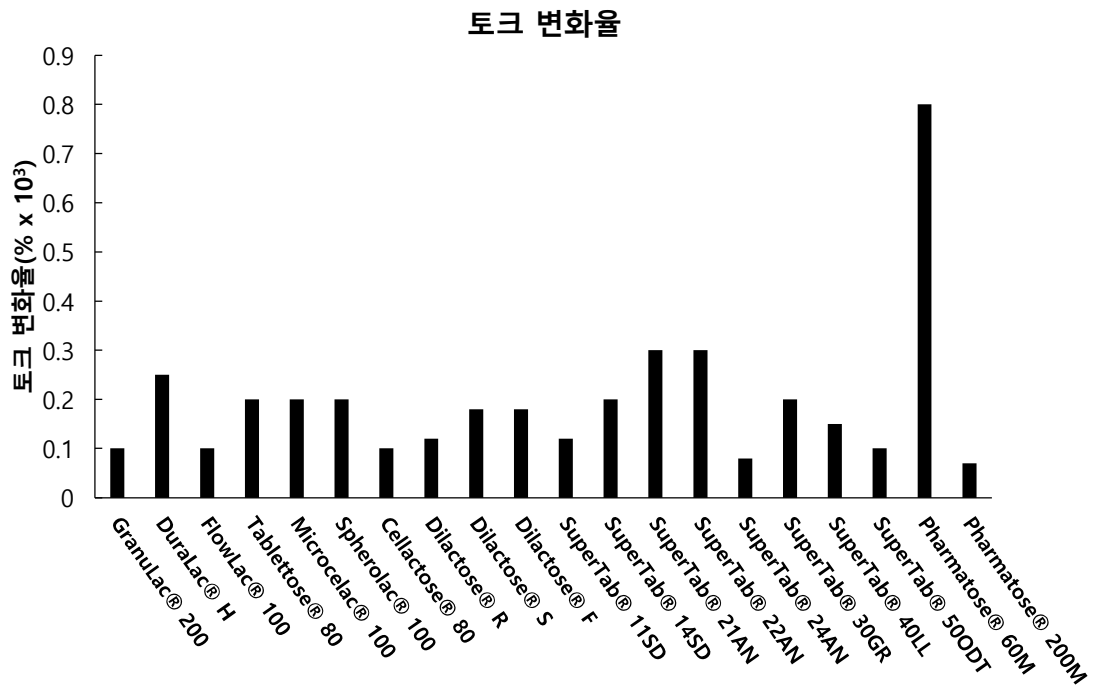


그림 3-2-86: Lactose Torque Rheometer 결과: 토크 변화율.

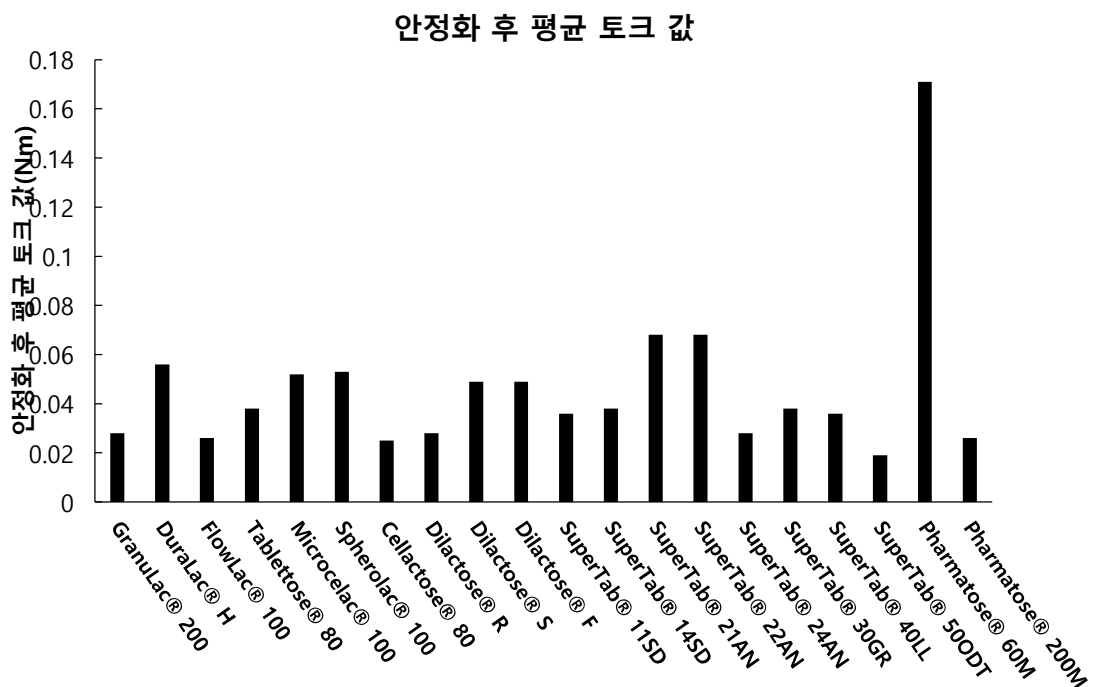


그림 3-2-87: Lactose Torque Rheometer 결과: 안정화 후 평균 토크 값.

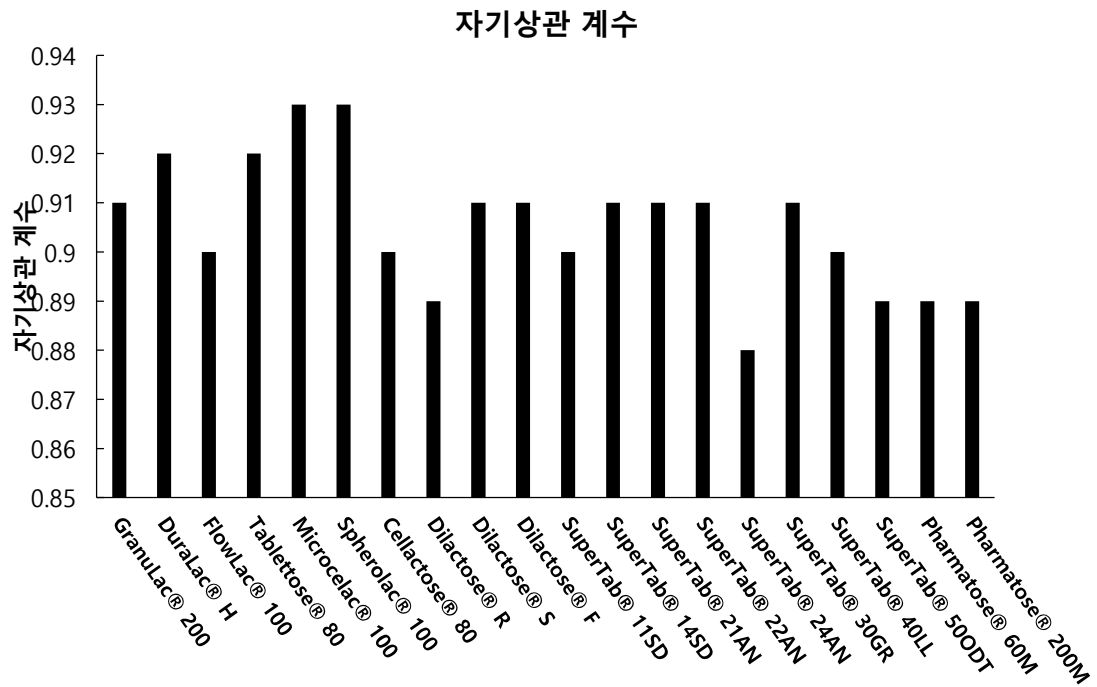


그림 3-2-88: Lactose Torque Rheometer 결과: 자기상관 계수.

(3) PIV(Particle Image Velocimetry)

MCC와 동일하게 다양한 등급의 lactose를 Caleva의 Torque Rheometer에 투입하여 혼합을 진행하고, 이 과정에서 초고속 카메라를 사용하여 입자의 움직임을 동영상으로 촬영하였다. 촬영된 영상 데이터를 Matlab을 활용하여 분석하여 입자들의 속도와 분포를 계산하고, 원료물질 혼합 중 발생하는 유동장과 속도 프로파일을 시각화하였다.

다양한 lactose에 대한 흐름특성을 평가하기 위해 혼합시간에 따른 벡터, u component(수평 방향 속도 성분), v component(수직 방향 속도 성분)의 비교와 혼합위치에 따른 u component(수평 방향 속도 성분), v component(수직 방향 속도 성분)를 평가하였다. 혼합위치는 혼합기에서 두 개의 임펠러가 위치한 부근(#1 과 #3)과 임펠러가 위치하지 않은 중앙 부분(#2)에서의 흐름패턴을 평가하였다. 각 제조사의 lactose에 대한 비교는 표 @와 동일한 방법으로 계산하였으며, u component 및 v component에 대한 평균값, 표준편차, 평균 변화율, 차이를 계산하였다.

아래 표는 mannitol에 대한 혼합위치, 혼합시간 별 u component, v component의 평균값, 표준편차, 평균 변화율, 차이를 나타낸다.

● #1

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 가장 높은 평균 u component 값을 보여 혼합 시 흐름의 일관성이 높음을 나타낸다. 반면 Tablettose 80 은 가장 낮은 값을 기록하며 혼합 과정에서 더 낮은 흐름을 보인다.
- 표준편차: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 상대적으로 높은 표준편차를 보이며 혼합 과정에서 흐름 변동성이 크다는 것을 나타낸다. Granulac 200 은 가장 낮은 표준편차를 보여 안정적인 흐름을 보인다.
- 평균 변화율: SuperTab 50ODT는 가장 높은 평균 변화율을 기록하며 혼합 과정에서 빠른 흐름 변화를 나타낸다. 반면 Cellactose 80 은 낮은 평균 변화율을 보인다.
- 차이: SuperTab 40LL은 최대-최소 차이가 가장 커 흐름의 변화 폭이 크다는 것을 나타낸다. 반면 Granulac 200 은 변화 폭이 가장 작아 균일성을 나타낸다.

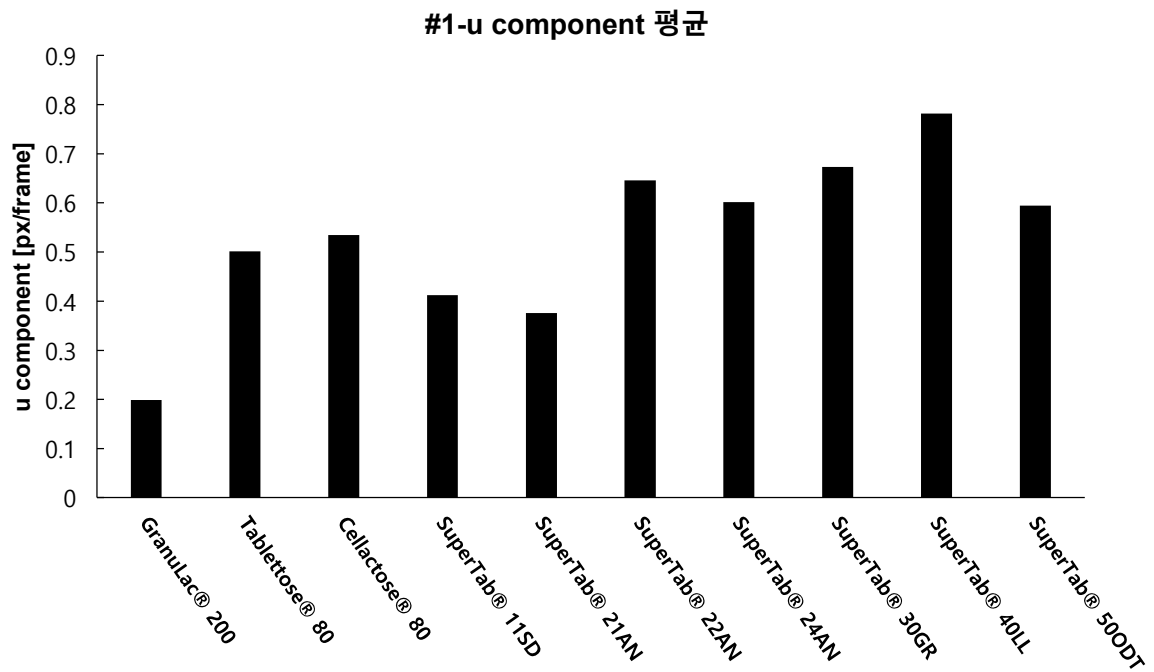


그림 3-2-90: Lactose PIV 결과: #1-u component 의 평균.

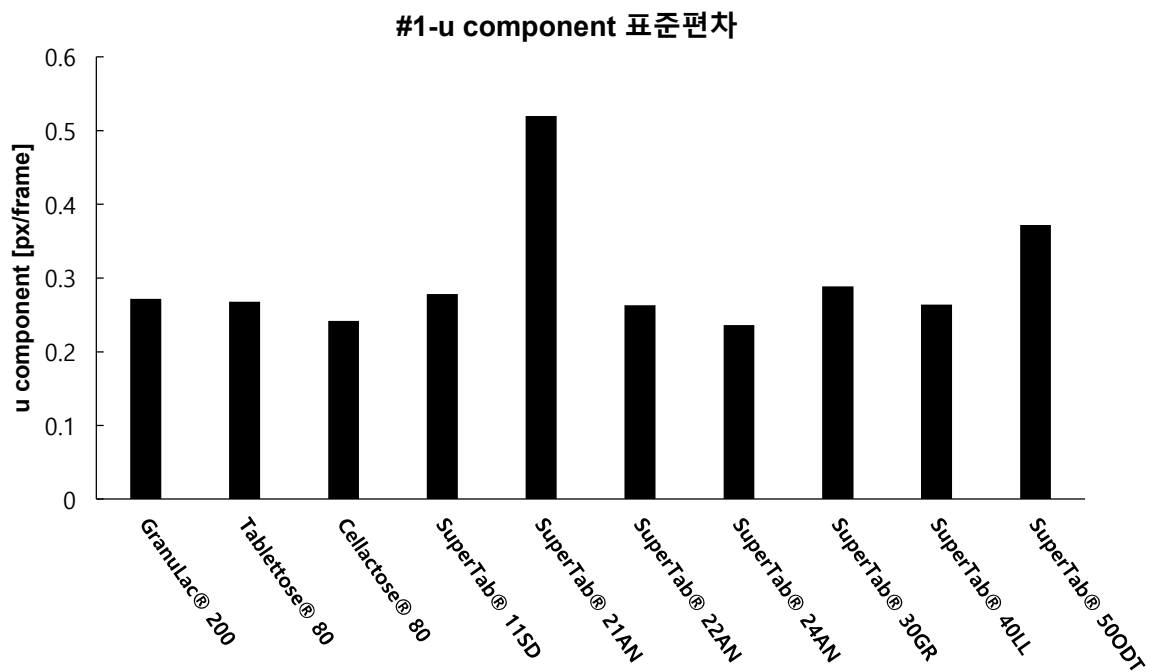


그림 3-2-91: Lactose PIV 결과: #1-u component 의 표준편차.

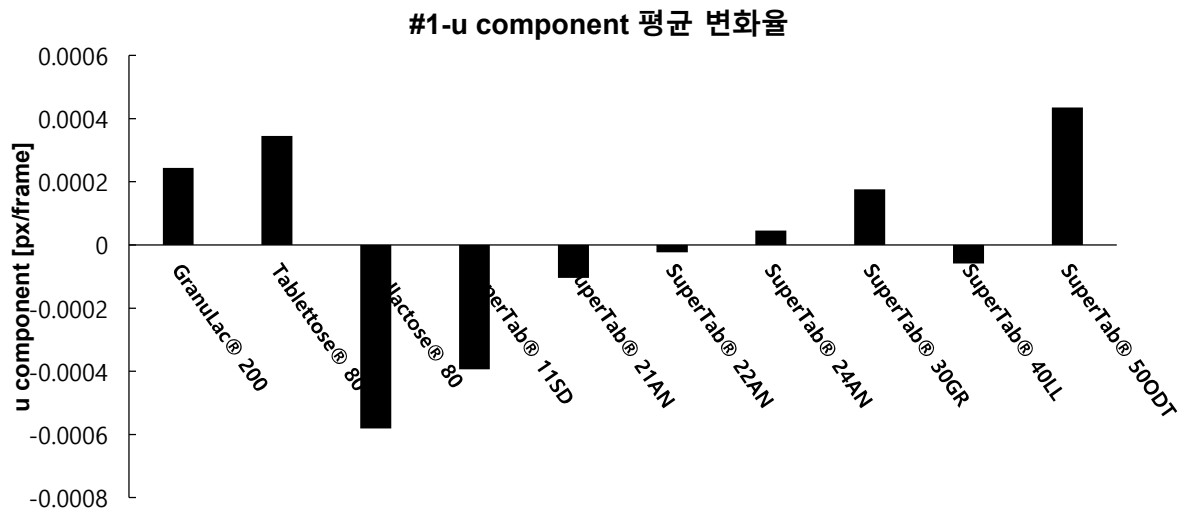


그림 3-2-92: Lactose PIV 결과: #1-u component 의 평균 변화율.

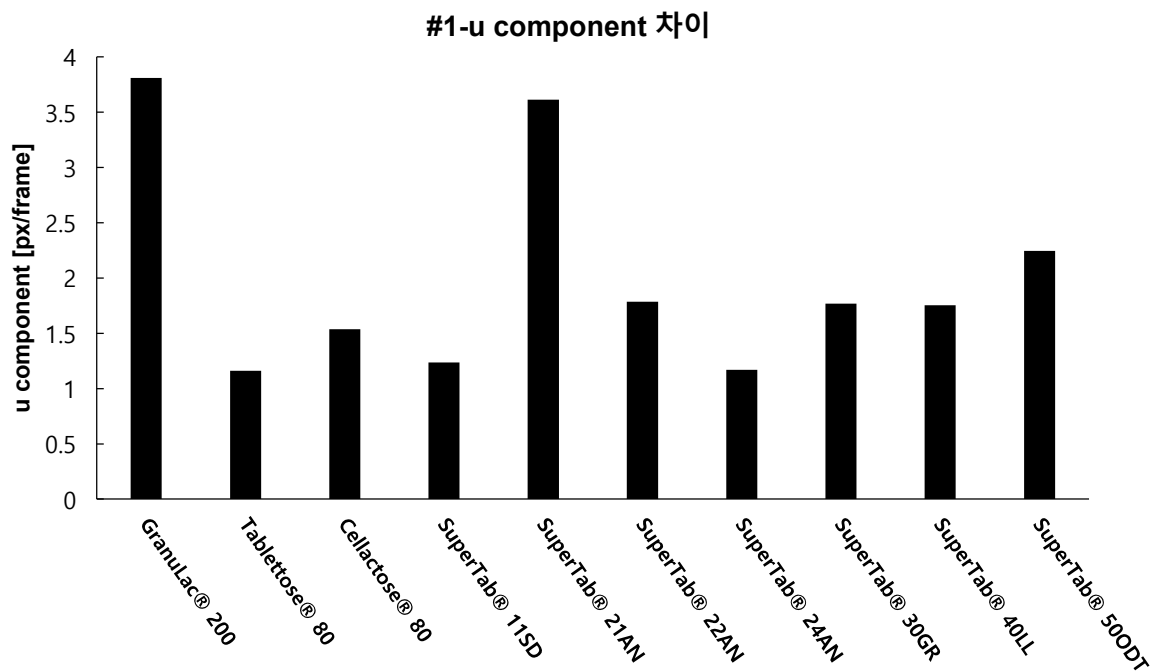


그림 3-2-93: Lactose PIV 결과: #1-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: SuperTab 50ODT는 가장 높은 v component 값을 기록하여 상향 흐름을 나타낸다. 반면 Tablettose 80은 음의 값을 기록하며 하향 흐름을 나타낸다.
- 표준편차: SuperTab 50ODT와 SuperTab 40LL은 높은 표준편차를 보이며 변동성이 큼을 나타낸다. Cellactose 80은 낮은 표준편차를 보여 안정성을 나타낸다.
- 평균 변화율: SuperTab 50ODT는 평균 변화율이 가장 높아 빠른 변화 속도를 나타낸다. Granulac 200은 낮은 변화율로 안정적인 흐름을 나타낸다.
- 차이: SuperTab 50ODT는 최대-최소 차이가 가장 크며, 이는 흐름 변화의 폭이 크다는 것을 나타낸다. 반면 Tablettose 80은 가장 작은 차이를 보여 흐름이 균일하다는 것을 나타낸다.

SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 평균 값이 높고 표준편차와 최대-최소 차이도 가장 큰 것으로 나타났으며, 이는 혼합 중 강한 흐름과 함께 큰 변동성을 나타낸다. 반면, Granulac 200과 Cellactose 80은 평균, 표준편차, 변화율, 최대-최소 차이가 모두 낮아 안정적이고 균일한 흐름을 보였다. Tablettose 80은 상대적으로 낮은 평균 값과 변화율을 보여 약한 흐름 특성을 나타냈다.

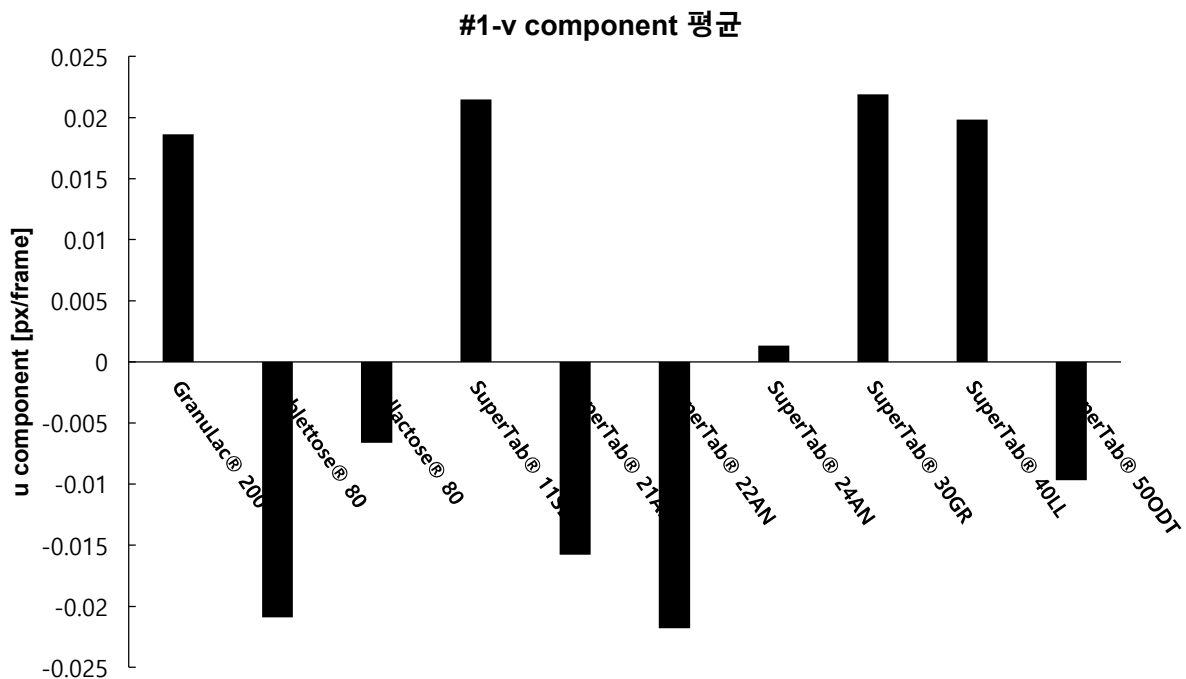


그림 3-2-94: Lactose PIV 결과: #1-v component의 평균.

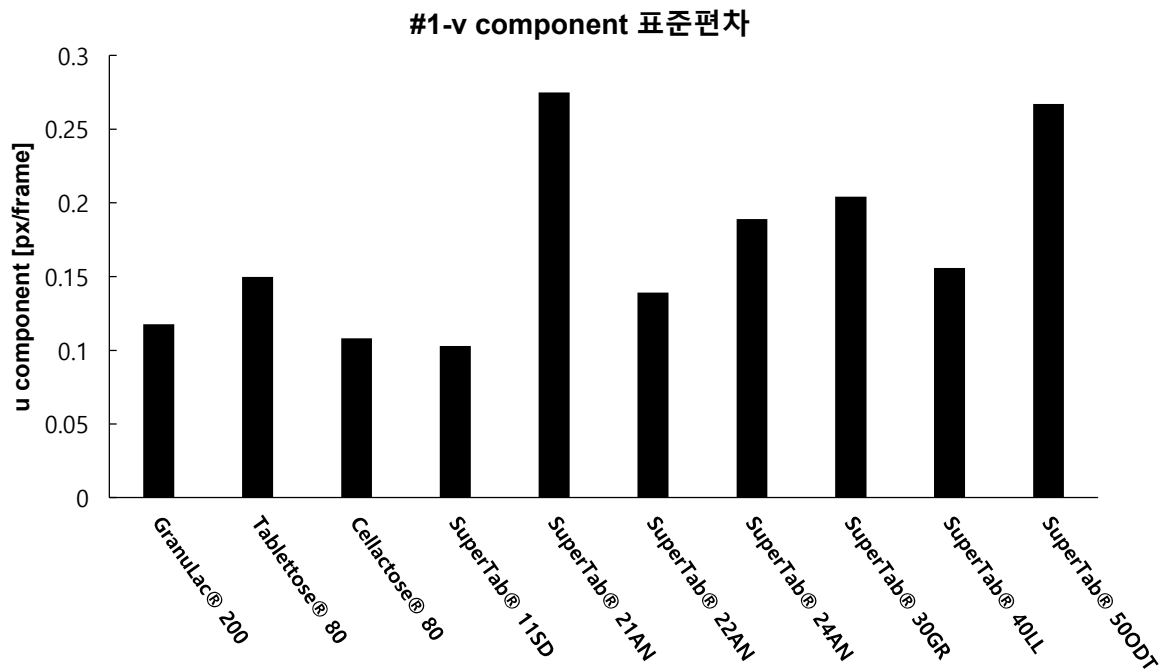


그림 3-2-95: Lactose PIV 결과: #1-v component 의 표준편차.

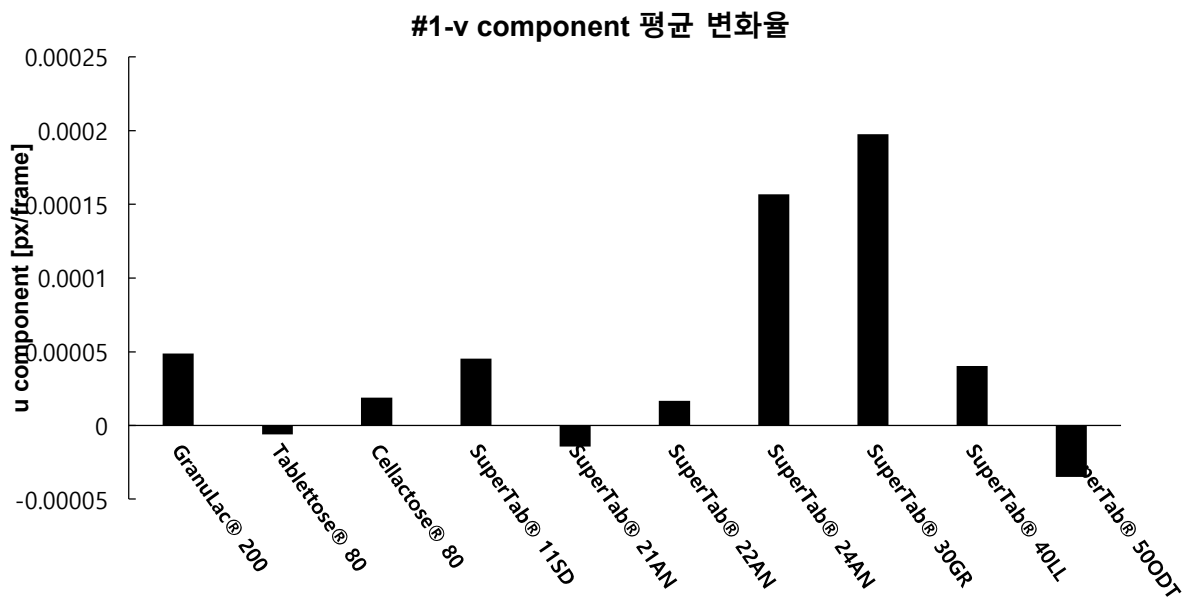


그림 3-2-96: Lactose PIV 결과: #1-v component 의 평균 변화율.

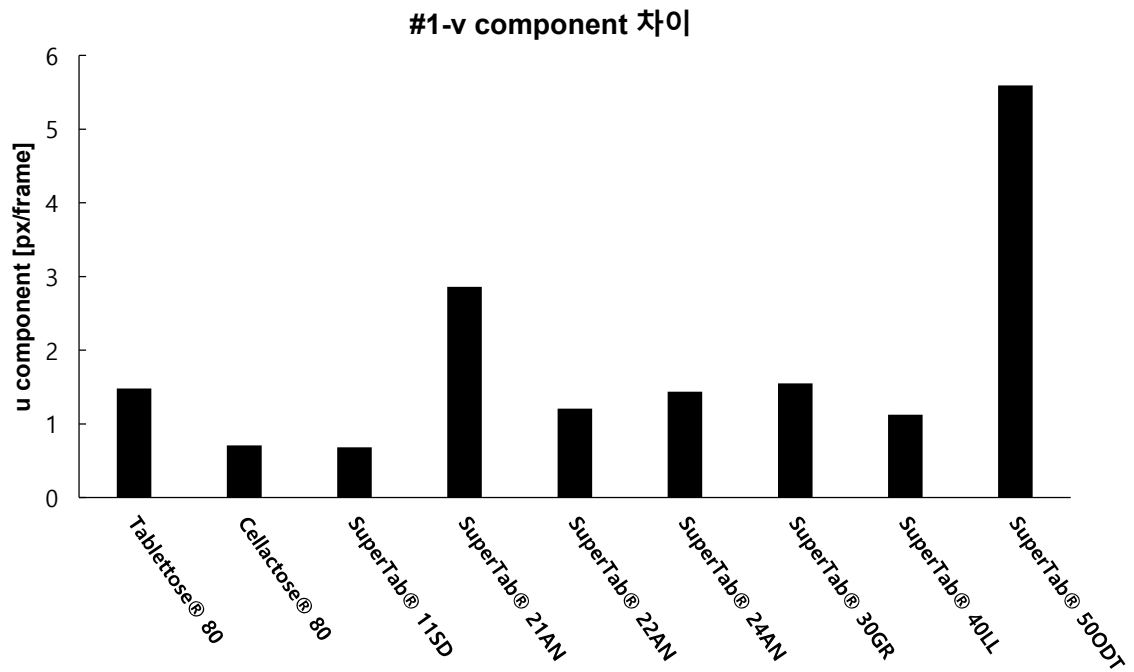


그림 3-2-97: Lactose PIV 결과: #1-v component 의 차이.

● #2

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 가장 높은 평균 u component 값을 보여 혼합 시 강한 흐름 특성을 나타낸다. 반면 Tablettose 80 과 SuperTab 22AN은 음의 값을 기록하며 혼합 과정에서 반대 방향의 흐름을 보였다.
- 표준편차: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 가장 높은 표준편차를 보여 혼합 중 흐름 변동성이 크다는 것을 나타낸다. Granulac 200 은 표준편차가 가장 낮아 흐름이 안정적이었다.
- 평균 변화율: SuperTab 50ODT는 가장 높은 평균 변화율을 보이며 혼합 중 빠른 흐름 변화를 나타낸다. 반면 Cellactose 80 은 평균 변화율이 낮아 흐름의 변화가 미미함을 나타낸다.
- 차이: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 최대-최소 차이가 가장 커 흐름의 변동 폭이 큼을 나타낸다. 반면 Granulac 200 은 변화 폭이 가장 작아 균일한 흐름 특성을 보였다.

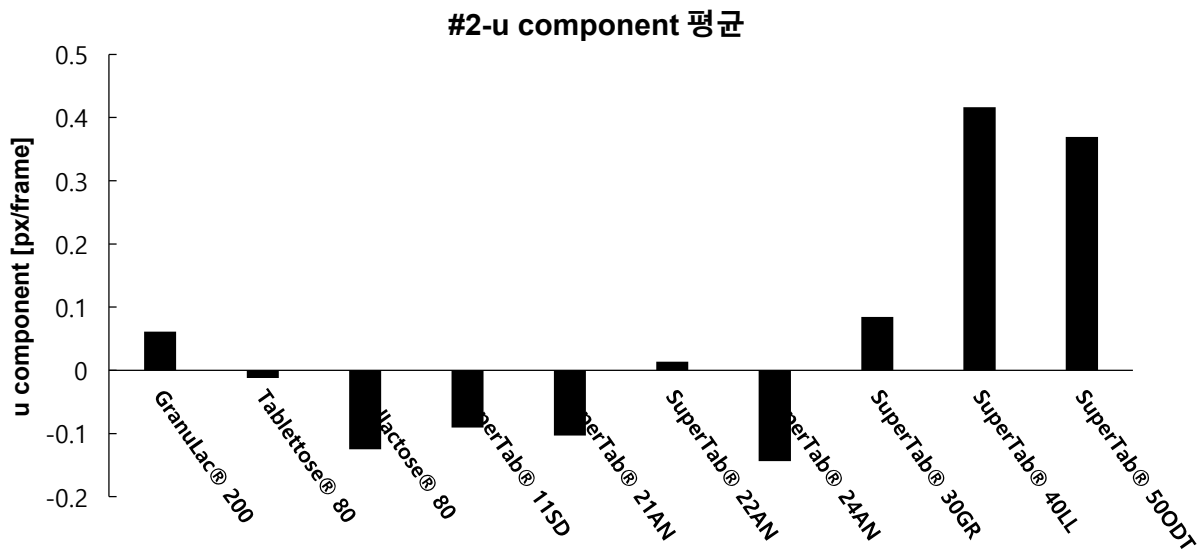


그림 3-2-98: Lactose PIV 결과: #2-u component 의 평균.

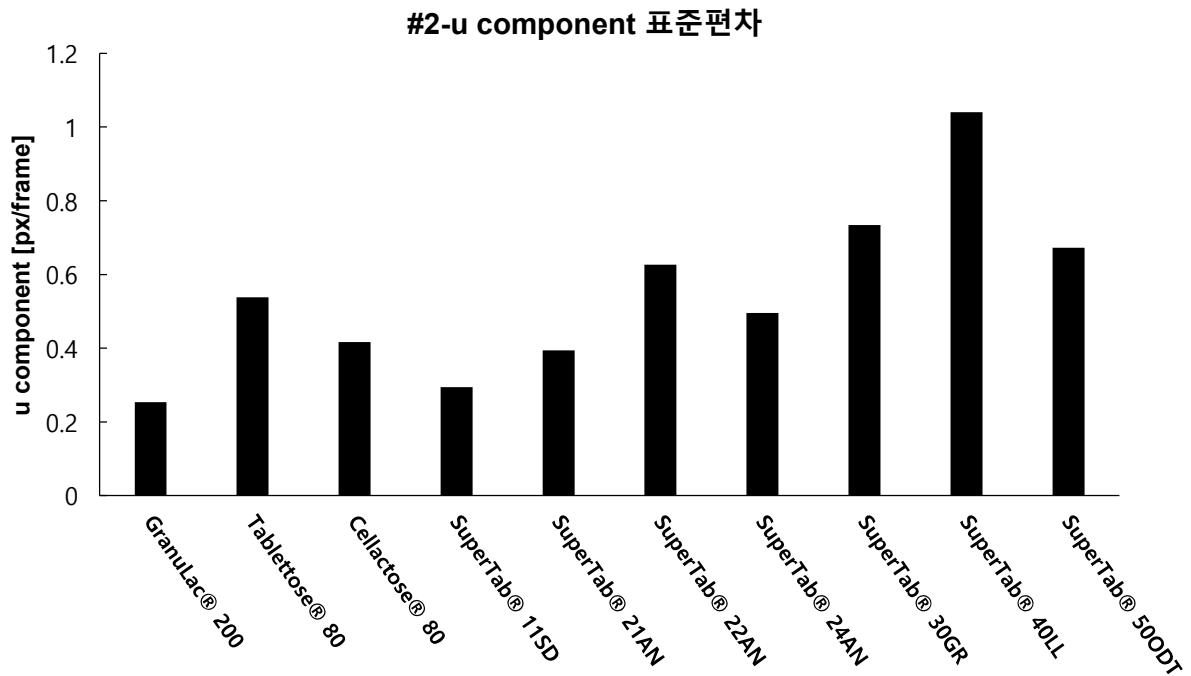


그림 3-2-99: Lactose PIV 결과: #2-u component 의 표준편차.

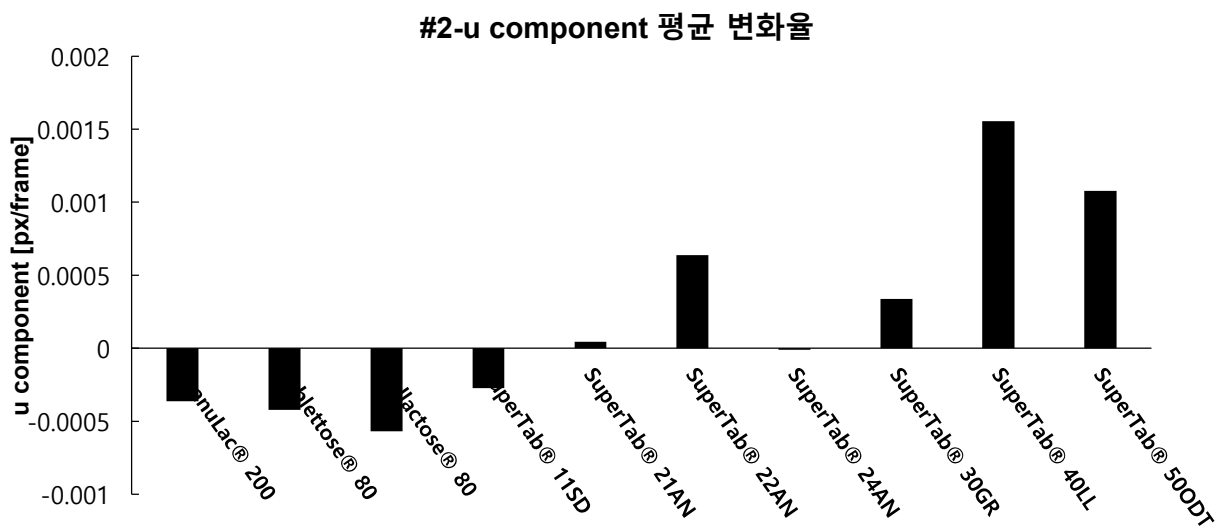


그림 3-2-100: Lactose PIV 결과: #2-u component 의 평균 변화율.

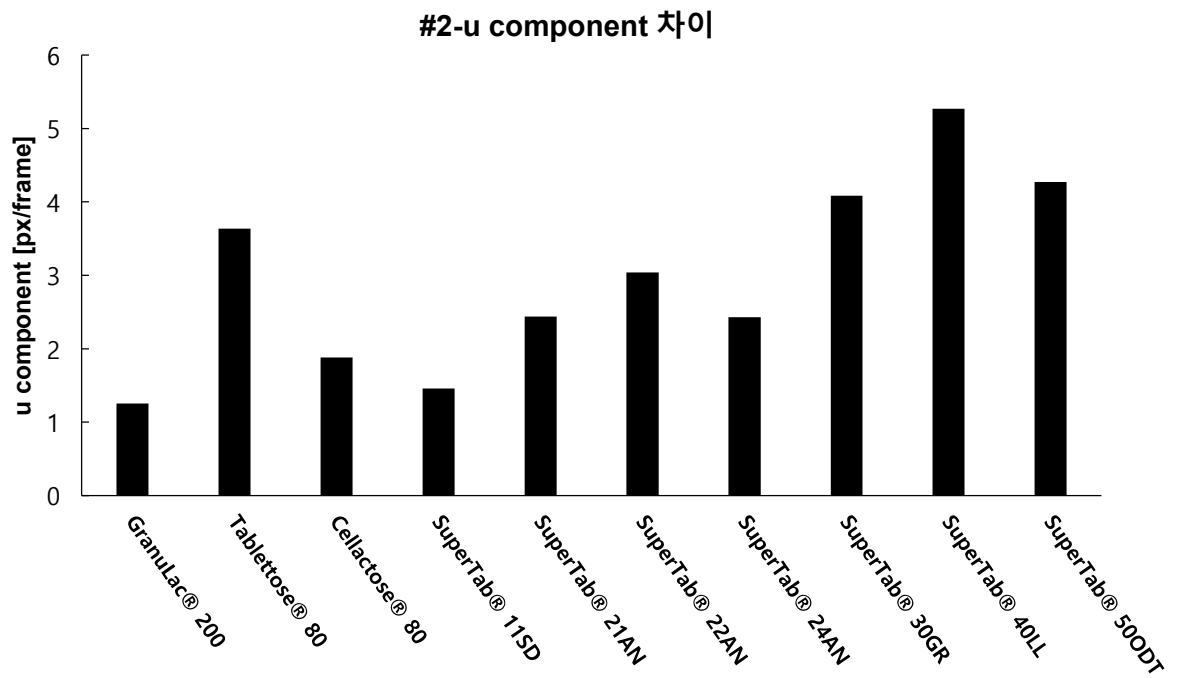


그림 3-2-101: Lactose PIV 결과: #2-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 가장 높은 평균 v component 값을 기록하여 상향 흐름이 우세함을 나타낸다. 반면 SuperTab 22AN은 음의 값을 기록하며 하향 흐름을 나타낸다.
- 표준편차: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 가장 높은 표준편차를 보여 흐름의 변동성이 크다는 것을 나타낸다. Tablettose 80은 낮은 표준편차를 보이며 안정적인 흐름을 나타낸다.
- 평균 변화율: SuperTab 50ODT는 평균 변화율이 가장 높아 빠른 변화 속도를 나타낸다. Granulac 200은 낮은 변화율로 안정적인 흐름을 나타낸다.
- 차이: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 최대-최소 차이가 가장 커 흐름의 변동 폭이 큼을 나타낸다. 반면 Tablettose 80은 작은 차이를 기록하여 균일한 흐름을 보여준다.

SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 강한 정방향 흐름과 높은 변동성을 나타냈으며, 평균 값과 표준편차, 변화율, 차이가 모두 컸다. Tablettose 80과 SuperTab 22AN은 음의 평균 값을 기록하며 역방향 흐름 특성을 보였다. Granulac 200은 낮은 표준편차와 변화율을 보여 안정적이고 균일한 흐름을 나타냈다.

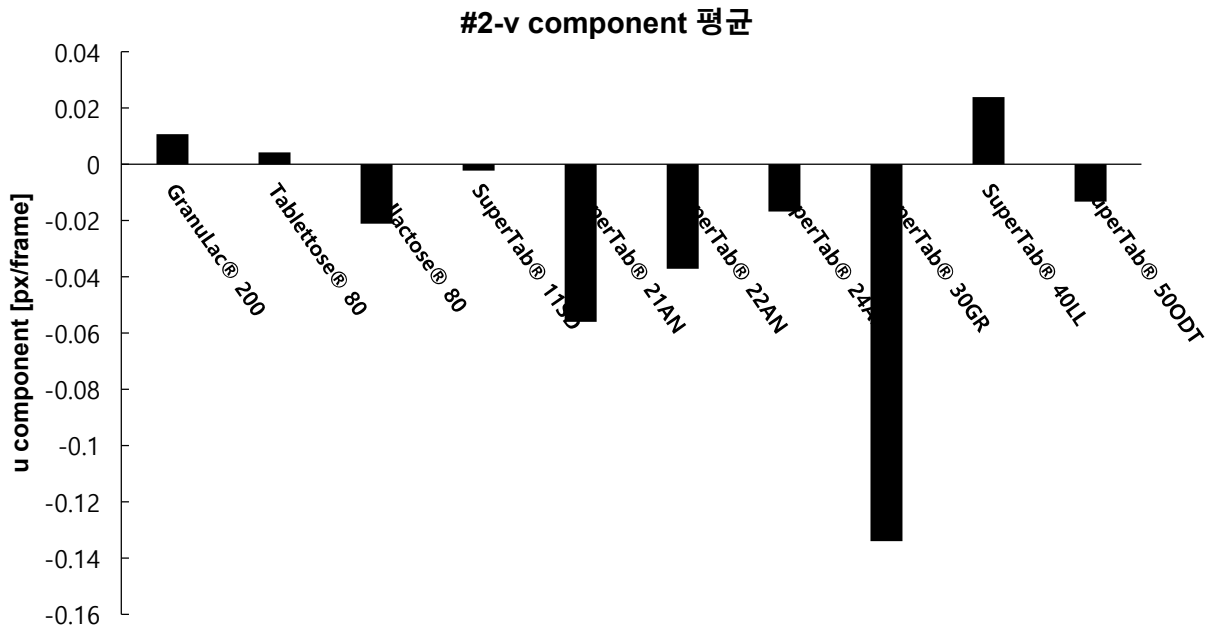


그림 3-2-102: Lactose PIV 결과: #2-v component의 평균.

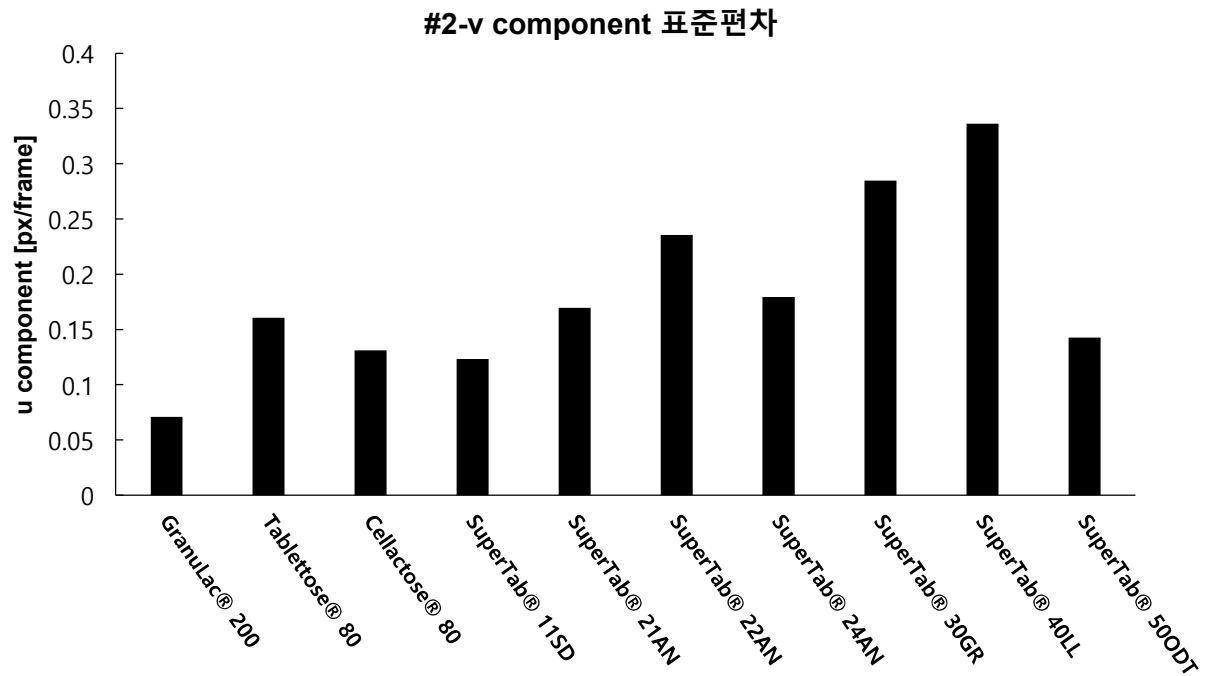


그림 3-2-103: Lactose PIV 결과: #2-v component 의 표준편차.

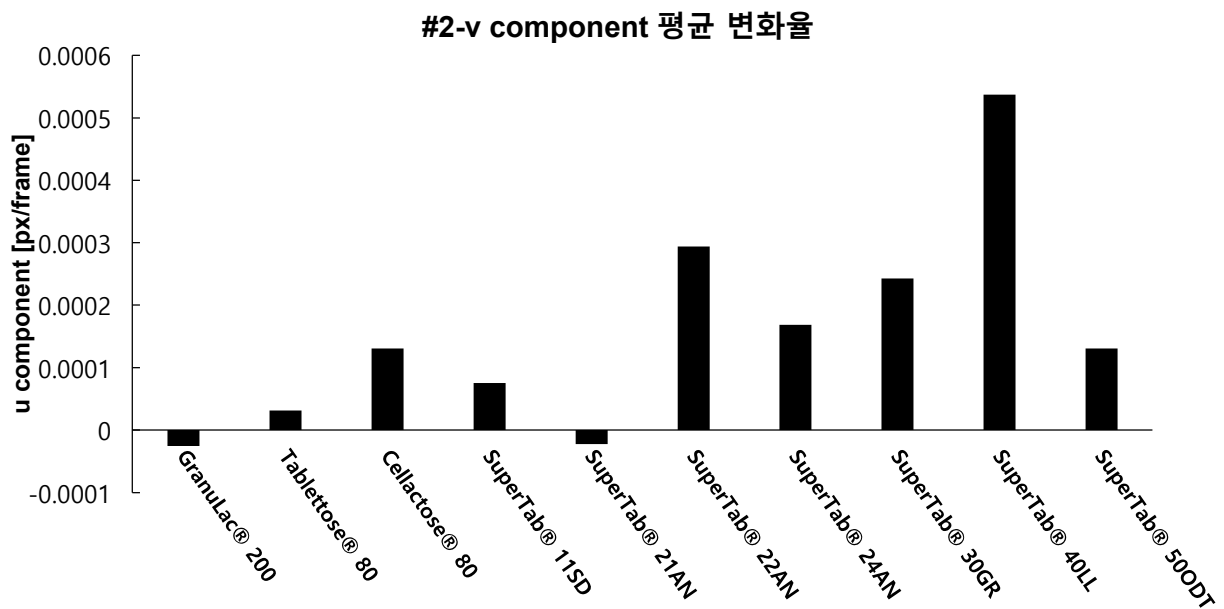


그림 3-2-104: Lactose PIV 결과: #2-v component 의 평균 변화율.

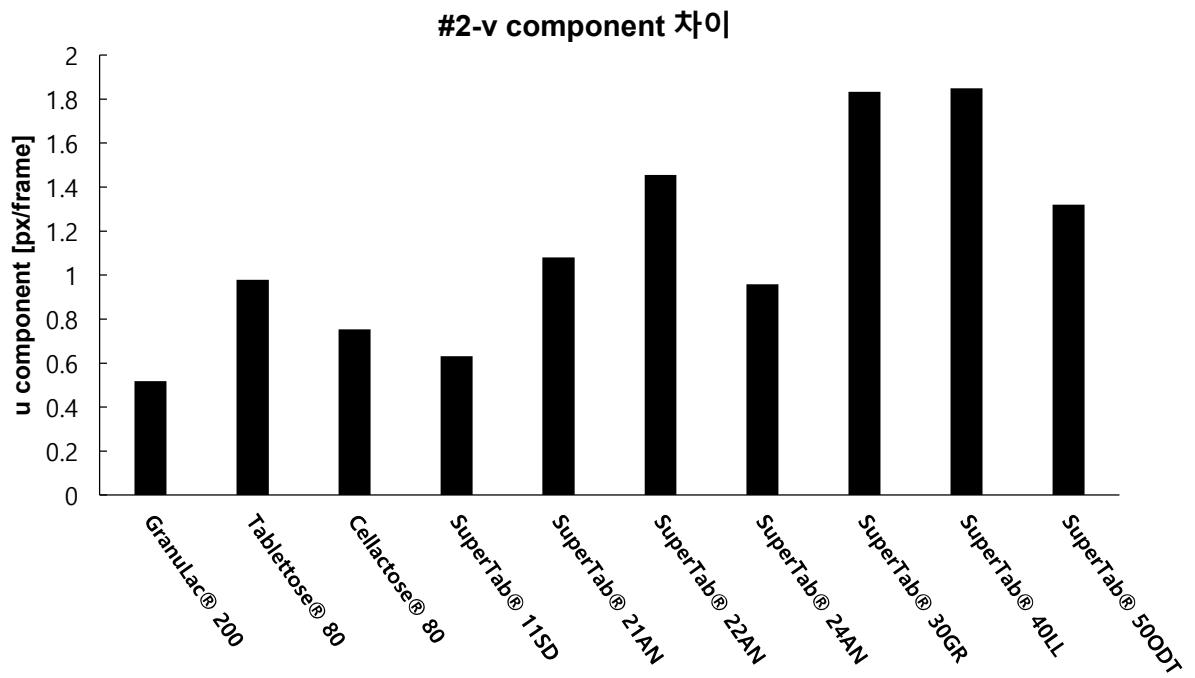


그림 3-2-105: Lactose PIV 결과: #2-v component 의 차이.

● #3

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: SuperTab 21AN과 SuperTab 22AN은 가장 낮은 평균 u component 값을 기록하며 혼합 중 강한 역방향 흐름을 나타냈다. 반면 SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 높은 평균 값을 보이며 정방향 흐름의 강도를 나타낸다.
- 표준편차: SuperTab 22AN과 SuperTab 30GR은 가장 높은 표준편차를 기록하여 혼합 중 흐름의 변동성이 크다는 것을 보여준다. Tablettose 80은 가장 낮은 표준편차로 안정적인 흐름을 나타낸다
- 평균 변화율: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 가장 높은 평균 변화율을 기록하며 빠른 흐름 변화 특성을 나타낸다. 반면 Cellactose 80은 낮은 평균 변화율을 보이며 안정적인 흐름을 보였다.
- 차이: SuperTab 22AN은 u component 최대-최소 차이가 가장 커 흐름의 변동 폭이 큼을 나타낸다. 반면 Tablettose 80은 작은 차이를 기록하여 균일한 흐름을 보여준다.

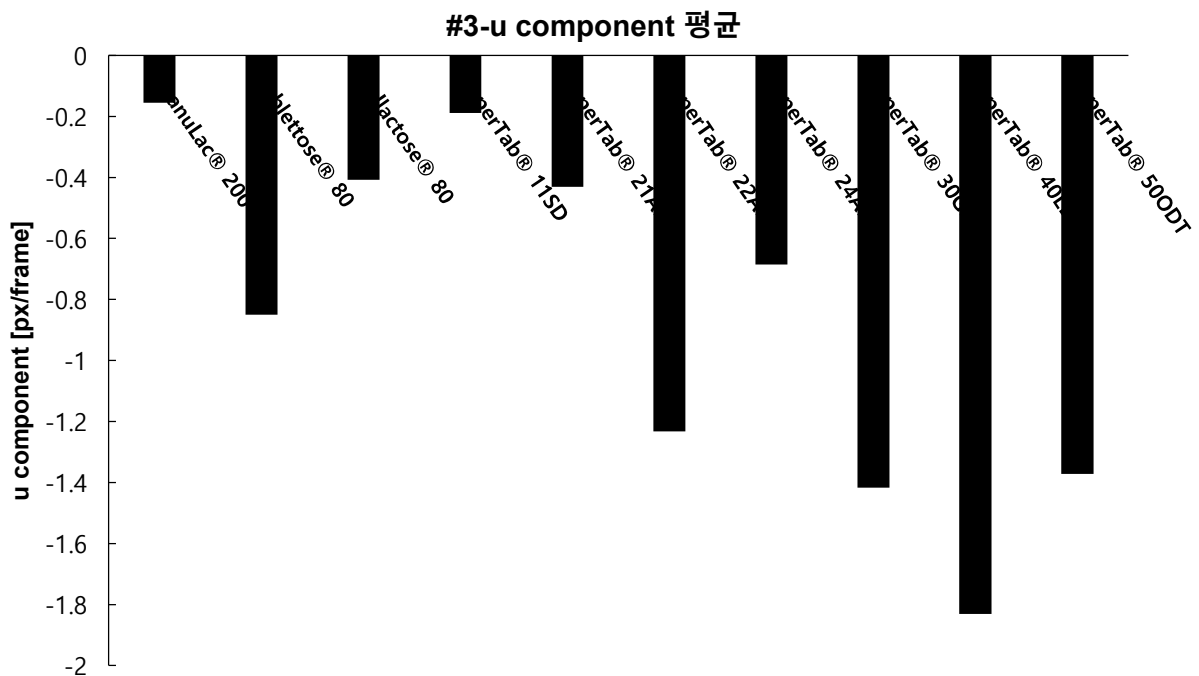


그림 3-2-106: Lactose PIV 결과: #3-u component의 평균.

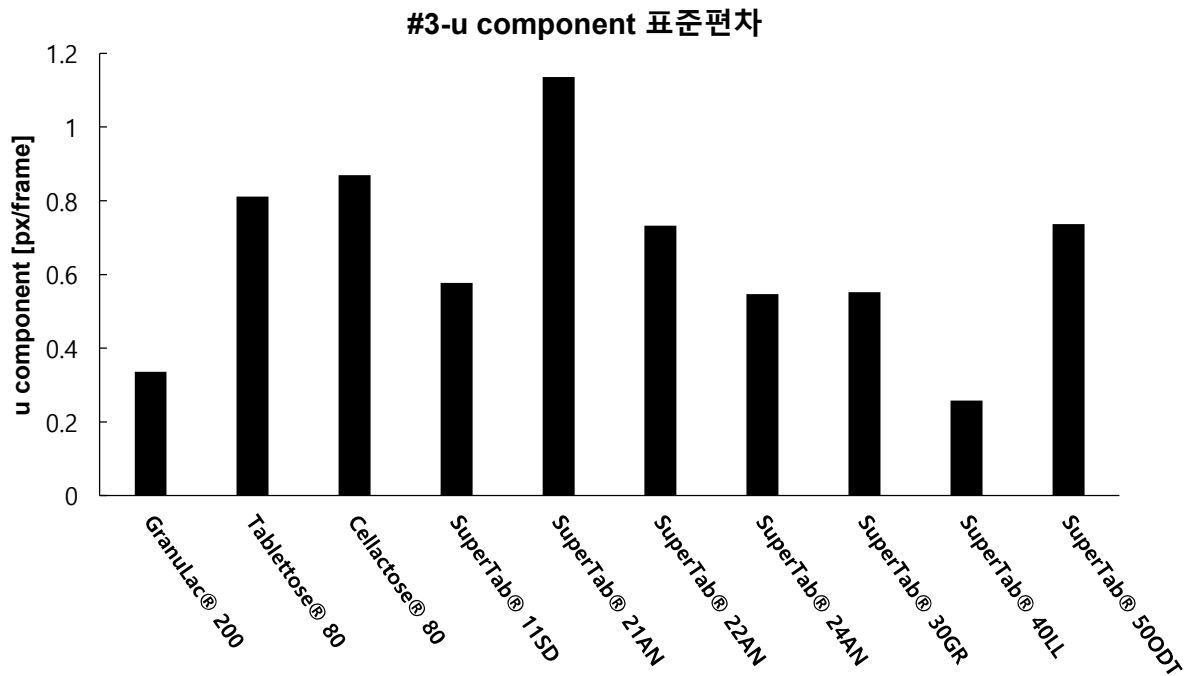


그림 3-2-107: Lactose PIV 결과: #3-u component 의 표준편차.

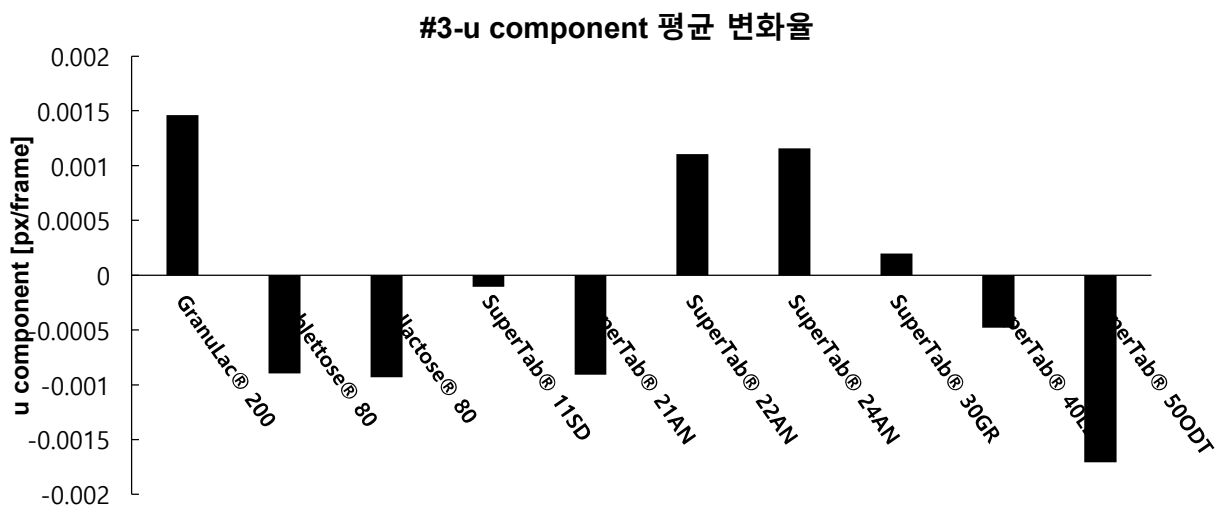


그림 3-2-108: Lactose PIV 결과: #3-u component 의 평균 변화율.

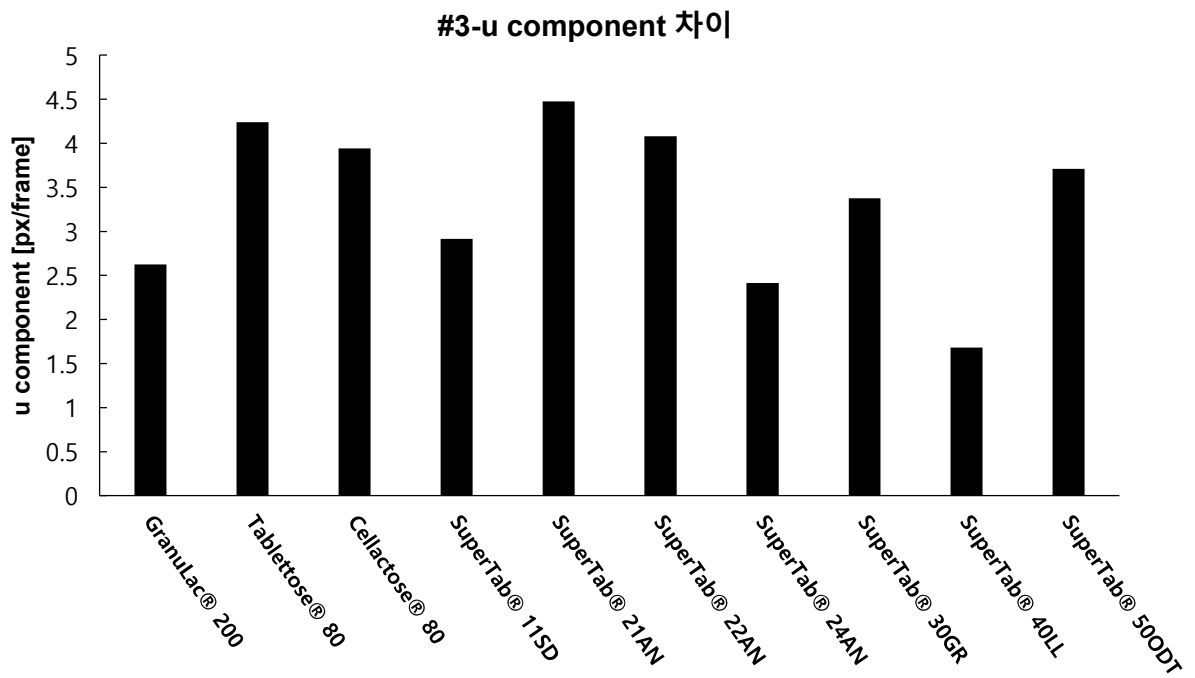


그림 3-2-109: Lactose PIV 결과: #3-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: SuperTab 30GR과 SuperTab 40LL은 가장 높은 평균 v component 값을 기록하여 혼합 과정에서 정방향 흐름을 나타낸다. SuperTab 21AN과 SuperTab 22AN은 음의 값을 기록하며 역방향 흐름을 나타낸다.
- 표준편차: SuperTab 22AN은 가장 높은 표준편차를 기록하며 흐름의 변동성이 매우 크다는 것을 보여준다. 반면 Granulac 200 은 낮은 표준편차를 기록하여 흐름이 안정적임을 나타낸다.
- 평균 변화율: SuperTab 50ODT는 평균 변화율이 가장 높아 빠른 흐름 변화 속도를 나타낸다. Granulac 200 은 낮은 변화율로 안정적인 흐름을 나타낸다.
- 차이: SuperTab 22AN은 최대-최소 차이가 가장 커 혼합 중 흐름 변동 폭이 큼을 보여준다. 반면 Cellactose 80 은 작은 차이를 보여 균일한 흐름을 나타낸다.

SuperTab 22AN과 SuperTab 30GR은 강한 역방향 흐름을 보이며 평균 값이 가장 낮았다. SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 높은 평균 값과 큰 변동성을 기록하며 강한 정방향 흐름 특성을 나타냈다. Granulac 200 은 낮은 표준편차와 작은 최대-최소 차이를 기록하며 균일하고 안정적인 흐름을 보였다.

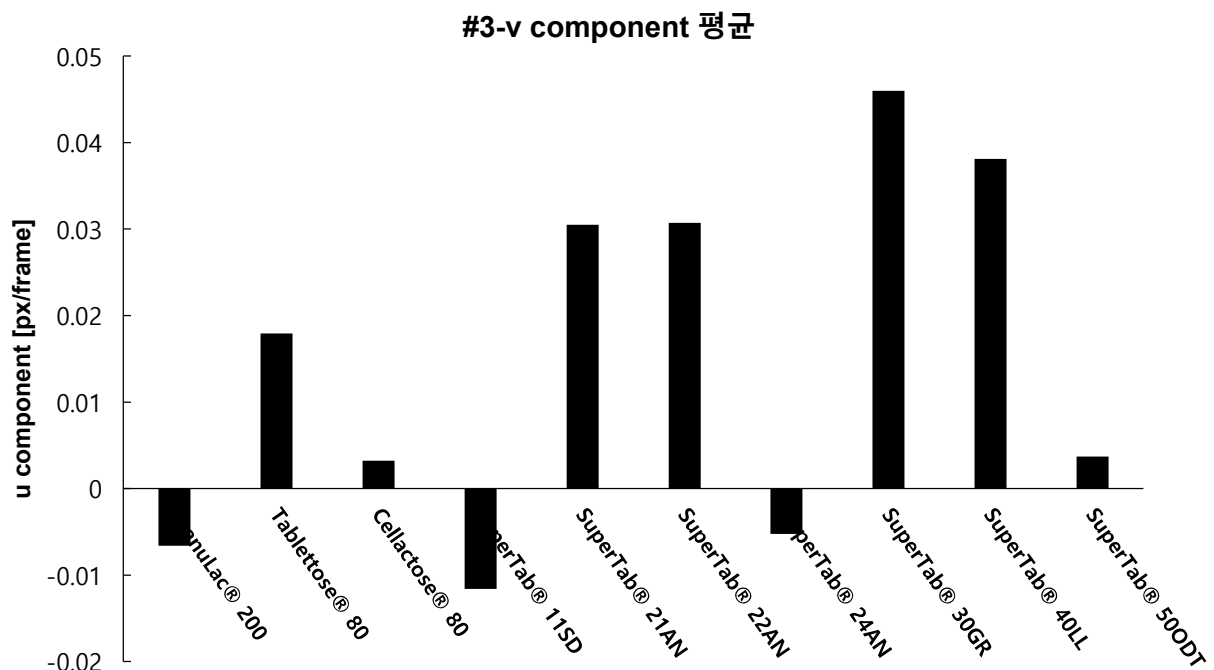


그림 3-2-110: Lactose PIV 결과: #3-v component 의 평균.

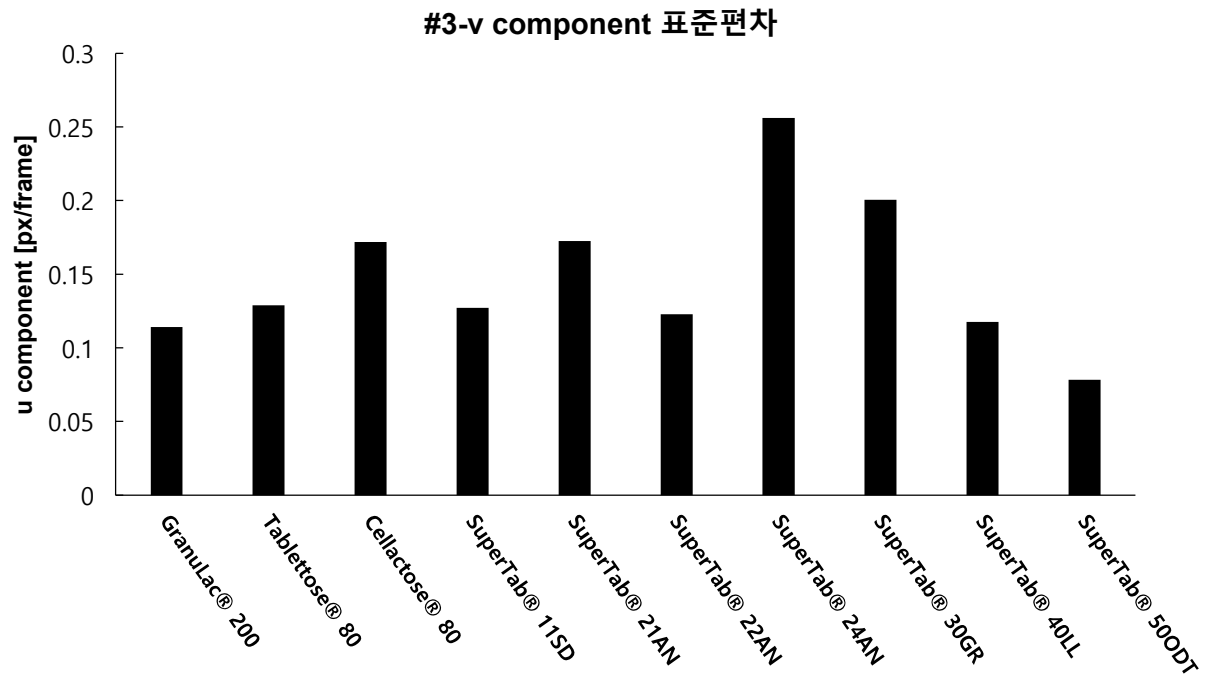


그림 3-2-111: Lactose PIV 결과: #3-v component 의 표준편차.

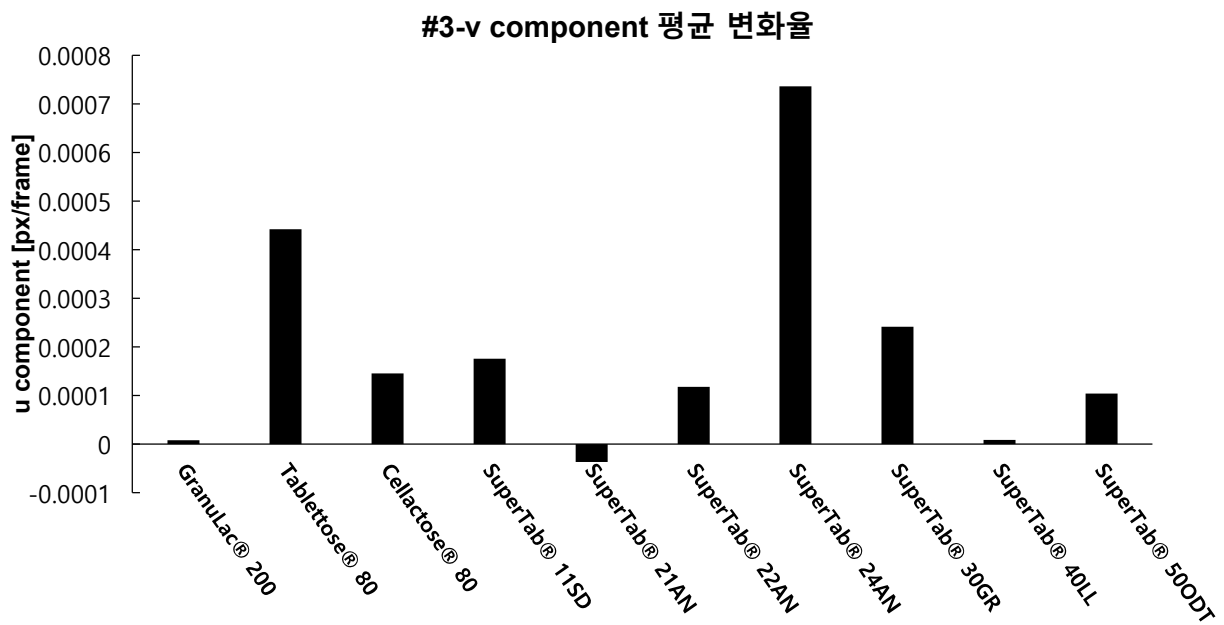


그림 3-2-112: Lactose PIV 결과: #3-v component 의 평균 변화율.

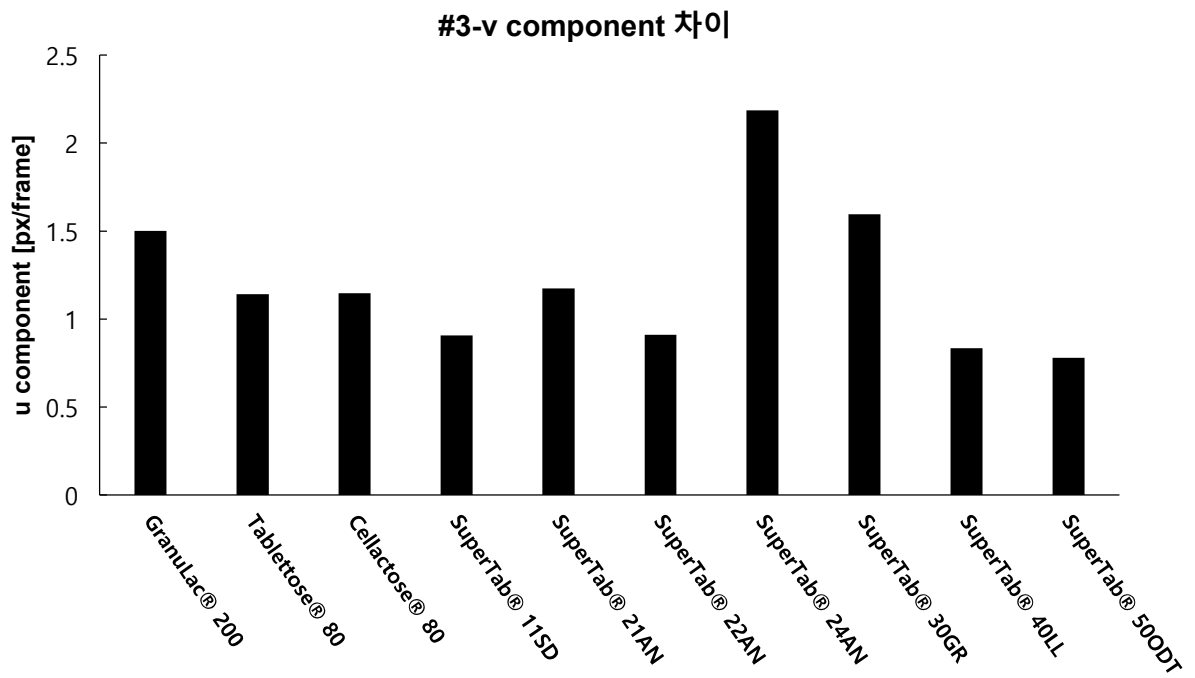


그림 3-2-113: Lactose PIV 결과: #3-v component 의 차이.

[3 개의 위치에서의(# 1, 2, 3) u component]

- 평균: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 모든 위치에서 가장 높은 평균 값을 기록하며 혼합 중 강한 정방향 흐름을 나타냈다. 반면 Tablettose 80 과 SuperTab 22AN은 대부분의 위치에서 음의 값을 기록하여 역방향 흐름 특성을 보였다.
- 표준편차: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 높은 표준편차를 기록하며 흐름 변동성이 컸다. Granulac 200 과 Tablettose 80 은 낮은 표준편차로 안정적인 흐름을 나타냈다.
- 평균 변화율: SuperTab 50ODT는 모든 위치에서 높은 평균 변화율을 기록하며 빠른 흐름 변화를 보였다. Tablettose 80 은 낮은 변화율을 보였다.
- 차이: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 큰 차이를 기록하여 흐름의 변동 폭이 컸다. Granulac 200 과 Cellactose 80 은 상대적으로 작은 차이를 보여 균일한 흐름을 나타냈다.

[3 개의 위치에서의(# 1, 2, 3) v component]

- 평균: SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 대부분의 위치에서 높은 평균 값을 기록하며 상향 흐름 특성을 보였다. 반면 Tablettose 80 과 SuperTab 22AN은 음의 값을 기록하여 하향 흐름 특성을 보였다.
- 표준편차: SuperTab 50ODT는 가장 높은 표준편차를 기록하며 흐름 변동성이 컸다. Granulac 200 과 Cellactose 80 은 낮은 표준편차를 보여 안정적인 흐름을 보였다.
- 평균 변화율: SuperTab 50ODT는 높은 변화율을 기록하며 빠른 흐름 변화를 나타냈다. Granulac 200 은 낮은 변화율을 보였다.
- 차이: SuperTab 50ODT는 큰 차이를 기록하며 흐름 변동 폭이 가장 컸다. Tablettose 80 과 Granulac 200 은 작은 변동 폭을 보였다.

SuperTab 40LL과 SuperTab 50ODT는 u와 v component에서 모두 높은 평균과 큰 표준편차를 보이며, 혼합 과정 중 강한 정방향 흐름과 큰 변동성을 나타낸다. 이 두 샘플은 빠른 변화와 함께 큰 변동 폭을 보이는 반면, Granulac 200 과 Cellactose 80 은 낮은 표준편차와 변화율을 기록하며 안정적이고 균일한 흐름 특성을 나타냈다. Tablettose 80 과 SuperTab 22AN은 대부분의 위치에서 역방향 흐름을 보이며, 평균 값이 낮고 변화율과 변동 폭 또한 상대적으로 작았다.

(4) 동적 안식각

다양한 lactose에 대한 유동성 평가를 위해 REVOLUTION Powder Analyzer를 사용하여 lactose에 대한 동적 안식각을 평가하였다. 아래 표와 그림은 동적 안식각 평가를 통해 계산된 Avalanche angle 결과 및 사진을 나타낸다.

약전에 수재된 안식각 결과를 기반으로 한 유동성의 정도를 판단한 결과, 모든 lactose가 보통($41\text{--}45^\circ$)~불량($56\text{--}65^\circ$)의 유동성을 나타내었다.

표 3-2-6: Lactose 동적 안식각 측정 결과

Lactose	Avalanche angle ($^\circ$)
GranuLac 200	56.1
SuperTab 11SD	56.4
SuperTab 24AN	50.9
SuperTab 30GR	51.8
Dilactose R	44.1

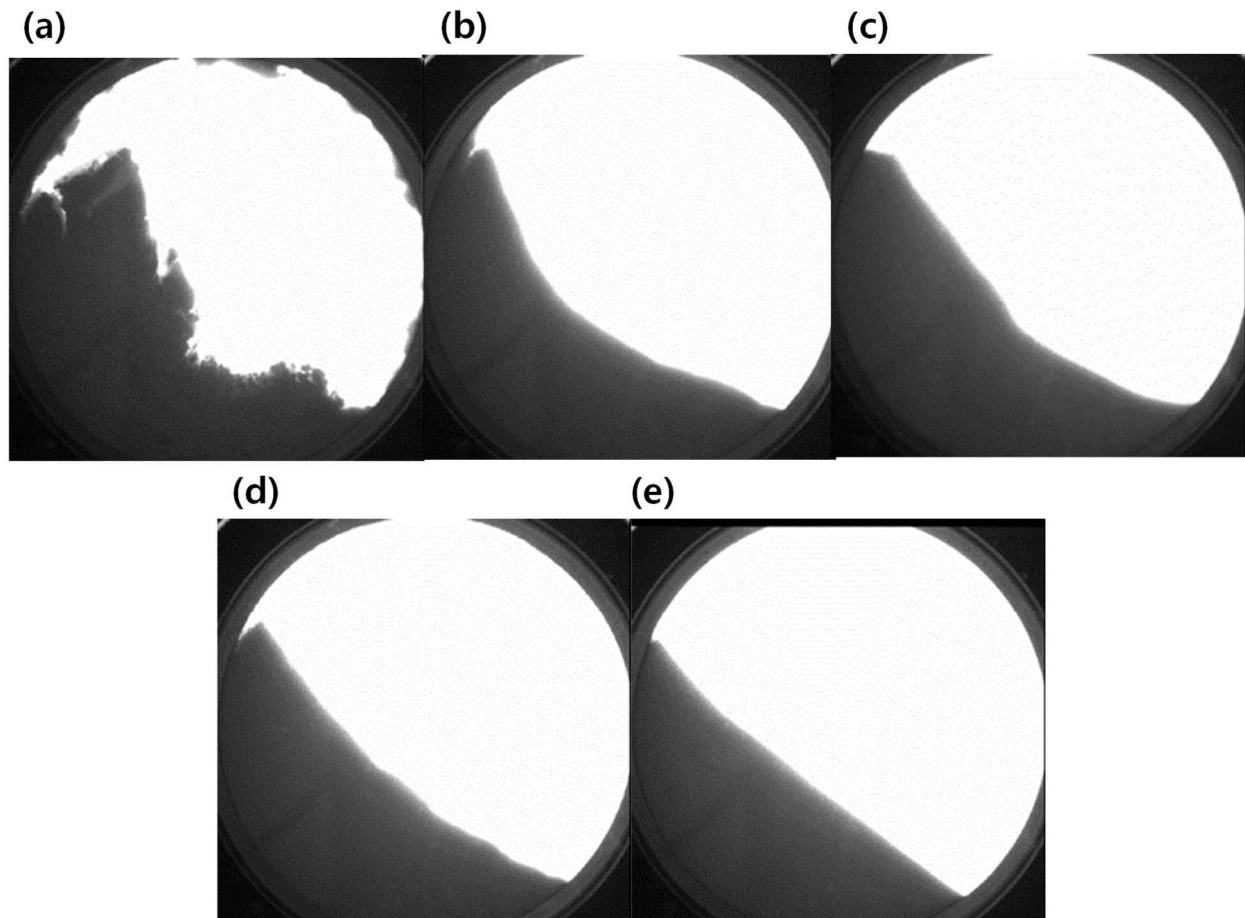


그림 3-2-114: Lactose 동적 안식각 평가 시 변화상태 사진: (a) GranuLac 200, (b) SuperTab 11SD, (c) SuperTab 24AN, (d) SuperTab 30GR, (e) Dilactose R.

(5) 연속공정 적용을 위한 lactose의 물질 기준설정

연속공정 적용을 위한 lactose의 물질 기준설정을 위해 다양한 lactose의 CoA 상 물리적 특성과 유동성 평가 결과들 간의 상관분석을 실시하였다. 아래 표는 상관분석에 사용된 x 및 y 변수를 나타낸다.

표 3-2-7: Lactose 상관분석에 사용된 x 및 y 변수

변수	물리적 특성/유동성 평가 결과	변수	물리적 특성/유동성 평가 결과
x1	Water	y20	CPS (% , 15 kPa)
x2	Loss on drying	y21	u component 평균_#1
x3	Bulk Density	y22	u component 표준편차_#1
x4	D10	y23	u component 평균 변화율_#1
x5	D50	y24	u component 차이_#1
x6	D90	y25	u component 평균_#2
y1	Mean Torque	y26	u component 표준편차_#2
y2	Torque Variability (Std)	y27	u component 평균 변화율_#2
y3	Stabilization Time (s)	y28	u component 차이_#2
y4	Max Torque	y29	u component 평균_#3
y5	Min Torque	y30	u component 표준편차_#3
y6	Torque Change Rate (Avg Abs Change)	y31	u component 평균 변화율_#3
y7	Mean Torque After Stabilization	y32	u component 차이_#3
y8	Lag-1 Autocorrelation	y33	v component 평균_#1
y9	BFE (mJ)	y34	v component 표준편차_#1
y10	SI	y35	v component 평균 변화율_#1
y11	FRI	y36	v component 차이_#1
y12	SE (mJ/g)	y37	v component 평균_#2
y13	CBD (g/mL)	y38	v component 표준편차_#2
y14	Cohesion (kPa)	y39	v component 평균 변화율_#2
y15	UYS (kPa)	y40	v component 차이_#2
y16	MPS (kPa)	y41	v component 평균_#3
y17	FF	y42	v component 표준편차_#3
y18	AIF (°)	y43	v component 평균 변화율_#3
y19	BD (g/mL)	y44	v component 차이_#3

본 연구에서는 피어슨, 켄달 타우, 스피어만 상관분석 결과 중 x 와 y 간의 상관계수 값이 0.65 이상인 상관관계를 높은 상관관계라 정의하였으며, 아래 표는 MCC 의 다양한 유동성 평가 결과와 CoA 간의 상관분석 결과 중 0.65 이상의 높은 상관관계를 나타낸 결과이다.

표 3-2-8: Lactose 상관분석 결과

상관분석 기법	y	x					
		Water	Loss on drying	Bulk Density	D10	D50	D90
피어슨 상관계수	Torque Variability (Std)			0.68559			
	Stabilization Time (s)			0.72135			
	Max Torque						
	Min Torque			0.695			
	Torque Change Rate (Avg Abs Change)			0.68101			
	Mean Torque After Stabilization			0.72276			0.65906
	Lag-1 Autocorrelati on			0.6841			
	BFE (mJ)						
	SI				0.70664	0.67957	0.72781
	FRI						
	SE (mJ/g)						
	CBD (g/mL)						
	Cohesion (kPa)			0.80565			
	UYS (kPa)				-0.77625		
	MPS (kPa)				-0.78042		
	FF						
	AIF (°)		0.85433	-0.73618			
	BD (g/mL)						
	CPS (%, 15 kPa)		-0.68176	0.89651			
	u component 평균_#1			0.6871			
	u component 표준편차_#1				0.82543	0.66376	
	u component 평균 변화율_#1			0.67015			
	u component 차이_#1		-0.72147				
	u component 평균_#2						
	u component 표준편차_#2						
	u component 평균				0.7127		

	변화율_#2						
	u component 차이_#2				0.65558		
	u component 평균_#3						
	u component 표준편차_#3				-0.68862		
	u component 평균 변화율_#3						
	u component 차이_#3						
	v component 평균_#1						
	v component 표준편차_#1						
	v component 평균 변화율_#1						
	v component 차이_#1						
	v component 평균_#2						
	v component 표준편차_#2						
	v component 평균 변화율_#2						
	v component 차이_#2				0.83369		
	v component 평균_#3						
	v component 표준편차_#3						0.69254
	v component 평균 변화율_#3						
	v component 차이_#3						
켄달 타우 상관계수	Torque Variability (Std)						
	Stabilization Time (s)						
	Max Torque						
	Min Torque						
	Torque Change Rate (Avg Abs Change)						
	Mean Torque After Stabilization						
	Lag-1 Autocorrelati on						
	BFE (mJ)						

SI						
FRI						
SE (mJ/g)						
CBD (g/mL)						
Cohesion (kPa)						
UYS (kPa)			0.6742			
MPS (kPa)						
FF						
AIF (°)						
BD (g/mL)						
CPS (% , 15 kPa)						
u component 평균_#1			0.82222			
u component 표준편차_#1						
u component 평균 변화율_#1						
u component 차이_#1						
u component 평균_#2						
u component 표준편차_#2						
u component 평균 변화율_#2						
u component 차이_#2						
u component 평균_#3						
u component 표준편차_#3						
u component 평균 변화율_#3						
u component 차이_#3						
v component 평균_#1						
v component 표준편차_#1						
v component 평균 변화율_#1						
v component 차이_#1		-0.6647				
v component 평균_#2						
v component 표준편차_#2		-0.71583				
v component 평균 변화율_#2						
v component						

	차이_#2						
	v component				0.6742		
	평균_#3						
	v component						
	표준편차_#3						
	v component						
스피어만 상관계수	평균						
	변화율_#3						
	v component						
	차이_#3						
	Torque						
	Variability						
	(Std)						
	Stabilization						
	Time (s)						
	Max Torque						
	Min Torque			0.74621			
	Torque						
	Change Rate						
	(Avg Abs						
	Change)						
	Mean						
	Torque After						0.66973
	Stabilization						
	Lag-1						
	Autocorrelati						
	on						
	BFE (mJ)			0.74087			0.70597
	SI						0.66157
	FRI						
	SE (mJ/g)						0.68085
	CBD (g/mL)						
	Cohesion						
	(kPa)						
	UYS (kPa)						
	MPS (kPa)			0.82675			
	FF				-0.66262		
	AIF (°)				-0.66262		
	BD (g/mL)						
	CPS (%, 15						
	kPa)				0.67478		
	u component						
	평균_#1						
	u component		-0.66172	0.92727			
	표준편차_#1						
	u component			0.72121			
	평균						
	변화율_#1						
	u component				0.71733		
	차이_#1						
	u component						
	평균_#2						
	u component						
	표준편차_#2						
	u component						
	평균						
	변화율_#2						

	u component 차이_#2						
	u component 평균_#3				0.6687		
	u component 표준편차_#3						
	u component 평균 변화율_#3						
	u component 차이_#3						
	v component 평균_#1						
	v component 표준편차_#1						
	v component 평균 변화율_#1						
	v component 차이_#1						
	v component 평균_#2		-0.7785				
	v component 표준편차_#2			-0.66061			
	v component 평균 변화율_#2		-0.85635				
	v component 차이_#2						
	v component 평균_#3						
	v component 표준편차_#3				0.7842		
	v component 평균 변화율_#3						
	v component 차이_#3						0.67478

* 빈칸: 상관성이 낮음

아래 그림은 유동성 실험 결과와 lactose CoA 간의 상관분석을 수행한 결과이다.

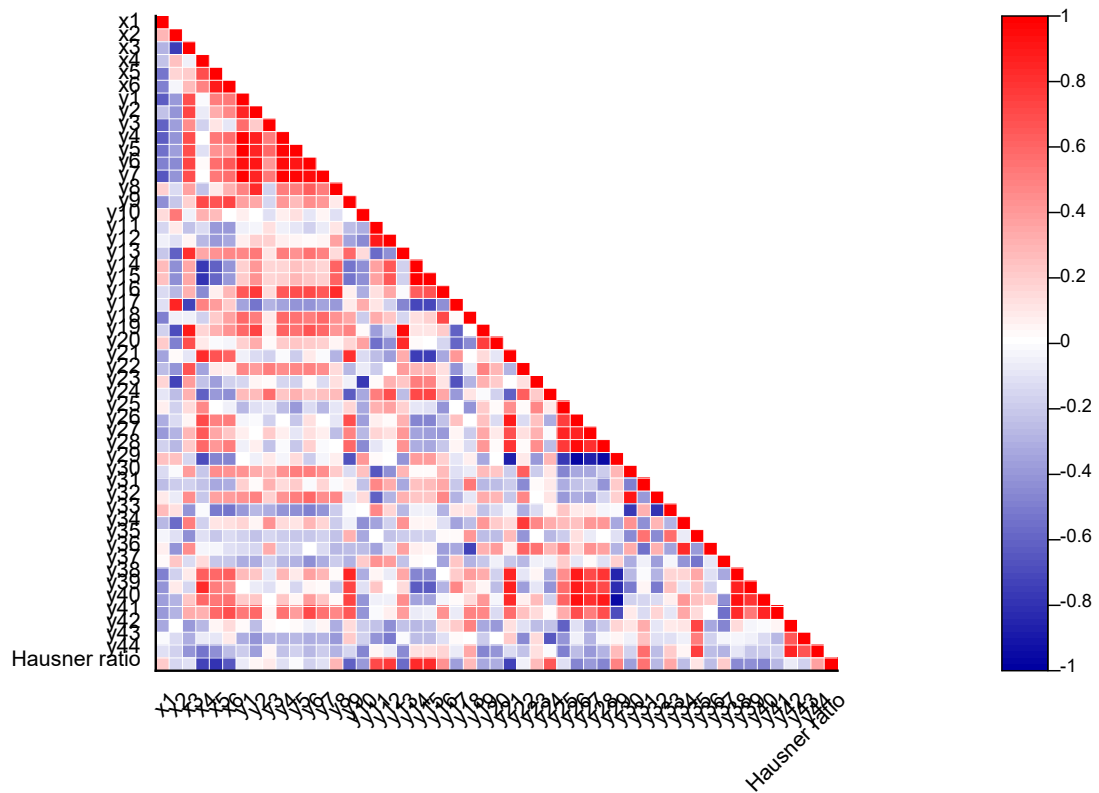


그림 3-2-115: Lactose CoA(x1~x6, y1~y44)-유동성 피어슨 상관분석 결과

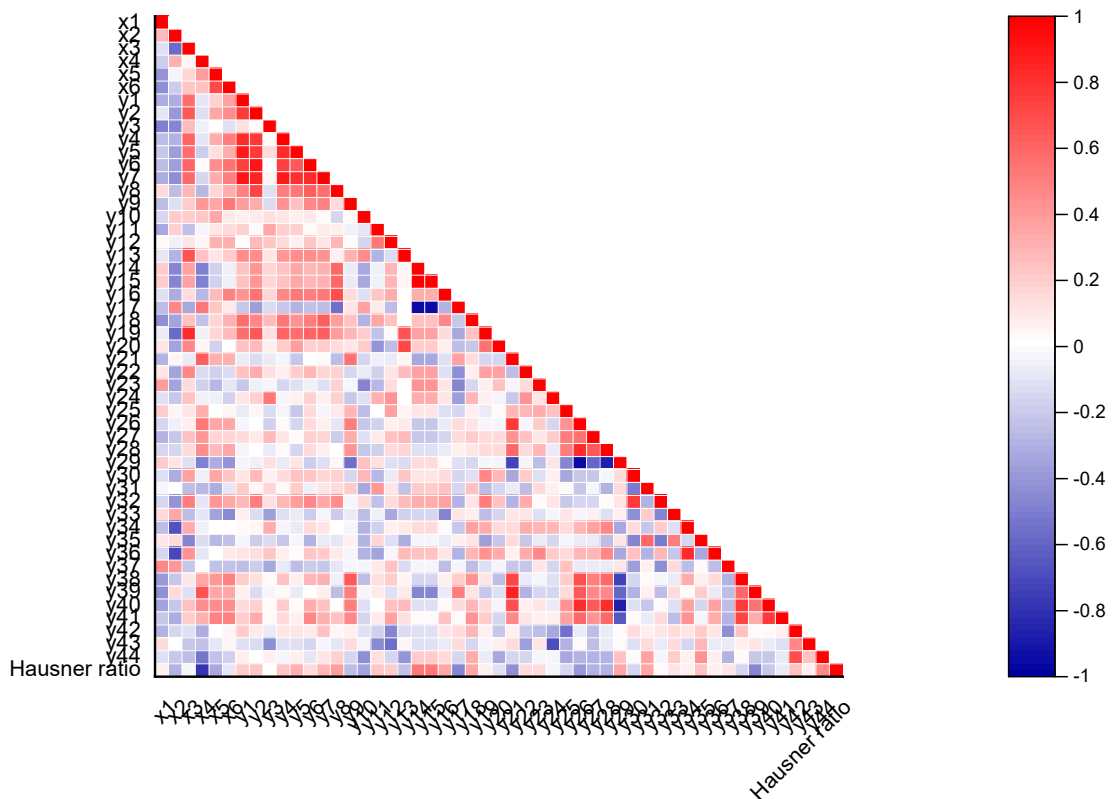


그림 3-2-116: Lactose CoA(x1~x6, y1~y44)-유동성 켄달 타우 상관분석 결과

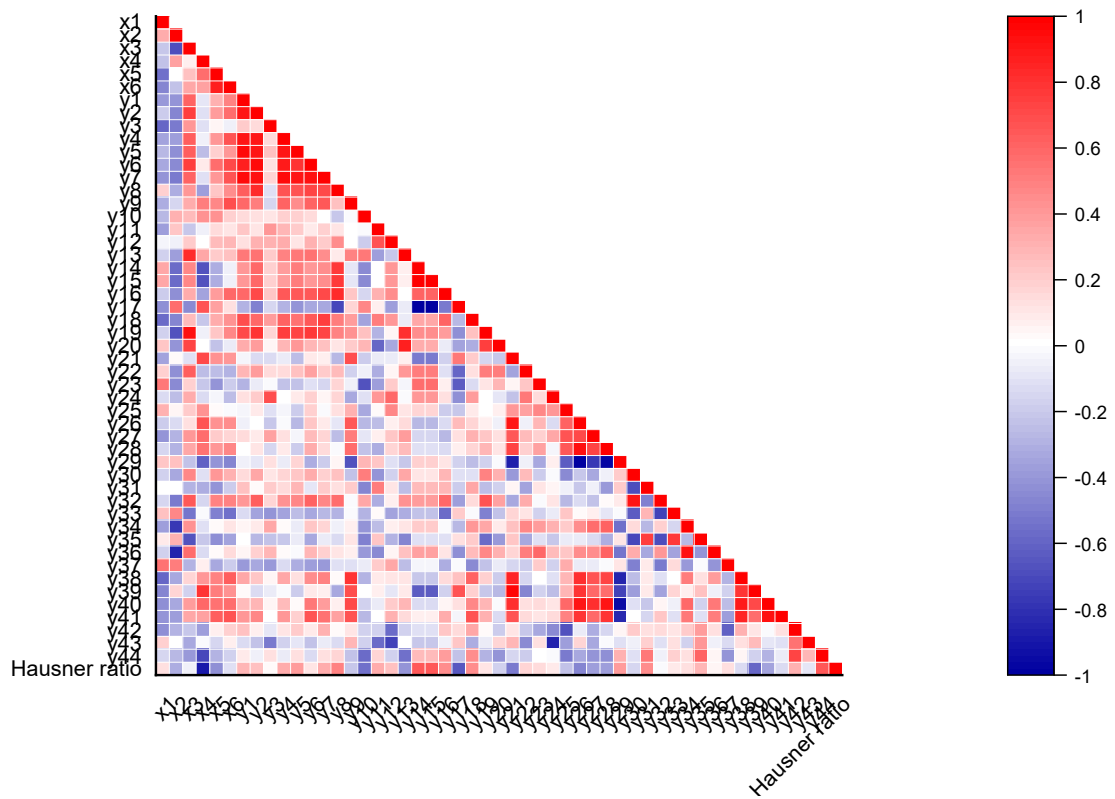


그림 3-2-117: Lactose CoA(x1~x6, y1~y44)-유동성 스피어만 상관분석 결과

3 가지 상관분석 결과를 기반으로, 상관성이 높게 나온 변수들(CoA 및 유동성 결과)과 참조방법 간의 관계를 확인하였다. 상관성이 높게 나온 변수들과 참조방법(하우스 너 비) 간의 상관관계를 기반으로(하우스너 비와 높은 상관관계를 나타내는 변수 사용), X를 CoA, Y를 유동성 결과, Z를 하우스너 비로 한 Contour plot을 그렸으며, Contour plot에서 하우스너 비가 1.18 이하일 때의 CoA 범위 및 유동성 결과 범위를 확인하였으며, 해당 범위를 연속공정 사용을 위한 물질 기준으로 설정하였다.

피어슨 상관계수 결과, cohesion, UYS, #1 에서 u component의 평균이 하우스 너 비와 높은 상관관계를 나타내었으며, D10 은 cohesion, UYS, #1 에서 u component의 평균과 높은 상관관계를 나타내었다. 또한 D50 은 #1 에서 u component의 평균과 높은 상관관계를 나타내었으며, 이러한 상관관계를 기반으로 하우스너 비가 1.18 이하인 D10, D50, cohesion, UYS, #1 에서 u component의 평균 범위를 확인하였다.

- D10-Cohesion 관계: D10; 47.172-72.778, Cohesion; 0.110-0.757
- D10-UYS 관계: D10; 47.172-72.778, UYS; 0.386-2.574
- D10-#1 에서 u component의 평균 관계: D10; 47.828-72.778, #1 에서 u component의 평균; 0.474-0.716
- D50-#1 에서 u component의 평균 관계: D50; 125.051-218.990, #1 에서 u component의 평균; 1.508-2.721

켄달 타우의 경우 x와 y 간의 상관관계는 높게 나타났으나, 하우스너 비와 상관성이 높은 y 변수가 없었다.

스피어만의 경우, cohesion 및 UYS가 하우스너 비와 상관성이 높았으며, D10 은 cohesion, UYS와 높은 상관관계를 나타내어, 이러한 관계를 기반으로 하우스너 비가 1.18 이하인 D10, cohesion, UYS 범위를 확인하였다.

- D10-Cohesion 관계: D10; 47.172-72.778, Cohesion; 0.110-0.757
- D10-UYS: D10; 47.172-72.778, UYS; 0.386-2.574

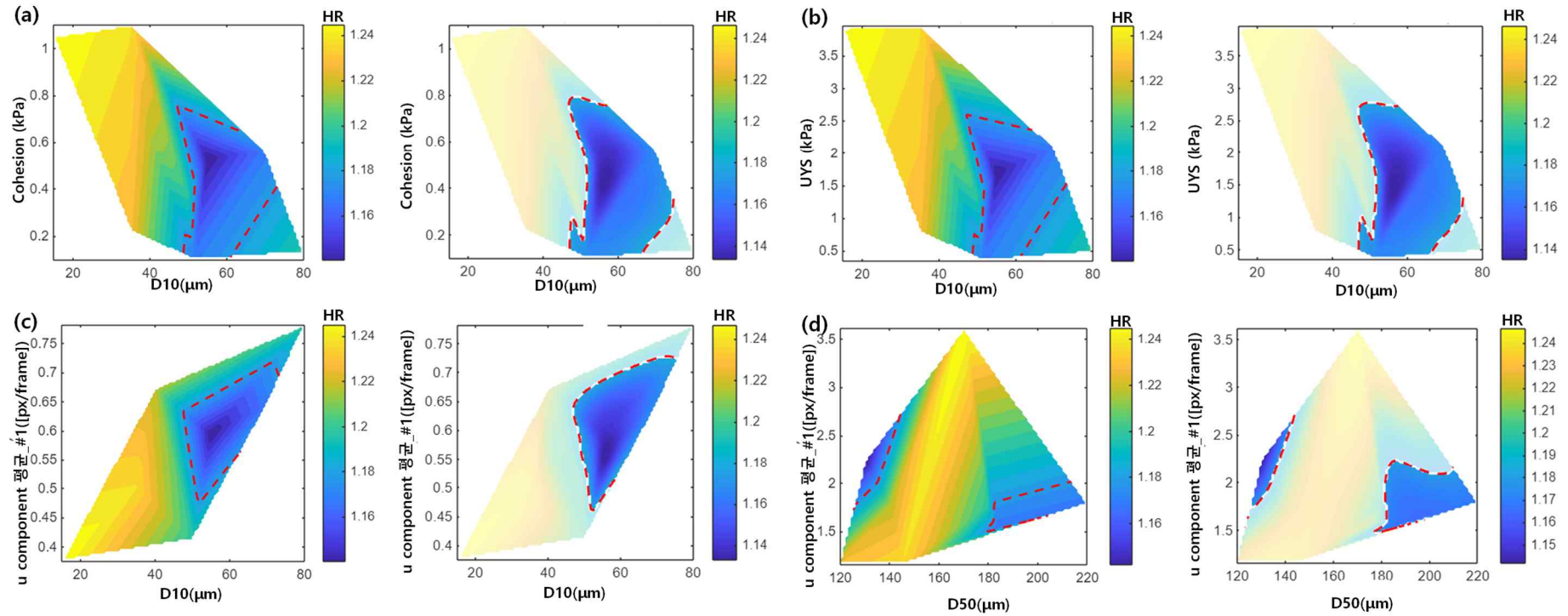


그림 3-2-118: 선형 관계(피어슨 상관계수)를 기반으로 한 연속공정 사용을 위한 lactose 물질 기준(빨간색 점선: HR(하우스너 비) 1.18 이하의 영역):
(a) D10-Cohesion, (b) D10-UYs, (c) D10-#1 에서 u component 의 평균, (d) D50- u component 의 평균.

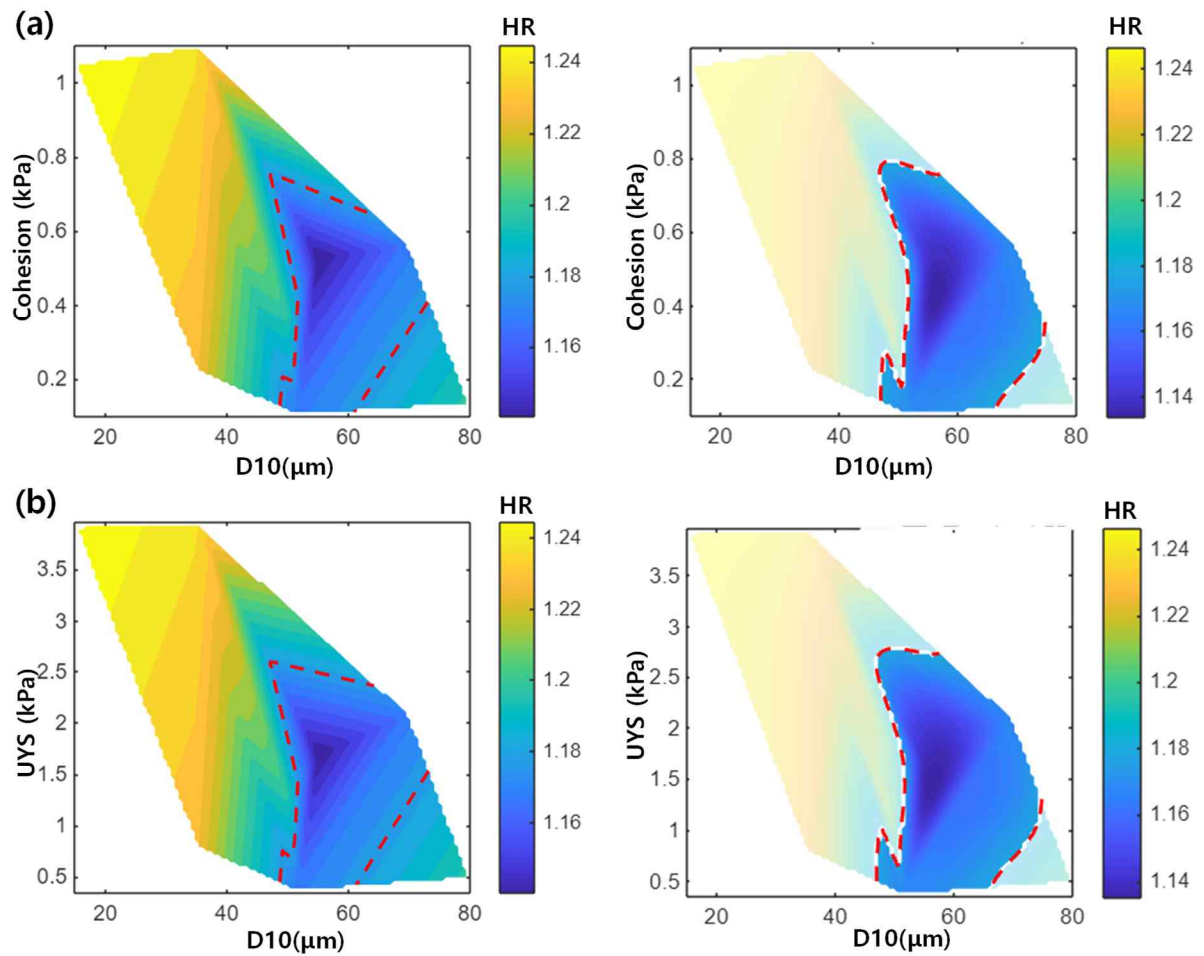


그림 3-2-119: 비선형 관계(스피어만 상관계수)를 기반으로 한 연속공정 사용을 위한 lactose 물질 기준(빨간색 점선: HR(하우스너 비) 1.18 이하의 영역): (a) D10-Cohesion, (b) D10-UYs.

3.2.2.3 만니톨

만니톨(Mannitol)은 당알코올의 일종으로, 제약산업에서 부형제, 삼투압 이뇨제 등 다양한 용도로 사용된다. 만니톨은 자연계에서 해조류, 버섯, 올리브 등에서 발견되지만, 산업적으로 사용되는 만니톨은 주로 포도당이나 과당의 화학적 수소화 또는 미생물 발효를 통해 생산된다. 만니톨은 백색의 결정성 가루 형태를 띠며, 정제와 캡슐 제형에서 부피와 중량을 증가시키기 위한 부형제로 활용된다. 만니톨은 물에 용해되기 쉬우며, 약간의 단맛을 가지고 있어 정제에서 약물의 맛을 개선하는 데 기여할 수 있다. 또한 만니톨은 저습도 환경에서 안정하여, 수분 민감성 약물의 안정성을 높이는 데 도움이 될 수 있다. 만니톨은 삼투압 효과로 인해 주사제에서 이뇨제로도 사용되며, 이로 인해 특정 임상적 상황에서 체내 수분의 균형을 조절하는 데 사용된다. 또한 만니톨은 정제 제조 시 압축 특성이 우수하며, 정제의 부착성을 줄이고 압축성을 높이는 데 기여한다. 이러한 특성으로 인해 만니톨은 정제의 생산성과 품질을 동시에 향상시킬 수 있는 부형제로 평가된다. 현재 여러 제조업체에서 다양한 등급의 만니톨을 생산 및 판매하고 있으며, 이들 제품은 입자 크기, 입자 형태, 용해도 등의 차이에 따라 다양한 특성을 나타낸다. 예를 들어, 분무건조 만니톨은 유동성이 우수하여 직접 압축 공정에서 사용되며, 분쇄 만니톨은 압축성이 뛰어나 정제의 강도를 높이는 데 사용될 수 있다. 또한 분무건조 형태의 만니톨은 균일한 입자 크기로 인해 정제의 혼합 균질성을 높일 수 있다. 이와 같이 만니톨은 다양한 특성과 용도에 따라 제형 개발에 중요한 역할을 하며, 사용자는 제형의 목적과 요구사항에 따라 적절한 등급의 만니톨을 선택하여 사용할 수 있다. 이러한 선택은 정제의 용출 속도, 기계적 강도, 안정성 등 다양한 품질 속성을 최적화하는 데 기여할 수 있다.

본 연구에서는 2024 년 예시모델에서 사용되는 첨가제인 mannitol에 대한 특성평가를 위해 다양한 mannitol에 대한 특성평가를 수행하였다.

Mannitol에 대한 동적 흐름 특성을 평가하기 위해 Freeman Technology의 FT4 Powder Rheometer와 Caleva의 Torque Rheometer를 사용하여 다양한 등급의 mannitol의 유동성을 평가한 후 각 장비를 사용한 유동성 결과를 비교하였다.

(1) FT4 Powder Rheometer

FT4 Powder Rheometer는 MCC와 동일한 조건에서 실험하였으며, 다양한 mannitol에 대해 BFE, SI, FRU, SE, Cohesion, AIF, FF 값을 측정하였다.

● Shear cell test: BFE, SI, FRI, SE

[BFE]

- Pearlitol 300DC의 BFE 값은 약 1200 mJ로 가장 높게 나타나, 입자 간 상호작용이 강하고 흐름 저항이 크다는 것을 의미한다. 높은 BFE 값은 공정 중 많은 에너지가 요구됨을 나타낸다.
- 반면 Granutol F의 BFE 값은 약 200 mJ로 가장 낮아, 유동성이 뛰어나고 공정 중 에너지 소모가 적을 것으로 예상된다.
- Granutol R과 S는 각각 약 600 mJ와 400 mJ 수준을 보이며, 이는 중간 정도의 흐름 저항을 나타낸다.

[SI]

- Pearlitol 300DC가 약 1.3 으로 가장 높은 값을 보여, 공정 중 안정성이 뛰어나며 변동성이 적은 특성을 보인다.
- Granutol R과 S는 각각 약 1.1 수준으로 안정성이 높지만, Pearlitol 300DC보다는 낮다.
- Granutol F는 약 1.0 으로 상대적으로 낮은 안정성을 보이며, 이는 공정 중 일부 변동 가능성을 나타낸다.

[FRI]

- Granutol F는 약 1.4 의 FRI 값을 가지며, 이는 높은 유동성을 나타낸다. 높은 FRI 값은 흐름 상태에서 공정 저항이 적음을 나타낸다.
- Granutol R과 S는 각각 약 1.2 수준으로 비교적 우수한 유동성을 보인다.
- Pearlitol 300DC는 약 1.0 의 FRI 값을 가지며, 이는 상대적으로 낮은 유동성을 나타낸다.

[SE]

- Pearlitol 300DC의 SE 값은 약 9 mJ/g로 가장 높아, 단위 질량당 높은 에너지가 요구되며, 이는 강한 입자 간 상호작용을 나타낸다.
- Granutol F와 S의 SE 값은 각각 약 4 mJ/g와 6 mJ/g로 나타나, Pearlitol 300DC보다 에너지 소비가 적고 유동성이 더 좋을 것으로 예상된다.

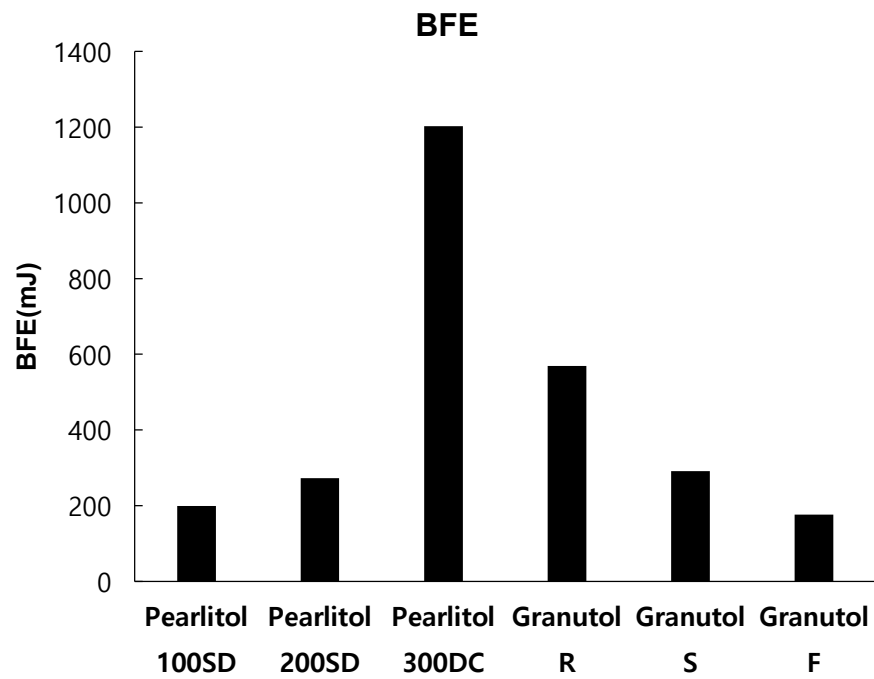


그림 3-2-120: Mannitol FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-BFE.

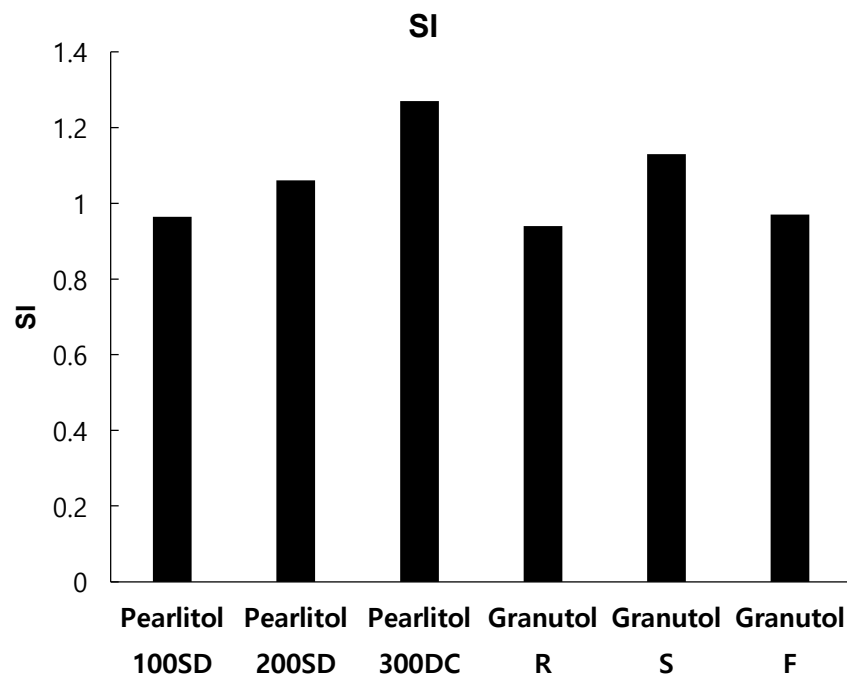


그림 3-2-121: Mannitol FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-SI.

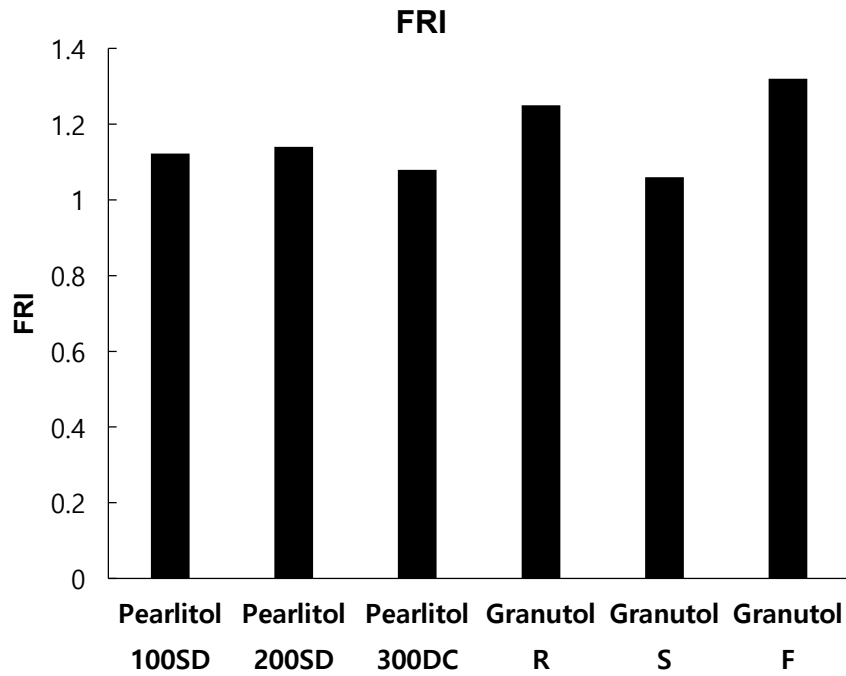


그림 3-2-122: Mannitol FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-FRI.

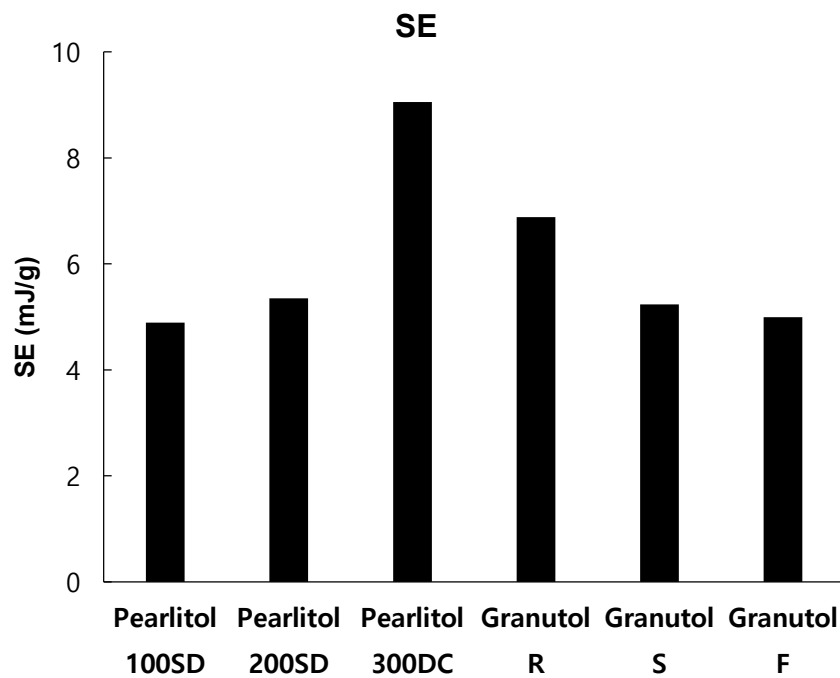


그림 3-2-123: Mannitol FT4 Powder Rheometer 결과: Shear cell test-SE.

● Static flow properties: Cohesion, AIF, FF

[Cohesion]

- Pearlitol 300DC는 약 0.4 kPa로 Cohesion 값이 가장 높아, 입자 간 결합력이 강하고 응집 현상이 발생할 가능성이 높음을 의미한다.
- Granutol S는 약 0.35 kPa로 Pearlitol 300DC에 가까운 결합력을 보여 응집 가능성이 있다.
- Granutol F는 약 0.15 kPa로 Cohesion 값이 가장 낮아, 입자 간 결합력이 약하고 유동성이 좋을 것으로 판단된다.

[AIF]

- Pearlitol 300DC의 AIF 값은 약 40°로 가장 높아, 입자 간 마찰이 크고 공정 중 유동성에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있다.
- Granutol F는 약 30°로 가장 낮은 값을 보여, 흐름 저항이 적고 공정 중 마찰이 적게 발생할 것으로 보인다.
- Granutol R과 S는 각각 약 35°와 33° 수준으로 중간 정도의 마찰 특성을 보인다.

[FF]

- Granutol F는 약 25 로 가장 높은 FF 값을 나타내며, 이는 공정 중 자유롭게 흐를 가능성이 높고 응집 현상이 적음을 나타낸다.
- Pearlitol 300DC는 약 10 의 FF 값을 보여 유동성이 제한적일 가능성을 나타낸다.
- Granutol R과 S는 각각 약 15 와 12 수준으로 나타나, Granutol F보다는 낮지만 여전히 우수한 유동성을 보인다.

Shear cell test 및 Static flow properties 평가 결과, Pearlitol 100SD는 낮은 BFE, SE, Cohesion 값과 높은 FF 값을 나타내어, 연속공정에 적합한 특성을 보인다. Pearlitol 200SD는 안정성과 유동성이 높으며, Pearlitol 100SD보다 약간 높은 에너지 소모를 요구하지만 연속공정에 적합하다. Pearlitol 300DC는 높은 안정성에도 불구하고 높은 에너지 소모와 낮은 유동성으로 인해 연속공정에 적합하지 않다. Granutol F는 낮은 BFE, SE, Cohesion, AIF 값과 높은 FRI, FF 값을 통해 연속공정에서 높은 유동성과 에너지 효율성을 유지할 수 있어 가장 적합한 물질로 판단된다. Granutol S는 안정성이 우수하고 유동성이 준수하여 특정 조건에서는 연속공정에 적합할 수 있으나, 응집 가능성이 있다. Granutol R은 중간 수준의 특성을 가지며, 연속공정에 적용될 수 있다.

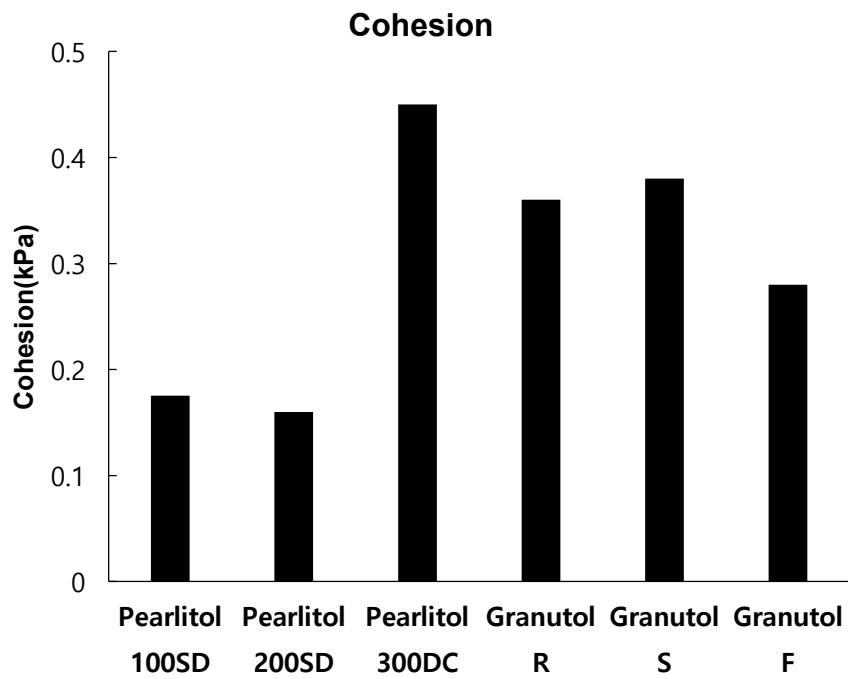


그림 3-2-124: Mannitol FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-Cohesion.

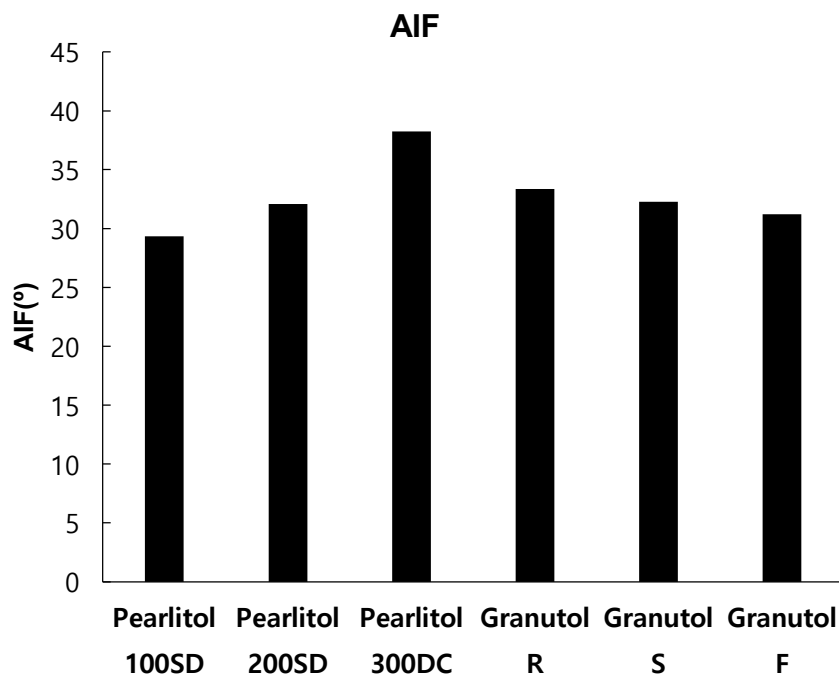


그림 3-2-125: Mannitol FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-AIF.

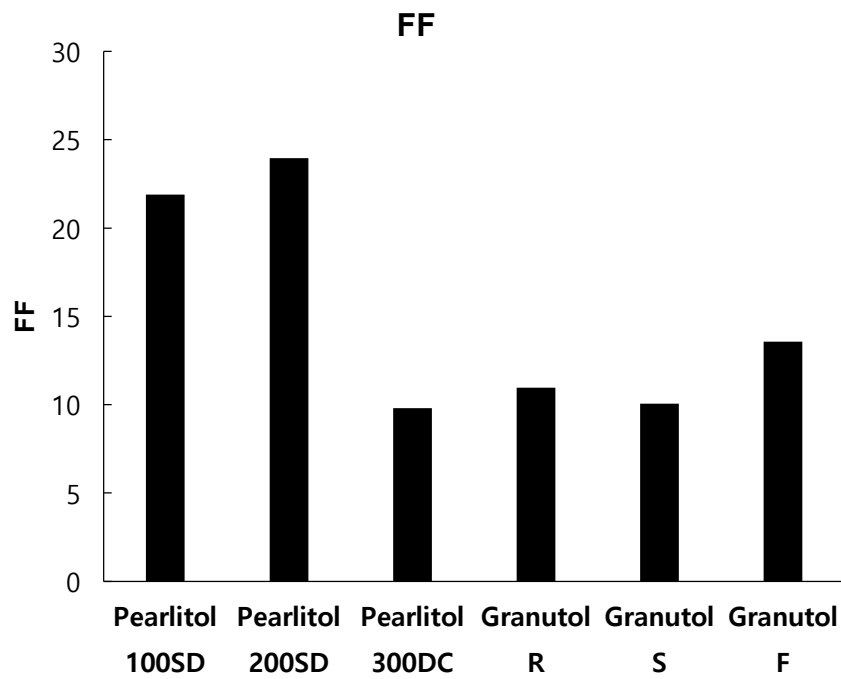


그림 3-2-126: Mannitol FT4 Powder Rheometer 결과: Static flow properties-FF.

(2) Torque Rheometer

아래 그림은 Torque Rheometer를 통해 평가한 다양한 mannitol에 대한 유동성 평가 결과를 나타낸다.

[평균 토크]

- Pearlitol 300DC는 가장 높은 평균 토크를 보이며, 이는 유동성이 낮고 응집성이 높은 특성을 가진다. 이는 혼합 시 더 큰 저항이 발생할 가능성을 의미하며, Pearlitol 300DC의 밀도가 높기 때문일 수 있다.
- 반면, Granutol S와 Granutol R은 낮은 평균 토크 값을 보여 유동성이 상대적으로 더 우수한 것으로 판단된다.

[토크 변동성]

- Pearlitol 300DC는 토크 변동성이 가장 큰 반면, Granutol F는 변동성이 가장 낮은 것으로 나타난다. 이는 Pearlitol 300DC가 혼합 과정에서 불균일한 흐름을 보일 가능성이 있으며, Granutol F는 보다 안정적인 흐름을 나타낸다는 것을 의미한다.

[안정화 시간]

- Pearlitol 300DC는 긴 안정화 시간을 보여 혼합기 내부에서 토크가 안정화되기까지 오랜 시간이 걸린다. 이는 높은 밀도와 응집성 때문에 혼합 초기 단계에서 안정화되기 어려운 특성 때문일 수 있다.
- 반면, Pearlitol 100SD와 200SD는 안정화 시간이 짧아 혼합 중 빠르게 균일한 상태에 도달할 수 있음을 나타낸다.

[최대 및 최소 토크]

- Pearlitol 300DC는 최대 토크 값이 가장 높으며, 이는 혼합 중 큰 저항이 발생함을 나타낸다. 이는 입자 간 결합력이 강하거나 물리적 특성으로 인해 발생할 수 있다.
- Granutol F는 낮은 최대 토크 값을 보여 혼합 시 상대적으로 낮은 저항을 나타낸다.

[토크 변화율]

- Granutol F는 토크 변화율이 가장 높아 혼합 중 토크가 급격히 변화할 가능성이 크다. 이는 Granutol F의 입자 크기와 밀도가 혼합기 내부에서 일정하지 않은 영향을 미칠 가능성을 나타낸다.
- Pearlitol 100SD와 200SD는 변화율이 낮아 혼합 중 상대적으로 안정적인 흐름 특성을 보인다.

[안정화 후 평균 토크]

- 안정화 후 평균 토크 값은 Pearlitol 300DC에서 가장 높게 나타나며, 이는 혼합이 안정화된 후에도 일정한 저항이 유지됨을 나타낸다. 이는 혼합 중 입자 간 결합력 또는 밀도 차이와 관련이 있을 수 있다.
- Granutol S와 F는 안정화 후 평균 토크 값이 낮아, 유동성이 더 높은 특성을 보인다.

[자기 상관 계수]

- 모든 샘플에서 자기 상관 계수가 0.99 이상으로 매우 높게 나타난다. 이는 혼합 중 시간에 따라 발생하는 토크 변동이 비교적 규칙적이고, 혼합기 내부의 흐름 특성이 안정적이라는 것을 의미한다.
- 특히 Granutol R은 가장 높은 자기 상관 계수를 보여, 혼합 중 지속적으로 일정한 흐름 패턴을 유지함을 나타낸다.

FT4 데이터와 토크 데이터를 종합적으로 분석한 결과, Pearlitol 300DC는 높은 BFE, Cohesion, SE와 큰 토크 변동성 및 긴 안정화 시간을 보이며, 혼합 공정에서 유동성이 낮고 에너지 소비가 큰 물질로 평가된다. 반대로 Granutol 시리즈는 낮은 BFE, Cohesion, SE와 함께 짧은 안정화 시간, 낮은 토크 변동성을 보여, 유동성이 뛰어남을 나타내며, 이러한 mannitol은 연속공정에 적합하다.

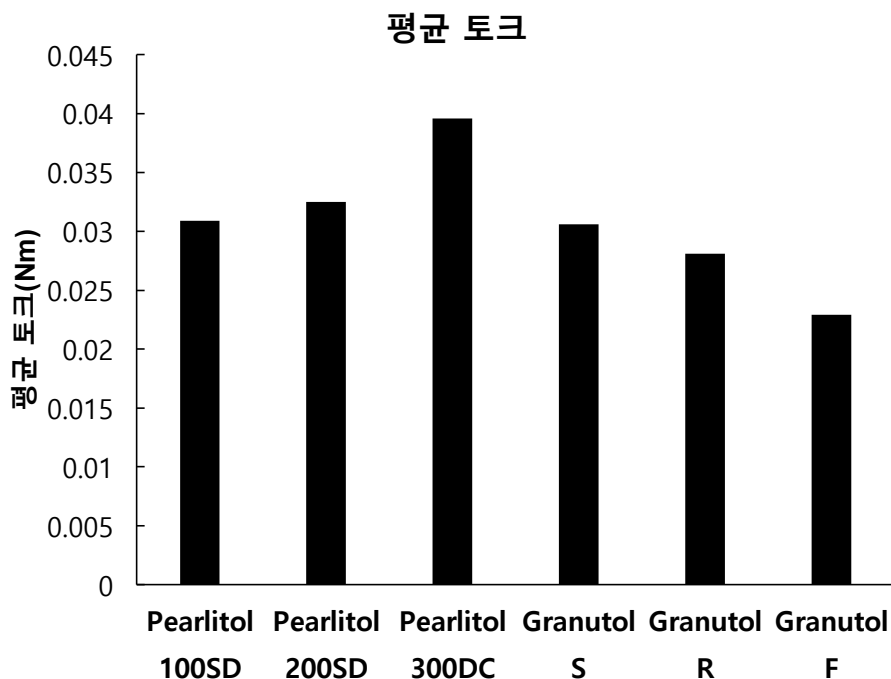


그림 3-2-127: Mannitol Torque Rheometer 결과: 평균 토크.

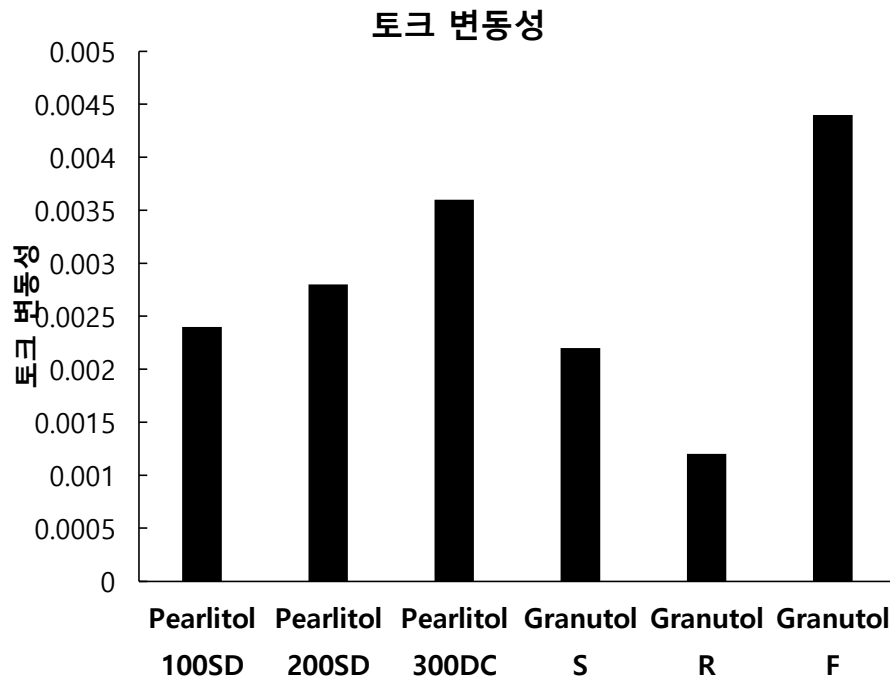


그림 3-2-128: Mannitol Torque Rheometer 결과: 토크 변동성.

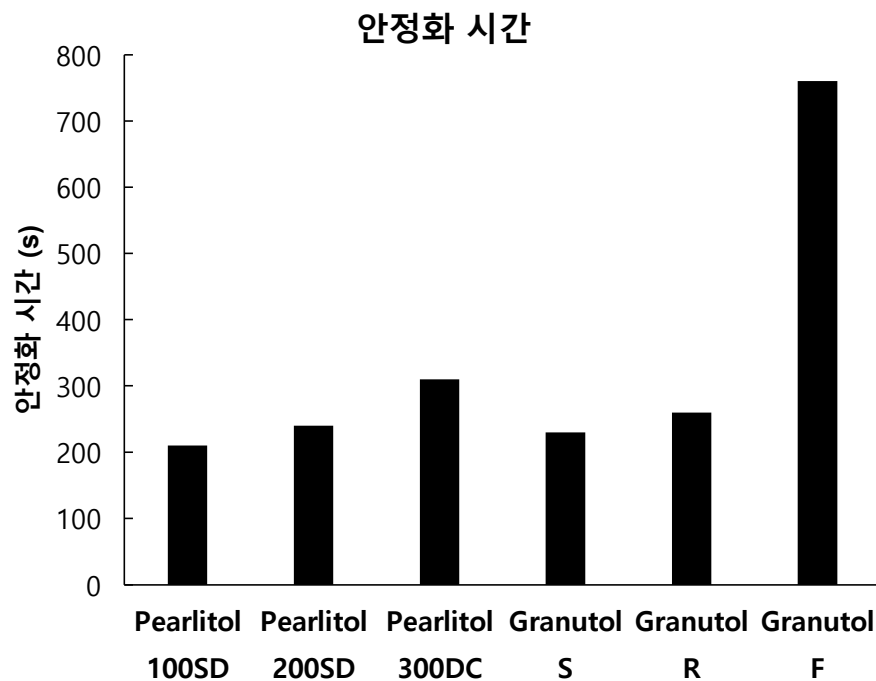


그림 3-2-129: Mannitol Torque Rheometer 결과: 안정화 시간.

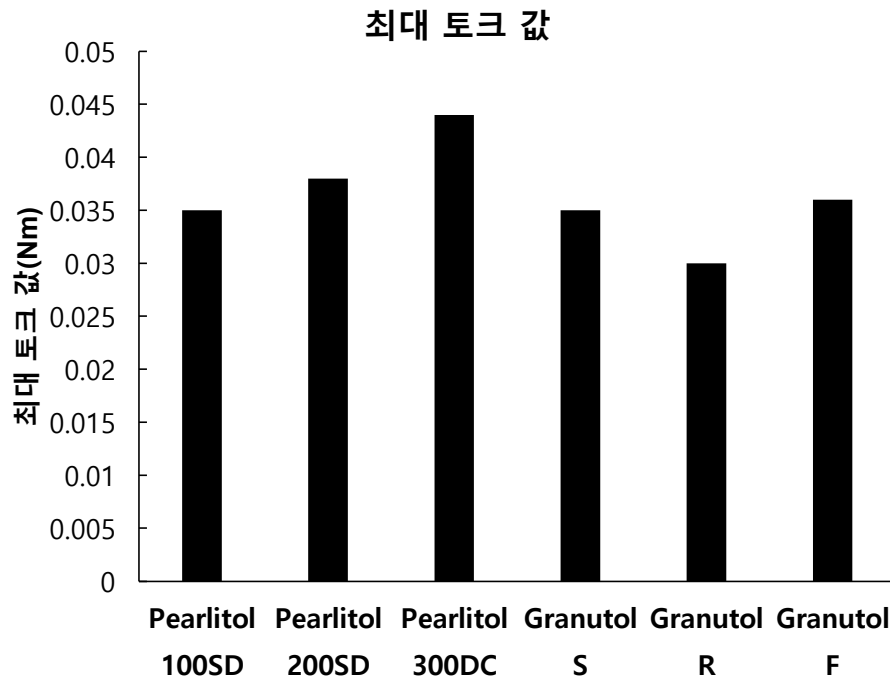


그림 3-2-130: Mannitol Torque Rheometer 결과: 최대 토크 값.

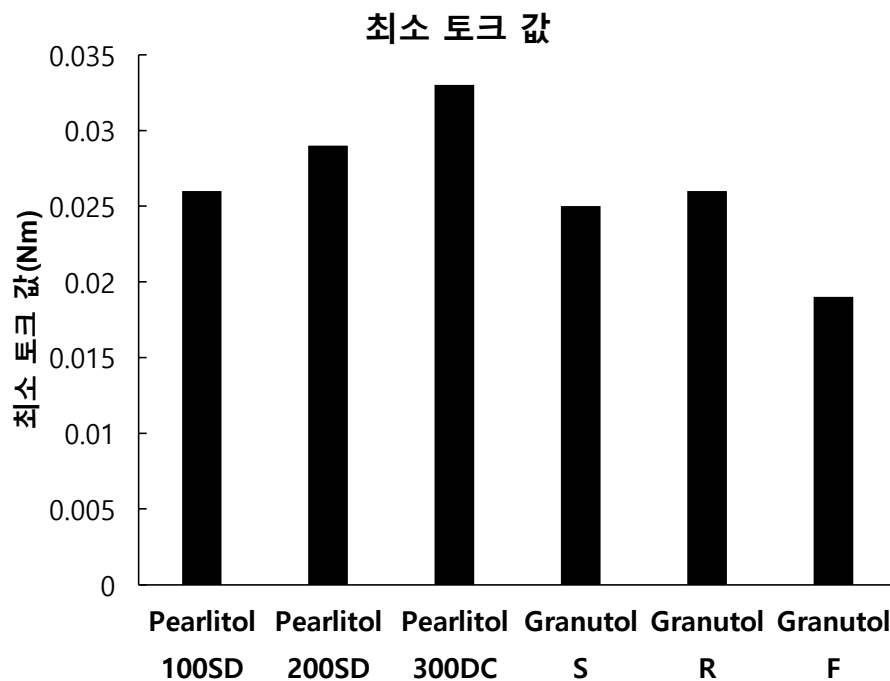


그림 3-2-131: Mannitol Torque Rheometer 결과: 최소 토크 값.

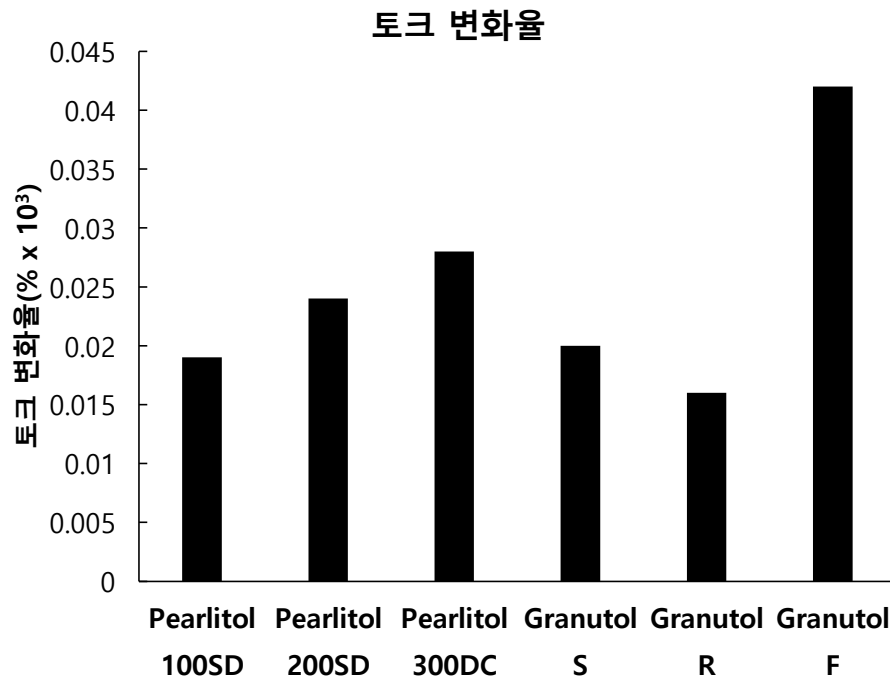


그림 3-2-132: Mannitol Torque Rheometer 결과: 토크 변화율.

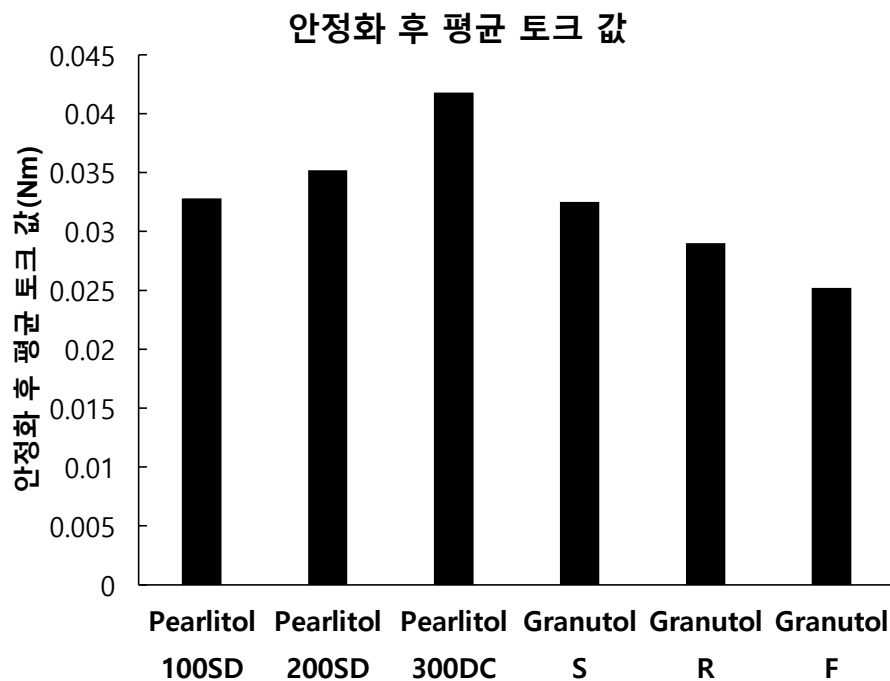


그림 3-2-133: Mannitol Torque Rheometer 결과: 안정화 후 평균 토크 값.

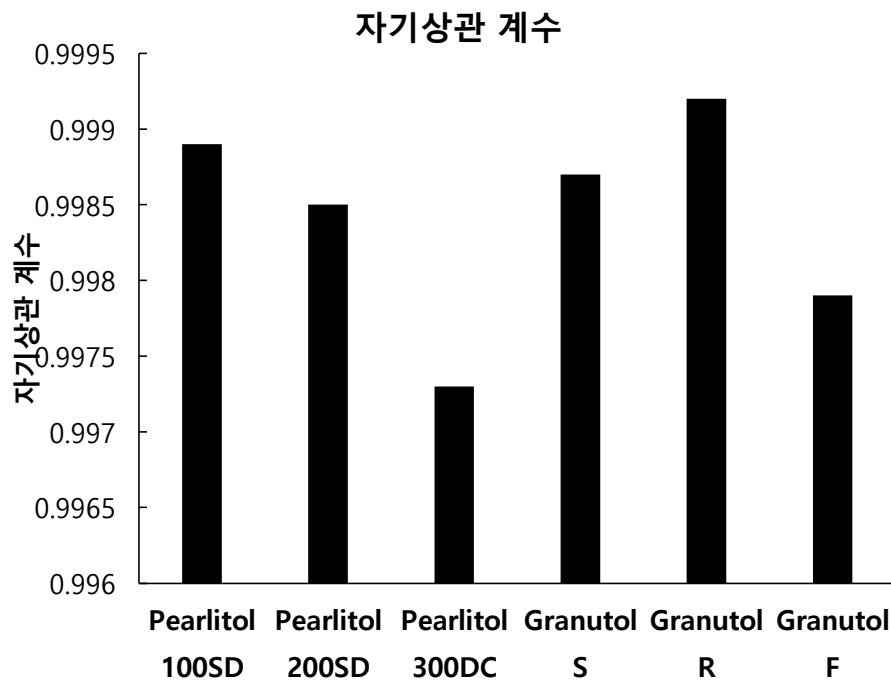


그림 3-2-134: Mannitol Torque Rheometer 결과: 자기상관 계수.

(3) PIV(Particle Image Velocimetry)

아래 표는 mannitol에 대한 혼합위치, 혼합시간 별 u component, v component의 평균값, 표준편차, 평균 변화율, 차이를 나타낸다.

● #1

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: Pearlitol 300DC가 0.6 이상으로 가장 높은 값을 보이며 혼합 과정에서 안정적인 흐름을 나타낸다. 반면 Granutol F는 0.2 미만으로 가장 낮은 값을 보여 혼합 과정에서 낮은 흐름 속도를 보인다.
- 표준편차: Pearlitol 300DC가 가장 높은 변동성을 보이며, 안정적이지 않은 흐름 특성을 나타낸다. 반대로 Granutol R은 상대적으로 낮은 변동성을 보여 안정적인 혼합 흐름을 나타낸다.
- 평균 변화율: Granutol S가 가장 높은 변화율을 보이며, 혼합 과정 중 변화가 크다. Granutol F는 낮은 변화율을 보여 상대적으로 안정적인 혼합 특성을 나타낸다.
- 차이: Pearlitol 300DC는 최대-최소 차이가 가장 크며 혼합 중 많은 변화를 보인다. Granutol F는 가장 낮은 차이를 보여 균일한 혼합 특성을 나타낸다.

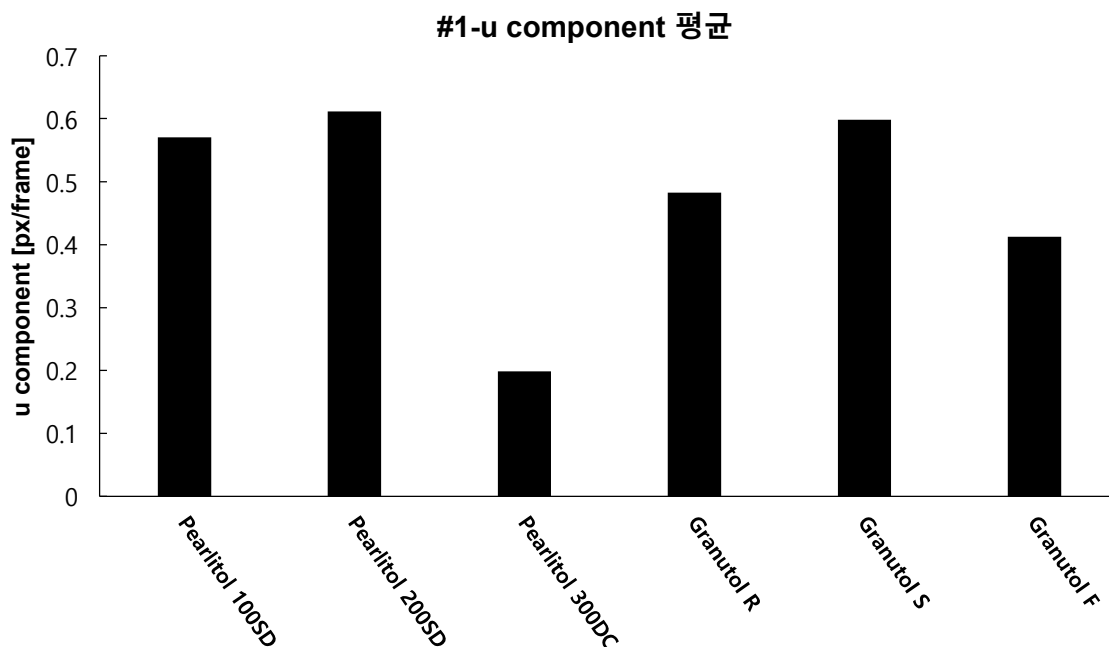


그림 3-2-135: Mannitol PIV 결과: #1-u component 의 평균.

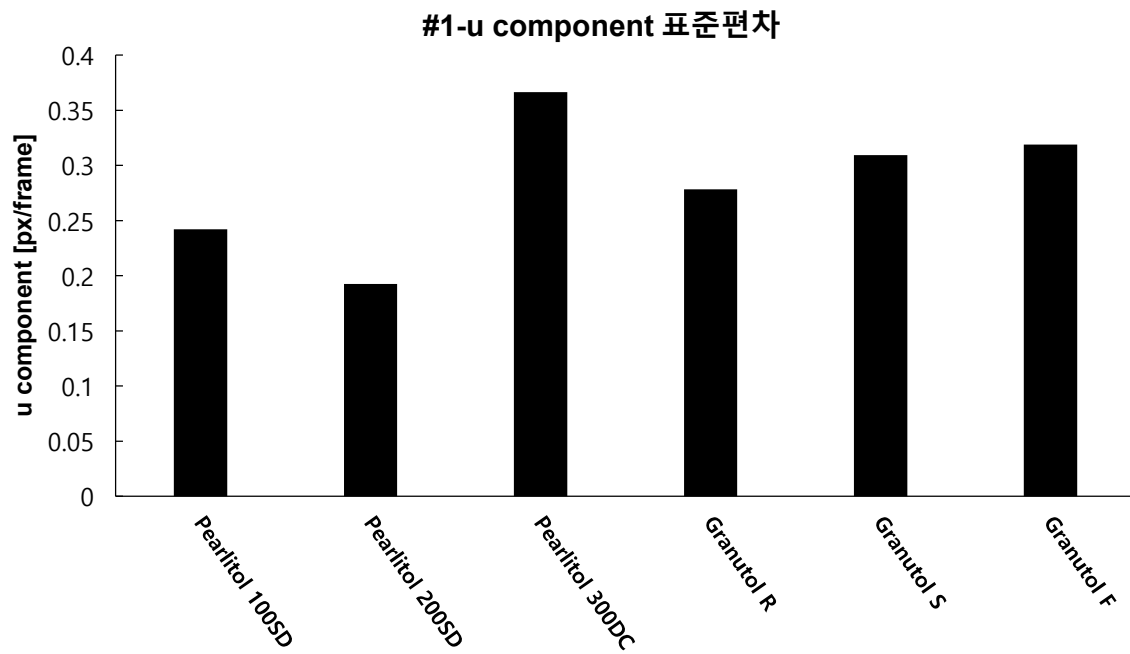


그림 3-2-136: Mannitol PIV 결과: #1-u component 의 표준편차.

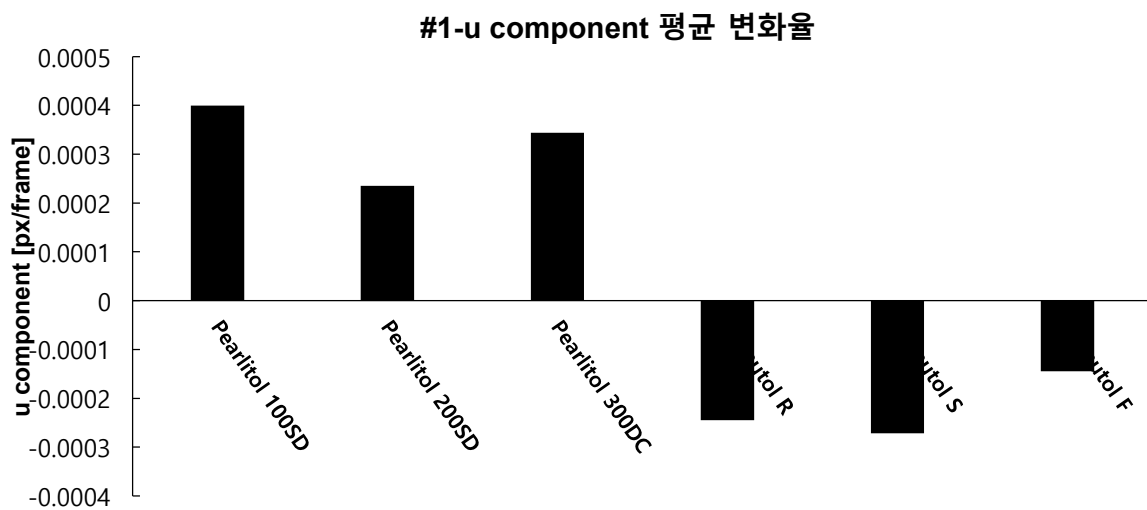


그림 3-2-137: Mannitol PIV 결과: #1-u component 의 평균 변화율.

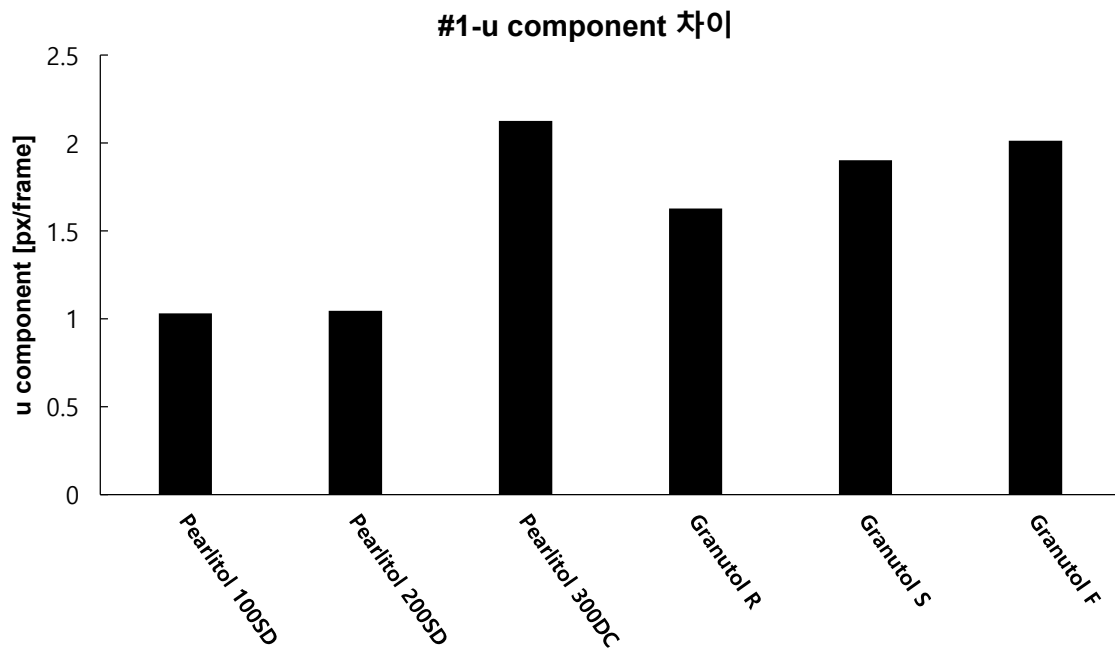


그림 3-2-138: Mannitol PIV 결과: #1-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: Pearlitol 300DC가 가장 높은 값을 보이며 위쪽으로 안정적인 흐름을 나타낸다. 반면 Granutol R은 음의 값으로 낮은 흐름 속도를 보인다.
- 표준편차: Pearlitol 300DC가 가장 높은 변동성을 보이며 혼합 과정 중 불안정성을 나타낸다. Granutol S는 가장 낮은 변동성을 보여 혼합 중 안정적인 흐름 특성을 나타낸다.
- 평균 변화율: Granutol F가 높은 변화율을 보이며, 혼합 과정 중 불규칙한 흐름 특성을 보인다. 반면 Granutol R은 낮은 변화율을 보여 혼합 중 안정성을 유지한다.
- 차이: Pearlitol 300DC는 혼합 중 가장 큰 차이를 보이며, Granutol R은 낮은 차이를 보여 균일한 혼합 분포를 나타낸다.

결론적으로 Pearlitol 300DC는 평균값이 높아 안정적인 흐름을 보이지만, 표준편차와 변화율, 차이가 모두 높아 혼합 중 불안정성과 변화폭이 큰 특성을 나타낸다. Granutol F는 평균값이 낮고 표준편차와 변화율, 차이가 모두 낮아 균일하고 안정적인 혼합 특성을 나타낸다. Granutol S는 변화율이 가장 높아 혼합 중 흐름 변화가 크다. Granutol R은 음의 평균값과 낮은 차이를 보여 낮은 흐름 속도와 균일한 분포를 보인다.

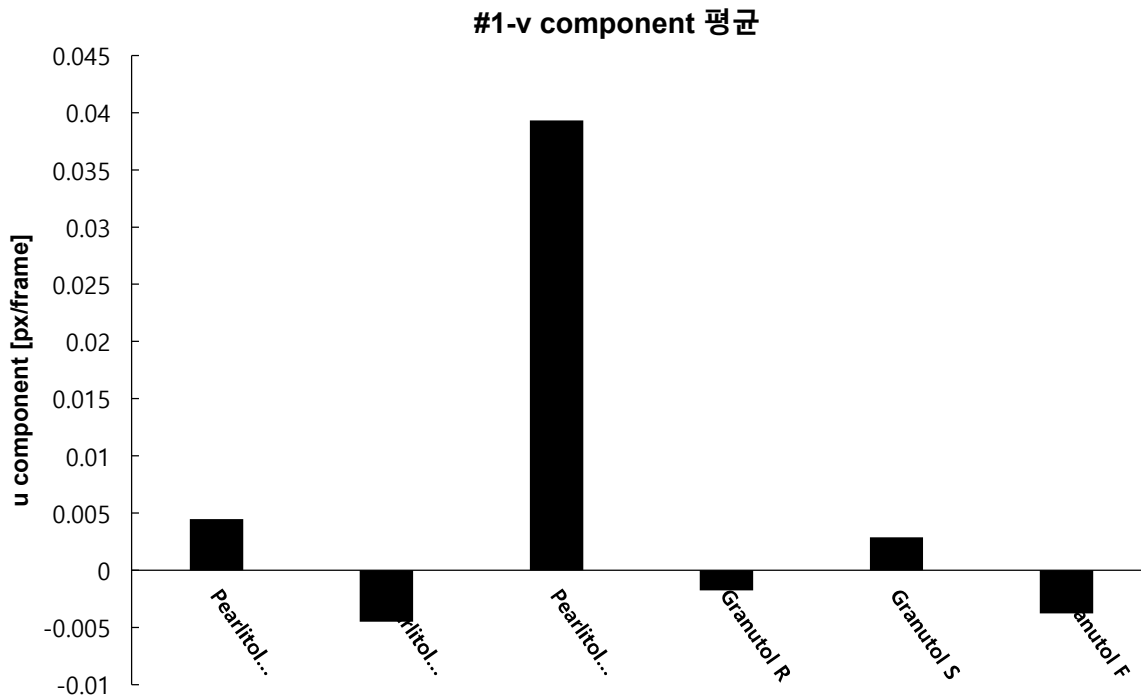


그림 3-2-139: Mannitol PIV 결과: #1-v component의 평균.

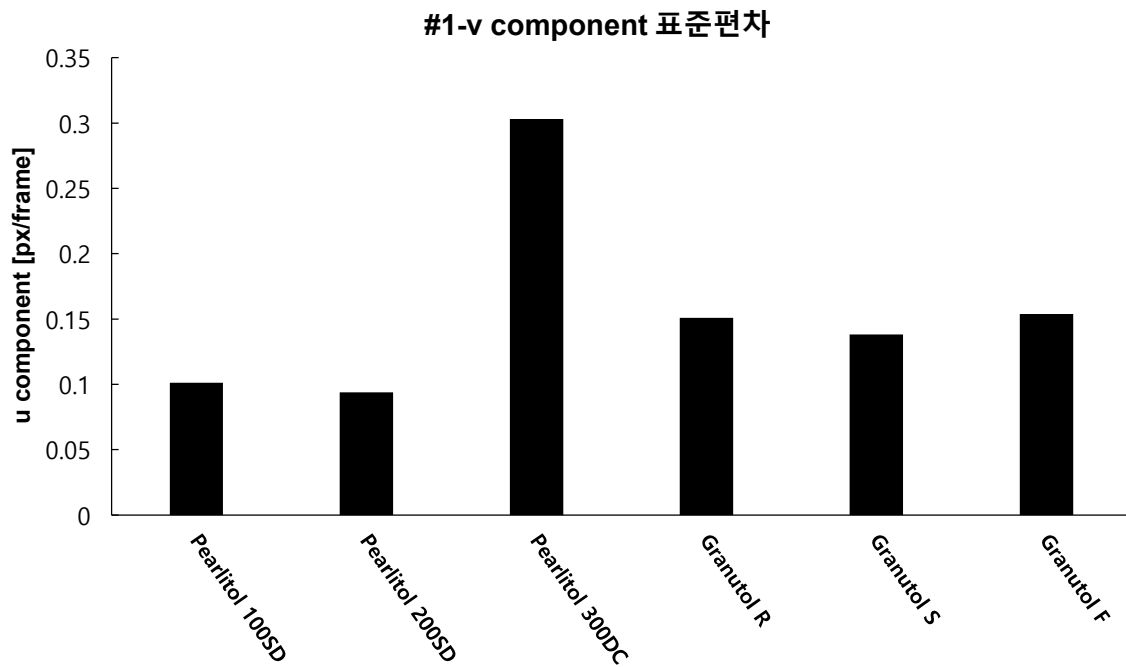


그림 3-2-140: Mannitol PIV 결과: #1-v component 의 표준편차.

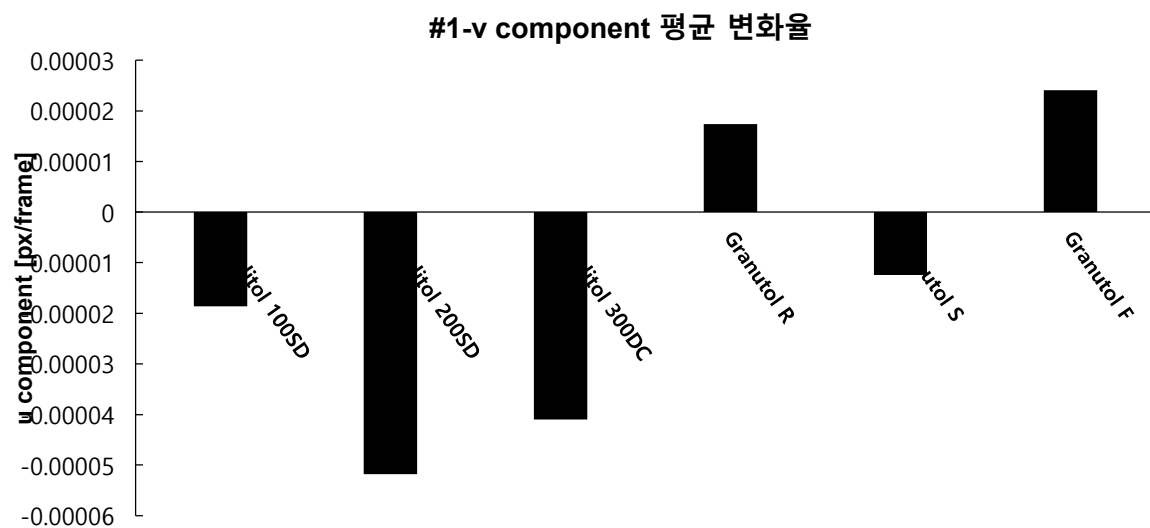


그림 3-2-141: Mannitol PIV 결과: #1-v component 의 평균 변화율.

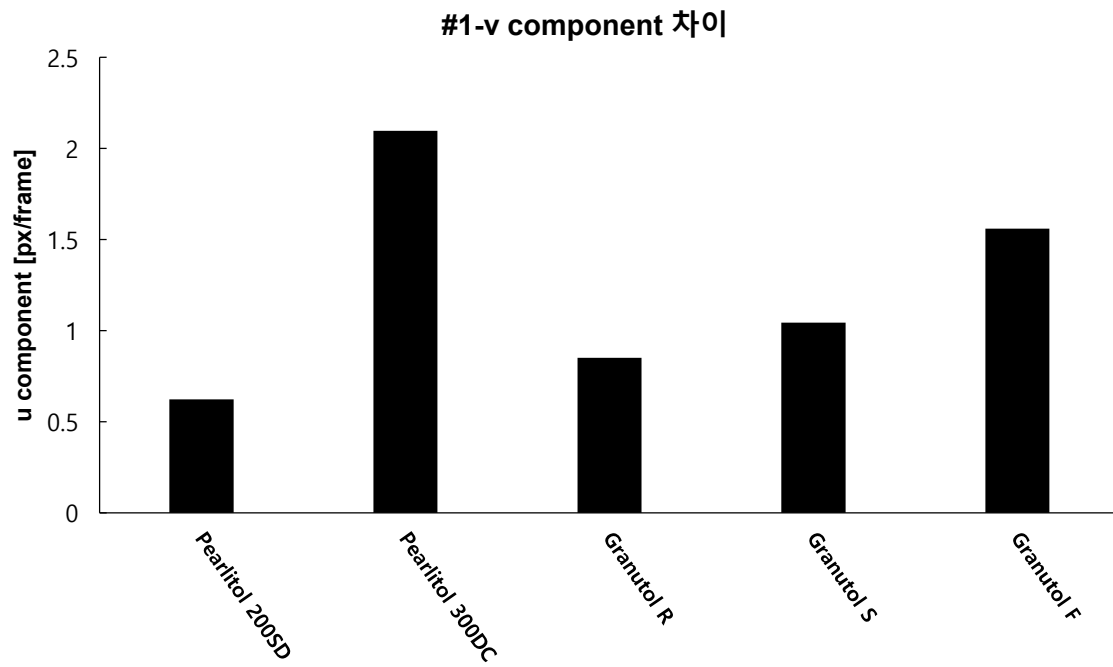


그림 3-2-142: Mannitol PIV 결과: #1-v component 의 차이.

● #2

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: Pearlitol 200SD가 가장 높은 값을 기록하며 혼합 과정에서 상대적으로 빠른 흐름을 나타낸다. 반대로 Granutol R과 Granutol F는 음의 값을 기록하여, 혼합 중 역방향 흐름 가능성을 나타낸다.
- 표준편차: Pearlitol 200SD 나타낸다 가장 높은 표준편차를 기록하며, 이는 혼합 중 변동성이 크다는 것을 나타낸다. Granutol S는 비교적 낮은 표준편차를 보여 안정적인 혼합 특성을 나타낸다.
- 평균 변화율: Pearlitol 200SD가 가장 높은 변화율을 보여 혼합 중 빠른 흐름 변화가 있음을 나타낸다. 반면 Granutol R과 F는 낮은 변화율을 보여 상대적으로 일정한 흐름 특성을 나타낸다.
- 차이: Pearlitol 200SD는 최대-최소 차이가 가장 크며 혼합 중 큰 변화폭을 나타낸다. 반대로 Granutol F는 가장 낮은 차이를 기록하여 균일한 흐름을 나타낸다.

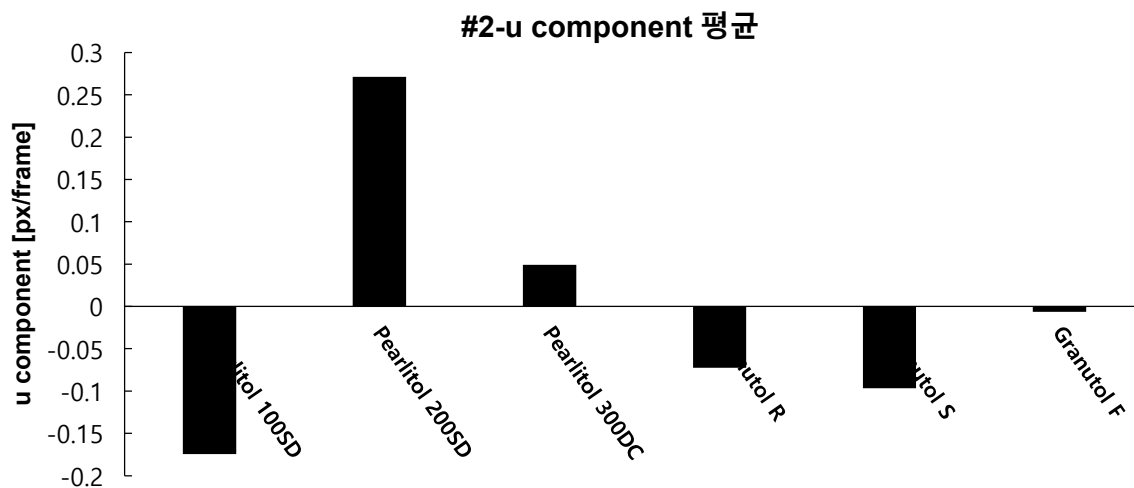


그림 3-2-143: Mannitol PIV 결과: #2-u component의 평균.

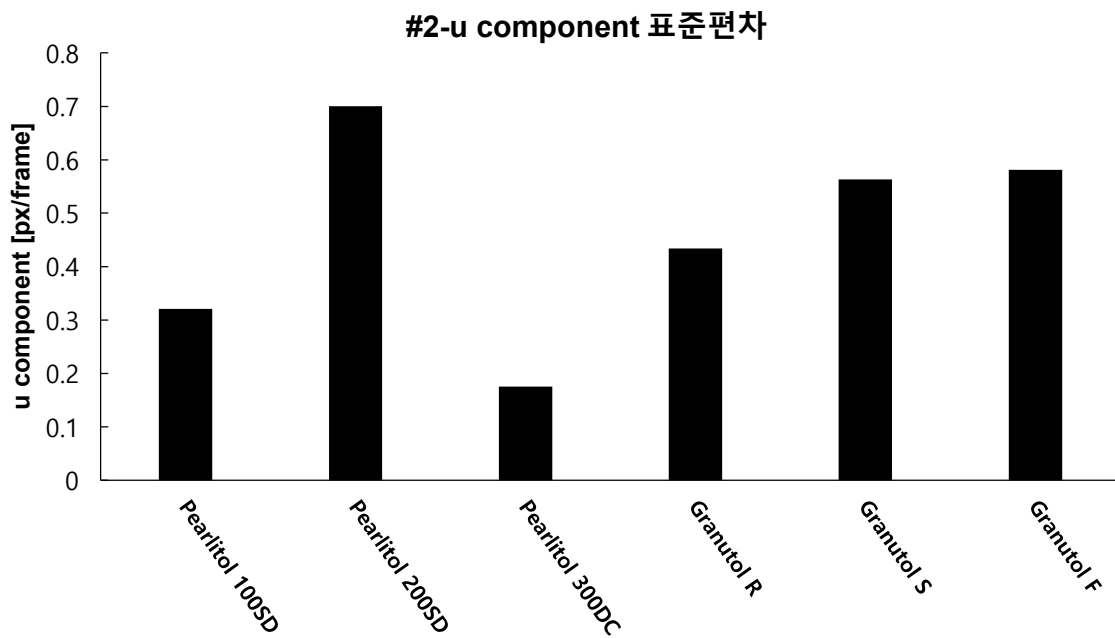


그림 3-2-144: Mannitol PIV 결과: #2-u component 의 표준편차.

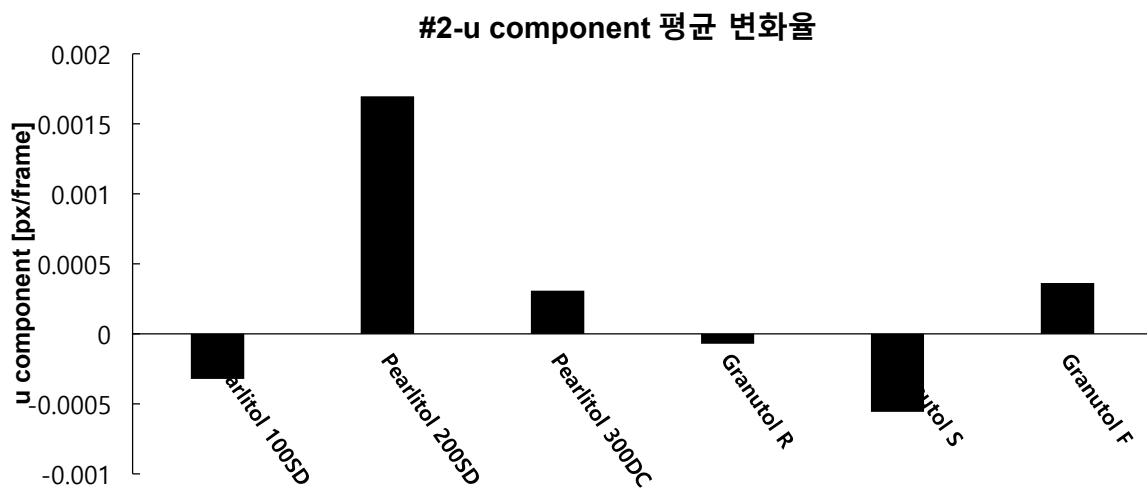


그림 3-2-145: Mannitol PIV 결과: #2-u component 의 평균 변화율.

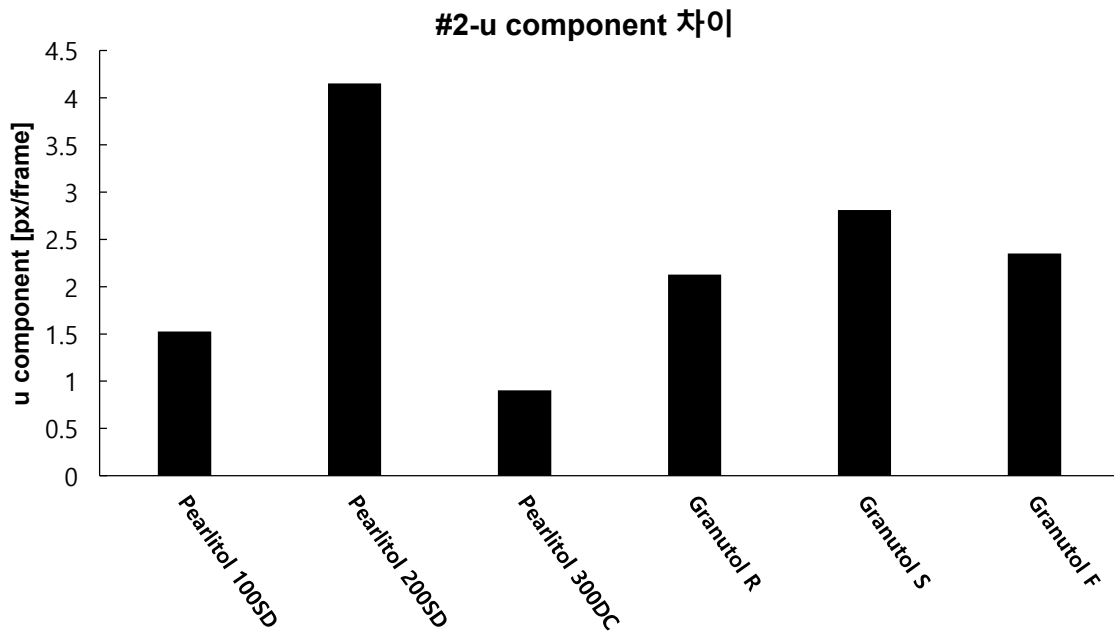


그림 3-2-146: Mannitol PIV 결과: #2-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: Pearlitol 200SD는 양의 값으로 가장 높은 값을 기록하며 위쪽 흐름이 우세함을 나타낸다. Granutol R과 Granutol F는 음의 값을 기록하여 상대적으로 흐름이 뒤로 치워진 걸로 보인다.
- 표준편차: Pearlitol 200SD는 가장 높은 변동성을 기록하며 혼합 중 불규칙성이 나타났다. 반면 Granutol S는 낮은 표준편차를 보여 안정적인 흐름을 유지한다.
- 평균 변화율: Pearlitol 200SD는 가장 높은 변화율을 기록하며 혼합 중 급격한 변화가 발생할 가능성이 높다. 반대로 Granutol R은 변화율이 낮아 혼합 중 안정성이 높다.
- 차이: Pearlitol 200SD는 혼합 중 가장 큰 차이를 기록하여 변화가 크며, Granutol F는 가장 낮은 차이를 나타내어 높은 혼합균일성을 나타낸다.

Pearlitol 200SD는 평균값, 표준편차, 변화율, 차이가 모두 가장 높아 혼합 중 빠른 흐름 변화와 큰 변동성을 나타낸다. Granutol F와 Granutol R은 음의 평균값을 보이며 혼합 중 역방향 흐름 가능성을 나타내지만, 낮은 변화율과 차이를 보여 일정하고 안정적인 흐름을 유지한다. Granutol S는 낮은 표준편차를 보이며 혼합 중 안정적인 특성을 나타낸다.

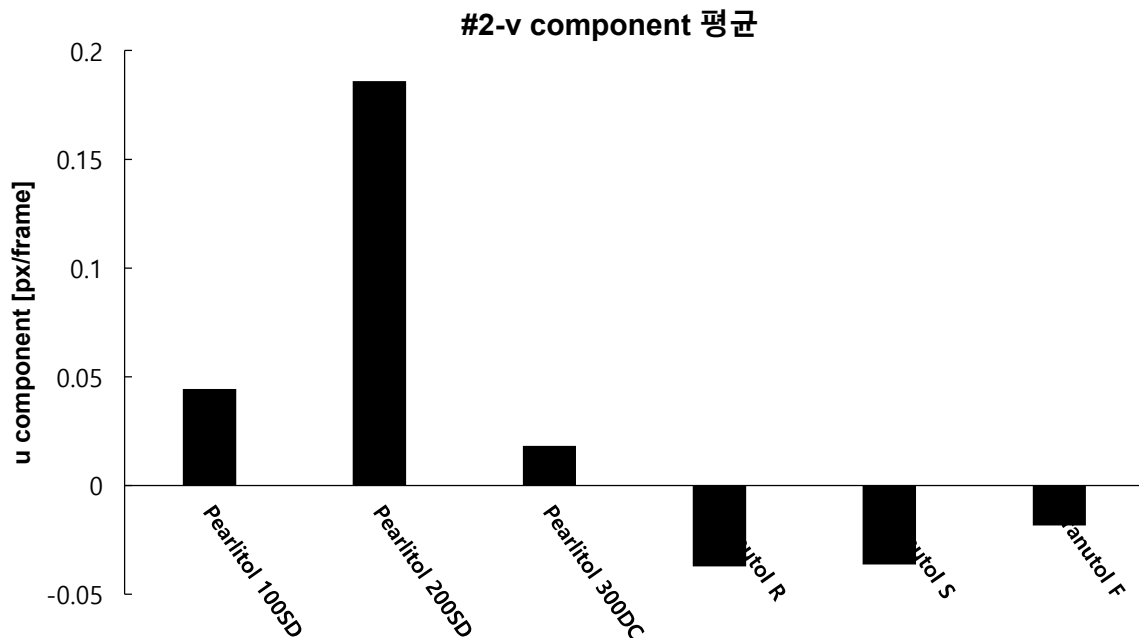


그림 3-2-147: Mannitol PIV 결과: #2-v component의 평균.

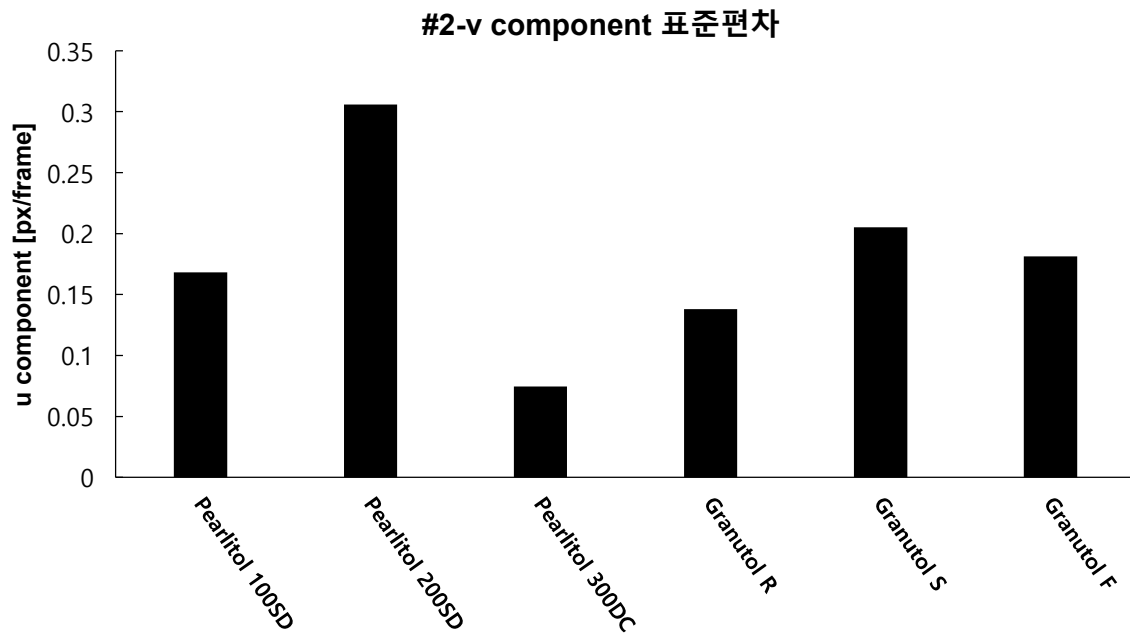


그림 3-2-148: Mannitol PIV 결과: #2-v component 의 표준편차.

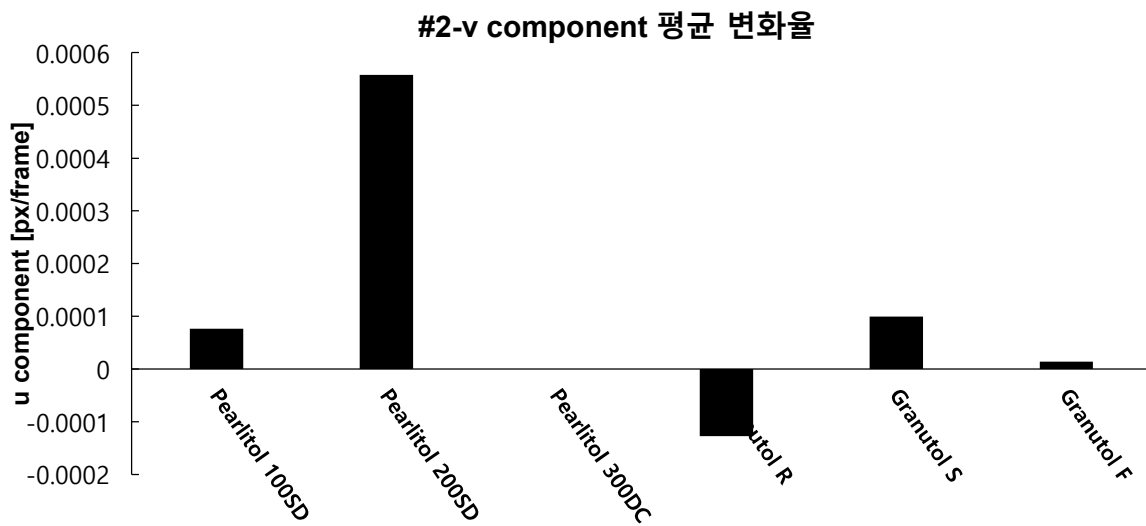


그림 3-2-149: Mannitol PIV 결과: #2-v component 의 평균 변화율.

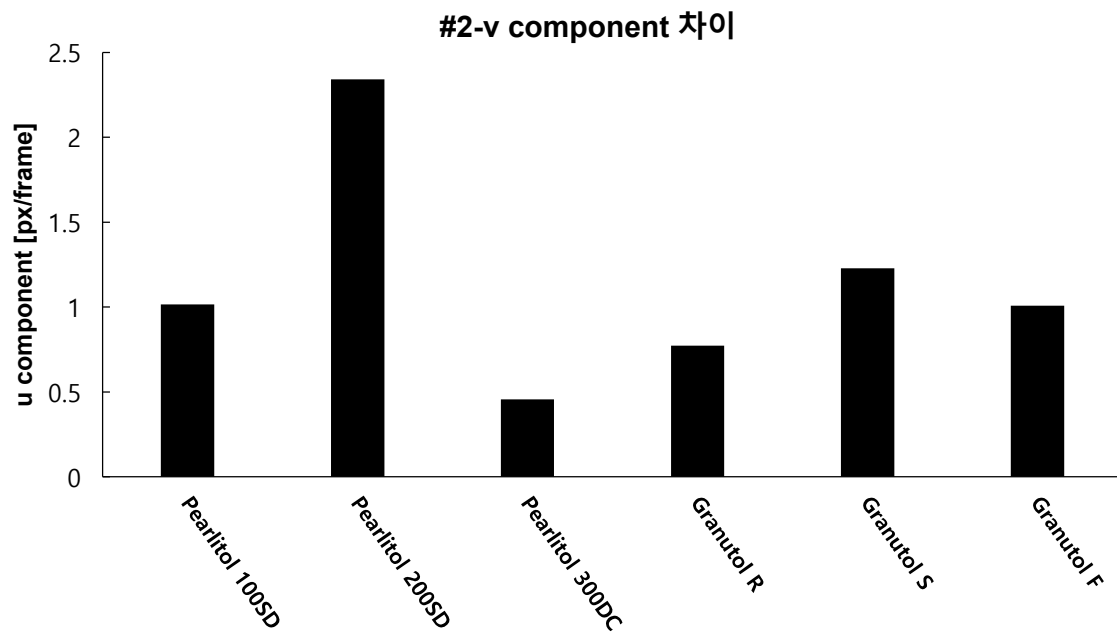


그림 3-2-150: Mannitol PIV 결과: #2-v component 의 차이.

● #3

[u component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: Granutol F가 가장 낮은 음의 값을 기록하며 혼합 과정에서 흐름 방향이 반대임을 나타낸다. Pearlitol 200SD는 상대적으로 양의 값을 기록하며 안정적인 흐름을 보인다.
- 표준편차: Granutol F가 가장 높은 표준편차를 기록하여 변동성이 가장 크다는 것을 나타낸다. Pearlitol 105SD는 가장 낮은 표준편차를 보여 안정성이 높음을 나타낸다.
- 평균 변화율: Granutol F의 변화율이 가장 높으며 혼합 중 흐름 변화가 가장 크다는 것을 나타낸다. 반대로 Pearlitol 105SD는 낮은 변화율을 보여 안정적임을 나타낸다.
- 차이: Granutol F는 최대-최소 차이가 가장 크며 혼합 중 흐름 변화 폭이 가장 크다는 것을 나타낸다. Pearlitol 105SD는 낮은 차이를 보여 균일한 흐름을 나타낸다.

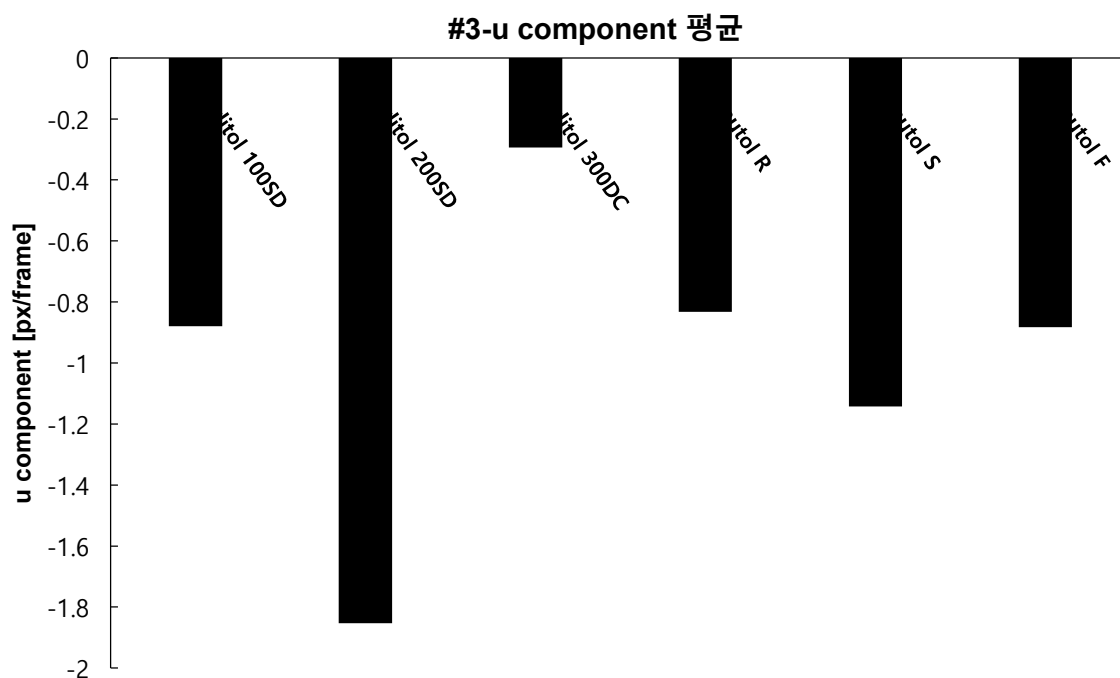


그림 3-2-151: Mannitol PIV 결과: #3-u component의 평균.

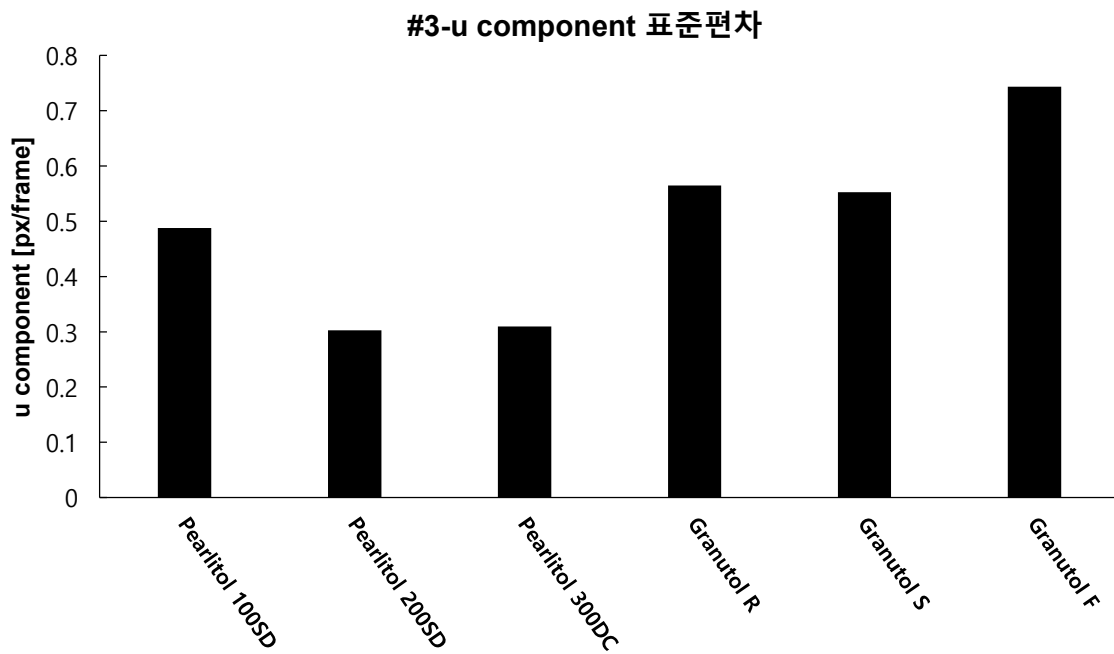


그림 3-2-152: Mannitol PIV 결과: #3-u component 의 표준편차.

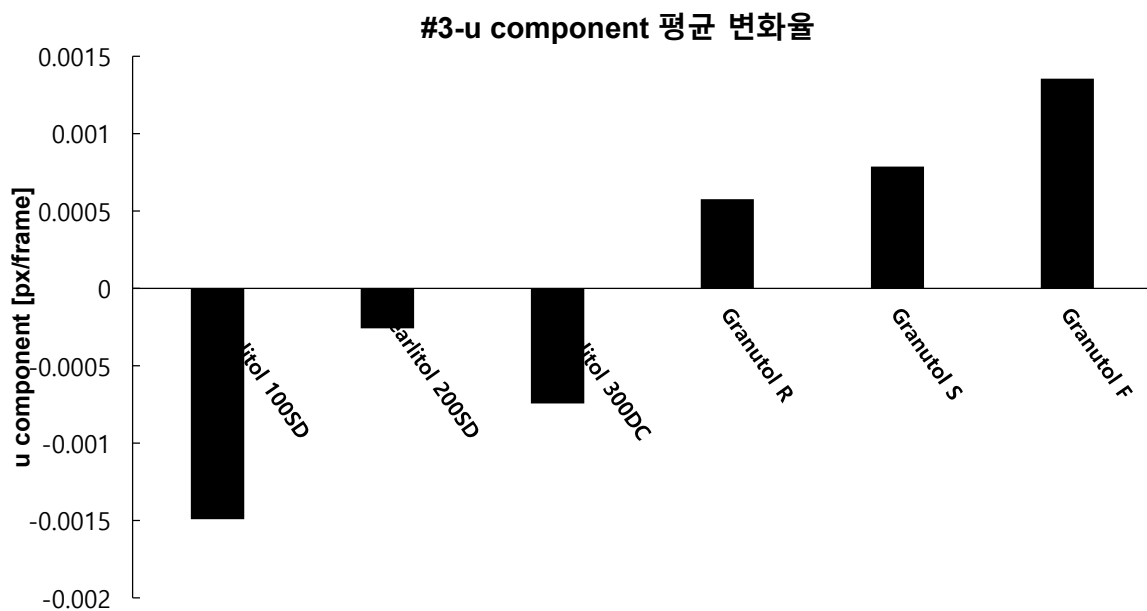


그림 3-2-153: Mannitol PIV 결과: #3-u component 의 평균 변화율.

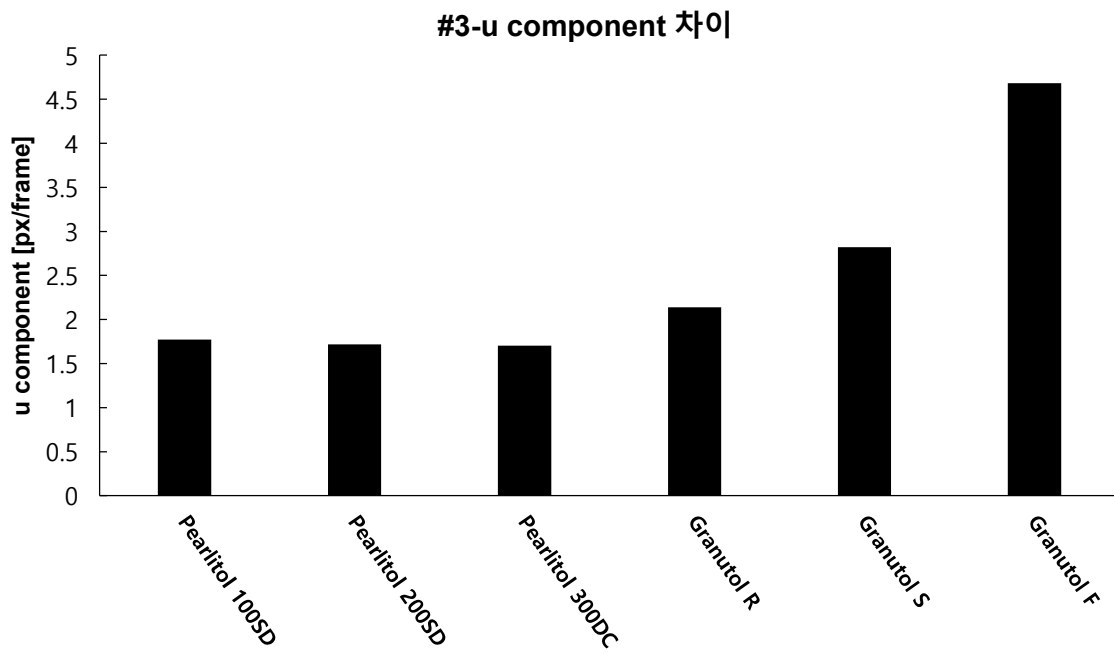


그림 3-2-154: Mannitol PIV 결과: #3-u component 의 차이.

[v component의 평균, 표준편차, 평균 변화율, 차이]

- 평균: Granutol S는 양의 값을 기록하며 상향 흐름을 나타낸다. 반면 Pearlitol 105SD는 음의 값을 기록하여 하향 흐름을 나타낸다.
- 표준편차: Granutol F와 Granutol S는 높은 표준편차를 기록하며 변동성이 크다는 것을 나타낸다. Pearlitol 105SD는 낮은 표준편차를 보여 안정적인 흐름을 나타낸다.
- 평균 변화율: Granutol F가 가장 높은 변화율을 기록하여 혼합 중 흐름 변화가 크다는 것을 나타낸다. 반면 Pearlitol 105SD는 낮은 변화율로 안정성을 나타낸다.
- 차이: Granutol F는 최대-최소 차이가 가장 커 혼합 중 큰 변화폭을 보였으며, Pearlitol 105SD는 상대적으로 차이가 작아 균일성을 나타낸다.

Granutol F는 평균값이 음수이고 변화율과 표준편차, 차이가 모두 가장 높아 혼합 중 흐름 방향의 불안정성과 큰 변화를 나타낸다. Pearlitol 200SD는 평균값이 높아 안정적인 흐름을 보이지만, Granutol F와 같이 큰 차이를 보인다. Pearlitol 105SD는 낮은 표준편차와 변화율, 차이를 보이며 혼합 중 안정적인 흐름과 균일한 분포를 유지한다. Granutol S는 양의 평균값을 기록하며 상향 흐름을 보인다.

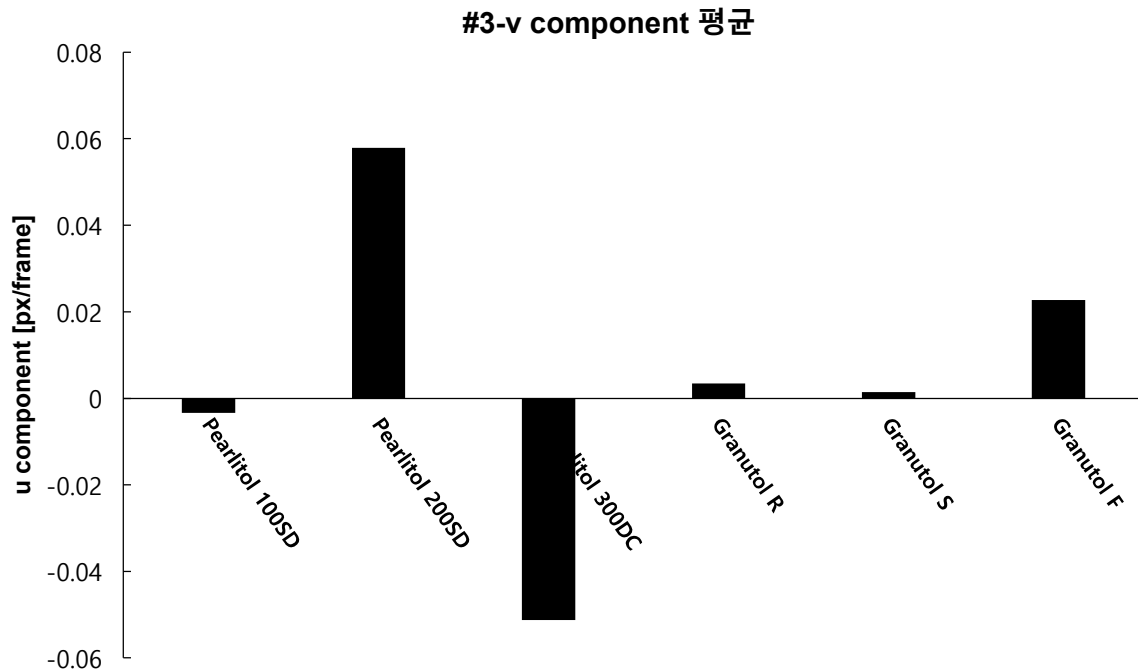


그림 3-2-155: Mannitol PIV 결과: #3-v component의 평균.

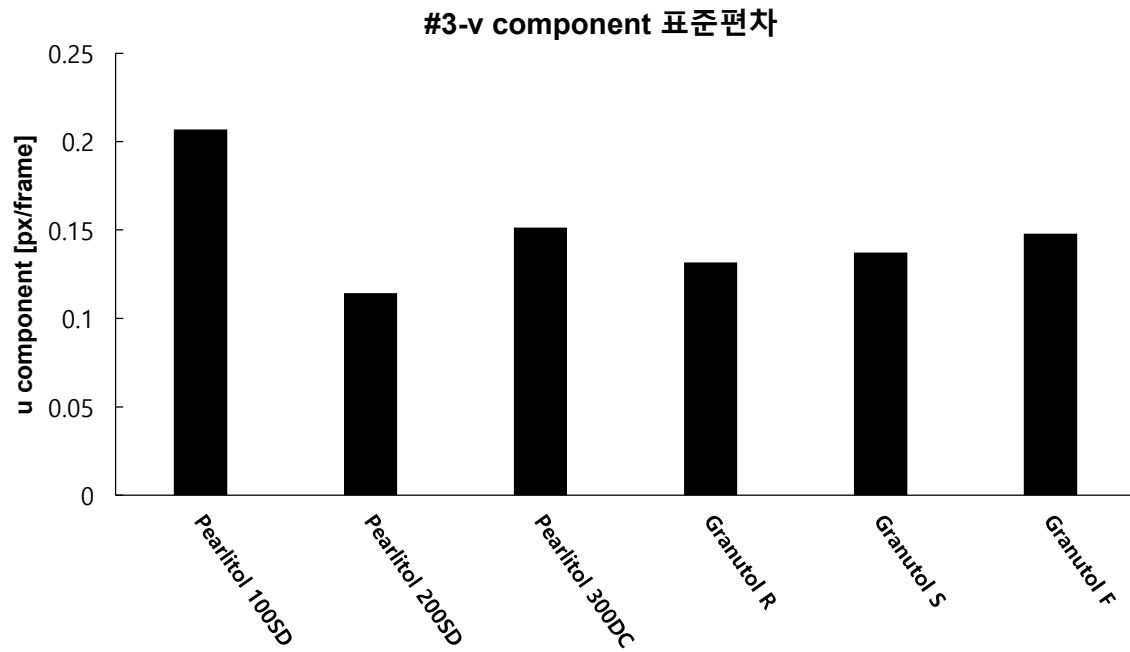


그림 3-2-156: Mannitol PIV 결과: #3-v component 의 표준편차.

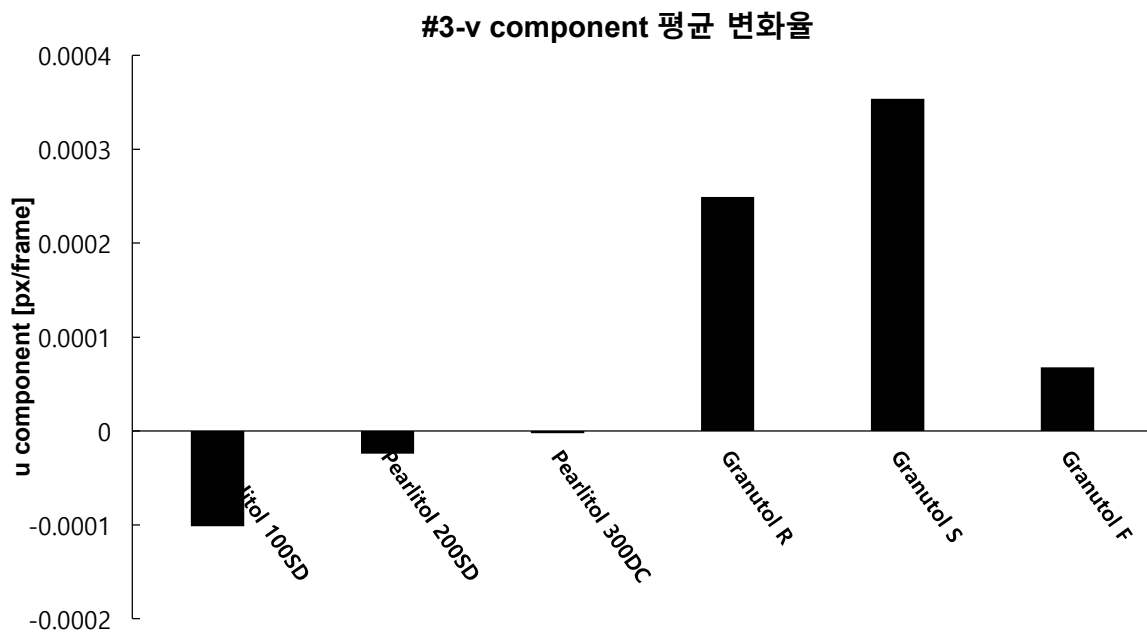


그림 3-2-157: Mannitol PIV 결과: #3-v component 의 평균 변화율.

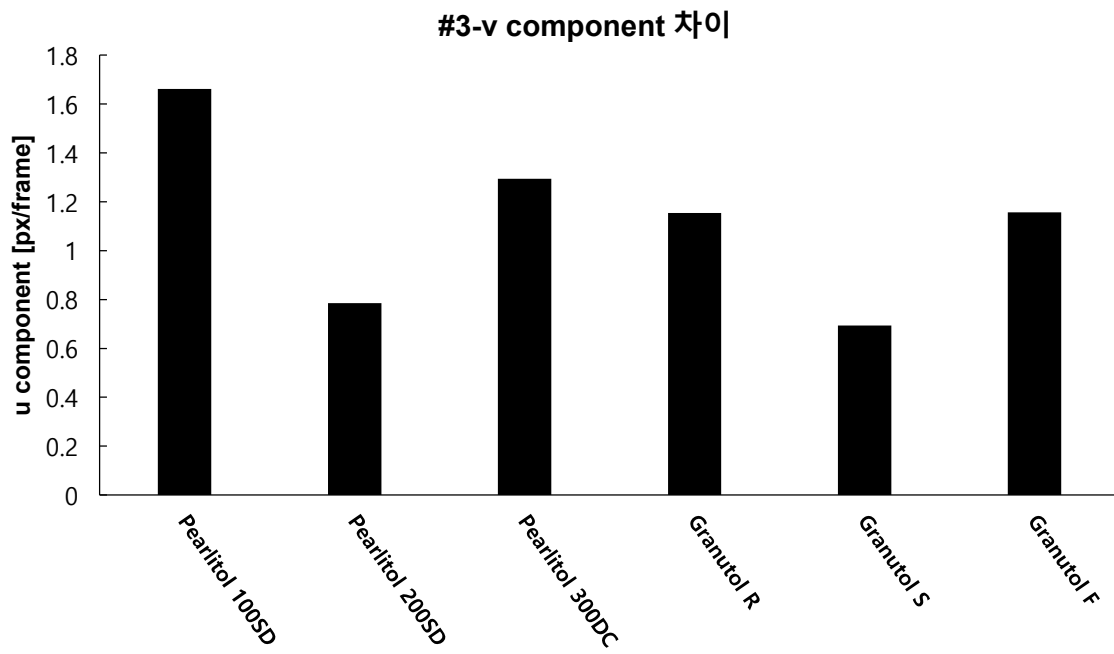


그림 3-2-158: Mannitol PIV 결과: #3-v component 의 차이.

[3 개의 위치에서의(# 1, 2, 3) u component]

- 평균: 위치 #1 에서는 Pearlitol 300DC, 위치 #2 에서는 Pearlitol 200SD, 위치 #3 에서는 Pearlitol 200SD가 가장 높은 평균값을 보여 안정적인 흐름 특성을 나타낸다. 위치 #1 에서는 Granutol F, 위치 #2 와 #3 에서는 Granutol F와 Granutol R이 음의 값을 기록하며 혼합 중 역방향 흐름 가능성을 나타낸다.
- 표준편차: Pearlitol 300DC (#1), Pearlitol 200SD (#2), Granutol F (#3)는 각각 높은 표준편차를 기록하며 혼합 중 불안정성을 나타낸다. Granutol R (#1), Granutol S (#2), Pearlitol 105SD (#3)는 각각 낮은 표준편차로 안정적인 혼합 특성을 유지한다.
- 평균 변화율: Granutol S (#1), Pearlitol 200SD (#2), Granutol F (#3)는 높은 변화율을 보여 혼합 중 흐름 변화가 크다. Granutol F (#1, #2), Pearlitol 105SD (#3)는 낮은 변화율을 보여 혼합 중 안정성을 유지한다.
- 차이: Pearlitol 300DC (#1), Pearlitol 200SD (#2), Granutol F (#3)는 각각 큰 차이를 기록하며 혼합 중 입자 변화폭이 크다. Granutol F (#1, #2), Pearlitol 105SD (#3)는 낮은 차이를 기록하며 균일한 혼합 특성을 나타낸다.

[3 개의 위치에서의(# 1, 2, 3) v component]

- 평균: Pearlitol 300DC (#1), Pearlitol 200SD (#2), Granutol S (#3)는 양의 값을 기록하며 혼합 중 상향 흐름을 나타낸다. Granutol R (#1, #2), Pearlitol 105SD (#3)는 음의 값을 기록하며 혼합 중 하향 흐름 가능성을 나타낸다.
- 표준편차: Pearlitol 300DC (#1), Pearlitol 200SD (#2), Granutol F (#3)는 높은 표준편차로 혼합 중 불안정성을 나타낸다. Granutol S (#1, #2), Pearlitol 105SD (#3)는 낮은 표준편차로 혼합 중 안정성을 유지한다.
- 평균 변화율: Granutol F (#1, #3), Pearlitol 200SD (#2)는 높은 변화율로 혼합 중 흐름 변화가 크다. Granutol R (#1, #2), Pearlitol 105SD (#3)는 낮은 변화율로 혼합 중 안정성을 유지한다.
- 차이: Pearlitol 300DC (#1), Pearlitol 200SD (#2), Granutol F (#3)는 큰 차이를 기록하며 혼합 중 입자 변화폭이 크다. Granutol R (#1, #2), Pearlitol 105SD (#3)는 낮은 차이를 기록하며 균일한 혼합 특성을 유지한다.

Pearlitol 300DC (#1), Pearlitol 200SD (#2), Granutol S (#3)는 양의 평균값과 큰 차이를 기록하며 안정적인 흐름과 큰 변화폭을 나타낸다. Granutol F는 모든 위치에서 높은 변화율과 큰 변동성을 보여 혼합 중 불안정성과 큰 변화폭을 나타낸다. Granutol R과 Pearlitol 105SD는 낮은 표준편차와 변화율로 혼합 중 안정성과 균일성을 유지한다. Granutol S는 평균값이 양수이고 낮은 표준편차로 혼합 중 안정적인 흐름을 보인다.

(4) 동적 안식각

다양한 mannitol에 대한 유동성 평가를 위해 REVOLUTION Powder Analyzer를 사용하여 mannitol에 대한 동적 안식각을 평가하였다. 아래 표와 그림은 동적 안식각 평가를 통해 계산된 Avalanche angle 결과 및 사진을 나타낸다.

약전에 수재된 안식각 결과를 기반으로 한 유동성의 정도를 판단한 결과, 모든 mannitol이 보통($41-45^{\circ}$)~조금 불량($46-55^{\circ}$)의 유동성을 나타내었다.

표 3-2-9: Mannitol 동적 안식각 측정 결과

Mannitol	Avalanche angle ($^{\circ}$)
Pearlitol 100SD	51.9
Pearlitol 200SD	46.7
Pearlitol 300DC	44.3
Granutol S	53.0
Granutol F	54.7

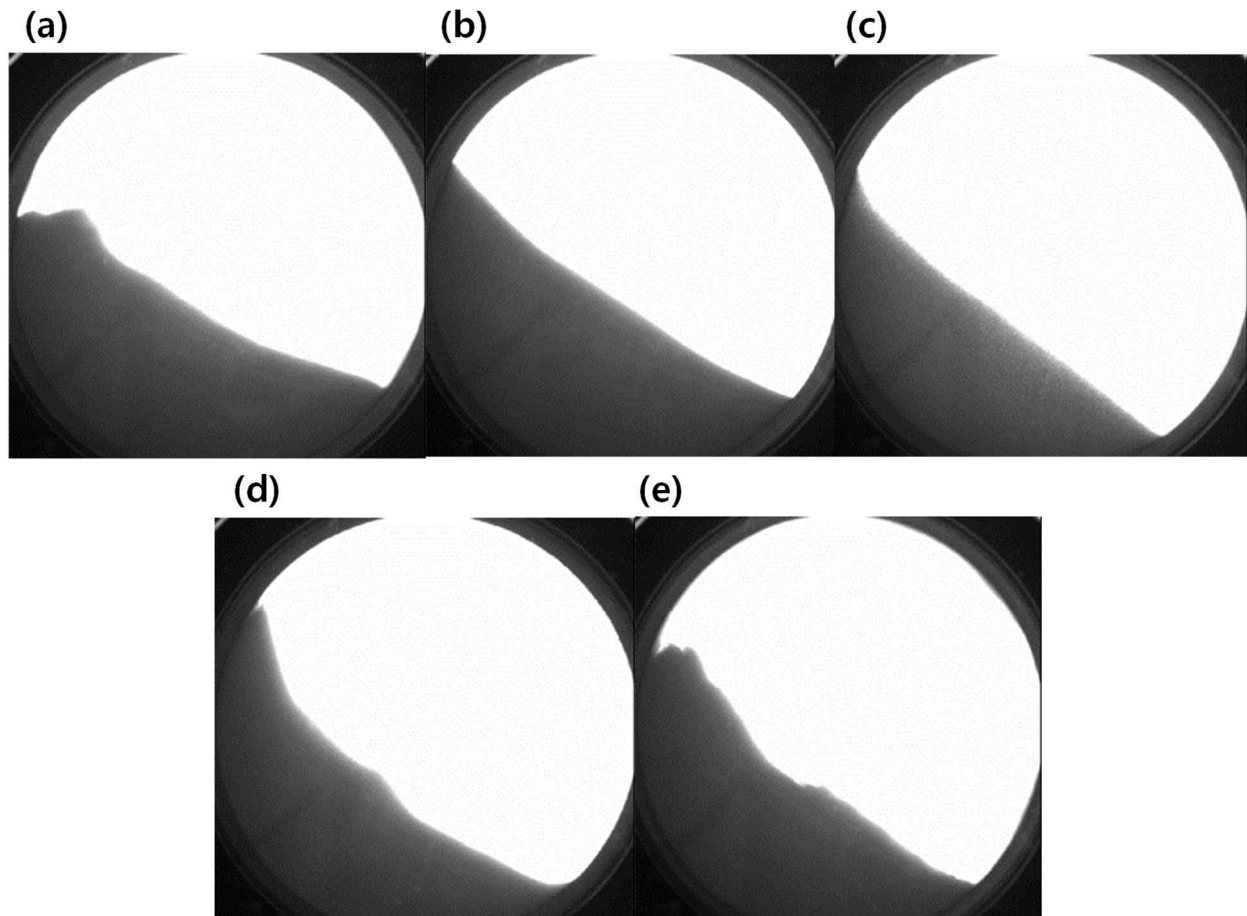


그림 3-2-159: Mannitol 동적 안식각 평가 시 변화상태 사진: (a) Pearlitol 100SD, (b) Pearlitol 200SD, (c) Pearlitol 300DC, (d) Granutol S, (e) Granutol F.

(5) 연속공정 적용을 위한 mannitol의 물질 기준설정

연속공정 적용을 위한 mannitol의 물질 기준설정을 위해 다양한 mannitol의 CoA 상 물리적 특성과 유동성 평가 결과들 간의 상관분석을 실시하였다. 아래 표는 상관분석에 사용된 x 및 y 변수를 나타낸다.

표 3-2-10: Mannitol 상관분석에 사용된 x 및 y 변수

변수	물리적 특성/유동성 평가 결과	변수	물리적 특성/유동성 평가 결과
x1	LOD (%)	y21	u component 평균_#1
x2	D10	y22	u component 표준편차_#1
x3	D50	y23	u component 평균 변화율_#1
x4	D90	y24	u component 차이_#1
x5	Bulk density	y25	u component 평균_#2
y1	Mean Torque	y26	u component 표준편차_#2
y2	Torque Variability (Std)	y27	u component 평균 변화율_#2
y3	Stabilization Time (s)	y28	u component 차이_#2
y4	Max Torque	y29	u component 평균_#3
y5	Min Torque	y30	u component 표준편차_#3
y6	Torque Change Rate (Avg Abs Change)	y31	u component 평균 변화율_#3
y7	Mean Torque After Stabilization	y32	u component 차이_#3
y8	Lag-1 Autocorrelation	y33	v component 평균_#1
y9	BFE (mJ)	y34	v component 표준편차_#1
y10	SI	y35	v component 평균 변화율_#1
y11	FRI	y36	v component 차이_#1
y12	SE (mJ/g)	y37	v component 평균_#2
y13	CBD (g/mL)	y38	v component 표준편차_#2
y14	Cohesion (kPa)	y39	v component 평균 변화율_#2
y15	UYS (kPa)	y40	v component 차이_#2
y16	MPS (kPa)	y41	v component 평균_#3
y17	FF	y42	v component 표준편차_#3
y18	AIF (°)	y43	v component 평균 변화율_#3
y19	BD (g/mL)	y44	v component 차이_#3
y20	CPS (% , 15 kPa)		

본 연구에서는 피어슨, 켄달 타우, 스피어만 상관분석 결과 중 x 와 y 간의 상관계수 값이 0.65 이상인 상관관계를 높은 상관관계라 정의하였으며, 아래 표는 mannitol 의 다양한 유동성 평가 결과와 CoA 간의 상관분석 결과 중 0.65 이상의 높은 상관관계를 나타낸 결과이다.

표 3-2-11: Mannitol 상관분석 결과

상관분석 기법	y	x				
		LOD	D10	D50	D90	Bulk density
피어슨 상관계수	Torque Variability (Std)					
	Stabilization Time (s)					
	Max Torque		0.82677	0.85662	0.86818	
	Min Torque		0.74104	0.82498	0.81114	0.65344
	Torque Change Rate (Avg Abs Change)					
	Mean Torque After Stabilization		0.82874	0.91922	0.91824	0.67081
	Lag-1 Autocorrelation	-0.72305	-0.75606	-0.69964	-0.70922	
	BFE (mJ)	0.80591	0.9792	0.96303	0.96161	0.9429
	SI	0.76126	0.78431	0.74556	0.71844	0.85539
	FRI					
	SE (mJ/g)	0.80563	0.96713	0.94884	0.94986	0.9127
	CBD (g/mL)	0.87591	0.90452	0.82597	0.81327	0.99364
	Cohesion (kPa)	0.74479	0.66072			0.85505
	UYS (kPa)	0.79758	0.74397			0.90973
	MPS (kPa)	0.88037	0.99117	0.95322	0.94685	0.96643
	FF					-0.67476
	AIF (°)	0.93561	0.97119	0.91556	0.90521	0.94976
	BD (g/mL)					
	CPS (% , 15 kPa)					
	u component 평균_#1	-0.74859	-0.83831	-0.77019	-0.77983	-0.80721
	u component 표준편차_#1					0.77102
	u component 평균 변화율_#1					
	u component 차이_#1	0.71614				0.68076
	u component 평균_#2					
	u component 표준편차_#2			-0.67316	-0.68986	-0.66209
	u component 평균 변화율_#2					
	u component 차이_#2					

	u component 평균_#3					0.67164
	u component 표준편차_#3			-0.7009	-0.68946	
	u component 평균 변화율_#3					
	u component 차이_#3					
	v component 평균_#1	0.66139	0.8956	0.89313	0.88952	0.9192
	v component 표준편차_#1	0.84065	0.91855	0.84754	0.84527	0.9528
	v component 평균 변화율_#1					
	v component 차이_#1	0.75879	0.72452			0.79153
	v component 평균_#2					
	v component 표준편차_#2					-0.69825
	v component 평균 변화율_#2					
	v component 차이_#2					
	v component 평균_#3		-0.67076	-0.65214	-0.65585	-0.81672
	v component 표준편차_#3					
	v component 평균 변화율_#3					
	v component 차이_#3					
켄달 타우 상관계수	Torque Variability (Std)			0.73333	0.73333	
	Stabilization Time (s)					
	Max Torque					
	Min Torque					
	Torque Change Rate (Avg Abs Change)					
	Mean Torque After Stabilization					
	Lag-1 Autocorrelatio n			0.73333	0.73333	
	BFE (mJ)					
	SI		0.73333	0.73333	0.73333	
	FRI					
	SE (mJ/g)					
	CBD (g/mL)	0.7746	1	0.73333	0.73333	
	Cohesion (kPa)	0.7746				1
	UYS (kPa)					0.86667

	MPS (kPa)					0.86667
	FF	0.7746	0.86667			0.73333
	AIF (σ)					-0.86667
	BD (g/mL)	0.7746	0.86667			0.73333
	CPS (% , 15 kPa)					
	u component 평균_#1					
	u component 표준편차_#1					
	u component 평균 변화율_#1					
	u component 차이_#1					
	u component 평균_#2	0.7746				0.73333
	u component 표준편차_#2					
	u component 평균 변화율_#2					
	u component 차이_#2					
	u component 평균_#3					
	u component 표준편차_#3					
	u component 평균 변화율_#3					
	u component 차이_#3					
	v component 평균_#1			-0.73333	-0.73333	
	v component 표준편차_#1					
	v component 평균 변화율_#1					
	v component 차이_#1					
	v component 평균_#2					
	v component 표준편차_#2					
	v component 평균 변화율_#2					
	v component 차이_#2					
	v component 평균_#3					
	v component 표준편차_#3					
	v component 평균 변화율_#3					
	v component 차이_#3					
스피어만 상관계수	Torque Variability (Std)			0.82857	0.82857	

	Stabilization Time (s)					
	Max Torque	0.67612				
	Min Torque					
	Torque Change Rate (Avg Abs Change)					
	Mean Torque After Stabilization					
	Lag-1 Autocorrelation			0.82857	0.82857	
	BFE (mJ)	-0.67612				
	SI	0.67612	0.88571	0.82857	0.82857	0.77143
	FRI	0.67612				
	SE (mJ/g)					
	CBD (g/mL)	0.84515	1	0.82857	0.82857	0.71429
	Cohesion (kPa)	0.84515	0.71429			1
	UYS (kPa)	0.67612				0.94286
	MPS (kPa)	0.67612				0.94286
	FF	0.84515	0.94286	0.71429	0.71429	0.88571
	AIF (°)	-0.67612				-0.94286
	BD (g/mL)	0.84515	0.94286	0.71429	0.71429	0.88571
	CPS (% , 15 kPa)	0.67612				0.71429
	u component 평균_#1					
	u component 표준편차_#1					
	u component 평균 변화율_#1	0.67612				0.77143
	u component 차이_#1					
	u component 평균_#2	0.84515				0.82857
	u component 표준편차_#2	0.67612				
	u component 평균 변화율_#2					
	u component 차이_#2					
	u component 평균_#3					
	u component 표준편차_#3					
	u component 평균 변화율_#3					
	u component 차이_#3					
	v component 평균_#1			-0.82857	-0.82857	
	v component 표준편차_#1					
	v component	0.67612				0.71429

	평균 변화율_#1					
	v component 차이_#1					
	v component 평균_#2	0.67612				0.77143
	v component 표준편차_#2					
	v component 평균 변화율_#2					
	v component 차이_#2					
	v component 평균_#3					
	v component 표준편차_#3					
	v component 평균 변화율_#3					
	v component 차이_#3					0.65714

* 빈칸: 상관성이 낮음

아래 그림은 유동성 실험 결과와 mannitol CoA 간의 상관분석을 수행한 결과이다.

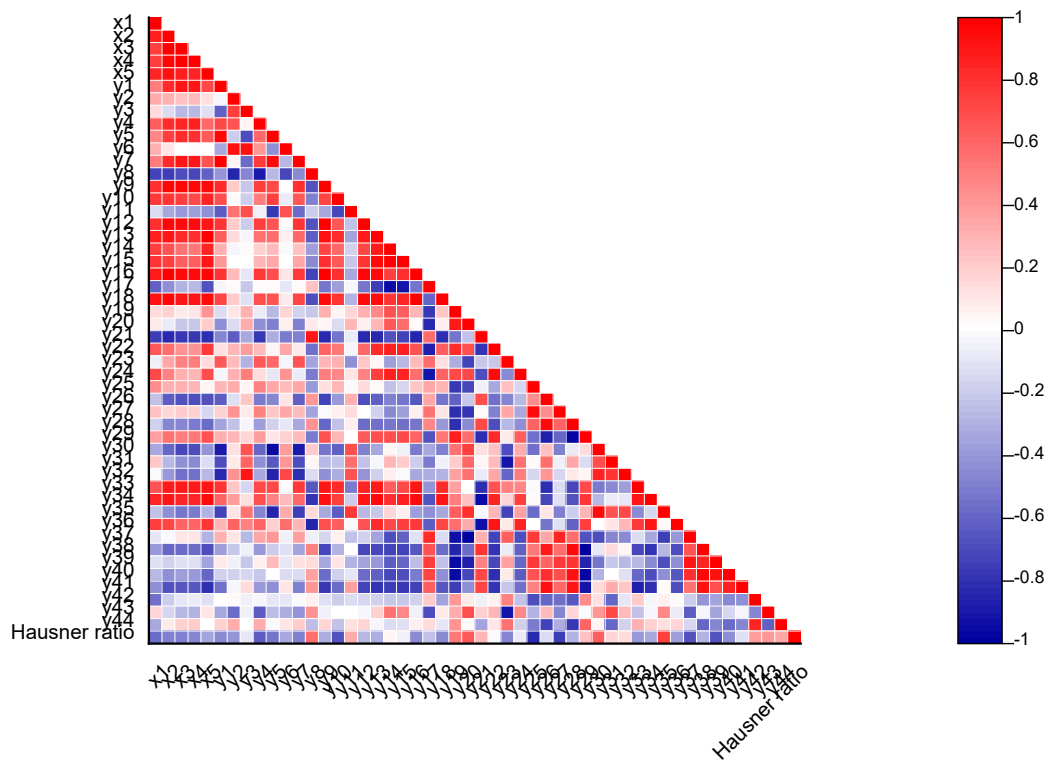


그림 3-2-160: Mannitol CoA(x1~x5, y1~y44)-유동성 피어슨 상관분석 결과

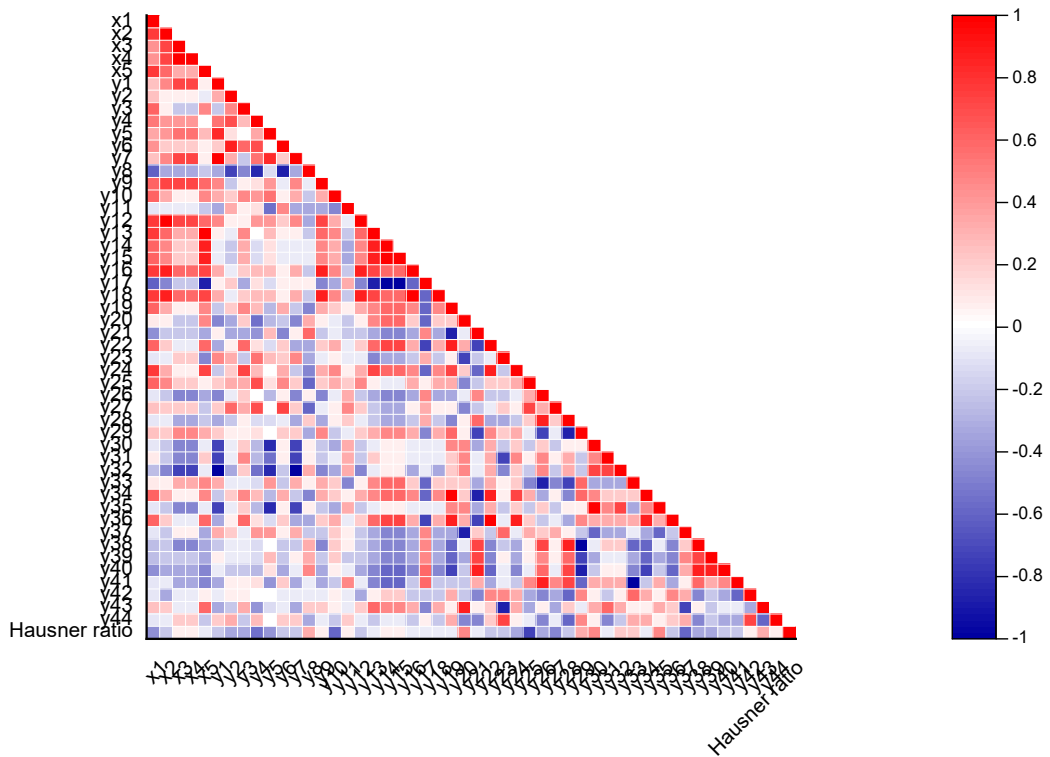


그림 3-2-161: Mannitol CoA(x1~x5, y1~y44)-유동성 켄달 타우 상관분석 결과

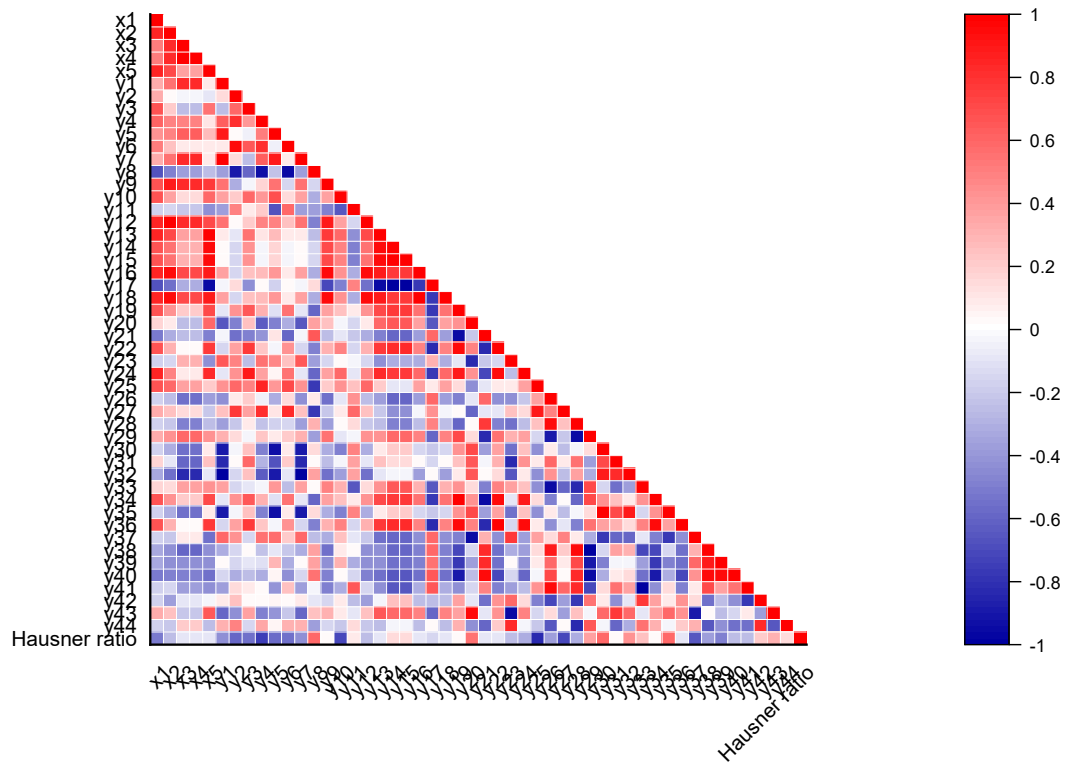


그림 3-2-162: Mannitol CoA(x1~x5, y1~y44)-유동성 스피어만 상관분석 결과

3 가지 상관분석 결과를 기반으로, 상관성이 높게 나온 변수들(CoA 및 유동성 결과)과 참조방법 간의 관계를 확인하였다. 상관성이 높게 나온 변수들과 참조방법(하우스 너비) 간의 상관관계를 기반으로(하우스너 비와 높은 상관관계를 나타내는 변수 사용), X를 CoA, Y를 유동성 결과, Z를 하우스너 비로 한 Contour plot을 그렸으며, Contour plot에서 하우스너 비가 1.18 이하일 때의 CoA 범위 및 유동성 결과 범위를 확인하였으며, 해당 범위를 연속공정 사용을 위한 물질 기준으로 설정하였다. 만니톨의 경우 연구에 사용된 모든 만니톨의 하우스 너비가 1.4 이하였기 때문에 더 좁은 범위의 1.18 이하를 기준으로 설정하였다.

피어슨 상관계수 결과, SI가 하우스 너 비와 높은 상관관계를 나타내었으며, LOD, D10, D50, D90, bulk density는 SI와 높은 상관관계를 나타내었다. 따라서 이러한 관계를 기반으로 하우스너 비가 1.18 이하인 LOD, D10, D50, D90, bulk density, SI의 범위를 확인하였다.

- LOD-SI 관계: LOD; 0.100 ~ 0.120, SI; 0.970 ~ 1.270
- D10-SI 관계: D10; 35.000 ~ 215.000, SI; 0.970 ~ 1.270
- D50-SI 관계: D50; 65.000 ~ 350.000, SI; 0.970, 1.003 ~ 1.270
- D90-SI 관계: D90; 137.000 ~ 500.000, SI; 0.970 ~ 1.270
- Bulk density-SI 관계; 0.480 ~ 0.537, 0.550, 0.573 ~ 0.690, SI; 0.973 ~ 1.117, 1.127 ~ 1.270

켄달 타우의 경우 x와 y 간의 상관관계는 높게 나타났으나, 하우스너 비와 상관성이 높은 y 변수가 없었다.

스피어만의 경우, SI 및 #2 에서 u component의 평균이 하우스너 비와 상관성이 높았으며, LOD와 SI, LOD와 #2 에서 u component 평균이 높은 상관관계를 나타내어, 이러한 관계를 기반으로 하우스너 비가 1.18 이하인 LOD, SI, #2 에서 u component의 평균 범위를 확인하였다.

- LOD-SI 관계: LOD; 0.100 ~ 0.120, SI; 0.970 ~ 1.270
- LOD-#2 u component 평균 관계: LOD; 0.100 ~ 0.120, #2 u component 평균 관계; -0.059 ~ 0.271

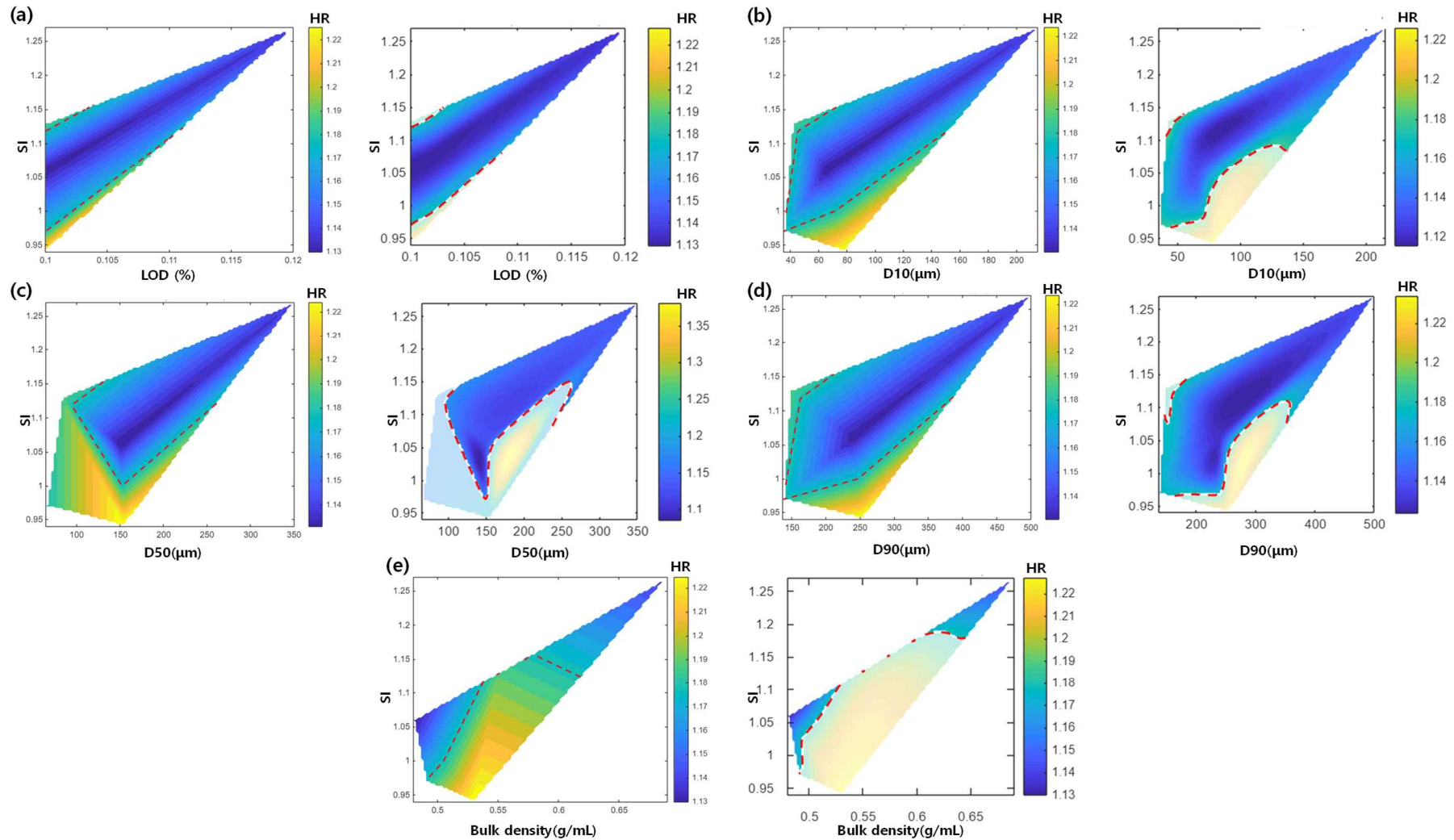


그림 3-2-163: 선형 관계(피어슨 상관계수)를 기반으로 한 연속공정 사용을 위한 mannitol 물질 기준(빨간색 점선: HR(하우스너 비) 1.18 이하의 영역): (a)LOD-SI-HR, (b) D10-SI-HR, (c) D50-SI-HR, (d) D90-SI-HR, (e) Bulk density-SI-HR.

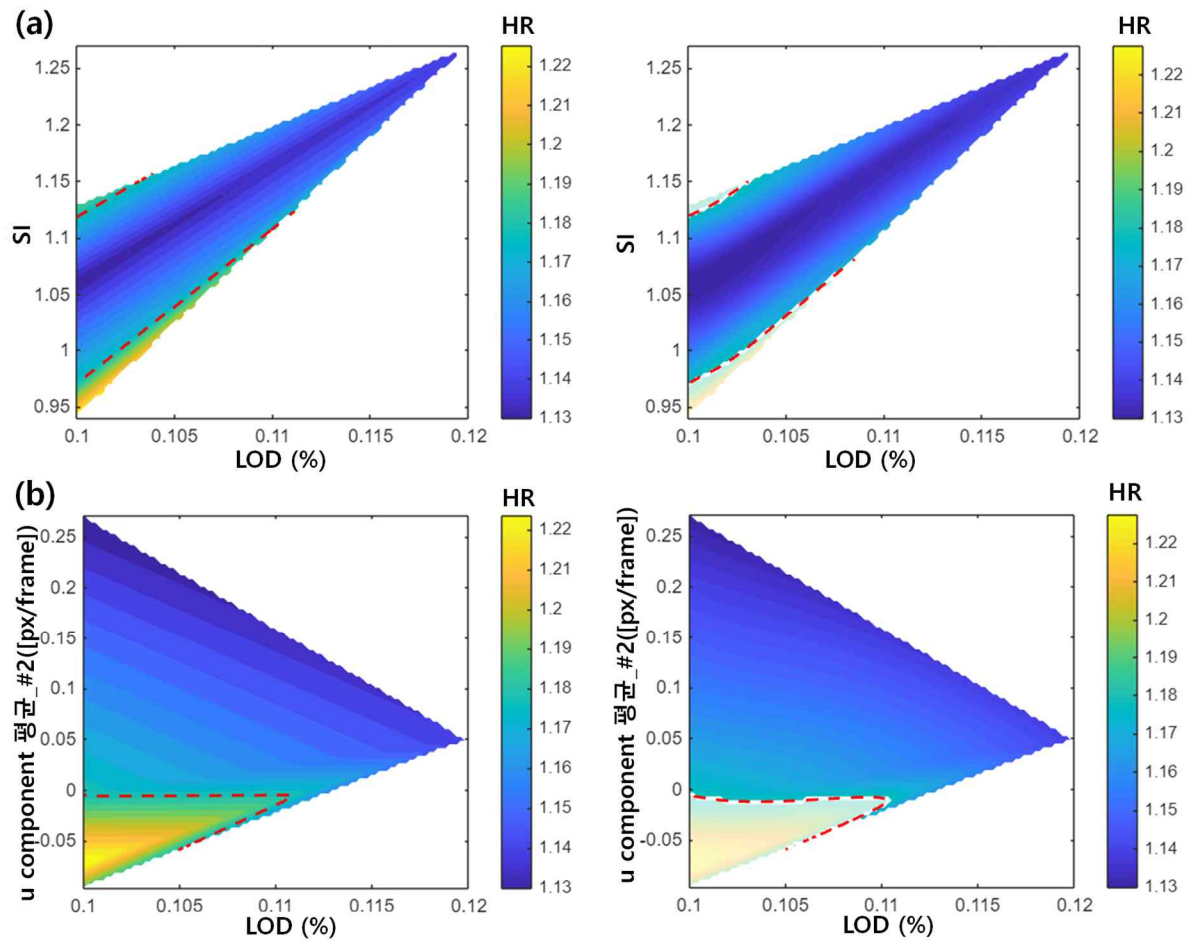


그림 3-2-164: 비선형 관계(스피어만 상관계수)를 기반으로 한 연속공정 사용을 위한 mannitol 물질 기준(빨간색 점선: HR(하우스너 비) 1.18 이하의 영역): (a)LOD-SI-HR, (b) LOD-#2 에서 u component 평균-HR.

4 연속공정 중 부적합 반제품 탐색 및 공정 전환을 위한 관리전략 연구

4.1 연속공정 중 부적합 반제품 탐색 방법 및 공정 전환 방법 제시

연속공정에서 장애가 적절하게 관리되지 않으면 부적합 물질(Out-of-Specification, OOS)이 생산될 수 있다. 이를 방지하고 일관된 품질의 의약품 제조하기 위해서는 공정역학(Process Dynamics)과 물질 추적(Material Traceability) 전략이 필요하다. 이러한 전략을 통해 공정 장애를 사전에 파악하고 신속하게 대응하여 공정 안정성을 확보할 수 있다.

연속공정에서 중요한 측면 중 하나는 물질 추적, 공정 모니터링, 공정 전환을 통해 부적합한 물질을 배출하는 것이다. 이러한 절차는 의약품 품질시스템(Pharmaceutical Quality System)에 따라 수립되어야 하며, 제품 품질과 일관성을 유지하기 위해 필수적이다. ICH Q13 가이드라인에 따르면, 공정 전환 방법에는 물질 배출 기준과 범위에 대한 근거가 포함되어야 한다.

공정역학에 대한 이해를 바탕으로 시뮬레이션, PAT, RTD 와 같은 공정 모델을 활용하여 물질 추적성, 공정 모니터링, 공정 전환 방법을 개발할 수 있다. 이를 통해 비정상 상태를 빠르게 식별하고 대응하며, 공정 안정성과 제품 품질을 보장할 수 있다.

RTD 는 연속공정에서 물질의 이동 및 혼합 상태를 이해하고, 체류 시간과 분포를 분석해 공정의 효율성을 평가하고 최적화하는 데 사용된다. 또한 PAT 는 실시간으로 공정 상태를 모니터링하고, 공정 변수 변화에 따른 제품 품질 변화를 예측하여 적절한 조치를 취하는 데 사용된다.

자동 공정 제어(Advanced Process Control, APC)의 구현은 연속공정에서 일관된 품질을 유지하기 위해 필수적이다. 공정 모델과 PAT 를 활용해 공정 변동성을 줄이고, 공정 조건을 자동으로 조절하여 목표 품질 특성(Critical Quality Attributes, CQA)을 만족시키는 제품을 생산할 수 있다. 이러한 자동 제어 시스템은 공정 중 발생할 수 있는 미세한 변동을 실시간으로 감지하고 즉각적으로 수정하여 제품의 품질과 일관성을 보장한다.

결론적으로, 연속공정에서 공정역학, 물질 추적성, 공정 모니터링, 공정 전환에 대한 접근은 일관된 품질의 의약품을 생산하는 데 필수적이며, ICH Q13 가이드라인에 따라 적절한 물질 배출 절차와 공정 모델을 개발하고, 시뮬레이션, PAT, RTD 와 같은 기술을 활용함으로써 공정의 효율성과 안정성을 극대화할 수 있다.

4.1.1 시뮬레이션 모델

이산요소법 (Discrete Element Method, DEM), 전산유체역학 (Computational Fluid Dynamics, CFD), 유한요소법 (Finite Element Method, FEM)은 제약 공정을 포함한 다양한 산업 공정에서 활용되는 시뮬레이션 기법으로, 주로 입자 거동, 유체 흐름, 구조적 안정성을 시뮬레이션 하는 데 사용된다. 그러나 이들 기법은 연속공정 전체를 모델링하기보다는 단위공정을 심층적으로 이해하거나 특정 물리적 현상을 모델링하는 데 더 적합하다.

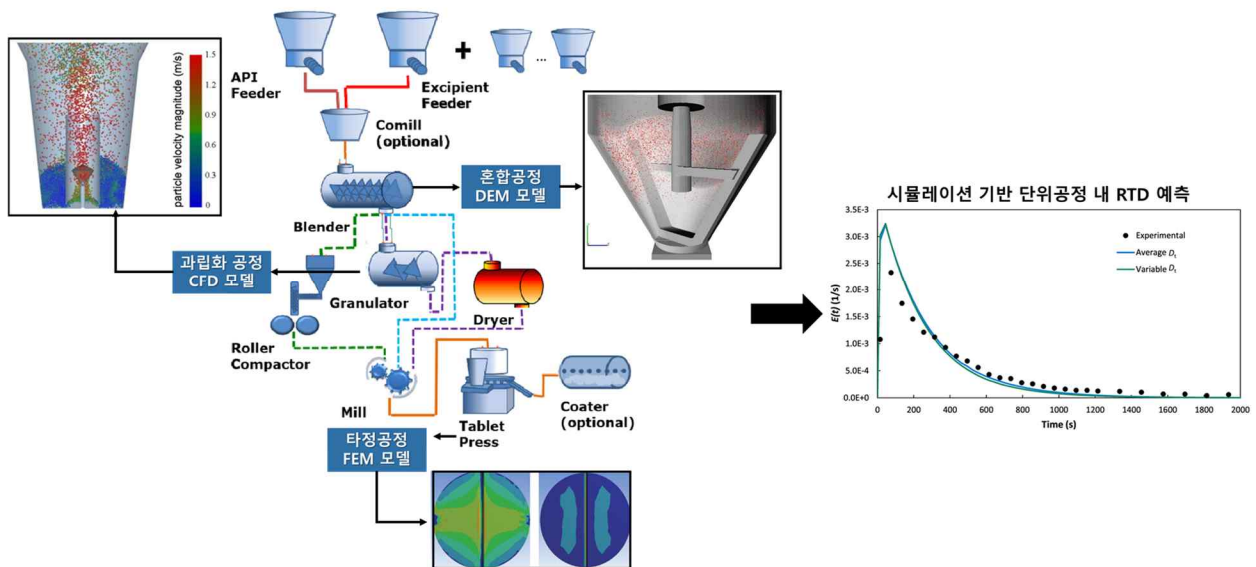


그림 4-1-1: 연속공정 내 단위공정의 시뮬레이션을 위한 기계적 모델의 적용 예

표 4-1-1: 시뮬레이션 모델 구분

구분	이산요소법 (DEM)	유한요소법 (FEM)	전산유체역학 (CFD)
설명	분말 거동 입자 수준의 시뮬레이션	복잡한 물리 현상의 수치적 해석과 수학적 모델링을 제공하는 계산방법	유체 흐름 및 관련 현상의 수치 시뮬레이션
계산비용	높음	높음	높음
특징	분말 흐름, 분말 혼합 및 압축 등 입자 수준 정보 제공	타정공정과 같은 조밀한 고체로 구성된 시스템에서 탄성이 있는 입자에 대한 공정 시뮬레이션	열 및 물질 전달, 화학 반응, 다상 흐름, 난류, 혼합, 고밀도 분말 흐름

연속공정 전체를 모델링하고 분석하기 위해서는 동적 플로우시트 모델링 (Dynamic Flowsheet Modeling) 과 같은 기술이 주로 사용된다. 이러한 기술은 공정 내의 물질 흐름과 에너지 균형을 통합적으로 다루며, 개별 공정 간의 상호작용을 시뮬레이션하는 데 중점을 둔다. Aspen Plus, gPROMS, MATLAB 등과 같은 소프트웨어가 이 분야에서 널리 활용되며, 이를 통해 전체 공정의 동적 거동, 공정 최적화, 설계 검증 등의 작업이 가능하다. 따라서 DEM, CFD, FEM 은 단위공정 수준에서 미시적 시뮬레이션을 제공하는 반면, 연속공정의 거시적 동작을 이해하고 최적화하기 위해서는 동적 플로우 시트 모델링과 같은 통합적인 시뮬레이션 기법이 필요하다.

(1) 이산요소법 (Discrete element method, DEM)

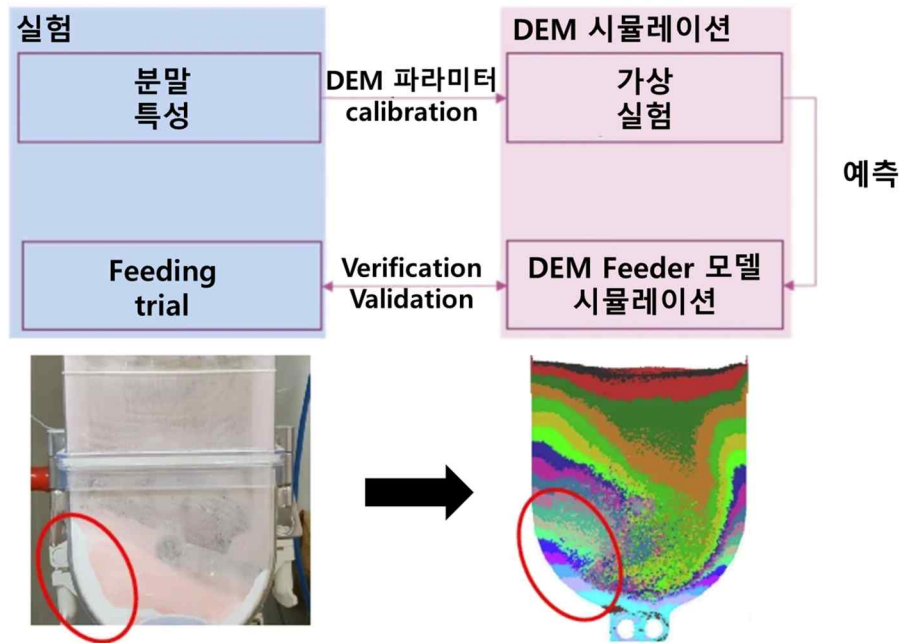


그림 4-1-2: 연속공정 내 단위공정의 시뮬레이션을 위한 DEM의 적용 예

DEM 은 분말 및 과립 형태의 입자들이 개별적으로 상호작용하는 과정을 시뮬레이션하여 입자 수준에서 입자 흐름을 모델링하는 기법으로, 입자의 동적 거동을 이해하고 분석하는 데 중요한 역할을 한다. DEM은 고체 입자들의 물리적 거동을 시뮬레이션 함으로써 다양한 공정에서 발생하는 입자 간의 상호작용을 예측하고, 이를 통해 공정 최적화를 위한 유용한 정보를 제공한다. 특히, 분말 및 입자가 중요한 역할을 하는 여러 공정에서 DEM의 활용은 공정의 효율성을 높이고 품질을 개선할 수 있다.

고형제 제조를 위한 연속공정은 다양한 단위공정으로 이루어져 있으며, 이러한 단위공정에서 분말과 입자의 거동은 매우 큰 영향을 미친다. 대표적인 공정으로는 혼합, 과립화, 타정, 코팅 등의 공정이 있으며, 각 공정에서는 입자들이 서로 충돌하거나 응집하는 과정이 일어난다. 이러한 입자 간의 상호작용은 최종 제품의 품질에 직접적으로 영향을 미치며, 특히 고형제의 물리적 특성, 예를 들어 압축성, 유동성, 그리고 입자 크기 분포 등이 결정적인 요인으로 작용한다. 이와 같은 특성들은 제조 공정에서 제어하기 어렵기 때문에, DEM 을 통해 이러한 입자의 거동을 모델링하고 분석하는 것이 필요하다.

DEM은 뉴턴의 제 2 법칙을 바탕으로 개별 입자의 운동을 추적하는 수치 시뮬레이션 기법이다. 뉴턴의 제 2 법칙에 따르면, 물체의 운동은 물체에 가해지는 힘과 질량의 곱에 의해 결정된다. 이를 입자 수준에서 적용하면, 각 입자의 선형 운동과 각 운동을 기술하는 방정식이 세 좌표축 방향에서 계산된다. 즉, DEM은 각 입자의 운동방정식을 해석하여 시간의 흐름에 따른 입자의 위치, 속도, 가속도를 계산하고, 이를 통해 입자 간의 충돌, 응집, 분리와 같은 다양한 상호작용을 시뮬레이션 한다.

이러한 시뮬레이션 결과는 입자 집합체의 거동을 이해하고, 이를 기반으로 공정 조건을 최적화하거나 문제를 예측하는 데 도움을 줄 수 있다.

고형제 제조를 위한 연속공정에서 DEM의 활용은 특히 혼합과 과립화 공정에서 중요한 역할을 한다. 혼합 공정에서는 다양한 성분의 분말이 균일하게 혼합되어야 하는데, DEM을 사용하여 분말의 혼합 거동을 시뮬레이션하면 혼합의 균일성을 높일 수 있는 조건을 도출할 수 있다. 과립화 공정에서는 입자들이 뭉쳐서 과립을 형성하는 과정에서 입자의 크기, 형태, 응집력 등이 과립의 품질에 큰 영향을 미친다. DEM을 통해 이러한 입자 특성들이 과립화에 미치는 영향을 시뮬레이션하고 분석하면, 과립의 품질을 최적화하는 데 필요한 정보를 얻을 수 있다.

타정 및 코팅 공정에서도 DEM의 중요성은 크다. 타정 공정에서는 분말이 압축되어 정제 형태로 만들어지는데, 이 과정에서 입자의 압축성 및 응집성은 최종 정제의 물리적 특성에 큰 영향을 미친다. DEM을 통해 타정 공정에서의 입자 간 상호작용과 분포를 시뮬레이션하면, 최적의 타정 조건을 설정하고 정제의 품질을 향상시킬 수 있다. 코팅 공정에서는 입자나 정제 표면에 균일한 코팅층을 형성하는 것이 중요한데, DEM을 사용하여 코팅 과정에서의 입자 움직임과 상호작용을 시뮬레이션하면, 코팅의 균일성을 높이는 데 기여할 수 있다.

연속공정에서 DEM은 원료 공급 및 이동 과정을 시뮬레이션 하는 데 활용할 수 있다. 원료물질이 공급 시스템을 통해 연속적으로 이동할 때, 원료물질의 유동성은 공정의 효율성과 제품의 균일성에 직접적인 영향을 미친다. DEM 시뮬레이션을 통해 호퍼나 공급기에서의 원료물질의 흐름, 응집, 그리고 분포를 예측할 수 있으며, 이를 기반으로 원료물질이 원활하게 이동할 수 있는 최적의 조건을 찾을 수 있다. 이러한 최적화는 공급 과정에서 발생할 수 있는 문제를 미리 예측하고 방지함으로써 전체 공정의 안정성과 효율성을 높이는 데 기여한다. 예를 들어, 공급 시스템 내에서의 응집이나 막힘 현상을 방지하기 위해 DEM을 사용하여 원료물질의 유동 조건을 미리 분석하고, 이를 통해 공급 시스템의 설계를 개선하거나 운영 조건을 조정할 수 있다.

결론적으로, DEM은 고형제 제조를 위한 연속공정에서 입자의 거동을 이해하고 최적화하는 데 필수적인 도구이다. DEM을 활용하면 입자 수준에서의 상호작용을 정밀하게 모델링하고 분석할 수 있으며, 이를 통해 공정의 효율성을 높이고 최종 제품의 품질을 향상시키는 데 기여할 수 있다. 이러한 이유로 DEM은 제약 산업을 비롯한 다양한 분야에서 중요한 시뮬레이션 기법으로 자리 잡고 있으며, 공정 최적화와 스케일업, 그리고 품질 향상을 위한 강력한 도구로 활용되고 있다.

(2) 유한요소법(Finite element method, FEM)

FEM은 복잡한 물리 현상을 수치적으로 해석하고, 유한 요소 해석을 수행하는 기법이다. FEM은 물질을 가상의 유한한 크기의 요소로 분할해 무한한 자유도를 유한한 자유도로 근사화한다.

FEM은 연속공정에서 물리적 변화와 재료 특성을 정밀하게 분석하고 예측하는 데 유용하다. 다양한 조건과 하중을 적용 받는 불연속성 재료들을 계산할 수 있어, 공정역학에 대한 이해를 높이고 생산 전 교란 원인을 추적하고 제어할 수 있다.

FEM은 크게 1) 전처리/모델링, 2) 솔빙(solving) 및 해석, 3) 시각화/후처리의 순서로 진행된다. 전처리에서는 CAD 데이터를 불러와 메싱을 수행하며, 메싱 품질이 결과의 정확성에 큰 영향을 미친다. 노드 수는 계산 시간에 영향을 미쳐, 2D 및 1D 메시는 3D 메시보다 선호된다.

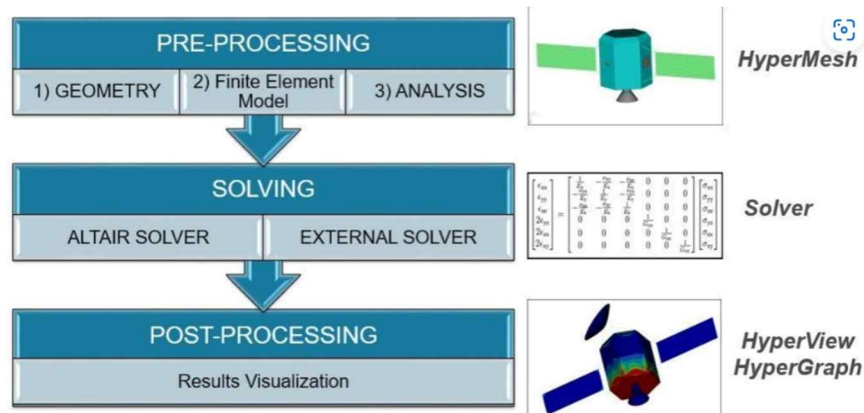


그림 4-1-1: FEM 시뮬레이션 과정

FEM을 활용한 부적합 반제품 탐색은 형상, 압력 분포, 응력, 변형률 등을 시뮬레이션 하여 품질 기준에 부합하지 않는 지점을 식별하는 데 도움이 된다. 이를 통해 부적합 반제품을 적시에 제거하여 전체 공정의 품질을 유지할 수 있다. FEM 시뮬레이션은 공정 중 발생할 수 있는 다양한 변수들을 고려해 문제를 사전에 예측하고 대응하는데 효과적이다.

솔빙 과정에서는 조건을 설정하고 솔버를 사용해 해석을 수행하며, 후처리 도구를 통해 결과를 시각화 한다. FEM은 과립화, 타정 공정 등에 사용될 수 있지만, 높은 수준의 전문 지식과 계산 비용, 정확한 데이터가 필요하다.

(3) 전산유체역학(Computational fluid dynamics, CFD)

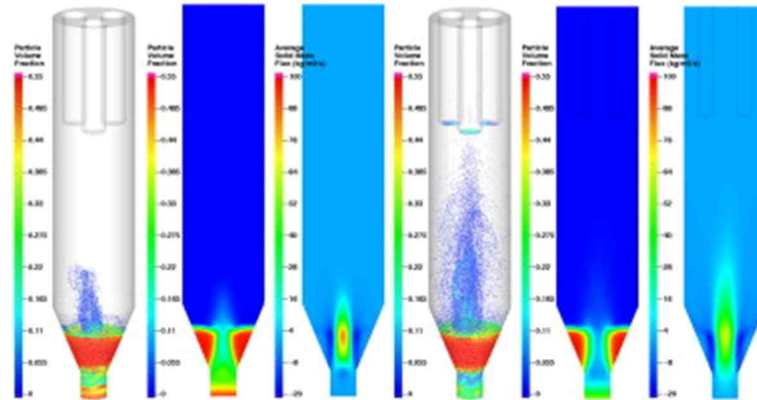


그림 4-1-2: CFD의 예시

CFD는 나비에-스토크스(Navier-Stokes) 방정식을 기반으로 유체, 가스 입자의 흐름과 그에 따른 열전달, 물질 전달, 화학 반응 등을 수치적으로 시뮬레이션하는 다중 물리화학적 방법으로, 유동층 건조, 과립화, 유동층 코팅 등에 적용될 수 있다. 유동층 코팅 공정은 입자를 공기 중에 떠올린 상태에서 균일하게 코팅하는 공정으로, 입자가 공기 흐름에 의해 이동하면서 코팅 물질이 입자에 균일하게 부착된다. CFD는 이러한 유동층 내에서 공기 흐름을 시뮬레이션하여, 입자가 균일하게 코팅되는지 확인할 수 있으며, 이를 통해 코팅 두께, 코팅 균일성 등을 확인할 수 있다. 과립화 공정에서는 입자들이 유체에 의해 서로 응집되고 이를 통해 입자 크기가 증가하는데, CFD는 과립화 과정에서 유체의 흐름과 입자의 상호작용을 시뮬레이션하여, 입자의 응집 및 성장을 예측할 수 있다. 하지만 CFD는 에너지 보존 법칙을 기반으로 유체 흐름 형상을 정량적으로 예측하는 복잡한 모델로, 정확한 시뮬레이션을 위해서는 물리적 특성에 대한 정확한 데이터와 높은 계산 비용이 필요하다.

또한 CFD 시뮬레이션은 유동층 건조 공정에서도 중요한 역할을 한다. 유동층 건조 공정에서는 건조할 물질이 공기 흐름에 의해 떠오른 상태에서 열전달에 의해 수분이 제거된다. 이때, CFD를 통해 유동층 내의 온도 분포와 공기의 흐름을 시뮬레이션하면, 물질의 건조 정도와 균일성을 평가할 수 있다. 이러한 시뮬레이션 결과는 건조 공정에서 온도와 유량의 최적 조건을 설정하는 데 유용하다.

(4) Dynamic flowsheet 모델

DEM, FEM, CFD 등과 같은 기계적 모델 외에도 공정 메커니즘을 수학적 방정식을 기반으로 여러 단위공정으로 연결된 연속공정을 표현하는 모델인 dynamic flowsheet 모델을 사용할 수 있다. Dynamic flowsheet 모델은 연속공정에서의 통합 제조 라인을 대략적으로 표현한 모델이다. 단위공정들의 모델링 개발을 기반으로 최근에는 실제 공장 전체 운영 프로세스의 근사치를 flowsheet 모델링을 통해 시뮬레이션 하는 연구에 중점을 두고 있다. Flowsheet 모델을 사용하면 다양한 단위공정의 재료 속성 및 작동 조건에 영향을 받는 공정역학을 예측할 수 있고, 체계적으로 공정 분석을 할 수 있다. 이는 공정의 특성과 병목 현상에 대한 통찰력을 제공하여 관리전략의 개발을 용이하게 한다. 연속공정에서 이전 공정의 출력은 후속 공정의 입력이 되며, 재료는 두 장치 사이에서 계속해서 흐르게 된다. 각 단위공정의 모델링은 이전 모델의 결과를 가져와 후속 모델의 입력으로 사용한 얻은 결과의 결합을 통해 수행된다. 최근 flowsheet 모델은 제약 연속공정을 위해 개발되었으며, 연속공정에서 공정역학을 효과적으로 설명할 수 있다.

Flowsheet 모델은 연속공정에서 공정 설계, 최적화, 위험평가, 제어전략 분석, 모니터링을 위한 도구로 사용되며 동일한 공정을 수행하는 것보다 flowsheet 모델을 사용하는 것이 훨씬 저렴한 비용으로 장비 구성 및 제조 계획을 컴퓨터에서 평가할 수 있다. 원하는 품질의 제품을 일관되게 제조하려면 재료 특성과 공정변수는 사전에 결정된 허용범위 내에서 유지되어야 한다. 설정된 범위에서 벗어나면 낮은 품질의 제품을 생산할 위험이 높아진다. Flowsheet 모델을 수행하기 위한 소프트웨어로는 gPROMS™, AspenTech 등이 있다. gPROMS™는 Process Systems Enterprise, Ltd.에서 개발한 모델링 플랫폼으로 내장된 여러 모델의 라이브러리를 제공한다.

Flowsheet 모델링으로 의약품 제조의 공정역학에 대한 평가가 가능하며, 공정 규모를 확장하는 경우 생길 수 있는 잠재적 문제를 예측할 수 있다. Flowsheet 모델은 민감도 분석(Sensitivity analysis)을 통해 위험평가를 수행할 수 있다. 민감도 분석은 다양한 공정 변수가 전체 시스템의 성능과 제품 품질에 미치는 영향을 설명하는 것으로, 정량적 위험 평가를 수행하는 도구이다. 아래 그림은 민감도 분석의 분류체계를 나타낸다.

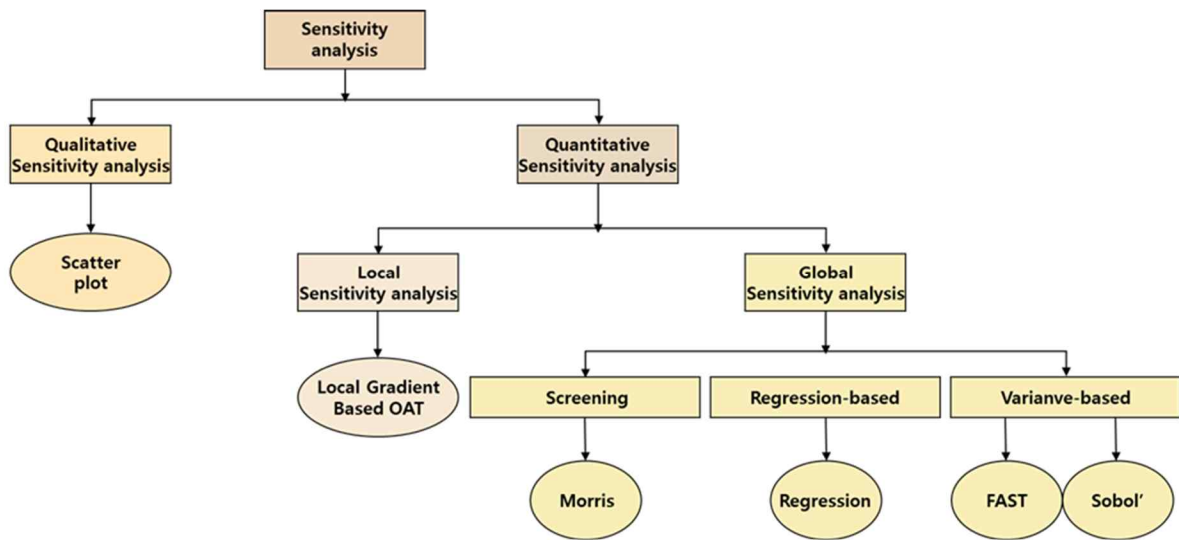


그림 4-1-3: 민감도 분석의 종류

4.1.2 체류시간분포(RTD) 모델

연속공정 중 물질 추적을 위해 사용할 수 있는 또 다른 공정모델로는 RTD가 있다. RTD란 고체 또는 유체 물질이 연속 흐름 시스템에서 하나 이상의 단위공정 내부에 머무는 시간의 확률분포이다. 즉, 물질 흐름과 변환에 소요되는 시간의 분포를 의미한다. RTD는 단위공정 내에서 재료의 혼합 및 흐름 거동을 특성화 하는 데 사용할 수 있으며, 이를 통해 작동 조건과 시스템의 평균 체류시간 간의 관계를 이해할 수 있다. 또한 RTD는 공정, 조성/제형, 물질 특성, 장비 설계 및 배열 등에 특이적이므로 RTD 모델 개발을 통해 특정 공정에 도입되는 물질의 위치를 계산해 시간 경과에 따른 물질의 분포를 추적할 수 있다. 이를 통해 실제 반응기와 이상 반응기 사이 발생하는 불균형을 해석해 문제를 파악할 수 있고, 조작 중인 반응기의 문제점을 진단할 수 있다. RTD 모델을 이해하면 공정 조건과 시스템의 평균 체류시간 간의 관계를 이해할 뿐만 아니라, 물질 추적과 표본추출 및 전환전략 수립을 가능하게 한다. 물질 추적성, 상위 방해(교란 등)가 하위단계의 물질 품질에 영향을 미치는 방식, PAT와 같은 적절한 측정법으로 물질 특성 수집 또는 전환 개시 및 중단 시점을 실시간으로 결정할 수 있다.

주요 RTD 모델 유형에는 플러그 흐름 반응기(Plug flow reactor, PFR)와 연속 교반 탱크 반응기(Continuous stirred tank reactor, CSTR)가 있다. CSTR과 PFR은 둘 다 연속 유동 화학 분야에서 사용된다. 연속 직타공정에는 PFR과 CSTR 뿐만 아니라, 이 둘을 결합한 Conversion model(PFR-CSTR)이나 CSTR cascade(CSTR-CSTR)모델을 사용할 수 있다.

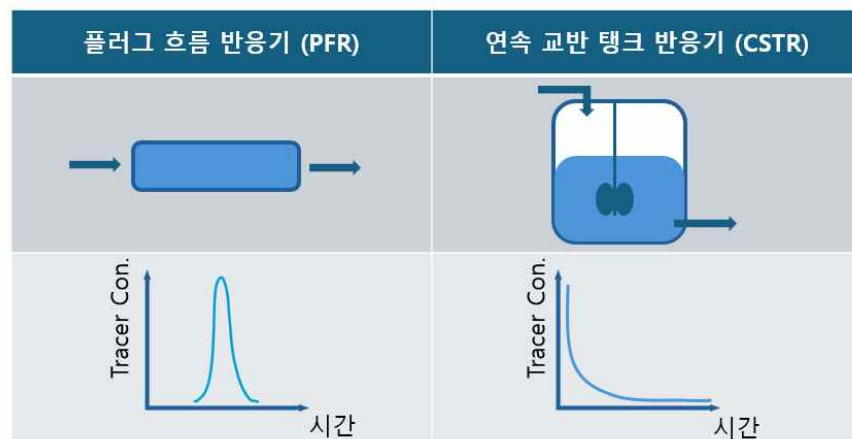


그림 4-1-4: PFR과 CSTR 비교

RTD는 추적자(Tracer)를 이용해 측정한다. 추적자(Tracer)는 불활성 화합물질로 투입되는 원료들의 구성 성분과 유사한 특성을 지녀야 한다. 추적자는 다른 공정의 성분과 반응하지 않아야 하고, 공정 중 처리된 물질과 장비 표면의 상호작용의 변화를 일으키지 않아야 한다. 재료를 선 진행/후 진행 방향에서 추적할 수 있으며, 추적자를 $t=0$ 에 투입 후 출구에서 농도 변화를 시간의 함수로 측정하면 추적자가 시간에 따라 얼마나 남았는지 예측 가능하다. 이를 통해 함께 흐르는 원료 물질들의 농도 예측이

가능하고, 원료의 시간에 따른 농도 분포를 추적할 수 있게 된다. 원활한 측정을 위해 추적자는 쉽게 검출되는 비반응성 물질이어야 하고, 투입되는 원료 물질과 물리적 특성이 비슷하여 완전 혼합이 이뤄져야 한다. 또한 반응기 내 어디에도 흡착되어서는 안 된다.

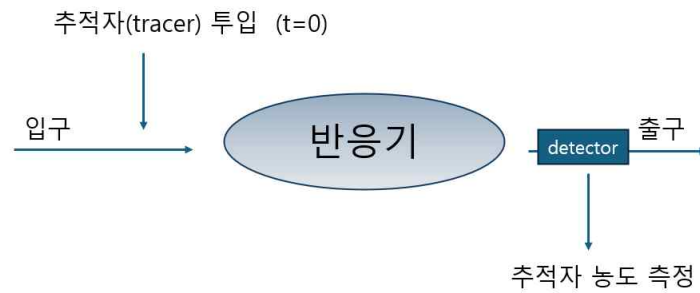


그림 4-1-5: 추적자 투입 과정

(1) 플러그 흐름 반응기(Plug flow reactor, PFR)

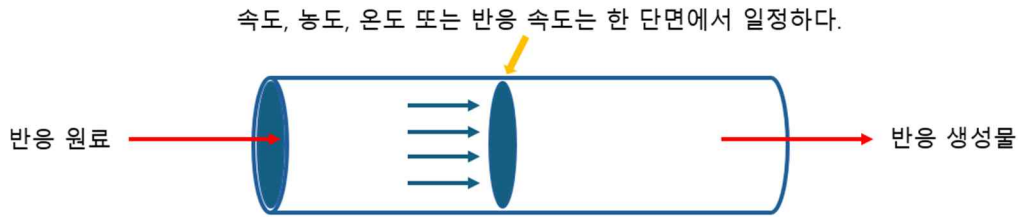


그림 4-1-6: PFR 구조 예시

PFR는 이상적인 흐름 반응기로 원통형의 연속적이고 유동적인 시스템에서 화학반응을 설명하는데 사용되는 모델인 PFR은 연속 관형 반응기(Continuous tubular reactor)라고도 한다. PFR은 가늘고 긴 직관 모양이며 한쪽 끝에서 반응 원료를 공급하고, 다른 끝으로 반응 생성물을 유출시키는 형식이며, 각 유체가 원자로의 축방향으로 이동하며 통과하는 것으로 모델링 된다. 여기서 유체는 방사형 방향으로 완벽하게 혼합되지만, 축 방향(앞쪽, 뒤쪽)으로 혼합되지 않는다. 이는 반응기 내부에 역 혼합이 없음을 의미한다. 이때 온도, 조성, 유속은 한 단면에서 일정하며 입구로부터의 거리에 따라서는 연속적으로 변하게 된다. 따라서 위치에 따라 생성물의 구성이 달라진다. 모든 입자는 투입된 것과 동일한 순서로 배출된다. 모든 입자는 동일한 체류 시간을 가지며, 이는 모든 입자가 정확히 동일한 시간 동안 용기 내부에 있음을 의미한다. PFR은 발열 반응을 수행할 경우 온도구배를 제어하기 어려워 과열 부분이 생길 수 있어 높은 온도를 요구하는 반응에는 적합하지 않다. 운영 및 유지관리 비용이 CSTR에 비해 높지만 전환율이 높고, 공간 효율적인 점이 특징이다.

(2) 연속 교반 탱크 반응기(Continuous stirred tank reactor, CSTR)

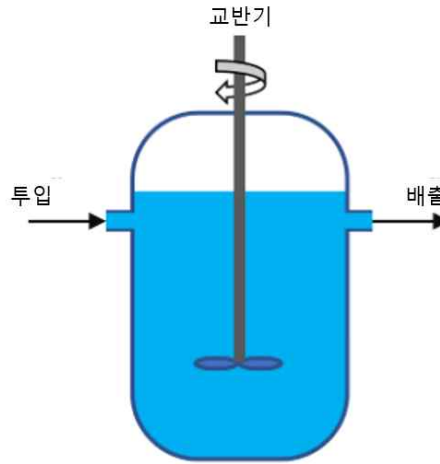


그림 4-1-7: CSTR 예시

CSTR은 혼합 흐름 반응기(Mixed Flow Reactor)라고도 불린다. 단독으로 사용되거나, 여러 개의 CSTR을 연결하여 사용할 수 있다. CSTR은 반응물을 주입하는 피더가 존재한다. 일반적으로 스테인리스 스틸로 만든 대형 탱크 또는 용기로 구성되며, 교반기 또는 교반 메커니즘이 장착되어 반응물을 계속 움직이게 하고 잘 혼합되도록 한다. 중간에 생성물이 원하는 품질로 만들어지지 않을 때는 생성물을 제거하는 배출 파이프를 통해 배출된다. CSTR은 반응물이 피더를 통해 반응기에 들어가고, 하나의 반응기 부피를 처리하는데 필요한 시간에 따라 용기 내부에서 반응하여 생성물을 만든다. 생성된 생성물은 지속적으로 배출구로 배출된다. CSTR은 필요에 따라 다양한 유형의 교반기 및 온도제어 시스템을 골라 장착할 수 있다. 이상적인 CSTR은 투입된 모든 입자가 즉시 혼합된다는 가정을 기반으로 하며, 전체 반응기는 항상 동일하고 균질한 구성을 가지고 있다. 교반기가 반응기 전체 농도를 균일하게 하기 때문에 전환의 범위가 위치에 의존하지 않는 장점이 있다. 높은 전환율이 필요하거나 중간 생성물을 생산하는 반응에 특히 적합하다. 전반적으로 CSTR은 화학물질이나 기타 제품을 연속적이고 대량으로 생산해야 하는 산업 공정에 적합한 도구이다. 또한 상대적으로 확장, 축소가 쉽기 때문에 실험실 규모와 상업적 규모에 모두 사용될 수 있다. 지속적인 교반이 필요한 액상반응, 기체-액체, 다상 반응을 포함한 광범위한 화학반응을 수용할 수 있고, 다양한 유형의 화학공정에 사용할 수 있다. CSTR은 반응 온도를 정밀하게 제어할 수 있는 온도 제어 재킷이 장착되어 있어 가열, 냉각 및 단열 등 반응에 효율적인 온도 조절을 가능하게 한다. 이는 온도 변화에 민감한 반응에 특히 중요한 특징이다. 하지만 매우 큰 부피의 반응기를 필요하기 때문에 단일 장치는 느린 속도를 갖는 반응에서 적절하지 않다. 운영비용은 PFR처럼 길고 특수화된 튜브나 관련 장비가 필요하지 않기 때문에 운영이 간단하고 비용이 적게 든다. 다양성, 효율성, 광범위한 화학 반응을 처리할 수 있는 능력으로 잘 알려져 있는 CSTR은 반응의 특정 요구 사항에 따라 달라지므로 제약산업 및 세포 배양 등 생물학적 공정에서도 널리 사용된다.

CSTR 조작 중 발생하는 오류에는 By-passing(우회흐름)과 Dead zone(정체영역)이 있다. By-passing(우회흐름)은 단로흐름(Short circuiting)라고도 하며, 원료가 공급되고 충분히 혼합된 다음 배출되어야 하는데 공급되자마자 곧바로 배출되는 현상이다. Dead zone(정체영역)은 물질 혼합 시 완전히 혼합되지 않고, 물질이 멎쳐서 혼합이 되지 않는 영역이다. 이런 이유들로 인해 이상적인 반응체류시간과 실제 반응체류시간이 차이가 발생한다.

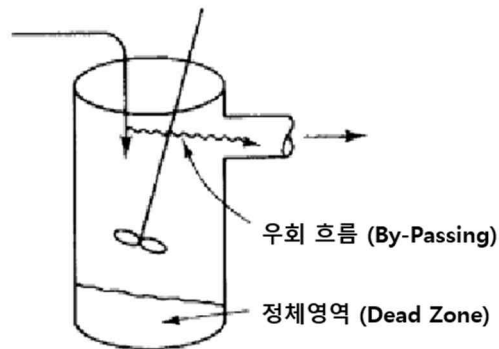


그림 4-1-8: By-Passing과 Dead zone

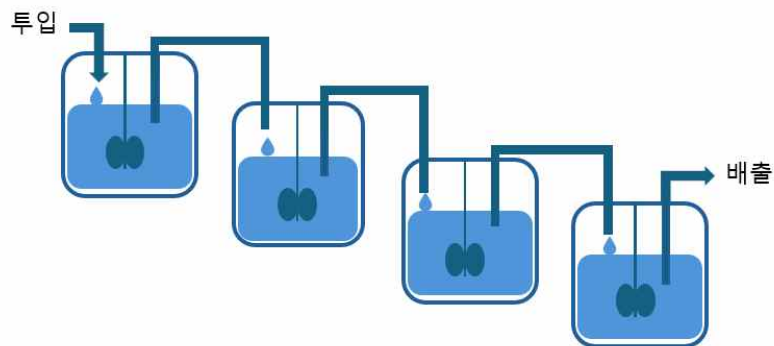


그림 4-1-9: 계단식 연속 교반 탱크 반응기(CSTR cascade)예시

CSTR은 반응기를 여러 개 연결하여 이어진 계단식 형태로도 설계할 수 있다. 일정시간 반응을 거쳐서 흐름에 따라 다음 구간으로 넘어간다고 가정하고 수학적 모델링을 할 수 있다. CSTR cascade는 반응이 너무 느리거나 두 가지 다른 액체가 존재할 때 높은 교반 속도가 필요한 경우에 적합하다. 또한 단일 CSTR은 역혼합과 광범위한 RTD로 인해 성능에 제한을 받는데, 계단식 CSTR(CSTR cascade)를 사용할 경우 이를 개선할 수 있다. 아래 그림은 개수 별 CSTR의 RTD를 비교한 것과 세 가지 다른 크기의 PFR의 RTD를 보여 준다. 그림을 보면 8 개의 CSTR이 PFR과 RTD가 유사한 것을 볼 수 있다. 연결된 CSTR이 많아질수록 광범위한 RTD가 개선된다. 그림에서 그래프는 유사하지만, PFR에 대한 RTD가 더 좁다는 점을 주의해야 한다. 아래 그림을 통해, CSTR을 연결하면 PFR과 유사한 결과가 나타나는 것 또한 예상할 수 있다.

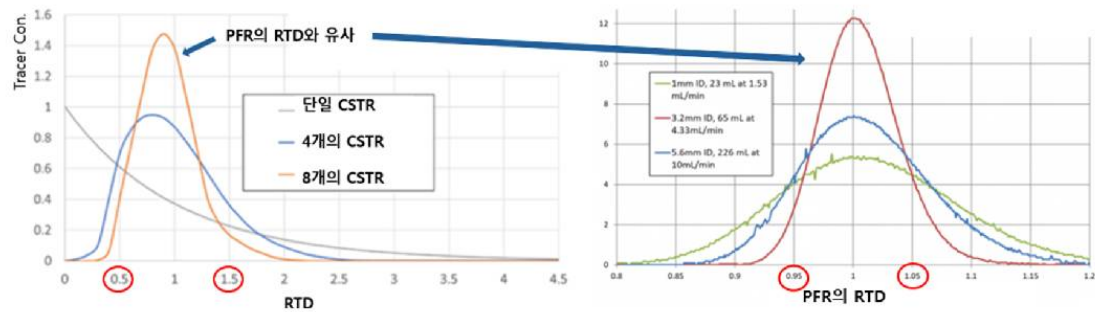


그림 4-1-10: CSTR과 PFR의 RTD 비교

표 4-1-2: PFR과 CSTR 상대적인 특성

구분	플러그 흐름 반응기 (PFR)	연속 교반 탱크 반응기 (CSTR)
특징	유입 순서대로 유출 (공간 효율적, 전환율 높음)	유입 시 즉시 혼합되어 균등분산
혼합	방사형 방향(축방향X)	교반기를 이용한 혼합
역혼합	X	O
체류시간	모든 입자가 동일	RTD가 광범위함
온도	급격한 온도구배를 제어하기엔 어려움 (고발열 반응에 부적합)	온도 제어 재킷으로 효율적인 온도조절 가능
운영 및 유지보수 비용	CSTR보다 높음	PFR에 비해 낮음
반응물의 반응속도	느린 반응 속도에 유리	반응기 부피가 크기 때문에 느린 속도를 갖는 반응에는 부적합
처리속도	부피가 작아 단위 시간당 CSTR 대비 적은 생성물	단위 시간당 상당한 양의 생성물을 생산 장기간 작동 가능
막힘 문제	쉽게 막힘	잘 막히지 않음
압력	높은 압력 수행 가능	낮은 압력 수행 가능
화학반응	고체 원료의 반응은 어려움	광범위한 화학반응 가능
충격 부하	약함	강함
처리효율	우수	미흡 (동일한 처리량에 대해 PFR의 면적의 3 배 이상이 소요)

RTD 측정 방법에는 펄스 입력(Pulse input)과 단계 입력(Step input)이 있다. 펄스 입력은 가능한 짧은 시간에 반응기 입구에 추적자(Tracer)를 순간적으로 투입하고, 출구에서 추적자의 농도 변화를 모니터링 하는 것이다. 펄스 입력에서 농도-시간 곡선을 나타내는 C-Curve를 그릴 수 있다. 펄스 입력에서 $E(t)$ 는 아래의 식을 통해 계산된다.

$$E(t) = \frac{C(t)}{\int_0^{\infty} C(t)dt}$$

여기서 $C(t)$ 는 t 시간에서의 추적자 농도를 나타낸다. 면적은 추적자 주입량에 비례한다.

단계 입력/계단식 입력(Step input)은 추적자가 일정한 양으로 반응기에 투입되는 것으로, 반응기에 투입되는 추적자의 농도는 반응기 출구와 입구 농도가 같아질 때까지 일정하게 유지된다. 단계 입력에서 추적자는 지속적으로 반응기에 투입되기 때문에 출구에서 추적자의 농도를 측정할 때 추적자 농도가 서서히 증가하는 누적분포 함수 형태를 띤다. 따라서 누적 분포 함수인 F-Curve를 그릴 수 있다. 아래의 식을 통해 단계 입력에서 RTD $E(t)$ 가 계산된다.

$$E(t) = \frac{d}{dt} \left[\frac{C(t)}{C_0} \right]_{step}$$

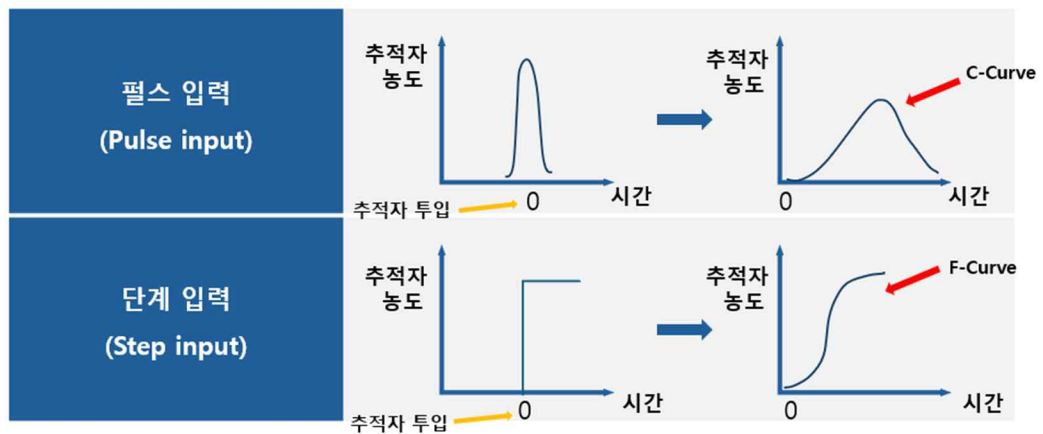


그림 4-1-11: 펄스입력과 단계입력 별 농도 측정

4.1.3 공정분석기술(PAT) 모델

PAT는 의약품 제조 공정을 설계, 분석 및 제어하기 위한 시스템으로, 공정 중 반제품 품질특성을 모니터링하여 CQAs에 미치는 영향을 파악할 수 있다. PAT의 주요 목표는 제품 변동성 및 결함 감소, 제조 효율성 향상, 실시간 품질 보증 등이 있다.

연속공정은 회분식 공정에 비해 공정 효율성과 일관성이 높지만, 실시간 모니터링과 제어가 필수적이며, PAT는 이러한 요구사항을 충족시킬 수 있는 도구이다. 공정 조건의 변화가 최종 제품 품질에 영향을 미칠 수 있지만 연속공정의 특성상 공정 중단 과정이 없기 때문에 PAT를 통한 실시간 모니터링과 제어는 일관된 품질의 제품을 생산하는 데 필수적이다. PAT를 통한 실시간 제어는 원료 변동성에 대응할 수 있는 유연한 공정 운영을 가능하게 하며, PAT 모델은 연속공정의 장점인 높은 효율성과 유연성을 극대화하면서도, 품질 리스크를 최소화할 수 있는 핵심 도구로 활용된다. 이로 인해 연속공정에서 PAT의 중요성은 더욱 부각되고 있다.

연속공정에서 PAT를 통해 공정 중 반제품 품질특성을 실시간으로 모니터링할 수 있어, OOS 물질 발생 시 이를 즉시 감지하고 대응할 수 있다. 또한 PAT를 통한 지속적인 모니터링은 연속적 공정 검증(Continuous Process Verification)을 가능하게 하여, 제품 품질의 일관성을 보장한다. PAT를 통해 얻은 데이터를 바탕으로 제품을 실시간으로 출하할 수 있어, 생산 주기를 크게 단축시킬 수 있다. 이러한 PAT의 적용은 연속공정에서 품질 보증, 생산성 향상, 비용 절감 등 다양한 이점을 제공하며, 제약 산업의 패러다임을 전통적인 QbT에서 QbD로 전환시키는 핵심 기술로 자리잡고 있다.

PAT 모델은 주요 공정 매개변수(CPPs)와 주요 품질특성(CQAs) 간의 관계를 이해하고, 이를 바탕으로 실시간 모니터링 및 제어를 수행하는 것을 기본 원리로 한다. 이는 QbD 접근법의 핵심 요소로, 품질을 최종 제품에서 검사하는 것이 아니라 설계 단계부터 품질을 보장하는 것을 목표로 한다. PAT 모델의 주요 구성 요소와 원리는 다음과 같다.

- 1) 공정 이해 및 위험 평가: 공정의 각 단계에서 CQAs에 영향을 미치는 CPPs를 식별하고, 이들 간의 관계를 정량적으로 이해한다.
- 2) 실시간 모니터링 시스템: in-line 또는 on-line 분석 기술을 통해 CPPs와 CQAs를 실시간으로 측정한다. 이는 근적외선 분광법(NIR), 라만 분광법, 테라헤르츠 펄스 이미징 등 다양한 분석 기술을 포함한다.
- 3) 다변량 데이터 분석: 주성분 분석(PCA), 부분 최소 제곱법(PLS) 등의 다변량 통계 분석 기법을 사용하여 복잡한 공정 데이터를 해석하고, CPPs와 CQAs 간의 관계를 모델링한다.

4) 피드백 제어 시스템: 실시간 모니터링 데이터와 다변량 분석 결과를 바탕으로 공정 매개변수를 자동으로 조절하여 품질을 일정하게 유지한다.

5) 지식 관리 시스템: 축적된 공정 데이터와 분석 결과를 체계적으로 관리하여 지속적인 공정 개선의 기반을 마련한다.

PAT는 이러한 요소를 기반으로 공정의 지속적인 모니터링, 제어, 그리고 개선을 가능하게 한다. PAT 모델은 단순히 공정을 모니터링하는 것을 넘어, 공정에 대한 깊은 이해를 바탕으로 품질을 예측하고 제어하는 종합적인 시스템을 구축하는 것을 목표로 한다.

아래 그림은 연속공정에서 물질추적 및 공정전환을 위한 방법으로써 PAT 적용 예를 나타내며, PAT 장비는 공정 장비의 출구에서 반제품 품질특성을 모니터링하고, 반제품 품질특성이 설정한 기준을 벗어날 경우(OOS 제품 발생) 공정 장비 내의 밸브를 열어 OOS 제품을 배출할 수 있다.

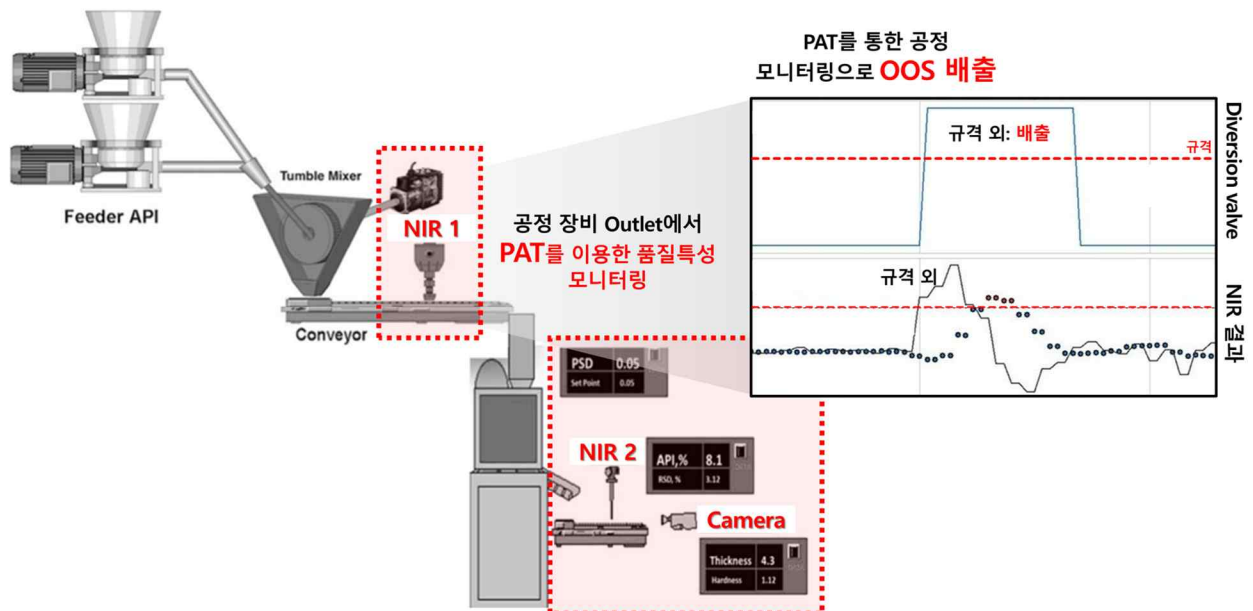


그림 4-1-12: 연속공정 내 물질추적 및 공정전환을 위한 PAT의 적용 예시

아래 표는 고형제 제조를 위한 다양한 연속공정에 적용 가능한 PAT 도구를 나타낸다. 이러한 PAT 도구들은 각각의 장단점을 가지고 있으며, 특정 공정 및 분석 요구사항에 따라 적절히 선택되어 사용된다. 여러 PAT 도구를 조합하여 사용함으로써 더욱 포괄적이고 정확한 공정 모니터링 및 제어가 가능하다. 연속공정에서 이러한 PAT 도구들을 활용한 물질 추적 및 공정 전환 전략은 제품 품질의 향상, 공정 효율성 증대, 실시간 품질 보증 등 다양한 이점을 제공한다.

표 4-1-3: 고품제 제조를 위한 연속공정에서 PAT 도구의 적용 예시

공정	모니터링 품질특성	PAT 도구	적용방법
혼합	API 함량	NIR	파우더가 흐르는 chute 위에 프로브 설치
	API 함량	다지점 NIR	Chute 위에 프로브 설치
	API 함량	NIR	연속 혼합기 출구에 NIR 프로브를 설치하여 API 함량을 모니터링
	첨가제 함량	NIR	연속 혼합기 출구에 NIR 프로브를 설치하여 API 함량을 모니터링
분무건조	입자크기분포	레이저 회절	In-line 및 at-line 방법으로 입자크기분포를 모니터링
롤러 압축	리본의 압축	음향 방출	분말로부터 10cm 떨어진 곳에 음향 방출 PAT를 설치
	리본의 상대밀도	NIR	리본의 중간 지점에 NIR 프로브를 설치하여 비접촉 방식으로 리본의 상대밀도를 측정
트윈 스크류 과립화	입자크기분포	SFV	과립기 출구에 SFV를 설치하여 입자크기분포를 모니터링
	입자크기분포	초고속 카메라	슈트 위에 초고속 카메라를 설치하여 입자크기분포를 모니터링
	수분함량	NIR	건조기 출구에 NIR을 설치하여 과립의 수분함량을 모니터링
	입자크기분포	FBRM	제립기 출구에 FBRM을 설치하여 입자크기분포를 모니터링
타정	API 함량	NIR	피드 프레임 또는 다이 위에 NIR 프로브를 설치하여 혼합물 또는 정제 내 API 함량을 모니터링

● 근적외선 분광법 (Near-Infrared)

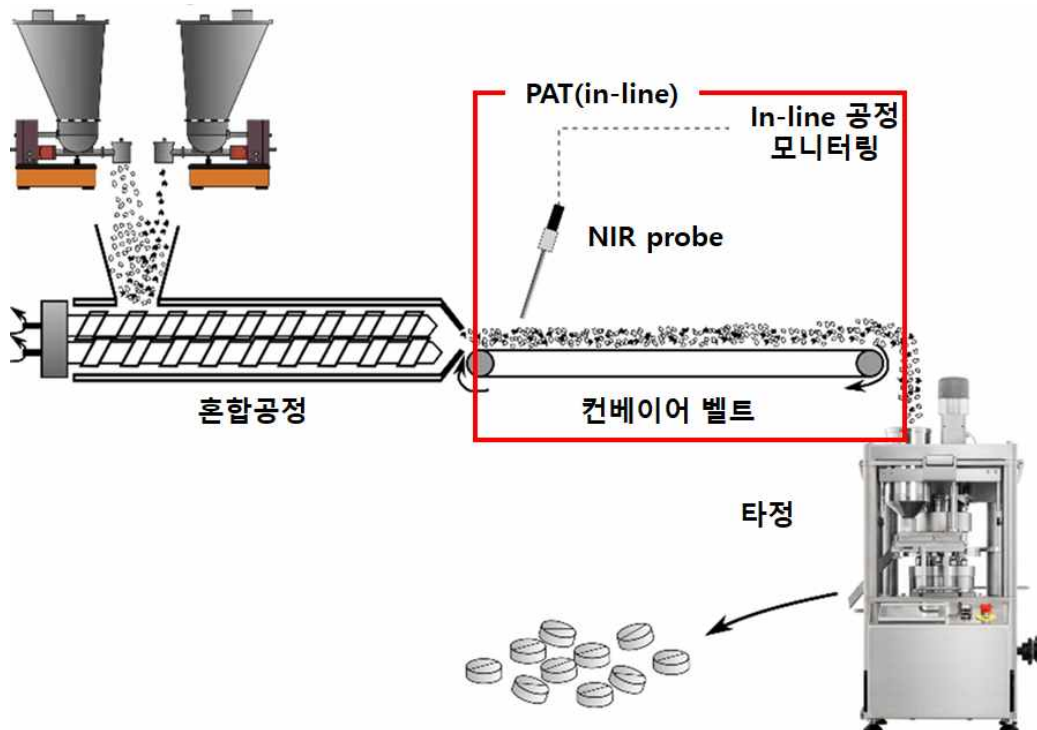


그림 4-1-13: 연속공정에서 NIR 적용의 예

근적외선 분광법 (Near-Infrared, NIR)은 780-2500nm 파장 범위의 전자기 스펙트럼을 사용하는 분석 기술이다. NIR 분광법은 분자의 진동 에너지 준위 간 전이를 이용한다. 시료에 근적외선을 조사하면, 분자 내 화학 결합이 특정 파장의 빛을 흡수하여 진동하게 된다. 이때 발생하는 오버톤과 결합 진동은 분자의 구조와 조성에 따라 다르게 나타나며, 이를 통해 시료의 화학적, 물리적 특성을 분석할 수 있다.

NIR 은 연속공정에서 다양한 특성을 모니터링하는 데 사용될 수 있다.

- 원료 식별 및 정량: 원료의 화학적 조성 and 순도
- 혼합 균일성 평가: 혼합 공정에서 성분들의 분포
- 과립화 및 건조 공정: 수분 함량, 입자 크기 분포, 밀도 변화
- 정제 압축: 정제의 경도, 함량 균일성, 질량 변동
- 코팅: 코팅 두께와 균일성

NIR 은 비파괴적인 분석으로, 시료를 손상시키지 않고 분석할 수 있어, 연속공정에 이상적인 분석 방법이다. 또한 빠른 측정 속도로 실시간 공정 모니터링 및 제어가 가능하다. NIR 은 여러 성분을 동시에 분석할 수 있어 효율적이다. 하지만 NIR 은 복잡한 스펙트럼으로 오버톤과 결합 밴드로 인해 스펙트럼 해석이 복잡할 수 있다.

또한 정확한 분석을 위해 초기에 시간과 비용이 많이 소요될 수 있으며, 수분에 민감하여 일부 분석에서 간섭이 발생할 수 있다. 또한 NIR 은 낮은 감도로 미량 성분 분석에는 적합하지 않을 수 있다.

NIR 을 사용한 물질 추적 및 공정 전환 전략은 다음과 같이 개발할 수 있다.

- 실시간 물질 특성 추적: 과립화 공정에서 수분 함량과 입자 크기 변화를 연속적으로 모니터링한다.
- 품질 기반 공정 전환: 목표 품질 특성에 대한 허용 범위를 설정하고, NIR 측정값이 설정된 범위를 벗어날 경우 자동으로 다음 물질을 배출하는 전환 전략을 개발한다.
- 피드백 제어 시스템: NIR 데이터를 실시간으로 분석하여 공정 파라미터를 자동으로 조절하는 피드백 루프를 구현한다.

다양한 연구에서 연속공정에 NIR 을 사용하여 다양한 품질특성을 모니터링하였으며, 아래 표는 NIR 을 사용하여 고형제 제조를 위한 연속공정 중 다양한 품질특성을 모니터링한 사례의 요약이다.

표 4-1-4: 고형제 제조를 위한 연속공정에 NIR을 적용한 사례

제조공정	모니터링 품질특성	요약	참고문헌
연속 직타공정	정제의 함량균일성	<ul style="list-style-type: none"> - 연속 직접 압축 공정에서 NIR을 사용하여 정제의 함량 균일성을 실시간으로 모니터링함. - NIR 기반의 피드백 제어 시스템을 구현하여 API 함량의 변동이 감소함. 	[28]
연속 혼합공정	혼합균일성	<ul style="list-style-type: none"> - 연속 혼합 공정에서 NIR을 사용하여 혼합물의 균일성을 실시간으로 평가함. - 개발된 NIR 모델을 사용하여 혼합 공정의 중점을 결정하고, 다음 공정 단계로의 전환을 제어하는 시스템을 구축함. 	[29]
연속 직타공정	혼합균일성 및 정제의 함량	<ul style="list-style-type: none"> - 연속 직타공정에서 NIR을 사용하여 정제 피드 프레임에서의 혼합균일성과 압축된 정제의 API 농도를 실시간으로 모니터링함. - 실시간 품질 모니터링이 가능해져 공정 제어의 정확성이 향상됨. 	[30]

● 라만 분광법(Raman Spectroscopy)

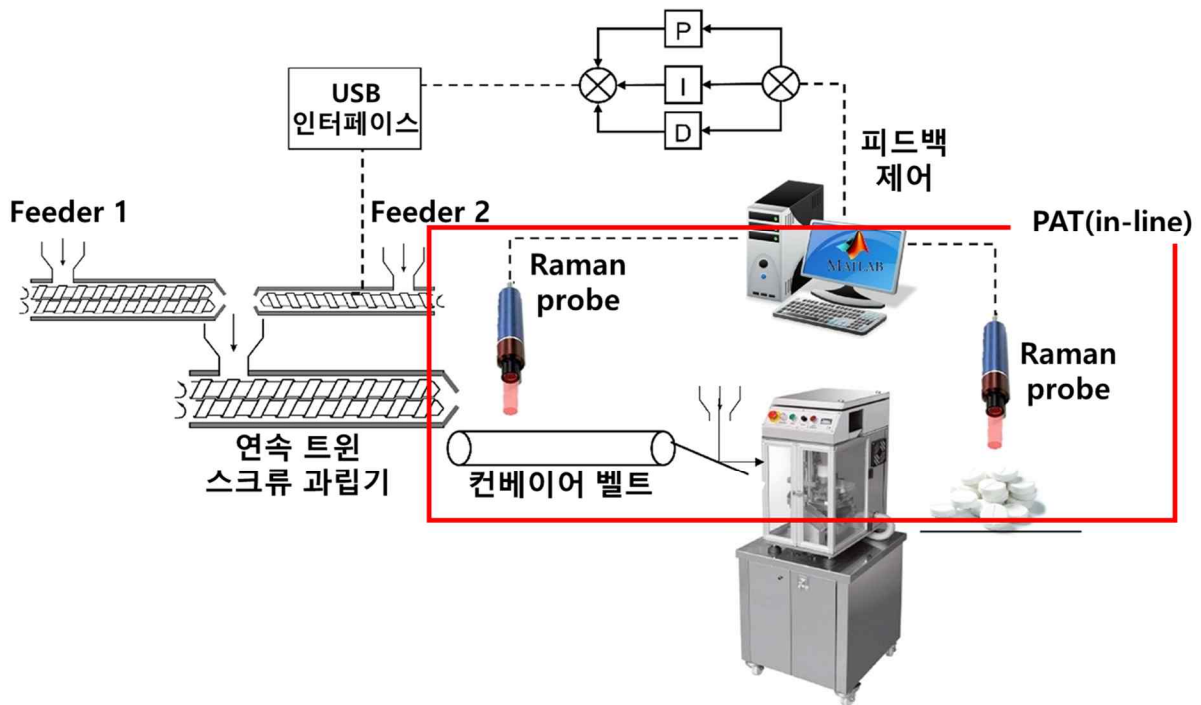


그림 4-1-14: 연속공정에서 Raman 적용의 예

라만 분광법은 단색광(주로 레이저)을 시료에 조사하여 산란된 빛의 진동수 변화를 측정하는 분석 기술이다. 이 기술은 분자의 진동, 회전, 기타 저주파 모드에 대한 정보를 제공한다. 라만 산란은 분자의 편극률 변화와 관련이 있어, 분자 구조와 화학적 조성에 대한 고유한 지문을(Fingerprint) 제공한다.

라만은 연속공정에서 다양한 특성을 모니터링하는 데 사용될 수 있다.

- 결정형 분석: 다형체 전환 및 결정화 과정 모니터링
- 함량균일성 평가: 혼합 공정에서의 성분 분포 분석
- 코팅 공정: 코팅 두께 및 균일성 평가

라만은 유리나 플라스틱 용기를 통한 측정이 가능하여 시료에 직접 라만 프로브를 접촉시키지 않고 장비 표면에서 측정이 가능하다. 또한 높은 화학적 특이성을 가지기 때문에 정성분석에 용이하다. 하지만 형광 간섭이 발생할 수 있으며, 열에 의한 시료 손상 가능성이 있다. 또한 NIR 에 비해 상대적으로 감도가 낮다.

라만 분광법을 사용한 물질 추적 및 공정 전환 전략은 다음과 같이 개발할 수 있다.

- 혼합 공정에서 함량균일성을 평가하여 최적의 혼합 중점을 결정한다.
- 코팅 공정에서 코팅 두께를 실시간으로 측정하여 목표 두께에 도달했을 때 공정을 종료한다.

다양한 연구에서 연속공정에 라만을 사용하여 다양한 품질특성을 모니터링하였으며, 아래 표는 라만을 사용하여 고품제 제조를 위한 연속공정 중 다양한 품질특성을 모니터링한 사례의 요약이다.

표 4-1-5: 고품제 제조를 위한 연속공정에 라만을 적용한 사례

제조공정	모니터링 품질특성	요약	참고문헌
연속 습식과립화 공정	API 함량	<ul style="list-style-type: none"> 연속 습식과립화 공정 및 타정 공정에서 API의 함량을 실시간으로 모니터링함. 실시간 모니터링 데이터를 기반으로 피드백 제어 시스템을 구축하여 API 피더를 조절하고 정제의 함량균일성을 유지함. 목표 함량에 도달한 시점을 공정 종료점으로 설정하여 품질 기준을 충족함. 	[31]
코팅공정	코팅 중량	<ul style="list-style-type: none"> 정제 코팅 공정에서 라만 분광법을 사용하여 코팅 중량을 실시간으로 모니터링함. 코팅 중량을 모니터링하여 목표 중량을 달성하는 시점을 공정의 종료점으로 설정함. 	[32]
Extrusion-Molding-Coating (EMC) (압출-타정-코팅)	API 결정형	<ul style="list-style-type: none"> 압출-성형-코팅(EMC) 공정에서 라만 분광법으로 API 결정형 등의 품질 특성을 모니터링하여 공정의 일관성과 효율성을 높임. 	[33]

● 테라헤르츠 분광법 (Terahertz Spectroscopy)

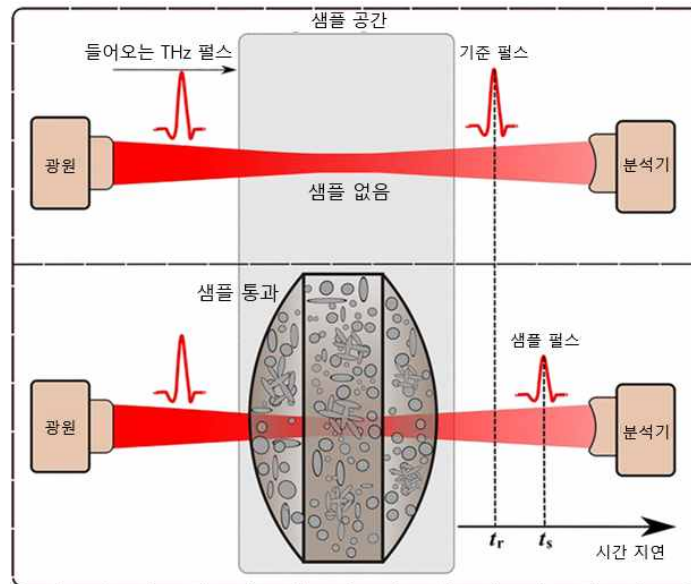


그림 4-1-15:테라헤르츠 분광법 적용의 예

테라헤르츠 분광법 (Terahertz Spectroscopy)은 0.1–10 THz ($3.3\text{--}333\text{ cm}^{-1}$) 범위의 전자기파를 사용하는 분석 기술이다. 이 기술은 분자 간 진동과 결정 구조에 대한 정보를 제공하며, 특히 결정성 물질의 분석에 유용하다.

테라헤르츠 분광법은 연속공정에서 다양한 특성을 모니터링하는 데 사용될 수 있다.

- 코팅 두께 측정: 정제 코팅 공정 모니터링
- 함량 균일성 평가: 혼합 공정에서의 성분 분포 분석
- 과립 밀도 측정: 과립화 공정 모니터링

테라헤르츠 분광법은 비파괴적 분석이 가능하며, 결정성 물질에 대한 높은 감도를 가진다. 또한 라만 분광법과 동일하게 플라스틱 포장재를 통한 측정이 가능하기 때문에 장비 표면을 통해 다양한 특성을 모니터링할 수 있다. 하지만 수분에 의한 간섭이 심하고, 데이터 해석이 복잡할 수 있다는 단점이 있다.

테라헤르츠 분광법을 사용한 물질 추적 및 공정 전환 전략은 다음과 같이 개발할 수 있다.

- 코팅 공정에서 코팅 두께를 실시간으로 측정하여 목표 두께에 도달했을 때 공정을 종료한다.
- 과립화 공정에서 과립 밀도를 모니터링하여 최적의 과립화 중점을 결정한다.

다양한 연구에서 연속공정에 테라헤르츠 분광법을 사용하여 다양한 품질특성을 모니터링하였으며, 아래 표는 테라헤르츠 분광법을 사용하여 고품제 제조를 위한 연속공정 중 다양한 품질특성을 모니터링한 사례의 요약이다.

표 4-1-6: 고품제 제조를 위한 연속공정에 테라헤르츠 분광법을 적용한 사례

제조공정	모니터링 품질특성	요약	참고문헌
코팅공정	코팅 두께	<ul style="list-style-type: none"> 정제 코팅 공정에서 테라헤르츠 펄스 이미징을 사용하여 코팅 두께를 실시간으로 측정함. 코팅 두께를 실시간으로 모니터링하여 코팅 공정의 종점을 결정함. 코팅 두께의 균일성이 향상되고 공정 종점 결정의 정확성이 개선됨. 	[34]
혼합공정	혼합균일성	<ul style="list-style-type: none"> 테라헤르츠 시간영역 분광법(THz-TDS)을 사용하여 혼합물의 균일성을 실시간으로 모니터링함. MCC와 인산수소칼슘 이수화물, MCC와 과립화된 α-락토오스 이수화물의 혼합물을 대상으로 실험을 진행함. 감쇠(attenuation) 및 위상(phase) 관련 파라미터를 통해 혼합물의 균일성 변화를 신뢰성 있게 감지할 수 있었음. 	[35]

● Eyecon2 입자 크기 분석기(Particle Size Analyzer)

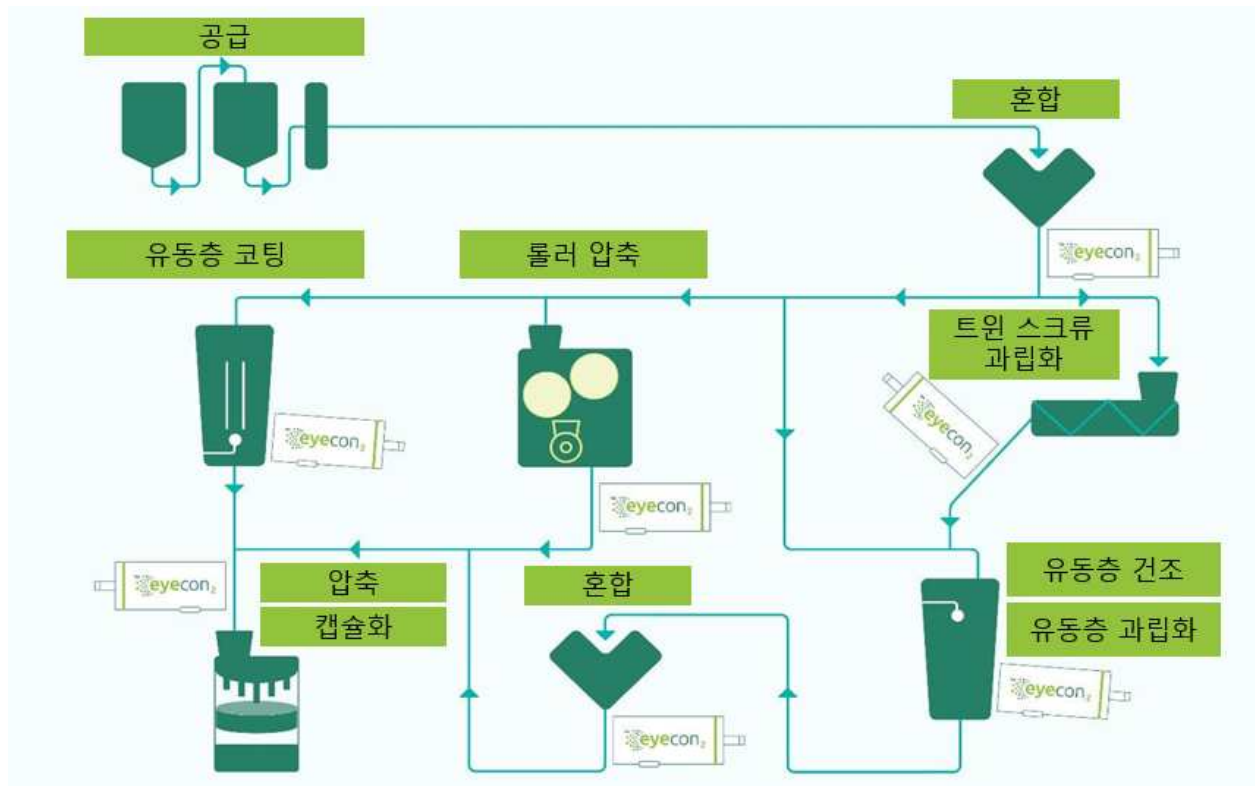


그림 4-1-16: Eyecon2 입자 크기 분석기 적용의 예

Eyecon2는 실시간, 인라인 또는 오프라인 입자 크기 및 형상 모니터링을 위한 PAT 장비이다. 이 시스템은 직접 이미징 기술을 사용하여 입자를 분석한다. AI와 머신러닝 기능이 있어 입자 크기와 형상에 대한 빠른 이해가 가능하다. Eyecon2는 연속공정에서 입자크기분포를 모니터링하는 데 사용될 수 있다.

Eyecon2는 비접촉 측정으로 물질과 직접 접촉하지 않아 제어된 환경에 설치하기 쉽다. 또한 실시간 모니터링이 가능하기 때문에 별도의 샘플링이 필요 없으며, 배치 및 연속 공정 모두에 적용 가능하다. AI 및 머신러닝 기능이 있어 다양한 유형의 물질 측정이 가능하고 높은 정확도로 이미지 분석이 가능하다. 하지만 측정 거리 제한이 있어 0-25mm 범위 내에서 정확한 위치 선정이 필요하다. 또한 50 μ m - 5500 μ m 사이의 입자 크기만 측정 가능하다.

Eyecon2는 비교적 최근에 출시된 장비로, 연속공정에 직접적으로 사용한 사례는 없으나, Eyecon2를 사용한 물질 추적 및 공정 전환 전략은 다음과 같이 개발할 수 있다.

- 실시간 입자 크기 및 형상 모니터링을 통해 연속공정에서 공정 변수(RPM, 공기 흐름, 온도 등)가 입자크기에 미치는 영향을 확인할 수 있다.

4.2 사례분석을 통한 연속공정 중 반제품 탐색 방법 적용 연구

연속공정에서 물질 추적 및 배출 전략을 개발하기 위해선 적용 사례를 분석하여 다양한 제형 및 공정에 적용할 수 있어야 한다. 국내 제약사의 물질 추적 및 배출 전략 개발을 용이하게 하기 위해 ICH, FDA, EMA, PDMA 등과 같은 규제기관 지침서 및 자료, 연구논문, 실제 제품 개발 사례 등을 기반으로 정제 및 캡슐제와 같은 경구용 고형제 생산을 위한 연속공정 중 물질 추적 및 배출 전략을 개발한 사례를 분석하여 제시한다.

(1) 규제기관 지침서 및 자료 사례분석

연속공정에 대한 가이드라인인 ICH Q13 의 부록에는 원료의약품(합성 의약품), 완제의약품(합성 의약품), 원료의약품(치료용 단백질), 통합 원료의약품 및 완제의약품 연속공정에 대한 사례를 제시한다. 여기에는 시스템 개요뿐만 아니라 다양한 관리전략 개발 방법에 대한 사례가 명시되어 있다. 본 연구에서는 ICH Q13 가이드라인 부록에 명시된 사례를 제형, 제조공정 개요(사용된 단위공정), 물질 추적 및 배출 전략 개발 방법(예. 사용된 공정모델)으로 분류하여 제시한다.

(2) 연구논문 사례분석

연속공정과 관련된 다양한 연구논문 중 2015 년~2023 년 사이에 게재된 경구용 고형제 제조를 위한 연속공정에서 물질 추적 및 배출 전략을 개발한 연구논문의 사례를 제형, 제조공정 개요(사용된 단위공정), 물질 추적 및 배출 전략 개발 방법(예. 사용된 공정모델)으로 분류하여 제시한다.

(3) 연속공정 기허가 제품 개발 사례분석

버텍스(Vertex) 제약의 오르캄비(ORKAMBI)는 최초로 승인된 연속공정 의약품으로 4 단계의 관리전략을 구축하였다. 관리전략은 목표 값에 도달하도록 단위공정을 제어하는 1 단계에서부터 RTRT 의 4 단계로 구성되어 있으며, 공정 중 제어(In-process control)를 통해 설정한 기준을 충족하지 못하는 제품을 배출하는 전략을 구축한다. 본 연구에서는 실제 제품 개발 사례로서 오르캄비 제조를 위한 연속공정에서 물질 추적 및 배출 전략 개발 방법에 대해 제시한다.

4.2.1 규제기관 지침서 및 자료 사례분석

(1) ICH Q13 CONTINUOUS MANUFACTURING OF DRUG PRODUCTS

연속공정에 대한 가이드라인인 ICH Q13 의 부록에는 원료의약품(합성 의약품), 완제의약품(합성 의약품), 원료의약품(치료용 단백질), 통합 원료의약품 및 완제의약품 연속공정에 대한 사례를 제시한다. 여기에는 시스템 개요뿐만 아니라 다양한 관리전략 개발 방법에 대한 사례가 명시되어 있음. 본 연구에서는 ICH Q13 가이드라인 부록에 명시된 사례를 제형, 제조공정 개요(사용된 단위공정), 물질 추적 및 전환 전략 개발 방법(예. 사용된 공정모델)으로 분류하여 제시한다.

표 4-2-1: ICH Q13 완제의약품(합성 의약품) 연속공정 사례분석

제형	정제
제조공정	혼합-타정
모니터링도구	NIR, RTD
물질 추적 및 전환 전략	NIR 프로브를 정제 타정 주입 프레임에 설치하여 혼합균일성을 평가한다. RTD 는 개별 단위 조작과 전환 위치 간의 공정 부분을 분석하고 NIR 프로브 및 전환 위치 사이의 RTD 는 추적자를 이용한다.
모니터링품질특성	혼합균일성, 함량균일성
참고문헌	ICH Q13 CONTINUOUS MANUFACTURING OF DRUG PRODUCTS

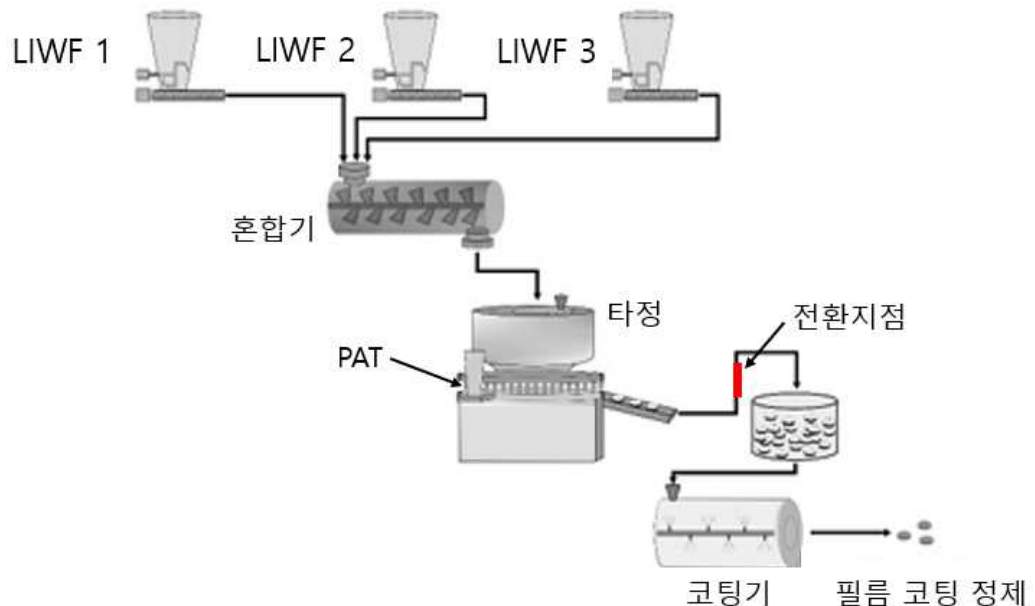


그림 4-2-1: ICH Q13 완제의약품(합성 의약품) 연속공정 시스템 예시

ICH Q13 가이드라인 부록 II 완제의약품(합성 의약품)에서는 NIR 과 RTD 를 이용한 PAT 사례를 제시한다. 이 사례는 물질 품질 속성과 단위 공정 (정량주입장치 와 혼합기) 및 중요 품질 속성(CQAs)에 미치는 영향 간의 관계를 평가한다. 이 공정에서 사용된 장비는 정량주입장치(LIWF), 혼합기, NIR 프로브, 코팅기가 있다. 정량주입장치(LIWF)는 제제 당 이론적인 각 투입물 양을 전달하고, 질량 유량속과

변동성의 특성을 분석한다. 혼합기는 원하는 혼합균일성을 보장하기 위해 패들 개수 및 방향이 어떤 영향을 주는지 평가한다. 또한 RTD 를 이용해 전후 혼합 및 장애 전과 정도에 대한 정보를 얻고, 물질 추적성과 전환 전략을 정의한다. NIR 프로브는 정제 타정 주입 프레임에 설치하여 혼합균일성, 함량균일성을 모니터링 한다. NIR 을 통해 실시간 모니터링, 경향, 예측 분석을 제공하여 연속공정 시스템 안정성, 성능, 산출물품질을 보장할 수 있다. 코팅기는 45 분 안에 완료되도록 설정한다. 최종 제품 품질에 장애의 영향을 줄이기 위해 NIR 과 RTD 를 사용한다. RTD 를 이용하여 질량균형을 얻고, 물질이 축적되거나 비어 있는 것을 방지하기 위해 모든 단위 조작에서 시스템 통합 중 물질 흐름을 조정하여 분석한다. 이때 RTD 는 제제의 원료의약품을 대신하여 원료의약품과 매우 유사한 흐름 특성을 갖는 추적자를 사용한다.

조치	활동
공정 개시/재시작 (Start-up/Restart)	물질 추적 및 자료 수집 시작, 제조 물질을 사전에 정의된 물질 수집 허용 기준을 충족할 때까지 배출
일시 정지/중지 (Pause/Stop)	공정 일시 중지 또는 중지는 사전에 정의된 허용 기준에 따라 수동 또는 자동으로 실행
가동 중단 (Shutdown)	물질 수집은 제조 물질이 사전에 정의된 허용 기준에 부 적합할 때까지 지속하고, 그 후 제조 종료

그림 4-2-2: 공정 개시/재시작, 일시 정지/ 중지, 가동 중단 전략

위 그림과 같이 공정 개시/재시작, 일시 정지/ 중지, 가동 중단으로 관리할 수 있다. 관리전략에는 NIR 측정, 공정 중 관리(ICPs), 중요 공정 변수 능동 공정 관리 등이 있다. 모니터링을 및 관리를 통해 모든 공정의 장애를 확인하여 시스템을 사전에 관리할 수 있으면 사전 정의된 기준에 따라 정확하게 물질이 폐기물로 전환되고 관리상태로 연속공정을 할 수 있다.

표 4-2-2: ICH Q13 원료의약품과 완제의약품 통합 연속공정 사례분석

제형	정제
제조공정	혼합-과립, 건조-혼합-타정
모니터링도구	인라인/엡라인/오프라인을 이용한 PAT, RTD
물질 추적 및 전환 전략	RTD 특성을 이용하여 전체 공정에서 검체 채취 전략을 수립한다. 모든 부적합 물질을 전환하기 위해 설정한 한계값에 벗어나는 변동은 원료 추적성을 위한 적절한 방법인 RTD 모델을 사용하여 물질 전환이 발생한다.
모니터링품질특성	혼합균일성, 함량균일성
참고문헌	ICH Q13 CONTINUOUS MANUFACTURING OF DRUG PRODUCTS

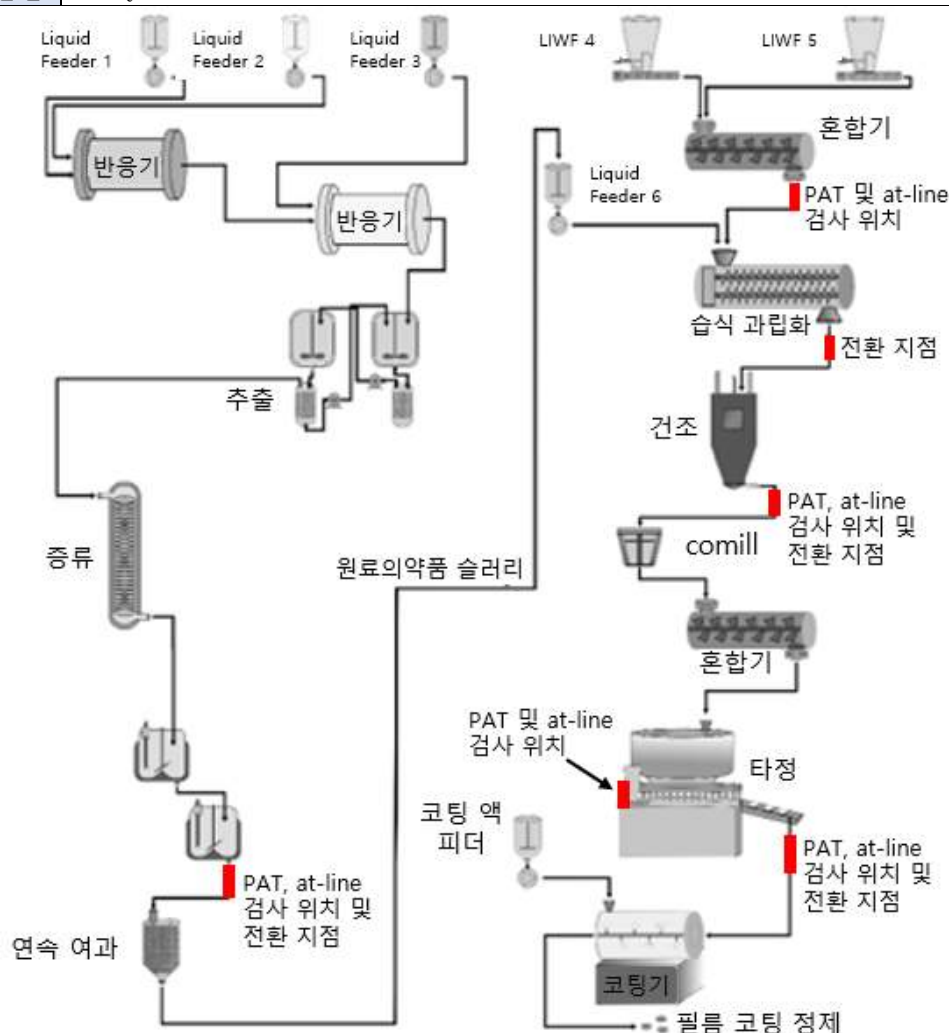


그림 4-2-3: ICH Q13 원료의약품과 완제의약품 통합 시스템 예시

ICH Q13 부록 IV에서는 원료의약품과 완제의약품 통합 연속공정 사례를 제시한다. 위 그림은 원료의약품과 완제의약품의 통합 연속공정을 보여준다. PAT 등 모든 인라인/엡라인/오프라인 측정을 위한 검체채취 위치는 T1~T5 이고, 모든 전환 위치는 D1~D4 이다. 고농축 결정 슬러리인 원료의약품을 얻기 위해 유동 반응기를 사용한 화학 반응, 연속 결정화 및 교차 흐름 여과를 사용한다. 습식 과립화 공정을 선택할 경우 연속 여과 라인을 통해 원료의약품과 완제의약품 공정을 통합할 수 있다.

관리전략으로는 RTD 특성을 이용한 전략, 연속공정에 사용하는 장비의 성능을 모니터링이 있다. RTD는 적절한 검체채취 빈도, 시험 방법, 측정에 필요한 시간, 기기 역량을 고려하여 실시간으로 원료의약품 품질을 모니터링 하는 적절한 시간 프레임을 제공한다. 모든 부적합 물질을 전환하기 위해 설정한 한계값에 벗어나는 변동은 원료 추적성을 위한 적절한 방법인 RTD 모델을 사용하여 물질 전환이 발생한다. 또한 공정 중 변화 유형과 장비 체류시간 차이가 발생하면 공정 개시와 가동 중단 순서를 신중하게 계획하여 폐기물을 빠르게 수집하고 낭비를 줄일 수 있다.

시험 항목 ¹	주기적 시험의 원료의약품 규격		매 배치 시험의 완제의약품 규격	
	시험	검체채취 위치	시험	검체채취 위치
성상	해당없음	해당없음	V	코팅 정제
확인	V	완제의약품 시험 결과 활용	V	PAT에서 정제 주입 프레임(T4)
결정형 ²	V	검체채취 위치 T1	해당없음	타당성 검증 시 시험하지 않음
키랄성 ³	V	검체채취 위치 T1	해당없음	타당성 검증 시 시험하지 않음
입자도	V	검체채취 위치 T1	해당없음	시험 실시하지 않음
순도	V	검체채취 위치 T1	해당없음	시험 실시하지 않음
함량	해당없음		V	코어 정제 T4 (혼합 균일성) 및 TS정제 무게의 검체채취 위치 조합
불순물 ⁴	원료의약품과 완제의약품의 불순물 규격이 다를 수 있다.			
유연물질	V	T1 검체채취 위치 (오프라인 HPLC) ⁴	V	T1 검체채취 위치(오프라인 HPLC) ⁴ 또는 코팅
잔류 용매	V		V	정제(오프라인 HPLC 시험)(해당하는 경우)
급속 불순물	V		V	
반이원성 불순물	V		V	
용출	해당없음	해당없음	V	코팅 정제
제제 균일성	해당없음	해당없음	V	나정
수분	해당없음	해당없음	V	코팅 정제
미생물 한도	해당없음	해당없음	V	코팅 정제

그림 4-2-4: 통합 연속공정의 시험 접근법 예시

위 그림은 통합 연속공정의 시험 접근법 예시이다. 원료의약품이 통합 원료의약품 및 완제의약품 공정에서 분리되지 않았더라도 ICH Q6A와 기타 관련 ICH 가이드라인에 따라 원료의약품 규격을 정의하고 타당성을 검증해야 한다. 통합 공정에서 일반적으로 원료의약품 품질과 관련된 일반적인 속성은 ICH Q6A에서 타당성이 검증되는 경우를 제외하고 완제의약품 규격에 포함된다.

4.2.2 연구논문 사례분석

연속공정에서 물질추적 및 전환전략 방법으로써 RTD, 시뮬레이션 모델, PAT 를 사용한 연구논문을 조사하였으며, 각 기법에 대한 사례분석을 실시하였다. 아래 표는 RTD, 시뮬레이션 모델, PAT 를 사용하여 고품제 제조를 위한 연속공정에서 물질추적 및 전환전략을 사용한 연구논문 사례를 나타낸다.

표 4-2-3: 고형제 제조를 위한 연속공정에서 물질추적 및 전환전략을 사용한 연구논문 사례

구분	제조공정	물질추적 및 전환전략	모니터링한 품질 특성	참고문헌	연도
PAT	연속 건식과립화 (피더-혼합기-롤러 컴팩터- 타정기)	NIR을 통한 RTD 모델을 통해 공정 내 API 농도 예측 및 OOS 제품 전환(3 개의 전환 지점)	- LIW 피더/혼합기 출구: 질량 흐름 - 혼합기 출구/롤러 압축기 출구: NIR - 롤러 압축기 출구/타정기 출구: NIR	RTD modeling of a continuous dry granulation process for process control and materials diversion	2017
	연속 습식과립화(피더- 혼합기-트윈스크류 과립기- 유동층건조기-제립기- 타정기)	NIR 기반 RTD 모델을 통해 공정 내 API 농도 및 OOS 제품을 예측하여 전환 (블렌더, 유동층 건조기, 타정기에서 측정)	- 혼합기 출구: NIR을 이용하여 혼합물 중 API 함량 모니터링 - 유동층 건조기: NIR을 이용하여 건조된 과립 중 API 함량 모니터링 - 타정기 피드프레임: NIR을 이용하여 분쇄된 과립 중 API 함량 모니터링 - 타정기 출구: NIR을 이용하여 정제 중 API의 함량 모니터링	From powder to tablets: Investigation of residence time distributions in a continuous manufacturing process train as basis for continuous process verification	2020
	과립-건조	Near-elastic collisions	- 입자크기분포	Considering inelasticity in the real-time monitoring of particle size for twin-screw granulation via acoustic emissions	2023
	과립-타정	Near-elastic collisions	- 입자크기분포	Predicting the particle size distribution in twin screw granulation through acoustic emissions	2021
	투입-혼합	NIR 및 Raman 기반 RTD 모델	- 혼합균일성	Control strategy and methods for continuous direct compression processes	2021
	혼합-타정	NIR, Raman	- 혼합균일성	Characterization of Near- Infrared and Raman Spectroscopy for InLine Monitoring of a Low-Drug Load Formulation in a Continuous Manufacturing Process	2019
	과립-타정	NIR 기반 RTD 모델	- 혼합균일성	Measurement of residence time distributions and material tracking on three continuous manufacturing lines	2019

	혼합-타정	NIR	- 혼합균일성	Assessment of blend uniformity in a continuous tablet manufacturing process	2019
	과립-타정	NIR, Raman, Eyecon™	- 입자크기분포 - 혼합균일성	Advanced process design and understanding of continuous twin-screw granulation via implementation of in-line process analytical technologies	2019
	혼합-과립-타정	NIR 및 NIR-CI 기반 RTD 모델	- 혼합균일성	RTD-based Material Tracking in a Fully- Continuous Dry Granulation Tableting Line	2018
	투입-혼합	Raman	- 혼합균일성	Method Development and Validation of an Inline Process Analytical Technology Method for Blend Monitoring in the Tablet Feed Frame Using Raman Spectroscopy	2018
	혼합-타정	NIR	- 혼합균일성	Evaluation of Analytical and Sampling Errors in the Prediction of the Active Pharmaceutical Ingredient Concentration in Blends from a Continuous Manufacturing Process	2017
	과립-타정	Raman	- 혼합균일성	In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process	2017
	혼합-과립-타정	NIR 기반 RTD 모델	- 혼합균일성	RTD modeling of a continuous dry granulation process for process control and materials diversion	2017
	과립-타정	NIR-CI	- 입자크기분포 - 혼합균일성	Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) as a process monitoring solution for a production line of roll	2015

				compaction and tableting	
	과립-타정	Eyecon™	- 입자크기분포	Evaluation of an in-line particle imaging tool for monitoring twin-screw granulation performance	2015
구분	제조공정	물질주적 및 전환전략	반응기 모델	참고문헌	연도
RTD	혼합-타정	펄스 입력	PFR-CSTR	Effect of material properties on the residence time distribution (RTD) of a tablet press feed frame	2020
	분쇄-혼합-타정	펄스 입력	CSTR-CSTR-CSTR	Using Residence Time Distributions (RTDs) to Address the Traceability of Raw Materials in Continuous Pharmaceutical Manufacturing	2015
	혼합	펄스 입력	PFR	Characterization and propagation of RTD uncertainty for continuous powder blending processes	2022
	혼합 타정	펄스 입력, 단계 입력	CSTR _n	Residence Time Distribution (RTD)-Based Control System for Continuous Pharmaceutical Manufacturing Process	2018
구분	제조공정	사용된 장비	시뮬레이션 도구	참고문헌	연도
시뮬레이션	혼합	CMT 혼합기	DEM	Continuous mixing technology: Validation of a DEM model	2021
	혼합	-	Flow sheet model	Linking process variables to residence time distribution in a hybrid flowsheet model for continuous direct compression	2019
	혼합	CMT 혼합기	DEM	Detailed modeling and process design of an advanced continuous powder mixer	2018
	코팅	DRIACONTI-T Pharma coater	DEM	DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability	2011
	타정	-	Flow sheet model	Flowsheet modeling of a continuous direct compression process	2020
	공급	Loss-in-weight feeder	DEM	Discrete element modeling for	2020

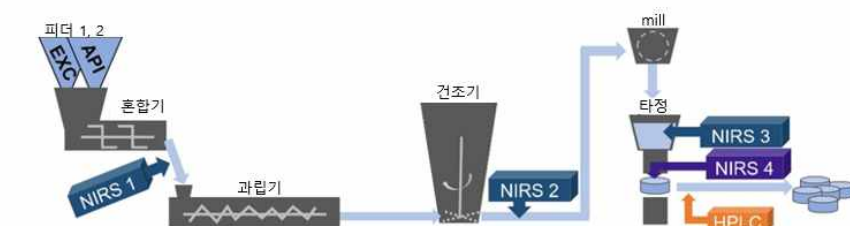
				continuous powder feeding operation: Calibration and system analysis	
	혼합	—	CFD-DEM	Large-scale CFD-DEM simulations of fluidized granular systems	2013
	습식과립	ConsiGma™-25	Flow sheet model	Dynamic Flowsheet Model Development and Sensitivity Analysis of a Continuous Pharmaceutical Tablet Manufacturing Process Using the Wet Granulation Route	2019
	건식 과립, 타정	—	Flow sheet model	An integrated approach for dynamic flowsheet modeling and sensitivity analysis of a continuous tablet manufacturing process	2012

- 연속 습식과립화 공정에서의 물질 추적 및 전환 전략(From powder to tablets: Investigation of residence time distributions in a continuous manufacturing process train as basis for continuous process verification)]

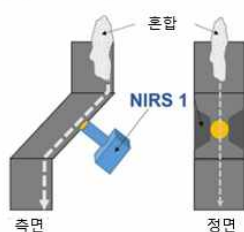
본 연구는 피더-혼합기-트윈스크류 과립기-유동층건조기-제립기-타정기로 이루어진 연속 습식과립화 공정에서의 물질 추적 및 전환 전략에 대한 연구로, RTD 모델을 사용함으로써 각 단위공정에서의 API 농도를 추적하고, 목표하는 품질 특성 범위를 벗어나는 OOS 발생 시 이를 공정에서 전환하는 전략을 개발하였다. 물질 전환 전략을 위해서 PAT 도구 중 하나인 NIR 을 사용하여 실시간으로 API 농도를 모니터링 하였으며, 혼합기 출구, 유동층 건조기, 타정기 피드프레임, 타정기 출구에 NIR 을 설치하여 API 농도를 모니터링하였다.

아래 그림은 연구에서 사용한 연속공정의 개략도와 PAT 설치 위치를 나타내는 그림으로, A 는 전체 공정에 대한 개략도를 나타내며 B 는 PAT 가 설치된 위치의 상세 개략도를 나타낸다. 본 연구에서는 4 개의 위치에 NIR 을 설치하였다. 첫번째 위치인(NIR 1) 혼합기 출구에서는 혼합기 출구로 나오는 혼합물 중 API 함량을 측정하고(동적 측정), 두번째 위치인(NIR 2) 유동층 건조기 출구에서는 건조된 과립 중 API 함량을 측정한다(하단 밸브가 열리고 과립이 방출되기 전 과립의 정적 측정). 세번째 위치인(NIR 3) 타정기 피드프레임에서는 분쇄된 과립 중 API 함량을 측정하고(과립의 동적 측정), 네번째 위치인(NIR 4) 타정기에서는 정제를 다이에서 배출할 때 정제 중 API 함량을 측정한다(동적 측정).

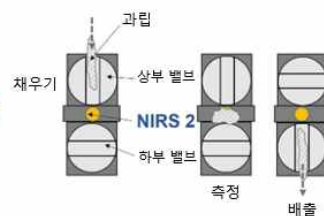
(a) 전체 공정의 개략도



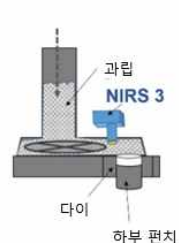
(b) 혼합기



(c) 건조기



(d) 피드프레임



(e) 정제 배출

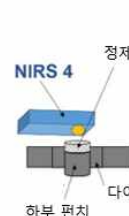


그림 4-2-5: 연속 습식과립화 공정의 개략도. (a) 전체 공정의 개략도, (b) 혼합기 개략도, (c) 건조기 개략도, (d) 피드프레임 개략도, (e) 정제 배출(타정 중) 개략도

아래 그림은 30% 농도 변화에(label claim 에서 $\pm 30\%$ 의 API 농도 변화) 따른 RTD 분석 결과이다. RTD 분석을 통해 NIR 기반 실시간 API 함량 분석의 정확성을 검증하였으며, 특정 시험에서 NIR 3 과 NIR 4 의 예측 값이 HPLC 결과와 잘 일치하여 NIR 을 통한 실시간 API 함량 분석이 가능함을 확인하였다.

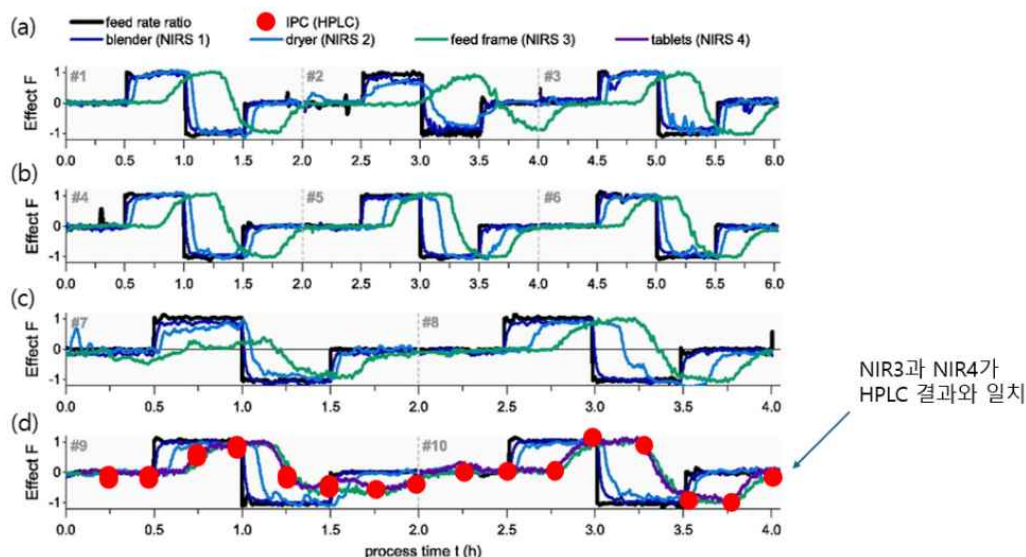


그림 4-2-6: API 농도 변화에 따른 RTD

아래 그림은 API 의 농도를 30% (label claim 에서 $\pm 30\%$ 의 API 농도 변화) 및 60% (label claim 에서 $\pm 60\%$ 의 API 농도 변화)로 변환했을 때의 RTD 결과를 나타낸다. 그림 A 는 피더에서 혼합기로 이동할 때의 RTD 를 나타내며, 그림 B 는 혼합기에서 유동층 건조기로 이동할 때의 RTD, 그림 C 는 유동층 건조기에서 피드 프레임으로 이동할 때의 RTD 를 나타낸다. 또한 그림에서 EPT5 는 RTD 곡선에서 반응이 시작되는 시점을 나타내며, 신호가 5%에 도달하는 시간을 의미하고, ERTT95 는 물질 이동이 거의 완료되어 신호가 95%에 도달하는 시간을 의미하고, MRT 는 물질이 공정 내에서 평균적으로 머무는 시간을 의미한다. 결과적으로 30% 및 60% 간의 RTD 에 유의미한 차이가 나타나지 않았으며, 이는 공정 내에서 API 농도 변화에 관계없이 RTD 가 일정하기 때문에 공정이 안정적으로 유지됨을 나타낸다. 또한 이를 통해 API 농도 변화에 따라 발생할 수 있는 OOS 물질을 분리하거나 배출하는 전환 전략이 적용 가능함을 확인하였다.

EPT5:반응 5%시작
EPT95:반응 95%완료

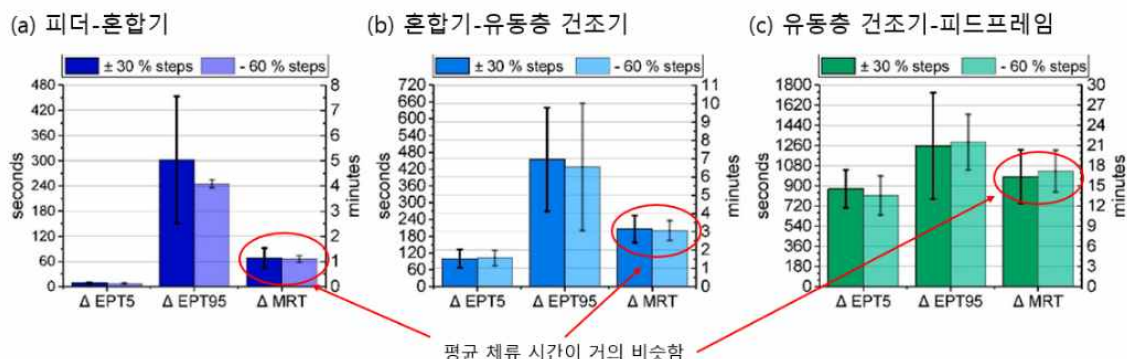


그림 4-2-7: API 농도 변화에 따른 RTD. (a) 피더-혼합기 내 RTD, (b) 혼합기-유동층 건조기 내 RTD, (c) 유동층 건조기-피드프레임 내 RTD

아래 그림은 표준 공정 조건에서 RTD 결과를 요약하는 그림이다. 표준 공정 조건에서 혼합기 출구까지의 MRT 는 1.1 분(피더→혼합기), 유동층 건조기 출구까지의 MRT 는 4.5 분(피더→유동층 건조기), 피드 프레임까지의 MRT 는 21.3 분(피더→피드 프레임)이었다. RTD 결과의 반복성을 확인하였을 때 NIR 샘플링 위치에 관계없이 $\pm 21\text{--}23\%$ 로 나타났으며, 이는 각 측정 위치에서 MRT 가 일관된 패턴으로 나타나기 때문에 각 단위공정에서 물질 흐름 예측이 가능함을 나타낸다.

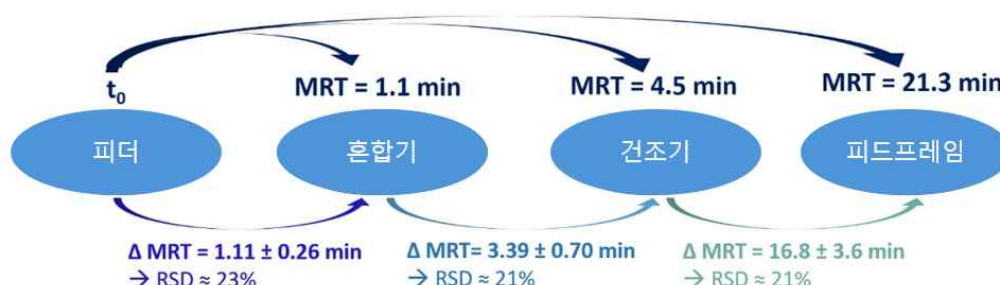


그림 4-2-8: 표준 공정 조건에서 RTD 결과 요약

아래 그림은 유량(Solid Feed Rate, SFR)이 RTD에 미치는 영향을 나타낸다. 그림 A(피더에서 혼합기)를 보면, SFR이 증가하더라도 MRT에는 큰 차이가 나타나지 않으며, 이는 피더에서 혼합기로 이동할 때 SFR 변화가 영향을 덜 미침을 나타낸다. 그림 B(혼합기에서 유동층 건조기)에서는 SFR이 증가함에 따라 MRT에 큰 차이가 나타나지 않지만, 건조 속도와 같은 공정 조건이 변경되었을 때 MRT가 변화됨을 알 수 있다. 이는 혼합기에서 유동층 건조기로 물질 흐름이 안정적이며, 유동층 건조기의 공정 조건 변화를 통해 MRT를 일정하게 유지할 수 있음을 나타내며, 공정 최적화 시 SFR 조절만으로는 건조 공정에서의 체류 시간을 효과적으로 관리하기 어려우며, 유동층 건조기의 공정 조건을 함께 조정해야 한다는 것을 나타낸다. 그림 C(유동층 건조기에서 피드 프레임)에서는 SFR이 증가함에 따라 MRT가 감소하는

경향을 나타내었으며, 이는 높은 타정 속도에서 물질이 더 빠르게 이동함을 나타낸다. 결과적으로 공정의 플러그 흐름 특성이 향상되고 물질 흐름의 일관성이 증가함을 알 수 있다.

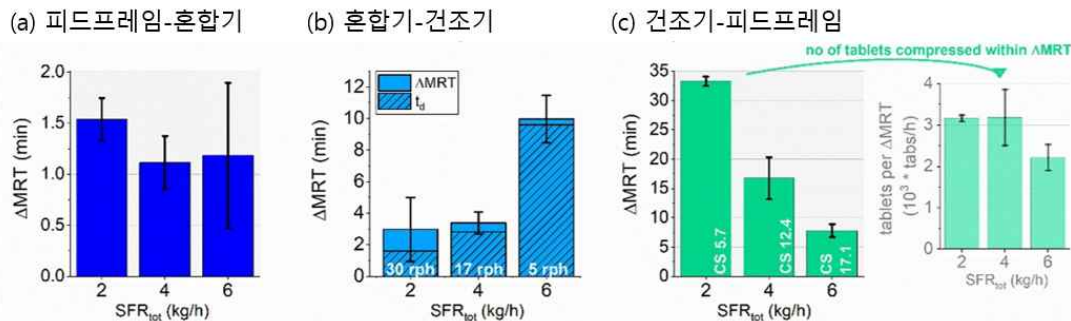


그림 4-2-9: 유량 변화에 따른 RTD 결과. (a) 피드프레임-혼합기 내 RTD, (b) 혼합기-건조기 내 RTD, (c) 건조기-피드프레임 내 RTD.

아래 그림은 피드 프레임과 타정기 사이에 관찰된 음의 RTD 결과를 나타낸다. 음의 RTD는 일부 물질이 비정상적인 흐름 등 예상치 못한 물질 흐름 변화로 인해 발생했으며, 이러한 음의 RTD는 공정 내에서 비정상적인 흐름이나 지연이 발생할 가능성을 나타내므로, 공정 제어와 품질 관리 시 이러한 현상을 고려해야 함을 나타낸다.

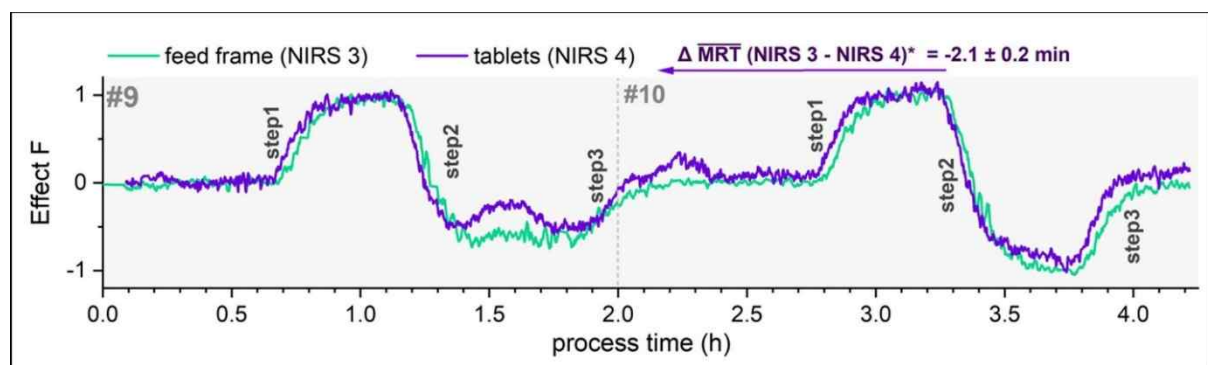


그림 4-2-10: 피드 프레임과 타정기 사이에서의 음의 RTD

동일한 방법으로 API 농도를 3, 5%로 변화시켜 시험을 수행하였다(본 보고서에는 상세한 결과를 나타내지 않음). 아래 그림은 API 농도를 3, 5%로 변화시켰을 때 시험 결과를 통한 시스템 상태를 평가한 결과를 나타낸다. 그림 A는 NIR 3을 사용하여 측정된 5% 농도 변화에 따른 결과를 정규화하여 평균 곡선으로 나타낸 결과로, 이 곡선을 기준으로 비정상적인 데이터(특정 시점에 물질 이동이 지연되거나 막힐 경우)와의 차이를 평가하여 현재 시스템 상태를 평가할 수 있다. 그림 A에서 상한선 및 하한선을 초과하는 데이터는 공정에서 물질의 이동에 이상이 발생했음을 나타낸다. 그림 B는 그림 A의 결과에서 상한선 및 하한선 범위를 ± 3 으로 설정했을 때의 결과를 나타낸다. 그림 C는 비정상적인

데이터가 발생했을 때 평균 곡선과 비교한 결과를 나타내며, 이를 통해 공정 중 물질 흐름에 이상이 발생하였을 경우 이러한 현상을 조기에 감지하고 이를 통해 신속한 대응이 가능하여 지속적인 공정 모니터링과 시스템 유지가 가능함을 알 수 있다.

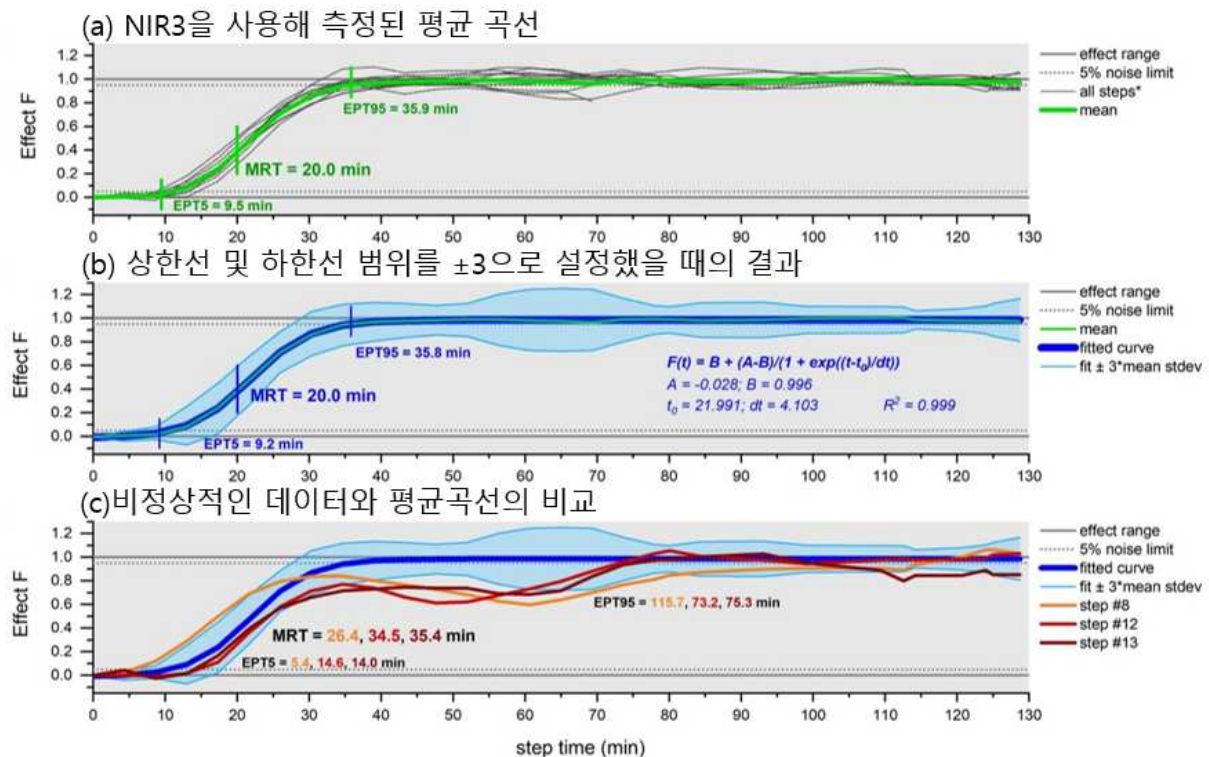


그림 4-2-11: 시스템 상태 평가 결과. (a) NIR 3 을 이용해 측정한 평균 곡선, (b) 상한선 및 하한선 범위를 ± 3 으로 설정했을 때의 결과, (c) 비정상적인 데이터와 평균 곡선의 비교 결과.

본 연구는 연속 습식과립화 공정에서 RTD 와 PAT 기반의 실시간 모니터링 및 전환 전략을 통한 물질 흐름과 품질 관리 방법을 나타낸다. RTD 모델을 활용해 각 단위공정에서 API 농도를 추적하고, 품질 이탈 시 해당 물질을 공정에서 배출하여 품질 위험을 최소화하는 방법을 제시하였으며, NIR 을 통한 실시간 분석이 HPLC 와 일치함을 확인해 NIR 의 유효성을 입증하였다. 또한 다양한 공정 조건에서도 일관된 물질 흐름과 품질 제어가 가능함을 나타낸다.

- Considering inelasticity in the real-time monitoring of particle size for twin-screw granulation via acoustic emissions

표 4-1-7: Near-elastic collisions을 이용한 PAT 논문 사례분석

제형	나정
제조공정	과립-타정
모니터링도구	Near-elastic collisions
물질 추적 및 전환 전략	Near-elastic collisions 을 통해 실시간 모니터링으로 입자크기분포를 측정하여 연속공정 중 부적합 제품 발생 시 제어 및 전환할 수 있다.
모니터링품질특성	입자크기분포
참고문헌	Considering inelasticity in the real-time monitoring of particle size for twin-screw granulation via acoustic emissions, 2023

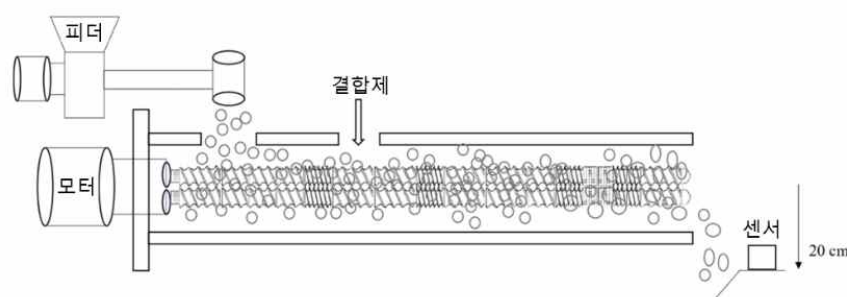


그림 4-2-12:연속공정에서 Near-elastic collisions을 이용한 모식도

이 연구는 습식 과립화 공정 중 입자 크기 분포를 측정하기 위해 음향 방출 PAT 인 Near-elastic collisions 을 사용했다. 또한 입자들이 충돌할 때 충돌 에너지가 소리로 방출되는 과정에서 손실되는 에너지(비탄성)가 음향 방출에 영향을 주는지 분석했다. 음향 방출은 비파괴 초음파 기술로 연속공정에서 입자크기분포를 실시간을 모니터링할 수 있다. 이 연구에서는 Flowlac 100, Avicel PH102, METHOCEL™ K4M, METHOCEL™ F4M, Kollidon SR 을 사용했는데 Flowlac 100 100%, Flowlac 100 60%와 Avicel PH102 20%에 METHOCEL™ K4M, METHOCEL™ F4M, Kollidon SR 를 각각 20%로 하는 실험으로 4 개의 실험을 L/S 비율을 25, 30, 35%(Flowlac 100 100%는 6, 8, 10%)로 진행했다.

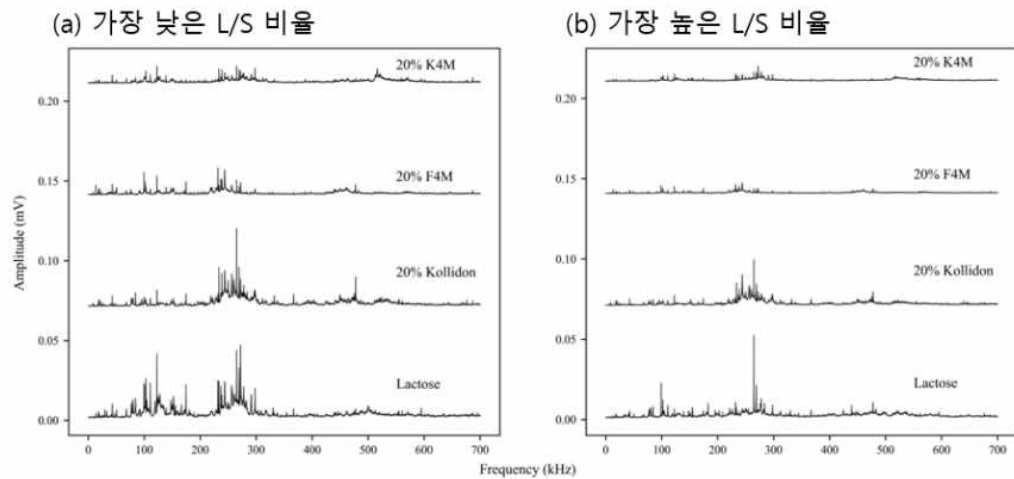


그림 4-2-13: 음향방출 스펙트럼 (a) 가장 낮은 L/S 비율 (b) 가장 높은 L/S 비율

L/S 비율에 따라 분석한 결과 60-150kHz, 200-300kHz 및 480-500kHz 사이의 더 작은 강도 피크에서 음향방출이 발생했고, 각각 400~ 1000 μ m, 150~240 μ m 및 100 μ m 미만의 입자 크기 범위에 해당한다. 락토오스 입자는 비교적 높은 탄성으로 인해 가장 큰 신호 진폭을 생성했지만, Flowlac 100 이 비탄성 증가로 인해 수분 함량이 6%에서 10%로 증가함에 따라 피크가 감소했다. 진폭은 일반적으로 Flowlac 100 이 가장 컸으며 Kollidon, F4M, K4M 순서였다. L/S 비율이 증가함에 따라 450kHz 와 500kHz 사이의 피크 강도는 위 그림에서 볼 수 있듯이 훨씬 더 크게 감소했다. 또한 비탄성 실험 결과 각 제품, L/S 비율에 따라 달랐고, 음향 방출을 PAT 에 이용함으로써 원래의 모델보다 오차를 줄일 수 있었다.

따라서 과립 크기, 비탄성, 사용된 원료, 습식 과립 공정 중 L/S 비율에 따라 음향 방출에 영향을 주었다. 음향 방출을 통한 실시간 모니터링으로 입자 크기 및 분포를 파악하여 제어할 수 있다.

● Assessment of blend uniformity in a continuous tablet manufacturing process

표 4-1-8: NIR을 이용한 PAT 논문 사례분석

제형	나정
제조공정	혼합-타정
모니터링도구	NIR
물질 추적 및 전환 전략	NIR 을 통해 실시간 모니터링으로 혼합균일성을 측정하여 연속공정 중 부적합 제품 발생 시 제어 및 전환할 수 있다.
모니터링품질특성	혼합균일성
참고문헌	Assessment of blend uniformity in a continuous tablet manufacturing process, 2019

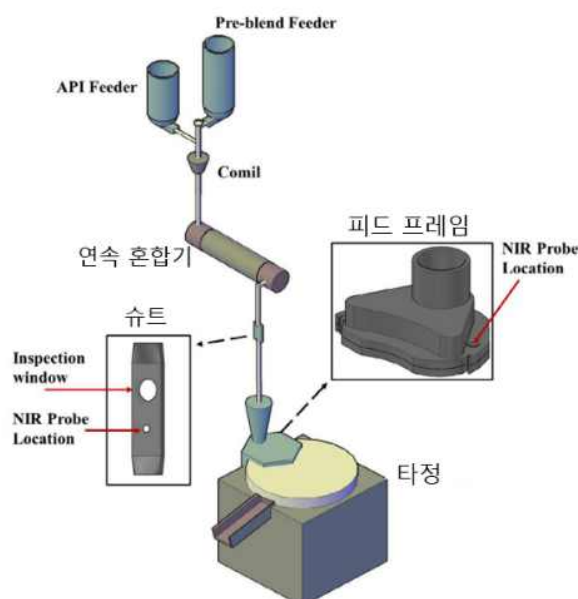


그림 4-2-14:연속공정에서 NIR을 이용한 모식도

이 연구는 NIR 을 통해 혼합 균일성을 평가한다. 아래 그림은 연속공정 도면으로 연속 혼합기에서 혼합물이 전환되는 곳과 분말이 타정기 다이에 들어가기 직전에 NIR Probe 를 설치한다. 이 위치의 장점은 분말이 사양을 충족하지 않으면 타정기에 도달하기 전에 공정에서 제거할 수 있다.

여기서 사용된 정제는 Semi-fine acetaminophen (APAP)를 API 로 사용하고, Silicified microcrystalline cellulose (Prosolv SMCC)를 부형제로 사용했다. 그리고 윤활제로 Magnesium stearate 를 사용했다. 위 사진을 보면 Feeder 가 2 개가 있는데 하나는 API 인 Semi-fine acetaminophen 를 공급하고 다른 하나는 사전 혼합한 SMCC 와 MgSt 를 공급한다. Feeder 를 통해 투입된 두 분말은 Comil 을 거쳐 혼합기에 들어간다. 교정 블렌드의 API 농도는 7, 9, 11 및 13% w/w 이다. 혼합기의 RPM 은 106 RPM 과 495 RPM 으로 측정했다. 이러한

추가 실행의 목적은 연속 블렌드의 성능을 낮추고 슈트와 공급 프레임 내의 분말 블렌드 약물 농도와 생산된 정제의 약물 농도가 이러한 변경의 영향을 받는지 확인한다. APAP가 SMCC보다 압축성이 높지만 유동성이 떨어진다. 이런 원료의 특성으로 인해 정제의 APAP 농도가 증가함에 따라 정제 무게가 감소하는데 이는 분말 혼합의 밀도 때문이다. 따라서 원료의 물리화학적 특성에 따라 혼합 과정에서 영향을 준다. 그리고 APAP 농도와 연속 블렌드의 회전속도 증가에 따라 정제의 경도가 떨어진다.

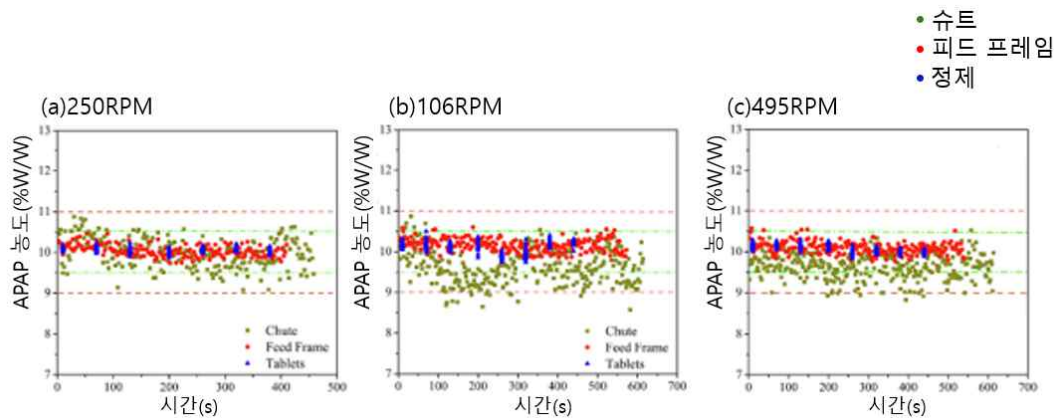


그림 4-2-15:연속 블렌드 회전 속도에 따른 정제 내 APAP 농도
(a) 250 RPM (B) 106 RPM (c) 495 RPM

위 그림은 연속 혼합기의 회전 속도에 따라 슈트, 공급 프레임 및 정제의 약물 농도가 어떤 변화가 나타나는지를 보여주는 그림이다. 목표로 하는 NIR 농도는 90%~110%이다. (a) 250 RPM을 보면 목표로 하는 NIR 농도인 90%~110%이내에 모두 만족하는 것을 보인 반면 (b)와 (c)는 각각 106 RPM과 495 RPM으로 일부 약물이 목표로 하는 농도를 벗어난 것을 확인할 수 있다. 농도를 확인한 결과 (b)와 (c) 모두 평균 농도가 목표 농도보다 4%가 낮았다.

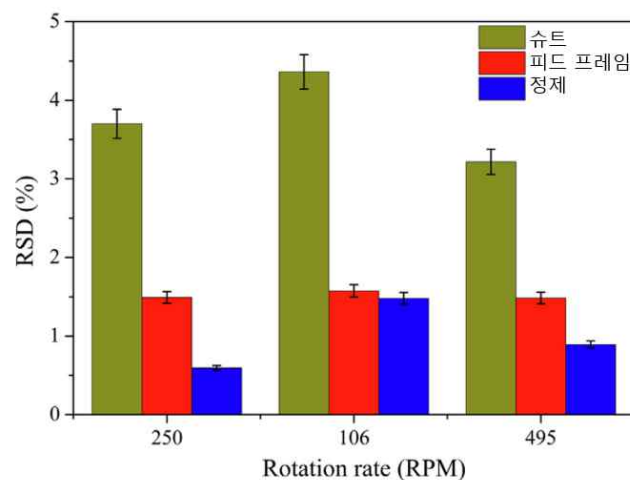


그림 4-2-16:Chute, Feed Frame, Tablets의 약물 농도 비교

위 그림은 연속 혼합기의 회전속도에 따른 RSD를 나타낸 것으로 분말 혼합물의 약물 농도에 대한 RSD는 분말 혼합물이 조건에 적합한지 확인하는 매개변수 중 하나이다. RSD 값이 높을수록 분말 혼합물의 적합 확률이 낮아진다. 공급 프레임의 RSD는 세 가지 회전 속도 모두에서 Chute와 비교했을 때 60% 감소했다. 이 연구는 NIR방법을 통해 혼합 균일성을 평가한 것이다. RSD값이 높아지면 분말 혼합에 문제가 발생해 최종 제품에도 영향을 줄 수 있다. 혼합 시간이 길수록 혼합 균일성이 증가하지만 지나친 혼합 시간으로 문제가 발생해 적절한 혼합 시간 선정이 중요하다. 이외에도 연속 혼합기에서 회전 속도, 원료의 물리화학적 특성에 따라 혼합 균일성에 영향을 준다. 따라서 NIR을 통한 실시간 모니터링으로 문제를 바로 해결하고 최종 제품이 일관된 품질을 유지하는 것이 중요하다.

- In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process

표 4-1-9: Raman을 이용한 PAT 논문 사례분석

제형	나정
제조공정	과립-타정
모니터링도구	Raman
물질 추적 및 전환 전략	Raman 을 통해 실시간 모니터링으로 혼합균일성을 측정하여 연속공정 중 부적합 제품 발생 시 제어 및 전환할 수 있다.
모니터링품질특성	혼합균일성
참고문헌	In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process, 2017

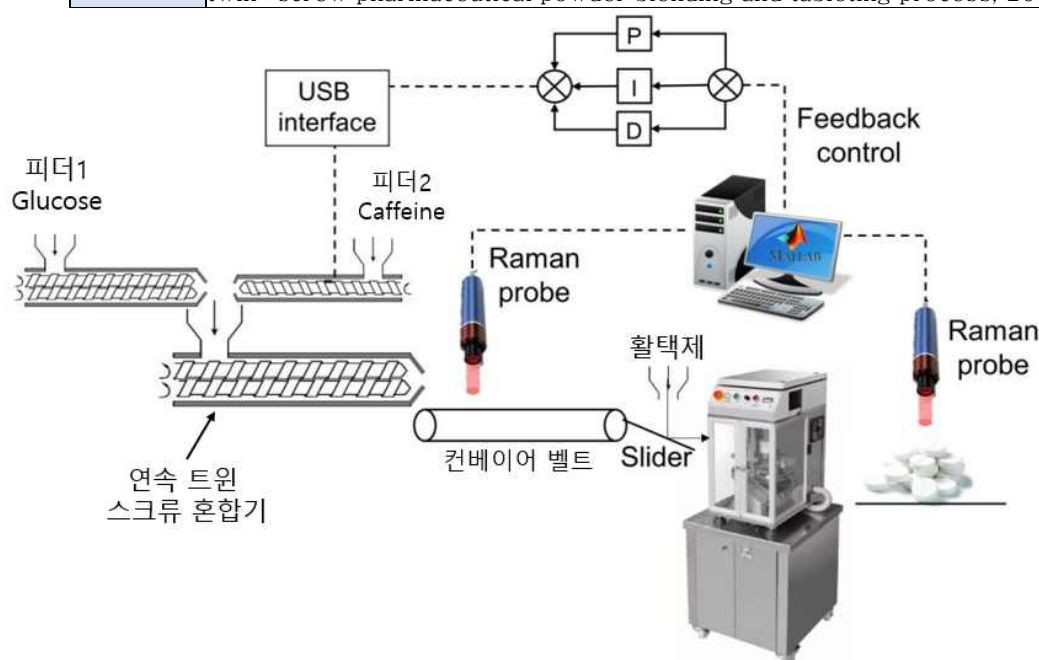


그림 4-2-17: 연속공정에서 Raman을 이용한 모식도

이 연구는 위 그림과 같이 습식 과립화 공정 중 Raman을 이용하여 과립에서 타정공정과 타정 후 정제를 실시간으로 모니터링한다. 이 연구에서 사용한 API는 Anhydrous caffeine, 부형제는 Glucose monohydrate, 타정 직전에 윤활제로 Magnesium stearate를 사용했다. 이 3 가지 원료들을 Raman을 이용하여 실시간으로 모니터링하여 API 농도, 혼합균일성, 함량균일성을 평가했다. 또한 이 연구에서는 Transmission Raman, reflection Raman, 라만을 사용하지 않은 오프라인 공정을 비교했다. Raman 스펙트럼을 분석하기 위해 이상치 감지 기법으로 Hotelling T2 를 사용했다. Hotelling T2 는 주어진 모델의 가장 큰 Hotelling T2 값을 선택한 다음 Hotelling T2 값의 표준 편차의 3 배를 더하여 Hotelling T2 한계를 계산했다.

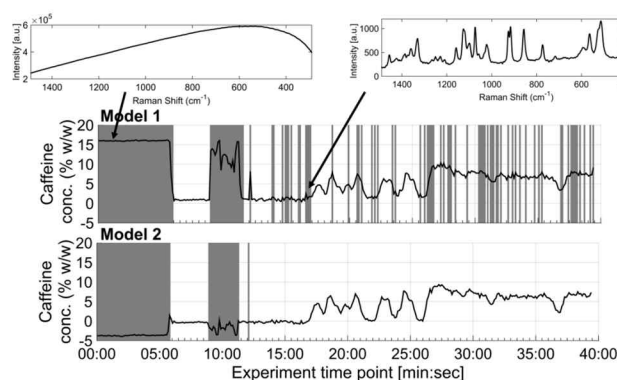


그림 4-2-18: 혼합 공정 중 모델 1 과 모델 2 에 의해 결정된 카페인 함량 비교

위 그림은 API 농도를 측정한 것으로 두 모델의 차이점은 모델 1에는 샘플의 평균 스펙트럼이 포함되는 반면, 모델 2는 개별 측정값(분말 샘플에 대한 3회 반복 측정과 정제당 2개의 스펙트럼)을 적용했다. 검은색 선은 주어진 모델에서 예측한 시간에 따른 카페인 농도이고, 회색배경은 주어진 시간 지점의 스펙트럼이 설정된 Hotelling T2 한계를 초과했다(이상치로 간주됨). R2 및 RMSE 값은 모델 1의 향상된 성능을 나타내지만, 모델 2의 이상치 감지 기능을 비교하면 모델 2의 인라인 적용성이 더 뛰어났다.

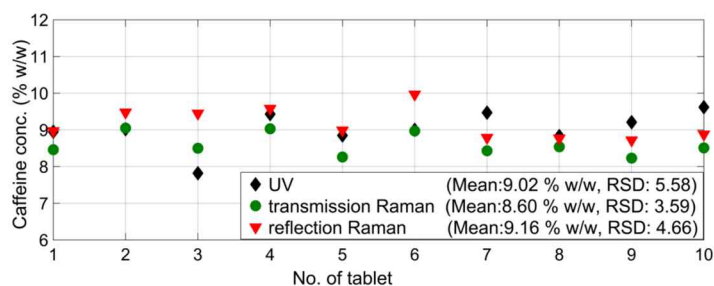


그림 4-2-19: 함량 분석 결과

위 그림은 Transmission Raman, reflection Raman, UV 로 함량균일성을 평가한 것이다. API 즉 Caffeine의 목표 농도는 9%로 Transmission Raman, reflection Raman, UV 세 가지 모두 목표 농도안에 들어가는 것을 알 수 있다. 따라서 Raman 분광법을 연속공정에 적용하여 API 농도와 혼합균일성을 실시간 모니터링으로 공정을 제어할 수 있다. 또한 실시간 모니터링으로 공정을 제어하면서 최종 제품의 품질을 일관되게 생산할 수 있다.

- Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) as a process monitoring solution for a production line of roll compaction and tableting

표 4-1-10: NIR-CI(Near-infrared chemical imaging)를 이용한 PAT 논문 사례분석

제형	나정
제조공정	과립-타정
모니터링 도구	NIR-CI (Near-infrared chemical imaging)
물질 추적 및 전환 전략	NIR-CI 을 통해 실시간 모니터링으로 입자크기분포, 혼합균일성을 측정하여 연속공정 중 부적합 제품 발생 시 제어 및 전환할 수 있다.
모니터링 품질특성	입자크기분포, 혼합균일성
참고문헌	Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) as a process monitoring solution for a production line of roll compaction and tableting, 2015

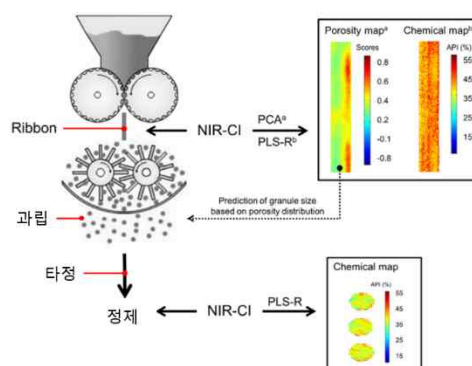


그림 4-2-20: 연속공정에서 NIR-CI을 이용한 모식도

이 연구는 NIR-CI(Near-infrared chemical imaging)를 이용하여 건식 과립에서 타정 공정까지 실시간 모니터링으로 분석한다. 이 연구에서 API 는 ASA(Acetyl salicylic acid)이고, 부형제는 MCC(Microcrystalline cellulose)를 사용하여 각각 40%와 60%의 함량을 가지고 롤러의 압력과 속도에 따른 변화를 NIR-CI 를 통해 리본의 다공성, 과립 크기, 미립자 양, API 함량, 정제 인장강도를 평가한다. NIR-CI 의 파장은 1100~1700nm 로 설정하고 위 그림과 같이 건식 과립화 공정 중 리본이 만들어질 때와 타정 후 측정한다. 리본 평가 결과 롤러의 압력(RP)가 높을수록 다공성이 낮아지고, 롤러의 속도(RS)가 높을수록 다공성이 높다. RP 가 높고 RS 가 낮을수록 다공성이 낮은 리본, 미립자가 적은 더 큰 과립, 인장 강도가 낮은 정제가 만들어졌다.

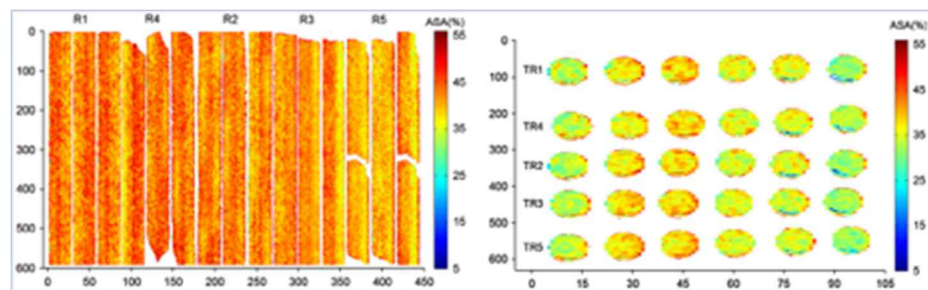


그림 4-2-21: NIR-CI를 이용한 리본 및 정제 사진

위 그림은 NIR-CI 를 통해 리본과 정제를 측정 한 사진으로 API 의 농도를 나타낸다. 리본과 정제의 농도를 확인한 결과 리본은 37.7~40.5 의 값을 가지고, 정제의 농도를 확인한 결과 39.2~39.6%의 값을 가졌다. 초기 API 가 40 퍼센트이므로 거의 비슷한 농도를 가지는 것을 알 수 있다. 그러나 리본의 다공성이 감소함에 따라 API 의 농도도 감소한다.

따라서 건식 과립화 공정 중 롤러의 속도와 압력에 따라 리본의 다공성, 과립의 크기, 미립자 양, API 함량, 정제 인장강도 등에 영향을 줄 수 있으며, 이는 연속공정에도 영향을 주어 NIR-CI 를 통해 실시간 모니터링으로 제어하는 것이 중요하다.

● Evaluation of an in-line particle imaging tool for monitoring twin-screw granulation performance

표 4-1-11: Eyecon™을 이용한 PAT 논문 사례분석

제형	나정
제조공정	과립-건조
모니터링 도구	Eyecon™
물질 추적 및 전환 전략	Eyecon™을 통해 실시간 모니터링으로 입자크기분포를 측정하여 연속공정 중 부적합 제품 발생 시 제어 및 전환할 수 있다.
모니터링 품질특성	입자크기분포
참고문헌	Evaluation of an in-line particle imaging tool for monitoring twin-screw granulation performance, 2015

이 연구는 습식 과립화 후 건조 전에 이미징 PAT 중 하나인 Eyecon™을 사용 유무에 따른 과립의 크기와 크기분포를 측정했다. 이 연구에서는 α -Lactose monohydrate 와 PVP(Kollidon30)을 사용했다. 또한 처리량, 물 첨가량, TSG의 Screw 개수, Screw 속도에 따라 실험을 진행했다.

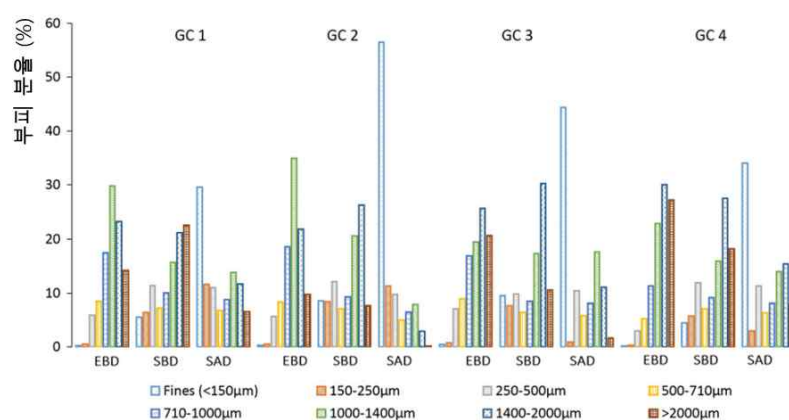


그림 4-2-22: 각 크기 분획에 대한 과립의 절대 측정값(EBD: 건조기 전의 Eyecon™, SBD: 건조기 전의 Sieve, SAD: 건조기 후의 Sieve)

위 그림은 Eyecon™을 이용한 인라인 측정 방법과 Sieve 를 이용한 오프라인 방법으로 과립크기분포를 비교한 것이다. 건조 전에 수집된 샘플의 각 크기 분율에 속하는 과립의 수는 오프라인 및 인라인 측정 도구에서 비교적 유사했다. SBD 이후의 GC 1 에서 다른 과립화 조건에 비해 더 많은 양의 대형 과립($N_{2000\mu m}$)이 관찰됐다. 이는 반죽 블록이 하나뿐일 때 기계적 전단이 적고 이 조건에서 충전 비율이 더 높기 때문이다. 재료 처리량을 줄이고 GC 2 에서 스크류 속도를 높여 충전 비율을 낮추었을 때 1000~1400 μm 및 1400~2000 μm 크기 범위의 과립 양이 증가했다. 충전 비율이 낮고 재료가 높은 스크류 속도에서 전단 유도 혼합에 노출되었기 때문에 두 번째 반죽 블록의 추가 기계적 전단은 GC 3 에서 과립 크기

분포에 변화를 초래하지 않았으며, 이로 인해 GC 3의 SBD와 GC 2의 SBD 사이에 사소한 변화만 관찰됐다. 그러나 재료 처리량을 늘려 충전 비율을 높이고 두 번째 반죽 블록에 의해 흐름에 대한 추가 제한이 발생했기 때문에 더 큰 과립 분율(N2000 μm)이 다시 증가했다. 이는 다른 과립화 조건에서 얻은 과립이 크기와 물리적 특성이 다른 것을 알 수 있다.

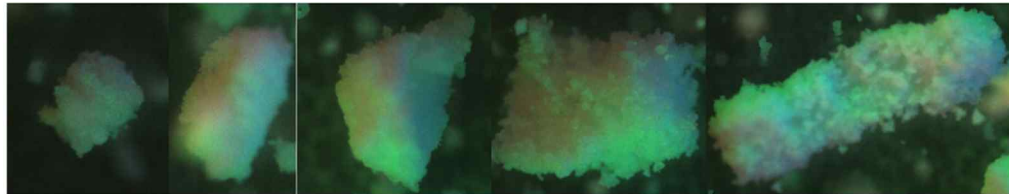


그림 4-2-23: Eyecon™을 이용한 과립 측정

위 그림은 습식 과립화 공정 중 가장 적절한 과립크기분포를 찾기 위해 분석한 사진이다. 여러 변수들을 적용하고 변화를 주면서 분석한 결과 물질들의 물리화학적 특성과 공정변수로 가장 적절한 조건을 찾는 것이 중요한 것을 알 수 있다. 또한 연속공정에서 Eyecon™을 이용한 인라인 이미징 방법이 Sieve를 이용한 오프라인 방법보다 더 효율적이다. 그 이유는 오프라인 방법으로 분석할 때 과립의 입자 크기나 모양, 분포가 일정하지 않고 즉각적인 대응이 어려워 품질 저하가 발생할 수 있는 반면에 Eyecon™은 실시간 모니터링으로 일정한 과립을 만드는지 확인할 수 있고 문제가 생겼을 때 즉각적인 대응으로 제어할 수 있다. 따라서 Eyecon™을 통한 실시간 모니터링으로 입자크기분포를 분석하여 제어하여 최종 제품의 품질을 보장할 수 있다.

- 정제 압축 피드 프레임에서 물질 특성이 체류시간분포에 미치는 영향(Effect of material properties on the residence time distribution (RTD) of a tablet press feed frame)

이 사례는 직타 공정에서 RTD 모델을 사용해 물질의 특성이 체류분포시간에 미치는 영향을 확인하는 방법을 제시한 사례이다. 물질을 적절한 양의 추적자와 함께 반응기에 투입한 후 시간에 따른 추적자 농도를 구하는 펄스입력 방식을 사용했고, 이 추적자 실험으로 얻은 RTD 모델을 통해 물질의 특성과 RTD의 상관관계를 조사했다. 이 사례에서는 서로 다른 특성을 가진 MCC, Mannitol, SMCC, Lactose의 7가지 분말을 사용해 실험하였고 종류는 Avicel PH-200 및 301, Pearlitol 160C 및 200SD, Prosolv SMCC50 및 SMCCHD90, FastFlo 316이 있고, 실험에 쓰이는 추적자 및 활택제로는 아세트아미노펜(APAP)과 스테아린산 마그네슘(MgSt)를 사용했다. 실험은 분말을 스테아린산 마그네슘과 혼합한 후, 혼합물을 회전식 타정기에서 정제로 압축한다. 만들어진 정제를 PFR-CSTR 모델의 피드 프레임에 공급한 후 추적자를 추가 투입한다. 아래 그림은 사례에서 사용한 PFR-CSTR 구조와 추적자 투입 위치를 보여준다.

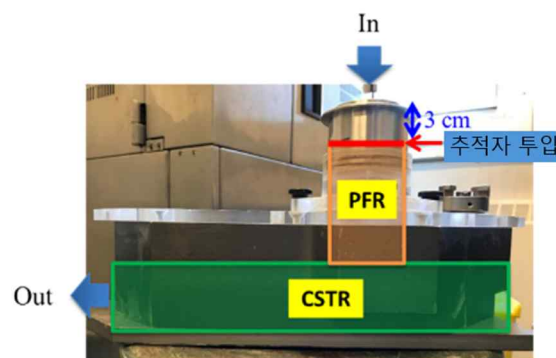


그림 4-2-24: PFR-CSTR 추적자 투입 위치

추적자의 농도를 측정해 RTD를 측정하고, 물질의 특성이 RTD에 미치는 영향력을 조사했다. 또한 이상적으로 계산된 값과 실제 측정된 값을 비교해 PFR-CSTR모델의 적합성을 판단한다. 이 실험에서 RTD 측정 방법으로 사용된 펄스 입력 방식의 경우, RTD에 대해 시간에 따른 농도 분포($E(t)$)를 다음 방정식으로 정의한다.

$$E(t) = \frac{C(t)}{\int_0^{\infty} C(t) dt}$$

이상적인 CSTR 모델의 시간에 따른 농도를 다음 방정식으로 나타내며, 지연시간 t_{lag} 는 PFR 영역으로 인한 지연 시간을 나타낸다.

$$C(t) = C_0 e^{-(t-t_{lag})/\tau}$$

아래 그림은 동일한 공정 조건에서 실험한 7가지 물질에 대한 RTD실험 결과이다. 물질들의 농도가 약 1분에서 급격하게 증가한 후 점차 감소하는 모습은 유사하나, 서로 다른 RTD가 측정되었다. (c)Prosolv SMCC50은 좁고 높은 RTD를

보여주는 반면, (e)Pearlitol 160C 및 (g)FastFlo 316 은 낮고 넓은 데이터를 보여준다.

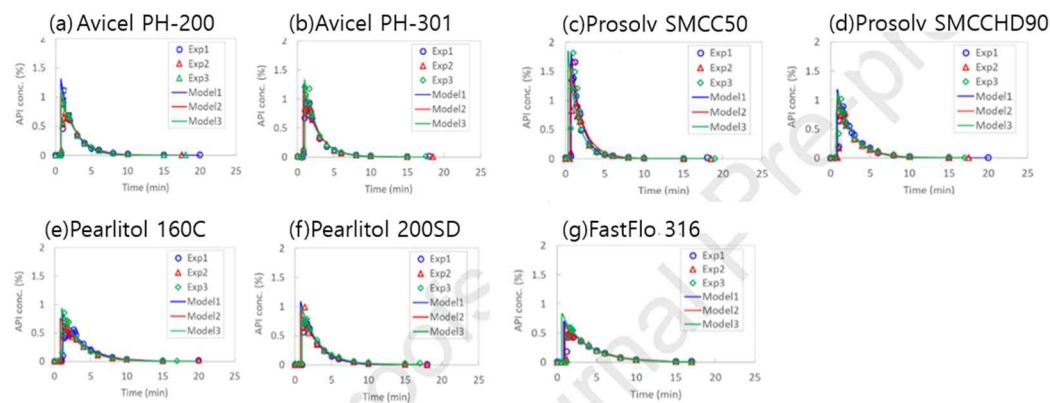


그림 4-2-25: PFR-CSTR 모델에 투입된 각 물질들의 RTD결과

실험을 통해 얻은 RTD가 이론상의 데이터와 일치하므로, 이는 직타 공정의 역학을 PFR-CSTR 모델로 설명할 수 있음을 보여준다. 동일한 공정조건 하에서 서로 다른 RTD가 나온 이유는 원료들의 물질특성이 다르기 때문이다. 다음 표에서는 원료들의 벌크밀도, 탭밀도, 하우스너 비율, 입자크기분포 및 응집력을 3 번씩 반복측정 하고, 물질특성이 RTD에 미치는 영향을 조사한다. Avicel PH-200 및 301 은 부피 밀도는 유사하나, 입자크기와 하우스너 비율 및 응집력 값이 다르다. Pearlitol 160C과 Pearlitol 200SD는 상대적으로 높은 밀도를 갖는 반면, 분무 건조 방식으로 제조된 Pearlitol 200SD는 Pearlitol 160C에 비해 입자 크기가 크고 응집력이 낮은 것을 알 수 있다. FastFlo 316 은 가장 높은 밀도를 나타내지만 가장 낮은 하우스너 비율과 응집력을 가지고 있어 유동성이 가장 높은 특성을 가진다.

Material	Bulk density (g/cm ³)	Tapped Density (g/cm ³)	Hausner ratio (-)	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	Cohesion (kPa)
Avicel PH-200	0.415	0.483	1.164	79.02	203.80	260.87	0.132
Avicel PH-301	0.431	0.592	1.374	15.61	55.71	96.14	0.697
Pearlitol 160C	0.659	0.785	1.191	20.45	70.51	113.87	0.935
Pearlitol 200SD	0.538	0.640	1.190	12.77	111.00	139.90	0.140
Prosolv SMCC50	0.343	0.468	1.364	16.96	55.43	109.47	1.002
Prosolv SMCCHD90	0.479	0.627	1.309	19.83	83.07	148.27	0.098
FastFlo 316	0.679	0.782	1.152	50.22	119.07	165.63	0*

그림 4-2-26: 타정 실험 후 피드 프레임에 남은 분말들의 물질 특성 값

다음 그림은 분말의 물질 특성이 지연시간 및 평균체류시간(MTD)에 미치는 영향력을 보여준다. x축은 각 물질 특성을 나타낸다. 지연시간 및 MTD는 벌크 밀도 및 탭 밀도와 높은 선형 상관관계를 가지며, 이는 벌크 밀도의 증가가 지연시간과 MTD의 증가로 이어진다는 것을 나타낸다. 벌크 밀도와 탭 밀도에 비해 입자크기나 유동성은 상대적으로 작은 영향을 미쳤다. 따라서 물질마다 상이한 특성으로 인해 지연시간 및 MTD가 다르게 측정되고, 같은 공정 조건이더라도 RTD가 다르게 나올 수 있다.

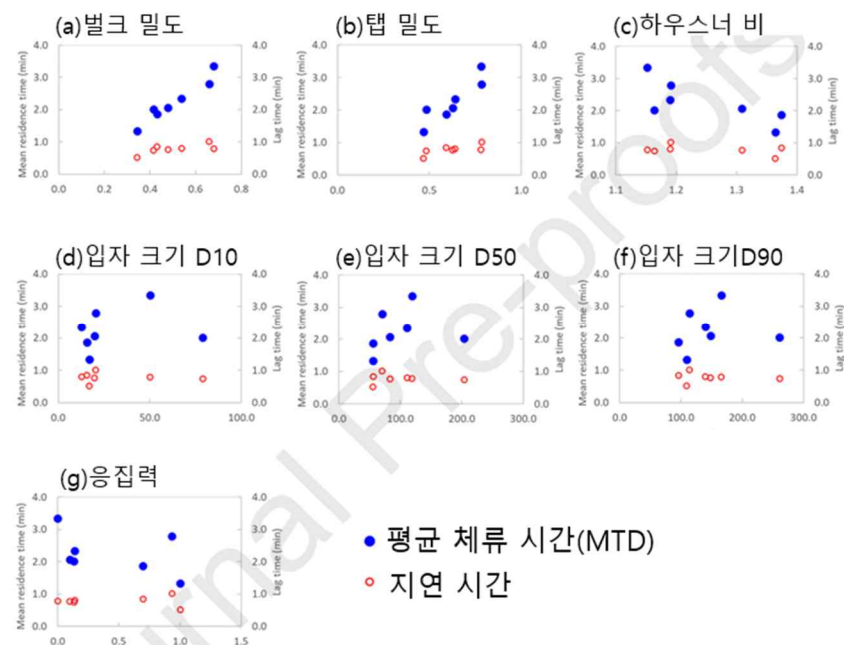


그림 4-2-27: 재료 특성 별 평균체류시간과 지연시간

이 사례는 PFR-CSTR 모델을 사용해 7 가지 분말이 같은 공정조건 하에서 다른 RTD를 나타내는 것을 확인하고, 물질특성과 지연 시간 및 MTD 간의 상관관계를 조사했다. 조사 결과, 벌크 밀도 및 탭 밀도가 증가하면 피드 프레임의 평균 체류 시간이 증가하고 혼합이 개선되어 OOS 생산률이 감소하는 것으로 나타났다. 따라서 실험한 7 가지 원료 중 FastFlo 316 가 OOS 위험이 가장 낮다. 이 사례는 통해 연속공정 타정기의 제어 전략을 수립하기 위해 벌크 밀도를 우선적으로 평가해야 함을 제시한다.

- RTD 를 사용한 의약품 연속공정에서의 물질 추적성 문제 해결(Using Residence Time Distributions (RTDs) to Address the Traceability of Raw Materials in Continuous Pharmaceutical Manufacturing)

이 사례는 RTD측정을 통해 물질을 특성화하고 추적성을 가지게 했고, 전체 시스템의 RTD를 예측하여 공정제어전략을 수립할 수 있음을 제시했다. 실험은 분쇄, 혼합, 타정 순으로 연속공정으로 진행되었고, RTD는 동일한 크기의 연속 교반 탱크 반응기(CSTR)를 3 대 연결한 CSTR cascade모델에서 펄스입력으로 측정되었다. CSTR cascade구조는 다음 그림과 같다.

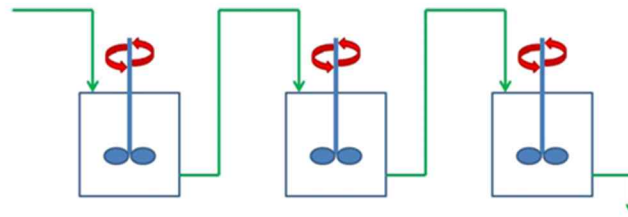


그림 4-2-28: CSTR cascade 구조

아래 그림은 분쇄, 혼합, 타정 각각의 RTD를 보여준다. 물질이 상단 공급기에 투입된 후 분쇄되는 순간에는 짧고 좁은 RTD를 가지고, 혼합 과정에서는 역혼합으로 인해 좀 더 긴 RTD를 볼 수 있다. 각 단위 공정의 RTD를 측정하고, 컨볼루션 기법을 사용해 각각 RTD를 합쳐 전체 시스템의 RTD를 알아냈다. 예측된 전체 시스템의 RTD는 공정 중 원료 추적성 문제를 해결하여 공정 전반에 교란을 주는 물질이나 OOS를 추적할 수 있게 했다.

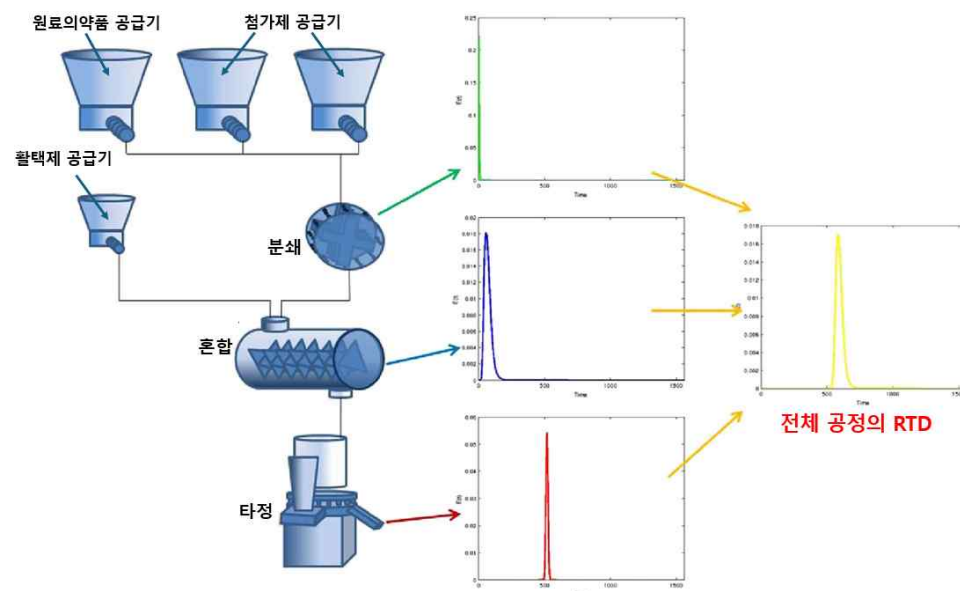


그림 4-2-29: 개별 단위 공정의 RTD를 이용해 구한 전체 공정 RTD

● 연속 분말 혼합에 대한 체류시간분포의 비차원 분석(A dimensionless analysis of residence time distributions for continuous powder mixing)

이 사례는 특정 공정조건에서 측정된 RTD를 비차원화(dimensionless)하여, 한번의 측정으로 다른 공정조건의 입자 흐름과 혼합 성능 등 공정역학을 예측하고 공정효율을 높이는 전략을 제시한다. RTD는 유량, 속도 등 공정조건에 따라 달라지지만, RTD의 시간의 축을 평균 체류 시간으로 나누어 스케일링 하면 비차원화 되면서 RTD곡선의 물리적인 영향이 제거된다. 물리적인 영향이 제거된 RTD는 다양한 공정에서 입자의 흐름과 혼합 성능을 더 잘 비교할 수 있고, 새로운 평균 체류 시간을 곱해주면 다양한 공정의 RTD를 예측할 수 있다. 다음 식은 평균 체류 시간으로 시간의 값을 나눠 상대적인 값으로 표현해 다양한 공정조건의 비교가 용이해지게 하는 과정이다.

$$\theta = \frac{t}{\text{평균체류시간}}$$

예측된 입구에서의 추적자 농도를 예측한 RTD와 컨볼루션 하여 출구에서의 농도를 예측할 수 있다. 측정한 RTD를 비차원화하여 서로 다른 조건에서도 RTD가 유사하게 나타나는지 분석했다. 실험 결과, 비차원화 된 RTD가 서로 다른 조건에서도 거의 같은 형태를 보이며 이는 공정조건이 변하더라도 물리적 영향이 제거된 비차원화된 RTD로 공정을 예측할 수 있다는 것을 제시했다. 아래 그림은 처리량과 계산된 평균 체류 시간을 나타낸 그림이고, 처리량이 평균 체류시간에 미치는 영향을 보여준다.

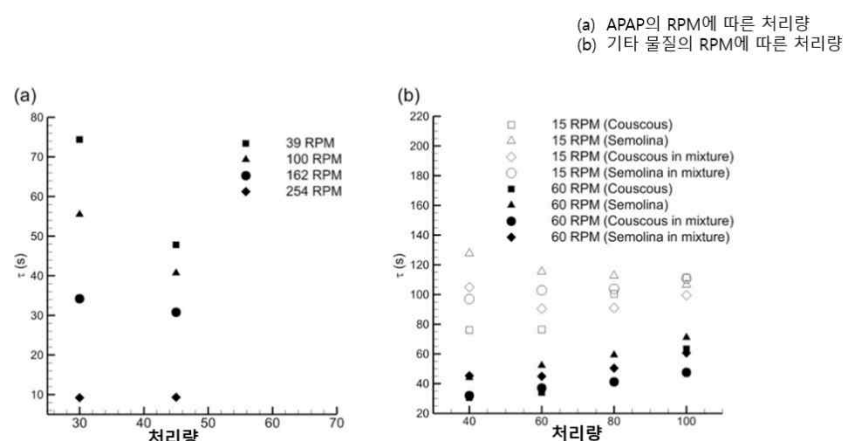


그림 4-2-30: 물질 별 rpm에 따른 처리량. (a) APAP의 rpm에 따른 처리량, (b) 기타 물질의 rpm에 따른 처리량.

그림 (a)는 아세트아미노펜(APAP)를 Gericke GCM 250 연속 혼합기에서 임펠러 속도를 39, 100, 162, 254rpm로해서 유량을 다르게 하고 처리량을 30kg/h, 45kg/h로 설정하여 총 8 가지 조건에서 RTD를 측정한 것이고, 그림 (b)는 Gericke GCM 500 연속 혼합기에서 임펠러 회전 속도를 15 및 60rpm으로

하여, semolina와 couscous, semolina 혼합물, couscous혼합물을 대상으로 RTD를 측정하였다. 낮은 임펠러 회전 속도(39, 100 및 162 rpm)에서는 처리량이 감소하면 평균 체류 시간이 증가하고, 높은 임펠러 회전 속도(254 rpm)에서는 두 처리량에 대해 평균 체류 시간이 동일 했다. 반면 그림(b)는 60rpm의 임펠러 회전 속도에서 처리량이 증가함에 따라 평균 체류 시간이 증가했다. 그러나 15rpm에서는 처리량에 따른 평균 체류 시간이 비선형적인 모습을 보였고 이는 공정을 조건 별로 비교하고 예측하는데 어려움을 준다. 아래 그림들은 측정된 RTD를 무차원화 하여 평균 체류 시간과 처리량 간의 상관관계를 배제하고 나타낸 것이다. 같은 임펠러 조건에서 무차원화 된 RTD는 서로 다른 처리량을 가져도 RTD가 유사하게 나타나기 때문에 다양한 공정조건의 성능을 상대적으로 비교하기가 용이하다.

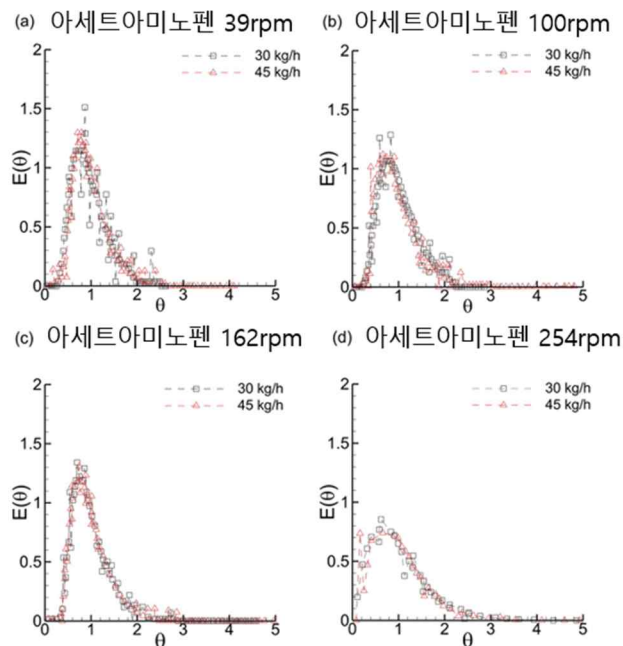


그림 4-2-31: RTD 무차원화. (a) 아세트아미노펜 39rpm, (b) 아세트아미노펜 100rpm, (c) 아세트아미노펜 162rpm, (e) 아세트아미노펜 254rpm.

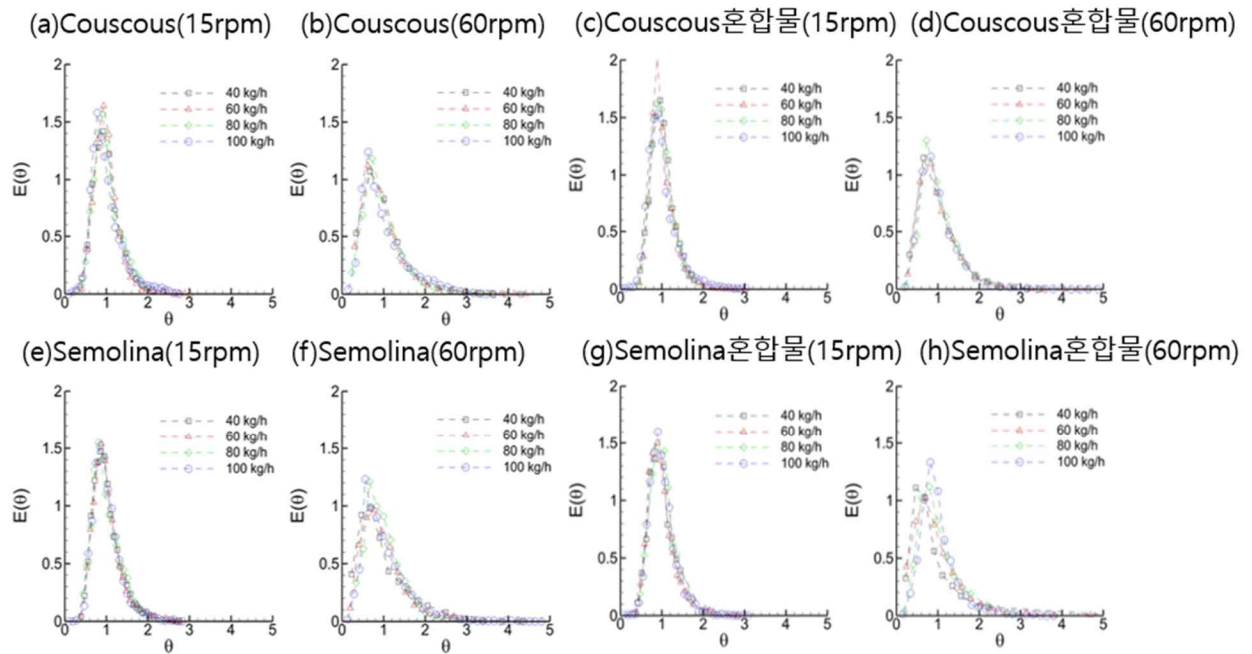


그림 4-2-32: RTD 측정의 무차원화. (a) Couscous 15 rpm, (b) Couscous 60rpm, (c) Couscous 혼합물 15rpm, (d) Couscous 혼합물 60rpm, (e) Semolina 15rpm, (f) Semolina 60rpm, (g) Semolina 혼합물 15rpm, (h) Semolina 혼합물 60rpm.

비차원화 된 RTD 그림은 처리량이 달라도 유사한 RTD를 나타내기 때문에 다양한 임펠러 속도를 가진 공정들의 성능을 비교할 수 있고 공정관리의 제어 전략 수립을 가능하게 한다.

● 의약품 제조 연속공정을 위한 RTD 기반 제어 시스템(Residence Time Distribution (RTD)-Based Control System for Continuous Pharmaceutical Manufacturing Process)

이 사례는 제약 연속 공정의 타정 과정에서 실시간으로 OOS물질을 추적하기 위한 RTD기반 제어 시스템을 제안한다. 제안된 제어 시스템은 고정 창 접근법과 RTD 기반 접근법이 있고, 고정 창 접근법은 센서 위치에서 타정기 출구까지의 지연시간을 이용하는 방법으로 단순하지만 정확도가 떨어질 수 있다. RTD기반 접근법은 시스템의 체류 시간 분포를 모델링하여 타정기 출구에서 물질 농도를 예측하는 방법으로 더 정확한 분류가 가능하지만 구현하기가 복잡하다. 앞의 두 접근법은 오프라인 테스트에 의존하는 방법과 달리 시간과 비용을 줄여 효율적인 공정관리가 가능하고 연속 제조 공정의 품질 관리를 향상시킨다. 이 사례는 MATLAB과 Simulink를 함께 사용하여 in silico으로 시뮬레이션을 수행해 접근법을 구현했고 RTD모델로는 CSTRs을 사용했다. 사례에서는 고정 창 접근 방식보다는 RTD기반 접근법이 더 용이함을 제시하면서 RTD기반 접근법 구현을 통해 다양한 공정 조건에 대해 성능을 평가할 수 있음을 제시한다.

혼합물의 원료의약품 농도는 PAT기술 및 도구를 사용해 실시간으로 측정한다. 정제 전환은 혼합 균일성의 실시간 측정과, 센서의 위치에서 타정기 출구까지의 체류시간에 의존한다. 아래 그림은 정제 전환의 절차를 나타낸 그림이다. 정제 분류를 위해 고정 창 접근법과 RTD기반 접근법 이 두 가지 접근 방식을 제시한다. 두 접근 법을 구현하려면 필요한 공정변수를 고르기 위해 사전 실험을 진행해야 하고, RTD기반 접근법이 더 복잡한 실험을 요구한다.

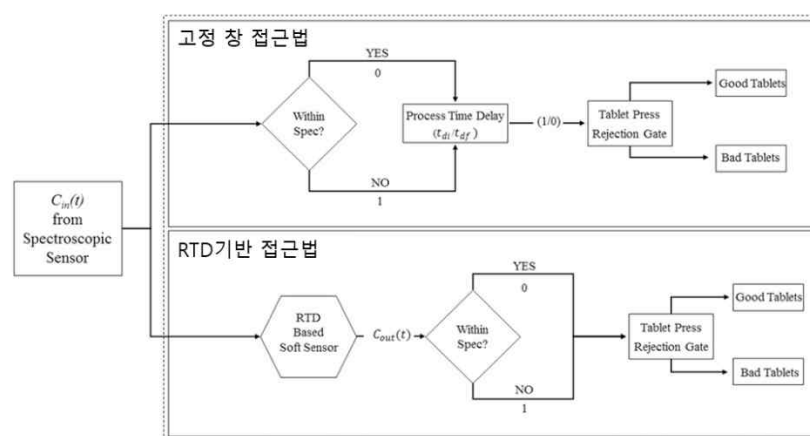


그림 4-2-33: 고정 창 접근법과 RTD기반 접근법의 흐름도

고정 창 접근법은 검출 지점(슈트나 피드 프레임)에서 영향 지점(타정기 출구)까지 걸리는 시간 지연 데이터를 사용해 접근한다. NIR 등 센서에서 측정된 농도는 비교기로 전송되어 농도가 설정된 허용 범위 내에 있는지 판단되고, 판단 결과에 따라 정제 분류 시스템이 작동한다. 규격을 벗어난 농도와 벗어나지 않은

농도는 서로 다른 시간 지연을 적용해 분류하고, 전환을 시작하는 시간(t_r)은 다음 방정식으로 계산한다.

$$t_r = t_o + t_{di} - \delta_t$$

t_o 은 혼합기에서 약물 농도가 허용 범위를 벗어나는 시간으로 실시간 PAT 센서를 사용하여 얻을 수 있고, t_{di} 는 출구에서 농도 변화를 실현하는 데 필요한 시간 지연으로 오프라인에서 실제 실험 데이터를 사용해 미리 결정된다. δ_t 는 낮은 품질의 정제를 높은 품질의 정제와 섞이지 않도록 여유 시간을 더 제공하는 안전 마진(Safety margin)을 나타내며 작업 경험을 바탕으로 작업자가 선택한다. 전환 중지 시간은 다음 방정식으로 계산한다.

$$t_a = t_s + t_{df} + \delta_t$$

t_s 약물 농도가 허용 가능한 범위로 돌아오는 시간이고, t_{df} 는 시스템이 허용범위를 벗어난 재료를 씻어내는 데 필요한 시간 지연이다. 다음 그림은 고정 창 기반 정제 전환 시스템을 보여준다. 그림(a)는 입구 농도가 9 초에서 10 초 사이 갑자기 증가했다가 감소하는 펄스 교란을 보여주고, 그림(b)에서 RTD로 인해 교란이 시간에 따라 퍼지는 것을 볼 수 있다. 정제 분류 신호는 t_r 시점에서 시작해 t_a 시점에서 종료되고 이 부분을 전환 창이라고 한다. 분류 신호가 허용 범위를 벗어날 것으로 예상되는 시점보다 약간 일찍 시작되고 농도가 정상으로 돌아온 후에도 잠시 지속되는데, 이는 안전 마진을 고려했기 때문이다. 이 접근 방식은 단순히 접근 가능하지만 실제 출구 농도의 변화를 정확히 반영하지 못할 수 있다.

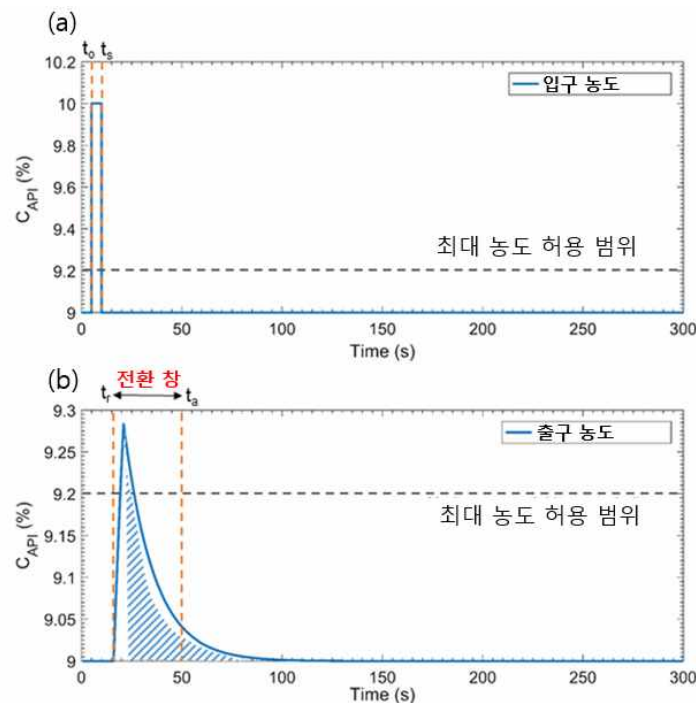


그림 4-2-34: 고정 창 기반 접근법 정제 전환 시스템

RTD기반 접근법은 Simulink에서 구현할 수 있고, 추적자 실험 또는 적절한 것을 통해 RTD를 추정하여 입구 농도에서 출구 농도를 예측하는 데 사용될 수 있다. 출구 농도는 컨볼루션 적분을 사용하여 계산할 수 있으며 방정식은 다음과 같다.

$$C_{out}(t) = C_{in}(t) \times E(t)$$

C_{out} 는 출구 농도, C_{in} 는 입구 농도, $E(t)$ 는 시스템의 RTD를 나타낸다. 다음 그림은 분말이 압축되는 정도를 나타낸 그래프이다.

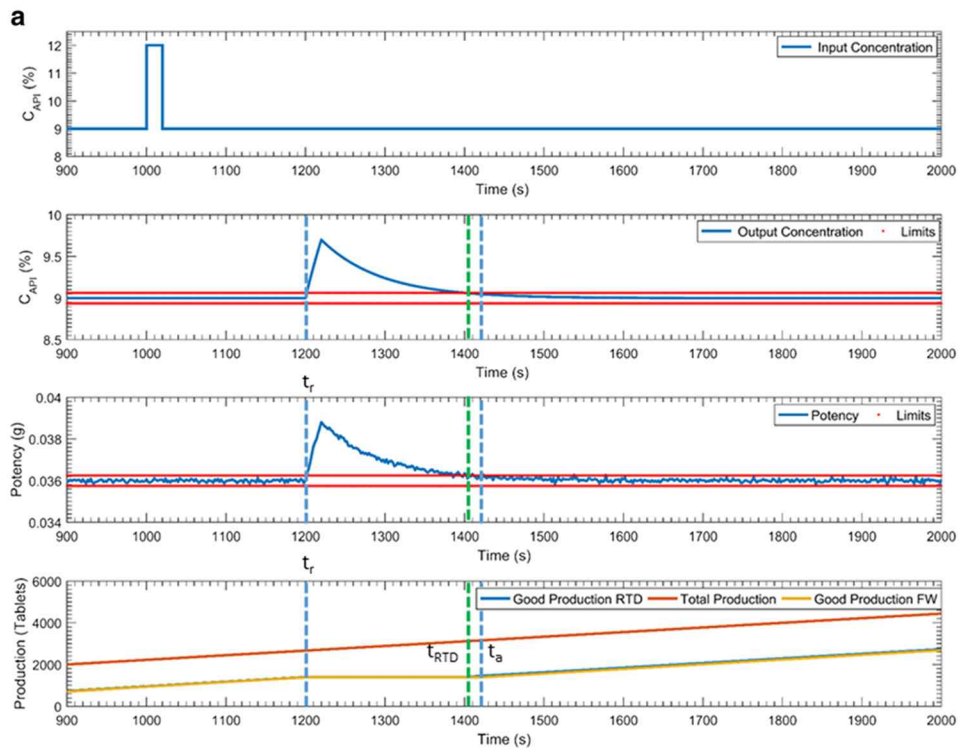


그림 4-2-35: 허용범위를 벗어난 출구 농도

위 그림은 규모가 큰 교란이 20 초 동안 지속되고 출구 농도 범위가 허용오차를 벗어난 것을 보여준다. 이때 t_r 부터 t_a 는 전환 대상 정제이다.

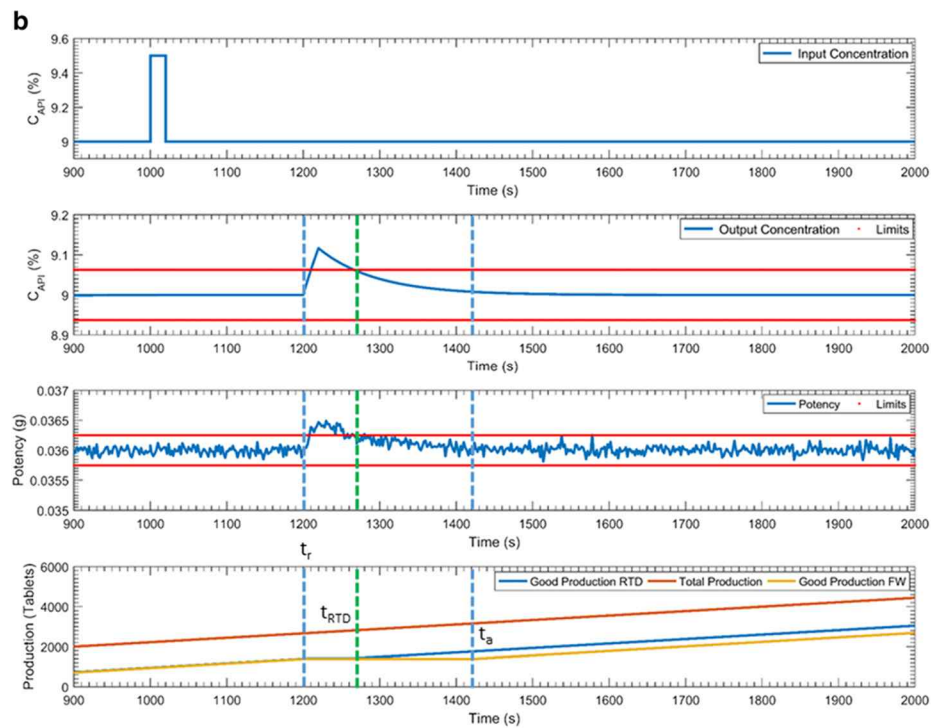


그림 4-2-36: RTD기반 접근법과 고정 창 기반 접근법에서의 전환

위 그림(b)는 교란이 20 초 동안 지속되지만 크기는 (a)보다 훨씬 작다. 농도가 허용 범위를 벗어난 후 RTD기반 접근법과 고정 창 기반 접근법 모두에서 전환이 시작된다. 교란의 크기가 감소하면 RTD기반 접근법이 더 용이하다. 고정 창 기반 접근법은 시간 지연을 사용해 적용되지만 RTD기반 접근법은 예측된 출구 농도가 전환장을 결정 지어 정제를 전환하므로 더 나은 성능을 가진다.

- 연속 직타 공정의 하이브리드 플로우 시트 모델에서 체류시간분포와 공정변수의 관계(Linking process variables to residence time distribution in a hybrid flowsheet model for continuous direct compression)

이 사례는 하이브리드 플로우 시트 모델을 사용해 연속 직타 공정에서 공정변수들이 RTD에 어떤 영향을 미치는지 확인하고, 공정을 최적화하는 방법을 제시한다. 다음 그림은 공정의 흐름을 나타낸다.

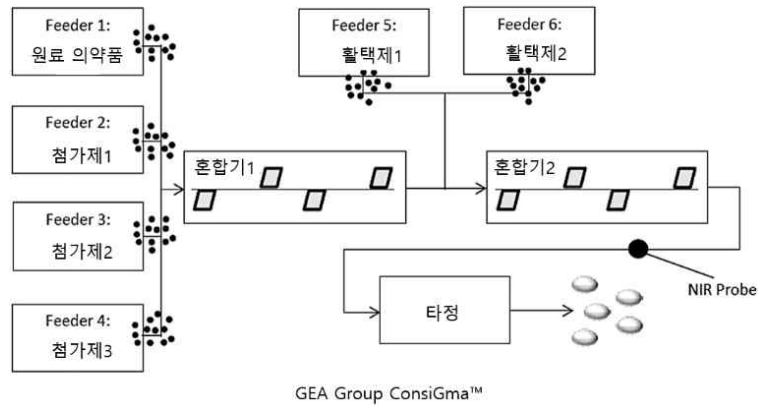


그림 4-2-37: 공정 흐름도

아래 그림은 하이브리드 플로우 시트 모델을 통해 공정 중 블렌더 1의 속도를 조정했을 때, 속도가 감소함에 따라 분포가 넓어지면서 오른쪽으로 이동하는 것을 보여주는데, 이는 블렌더 1의 속도 감소로 지연시간 및 RTD가 증가했음을 의미한다.

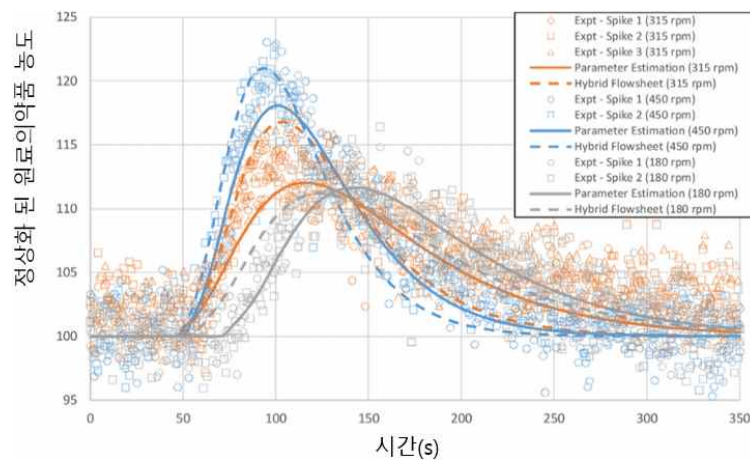


그림 4-2-38: 플로우시트 모델이 RTD에 미치는 영향

그림에서 알 수 있듯이 하이브리드 플로우 시트 모델은 공정 조건이 RTD에 미치는 영향을 보여준다. 이 사례에서는 하이브리드 플로우시트 모델에서 소프트 센서(soft sensor)를 사용하여 공정 중 교란의 영향을 예측한 후, 공정 변수를 조정하여 OOS를 제거하거나 최소량으로 완화 가능함을 제시한다. 소프트 센서는 물리적 센서의 실시간 측정값을 입력해 변수에 대한 계산된 측정값을 생성한다.

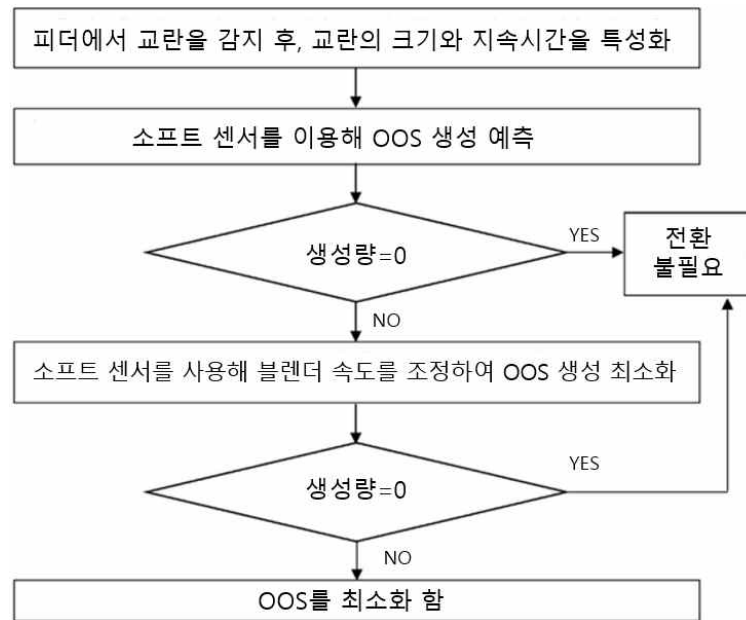


그림 4-2-39: 플로우 시트 모델 방정식 기반 시뮬레이션 흐름도

하이브리드 플로우 시트 모델은 3904 개의 모델 방정식이 들어있으며, 최신 사무용 컴퓨터 성능을 이용해 시뮬레이션을 수행하는 데 단 몇 분의 시간만이 소요되고, 회귀된 소프트 센서 모델에는 몇 초 안에 풀 수 있는 하나의 방정식만이 필요하다. 사전 데이터 수집을 위한 실험 없이 공정에 대한 예측을 하기 때문에 높은 수준의 정보를 요구하는 공정이 아닐 경우 사전 정보 없이도 공정의 전반적인 파악을 가능하게 한다. 하이브리드 플로우 시트 모델은 방정식을 생성하기 위해 총 890 개의 시뮬레이션이 사용되었으며, 이는 실제 실험을 통해 수행하기엔 불가능한 수치이다. 다음 표는 소프트 센서가 교란을 감지하여 OOS 생성량을 예측한 후, OOS의 생성량을 0 또는 최소량으로 할 수 있는 블렌더 속도와 질량유량 공정조건으로 전환한 예시를 보여준다.

교란		전환 전				전환 후			
M	D	\dot{m}	ω_1	$\dot{m}_{\text{flousheet discard}}$	$\dot{m}_{\text{soft sensor discard}}$	\dot{m}	ω_1	$\dot{m}_{\text{flousheet discard}}$	$\dot{m}_{\text{soft sensor discard}}$
0.8	40	50	315	0.613	0.429	30	250	0.000	0.002
1.3	40	50	315	1.035	0.783	10	250	0.000	0.020
1.6	60	40	400	1.639	1.374	10	450	0.624	0.302

그림 4-2-40: 공정 조건으로 전환하기 전과 후의 비교

이 사례에서는 시스템의 주요 공정변수인 블렌더 속도와 물질의 유량을 바탕으로 블렌더의 RTD를 설명하는 경험적 방정식을 도출했고, 그 결과 실제 데이터와 비교해서 약 15-30%의 오차율을 나타내었지만, 공정의 전반적인 예측이 가능함을 제시했다.

● 고급 연속 분말 믹서의 정밀한 모델링 및 공정 설계(Detailed modeling and process design of an advanced continuous powder mixer)

이 사례는 CMT혼합기를 사용한 연속 분말 혼합 공정을 DEM으로 모델링 하여 공정변수가 전체 공정에 미치는 영향을 확인하고, 공정을 최적화하는 것을 제시한다. 다음 그림은 실험에 사용된 CMT혼합기 그림이다.

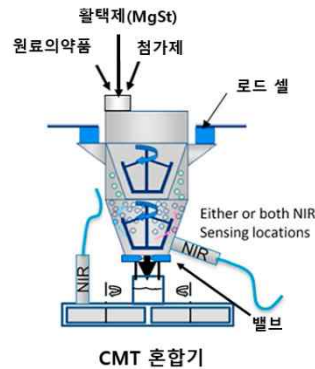


그림 4-2-41: CMT 혼합기 예시

CMT혼합기는 가로 축 혼합기와 달리 분말이 중력에 의해 수직으로 하향 이동하고, 회전하는 임펠러에 의해 나선형 경로로 혼합된다. 배출구 밸브를 지속적으로 제어하여 잔류량과 처리량을 조절할 수 있다. 샤프트 인 샤프트(shaft-in-shaft) 배열로 두 개의 임펠러가 있으며, 독립적으로 속도와 방향을 변경할 수 있다. 다음 그림은 잔류량과 처리량에 따른 밸브의 동작을 시뮬레이션 하여 보여준다.

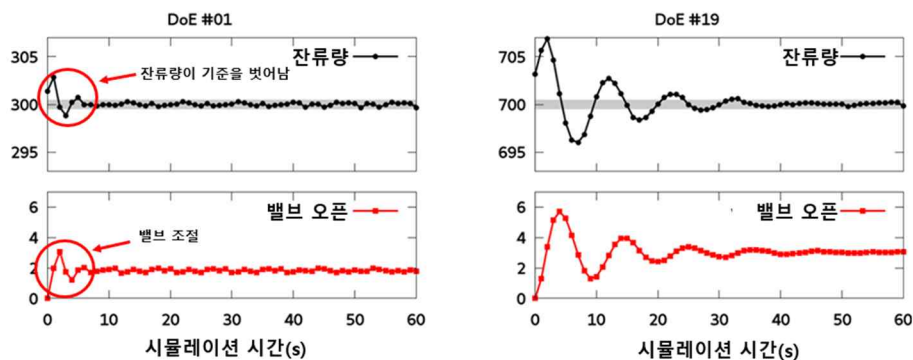


그림 4-2-42: 밸브 동작의 시뮬레이션

다음 그림은 임펠러 회전 속도에 대한 분말 베드 형성을 보여준다. 낮은 임펠러 속도에서 분말은 고여 있고, 전체 바닥이 입자층으로 덮여 있다. 이는 잔류량과 처리량을 제어하기 위해 밸브를 좁게 할 필요가 있다. 오른쪽으로 갈수록 임펠러 회전 속도가 올라가고 밸브는 닫히고 있다. 시뮬레이션을 통해 임펠러 속도가 처리량과 잔류량 비율에 영향을 미치며 밸브의 작동을 결정짓는 것을 알 수 있다.

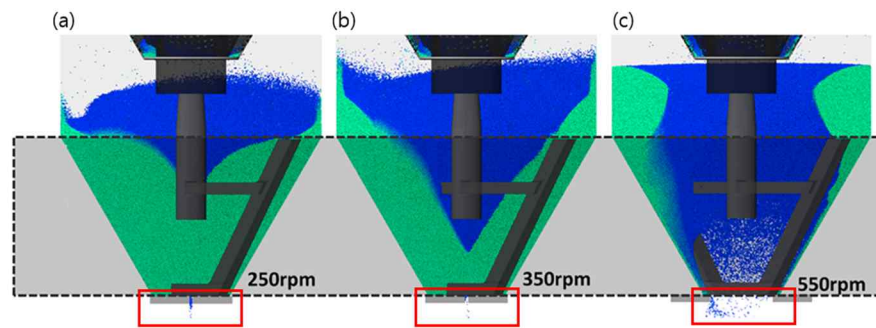


그림 4-2-43: 회전 속도에 따른 분말층 시뮬레이션

다음 그림은 시뮬레이션이 안정화가 된 후, RTD를 측정하기 위해 펄스입력 실험 과정을 DEM으로 시뮬레이션한 그림이다. 정상상태에 도달 후 1 초 이내에 생성된 빨간 입자는 추적자이고, 그림에서 알 수 있듯이 8 초 이내에 추적입자가 분말 베드의 혼합 영역에 고르게 분포된다. 추적자 입자가 확산된 후 출구 밸브에 도달하는 데 걸린 지연시간을 고려해 RTD를 측정한다.

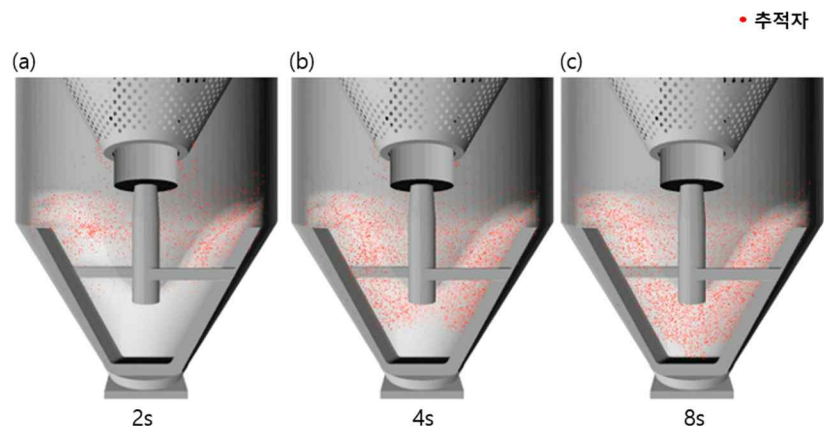


그림 4-2-44: DEM을 통한 펄스 입력 과정 시뮬레이션

다음 그림은 CMT혼합기에서 혼합되는 입자들의 궤적을 시뮬레이션해 입자의 거동을 표현한 것이다. 빨간색 궤적은 RTD와 이동거리가 짧은 입자이고, 하늘색 궤적은 RTD와 이동거리가 긴 입자이다. 그림 (a)를 보면, CMT혼합기 내에 머무는 동안 분말들이 반복적으로 위아래로 움직이는 것을 볼 수 있다. 따라서 머무는 시간이 더 긴 입자는 새로 유입된 입자들과 잘 혼합된다. 그림 (b)는 입자의 운동 속도와 방향을 보여주며 입자의 속도가 임펠러에 가까울수록 빠르고 멀어질수록 느려지는 것을 알 수 있다. 이 사례에서는 시뮬레이션을 통해 입자들의 거동을 확인하고 혼합공정 중 입자의 흐름을 예측하는 방법을 제시한다.

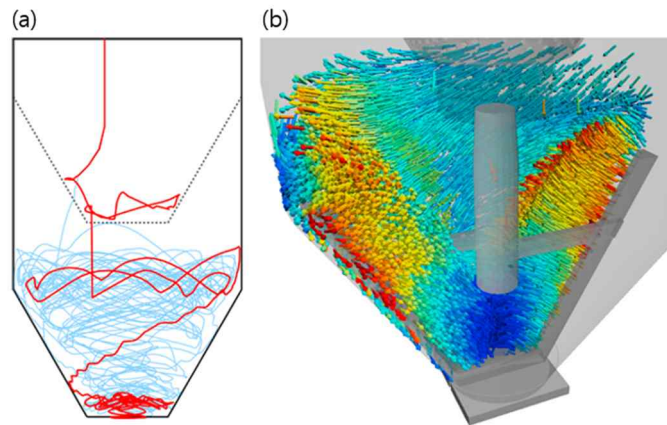


그림 4-2-45: 혼합기 내 입자의 궤적 시뮬레이션. (a) 혼합기 내 입자 거동, (b) 혼합기 내 입자의 속도와 방향

이 사례에서는 DEM 시뮬레이션을 통해 임펠러의 속도에 따라 평균 입자 속도가 달라지는 것을 확인했고, 임펠러 속도를 빠르게 하면 밸브가 최대로 열리지만 너무 빠르게 하면 원심력으로 인해 입자가 시스템에서 잘 배출되지 않아 잔류량을 조절할 수 없으므로 너무 높은 임펠러 속도는 공정에 적합하지 않음을 제시했다.

4.2.3 연속공정 기허가 제품 개발 사례분석

● Vertex 제약의 Orkambi

Vertex 제약은 Orkambi 의 제조공정에서 RTRT 를 구현하여 생산 중 제품의 주요 품질 속성을 지속적으로 모니터링하고, 이를 통해 제조 중 OOS 를 빠르게 감지하고 분리할 수 있는 체계를 마련하였다.

[물질 추적 및 전환 전략-RTD]

Orkambi 생산 공정에서 연속공정 장비를 통한 물질 추적을 위해 제품 키(Product Key, PK)를 도입하였다. Orkambi 제조를 위한 연속공정 장비는 플러그 흐름(Plug flow)으로 물질이 이동하도록 설계되었으며, 이 과정에서 제품 키(PK) 개념을 활용하여 배치 내에서 재료와 완제품을 관리하며, PAT 시스템을 통해 실시간으로 품질을 모니터링하고 문제 발생 시 빠르게 대응할 수 있다. PK는 특정 질량 단위로 구성되며, 생산 라인에서 PK 단위로 물질이 이동하고 가공된다. 이를 통해 제조 공정 중에 각 PK가 추적되며, 품질 문제가 있는 PK는 신속히 분리해 불량이 전체 배치에 영향을 미치지 않도록 한다. PK 추적에서 중요한 요소는 RTD로, Vertex는 RTD 연구를 통해 각 PK가 공정 장비를 통과하는 동안 체류하는 시간을 측정하고, 이를 바탕으로 PK들이 서로 혼합되거나 영향을 주는 지점을 예측한다. RTD 연구 결과는 품질 문제가 발생한 경우, 문제가 발생한 PK와 잠재적으로 영향을 받을 수 있는 인접 PK들을 신속히 분리하는 데 활용된다. Vertex의 공정 제어 시스템은 설계 공간 내에서 공정을 유지하고, 특정 주요 공정변수(Critical Process Parameters)가 정의된 범위를 벗어나는 경우 시스템 경고를 발생시킨다. 예를 들어, 설계 공간을 벗어난 물질이 발생하면 이를 자동으로 OOS 물질로 식별하고, 해당 PK와 인접 PK들이 공정에서 분리되도록 한다. 이러한 분리는 자동화된 경고와 공정 제어 시스템을 통해 수행되며, 품질이 규정된 기준을 벗어나지 않도록 관리한다. Vertex는 PAT 시스템과 RTRT 전략을 활용해 특정 PK가 공정 내에서 불량으로 식별되면 이를 즉시 공정에서 제거한다. PAT 분석 결과가 실시간으로 IPC(In-Process Control) 기준을 충족하지 못할 경우, 해당 PK가 자동으로 OOS 물질로 분류되며, 이러한 PK는 추적 시스템을 통해 다음 분리 지점에서 공정에서 제거된다. 이로써 전체 배치의 품질이 유지되며, 비규격 물질의 혼합을 방지할 수 있다. Orkambi 생산 공정에서 물질 분리는 2개의 지점(건조 및 milling 후, 타정 후)에서 이루어진다.

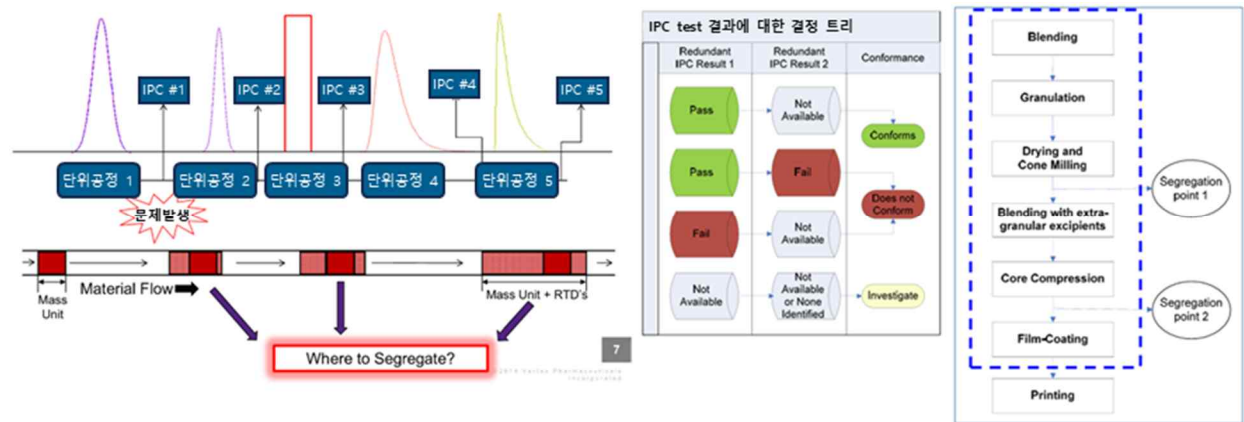


그림 4-2-46: Orkambi 생산 시 물질 추적

[물질 추적 및 전환 전략: RTRT 로써 PAT 의 적용]

Vertex 의 Orkambi 생산에서 사용된 RTRT 전략은 자동화된 공정 제어 시스템과 다양한 공정 분석 기술(PAT)을 기반으로, 생산 전반에 걸쳐 실시간으로 품질을 관리하고 모니터링하는 방식으로 구축되었다. RTRT 는 네 가지 주요 제어 계층으로 구성되어(아래 그림), 각 계층이 공정의 특정 단계에서 제품 품질을 유지하기 위한 역할을 수행한다.

- (1) 첫 번째 단계(Unit Operation Control to Set Point, 단위 공정의 목표 설정값 제어)는 개별 단위 공정에서 설정값에 맞춘 자동 피드백 제어로, 공정의 세부 단위 공정이 목표한 값으로 유지되도록 한다. 예를 들어 중량 손실 공급기(loss-in-weight feeder)가 설정값(예: 100%)을 목표로 하여 각 공정에 필요한 재료를 지속적으로 공급하도록 피드백 루프가 실시간으로 조정된다. 이를 통해 공정의 변동을 최소화하고 필요한 목표 값에 따라 정확한 양이 지속적으로 투입된다.
- (2) 두 번째 단계(Design Space Monitoring, 설계 공간 모니터링)에서는 전체 제조 공정이 설정된 설계 공간(Design Space) 내에서 이루어지는지 확인한다. 실시간 모니터링을 통해 공정이 설계 공간을 벗어나지 않도록 관리하며, 공정이 설계된 조건에서 벗어날 경우 알림을 제공하여 즉각적인 조치를 취할 수 있도록 한다.
- (3) 세 번째 단계(In-Process Controls, IPCs, 공정 중 제어)는 공정 중간에서 품질 통제를 수행하는 것으로, 이를 통해 배치 내 일관성을 유지한다. 공정의 여러 지점에서 분광 기반의 PAT 와 비분광 기반의 PAT 가 사용되며, 각 IPC 에는 허용 기준이 설정되어 있다. 예를 들어, 설정된 기준을 벗어나게 되면 시스템 경고가 발생하며 해당 물질은 자동으로 분리된다.
- (4) 네 번째 단계(Batch Release Evaluation, 배치 릴리스 평가)는 각 배치가 최종 품질 규격에 맞는지 평가하여 최종 제품의 품질을 보장한다. 앞선 단계를 모두

통과하여 설계 공간과 IPC 허용 기준을 모두 충족한 물질만 배치로 릴리스되며, 최종 제품으로 출신된다.

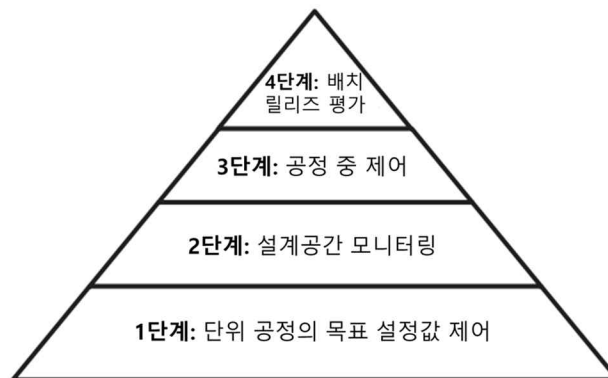


그림 4-2-47: Orkambi 생산 시 RTTRT 전략

공정 중 RTTRT를 위해 아래 그림과 같이 연속공정의 다양한 위치에서 다양한 PAT를 사용하여 반제품 품질특성을 모니터링하였다.

CQAs	PAT	RTTRT method	Material
확인시험	Raman	API 존재 확인	Core Tablet
함량	NIR	API 함량	최종 혼합물
	Weight	Tablet weight	Core Tablet
용출	Laser Diffraction	과립 입자크기	제립된 과립
	NIR	API 함량, 수분함량	최종 혼합물
	WTH	정제 무게, 경도, 두께	Core tablet
수분함량	NIR	수분함량	최종 혼합물
함량균일성	NIR	API 함량에 대한 변동성	최종 혼합물
	Weight	정제 무게에 대한 변동성	Core tablet
물리적 형태	Raman	API의 물리적 형태	Core tablet

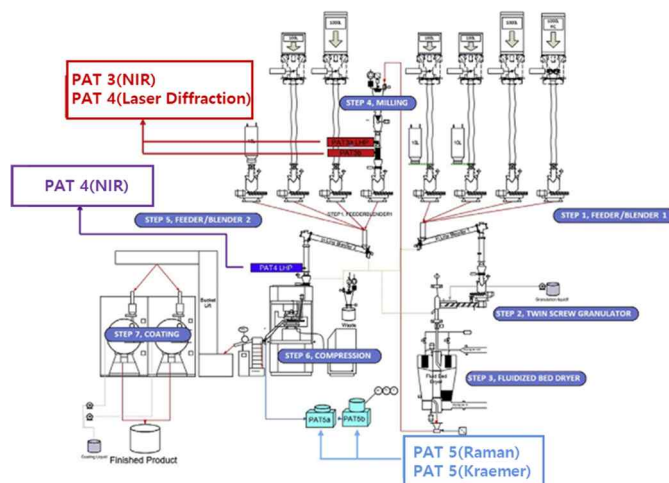


그림 4-2-48: Orkambi 생산 시 RTTRT 전략

● 함량 및 함량균일성

Orkambi 제조공정에서 함량 및 함량균일성은 NIR(PAT 4)과 정제 중량(PAT 5)을 기반으로 모니터링 되었다. 아래 그림은 NIR 과 정제 중량을 이용한 함량 및 함량균일성 모니터링 결과를 나타내며, 이러한 PAT 기법은 HPLC 를 통한 함량 및 함량균일성 결과와 비교함으로써 정확성이 검증되었다.

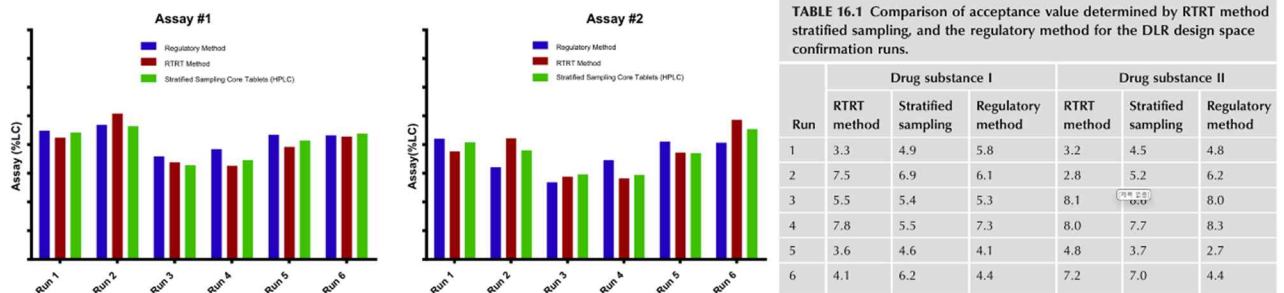
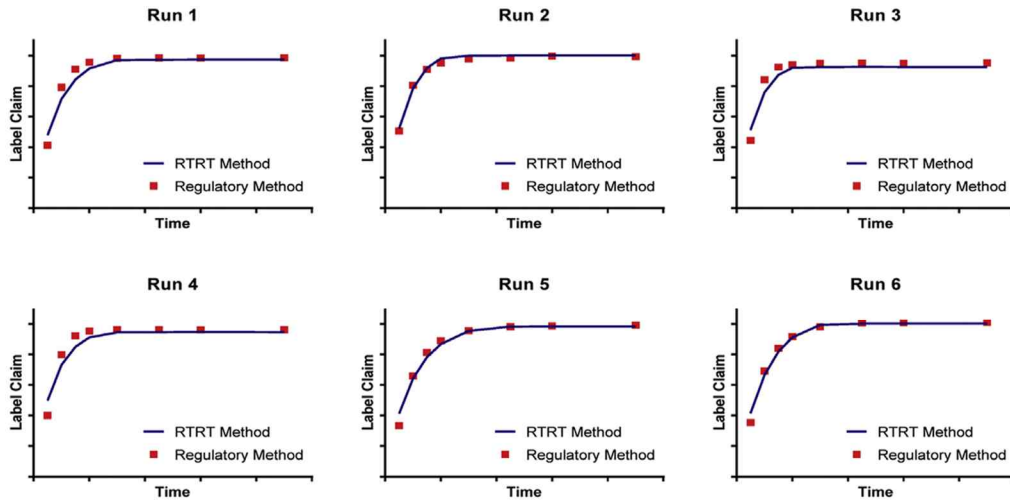


그림 4-2-49: 함량 및 함량균일성 모니터링 결과

● 용출

Orkambi 제조공정에서 용출은 최종 혼합물의 NIR(PAT 4), 과립의 레이저 회절(PAT 3), 정제 중량, 두께, 경도(PAT 5)를 사용하여 평가되었다. PLS 모델을 사용하였으며, PAT 를 통한 모니터링 결과(NIR 을 통한 함량 및 함량균일성 결과, 레이저 회절을 통한 입자크기 결과, 정제의 무게, 두께, 경도 결과)를 모델 입력으로 사용했다. PLS 모델을 통해 Orakmbi 의 용출 프로파일을 예측했으며, 예측한 결과와 HPLC 를 통한 용출 결과를 비교함으로써 PLS 모델을 통한 용출 예측이 정확하게 이루어짐을 확인하였다.

API 1(ivacaftor)



API 2(lumacaftor)

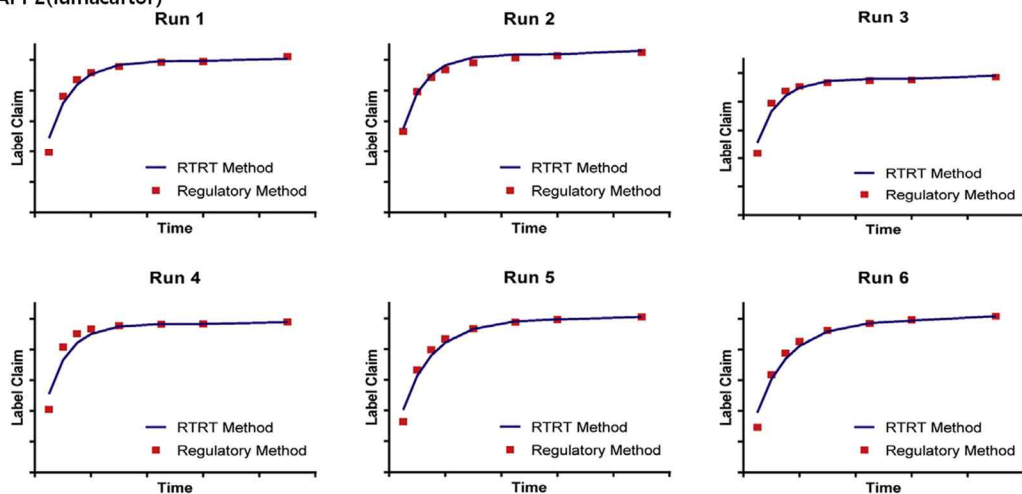


그림 4-2-50: 용출 예측 결과

Vertex 제약은 지속적으로 품질 유지와 공정 관리를 위해, 생산 과정에서 사용하는 PAT 모델을 정기적으로 평가하고, 필요한 경우 PAT 모델을 업데이트하였다. Vertex 제약은 Orkambi의 품질관리를 위해 연간 평가를 지속적으로 수행하고 있으며, 이 과정에서 공정 변화, 원료 특성 변화, 장비 변경 등의 다양한 상황에서 개발한 PAT 모델이 잘 작동하는 지 확인한다. 평가 결과, 모델이 기준에 미치지 못하면 모델 업데이트를 수행한다. 원료의 공급업체가 변경되거나 제조 장비가 변경된 경우 PAT 모델의 정확도를 유지하기 위해 수정이 필요하다. 이러한 변동이 발생하였을 때, 모델의 중요한 변경 사항은 규제 기관의 사전 승인이 필요하지만, 국가별로 규정이 다르기 때문에 복잡할 수 있다. Vertex 제약은 이러한 복잡성을 줄이고자 사후 변경 관리 프로토콜을 탐색 중이지만, 모든 국가에서 이를 지원하지 않아 완전한 도입에는 어려움을 겪고 있다. 결론적으로, Vertex 제약은 Orkambi의 지속적인 품질과 생산 효율성을 유지하기 위해 규제와 기술적 요건을 충족하며 지속적인 관리 및 개선을 수행하고 있다. 이를 통해 글로벌 시장에서 제품의 안정성과 유연성을 보장하고 있다.

III 결론

본 보고서는 전통적인 회분식 공정의 단점을 해결하고 제약 산업에서 연속공정을 도입하기 위한 방안을 체계적으로 제시하고자 하였다. 연속공정은 원료물질의 투입부터 최종 제품의 생산까지 중단 없이 공정이 지속적으로 진행되기 때문에, 생산성과 품질 일관성을 높이는 데 중요한 역할을 한다. 특히 실시간 공정 모니터링 및 제어 시스템을 통해 공정 중 발생할 수 있는 품질 이상이나 공정 변수의 변화에 신속하게 대응할 수 있으며, 이를 통해 불량품 발생을 최소화하고 최종 제품의 품질을 안정적으로 유지할 수 있는 특징이 있다.

연속공정의 성공적인 도입을 위해서는 원료물질의 물리화학적 특성에 대한 깊이 있는 이해가 필요하다. 본 연구는 연속공정에서 주요 원료물질의 물리화학적 특성, 특히 유동성(Flowability)을 중심으로 반제품 및 최종 제품의 품질 관리 전략을 개발하는 것을 목표로 하였으며, 이를 위해 세 단계에 걸쳐 연구가 진행되었다.

첫 번째 단계에서는 연속공정에서 고려해야 할 주요 원료물질의 물리화학적 특성을 제시하고 이를 평가하는 방법론을 제시하였다. 연속공정은 회분식 공정과는 매우 다른 환경에서 원료물질이 다루지기 때문에 공정 조건에 따라 원료물질의 특성 평가 결과가 달라질 수 있다. 이에 따라 본 연구에서는 다양한 규제기관에서 발행한 연속공정 관련 자료를 기반으로 연속공정에서 주로 사용되는 원료물질과 첨가제를 선정하고, 이들에 대한 유동성, 입도 분포, 응집성 등 중요한 물리화학적 특성을 평가하는 구체적인 방법을 제시하였다. 이와 같은 특성 평가를 통해 원료물질이 연속공정 내에서 어떻게 작용하는지, 공정의 안정성과 효율성에 어떤 영향을 미치는지를 규명하였다.

두 번째 단계에서는 원료물질의 물리화학적 특성과 최종 제품의 품질 특성 간의 상관관계를 분석하였다. 연속공정에서는 원료물질의 특성이 공정의 연속성과 최종 제품의 품질에 직결되기 때문에, 이를 정확히 파악하는 것이 중요하다. 본 연구에서는 연속공정에서 주로 사용되는 원료물질이 최종 제품의 물리적 특성(예: 경도, 마손도, 용출) 및 화학적 특성(예: 안정성)에 미치는 영향을 평가하였다. 예를 들어, 입자 크기가 큰 원료물질은 공정 중 유동성이 좋아 생산 라인을 원활하게 이동할 수 있지만, 타정 시 압축성이 떨어져 최종 제품의 강도가 부족할 수 있다. 반대로 입자 크기가 작은 원료물질은 압축성이 우수할 수 있으나, 유동성이 낮아 공정 중 막힘 현상을 유발할 가능성이 크다. 이러한 상관관계를 파악함으로써 연속공정에서 최적의 원료물질을 선정하고 품질 기준을 설정하는 근거를 마련하였다.

세 번째 단계에서는 연속공정 중 발생할 수 있는 품질 변동을 실시간으로 모니터링하고 이를 바탕으로 공정을 전환할 수 있는 효율적인 관리전략을 개발하였다. 연속공정은 공정이 중단 없이 지속되기 때문에 공정 중 발생하는 문제를 즉각적으로 해결하지 않으면 전체 공정에 큰 영향을 미칠 수 있다. 이에 따라 본 연구에서는 실시간 공정 모니터링 시스템을 통해 공정 상태를 지속적으로 추적하고, 발생할 수 있는 품질 문제를 신속하게 탐지하여 대응할 수 있는 시스템 구축 방법을 제시하였다.

특히 시뮬레이션, PAT, RTD 와 같은 공정 모델을 활용하여 물질의 추적성, 공정 모니터링, 자동 공정 제어(Advanced Process Control)를 구현할 수 있는 방안을 연구하였다. 이를 통해 연속공정에서 발생하는 장애를 최소화하고 일관된 품질의 제품을 생산할 수 있는 관리전략을 마련하였다.

본 보고서는 또한 연속공정에서 원료물질의 물리화학적 특성을 효과적으로 평가하고 관리하는 방법을 제시하기 위해 다양한 규제기관의 가이드라인 및 연구 논문을 분석하였다. 연속공정에서 고려해야 할 원료물질의 특성은 공정 조건과 밀접하게 연관되어 있으므로, 이를 반영한 평가 방법이 필요하다. 예를 들어, 원료물질의 유동성과 압축성은 공정의 연속성과 최종 제품 품질에 직접적인 영향을 미치는 중요한 요소이기 때문에, 이를 최적화하기 위한 특성 평가 및 관리 방안을 제시하였다. 이러한 평가 및 관리 전략은 연속공정에서 원료물질의 일관된 흐름과 최종 제품의 품질 보증을 가능하게 하며, 특히 고품제 제조에서의 연속공정 구현에 필수적인 요소로 작용한다. 결론적으로, 본 연구는 연속공정의 성공적인 도입을 위해 원료물질의 물리화학적 특성을 기반으로 한 평가 방법을 확립하고, 이들이 공정의 연속성과 최종 제품 품질에 미치는 영향을 구체적으로 분석하였으며, 공정 중 발생할 수 있는 품질 문제를 실시간으로 탐지하고 대응할 수 있는 관리전략을 개발하는 데 중점을 두었다. 이러한 접근은 연속공정의 안정성과 효율성을 높이는 데 기여하며, 국내 제약 제조 산업에서 품질 보증과 생산성 향상을 달성할 수 있는 중요한 기반을 제공한다.

참고문헌

1. Westmacott, M. and P. Linehan. *Measurement of uniformity in seed bulks*. in *Proceedings of the International Seed Testing Association*. 1960.
2. Yano, T., *Mixing of powders by the V-type mixer*. Kagaku Kogaku, 1956. **20**: p. 156–162.
3. Miles, S. *Heterogeneity of seed lots*. in *Proceedings of the International Seed Testing Association*. 1962.
4. Rose, H. and D. Robinson. *The Application of the Digital Computer to the Study of Some Problems in the Mixing of Powders*, *Instn Chem. in Engrs, Symp. Series*. 1965.
5. Lacey, P.M.C., *Developments in the theory of particle mixing*. Journal of applied chemistry, 1954. **4**(5): p. 257–268.
6. Ashton, M. and F. Valentin, *The mixing of powders and particles in industrial mixers*. Trans. Inst. Chem. Eng, 1966. **44**(5): p. 166–188.
7. Marigo, M., et al., *A numerical comparison of mixing efficiencies of solids in a cylindrical vessel subject to a range of motions*. Powder technology, 2012. **217**: p. 540–547.
8. Hilden, J., et al., *A first-principles model for prediction of product dose uniformity based on drug substance particle size distribution*. Journal of pharmaceutical sciences, 2012. **101**(7): p. 2364–2371.
9. Rohrs, B.R., et al., *Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules*. Journal of pharmaceutical sciences, 2006. **95**(5): p. 1049–1059.
10. Skelbæk-Pedersen, A.L., et al., *Investigation of the effects of particle size on fragmentation during tableting*. International journal of pharmaceutics, 2020. **576**: p. 118985.
11. Sun, C. and D.J. Grant, *Effects of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monohydrochloride dihydrate powder*. International journal of pharmaceutics, 2001. **215**(1–2): p. 221–228.
12. Roberts, R. and R. Rowe, *Brittle-ductile transitions in sucrose and the influence of lateral stresses during compaction*. Journal of pharmacy and pharmacology, 2000. **52**(2): p. 147–150.
13. Alderborn, G. and C. Nyström, *Studies on direct compression of tablets XIV. The effect of powder fineness on the relation between tablet permeametry surface area and compaction pressure*. Powder technology, 1985. **44**(1): p. 37–42.
14. Alyami, H., et al., *An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques and processing parameters on the homogeneity and content uniformity of a blend containing low-dose model drug*. PloS one, 2017. **12**(6): p. e0178772.
15. Charoo, N.A., *Critical excipient attributes relevant to solid dosage formulation manufacturing*. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2020. **15**: p. 163–181.
16. Fukunaka, T., et al., *Effect of particle shape of active pharmaceutical ingredients prepared by fluidized-bed jet-milling on cohesiveness*. Journal of pharmaceutical sciences, 2005. **94**(5): p. 1004–1012.
17. Hiew, T.N., et al., *Effect of moisture sorption on the performance of crospovidone*. International journal of pharmaceutics, 2016. **514**(1): p. 322–331.

18. Crouter, A. and L. Briens, *The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients*. Aaps PharmSciTech, 2014. **15**: p. 65–74.
19. Mauer, L.J. and L.S. Taylor, *Deliquescence of pharmaceutical systems*. Pharmaceutical development and technology, 2010. **15**(6): p. 582–594.
20. Lopez-Solis, J. and L. Villafuerte-Robles, *Effect of disintegrants with different hygroscopicity on dissolution of Norfloxacin/Pharmatose DCL 11 tablets*. International journal of pharmaceutics, 2001. **216**(1–2): p. 127–135.
21. Capece, M., *The role of particle surface area and adhesion force in the sticking behavior of pharmaceutical powders*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019. **108**(12): p. 3803–3813.
22. Mangal, S., et al., *Applying surface energy derived cohesive–adhesive balance model in predicting the mixing, flow and compaction behaviour of interactive mixtures*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2016. **104**: p. 110–116.
23. Kaialy, W., *A review of factors affecting electrostatic charging of pharmaceuticals and adhesive mixtures for inhalation*. International journal of pharmaceutics, 2016. **503**(1–2): p. 262–276.
24. Flament, M.–P., P. Leterme, and A. Gayot, *The influence of carrier roughness on adhesion, content uniformity and the in vitro deposition of terbutaline sulphate from dry powder inhalers*. International journal of pharmaceutics, 2004. **275**(1–2): p. 201–209.
25. Hart, A., *Effect of particle size on detergent powders flowability and tabletability*. J. Chem. Eng. Process Technol, 2015. **6**(1): p. 215–218.
26. Leturia, M., et al., *Characterization of flow properties of cohesive powders: A comparative study of traditional and new testing methods*. Powder Technology, 2014. **253**: p. 406–423.
27. Wang, Y., et al., *Development and applications of a material library for pharmaceutical continuous manufacturing of solid dosage forms*. International journal of pharmaceutics, 2019. **569**: p. 118551.
28. Hattori, Y., et al., *Real-time monitoring of pharmaceutical powder blending using a wireless near infrared spectrophotometer*. NIR news, 2013. **24**(4): p. 9–11.
29. Järvinen, K., et al., *In-line monitoring of the drug content of powder mixtures and tablets by near-infrared spectroscopy during the continuous direct compression tableting process*. European journal of pharmaceutical sciences, 2013. **48**(4–5): p. 680–688.
30. De Leersnyder, F., et al., *Development and validation of an in-line NIR spectroscopic method for continuous blend potency determination in the feed frame of a tablet press*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2018. **151**: p. 274–283.
31. Nagy, B., et al., *In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process*. International journal of pharmaceutics, 2017. **530**(1–2): p. 21–29.
32. Kim, B. and Y.–A. Woo, *Coating process optimization through in-line monitoring for coating weight gain using Raman spectroscopy and design of experiments*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018. **154**: p. 278–284.
33. Halkude, B. and F. Casati, *Extrusion–Molding–Coating process advantages for Continuous Manufacturing of oral solid dosage forms*.

34. May, R.K., et al., *Terahertz in-line sensor for direct coating thickness measurement of individual tablets during film coating in real-time*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011. **100**(4): p. 1535–1544.
35. Anushek, M., et al., *THz-TDS as a PAT tool for monitoring blend homogeneity in pharmaceutical manufacturing of solid oral dosage forms: A proof-of-concept study*. International Journal of Pharmaceutics, 2024. **662**: p. 124534.