

제제 공정 모델링·최적화·시뮬레이션 방법론 개발연구

식품의약품안전처장 귀하

본 보고서를 “의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 기초기술 개발” 위탁사업의 세부사업인 “제제 공정 모델링·최적화·시뮬레이션 방법론 개발연구”의 최종 결과보고서로 제출하오니 검토 후 승인하여 주시기를 바랍니다.

2018. 12. 07

위탁사업 수행기관: 인제대학교 산학협력단

수행 총괄책임자: 최 두 형

면책고지 (Disclaimer)

본 보고서는 “의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 기초기술 개발” 위탁사업의 수행 결과로 제출된 “제제 공정 모델링·최적화·시뮬레이션 방법론 개발연구”에 QbD 접근법에 기초한 시뮬레이션 방법론을 어떻게 논리적이고 체계적으로 실행하는가를 한 예로 제시하기 위한 보고서이다.

본 기초기술의 기본적인 목적은 의약품의 개발 공정 과정에 QbD의 개념과 원리를 적용하고 실행하는데 어떤 방법론을 개발하여 적용할 수 있는가를 예시하여 설명함으로써 의약품 개발자의 QbD 적용 의약품 개발과 식품의약품안전처의 허가 심사 및 실사에 실질적으로 활용할 수 있게 하고 이에 대한 추가 논의를 촉진하기 위함이다.

본 QbD 적용 공정 사례를 통해 QbD의 과학 및 위험 기반 접근법에 철저히 의거한 개발 연구로부터 나온 결과와 지식을 바탕으로 최대한 실제적으로 예시하였으나, 이와 다른 의약품 개발 공정과 관련하여 QbD를 실행할 실제의 경우와는 다를 수 있음을 밝혀 둔다. 즉, 본 보고서의 경우는 한 사례를 제시하기 위한 것에 한하기 때문에, 다른 특정 QbD 적용 의약품 개발 공정에는 관련 지식, 연구결과 및 경험에 따라 연구 및 개발의 범위와 방법이 다를 수 있다. 또한, QbD의 개념과 원리를 다른 의약품 개발 공정에 적용하는데 있어 과학 및 위험 기반 입증과 검증에 본 예시에서 보인 것과 다른 방법, 도구 및 수단을 활용할 수 있을 것이다.

따라서, 본 보고서에서 제시된 방법론에 따른 QbD 적용 의약품 개발이 바로 식품의약품안전처의 의약품 허가를 보증 또는 보장하지 않는 것은 물론이고 의약품 허가에 관련된 심사 및 실사 항목에 허용 또는 수락도 의미하지 않는다. 또한, 본 위탁사업 수행자 모두는 본 보고서에 제시된 예시 내용과 결과를 활용한 다른 특정 QbD 적용 의약품 개발의 결과에서 올 수 있는 어떤 형태의 손해 등에 책임 지지 않는다.

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	3
II	본문	5
1	혼합 공정에 대한 연구	5
1.1	연구의 배경	5
1.1.1	연구의 목적	5
1.1.2	배경 기술	5
1.2	반제품의 주요물질특성에 영향을 주는 공정변수 확인	6
1.2.1	반제품 주요물질특성의 파악	6
1.2.2	반제품의 주요물질특성에 대한 측정 방법	8
1.2.3	다변량 분석을 이용한 반제품의 주요물질특성과 완제품의 주요품질특성의 상관관계 평가	10
1.3	실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 실험계획을 통한 주요공정변수 변동에 따른 설계공간에 대한 영향 확인	15
1.3.1	위험성평가를 통해 반제품 주요물질특성에 영향을 주는 주요공정변수 선정	15
1.3.2	Box-Behnken 실험설계를 이용한 최적화 연구	24
1.3.2.1	Box-Behnken 실험설계를 이용한 실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 연구 수행	27
1.3.2.2	Box-Behnken 실험설계를 이용한 실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 연구 결과	30
1.3.2.3	Box-Behnken 실험설계를 이용한 실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 연구의 통계분석 결과	31
1.3.2.4	최적화 연구를 통한 설계공간의 도출	40
1.4	실험실규모의 혼합 공정 최적화 및 설계공간 검증을 위한 재현성 실험	44
1.5	최적화 연구에 대한 결과 요약	47
2	메커니즘기반 모델 개발을 위한 연구	48
2.1	메커니즘기반 모델 개발을 위한 변수 선정 및 측정방법 연구	48
2.1.1	메커니즘기반 모델 개발을 위한 주요변수 파악	48
2.1.2	변수 확인을 위한 데이터 수집 및 물질 매개변수의 측정방법 연구	48
2.1.3	메커니즘기반 모델 개발을 위한 상호작용 매개변수 측정방법 연구	51
2.1.4	메커니즘기반 모델의 접촉모델 선정	60
2.1.5	메커니즘기반 모델의 예측변수 개발	61
2.2	메커니즘기반 모델의 유효성 및 신뢰성 확보 연구	68
2.2.1	실험기반모델 설계공간의 실측값과 메커니즘기반 모델의 예측값 비교를 통한 모델의	

	유효성 및 신뢰성 확보	68
2.2.2	입자 크기의 스케일 업에 따른 모델의 예측값 비교를 통한 유효성 및 신뢰성 확보	73
2.3	모델을 이용한 설계공간의 변동성 평가 및 완전성 확보.....	76
2.3.1	장비 및 배치 크기 변경에 따른 설계공간의 변동성 확인	76
2.3.2	실제 실험과 비교를 통한 메커니즘기반 모델의 완전성 확보	81
III	메커니즘기반 모델의 이론.....	86
1	적용하는 시뮬레이션 방법론.....	86
1.1	시뮬레이션 기초 이론.....	86
1.1.1	이산요소법(Discrete Element Method, DEM)	88
1.1.1.1	Hard sphere 접근법.....	89
1.1.1.2	Soft sphere 접근법	89
1.1.2	접촉 모델(Contact model).....	91
1.1.2.1	Linear spring-dashpot (LSD) 모델	93
1.1.2.2	Hertz-Mindlin 모델	94
1.1.2.3	Hertz-Mindlin+JKR 모델	95
1.1.3	입력 매개변수(Input parameters)	96
1.1.3.1	물질 매개변수: 물질 매개변수 이론 및 측정방법.....	97
1.1.3.2	상호작용 매개변수: 상호작용 매개변수 이론 및 측정방법.....	99
1.1.3.3	입력 매개변수 값의 정의를 위한 보정(Calibration)	101
IV	메커니즘기반 모델의 적용사례 분석.....	107
1	과립화 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석.....	107
2	코팅 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석	118
3	타정 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석	130
4	건조 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석	137
5	혼합 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석	145
6	분쇄 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석	155
V	결론	164

I 서문

1 연구의 필요성 및 목적

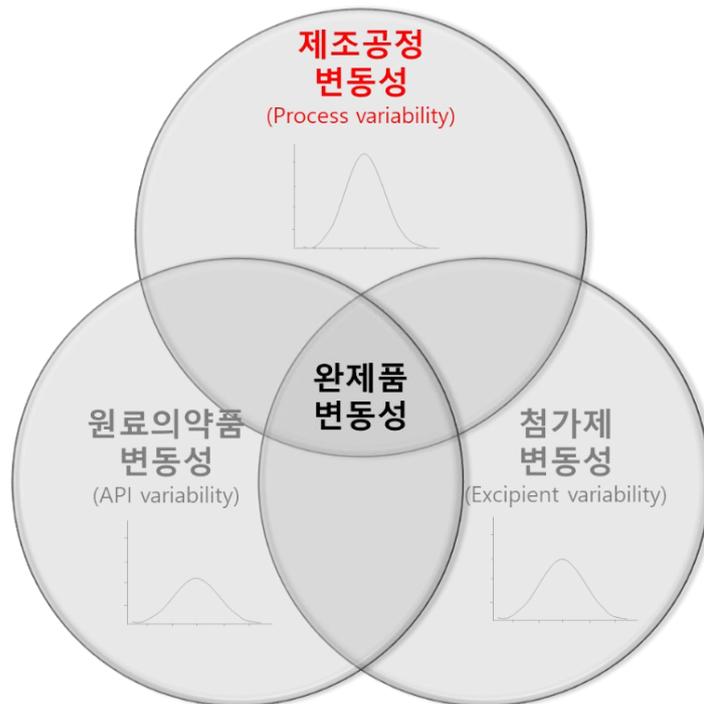
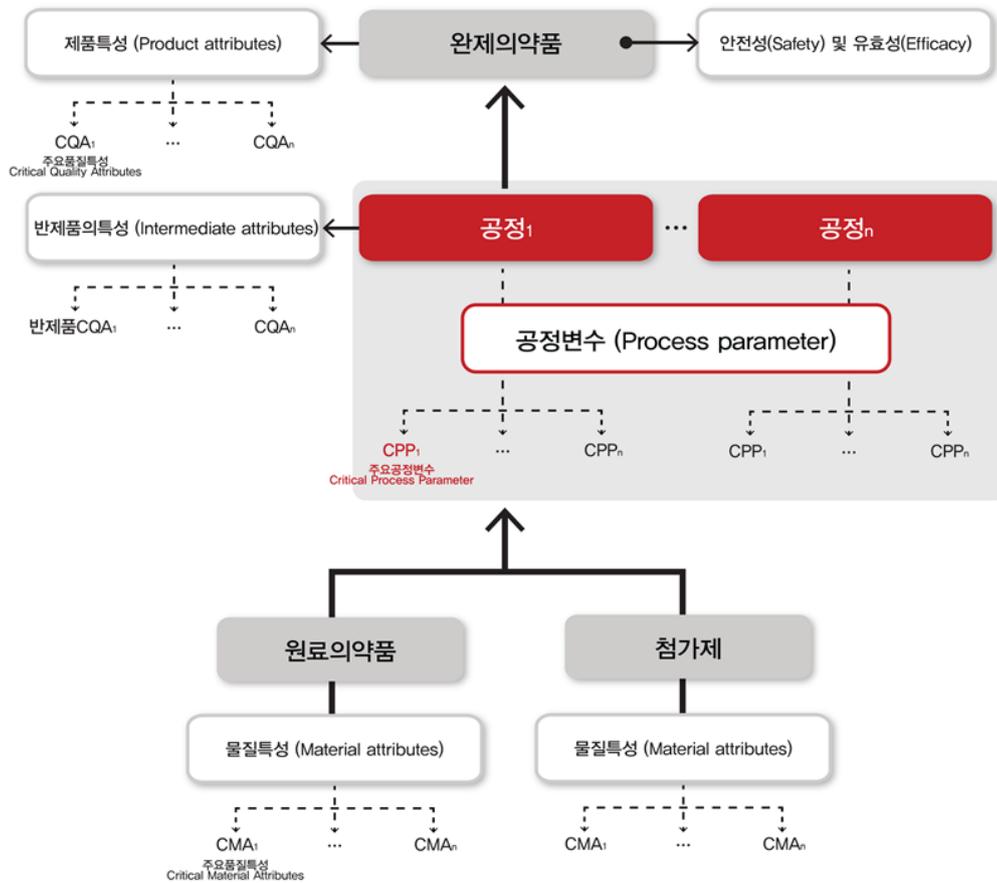
본 보고서는 “의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 기초기술 개발”의 위탁사업의 세부 사업인 “제제 공정 모델링·최적화·시뮬레이션 방법론 개발연구”의 수행 결과로 제출된 최종 결과보고서이며, 설계기반 품질고도화 접근 방식에서 공정 모델링을 이용한 공정변수 변동성이 설계공간에 미치는 영향 평가방법을 체계적이고 구체적으로 제시하는 내용을 담고있다.

의약품 산업은 전 세계적으로 빠르게 진행되는 인구 고령화와 경제 성장으로 인한 평균 수명 증가에 따라 지속 발전하고 있으며, 의약품 산업에서 고도화된 의약품 품질을 보증하기 위해서 의약품 GMP를 기반으로 제품 개발에서 제조공정까지 일련의 과정을 통합하고 관리할 수 있는 의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 제도 도입이 활성화되고 있다. 특히, 의약품은 제조 규모 변화에 따른 공정변수의 변동성이 크기 때문에 이러한 변동성이 설계공간에 미치는 영향을 파악하는 연구가 필요하다.

의약품 설계기반 품질고도화(QbD)는 다음의 그림과 같이 공정 및 공정변수가 공정에 미치는 영향을 종합적으로 이해하기 위한 과정이며, 공정에 영향을 미치는 변수에는 제조 장비변수, 제조방법 및 기술, 공정 조건, 환경 조건, 제형설계 요소(주약과 첨가제)의 물리화학적 변화 등이 있다. 대부분의 경구용 정제를 제조하기 위해서 다양한 공정이 이용될 수 있다. 예를 들어, 직타법, 건식과립, 습식과립등을 이용해서 경구용 정제를 제조할 수 있다. 완제의약품의 주요품질특성은 각 공정의 반제품의 주요물질특성은 높은 상관관계를 가진다. 이들 중 국내 제약사 관계자들과 자문회의를 통해 주로 많이 사용되는 빈도수를 고려하고 또한 연구단계, 시생산 배치 변경, 공정 장비의 변경 등 다양한 공정변수 변경에 따른 영향이 크다고 판단되어 혼합 공정을 선정했다.

혼합 공정에 대한 공정변수의 변동성은 공정 중의 장입률, 혼합속도, 혼합시간과 이들 간의 상호작용으로 인한 변동성으로 이루어진다. 이는 반제품의 주요물질특성인 혼합물의 함량, 함량균일성, 흐름성 등에 밀접한 영향을 줄 수 있다.

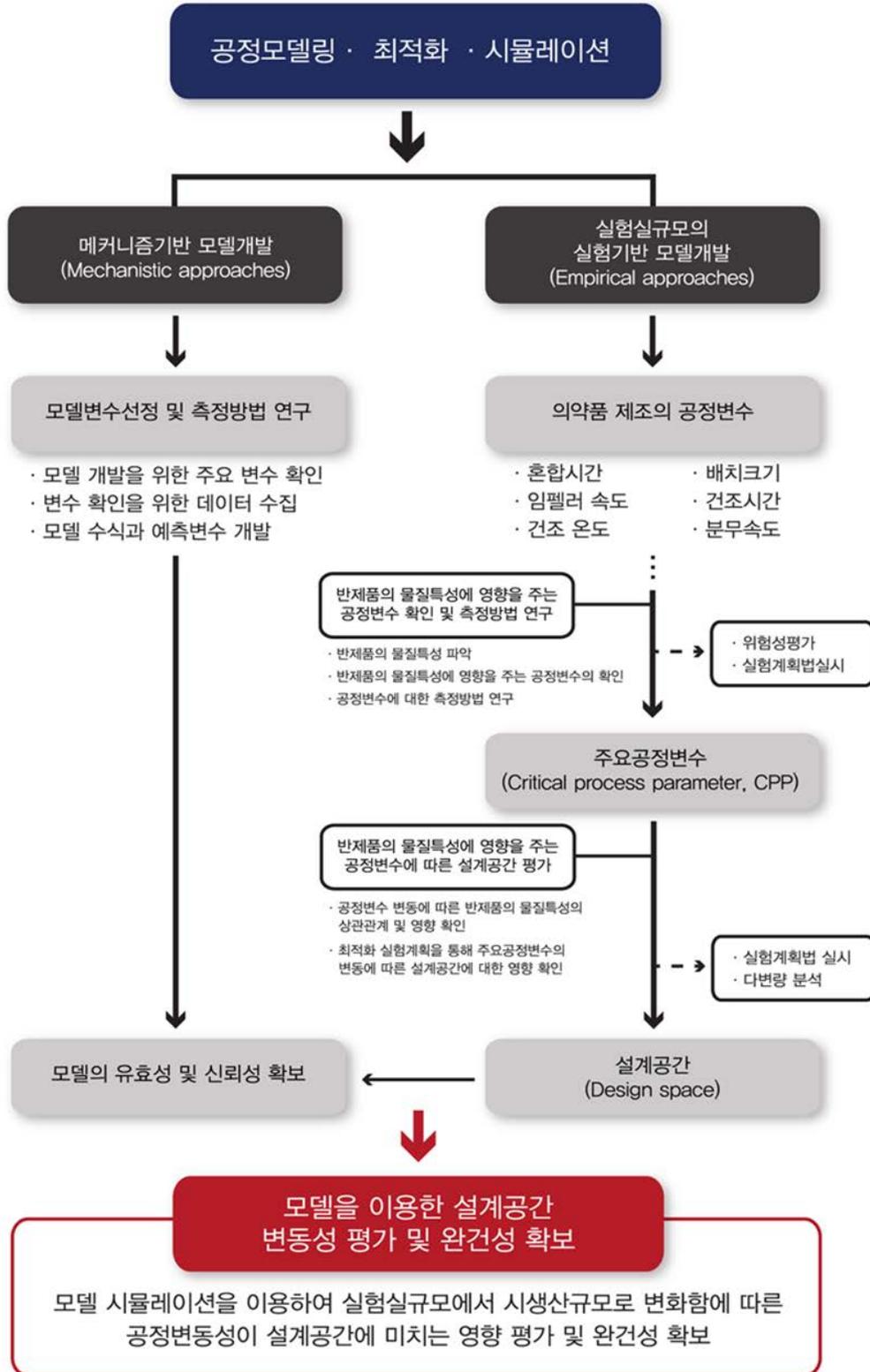
본 연구에서는 혼합 공정의 반제품의 변동성에 대한 공정변수의 변동성의 이해와 관리를 위해 의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 접근방식에서 제제 및 공정 모델링을 이용한 최적화·시뮬레이션 방법을 안내하고자 한다.



$$\sigma_{\text{완제품}}^2 = \sigma_{\text{원료의약품}}^2 + \sigma_{\text{첨가제}}^2 + \sigma_{\text{제조공정}}^2 + \sigma_{\text{상호작용}}^2$$

2 개발 전략

의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 접근방식과 체제 및 공정 모델링을 이용한 최적화·시뮬레이션으로 공정변수 변동성이 설계공간에 미치는 영향을 연구한다. 일반적으로 널리 사용되는 공정 중에 혼합 공정을 채택하여 실험실규모에서 시생산규모로 변함에 따른 공정변수 변동성이 의약품 품질에 미치는 영향을 평가하고 메커니즘기반 모델을 통한 시뮬레이션으로 공정변수의 변동에 따른 의약품 품질을 예측한다. 혼합 공정의 반제품 물질특성을 도출하고 위험성 평가를 통해 도출된 다수의 잠재 변수로부터 주요물질특성을 선별한다. 반제품의 주요물질특성에 영향을 주는 공정변수의 변동의 영향을 평가하여 이에 따른 설계공간을 평가하고자 한다. 메커니즘기반 모델 중 이산요소법(Discrete element method, DEM)을 이용하여 해석 및 시뮬레이션 한다. 또한 유효성 및 신뢰성을 확보한 메커니즘기반 모델을 이용하여 실험실규모 설계공간을 시생산규모에 적용하여 공정변수의 변동성이 설계공간의 변동에 미치는 영향을 평가하고 설계공간 완전성 확보를 위한 연구를 실시한다.



II 본문

1 혼합 공정에 대한 연구

1.1 연구의 배경

1.1.1 연구의 목적

실험실 생산규모에서 시생산규모로 변함에 따른 혼합 공정의 공정변수가 설계공간 변동성에 미치는 영향을 평가하고 메커니즘기반 모델을 통한 시뮬레이션으로 공정변수의 변동에 따른 의약품 품질을 예측한다. 우선 경구 고형제(정제)의 대표공정인 혼합 공정의 반제품 물질특성을 파악하고, 이를 바탕으로 반제품 주요물질특성을 선정한다. 위험성 평가를 통해 혼합 공정의 다수의 잠재 변수로부터 주요공정변수를 선별한다. 이후 실험실 생산규모의 설계공간 확보를 위해 Box-Behnken 실험설계를 수행한 후 통계 분석을 통해 반제품 주요물질특성과 공정변수간의 함수관계를 규명하고 중첩 등고선 도를 활용하여 설계공간을 도출하여 설계공간에 대한 공정변수의 영향을 파악한다. 메커니즘기반 모델은 공정에 투입되는 다양한 변수들을 이용해서 수학적 모델을 만들고 이를 통해 다양한 결과 값을 예측하므로 실험을 통한 결과 예측 모델이 적용되기 어려운 경우에 상호보완적인 역할을 하며, 특히 생산규모 변화에 따른 결과 값의 예측에 적용된다. 따라서 생산규모의 확대에 따른 최적화 설계공간의 완전성을 확보하기 위해서 메커니즘기반 모델을 적용하여 공정변수의 변동성이 설계공간의 변동에 미치는 영향을 평가하고 설계공간 완전성 확보를 위한 연구를 실시한다.

1.1.2 배경 기술

본 사례에서 사용되는 원료의약품 EX-001은 높은 용해도 및 투과도를 가지는 BCS Class I 약물로, 고혈압과 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증등에 사용되며, 일반적으로 1일 1회 5 mg을 경구투여한다. 대조약은 원료의약품, 부형제, 결합제, 붕해제 및 활택제가 포함되어 약 100 mg의 총량으로 흰색의 나정이며, 직타법으로 제조한다. 약동학적 특성으로 T_{max} 는 XX~XX시간, C_{max} XXX ng/mL이며 공정서 규격에 따라 용출시험법 제2법으로 30분에 85% 이상의 용출률을 나타내는 일반방출정제이다. 본 사례에서는 혼합 공정에 의해 만들어진 반제품의 품질특성을 평가하였기 때문에 혼합 공정까지만 진행 되었다. 총 100mg의 총량 중에 원료의약품 EX-001은 약 6.935mg으로 적은 용량을 차지한다. 따라서 혼합 공정이 의약품의 핵심품질특성인 함량과 함량균일성에 미치는 영향이 크다. 혼합 공정의 공정변수가 주요품질특성에 영향을 주는 정도를 파악할 수 있는 장점이 있다. 일반적으로 혼합 공정에서 많이 사용되는 혼합기 중 V형 혼합기를 이용하여 혼합을 진행하였다.

1.2 반제품의 주요물질특성에 영향을 주는 공정변수 확인

1.2.1 반제품 주요물질특성의 파악

반제품의 주요물질특성은 제품 품질을 보장하기 위해 일정한 한계, 범위 또는 분포 내에 있어야 하는 완제품의 주요품질특성과 직접적으로 연관성이 있는 특성이다. 본 사례에 적용하는 혼합 공정의 반제품 주요물질특성을 아래 표 II-1-1와 같이 완제품의 주요품질특성에 미치는 영향을 고려하여 설정하였고 각 특성에 대한 타당성을 함께 제시하였다.

표 II-1-1: 혼합 공정 중 반제품 주요물질특성의 설정

반제품 물질특성	연관성	타 물질 특성으로 대체 가능 여부	타당성	반제품 주요 물질특성 여부
혼합물의 성상	완제의약품의 주 요품질특성 중 성상과 관련이 있 다.	대체할 수 없다.	혼합물의 성상은 주성분 및 활택제를 포 함한 부형제의 성상에 영향을 받는다. 따라서 완제의약품의 함량에 영향을 줄 수 있으나 제한적이므로 혼합물의 성상 을 반제품의 주요물질특성으로 고려하지 않았다.	아니오
혼합물의 함량	완제의약품의 주 요품질특성 중 함 량, 제제균일성과 매우 관련이 높으 며 용출과 관련이 있다.	대체할 수 없다.	혼합물의 함량은 목표품질제품프로필 중 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 직 접적으로 영향을 주며, 용량, 약동학적 특성, 용출 양상에 영향을 미칠 수 있다. 혼합물의 함량이 기준에 적합하지 않을 경우에는 설정된 약동학적 특성과 용출 양상을 달성할 수 없을 가능성이 있다. 따라서 혼합물의 함량을 반제품의 주요 물질특성으로 고려하였다.	예
혼합물의 함량균일성	완제의약품의 주 요품질특성 중 함 량, 제제균일성과 매우 관련이 높으 며 용출과 관련이 있다.	대체할 수 없다.	혼합 공정에서는 주성분과 활택제를 포 함한 부형제를 균일한 분포로 혼합하는 것이 중요하다. 혼합물의 함량균일성이 기준에 적합하지 않으면 반제품 및 완제 의약품의 함량 및 제제균일성에 직접적 으로 영향을 주며 용출 양상에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 혼합물의 함량균 일성을 반제품의 주요물질특성으로 고려 하였다.	예
혼합물의 흐름성	완제의약품의 주 요품질특성 중 함 량, 제제균일성, 용출과 관련이 있 다.	대체할 수 있다.	혼합물의 흐름성은 혼합물의 주요한 물 리적 특성이며 주성분 및 활택제를 포함 한 부형제를 모두 첨가하여 혼합하는 공 정에 의해 영향을 받을 수 있으므로 혼 합 공정을 관리하는 측면에서 중요하다. 따라서 혼합물의 흐름성을 반제품의 최 종 물질 특성으로 고려하였다. 혼합물의 흐름성은 혼합물의 걸보기밀도 및 탭밀 도로 대체 가능하다.	예

혼합물의 걸보기밀도	완제의약품의 주요품질특성 중 함량, 제제균일성, 용출과 관련이 있다.	대체할 수 없다.	혼합물의 걸보기밀도는 혼합물의 주요한 물리적 특성이며 주성분 및 활택제를 포함한 부형제를 모두 첨가하여 혼합하는 공정에 의해 영향을 받을 수 있으므로 혼합 공정을 관리하는 측면에서 중요하다. 따라서 혼합물의 걸보기밀도를 반제품의 주요품질특성으로 고려하였다.	예
혼합물의 탭밀도	완제의약품의 주요품질특성 중 함량, 제제균일성, 용출과 관련이 있다.	대체할 수 없다.	혼합물의 탭밀도는 혼합물의 주요한 물리적 특성이며 주성분 및 활택제를 포함한 부형제를 모두 첨가하여 혼합하는 공정에 의해 영향을 받을 수 있으므로 혼합 공정을 관리하는 측면에서 중요하다. 따라서 혼합물의 탭밀도를 반제품의 주요품질특성으로 고려하였다.	예
혼합물의 유연물질	완제의약품의 주요품질특성 중 유연물질과 매우 관련이 높다.	대체할 수 없다.	혼합물의 유연물질은 안정성과 관련하여 완제의약품의 유연물질에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 혼합 공정은 수분이나 열을 가하는 공정이 아니므로 유연물질의 생성 가능성이 낮기 때문에 혼합물의 유연물질을 반제품의 주요품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오
혼합물의 입도분포	완제의약품의 주요품질특성 중 제제균일성 및 용출과 관련이 있다.	대체할 수 없다.	혼합물의 입도분포는 혼합물의 주요한 물리적 특성으로 주성분 및 활택제를 포함한 부형제의 입도분포에 영향을 받는다. 그러나 혼합물의 입도분포가 반제품 및 완제의약품의 주요품질특성에 미치는 영향은 제한적이므로 반제품의 주요품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오
혼합물의 함습도	완제의약품의 주요품질특성 중 유연물질과 관련이 있다.	대체할 수 없다.	혼합물의 함습도는 혼합물의 응집력 및 흐름성에 영향을 주며, 안정성과 관련하여 완제의약품의 유연물질에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 혼합물에 대한 제조 환경의 온도 및 습도가 관리 가능하므로 혼합물의 함습도는 반제품의 주요품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오
혼합물의 미생물한도	완제의약품의 주요품질특성 중 미생물 한도와 관련이 있다.	대체할 수 없다.	혼합물의 미생물 한도는 주성분 및 활택제를 포함한 부형제의 미생물 한도에 영향을 받는다. 그러나 혼합물의 미생물 한도가 반제품 및 완제의약품의 주요품질특성에 미치는 영향은 혼합물의 미생물 한도를 반제품의 주요품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오

1.2.2 반제품의 주요물질특성에 대한 측정 방법

반제품의 주요물질특성에 대한 측정 방법을 공정서에 의거하여 표 II-1-2와 같이 제시하였다.

표 II-1-2: 반제품의 주요물질특성 시험방법

반제품의 주요물질특성	시험 및 분석방법	설정기준
혼합물의 함량	<p>[표준원액 조제] EX-001 표준품 약 17.5 mg 을 정밀하게 달아 희석액을 넣어 녹을 때까지 진탕한다. 실온으로 식힌 다음 희석액을 넣어 정확하게 250 mL 로 한다.</p> <p>[표준액 조제] EX-001 표준원액 5.0 mL 를 취하여 이동상을 넣어 정확하게 50 mL 로 한다.</p> <p>[희석액의 조제] 수산화나트륨 0.2 mg 을 1000 mL 용량플라스크에 넣고, 물 10 mL 를 넣고 진탕하여 녹이고 실온으로 맞춘 다음 메탄올로 정확하게 1000 mL 로 한다.</p> <p>[검액 조제] 이 약 20 정에 해당하는 혼합물을 취한 후 1 정 해당량을 취하여 물 5 mL 를 넣어 혼화한 후 10 분간 진탕한다. 희석액 약 70 mL 를 넣고 가끔씩 흔들어 주면서 30 분간 진탕한다. 실온으로 식힌 다음 희석액을 넣어 정확하게 100 mL 로 한다. 이 액을 0.45 μm 공경의 멤브레인 필터로 여과한 후 처음 여액 5 mL 는 버리고 다음 여액 5.0 mL 를 취해 이동상으로 정확하게 50 mL 로 한다.</p> <p>[HPLC 조작 조건] 주입량: 20 μL 이동상: 메탄올/인산염완충용액 (pH 2.8 ± 0.1) = 55/45 유속: 1.0 mL/분 컬럼: C18 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) 검출기: 자외가시부흡광도계 (측정파장: 237 nm)</p>	공정서
혼합물의 함량균일성	<p>[검액 조제] 검체 1 개를 100 mL 용량플라스크에 넣고 희석액 약 70 mL 를 넣고 가끔씩 흔들어 주면서 30 분간 진탕한다. 실온으로 식힌 다음 희석액을 넣어 정확하게 100 mL 로 한다. 이 액을 0.45 μm 공경의 멤브레인 필터로 여과한 후 처음 여액 5 mL 는 버리고 다음 여액 5.0 mL 를 취해 이동상으로 정확하게 50 mL 로 한다. 검액을 0.45 μm 실린지 필터를 이용하여 여과 후 검액으로 한다. 같은 방법으로 10 개의 검액을 만들어 판정치(%)를 비교한다.</p> <p>[HPLC 조작 조건] 함량의 HPLC 조작 조건과 동일하다.</p>	

<p>혼합물의 겉보기밀도</p>	<p>[겉보기밀도] 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 스테인레스강 측정용용기내에 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.</p> $\rho_B = (M_t - M_0) / V$ <p>ρ_B: 정용량법에 의한 겉보기밀도 (g/mL) M_t: 분체와 측정용기의 합계질량 (g) M₀: 측정용용기의 질량 (g) V: 측정용용기의 용량 (mL)</p> <p>측정을 3 회 반복하고 그 평균값을 구하여 정용량법에 의한 겉보기밀도로 한다.</p>	<p>공정서</p>
<p>혼합물의 탭밀도</p>	<p>[탭밀도] 따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μm) 체를 통과하여 조제한다. 질량 M₀ 및 용량 V를 알고 있는 스테인레스강 측정용 용기에 보조 원통을 장착하고 그 용기 내에 충분한 양의 검체를 주입한다. 일정한 낙하 높이로 한 적절한 탭밀도시험기에 용기를 조립한 다음 각각의 시험기에서 규정한 탭속도 및 탭횟수로 시험한다. 다음에 보조 원통을 꺼내고 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 탭밀도 ρ_T를 계산한다.</p> $\rho_T = (M_t - M_0) / V$ <p>ρ_T: 정용량법에 의한 탭밀도 (g/mL) M_t: 분체와 측정용기의 합계질량 (g) M₀: 측정용용기의 질량 (g) V: 측정용용기의 용량 (mL)</p> <p>측정은 3 회 반복하여 그 평균값 및 상대표준편차를 구한다. 상대표준편차가 2 % 이상일 때는 탭 횟수를 변경하여 시험을 반복한다.</p>	
<p>혼합물의 흐름성</p>	<p>[Carr's index] 탭밀도와 겉보기밀도를 측정하여 아래의 식을 이용하여 측정한다.</p> $CI = \frac{\text{탭밀도} - \text{겉보기밀도}}{\text{탭밀도}} \times 100$	

1.2.3 다변량 분석을 이용한 반제품의 주요물질특성과 완제품의 주요품질특성의 상관관계 평가

다변량 분석은, 변수들 간의 상관관계를 이용하여 변수를 축약하고 개체들을 분류하는데 쓰이는 분석방법이다. 공정 최적화 연구와 관련하여 ‘개체’는 반제품 및 완제품을 의미하며 ‘변수’는 반제품의 물질특성 및 완제품의 품질특성을 뜻할 수 있다. 의약품의 제조 공정과 관련하여 발생하는 반제품의 물질특성과 완제품의 품질특성은 동시성 및 관련성을 지니게 되며 이러한 특성간의 연관관계, 응집성 및 그룹화에 대한 개괄적인 정보를 파악하는데 다변량 분석은 핵심적인 역할을 수행할 수 있다. 즉, 다변량 분석을 통해 제약 공정에서 발생하는 복잡한 데이터를 단순화 및 시각화할 수 있으며 완제품의 핵심품질특성과 연관된 반제품의 물질특성을 도출할 수 있다.

다변량 분석에는 일반적으로 주성분 분석(Principal component analysis, PCA) 및 부분최소자승법(Partial Least Squares, PLS)가 사용된다. 주성분 분석은 그림 II-1-1과 같이 많은 양의 데이터를 하나의 축으로 사상시켰을 때 그 분산이 가장 커지는 축을 첫번째 주성분(Principal Component, PC), 두 번째로 커지는 축을 두 번째 주성분으로 하도록 새로운 좌표계로 데이터를 선형 변환한다. 이러한 데이터의 변환은 첫째 주성분이 가장 큰 분산을 가지고, 이후의 주성분들은 이전의 주성분들과 직교한다는 제약 아래에 가장 큰 분산을 갖고 있다고 간주된다. 이러한 원리를 기반으로 하는 주성분 분석의 목적은 최소한의 주성분으로 대부분의 데이터 변수를 설명함으로써 데이터 상의 차원의 수를 줄이는 데 있다.

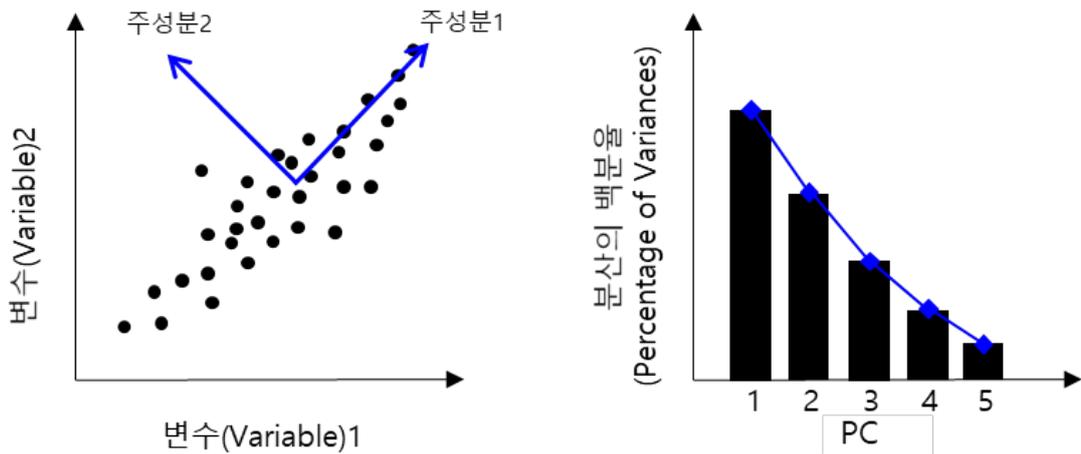


그림 II-1-1: 주성분 분석에 대한 개념

또한 부분최소자승법은 다중 선형 회귀 모델 중 하나로 주성분 분석을 한 단계 더 발전시킨 방법이다. 이는 그림 II-1-2와 같이 X와 Y 데이터를 동시에 처리하며 예측 변수(X)와 종속 변수(Y)를 새로운 공간에 투영하여 선형 회귀 모델을 구한다. 이때 X 데이터는 공정의 장비 종류, 작업 환경과 같은 변수일 수 있으며 Y 데이터는 얻어지는 반제품의 물질특성과 같은 수율 형태의 반응일 수 있다. 기본 구조인 X와 Y 데이터는 서로 관련되어 있으며 각 객체는 X-공간 및 Y-공간으로 표현된다. 부분최소자승법의 첫 번째 구성요소는 원점뿐 아니라 점의 무리를 통과하는 X-공간 및 Y-공간의 선이다. 이는 X 및 Y 사이의 점들을 잘 근사하고 투영하며 두 공간 사이의 최상의 상관관계를 제공하도록 계산된다. 즉, 부분최소자승법에서의 강조점은 X와 Y의 상관관계 및 X와 Y에 대한 적절한 묘사라 할 수 있다.

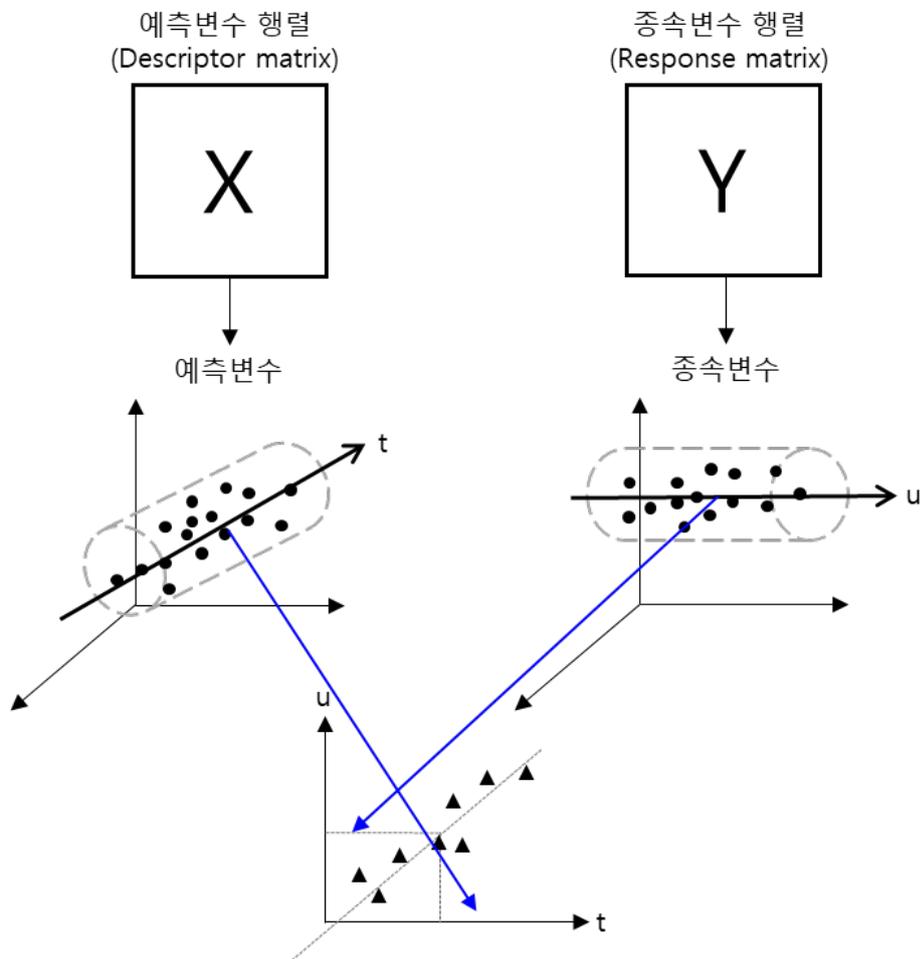


그림 II-1-2: 부분최소자승법의 개념

다변량 분석을 적용하여 표 II-1-3과 같은 공정 중 발생하는 반제품의 물질특성과 완제품의 주요품질특성의 상관관계를 파악할 수 있다. 이는 많은 양의 변수(반제품의 물질특성 및 완제품의 품질특성)가 발생하는 공정의 적용시 더욱 효과적일 수 있으며, 통계 및 수학적 분석을 기반으로 하기 때문에 기존의 사전지식이나 경험을 통한 접근법과 비교하여 높은 정확성을 갖는다고 할 수 있다.

다변량 분석의 적용에 대한 이해를 돕기 위해 표 II-1-3의 과립화 공정 중 발생하는 데이터에 대하여 주성분 분석을 수행하였다. 이때 데이터는 반제품 물질특성(과립의 흐름성, 과립의 입도분포, 과립의 경도)과 완제품의 주요품질특성(정제의 용출률, 정제의 인장강도)을 포함한다. 주성분 분석에 대한 적합성 요약의 결과, 아래의 그림 II-1-3과 같이 2가지 PC 모델이 과립화 공정의 데이터 세트에 적합한 것으로 확인되었다. 그래프에서 R^2 값은 각 주성분에 의해 설명되는 분산의 누적 백분율을 의미한다. 막대가 1.0에 가까울수록 모델의 적합성이 완벽하다고 할 수 있다. Q^2 값은 모델의 교차검증에 의해 결정되는 값으로 각 주성분이 새로운 데이터를 얼마나 잘 예측하는지를 나타낸다.

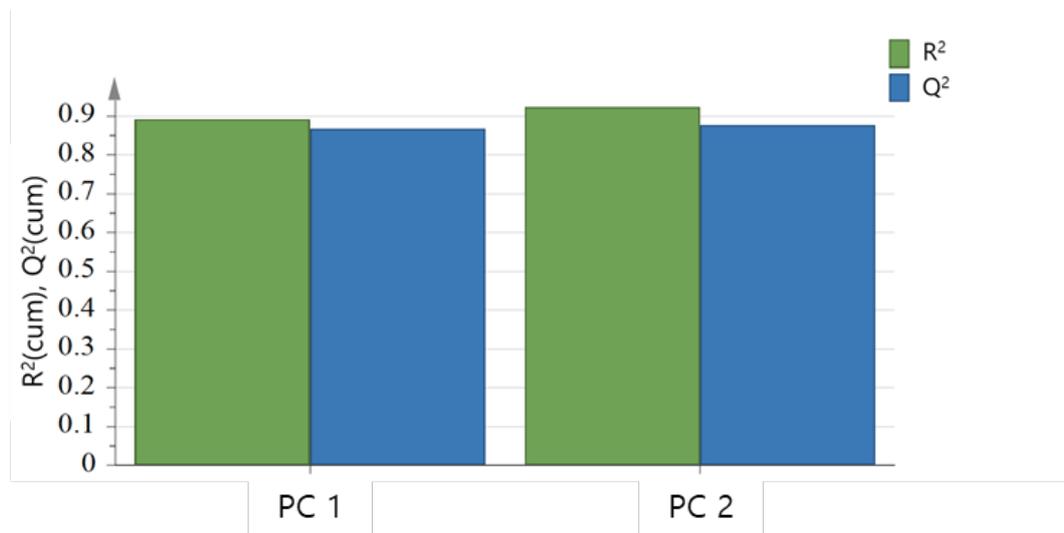


그림 II-1-3: 과립화 공정에서 발생하는 데이터의 적합성 요약

주성분 분석에서 과립화 공정 중 발생하는 데이터를 2개의 PC에 의해 걸쳐 있는 평면에 투영하여 그림 II-1-4와 같이 제시하였다.

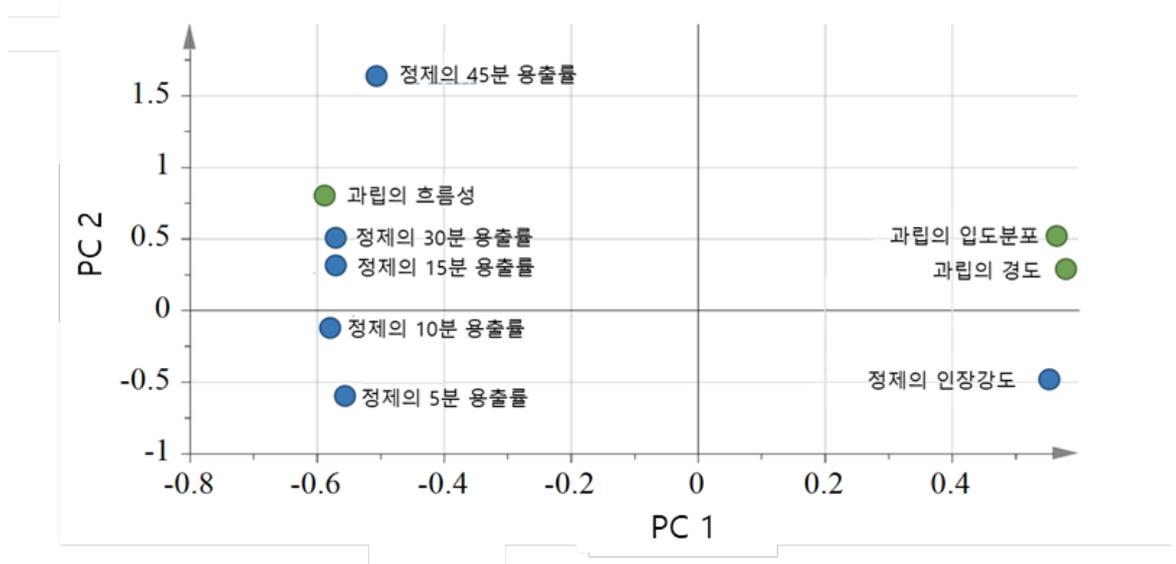


그림 II-1-4: 주성분 1 과 주성분 2 에 대한 과립화 공정 데이터의 로딩 플롯

로딩 플롯에 산포된 변수들을 통해 각 주성분에 특성을 지정할 수 있다. PC 1은 입도 관련 특성으로 이는 PC 1에 대하여 강한 양성의 로딩 값을 나타내는 변수(과립의 입도분포, 과립의 경도, 정제의 인장강도)와 강한 음성의 로딩 값을 갖는 변수(과립의 흐름성 및 정제의 용출률)가 대부분 입도 관련 특성이므로 확인될 수 있다. PC 2는 수분 관련 특성으로 이는 PC 2에 대하여 강한 양성(정제의 용출률) 및 음성의 로딩값을 갖는 변수(정제의 용출률)가 수분과 관련 있으므로 확인될 수 있다. 또한 로딩 플롯에 산포된 변수들의 위치를 이용하여 서로의 상관관계에 대해 파악할 수 있다. 예를 들어 과립의 입도분포 및 경도는 주성분1에 대하여 강한 양성의 값을 갖게되나 정제의 용출률은 강한 음성의 값을 갖는다. 이를 기반으로 PC 1에 따라 개체를 분류할 때 이 두가지 특성은 음의 상관관계에 놓이게 된다. 반대로 PC 1에 대하여 강한 양성의 로딩 값을 갖는 과립의 입도분포 및 정제의 인장강도는 양의 상관관계를 갖게 된다. 이처럼 PC에 대해 분포된 변수들의 위치 분석을 통해 반제품의 물질특성과 완제품의 주요품질특성 간의 연관성을 파악할 수 있다.

결론적으로 다변량 분석을 통해 완제품의 주요품질특성과 연관성이 확인된 반제품의 물질특성은 효과적인 공정 제어를 위한 이산요소법에서 예측변수로 활용될 수 있다

표 II-1-3: 공정별 발생하는 반제품의 물질특성과 완제품의 주요품질특성 예시

공정	공정변수(PP)	반제품의 물질특성(MA)	완제품 주요품질특성(CQA)
혼합	혼합기 종류 첨가제의 투입 순서 혼합속도 혼합시간 장입률 혼합기 회전 방법, 작업 환경(온도 및 습도)	혼합물의 색상 혼합물의 함량 혼합물의 함량 균일성 혼합물의 흐름성 혼합물의 겔보기밀도 혼합물의 탭밀도 혼합물의 흡습성 혼합물의 결정형	성상 함량 체제균일성 용출 유연물질
과립화	결합액의 투입 속도 결합액의 농도 결합액의 양 결합액 투입 패턴 연합기의 임펠러 속도 연합기의 초퍼의 속도 연합시간 제립기의 mesh 제립기의 회전속도 건조온도 건조시간 정립기의 mesh 정립기의 회전속도 정립기의 mesh 연합 및 제립기의 장입률 임펠러의 토크	과립의 색상 과립의 함량 과립의 함량균일성 과립의 흐름성 과립의 겔보기밀도 과립의 탭밀도 과립의 입도분포 과립의 수분함량 과립의 잔류용매 과립의 경도 과립의 마손도	성상 함량 체제균일성 용출 유연물질 경도 마손도
후혼합 (활택)	혼합기 종류 첨가제의 투입 순서 혼합속도 혼합시간 장입률 혼합기 회전 방법, 작업 환경(온도 및 습도)	최종혼합물의 색상 최종혼합물의 함량 최종혼합물의 함량균일성 최종혼합물의 흐름성 최종혼합물의 겔보기밀도 최종혼합물의 탭밀도 최종혼합물의 입도분포 최종혼합물의 수분함량	성상 함량 체제균일성 용출 유연물질
타정	타정기 종류 예비 타정압 주 타정압 타정기 가동시간 호퍼 장입률 정제 낙하높이 작업 환경(온도 및 습도)	나정의 색상 나정의 경도 나정의 마손도 나정의 함량 나정의 함량 균일성 나정의 봉해 나정의 용출 나정의 유연물질 나정의 두께 나정의 질량편차	성상 함량 체제균일성 용출 유연물질 경도 마손도
충전	충전압 회전 속도 충전 질량 호퍼의 모양 호퍼의 장입률	완제의약품의 함량 완제의약품의 체제균일성 완제의약품의 용출 완제의약품의 유연물질	성상 함량 체제균일성 용출 유연물질 경도 마손도

1.3 실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 실험계획을 통한 주요공정변수 변동에 따른 설계공간에 대한 영향 확인

1.3.1 위험성평가를 통해 반제품 주요물질특성에 영향을 주는 주요공정변수 선정

고장모드 및 영향분석은 복잡한 설계 및 공정을 관리가 가능한 여러 단계로 세분화한 후에, 어떤 실패가 발생하였을 때 그 실패가 설계 및 공정에 어떠한 영향을 주는가를 해석하여 심각한 영향을 미치는 위험인자를 분석 및 정리하는데 유용한 분석방법이다. 고장모드 및 영향분석을 사용하여 혼합 공정의 공정변수에 대한 위험성을 평가하고 반제품의 주요물질특성에 미치는 영향을 파악한다.

잠재적 위험인자에 의해 발생될 수 있는 위험이 가지는 심각도, 발생도와 검출도에 적절한 수준의 점수를 부여한 후 이를 모두 곱한 값이 위험우선순위(Risk priority number, RPN)로, 각 요인의 위험순위를 매기는 척도가 된다. 심각도는 위험인자가 가지는 영향의 정도, 발생도는 위험인자의 발생가능성, 검출도는 위험인자를 추적할 수 있는 검출률과 관계가 있다. 이 과정을 통해 가장 큰 위험을 내재하고 있는 인자를 확인하고 해당 요인에 대한 관리 대안을 제시하여 위험을 통제할 수 있도록 한다. 심각도, 발생도와 검출도는 각각 1~9점으로 등급을 나누었으므로 위험우선순위는 1~729의 범위를 가진다. 위험 수준은 82 미만은 낮음, 82 이상 316 미만은 중간, 316 이상은 높음으로 분류하였다. 또한 표 II-1-4부터 표 II-1-6까지 심각도, 발생도, 검출도의 용어와 관련된 점수 구간에 대한 설명 및 근거를 제시하였다.

표 II-1-4: 심각도의 정의

심각도	점수	설명/근거
무시할만한 영향	1	반제품의 주요물질특성에 대해 혼합 공정의 공정변수가 무시할만한 영향을 미치거나 인과관계를 가지는 경우로 관리되지 않아도 반제품의 물질특성에 위험을 초래하지 않는다.
경미한 영향	3	반제품의 주요물질특성에 대해 혼합 공정의 공정변수가 경미한 영향을 미치거나 인과관계를 가지는 경우로 관리되지 않으면 반제품의 물질특성에 경미한 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
중간 정도의 영향	5	반제품의 주요물질특성에 대해 혼합 공정의 공정변수가 중간 정도의 유의미한 영향을 미치거나 인과관계를 가지는 경우로 관리되지 않으면 반제품 물질특성의 목표기준을 일부 충족하지 못하거나 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
중대한 영향	7	반제품의 주요물질특성에 대해 혼합 공정의 공정변수가 중대한 영향을 미치거나 인과관계를 가지는 경우로 철저하게 관리되지 않으면 반제품 물질특성의 목표기준을 충족하지 못하거나 중대한 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
심각한 영향	9	반제품의 주요물질특성에 대해 혼합 공정의 공정변수가 아주 심각하게 영향을 미치거나 인과관계를 가지는 경우로 철저하게 관리되지 않으면 주요물질특성의 목표기준을 전혀 충족하지 못하는 위험을 초래할 수 있다.

표 II-1-5: 발생도의 정의

발생도	점수	설명/근거
극히 낮은 발생률	1	목표하는 반제품의 주요물질특성 기준을 혼합 공정의 공정변수가 만족하지 못할 가능성이 극히 낮으며 반제품의 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 일어날 가능성이 거의 없다.
낮은 발생률	3	목표하는 반제품의 주요물질특성 기준을 혼합 공정의 공정변수가 만족하지 못할 가능성이 낮으며 반제품의 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 낮은 확률로 일어날 가능성이 있다.
중간 정도 발생률	5	목표하는 반제품의 주요물질특성 기준을 혼합 공정의 공정변수가 만족하지 못할 가능성이 있어 반제품의 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 중간 정도의 확률로 일어날 가능성이 있다.
높은 발생률	7	목표하는 반제품의 주요물질특성의 기준을 혼합 공정의 공정변수가 만족하지 못할 가능성이 높아 반제품의 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 높은 확률로 일어날 가능성이 있다.
매우 높은 발생률	9	목표하는 반제품의 주요물질특성 기준을 혼합 공정의 공정변수가 만족하지 못할 가능성이 매우 높아 반제품의 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 매우 높은 확률로 일어날 가능성이 있다.

표 II-1-6: 검출도의 정의

검출도	점수	설명/근거
매우 높은 검출률	1	혼합 공정에 대한 공정변수가 반제품의 주요물질특성에 미치는 영향을 평가하는 실험이 육안으로 확인 가능하며, 반제품의 물질특성에 대한 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 매우 높다.
높은 검출률	3	혼합 공정에 대한 공정변수가 반제품의 주요물질특성에 미치는 영향을 평가하는 실험이 용이하며, 반제품의 물질특성에 대한 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 높다.
중간정도의 검출률	5	혼합 공정에 대한 공정변수가 반제품의 주요물질특성에 미치는 영향을 평가하기 위해 정밀한 실험이 요구되며, 반제품의 물질특성에 대한 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 중간 정도이다.
낮은 검출률	7	혼합 공정에 대한 공정변수가 반제품의 주요물질특성에 미치는 영향을 평가하기 위해 정밀한 실험이 요구되며, 반제품의 물질특성에 대한 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 낮다.
극히 낮은 검출률	9	혼합 공정에 대한 공정변수가 반제품의 주요물질특성에 미치는 영향을 평가하기 위해 정밀한 실험이 요구되며, 반제품의 물질특성에 대한 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 매우 낮다.

표 II-1-7은 혼합 공정의 공정변수에 따른 위험 수준을 종합하여 나타내었고, 표 II-1-8은 위험 수준에 따른 그 근거를 설명하였다.

표 II-1-7: 고장모드 및 영향분석을 통한 공정변수의 위험 수준

혼합 공정의 공정변수	반제품의 주요물질특성				
	혼합물의 함량	혼합물의 함량균일성	혼합물의 흐름성	혼합물의 걸보기밀도	혼합물의 탭밀도
장입율 (혼합물의 양)	고	고	중	저	저
혼합속도	고	고	중	저	저
투입순서	저	저	저	저	저
혼합시간	고	고	중	저	저
작업환경 (온도, 습도 등)	저	저	저	저	저

표 II-1-8: 고장모드 및 영향분석을 통한 공정변수의 위험 수준과 설정 근거

변수	반제품의 물질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정 근거
장입율 (혼합물의 양)	혼합물의 함량	9	7	7	567	고	원활한 혼합을 위해서는 혼합 용기의 용적에 맞는 적정량의 원료의약품 및 첨가제를 투입하는 것이 바람직하다. 너무 많거나 너무 적은 양을 투여할 경우에는 혼합불균일이 발생할 수 있으므로 반제품의 물질특성인 혼합물의 함량에 미치는 영향이 매우 높다.
	혼합물의 함량균일성	9	7	7	567	고	원활한 혼합을 위해서는 혼합 용기의 용적에 맞는 적정량의 원료의약품 및 첨가제를 투입하는 것이 바람직하다. 너무 많거나 너무 적은 양을 투여할 경우에는 혼합불균일이 발생할 수 있으므로 반제품의 혼합균일성에 미치는 영향이 매우 높다.
	혼합물의 흐름성	7	5	3	105	중	혼합 공정은 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 공정으로 너무 많거나 적은 양을 투여할 경우 혼합 불균일이 발생할 수 있으므로 혼합물의 걸보기밀도에 영향을 미칠 수 있다.
	혼합물의 걸보기밀도	3	3	3	27	저	혼합 공정은 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 공정으로 너무 많거나 적은 양을 투여할 경우 혼합 불균일이 발생할 수 있으므로 혼합물의 걸보기밀도에 영향을 미칠 수 있다.
	혼합물의 탭밀도	3	3	3	27	저	혼합 공정은 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 공정으로 너무 많거나 적은 양을 투여할 경우 혼합 불균일이 발생할 수 있으므로 혼합물의 탭밀도에 영향을 미칠 수 있다.
혼합속도	혼합물의 함량	9	7	7	567	고	혼합속도에 따라 혼합불균일이 발생할 수 있어 반제품의 함량에 미치는 영향이 매우 높다.
	혼합물의 함량균일성	9	7	7	567	고	혼합속도에 따라 혼합불균일이 발생할 수 있어 반제품의 함량균일성에 미치는 영향이 매우 높다.
	혼합물의 흐름성	7	5	3	105	중	혼합 공정에서 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 속도는 혼합물의 흐름성에 영향을 미칠 수 있다.
	혼합물의 걸보기밀도	3	3	3	27	저	혼합 공정에서 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 속도는 혼합물의 걸보기밀도에 영향을 미칠 수 있다.

	혼합물의 탭밀도	3	3	3	27	저	혼합 공정에서 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 속도는 혼합물의 탭밀도에 영향을 미칠 수 있다.
투입 순서	혼합물의 함량	3	3	7	63	저	혼합 공정에서 혼합기에 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 투입하는 순서는 반제품의 주요물질특성에 미치는 영향이 미미하다.
	혼합물의 함량균일성	3	3	7	63	저	
	혼합물의 흐름성	3	3	3	27	저	
	혼합물의 걸보기밀도	1	1	3	3	저	
	혼합물의 탭밀도	1	1	3	3	저	
혼합시간	혼합물의 함량	9	7	7	567	고	혼합시간에 따라 혼합의 불균일성이 발생할 수 있어 반제품의 함량에 미치는 영향이 매우 높다.
	혼합물의 함량균일성	9	7	7	567	고	혼합시간에 따라 혼합의 불균일성이 발생할 수 있어 반제품의 함량균일성에 미치는 영향이 매우 높다.
	혼합물의 흐름성	7	5	3	105	중	혼합 공정에서 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 시간은 혼합물의 흐름성에 영향을 미칠 수 있다.
	혼합물의 걸보기밀도	3	3	3	27	저	혼합 공정에서 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 시간은 혼합물의 걸보기밀도에 영향을 미칠 수 있다.
	혼합물의 탭밀도	3	3	3	27	저	혼합 공정에서 주성분과 활택제를 포함한 부형제를 혼합하는 시간은 혼합물의 탭밀도에 영향을 미칠 수 있다.
작업환경 (온도, 습도 등)	혼합물의 함량	3	1	7	21	저	온도 및 습도 등의 작업환경은 반제품의 물질특성에 영향을 미칠 수 있지만 본 제조시설은 항온 및 항습이 유지되기 때문에 작업환경이 반제품의 물질특성에 미치는 영향은 미미하다.
	혼합물의 함량균일성	3	1	7	21	저	
	혼합물의 흐름성	1	1	3	3	저	
	혼합물의 걸보기밀도	1	1	3	3	저	
	혼합물의 탭밀도	1	1	3	3	저	

표 II-1-8의 RPN 값을 기반으로 각 공정변수에 대해 Parto 차트 분석을 실시하여 아래의 그림 II-1-5와 같이 제시하였다. 그림에서 나타난 빨간 점선은 각 공정변수가 반제품의 물질특성에 유의한 영향을 미친다고 판단할 수 있는 기준(한계값, threshold)이다. 한계값은 신뢰도 90%를 기준으로 9점 척도의 RPN 점수를 이용하여 아래와 같은 식을 이용하여 산정하였다.

$$\text{한계값(Threshold)} = (9 \times 9 \times 9) \times (1 - 0.9) = 72.9$$

각 공정변수의 Pareto 차트에서 장입률, 혼합속도 및 혼합시간은 대부분의 반제품의 주요물질특성에 대해 한계점 이상의 RPN 값을 나타내어 혼합 공정에서 주의 깊게 관리되어야 할 공정변수라고 판단하였다. 반면, 작업환경 및 투입순서는 모든 반제품의 주요물질특성에 대해 한계점 미만의 RPN 값을 갖기 때문에 혼합 공정에서 주의 깊게 관리되어야 하는 공정변수가 아님을 확인하였다. 또한 장입률, 혼합속도 및 혼합시간의 Pareto 차트에서 함량 및 함량균일성에 대한 RPN 백분율은 30~40%를 차지하며 누적 백분율은 70~80%로 다른 반제품의 주요물질특성보다 해당 공정변수에 대해 높은 위험도를 갖는다고 판단하였다.

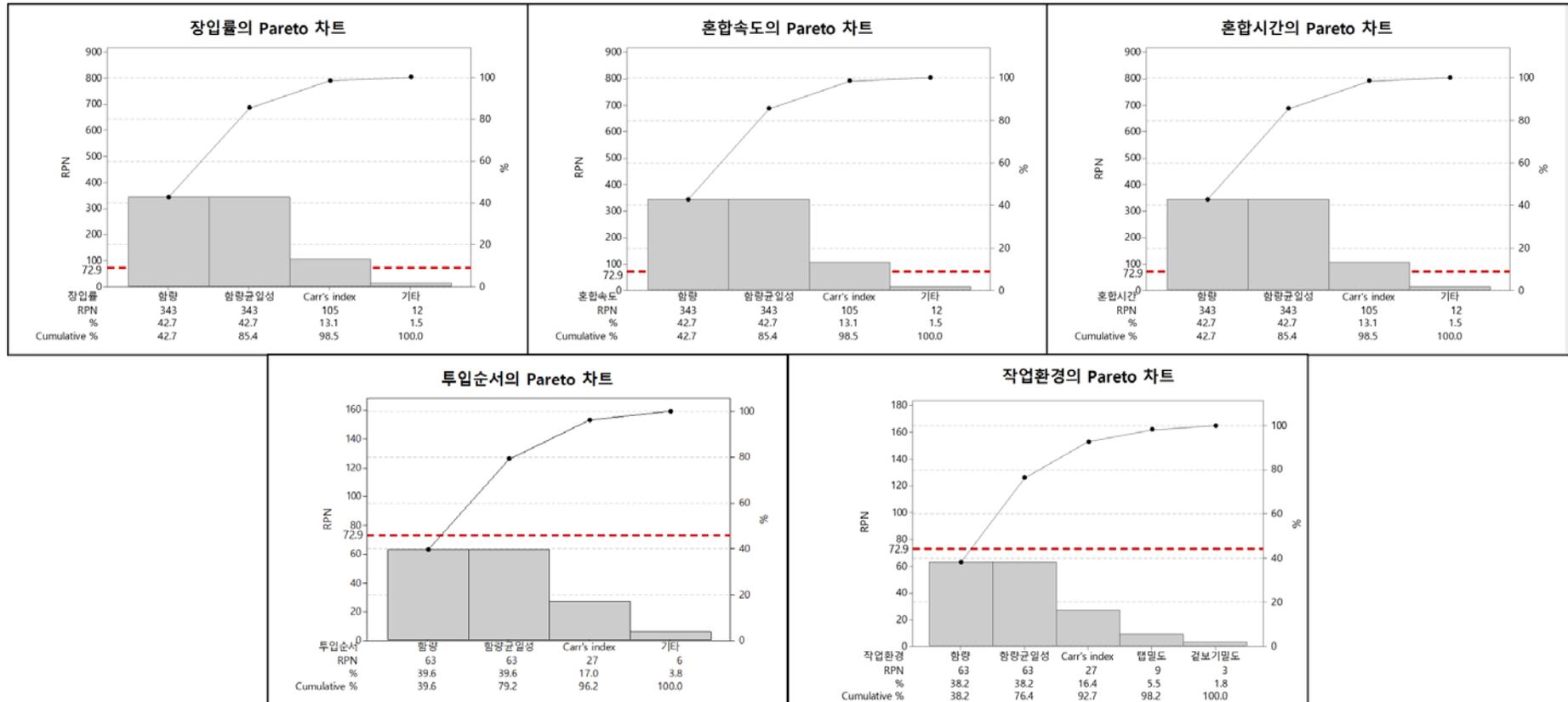


그림 II-1-5: 혼합 공정의 공정변수에 대한 Pareto 차트

고장모드 및 영향분석과 Pareto 차트를 통해 반제품의 주요품질특성에 대한 혼합 공정의 공정변수에 대한 위험도를 평가하였다. 이를 토대로 혼합 공정에 대한 risk mapping을 진행하여 아래의 그림 II-1-6과 같이 제시하였다. Risk mapping을 통해 완제품의 품질특성에 높은 위험도를 갖는 반제품의 품질특성과 반제품의 품질특성에 높은 위험도를 갖는 혼합 공정의 공정변수를 요약하여 혼합 공정의 공정변수, 반제품의 품질특성 및 완제품의 품질특성 간의 상호 연관성을 파악하였다. 본 연구에서는 이러한 상호 연관성을 기반으로하여 반제품의 주요품질특성에 높은 위험도를 갖는 혼합 공정의 공정변수에 대해 실험설계 기법을 적용하여 최적화 연구를 수행하고 혼합 공정에 대한 관리방안을 제시한다.

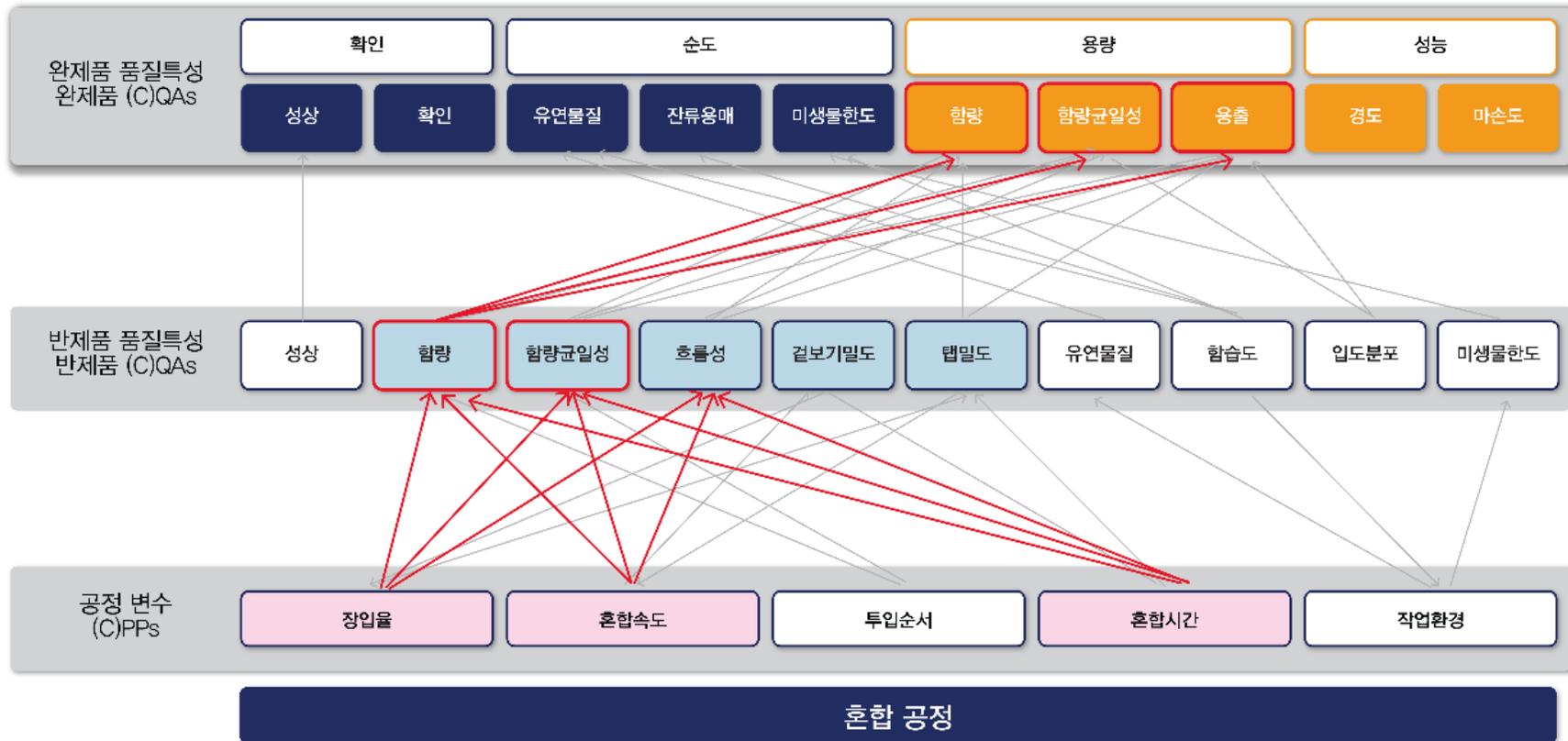


그림 II-1-6: 혼합 공정에 대한 risk mapping

1.3.2 Box-Behnken 실험설계를 이용한 최적화 연구

의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 접근방식에서 최적화 실험설계는 주로 주요 인자의 최적 조건을 파악하고 설계공간을 도출하기 위해 수행된다. 최적화 실험설계는 반응표면법(Response Surface Methodology, RSM)을 기반으로 개발되어 있다. 반응표면법은 주요인자가 복합적인 작용으로 반응에 영향을 미칠 때, 인자와 반응의 함수관계를 추정함으로써 발생하는 반응의 추정치들을 포함한 선 또는 면인 반응표면에 대하여 통계적으로 분석하는 방법을 뜻한다. 반응표면법은 중심점이 가장 최적의 값을 가질 것이라는 가정을 가지며 중심점을 통한 곡률효과 뿐 아니라 축점을 통해 요인 설계점 밖의 데이터까지 고려하므로 매우 정밀한 통계 분석이 가능하다. 이러한 반응표면법에서 가장 핵심이 되는 것은 최소의 실험으로 정밀한 반응의 최적값을 찾아내는 것이다. 이를 목적으로 실험점 및 실험점의 수를 어떻게 배치하여 분석을 수행할 것인가에 따라 아래 그림 II-1-7과 같은 다양한 실험계획법이 활용되고 있다. 이 중 가장 대표적인 실험설계 방법으로 중심합성법(Central Composite Design, CCD) 및 박스벤킨법(Box-Behnken Design, BBD)이 알려져 있다.

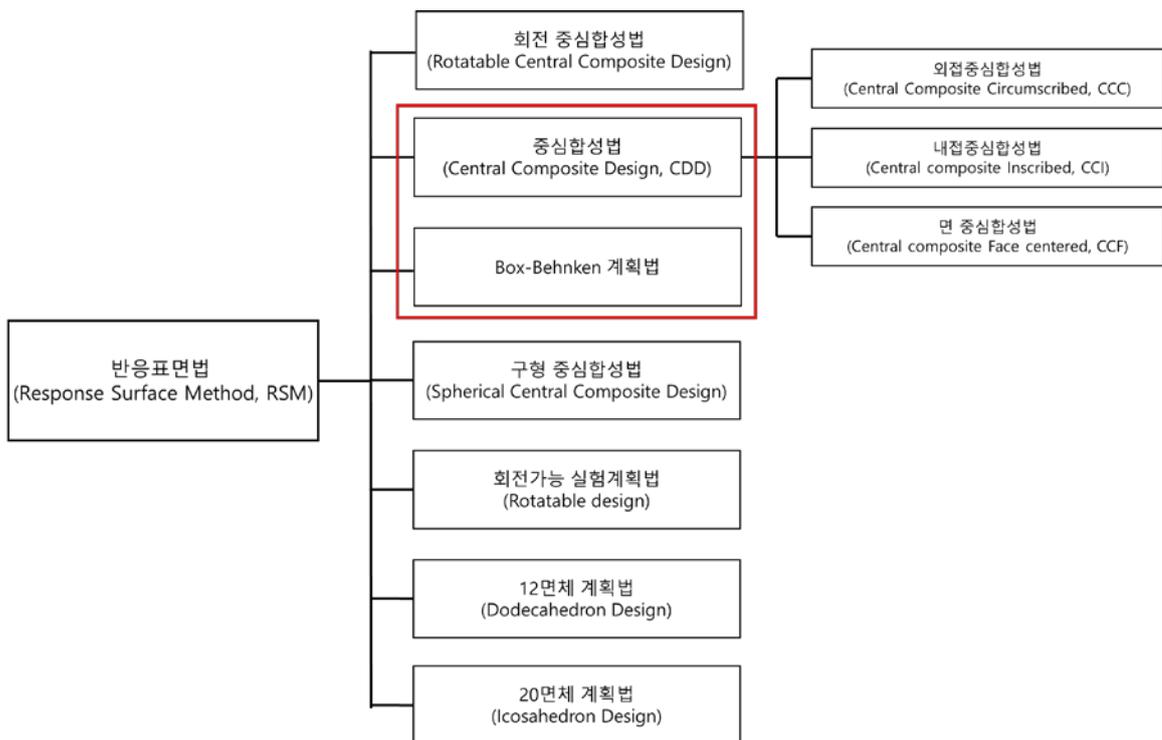


그림 II-1-7: 반응표면법의 실험설계 분류

① 중심합성법(Central Composite Deisgn, CCD)

중심합성법은 2수준 완전 요인 실험 설계에 축점 및 중심점이 첨가된 것으로 아래의 그림 II-1-8과 같이 축점의 위치에 따라 외접중심합성법(Central Composite Circumscribed, CCC), 내접중심합성법(Central Composite Inscribed, CCI) 및 면 중심합성법(Central Composite Face centered, CCF)으로 나뉘게 된다. 중심합성법은 축점의 특성으로 인하여 연속형 입력인자에 대해서만 적용이 가능하다는 제한이 있다.

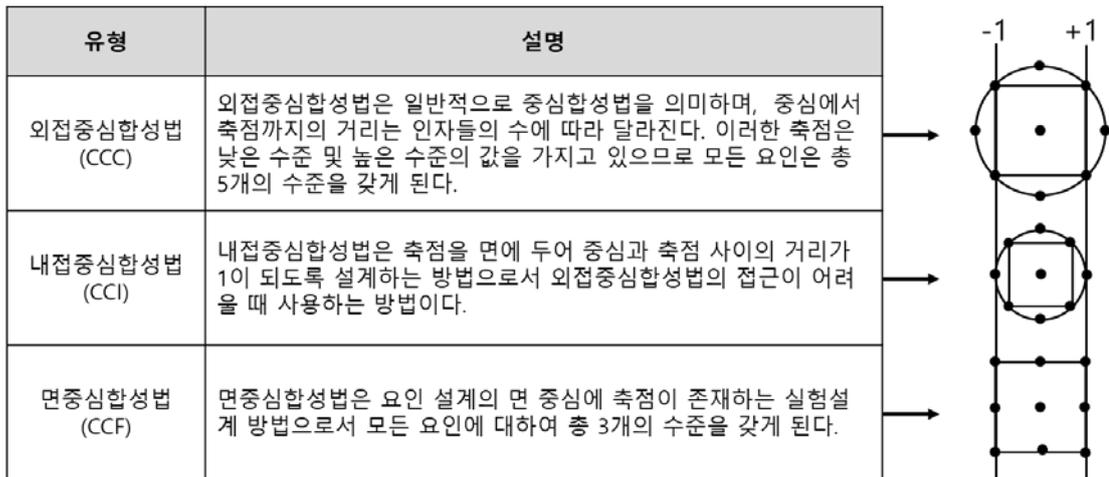


그림 II-1-8: 중심합성법의 유형

② 박스벤킨법(Box-Behnken Design, BBD)

박스벤킨법은 3수준의 실험설계 방법으로 Box와 Behnken에 의해 고안되었다. 박스벤킨법은 구형설계에 해당하기 때문에 3개 이상의 인자부터 설계되며 아래 그림 II-1-9와 같이 실험점은 각 모서리의 가운데와 중심에 위치하게 되고 곡률효과를 보기 위해 중심점을 반복하여 실험이 수행된다. 박스벤킨법의 실험설계에서는 축점이 생성되지 않기 때문에 이산형 인자 및 연속형 인자에 대하여 모두 설계가 가능하며 동일한 인자 수 일 때 꼭지점을 포함하지 않으므로 중심합성법의 실험설계보다 적은 수의 실험 수를 갖게 된다. 따라서 중심합성법을 이용한 실험설계보다 비용이 적게 들며 유용할 수 있으나 얻을 수 있는 정보에 대한 양에 제한이 있다. 또한 박스벤킨법을 이용한 실험설계는 인자에 대한 범위를 벗어나는 영역에 대해 실험을 수행할 수 없기 때문에 안전한 작업 영역을 알고 있는 경우 유용하게 적용할 수 있다.

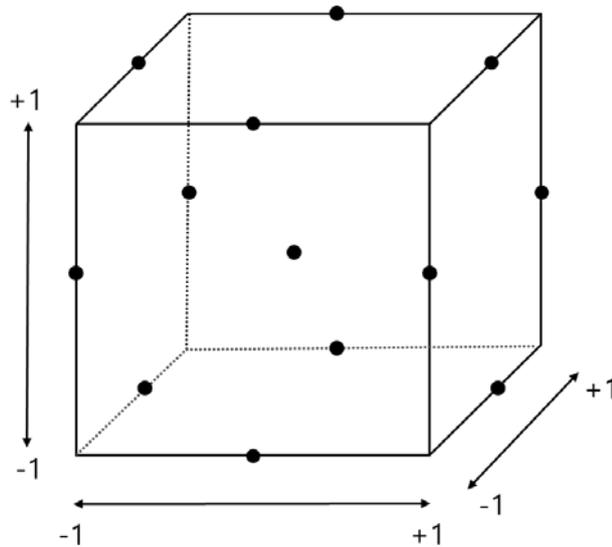


그림 II-1-9: 박스벤킨법의 입방체도

위험성 평가를 통해 도출된 3개의 주요공정변수(장입률, 혼합속도 및 혼합시간)를 이용하여 반제품의 주요품질특성(혼합물의 함량, 함량균일성, 흐름성, 겉보기 밀도 및 탭밀도)의 목표값을 만족하는 최적의 영역을 도출하기 위하여 박스벤킨법을 이용한 실험설계를 수행하고자 하였다.

1.3.2.1 Box-Behnken 실험설계를 이용한 실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 연구 수행

고장 모드 및 영향 분석을 통한 위험성 평가에서 높은 위험 수준으로 판단된 혼합 공정의 공정변수에 따라 최적화 연구를 위한 인자 설계를 표 II-1-9에 제시하였다.

표 II-1-9: 최적화 연구를 위한 인자 설계

입력변수(X)		수준	
		하한	상한
X_1	장입율 (%)	30	70
X_2	혼합속도 (rpm)	15	25
X_3	혼합시간 (min)	9	24
출력변수(Y)		규격	목표
Y_1	혼합물의 함량 (%)	90.00~110.00	95.00~105.00
Y_2	혼합물의 함량균일성 (RSD) (%)	15.00 이하	10.00 이하
Y_3	혼합물의 흐름성 (Carr's index)	-	20.00 이하
Y_4	혼합물의 겉보기밀도 (g/cm^3)	-	-
Y_5	혼합물의 탭밀도 (g/cm^3)	-	-

표 II-1-10과 같이 Box-Behnken 실험설계를 이용하여 입력변수가 출력변수에 미치는 효과를 확인하기 위하여 실험실규모의 혼합 공정에 대한 12회의 실험 횟수에 중심점 3회를 추가하여 총 15회 실험을 진행하였다. 이에 해당하는 실험점은 아래 그림 II-1-10에 제시되었다. 출력변수로 반제품의 주요물질특성인 혼합물의 함량, 함량균일성, 흐름성, 겉보기밀도 및 탭밀도에 대한 영향을 평가하였다. 함량과 함량균일성은 공정서에 규격이 설정되어있지만, 규격보다 더 좁은 범위의 자가 기준으로 목표를 설정하였다. 또한 혼합물의 함량균일성은 혼합물의 함량에 대한 상대표준편차(RSD)를 통해 계산되었다. 혼합물에 대한 처방변수 및 그 양은 1 정 분량에 상응하여 EX-001은 6.94 mg, 부형제는 77.07 mg, 붕해제는 10.00 mg, 결합제는 4.50 mg, 활택제는 1.50 mg으로 동일하게 고정하였다.

표 II-1-10: 최적화 연구에 대한 실험설계표

무작위 실험순서	입력변수		
	X_1	X_2	X_3
	장입율(%)	혼합속도(rpm)	혼합시간(min)
1	70	15	16.5
2	70	20	9.0
3	50	25	9.0
4	30	20	24.0
5	50	25	24.0
6	70	20	24.0
7	70	25	16.5
8	50	15	9.0
9	50	15	24.0
10	50	20	16.5
11	30	25	16.5
12	50	20	16.5
13	30	20	9.0
14	50	20	16.5
15	30	15	16.5

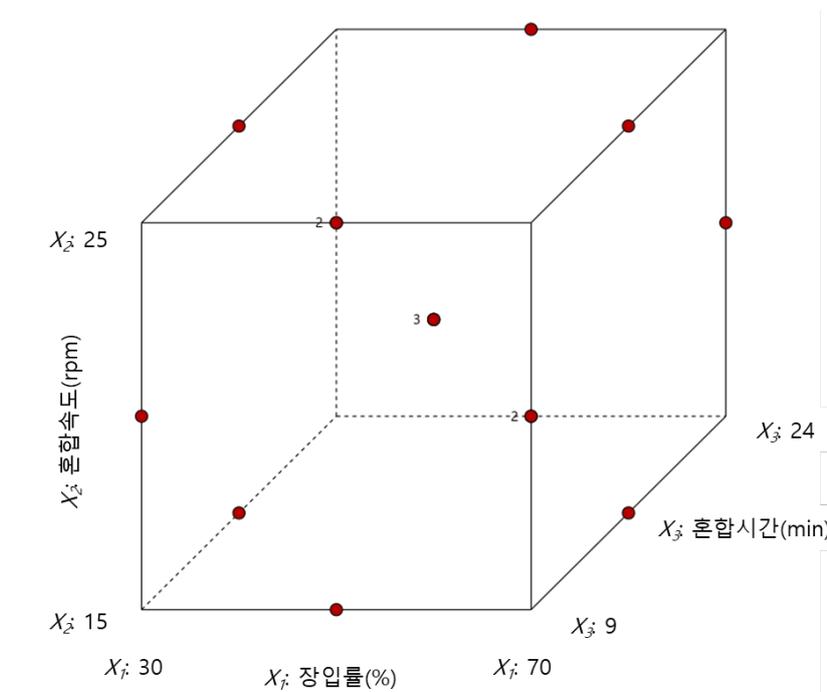


그림 II-1-10: Box-Behnken 실험설계의 실험점

최적화 연구에 대한 실험은 혼합 공정에 일반적으로 사용되는 V형 혼합기를 이용하여 수행되었다. 실험실규모의 V형 혼합기에 대한 정보는 아래의 표 II-1-11과 같이 제시하였다.

표 II-1-11: 실험실규모의 혼합 공정 최적화 연구에 사용된 혼합 장비

형태	혼합기 용량 (Capacity)	혼합기의 장입률에 따른 파우더 용량		
		30%	50%	70%
	3.46L	750.1g	535.1g	321.0g

1.3.2.2 Box-Behnken 실험설계를 이용한 실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 연구 결과

Box-Behnken 실험설계를 이용한 최적화 실험설계 결과를 표 II-1-12와 같다. 혼합물의 함량 및 함량균일성(RSD)은 실험 설계에 따라 결과값에 대한 차이가 있으며, 특히 함량의 경우 결과값에 대해 기준 만족 유무의 차이가 있으므로 공정변수의 변동에 따라 유의한 영향을 받는 것으로 판단된다. 혼합물의 흐름성은 실험 설계에 따른 결과값 18.00~19.50로 최솟값과 최댓값의 차이가 근소하며 모두 목표값인 20.00 이하를 만족하므로 공정변수의 변동에도 불구하고 균일한 것으로 판단하였다. 또한 혼합물이 겉보기밀도 및 탭밀도는 각각 0.39~0.40 및 0.48~0.49로 최솟값과 최댓값의 차이가 0.01로 근소하기 때문에 공정변수의 변동에 유의한 영향을 받지 않는 것으로 판단된다.

표 II-1-12: 반제품의 주요물질특성에 대한 측정 결과

무작위 실험순서	반제품의 주요물질특성				
	Y_1 혼합물의 함량 (%)	Y_2 혼합물의 함량균일성 (RSD) (%)	Y_3 혼합물의 흐름성 (Carr's index)	Y_4 혼합물의 겉보기밀도 (g/cm ³)	Y_5 혼합물의 탭밀도 (g/cm ³)
1	96.77	6.90	19.50	0.39	0.48
2	92.86	6.19	18.00	0.40	0.49
3	92.21	9.01	18.50	0.39	0.48
4	95.70	2.58	18.50	0.39	0.48
5	94.56	1.67	19.00	0.39	0.48
6	94.41	7.13	18.50	0.40	0.49
7	90.04	5.18	18.00	0.40	0.49
8	94.70	2.26	19.00	0.39	0.48
9	95.36	7.45	19.00	0.39	0.48
10	94.13	5.08	18.50	0.40	0.49
11	95.62	4.18	18.00	0.40	0.49
12	94.42	5.14	18.00	0.40	0.49
13	93.86	6.15	19.00	0.39	0.48
14	94.13	5.05	19.50	0.39	0.48
15	92.87	4.02	18.00	0.40	0.49

1.3.2.3 Box-Behnken 실험설계를 이용한 실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 연구의 통계분석 결과

① 혼합물의 함량

실험설계에 따라 제조한 모든 혼합물의 함량은 90.04~96.77%였으며, 기준(95.00~105.00%)을 만족하지 못하는 실험점이 존재하였다. 모형 분석에서 적절한 모형이라고 제시된 2FI (Two factor interaction) 모형을 이용하여 분산분석을 실시하였으며 이를 표 II-1-13과 같이 제시하였다. 2FI 모형은 2가지 인자의 교호작용에 대한 순차적 제곱합을 나타내는 모형으로, 분산분석을 통해 모형에 대한 p-값과 X_1 (장입률), X_2 (혼합속도), X_3 (혼합시간)의 주효과 및 X_1X_2 (장입률-혼합속도) 및 X_2X_3 (혼합속도-혼합시간)의 교호작용이 유의함을 확인하였다. 또한 모형의 R^2 값이 98.29%로 80% 이상이므로 추정된 회귀선이 변수사이의 관계를 잘 설명한다고 판단하였다. 인자의 코드화된 수준을 이용한 회귀방정식을 통해 음의 계수를 갖는 X_1 , X_2 , X_1X_2 는 반응에 대해 음의 효과를 지니는 것을 확인하였으며 양의 계수를 갖는 X_3 , X_2X_3 는 반응에 대해 양의 효과를 갖는 것을 확인하였다. 또한 계수의 값이 가장 큰 X_1X_2 가 반응에 대한 영향이 가장 유의하다는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 그림 II-1-11에 제시된 인자의 계수 그래프와 일치한다. 혼합물의 함량에 대한 모형의 분석 결과를 그림 II-1-12와 같이 제시하였다. 혼합물의 함량에 대한 잔차 분석 결과 정규확률도에서 잔차가 직선을 이루므로 잔차가 정규분포를 따르는 것을 알 수 있으며 대순서로부터 잔차가 일정한 패턴을 보이지 않는 것을 보아 서로 상관이 없음을 확인할 수 있다. Perturbation 플롯에서 모든 인자가 반응에 대해 큰 경사를 갖는 것을 알 수 있다. 이 중 X_1 및 X_2 는 반응에 대해 음의 기울기를 가지므로 인자의 값이 커질수록 반응이 작아진다고 해석할 수 있으며 반대로 X_3 는 반응에 대해 양의 기울기를 나타내므로 인자의 값이 클수록 반응이 커진다고 해석할 수 있다. 또한 Interaction 플롯을 통해, 반응에 대한 두 인자 간의 상호작용을 비교했을 때 반응에 대해 급한 경사를 갖는 X_1 및 X_2 의 상호작용이 상대적으로 완만한 경사를 갖는 X_1 및 X_3 의 상호작용보다 반응에 대한 영향이 크다고 판단하였다.

표 II-1-13: 혼합물의 함량에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	36.88	5	7.38	103.25	< 0.0001	<i>significant</i>
X_1 -장입률	1.97	1	1.97	27.58	0.0005	
X_2 -혼합속도	6.61	1	6.61	92.48	< 0.0001	
X_3 -혼합시간	5.12	1	5.12	71.67	< 0.0001	
$X_1 X_2$	22.47	1	22.47	314.50	< 0.0001	
$X_2 X_3$	0.71	1	0.71	10.00	0.0115	
Residual	0.64	9	0.071			
Lack of Fit	0.59	7	0.084	2.99	0.2734	<i>not significant</i>
Pure Error	0.056	2	0.028			
Cor Total	37.52	14				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.27	0.9829	0.9733	0.9274

인자의 코드화된 수준을 이용한 회귀방정식
 함량(%) = $94.11 - 0.50X_1 - 0.91X_2 + 0.80X_3 - 2.87X_1 X_2 + 0.42X_2 X_3$

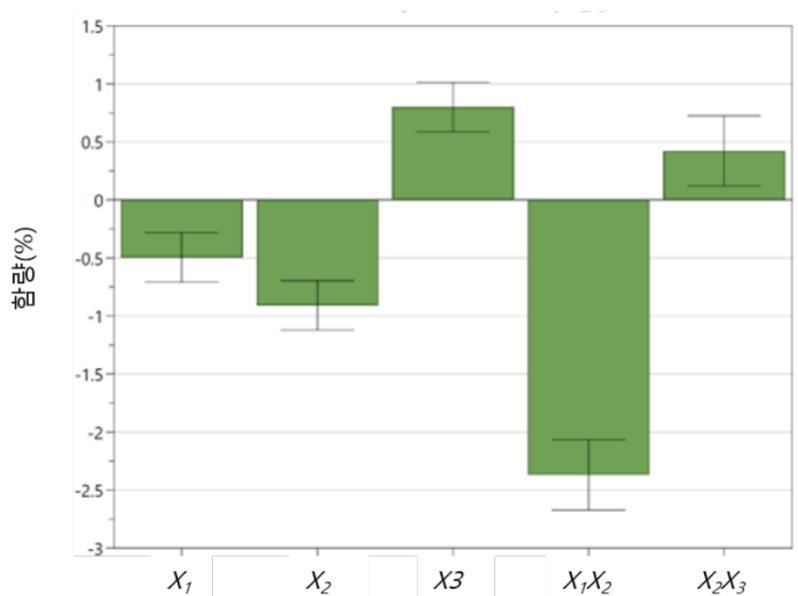


그림 II-1-11: 함량에 대한 인자의 계수 그래프

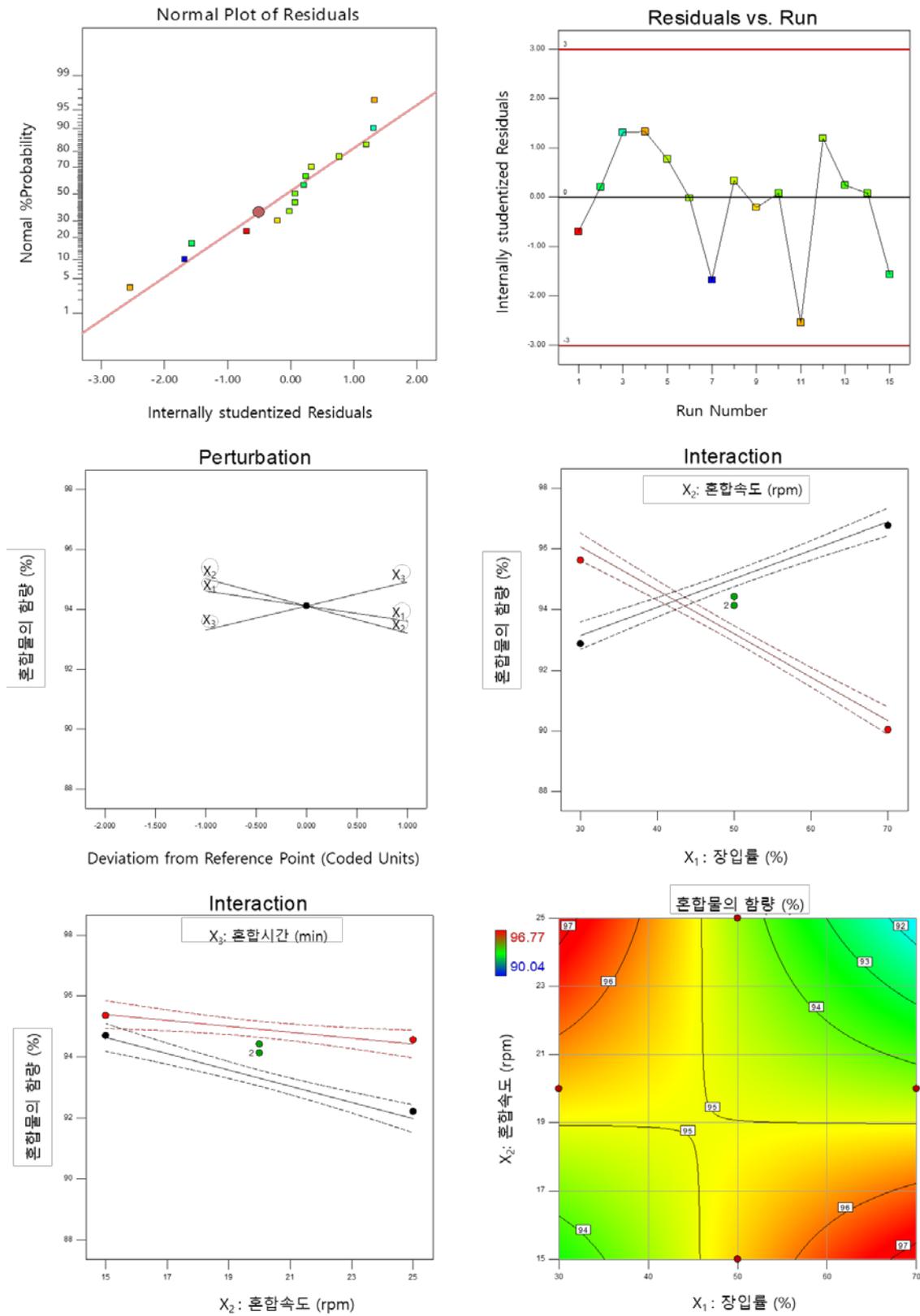


그림 II-1-12: 혼합물의 함량에 대한 분석 결과

③ 혼합물의 함량균일성(RSD)

실험설계에 따라 제조한 모든 혼합물의 함량균일성(RSD)은 1.67~9.01%였으며, 모두 기준(10.00% 이하)을 만족하였다. 혼합물의 함량에 대한 모형 분석 결과와 마찬가지로 2FI 모형을 이용하여 분산분석을 실시하였으며 이를 표 II-1-14와 같이 제시하였다. 분산분석을 통해 모형에 대한 p-값 및 X_1 (장입률), X_2 (혼합속도), X_3 (혼합시간)의 주효과 및 X_1X_3 (장입률-혼합시간) 및 X_2X_3 (혼합속도-혼합시간)의 교호작용이 유의함을 확인하였다. 또한 모형의 R^2 값이 96.04%로 80% 이상이므로 추정된 회귀선이 변수사이의 관계를 잘 설명한다고 판단하였다. 인자의 코드화된 수준을 이용한 회귀방정식을 통해 양의 계수를 갖는 X_1 , X_1X_3 는 반응에 대해 양의 효과를 지니는 것을 확인하였으며 음의 계수를 갖는 X_2 , X_3 , X_2X_3 는 반응에 대해 음의 효과를 갖는 것을 확인하였다. 또한 계수의 값이 가장 큰 X_2X_3 가 반응에 대한 영향이 가장 유의하다는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 그림 II-1-13에 제시된 인자의 계수 그래프와 일치한다. 혼합물의 함량에 대한 모형의 분석 결과를 그림 II-1-14와 같이 제시하였다. 그림 II-1-14에서와 같이, 혼합물의 함량균일성에 대한 잔차 분석 결과 정규확률도에서 잔차가 직선을 이루므로 잔차가 정규분포를 따르는 것을 알 수 있으며 대순서로부터 잔차가 일정한 패턴을 보이지 않는 것을 보아 서로 상관이 없음을 확인할 수 있다. Perturbation 플롯을 통해 반응에 대해 X_1 및 X_3 의 인자가 경사가 크게 나타나 반응에 대한 영향을 크게 미치는 반면 X_2 는 완만한 경사로 반응에 대한 영향이 상대적으로 미미하다고 판단하였다. 또한 X_1 은 양의 기울기로 인자의 값이 커질수록 반응이 증가하지만 X_3 는 음의 기울기로 인자의 값이 커질수록 반응이 감소하는 것을 확인하였다. 또한 Interaction 플롯을 통해, 반응에 대한 두 인자 간의 상호작용을 비교했을 때 반응에 대해 급한 경사를 갖는 X_2 및 X_3 의 상호작용이 상대적으로 완만한 경사를 갖는 X_1 및 X_3 의 상호작용보다 반응에 대한 영향이 크다고 판단하였다.

표 II-1-14: 혼합물의 함량균일성(RSD)(%)에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	56.20	5	11.24	43.68	< 0.0001	<i>significant</i>
X_1 -장입률	8.97	1	8.97	34.84	0.0002	
X_2 -혼합속도	0.044	1	0.044	0.17	0.6906	
X_3 -혼합시간	2.86	1	2.86	11.10	0.0088	
$X_1 X_3$	5.09	1	5.09	19.76	0.0016	
$X_2 X_3$	39.25	1	39.25	152.51	< 0.0001	
Residual	2.32	9	0.26			
<i>Lack of Fit</i>	2.31	7	0.33	157.28	0.0063	<i>significant</i>
<i>Pure Error</i>	4.200E-003	2	2.100E-003			
Cor Total	58.52	14				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.51	0.9604	0.9384	0.8673

인자의 코드화된 수준을 이용한 회귀방정식
 함량균일성(RSD)(%) = $5.20 + 1.06X_1 - 0.074X_2 - 0.60X_3 + 1.13X_1 X_3 - 3.13X_2 X_3$

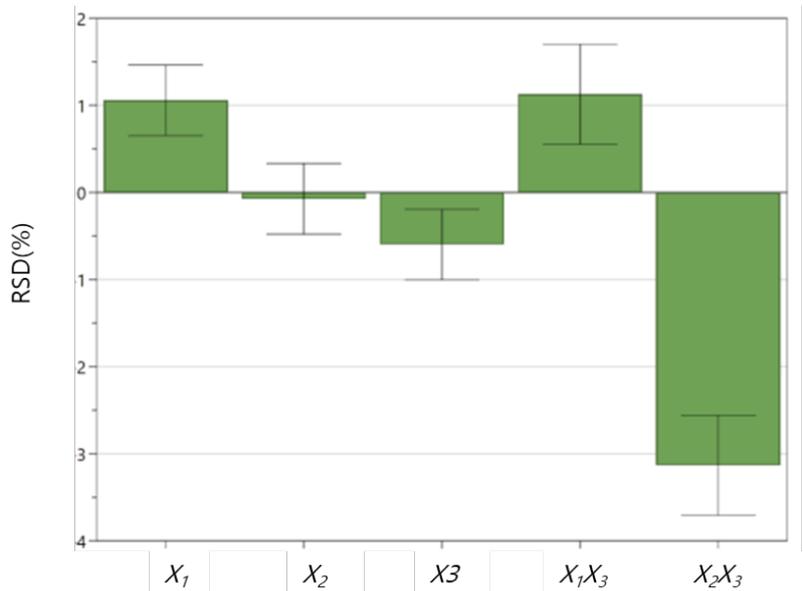


그림 II-1-13: 함량균일성(RSD)에 대한 인자의 계수 그래프

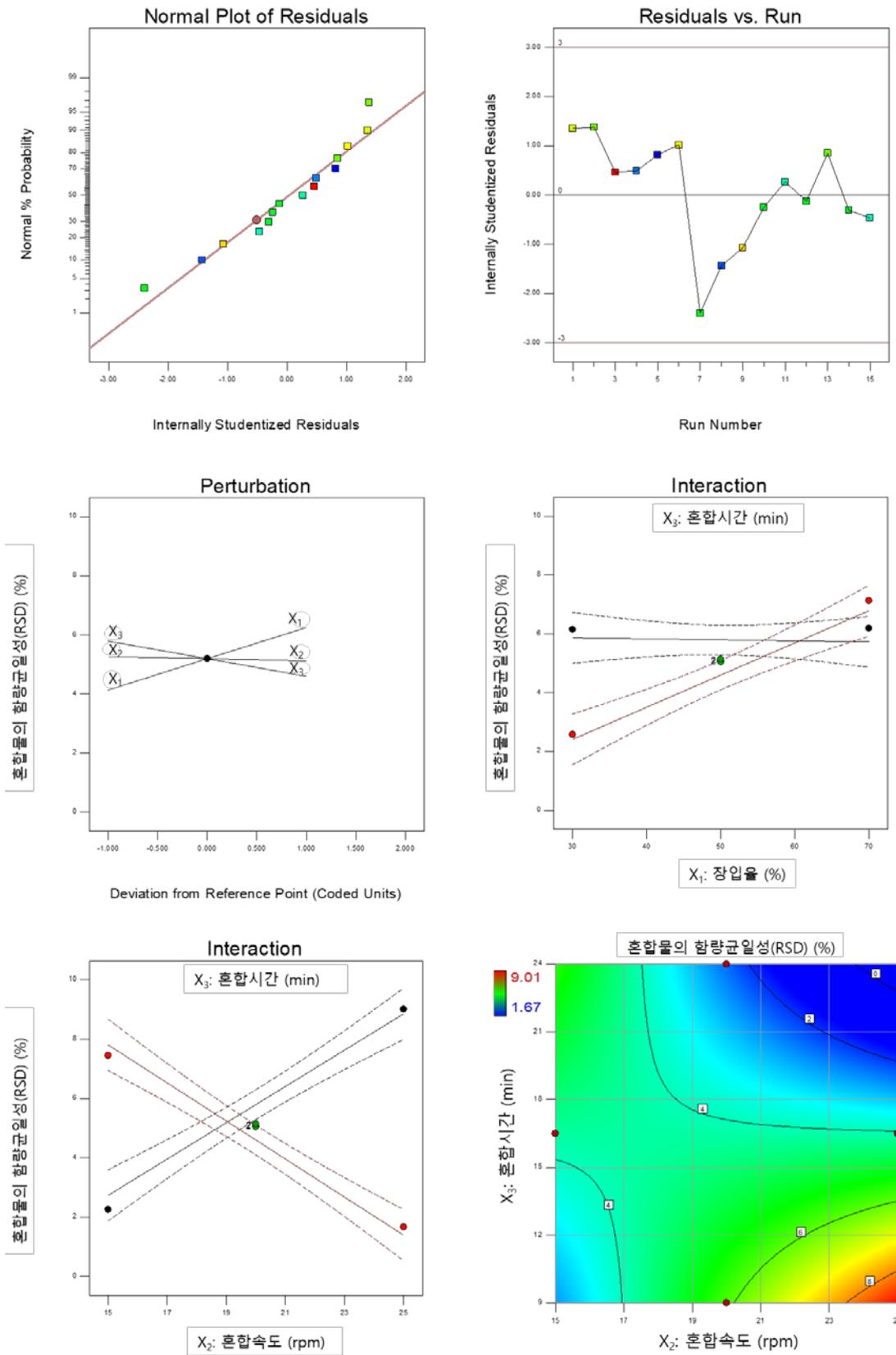


그림 II-1-14: 혼합물의 함량균일성 (RSD) (%) 에 대한 분석 결과

④ 혼합물의 흐름성(Carr's index)

혼합물의 흐름성에 대한 분산분석을 실시하였으며 이를 표 II-1-15와 같이 제시하였다. 실험 설계에 따른 혼합물의 흐름성에 대한 결과값은 18.00~19.50으로 최솟값과 최댓값의 차이가 1.5로 근소하며 목표값인 20.00 이하를 만족하였다. 혼합물의 흐름성에 대한 분산분석 결과, 모형에 대한 p-값뿐 아니라 X_1 (장입률), X_2 (혼합속도), X_3 (혼합시간)의 주효과 및 각 인자의 교호작용에 대한 p-값이 0.05이상으로 혼합물의 흐름성에 유의하지 않음을 확인하였다. 따라서 혼합물의 흐름성은 혼합 공정의 공정변수 변동에 영향을 받지 않는 것으로 판단하였다.

표 II-1-15: 혼합물의 흐름성에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	1.44	6	0.24	0.72	0.6459	<i>not significant</i>
X_1 -장입률	0.031	1	0.031	0.094	0.7671	
X_2 -혼합속도	0.50	1	0.50	1.50	0.2552	
X_3 -혼합시간	0.031	1	0.031	0.094	0.7671	
X_1X_2	0.56	1	0.56	1.69	0.2298	
X_1X_3	0.25	1	0.25	0.75	0.4113	
X_2X_3	0.06	1	0.06	0.19	0.68	
Residual	2.66	8	0.33			
<i>Lack of Fit</i>	1.50	6	0.25	0.43	0.8227	<i>not significant</i>
Pure Error	1.17	2	0.58			
Cor Total	58.52	14				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제공	R-제공(수정)	R-제공(예측)
0.58	0.3506	-0.1364	-1.2560

⑤ 혼합물의 겔보기밀도

실험 설계에 따른 혼합물의 겔보기밀도의 결과값(g/cm^3)은 0.39~0.40으로 최솟값과 최댓값의 차이가 0.01로 아주 근소하였다. 또한 표 II-1-16에 제시된 혼합물의 겔보기밀도에 대한 분산분석 결과, 모형에 대한 p-값뿐 아니라 X_1 (장입률), X_2 (혼합속도), X_3 (혼합시간)의 주효과 및 각 인자의 교호작용에 대한 p-값이 0.05이상으로 혼합물의 겔보기밀도에 유의하지 않음을 확인하였다. 따라서 혼합물의 겔보기밀도는 혼합 공정의 공정변수의 변동에 큰 영향을 받지 않는 것으로 판단하였다. 이러한 결과는 표 II-1-7에서 제시된 위험성 평가의 결과와 일치한다.

표 II-1-16: 혼합물의 겔보기밀도(g/cm^3)에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.00	6	8.333E-06	0.21	0.96	<i>not significant</i>
X_1 -장입률	0.00	1	0.00	0.31	0.59	
X_2 -혼합속도	0.00	1	0.00	0.31	0.59	
X_3 -혼합시간	0.00	1	0.00	0.00	1.00	
$X_1 X_2$	0.00	1	0.00	0.62	0.45	
$X_1 X_3$	5.421E-20	1	5.421E-20	1.341E-15	1.00	
$X_2 X_3$	5.421E-20	1	5.421E-20	1.341E-15	1.00	
Residual	0.00	8	0.00			
<i>Lack of Fit</i>	0.00	6	0.00	1.28	0.50	<i>not significant</i>
<i>Pure Error</i>	0.00	2	0.00			
Cor Total	0.00	14				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0064	0.1339	-0.5156	-2.7320

⑥ 혼합물의 탭밀도

실험 설계에 따른 혼합물의 탭밀도 결과값(g/cm^3)은 0.48~0.49로 최솟값과 최댓값의 차이가 0.01로 아주 근소하였다. 또한 표 II-1-17에 제시된 혼합물의 탭밀도에 대한 분산분석 결과, 모형에 대한 p-값뿐 아니라 X_1 (장입률), X_2 (혼합속도), X_3 (혼합시간)의 주효과 및 각 인자의 교호작용에 대한 p-값이 0.05이상이므로 혼합물의 탭밀도에 유의하지 않음을 확인하였다. 따라서 혼합물의 탭밀도는 혼합 공정의 공정변수의 변동에 큰 영향을 받지 않는 것으로 판단하였다. 이러한 결과는 표 II-1-7에서 제시된 위험성 평가의 결과와 일치한다.

표 II-1-17: 혼합물의 탭밀도(g/cm^3)에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.00	6	8.333E-06	0.21	0.96	<i>not significant</i>
X_1 -장입률	0.00	1	0.00	0.31	0.59	
X_2 -혼합속도	0.00	1	0.00	0.31	0.59	
X_3 -혼합시간	0.00	1	0.00	0.00	1.00	
$X_1 X_2$	0.00	1	0.00	0.62	0.45	
$X_1 X_3$	5.421E-20	1	5.421E-20	1.341E-15	1.00	
$X_2 X_3$	5.421E-20	1	5.421E-20	1.341E-15	1.00	
Residual	0.0	8	0.00			
<i>Lack of Fit</i>	0.00	6	0.00	1.28	0.50	<i>not significant</i>
<i>Pure Error</i>	0.00	2	0.00			
Cor Total	0.00	14				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0064	0.1339	-0.5156	-2.7320

1.3.2.4 최적화 연구를 통한 설계공간의 도출

설계공간을 확인하기 위해서 아래의 표 II-1-18과 같이 혼합물의 함량 및 함량 균일성에서 설정된 각 기준을 만족하는 영역에 대해 95% 신뢰구간을 적용한 후 이들을 겹쳐서 중첩되는 영역을 확인하였다. 이때, 공정변수 중 하나인 혼합시간 (X_3)을 9 분, 16.5 분, 24 분으로 고정하여 도출된 설계공간은 다음의 그림 II-1-15와 같다. 노란색으로 표시된 영역이 반제품의 주요물질특성에 대한 목표범위를 만족하는 설계공간이다.

표 II-1-18: 반제품의 주요물질특성에 대한 기준

주요물질특성	기준	측정값의 범위	영향을 미치는 주요입력변수
혼합물의 함량 (%)	95.00~105.00	90.04~96.77	$X_1, X_2, X_3, X_1X_2, X_2X_3$
혼합물의 함량균일성 (RSD) (%)	10.00 이하	1.67~9.01	X_1, X_3, X_1X_3, X_2X_3
혼합물의 흐름성 (Carr's index)	20.00 이하	18.00~19.50	유의한 변수 없음
혼합물의 겉보기밀도 (g/cm^3)	-	0.39~0.40	유의한 변수 없음
혼합물의 탭밀도 (g/cm^3)	-	0.48~0.49	유의한 변수 없음

(X_1 : 장입율, X_2 : 혼합속도, X_3 : 혼합시간)

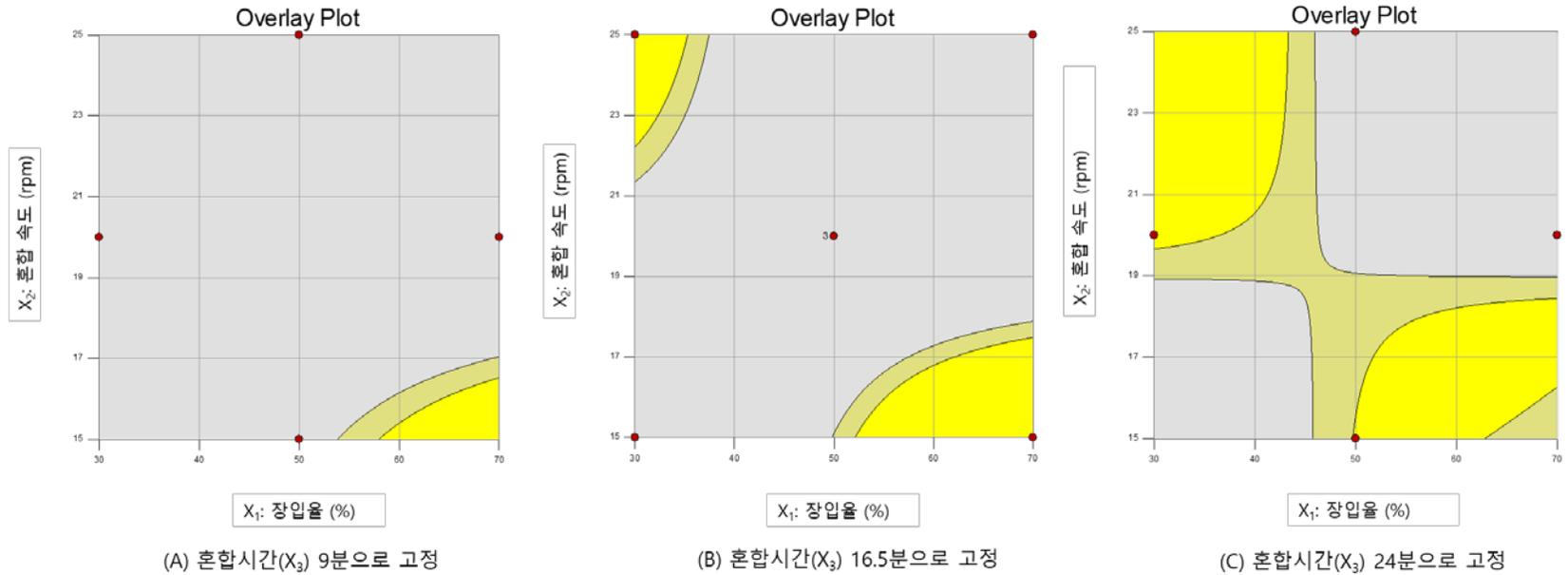


그림 II-1-15: 최적화 실험설계에 대한 설계공간

설계공간에 대한 실제 오차 범위를 예측하기 위하여 Monte Carlo simulation을 추가적으로 실시하여 아래 그림 II-1-16과 같이 제시하였다. Monte Carlo simulation은 어떤 분포에 따라 무작위로 발생하는 일련의 숫자인 난수를 이용하여 수차례의 반복 시뮬레이션을 수행하는 기법이다. 혼합시간에 따른 각 설계공간에서 총 10,000번의 시뮬레이션을 통해 실패 확률이 1% 미만인 영역을 확인하였다. 이는 아래 그림에서 초록색 영역으로 제시되어 있다.

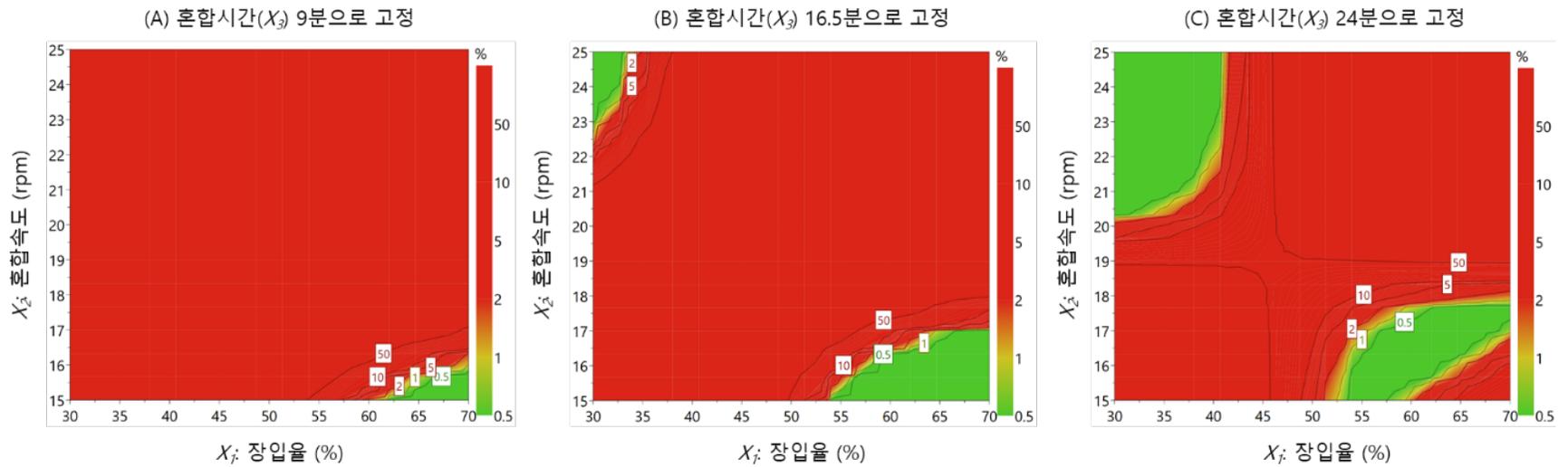


그림 II-1-16: 혼합 공정의 설계공간에 대한 Monte Carlo simulation 수행 결과

혼합시간(X_2)이 9 분 및 16.5 분으로 고정되었을 때의 설계공간에 대한 Monte Carlo simulation 수행 결과, 실패 확률이 1% 미만인 영역이 좁기 때문에 신뢰성 있는 결과값을 도출하기에 적합하지 않다고 판단하였다. 따라서 혼합시간(X_2)이 24 분으로 고정되었을 때의 설계공간에 대해 실패확률이 1% 미만인 영역 내에서 도출된 설계공간에서 경계 영역에 대한 불확실성을 제거하고 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 얻고자 그림 II-1-17과 같이 가용공간을 설정하였다. 또한 이러한 가용공간에서 각 입력변수의 하한 및 상한값을 표 II-1-20과 같이 제시하였다. 가용공간 내에서 장입률(%)의 범위는 32~40이며 혼합속도(rpm)의 범위는 22~24이다.

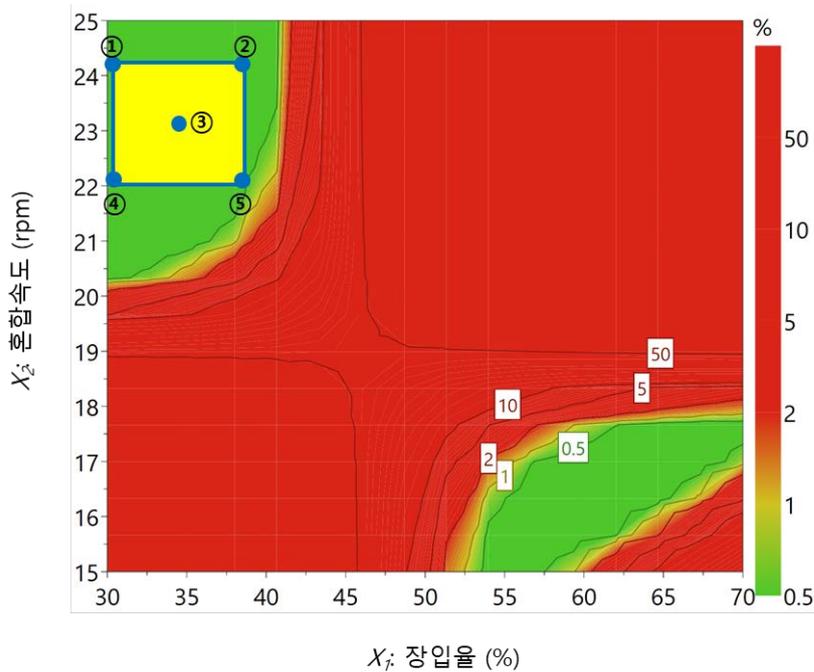


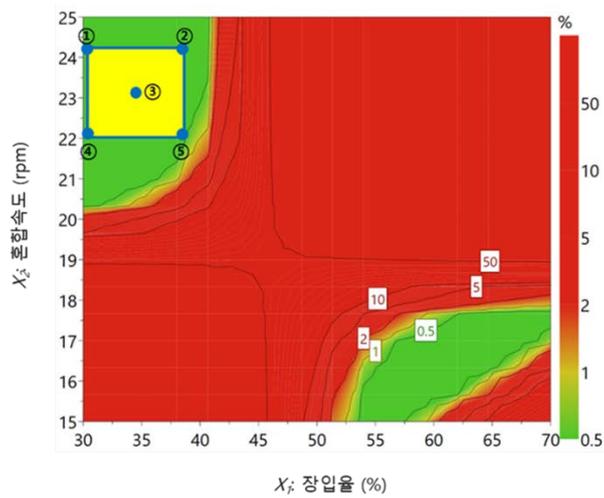
그림 II-1-17: 혼합시간(X_2) 24 분에서 신뢰성 있는 결과값 도출을 위한 가용공간

표 II-1-19: 혼합시간(X_2)이 24 분으로 고정된 가용공간에서 입력변수의 하한 및 상한값

입력변수(X)		설정범위	
		하한값	상한값
1	장입률(%)	32	40
2	혼합속도(rpm)	22	24

1.4 실험실규모의 혼합 공정 최적화 및 설계공간 검증을 위한 재현성 실험

혼합시간(X_3)이 24 분으로 고정된 가용공간에 대한 검증 및 최적화된 공정변수를 도출하기 위해 최적화 지점(꼭짓점 ①~⑤)에 대한 재현성 실험을 수행하였다. 재현성 실험은 각 가용 공간의 최적화 지점에서 나타내는 장입률 및 혼합속도를 바탕으로 기존의 실험 설계에서 수행한 혼합 실험과 동일하게 V형 혼합기에서 진행되었다. 가용공간의 최적화 지점에 대한 장입률 및 혼합속도의 값은 아래 그림 II-1-18과 같이 표시하였다. 재현성 실험을 통해 얻은 가용공간 내의 최적화 지점에 대한 함량 및 함량균일성의 실측값은 표 II-1-20에 제시되었다. 이러한 결과는 모두 모형에서 도출된 예측값과 유사하였으며 95% 신뢰구간 이내에 존재하였다. 따라서 설정된 가용공간이 반제품의 주요물질특성에 대한 목표값을 만족하며 신뢰성있는 결과값을 도출할 수 영역이라고 판단하였다.



<최적화 지점 ①> <최적화 지점 ②>

X_1 : 32
 X_2 : 24

X_1 : 40
 X_2 : 24

<최적화 지점 ③> <최적화 지점 ④> <최적화 지점 ⑤>

X_1 : 36
 X_2 : 23

X_1 : 32
 X_2 : 22

X_1 : 40
 X_2 : 22

그림 II-1-18: 혼합시간이 24 분으로 고정된 가용공간에 대한 최적화 지점

표 II-1-20: 최적화 지점 ①~⑤에서 도출된 반제품 주요물질특성의 예측값 및 실측값

시험항목	목표값	가용공간에서의 최적화 지점 ① (X_1 : 32%, X_2 : 24rpm, X_3 : 24min)			
		95% 신뢰구간 (하한)	예측값	95% 신뢰구간 (상한)	실측값
함량(%)	95.00~105.00	96.18	96.67	97.17	96.82
함량균일성(RSD)(%)	10.00 이하	0.00	0.07	1.05	0.98

시험항목	목표값	가용공간에서의 최적화 지점 ② (X_1 : 40%, X_2 : 24rpm, X_3 : 24min)			
		95% 신뢰구간 (하한)	예측값	95% 신뢰구간 (상한)	실측값
함량(%)	95.00~105.00	95.29	95.72	96.15	95.53
함량균일성(RSD)(%)	10.00 이하	0.11	0.94	1.78	1.54

시험항목	목표값	가용공간에서의 최적화 지점 ③ (X_1 : 36%, X_2 : 23rpm, X_3 : 24min)			
		95% 신뢰구간 (하한)	예측값	95% 신뢰구간 (상한)	실측값
함량(%)	95.00~105.00	95.56	95.96	96.36	96.25
함량균일성(RSD)(%)	10.00 이하	0.33	1.15	1.97	1.88

시험항목	목표값	가용공간에서의 최적화 지점 ④ (X_1 : 32%, X_2 : 22rpm, X_3 : 24min)			
		95% 신뢰구간 (하한)	예측값	95% 신뢰구간 (상한)	실측값
함량(%)	95.00~105.00	95.64	96.01	96.39	95.70
함량균일성(RSD)(%)	10.00 이하	0.50	1.35	2.21	2.14

시험항목	목표값	가용공간에서의 최적화 지점 ⑤ (X_1 : 40%, X_2 : 22rpm, X_3 : 24min)			
		95% 신뢰구간 (하한)	예측값	95% 신뢰구간 (상한)	실측값
함량(%)	95.00~105.00	95.11	95.44	95.76	95.51
함량균일성(RSD)(%)	10.00 이하	1.55	2.23	2.90	2.75

가용공간의 각 최적화 지점 ①~⑤에 대한 함량과 함량균일성 실험을 진행하였을 때 모든 실측값은 모형에서의 95% 신뢰구간 이내에 존재함을 확인하였다. 이를 근거로 설정한 가용공간이 신뢰성있다고 판단하여 반제품의 주요물질특성에 대한 예측값과 실측값이 가장 유사한 최적화 지점 ①을 혼합 공정의 최적화된 공정변수로 선정하였다. 아래의 그림 II-1-19에서 가용공간 내의 최적화된 공정변수의 위치를 나타내었다.

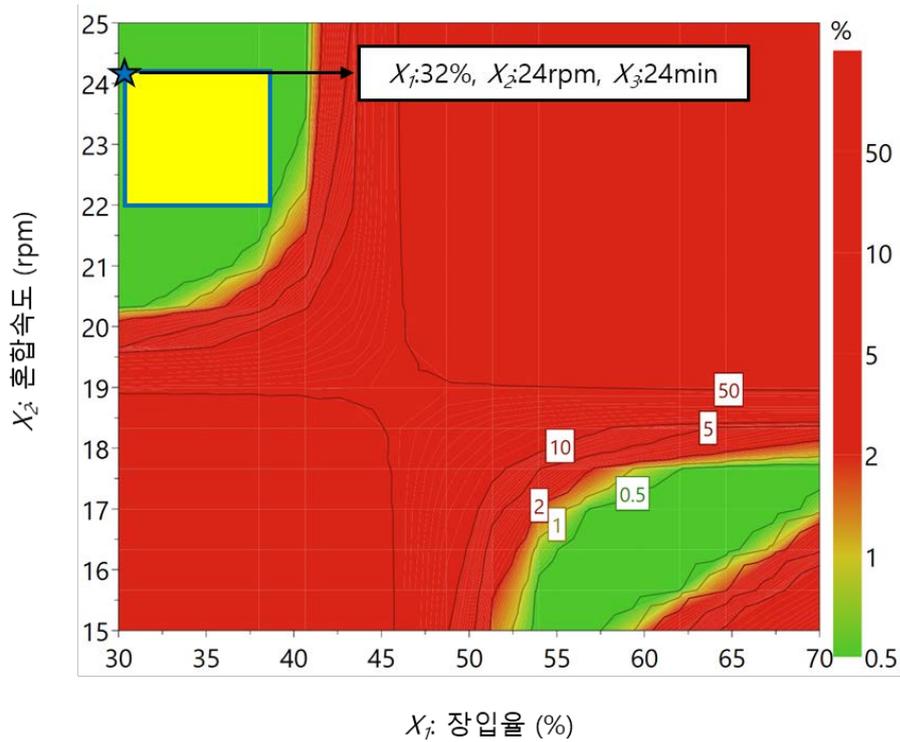


그림 II-1-19: 가용공간 내에서 최적화 된 공정변수의 위치

1.5 최적화 연구에 대한 결과 요약

Box-Behnken 실험설계를 적용하여 실험실규모의 혼합 공정에 대한 최적화 실험을 수행한 결과, 반제품의 주요물질특성 중 혼합물의 함량 및 함량균일성은 공정변수의 변동에 유의한 영향을 받는 것으로 판단하였다. 그러나 나머지 반제품의 주요물질특성에 해당하는 혼합물의 흐름성, 걸보기밀도 및 탭밀도는 공정변수의 변동에 영향을 받지 않는 것으로 확인하였다.

반제품의 주요물질특성에 대한 분석결과를 다음의 표 II-1-21과 같이 요약하였다. 또한 최적화 모형으로부터 도출된 설계공간에서 실패확률 1% 미만의 신뢰성 있는 결과값을 얻을 수 있는 가용공간을 얻기 위해 Monte Carlo simulation을 수행하였다. 이러한 기법을 기반으로 설정된 가용공간 내에서 최적화 지점을 지정하여 재현성 실험을 진행한 결과, 각 지점에서의 실측값은 모두 모형에서의 예측값과 유사하며 95% 신뢰구간 내에 존재하는 것을 확인하였다. 따라서 실험기반 모델 내의 최적화 공간이 실험실규모의 혼합 공정 결과 예측에 유효하며 신뢰성 있다고 판단하였다.

표 II-1-21: 반제품의 주요물질특성에 대한 분석결과

반제품의 주요물질특성	기준	측정값의 범위	영향을 미치는 주요입력변수
혼합물의 함량 (%)	95.00~100.00	90.04~96.77	$X_1, X_2, X_3, X_1X_3, X_2X_3$
혼합물의 함량균일성 (%)	10.00 이하	1.67~9.01	$X_1, X_2, X_3, X_1X_2, X_2X_3$

(X_1 : 장입률(%), X_2 : 혼합속도(rpm), X_3 : 혼합시간(min))

가용공간 내의 최적화 지점에 대한 재현성 실험을 통해 완건성이 확보된 최적화 공정변수를 도출하였으며 이를 표 II-1-22와 같이 제시하였다.

표 II-1-22: 완건성이 확보된 혼합 공정의 공정변수

공정변수	상세조건		설계공간에서 도출한 설정 범위
장입률	32	%	32~40
혼합속도	24	rpm	22~24
혼합시간	24	min	24

2 메커니즘기반 모델 개발을 위한 연구

2.1 메커니즘기반 모델 개발을 위한 변수 선정 및 측정방법 연구

2.1.1 메커니즘기반 모델 개발을 위한 주요변수 파악

메커니즘기반 모델 개발을 위해서는 접촉 모델 적용을 위한 모델 입력 매개변수를 정의해야한다. 이러한 입력 매개변수는 초기 물질 특성과 초기 장비 특성을 기반으로 한다. 물질 매개변수는 푸아송 비(Poisson's ratio), 전단계수(Shear Modulus), 밀도(Density)를 포함하며 상호작용 매개변수는 반발계수(Coefficient of Restitution), 정지 마찰계수(Coefficient of Static Friction), 구름 마찰계수(Coefficient of Rolling Friction)를 포함한다.

2.1.2. 변수 확인을 위한 데이터 수집 및 물질 매개변수의 측정방법 연구

메커니즘기반 모델에 적용되는 변수는 물질 매개변수 및 상호작용 매개변수로 나뉘어진다. 물질 매개변수 및 상호작용 매개변수는 초기 물질 특성과 초기 장비 특성을 기반으로 정의된다. 혼합 공정에 사용되는 각 물질의 초기물질특성(입자 모양, 입도분포 및 안식각)을 아래 표 II-2-1에 제시하였다. 입자 모양은 SEM을 이용하여 확인하였으며 입자의 크기 및 입도분포는 레이저 회절 방식을 통해 측정하였고 입자의 밀도는 헬륨 피크노미터를 이용하여 정의하였다. 그러나 입자 모양, 입도분포 및 밀도와 달리 직접적인 측정이 까다로운 푸아송 비 및 전단계수는 여러 SCI급 문헌을 통해 일정한 값의 범위 내에서는 입자의 벌크 거동에 큰 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다. 따라서 푸아송 비 및 전단계수는 제약 공정의 입자에 일반적으로 적용되는 범위(푸아송 비: 0.1~0.3 및 전단계수: $1e6 \sim 1e9$) 내에서 값을 설정하였다. 결론적으로, 이러한 데이터 수집을 기반으로 정의된 물질 매개변수는 아래의 표 II-2-2에 제시되었다.

혼합 공정에 적용된 물질의 물질 매개변수 외에도 사용된 장비에 대한 형태 및 물질 매개변수가 정의되어야 한다. 장비의 형태는 캐드파일을 통해 작성될 수 있다.^A 장비의 물질 매개변수는 장비 소재를 기반으로 정의된다. 시뮬레이션 연구에 사용된 혼합기 소재는 모두 스테인리스 강으로, 이러한 소재에 대한 물질 매개변수는 SCI급 문헌에서 정의된 값을 고려하여 아래 표 II-2-2와 같이 결정되었다.

^A 메커니즘기반 모델 개발을 위한 실행 지침서: II_2.1 장비 캐드 파일 작성 참고

표 II-2-1: 각 물질의 초기물질특성

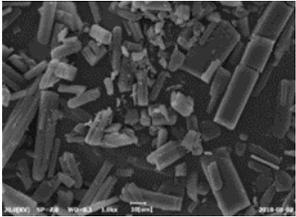
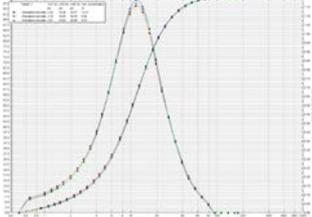
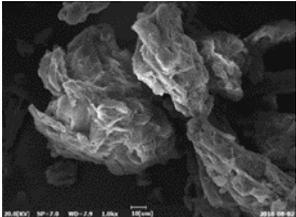
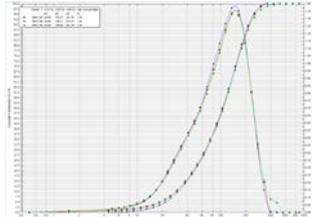
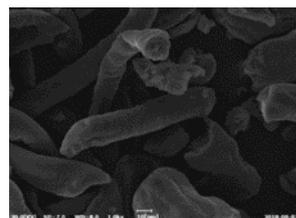
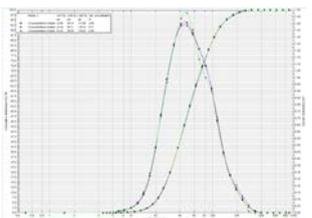
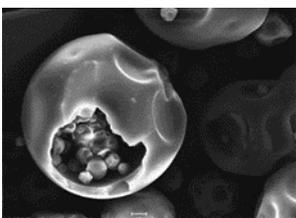
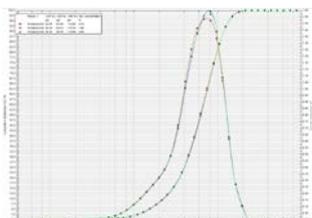
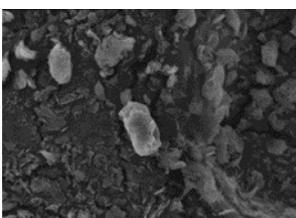
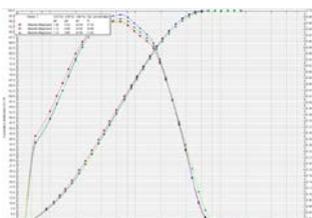
	입자 모양	입도분포	안식각
EX-001			
부형제			
붕해제			
결합제			
활택제			

표 II-2-2: 혼합 공정에 적용된 물질 및 장비 소재의 물질매개변수

	밀도 (g/cm ³)			입도분포 (μm)			푸아송 비	전단계수 (Pa)
	겉보기 밀도	탭밀도	진밀도	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀		
EX-001	0.28	0.44	1.36	2.74	10.50	28.70	0.25	1e+07
부형제	0.36	0.43	1.61	29.71	106.48	223.88	0.30	1e+07
붕해제	0.47	0.66	1.61	23.39	50.48	118.28	0.30	1e+07
결합제	0.45	0.54	1.21	22.51	62.62	119.75	0.30	1e+07
활택제	0.20	0.25	1.11	1.09	5.52	24.99	0.30	1e+07
스테인리스 강	7.8			해당없음			0.30	7e+10

2.1.3. 메커니즘기반 모델 개발을 위한 상호작용 매개변수 측정방법 연구

메커니즘기반 모델에 사용되는 변수 중 직접 측정이 불가능한 물질의 상호작용 매개변수(정적 마찰력, 구름 마찰력, 반발계수)를 정의하기 위해, 안식각(정적 및 동적 안식각), 파우더 배출 실험 및 파우더 Rheometer 측정을 기반으로 한 보정(Calibration) 절차를 수행하였다. 정적 안식각은 각 물질을 채운 호퍼에 약간의 진동을 주어 아래로 떨어지며 쌓인 물질의 각도를 측정하여 확인되었다. 동적 안식각은 회전식 드럼 혼합기에 물질을 채운 뒤 일정한 각 속도를 유지하여 10회 회전 후 안정하게 유지되는 물질의 각도를 측정하여 정의되었다. 파우더 배출 시험은 투명한 아크릴 원통에 물질을 채운 후 아크릴 원통을 일정한 높이 및 일정한 속력으로 들어올려 물질이 배출되어 쌓인 각도를 측정하는 방법으로 수행되었다. 마지막으로, 파우더 Rheometer 측정 실험은 입자의 흐름성에 대한 다양한 지표를 측정할 수 있는 방법으로 그림 II-2-1과 같이 분할 용기(25 mm×25 mL) 및 23.5 mm의 블레이드로 구성된 임펠러를 사용하여 수행되었다. 파우더 Rheometer 실험은 컨디셔닝 주기 및 시험 주기로 구성되며, 컨디셔닝 주기는 패킹되어 있던 파우더의 상태를 풀어주어 균일한 충전 상태를 만들어 주기 위해 수행된다. 컨디셔닝 주기 이후에 안정화된 파우더는 총 11회의 시험주기에 따라 흐름성과 관련한 총 에너지가 측정되었다. 이때 1회부터 8회까지는 100 mm/s로 총 에너지를 측정하였으며 이후 9회에서는 70 mm/s, 10회에서는 40 mm/s, 11회에서는 10 mm/s의 팁 속도로 총 에너지를 측정하였다. 측정된 총 에너지를 기반으로 하여 입자의 흐름성과 관련된 기본 흐름성 에너지 (Basic Flowability Index, BFE) 및 유속 지수(Flow Rate Index, FRI)를 계산하였다. BFE 및 FRI 값과 관련된 자세한 내용은 아래 표 II-2-3과 같이 제시하였다.

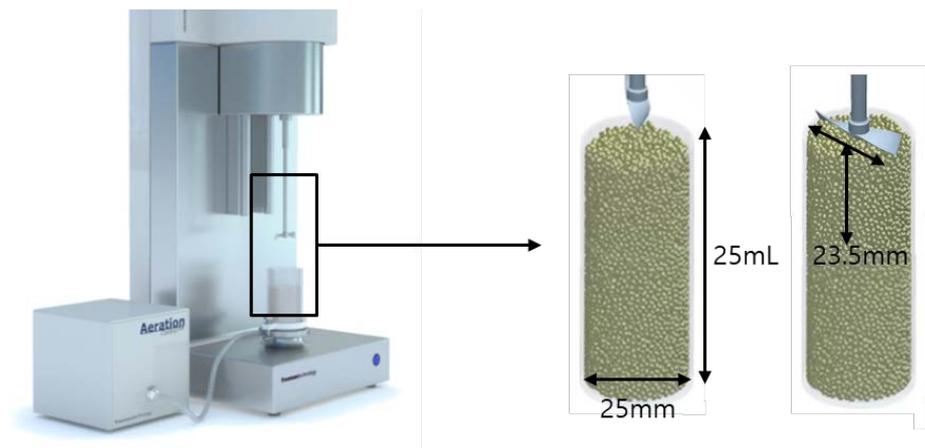


그림 II-2-1: 파우더 rheometer 측정 및 시뮬레이션을 위한 장치

표 II-2-3: BFE 와 FRI 의 내용

흐름성 지표	항목	내용
기본 흐름성 에너지 (BFE, mJ)	정의	안정화된 상태의 입자를 이동시키는데 필요한 에너지
	측정	반시계 방향으로 블레이드를 아래로 이동시켜 입자에 상대적으로 높은 응력 흐름을 가하여 측정
	계산	$BFE = \text{Energy test 7의 총 에너지}$
	기준	기준 없음 (상대적인 수치)
	해석	입자가 응집하려는 성질이 강하면 움직이는데 많은 에너지가 필요하므로 BFE 값이 높아지며 잘 흐르는 성질이 있어도 입자 전체가 패킹되므로 BFE 값이 높아짐
유속 지수 (FRI)	정의	파우더의 유속에 대한 민감도(유속 변화에 따른 필요한 힘의 변화)
	측정	반시계 방향으로 블레이드를 아래로 이동시켜 입자에 상대적으로 높은 응력 흐름을 가하여 측정
	계산	$FRI = \text{Energy test 11의 총 에너지} / \text{Energy test 8의 총 에너지}$
	기준	$FRI > 3.0$: 높은 유속 민감도(매우 응집성이 있는 입자) $1.5 < FRI < 3.0$: 평균 유속 민감도(대부분의 입자가 해당) $FRI \approx 1$: 유속에 민감하지 않음(사이즈가 큰 입자 또는 표면 처리한 입자) $FRI < 1$: 유사소성 또는 뉴턴의 유속(유동화제를 첨가한 입자)
	해석	응집성이 있는 입자는 움직임에 더 민감하기 때문에 FRI 값이 높음 반대로 흐름성이 좋은 입자는 유속에 민감하게 반응하지 않으므로 FRI 값이 낮음

이러한 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출 및 파우더 Rheometer 측정 실험을 기반으로 하여 시뮬레이션이 수행되었다. 각 실험에 상응하는 시뮬레이션은 각 물질의 입력 매개변수 값을 임의로 정의하여 실제 실험과 같은 조건에서 진행되었다. 이후, 시뮬레이션 결과가 실제 실험 결과와 비교하여 가장 유사하게 얻어질 때까지 입력 매개변수 값을 반복적으로 변경하였다. 실험 결과와 시뮬레이션 결과 간의 비교는 상대오차(%)를 통해 계산되었으며 상대오차가 작을수록 두 결과 간의 유사성이 확보되었다고 판단하였다. 본 연구에서 수행된 보정 절차에 대한 흐름도를 그림 II-2-2에 제시하였다.

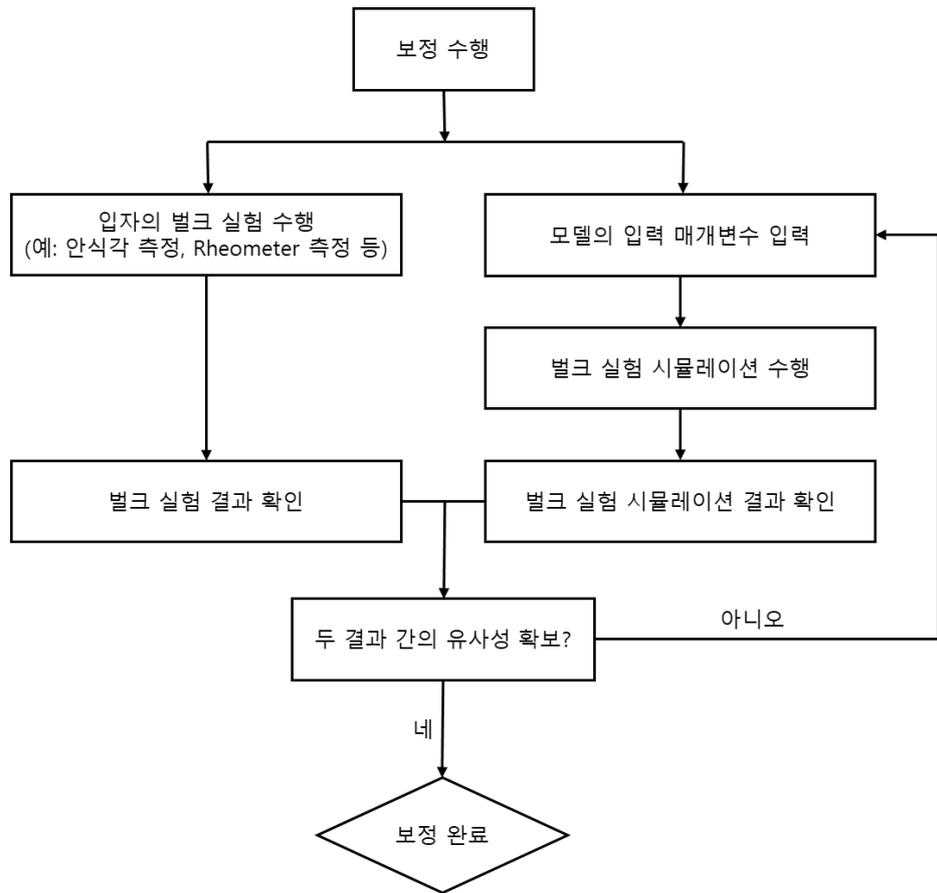
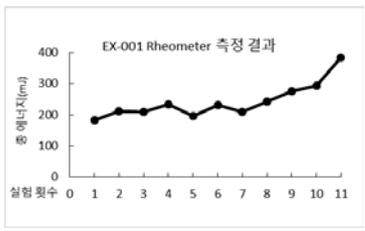
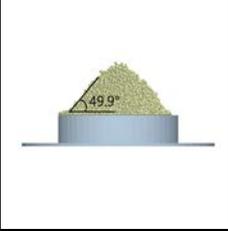
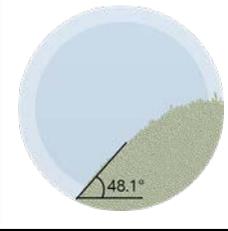
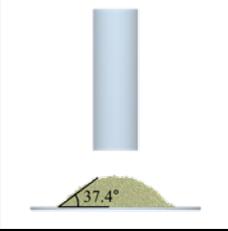


그림 II-2-2: 보정(calibration) 절차의 흐름도

① EX-001

아래의 표 II-2-4는 EX-001의 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출 실험 및 파우더 Rheometer 측정의 결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 나타내었다. 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출시험의 각도는 각도기 프로그램을 이용하여 측정되었으며 실제 실험결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 모두 1% 이하의 값을 나타내었다. 또한 Rheometer 측정을 통해 얻은 BFE값과 FRI값을 시뮬레이션의 BFE값과 FRI값에 대해 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 그 값이 각각 2.87% 및 3.14%로 나타났다. 결과적으로 4가지 실험에 대한 실험 결과 및 시뮬레이션 결과의 상대오차는 모두 5% 이하로 실제 EX-001과 유사한 거동을 보이는 상호작용 매개변수의 조합을 도출하였다.

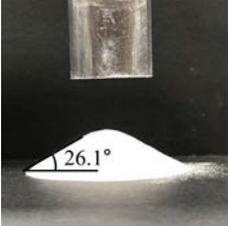
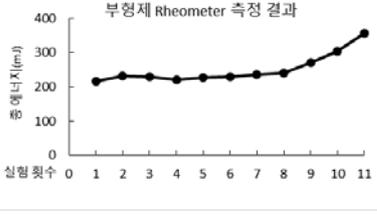
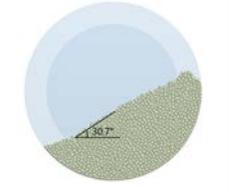
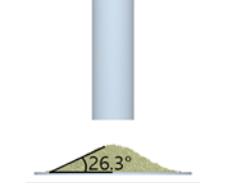
표 II-2-4: EX-001의 실험 및 시뮬레이션 물질특성 결과 비교

	정적 안식각	동적 안식각	파우더 배출 시험	Rheometer 측정	
실험 결과					
				BFE(mJ) 209	FRI 1.59
시뮬레이션 결과				215	1.54
상대오차	0.20%	0.84%	0.27%	2.87%	3.14%

② 부형제

아래의 표 II-2-5는 부형제의 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출 실험 및 파우더 Rheometer 측정의 결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 나타내었다. 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출실험의 각도는 각도기 프로그램을 이용하여 측정되었으며 실제 실험결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 모두 1% 이하의 값을 나타내었다. 또한 Rheometer 측정을 통해 얻은 BFE값과 FRI값을 시뮬레이션의 BFE값과 FRI값에 대해 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 그 값이 각각 2.98% 및 3.38%로 나타났다. 결과적으로 4가지 실험에 대한 실험 결과 및 시뮬레이션 결과의 상대오차는 모두 5% 이하로 실제 부형제와 유사한 거동을 보이는 상호작용 매개변수의 조합을 도출하였다.

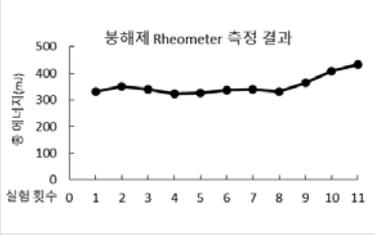
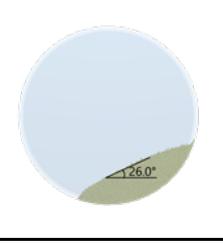
표 II-2-5: 부형제의 실험 및 시뮬레이션 물질특성 결과 비교

	정적 안식각	동적 안식각	파우더 배출 실험	Rheometer 측정	
실험 결과					
				BFE (mJ)	FRI
				235.00	1.48
시뮬레이션 결과				228.00	1.53
상대오차	0%	0.33%	0.77%	2.98%	3.38%

③ 봉해제

아래의 표 II-2-6은 봉해제의 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출 실험 및 파우더 Rheometer 측정의 결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 나타내었다. 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출실험의 각도는 각도기 프로그램을 이용하여 측정되었으며 실제 실험결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 모두 1% 이하의 값을 나타내었다. 또한 Rheometer 측정을 통해 얻은 BFE값과 FRI값을 시뮬레이션의 BFE값과 FRI값에 대해 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 그 값이 각각 3.23% 및 1.53%로 나타났다. 결과적으로 4가지 실험에 대한 실험 결과 및 시뮬레이션 결과의 상대오차는 모두 5% 이하로 실제 봉해제와 유사한 거동을 보이는 상호작용 매개변수의 조합을 도출하였다.

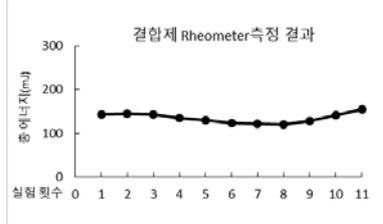
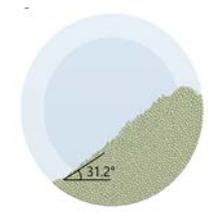
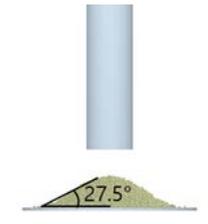
표 II-2-6: 봉해제의 실험 및 시뮬레이션 물질특성 결과 비교

	정적 안식각	동적 안식각	파우더 배출 실험	Rheometer 측정	
실험 결과					
				BFE(mJ)	FRI
				341.00	1.31
시뮬레이션 결과				352.00	1.33
상대오차	0.48%	0.39%	0.95%	3.23%	1.53%

④ 결합제

아래의 표 II-2-7은 결합제의 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출 실험 및 파우더 Rheometer 측정의 결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 나타내었다. 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출실험의 각도는 각도기 프로그램을 이용하여 측정되었으며 실제 실험결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 모두 1% 이하의 값을 나타내었다. 또한 Rheometer 측정을 통해 얻은 BFE값과 FRI값을 시뮬레이션의 BFE값과 FRI값에 대해 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 그 값이 각각 3.31% 및 5.43%로 나타났다. 결과적으로 4가지 실험에 대한 실험 결과 및 시뮬레이션 결과의 상대오차는 모두 5% 이하로 실제 결합제와 유사한 거동을 보이는 상호작용 매개변수의 조합을 도출하였다.

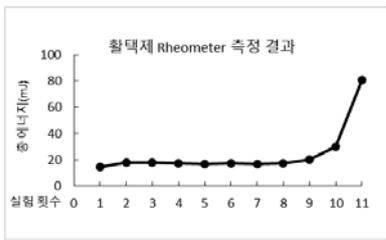
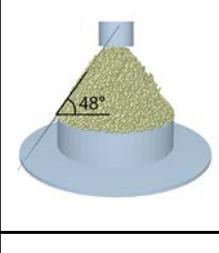
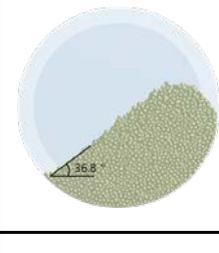
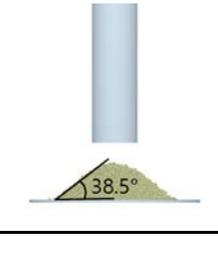
표 II-2-7: 결합제의 실험 및 시뮬레이션 물질특성 결과 비교

	정적 안식각	동적 안식각	파우더 배출 실험	Rheometer 측정	
실험 결과					
				121.00	1.29
시뮬레이션 결과				125.00	1.22
상대오차	0.79%	0.32%	0.73%	3.31%	5.43%

⑤ 활택제

아래의 표 II-2-8은 활택제의 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출 실험 및 파우더 Rheometer 측정의 결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 나타내었다. 정적 안식각, 동적 안식각, 파우더 배출 실험의 각도는 각도기 프로그램을 이용하여 측정되었으며 실제 실험결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 모두 1% 이하의 값을 나타내었다. 또한 Rheometer 측정을 통해 얻은 BFE값과 FRI값을 시뮬레이션의 BFE값과 FRI값에 대해 비교하여 상대오차를 계산하였을 때 그 값이 각각 4.79% 및 0.87%로 나타났다. 결과적으로 4가지 실험에 대한 실험 결과 및 시뮬레이션 결과의 상대오차는 모두 5% 이하로 실제 활택제와 유사한 거동을 보이는 상호작용 매개변수의 조합을 도출하였다.

표 II-2-8: 활택제의 실험 및 시뮬레이션 물질특성 결과 비교

	정적 안식각	동적 안식각	파우더 배출 실험	Rheometer 측정	
실험 결과					
				BFE(mJ)	FRI
				16.70	4.62
시뮬레이션 결과				15.90	4.58
상대오차	0.21%	0.27%	0.52%	4.79%	0.87%

정적 안식각 시험, 동적 안식각 시험, 파우더 배출 시험 및 Rheometer 측정을 통해 그림 II-2-2와 같이 보정(Calibration) 절차를 수행한 결과, EX-001과 각 첨가제의 시험 결과와 시뮬레이션 결과의 상대오차는 모두 1% 이내로 바람직한 상호작용 매개변수를 도출한다는 것을 알 수 있다. 위의 실험을 통하여 정의한 상호작용 매개변수를 아래의 표 II-2-9에 제시하였다. P-P는 입자 간의 상호작용 매개변수를 의미하며 P-G는 입자와 장비 간의 상호작용 매개변수를 뜻한다.

표 II-2-9: 물질 별 상호작용 매개변수

이름	P-P 반발계수	P-P 정지 마찰계수	P-P 구름 마찰계수	P-P JKR	P-G 반발계수	P-G 정지 마찰계수	P-G 구름 마찰계수	P-G JKR
EX-001	0.2	0.5	0.5	-	0.2	0.5	0.5	-
부형제	0.3	0.5	0.2	-	0.5	0.4	0.3	-
결합제	0.3	0.4	0.25	-	0.5	0.4	0.3	-
붕해제	0.3	0.4	0.35	-	0.5	0.5	0.3	-
활택제	0.3	0.5	0.45	0.02	0.3	0.5	0.4	-

2.1.4 메커니즘기반 모델의 접촉모델 선정

이산요소법은 두 입자 간의 접촉을 감지하고 접촉력을 계산하는 것을 기반으로 다음 단계의 입자의 상태를 정의하게 되며, 이를 반복하여 전체적인 입자의 거동을 시뮬레이션한다. 이러한 원리의 기본이 되는 접촉 모델의 선정은 이산요소법에서 핵심적인 요소라고 할 수 있다. 접촉모델은 그림 II-2-3과 같이 입자의 탄성 또는 소성과 같은 변형 특성에 따라 분류된다. 본 연구에서는 혼합 공정에 적용되는 물질 중 활택제를 제외한 나머지 물질(EX-001, 부형제, 결합제 및 봉해제)에 대한 혼합 거동을 해석하기 위하여 여러 SCI급 문헌을 참고하여 이산요소법에서 가장 보편적으로 사용되는 비선형 탄성 모델인 Hertz-Mindlin 모델을 사용하여 입자의 접촉력을 계산하였다. 또한 미세한 분말로서 다른 입자의 표면에 응집력을 갖는 활택제의 경우 입자의 응집력을 고려하는 Hertz-Mindlin+JKR 모델을 적용하여 혼합 거동을 해석하였다.

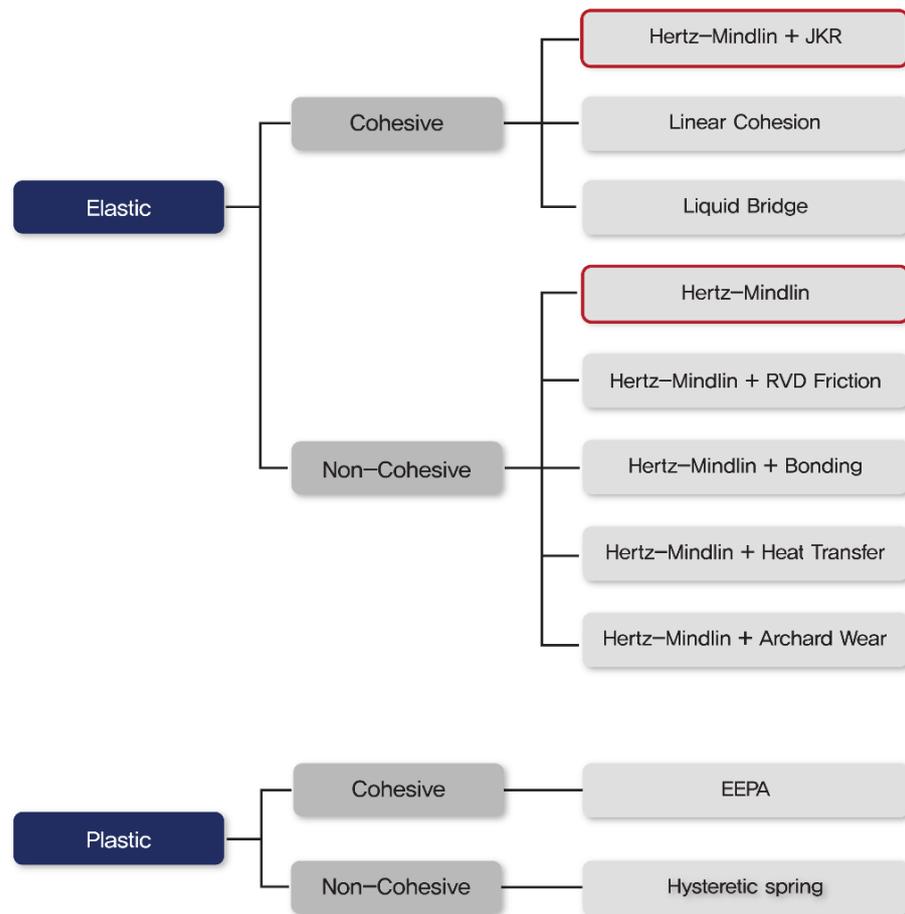


그림 II-2-3: 입자 간의 접촉력을 계산하기 위한 접촉모델

2.1.5 메커니즘기반 모델의 예측변수 개발

메커니즘기반 모델에서 혼합균일성의 정량적 평가를 위해 입자의 거동을 이용하여 계산할 수 있는 예측변수가 개발되어야 한다. 본 연구에서는 메커니즘기반 모델을 이용한 혼합 시뮬레이션을 수행한 이후 결과 분석을 통해 API 입자의 개수, API의 함량, API 입자 간의 접촉 횟수 및 거리를 이용하여 혼합균일성에 대한 예측 변수를 개발하였다. 이때 시뮬레이션은 보정을 통해 정의된 입력 매개변수 값을 적용하여 실제 혼합 공정의 조건과 동일한 조건에서 수행되었다.

1) V형 혼합기의 왼쪽과 오른쪽 영역에서의 API 입자 개수 비교

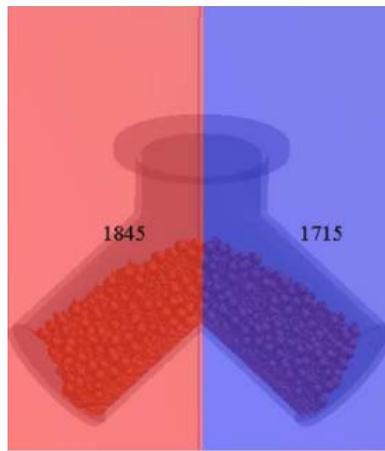
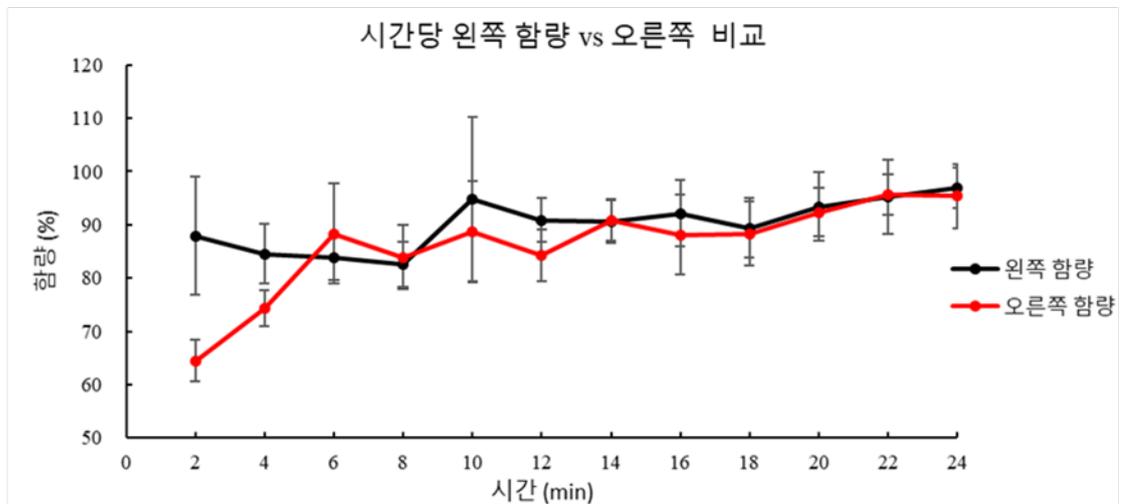


그림 II-2-4: 왼쪽 및 오른쪽으로 나뉜 영역에서 API 입자 개수

그림 II-2-4에서는 시뮬레이션에서 V형 혼합기의 왼쪽 및 오른쪽 영역을 구분하여 API 입자의 개수를 추적하는 예측변수를 제시하였다. 실제실험에서는 30분 동안의 혼합시간에서 2분 간격으로 샘플링이 진행되었으며 혼합 시뮬레이션에서는 왼쪽 및 오른쪽으로 나뉜 영역에서 API 입자 개수가 추적되었다. 이에 대한 결과가 아래 그림 II-2-5에 나타나 있으며, (A)는 실제 혼합 실험에서 왼쪽과 오른쪽영역에서의 시간별 함량을 나타낸 그래프이며 (B)는 혼합 시뮬레이션이 완료된 후 결과 분석에서 얻은 왼쪽 및 오른쪽에서 시간 별 API 입자의 개수를 나타낸다. 두 그래프는 모두 초기에 왼쪽 및 오른쪽 영역에서 차이가 크게 나타나지만 시간이 지날수록 서로 일치하는 양상을 보인다. 이를 통해 혼합균일성의 정량적 평가를 위한 예측변수로서 API 입자 개수의 추적에 대한 적합성을 입증하였다.

(A) 실제 혼합 실험에서 왼쪽 및 오른쪽 영역에 대한 시간별 함량 그래프



(B) 시뮬레이션에서 왼쪽 및 오른쪽 영역에 대한 시간별 입자의 개수 변화

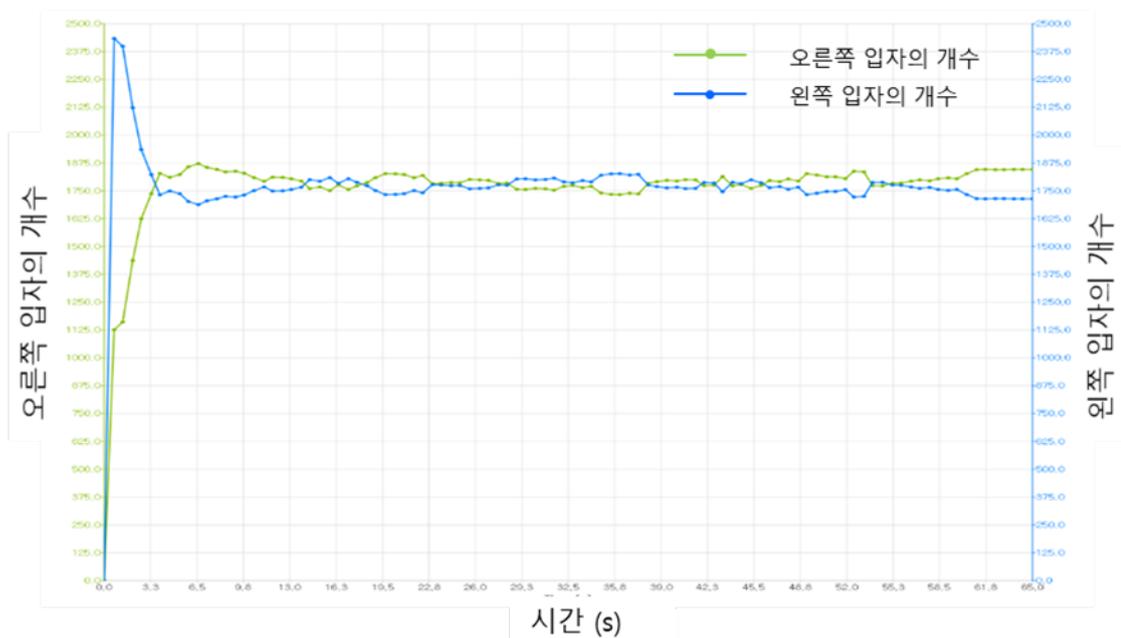


그림 II-2-5: 시간별 혼합기의 왼쪽 오른쪽 영역에서의 결과

2) V형 혼합기의 왼쪽 영역을 여러 개의 구역(bin)으로 나누어 API 입자 개수 비교

혼합기의 왼쪽 영역에서 구역(bin)을 나누어 시간에 따른 API의 입자 개수의 분포를 추적하는 것을 예측변수로 제시하였다. 실제실험과 같은 조건으로 시뮬레이션을 진행하여 실제 실험에서 샘플링한 영역과 일치하는 구역(bin)에서 입자 개수를 관찰하였다. 아래의 그림 II-2-6에서 시간에 따른 여러 구역(bin)에서의 입자 개수 분포 변화를 나타내었으며, API 입자의 개수 분포가 혼합이 진행됨에 따라 고르게 되는 관찰할 수 있다. 이를 이용하여 혼합균일성을 평가하는 예측변수로서 여러 개의 구역(bin)을 나누어 API 입자의 개수 분포 변화 관찰에 대한 적합성을 입증하였다.

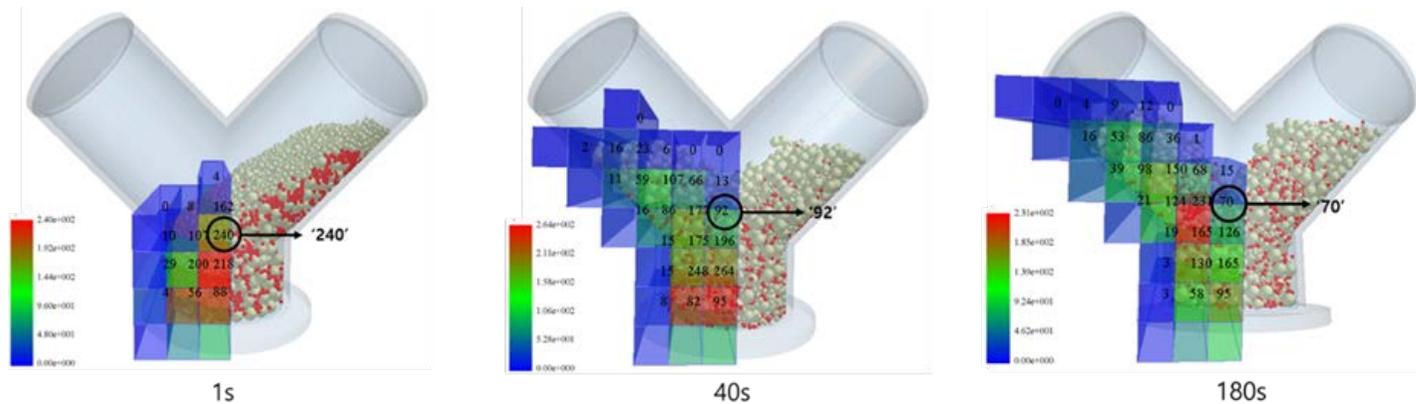


그림 II-2-6:나누어진 구역(bin)에서 시간에 따른 API 입자 개수 분포 변화

3) 실제 실험에서의 샘플링 영역과 동일한 영역에서 총 질량과 API 질량 비교를 통한 함량 계산

실제 혼합실험에서 샘플링을 진행했던 위치와 동일한 영역에 검체 샘플링 영역을 만들어 그 영역에서 총 입자의 질량과 API의 질량을 비교하여 계산한 함량을 예측변수를 제시하였다. 시뮬레이션에서 샘플링을 위한 위치를 그림 II-2-7에서 원기둥 모양(①~④)으로 제시하였다.

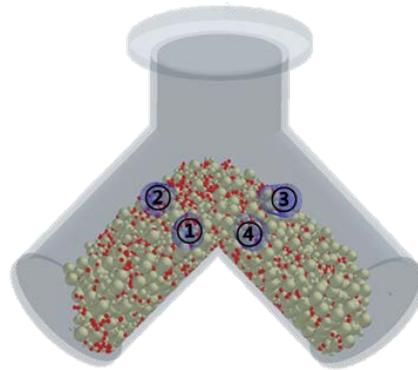


그림 II-2-7: ①~④로 나타낸 시뮬레이션 상의 샘플링 영역,

그림 II-2-7에서 제시한 각 샘플링 영역에서 시간 별로 얻어진 총 입자의 질량과 API 질량을 그림 II-2-8에서 그림 II-2-11까지 제시하였으며 얻어진 데이터를 이용하여 전체 함량을 계산하였다. 혼합 시뮬레이션의 초기에는 함량이 기준보다 높거나 낮은 경향을 보이지만 혼합이 계속되면서 100%에 가까워지는 경향을 보인다. 따라서 혼합균일성을 평가하는 예측변수로서 실제 실험에서의 샘플링 영역과 동일한 영역에서 총 질량과 API 질량 비교를 통한 함량 계산의 적합성을 입증하였다.

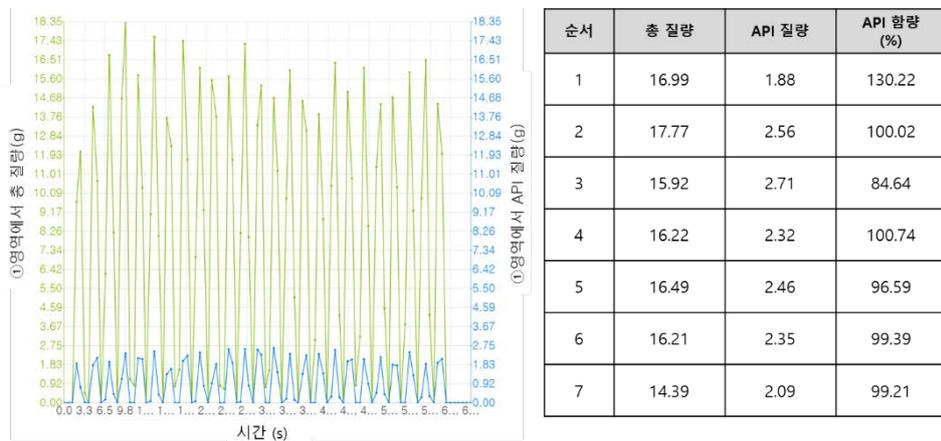
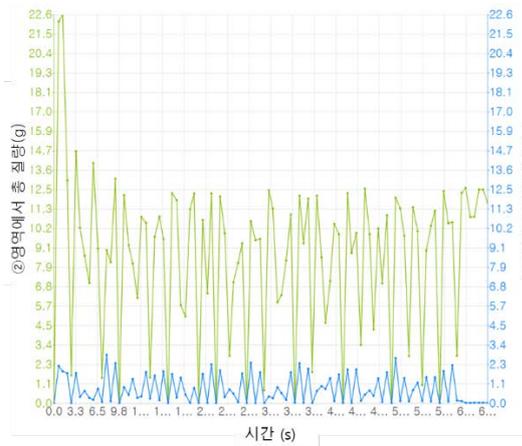
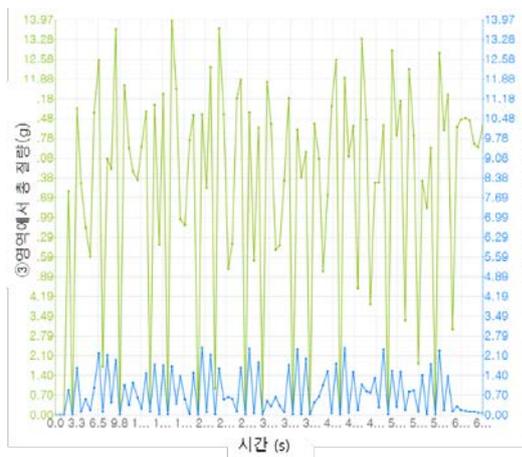


그림 II-2-8: 샘플링 위치 ①에서 총 질량과 API 질량



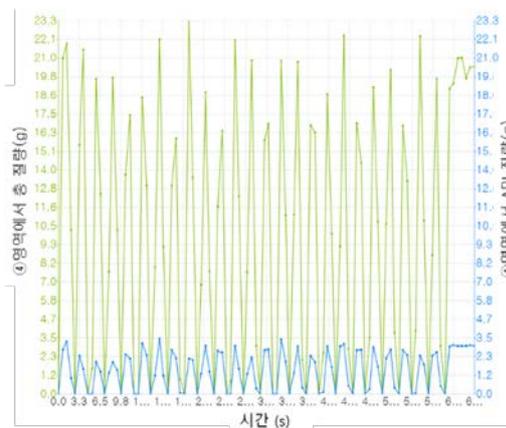
순서	총 질량	API 질량	API 함량 (%)
1	14.11	0.35	580.89
2	9.88	1.88	75.73
3	12.27	2.27	77.89
4	11.01	2.19	72.44
5	12.5	2.01	89.60
6	9.31	1.34	100.11
7	12.5	1.80	100.06

그림 II-2-9: 샘플링 위치 ②에서의 총 질량과 API 질량



순서	총 질량	API 질량	API 함량 (%)
#1	12.57	2.13	85.03
#2	11.01	1.78	89.13
#3	13.58	1.58	123.85
#4	11.21	1.71	94.46
#5	10.14	1.53	95.50
#6	11.90	1.76	97.43
#7	11.23	1.62	99.89

그림 II-2-10: 샘플링 위치 ③에서의 총 질량과 API 질량



순서	총 질량	API 질량	API 함량 (%)
#1	19.71	1.91	148.69
#2	22.10	3.49	91.24
#3	16.38	2.39	98.75
#4	20.63	3.46	85.91
#5	22.31	3.21	100.15
#6	17.11	2.48	99.41
#7	19.01	2.78	98.53

그림 II-2-11: 샘플링 위치 ④에서의 총 질량과 API 질량

4) API 입자 간의 접촉 횟수 변화 양상 관찰

V형 혼합기를 왼쪽 및 오른쪽 영역으로 나누어 각 영역에서 API 입자 간의 접촉 횟수가 변화하는 양상을 이용한 예측변수를 제시하였다. 왼쪽과 오른쪽의 API 입자 간의 접촉 횟수를 아래의 그림 II-2-12와 같이 제시하였다. 혼합 시뮬레이션의 초기에는 API 입자가 밀집해 있어서 입자의 접촉 횟수가 높게 나타나고 혼합이 진행됨에 따라 API 입자가 혼합기 전체에 분포되면서 입자의 접촉 횟수가 급격히 떨어지는 양상을 보였다. 이를 이용하여 혼합균일성을 평가하기 위한 예측변수로서 API 입자 간의 접촉 횟수 변화 양상 관찰에 대한 적합성을 입증하였다.

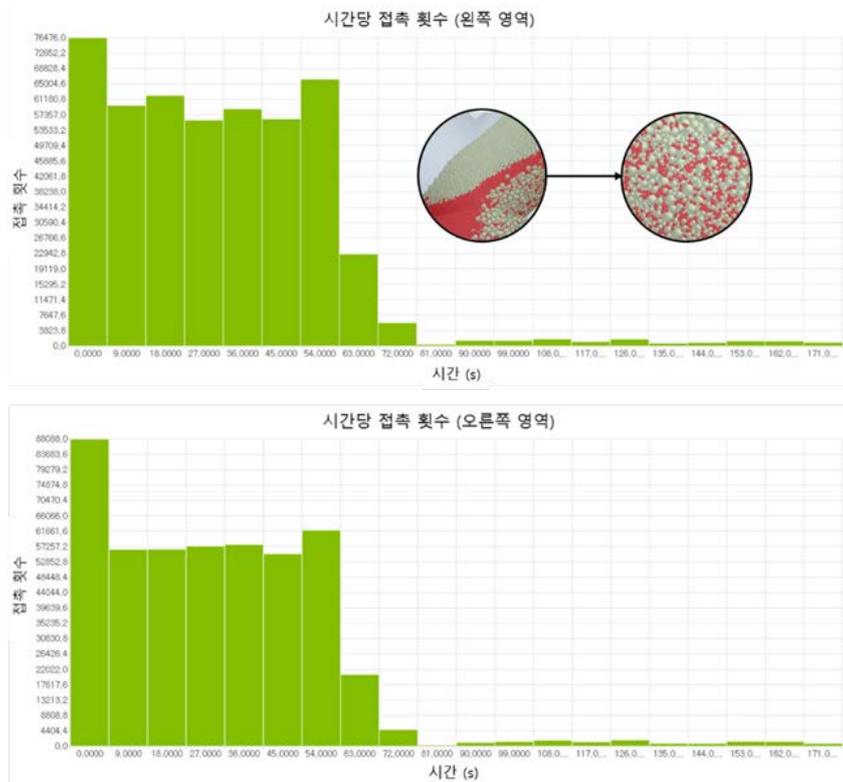


그림 II-2-12: 시뮬레이션에서 왼쪽 및 오른쪽 영역에서의 시간별 API 입자 간의 접촉 횟수 변화

5) API 입자 간의 평균 거리 변화

시뮬레이션에서 혼합이 진행됨에 따라 API 입자 간의 평균 거리 변화를 예측변수를 제시하였다. 시간에 따른 API 입자 평균 거리를 아래의 그림 II-2-13과 같이 제시하였다. 입자가 잘 섞이지 않은 시뮬레이션의 초반에는 API 입자가 균일하게 분포하지않아 그래프에서 나타나는 API 입자 간 거리의 변동이 크다. 그러나 혼합이 더욱 진행되어 입자가 균일하게 분포되었을 때는 API 입자 간의 평균 거리가 일정하게 유지되는 양상을 관찰할 수 있다. 이를 이용하여 혼합균일성을 평가하는 예측변수로서 API 입자 간의 평균 거리 변화에 대한 적합성을 입증하였다.

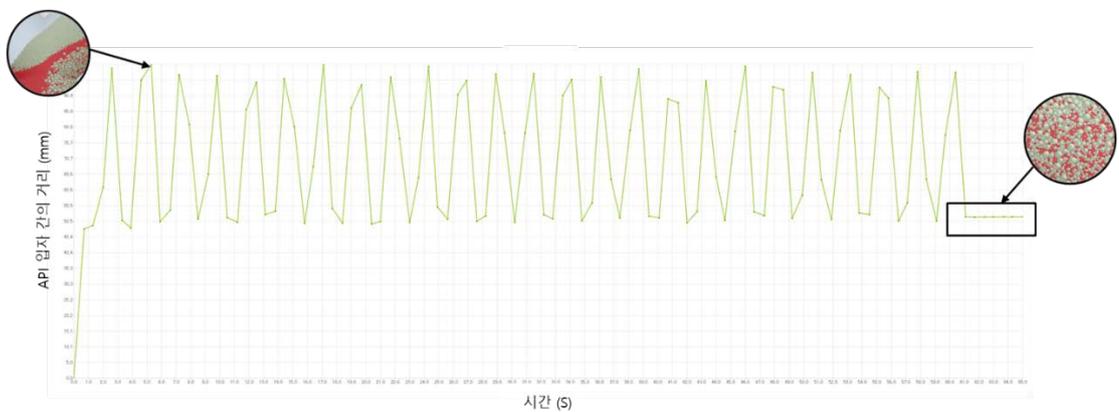


그림 II-2-13: 시간에 따른 API 입자 간의 거리

2.2 메커니즘기반 모델의 유효성 및 신뢰성 확보 연구

2.2.1 실험기반모델 설계공간의 실측값과 메커니즘기반 모델의 예측값 비교를 통한 모델의 유효성 및 신뢰성 확보

메커니즘기반 모델의 예측값을 구하기 위해, 시뮬레이션에서 실제 실험의 샘플링 영역과 동일한 영역으로 검체를 채취하여 API 함량(%)를 계산하였다. 시뮬레이션에서의 공정조건은 혼합시간을 제외하고 설계공간에서 도출된 최적값(X_1 : 32%, X_2 : 24rpm)을 사용하였다. 시뮬레이션에서 지정한 샘플링 영역은 아래 그림 II-2-14와 같이 제시하였다. 샘플링 영역의 실린더는 시뮬레이션이 완료되고 추가할 수 있으며, 이러한 실린더 내의 검체 총 질량과 API 질량은 사후 분석을 통해 수치적으로 계산되며 그래프로 표현되어진다.^B

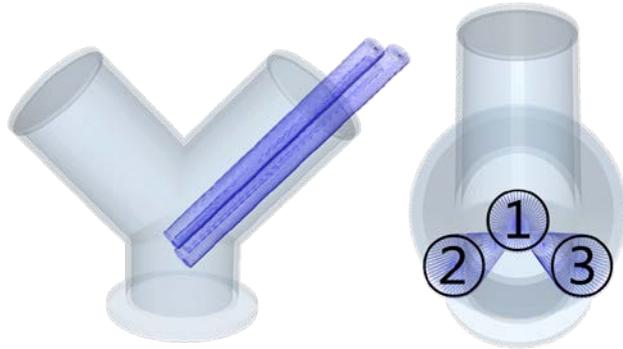
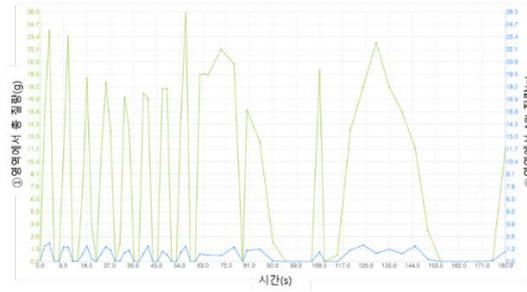


그림 II-2-14: 시뮬레이션 샘플링 영역

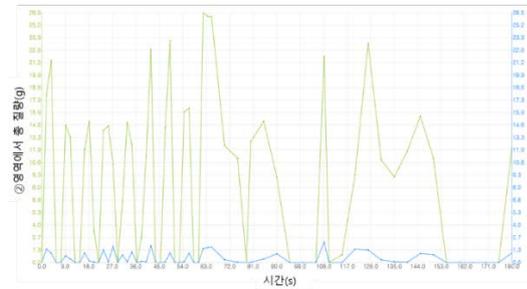
그림 II-2-14 에서 제시한 각각의 샘플링 영역에서 검체를 채취하여 얻어진 검체 총 질량과 API 질량을 통해 API 함량(%)을 계산하였다. 이는 아래 그림 II-2-15, 그림 II-2-16 및 그림 II-2-17 에 나타내었다.

^B 메커니즘기반 모델 개발을 위한 실험 지침서: II_6 예측변수 선정 및 결과 도출 참고



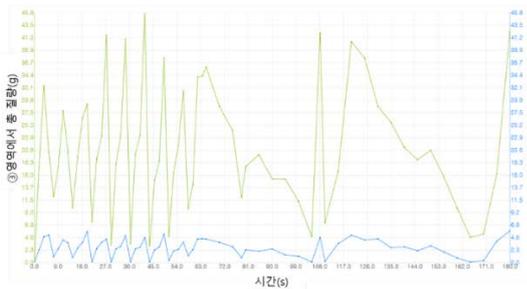
순서	총 질량	API 질량	API 함량 (%)
#1	15.25	1.62	153.07
#2	19.14	1.62	121.96
#3	17.58	1.41	115.57
#4	26.05	1.58	87.40
#5	20.64	1.49	104.02
#6	15.85	1.16	105.46
#7	20.04	1.94	139.49
#8	13.69	1.20	126.30
#9	3.22	0.25	111.87
#10	11.93	1.07	129.24

그림 II-2-15: 샘플링 ①영역의 함량 결과



순서	총 질량	API 질량	API 함량 (%)
#1	17.75	1.44	116.90
#2	14.98	1.17	112.54
#3	11.31	1.04	132.50
#4	16.41	0.98	86.04
#5	11.06	0.69	89.89
#6	12.84	0.82	92.02
#7	21.88	2.15	141.59
#8	9.34	0.97	149.65
#9	11.08	0.82	106.64
#10	12.09	1.00	119.18

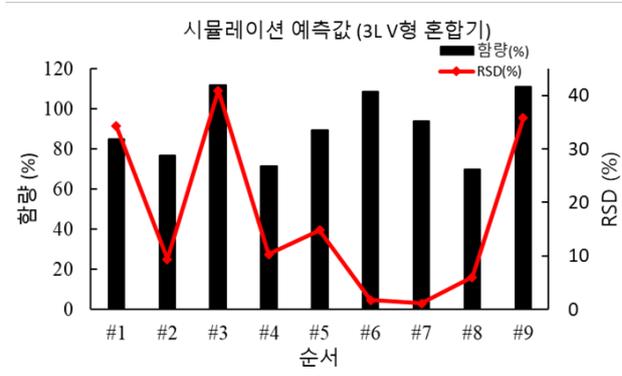
그림 II-2-16: 샘플링 ②영역의 함량 결과



순서	총 질량	API 질량	API 함량 (%)
#1	17.59	2.30	188.41
#2	26.48	2.68	145.83
#3	23.33	1.98	122.29
#4	31.50	2.74	125.34
#5	24.23	1.52	90.39
#6	17.61	1.21	99.01
#7	42.09	4.60	157.48
#8	40.50	3.99	141.96
#9	20.59	1.97	137.86
#10	42.40	4.91	166.86

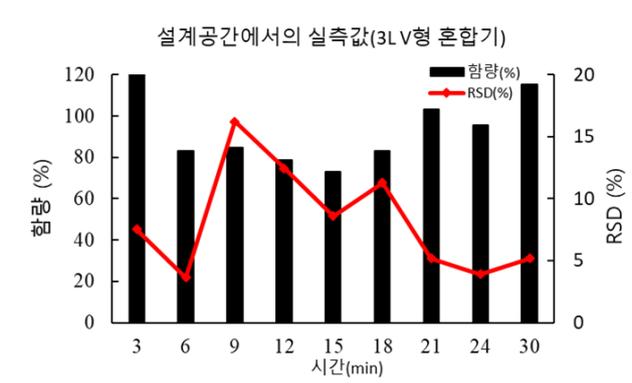
그림 II-2-17: 샘플링 ③영역의 함량 결과

메커니즘기반 모델에 대한 유효성 및 신뢰성을 확보하기 위해 시뮬레이션에서의 예측값과 설계공간의 실측값에 대한 비교가 실시되었다. 각 샘플링 영역에 대한 함량 결과를 평균 내어 그림 II-2-18과 같이 제시하였다. 또한 설계공간에서의 혼합 실험을 수행하여 측정된 결과를 아래 그림 II-2-19와 같이 제시하였다.



순서	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
#1	84.98	34.27
#2	76.6	9.41
#3	111.89	40.93
#4	71.38	10.33
#5	89.44	14.87
#6	108.57	1.75
#7	93.94	1.13
#8	69.92	6.07
#9	110.93	35.83

그림 II-2-18: 시뮬레이션 예측값 함량 및 함량균일성 결과



시간 (min)	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
3	120.23	7.52
6	83.25	3.63
9	84.65	16.2
12	78.88	12.47
15	72.94	8.62
18	83.08	11.29
21	103.23	5.18
24	95.48	3.92
30	115.31	5.2

그림 II-2-19: 설계공간에서의 실측값 함량 및 함량균일성 결과

실험실규모에서의 시뮬레이션 예측값과 설계공간의 실측값 간의 유사성을 통계적으로 확인하기 위하여 아래 표 II-2-10과 같이 두 결과값 사이의 일치가 보이는 순서(#4~#7) 및 시간(15min~24min)에서 적합선 분석을 실시하였다.

표 II-2-10: 시뮬레이션 예측값과 설계공간 실측값의 시간 비교

시뮬레이션 예측값			설계공간의 실측값		
순서	평균 API 함량 (%)	RSD (%)	시간 (min)	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
#1	84.98	34.27	3	120.23	7.52
#2	76.6	9.41	6	83.25	3.63
#3	111.89	40.93	9	84.65	16.2
#4	71.38	10.33	12	78.88	12.47
#5	89.44	14.87	15	72.94	8.62
#6	108.57	1.75	18	83.08	11.29
#7	93.94	1.13	21	103.23	5.18
#8	69.92	6.07	24	95.48	3.92
#9	110.93	35.83	30	115.31	5.2

메커니즘기반 모델의 예측값 및 설계공간의 실측값 간의 적합선 분석이 함량 및 함량균일성에 대하여 실시되어 그림 II-2-20 및 표 II-2-11과 같이 제시되었다. 함량 및 함량균일성에 대한 메커니즘기반 모델의 예측값 및 설계공간의 실측값 간의 적합선 분석 결과, P-값이 0.05 이하로 두 결과값 사이의 통계적 유사성이 유의하다는 것을 확인하였다. 또한 적합선 분석에 사용된 회귀 모형은 R-제곱 및 R-제곱(수정) 값이 모두 90% 이상의 값을 나타내어 메커니즘기반 모델의 예측값 및 설계공간의 실측값에 모두 적합하다고 판단하였다. 따라서 개발된 메커니즘기반 모델을 통해 혼합 공정의 결과(함량 및 함량균일성)를 예측하는 것이 유효하며 신뢰성이 있다고 판단하였다.

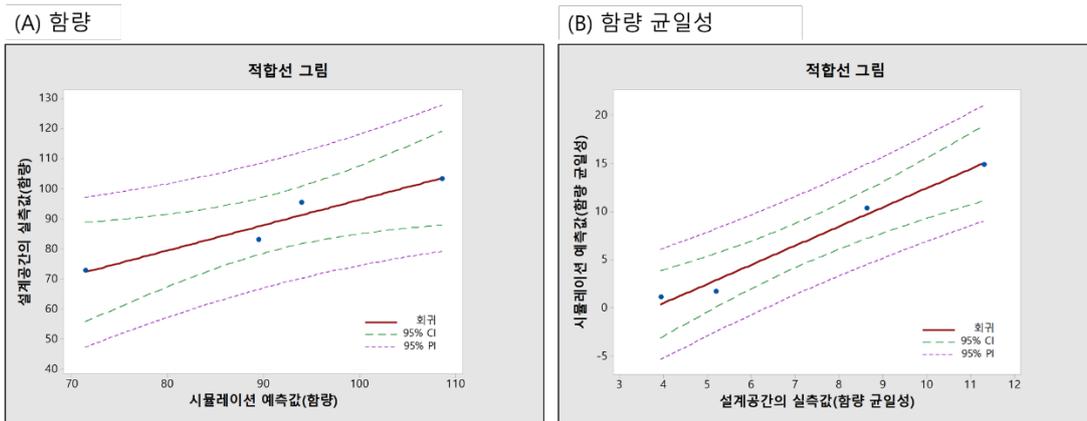


그림 II-2-20: 시뮬레이션 예측값 및 설계공간의 실측값 간의 적합선 그림

표 II-2-11: 시뮬레이션 예측값 및 설계공간의 실측값 간의 적합선 분석 결과

합량에 대한 분산 분석					
출처	DF	SS	MS	F	P
회귀	1	499.389	499.389	26.52	0.036
오차	2	37.661	18.830		
총계	3	537.050			

합량에 대한 모형 요약		
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)
4.34	92.99%	89.48%

합량균일성에 대한 분산 분석					
출처	DF	SS	MS	F	P
회귀	1	499.389	499.389	26.52	0.036
오차	2	37.661	18.830		
총계	3	537.050			

합량균일성에 대한 모형 요약		
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)
4.34	92.99%	89.48%

2.2.2 입자 크기의 스케일 업에 따른 모델의 예측값 비교를 통한 유효성 및 신뢰성 확보

미세한 크기의 입자를 시뮬레이션에 적용하는 것은 상당한 계산 시간을 요구한다. 이러한 문제는 일반적으로 메커니즘기반 모델을 적용하여 효과적인 공정 모델링을 하는데 어려움을 유발할 수 있다. 따라서 입자 크기의 스케일 업을 통해 계산 부담을 줄이는 절차가 필요하다. 본 연구에서는 실제 사용한 물질의 입자 크기를 50배, 100배 및 200배 스케일 업하여 서로 비슷한 입자 거동을 나타내는지에 대한 연구를 수행하였다. 첫번째로 입자 크기에 따른 API 입자 간 접촉 횟수의 비교를 통해 입자의 거동 유사성을 확인하였으며 이를 그림 II-2-21과 같이 제시하였다. 50배 및 100배는 서로 비슷한 시점에서 접촉 횟수가 감소하는 양상을 나타내었으나, 200배에서는 상이한 양상을 나타냈다. 따라서 입자 크기를 200배 스케일 업한 경우 기존의 입자와 유사한 거동을 보이지 못하므로 200배 입자에서는 모델의 유효성 및 신뢰성이 확보되지 않는다고 판단하였다.

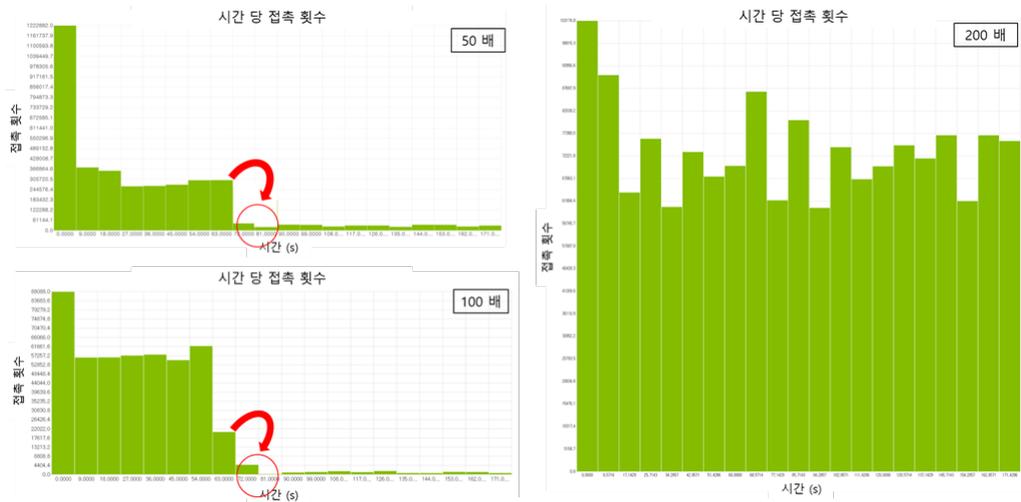


그림 II-2-21: 입자크기 50 배, 100 배 및 200 배 시간 당 접촉 횟수

API 입자 간 접촉 횟수 비교 연구를 통해 유효성과 신뢰성을 확보하지 못한 200배 스케일 업한 입자를 제외하고, 두번째로 50배 및 100배 크기의 입자에서 API 함량 비교를 실시하여 아래의 그림 II-2-22와 표 II-2-12와 같이 제시하였다.

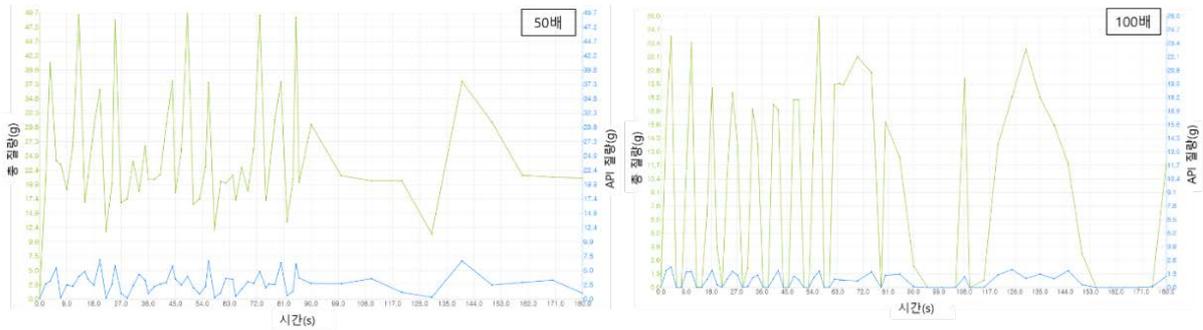


그림 II-2-22: 입자 크기 50 배 및 100 배에서의 함량 그래프

표 II-2-12: 입자 크기 50 배 및 100 배에서의 함량

순서	API 함량 (%)	
	50배	100배
#1	81.16	84.98
#2	79.64	76.60
#3	111.25	111.89
#4	74.86	71.38
#5	87.34	89.44
#6	108.04	108.57
#7	97.48	93.94
#8	67.45	69.92
#9	108.58	110.93

50배와 100배의 시뮬레이션 예측값(함량) 간의 유사성을 통계적으로 확인하기 위해 적합선 분석을 실시하여 아래의 그림 II-2-23 및 표 II-2-13과 같이 제시하였다. 적합선 분석 결과 P-값이 0.05 이하로 두 결과값 사이의 통계적 유사성을 확인하였다. 또한 적합선 분석에 사용된 회귀 모형은 R-제곱 및 R-제곱(수정) 값이 모두 90% 이상의 값을 나타내어 50배 및 100배의 함량 결과에 대해 모두 적합하다고 판단하였다. 결론적으로 기존의 크기에서 50배 및 100배 스케일 업한 입자 크기는 서로 유사한 거동을 보이며 입자의 접촉에 있어 통계적으로 비슷한 양상을 보이는 것이 확인되었다. 따라서 시뮬레이션의 계산 효율을 높이기 위해 100배 스케일 업한 입자를 적용하여 혼합 공정의 시뮬레이션을 수행하는 것이 바람직하다고 판단하였다.

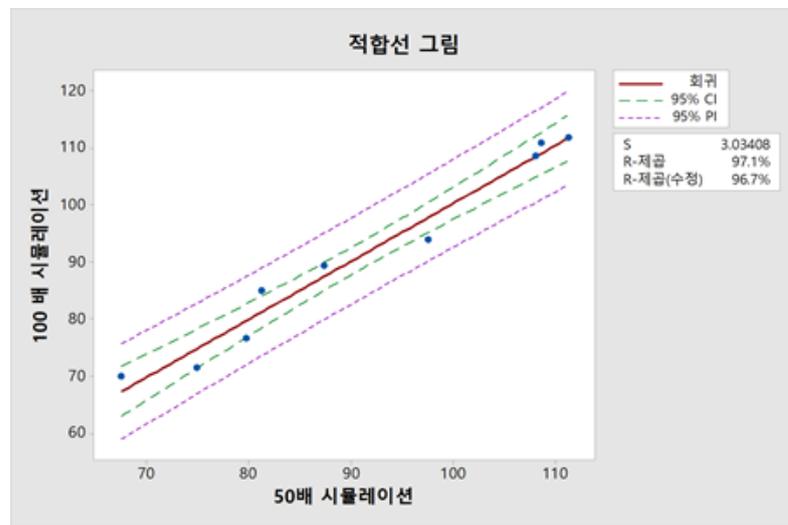


그림 II-2-23: 50 배 및 100 배 스케일 업한 입자에서 모델 예측값 간의 적합선 그림

표 II-2-13: 50 배 및 100 배 스케일 업한 입자에서 모델 예측값 간의 적합선 분석 결과

분산 분석					
출처	DF	SS	MS	F	P
회귀	1	2043.78	2043.78	234.82	0.000
오차	7	60.93	8.70		
총계	8	2104.71			

회귀 모형 요약		
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)
2.95	97.11%	96.69%

2.3 모델을 이용한 설계공간의 변동성 평가 및 안전성 확보

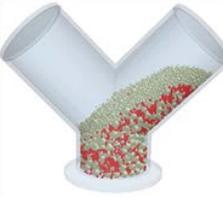
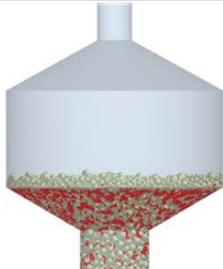
2.3.1 장비 및 배치 크기 변경에 따른 설계공간의 변동성 확인

기존의 실험실규모(3L)의 혼합 공정에서 장비 및 배치 크기 변경과 같은 공정 변동이 발생함에 따라 실험실규모에서 도출된 설계공간의 변동성을 확인하기 위해 개발된 메커니즘기반 모델을 이용한 혼합 시뮬레이션 연구가 수행되었다. 실험실규모에서 도출된 설계공간의 변동성을 확인하기 위해 최적의 설정값(장입률(X_1): 32%, 혼합속도(X_2): 24rpm, 혼합시간(X_3): 24min)에서 혼합시간의 변동을 평가하고자 하였다. 그러나 시뮬레이션에서의 시간은 실제 공정이 수행되는 시간(real time)과 상이하기 때문에 본 연구에서는 시뮬레이션 예측값에 대하여 $T_{index}(T_i)$ 를 설정하여 real time과 비교하였다. 즉, 실험실규모의 시뮬레이션 예측값, 장비와 배치크기 변경이 발생한 시생산규모의 시뮬레이션 예측값에 대한 T_i 와 설계공간의 실측값에 대한 real time이 비교되어 변동성 확인에 이용되었다. 이때 설정된 T_i 는 함량 95~105% 및 함량균일성(RSD) 5% 이하를 만족하는 첫 번째 순서를 의미한다.

① 장비변경에 의한 변동성 확인

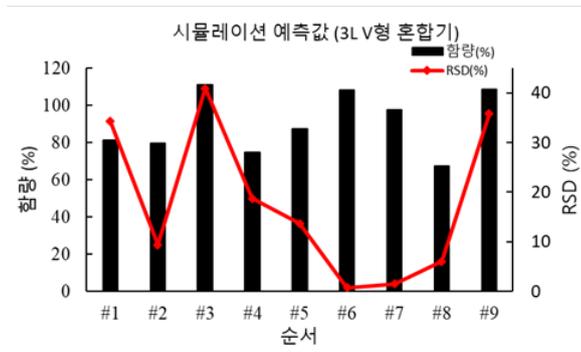
기존의 V형 혼합기(3L)에서 장비가 변경됨에 따른 설계공간의 변동성을 확인하기 위해 V형 혼합기와 더블콘 혼합기를 이용하여 시뮬레이션 실험을 진행하였다. 시뮬레이션에 적용된 공정 조건은 혼합시간을 제외하고 설계공간의 최적 설정값(장입률(X_1): 32%, 혼합속도(X_2): 24rpm)을 사용하였다. 아래의 표 II-2-14에서 혼합 공정에 적용된 혼합기의 실제 장비와 시뮬레이션 장비를 나타내었다.

표 II-2-14: V형 혼합기(3L) 및 더블콘 혼합기(5L)에서 시뮬레이션 장비와 실제 장비 비교

	V형 혼합기(3L)	더블콘 혼합기(5L)
실제 장비		
시뮬레이션 장비		

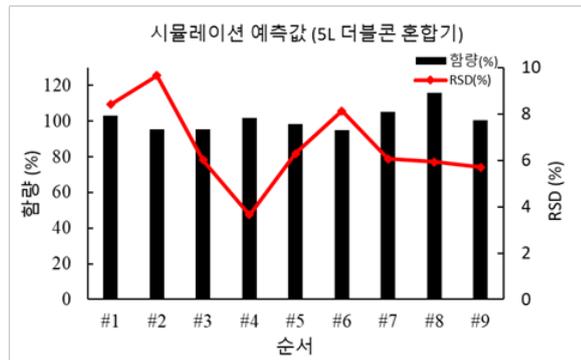
기존의 V형 혼합기 및 더블콘 혼합기에서 혼합 시뮬레이션을 수행한 후 API 함량 및 함량 균일성을 구하여 아래의 그림 II-2-24에 나타내었다. V형 혼합기에서 T_i 는 #7에서 확인된 반면 더블콘 혼합기의 시뮬레이션에서 T_i 는 #4에서 확인되었다.

<3L V형 혼합기>



순서	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
#1	81.16	34.27
#2	79.64	9.41
#3	111.25	40.93
#4	74.86	18.74
#5	87.34	13.69
#6	108.04	0.74
#7	97.48	1.49
#8	67.45	6.07
#9	108.58	35.83

<5L 더블콘 혼합기>



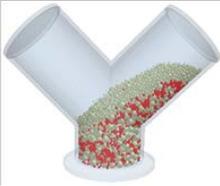
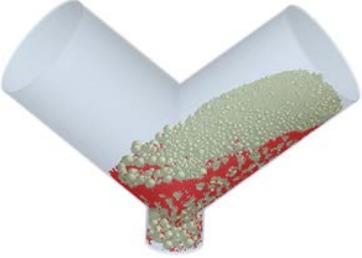
순서	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
#1	102.9	8.41
#2	95.37	9.67
#3	95.23	6.02
#4	102	3.65
#5	98.31	6.29
#6	94.82	8.13
#7	105.44	6.07
#8	115.77	5.94
#9	100.39	5.71

그림 II-2-24: V형 혼합기 및 더블콘 혼합기에서의 시뮬레이션 예측값

② 배치 크기 변경에 따른 변동성 확인

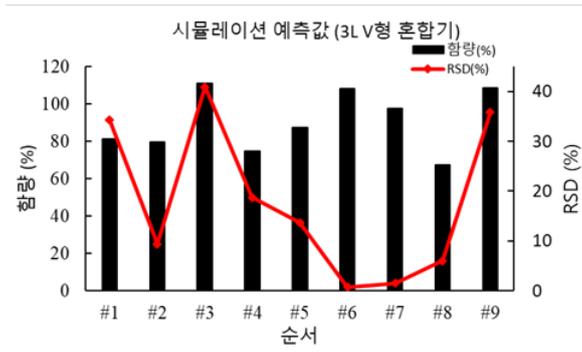
기존의 V형 혼합기(3L)에서 배치 크기가 변경됨에 따른 설계공간의 변동성을 확인하기 위해 V형 혼합기와 시생산규모의 V형 혼합기(10L)를 이용하여 시뮬레이션 실험을 진행하였다. 시뮬레이션에 적용된 공정 조건은 혼합시간을 제외하고 설계공간의 최적 설정값(장입률(X_1): 32%, 혼합속도(X_2): 24rpm)를 사용하였다. 아래의 표 II-2-15에서 혼합 공정에 적용된 혼합기의 실제 장비와 시뮬레이션 장비를 나타내었다.

표 II-2-15: 실험실규모(3L) 및 시생산규모(10L)에서 시뮬레이션 장비와 실제 장비 비교

	실험실규모(3L)	시생산규모(10L)
실제 장비		
시뮬레이션 장비		

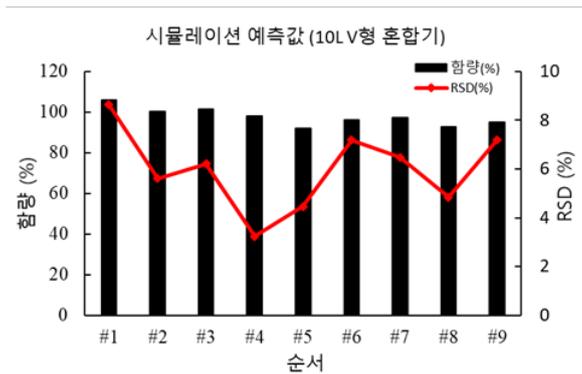
기존의 V형 혼합기 및 시생산규모 V형 혼합기에서 혼합 시뮬레이션을 수행한 후 API 함량 및 함량균일성을 구하여 아래의 그림 II-2-25에 나타내었다. V형 혼합기에서 T_i 는 #7에서 확인된 반면 시생산규모 V형 혼합기의 T_i 는 #4에서 확인되었다.

<3L V형 혼합기>



순서	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
#1	81.16	34.27
#2	79.64	9.41
#3	111.25	40.93
#4	74.86	18.74
#5	87.34	13.69
#6	108.04	0.74
#7	97.48	1.49
#8	67.45	6.07
#9	108.58	35.83

<10L V형 혼합기>



순서	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
#1	106.05	8.64
#2	100.31	5.61
#3	101.48	6.21
#4	98.15	3.24
#5	92.16	4.47
#6	96.13	7.18
#7	97.17	6.48
#8	92.77	4.85
#9	95.1	7.2

그림 II-2-25: 실험실규모(3L) 및 시생산규모(10L)의 V형 혼합기에서 시뮬레이션 예측값

장비 및 배치 크기 변경과 같은 공정 변동을 포함한 시뮬레이션 예측값과 실험실규모의 시뮬레이션 예측값 및 실험실규모의 실측값을 비교한 그래프를 아래 그림 II-2-26과 같이 제시하였다. 시뮬레이션 예측값 간의 비교는 Y축의 T_i 를 통해 실시되었다. 또한 실험실규모의 실측값은 함량 95~105% 및 함량균일성 (RSD) 5% 이하를 만족하는 첫번째 시간(real time)을 Y축으로 하여 제시되었다. 아래 그림에서 제시된 것처럼, 장비 및 배치 크기의 변경 시 T_i 를 만족하는 실험 순서가 변동됨을 확인할 수 있으며 이를 통해 목표값을 만족하는 설계공간에서 제시한 혼합시간이 변동됨을 파악할 수 있다. 따라서 장비 및 배치 크기 변경에 따라 실험실규모에서 도출한 설계공간의 변동성이 발생하였다고 판단하였다.

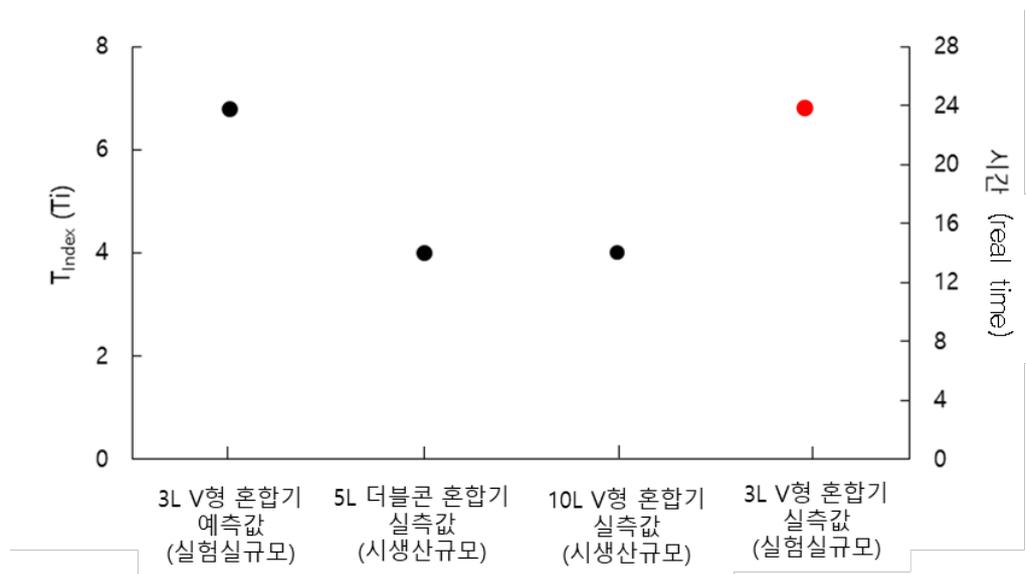


그림 II-2-26: $T_{index}(T_i)$ 와 시간(real time)의 비교그래프

2.3.2 실제 실험과 비교를 통한 메커니즘기반 모델의 완전성 확보

더블콘 혼합기 및 시생산규모의 V형 혼합기에서 혼합 시뮬레이션을 진행하여 실험실규모에서 개발된 설계공간의 변동을 확인하였다. 장비 및 배치크기의 변경에 따른 설계공간의 변동성을 예측한 메커니즘기반 모델의 완전성을 확보하기 위해 더블콘 혼합기 및 시생산규모의 V형 혼합기에서 실제 실험을 수행하였다.

① 장비변경(더블콘 혼합기)에 따른 실험결과 설계공간 완전성 확인

장비변경에 따른 설계공간의 변동성을 예측한 메커니즘기반 모델의 완전성을 확보하기 위해 더블콘 혼합기에서 실제 혼합 실험을 수행하였다. 아래의 그림 II-2-27은 더블콘 혼합기에서 수행된 실제 혼합 실험의 결과이다. 기존 실험실규모의 설계공간 실측값에서는 그림 II-2-26과 같이 함량 95~105% 및 함량균일성(RSD) 5% 이하를 만족하는 첫번째 시간이 24분으로 나타났으나 더블콘 혼합기에서의 실측값에서는 15분으로 제시되었다. 이러한 결과는 메커니즘기반 모델에서 예측한 혼합시간의 변동과 일치한다.

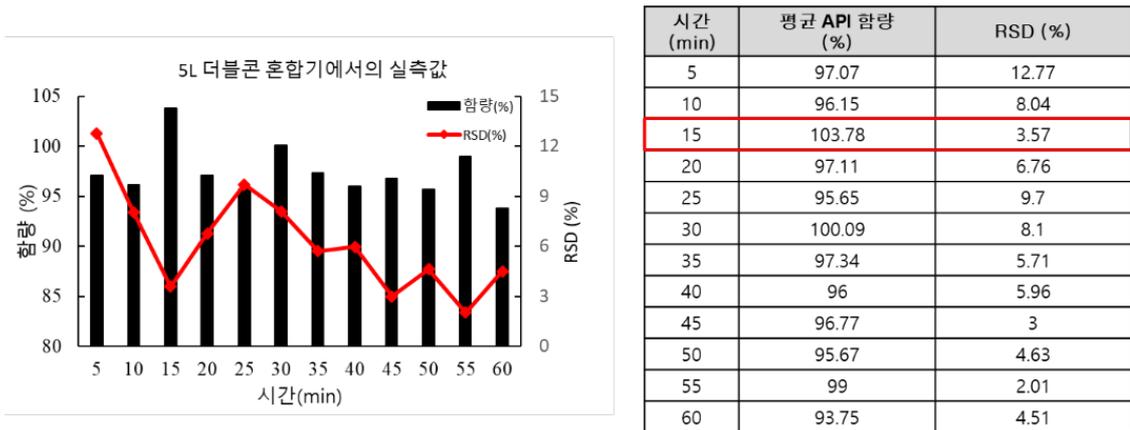


그림 II-2-27: 더블콘 혼합기에서의 함량 및 함량균일성 시험 결과

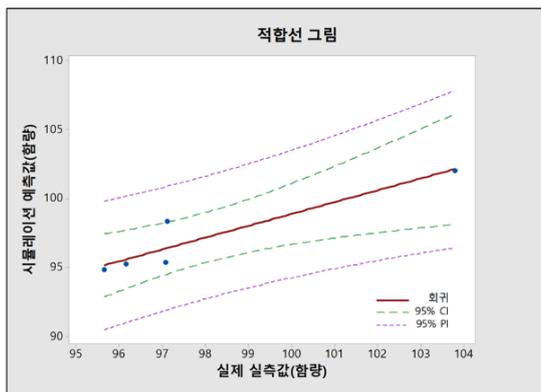
5L 더블콘 혼합기에서의 시뮬레이션 예측값 및 실측값 간의 유사성을 통계적으로 확인하기 위하여 아래 표 II-2-16과 같이 두 결과값 사이의 일치가 보이는 순서(#2~#6) 및 시간(5 min~25 min)에서 적합선 분석을 실시하였다.

표 II-2-16: 더블콘 혼합기에서 시뮬레이션 예측값 및 실측값의 비교

5L 더블콘 혼합기에서 시뮬레이션 예측값			5L 더블콘 혼합기에서 실측값		
순서	평균 API 함량 (%)	RSD (%)	시간 (min)	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
#1	102.9	8.41	5	97.07	12.77
#2	95.37	9.67	10	96.15	8.04
#3	95.23	6.02	15	103.78	3.57
#4	102	3.65	20	97.11	6.76
#5	98.31	6.29	25	95.65	9.7
#6	94.82	8.13	30	100.09	8.1
#7	105.44	6.07	35	97.34	5.71
#8	115.77	5.94	40	96	5.96
#9	100.39	5.71	45	96.77	3

5L 더블콘 혼합기에서 함량 및 함량균일성에 대한 시뮬레이션 예측값 및 실측값 간의 적합선 분석의 결과는 아래 그림 II-2-28 및 표 II-2-17에 제시되었다. 적합선 분석의 분산 분석 결과, P-값이 모두 0.05 이하로 두 결과값 사이의 통계적 유사성이 확인되었다. 또한 적합선 분석에 사용된 회귀 모형은 함량 및 함량균일성에 대해 R-제곱 및 R-제곱(수정) 값이 모두 80% 이상의 값을 나타내어 5L 더블콘 혼합기에서 시뮬레이션 예측값 및 실측값에 모두 적합하다고 판단하였다. 따라서 개발된 메커니즘기반 모델은 장비가 변경되었을 때도 혼합 공정의 결과(함량 및 함량균일성)를 예측하는 것에 있어 유효성 및 신뢰성이 확보되므로 장비 변경에 대하여 완전성을 갖는다고 판단하였다.

(A) 함량



(B) 함량 균일성

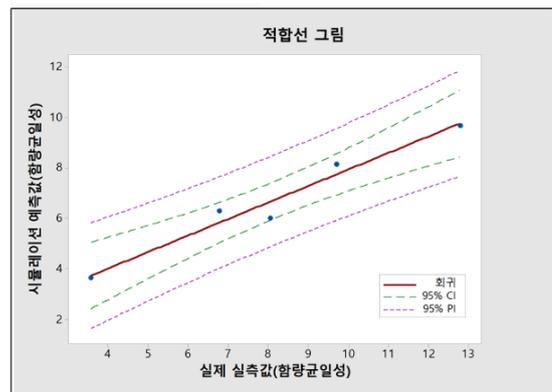


그림 II-2-28: 더블콘 혼합기에서의 함량 및 함량균일성에 대한 적합선 그림

표 II-2-17: 더블콘 혼합기에서의 함량 및 함량균일성에 대한 적합선 분석 결과

함량에 대한 분산 분석					
출처	DF	SS	MS	F	P
회귀	1	32.2730	32.2730	19.84	0.021
오차	3	4.8788	1.6263		
총계	4	37.1517			

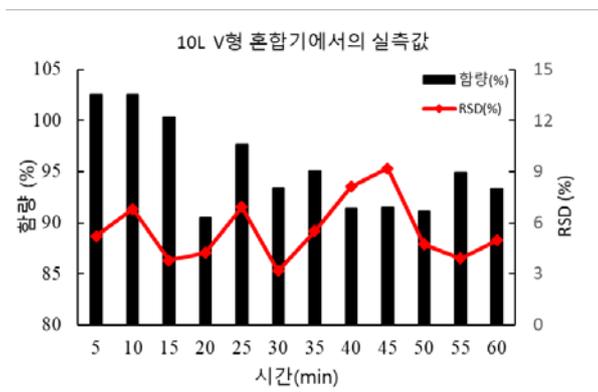
함량에 대한 모형 요약		
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)
1.27	86.9%	82.5%

함량균일성에 대한 분산 분석					
출처	DF	SS	MS	F	P
회귀	1	19.3227	19.3227	39.63	0.008
오차	3	1.4626	0.4875		
총계	4	20.7853			

함량균일성에 대한 모형 요약		
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)
0.70	93.0%	90.6%

② 배치 크기 변경(시생산규모)에 따른 설계공간 완건성 확인

배치 크기 변경에 따른 설계공간의 변동성을 예측한 메커니즘기반 모델의 완건성을 확보하기 위해 10L V형 혼합기에서 실제 혼합 실험을 수행하였다. 아래의 그림 II-2-29는 10L V형 혼합기에서 수행된 실제 혼합 실험의 결과이다. 기존 실험실규모의 설계공간 실측값에서는 그림 II-2-26과 같이 함량 95~105% 및 함량균일성(RSD) 5% 이하를 만족하는 첫번째 시간이 24 분으로 나타났으나 10L V형 혼합기에서의 실측값에서는 15 분으로 확인되었다. 이러한 결과는 메커니즘기반 모델에서 예측한 혼합시간의 변동과 일치한다.



시간 (min)	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
5	102.58	5.22
10	102.58	6.81
15	100.31	3.8
20	90.52	4.23
25	97.63	6.92
30	93.41	3.18
35	95.1	5.51
40	91.4	8.12
45	91.48	9.19
50	91.12	4.74
55	94.91	3.91
60	93.28	4.97

그림 II-2-29: 10L V형 혼합기에서의 함량 및 함량균일성 시험 결과

10L V형 혼합기에서의 시뮬레이션 예측값 및 실측값 간의 유사성을 통계적으로 확인하기 위하여 아래 표 II-2-18과 같이 두 결과값 사이의 일치가 보이는 순서(#2~#6) 및 시간(5 min~25 min)에서 적합선 분석을 실시하였다.

표 II-2-18: 10L V형 혼합기에서 시뮬레이션 예측값 및 실측값의 비교

10L V형 혼합기에서 시뮬레이션 예측값			10L V형 혼합기에서 실측값		
순서	평균 API 함량 (%)	RSD (%)	시간 (min)	평균 API 함량 (%)	RSD (%)
#1	106.05	8.64	5	102.58	5.22
#2	100.31	5.61	10	102.58	6.81
#3	101.48	6.21	15	100.31	3.8
#4	98.15	3.24	20	90.52	4.23
#5	92.16	4.47	25	97.63	6.92
#6	96.13	7.18	30	93.41	3.18
#7	97.17	6.48	35	95.1	5.51
#8	92.77	4.85	40	91.4	8.12
#9	95.1	7.2	45	91.48	9.19

10L V형 혼합기에서 함량 및 함량균일성에 대한 시뮬레이션 예측값 및 실측값 간의 적합선 분석의 결과는 아래의 그림 II-2-30 및 표 II-2-19와 같이 제시되었다. 적합선 분석의 분산 분석 결과, P-값이 모두 0.05 이하로 두 결과값 사이의 통계적 유사사성이 확인되었다. 또한 적합선 분석에 사용된 회귀 모형은 함량 및 함량균일성에 대해 R-제곱 및 R-제곱(수정) 값이 모두 80% 이상의 값을 나타내어 10L V형 혼합기에서 시뮬레이션 예측값 및 실측값에 모두 적합하다고 판단하였다. 따라서 개발된 메커니즘기반 모델은 배치 크기의 변경이 발생할 때도 혼합 공정의 결과(함량 및 함량균일성)를 예측하는 것에 있어 유효성 및 신뢰성이 확보되므로 배치 크기 변경에 대하여 완건성을 갖는다고 판단하였다.

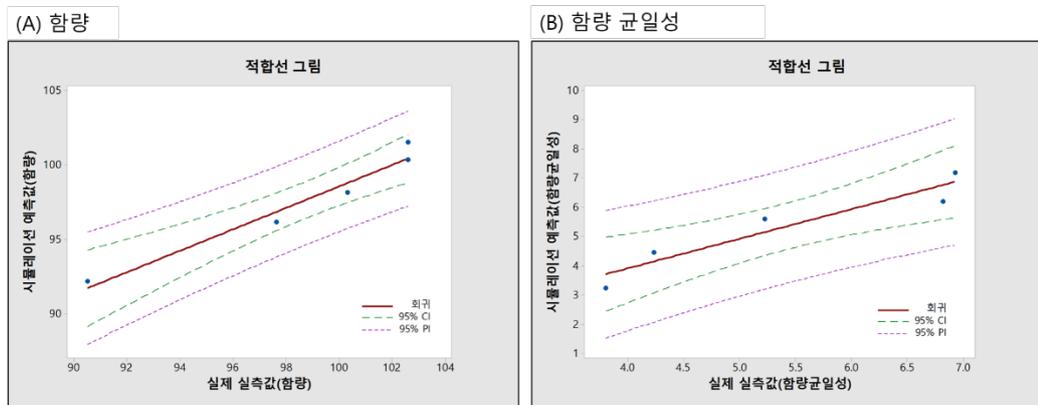


그림 II-2-30: 10L V형 혼합기에서의 함량 및 함량균일성에 대한 적합선 분석 그림

표 II-2-19: 10L V형 혼합기에서의 함량 및 함량균일성에 대한 적합선 분석 결과

함량에 대한 분산 분석					
출처	DF	SS	MS	F	P
회귀	1	52.1991	52.1991	69.73	0.004
오차	3	2.2458	0.7486		
총계	4	54.4449			

함량에 대한 회귀 모형 요약		
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)
0.86	95.88%	94.50%

함량균일성에 대한 분산 분석					
출처	DF	SS	MS	F	P
회귀	1	8.44701	8.44701	27.09	0.014
오차	3	0.93527	0.31176		
총계	4	9.38228			

함량균일성에 대한 회귀 모형 요약		
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)
0.56	90.03%	86.71%

III 메커니즘기반 모델의 이론

1 적용하는 시뮬레이션 방법론

1.1 시뮬레이션 기초 이론

현재 의약품 산업에서 고도화된 의약품 품질을 보증하기 위해 의약품 GMP를 기반으로 제품 개발에서 제조 공정까지 일련의 과정을 통합하고 관리할 수 있는 의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 제도 도입이 활성화되고 있다. 그러나 이러한 QbD 접근방식에도 불구하고 의약품 제조 공정 개발과 관련하여 여러 규제적 및 경제적 어려움이 발생한다. 예를 들어, 규제적 관점에서 의약품 제조 공정 개발은 의약품의 품질을 보장하기 위한 체계적인 공정의 이해 및 공정 제어를 기반으로 하여야 한다. 따라서 의약품의 품질과 제조 공정 사이의 상관 관계를 수립하는데 있어 많은 양의 정보가 요구된다. 또한, 경제적 관점에서 제약 공정 개발은 상당한 시간 및 자원 소모적이다. 이는 다른 화학 산업과 달리 비용 효율적이며 신뢰성 있는 공정 개발 도구의 부족에 기인한 결과이다. 따라서 이러한 규제적 및 경제적 측면의 문제를 극복하고 보다 효율적이고 견고한 제약 공정을 개발할 수 있는 공정 개발 도구의 필요성이 제시되고 있다. 이러한 도구로서 제약 산업에서 핵심 역할을 수행할 수 있는 다양한 공정 모델링의 중요성이 점차 확대되고 있다.

일반적으로 모델링은 시스템 내의 변수들의 관계가 매개변수에 미치는 영향을 수학적으로 기술한 것으로, 수학적 관계는 상호간의 메커니즘을 기반으로 이루어진다. 제약 공정 모델링의 경우, 다양한 변수들이 상호 관계를 통해 결과물이 도출되며 이는 최종적으로 의약품의 품질로 평가받게 된다. 공정 모델링에 사용되는 모델은 메커니즘기반 모델, 실험기반 모델 및 하이브리드 모델로 분류되며, 아래 그림 III-1과 같이 제시하였다. 메커니즘기반 모델은 기존의 지식을 기반으로 변수들간의 관계를 수학적으로 해석하며 실험기반 모델은 변수를 변화시키면서 얻어지는 결과값을 통계적으로 해석하고 하이브리드 모델은 이 두 모델을 통합한 것을 의미한다.

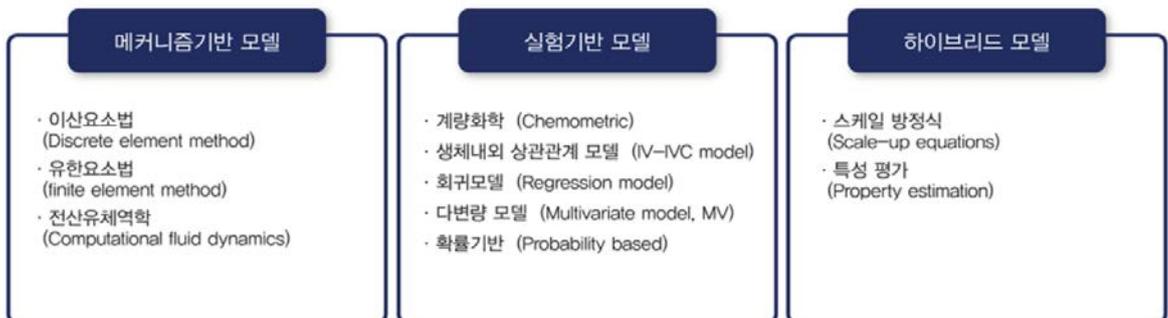


그림 III-1: 공정 모델링에 적용되는 모델의 분류

실험기반 모델은 실제 실험 데이터에 기초하여 공정 모델링을 수행하기 때문에 실험 공간 외부의 영역에서의 적용에 한계가 있다. 따라서 제조 장비 또는 배치 크기의 변화를 포함한 공정 변동성이 발생하는 시생산 및 실생산규모의 공정에서 정확한 결과 예측이 어렵다.

하이브리드 모델에서 일반적으로 적용되는 스케일 업 방정식은 실험실규모(소규모)를 시생산 또는 실생산규모(대규모)의 모델로 간주한다. 하이브리드 모델의 이론에 따르면 기하학적, 운동학적 또는 동적 유사성이 존재하는 경우, 둘 이상 규모의 공정이 완전히 유사하다고 여겨진다. 이러한 유사성 조건 하에서, 공정의 상태를 설명하는데 필요한 무차원의 수는 동일한 값을 갖게 된다. 무차원의 수는 일반적으로 Newton(Powder) number (N_p), Reynolds number (Re) 및 Froude number (Fr)를 포함하며 아래의 방정식을 통하여 계산된다. 각 방정식에서 P는 임펠러에 의한 힘, ρ 는 입자의 비중, n은 임펠러 속도, d는 임펠러의 직경, g는 상수 및 η 은 동적 점도를 의미한다. 이러한 방정식을 통해, 동일한 무차원 수를 갖도록 하는 바람직한 스케일 업을 위한 공정변수를 정의할 수 있다.

$$N_p = P/(\rho \times n^3 \times d^5)$$

$$Fr = n^2 \times d/g$$

$$Re = d^2 \times n \times \rho/\eta$$

그러나 이러한 방법은 두 규모 간의 기하학적, 운동학적 및 동적 유사성이 존재하지 않는 경우에 적용이 제한되며 액체나 유체와 달리 일관된 특성을 갖지 않는 건조된 파우더를 사용하는 공정의 적용에서도 한계가 있다.

메커니즘기반 모델은 공정에 대한 체계적인 이해를 기반으로 결과를 시뮬레이션하기 때문에 실험기반 모델 및 하이브리드 모델이 갖는 한계점을 보완하며 공정 변동성이 발생하는 시생산 및 실생산규모 공정의 결과 예측에 도움이 될 수 있다. 메커니즘기반 모델은 일반적으로 고체 역학, 열 또는 물질 전달 및 유체 역학과 같은 물리적 공정의 수치 시뮬레이션으로 여겨진다. 메커니즘기반 모델은 해당 공정에 상응하는 물리학이 일련의 수학 방정식을 통해 표현 될 수 있다고 가정한다. 따라서 다양한 수치 기법의 적용을 통해 결과값을 계산하며 실제 실험값과 비교하여 검증된다. 이러한 메커니즘기반 모델에는 전산 유체 역학(Computational Fluid Dynamics, CFD), 유한요소법(Finite Element Method, FEM) 및 이산요소법(Discrete Element Method, DEM)이 포함된다.

1.1.1 이산요소법 (Discrete Element Method, DEM)

이산요소법은 Cundall과 Strack이 제안한 입자의 거동을 해석하는 방법으로, 분체 또는 과립과 같이 입자로 취급되는 물질의 위치, 속도 및 운동과 같은 기계적 거동을 다루는 수치적 방법이다. 이산요소법에서 입자의 거동을 해석하는데 있어 가장 중요한 부분은 두 입자 간의 접촉이다. 입자의 접촉은 매 순간순간 계산되며, 접촉 모델을 통하여 두 입자 간의 중첩 거리를 측정하며 입자에 작용하는 힘을 계산한다. 이후, 뉴턴의 제 2법칙을 통해 입자의 순간의 속도 및 가속도가 결정된다. 이를 통해 다음 순간의 입자의 위치를 다시 계산하게되고, 이 과정을 반복하여 긴 시간 동안 입자의 움직임을 추적하여 전체적인 입자의 거동을 시뮬레이션한다. 이산요소법의 입자 거동 시뮬레이션 단계를 그림 III-2와 같이 제시하였다.

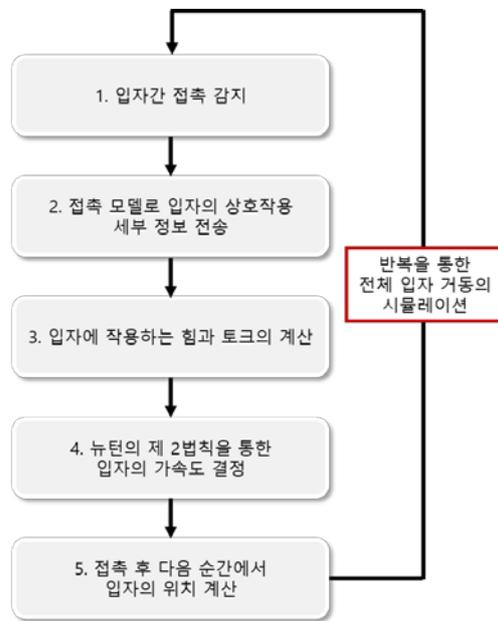


그림 III-2: 이산요소법을 통한 입자 거동 시뮬레이션의 단계

일반적으로 이산요소법은 입자의 거동을 해석하는 방법에 따라, cellular automata (CA), Monte Carlo 방법, Hard sphere 접근법 및 Soft sphere 접근법으로 분류된다. 이 중 CA와 Monte Carlo 방법은 입자의 거동에 대한 물리적 현상과 정성적 예측을 조사하기 위한 간단한 방법이지만 정량적 예측에는 제한이 있으므로 흔히 적용되지 않는다. 반면 Hard sphere 접근법 및 Soft sphere 접근법은 앞의 두 모델보다 유연하며 입자의 특성과 모델 매개변수 사이의 직접적인 관계를 보여줌으로써 실제 실험과 정량적인 비교가 가능하다는 점에서 흔히 사용되고 있다. 이산요소법은 농업, 건축, 화학 분야 등에 흔히 적용되고 있으며 최근에는 화장품이나 제약 분야 등으로 확대되어 다양한 분야에서 사용되고 있다. 특히, 미립자뿐 아니라 정제 또는 과립과 같은 거시적 입자가 관여하는 제약 산업에서 유용한 공정 모델링 도구로 적용되고 있다.

1.1.1.1 Hard sphere 접근법

Hard sphere 접근법은 입자가 뉴턴의 운동 방정식을 따르는 것을 기반으로 한다. 이러한 접근법에서 그림 III-3과 같이 입자는 단단한 것으로 간주되고 입자의 접촉은 순간적이라고 여겨진다. 입자의 접촉에 대한 이러한 가정은 Hard sphere 접근법이 높은 속도로 교반되거나 중력이 없는 조건에 적합하다는 것을 시사한다. Hard sphere 접근법은 입자의 접촉에 대해 사건 중심의 검색 체계를 통합하여 하나의 접촉에서 다음의 접촉으로 시간을 늘리게 된다. 따라서 입자 간의 접촉에 대한 시간이 증가함에 따라 계산상 효율적이다. 그러나 Hard sphere 접근법은 입자가 고밀도로 존재하여 단시간에 많은 접촉이 발생하는 경우, 접촉이 발생할 때마다 입자의 속도 및 궤적과 같은 정보를 업데이트해야하기 때문에 계산상의 제한이 존재하게 된다. 또한 고체의 내부 분포, 과립화 액체 및 다공성 과립과 같은 미세 입자 구조에 적용하기에는 부적합하다. 제약 공정에서 Hard sphere 접근법을 적용하여 유동층에서 입자의 분리 또는 경사진 평면 혹은 슈트(Chute)에서 과립물의 유동을 설명한 사례가 보고되어 있다.

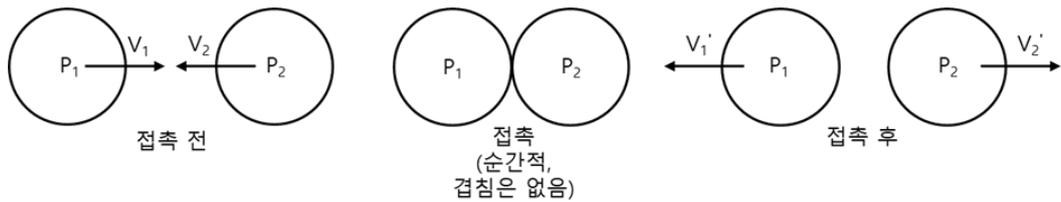


그림 III-3: Hard sphere 접근법에서 입자의 접촉

1.1.1.2 Soft sphere 접근법

Soft sphere 접근법은 그림 III-4와 같이 Hard sphere 접근법과는 달리 입자의 접촉이 순간적인 가정에 국한되지 않는다. 따라서 입자의 접촉이 오래 지속되는 고밀도 시스템 내의 다중 입자 접촉을 조사하는데 바람직하다. 이러한 접근법은 작은 시간 간격으로 시뮬레이션을 수행하기 때문에 시간 중심의 체계라 볼 수 있다. 따라서 이러한 접근법에서 입자의 거동에 대한 정확한 설명을 위해서는 작은 시간 간격을 요구하기 때문에 상당한 계산 처리 시간이 요구된다.

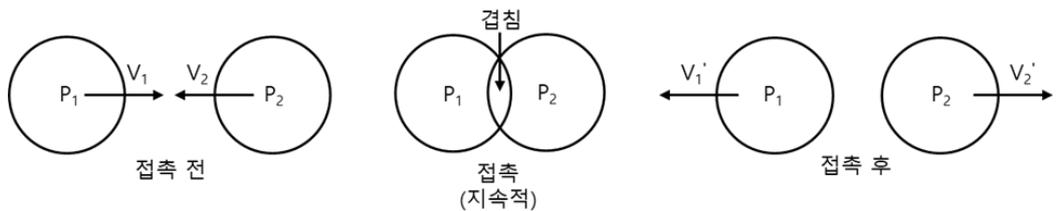


그림 III-4: Soft sphere 접근법에서 입자의 접촉

Soft sphere 접근법의 알고리즘이 아래의 그림 III-5와 같이 제시되어 있다. 먼저, 입자를 격자에 놓거나 난수 생성기를 사용하여 각 입자의 위치와 속도를 정의하여 입자 크기 분포, 밀도, 질량과 같은 입자 특성과 장비 특성을 설정한다. 이후, 시뮬레이션을 진행하여 입자-입자 및 입자-장비 간의 접촉을 감지한다. 이때 각 입자에 작용하는 힘은 적절한 접촉 모델을 적용하여 계산된다. 접촉 이후 위치 및 속도와 같은 새로운 입자 상태를 정의하기 위해 뉴턴의 제 2법칙을 사용하여 입자의 가속도를 결정한다. 원하는 결과를 얻은 후에 시뮬레이션은 새로운 입자 접촉을 감지하고 이러한 과정이 반복된다. Soft sphere 접근법은 제약 업계에서 가장 일반적으로 적용되는 방법이다. 이러한 접근법을 이용하여 혼합, 고전단 과립화, 코팅 및 분쇄 공정에서 입자의 거동을 연구한 사례가 많이 보고되어있다.^{21~24)}

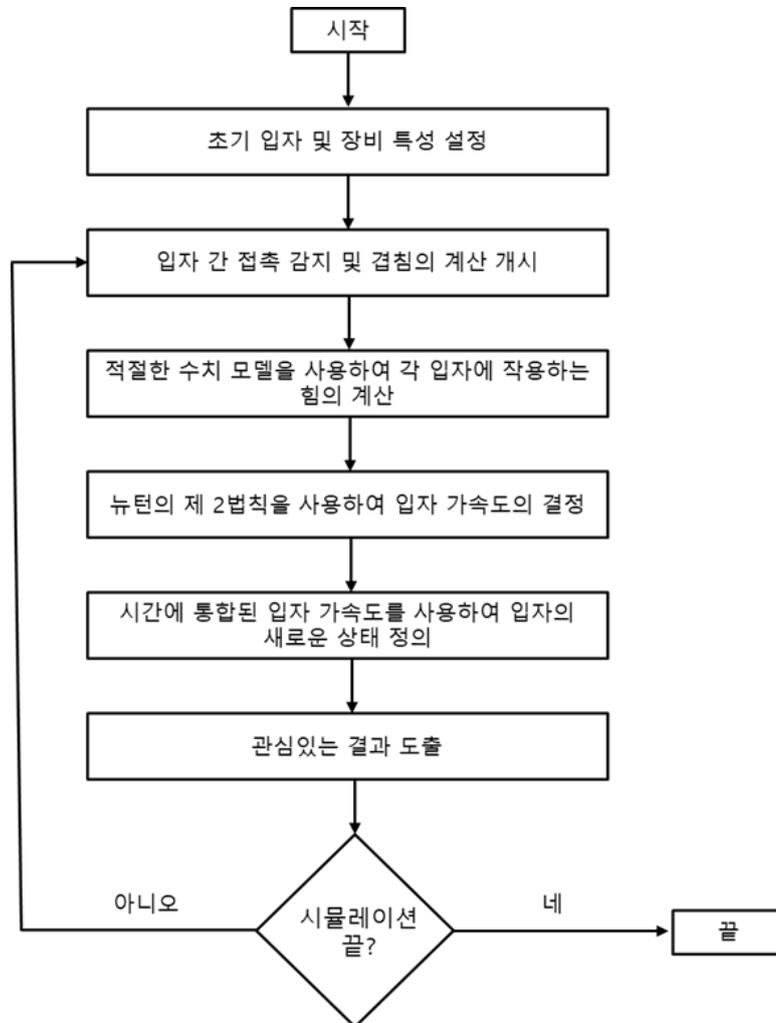


그림 III-5: Soft sphere 접근법의 흐름도

1.1.2 접촉 모델(Contact model)

이산요소법에서 입자의 거동을 해석하는데 가장 핵심적인 부분은 두 입자 간의 접촉이다. 두 입자 간의 상호작용을 모델링함으로써 입자-입자 및 입자-장비 간에 작용하는 힘을 계산할 수 있다. 일반적으로 입자의 접촉에 관여하는 힘은 그림 III-6과 같이 법선(Normal)방향의 힘(F_n)과 접선(Tangential)방향의 힘(F_t)으로 나누어지며, 주로 법선방향의 힘이 입자의 거동에 우세한 영향을 미치게 된다. 이때 $\vec{C_1C_2}$ 벡터는 법선 접촉 방향을 의미하는 반면, $\vec{C_1C_2}$ 벡터에 수직인 선은 접선 접촉 방향을 의미한다. 두 입자 사이의 겹침(δ)은 $\delta = R_1 + R_2 - d$ 를 사용하여 계산될 수 있다. R_1 과 R_2 는 각각 입자 1과 2의 반지름이며, d 는 입자 1과 2의 중심(C_1 과 C_2)사이의 거리이다. 또한 입자에 작용하는 힘에는 입자의 접촉에 관여하는 접촉력 이외에도 두 입자가 만나 힘이 소산되는 감쇠력(Damping), 마찰력(Friction), 모든 입자에 작용하는 중력, 입자가 존재하는 공간의 습도나 상태에 따라 수력 등이 존재할 수 있다.

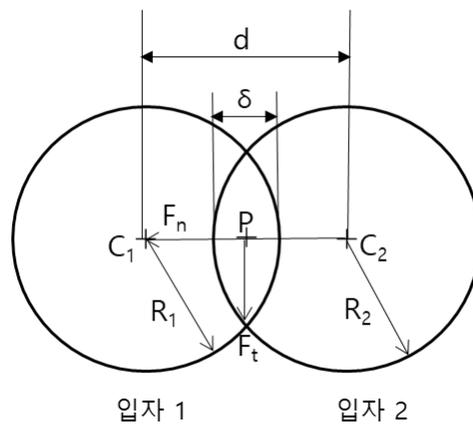


그림 III-6: 두 입자의 접촉에 관여하는 법선방향의 힘과 접선방향의 힘

그러나 입자에 작용하는 힘은 많은 기하학적 및 물리적 인자(즉, 입자형태, 물질 특성 및 입자 이동)와 관련되기 때문에 각 접촉부에 작용하는 힘을 정확하게 정의하는 것은 까다롭다. 따라서 다중 입자 시스템에 적용할 수 있는 적절한 접촉 모델을 선정하여 입자-입자 및 입자-장비 간에 발생하는 힘을 계산하는 것이 바람직하다. 일반적으로 접촉 모델은 아래의 표 III-1과 같이 입자의 탄, 소성과 같은 변형 특성에 따라 분류된다. 입자의 특성에 따라 다양한 접촉 모델이 제안되지만, 일반적으로 제약 공정에서는 탄성 접촉 모델이 많이 적용된다. 탄성 접촉 모델은 입자 간의 겹침을 선형으로 간주하는 선형 탄성 모델과 입자 간의 겹침을 비선형으로 간주하는 비선형 탄성 모델로 나눌 수 있다.

표 III-1:접촉 모델의 분류

특성	접착성	모델명
탄성	비접착	Hertz-Mindlin : 입자 사이의 접촉에 미끄러짐 (slip)이 관여하지 않는다고 가정하는 모델
		Hertz-Mindlin+RVD Friction ^{a)} : 입자의 접촉부에서 입자의 상대 속도와 변형을 기반으로 한 구름마찰을 설명하는 모델
		Hertz-Mindlin+Bonding : 입자의 결합을 반영한 입자 접촉 모델로 유한 크기의 접촉제 결합으로 입자를 결합하는데 사용 가능
		Hertz-Mindlin+Heat transfer : 입자의 열전달을 반영한 입자 사이의 접촉 모델
		Hertz-Mindlin+Archard Wear : 입자의 마모 깊이를 평가하는 입자 접촉 모델
	접착	Hertz-Mindlin+JKR ^{b)} : 응집력 접촉 모델로서 습식 입자 또는 응집성이 있는 미세 파우더의 접촉에 적용하는 모델
		Linear Cohesion : Hertz-Mindlin에 일반적인 응집력을 더하여 수정한 모델
		Liquid bridge : 습식 입자의 거동을 연구할 때 사용되는 입자의 접촉 모델
	소성	비접착
접착		Elasto-Plastic : 비선형 모델로서 입자의 탄성 및 소성 접촉변형과 접촉 영역의 관계를 설명하는 모델

a) Hertz-Mindlin+Relative velocity dependent (RVD) Friction

b) Hertz-Mindlin+Johnson-Kendall-Roberts (JKR)

1.1.2.1 Linear spring-dashpot (LSD) 모델

LSD 모델은 Cundall이 이산요소법을 제안할 때 처음 사용된 입자 접촉 모델로서, 그림 III-7과 같이 법선 방향 및 접선 방향 모두에서 힘과 겹침의 선형 관계를 나타내는 가장 단순하고 기본적인 접촉 모델이다. 이러한 선형 관계는 아래의 방정식으로 유도된다.

$$F_n = -K_n \cdot \delta_n$$

$$F_t = -K_t \cdot \delta_t$$

위의 식에서 F_n 과 F_t 는 각각 법선방향의 힘과 접선방향의 힘을 나타내며 δ_n 과 δ_t 는 각각 법선방향 및 접선방향에서의 두 입자 간의 겹침이다. K_n 과 K_t 는 LSD 모델에서 정의되는 물질 매개변수 중 하나로 입자의 접촉에 관여하는 법선방향 및 접선방향에서의 스프링 상수이다. LSD 모델에서 법선방향의 힘은 위의 식을 통해 계산되지만 접선방향의 힘은 아래의 식을 통해 계산된다. 이때, μ 는 LSD 모델에서 정의되는 또다른 물질 매개변수로 마찰계수를 의미한다.

$$F_t = -\min(K_t \cdot |\delta_t|; \mu|F_n|) \cdot \frac{\delta_t}{|\delta_t|}$$

LSD 모델은 법선방향의 힘을 모델링하기 위한 가장 보편적이고 직관적인 모델로서, 선형 스프링은 입자의 탄성 변형을 설명하고 대시팟은 입자의 소성 변형으로 인한 소산을 설명한다. 이러한 LSD 모델을 적용한 제약 공정 시뮬레이션에 사례가 많이 보고되어 있다. 예를 들어, 입자의 형태에 따라 입자 거동을 시뮬레이션함으로써 호퍼(hopper)에서의 입자 흐름 패턴을 예측하거나 혼합 공정을 특성화하기 위해 LSD 모델을 적용한 연구가 수행되었다.

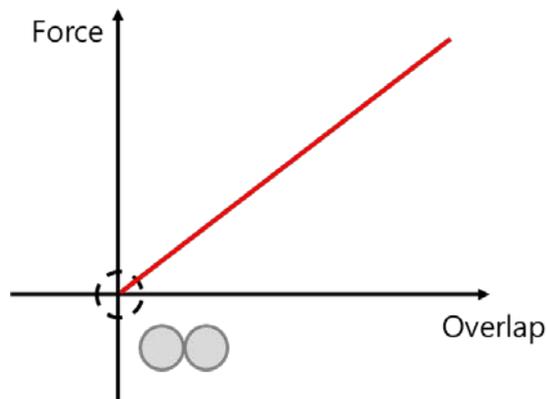


그림 III-7: LSD 모델에서 힘과 겹침의 선형관

1.1.2.2 Hertz-Mindlin 모델

힘과 겹침의 관계가 선형인 LSD 모델은 직관적이며 단순한 모델이지만 입자가 구형인 경우 적합하지 않을 수 있다. 따라서 비선형 탄성 모델로서 구형 입자의 정확한 거동을 예측하기 위해 Hertz-Mindlin 모델이 개발되었다. Hertz-Mindlin 모델은 이산요소법에서 가장 보편적으로 사용되는 모델로서 그림 III-8 과 같이 힘과 겹침 사이의 관계가 비선형인 모델이다. 두 입자 간의 접촉 과정에서 나타나는 접촉 주기가 실험과 가장 유사하다는 특징이 있으며 접선 방향의 힘에 대해서는 Hertz 이론을 기반으로 하며 법선 방향의 힘에 대해서는 Mindlin 과 Dereiewicz가 제안한 이론을 기반으로 한다.

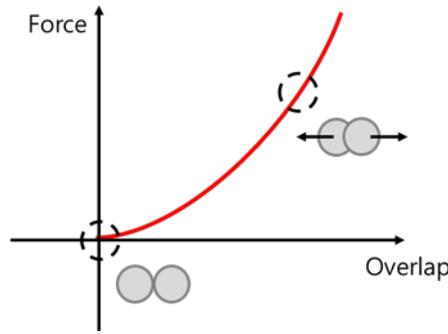


그림 III-8: Hertz-Mindlin 모델에서 힘과 겹침의 비선형 관계

Hertz-Mindlin 모델은 접선방향 및 법선방향의 겹침에 따라 3가지의 경우로 나뉘게 된다. 첫 번째는 법선방향의 겹침은 다양하고 접선방향의 겹침이 일정하고, 두 번째는 법선방향의 겹침이 일정하고 접선방향의 겹침이 다양하며 세 번째는 법선방향 및 접선방향 겹침이 모두 다양한 경우이다 앞의 두 경우가 일반적으로 이산요소법을 이용한 시뮬레이션에서 힘-겹침의 관계를 계산하는데 사용된다. 그러나 세 번째 경우에는 법선방향 및 접선방향에서의 겹침의 모든 조합을 포함하기 때문에 상당히 복잡하다. 따라서 계산 상의 효율이 떨어지며 다수의 입자를 포함하게 되는 경우 상당한 시간이 소요된다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 Hertz-Mindlin 모델은 접선방향에서 Mindlin의 no slip 모델을 기반으로 하여 Hertz-Mindlin (no slip) 모델로 수정되었다. 이 모델에서 법선방향의 힘(F_n)과 접선방향의 힘(F_t)은 아래의 식으로 계산된다.

$$F_n = \frac{4}{3} E^* \sqrt{R^*} \cdot \delta_n^{3/2}$$

$$F_t = 8G^* \sqrt{R^* \cdot \delta_n} \cdot \delta_t$$

위의 식에서 R^* 은 접촉에 관여하는 두 입자의 등가 반지름이며 δ_n 과 δ_t 는 각각 법선방향 및 접선방향에서의 두 입자 간의 겹침을 의미한다. E^* 와 G^* 는 Hertz-Mindlin 모델에서 정의되는 물질 매개변수로 각각 두 입자의 등가 길이(신장)탄성계수(Young's modulus)와 등가 전단 탄성계수(Shear modulus)를 뜻한다.

1.1.2.3 Hertz-Mindlin+JKR 모델

앞서 언급된 LSD 모델과 Hertz-Mindlin 모델은 일반적인 접촉 모델로 입자의 접촉 과정에서 발생하는 접촉력을 계산한다. 그러나 경우에 따라, 입자의 거동에 영향을 미치는 힘에는 접촉력 뿐 아니라 중력, 수력, 표면력 등이 있으며 입자의 크기에 따라 고려해야 하는 힘 또한 달라질 수 있다. 특히 입자의 크기가 작은 경우에는 큰 입자와 달리 그림 III-9과 같이 입자의 표면에서 발생하는 점착력에 대한 영향을 고려해야 한다.

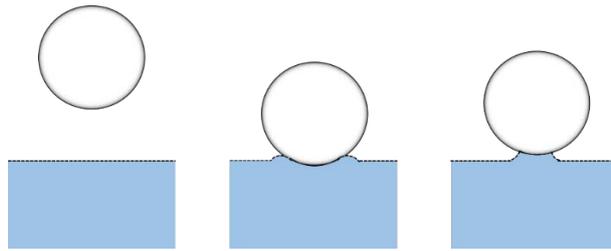


그림 III-9: 입자 표면의 점착력

Hertz-Mindlin + JKR 모델은 Johnson, Kendall, Roberts에 의해 제안되었으며, 입자의 탄성 접촉에 대해서는 기존의 Hertz 이론을 기반으로 하지만 추가적으로 입자의 표면에 존재하는 표면에너지를 이용하여 표면의 점착력을 고려한다. Hertz-Mindlin+JKR 모델에서 표면 점착력은 아래와 같은 식으로 계산되며, 이 식에서 γ 는 표면에너지를 의미하며 a 는 접촉 면적을 뜻한다.

$$F_{JKR} = -4\sqrt{\pi\gamma E^*} a^{\frac{3}{2}} + \frac{4E^*}{3R^*} a^3$$

기존의 Hertz-Mindlin 모델과 달리 Hertz-Mindlin + JKR 모델은 표면의 점착력으로 인해 두 입자가 접촉한 후 떨어질 때 서로를 끌어당기는 힘이 발생한다. 즉, 그림 III-10과 같이 겹침과 힘의 관계를 나타내었을 때 두 입자 간의 겹침이 생성될 때 서로 끌어당기는 힘이 작용하기 때문에 힘이 반대로 작용하는 것을 알 수 있다.

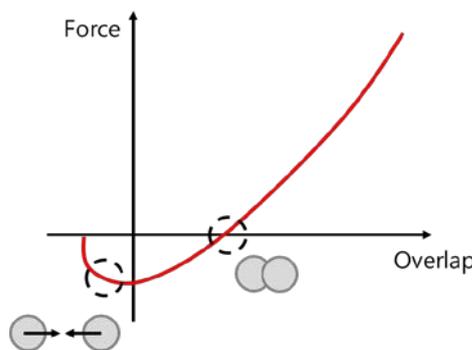


그림 III-10: Hertz-Mindlin 모델에서 힘과 겹침의 비선형 관계

1.1.3 입력 매개변수(Input parameters)

입력 매개변수는 각 입자가 갖는 고유한 특성으로 접촉 모델에서 입자의 접촉력을 계산할 때 중요한 요소이다. 따라서 이산요소법에서 정확한 입자 거동의 시뮬레이션을 위해서는 입자 접촉과 관련된 입력 매개변수가 정확하게 정의되어야 한다. 그림 III-11과 같이 물질 매개변수와 상호작용 매개변수 두가지 유형으로 나뉘게 된다.

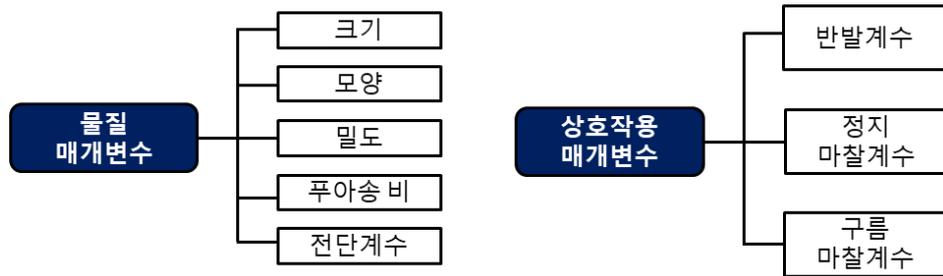
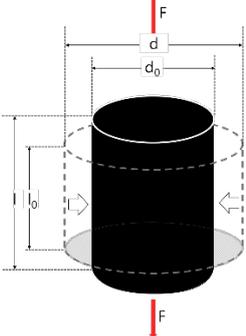
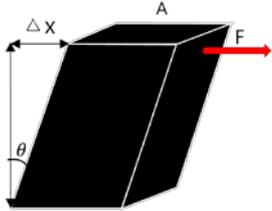


그림 III-11: 입력 매개변수의 분류

1.1.3.1 물질 매개변수: 물질 매개변수 이론 및 측정방법

물질 매개변수는 입자의 크기, 모양, 밀도, 푸아송 비(Poisson's ratio) 및 전단 계수를 포함한다. 기존에 잘 알려져 있는 입자의 크기, 모양 및 밀도를 제외한 나머지 물질 매개변수의 정의는 다음의 표 III-2와 같다.

표 III-2: 물질 매개변수의 정의

물질 매개변수	정의	개략도
푸아송 비	물질이 인장력에 의해 그 방향으로 늘어날 때 횡 방향 변형도($\epsilon' = d - d_0 / d_0$)와 축 방향 변형도($\epsilon = l - l_0 / l_0$) 사이의 비율($\nu = \epsilon' / \epsilon$)을 의미한다.	
전단계수	표면적(A)과 변형력을 가한 힘(F)의 비를 전단 응력(F/A)이라 하고 변형이 발생하기 전의 초기 길이(L)와 횡 방향 변위(Δx)의 비를 전단 변형($\Delta x / L$)이라 할 때 둘 사이의 비율(G)을 의미한다.	

입자의 크기, 모양 및 밀도는 직접적인 물리적 측정을 허용하기 때문에 다른 입력 매개변수에 비해 값을 정의하기가 용이하다. 예를 들어, 입자의 크기는 레이저 회절 방식을 이용하여 입자의 입도분포를 얻을 수 있으며, 입자 모양은 SEM을 이용하여 확인 가능하고 입자의 밀도는 헬륨 피크노미터를 사용하여 측정 가능하다. 제약 공정에 사용되는 입자의 크기는 일반적으로 마이크로 혹은 나노 미터의 범위이다. 이러한 크기 범위를 가진 입자의 거동을 시뮬레이션하기 위해서는 상당한 계산 시간이 요구된다. 이러한 문제를 극복하기 위해서 입자 크기는 입자 거동에 영향을 미치지 않는 범위에서 확대될 수 있다. 또한, 입자 모양은 일반적으로 접촉이 쉽게 감지되며 특정한 방향성을 띄지 않는 구체가 선호된다. 그러나 제약 공정에 적용되는 분체, 과립 및 정제와 같은 물질은 구체에 제한되지 않으므로 정확한 입자 모양을 묘사하기 위한 계산 부담이 커지게 된다. 이러한 경우, '접착된 구(Glued-sphere) 접근법'을 적용하여 그림 III-12와 같이 원하는 입자 형태를 정의할 수 있다. 그러나 이러한 접근법에서 입자의 형태를 정의하기 위하여 너무 많은 구체를 사용하는 것은 계산 상의 부담을 늘리게 되고 입자 접촉에 대한 부정확한 경향을 초래할 수 있다.

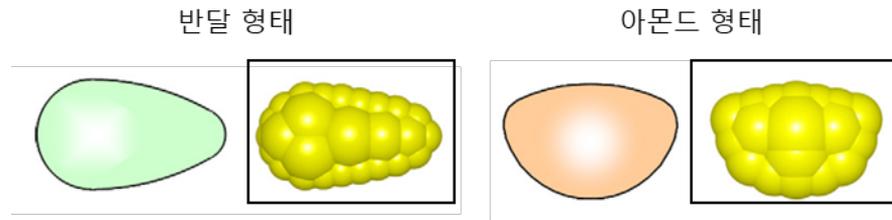


그림 III-12: 접착된 구 접근법을 통한 입자 모양의 정의

앞서 언급된 입자의 크기, 모양 및 밀도와 달리 푸아송 비나 전단계수의 직접 측정은 까다롭다. 따라서 이 두가지 매개변수 값들은 상용 소프트웨어의 기본 값 또는 재료를 대표하는 특성을 기반으로 한 값으로 정의할 수 있다. 제약공정에 일반적으로 사용되는 입자의 푸아송 비는 0.1~0.3, 전단계수는 $1e6 \sim 1e9$ 범위의 값을 갖는다. 또한, 그림 III-13에서 제시된 것처럼 이러한 범위 사이에서 입자의 거동은 크게 달라지지 않는다.

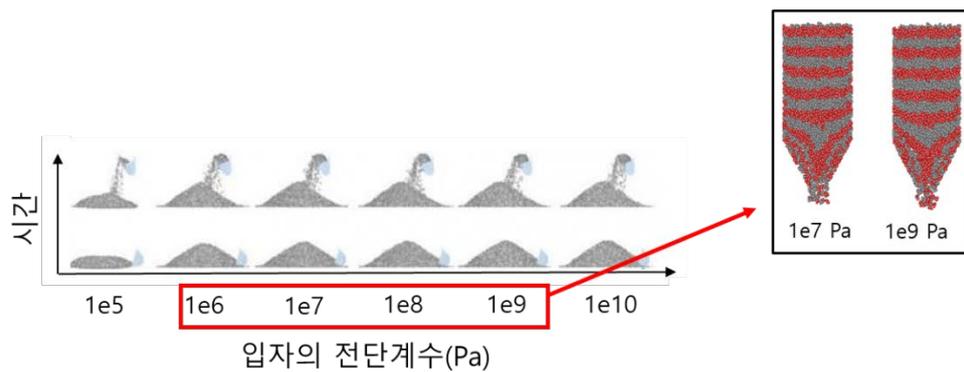
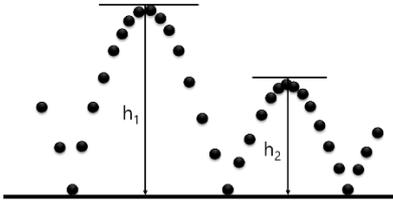
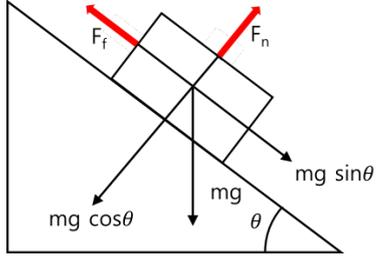
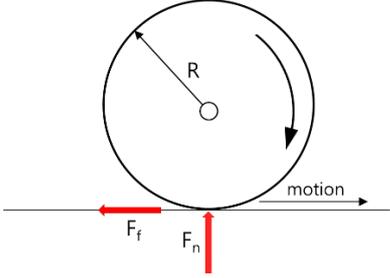


그림 III-13: 입자의 전단계수에 따른 거동의 변화

1.1.3.2 상호작용 매개변수: 상호작용 매개변수 이론 및 측정방법

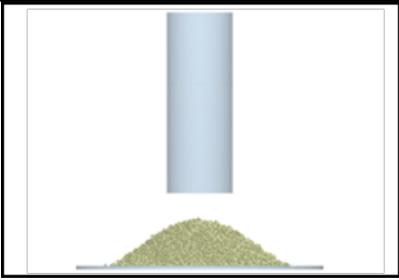
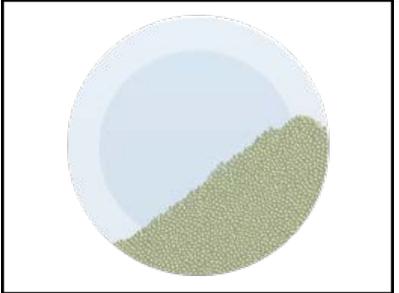
입자-입자 및 입자-장비간 접촉에 직접 관여하는 상호작용 매개변수는 반발계수(Restitution coefficient), 정지 마찰계수(Coefficient of static friction) 및 구름 마찰계수(Coefficient of rolling friction)를 포함한다. 상호작용 매개변수에 대한 정의는 다음의 표 III-3과 같다.

표 III-3: 상호작용 매개변수의 정의

상호작용 매개변수	정의	개략도
반발계수	두 물체가 접촉(충돌)할 때 튀어 나가는 정도를 나타내는 수치로 충돌 전후의 상대 속도의 비를 의미한다.	
정지 마찰계수	물질이 움직이지 않는 동안에 받는 마찰력이다. 예를 들어, 평면 위에 놓여 있던 물질이 외부에서 힘을 받았음에도 불구하고 움직이지 않는다면 외부의 힘과 크기가 같고 방향이 반대인 정지 마찰력이 작용한 것이다. 정지 마찰력의 최대값을 최대 정지 마찰력이라 하며 최대 정지 마찰력 (F_{max})의 크기는 수직 항력의 크기 (F_n)와 정지 마찰계수 (μ_s)의 곱으로 나타난다 ($F_{max} = F_n \cdot \mu_s$). 외부의 힘이 최대 정지 마찰력보다 커질 때 물질은 움직이기 시작하고 그 이후에는 운동 마찰력이 작용한다.	
구름 마찰계수	한 물질이 다른 물질의 표면 위에서 구를 때 생기는 마찰을 의미한다. 일반적으로 물질이 다른 물질 위에서 구를 때 생기는 마찰보다 크기가 작으므로 에너지 손실을 줄이기 위해 여러가지 기계를 제작할 때 자주 응용한다.	

상호작용 매개변수는 직접적인 측정으로 정확한 값을 정의하는 것이 불가능하다. 따라서 이러한 매개변수 값들은 이산요소법의 시뮬레이션에 대한 보정 (Calibration) 절차를 수행하여 결정할 수 있다. 일반적으로 보정 절차는 벌크 특성화 실험을 기반으로 수행되며, 실제 벌크 특성화 실험 결과와 유사한 결과 값이 얻어질 때까지 시뮬레이션에서 상호작용 매개변수를 반복적으로 변경하여 값을 정의하게 된다. 표준화된 보정 방법은 따로 지정되어 있지 않으나, 일반적으로 흔히 사용되는 방법은 안식각 측정으로, 그 예시를 표 III-4과 같이 제시하였다. 그러나 한가지 벌크 특성화 실험에 기반한 보정 절차로 상호작용 매개변수 값을 정의하는 것은 입자의 벌크 특성이 둘 이상의 상호작용 매개변수 값의 조합으로 표현되기 때문에 정확도가 떨어질 수 있다. 따라서 정확한 상호작용 매개변수 값을 정의하기 위해서는 두가지 이상의 보정 방법이 필요하다.

표 III-4: 상호작용 매개변수 값 정의를 위한 보정 (calibration) 방법 예시

	실제 실험결과	시뮬레이션 결과
정적 안식각		
동적 안식각		

1.1.3.3 입력 매개변수 값의 정의를 위한 보정(Calibration)

이산요소법에서 입력 매개변수 값의 정의를 위한 보정 방법의 이해를 돕기 위해 SCI급 문헌을 확인하고, 각 문건의 문헌 중 입력 매개변수의 보정 방법이 타당하다고 판단된 논문에 대하여 사례분석을 실시하였다.

1) 철광석 펠렛을 다루는 공정의 시뮬레이션을 위한 매개변수의 추정(Contact parameter estimation for DEM simulation of iron ore pellet handling)

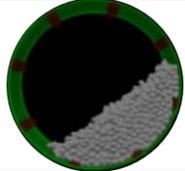
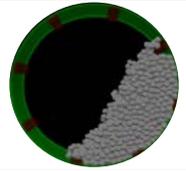
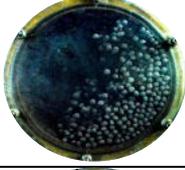
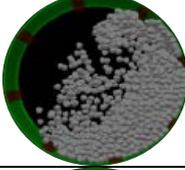
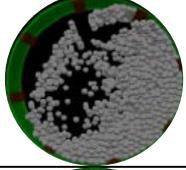
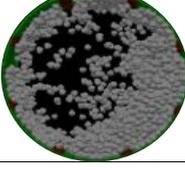
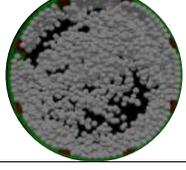
이 사례는 철광석 펠렛을 다루는 공정의 정확한 예측을 위해 이산요소법을 사용하여 입자의 형태에 대한 영향을 집중 조사한 예시 연구이다. 공정의 합리적인 모델링을 위하여 펠렛을 접촉된 구 형태 및 단일 구체로 나타내었으며 이는 그림 III-14와 같다.



그림 III-14: ‘접착된 구’ 접근법을 이용한 철광석 펠렛 형태의 정의

접착된 구 형태 및 단일 구체 형태에서 실제 펠렛과의 거동 유사성을 조사하기 위하여 아래 표 III-5와 같이 정적 안식각 및 동적 안식각 시험을 실시하였다.

표 III-5: 실제 펠렛과 접착된 구 형태 및 단일 구체 형태의 거동 비교 조사

		실제 실험결과	시뮬레이션 결과	
		철광석 펠렛 형태	접착된 구 형태	단일 구체
정적 안식각				
동적 안식각	낮은 전력			
	중간 전력			
	높은 전력			

위의 표 III-5에서 제시된 것처럼, 접착된 구 형태에서 실제 철광석 펠렛과 유사한 정적 안식각 및 동적 안식각 결과를 얻었다. 그러나 단일 구체로 나타난 경우, 두가지 시험에서 모두 상이한 거동을 나타내었다. 따라서 본 연구에서는 단일 구체로 수행한 보정 방법은 타당하지 않다고 판단하였으며 합리적인 시간에서 공정 모델링을 수행하기 위하여 접착된 구 형태를 사용하는 것이 바람직하다고 결론내렸다.

- 2) 다 구형 접근법을 사용한 원통형 태블릿 시뮬레이션을 위한 DEM 매개변수의 보정 및 해석(Calibration and interpretation of DEM parameters for simulations of cylindrical tablets with multi-sphere approach)

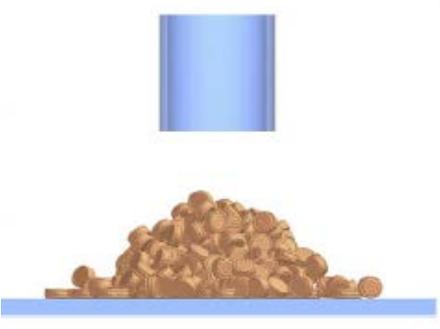
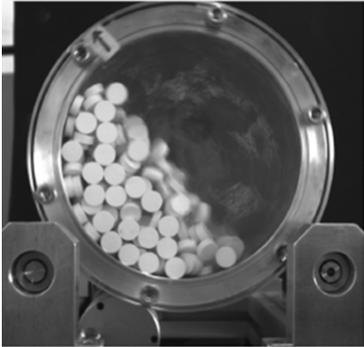
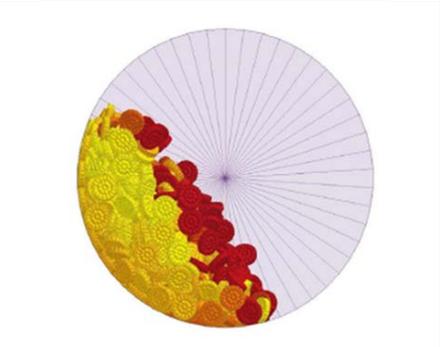
이 연구에서는 코팅 및 운반공정과 같은 제약 정제의 가공 및 운반에서의 태블릿 간의 상호작용에 대해 초점을 맞춰 공정에서의 더 나은 제품품질의 개선을 목적으로 한다. 모델 입력 매개변수 보정에는 회전식 드럼 테스트 및 슬라이딩 및 롤링 마찰을 식별하는 정적 및 동적 안식각 실험을 통해 평가하였다. 이 실험에서는 Herz-Mindlin+RVD Friction 모델을 통해 입자-입자 접촉과 입자-벽 상호작용 매개변수에 적용된다. 매개변수의 보정실험은 미끄럼 마찰계수를 동적 안식각 실험을 통해 보정을 실시한 후 구름 마찰계수를 정적 안식각 실험을 통해 보정한다. 추후 반복적인 실험으로 미끄럼 마찰계수를 후속 보정을 통해 실험 결과와 시뮬레이션 결과의 상대적인 오차가 5%미만이면 보정을 마무리한다. 아래의 표 III-6은 정적 안식각 및 동적 안식각 실험에 사용되었던 DEM에서의 구름 마찰계수(μ_r)과 미끄럼 마찰계수(μ_s) 조건을 제시한다.

표 III-6: DEM에서의 구름 마찰계수(μ_r)과 미끄럼 마찰계수(μ_s) 조건

실험	매개변수	값
정적 안식각	μ_r (입자-입자) 및 (입자-벽)	0.01, 0.10, 0.25, 0.40 혼합
	μ_s (입자-입자) 및 (입자-벽)	각 0.76과 0.63
동적 안식각	μ_r (입자-입자) 및 (입자-벽)	0.35
	μ_s (입자-입자) 및 (입자-벽)	0.50, 0.63, 0.76 혼합

아래의 표 III-7은 정적 안식각 및 동적 안식각 실험을 통한 매개변수의 교정실험에 대한 실험과 시뮬레이션의 비교이다. 본 사례에서는 이와 같은 방법으로 보정을 실시한 후 조건에 바람직한 상호작용 매개변수 값을 정의하여 추후 더 정확한 시뮬레이션을 실행할 수 있다는 것을 제시한다.

표 III-7: 정적 안식각과 동적 안식각 실험과 시뮬레이션의 비교를 통한 매개변수의 보정

	실제 시험	시뮬레이션 시험
정적 안식각		
동적 안식각		

3) 두 가지 파우더 혼합물에서 예측된 분리에 대한 입자의 영향 (The effect of particle shape on predicted segregation in binary powder mixture)

본 연구는 다양한 이산요소법 (DEM) 시뮬레이션을 이용하여 미립자 혼합물에서 발생하는 분리를 조사하고 결과에 대한 예측가능성을 평가하는 사례이다. 사례에 사용된 모델은 Hertz-Mindlin(no silp)이며, 파우더는 분무 건조된 부형제1, 부형제2 두 가지 파우더를 사용한다. 우선적으로 본 연구에서는 파우더에 대한 상호작용 매개변수 중 구름 마찰계수, 반발계수 및 미끄럼 마찰계수에 대한 보정을 실시하였다. 이러한 상호작용 매개변수는 안식각 측정을 통해 보정되었으며 아래의 그림 III-15은 보정에 사용된 안식각 측정 실험 장비와 시뮬레이션 장비이다.

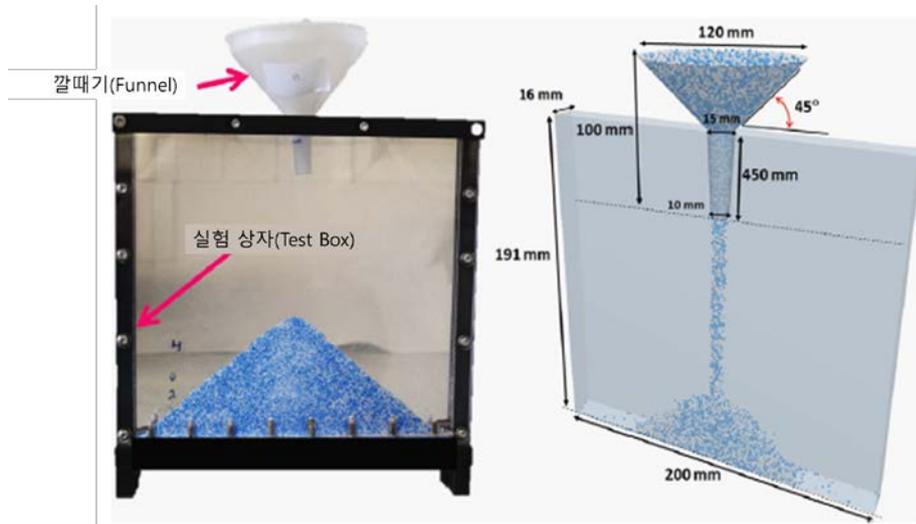


그림 III-15: 안식각 측정 실험 장비와 시뮬레이션 장비

실험에 사용된 파우더의 벽에 대한 반발계수 값은 실제로 매우 작다는 점을 고려하여 입자간의 충돌에 대해 작용하는 값과 동일한 값으로 정의하였다. 파우더가 구르지 않고 그대로 미끄러져 내려오는 힘을 의미하는 미끄럼 마찰계수의 보정은 아래의 그림 III-16과 같이 진행되었으며 실제 실험과 시뮬레이션을 비교를 통해 보정하였다.

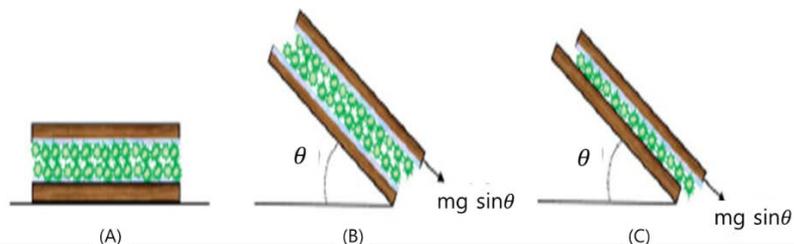


그림 III-16: 미끄럼 마찰계수의 측정방법 모식도

또한 파우더에 대한 구름 마찰계수는 안식각 측정을 이용하여 그 값을 정의하였다. 구름 마찰계수의 보정과정에 대하여 아래의 그림 III-17과 같이 제시하였다.

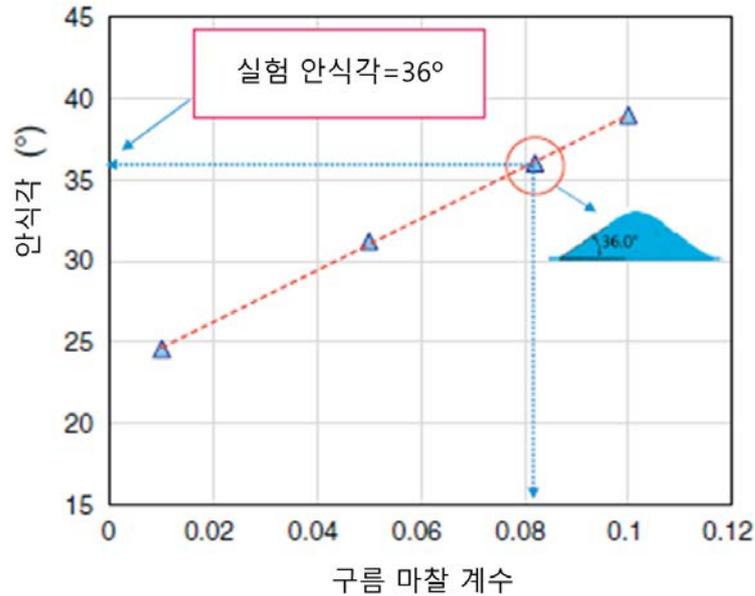


그림 III-17: 구름 마찰계수 보정과정 보정 그래프

안식각 측정을 이용한 보정을 통해 입자-입자, 입자-벽에 대한 상호작용 매개변수 값을 아래의 표 III-8에 제시한다.

표 III-8: 상호작용 매개변수 값

매개변수	X		
	부형제1	부형제2	Wall
미끄럼 마찰계수(부형제2-X)	0.69	0.20	0.42
미끄럼 마찰계수(부형제1-X)	0.76	0.69	0.36
반발계수(부형제2-X)	0.30	0.20	0.28
반발계수(부형제1-X)	0.32	0.30	0.36
구름 마찰계수(부형제2-X)	0.073	0.064	0.064
구름 마찰계수(부형제1-X)	0.082	0.073	0.082

결론적으로 이 사례에서는 도출된 상호작용 매개변수 값을 두 가지 물질 혼합에 따른 분리 시뮬레이션에 적용하여 그 정도를 확인하는 연구방법을 제시한다.

IV 메커니즘기반 모델의 적용사례 분석

SCI급 문헌을 통해 다양한 제약 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 사례를 확인하였다. 이때 제약 공정은 과립화, 코팅, 타정, 건조, 혼합 및 분쇄 공정으로 분류되었으며, 각 공정별 문헌 중 메커니즘기반 모델을 적용한 분석이 타당하다고 판단된 논문에 대하여 사례 분석을 실시하였다.

1 과립화 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석

표 IV-1과 같이 SCI급 문헌을 기반으로 1993년 이후부터 과립화 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 사례를 24건 확인하였다.

표 IV-1: 과립화 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 문헌

연도	논문명	메커니즘기반 모델	접촉 모델	저널명	저자명
1993	An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer	Population balance models (PBM)	-	Powder Technology	P.C. Knight
2000	Numerical simulation of particulate flow with liquid bridge between particles (simulation of centrifugal tumbling granulator)	DEM	Liquid bridge	Powder Technology	Yoshitsugu Muguruma et al.
2005	Empirical to mechanistic modelling in high shear granulation	Solid mechanics model, PBM	Multivariate model	Chemical Engineering Science	Ingela Niklasson Bjorn et al.
2005	High shear wet granulation modelling—a mechanistic approach using population balances	PBM	SIK (Size Independent Kernel) model	Powder Technology	Anders Darelius et al.

2005	Solution technique for a multi-dimensional population balance model describing granulation processes	PBM	-	Powder Technology	Charles David Immanuel et al.
2008	A three-dimensional population balance model of granulation with a mechanistic representation of the nucleation and aggregation phenomena	PBM	three-dimensional model	Chemical Engineering Science	Jonathan M.-H. Poon et al.
2008	Experimental studies on distributions of granule size, binder content and porosity in batch drum granulation: Inferences on process modelling requirements and process sensitivities	PBM	one-dimensional model	Powder Technology	Rohit Ramachandran et al.
2009	A mechanistic model for breakage in population balances granulation: Theoretical kernel development and experimental validation	PBM	three-dimensional model	Chemical Engineering Research and Design	Rohit Ramachandran et al.

2011	DEM-CFD modeling of a fluidized bed spray granulator	Coupled DEM-CFD	Hertz-Mindlin + Bonding, DPM model	Chemical Engineering	L. Fries et al.
2013	Multi-dimensional mechanistic modeling of fluid-bed granulation processes: An integrated approach	PBM	Heat and Mass model	Advanced Powder Technology	Anwasha Chaudhury et al.
2014	A mechanistic population balance model for granulation processes: Effect of process and formulation parameters	PBM	one-dimensional model	Chemical Engineering Science	Anwasha Chaudhury et al.
2014	A reduced order PBM-ANN model of a multi-scale PBM-DEM description of a wet granulation process	PBM, Coupled PBM-DEM model, Hybrid PBM-ANN model	Hertz-Mindlin	Chemical Engineering Science	Dana Barrasso et al.
2014	A mechanistic population balance model for granulation processes: Effect of process and formulation parameters	PBM	one-dimensional model	Chemical Engineering Science	Anwasha Chaudhury et al.
2015	A multi-scale, mechanistic model of wet granulation process using a novel bi-directional PBM-DEM coupling algorithm	Coupled PBM-DEM model	Hertz-Mindlin	Chemical Engineering Science	Dana Barrasso et al.

2015	Compartment based population balance modeling of a high shear wet granulation process using data analytics	PBM	multi-dimensional model	Chemical based population modeling of a high shear wet granulation process using data analytics	Anwasha Chaudhury et al.
2015	Multi-dimensional population model development and validation for a twin screw granulation process	PBM	Hertz-Mindlin + Johnson-Kendall-Roberts (JKR)	Powder Technology	Dana Barrasso et al.
2015	Multi-scale modeling of granulation processes: Bi-directional coupling of PBM with DEM via collision frequencies	Coupled PBM-DEM model	multi-dimensional model, Hertz-Mindlin + Johnson-Kendall-Roberts (JKR)	Chemical Engineering Research and Design	Dana Barrasso et al.
2016	Model-based analysis of a twin-screw wet granulation system for continuous solid dosage manufacturing	PBM	GSD model	Computers and Chemical Engineering	Ashish Kumar et al.
2016	Impact of impeller design on high-shear wet granulation	DEM	Linear Cohesion	Powder Technology	Matthias Borner et al.
2017	Compartment based population balance model development of a high shear wet granulation process via dry and wet binder addition	PBM	multi-compartmentmodel	Chemical Engineering Research and Design	Anik Chaturbedi et al.

2017	Development of a multi-compartment population balance model for high-shear wet granulation with discrete element method	PBM, DEM	multi-compartmentmodel, Hertz-Mindlin	Computers and Chemical Engineering	Kok Foong Lee et al.
2018	A process optimization strategy of a pulsed-spray fluidized bed granulation process based on predictive three-stage population balance model	Three-stage population balance model (TSPBM)	Three-stage population balance model (TSPBM)	Powder Technology	Huolong Liu et al.
2018	Analysis of mesoscale effects in high-shear granulation through a computational fluid dynamics-population balance coupled compartment model	CFD-PBM compartment model	one-compartmentmodel,	Particuology	P.J. Abrahamsson et al.
2018	Regime-separated approach for population balance modelling of continuous wet granulation of pharmaceutical formulations	PBM	Aggregation kernel model	Powder Technolgy	Saeed Shirazian et al.

1) 고 전단 습식 과립에 임펠러 설계의 영향(Impact of impeller design on high-shear wet granulation)

이 사례는 고 전단 습식 과립에서 두개의 블레이드로 구성된 임펠러와 세개의 블레이드로 구성된 임펠러의 성능을 집중 조사하여 비교한 예시 연구이다. 세개의 블레이드로 구성된 임펠러는 높은 회전 속도로 인해 과립 강화에는 유리할 수 있으나 바람직하지 않은 열 응력과 과립 파손율을 증가시킬 수 있다. 따라서 보다 견고한 공정을 위해 더 낮은 회전 속도에서 작동하는 두개의 블레이드로 구성된 임펠러 설계가 개발되었다.

과립화 공정 중, 임펠러에 의해 입자에 적용되는 힘을 확인하기 위해 DEM을 이용한 시뮬레이션을 통해 수행되었다. 과립기 내에서 입자-입자(pp) 및 입자-벽(pw)의 접촉을 모델링하기 위해 LSD 모델(Linear spring-dashpot)이 사용되었으며 시뮬레이션에 적용된 모델 매개변수는 다음의 표 IV-2에 제시되어있다.

표 IV-2: DEM 시뮬레이션을 위한 입력 매개변수의 설정

매개변수	설정	단위
입자의 수	17,823,551	[-]
DEM 시간 단계	$5 \cdot 10^{-5}$	[s]
입자 직경	0.0035	[m]
밀도	1570	[kg/m ³]
스프링 강성	10,000	[N/m]
pp의 일반 반발계수	0.6	[-]
pw의 일반 반발계수	0.8	[-]
pp의 접선 반발계수	0.3	[-]
pw의 접선 반발계수	0.3	[-]
pp의 마찰계수	0.1	[-]
pw의 마찰계수	0.3	[-]

DEM을 이용하여 수행된 시뮬레이션 연구의 주요 초점은 혼합 공정 중 두 임펠러의 전단력의 분포 있으며, 두 임펠러에 적용된 전단력 분포는 그림 IV-1과 같이 제시되었다.

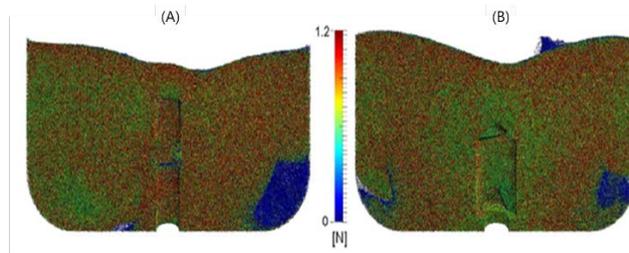


그림 IV-1: 수직 단면적에 따른 전단력 분포 (A) 3 블레이드 임펠러 및 (B) 2 블레이드 임펠러

그림 IV-1에 나타난 것럼, 가장 큰 전단력은 입자 간(pp) 및 입자와 벽(pw) 사이의 최고 속도 차이에 의해 나타나며 블레이드 모두 유사한 전단력을 보인다. 또한 임펠러의 설계에 따른 입자 운동에너지를 그림 IV-2에 제시하였다. 그림 IV-2(A)에서와 같이, 세개의 블레이드로 구성된 임펠러의 높은 회전 속도로 인해 입자의 끌림 현상이 발생하여 혼합기 바닥 영역의 입자 운동 에너지가 현저히 커짐을 관찰할 수 있다. 이러한 입자 운동 에너지의 고속 구배는 마찰 및 파손과 관련하여 과립물에 부정적인 영향을 끼치게 된다. 반면 두개의 블레이드로 구성된 임펠러는 그림 IV-2(B)와 같이 전반적으로 낮은 입자 운동 에너지를 부여하여 입자 운동 에너지의 고속 구배가 관찰되지 않는다.

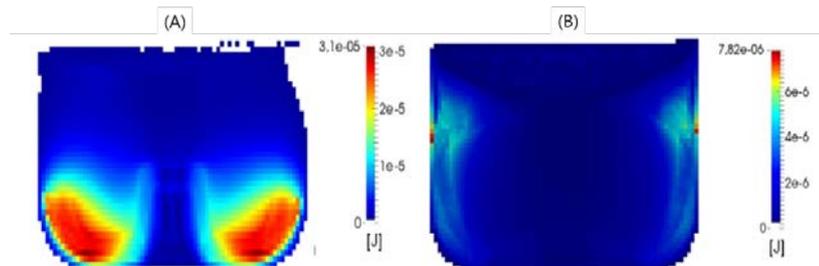


그림 IV-2: 수직 단면적에 따른 운동 에너지의 분포 (A) 3 블레이드 임펠러 및 (B) 2 블레이드 임펠러

결론적으로 본 연구에서는 습식 과립 공정 중 이산요소법을 적용하여 두개의 블레이드 및 세개의 블레이드로 구성된 임펠러가 입자에 미치는 전단력을 비교하였으며 두개의 블레이드로 구성된 임펠러가 고 전단 습식과립에서 보다 견고하며 효율적인 설계를 갖는다는 것을 입증하였다. 따라서 이산요소법이 과립화 공정의 설계에 효율적으로 사용될 수 있음을 시사한다.

2) 고 전단 과립화에 적용하는 실험적 모델링에서부터 메커니즘기반의 모델링 (Empirical to mechanistic modelling in high shear granulation)

이 사례는 제약 산업 적용 가능성에 중점을 두고 고 전단 혼합기에서 과립화에 사용할 수 있는 다양한 모델에 대한 개요를 제공하기 위해 수행된 예시 연구이다. 고 전단 과립화는 경구 제체의 개발 및 제조에 종종 사용되는 중요한 단위 공정으로, 제약 업계에서는 이러한 과립화 과정을 모델링하고 모니터링하기 위한 다양한 방법을 찾아 개발하여 공정의 제어와 예측 가능한 스케일 업이 가능하게 하는 것이 중요하다. 따라서 본 연구에서는 고 전단 과립화에 적용할 수 있는 세가지 공정 모델을 제시하였다. 첫 번째 모델은 고체 역학 이론, 두 번째 모델은 다변수 데이터 분석, 세 번째 모델은 집단 균형 모델링을 기반으로 한다.

스케일 업 및 과립 공정의 동역학을 이해하기 위해 첫 번째로 고체 역학 모델이 적용되었다. 고체 역학 모델 조사에서 목표는 블레이드 임펠러 혼합기에 대한 볼의 바닥과 파우더 사이에 속도-의존 접촉을 통합하는 것이다. 모델은 i) 볼의 측면과 바닥에서 회전하는 파우더 덩어리가 가하는 토크, ii) 파우더 내에서 임펠러가 회전하는데 필요한 토크에서 얻어지며 정상 상태에서 이러한 토크는 동일하다. 고체 역학 모델을 이용하여 실제 측정된 토크와 예측된 토크가 표 IV-3에 제시되어있으며 편차가 약 5% 미만으로 유사한 결과를 보여준다.

표 IV-3: 실험적으로 관찰된 임펠러 토크 및 고체 역학 모델에서 예측된 임펠러 토크

	실험1	실험2	실험3	실험4	실험5	실험6	실험7
관찰 값 (mNm)	169	247	133	172	189	183	180
예측 값 (mNm)	174	252	126	167	179	179	179
상대 편차 (%)	2.7	2.0	5.3	2.6	5.3	1.8	0.5

습식 과립에서 임펠러 토크에 대한 예측 모델을 개발하기 위해 다변수 모델이 사용되었다. 관련 데이터는 과립화 중 수집되어 임펠러 토크와 상호 연관된다. 이는 X 행렬에서 몇가지 비 상관 변수와 함께 많은 양의 상관 변수(예: NIR 데이터)를 결합할 때 매우 유용한 기법인 계층적 모델링에 의해 수집되었으며 그림 IV-3과 같이 제시되었다.

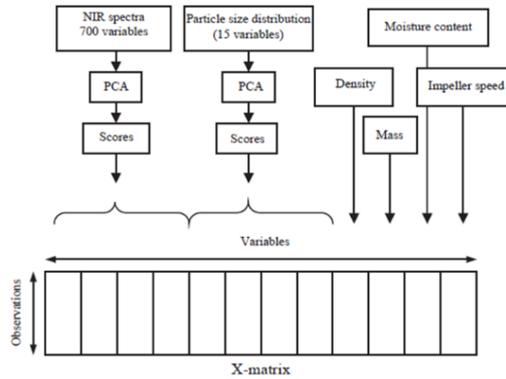


그림 IV-3: 계층적 다변수 모델링의 예

습식 과립화 실험을 수행한 후, 겉보기밀도 및 근적외선 스펙트럼(NIR)은 각 실험에 대한 습식 덩어리로부터 측정되었다. NIR 데이터의 변수와 입자 크기 분포의 변수는 많은 양의 데이터를 포함하므로 통계 소프트웨어를 사용하여 주성분 분석을 수행하였다. 이후 네가지의 주성분은 부분최소자승(PLS) 모델과 나머지 변수와 함께 최종 모델을 구성하는데 사용되었다. PLS에서 제시한 변수 중요도 플롯은 다음의 그림 IV-4에 제시되어 있다.

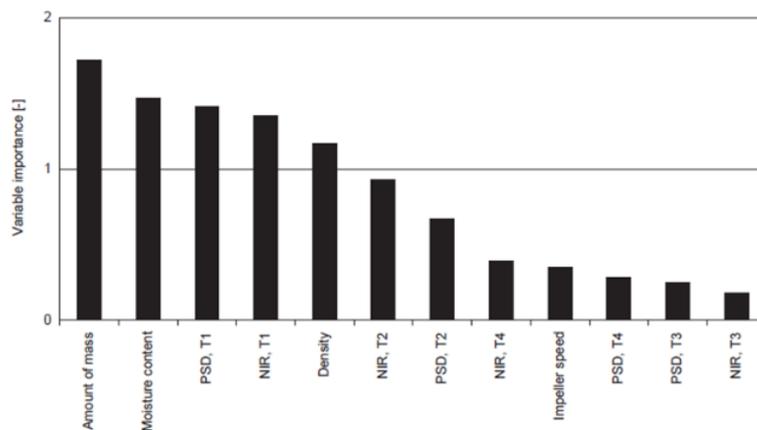


그림 IV-4: 변수 중요도 플롯

변수의 중요도 값이 1보다 크면 Y(임펠러 토크)를 설명하는데 가장 관련이 있다. 위의 그래프에 제시된 것처럼 파우더의 양, 수분 함량, 입자크기 분포에서 첫 번째 주성분 점수(PSD, T1), NIR 스펙트럼에서 첫 번째 주성분 점수(NIR, T1) 및 밀도가 5가지의 가장 중요한 변수이다. 또한 수분 함량, 평균 입자 크기 및 부피 밀도는 다변수 모델링을 사용했을 때, NIR 스펙트럼과 잘 상관되었다. 따라서 NIR 분광기가 과립화 공정의 모니터링에 적합함을 입증하였다.

고 전단 과립화에 적용한 세 번째 모델인 집단 균형 모델은 과립화 중 입자 분포가 어떻게 변하는지를 다루며 다음과 같은 수식으로 설명된다.

$$\frac{dN_i}{dt} = N_{i-1} \sum_{j=1}^{i-1} 2^{j-i+1} \beta_{i-1,j} N_j + \frac{1}{2} \beta_{i-1,j-1} N_{i-1}^2 - N_i \sum_{j=1}^{i-1} 2^{j-i} \beta_{i,j} N_j - N_i \sum_{j=1}^{\infty} \beta_{i,j} N_j$$

여기서 N_i 는 크기 i 의 입자 수 농도이고 $\beta_{i,j}$ 는 유착 커널이다. 유착 커널은 다음의 두가지 요소로 나눌 수 있다.

$$\beta(i,j,t) = \beta_0(t)\beta_1(i,j)$$

$\beta_{1(i,j)}$ 는 일반적으로 충돌 입자의 크기에 의존하는 유착 확률이고 $\beta_{0(t)}$ 은 공정변수에 의존하는 유착 확률이다. 과립의 특성이 시간에 따라 변하기 때문에 $\beta_{0(t)}$ 는 시간 의존성이 있다고 볼 수 있다. 그러나 본 실험에서는 시작점과 종료점에 대해서만 조사하므로 시간 평균 값 $\beta_{0(t)}$ 이 사용된다. 유착 커널에 공정변수(입자 크기, 임펠러 속도, 볼 크기, 첨가 시간, 습식 덩어리 작업 시간 및 결합액 점도)가 미치는 영향을 알아보기 위하여 두 가지 볼 크기를 갖는 혼합기에서 총 19회의 실험설계가 수행되었다.

통계 분석 소프트웨어를 사용하여 $\beta_{0(t)}$ 에 대한 상이한 공정변수의 중요성을 알아본 결과, 볼 크기, 첨가 시간 및 습식 덩어리 작업 시간이 커널에 영향을 미치지만 초기 입자 크기, 임펠러 속도 및 결합액 점도의 변화는 무시할 수 있다고 나타났다. 또한 위의 식에서 주어진 $\beta_{(i,j)}$ 로서 모델링 된 입자 크기 분포와 측정된 입자 크기 분포 사이의 양호한 일치에 관찰되었다. 크고 작은 볼에서 얻어진 입자 크기 분포는 그림 IV-5에 제시되었으며, 측정된 입자 크기 분포와 모델링된 입자 크기 분포 간의 일치를 관찰할 수 있다.

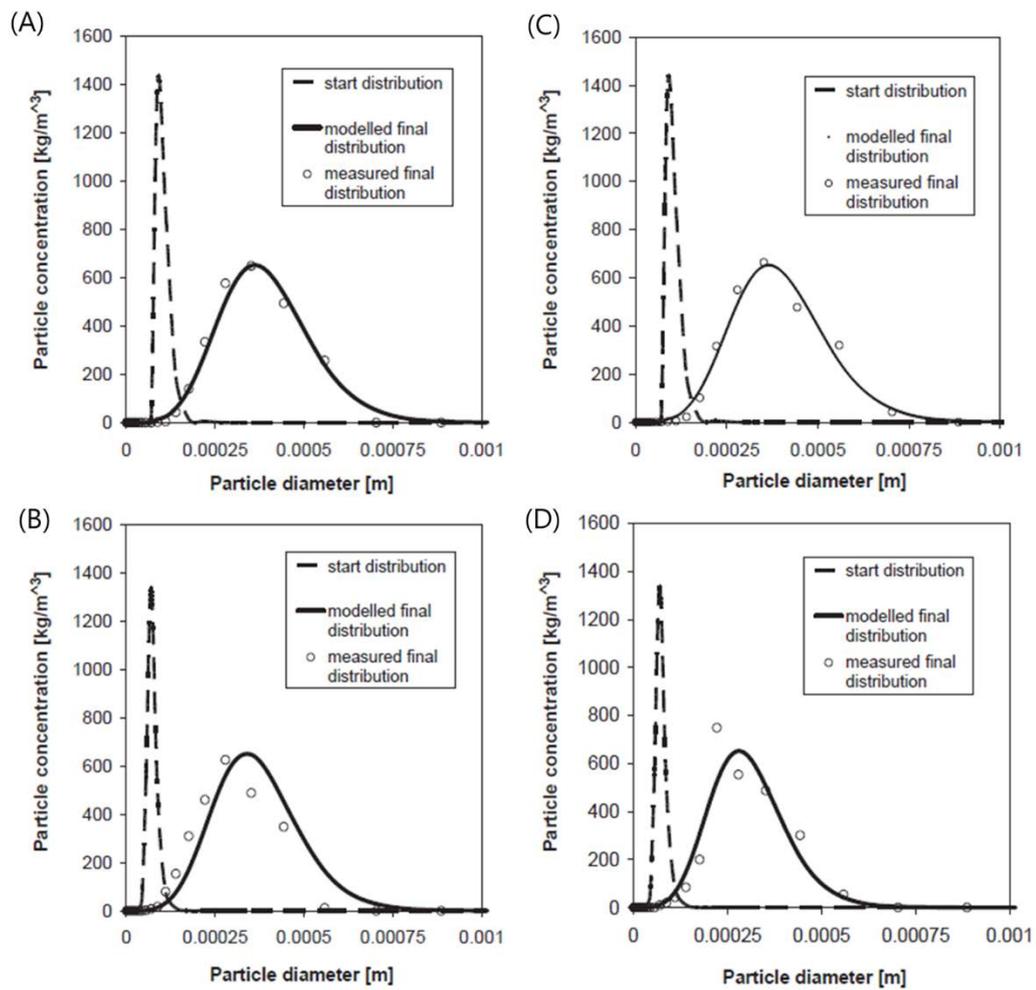


그림 IV-5: 모델링된 입자 크기 분포 (A) 작은 불(실험 2), (B) 큰 불(실험 13), (C) 큰 불(실험 16), (D) 작은 불 (실험 18)

결론적으로 본 사례에서는, 고 전단 과립기에서 건식 혼합 단계에서 임펠러 토크에 대해 정량적으로 예측하는 고체 역학 모델, 제시된 실험 공간 내에서 습식 과립 공정 중 임펠러 토크를 예측하는 계층적 다변수 모델링 및 유착 커널에 영향을 미치는 공정변수를 조사하며 입자 크기 분포를 예측하는 집단 균형 모델의 예시를 보여주었다. 따라서 과립화 공정의 모니터링 및 제어에 적용할 수 있는 세가지 모델을 제시하였다.

2 코팅 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석

표 IV-4와 같이 SCI급 문헌을 기반으로 1993년 이후부터 코팅 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 사례를 29건 확인하였다.

표 IV-4: 코팅공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 문헌

연도	논문명	메커니즘기반 모델	접촉 모델	저널명	저자명
1993	Coating mass distribution from a spouted bed seed coater: experimental and modelling studies	PBM	-	Powder Technology	L. X. Liu, J. D. Lister
1995	Computer Simulation of Tablet Motion in Coating Drum	DEM	-	Pharmaceutical Research	Kenji Yamane et al.
1998	Coating mass distribution of seed particles in a tumbling fluidized bed coater Part II. A Monte Carlo simulation of particle coating	Monte Carlo method	-	Powder Technology	Hiroyuki Nakamura et al.
2006	Simulation of particle movement in a pan coating device using discrete element modeling and its comparison with video-imaging experiments	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Powder Technology	Preetanshu Pandey et al.
2006	Monte Carlo simulations to determine coating uniformity in a Wurster fluidized bed coating process	Monte Carlo method	-	Powder Technology	KuZilati KuShaari, Preetanshu Pandey et al.
2008	Inter-tablet coating variability: Residence times in a horizontal pan coater	DEM	Hysteretic Spring+ sliding friction model	Chemical Engineering Science	Arjun Kalbag et al.

2009	Inter-tablet coating variability : Tablet residence time variability	DEM	Hysteretic linear spring model	Chemical Engineering Science	Arjun Kalbag et al.
2010	Local analysis of the tablet coating process; Impact of operation conditions	CFD, Discrete droplet method (DDM)	-	Chemical Engineering Science	Daniele Suzzi et al.
2010	Study of tablet-coating parameters for a pan coater through video imaging and Monte Carlo simulation	Monte Carlo method	-	Powder Technology	Bhoja Kandela et al.
2010	Intra-particle coating variability: Analysis and Monte-Carlo simulations	Monte Carlo method, DEM	-	Chemical engineering Science	Ben Freireich et al.
2011	Intra-tablet coating variability for several pharmaceutical tablet shapes	DEM	Hertz-Mindlin (no slip) contact model	Chemical Engineering Science	Ben Freireich et al.
2011	Effect of speed, loading and spray pattern on coating variability in a pan coater	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Chemical Engineering Science	Atul Dubey et al.
2011	Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM	DEM	Hertz-Mindlin (no slip) contact model	International Journal of Pharmaceutics	William R. Ketterhagen
2011	Experiments and numerical modeling to estimate the coating variability in a pan coater	DEM	-	International Journal of Pharmaceutics	Ekneet Sahni et al.
2011	Understanding granular mixing to enhance coating performance in a pan coater: Experiments and simulations	DEM	latching spring model” and “incrementally slipping model	Powder Technology	Ekneet Sahni et al.

2011	DEM investigations of fluidized beds in the presence of liquid coating	DEM	-	Powder Technology	Pirooz Darabi et al.
2012	DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability	DEM	Linear-Spring-Dashpot model	Chemical Engineering Science	Daniele Suzzi et al.
2013	Spray models for discrete element simulations of particle coating processes	DEM	-	Chemical Engineering Science	Gregor Toschkoff et al.
2014	Inter-particle coating variability in a continuous coater	DEM		Chemical Engineering Science	Rahul Kumar et al.
2015	Comparisons of intra-tablet coating variability using DEM simulations, asymptotic limit models, and experiments	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Chemical Engineering Science	Ben Freireich et al.
2015	Modeling of an active tablet coating process	DEM	-	Journal of Pharmaceutical Sciences	Gregor Toschkoff et al.
2015	DEM-compartment-population balance model for particle coating in a horizontal rotating drum	Combined DEM-compartment-population modeling	Hertz-Mindlin contact model	Chemical Engineering Science	Rahul Kumar et al.
2016	Simulation of a tablet coating process at different scales using DEM	DEM	-	European Journal of Pharmaceutical Sciences	P. Boehling et al.
2016	Analysis of large-scale tablet coating: Modeling, simulation and experiments	DEM	linear spring dashpot model	European Journal of Pharmaceutical Sciences	P. Boehling et al.
2016	Effect of particle shape on flow in discrete element method simulation of a rotary batch seed coater	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Powder Technology	Mehrdad Pasha et al.

2017	Asymptotic limits on tablet coating variability based on cap-to-hand thickness distributions: A discrete element model (DEM) study	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Chemical Engineering Science	Chunlei Pei et al.
2017	Comparison of video analysis and simulations of a drum coating process	DEM	linear spring dash pot model	European Journal of Pharmaceutical Sciences	P. Boehling et al.
2017	Inter-particle coating variability in a rotary batch seed coater	DEM	Hertz-Mindlin Contact model	Chemical Engineering Research and Design	Mehrdad Pasha et al.
2018	Discrete element method simulations of mechanical plating of composite coatings on aluminum substrates	DEM	Voigt model with a slider	Surface & Coating Technology	Renata Khasenova et al.

- 1) 이산요소법을 이용한 필름 코팅 팬에서 다양한 약제학적 정제 형태의 움직임 및 방향 모델링(Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM)

이 사례는 정제의 중요 품질 특성에 해당하는 필름 코팅 균일성을 예측하기 위해 이산요소법을 이용하여 몇가지 새로운 약제학적 정제 형태의 움직임 및 방향을 계산적으로 모델링한 예시 연구이다. 이 사례에서는 회전 코팅 팬에서 정제의 움직임을 모델링하기 위해 DEM을 적용하였으며, 입자 간 작용하는 접촉력을 계산하기 위해 Hertz-Mindlin 모델을 사용하였다. 연구에서는 총 두 가지 시뮬레이션 세트가 수행되었다. 첫 번째 세트(실험 검증)에서는 DEM 모델 검증의 목적으로 실험 데이터와 개발된 DEM 모델을 비교하기 위한 연구가 수행되었다. 두 번째 세트(변수 연구)에서는 정제 내 및 정제 간의 코팅 균일성에 정제 형태가 미치는 영향을 조사하기 위해 5개의 상이한 비구형 및 구형 정제를 모델링하는 연구가 수행되었다. 정제의 형태에 대해서는 아몬드, 탄환, 반달, 방패 및 SRC가 포함되며 구 형태는 비교를 위한 자료로 쓰인다.

실험 검증 및 변수 연구를 위해 수행된 시뮬레이션의 기본 공정변수, 물질 특성 및 접촉 매개변수 값의 범위는 아래 표 IV-5와 같이 제시되어있다. 실험 검증 시뮬레이션을 위한 공정변수는 실험을 수행한 조건과 동일하게 선택되었다. 변수 연구를 위한 시뮬레이션의 경우, 팬 속도와 하중은 실험한 실험 범위 내에서 다양하도록 선택되었다.

표 IV-5: 시뮬레이션의 기본 공정변수, 물질 특성 및 접촉 매개변수 값의 범위

매개변수		실험 검증		변수 연구	
		Value		Baseline value	Range
기본 공정변수	팬 속도(RPM)	22		22	(16, 28)
	팬 하중(kg)	0.7 및 1.0		1.5	(1.0, 2.0)
	정제의 수	~875 및 1250		~1168	(778, 1539)
물질특성	전단계수(MPa)	정제	1.0	1.0	-
		스테인리스 강	3.0	3.0	-
	푸아송 비	정제	0.25	0.25	-
		스테인리스 강	0.30	0.30	-
	밀도 (kg/m ³)	정제	1500	1500	-
		스테인리스 강	7500	7500	-
접촉 매개변수	마찰계수 (μ)	정제	0.5	0.5	-
		스테인리스 강	0.5	0.5	-
	반발계수 (e)	정제	0.5	0.5	-
		스테인리스 강	0.5	0.5	-
	회전 마찰계수 (μ_R)	정제	0.0	0.0	-
		스테인리스 강	0.0	0.0	-

정제 간의 코팅 변동성은 분무 구역을 통과하는 횟수, 분무 구역에서 정제가 소비하는 시간 및 정제 간 측정의 가변성에 대한 함수이다. 이러한 변수들의 정량은 시뮬레이션 과정에서 각 정제 외관 통계를 수집하여 결정된다. 정제 내 코팅 변동성은 분무 구역을 통과할 때 정제 방향의 함수이다. 정량적인 방식으로 정제 내 코팅변동성을 설명하기 위해 방향 지수 (Orientation index, OI)를 사용하였으며 다음과 같은 식으로 정의된다.

$$\text{방향 지수} = \sigma_{\text{ideal}} - \sigma_{\text{tablet}}$$

분무 구역에서 강하게 선호하는 방향을 갖는 정제 형태는 큰 방향 지수 값을 가지며 이러한 형태는 상당한 정제 내 코팅 변동성을 갖게 된다. 반대로 분무 구역에서 선호하는 방향을 갖지 않는 정제 형태(구형에 가까운)는 결과적으로 방향 지수 값이 작으며 최소의 정제 내 코팅 변동성을 가지게 된다.

DEM 모델을 검증하기 위한 연구에서, 팬의 크기, 속도, 하중뿐 아니라 정제의 수, 크기 및 모양과 같은 모든 매개변수는 유사하도록 선택되었다. 분무 구역에서 정제의 외관을 특징 짓는 3가지 주요 통계가 1.0kg 및 0.7kg의 팬 하중에 대해 표 IV-6에 제시되어 있다. 각각의 경우에 대해, 실험 데이터와 DEM 모델 예측 간의 일치는 ±5% 이내로 개발된 DEM 모델이 유효하다고 판단하였다.

표 IV-6: 실험 데이터 및 DEM 모델 예측의 비교

		실험	DEM 모델	차이 (%)
1.0kg 팬 하중	외관 횟수(1/min)	30.6	30.0	-2.0%
	외관 사이의 평균 순환 시간(s)	1.92	1.92	0.2%
	통과 당 평균 체류 시간(s)	0.082	0.080	-2.9%
0.7kg 팬 하중	외관 횟수(1/min)	39.5	37.4	-5.3%
	외관 사이의 평균 순환 시간(s)	1.51	1.	0.7%
	통과 당 평균 체류 시간(s)	0.090	0.087	-3.6%

변수 연구 시뮬레이션 결과는 정제 간 코팅 균일성과 정제 내 코팅 균일성 두 부분으로 나뉘어 제시되었다. 각 부분에 대해 정제의 형태, 팬의 하중 및 팬 속도가 미치는 영향이 집중 조사되었다.

첫 번째는 정제 간의 코팅 균일성에 대한 결과로, 바람직한 정제 간의 코팅 균일성을 달성하기 위해서는 분무 구역에서의 체류 시간과 외관 사이의 순환 시간이 짧게 분포되어야 한다. 시뮬레이션에 기초하여 정제의 외관에 대한 데이터를 수집하였을 때, 정제 간의 코팅 균일성에 정제의 형태는 중대한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 동일한 방식으로 팬 하중 및 팬 속도가 정제 간 코팅 균일성에 미치는 영향을 조사했을 때, 팬 하중이 커질수록 코팅 변동성이 증가하며 팬 속도가 빨라질수록 코팅 변동성이 감소하는 경향을 보였다. 두 번째는 정제 내의 코팅 균일성에 대한 결과이다. 바람직한 정제 내 코팅 균일성을 달성하기 위해서는 정제가 분무 구역을 통과할 때 정제 방향이 균일하게 분포되어야 한다. 5개의 비구형 정제 형태와 정제 형태에 대한 분무 구역에서 방향의 플롯을 그림 IV-6과 같이 제시하였다. 각 데이터의 점들은 분무 구역에 있을 때 정제 면의 방향을 나타낸다.

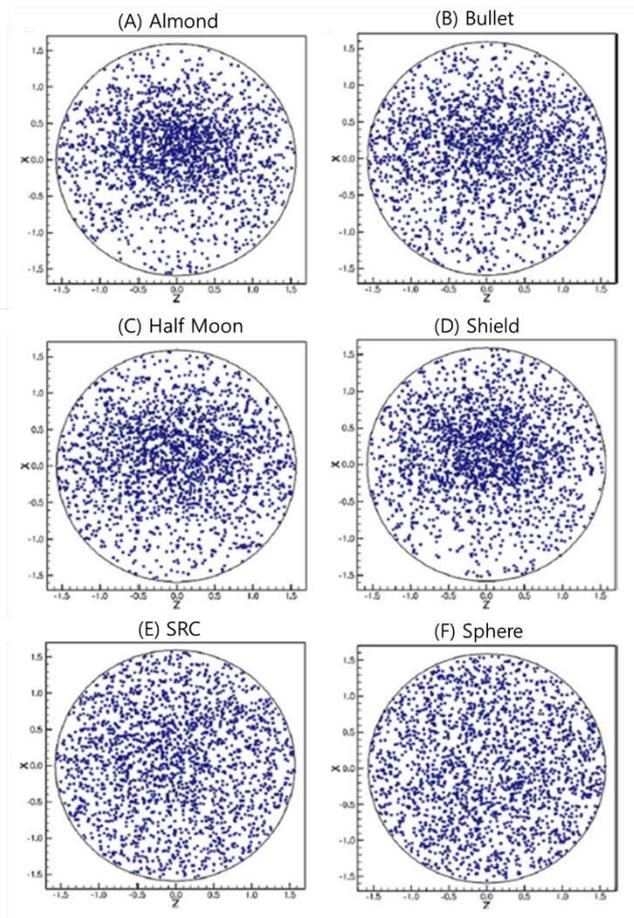


그림 IV-6: 분무구역을 통과하는 각 정제 방향의 분포

그림 IV-6에서 나타난 것과 같이, 아몬드와 방패 형태의 정제는 플롯의 중심 근처에 많은 점이 분포되어있으며 이는 일반적으로 정제의 면이 분무 층을 향하도록 선호하는 방향을 나타낸다. 따라서 정제의 모서리와 말단 부분에서는 코팅이 잘 되지 않으므로 상당한 정제 내 코팅 변동성이 예상됨을 알 수 있다. 탄환과 반달 형태의 정제는 플롯의 중심 근처에 많은 점들이 분포하나 그 수는 아몬드와 방패 형태보다는 극단적이지 않다. 따라서 탄환과 반달 형태의 정제는 아몬드와 방패 형태에 비해 상대적으로 선호하는 방향이 덜하다고 볼 수 있다. 마지막으로 SRC 형태의 정제는 점들이 상당히 고르게 분포되어 있으므로 정제 면이 선호하는 방향이 없다고 볼 수 있다. 이로 인해 바람직한 정제 내의 코팅 균일성이 예측된다. 비교자료로 쓰인 구형은 등방성이므로 가장 균일한 분포를 나타내며 선호하는 방향을 갖지 않는다.

정제 방향의 정량적인 분석을 위해 방향 지수(OI)값을 표 IV-7과 같이 제시하였다. 구형은 선호하는 방향이 관찰되지 않으며 방향 지수의 값이 0.0으로 관찰된다. 따라서 구형으로부터의 이탈이 증가하는 형태는 점차 강하게 선호하는 방향을 갖게 된다.

표 IV-7: 여섯 가지 정제 형태에 대한 방향 지수(OI) 값

형태	방향 지수(OI)
아몬드	0.172
탄환	0.082
반달	0.116
방패	0.162
SRC	0.020
구형	0.000

조사된 여섯 가지의 정제 형태 중 가장 강한 선호 방향을 나타낸 아몬드 형태에 초점을 맞추어 팬 속도 및 팬 하중이 정제 내 코팅 균일성에 미치는 영향을 알아본 결과 두 가지 모두 영향이 미미한 것으로 나타났다.

결론적으로 본 연구에서 개발하고 검증한 DEM 모델을 통해 정제의 필름 코팅에 대한 변동성을 예측한 결과, 정제 내 코팅 균일성에는 정제의 형태가 상당한 영향을 미치는 반면 팬 속도 및 팬 하중의 효과는 미미하였다. 또한 정제 간 코팅 균일성에는 정제의 형태가 미미한 효과를 보이고 팬 속도 및 팬 하중은 상당한 영향을 끼치는 것으로 확인되었다. 따라서 이 연구는 바람직한 코팅 균일성을 달성하기 위한 코팅 공정의 설계 및 최적화에 대한 DEM의 적용 가능성을 입증하였다.

2) 대규모 정제 코팅의 분석: 모델링, 시뮬레이션 및 실험 (Analysis of large-scale coating: Modeling, simulation and experiments)

이 사례는 생산 규모의 드럼 코팅기에서 드럼 하중, 회전 속도, 분사 속도 및 노즐의 수가 정제 간 코팅 변동성($C_{v, inter}$)에 미치는 영향을 조사한 예시 연구이다. 코팅공정의 시뮬레이션을 위해 DEM을 수행하였으며, 접촉 시 입자에 적용하는 힘을 계산하기 위해 LSD 모델을 적용하였다. 시뮬레이션은 90초 동안 수행하였으며 총 처리시간은 300분으로 설정하였다. 시뮬레이션을 위해 필요한 물질 특성, 상호 매개변수는 표 IV-8과 같이 제시되었다.

표 IV-8: 시뮬레이션에 적용한 물질 매개변수 및 상호작용 매개변수

매개변수		값
정제의 물질특성	스프링 상수	2500 N/m
	밀도	1150 kg/m ³
정제-벽 상호작용	반발계수	0.78
	정지 마찰계수	0.45
	회전 마찰계수	0.01
정제간의 상호작용	반발계수	0.78
	정지 마찰계수	0.39
	회전 마찰계수	0.01
시뮬레이션	시간 단계 길이	4·10 ⁻⁵ s
셀 크기 (X, Y, Z)		(0.0061, 0.0058, 0.0061)m

시뮬레이션 실행은 시뮬레이션 실험 설계(Design of Simulation Experiments, DoSE)라 알려진 통계 설계에 따라 진행되었다. 공정변수에 대해 상한 및 하한값이 정의되었으며 실험의 목표는 실제 공정을 모방하고 최적의 공정변수를 찾는 것이었다. 회전 속도와 충전 레벨은 각각 8~10 rpm과 230~290 kg 사이에서 변화하였으며 이러한 하중 및 회전 속도에 대해 DEM 시뮬레이션이 수행되었다(총, 7개의 시뮬레이션). 분무의 영향은 DEM 시뮬레이션 완료된 후, 후처리 과정에서 결정되었다. 여기서 노즐의 수는 4, 6 및 8이며 중심 분무 속도는 240g/min에서 160g/min 및 360g/min으로 변화한다. 따라서 후처리는 9가지의 공정변수를 포함하므로 총 7*9(63)개의 시뮬레이션 사례가 발생하였다.

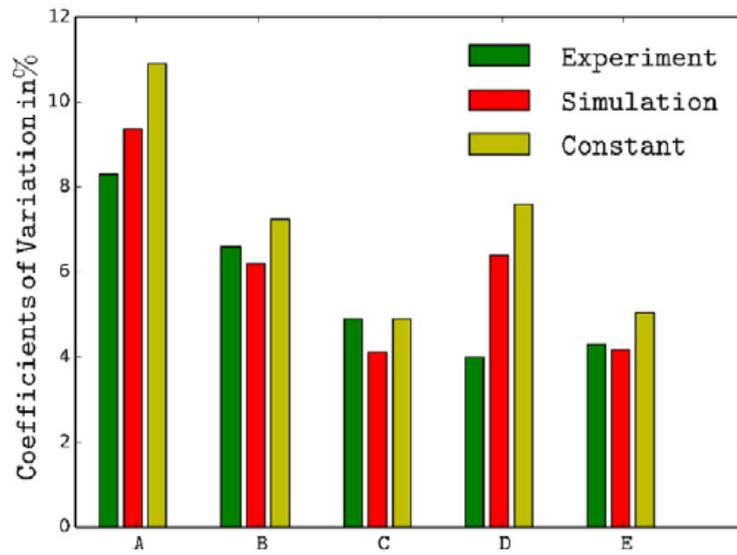


그림 IV-8: 실험 및 시뮬레이션의 코팅 변동성에 대한 막대 차트

그림 IV-8의 그래프에 제시된 것처럼 모든 시뮬레이션 결과는 실험 결과와 유사한 것을 확인할 수 있다. 따라서 DEM 시뮬레이션이 신뢰성 있는 결과 예측을 나타내는 것으로 판단하였다.

DoSE를 통해 63가지의 경우에 대한 코팅 시뮬레이션을 수행한 후, 공정변수의 변동이 $C_{v, inter}$ 에 미치는 영향을 통계적으로 분석하였다. 그림 IV-9의 등고선에 제시된 것처럼, $C_{v, inter}$ 는 8개의 노즐과 160g/min의 분사속도(가장 왼쪽 상단 부분)에서 가장 좋은 값을 나타내었다. 반면 4개의 노즐과 최고 분사 속도(오른쪽 아래)에서는 가장 좋지 않은 값을 나타내었다. 따라서 노즐의 수를 증가시키고 분무 속도를 감소시키는 것이 $C_{v, inter}$ 을 낮추고 코팅 공정의 전체 효율을 증가시킬 수 있다.

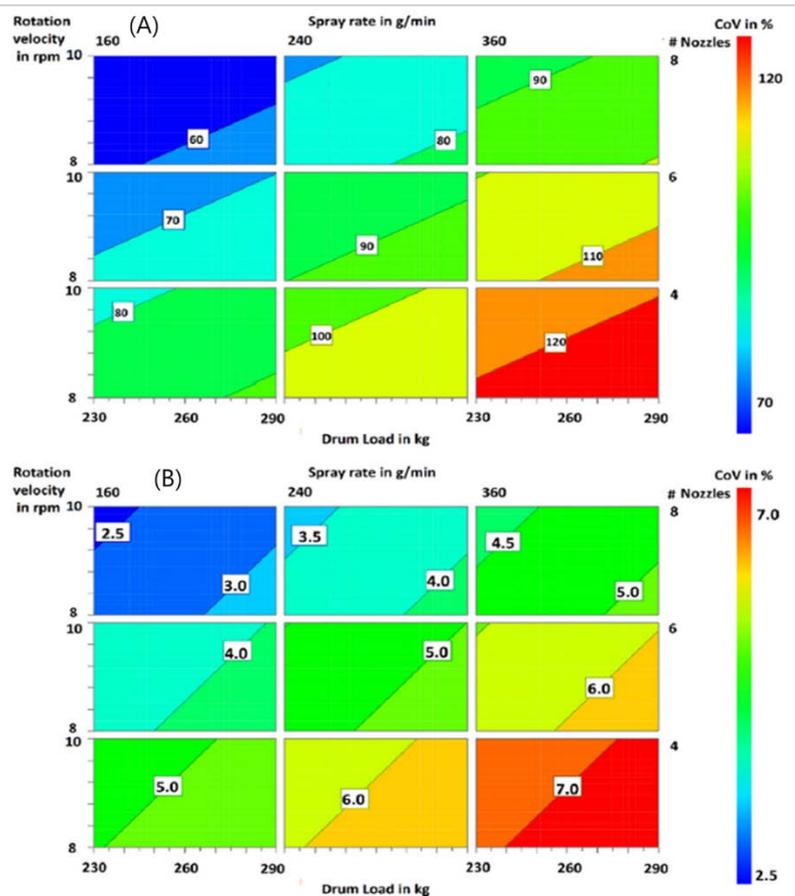


그림 IV-9: 4 개의 공정변수(회전 속도, 드럼 하중, 분무 속도 및 노즐의 수)의 변동에 따른 $C_{v, inter}$ 의 영향을 나타낸 등고선 플롯 (A)90초 후 및 (B)300분

결론적으로 본 연구에서는 개발한 DEM 모델을 실험 조사에서 얻은 값과 비교하여 검증한 후, 시뮬레이션 실험 설계(DoSE)의 수행을 통해 $C_{v, inter}$ 에 대해 다양한 공정변수의 영향을 조사하였다. 따라서 DEM 시뮬레이션이 대규모 산업 코팅 공정을 연구하는데 유용한 도구임을 입증하였고 결과적으로 코팅기의 설계, 스케일 업 및 공정의 제어에 적용할 수 있는 가능성을 제시하였다.

3 타정 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석

표 IV-9와 같이 SCI급 문헌을 기반으로 2004년 이후부터 타정 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 사례를 11건 확인하였다.

표 IV-9: 타정 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 문헌

연도	논문명	메커니즘기반 모델	접촉 모델	저널명	저자명
2004	Distinct element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression	DEM,	Heckel analysis	Powder Technology	A. Hassanpour, M. Ghadiri
2008	DEM simulations of die filling during pharmaceutical tableting	DEM	Elasto-Plastic	particuology	Chuan-Yu Wu
2010	Optimizing the design of eccentric feed hoppers for tablet presses using DEM	DEM	Hysterstic Spring	Computers and Chemical Engineering	William R. Ketterhagen, Bruno C. Hancock
2011	Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: A review	PBM, PBMs, CFD, PBM-CFD, DEM-PBM,	Hertz-Mindlin	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	Severine Therese F.C. Mortier, et al
2012	Discrete element method modeling od bi-convex pharmaceutical tablets Contact detection algorithms and validation	DEM	-	Chemical Engineering Science	Madhusudhan Kodam, et al
2014	Particle size segregation promoted by powder flow in confined space: The die filling process case	DEM	Linear Cohesion	Powder Technology	Daniel Mateo-Ortiz, Fernando J. Muzzio, Rafael Méndez
2016	Size- induce segregation during pharmaceutical particle die filling assessed by response surface methodology using discrete element method	DEM	-	Journal of Drug Delivery Science and Technology	Ryoichi Furukawa, et al
2016	Numerical simulation of powder flow in a pharmaceutical tablet press lab-scale gravity feeder	DEM	-	Powder Technology	Srikanth R. Gopireddy, Claudia Hildebrandt, Nora A. Urbanetz
2018	Simulation of particle size segregation in a pharmaceutical tablet press lab-scale gravity feeder	DEM	Hertz-Mindlin+JKR	Computers and Chemical Engineering	Claudia Hildebrandt et al
2018	A hybrid approach to predict the relationship between tablet tensile strength and compaction pressure using analytical powder compression	DEM	strength-pressure relationship model	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	Ann-Sofie Persson, Göran Alderborn
2018	Compressibility and tablet forming ability of bimodal granule mixtures: Experiments and DEM simulations	DEM	Multi-particle contact model	International Journal of Pharmaceutics	Josefina Nordstrom et al

③ 타정 공정 중 다이 충전의 DEM 시뮬레이션 (DEM simulations of die filling during pharmaceutical tableting)

이 사례는 회전식 타정 공정의 다이 충전을 모방한 고정식 슈-이동식 다이의 파우더의 유동성 거동을 2D의 불규칙한 입자를 고려한 이산요소법 (DEM) 방식을 사용한 분석이다. 본 연구에서는 입자의 수와 크기의 영향, 입자 크기분포의 영향, 입자 형태의 영향 세 가지 부분으로 나누어 시뮬레이션을 실행한다. 아래의 표 IV-10은 고려되는 매개변수를 제외한 고정된 입력 매개변수를 제시한다

표 IV-10: 시뮬레이션 매개변수

매개변수	표시(단위)	값
평균 입자면	\bar{n}	9
입자면의 변화	Δn	3
평균반경	\bar{r} (mm)	0.3
반경의 변화	$\Delta \bar{r}$ (mm)	0.2
Rugosity	\bar{r}	0.1
표준접촉강성	K_n (N/m)	1×10^6
접선방향접촉강성	K_t (N/m)	1×10^6
입자밀도	ρ (kg/m ³)	7.85×10^3
입자 간 마찰	-	0.5
입자 벽 마찰	-	0.15
충전비	δ	1.2

다이는 폭 5mm, 깊이 30mm, 슈의 크기는 60mm X 35mm로 그림의 슈에 채워진 입자는 아래에 지정된 속도에 따라 이동하는 다이에 의해 채워지며, 다이 테이블은 50~500mm/s의 지정된 속도로 움직인다. 그림 IV-10은 DEM을 시행하기 위한 모식도이며 그림 IV-11은 다이 충전 중 파우더의 흐름 100mm/s, 400mm/s에서 각 속도 별 입자의 충전 시뮬레이션 결과를 보여준다.

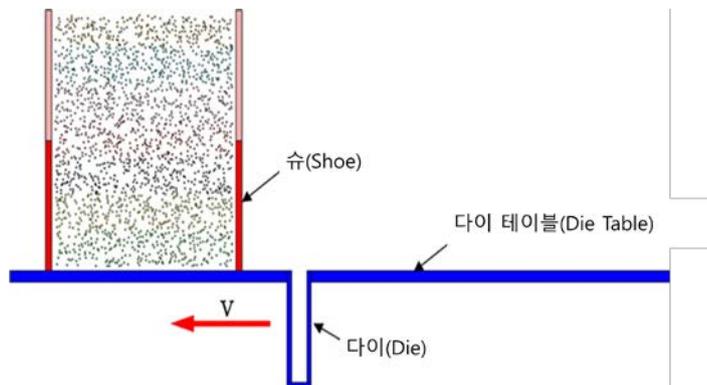


그림 IV-10: 고정식 슈-이동식 다이 모식도

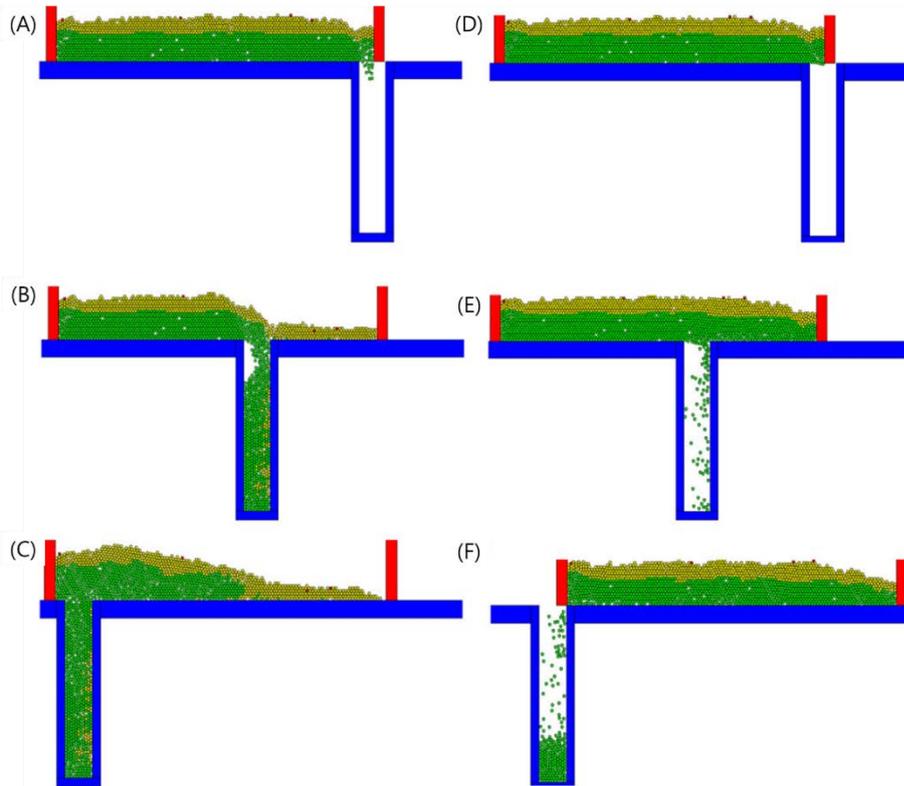


그림 IV-11:100mm/s(왼쪽 A-B-C), 400mm/s(오른쪽 D-E-F)의 시뮬레이션 결과

위 그림 IV-11의 결과에 따르면, 낮은 충전 속도에서 파우더는 두꺼운 흐름으로 다이에 들어가는 반면 충전 속도가 빠를 경우 파우더는 다이의 오른쪽 안으로 흘러 들어간다.

위와 같은 방식으로 본 연구에서는 입자의 수와 크기의 영향, 입자 크기분포의 영향, 입자 형태의 영향 세 가지 부분으로 시뮬레이션을 진행하였으며 입자의 수는 파우더의 거동이 슈 내의 높이에 크게 의존하는 것을 알 수 있으며, 입자 형태에 따라 입자의 배열을 갖게되며 이는 다이 충전과 밀접한 관계를 가진다는 결과를 제시한다. 또한 최대 유속은 다양한 입자에 대한 임계 충전 속도에서 얻어지는 것임을 알 수 있었다. 이 모든 결과를 종합 해 보면 형태, 크기, 크기분포, 사용된 입자의 수, 슈 내 분체층 높이 및 평균속도 및 충전 비율이 각각 고려된 모든 경우에 대해 각 다이가 완전히 채워지는 임계속도를 얻었으며 조사된 모든 시스템에 대해 산출된 임계유속에서 최대 유속이 얻어지는 것을 확인할 수 있음을 보여준다.

- 1) 이산 요소법을 이용한 반응 표면 방법론에 의한 입자의 다이 충전 중 크기에 의한 분리 (Size-induced segregation during pharmaceutical particle die filling assessed by response surface methodology using discrete element method)

본 연구는 반응 표면방법론(RSM)과 결합된 이산요소법(DEM)은 수직으로 움직이는 하편치가 장착된 수평으로 움직이는 다이를 사용하는 제약 공정에서의 타정기 다이 충전 동안 입자의 분리거동을 조사하기 위해 수행되었다. 자세히는 서로 다른 입자의 혼합물의 정량화 및 크기(400, 300 및 200 μm), 다이속도 (500, 1000, 1500 및 2000 mm/s), 셀 내부의 효과를 조사하기 위해 두 가지의 입자를 포함하는 혼합물 DEM 시뮬레이션을 수행한다. 아래 표 IV-11 및 그림 IV-12에 시뮬레이션을 수행하기 위한 기준과 그 모식도를 제시하였다.

표 IV-11: 입력 매개변수와 조건

매개변수	값
길이 탄성계수(GPa)	-
입자1	0.1
벽	210
입자의 푸아송 비	
입자2	0.3
벽	0.3
입자밀도 (kg/m^3)	1500
단분산 입자의 시뮬레이션 조건	-
시간 (s)	1.0×10^{-6}
입자 지름 (μm)	800
입자 수	30000
압축압력 (MPa)	7

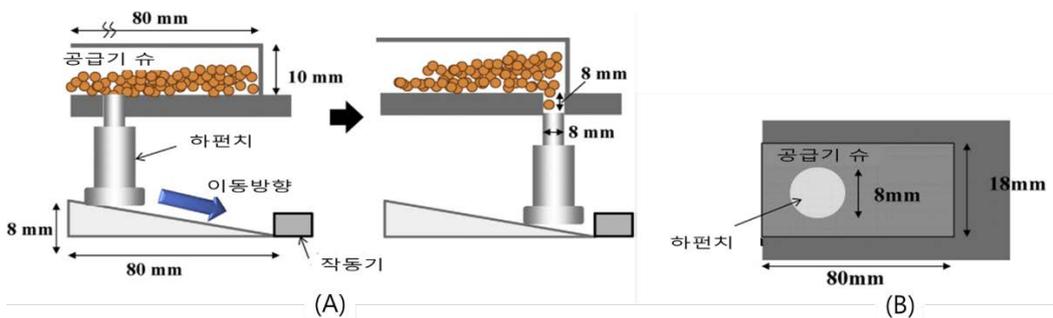


그림 IV-12: 시뮬레이션 설정의 설계도 (A)측면도, (B)평면도

셀은 그림 IV-13과 같이 다이를 3개의 수평위치, 3개의 수직위치로 나누어 생성한다. 시뮬레이션 조건은 표 IV-12에 제시하였으며, 다이 속도는 상업용 타정기의 속도와 일치한다.

표 IV-12: 두 가지 혼합물에 대한 시뮬레이션 조건

매개변수		값			
시간(s)		1.0x10 ⁻⁷			
큰 입자 크기 (μm)		500			
큰 입자의 수		15788			
작은 입자 크기 (μm)		400	300	200	
작은 입자의 수		30836	73093	246690	
변수(X)		조건			
1	수평적 위치	-1	0	1	
2	수직적 위치	-1	0	1	
3	작은 입자 크기 (μm)	400	300	200	
4	다이 속도 (mm/s)	500	1000	1500	2000



그림 IV-13: 다이의 구획화 (A) 수평위치, (B) 수직위치

DEM 시뮬레이션을 위한 입자의 매개변수를 교정하기 위해 바운스 높이, 구름 거리, 안식각, 반발계수, 구름 마찰계수, 정지 마찰계수를 측정하여 아래의 표 IV-13에 제시하였다.

표 IV-13: 실험적 DEM 매개변수 요약

바운스 높이 (cm)	입자-입자	2.362±1.111
	입자-벽	9.238±1.543
구름 거리 (cm)	입자-입자	4.19±0.54
	입자-벽	6.03±1.65
반발계수	입자-입자	0.336
	입자-벽	0.677
구름 마찰계수	입자-입자	0.112
	입자-벽	0.075
정지 마찰계수	입자-입자	0.4
	입자-벽	0.2
안식각 (degree)		64±1

얻어진 매개변수는 입자 흐름거동을 구체화하여 시뮬레이션에 적용하였으며, 그 결과를 실험과 시뮬레이션 간의 입자 흐름거동으로 비교하였다. 그 결과를 아래의 그림 IV-14에 이미지를 제시하였다.

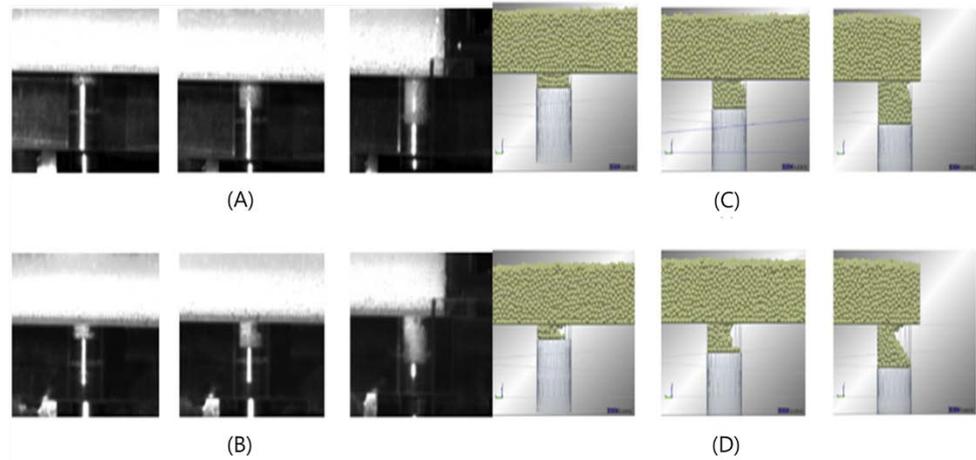


그림 IV-14: 다른 다이 속도에서 충전 공정 중 고속 카메라 관찰 및 DEM 시뮬레이션 이미지 (A) 및 (C) 100 mm / s, (B) 및 (D) 500 mm / s.

위의 그림 IV-14에서는 100mm/s 의 속도로 다이에 천천히 충전되어 중량의 변화가 적다는 것과 500mm/s의 속도는 공간이 발생한다는 점을 보여주며, 이 공간은 정제의 불균일한 무게변화를 야기할 수 있다. 이 시뮬레이션은 입자가 100mm/s 정도의 느린 속도로 다이에 충전되어야 무게가 일정한 정제를 얻어낼 수 있음을 보여준다.

위의 실험을 통해 확실해진 입자의 매개변수를 적용하여 두 가지 입자에 대해 시뮬레이션을 진행하였으며 아래의 그림 IV-15는 작은 입자 분리에 대한 DEM 결과를 보여준다.

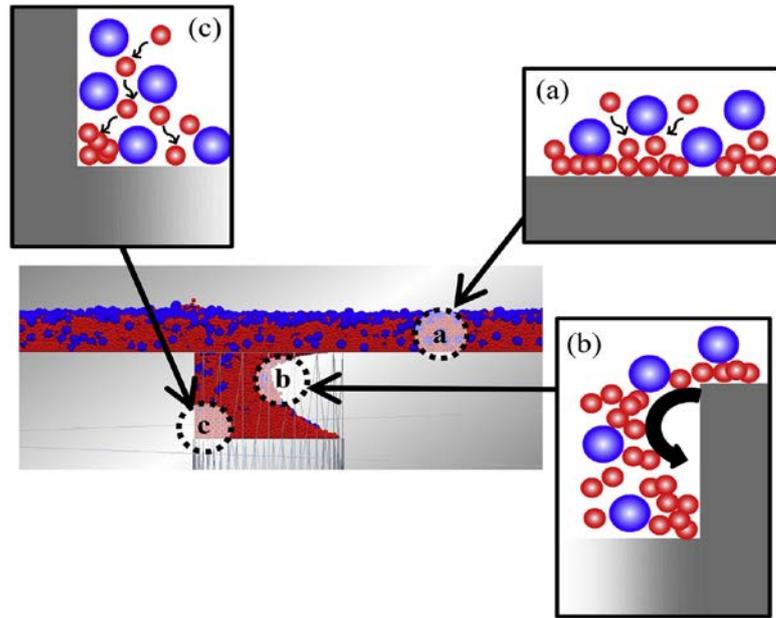


그림 IV-15: 작은 입자의 분리에 대한 DEM 시뮬레이션 도식화

그림 IV-15(A), (B), (C)는 슈에서 작은 입자의 여과, 다이의 아래쪽 앞 모서리에서 분리로 이어지는 작은 입자의 유동, 다이의 하단 후면 모서리에서의 작은 입자의 여과를 보여준다. 입자가 안으로 흘러 들어가기 이전에 슈에서는 이미 작은 입자의 분리가 발생하였으며 이 때문에 정체의 캡핑 및 스티킹이 발생할 수 있다. 위의 그림 IV-15의 결과를 통해 입자크기는 분리 지수에 큰 영향을 줄 것으로 예측할 수 있다. 본 연구는 균일한 입자 크기가 분리를 방지 할 수 있으며 입자 크기가 균일한 경우에 다이의 속도는 공정 에 영향을 끼치지 않는다는 것을 보여준다. 결론적으로 본 연구에서는 타정 기의 생산 효율성과 작업속도를 향상시키는 기초지식을 DEM과 연계시켜 설명하였다.

4 건조 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석

표 IV-14와 같이 SCI급 문헌을 기반으로 2009년 이후부터 건조 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 사례를 8건 확인하였다.

표 IV-14: 건조 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 문헌

연도	논문명	메커니즘기반 모델	접촉 모델	저널명	저자명
2009	Stochastic simulation of agglomerate formation in fluidized bed spray drying: A micro-scale approach	Monte Carlo method	-	Chemical Engineering Science	Korina Terrazas-Velarde, et al
2013	Development of a Population Balance Model of a pharmaceutical drying process and testing of solution methods	PBM	-	Computers and Chemical Engineering	Severine Therese F.C. Mortier et al
2013	Multi-dimensional mechanistic modeling of fluid bed granulation processes: An integrated approach	PBM	Heat and Mass coupled model	Advanced Powder Technology	Anwasha Chaudhury, et al
2017	Mechanistic modelling of infrared mediated energy transfer during the primary drying step of a continuous freeze-drying process	mechanistic primary drying model	-	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	Pieter-Jan Van Bockstal, et al
2018	Developing a framework to model the primary drying step of a continuous freeze-drying process based on infrared radiation	Monte Carlo method model	Analogous model	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	Pieter-Jan Van Bockstal, et al
2018	CFD simulations of droplet and particle agglomeration in an industrial counter-current spray dryer	CFD	Agglomeration model, DPM model	Advanced Powder Technology	M. Jaskulski ↑, P. Wawrzyniak, I. Zbicin'ski
2018	On the particle formation in spray drying process for bio-pharmaceutical applications: Interrogating a new model via computational fluid dynamics	Coupled PBM-DEM model	k-e model	International Journal of Heat and Mass Transfer	Sadegh Poozesh et al
2018	CFD modeling to determine the minimum fluidization velocity of particles in gas-solid fluidized bed at different temperatures	CFD	Eulerian-Lagrangina model	Powder Technology	S.Gosavi at al.

- 1) 생물 약제 응용 분야의 분무 건조 공정에서 입자 형성에 관한 연구: 전산 유체 역학을 통한 새로운 모델 조사(On the particle formation in spray drying process for bio-pharmaceutical applications: Interrogating a new model via computational fluid dynamics)

이 연구에서는 분무건조기를 이용한 모델링 및 시뮬레이션에 관한 사례로 의약품의 분무 건조 중에 분사되는 액적의 건조역학에 대한 조사를 CFD와 결합된 CDC(the characteristic drying curve)시뮬레이션 결과를 나타낸다. 실험적 연구로 분무건조기를 이용한 물방울의 크기 분포 및 속도크기 분포와 관련된 파일럿 규모 분무건조 시스템 및 분무 특징은 아래의 그림 IV-16과 같이 제시하였다.

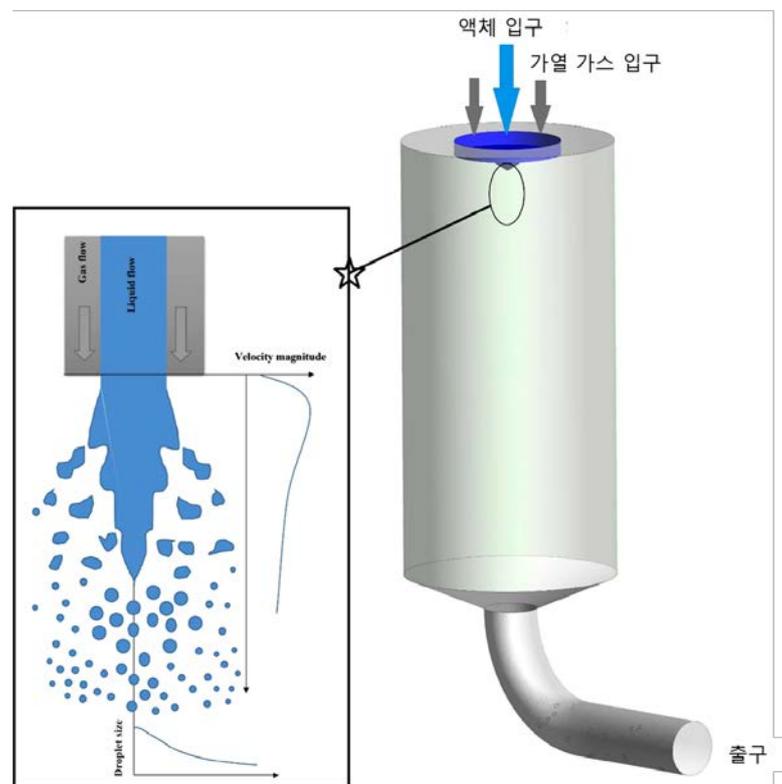


그림 IV-16: 이중 유체 분사 노즐과 이에 상응하는 정상적인 속도 크기 및 입자크기 분포의 도식 및 치수가 있는 파일럿 분무 건조기의 3D 모델

입구의 정상작동 온도는 80℃이며 유속은 각 0.0006, 0.032 및 0.00023kg/s 에서 실험을 실시했다. 폴리머를 메탄올에 첨가 한 후 용해용 자기 교반 막대를 사용하여 혼합하여 3.6 % (w / w)를 만들었다. 아래의 표 IV-15에 파일럿 분무건조기 실험 결과에 대해 제시한다.

표 IV-15: 가스 분무, 가공가스 및 액체 유속 0.0006, 0.032 및 0.00023kg/s 에서 파일럿 분무 건조기의 거시적 열 특성

Inlet 온도(°C)	Outlet 온도(°C)	용액농도(%)	열손실, 열전달률(W)	열 효율(%)
80	37	8.0	346.7	45
100	48	7.0	469.9	37
120	54	5.4	661.9	30
140	63	4.9	812.6	27

각 온도에서의 해당 열 손실을 구하여 벽 경계면에 대한 열유속을 입력매개 변수로 사용하였다. 실현 가능한 모델 중 잘 알려진 2 개의 난류 모델 (k-e 및 k- ω)을 적용한다. 실험결과 CFD 시뮬레이션의 첫 번째 단계에서 실현 가능한 k-e 및 k- ω 모델을 사용하여 가스 흐름에 대한 패턴을 얻었으며 그 결과를 아래 그림 IV-17에 제시한다.

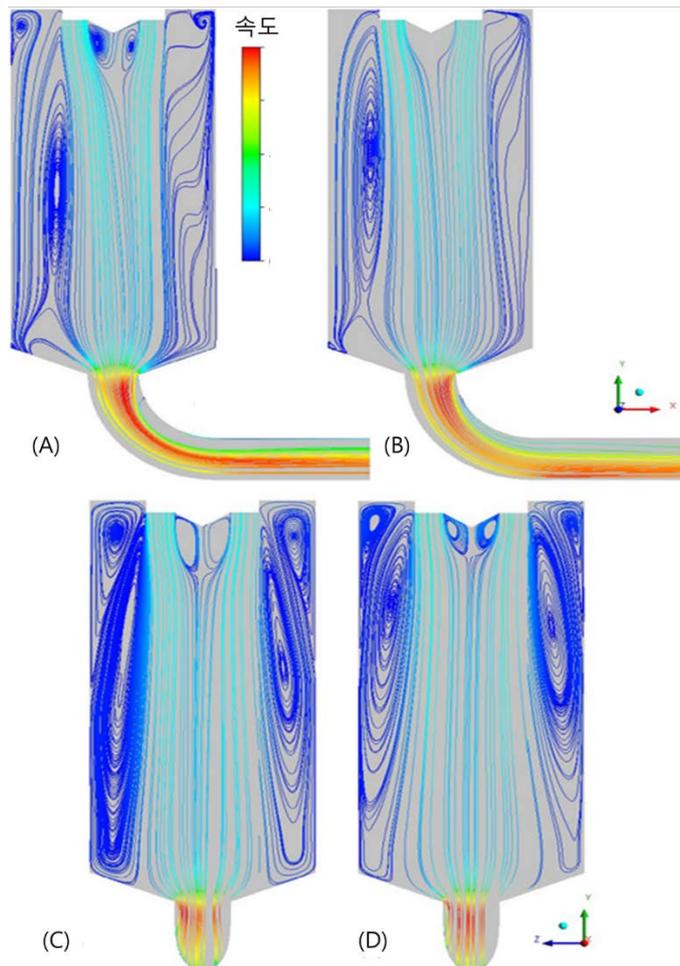


그림 IV-17: 실현 가능한 k-e(왼쪽) 및 k- ω 모델(오른쪽) (A)와 (B)의 X-Y 평면과 (C)와 (D)의 Y-Z 평면에 대한 0.032 kg/s 의 가스 유속을 처리하기 위한 유선

두 모델의 결과에서 유선의 공통적인 유사성이 발견되었지만 안전성이 더 높은 k-e 모델을 주요 난류 모델로 채택한다. k-e 모델을 이용하여 아래의 그림 IV-18과 같은 10개의 주입구별 결과를 얻었으며, 그림 상단의 합습도 표시는 입자의 메탄올 함량을 나타낸다.

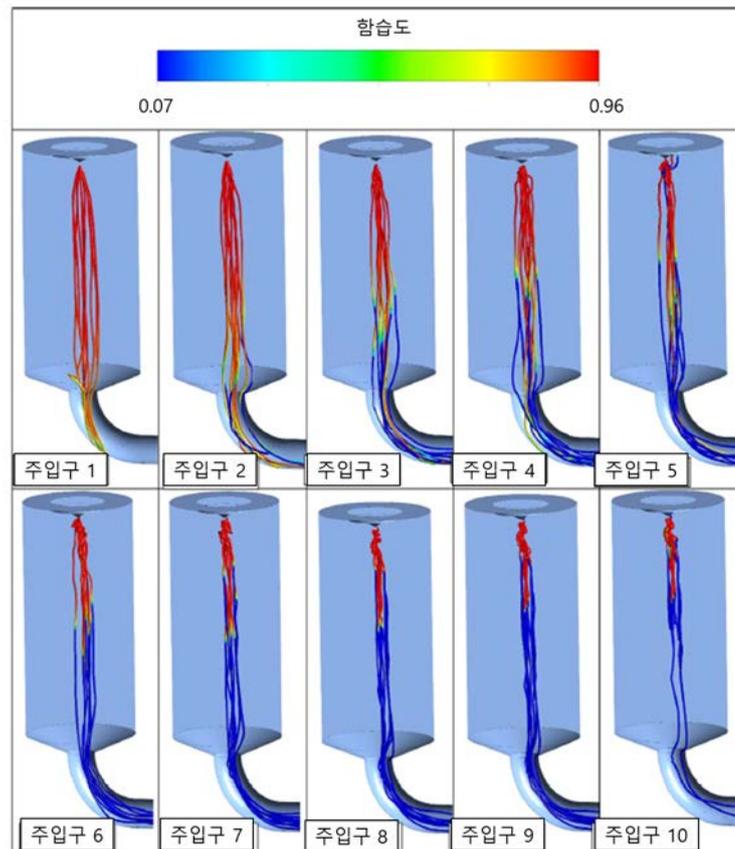


그림 IV-18: 10 개의 분사에 대해 용매 함량으로 채색 된 모의 3D 입자 궤적의 분석.

분사1에서 모든 액적들은 완전히 건조되기 전에 건조기의 바닥에서 출구 벽에 충격을 주었다. 주입1에서 주입 6까지의 체류시간 증가의 결과는 건조기의 출구를 빠져나가는 액적의 비율을 증가하는데 이는 체류시간의 증가로 인해 건조기의 출구로 빠져나가는 액적의 비율을 증가시켜 분사 중 액적이 90% 이상이 건조된 분말로 얻어질 수 있다. 더 작은 직경의 물방울을 사용해 주입 7을 통해 주입 10까지 적용 시켰을 때 대부분은 건조기 내부의 재순환 유선 때문에 건조기의 측면 또는 상단에 부착된다. 결과적으로 건조기 내부의 소용돌이가 증가하면 건조기 배출구에서 나오는 더 큰 입자의 비율이 증가한다는 것을 보여준다. 이것은 소용돌이 치는 효과가 큰 입자가 벽과 충돌하는 것을 방지하고 큰 입자의 높은 비율이 건조기 출구로 향하는 것을 발견함으로 설명이 가능하다. 본 연구에서는 CFD 도구와 결합된 CDC 시뮬레이션과 동일한 유형 및 크기의 분무 건조기의 실험 데이터에 대한 비교, 종의 공간 분포 및 흐름, 분무 건조 동역학 및 크기 및 분무 건조기의 작동 건조 동역학을 기반으로 건조기 내의 소용돌이 흐름과 액적 건조 및 입자 직경에 미치는 영향과 CDC 모델을 적용하여 소용돌이 유동이 분무 건조기 효율에 미치는 유익한 효과에 대해 제시한다. 이를 바탕으로 데이터 및 디자인은 분무건조 성능 및 분무건조를 이용하여 제조된 입자의 유효성 및 물리적 특성을 개선하기 위한 기초가 될 것 이라는 것을 보여주는 사례이다.

2) 3가지 스케일의 제약 유동층 프로세서에서 스케일링 효과 예측을 위한 CFD 시뮬레이션(CFD simulations for prediction of scaling effects in pharmaceutical fluidized bed processors at three scales)

이 연구에서는 3개의 스케일에서 유동층 프로세서의 실험작동을 CFD 시뮬레이션 결과와 비교한다. 유동층 프로세서의 효과적인 작동을 위해서는 균일한 가스 분배와 입자혼합이 필요하다. 실험실규모에서 생산규모로 유동층 공정을 확장시키면 과립 감소, 입자의 손실, 분리와 같은 고유한 문제가 발생한다. 또한, 현재의 방법은 유동화에 대한 영향의 스케일 의존성 및 유동화 입자에 대한 관련 효과로 인해 대규모 실험 없이 공정 성능을 최적화 하는 것을 어렵게 만든다. 아래의 표 IV-16은 서로 다른 스케일의 유동층 과립기의 공정 설정 값을 제시한다.

표 IV-16: 공정 설정값

	유동층 과립기 1		유동층 과립기 2		유동층 과립기 3	
	Low flow	High flow	Low flow	High flow	Low flow	High flow
공기유량 (CFM)	1.2	3.2 to 3.5	10	33	53	175
질량 (kg)	0.15	0.15	2.0	2.0	45	45
배기압력 (kPa)	101	101	101	101	92.5	92.5
온도 (°C)	35	35	35	35	35	35

유동화 거동은 반응기의 기하학적 구조 및 내부 구조뿐만 아니라 입자의 크기 분포 및 분말의 물리적 성질에 달려있다. 유동층 거동을 정확하게 시뮬레이션 하기 위해서는 입자의 유체효과, 입자-벽 충돌 및 입자-입자 상호작용에 대해서도 수치적인 방법을 선택해야 한다. 이를 고려하여 아래의 그림 IV-19와 같은 각 유동층 공정모델에 대해 3차원 CFD모델이 생성되었다. 아래의 그림 IV-19에 그 이미지와 한계조건을 제시한다.

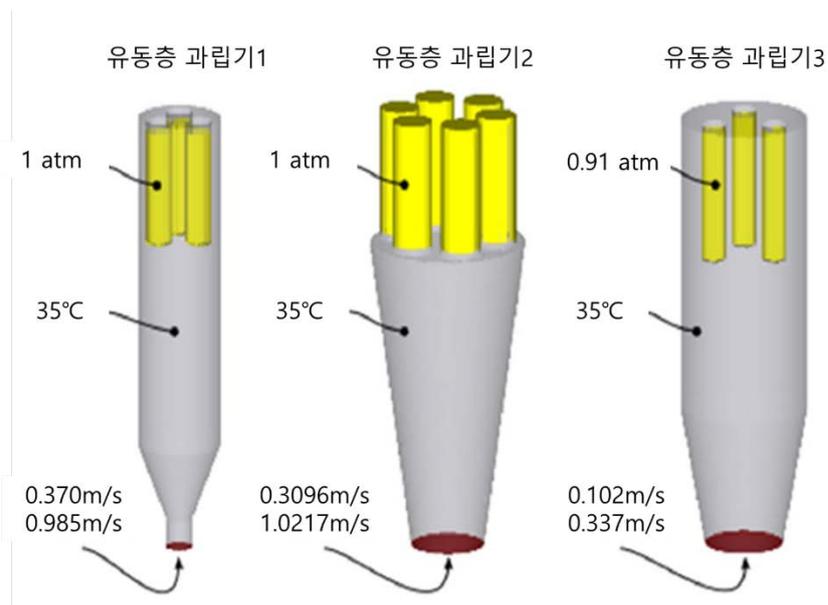


그림 IV-19: 각 스케일 별 유속 및 압력 한계

한계조건은 공정 분배기에서의 균일한 유속 한계와 공정 필터의 압력 한계로 구성된다. 실제 실험과 모델의 비교는 유동층 거동에 대한 질적 관측, 유동층 과립기1 및 유동층 과립기2에서의 층 높이 측정 및 입자가 배출된 높이의 측정을 기반으로 한다.

시뮬레이션 결과 어떤 유량이든 상관없이 압연식 버블링이 관찰된다. 하지만 유동층 과립기3에서는 시뮬레이션 결과를 실제 실험데이터와 비교하는데 어려움이 있다. 그래서 유동층 과립기1 및 유동층 과립기2에서의 베드높이와 내부분수높이를 시뮬레이션과 비교하여 도식화 하였다. 이를 아래의 그림 IV-20에 제시한다.

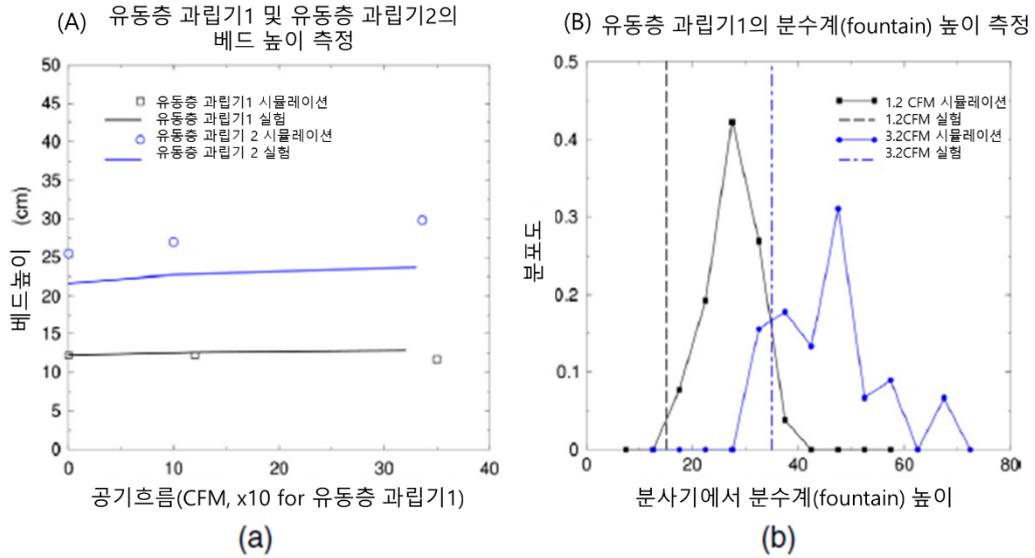


그림 IV-20: 유동층 과립기 1 의 Gloss 및 유동층 과립기 2 에서의 시뮬레이션과 실험값

그림 (A)에서 도시된 베드의 높이 데이터의 경우 실험 및 시뮬레이션 모두 유동층 과립기1에서 모두 무시할 수 없는 편차가 일어나지만 유동층 과립기2에서는 두 결과값 모두 공기 유량에 따른 꾸준한 베드높이의 편차를 알 수 있다. 유동층 과립기2 실험에서 베드 높이는 질량과 벌크 밀도를 기준으로 예상보다 높았지만 공기 흐름이 변함에 따라 베드 팽창속도가 일치한다고 볼 수 있다. 그림 (B)에서는 시뮬레이션 분수 높이가 실험 분수높이보다 높은 범위의 분수높이를 가진다. 결론적으로 이러한 불일치는 입자 다공성에 대한 CFD분석 가정 때문일 수 있다. 이를 고려하여 수치적 방법 및 시뮬레이션 접근법은 여러가지 크기의 유동층의 유동거동을 성공적으로 예측하여 재료 특성, 공정 부하 유입공기 유량 및 유동층 형상에 기반한 정보를 산출할 수 있다. 본 연구에서는 CFD가 제약산업에서 일반적으로 사용되는 유동층 프로세서의 작동 매개변수를 결정하고 원하는 생산 요구사항을 충족시켜 공정시뮬레이션을 얻어내 산업적 측면에서 다양한 크기로 공정을 조정하는데 도움이 될 수 있다는 것을 제시한다.

5 혼합 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석

표 IV-17과 같이 SCI급 문헌을 기반으로 2004년 이후부터 타정 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 사례를 18건 확인하였다.

표 IV-17: 혼합 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 문헌

연도	논문명	메커니즘기반 모델	접촉 모델	저널명	저자명
2002	The infence of DEM simulation parameters on the particle behaviour in a V-mixer	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Chemical Engineering Science	H. P. Kuo et al
2010	Large-scale powder mixer Simulations using massively parallel GPU architectures	DEM	-	Chemical Engineering Science	Charles A. Radeke et al
2010	2D DEM simulation of particle mixing in rotating drum: A parametric study	DEM	spherical contact model	Particuology	Yong Xu et al
2012	Mathematical Development and Comparison of a Hybrid PBM-DEM Description of a Continuous Powder Mixing Process	Hybrid PBM-DEM	-	Journal of Powder Technology	Maitraye et al
2013	Large-scale CFD-DEM simulations of fluidized granular systems	Hybrid CFD-DEM	linear-spring and dashpot model	Chemical Engineering Science	Dalibor Jajcevic et al
2014	A mechanistic population balance model for granulation processes :Effect of process and formulation parameters	PBM	-	Chemical Engineering Science	Anwasha Chaudhury et al
2015	Analysis of the mixing of solid particles in a plowshare mixer via discrete element method (DEM)	DEM	Hertz-Mindlin contact force	Powder Technology	Meysam Alian et al
2015	Challenges and opportunities in modeling pharmaceutical Manufacturing processes	DEM, PBM, ...	-	Computers and Chemical Engineering	Amanda Rogers et al
2016	Investigating mixing and segregation using discrete element modelling (DEM) in the Freeman FT4 rheometer	DEM	Hertz-Mindlin contact model	International Journal of Pharmaceutics	Zilin Yan et al
2016	DEM/CFD approach for modeling granular flow in the revolving static mixer	DEM, CFD	-	Chemical Engineering Research and Design	Milada Pezo et al

2016	Evaluation of particle density effect for mixing behavior in a rotating drum mixer by DEM simulation	DEM	spring-dashpot slider friction contact model	Advanced Powder Technology	Michinori Yamamoto et al
2017	Analysis of powder rheometry of FT4: Effect of air flow	DEM,CFD	Hertz-mindlin contact model	Chemical Engineering Science	Wenguang Nan et al
2017	An experimentally validated DEM study of powder mixing in a paddle blade mixer	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Powder Technology	Stefan Pantaleev et al
2017	Experimental and DEM studies on the particle mixing performance in rotating drums: Effect of area ratio	DEM	Hertz-Mindlin no-slip model	Powder Technology	Xiangwu Xiao et al
2017	A parametric evaluation of powder flowability using a Freeman rheometer through statistical and sensitivity analysis: A discrete element method (DEM) study	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Computers and Chemical Engineering	S.K. Wilkinson et al
2017	CFD-PBM simulation of dense Emulsion flows in a high-shear rotor-stator mixer	CFD-PBM	-	Chemical Engineering Research and Design	Vipin Michael et al
2017	DEM study on the surface mixing and whole mixing of granular materials in rotary drums	DEM	Hertz-Mindlin contact model	Powder Technology	Xiaoyan Liu et al
2018	Discrete Element Modeling (DEM) for mixing of cohesive solids in rotating cylinders	DEM	Hertz-Mindlin contact model +JKR contact force model	Powder Technology	M.Sebastian Escotet-Espinoza et al

- 1) 실험적으로 밸리데이션된 패들 블레이드 혼합기에서 파우더 혼합 DEM 연구 (An experimentally validated DEM study of powder mixing in a paddle blade mixer)

이 사례는 실험실규모의 패들 블레이드 혼합기에서 DEM 시뮬레이션을 이용하여 파우더의 수분함량에 따른 파우더혼합 거동을 연구한 예시 연구이다. 이 연구에서는 Hertz-Mindlin 접촉모델을 입자-구조 상호작용을 계산하는데 사용하였다. DEM 시뮬레이션에서 사용되는 입력 매개변수의 적절한 값을 결정하기 위해 파우더 레오미터를 이용한 실험 디자인을 통해 값을 보정하였다. 파우더 레오미터를 이용하여 시뮬레이션을 수행한 과정을 그림 IV-21에 제시하였고 이를 통해 얻어진 최적 입력 매개변수 값을 매개변수 값을 표 IV-18에 제시하였다. P는 분홍색, B는 청색, W는 흰색으로 파우더의 색을 나타내고 뒤에 숫자는 파우더의 수분함량을 뜻한다.

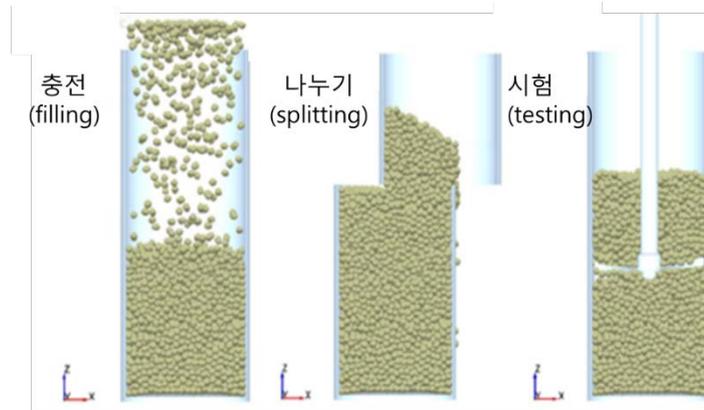


그림 IV-21: 파우더 레오미터를 시뮬레이션 하는 과정

표 IV-18: 실험설계를 통해 도출된 접촉모델 변수의 최적값

입력 매개변수	최적값			
	W_6	P_5	B_30	P_32
반발계수	0.4	0.27	0.6	0.6
입자-입자 정지 마찰계수	0.3	0.69	0.7	0.7
입자-블레이드 정지 마찰계수	0.3	0.69	0.7	0.7
견인력 상수(N)	-1.00E-05	-0.0005	-0.0005	-0.0005
표면에너지(J/m ²)	0.01	2.06	4.5	5
입자 고체 밀도(kg/m ³)	600	600	1300	1600
입자 푸아송 비	0.256			
입자 탄성계수	5.00E+0.6			
구름 마찰계수	0.01			

비교를 위해 가장 낮은 수분 함량과 가장 높은 수분 함량의 혼합을 시뮬레이션 하였다. 다음의 그림 IV-22에 시간에 따른 시뮬레이션의 모습을 제시하고 있다. 혼합을 평가하는 지표로는 혼합기 부피 내의 많은 표본에서 입자 농도의 상대적 표준편차(RSD)를 계산하는 것을 택하였다. 균질하게 혼합될 수록 RSD 값이 0에 가까워진다.

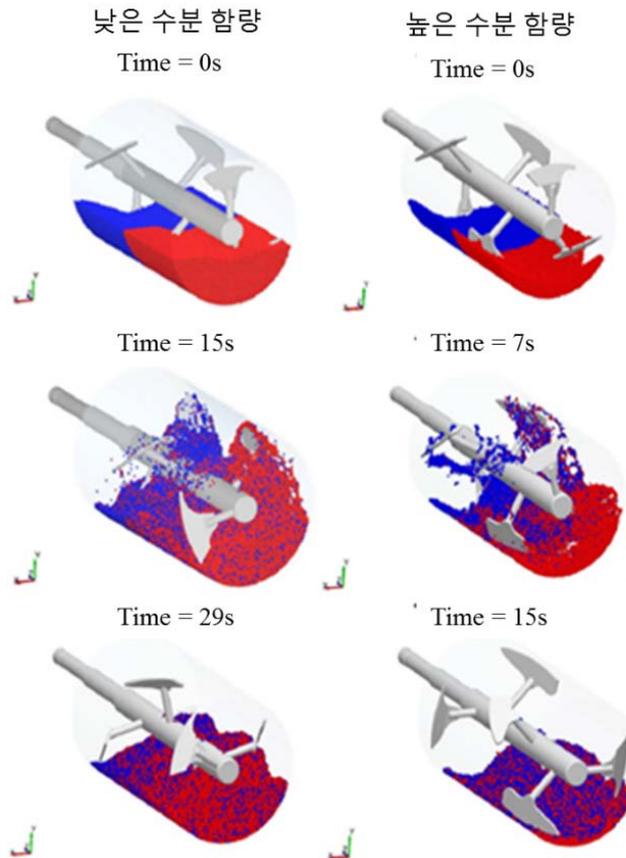


그림 IV-22: 시뮬레이션에서 낮은 수분함량 혼합물과 높은 수분함량 혼합물의 시간에 따른 모습

다음으로는 DEM 모델 검증을 위한 실험을 진행하였다. 혼합기에 600g의 각기 다른 색상의 두가지 파우더를 추가하여 분리시켜 채웠다. Wet 110 RPM 실험에서는 P_32, B_30를 이용하였고, Dry 110 RPM 실험에서는 P_5, W_6를 이용하여 혼합하였다. 이 실험에서 혼합 공정의 성능은 혼합기의 8개 위치에서 채취한 파우더 시료의 색상을 측정하고 그 값을 이용하여 계산된 상대표준편차에 의해 정량화 되었다. 이를 통해 실험의 결과와 시뮬레이션의 결과를 비교하는 방법을 제시하고 있다.

아래의 그림 IV-23에 수분함량에 따른 실험결과와 시뮬레이션 결과를 비교하여 제시하였다. (A)는 낮은 수분 함량에서의 결과, (B)는 높은 수분 함량에서의 결과이다. 최적화 과정을 진행했음에도 불구하고 DEM 시뮬레이션의 RSD값이 실험의 RSD 값보다 높게 나타나 실제보다 시뮬레이션이 혼합의 성능을 과소 평가했다고 판단하였다.

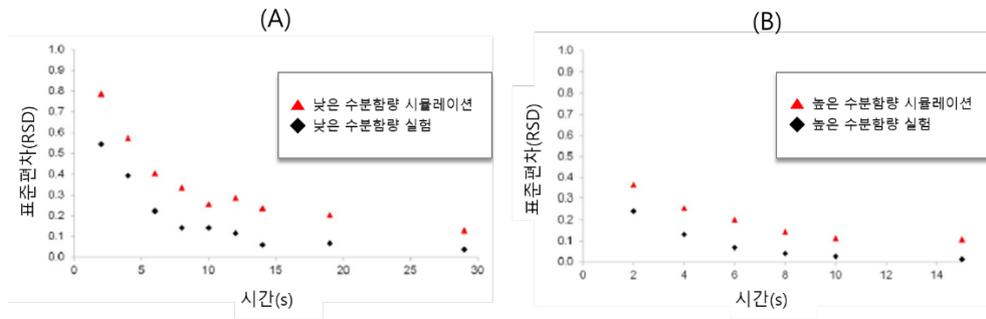


그림 IV-23: 실험과 시뮬레이션의 RSD 값 비교: (A) 낮은 수분함량, (B) 높은 수분함량

착색된 각 파우더의 채도와 혼합된 후의 파우더 채도가 직접적으로 비교할 수 있는지 단정지을 수 없다. 또한 DEM 시뮬레이션에서 사용되는 입자가 크게 가정되었기 때문에 RSD 계산에 영향을 줄 수 있다고 판단하였다.

혼합의 성능의 추가분석 방법으로 DEM 시뮬레이션에서 이산 입자 데이터로부터 고체 분율을 계산하는 것이 제시되었다. 그림 IV-24에서 시뮬레이션 후 각 위치에서의 고체분율을 나타낸다. 입자농도 값이 0.5일 때 가장 이상적인 혼합이라고 판단하였다. 이 기술을 사용하면 입자의 상대적인 농도를 직접적으로 시각화하여 혼합의 진화를 조사 할 수 있다.

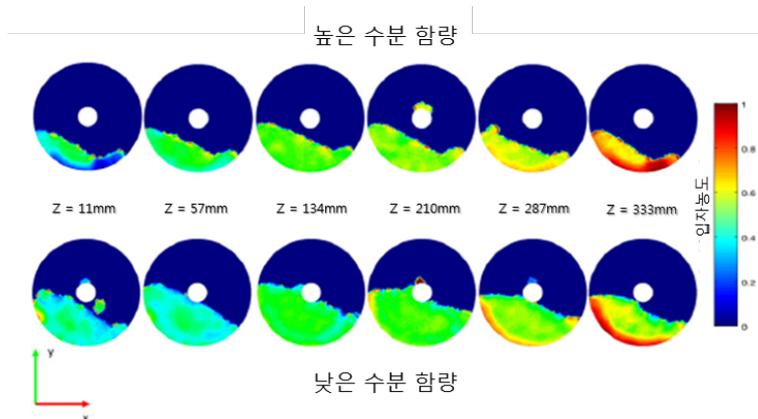


그림 IV-24: 습식 및 건식 파우더에 대한 시뮬레이션 완료 후 각 위치에서 고체분율

결론적으로 이 사례에서는 수분함유량이 다른 파우더의 혼합과정을 시뮬레이션 하기위해 파우더 레오미터를 가지고 DEM 모델 파라미터 최적화에 대한 연구를 진행하였고 이 과정에서 실험계획법을 사용하였다. 최적화 된 DEM 모델 입력 매개변수를 사용한 혼합 공정의 시뮬레이션은 시간에 따른 혼합의 전개에 대한 실험과 양호한 일치를 나타내지만, RSD 값을 상당히 크게 예측하여 실험보다 혼합이 잘 이루어지지 않았다고 판단하였다. 오류의 원인은 착색에 따라 달라질 수 있는 파우더의 거동과 시뮬레이션에서 RSD의 계산에 대한 큰 DEM 입자 크기의 영향도 오류의 원인으로 예상되었다.

- 2) 회전식 드럼에서 과립의 전체혼합과 표면혼합에 대한 DEM 연구(DEM study on the surface mixing and whole mixing of granular materials in rotary drums)

이 사례는 이미지 기반 방법을 사용하여 얻어진 표면혼합과 DEM 시뮬레이션을 이용한 전체혼합을 비교 연구하여 표면혼합으로 전체혼합을 반영하는 것에 대한 예시 연구이다. 본 연구에서는 서로 다른 입자 간의 접촉 수를 세어 혼합을 평가하는 것을 제안한다.

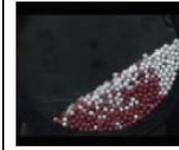
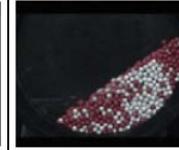
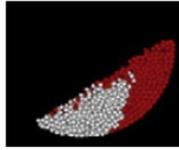
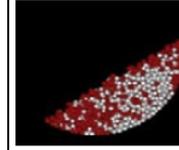
표면 혼합 및 전체 혼합의 성능을 평가할 수 있는 특성 변수(Feature variables)는 입자 층 표면의 시뮬레이션 이미지와 입자 층 내부의 입자 통계 데이터에서 각각 추출된다. 내부 혼합 과정을 알기 위해 사용하는 DEM 모델링은 비선형 Hertz-Mindlin 접촉모델 기반으로 수행된다. 시뮬레이션에 사용되는 모델 입력 매개변수 값을 다음의 표 IV-19에서 제시하였다.

표 IV-19: DEM 시뮬레이션에 사용되는 모델 입력 매개변수

매개 변수(Parameters)	값(Value)
드럼 지름, D (mm)	206
드럼 길이, L (mm)	26
회전 속도, N (rpm)	2.87~17.23
입자 지름, d (mm)	6
입자 밀도 (kg m^{-3})	1414.7
전단계수, G (GPa)	0.85
푸아송 비(Poisson's ratio), ν	0.35
입자-입자 간의 마찰계수	0.56
입자-벽 간의 마찰계수	0.29
임계 감소 비율(Critical damping ratio), ζ	0.15

위의 모델 입력 매개변수 값을 사용하여 개발된 DEM 모델에서 시뮬레이션을 진행하였다. DEM 시뮬레이션에서 생성된 영상과 실제 실험을 통해 카메라로 찍은 영상을 시간별로 비교하여 다음의 표 IV-20에서 제시하였다.

표 IV-20: 회전속도=2.86, 드럼길이=26mm 에서 실험과 DEM에서의 표면 혼합 이미지 비교

	1초	3.4초	4초	5초	10초	16초
실험						
DEM						

정성적 비교에 따르면 DEM 모델은 거시적 수준에서 입자 혼합 과정을 잘 예측할 수 있다고 판단된다. 표면/전체 혼합의 모델 및 정량적 비교에 대한 추가 검증을 위해 서로 다른 입자 그룹의 접점을 세어 혼합 품질을 정량화한다. 적색과 백색 입자가 잘 섞여 있으면 접촉 수가 더 커진다.

DEM 시뮬레이션은 각 입자에 레이블을 지정하여 각 시간 단계에서 입자의 궤적을 제공한다. 그것을 통해 알려진 입자 좌표를 사용하여 적색 입자와 백색 입자 사이의 거리를 계산할 수 있다. 거리가 입자 직경보다 작으면 적색 입자와 백색 입자 사이가 접촉되었다고 결정할 수 있다. 각 순간에 베드 전체에 있는 모든 입자의 접촉을 계산함으로써 전체 혼합 과정에 대한 접촉 시간 진화(Time evolution of the contacts)를 구할 수 있다.

다음의 그림 IV-25에서 제시하듯이 전체 혼합의 동적 거동은 표면 혼합의 동적 거동과 유사하다. 표면혼합과 전체혼합 과정의 특징적인 시간상수(τ)가 거의 같음을 보여 주며 (6.1 초 vs 6.0 초), 이는 표면 혼합이 전체 재료층의 혼합 과정을 잘 반영 할 수 있음을 나타낸다. (회전 속도(n) = 2.87rpm, 드럼 길이(L) = 26mm)

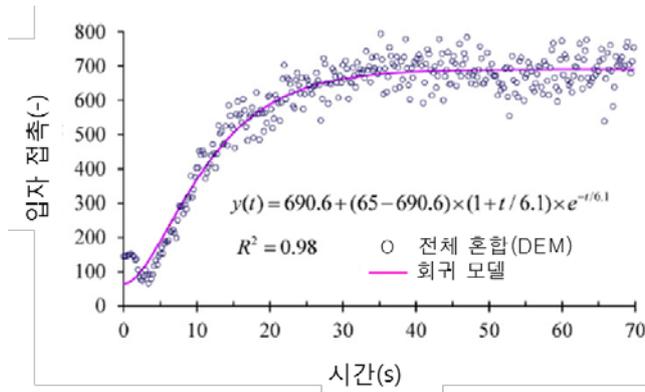


그림 IV-25: DEM 시뮬레이션에서 예측된 전체 혼합과 표면 혼합의 입자 접촉 수

그러나 전체혼합과 표면혼합의 특성 변수(입자 접촉, $y(t)$)의 단위가 다르기 때문에 직접적으로 비교할 수 없다. 이러한 이유 때문에 다음의 식에서 무차원 변수, $M(t)$ 가 제시된다. 정규화 된 변수 $M(t)$ 을 사용하여 그림 IV-26과 같이 표면 혼합(DEM과 실험에서 얻은 값)의 동적 거동과 전체 혼합의 동적 거동을 비교할 수 있다.

$$M(t) = \frac{y(t) - y_{min}}{y_{\infty} - y_{min}}$$

전체 혼합의 프로파일이 입자접촉의 작은 감소를 나타내는 초기 시간 단계를 제외하고 세가지 혼합 프로파일 간에는 유의한 차이가 없는 것으로 판단된다.

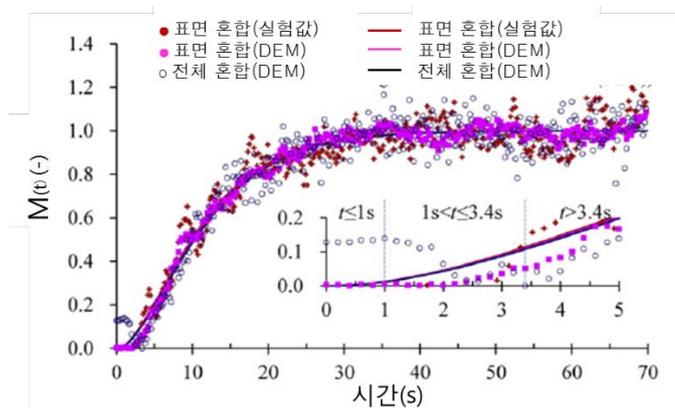


그림 IV-26: 표면혼합과 전체혼합의 동적거동의 비교

다음으로는 회전 속도를 변수로서 사용하여 표면혼합이 전체혼합을 잘 반영하는지에 대한 연구를 진행하였다. 드럼의 약 21.6 %를 입자로 채웠으며 드럼길이에 따라 입자수는 비례해서 많아졌다. 2.87 rpm-17.23 rpm 사이에서 다른 회전 속도로 작동하는 드럼에 대해 6회의 DEM 시뮬레이션이 수행된다. 표면 혼합과 전체 혼합에 해당하는 시간상수(τ)를 계산하여 다음의 표 IV-21에 제시하였다.

표 IV-21: 다양한 드럼길이에서의 표면혼합과 전체혼합 비교

회전속도 (rpm)		y_0	y_∞	τ	R^2	오차
2.87	표면혼합	802	8131±22	6.02±0.09	0.99	1.5%
	전체혼합	65	690±3.7	6.11±0.12	0.98	
5.74	표면혼합	807	8308±34	4.70±0.12	0.99	2.5%
	전체혼합	62	573±2.3	4.82±0.09	0.98	
8.61	표면혼합	799	8415±33	3.25±0.10	0.98	2.4%
	전체혼합	45	500±2.2	3.33±0.08	0.97	
11.48	표면혼합	806	8477±28	2.64±0.08	0.99	0
	전체혼합	36	447±1.9	2.64±0.07	0.96	
14.36	표면혼합	808	8577±31	2.35±0.08	0.98	8.3%
	전체혼합	28	401±1.7	2.17±0.06	0.95	
17.23	표면혼합	806	8589±34	2.18±0.08	0.99	0.9%
	전체혼합	27	369±1.7	2.16±0.07	0.94	

두 가지 혼합 과정은 평균 R^2 값이 0.98인 회귀모형으로 잘 설명될 수 있음을 알 수 있다. 시간상수(τ)는 회전 속도가 증가함에 따라 점차적으로 감소하며, 재료 운동이 롤링하는 영역에서 벗어나 높은 회전 속도 범위에 있을 때 안정화 되는 것으로 보인다. 동일한 회전 속도에서 표면혼합의 시간상수와 전체혼합의 시간상수 사이에는 유의한 차이가 없어 표면혼합이 전체혼합을 잘 반영한다고 할 수 있다.

결론적으로 드럼의 길이가 짧은 경우는 표면혼합이 전체혼합을 반영할 수 있음을 2차 회귀 모델에 의해 설명할 수 있고 무차원 변수, $M_{(t)}$ 를 도입하여 표면혼합과 전체혼합을 직접 비교할 수 있다. 시간상수(τ) 및 입자패턴의 비교를 통하여 표면 혼합과 전체 혼합간의 유의한 차이가 발견되지 않는다고 판단할 수 있다.

6 분쇄 공정에 대한 메커니즘기반 적용사례 분석

표 IV-22와 같이 SCI급 문헌을 기반으로 2004년 이후부터 분쇄 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 사례를 9건 확인하였다.

표 IV-22: 분쇄 공정에 메커니즘기반 모델을 적용한 문헌

연도	논문명	메커니즘기반 모델	접촉 모델	저널명	저자명
2004	Using DEM to model ore breakage within a pilot scale SAG mill	DEM	LSD 모델	Minerals Engineering	R.D. Morrison et al
2011	Understanding fine ore breakage in a laboratory scale ball mill using DEM	DEM	JKMRC breakage model	Minerals Engineering	Paul W. Cleary et al
2012	DEM investigation of energy distribution and particle breakage in tumbling ball mills	DEM	-	Powder Technology	M.H. Wang et al
2013	Predicting breakage and the evolution of rock size and shape distributions in Ag and SAG mills using DEM	DEM	JKMRC breakage model	Minerals Engineering	G.W. Delaney et al
2015	Discrete element simulation of mill charge in 3D using the BLAZE-DEM GPU framework	Large Scale DEM, GPU	Hertz-Mindlin model	Minerals Engineering	Nicolin Govender et al
2015	The impact of end-wall effect on the charge trajectory in tumbling model mills	DEM	-	International Journal of Mineral Processing	M. Maleki-Moghaddam et al
2016	Comminution mechanisms, particle shape evolution and collision energy partitioning in tumbling mills	DEM	LSD 모델	Minerals Engineering	P.W. Cleary et al
2017	Effect of lifters and mill speed on particle behaviour, torque, and power consumption of a tumbling ball mill: Experimental study and DEM simulation	DEM	-	Minerals Engineering	Xiaolei Bian et al
2017	A combined experimental and DEM approach to determine the breakage of particles in an impact mill	DEM	-	Powder Technology	E. Ghasemi Ardi et al

- 1) 이산요소법을 이용한 약제 파우더 밀링 속도 분석에 대한 연구(Analysis of the milling rate of pharmaceutical powders using the Distinct Element Method (DEM))

이 사례는 진동 단일 볼 분쇄기(single ball mill)에서 부형제1과 부형제2의 분쇄 거동을 고유 요소법(distinct element method, DEM)으로 분석한 예시 연구이다.

시뮬레이션과 비교하기 위해서 먼저 실제 실험을 진행한다. 부형제1과 부형제2를 직접 체질하여 분류 하였다. 부형제1의 샘플은 212-250 μm , 180-212 μm , 150-180 μm , 90-106 μm 및 63-75 μm 의 크기 범위였고, 부형제2의 샘플은 425-500 μm , 355-425 μm , 250-300 μm 및 212-250 μm 의 크기 범위에 있었다. 실험에 사용되는 단일 볼 분쇄기를 다음의 그림 IV-27과 같이 제시하였다. 용기는 스테인리스 강으로 만들어 졌으며 부피는 11ml이며 수평방향으로 진동을 한다.

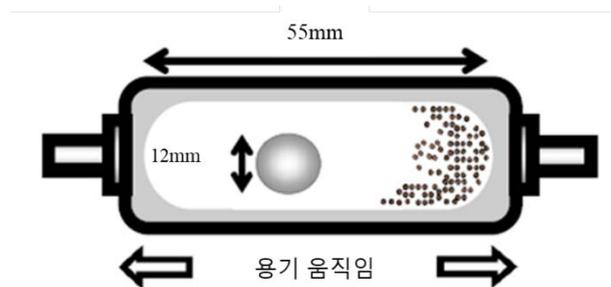


그림 IV-27: 진동하는 단일 볼 분쇄기

각각의 분쇄 시험 후에 분쇄된 샘플을 입자 분석기로 분석하였다. 입자의 크기 분포를 측정하고 샘플의 체적 중앙 직경(d_{50})을 계산 하였다. 양적 비교를 용이하게하기 위해 분쇄 결과에 대해 일차 속도 방정식을 만들어 분쇄 상수(K_p)를 구하여 비교하였다.

시뮬레이션에 사용 된 모델 입력매개변수는 다음의 표 IV-23과 같이 제시 되어 있다.

표 IV-23: 시뮬레이션에 사용된 모델 입력매개변수

	스테인리스 강	부형제1	부형제2
밀도 (kgm^{-3})	7800	1696	1520
길이 탄성계수 (GPa)	210	8	26
푸아송 비	0.3	0.3	0.2
안식각 ($^{\circ}$)	-	40	35
마찰계수	0.23	0.6	0.5

다음의 그림 IV-28은 다양한 크기의 부형제1가 18Hz와 25Hz에서 분쇄되었을 때에서 크기 감소를 제시하고 있다. 여기에서 제시된 바와 같이 입자 크기가 클수록 분쇄 상수(K_p)가 크게 나타났다.. 분쇄 상수(K_p)가 크다는 것은 분쇄속도가 빠르다는 것을 의미한다. 그림 IV-28에서 (A)18Hz에서 분쇄할 때와 (B)25Hz에서 분쇄할 때의 K_p 를 비교해 보았을 때 25Hz의 K_p 가 더 높아 분쇄가 더욱 빠르게 진행된다는 것을 확인할 수 있다.

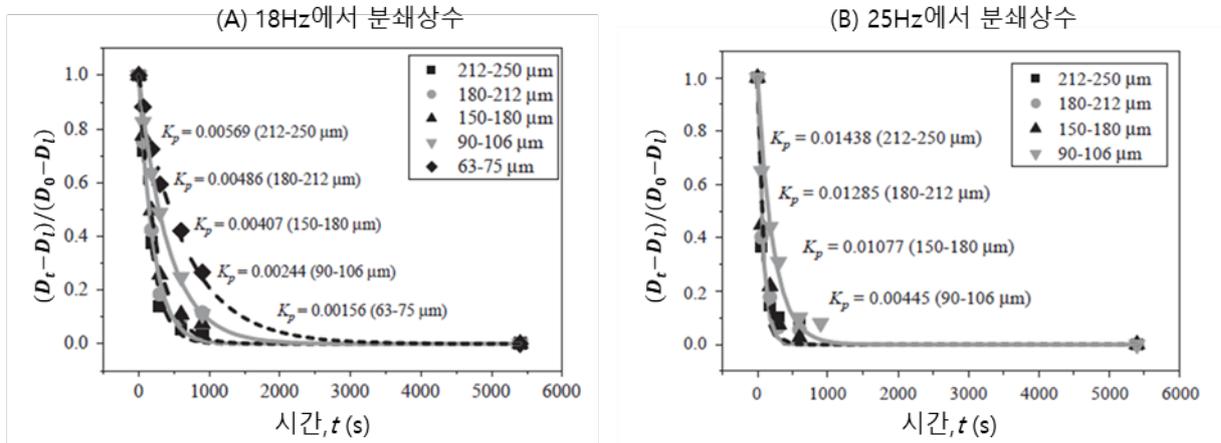


그림 IV-28: 다양한 입자크기에서의 부형제 1 의 분쇄 상수(K_p): (A)18Hz 일 때, (B)25Hz 일때

다음의 그림 IV-29는 다양한 크기의 부형제2가 18Hz와 25Hz에서 분쇄되었을 때에서 크기 감소를 제시하고 있다. (A)18Hz 일 때는 분쇄 거동을 1차 속도 과정으로 적절하게 표현할 수 없지만 (B)25Hz 일 때는 1차 속도 과정으로 나타낼 수 있다. 따라서 18Hz에서는 212-250 μm 인 부형제2만 진행하고 나머지 크기는 25Hz에서 분쇄를 진행하였다. 마찬가지로 큰 입자의 분쇄에서 분쇄 상수(K_p)가 높은 값을 가진다.

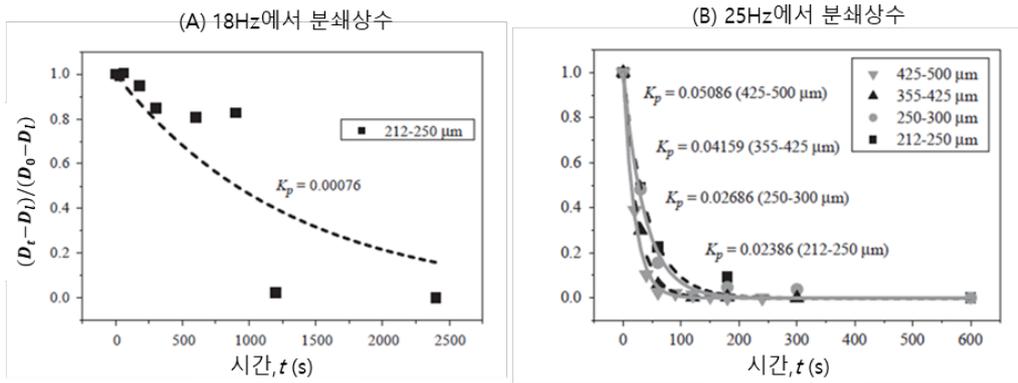


그림 IV-29: 다양한 입자크기에서의 부형제 2의 분쇄 상수(K_p): (A)18Hz 일 때, (B)25Hz 일 때

다음은 시뮬레이션 결과이다. 시뮬레이션 결과는 12mm 스테인리스 볼에 의하여 분쇄되는 각각 2g의 샘플에 대한 분쇄 동력(P_n)을 비교하여 다음의 그림 IV-30에 제시하였다. 이를 통하여 부형제1에 비해 부형제2가 진동수에 더 큰 영향을 받는다는 것을 알 수 있다.

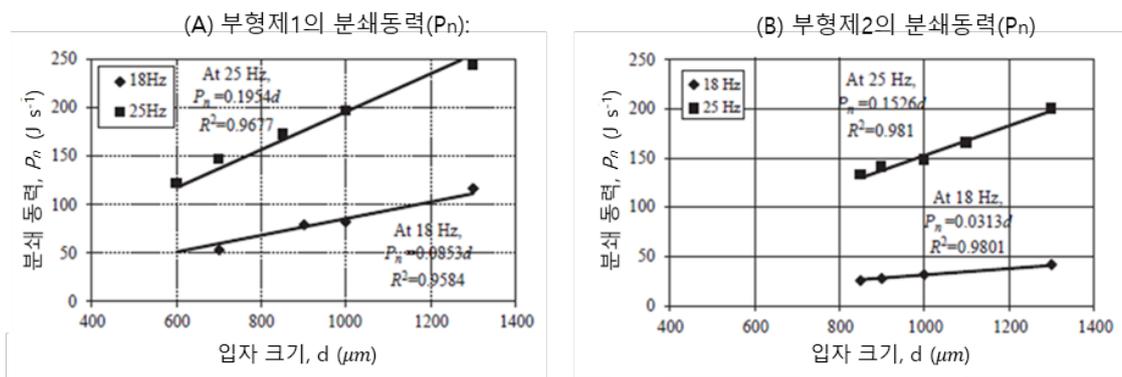


그림 IV-30: 입자크기에 따라 예상되는 분쇄 동력(P_n): (A)부형제 1, (B)부형제 2

실험적으로 얻은 파손율과 시뮬레이션 된 분쇄 동력의 함수 종속성을 탐구하기 위해 앞에서 제시된 부형제1 및 부형제2의 분쇄 상수(K_p)를 시뮬레이션 된 분쇄동력(P_n)에 대해 플롯하여 다음의 그림 IV-31에서 제시하였다.

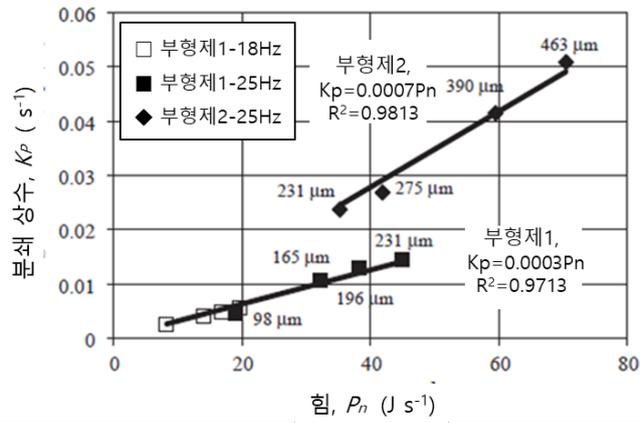


그림 IV-31: 18Hz 와 25Hz 에서 부형제 1 와 부형제 2 의 분쇄 상수(K_p)와 분쇄동력 사이의 상관관계

그래프는 직선성을 띄고 있고 이것은 DEM 시뮬레이션이 분쇄거동을 잘 예측한다는 것으로 판단된다. 부형제1 및 부형제2의 추세는 명확하게 분리되어 있으며 이는 재료 특성의 차이로 인한 것으로 예상된다. 부형제1에 대한 분쇄 상수(K_p)와 분쇄동력 사이의 상관 관계는 분쇄빈도의 증가가 분쇄상수(K_p)를 증가 시킨다는 것을 보여주고 있다.

결론적으로 시뮬레이션 결과 부형제1 및 부형제2는 분쇄 동력이 입자 크기와 선형 관계가 있음을 나타낸다. 이러한 선형 상관 관계는 더 작은 입자 크기의 분쇄동력 값을 추정하기 위해 사용된다. 부형제2 입자에 의해 생성된 분쇄동력은 실험 관측과 일치하여 부형제1에 비해 분쇄빈도의 변화에 보다 민감한 것으로 나타났다. 여기에 제시된 결과는 재료의 분쇄 거동 예측에 대한 진보와 분쇄거동을 연구하기 위한 DEM 모델의 적합성에 대한 증거를 제공한다.

다량의 재료를 필요로 하지 않으면서 분쇄 모델링을 위한 이 예측 도구는 특히 신제품의 초기 개발 단계에서 테스트에 사용할 수 있는 재료의 양이 매우 적을 수 있는 제약 산업에 크게 도움이 될 것이다.

2) 회전식 분쇄기(Tumbling ball mill)에서의 에너지 분포 및 입자 파손에 대한 DEM 연구(DEM investigation of energy distribution and particle breakage in tumbling ball mills)

이 사례는 DEM(Discrete Element Method)기반 모델을 사용하여 회전식 분쇄기의 분쇄 과정을 조사하는 예시 연구이다. 분쇄기 내부의 3가지 형태의 에너지(충돌에너지, 소산에너지, 최대충격에너지)를 조사하여 입자 파손과 관련하여 연구한다. 3가지 에너지 정보를 인구균형모델(Population Balance Models, PBM)과 연결하여 시간에 따른 입자 크기의 변화를 예측하고 그 결과를 문헌의 실험 데이터와 비교한다.

시뮬레이션에서 연삭매체로는 강철공(d = 50.8mm)을 나타내고 분쇄파우더는 석회석 파우더(d = 15.2mm)를 나타낸다. 이 두가지 입자로 채워진 분쇄기를 시뮬레이션 한다. 계산 용량에 의해 제한된 현재 시뮬레이션은 1: 0.3의 연삭 공 / 분쇄파우더 크기 비율로 제한되었다. 아래의 표 IV-24는 강철공과 석회석 파우더의 재료 특성과 일치하도록 선택된 물질 매개변수를 제시하고 있다.

표 IV-24: 강철 공과 석회석 파우더의 재료 특성과 일치하도록 선택된 물질 매개변수

물질 매개 변수	강철 공	석회석 파우더
밀도, ρ (kg^3)	7.8×10^3	1.5×10^3
길이 탄성계수, Y (N/m^2)	1×10^7	1×10^7
푸아송 비, σ	0.27	0.4
미끄럼 마찰계수, μ	0.3	0.75
구름 마찰계수, μ_v	0.02	0.02
정상 댐핑계수, γ_n (s^{-1})	3×10^{-5}	3×10^{-5}

본 사례에서는 3개의 분쇄기를 시뮬레이션 하였다. Milling-A와 Milling-B는 Datta와 Rajamani의 연구에서 사용된 것으로 현재 연구에서의 Milling-C와 비교할 수 있다. 아래의 표 IV-25는 분쇄기 3개의 분쇄 조건을 제시한다

표 IV-25: 분쇄기 A, B, C의 분쇄 조건

매개변수	Milling-A	Milling-B	Milling-C
분쇄기 지름 (mm)	254	381	900
분쇄기 길이 (mm)	292	292	500
Lift 개수	8	10	6
Lift 넓이 (mm)	19	25	25
Lift 길이 (mm)	5	9	25
분쇄기 회전 속도 (rpm)	55	41	22-67
분쇄 공 사이즈 (mm)	50.8	50.8	50.8
분쇄 공 장입률	35%	35%	10%-50%
분쇄 입자 사이즈 (mm)	15.2	15.2	15.2
분쇄 입자 장입률	15%	15%	4-24%

아래의 그림 IV-32는 Mill-A와 Mill-B의 시뮬레이션에서 정상 상태일 때를 보여준다.

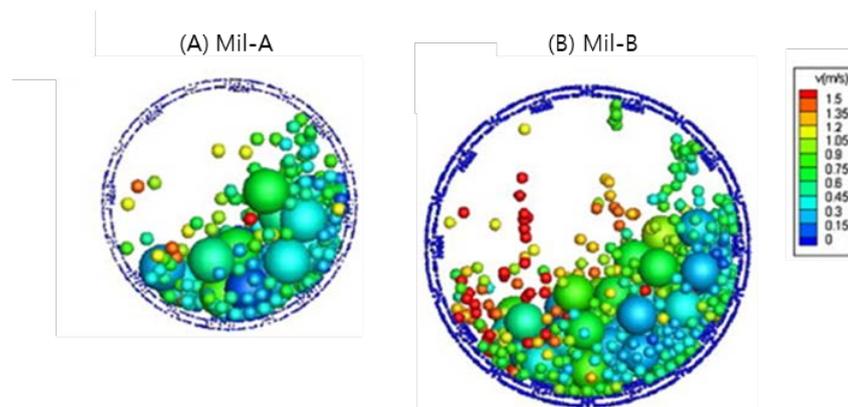


그림 IV-32: Mill-A 와 Mill-B 에서 시뮬레이션 정상 상태의 모습

이 연구에서 분쇄기의 에너지 분포는 충돌에너지(Collision energy), 소산에너지(Dissipated energy), 최대충돌에너지(Maximum impact energy) 세개로 나눌 수 있다. 각각 계산하는 방법은 본문에 자세하게 제시되었다.

Mill-A와 Mill-B에서 충돌유형에 따른, 입자 크기에 따른 3가지 유형의 에너지 분석은 생략되었다.

시간에 따라 입자 크기를 예측하기 위해 앞서 분석된 에너지분포를 PBM과 연결하였다. 입자 크기를 예측하기 위해서는 입자의 파손거동을 알아야 하며 이는 실험을 통해서 결정될 수 있다. 여기서는 볼 드롭 테스트에 의해 결정되었다. 5.08cm 지름인 공을 입자 충전층에 떨어뜨려 그 후 입자의 크기 분포를 결정하였다.

세가지의 다른 에너지 종류를 비교하기 위해서, 파라미터 α 를 도입하였다. 아래의 표 IV-26은 서로 다른 유형의 에너지에 대한 α 피팅 값과 피팅 잔차 및 신뢰도를 제시한다. 입자 파손을 설명하는데 $\alpha=1$ 의 충돌에너지가 사용된다.

표 IV-26: 3 가지 에너지에 대한 α 피팅의 값과 잔차 및 신뢰도

에너지 종류	α	제공한 잔차	R^2
충돌에너지	1	0.185	0.895
소산에너지	0.57	0.065	0.963
최대충돌에너지	5.8	0.230	0.870

아래의 그림 IV-33은 2개의 분쇄기에서 0.5분~4분 동안 분쇄한 후 누적된 제품크기 분포를 예측하여 제시한다. 비교를 위해 실험 데이터도 플롯된다. Mill-A의 경우 3 가지 에너지 모두를 토대로 0.5 분 동안 분쇄 한 후 예측한 결과는 실험 결과와 매우 유사하다.

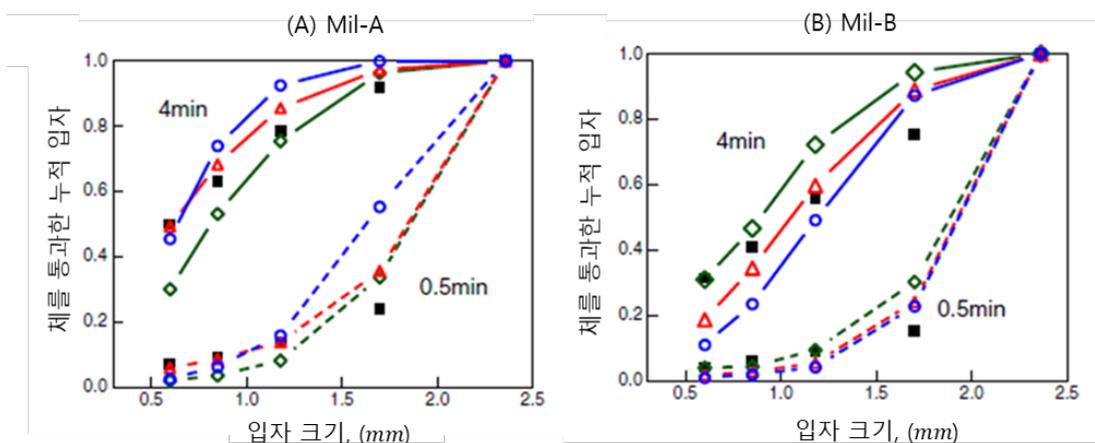


그림 IV-33: 0.5 분과 4 분에서 3 가지 에너지를 통한 입자 크기 예측:

(충돌에너지-◇, 소산에너지-△, 최대충격에너지-○, 실험결과-■)

아래의 그림 IV-34(A)는 36 rpm의 회전 속도에서 시간에 따른 분쇄 샘플의 누적 크기 분포의 변화를 제시한다. 분쇄가 진행됨에 따라 분포 곡선이 더 작은 쪽으로 계속 이동한다. 서로 다른 조건에서 분쇄 성능을 정량적으로 조사하기 위해 원래 입자의 50 %보다 작은 입자의 질량 분율로 정의 된 t_{50} 을 분쇄 시간의 함수로 그림 IV-34(B)에 표시한다. 분쇄를 위한 최적의 회전 속도는 아마 36 rpm 내지 67 rpm 사이임을 나타낸다. 그러나 그러한 가치를 정량적으로 결정하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

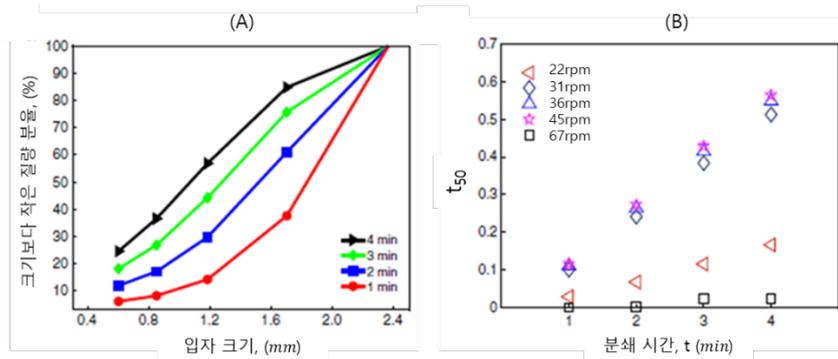


그림 IV-34: (A) 36rpm 에서 시간에 따른 입자의 누적 크기 분포, (B) 다른 회전 속도에 따른 t_{50} 입자의 질량분율

분쇄물의 장입률은 분쇄 공정에 영향을 미치는 또 다른 중요한 변수이다. 아래의 그림 IV-35는 연삭 공의 장입률이 10 %에서 50 %까지 변하고 분쇄 입자의 장입률이 20 %로 유지되는 36 rpm의 회전 속도에서의 흐름 패턴을 보여준다. 유동 패턴은 매우 유사하다. 하지만 분쇄 공의 하중이 증가함에 따라 더 많은 입자가 들어 올려지는 경향을 보인다.

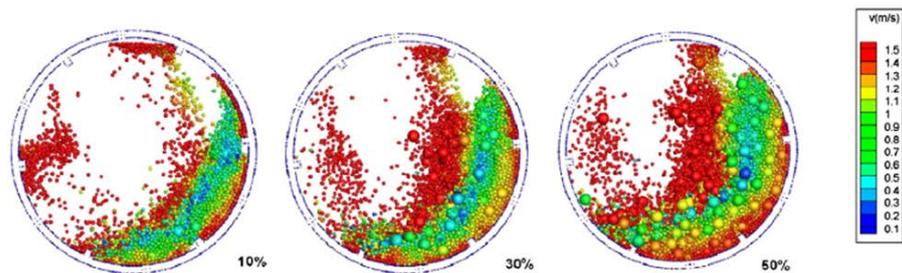


그림 IV-35: Mill-C 에서 장입률이 다를 때의 입자 흐름 (35rpm 에서)

결론적으로 이 연구는 텀블링 볼 분쇄기에서 DEM 시뮬레이션을 수행하여 충돌 에너지, 소산 에너지 및 최대 충돌 에너지가 분석되었다. 분쇄 된 에너지를 PBM과 연결함으로써 다양한 조건에서의 제품 크기 분포가 예측되었다. 큰 입자 사이의 충돌 에너지는 데이터 피팅을 필요로 하지않고 제품 크기를 예측하는 데 직접 사용될 수 있음이 관찰되었다. 반면에 다른 두 가지 에너지는 매개변수의 보정이 필요하다.

V 결론

본 예시는 제제 공정 모델링·최적화·시뮬레이션 방법론 개발연구로, 공정변수의 변동성이 설계공간에 미치는 영향에 대해 설계기반품질 고도화 개념하에 메커니즘기반 모델을 적용하여 어떻게 체계적이고 구체적으로 평가하는가를 혼합 공정을 사례 연구로 진행하여 상세한 과정과 함께 설명하였다.

다양한 의약품 제조 공정에 메커니즘기반 모델을 이용한 문헌을 확인하여 의약품 제조를 위한 과립화 공정, 코팅 공정, 타정 공정, 건조 공정, 혼합 공정 및 분쇄 공정의 적용사례에 대한 사례 분석을 실시하였다. 메커니즘기반 모델 중 입자 해석에 일반적으로 사용되는 이산요소법에 대한 기초 이론으로 이산요소법의 접근법과 대표적인 접촉 모델에 대한 설명을 제시하였다. 또한 이산요소법을 이용한 시뮬레이션 진행에 있어 전제 조건이 되는 입력 매개변수에 대한 이론 및 측정방법에 대해 서술하였다.

설계기반 품질 고도화 개념하에 의약품 제조 공정에 대한 정보 분석 및 특성 평가 자료를 참고하여 혼합 공정에 있어 반제품의 주요물질특성 및 반제품의 주요물질특성에 영향을 주는 공정변수를 확인하였다. 또한 반제품의 주요물질특성에 대한 측정방법을 공정서를 기반으로 구축하였다. 실험실규모의 혼합 공정에 대해 최적화 실험계획을 수행하여 최적화된 설계공간 및 설계기반 모델을 도출하였다. 최적화된 설계공간을 이용한 재현성 실험을 통해 도출된 설계공간에 대한 검증 을 완료하였다.

메커니즘기반 모델을 이용한 혼합 공정 시뮬레이션을 위해서 메커니즘기반 모델의 변수 선정 및 측정방법 연구가 수행되었다. 이러한 연구에서 메커니즘기반 모델의 주요변수 파악, 데이터 수집 및 입력 매개변수 측정방법을 구축하였으며 시뮬레이션 결과로 적용할 수 있는 예측변수를 개발하였다. 이후 실험기반모델 설계공간의 실측값과 메커니즘기반 모델의 예측값에 대한 비교 분석을 실시하여 두 결과값 사이의 유사성을 통계적으로 확인하였다. 개발된 메커니즘기반 모델에서 혼합 공정의 공정변수 변동에 따른 설계공간의 변동성을 확인하기 위하여 장비 및 배치 크기가 변경되었을 때 혼합 시뮬레이션을 수행하였다. 그 결과, 시뮬레이션 예측값은 설계공간의 변동성을 나타내었으며 실제 실험의 실측값과 비교 되었을때 통계적으로 유사한 값을 나타내었다. 따라서 개발된 메커니즘기반 모델은 혼합 공정의 공정변수 변동이 발생했을 때 결과 예측에 대한 완전성을 갖는다고 판단하였다.

본 예시에서는 혼합 공정의 모델링·최적화·시뮬레이션의 방법론 개발연구에 대한 내용을 담고 있다. 개발연구를 통해 혼합 공정의 공정변수 변동성이 설계공간에 미치는 영향을 확인하는 방법을 개발 하였으며 향후 다양한 의약품 제조공정 및 최종적으로 규모를 증대한 생산배치에서의 적용을 위해서는 설계기반 품질고도화의 개념하에 메커니즘기반 모델을 적용하는 과정에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다.