

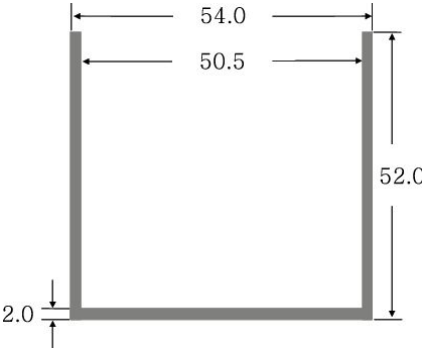
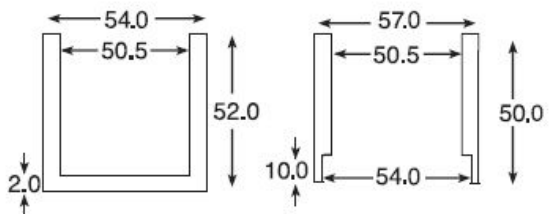
「대한민국약전」일부개정고시 변경대비표

신구조문 대비표

[별표 6] 일반정보

현행	개정안
<p>겉보기밀도 및 탭밀도측정법</p> <p>겉보기밀도 및 탭밀도측정법은 각각의 분말상 의약품을 성기게 충전한 때와 탭(tap) 충전한 때의 겉보기밀도를 측정하는 방법이다. 성기게 충전하는 것은 용기 중에 분체를 눌러 다지지 않고 느슨하게 충전하는 것이며 탭충전하는 것은 분체를 충전한 용기를 일정한 높이에서 일정한 속도로 반복하여 낙하시켜 <u>용기중의 분체의 용적이 거의 일정하게 될 때까지 치밀하게 충전하는 것이다. 겉보기밀도는 단위용적당 질량 (g/mL)으로 표시한다. 또한 겉보기밀도는 분체의 충전성, 압축성, 유동성 등의 척도가 되는 특성값의 하나이며 충전방법과 이력에 의하여 영향을 받으므로 측정조건을 기재한다.</u></p> <p>겉보기밀도</p> <p><u>겉보기밀도는 용기 중에 분체를 눌러 다지지 않고 느슨하게 충전하여 얻어지는 겉보기밀도이다. <신설></u></p> <p><신설></p> <p><u>겉보기밀도는 눈금실린더에 넣은 질량을 알고 있는 분체 검체의 겉보기부피를 측정하는 방법 (제 1 법) 또는 용량을 알고 있는 용기에 충전한 분체의 질량을 측정하는 방법 (제 2 법)의 어느 한 방법으로 측정한다.</u></p> <p>제 1 법 정질량법</p> <p><u>따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μm) 체를 통과하여 조제한다. 약 30 g의 검체를 정밀하게 달</u></p>	<p>겉보기밀도 및 탭밀도측정법</p> <p>겉보기밀도 및 탭밀도측정법은 각각의 분말상 의약품을 성기게 충전한 때와 탭(tap) 충전한 때의 겉보기밀도를 측정하는 방법이다. 성기게 충전하는 것은 용기 중에 분체를 눌러 다지지 않고 느슨하게 충전하는 것이며 탭충전하는 것은 분체를 충전한 용기를 일정한 높이에서 일정한 속도로 반복하여 낙하시켜 <u>용기 중의 분체의 부피가 거의 일정하게 될 때까지 치밀하게 충전하는 것이다. <삭제></u></p> <p>1. 겉보기밀도</p> <p><u>분체의 겉보기밀도는 탭하지 않은 느슨한 상태에서의 분체 검체의 질량과 입자 간 공극 부피의 인자를 포함한 분체의 부피와 비를 의미한다. 따라서, 겉보기밀도는 분체의 입자 밀도와 분체층 속의 입자의 공간적 배열에 의존한다. 겉보기밀도는 국제단위계에서는 kg/m³이지만, 실린더를 이용하여 측정하므로 g/mL로 표시된다(1 g/mL=1000kg/m³). 또한 이것은 g/cm³로 나타낼 수도 있다.</u></p> <p><u>분체의 부피 특성은 검체의 제조법, 전처리법이나 저장법 즉, 분체의 취급 방법에 따라 달라질 수 있다. 입자를 일정 범위의 겉보기밀도를 갖도록 충전할 수 있고, 심지어 분체층을 아주 조금 흐트러뜨리는 것만으로도 겉보기밀도는 달라질 수 있다. 이와 같이 분체의 겉보기밀도를 재현성 있게 측정하는 것은 매우 어렵기 때문에 결과를 기록할 때 어떻게 측정했는지를 명기해 두는 것이 중요하다.</u></p> <p><u>분체의 겉보기밀도를 측정하는 방법에는 이미 질량을 알고 있는 분체 검체를 체에 통과시킨 후 눈금 표시가 있는 눈금실린더에 넣어 측정하는 방법(제 1 법) 또는 용적계를 통과하여 측정용 용기에 충전하여 부피를 알고 있는 분체의 질량을 측정하는 방법(제 2 법), 스테인레스강제 측정용 용기에 넣어 측정하는 방법(제 3 법)이 있다. 이들 중에서 제 1 법과 제 3 법을 이용하는 것이 바람직하다.</u></p> <p>1.1. 제 1 법 눈금실린더 측정법</p> <p>1.1.1. 조작법</p> <p><u>필요한 경우, 보관 중에 덩어리를 부수기 위해 시험에 필</u></p>

현행	개정안								
<p>아 건조한 100 mL 유리제 눈금실린더 (눈금 : 1 mL)에 눌러 다지지 않고 넣고 필요하면 분체층의 윗면을 눌러 다지지 않게 고른 다음 눈금의 최소 단위까지 용적을 읽어 다음 식으로 겉보기밀도 ρ_B를 계산한다.</p> $\rho_B = M / V_0$ <p>ρ_B : 정질량법에 의한 겉보기밀도 (g/mL) M : 분체의 질량 (g) V_0 : 분체의 겉보기부피 (mL)</p> <p>측정을 3 회 반복하여 그 평균값을 구하여 정질량법에 의한 겉보기밀도로 한다. 단지 검체 약 30 g가 과다할 때는 용적이 60 ~ 100 mL가 되도록 검체의 질량을 조정한다.</p>	<p>요한 양의 검체를 체눈의 크기가 1.0 mm 이상인 체에 통과시킨다. 이때, 물질의 특성이 변하지 않도록 가만히 실시하여야 한다. 약 100 g의 검체(m)를 0.1 %의 정확도로 달아 누르지 않고 건조된 250 mL 눈금실린더(눈금 : 2 mL)에 가만히 넣는다. 필요하면 눌러 다지지 않고 조심스럽게 분체를 편평하게 하고, 눈금의 최소 단위까지 겉보기부피(V_0) 값을 읽는다. 이후 계산식 m/V_0에 따라 겉보기밀도(g/mL)를 계산한다. 이 특성값을 측정하기 위해서는 일반적으로 반복하여 측정하는 것이 바람직하다.</p> <p>분체밀도가 너무 작거나 너무 큰 경우 즉, 검체의 겉보기부피가 250 mL 이상이나 150 mL 이하인 경우에는, 검체량으로 100 g을 사용하는 것이 불가능하다. 이런 경우에는 탭 하지 않은 겉보기부피가 150 ~ 250 mL(겉보기부피가 눈금실린더의 전체 부피의 60 % 이상이 되도록)가 되도록 검체의 양을 조정한다. 결과를 작성할 때는 검체의 질량을 명기한다.</p> <p>겉보기부피가 50 ~ 100 mL인 검체인 경우, 100 mL 눈금실린더(눈금 : 1 mL)를 사용할 수 있다. 결과를 작성할 때는 눈금실린더의 부피를 명기한다.</p>								
<p><신설></p>	<p>1.2. 제 2 법: 용적계 측정법</p> <p>1.2.1. 장치</p> <p>이 장치(그림 1)는 체눈의 크기가 1.0 mm인 체를 붙인 상부 깔때기로 구성되며, 이 깔때기는 분체가 통과할 때 그 위를 미끄러지거나 튀어 오르는 4 개의 유리 칸막이로 구성된 칸막이 상자 상단에 고정되어 있다. 칸막이 상자 하부에 또 다른 깔때기가 있어, 분체를 수집하고 바로 아래 측정용 용기에 분체가 떨어지도록 한다. 측정용 용기의 규격은 원통형(부피 25.00 ± 0.05 mL, 안지름 30.00 ± 2.00 mm)이거나, 정육면체(부피 16.39 ± 0.20 mL, 한 변의 길이 25.400 ± 0.076 mm)이다.</p>								
<p><신설></p>	<div data-bbox="957 1433 1356 1881"> </div> <div data-bbox="798 1892 1436 2038"> <table border="0"> <tr> <td>A. 1.0 mm 체</td> <td>E. 유리제 칸막이</td> </tr> <tr> <td>B. 분체용 깔때기</td> <td>F. 측정용 용기</td> </tr> <tr> <td>C. 충전용 깔때기</td> <td>G. 스탠드</td> </tr> <tr> <td>D. 칸막이 상자</td> <td></td> </tr> </table> </div>	A. 1.0 mm 체	E. 유리제 칸막이	B. 분체용 깔때기	F. 측정용 용기	C. 충전용 깔때기	G. 스탠드	D. 칸막이 상자	
A. 1.0 mm 체	E. 유리제 칸막이								
B. 분체용 깔때기	F. 측정용 용기								
C. 충전용 깔때기	G. 스탠드								
D. 칸막이 상자									

현행	개정안
<p>제 2 법 정용량법</p> <p>〈신설〉</p> <p>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 M₀ 의 스테인레스강제 측정용용기내에 넘칠 때까지 흘려 내린다. 다음에 용기의 상부에 퇴적된 과잉량의 분체를 슬라이드 글라스 등을 써서 주의 깊게 흘려 내린다. 용기의 측면에 부착한 모든 검체를 솔 등을 써서 제거한 다음 전체의 질량 M_t 을 달고 다음 식으로 겉보기밀도 ρ_B 를 계산한다.</p> $\rho_B = (M_t - M_0) / V$ <p>ρ_B : 정용량법에 의한 겉보기밀도 (g/mL)</p> <p>M_t : 분체와 측정용기의 합계질량 (g)</p> <p>M₀ : 측정용용기의 질량 (g)</p> <p>V : 측정용용기의 용량 (mL)</p> <p>측정을 3 회 반복하고 그 평균값을 구하여 정용량법에 의한 겉보기밀도로 한다.</p>  <p>겉보기밀도 및 탭밀도측정용 용기</p>	<p>그림 1. 용적계</p> <p>1.2.2. 조작법</p> <p>과량의 분체를 측정용 용기가 흘러넘칠 때까지 통과시킨다. 측정용 용기가 정육면체일 경우에는 최소 25 cm³의 분체를 사용하고 원통형일 경우에는 최소 35 cm³의 분체를 사용한다. 주걱(spatula)의 납작한 부분 가장자리가 용기 상부 표면에 수직이 되게 하고 측정용 용기 상부 표면과 닿은 상태에서 주걱의 납작한 부분의 가장자리를 부드럽게 이동시켜 측정용 용기 상부에 퇴적된 과량의 분체를 제거한다. 이때 측정용 용기에 있는 분체가 제거되거나 분체가 충전되지 않도록 주걱을 수직 상태로 유지한다. 측정용 용기 측면에 묻은 물질을 제거한 다음에 검체의 질량 (M)을 0.1%까지 측정한다. 계산식 M/V에 따라 겉보기 밀도(g/mL)를 계산한다(V는 측정용용기의 부피에 해당). 서로 다른 3 개 검체를 이용해 3 회 측정하고 평균값을 기록한다.</p> <p>1.3. 제 3 법: 적용량 측정법</p> <p>1.3.1. 장치</p> <p>이 장치는 그림 2와 같은 크기의 스테인리스강제 100 mL 원통형 용기로 구성된다.</p>  <p>그림 2. 측정용 용기(좌)와 보조원통(우)(단위: mm)</p> <p>1.3.2. 조작법</p> <p>필요하면 보관 중에 형성된 응결체를 부수기 위하여 시험에 필요한 충분한 양의 분체를 1.0 mm 체를 통과시키고 얻은 검체를 스테인레스강제 측정용 용기에 흘려넘칠 때까지 통과시킨다. 제 2 법과 동일한 방법으로 용기 상부로부터 과량의 분체를 조심스럽게 쓸어내린다. 미리 칭량해 둔 빈 측정용 용기의 질량을 빼서, 분체의 질량(M₀)을 0.1% 수준까지 측정한다. 계산식 M₀/100에 따라 겉보기밀도 (g/mL)를 계산하고, 서로 다른 3 개 검체를 이용하여 3 회 측정한 값의 평균값을 기록한다.</p> <p>2. 탭밀도</p>

현행	개정안
<div data-bbox="164 284 590 593" data-label="Image"> </div> <p data-bbox="164 622 258 649">보조원통</p> <p data-bbox="164 698 707 766">숫자는 mm를 나타낸다. 이 그림은 100 mL 용기 및 보조원통의 한 예이다.</p> <p data-bbox="164 815 786 882">그림 1. 정용량법에 의한 겉보기밀도 및 탭밀도측정용 용기</p> <p data-bbox="164 1005 236 1032">탭밀도</p> <p data-bbox="164 1041 786 1265">탭밀도는 분체검체를 넣은 측정용용기를 기계적으로 탭하여 얻은 겉보기밀도이다. 탭밀도의 측정은 용기에 넣은 질량을 알고 있는 분체검체를 탭충전 했을 때의 용적을 측정하는 방법 (제1법) 또는 용량을 알고 있는 용기에 탭충전한 분체의 질량을 측정하는 방법 (제2법)의 어느 한 방법으로 측정한다.</p> <p data-bbox="164 1503 352 1529">제 1 법 정질량법</p> <p data-bbox="164 1579 240 1606"><신설></p>	<p data-bbox="809 284 1437 351">탭밀도는 분체검체를 측정용 용기에 넣어 기계적으로 탭을 하여 얻은 겉보기밀도이다.</p> <p data-bbox="809 360 1437 732">탭밀도는 분체검체를 넣은 측정용 눈금실린더나 용기를 기계적으로 탭 함으로써 얻어진다. 분체의 최초 부피 또는 질량을 측정한 다음, 눈금실린더 또는 측정용 용기를 기계적으로 탭하고 부피나 질량을 변화가 거의 없을 때까지 측정한다. 눈금실린더 또는 측정용 용기를 들어 올리고, 자체 질량 조건에서 아래에 기술된 3 가지 방법 중 어느 1 가지 방법에서 제시한 거리를 떨어뜨려 기계적 탭을 실시한다. 탭하는 동안 눈금실린더 또는 측정용 용기를 회전시키는 장치를 사용하여 탭 과정에서 부리가 일어날 가능성을 최소화할 수 있다.</p> <p data-bbox="809 741 951 768">2.1. 제 1 법</p> <p data-bbox="809 777 951 804">2.1.1. 장치</p> <p data-bbox="809 813 1283 840">장치는(그림 3)는 다음의 부품으로 구성된다.</p> <div data-bbox="825 904 1409 1361" data-label="Image"> </div> <p data-bbox="879 1402 1319 1429">그림 3 분체검체 낙하 장치(단위 : mm)</p> <p data-bbox="809 1478 1437 1700">- 질량 220 ± 44 g이고, 250 mL 눈금실린더(최소눈금 단위 : 2 mL) - 3 ± 0.2 mm 높이에서 1 분당 공칭 250 \pm 15 회 탭을 하거나 14 \pm 2 mm 높이에서 1 분당 공칭 300 \pm 15 회 탭을 할 수 있는 장치. 홀더가 구비된 눈금실린더 지지대의 질량은 450 \pm 10 g 이다.</p> <p data-bbox="809 1709 967 1736">2.1.2. 조작법</p> <p data-bbox="809 1744 1437 2038">겉보기부피(V_0)의 측정에 대해서는 앞에서 기술한 바와 같이 실시한다. 눈금실린더를 지지대에 장착한다. 같은 분체 검체에 대해 10회, 500회 및 1250회 탭하고, 그에 따른 부피 V_{10}, V_{500}, V_{1250}을 최소 눈금 단위까지 읽는다. V_{500}과 V_{1250}의 차이가 2 mL 이하이면, V_{1250}을 탭부피로 한다. V_{500}과 V_{1250}의 차이가 2 mL를 초과한 경우에는 연속된 측정값 차이가 2 mL 이하가 될 때까지 예를 들어, 1250회씩 탭을 반복한다. 밸리데이션 되어 있는 경우는</p>

현행	개정안
<p>따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μm) 또는 22 호 (710 μm) 체를 통과하여 조제한다. 약 100 g의 검체를 정밀하게 달아 250 mL 유리제 메스실린더 (눈금 : 2 mL)에 눌러 다지지 않고 넣는다. 검체량이 충분하지 않을 때는 100 mL 유리제 메스실린더(눈금 : 1 mL)를 써서 동일하게 조작한다. 탭할 때 탭밀도시험기의 안정성이 흐트러지지 않도록 지지대 및 메스실린더의 질량에 주의한다.</p> <p>검체를 충전한 유리제 메스실린더를 탭밀도시험기에 조립한 다음 각각의 시험기에서 규정한 측정조건 (탭속도 및 낙하 높이)으로 시험한다. 측정조건은 반드시 기록해 둔다.</p> <p>따로 규정이 없는 한 연속하여 측정한 2 회의 측정값의 차가 앞의 측정값에 대하여 2 % 미만일 때까지 50 회 또는 1 분간씩 탭을 반복하여 이 때의 최종 용적 V_f를 구하여 다음 식으로 탭밀도 ρ_T를 계산한다.</p> $\rho_T = M / V_f$ <p>ρ_T : 정질량법에 의한 탭밀도 (g/mL) M : 분체의 질량 (g) V_f : 분체의 최종 겉보기부피 (mL)</p> <p>측정을 3 회 반복하여 그 평균값을 구하여 정질량법에 의한 탭밀도로 한다.</p>	<p>분체에 따라서는 탭 횟수가 적어도 된다. 계산식 $m/V_f(V_f$ 는 최종 탭 부피에 해당)를 이용해 탭밀도(g/mL)를 계산한다. 일반적으로 반복 측정하여 탭밀도를 구한다. 결과를 작성할 때, 낙하 높이도 같이 명기한다.</p> <p>100 g의 검체를 이용할 수 없는 경우에는 검체량을 줄이고, 240 ± 12 g의 지지대 위에 고정된 130 ± 16 g의 적절한 100 mL 눈금실린더(최소눈금단위 : 1 mL)를 사용한다. V_{500}과 V_{1250}의 차이가 1 mL 이하이면 V_{1250}을 탭 부피로 한다. V_{500}과 V_{1250}의 차이가 1 mL를 초과한 경우에는, 연속된 측정값 사이의 차이가 1 mL 이하가 될 때까지 예를 들어, 1250회씩 탭을 반복한다. 결과를 작성할 때, 변경한 시험조건을 명기한다.</p> <p>2.2. 제 2 법 2.2.1. 조작법 분 당 250회의 공칭 속도에서 3 ± 0.2 mm의 고정된 낙하 높이를 가진 기계적 측정기를 이용하는 것 외에는 제1법의 조작법을 따른다.</p> <p>2.3. 제 3 법 2.3.1. 조작법 그림 2와 같이 보조원통이 장착된 측정용 용기를 이용해, 겉보기밀도 제 3 법에 따라 시험한다. 적절한 탭밀도 측정기를 이용하여 보조원통이 장착된 측정용 용기를 1 분당 50 ~ 60 회로 탭한다. 200 회 탭하여 보조원통을 제거한 다음에, 겉보기밀도 제 3 법에 기술한 바와 같이, 측정 용기 상부에서 과량의 분체를 조심스럽게 제거한다. 탭 조작을 다시 400 회까지 반복한다. 200 회 및 400 회 탭을 하여 얻은 두 질량의 차이가 2 % 를 초과한 경우에는 두 연속된 측정값 사이의 차이가 2 % 미만일 때까지 다시 200 회씩 탭을 하여 시험을 반복한다. 계산식 $M/100(M$ 는 측정용 용기 안의 분체의 질량에 해당)을 이용하여 탭 밀도(g/mL)를 계산한다. 서로 다른 3 개의 검체를 이용해 3 회 측정한 값의 평균값을 기록한다. 결과를 작성할 때, 탭 높이를 포함한 시험조건을 결과 항목 안에 명기한다.</p>
<p>제 2 법 정용량법</p> <p>따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μm) 체를 통과하여 조제한다. 질량 M_0 및 용량 V를 알고 있는 스테인레스강제 측정용 용기에 보조원통 (그림1)을 장착하고 그 용기 내에 충분한 양의 검체를 주입한다. 일정한 낙하높이로 한 적절한 탭밀도시험기에 용기를 조립한 다음 각각의 시험기에서 규정한 탭속도 및 탭회수로 시험한다. 다음에 보조원통을 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_1 을 달고 다음 식으로 탭밀도 ρ_T 를 계산한다.</p>	<p>3. 분체압축성 측정</p> <p>분체의 부피 특성에 영향을 미치는 입자 간 상호작용은 분체유동성을 간섭하기 때문에 겉보기밀도와 탭밀도의 비교는 분체의 입자 간 상호작용의 상대적 중요도를 평가할 수 있는 하나의 척도가 된다. 분체유동성을 나타내는 지표인 압축지수(compressibility index) 또는 하우스너비(Hausner ratio)가 비교를 위해 자주 이용된다.</p> <p>압축지수와 하우스너비는 앞서 설명한 바와 같이 분체의 압축성 척도가 된다. 따라서 이들 지표는 분체가 압축하려는 능력(침하능 척도)을 나타내고, 입자 간 상호작용의 상대적 중요도를 평가할 수 있는 지표이다. 자유 유동성 분체의 경우, 이러한 상호작용은 그다지 중요하지 않으며, 겉보기밀도와 탭밀도는 값은 비교적 근접하다. 하지만 흐름</p>

현행	개정안
$\rho_T = (M_t - M_0) / V$ <p> ρ_T : 정용량법에 의한 탭밀도 (g/mL) M_t : 분체와 측정용기의 합계질량 (g) M_0 : 측정용용기의 질량 (g) V : 측정용용기의 용량 (mL) </p> <p>측정은 3 회 반복하여 그 평균값 및 상대표준편차를 구한다. 상대표준편차가 2 % 이상일 때는 탭회수를 변경하여 시험을 반복한다.</p> <p>주의 : 이 측정법에는 감도 0.1 g의 천칭을 쓴다.</p>	<p>성이 다소 좋지 않은 분체인 경우에는 입자 간 상호작용이 더 크므로, 겉보기밀도와 탭밀도 사이에는 더 큰 차이가 나타난다. 이러한 차이가 압축지수와 하우스너비에 반영된다.</p> <p>압축지수 : 다음 식에 따라 계산한다.</p> $100 \times [(V_0 - V) / V_0]$ <p> V_0 = 침하되지 않은 겉보기 부피 V = 최종 탭 부피 하우스너비 : 다음 식에 따라 계산한다. </p> V_0 / V <p>검체에 따라 압축성 지수는 V_0 대신 V_{10}을 이용해 구할 수 있다. V_0 대신 V_{10}을 이용한 경우, 시험 결과에 명기한다.</p>
<p>〈신설〉</p>	<p>고체의 밀도측정법</p> <p>고체의 밀도는 단위 부피당 평균 질량에 해당하며 국제단위가 m³ 당 kg (1kg/cm³ = 1000 g/m³)이지만, 일반적으로 cm³ 당 g (g/cm³)로 표기된다.</p> <p>밀도가 온도와 압력에만 의존하는 기체 및 액체와는 달리, 고체의 밀도는 조립 형태에 따라 서로 달라지므로 결정구조와 결정도에 따라 달라진다.</p> <p>고체가 무정형이거나 그 일부가 무정형일 경우 밀도는 제조 방법, 저장 방법, 처리 방법에 더 의존할 수 있다. 따라서 액체와는 달리 화학적으로 동일한 두 고체의 밀도는 다를 수 있으며, 이는 고체 구조의 차이를 나타낸다. 고체 또는 분체 입자의 밀도는 분말 상태의 의약품 및 의약품 원료의 중요한 물리적 특성이다. 고체입자의 밀도는 입자의 부피 측정법에 따라 다른 값을 가질 수 있다. 일반적으로 고체 또는 분체 밀도는 세 가지 수준으로 정의된다:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 진밀도 기공이 없는 균일계로 보며 결정 밀도라고도 한다. - 입자밀도 입자 내 미세한 기공도 고체 또는 분체의 부피에 포함한다. - 부피밀도 분체 층 안에 형성되는 공극 부분도 고체 또는 분체의 부피에 포함한다.

현행	개정안
	<p><u>진밀도(true density)</u> 어떤 물질의 진밀도란 분자의 충전배열(molecular packing arrangement)의 기본 부분(fundamental part)에 속하지 않는 모든 공극을 제외한 단위 부피당 평균 질량이다. 이는 그 물질의 특정 결정구조에 대한 고유한 특성으로, 측정법에 의존하지 않는다. 진밀도는 계산하여 구할 수 있다. 예를 들어 단결정 또는 엑스선 분체 회절 데이터에서 얻은 결정 구조를 정제하여 얻은 결정학적 데이터(단위격자의 부피와 조성)를 사용하여 얻는다.</p> <p><u>입자밀도(particle density)</u> 입자밀도는 진밀도와 입자 내의 기공(입자 내부의 닫힌 기공 및/또는 열린 기공)을 모두 고려한다. 따라서 입자밀도는 결정된 부피값에 따라 달라지며, 이는 다시 측정방법에 따라 달라진다. 입자밀도는 두 가지 방법 중 하나를 사용하여 결정할 수 있다.</p> <p><u>기체치환형피크노미터(gas pycnometric density)</u>는 질량을 아는 분체의 부피를 측정하여 결정되며, 측정된 분체부피는 기체치환형피크노미터를 사용하여 분체에 의해 대체된 기체 부피와 동일하다. 열린 기공은 분체의 부피로 보지 않지만, 닫힌 기공 또는 기체가 침입할 수 없는 밀폐 상태의 기공은 분체 부피의 일부로 간주한다. 헬륨은 확산성이 높고 열린 기공에 침입할 수 있기 때문에 입자 밀도 측정용 기체로 권장된다. 따라서, 잘 분쇄된 분체의 기체치환형피크노미터는 진밀도와 크게 다르지 않다. 입자 밀도는 무정형 또는 부분적으로 결정형인 검체의 진밀도에 대한 최선의 추정값이 되며, 제조 공정 중에 있는 의약품 분말 제조 관리에 널리 쓰일 수 있다.</p> <p><u>수은포로시미터(mercury porosimeter density)</u>는 과립 밀도라고 한다. 이 방법에서 부피는 닫힌 기공 또는 수은이 침투할 수 없는 기공이 차지하는 부피가 포함되지만, 일부 크기 제한으로 작은 크기의 열린 기공의 부피만이 포함된다. 이 기공 크기 제한 또는 최소 접근 지름은 측정 중에 적용되는 최대 수은 압입 압력에 따라 달라지며, 정상 작동 압력에서 수은은 헬륨이 접근할 수 있는 가장 미세한 기공을 통과할 수 없다. 다양한 수은 압입 압력에 대해 해당 압력에서의 기공 크기 제한에 따른 밀도를 결정할 수 있으므로 하나의 표본에서 다양한 입자 밀도를 얻을 수 있다.</p> <p><u>겉보기밀도 및 탭밀도</u> 분체의 겉보기밀도는 입자 간의 공극도 분체 부피의 일부로 평가하여 구해진다. 따라서 겉보기밀도는 분체의</p>

현행	개정안
	<p><u>입자밀도와 분체층 안에서의 입자의 공간 배열에 의존한다. 분체의 겉보기밀도는 분체층의 근소한 움직임에 의해서도 그 공간 배열이 변화하기 때문에 재현성 좋은 겉보기밀도를 측정하기는 매우 어렵다. 따라서 겉보기밀도의 측정값을 나타내는 경우, 어떻게 측정했는지 그 측정 조건을 명기하는 것이 중요하다. 대한민국약전 일반 정보에서 「겉보기밀도 및 탭밀도 측정법」을 규정하고 있다.</u></p>
<p><u><신설></u></p>	<p><u>동적 광산란에 의한 입자크기 분석법</u></p> <p><u>이 방법은 ISO 표준 22412:2017 입자크기 분석-동적 광산란법(DLS)을 기반으로 한다.</u></p> <p><u>1. 서론</u></p> <p><u>동적광산란법(dynamic light scattering, DLS)은 액체에 분산된 서브미크론 입자의 평균 유체역학적 입자크기 및 그 크기 분포의 폭을 측정하는 데 이용할 수 있다. 입자크기분포는 유제, 현탁제 및 리포솜제제와 같은 분산계의 중요한 특성이다.</u></p> <p><u>동적 광산란법은 서브미크론 범위의 유체역학적 입자크기를 측정하는 데 이용할 수 있으므로, 약 1 μm까지 측정되는 무작위로 움직이는 입자로 이루어진 분산계의 입자크기분석에 특히 적합하다.</u></p> <p><u>2. 원리</u></p> <p><u>액체에 분산되어 있고 침전이 되지 않는 서브미크론 입자는 브라운운동(Brownian motion)으로 알려진 영구적 무작위 운동을 하게 된다. 이러한 입자에 레이저를 쏘이면 움직이는 입자로부터 나오는 산란광의 강도는 확산계수에 따라 달라진다. 큰 입자는 움직임이 느리므로 산란광 강도의 흔들림이 완만하고, 반대로 작은 입자는 움직임이 빨라 산란광 강도의 흔들림이 급격하게 변화한다.</u></p> <p><u>동적광산란법에서는 산란광 강도의 확산에 의존하는 흔들림을 측정하고 분석한다. 병진확산계수와 입자의 등가 구지름은 스톡스-아인슈타인식과 관련이 있다.</u></p> $x = \frac{kT}{3\pi\eta D}$ <p><u>x: 등가 구입자의 유체역학적 지름(m)</u> <u>k: 볼츠만 상수(1.38×10⁻²³ J·K⁻¹)</u> <u>T: 절대 온도(K)</u> <u>η: 분산매의 점도(Pa·s)</u> <u>D: 병진 확산계수(m²·s⁻¹)</u></p> <p><u>산란광의 강도의 흔들림은 시간에 따른 위상이동 또는 스</u></p>

현행	개정안
	<p>펙트럼의 주파수이동으로 평가할 수 있다.</p> <p>이러한 개념을 바탕으로 시간에 따른 산란광의 강도는 광자상관분광법(PCS) 또는 주파수분석법을 통해 처리된다.</p> <p>PCS에서 시간에 따른 산란광의 강도는 자체의 시간지연 값(자기상관함수) 또는 두 번째 검출기의 신호(교차상관함수)와 관련된다. 분산입자 시스템의 자기상관함수 및 교차상관함수는 상관시간이 증가함에 따라 감소한다. 이것은 지수적 감쇠로 설명할 수 있다. 감쇠속도는 입자크기의 함수로서 산란광의 흔들림에 따라 달라진다(큰 입자의 경우 더 느리고 작은 입자의 경우 더 빠름).</p> <p>주파수분석법에서는 산란광의 주파수 기반의 파워스펙트럼을 분석한다. 분산입자 시스템의 경우 파워스펙트럼은 로렌츠형함수(Lorentzian type function)로 설명할 수 있다.</p> <p>이 두 가지 방법은 수학적으로 동등하다. PCS의 시간에 따른 자기상관함수는 주파수분석법에서 주파수에 따른 파워 스펙트럼의 푸리에 변환과 같다. 따라서 입자크기분포의 넓이를 나타내는 평균 입자지름(X_{DLS}) 및 다분산 지수(PI)는 각기의 방법으로 평가할 수 있다.</p> <p>입자크기분포를 위한 역라플라스 변환 또는 시간에 따른 자기상관함수를 평가하기 위한 누적적률법(cumulants method)을 포함하여 다양한 수학적 접근법들이 데이터 평가에 적용된다.</p> <p>동적광산란법의 장치에는 3 가지 유형의 광 검출법이 사용된다. 산란광만 측정하는 호모다인 검출법, 가섭을 위해 산란광과 입사광의 일부가 결합하는 헤테로다인 검출법 및 두 개의 동시 호모다인 실험에 해당하는 교차상관 설정법이 있다.</p> <p>3. 장치</p> <p>측정 장치는 일반적으로 다음과 같이 구성된다.</p> <p>(i) 레이저 : 입사광과 수광광축(수직편광)에 의해 형성되는 평면에 수직인 전기장 성분을 갖는 편광으로 된 단색의 저출력집속평행 레이저 빔으로 측정셀의 표집장치를 쏘인다.</p> <p>(ii) 검체홀더 : 검체홀더는 검체온도를 적절한 범위(예를 들어, $\pm 0.3\text{ }^{\circ}\text{C}$)로 유지해야 한다.</p> <p>(iii) 광학계 및 검출기 : 헤테로다인 검출법 또는 교차상관 설정법에 쓰는 빔분리기, 입사레이저빔에 대해 고정된 각도에 배치된 광 검출기로 빛을 적절한 간격으로 겹보기 산란광의 강도(즉, 산란 부피 중의 모든 입자에서 산란된 빛의 합)를 측정한다(통상 단 하나의 산란각도에서). 편광분석기가 포함된 경우는 수직편광의 투과율이 최대가 되도록 배치된다.</p> <p>(iv) 상관기(광자상관분광법) 또는 스펙트럼분석기(주파수분석법).</p>

현행	개정안
	<p>(v) 연산 장치 및 데이터 처리 소프트웨어(일부 연산 장치는 상관기 또는 스펙트럼 분석기의 기능도 함).</p> <div data-bbox="813 392 1372 660"> </div> <p>그림 1. 측정 원리의 개략도</p> <div data-bbox="813 772 1372 1064"> </div> <p>그림 2. 측정 장치의 광학 배치의 차이</p> <p>4. 장치의 성능 제어 및 적격성 평가</p> <p><u>동적 광산란법으로부터 얻은 입자크기는 표준입자를 사용하여 계산한 상대값이 아니라 기본원리에 의한 절대값이므로 교정은 불필요하다.</u></p> <p><u>그러나 장치를 처음 설치한 다음 또는 인증된 지름의 입자를 써서 비정상적인 성능이 의심되는 경우는 장치의 성능을 확인해야 한다. 그 이후 적어도 1 년에 한 번은 성능의 확인을 반복하는 것이 바람직하다. 동적 광산란법에 따라 검증된 적절한 평균입자지름을 가진 표준품을 사용하거나, 적용될 수 있는 경우 전자현미경을 사용할 수 있다.</u></p> <p><u>검증된 입자지름이 약 100 nm 또는 그 밖의 적합한 검증된 입자지름을 가지며 입자크기분포가 좁은 폴리스티렌 라텍스 분산액을 쓸 수 있다. 측정된 평균 입자크기는 표준품에 명시된 범위의 양쪽에서 2 %씩 확장된 범위 내에 있어야 한다. 누적적률법을 사용하여 다분산도 지수는 0.1 이하이어야 하며, 검체에 대한 최소 5 회 반복 측정의 상대표준편차는 2 % 이하이어야 한다.</u></p> <p>5. 조작법</p> <p>5.1 검체 조제</p> <p><u>1) 시험 검체는 액체에 잘 분산되는 것으로 구성한다. 분산매는 다음 조건을 충족하여야 한다.</u></p>

현행	개정안
	<p>가) 레이저의 파장에서 비흡수성일 것.</p> <p>나) 장치에 사용된 재료에 영향이 없을 것.</p> <p>다) 입자 용해, 팽윤 또는 응결이나 응집을 유발하지 않을 것.</p> <p>라) 시험물질의 굴절률과 다른 기지의 굴절률을 가질 것.</p> <p>마) 측정온도에서 점도값은 $\pm 2\%$ 이내로 기지의 것일 것.</p> <p>바) 배경 산란을 줄이기 위해 깨끗하게 유지 및 미립자 오염(예를 들어, 먼지)이 없을 것.</p> <p>2) 다중 광산란의 영향을 없애기 위해서는 그 농도가 적절한 범위 안에 있어야 한다. 해당되는 경우, 입자농도 범위는 검체를 체계적으로 희석하여 측정된 값을 기반으로 분석 전에 결정하여 측정결과가 크게 변동하지 않도록 확실히 한다. 입자농도범위의 하한은 주로 분산매 및 이물질로부터의 산란광이 측정에 영향을 미치지 않도록 정한다. 일반적으로 검체 희석에 사용되는 분산매의 산란광 신호는 감지할 수 없거나 매우 약해야 한다.</p> <p>먼지는 측정에 영향을 미칠 수 있으므로 이를 제거하고 전처리 중에 다시 유입되지 않도록 하는 것이 중요하다. 비정상적으로 강한 신호와 함께 산란광 신호의 흔들림이 크게 나타나거나 검체에서 레이저광의 경로에 광점이 나타나는 경우 검체에 이물질 또는 다른 고유의 큰입자가 존재할 가능성이 있다. 이때에는 사용 전에 분산매를 추가로 정제(여과, 증류 등)할 필요가 있다.</p> <p>분산매로 물을 선택하는 경우, 신선한 증류수 또는 염을 제거하고 여과한(공경 $0.2\ \mu\text{m}$) 물을 쓴다.</p> <p>하전량이 많은 입자 사이에서 발생하는 장기적인 정전기적 상호작용은 측정결과에 영향을 줄 수 있다. 이 경우, 분산매에 소량의 염(예를 들어, 약 $10^{-2}\ \text{mol/L}$ 염화나트륨)을 첨가하면 영향을 감소시킬 수 있다. 특히 실온에서 초기에 냉장 보관된 검체를 측정할 때 시험검체에서 기포가 발생할 수 있으므로 이를 피해야 한다.</p> <p>측정값이 입자 농도에 따라 달라지는 경우 대상 검체에 대하여 농도 범위가 적절하지 확인하여야 한다.</p> <p>5.2 측정 절차</p> <p>장치에 전원을 연결하고 예열한다.</p> <p>필요한 경우 측정 셀을 세척한다. 필요한 셀 세척 정도는 측정조건에 따라 다르다. 개별 포장된 깨끗한 일회용 셀을 쓰는 경우 세척할 필요는 없다. 셀을 세척하고자 할 때는 물 또는 유기용매로 세척한다. 필요한 경우 비마모성 세제를 쓸 수 있다.</p> <p>검체가 들어 있는 측정 셀을 검체홀더에 놓고 검체와 검체홀더 사이에 온도 평형에 도달할 때까지 기다린다. 측정 시 온도를 측정하여 $\pm 0.3\ ^\circ\text{C}$ 이내로 유지하는 것을 권장한다.</p> <p>검체에 대해 예비적으로 측정하고 입자농도를 적절한 범</p>

현행	개정안
	<p><u>위 이내로 설정한다(검체조제 참조).</u> <u>적절한 측정 시간과 측정 횟수로 측정한다.</u> <u>각 측정에 대하여 평균 입자지름과 다분산 지수를 기록한다.</u> <u>측정이 끝난 다음에는 검체에 상당한 침강이 일어나지 않았는지 확인한다. 침전물이 존재하는 경우 검체가 응결/응집 또는 침전이 발생했을 가능성을 나타내며, 또는 검체가 동적 광산란법에 적합하지 않을 가능성을 나타낸다.</u></p> <p>5.3 재현성 <u>시험법에서 얻게 되는 재현성은 주로 시험물질의 특성 (유탕액/헥사탄, 견고성/취약성, 크기 분포의 폭 등)에 따라 달라진다. 반면에 요구되는 재현성은 측정목적에 따라 달라진다.</u> <u>서로 다른 검체 조제를 하는 검체들의 재현성은 물질마다 상당히 다를 수 있으므로 동적광산란에 의한 입자크기 분석법에서 의무 한도를 규정할 수는 없다. 그러나 평균 입자지름 \bar{X}_{DLS}의 재현성은 상대표준편차를 10 % 이하($n \geq 3$)로 하는 것이 좋은 관행이다.</u></p> <p>6. 결과 <u>시험 보고서에는 평균입자지름과 다분산지수가 포함되어야 한다.</u> <u>사용된 분산매, 굴절률, 분산매의 점도 및 시험 검체의 온도를 명시해야 하며, 측정법(PCS법 또는 주파수 분석법)의 원리, 광학구성(호모다인 또는 헤테로다인), 레이저파장 및 관찰각도를 포함한 측정시스템에 대하여 충분한 정보가 제시되어야 한다. 측정시간 또는 측정 횟수, 검체(성질, 농도 및 전처리 방법), 분산조건, 장치 설정 및 측정 셀 유형도 기재하여야 한다. 결과값은 데이터 분석 프로그램에 따라서 달라지므로 이러한 세부 정보도 제공해야 한다.</u></p> <p>7. 용어 <u>(i) 평균입자지름, \bar{X}_{DLS} : 미터로 표시되는 산란광 강도기준에 의한 조화 평균입자지름. X_{DLS}는 또한 z-평균 지름 또는 누적적률분석지름(cumulants diameter)이라고도 한다.</u> <u>(ii) 다분산 지수, PI : 입자크기 분포의 넓이에 대한 무차원 지표.</u> <u>(iii) 산란 부피 : 검출기 광학장치에 의해 보이는 입사 레이저 빔의 구획. 규모는 일반적으로 10^{-12} m^3이다.</u> <u>(iv) 산란 강도, 계수율 : 검출기에 의해 측정된 산란 부피 내의 입자에 의해 산란된 빛의 강도. PCS에서 단위 시간당 광자 펄스 수는 초당 카운트로 나타난다. 주파수 분석법에서 산란광 강도에 비례하는 광검출기의 전류.</u> <u>(v) 점도, η: 분산매의 점도(Pa·s).</u> <u>(vi) 굴절률, n: 레이저의 파장에서 분산매의 무차원 굴절률.</u></p>

현행	개정안
<p>모세관 전기영동법</p> <p>〈시설〉</p> <p>모세관 전기영동법은 <u>모세관내의 전해질액</u> 중에 존재하는 하전검체가 <u>직류전장의 영향</u>아래서 이동하는 것을 바탕으로 하는 물리적인 분석법이다.</p> <p><u>전장 E</u>에서의 이동속도는 검체의 전기영동이동도와 <u>모세관내의 완충액의 전기침투이동도</u>에 따라 정해진다. <u>전기영동이동도 μ_{ep}</u>는 검체의 특성(전하, 분자의 크기와 모양)과 완충액의 특성(전해액의 종류와 이온강도, pH, 점성 및 첨가제)에 의존한다. 구형을 상정한 물질의 <u>전기영동속도 v_{ep}</u>는 다음 식으로 주어진다.</p> $v_{ep} = \mu_{ep} E = \left(\frac{q}{6\pi\eta r} \right) \left(\frac{V}{L} \right)$ <p><u>q : 입자의 유효전하</u> <u>n : 완충액의 점도</u> <u>r : 용질 이온의 Stokes 반지름</u> <u>V : 전압</u> <u>L : 모세관의 전 길이</u></p> <p>완충액으로 채워진 모세관에 전압을 인가(□□)하면 <u>전기침투류</u>라고 하는 용매의 흐름이 <u>모세관내에</u> 발생한다. <u>전기침투류</u>의 속도는 <u>모세관내벽의 전하밀도</u> 및 완충액의 특성에 의존하는 <u>전기침투이동도 μ_{eo}</u>로 정해진다. <u>전기침투속도</u>는 다음 식으로 주어진다.</p> $v_{eo} = \mu_{eo} E = \left(\frac{\epsilon\zeta}{\eta} \right) \left(\frac{V}{L} \right)$ <p><u>ε : 완충액의 유전율</u> <u>ζ : 모세관 내벽의 제타전위</u></p> <p>검체의 이동속도(v)는 다음 식으로 주어진다.</p> $v = v_{ep} + v_{eo}$ <p>검체의 전기영동이동도와 <u>전기침투이동도</u>는 검체의 전하에 의하여 같은 방향 혹은 <u>반대방향으로</u> 움직인다. 보통의 모세관 전기영동법에서는 음이온은 <u>전기침투류와 역방향으로</u> 영동되어 이동속도는 <u>전기침투류보다</u> 늦다. 양이온은 <u>전기침투류와</u> 같은 방향으로 영동되어 이동속도는 <u>전기침투류보다</u> 빠르다. 검체이온의 전기영동속도에 비하여 빠른 <u>전기침투류가</u> 존재하는 조건에서는 양이온, 음이온의 양자를 동시에 분석가능하다.</p>	<p>모세관 전기영동법</p> <p>1. 원리</p> <p>모세관 전기영동법은 <u>모세관 안의 전해질 용액</u> 중에 존재하는 하전검체가 <u>직류 전기장의 영향</u> 아래서 이동하는 것을 바탕으로 하는 물리적인 분석법이다.</p> <p><u>전기장(L)</u>에서의 이동속도는 검체의 전기영동이동도와 <u>모세관 안의 완충액의 전기삼투이동도</u>에 따라 정해진다. <u>전기영동이동도(μ_{ep})</u>는 검체의 특성(전하, 분자의 크기와 모양)과 완충액의 특성(전해액의 종류와 이온강도, pH, 점성 및 첨가제)에 의존한다. 구형을 상정한 물질의 <u>전기영동속도(v_{ep})</u>는 다음 식으로 주어진다.</p> $v_{ep} = \mu_{ep} E = \left(\frac{q}{6\pi\eta r} \right) \left(\frac{V}{L} \right)$ <p><u>q : 용질이온의 유효전하</u> <u>n : 전해질용액의 점도</u> <u>r : 용질이온의 스토크스 반지름</u> <u>V : 전압</u> <u>L : 모세관의 전체 길이</u></p> <p>완충액으로 채워진 모세관을 통하여 전기장을 걸면 <u>전기삼투흐름</u>이라고 하는 용매의 흐름이 <u>모세관 안에</u> 발생한다. <u>전기삼투흐름</u>의 속도는 <u>모세관 안쪽 벽의 전하밀도</u> 및 완충액의 특성에 의존하는 <u>전기삼투이동도(μ_{eo})</u>로 정해진다. <u>전기삼투속도(v_{eo})</u>는 다음 식으로 주어진다.</p> $v_{eo} = \mu_{eo} E = \left(\frac{\epsilon\zeta}{\eta} \right) \left(\frac{V}{L} \right)$ <p><u>ε : 완충액의 유전상수</u> <u>ζ : 모세관 안쪽 벽의 제타전위</u></p> <p>검체의 이동속도(v)는 다음 식으로 주어진다.</p> $v = v_{ep} + v_{eo}$ <p>검체의 전기영동이동도와 <u>전기삼투이동도</u>는 검체의 전하에 의하여 같은 방향 혹은 <u>반대 방향으로</u> 움직인다. 보통의 모세관 전기영동법에서는 음이온은 <u>전기삼투흐름과 반대 방향으로</u> 영동되어 이동속도는 <u>전기삼투흐름보다</u> 늦다. 양이온은 <u>전기삼투흐름과</u> 같은 방향으로 영동되어 이동속도는 <u>전기삼투흐름보다</u> 빠르다. 용질의 전기영동속도에 비하여 빠른 <u>전기삼투흐름이</u> 존재하는 조건에서는 양이온, 음이온 모두 동시에 <u>분리할 수 있다.</u></p>

현행	개정안
<p>모세관의 <u>검체도입말단</u>에서 <u>검출부</u>까지의 거리(<u>유효길</u> <u>의, l</u>)를 검체가 이동하는 데에 걸리는 시간(<u>t</u>)은 다음 식으로 주어진다.</p> $t = \frac{l}{\nu_{ep} + \nu_{eo}} = \frac{l \times L}{(\mu_{ep} + \mu_{eo})V}$ <p>보통 <u>내면을 처리하지 않은</u> 용융 실리카 모세관은 pH 3 이상에서 <u>내벽에 존재하는</u> 시라놀기가 해리하여 부전하를 띤다. 따라서 <u>양극 측에서 음극 측으로</u> 향하는 <u>전기침투류</u> 가 발생한다. <u>검체의 이동속도에</u> 있어서 높은 재현성을 얻 기 <u>위해서 전기침투류를</u> 일정하게 유지할 필요가 있다. 분석 의 목적에 따라서는 모세관의 <u>내벽을</u> 수식하거나 완충 액의 농도, 조성 및 pH를 변화시킴으로써 <u>전기침투류를</u> 억제할 필요가 있는 경우가 있다. <u>검체도입 후 각 검체성</u> <u>분 이온은 각각의 구역(zone)으로서 전기영동이동도에</u> <u>따라 전해질 내를 이동한다.</u> 구역 의 <u>분산 즉 각각의 검체 밴드의 퍼짐은</u> 여러 현상에 의하 여 일어난다. 이상적인 조건에서는 <u>검체 구역의 퍼짐에 대</u> <u>한 유일한</u> 원인은 모세관에 <u>따르는</u> 방향으로 검체성분의 분자확산(<u>축방향 확산</u>)이다. 이상적인 경우의 구역의 <u>분</u> <u>리효율은 이론단수(N)로</u> 다음 식으로 나타난다.</p> $N = \frac{(\mu_{ep} + \mu_{eo}) \times V \times l}{2 \times D \times L}$ <p><u>D : 완충액 중에서의 검체의 분자확산</u></p> <p>실제로는 열방산, 모세관벽으로의 <u>검체흡착</u>, <u>검체와 완</u> <u>충액간의 전도율의 불균일성</u>, <u>검체 플러그(총)의 길이</u>, <u>검</u> <u>출셀의 크기</u>, <u>영동액 저장조의 수위차 등도 밴드 확산의 원인</u> <u>이 될 수 있다.</u></p> <p>2개의 밴드간의 분리(분리도 R_s로 표시함)는 <u>〈신설〉</u> <u>검체의 〈신설〉전기영동이동도</u>, 모세관<u>내</u> <u>에 발생하는 전기침투이동도를 변경하여</u> 각 검체 <u>이온의</u> <u>구역의 분리 효율을 향상시킴으로써</u> 달성할 수 있다.</p> $R_s = \frac{\sqrt{N}(\mu_{epb} - \mu_{epa})}{4(\mu_{ep} + \mu_{eo})}$ <p><u>μ_{epa} 및 μ_{epb} : 분리한 2 종류의 검체이온의 전기영동 이</u> <u>동도</u> <u>μ_{ep} : 2 종류의 검체이온의 전기영동 이동도의 평균</u></p>	<p>모세관의 <u>검체주입부</u>에서 <u>검출부</u>까지의 거리(<u>모세관 유효</u> <u>길의, l</u>)를 검체가 이동하는 데에 걸리는 시간(<u>t</u>)은 다 음 식으로 주어진다.</p> $t = \frac{l}{\nu_{ep} + \nu_{eo}} = \frac{l \times L}{(\mu_{ep} + \mu_{eo})V}$ <p>보통 <u>안쪽 면을 코팅하지 않은</u> 용융 실리카 모세관은 pH 3 이 상에서 <u>안쪽 벽에 존재하는</u> 실라놀기가 해리하여 <u>음전하를 띤</u> 다. 따라서 <u>양극에서 음극으로</u> 향하는 <u>전기삼투흐름이</u> 발 생한다. <u>용질의 이동속도에</u> 있어서 높은 재현성을 얻기 <u>위해</u> <u>서는 전기삼투흐름을</u> 일정하게 유지할 필요가 있다. 분석의 목적 에 따라서는 모세관의 <u>안쪽 벽을</u> 수식하거나 완충액의 농도, 조 성 및 pH를 변화시킴으로써 <u>전기삼투흐름을</u> 억제할 필요가 있 는 경우가 있다. <u>검체가 모세관에 주입된 후 각 검체성분</u> <u>이온은 전해질 내에서 전기영동이동도에 따라 독립적인 구</u> <u>역(zone)으로 이동한다.</u> 구역의 확산 즉, 각각의 용질 밴드 의 확산은 여러 현상에 의하여 일어난다. 이상적인 조건에서 는 <u>용질 구역의 확산에 대한 유일한</u> 원인은 모세관에 <u>통한</u> <u>용질의 분자확산(세로방향 확산)</u>이다. 이상적인 경우의 구 역의 <u>분리효율은 이론단수(N)로 나타내는데</u> 다음 식과 같 다.</p> $N = \frac{(\mu_{ep} + \mu_{eo}) \times V \times l}{2 \times D \times L}$ <p><u>D : 완충액에서의 용질의 분자확산계수</u></p> <p>실제로는 열방산, 모세관벽으로의 <u>검체 흡착</u>, <u>검체와 완충액</u> <u>간의 전도율의 불균일성</u>, <u>검체 주입 플러그의 길이</u>, <u>검출셀의 크</u> <u>기</u>, <u>영동액 저장조의 수위차 등도 밴드 확산의 원인</u>이 될 수 있다.</p> <p>2 개의 밴드간의 분리(분리도 R_s로 표시함)는 <u>다음 식</u> <u>에 따라 검체 성분의 전기영동이동도</u>, 모세관 <u>안에서 유도</u> <u>되는 전기삼투이동도를 변화시키고</u> 각 검체 <u>성분의</u> 구역에 대 한 분리효율을 <u>증가시킴으로써</u> 달성할 수 있다.</p> $R_s = \frac{\sqrt{N}(\mu_{epb} - \mu_{epa})}{4(\mu_{ep} + \mu_{eo})}$ <p><u>μ_{epa} 및 μ_{epb} : 분리한 2 종류의 검체 성분의 전기영동</u> <u>이동도</u> <u>μ_{ep} : 2 종류의 검체 성분의 평균 전기영동이동도</u></p>

현행	개정안
$(\bar{\mu}_{ep} = \frac{1}{2}(\mu_{epb} + \mu_{epa}))$ <p>장 치 모세관 전기영동장치는 다음과 같이 구성된다. (1) <u>전압가변고전압전원</u> (2) 규정의 양극액 및 음극액을 넣고 같은 수위로 유지되는 <u>2개의 영동액조</u> (3) <u>영동액조에 담겨지고</u> 전원에 접속된 <u>1쌍의 전극</u>(음극과 양극) (4) <u>광학검출용창이 있는 분리용모세관(보통 용융석영제)</u>, 모세관의 양단은 영동액중에 놓는다. 이 모세관은 각조에서 규정하는 용액으로 채워진다. (5) 적절한 검체도입시스템 (6) 정해진 시간에 모세관의 검출부를 통과하는 목적물질의 양을 <u>모니터 할</u> 수 있는 검출기, 보통은 자외가시부흡광도측정법 혹은 형광광도법으로 하는데, <u>분리목적에</u> 따라서는 전도도측정, 전류측정 혹은 질량분석에 의한 검출도 유용하다. 자외흡수 또는 형광성이 없는 화합물에는 간접적인 검출법을 쓴다. (7) 재현성이 좋은 분리를 얻을 수 있도록 <u>모세관내의 온도</u>를 일정하게 유지할 수 있는 <u>온도조절 시스템</u>이 권장되고 있다. (8) 기록계 및 적절한 적분기 또는 컴퓨터</p> <p>주입조작과 그 자동화는 정확한 정량분석을 하는 데에 중요하다. <u>주입방법은 낙차법, 가압법 또는 흡인법 및 전기적 도입법이 있다.</u> 전기적으로 도입되는 각 <u>검체성분의</u> 양은 각각의 전기영동이동도에 의존하며 이 <u>검체도입법의</u> 채택여부를 결정하는 요소로 된다.</p> <p><u>각조에 규정된 모세관, 영동액, 모세관의 분석전처리법, 검체용액 및 분석조건을 쓴다. 분석 중에 검출을 방해하거나 기포가 발생하여 통전이 차단되는 것을 방지하기 위해 영동액은 여과 및 탈기를 한다. 영동시간은 높은 재현성을 얻기 위해서는 각 분석법에서 엄밀한 모세관의 세정수준을 설정해 두어야한다.</u></p> <p>1. 모세관구역(Capillary Zone) 전기영동법 <신설> 모세관구역 전기영동법<신설>에서는 대류를 방해하는 지지체를 함유하지 않은 완충액만을 채운 모세관내에서 검체를 분리한다. 이 방법에</p>	$(\bar{\mu}_{ep} = \frac{1}{2}(\mu_{epb} + \mu_{epa}))$ <p>2. 장치 모세관 전기영동장치는 다음과 같이 구성된다. (1) <u>고전압가변 직류전원 공급 장치</u> (2) 규정의 양극액 및 음극액을 넣고 같은 수위로 유지되는 <u>2 개의 영동액 저장조</u> (3) <u>영동액 저장조에 잠겨지고</u> 전원에 접속된 <u>1 쌍의 전극</u>(음극과 양극) (4) <u>분리용 모세관(보통 용융 실리카제)</u>, 일부 특수한 검출기를 쓰는 경우 검출기에 광학검출용 창이 있다. 모세관의 양 끝은 완충액 저장조 속에 놓는다. 이 모세관은 <u>의약품각조에서 규정하는 용액으로 채운다.</u> (5) 적절한 검체주입시스템 (6) 정해진 시간에 모세관의 검출부를 통과하는 목적물질의 양을 <u>모니터할</u> 수 있는 검출기, 보통은 자외가시부흡광도측정법 혹은 형광광도법으로 하는데, <u>분리 목적에</u> 따라서는 전도도측정, 전류측정 혹은 질량분석에 의한 검출도 유용하다. 자외흡수 또는 형광성이 없는 화합물에는 간접적인 검출법을 쓴다. (7) 재현성이 좋은 분리를 얻을 수 있도록 <u>모세관 안의 온도</u>를 일정하게 유지할 수 있는 온도제어시스템이 권장되고 있다. (8) 기록계 및 적절한 적분기 또는 컴퓨터</p> <p>주입조작과 그 자동화는 정확한 정량분석을 하는 데에 중요하다. <u>주입 방법에는 동수압 도입법, 가압법 또는 감압법 및 동전기적도입법이 있다. 동전기적으로 도입되는 각 검체 성분의</u> 양은 각각의 전기영동이동도에 의존하며, 이 <u>검체주입법의</u> 채택여부를 결정하는 요소로 된다.</p> <p><u>대상물질의 의약품각조에 규정하는 모세관, 완충액, 모세관의 분석전처리법, 검액 및 이동 조건을 쓴다. 분리 과정 중에 검출을 방해하거나 모세관 안에서의 통전이 차단되는 것을 방지하기 위해 사용하는 전해질 용액은 여과하여 입자를 제거하고 탈기하여 기포 형성을 피한다. 용질의 전기영동시간에서 재현성 있는 결과를 얻기 위해서는 각 분석법에서 엄밀한 모세관의 세척 절차가 설정되어야 한다.</u></p> <p>3. 모세관구역(Capillary Zone) 전기영동법 3.1. 원리 모세관구역 전기영동법(capillary zone electrophoresis)에서는 대류를 방해하는 지지체를 함유하지 않은 완충액만을 채운 모세관 안에서 분석물질을 분리한다. 이 방법에서는 <u>검체 중의</u> 각 성분이 서로 다른 속도로 불연속의 밴드로서 이동하</p>

현행	개정안
<p>서는 <u>검체중의</u> 각 성분이 서로 다른 속도로 불연속의 밴드로서 이동하므로 분리가 일어난다. 각 밴드의 이동속도는 <u>모세관내에서의</u> 용질의 전기영동이동도와 <u>전기침투류</u>에 의존한다. <신설><u>실리카표면에 흡착하기 쉬운 물질의</u> 분리능을 높이기 위하여 <u>내면수식된 모세관도</u> 사용할 수 있다. 이 분리모드를 써서 <u>저분자검체 (Mr < 2000)</u> 및 <u>고분자검체 (2000 < Mr < 100000)</u>를 분석할 수 있다. 모세관구역 전기영동법은 <u>분리효율이</u> 높기 때문에 <u>질량전하비</u>가 조금밖에 다르지 않은 분자간의 분리도 가능하다. 이 분리법에서는 <u>카이랄 선택터(chiral selectors)</u>를 분리용 완충액에 <u>가하여 카이랄 화합물도</u> 분리할 수 있다.</p>	<p>로 분리가 일어난다. 각 밴드의 이동속도는 모세관 <u>안에서의</u> 용질의 전기영동이동도와 <u>전기삼투흐름</u>에 의존한다. <u>용융실리카표면</u>에 흡착하기 쉬운 물질의 분리능을 높이기 위하여 <u>코팅된 모세관</u>을 쓸 수 있다. 이러한 모드의 모세관 전기영동법을 써서 <u>저분자검체(Mr < 2000)</u> 및 <u>고분자검체(2000 < Mr < 100000)</u>를 분석할 수 있다. 모세관구역 전기영동법은 <u>분리효율이</u> 높기 때문에 <u>질량 대 전하비</u>가 조금밖에 다르지 않은 분자 간의 분리도 가능하다. 이 분리법에서는 <u>카이랄 선택터 (chiral selectors)</u>를 분리용 완충액에 <u>넣어 광학이성질체</u> 화합물도 분리할 수 있다.</p>
<p>분리의 최적화 <u>복수의 파라미터가 분리에</u> 관여하는 경우에는 <u>분리조건</u>의 최적화는 복잡해진다. 이 분리법의 조건설정에서는 <u>기기 및 전해질용액이</u> 주요한 파라미터이다.</p>	<p>3.2. 분리의 최적화 <u>분리의 최적화는 여러 개의 분리 파라미터가</u> 주요 역할을 하는 복잡한 과정이다. 분리에 관여할 때는 <u>분리 조건</u>의 최적화는 복잡해진다. 이 분리법의 개발에서 고려해야 할 주요 인자는 <u>기기 및 전해질용액의 파라미터</u>이다.</p>
<p>기기에 관한 파라미터 (1) 전압 <u>인가(□□)전압 및 칼럼온도의 결정에는 Joule 열플롯이</u> 유용하다. 분리시간은 <u>인가전압에</u> 반비례한다. 그러나 전압을 올리면 과잉의 열이 발생하고 모세관 내부의 완충액의 온도가 상승하여 <u>영동액의 점도가</u> 고르지 않게 된다. 결과는 밴드가 넓어지고 분리도를 저하시킨다. (2) 극성 전극의 극성은 보통의 전압인가(<u>검체도입측이</u> 양극, <u>폐액측이 음극</u>)로 <u>전기침투류는</u> 음극측으로 흐른다. 극성을 역으로 했을 경우에는 <u>전기침투류는</u> 폐액측에서 <u>도입측을</u> 향해 발생하며 <u>전기침투류보다도</u> 전기이동도가 빠른 <u>검체만이</u> 검출부를 통과한다. (3) 온도 온도의 영향은 주로 <u>영동액의 점도와 전도율</u>에서 볼 수 있고 이동속도에 영향을 준다. 경우에 따라서는 모세관온도의 상승이 단백질의 입체구조를 변화시켜 이들의 <u>이동시간이나 분리효율</u>이 변하는 일도 있다. (4) 모세관 모세관의 치수(길이 및 안지름)는 <u>분석시간, 분석효율 및 검체용량</u>에 영향을 준다. <u>전체길이의</u> 증가는 전장을 감소(정전압시)시켜 <u>유효길이 및 전체길이의</u> 증가로 <u>영동시간이</u> 길어진다. 완충액과 전장이 일정하면 열방산효율은 모세관 안지름에 따라 달라진다. 따라서 이것 때문에 일어나는 검체밴드의 확산은 모세관의 안지름에 의해서도 변화한다. 또 사용하는 검출법에 의해서도 변화하지만 안지름이 변하면 검체도입량이 변화하기 때문에 검출한계에도 영향을 미친다. 검출성분이 <u>모세관내벽에</u> 흡착하면 분리효율을 저하시키기 때문에 분리법의 설정에서 흡착을 방지할 방법을 고려해야 한다. 특히 단백질을 검체로 하는 경우 흡착을 방지할 몇가지 방법이 연구되어 있다. 그 방법으로는 완충액조성의 연구(높은 pH 또는 낮은 pH나 내벽으로</p>	<p>3.2.1. 기기에 관한 파라미터 (1) 전압 <u>인가전압 및 모세관 온도의 최적화</u>에는 <u>줄의 법칙(Joule heating plot)</u>이 유용하다. 분리시간은 <u>인가전압에</u> 반비례한다. 그러나 전압을 올리면 과잉의 열이 발생하고 모세관 내부의 완충액의 온도가 상승하여 <u>그 결과 모세관 내부의 완충액의 점도 기율기가</u> 생긴다. 이러한 효과로 밴드가 넓어지고 분리도가 낮아진다. (2) 극성 전극의 극성은 보통의 전압인가(<u>검체주입측이</u> 양극, <u>폐액측이 음극</u>)로 <u>전기삼투흐름은</u> 음극측으로 흐른다. 극성을 역으로 했을 경우에는 <u>전기삼투흐름은</u> 폐액측에서 <u>주입측을</u> 향해 발생하며 <u>전기삼투흐름보다도</u> 전기영동이동도가 빠른 <u>하전된 분석물질만이</u> 검출부를 통과한다. (3) 온도 온도의 영향은 주로 <u>완충액의 점도와 전기 전도도</u>에서 볼 수 있고 이동속도에 영향을 준다. 경우에 따라서는 모세관온도의 상승이 단백질의 입체구조를 변화시켜 이들의 <u>영동시간이나 분리효율</u>이 변하는 일도 있다. (4) 모세관 모세관의 치수(길이 및 안지름)는 <u>분석 시간, 분리효율 및 검체 도입량</u>에 영향을 준다. <u>유효길이와 전체길이를</u> 모두 증가시키면 전장장을 감소(정전압시)시켜 <u>영동시간이</u> 길어진다. 완충액과 전기장이 일정하면 열방산효율은 모세관 안지름에 따라 달라진다. 따라서 이것 때문에 일어나는 검체밴드의 확산은 모세관의 안지름에 의해서도 변화한다. 또 검체 밴드의 확산은 도입된 검체량과 검출 시스템에 따라 다르지만 검출한계에도 영향을 미친다. 검출성분이 <u>모세관 벽에</u> 흡착하면 <u>효율을</u> 저하시키기 때문에 분리법의 설정에서 흡착을 방지할 방법을 고려해야 한다. 특히 단백질을 검체로 하는 경우 <u>모세관 벽에</u> 흡착을 방지할 몇 가지 방법이 고안되어 있다. 그 방법 중 일부는 <u>완충액 조성(극단의 pH 또는 안쪽 벽에 완충 성분으로 양이온성 첨가제의 흡착)</u>을 변경하기만 해도 단백</p>

현행	개정안
<p>양이온성첨가제의 흡착)를 하기만 해도 단백질의 흡착을 막는 방법도 있다. 기타 단백질과 부전하를 띤 실리카표면의 상호작용을 막기 위하여 모세관 안벽을 공유결합으로 폴리머로 피복하는 방법이 있다. 이 목적으로 친수성의 중성폴리머나 양이온성 또는 음이온성폴리머로 수식된 모세관을 구할 수 있다.</p> <p>전해질용액에 관한 파라미터</p> <p>(1) 완충액의 종류와 농도 모세관전기영동법에 적합한 완충액은 사용하는 pH 범위 내에서 적당한 완충능을 가지며 또한 전류발생을 최소로 억제할 수 있는 낮은 이동성의 것이다. 가능하면 완충액 이온의 이동도를 용질의 이동도에 맞춤으로서 피크형상의 일그러짐을 최소로 할 수가 있다. 분리효율을 높여 검출감도를 향상시키기 위하여 모세관내에서 검체 구역의 집속을 시도하는데에도 검체용매의 종류는 중요하다. 일정한 pH에서 완충농도를 높이면 전기침투류 및 검체의 이동속도는 감소한다.</p> <p>(2) 완충액의 pH 완충액의 pH는 검체나 첨가제의 전하 및 전기침투류에 영향을 줌으로 검체의 분리에 영향을 미친다. 단백질 및 펩티드의 분리에 있어서 완충액의 pH를 검체의 등전점보다 높은 pH에서 등전점보다 낮은 pH로 변화시킴으로서 검체의 실질적 전하가 부에서 정으로 변화하게 된다. 일반적으로 완충액의 pH를 높이면 전기침투류는 빨라진다.</p> <p>(3) 유기용매 검체 또는 영동액첨가제의 용해도를 높이거나 검체성분의 이온화도를 변화시키기 위해 수성완충액에 유기용매(메탄올, 아세트니트릴등)를 첨가하는 경우가 있다. 일반적으로 이들 유기용매를 완충액에 첨가하면 전기침투류를 저하시킨다.</p> <p>(4) 카이랄분리를 위한 첨가물질 광학이성체를 분리하기 위해서는 영동액에 카이랄 셀렉터를 첨가한다. 가장 일반적으로 쓰이는 카이랄 셀렉터는 텍스트린류인데 크라운 에테르류, 다당류 혹은 단백질이 사용되는 경우도 있다. 광학이성체의 인식은 카이랄 셀렉터와 각각의 거울상이성체와의 상호작용이 다른 것 때문이므로 <신설> 그 분리는 사용하는 카이랄 셀렉터의 종류에 따라 현저히 달라진다. 내강의 크기가 다른 시클로덱스트린류(α-, β-, γ-시클로덱스트린), 중성기(메틸, 에틸, 히드록시알킬 등) 또는 극성기(아미노메틸, 카르복시메틸, 설포부틸에테르 등)가 있는 <신설> 시클로덱스트린류를 쓸 수 있다. 수식시클로덱스트린을 사용할 때 제품간에 수식률에 편차가 있기 때문에 카이랄 분리에 영향을 미치는 일이 있으므로 주의가 필요하다. 카이랄 분리에서 분리도에 영향을 주는 기타의 인자로서 카이</p>	<p>질의 흡착을 막을 수 있다. 기타 단백질과 음전하를 띤 실리카 표면에 상호작용을 막기 위하여 모세관 안쪽 벽을 실리카에 중합체로 공유결합하여 코팅하는 방법이 있다. 이 목적으로 중성의 친수성, 양이온성 또는 음이온성 중합체로 코팅한 모세관을 구하여 바로 쓸 수 있다.</p> <p>3.2.2. 전해질용액에 관한 파라미터</p> <p>(1) 완충액의 종류와 농도 모세관전기영동법에 적합한 완충액은 사용하는 pH 범위 내에서 적당한 완충능을 가지며 또한 전류발생을 최소로 억제할 수 있는 낮은 이동성을 갖는 것이다. 가능하면 완충액 이온의 이동도를 용질의 이동도에 맞춤으로서 밴드가 일그러지는 것을 최소로 할 수가 있다. 모세관 내에서 검체 구역의 집속을 얻는 데에도 사용하는 검체 용매의 종류는 중요한다. 이는 분리효율을 증가시키고 검출감도를 높인다. 일정한 pH에서 완충액의 농도를 높이면 전기삼투흐름 및 용질의 이동속도는 감소한다.</p> <p>(2) 완충액의 pH 완충액의 pH는 분석물질이나 첨가제의 전하를 변화시키고 전기삼투흐름에 영향을 줌으로써 분리에 영향을 줄 수 있다. 단백질 및 펩티드의 분리에 있어서 완충액의 pH를 검체의 등전점보다 높은 pH에서 등전점보다 낮은 pH로 변화시키면 용질의 실질적 전하가 음에서 양으로 변화하게 된다. 일반적으로 완충액의 pH를 높이면 전기삼투흐름은 빨라진다.</p> <p>(3) 유기용매 용질 또는 다른 첨가제의 용해도를 높이거나 용질 성분의 이온화도를 변화시키기 위해 수성 완충액에 유기용매(메탄올, 아세트니트릴 등)를 첨가하는 경우가 있다. 일반적으로 이들 유기용매를 완충액에 넣으면 전기삼투흐름을 저하시킨다.</p> <p>(4) 광학이성질체 분리를 위한 첨가물질 광학이성질체를 분리하기 위해서는 분리 완충액에 카이랄 셀렉터를 첨가한다. 가장 일반적으로 쓰이는 카이랄 셀렉터는 텍스트린류인데 크라운 에테르류, 다당류 혹은 단백질이 사용되는 경우도 있다. 광학이성질체의 인식은 카이랄 셀렉터와 각각의 광학이성질체와의 상호작용이 다른 것 때문이므로 카이랄 화합물의 분리도는 사용하는 카이랄 셀렉터의 종류에 따라 현저히 달라진다. 그 때문에 필요한 분리를 얻기 위해서는 공동의 크기가 다른 시클로덱스트린류(α-, β-, γ-시클로덱스트린), 중성기(메틸, 에틸, 히드록시알킬 등) 또는 이온화할 수 있는 기(아미노메틸, 카르복시메틸, 설포부틸에테르 등)가 있는 수식 시클로덱스트린류를 쓸 수 있다. 수식시클로덱스트린을 사용할 때는 시클로덱스트린류의 치환도가 배치 간에 변동성이 있어 카이랄 분리에 영향을 미치는 일이 있으므로 이를 고려하여야 한다. 카이랄 분리에서 분리도에 영향을 주는 기타의 인자로서 카이랄 셀렉터의 농도, 완충액의 조성 및 pH, 및 분석온도가 있다. 메탄올 또는 요소와 같은 유기계 첨가제의 사용도 분리도</p>

현행	개정안
<p>랄 선택의 농도, 완충액의 조성 및 pH, 및 분석온도가 있다. 메탄올 또는 요소와 같은 유기계 첨가제의 사용도 분리도에 영향을 준다.</p> <p>2. 모세관겔 전기영동법</p> <p><u><신설></u></p> <p>모세관겔 전기영동법에서는 분자체효과가 있는 겔을 충전한 모세관내에서 분리가 이루어진다. 유사한 질량전하비를 갖는 분자에서 분자크기가 작은 성분이 큰 성분보다도 겔의 네트워크 내를 자유로이 이동할 수 있으므로 작은 분자가 큰 분자보다도 빠른 속도로 이동되어 분리가 달성된다. 모세관겔전기영동법은 유사한 질량전하비를 갖는 생체고분자(예를 들면 단백질 및 DNA단편)를 그들의 분자량에 따라서 분리할 수 있다.</p> <p>겔의 특징</p> <p><u><신설></u> 두 종류의 겔이 사용된다. 가교형겔과 비가교형겔이다. 가교된 폴리아크릴아미드겔 같은 화학겔은 모세관내에서 모노머를 중합시켜서 조제한다. 보통 겔은 용융실리카벽과 결합하고 있으므로 모세관을 파괴시키지 않는 한 떼어낼 수 없다. 겔을 환원 조건하에서 단백질의 분석에 사용할 때에는 영동액은 보통 도데실황산나트륨을 함유한다. 검체를 도입하기 전에 도데실황산나트륨과 2-메르캅토에탄올 또는 디티오슬레이톨의 혼합액과 가열하여 변성시킨다. 비환원조건하의 분석(예를 들면 미변성의 항체)에서는 2-메르캅토에탄올 및 디티오슬레이톨을 사용하지 않는다. 가교겔 중에서의 분리에 있어서(모세관 구역(zone) 전기영동법의 항에서 설명한 바와 같이) 영동액의 조절이나 겔 조제의 아크릴아미드의 농도나 가교제의 비율을 변경하여 겔의 세공크기(pore size)를 조절해 최적화 할 수 있다. 일반적으로 세공크기가 작은 경우에는 검체의 이동도도 작아진다. 겔은 강고하기 때문에 검체도입은 전기적 방법을 이용한다.</p> <p>유동성(비가교형)겔로 직쇄폴리아크릴아미드, 셀룰로오스 유도체, 덱스트란 등의 수용성 폴리머도 분자체의 효과가 있다. 이들의 분리매체는 가교형 폴리머에 비하여 조제가 쉽다. 바이알 중에서 조제하며 전기침투류가 발생하지 않도록 내벽이 수식된 모세관에 압력으로 충전할 수가 있다. 일반적으로 검체를 도입하기 전에 겔을 교환하면 분리의 재현성이 높아진다. 고분자량의 폴리머(일정한 농도로)를 쓰던가 폴리머농도(일정한 분자량으로)를 낮게 하면 겔의 세공크기를 크게 할 수가 있다. 겔의 세공크기를 작게 하면 동일 완충액에서는 검체의 이동도는 작아진다. 이들 폴리머는 완충액에 용해시켜도 점성은 낮아서 검체의 도입은 낙차법 및 전기적 도입법 그 어느 것도 할 수 있다.</p> <p>3. 모세관등전점 전기영동법</p>	<p>에 영향을 준다.</p> <p>4. 모세관겔 전기영동법</p> <p>4.1. 원리</p> <p>모세관겔 전기영동법에서는 분자체 효과가 있는 겔을 충전한 모세관 안에서 분리가 이루어진다. 유사한 질량 대 전하비를 갖는 분자에서 분자크기가 작은 성분이 큰 성분보다도 겔의 네트워크 내를 자유로이 이동할 수 있으므로 작은 분자가 큰 분자보다도 빠른 속도로 이동되므로 분자크기에 따라 분리된다. 모세관겔 전기영동법은 유사한 질량 대 전하비를 갖는 생체고분자(예를 들어, 단백질 및 DNA단편)를 그들의 분자량에 따라서 분리할 수 있다.</p> <p>4.2 겔의 특징</p> <p>모세관 전기영동에 두 종류의 겔이 쓰인다. 고정형 겔과 유동형 겔이다. 가교된 폴리아크릴아미드겔 같은 고정형 겔은 모세관 안에서 모노머를 중합시켜서 만든다. 보통 겔은 용융실리카 벽과 결합하고 있으므로 모세관을 파괴하지 않는 한 떼어낼 수 없다. 겔을 환원 조건하에서 단백질 분석에 사용할 때는 분리 완충액은 보통 도데실황산나트륨을 함유한다. 검체를 도입하기 전에 도데실황산나트륨과 2-메르캅토에탄올 또는 디티오트레이톨의 혼합액과 가열하여 변성시킨다. 비환원적 조건의 분석(예를 들면 미변성의 항체)에서는 2-메르캅토에탄올 및 디티오트레이톨을 사용하지 않는다. 가교겔 중에서의 분리에 있어서(모세관 구역 전기영동법의 항에서 설명한 바와 같이) 분리 완충액의 조절이나 겔 조제 시 겔의 기공크기를 조절하여 최적화 할 수 있다. 가교 폴리아크릴아미드겔에서는 아크릴아미드의 농도나 가교제의 비율을 변경하여 겔의 기공크기를 조절할 수 있다. 일반적으로 겔의 기공크기가 작은 경우에는 용질의 이동도도 작아진다. 겔은 강고하기 때문에 검체 도입은 동전기적 방법만을 이용한다.</p> <p>유동성 겔로 곧은 사슬폴리아크릴아미드, 셀룰로오스 유도체, 덱스트란 등의 친수성 중합체도 수성의 분리 완충액에 녹아 분자체로 작용하는 분리 매체로도 역할을 한다. 이들의 분리매체는 가교형 중합체에 비하여 조제가 쉽다. 바이알 중에서 조제하며 전기삼투흐름이 발생하지 않도록 안쪽 벽이 코팅된 모세관에 압력으로 충전할 수가 있다. 일반적으로 용질을 주입하기 전에 겔을 교환하면 분리의 재현성이 높아진다. 중합체량의 중합체(일정한 농도로)를 쓰던가 중합체 농도(일정한 분자량으로)를 낮게 하면 겔의 기공크기를 크게 할 수가 있다. 겔의 기공크기를 작게 하면 동일 완충액에서 용질의 이동도는 낮아진다. 이들 중합체는 완충액에 녹여도 점성은 낮아서 용질의 주입은 동수압 및 동전기적주입법 모두 사용될 수 있다.</p> <p>5. 모세관등전점 전기영동법</p> <p>5.1. 원리</p>

현행	개정안
<p>〈신설〉</p> <p>등전점 전기영동법에서는 <u>분리 완충액에 용해한</u> 광범위한 등전점(pI)을 갖는 양성전해질(폴리아미노카르복산)로 형성된 pH 기울기 중에서 <u>검체분자는 그 pI 이외의 곳에서는 전하를 가지기 때문에 전장의 영향 하에 이동한다</u>. 등전점 전기영동법의 3가지 기본적인 단계는 검체첨가(loading), <u>집속(focusing)</u> 및 <u>이동(mobilization)</u>이다.</p> <p>(1) <u>검체첨가<신설></u> : 2개의 방법을 이용할 수 있다.</p> <p>(i) <u>한 단계 첨가</u> 검체를 양성전해질과 <u>혼화하고</u> 가압 또는 <u>흡인으로</u> 모세관에 도입한다.</p> <p>(ii) <u>연속적 첨가</u> <u>leading</u> 완충액, 양성전해질, 양성전해질과 <u>혼화한</u> 검체, <u>양성전해질</u>, <u>최후에 terminating 완충액의 순으로</u> 모세관에 도입한다. 검체의 용량은 pH 기울기를 흐트러지지 않게 소량이어야 한다.</p> <p>(2) <u>집속<신설></u> : 전압을 <u>인가(□□)하면</u> 양성전해질은 각각의 <u>전하에</u> 따라 음극 혹은 양극으로 이동하고, 양극(낮은 pH)에서 음극(높은 pH)으로 pH 기울기가 형성된다. <u>동시에</u> 분리하는 성분은 그들 등전점(pI)에 대응하는 pH로 이동하고 <u>집속하면</u> 전류가 현저히 저하한다.</p> <p>(3) <u>이동분리한 밴드를 검출부까지 이동시킨다. 세가지 방법을 이용할 수 있다 :</u></p> <p>(i) 제 1의 방법에서는 <u>전기침투류도</u> <u>집속 중에</u> 성분이동이 달성된다. 다만 성분을 집속시키기 위하여 <u>전기침투류를</u> 작게 한다.</p> <p>(ii) 제2의 방법에서는 <u>집속종료 후에</u> 압력을 써서 이동시킨다.</p> <p>(iii) 제3의 방법에서는 <u>집속종료 후에</u> 음극 또는 양극측의 <u>영동액</u> (이동시키고 싶은 방향에 따라 선택)에 염류를 <u>가하여</u> 전압을 <u>인가하면</u> <u>모세관중의</u> pH가 변화하고 성분이 이동한다. pH가 변화하는데 따라 단백질과 양성전해질은 염류를 <u>가한 액조의</u> 방향으로 이동하여 검출기를 통과한다. 얻어지는 분리는 pH 기울기(dpH/dx), 다른 등전점을 갖는 양성전해질의 수, 분자확산계수 D, 전장의 세기 E 및 그 pH에서의 검체의 전기영동 이동도의 변화($-d\mu/dpH$)로부터 ΔpI로 나타낼 수 있다.</p> $\square pI = 3 \sqrt{\frac{D(dpH/dx)}{E(-d\mu/dpH)}}$ <p>〈신설〉 최적화</p> <p>분리조건을 결정하는 주요한 <u>파라미터</u>를 아래에 기술한다.</p> <p>(1) <u>전압</u> 모세관등전점 전기영동법에서는 집속시에 300 ~ 1000 <u>v/cm</u>의 높은 <u>전장</u>을 이용한다.</p> <p>(2) <u>모세관</u> 검체를 검출부까지 이동시키는 방법(위 참조)에 따라서는 <u>전기삼투흐름</u>을 소실 또는 최소한으로</p>	<p>등전점 전기영동법에서는 <u>분리 완충액에</u> 녹인 광범위한 등전점(pI)을 갖는 양성전해질(폴리아미노카르복실산)로 형성된 pH 기울기 중에서 <u>검체 분자가 전하를 띠는 한 전기장의 영향 하에서 이동한다</u>. 등전점 전기영동법의 3 가지 기본적인 단계는 검체첨가(loading), 집속(focusing) 및 이동(mobilization)이다.</p> <p>(1) <u>검체 첨가 단계(loading)</u> : 두 가지 방법을 이용할 수 있다.</p> <p>(i) <u>한 단계 첨가</u> 검체를 양성전해질과 <u>섞고</u> 가압 또는 <u>감압으로</u> 모세관에 주입한다.</p> <p>(ii) <u>연속적 첨가</u> <u>초기</u> 완충액, 양성전해질, 양성전해질과 <u>섞은</u> 검체, <u>양성전해질</u> 단독, 마지막으로 <u>최종 완충액의 순으로</u> 모세관에 주입한다. 검체의 용량은 pH 기울기를 흐트러지지 않게 소량이어야 한다.</p> <p>(2) <u>집중화 단계(focusing step)</u> : 전압을 <u>가하면</u> 양성전해질은 각각의 <u>순전하에</u> 따라 음극 혹은 양극으로 이동하고, 양극(낮은 pH)에서 음극(높은 pH)으로 pH 기울기가 형성된다. <u>이 단계에서</u> 분리하는 성분은 그들 등전점(pI)에 대응하는 pH에 <u>도달할 때까지</u> 이동하고 전류가 현저히 저하한다.</p> <p>(3) <u>이동 단계</u> : 검출을 위해 이동이 필요하면 다음 방법 중 어느 한 가지를 이용할 수 있다.</p> <p>(i) <u>첫 번째</u> 방법에서는 <u>전기삼투흐름도</u> <u>집속 단계 중에</u> 성분이동이 달성된다. 다만 성분을 집속시키기 <u>위해서는</u> <u>전기삼투흐름을</u> 작게 한다.</p> <p>(ii) <u>두 번째</u> 방법에서는 <u>집속 단계가 끝난 다음</u> 압력을 <u>가하여</u> 이동시킨다.</p> <p>(iii) <u>세 번째</u> 방법에서는 <u>집속 단계가 끝난 다음에</u> 음극 또는 양극의 <u>저장조(이동시키고 싶은 방향에 따라 선택)</u>에 염류를 <u>넣어</u> 전압을 <u>가하면</u> <u>모세관 중의</u> pH가 변화하고 성분이 이동한다. pH가 변화하는 데에 따라 단백질과 양성전해질은 염류를 <u>넣은 저장조의</u> 방향으로 이동하여 검출기를 통과한다. 얻어지는 분리는 pH 기울기(dpH/dx), 다른 등전점을 갖는 양성전해질의 수, 분자확산계수(D), 전기장의 세기(E) 및 그 pH에서의 분석물질의 전기영동 이동도의 변화($-d\mu/dpH$)에 따라 ΔpI로 나타낼 수 있다.</p> $\square pI = 3 \sqrt{\frac{D(dpH/dx)}{E(-d\mu/dpH)}}$ <p>5.2. 최적화</p> <p>분리조건을 결정하는 주요한 <u>파라미터</u>를 아래에 기술한다.</p> <p>(1) <u>전압</u> 모세관등전점 전기영동법에서는 집속시에 300 ~ 1000 <u>V/cm</u>의 높은 <u>전기장</u>을 이용한다.</p> <p>(2) <u>모세관</u> 검체를 검출부까지 이동시키는 방법(위 참조)에 따라서는 <u>전기삼투흐름</u>을 소실 또는 최소한으로</p>

현행	개정안
<p>조)에 따라서는 전기침투류를 소실 또는 최소한으로 억제하여야 한다. <u>내면수식된</u> 모세관은 <u>전기침투류를</u> 억제하는 것이 많다.</p> <p>(3) 용액류 양극조_____에는 등전점이 가장 산성인 양성전해질의 등전점보다 낮은 pH의 액을 채우고, 음극조에는 가장 염기성인 양성전해질의 등전점보다 높은 pH의 액을 채운다. 양극측에는 인산이, 음극측에는 수산화나트륨이 <u>가끔</u> 사용된다.</p> <p>양성전해질액에 메틸셀룰로오스와 같은 <u>폴리머</u>를 첨가하면 점성이 증가하여 대류나 <u>전기침투류</u>가 억제된다. 판매되는 양성전해질에는 여러 <u>pH범위</u>의 것이 있으며 넓은 <u>pH범위</u>가 필요할 때에는 혼화하여 사용한다. 넓은 <u>pH범위</u>는 검체의 등전점을 추정하는데 사용되며 좁은 범위의 것은 <u>측정정밀도</u>를 올리기 위해 사용한다. 표준 단백질 마커(marker)의 등전점과 <u>이동시간</u>의 관계로부터 pH를 교정할 수 있다</p> <p>필요하면 <u>글리세린</u>, 계면활성제, 요소, 양성이온완충제 등을 완충액에 첨가하여 <u><신설></u> 등전점에서 단백질이 침전하는 것을 막을 수 있다. 그러나 요소는 농도에 따라서는 단백질을 변성시킨다.</p>	<p>억제하여야 한다. <u>내면코팅된</u> 모세관은 <u>전기삼투흐름</u>을 억제하는 것이 많다.</p> <p>(3) 용액류 양극의 완충액 저장조는 등전점이 가장 산성인 양성전해질의 등전점보다 낮은 pH의 용액을 채우고, 음극 저장조에는 가장 염기성인 양성전해질의 등전점보다 높은 pH의 용액을 채운다. 양극 쪽에는 인산이, 음극 쪽에는 수산화나트륨이 <u>주로</u> 사용한다.</p> <p>양성전해질액에 메틸셀룰로오스와 같은 <u>중합체</u>를 첨가하면 점성이 증가하여 대류나 <u>전기삼투흐름</u>이 억제된다. 판매되는 양성전해질에는 여러 <u>pH 범위</u>의 것이 있으며 넓은 <u>pH 범위</u>가 필요할 때는 섞어 쓸 수 있다. 넓은 <u>pH 범위</u>는 검체의 등전점 추정에 사용되며 좁은 범위의 것은 <u>측정정확도</u>를 올리기 위해 사용한다. 일련의 <u>표준단백질마커</u> (marker)의 등전점과 <u>영동시간</u>의 관계로부터 pH를 교정할 수 있다.</p> <p>필요하면 <u>글리세롤</u>, 계면활성제, 요소, 양성이온완충제 등을 완충액 첨가제를 써서 <u>접속 단계 중</u> 등전점에서 단백질이 침전하는 것을 막을 수 있다. 그러나 요소는 농도에 따라서는 단백질을 변성시킨다.</p>
<p>4. 미셀동전크로마토그래피(MEKC)</p> <p><신설></p> <p><u>미셀동전크로마토그래피(MEKC)에서는 임계 미셀농도(CMC) 이상의 농도에서 계면활성제를 함유하는 전해질 용액 중에서 분리가 된다. 검체분자는 수성완충액과 미셀로 되는 의사고정상으로, 검체의 분배계수에 따라 분배된다.</u> 따라서 이 방법은 전기영동과 크로마토그래피와의 양자의 특징이 있다. MEKC는 모세관전기영동의 <u>효율, 속도 및 장치에 적응성을 겸하여 구비하면서 중성 및 하전한 검체의 양자의 분리</u>에 이용할 수 있는 전기영동법이다. MEKC에서 가장 널리 쓰이는 계면활성제는 음이온성의 도데실황산나트륨(SDS)인데 <u>에틸트리메틸암모늄염</u>과 같은 양이온성계면활성제도 사용된다.</p> <p>MEKC에서의 분리 메커니즘은 다음과 같다. 중성 및 알칼리성 pH에 있어서는 강한 <u>전기삼투류</u>가 발생하고 <u>영동액</u>은 음극방향으로 이동한다. <u><신설></u> SDS를 쓰면 부전하를 가지는 미셀은 전기적으로 역의 양극방향으로 이동한다. 그 결과 <u>영동액에</u> 비하여 <u>미셀의 이동속도는 늦어진다. 중성물질의 경우에는 미셀과 수성완충액과의 사이에서 <신설> 분배가 일어나고 전기영동 <신설> 되지 않기 때문에 그 이동속도는 미셀과 수성완충액간의 분배계수에만 의존한다. 전기영동 그림에서 중성물질유래의</u></p>	<p>6. 미셀동전기크로마토그래피(MEKC)</p> <p>6.1. 원리</p> <p><u>미셀동전기크로마토그래피(MEKC)에서는 임계미셀농도(CMC) 이상의 농도로 계면활성제를 함유하는 전해질 용액 중에서 분리가 된다. 용질 분자는 용질의 분배계수에 따라 수용성 완충액과 미셀로 이루어진 유사 고정상 사이에 분포된다. 따라서 이 방법은 전기영동과 크로마토그래피와의 양자의 특징이 있다. MEKC는 모세관전기영동의 효율성, 속도 및 기기적 적합성을 유지하면서 중성 및 전하를 띤 용질을 분리하는데, 이용할 수 있는 전기영동법이다. MEKC에서 가장 널리 쓰이는 계면활성제는 음이온성의 도데실황산나트륨(SDS)인데 <u>세틸트리메틸암모늄염</u>과 같은 양이온성계면활성제도 사용된다.</u></p> <p>MEKC에서의 분리 메커니즘은 다음과 같다. 중성 및 알칼리성 pH에 있어서는 강한 <u>전기삼투흐름</u>이 발생하고, <u>이 삼투흐름은 분리 완충액의 이온을 음극 방향으로 이동시킨다. 계면활성제로 SDS를 쓰면 음이온성 미셀의 전기영동 이동은 양극 쪽으로 반대 방향이 된다. 그 결과 전해질 용액의 용적 흐름에 비하여 전체적인 미셀의 이동속도는 늦어진다. 중성 용질의 경우에는 미셀과 수성완충액과의 사이에서 분배계수의 분배가 일어나고 전기영동 이동성을 갖지 않기 때문에 그 이동속도는 미셀과 수성완충액 사이의 분배계수에만 의존한다. 전기영동도에서 전하를 띠지 않은 각기의 용질에 해당하는 피크는 언제나 전기삼투흐름마커의 피크와 미셀의 피크 사이에 존재한다(두 개의 피크 사이의 경과시간은 separation window라고 한다).</u></p>

현행	개정안
<p>_____ 피크는 언제나 전기침투류 마커의 피크와 미셀의 피크 사이에 존재한다(두 개의 피크 사이는 <신설> separation window라고 한다). 전하를 가지는 검체의 경우 그 이동속도는 미셀과 수성 완충액 간의 _____ 분배계수와 미셀이 없는 경우의 <신설> 전기영동이동도와 양자에 의존한다. 중성 또는 약하게 이온화한 검체의 MEKC에서의 분리 원리는 본질적으로는 크로마토그래피이므로 검체의 이동도와 분리는 검체의(k'), 즉 미셀 중의 용질의 몰수와 이동상 중의 몰수의 비인 질량분포비(D_m)로 일반화시킬 수 있다.</p> $k' = \frac{t_R - t_0}{t_0 \left(1 - \frac{t_R}{t_{mc}}\right)} = K \frac{V_S}{V_M}$ <p>t_R : 검체의 이동시간 t_0 : 유지되지 않는 물질의 이동시간(미셀에 포접되지 않는 전기침투류 마커, 예를 들면 메탄올의 이동시간) t_{mc} : 미셀의 이동시간 (미셀에 상시 포접되어 미셀과 함께 이동하는 수단III(sudan III)과 같은 미셀 마커의 이동시간) K : 검체의 분배계수 V_S : 미셀 상의 용적 V_M : 이동상의 용적</p> <p>마찬가지로 2종류가 인접하여 이동하는 검체간의 분리도(R_S)는 다음식으로 얻는다.</p> $R_S = \frac{\sqrt{N}}{4} \times \frac{\alpha - 1}{\alpha} \times \frac{k'_b}{k'_b + 1} \times \frac{1 - \left(\frac{t_0}{t_{mc}}\right)}{1 + k'_a \times \left(\frac{t_0}{t_{mc}}\right)}$ <p>N : 한쪽편의 성분의 이론단수 α : 선택성 k'_a, k'_b : 양성분의 질량분포비 ($k'_a > k'_b$)</p> <p>마찬가지의 관계에서 전기적으로 하전한 검체에 대한 k' 값과 R_S 값을 얻는다.</p> <p>최적화 MEKC에서의 분석조건을 결정할 때에 <u>생각되는</u> 주된 파라미터는 아래와 같은 것이 있다.</p> <p>기계에 관한 파라미터 (1) 전압 분석시간은 전압에 반비례한다. 그러나 전압을 올리면 열을 발생하고 모세관의 단면에서</p>	<p>전하를 띤 용질의 경우 그 이동속도는 미셀과 수성완충액 사이의 용질의 분배계수와 미셀이 없는 경우의 용질의 전기영동이동도와 양자에 의존한다. 중성 또는 약하게 이온화한 용질의 MEKC에서의 분리원리는 본질적으로는 크로마토그래피이므로 용질의 이동과 분리도는 용질의 머무름계수(k'), 즉 미셀 중의 용질의 몰수와 이동상 중의 몰수의 비인 질량분포비(D_m)로 일반화시킬 수 있다.</p> $k' = \frac{t_R - t_0}{t_0 \left(1 - \frac{t_R}{t_{mc}}\right)} = K \frac{V_S}{V_M}$ <p>t_R : 용질의 영동시간 t_0 : 유지되지 않는 용질의 영동시간(미셀 속으로 들어가지 않는 전기삼투흐름마커, 예를 들면 메탄올의 영동시간) t_{mc} : 미셀의 영동시간(미셀에 상시 포접되어 미셀과 함께 이동하는 수단III(sudan III)과 같은 미셀마커의 영동시간) K : 검체의 분배계수 V_S : 미셀상의 부피 V_M : 이동상의 부피</p> <p>마찬가지로 2 종류가 인접하여 이동하는 용질들 사이의 분리도(R_S)는 다음식으로 주어진다.</p> $R_S = \frac{\sqrt{N}}{4} \times \frac{\alpha - 1}{\alpha} \times \frac{k'_b}{k'_b + 1} \times \frac{1 - \left(\frac{t_0}{t_{mc}}\right)}{1 + k'_a \times \left(\frac{t_0}{t_{mc}}\right)}$ <p>N : 용질 중 한 성분의 이론단수 α : 선택성 k'_a, k'_b : 두 용질에 대한 각각의 머무름계수 ($k'_b > k'_a$)</p> <p>마찬가지의 관계에서 전기적으로 하전한 검체에 대한 k' 값과 R_S 값을 얻는다.</p> <p>6.2. 최적화 MEKC에서의 분석조건을 결정할 때 고려되는 주된 파라미터는 아래와 같은 것이 있다.</p> <p>6.2.1. 기계에 관한 파라미터 (1) 전압 분리시간은 전압에 반비례한다. 그러나 전압을 올리면 열을 지나치게 생성하여 모세관의 횡단면에 열 및 점도의 기울기가 생긴다. 이 효과는 미셀을 함유하는 고전</p>

현행	개정안
<p>—열 및 점도의 기울기가 생긴다. 이 효과는 미셀을 함유하는 고전도성의 <u>영동액</u>에서 현저하게 일어나기 쉽다. 열방산이 불충분한 경우에는 <u>구역(zone)의 확산을 일으켜</u> 분리도가 저하된다.</p> <p>(2) 온도 모세관의 온도의 변화는 <u>검체의 완충액과 미셀로의 <신설> 분배계수, 임계미셀농도 및 영동액의 점도에 영향을 미친다. 이들 파라미터는 검체의 이동시간에 영향을 준다. 적절한 냉각시스템을 쓰면 검체의 이동시간의 재현성이 개선된다.</u></p> <p>(3) 모세관 모세관구역(zone)전기영동법에서처럼 모세관의 치수(길이 및 안지름)가 <u>분리시간 및 분리효율에 영향을 준다. 유효길이 및 전체길이를 길게 하면(정전압에서) 전장이 낮아져서 이동시간이 길어지기 때문에</u> 분리효율이 향상된다. 안지름은(동일영동액 및 동일전장 하에서) 열방산에 관여하며 결과로서 <u>검체 구역(zone)의 확산에</u> 관계된다.</p> <p>전해질 용액에 관한 파라미터</p> <p>(1) 계면활성제의 종류와 농도 계면활성제의 종류는 크로마토그래피의 고정상과 마찬가지로 분리의 선택성을 변화시키므로 <u>분리도에 영향을 준다. <신설> 계면활성제 농도의 증가에 따라서 중성화합물의 log k'값은 직선적으로 증가한다.</u> k'가 $\sqrt{t_m/t_0}$ 값에 가까워지면 MEKC에서의 분리도는 최대에 도달하므로 이동상 중의 계면활성제의 농도가 변하면 <u><신설> 분리도는 변화한다.</u></p> <p>(2) 완충액의 pH pH는 이온화하지 않은 <u>검체의 분배계수를 변화시키지 않으나 코팅하지 않은 모세관 중의 전기침투류를 변화시킨다. MEKC에서 pH가 낮아지면 전기침투류가 감소하고 그 때문에 분석시간이 길어져서 중성검체의 분리도가 향상된다</u></p> <p>(3) 유기용매류 소수성 화합물의 MEKC에서의 분리를 개선하기 위하여 전해질 용액에 메탄올, 프로판올, 아세트르이트릴 등을 첨가할 수 있다. 이들 용매의 첨가로 일반적으로 <u>이동시간 및 분리의 선택성이 감소한다. 유기용매의 첨가는 임계미셀농도에 영향을 준다. 유기용매농도를 높게하면 미셀형성이 저해되므로 MEKC의 분배 메커니즘이 없어지는 고농도에서는 사용할 수 없다.</u> <u>고농도의 유기용매의 존재에 의한 미셀의 소실이 반드시 분리를 불가능하게 한다는 것은 아니고 <신설> 이온성의 계면활성제 모노머와 중성의 검체와의 소수성 상호작용 때문에 전기영동적으로 분리가능한 친용매성의 복합체가 형성되는 경우도 있다.</u></p> <p>(4) 광학분리용 첨가물질 MEKC로 광학이성체를 분리시키기 위해서는 카이랄 선택터를 계면활성제와 공유결합하거나 <u>미셀 분리 전해질에 첨가하거나 하여 미셀 시스템에 함유시킨다. 광학식별이 되는 부위가 있는 미셀로는 <신설></u></p>	<p>도성의 <u>완충액</u>에서 현저하게 일어나기 쉽다. 열방산이 불충분한 경우에는 <u>밴드를 넓어지게 하고</u> 분리도를 감소시킨다.</p> <p>(2) 온도 모세관의 온도의 변화는 <u>용질의 완충액과 미셀 사이의 용질의 분배계수, 임계미셀농도 및 완충액의 점도에 영향을 미친다. 이들 파라미터는 용질의 영동시간에 영향을 준다. 적절한 냉각시스템을 쓰면 용질에 대한 영동시간의 재현성이 개선된다.</u></p> <p>(3) 모세관 모세관구역전기영동법에서처럼 모세관의 치수(길이 및 안지름)가 <u>분석시간 및 분리효율에 영향을 준다. 유효길이 및 전체 길이를 길게 하면(정전압에서) 전기장이 낮아져서 영동시간이 길어지고 분리효율이 향상된다. 안지름은(동일완충액 및 동일전기장 하에서) 열방산에 관여하며 결과로서 검체 밴드의 넓이에</u> 관계된다.</p> <p>6.2.2. 전해질 용액에 관한 파라미터</p> <p>(1) 계면활성제의 종류와 농도 계면활성제의 종류는 크로마토그래피의 고정상과 마찬가지로 분리의 선택성을 변화시키므로 분리도에 영향을 준다. <u>이동상 중 계면활성제 농도의 증가에 따라서 중성화합물의 log k'값은 직선적으로 증가한다.</u> k'가 $\sqrt{t_{mc}/t_0}$ 값에 가까워지면 MEKC에서의 분리도는 최대에 도달하므로 이동상 중의 계면활성제의 농도가 변하면 <u>언어진</u> 분리도는 변화한다.</p> <p>(2) 완충액의 pH pH는 이온화하지 않은 <u>용질의 분배계수를 변화시키지 않으나 코팅하지 않은 모세관 중의 전기삼투흐름을 변화시킨다. MEKC에서 pH가 낮아지면 전기삼투흐름이 감소하고 그 때문에 중성 용질의 분리도가 증가하여 분석 시간이 길어진다.</u></p> <p>(3) 유기용매류 소수성 화합물의 MEKC에서의 분리를 개선하기 위하여 전해질 용액에 메탄올, 프로판올, 아세트르이트릴 등의 유기화제 넣을 수 있다. 이들 유기화제의 첨가로 일반적으로 <u>영동시간 및 분리의 선택성이 감소한다. 유기화제의 첨가는 임계미셀농도에 영향을 주기 때문에 미셀형성이 억제되거나 좋지 않게 영향을 받아 미셀의 소실로 인하여 분배가 일어나지 않게 되기 전에 유기화제의 어느 농도 이내에서만 일정한 계면활성제 농도를 사용할 수 있다. 유기용매의 고농도에서 미셀이 해리된다는 것은 부리가 더 이상 가능하지 않다는 것을 의미하지는 않는다. 어떤 경우에는, 이온성의 계면활성제 모노머와 중성의 용질과의 소수성 상호작용 때문에 전기영동으로 분리할 수 있는 소용제성 복합체가 형성되는 수도 있다.</u></p> <p>(4) 광학이성질체 분리용 첨가제 MEKC로 광학이성체를 분리시키기 위해서는 카이랄 선택터를 계면활성제와 공유결합하거나 <u>미셀 분리 전해질에 첨가하거나 하여 미셀 시스템에 함유시킨다. 광학식별이 되는 부위가 있는 미셀로는 <신설></u></p>

현행	개정안
<p><u>미셀분리계에 가한다. 광학식별이 되는 부위가 있는 미셀로는 N-도데카노일-L-아미노산염, 담즙산염 등이 있다. 광학활성체의 분리는 광학인식능이 없는 계면활성제를 함유하는 전해질용액에 시클로덱스트린류와 같은 카이랄 셀렉터를 첨가하여서도 달성할 수 있다.</u></p> <p>(5) 기타의 첨가제 <u>영동액에 화학물질을 첨가하여 선택성을 변경시키는 방법이 몇 가지 있다. 수종의 시클로덱스트린류를 <신설> 첨가하여 미셀과 소수성검체 간의 상호작용을 경합시켜 선택성을 높일 수 있다. 미셀에 흡착하는 화합물을 가하여 검체와 미셀 간의 상호작용을 조절하여 MECK에서의 분리를 개선할 수 있다. 이들 첨가제에 이온성 혹은 비 이온성의 다른 종류의 계면활성제를 첨가하여 혼합미셀을 형성시키거나 미셀에 녹여서 검체와 착체형성이 가능한 금속 양이온을 가할 수도 있다.</u></p> <p>정량분석</p> <p>피크면적은 아래의 이유로 대응하는 피크의 영동시간으로 나누어서 바른 면적을 구한다.</p> <p>(1) 분석마다의 <u>이동시간</u>의 변동에 의한 피크반응(response)의 보정</p> <p>(2) 다른 영동시간에서 관찰되는 검체성분간의 반응(response) 보정</p> <p>내부표준물질을 사용하는 경우에는 <u>정량하려고하는 물질의 피크가 내부표준물질의 피크와 겹치지 않음을 확인한다.</u></p> <p>계산</p> <p>얻어진 값으로부터 <u>목적성분의 함량을 산출한다. 처방되어있는 검체의 경우에는 측정하려고 하는 한 성분 혹은 복수성분의 함량%를, 용매나 첨가제 이외의 보정한 전 피크의 총면적에 대한 목적피크의 면적 %로 구한다. 자동적분시스템(integrator 또는 data 입력처리장치)을 사용하는 것이 권장되고 있다.</u></p> <p><신설> 적합성 파라미터</p> <p><u>모세관 전기영동시스템의 검색(check)에는 적합성 파라미터를 사용한다. 이들 파라미터는 사용하는 모세관 전기영동법의 분리모드에 따라 선택한다. 질량분포비(K), 미셀동전크로마토그래피의 경우에서만, 이론단수(N), 대칭계수(A_s) 및 분리도(R_s)가 있다. N 및 R_s에 관한 이론적 설명은 위에서 설명한 바와 같지만 전기영동 그림으로부터 다음 식으로 이들 파라미터를 산출할 수 있다.</u></p> <p>이론단수</p> <p><신설></p>	<p><u>도데카노일-L-아미노산염, 담즙산염 등이 있다. 광학활성체의 분리는 미셀화한 비거울상 계면활성제를 함유하는 전해질 용액에 시클로덱스트린류와 같은 카이랄 셀렉터를 첨가하여서도 달성할 수 있다.</u></p> <p>(5) 기타의 첨가제 <u>완충액에 화학물질을 첨가하여 선택성을 변경시키는 방법이 몇 가지 있다. 수종의 시클로덱스트린류를 완충액에 첨가하여 미셀과 소수성 용질 간의 상호작용을 감소시켜 선택성을 높일 수도 있다. 미셀에 흡착하는 화합물을 넣어 용질과 미셀 간의 상호작용을 조절하여 MEKC에서의 분리의 선택성을 개선할 수 있다. 이들 첨가제에는 혼합미셀을 형성하는 이온성 혹은 비이온성의 다른 종류의 계면활성제, 혹은 미셀에 녹아 용질과 배위결합 복합체를 형성하는 금속 양이온이 있다.</u></p> <p>7. 정량분석</p> <p>피크면적은 아래와 같은 이유로 보정된 면적을 구하기 위해 대응하는 피크의 영동시간으로 나누어 계산한다.</p> <p>(1) 분석마다의 <u>영동시간</u>의 변동을 보정하여 반응(response)의 변동을 감소한다.</p> <p>(2) 영동시간이 다른 검체 성분 간의 다른 반응을 보정한다.</p> <p>내부표준물질을 사용하는 경우는 <u>시험대상 물질의 피크가 내부표준물질의 피크와 겹치지 않음을 확인한다.</u></p> <p>7.1. 계산</p> <p>얻어진 값으로부터 <u>목적 성분의 함량을 산출한다. 규정되어있는 검체의 경우에는 측정하려고 하는 한 성분 혹은 복수성분의 함량 %를, 용매나 첨가제 이외의 보정한 전 피크의 총면적에 대한 목적피크의 면적 %로 구한다. 자동적분시스템(integrator 또는 data 입력처리장치)을 사용하는 것이 권장되고 있다.</u></p> <p>8. 시스템 적합성</p> <p><u>모세관 전기영동시스템의 적합성을 판정하기 위해 시스템 적합성 파라미터들이 사용된다. 이들 파라미터는 사용하는 모세관 전기영동법의 방식에 따라 선택된다. 시스템 적합성 파라미터로는 질량분포비(K) [미셀동전크로마토그래피의 경우에서만, 이론단수(N), 대칭계수(A_s) 및 분리도(R_s)]가 있다. N 및 R_s에 관한 이론적 설명은 위에서 설명한 바와 같지만 전기영동도(electropherogram)로 이들 파라미터들이 계산될 수 있도록 하기 위한 더 실제적인 식은 아래와 같다.</u></p> <p>이론단수</p> <p><u>이론단수(N)는 다음 식을 사용하여 계산할 수 있다</u></p> $N = 5.54 \left(\frac{t_R}{w_h} \right)^2$

현행	개정안
$N = 5.54 \left(\frac{t_R}{w_h} \right)^2$ <p>t_R : 목적성분의 피크의 이동시간 또는 검체도입점으로부터 목적성분의 피크의 정점에서 수직으로 내린 점까지 기선에 따라 이어진 거리</p> <p>W_h : 피크의 반폭값</p> <p>분리도</p> <p>거의 같은 피크높이를 가지는 두 종류의 성분간의 분리도 (R_s)는 다음 식으로 계산한다.</p> $R_s = \left(\frac{1.18(t_{R2} - t_{R1})}{W_{h1} + W_{h2}} \right) \quad t_{R2} > t_{R1}$ <p>t_{R1}, t_{R2} : 이동시간 또는 검체 주입점으로부터 이웃하는 두 피크의 각각의 정점에서 수직으로 내린 각 선의 기선에 따른 각 점까지의 거리(유지시간)</p> <p>W_{h1}, W_{h2} : 각 피크의 반폭값</p> <p>일부 분리되어있는 피크의 경우에는 두 개의 피크 사이의 골의 높이(H_v)와 작은 쪽의 피크의 높이(H_p)를 측정하고 그 비를 계산하여 분리도를 산출해도 된다.</p> $p/v = \frac{H_p}{H_v}$ <p>피크의 대칭성</p> <p>피크의 대칭성을 나타내는 대칭계수는 다음 식으로 계산할 수 있다.</p> $A_s = \frac{W_{0.05}}{2d}$ <p>$W_{0.05}$: 피크높이의 1/20에서의 피크 폭</p> <p>d : 피크 정점에서 수직으로 내린 점과 피크높이의 1/20에서의 피크의 위로 올라가는 부분과의 거리</p> <p>면적의 재현성(면적 또는 면적과 이동시간과의 비의 표준편차) 및 이동시간의 재현성(이동시간의 표준편차)의 시험을 적합성파라미터에 넣어야 한다. 이동시간의 재현성은 모세관의 세정조작의 적합성의 시험이 된다. 이동시간의 재현성이 낮은 경우에는 내부표준물질과의 상대이동시간을 써서 재현성을 보완할 수 있다.</p> <p>표준검체에 대한 S/N비를 조사하는(혹은 정량한계의 측정)시험도 유용하다.</p> <p>Signal Noise 비</p> <p>검출한계값 및 정량한계값은 각각 S/N 비 3이상 및 10 이상에 상당한다. S/N 비는 다음 식을 써서 계산한다.</p>	<p>t_R : 용질주입점부터 목적 성분 피크의 정점에서 수직으로 내린 점까지 기준선을 따른 이동시간 또는 거리</p> <p>W_h : 피크의 반폭값</p> <p>분리도</p> <p>거의 같은 피크높이를 가지는 두 종류의 성분 간의 분리도 (R_s)는 다음 식으로 계산한다.</p> $R_s = \left(\frac{1.18(t_{R2} - t_{R1})}{W_{h1} + W_{h2}} \right) \quad t_{R2} > t_{R1}$ <p>t_{R1}, t_{R2} : 용질주입점부터 이웃하는 두 피크의 각각의 정점에서 수직으로 내린 각 선의 기선에 따른 각 점까지의 이동시간 또는 거리</p> <p>W_{h1}, W_{h2} : 각 피크의 반폭값</p> <p>일부 분리되어있는 피크의 경우에는 두 개의 피크 사이의 골의 높이(H_v)와 작은 쪽의 피크의 높이(H_p)를 측정하고 그 비를 계산하여 분리도를 산출해도 된다.</p> $p/v = \frac{H_p}{H_v}$ <p>대칭계수(Symmetry factor)</p> <p>피크의 대칭성을 나타내는 대칭계수(A_s)는 다음 식으로 계산할 수 있다.</p> $A_s = \frac{W_{0.05}}{2d}$ <p>$W_{0.05}$: 피크높이의 1/20에서의 피크 폭</p> <p>d : 피크 정점에서 수직으로 내린 점과 피크높이의 1/20에서 피크가 위로 올라가는 부분과의 거리</p> <p>면적의 재현성(면적 또는 면적과 이동시간과의 비의 표준편차) 및 이동시간의 재현성(이동시간의 표준편차)의 시험을 적합성파라미터에 넣어야 한다. 이동시간의 재현성을 통해 모세관 세척 절차의 적합성에 대해 평가할 수 있다. 이동시간의 재현성이 낮은 경우에는 내부표준물질과의 상대이동시간을 써서 재현성을 보완할 수 있다.</p> <p>표준검체에 대한 S/N비를 조사하는(혹은 정량한계의 측정)시험도 유용하다.</p> <p>신호 대 잡음비(S/N비)</p> <p>검출한계값 및 정량한계값은 각각 S/N비 3 이상 및 10 이상에 상당한다. S/N비는 다음 식을 써서 계산한다.</p>

현행	개정안										
$S/N = \frac{2H}{h}$ <p>H : 규정의 표준검체용액에서 얻은 전기영동그림 중의 목적성분에 상당하는 피크의 높이, 피크 꼭대기에서부터 반폭값의 20배에 상당하는 범위에서 추정할 수 있는 기선까지의 거리를 측정한다.</p> <p>h : blank의 주입 후에 얻은 전기영동 그림에서 규정의 표준검체용액으로부터 얻은 영동 그림 중의 피크의 반폭값의 20배에 상당하는 시간범위에서 각 피크가 나타나는 위치의 전후의 범위를 관찰했을 때의 배경(background)의 폭</p>	$S/N = \frac{2H}{h}$ <p>H : 규정의 표준액에서 얻은 전기영동도 중의 목적 성분에 상당하는 피크의 높이, 피크 정점에서부터 반폭값의 20배에 상당하는 거리에 걸쳐 관찰되는 신호의 기선까지의 거리를 측정한다.</p> <p>h : 공시험액의 주입 후에 얻은 전기영동도에서 규정의 표준액으로부터 얻은 전기영동도 중의 피크의 반폭값의 20배에 상당하는 거리에 걸쳐 각 피크가 나타나는 위치의 전후의 범위를 관찰했을 때의 배경의 폭</p>										
<p style="text-align: center;"><u>〈신설〉</u></p>	<p style="text-align: center;">분체미세도표시법</p> <p><u>입자크기분포는 19. 입자크기측정법 제 2 법 체분급법 또는 다른 적절한 시험법을 통해 측정한다.</u></p> <p><u>체분급법은 통상적으로 분체미세도 측정에 사용한다. 체분급법은 검증되었을 경우 75 μm보다 작은 입자를 포함하는 검체에 적용할 수 있지만, 대부분의 입자가 75 μm보다 큰 경우에 가장 적합하다. 레이저회절법에 의한 입자크기측정법도 다양한 입자크기분포의 측정에 일반적으로 사용되는 방법이다.</u></p> <p>1. 분체미세도표시법의 분류</p> <p><u>체분급법 또는 다른 방법으로 누적분포를 측정한 경우, 분체미세도표시법은 다음과 같이 분류한다.</u></p> <p><u>x_{90} : 체 아래 누적분포가 90 %에 해당하는 입자크기</u> <u>x_{50} : 입자크기의 중앙값(즉, 전체 입자의 50 %가 이 값보다 작고, 전체 입자의 50 %가 이 값보다 크다.)</u> <u>x_{10} : 체 아래 누적분포가 10 %에 해당하는 입자크기</u></p> <p><u>d도 입자크기를 표기하는데 사용하므로, d_{90}, d_{50}, d_{10}으로도 표기할 수 있다.</u></p> <p><u>누적분포 정도에 따라 다음과 같이 규정한다.</u></p> <p><u>$Q_R(x)$: 입자크기 x 이하의 크기를 갖는 입자의 누적분포 비율로, R은 분포유형을 반영한다.</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>R</th><th>분포유형</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td><td>개수</td></tr> <tr> <td>1</td><td>길이</td></tr> <tr> <td>2</td><td>면적</td></tr> <tr> <td>3</td><td>부피</td></tr> </tbody> </table>	R	분포유형	0	개수	1	길이	2	면적	3	부피
R	분포유형										
0	개수										
1	길이										
2	면적										
3	부피										

현행	개정안															
	<p>따라서 다음과 같이 정의한다:</p> <p>$x = x_{90}$일 때 $Q_R(x)=0.90$</p> <p>$x = x_{50}$일 때 $Q_R(x)=0.50$</p> <p>$x = x_{10}$일 때 $Q_R(x)=0.10$</p> <p>충분한 정보를 포함하지 않지만, 아래 표에 기술된 용어를 사용하여 분체미세도를 분류하는 방법도 있다.</p> <p>1.1. 분체미세도 분류</p> <table><tr><th>용어</th><th>x_{50} (μm)</th><th>부피 기준 누적분포 비율 $Q_3(x)$</th></tr><tr><td>거칠</td><td>> 355</td><td>$Q_3(355) < 0.50$</td></tr><tr><td>약간 미세</td><td>$180 \sim 355$</td><td>$Q_3(180) < 0.50$ 및 $Q_3(355) \geq 0.50$</td></tr><tr><td>미세</td><td>$125 \sim 180$</td><td>$Q_3(125) < 0.50$ 및 $Q_3(180) \geq 0.50$</td></tr><tr><td>매우 미세</td><td>≤ 125</td><td>$Q_3(125) \geq 0.50$</td></tr></table>	용어	x_{50} (μm)	부피 기준 누적분포 비율 $Q_3(x)$	거칠	> 355	$Q_3(355) < 0.50$	약간 미세	$180 \sim 355$	$Q_3(180) < 0.50$ 및 $Q_3(355) \geq 0.50$	미세	$125 \sim 180$	$Q_3(125) < 0.50$ 및 $Q_3(180) \geq 0.50$	매우 미세	≤ 125	$Q_3(125) \geq 0.50$
용어	x_{50} (μm)	부피 기준 누적분포 비율 $Q_3(x)$														
거칠	> 355	$Q_3(355) < 0.50$														
약간 미세	$180 \sim 355$	$Q_3(180) < 0.50$ 및 $Q_3(355) \geq 0.50$														
미세	$125 \sim 180$	$Q_3(125) < 0.50$ 및 $Q_3(180) \geq 0.50$														
매우 미세	≤ 125	$Q_3(125) \geq 0.50$														
<신설>	<p>분체유동성 측정법</p> <p>제약 산업에서 분체를 광범위하게 사용함에 따라 분체 유동성을 평가하고자 하는 여러 가지 방법이 제시되어 왔다. 분체 유동성에 관한 각종 측정값을 제조 특성과 연관시키는 다수의 참조 논문이 나오고 있다. 분체의 거동은 다면적이므로 분체 유동을 특성화하려는 노력이 필요하다. 이 항에서는 문헌 중에서 가장 많이 보고되고 있는 분체 유동성 평가 방법에 대해서 개괄적으로 기술한다. 의약품 분체의 유동성을 적절히 평가할 수 있는 단순하고 간편한 측정법은 없지만, 이 항에서는 제제 개발 과정에서 유용하다고 생각되는 몇 가지 시험법의 표준화에 관해서 기술한다.</p> <p>분체의 유동성을 평가하기 위해 일반적으로 보고되는 네 가지 방법은 (1) 안식각(angle of repose) 측정법, (2) 압축지수(compressibility index) 또는 하우스너비(hausner ratio), (3) 오리피스를 통한 유속(flow rate through orifice) 및 (4) 전단셀(shear cell) 법이다. 또한 이러한 각 기본 방법의 다양한 변형된 방법을 사용할 수 있다. 시험 방법 및 변형의 수를 감안할 때 가능한 경우 시험 방법론을 표준화하는 것이 유리할 것이다.</p> <p>이러한 목표를 염두에 두고 분체의 유동성 측정에 가장 자주 쓰이는 방법에 대해서 아래에 기술하며, 실험적으로 고려해야 하는 측정법에 대한 표준화의 권장 사항을 제시한다. 일반적으로 분체 유동성 측정법은 어떤 방법</p>															

현행	개정안
	<p><u>을 사용하더라도 실용적이고 유용하며, 재현성과 감도가 높고 의미 있는 결과가 얻어져야 한다. 어떤 한 가지의 단순한 유동성 측정법만으로는 제약 산업에서 마주하는 광범위한 유동학적 성질들을 적절하게 또는 완전하게 특성화할 수 없다는 것을 계속 고려하여야 한다. 제제 연구자가 필요로 하는 다양한 측면의 분체 유동 특성을 평가하기 위해서는 여러 가지 표준화된 시험법을 이용하는 것이 적절하다.</u></p> <p><u>(1) 안식각 측정법</u></p> <p><u>안식각은 여러 과학 분야에서 고체의 유동 특성을 평가하기 위해 사용된다. 안식각은 입자 간 마찰 또는 입자 사이의 이동에 대한 저항성에 관계하는 특성값이다. 안식각의 시험 결과는 사용된 측정 방법에 따라 크게 달라지는 것으로 보고된다. 이 측정법은 원뿔 형성 시의 물질의 분리와 분체의 압밀 또는 공기 혼입 때문에 실험적으로 어려움이 따른다. 그럼에도 불구하고 이 방법은 제약 산업에서 지속적으로 사용되고 있으며, 제조 공정 중 문제를 예측하는 많은 예시가 문헌에 보고되어 있다. 안식각은 여러 가지 방법 중 하나로, 형성되는 원뿔 모양의 재료 더미에서 예측된 수평면에 대한 3차원적인 일정한 각도이다.</u></p> <p><u>안식각의 기본 측정법</u></p> <p><u>다양한 안식각 측정법이 문헌에 기술되어 있다. 정적 안식각을 측정하는 가장 일반적인 방법은 다음 두 가지의 중요한 실험적 변수에 기반하여 분류할 수 있다.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>1. 분체가 흘러내리는 깔때기의 높이를 바닥판에 고정하거나, 분체 더미 형성에 따라 깔때기의 높이를 변화시킬 수 있다.</u> <u>2. 분체 더미가 형성되는 바닥판의 지름을 고정하고(즉, 분체 더미의 지름은 이미 알려져 있다), 분체 더미가 형성됨에 따라 분체 원뿔의 지름이 달라질 수 있다.</u> <p><u>안식각 측정법의 변형된 방법</u></p> <p><u>위에서 기술한 기본 측정법 이외에 다음과 같은 변형된 방법도 제약 문헌에서 사용되어왔다.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>· 배출안식각 : 일정한 지름을 가진 원판 위로 과량의 물질을 용기로부터 배출시켜 측정한다. 원판 위에 형성된 원뿔에서 배출안식각을 측정한다.</u> <u>· 동적안식각 : 눈금실린더(한쪽 끝에 투명하고 편평한 뚜껑을 가진 원통) 안에 분체를 넣고 이것을 규정된 속도로 회전시킨다. 동적안식각은 원통 안에서 유동하고 있는 분체층의 경사면이 수평면과의 사이에서 형성한</u>

현행	개정안																
	<p>는 각도로 측정한다. 내부 유동 마찰각은 분체의 맨 위 층을 흘러내리는 입자와 표면이 거칠게 처리된 원통과 함께 회전하면서 입자를 분리하는 면에 의해서 정의된다.</p> <p>안식각 유동성의 일반적인 척도</p> <p>안식각을 이용하여 분체 유동성을 정성적으로 설명하기에는 다소의 차이는 있지만, 카르(Carr)¹⁾에 의한 분류(표 1)와 일치한다. 안식각이 40~50°인 경우 만족스러운 결과를 보인 예가 있으며, 안식각이 50°를 넘으면 제조에 적합하지 않은 경우가 많다.</p> <p>표 1. 유동 특성 및 해당 안식각¹⁾</p> <table> <tr> <th>유동성의 정도</th><th>안식각(°)</th></tr> <tr> <td>매우 양호</td><td>25~30</td></tr> <tr> <td>양호</td><td>31~35</td></tr> <tr> <td>조금 양호</td><td>36~40</td></tr> <tr> <td>보통</td><td>41~45</td></tr> <tr> <td>조금 불량</td><td>46~55</td></tr> <tr> <td>불량</td><td>56~65</td></tr> <tr> <td>매우 불량</td><td>> 66</td></tr> </table> <p>안식각 측정 시 고려사항</p> <p>안식각은 개개 분체의 고유한 물성값은 아니므로, 분체의 원뿔을 형성하기 위해서 사용한 방법에 크게 의존한다. 다음과 같은 고려사항이 고려되어야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 위쪽에서 낙하하는 분체의 충격으로 원뿔의 꼭대기가 일그러질 수 있다. 원뿔을 주의 깊게 형성함으로써 충격에 의해 일그러짐을 최소화할 수 있다. · 원뿔이 형성되는 바닥판의 성질이 안식각에 영향을 준다. 분체 원뿔이 “일반적 바닥판” 위에 형성되는 것이 좋다. 이는 원뿔이 형성되는 분체층을 유지하기 위해 가장자리 바깥이 돌출된 일정한 지름의 바닥판을 사용하여 수행할 수 있다. <p>안식각 측정법 권장 절차</p> <p>분체층을 유지하기 위해 바닥판(원판) 가장자리에 턱이 있는 고정된 원판 위에 안식각을 형성한다. 바닥판은 진동하지 않도록 한다. 대칭성이 있는 분체 원뿔을 주의 깊게 형성하기 위해서 원뿔 높이에 따라 깔때기의 높이를 변화시키는 것이 좋다. 깔때기가 움직일 때 진동이 생기지 않도록 주의해야 한다. 깔때기의 높이는 원뿔 끝에 떨어지는 분체의 영향을 최소화하기 위해, 분체 더미가 형성될 때 분체 더미의 상단에서 약 2~4 cm를 유지해야</p>	유동성의 정도	안식각(°)	매우 양호	25~30	양호	31~35	조금 양호	36~40	보통	41~45	조금 불량	46~55	불량	56~65	매우 불량	> 66
유동성의 정도	안식각(°)																
매우 양호	25~30																
양호	31~35																
조금 양호	36~40																
보통	41~45																
조금 불량	46~55																
불량	56~65																
매우 불량	> 66																

현행	개정안
	<p><u>한다. 대칭성이 있는 원뿔을 성공적으로 또는 재현성 있게 형성할 수 없는 경우에는 이 방법은 적절하지 않다. 원뿔의 높이를 측정하여 다음과 같이 안식각 α를 계산한다.</u></p> $\tan(\alpha) = \text{높이} / (0.5 \times \text{원판의 지름})$ <p><u>(2) 압축지수 및 하우스너 비</u></p> <p><u>압축지수와 밀접한 관련이 있는 하우스너 비는 분체의 유동 특성을 예측하기 위한 간편하고 신속한 방법으로 최근 널리 사용되고 있다. 분체의 부피 밀도, 입자 지름과 입자 모양, 표면적, 함수율, 부착성 모두가 측정한 압축지수에 영향을 주기 때문에 압축지수는 이러한 분체 물성의 간접적인 척도로 제시되었다. 압축지수 및 하우스너 비는 분체의 겉보기 부피와 탭 부피를 측정함으로써 구한다.</u></p> <p><u>압축지수 및 하우스너 비에 대한 기본 측정법</u></p> <p><u>압축지수와 하우스너 비를 결정하는 측정법에는 몇 가지 변형된 방법들이 있지만, 기본적인 조작법은 (1) 분체를 성글게 충전하였을 때의 겉보기 부피 V_0 및 (2) 더 이상의 겉보기 부피의 변화가 없을 때까지 물질을 탭핑한 다음의 최종 탭 부피 V_f를 측정하는 것이다. 압축지수 및 하우스너 비는 다음과 같이 계산한다.</u></p> $\text{압축지수} = 100 \times [(V_0 - V_f) / V_0]$ $\text{하우스너 비} = V_0 / V_f$ <p><u>다른 방법으로는, 압축지수와 하우스너 비는 성글게 충전하였을 때의 겉보기 밀도(ρ_{bulk})와 탭 밀도(ρ_{tapped})의 측정값을 이용해서 다음 식으로 구할 수 있다.</u></p> $\text{압축지수} = [(\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tapped}}] \times 100$ $\text{하우스너 비} = \rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{bulk}}$ <p><u>이러한 변형된 방법으로, 탭핑 시 발생하는 겉보기 부피의 변화 대신에 압밀률을 측정할 수도 있다. 압축지수와 하우스너 비에 대해 일반적으로 허용되는 유동성의 척도는 표2에 나와 있다.</u></p> <p><u>표 2. 유동성의 척도¹⁾</u></p>

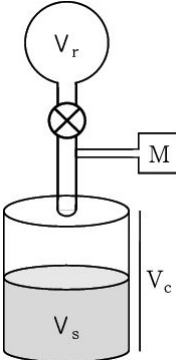
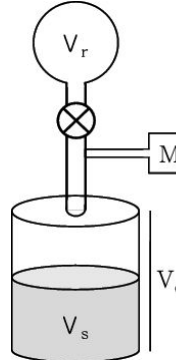
현행	개정안																								
	<table><tr><th>압축지수(%)</th><th>유동성의 정도</th><th>하우스너 비</th></tr><tr><td>≤ 10</td><td>매우 양호</td><td>1.00 ~ 1.11</td></tr><tr><td>11 ~ 15</td><td>양호</td><td>1.12 ~ 1.18</td></tr><tr><td>16 ~ 20</td><td>조금 양호</td><td>1.19 ~ 1.25</td></tr><tr><td>21 ~ 25</td><td>보통</td><td>1.26 ~ 1.34</td></tr><tr><td>26 ~ 31</td><td>조금 불량</td><td>1.35 ~ 1.45</td></tr><tr><td>32 ~ 37</td><td>불량</td><td>1.46 ~ 1.59</td></tr><tr><td>≥ 38</td><td>매우 불량</td><td>≥ 1.60</td></tr></table> <p>압축지수와 하우스너 비에 대한 실험적 고려사항</p> <p>압축지수와 하우스너 비는 각각의 분체의 고유한 특성 값이 아니므로, 이들은 사용한 측정법에 따라 다르다. 기존 문헌에서 (1) 성글게 충전하였을 때의 겉보기 부피 V_0, (2) 최종 탭 부피 V_t, (3) 겉보기 밀도 ρ_{bulk}, 및 (4) 탭 밀도 ρ_{tapped}의 측정에 영향을 주는 요인으로서는 다음과 같은 몇 가지의 중요한 점이 거론된다.</p> <ul style="list-style-type: none">· 사용된 눈금실린더의 지름· 탭 밀도를 구하기 위한 분체의 탭핑 횟수· 시험에 사용한 재료의 질량· 탭핑 중 눈금실린더 안에서의 분체 검체의 회전 <p>압축지수 및 하우스너 비에 대한 권장 사항</p> <p>100 g의 검체를 가지고 250 mL 눈금실린더로 시험한다. 이보다 소량이어도 좋지만, 사용한 검체의 양 및 눈금실린더의 용적을 결과와 함께 기재하고, 3회 측정값의 평균값을 이용하는 것이 바람직하다.</p> <p>(3) 오리피스를 통한 유속 측정법</p> <p>분체의 유속은 많은 인자에 따라 달라지며, 그중 일부는 입자 자체의 특성 및 제조 공정과 관련이 있다. 오리피스를 통한 분체의 유동 속도를 모니터링하는 것이 분체 유동성 분석에 더 나은 척도로 제시되었다. 여기서 특히 중요한 것은 자유 유동성이 있는 검체에 대해서도 맥동성 유동 양상이 관찰되므로 유속을 연속적으로 모니터링하는 것이 유용하다. 또, 용기가 비워짐에 따라 유속의 변화도 관찰될 수 있다. 개구부의 지름, 입자 크기 및 입자 밀도에 대한 유속과 관련된 계산식이 제안되어 있지만, 오리피스를 통한 유속 측정법은 자유 유동성 분체에 대해서만 유용하다.</p> <p>오리피스를 통한 유속은 일반적으로는 여러 종류의 용기(눈금실린더, 깔때기, 호퍼)에서 흐르는 시간당의 질량으로서 측정된다. 유속 측정은 간헐적 또는 연속적일 수 있다.</p>	압축지수(%)	유동성의 정도	하우스너 비	≤ 10	매우 양호	1.00 ~ 1.11	11 ~ 15	양호	1.12 ~ 1.18	16 ~ 20	조금 양호	1.19 ~ 1.25	21 ~ 25	보통	1.26 ~ 1.34	26 ~ 31	조금 불량	1.35 ~ 1.45	32 ~ 37	불량	1.46 ~ 1.59	≥ 38	매우 불량	≥ 1.60
압축지수(%)	유동성의 정도	하우스너 비																							
≤ 10	매우 양호	1.00 ~ 1.11																							
11 ~ 15	양호	1.12 ~ 1.18																							
16 ~ 20	조금 양호	1.19 ~ 1.25																							
21 ~ 25	보통	1.26 ~ 1.34																							
26 ~ 31	조금 불량	1.35 ~ 1.45																							
32 ~ 37	불량	1.46 ~ 1.59																							
≥ 38	매우 불량	≥ 1.60																							

현행	개정안
	<p><u>오리피스를 통한 유속의 기본 측정법</u> 문헌에 기술된 다양한 방법이 있다.</p> <p><u>오리피스를 통한 유속 측정 시 가장 일반적인 세 가지의 실험적 변수는 다음과 같다.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>1. 분체를 넣는 용기의 종류: 일반적인 용기는 눈금실린더, 깔때기, 호퍼이다.</u> <u>2. 사용한 오리피스의 크기와 모양: 오리피스의 지름과 모양은 분체의 유속을 결정하는 중요한 요소이다.</u> <u>3. 분체의 유속 측정법: 유속은 일종의 기록장치(연속 장치 기록지, 컴퓨터)가 있는 전자저울을 이용하여 연속적으로 측정할 수 있다. 또, 유속은 개별 검체에서도 측정할 수 있다(예를 들어 100 g의 분체가 오리피스를 통과하는 데 걸리는 0.1 초 단위까지의 시간, 또는 10 초 사이에 오리피스를 통과하는 0.1 g 단위까지의 분체의 질량).</u> <p><u>오리피스를 통한 유속의 변형된 방법</u></p> <p><u>질량 유속 또는 부피 유속을 측정할 수 있다. 질량 유속이 측정하기 쉽지만, 고밀도 물질에서는 측정값에 편향이 생긴다. 경제 편치로의 분체 충전은 겉보기 부피 기준이므로, 이 경우에는 부피 유속을 측정하는 것이 바람직하다. 용기로부터 분체가 유출되기 용이하게 하기 위해서 때때로 진동기를 사용할 수 있지만, 이것은 결과의 해석을 복잡하게 한다. 경제 압축기 조건을 더욱 정밀하게 재현하기 위해 이동식 오리피스 장치가 제안되었다. 분체가 유출하는 최소 오리피스의 지름도 확인할 수 있다.</u></p> <p><u>오리피스를 통한 유속의 일반적 척도</u></p> <p><u>유속은 사용한 측정법에 따라 크게 달라지기 때문에 일반적인 척도로 사용할 수 없다. 또 문헌 간 결과값의 단순 비교가 어렵기 때문에 결과값의 비교에 주의가 필요하다.</u></p> <p><u>오리피스를 통한 유속 시험 시 고려사항</u></p> <p><u>오리피스를 통과하는 유속은 분체의 고유한 물성값은 아니며, 사용한 방법에 따라 값이 매우 크게 좌우된다. 이러한 방법에 영향을 주는 몇 가지 중요한 점은 다음과 같다.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>· 오리피스의 지름과 모양</u> <u>· 용기 재질의 종류(금속, 유리, 플라스틱)</u> <u>· 용기 내 분체층의 지름과 높이</u> <p><u>오리피스를 통한 유속 시험 시 권장 사항</u></p> <p><u>오리피스를 통한 유속 측정은 어느 정도 유동성이 있는</u></p>

현행	개정안
	<p>분체에서만 사용할 수 있으므로, 부착성 분체에는 사용할 수 없다. 분체 층의 높이(분체의 “꼭대기”부분)가 오리피스의 지름보다 훨씬 크다면, 유속은 분체 “꼭대기” 부분에 거의 의존하지 않는다. 실린더 재질은 분체 유동성에 거의 영향을 주지 않으므로 용기로는 실린더를 쓴다. 이 형태는 용기의 벽면에 접한 분체가 아니라 분체층 내부 분체의 운동에 의한 유속을 측정하게 된다. 분체 유속은 분체 층의 높이가 분말 지름의 2배 미만일 때는 분체의 유속은 종종 증가한다. 오리피스의 모양은 원형이어야 하고 실린더는 진동이 없어야 한다. 실린더 지름에 대한 일반적인 지침은 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 개구부의 지름 > 입자 지름의 6배 · 실린더의 지름 > 개구부 지름의 2배 <p>용기로서 호퍼를 사용하는 것은 실제 제조에서 유속을 잘 나타내고 있다. 또, 축관(다리)과 분체 사이의 마찰 뿐만 아니라 축관 지름과 길이에 의해서 유속이 결정되므로 깔때기, 특히 축관(다리)이 있는 것은 권장되지 않는다. 원뿔의 윗부분을 밑면에 평행하게 자른 원뿔대를 사용하는 것도 좋지만, 유출은 분체-벽면 사이의 마찰 계수에 영향을 받으므로 적절한 재질을 선택하는 것이 중요하다.</p> <p>실린더의 개구부에 오리피스 지름을 변경할 수 있는 옵션이 있는 평평한 바닥판을 사용하면 최대의 유연성을 제공하고 분체 대 분체 유속의 패턴을 더 잘 나타낼 수 있다. 유속은 간헐적 또는 연속적으로 측정할 수 있으며, 전자저울을 이용한 연속 측정은 순간적인 유속의 변화를 더욱 효과적으로 감지할 수 있다.</p> <p>(4) 전단셀법</p> <p>분체의 유동성 연구 및 호퍼 설계를 보다 철저하고 정확하게 하기 위해 다양한 분체 전단 시험 장비와 방법들이 개발되어 왔다. 전단셀법은 의약품 제조에서 광범위하게 사용되어 진다. 이러한 방법에 따르면, 전단 응력-전단 변형의 관계를 나타내는 파괴 포락선, 내부 마찰각, 일축 항복강도, 인장강도, 유동계수나 다른 유동성 지수 같은 다양한 이차적 파라미터를 포함한 광범위한 파라미터를 얻을 수 있다. 또한 이 방법에서는 실험적인 파라미터를 더욱 정확하게 조절할 수 있으므로, 유동 특성을 압밀 하중, 시간 및 다른 환경 조건의 함수로서 측정할 수도 있다. 이러한 방법은 호퍼나 저장용 용기의 중요 파라미터를 측정하는 데 잘 이용되고 있다.</p> <p>전단셀법의 기본 측정법</p> <p>전단셀의 한 유형은 수평으로 분할된 원통형 전단셀로,</p>

현행	개정안
	<p>하단 고정 부분과 상단의 이동 가능한 셀 링 부분 사이에 전단면을 형성한다. 전단셀에서 분체층의 압밀 후 상단 링을 이동하여 분체층을 전단하는 데 필요한 힘을 측정한다. 환형 전단셀 설계는 검체량이 적어도 되는 등 원통형 전단셀보다 몇 가지 장점이 있다. 하지만, 설계상 환의 바깥쪽에 있는 검체가 그 보다 안쪽에 있는 검체보다 더 많이 전단되기 때문에 분체층이 균일하게 전단되지 않는다는 단점이 있다. 모든 전단셀법에는 장단점이 있지만, 이 항에서는 상세하게 언급하지 않는다. 분체 유동성을 평가하는 다른 방법들에 대해서는 문헌에 많은 변형된 방법이 기술되어 있다. 일반적으로 전단셀법의 큰 이점은 실험적으로 조절하기 쉽다는 것이다. 그러나 이 방법은 일반적으로 측정하는 데 시간이 다소 오래 걸리고 상당한 양의 분체와 잘 훈련된 시험자가 필요하다.</p> <p>전단셀법에 대한 권장 사항</p> <p>기존 많은 종류의 전단셀 장치나 시험 방법은 풍부한 데이터들을 제공해 주고 있어 이들은 분체 유동성 평가에 매우 효과적으로 이용할 수 있다. 또한 이들은 호퍼나 저장용 용기 같은 장치를 설계하는 데에도 유용하다. 이 방법에는 이용할 수 있는 장치나 실험 조작법은 다양하므로 이 항에서는 방법론에 대한 특별한 권장 사항은 제시하지 않는다. 전단셀법을 이용한 유동성 평가의 결과에는 사용한 장치와 방법을 모두 기재하여 둘 것을 권장한다.</p> <p>참고 1) Carr, R.L., Evaluating flow properties of solids, Chem. Eng., 72, 163-168 (1965).</p>
<p>분체의 입자밀도측정법</p> <p>분체의 입자밀도측정법은 분말상 의약품 또는 의약품원료의 입자밀도를 측정하는 방법으로 보통 기체치환형피크노미터를 써서 측정한다. <u>이 방법으로 측정하는 분체의 밀도는 밀폐된 계중에서 분체로 인해 치환되는 기체의 부피는 분체의 부피와 같다고 간주하여 구한다. 성기계 충전할 때의 겉보기밀도 또는 탭충전할 때의 탭밀도는 입자간의 공극 부피를 포함하여 분체의 부피로 하여 분체의 겉보기 밀도로 나타내는 반면 피크노미터법에 의한 입자밀도는 기체의 침입이 가능한 열려있는 구멍부위의 공극 부피를 제외하고 분체의 부피를 평가하기 때문에 결정밀도와 거의 동등한 분체의 입자밀도를 나타낸다.</u></p> <p>〈시설〉</p>	<p>분체의 입자밀도측정법</p> <p>분체의 입자밀도측정법은 분말상 의약품 또는 의약품원료의 입자밀도를 측정하는 방법으로 보통 기체치환형피크노미터를 써서 측정한다. <u>〈삭제〉</u></p> <p>피크노미터법에 의한 밀도는 분체에 의해 치환되는 기체의 부피가 질량을 아는 분체가 차지하고 있는 부피와 같다고 간주하여 구한다. 피크노미터법에 의한 밀도측정에서는 기체의 침입이 가능한 열린 공극이 있는 분체의 공극은 분체</p>

현행	개정안
<p>부체의 입자밀도는 단위부피당 질량 (kg/m^3) 으로 표시하지만 보통 g/cm^3 로 표시한다. <신설></p> <p>장치 <u>피크노미터법에 의한 입자밀도측정장치의 모식도는 그림과 같다. 장치는 검체를 넣는 시험용셀, 대조셀 및 압력계로 구성되어 있다.</u> <u><신설></u></p> <p><u>보통 측정용 기체로는 헬륨을 쓰고 압력계를 끼워 정해진 압력까지 시험용셀을 가압할 수 있는 시스템을 준비할 필요가 있다.</u> <u><신설></u></p> <p>장치의 교정 <u>시험용셀 및 대조셀의 용적 V_c, V_r 는 소수점이하 3자리 (0.001 cm^3)까지 정확하게 구할 필요가 있고 부피 측정의 정확성을 보증하기 위하여 부피를 알고 있는 입자밀도측정용교정구를 써서 장치의 교정을 다음과 같이 한다.</u> <u>먼저 빈 시험용셀에 대하여, 다음에는 입자밀도측정용교정구가 들어있는 시험용셀에 대하여 조작법에 따라 최종 압력 P_f 를 측정하고, 시험용셀의 용적 V_c 및 대조셀의 용적 V_r을 조작법 항에 있는 계산식으로 구한다. 또한 처음의 조작에서는 검체부피 $V_s = 0$으로 보고 계산할 수 있다</u></p>	<p><u>의 부피로 하지 않지만, 닫힌 공극 또는 기체가 침입할 수 없는 공극은 부체의 부피로 하여 평가된다. 시험용 기체로는 미소한 열린 공극으로의 확산성이 높은 헬륨이 이용된다. 헬륨 이외의 다른 기체를 이용할 경우, 분체내로의 기체의 침입성은 열린 공극과 기체의 분자 단면적에 의존하므로 헬륨을 써서 얻은 밀도와는 다른 입자밀도를 얻게 된다.</u> <u>피크노미터법에 의해 측정되는 밀도는 개개 분체 입자의 밀도의 부피가중평균밀도이다. 보통 입자밀도라고 불리며 고체의 진밀도(true density) 또는 부체의 겉보기밀도(bulk density)와 구별된다.</u> <u>고체의 밀도는 국제단위에서는 단위부피당 질량(kg/m^3)으로 표시하지만, 보통 g/cm^3로 표시한다($1 \text{ g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$).</u></p> <p>1. 장치 <u>피크노미터법에 의한 입자밀도측정장치(그림 1) 구성은 다음과 같다. <삭제></u> <u>– 비어있는 셀의 부피가 V_c인 밀폐된 시험용셀이 밸브를 통하여 부피 V_r인 확장셀로 연결된다.</u> <u>– 압력계에 규정된 압력(P)이 표시될 때까지 시험용셀을 가압할 수 있는 장치.</u> <u>– 장치는 측정용 기체에 연결하고, 따로 지정이 없는 한 보통 헬륨을 쓴다.</u></p> <p><u>피크노미터법에 의한 밀도측정은 $15 \sim 30 \text{ }^\circ\text{C}$에서 실시하며, 측정 중에는 온도변화가 $2 \text{ }^\circ\text{C}$ 이상 있어서는 안 된다.</u></p> <p><u><삭제></u></p> <p><u>시험용셀(V_c) 및 확장셀의 부피(V_r)은 0.001 cm^3까지 정확하게 구하여야 하며 부피 측정에 요구되는 정확성을 보증하기 위해서 통상 부피가 알려진 입자밀도 측정용 교정구를 써서 장치를 다음과 같이 고정한다.</u> <u>첫 번째로 빈 시험용셀에 대해서, 다음으로 입자밀도 측정용 교정구가 놓인 시험용셀에 대해서 아래의 조작법에 따라 최종압력(P_f)를 측정하고, 시험용셀의 부피 (V_c) 및 확장셀의 부피(V_r)을 조작법에 나타낸 식에서 구한다. 또한 첫 번째 조작에서는 검체의 부피 $V_s = 0$으로 간주하여 계</u></p>

현행	개정안
 <p>기체치환형피크노미터 (입자밀도측정장치)의 모식도</p> <p>〈시설〉 V_r : 대조셀의 용적 (cm³) V_c : 검체셀의 용적 (cm³) V_s : 검체부피 (cm³) M : 압력계</p> <p>조작법 입자밀도의 측정은 15 ~ 30 ℃에서 행하며 측정 중 2 ℃이상의 온도변화가 있어서는 안 된다. 〈시설〉 먼저 시험용셀의 질량을 달아 기록한다. 의약품각조에 규정한 양의 검체를 달아 시험용셀에 넣은 다음 〈시설〉 셀을 밀폐한다. 다음 시험용셀에 측정용기체 (헬륨)를 통하여 분체중의 휘발성불순물을 제거한다. 필요하면 미리 검체분체를 감압으로 하여 휘발성불순물을 제거한 다음 측정용검체로 한다. 시험용셀과 대조셀을 접속되어 있는 밸브를 열어 계의 압력이 일정하게 된 것을 압력계로 확인한 다음에 대조압력 P_i을 읽는다. 다음 2개의 셀을 접속하는 밸브를 막은 다음 측정용기체를 시험용셀에 도입하여 가압상태로 하고 압력계의 지시가 일정하다는 것을 확인한 다음 초기압력 P_i을 읽는다. 다음 밸브를 열어 대조셀을 시험용셀과 접속하고 압력계의 지시가 일정하다는 것을 확인한 다음 최종압력 P_f을 읽어 다음 식으로 검체부피 V_s를 구한다.</p> $V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1}$ <p> V_r : 대조셀의 용적 (cm³) V_c : 시험용셀의 용적 (cm³) V_s : 검체부피 (cm³) P_i : 초기압력 (kPa) P_f : 최종압력 (kPa) </p>	<p>산한다.</p>  <p>그림1. 기체치환형피크노미터(입자밀도측정장치)의 모식도</p> <p>2. 조작법 〈삭제〉 분체 중의 휘발성 불순물은 측정 전에 측정용기체(헬륨)를 일정 속도로 주입하여 제거한다. 휘발성 혼재물의 제거는 때로는 감압 하에서 실시하고 휘발성 물질은 측정 중에 발생할 수도 있으므로 검체의 최종 질량은 검체의 부피를 측정한 다음에 측정한다. 먼저 시험용셀의 질량을 달아 기록한다. 의약품각조에 규정된 양의 검체를 달아 시험용셀에 넣은 다음 셀을 밀폐한다. 〈삭제〉 시험용셀과 확장셀을 연결하는 밸브(A)를 열어 계의 압력이 일정하지 압력계(M)으로 확인한 다음에 대조압력(P_i)을 읽는다. 그다음으로 2 개의 셀을 연결하는 밸브를 닫은 다음 측정용기체를 시험용셀에 도입하여 가압상태로 하고 압력계의 지시가 일정하지 확인한 다음 초기압력(P_i)을 읽는다. 그다음 밸브를 열어 확장셀을 시험용셀과 연결하고 압력계의 지시가 일정하지 확인한 다음 최종압력(P_f)을 읽고 다음 식으로 검체의 부피(V_s)를 구한다. 〈삭제〉 </p> <p> A : 밸브 V_r : 확장셀의 부피 (cm³) V_c : 시험용셀의 부피 (cm³) V_s : 검체의 부피 (cm³) M : 압력계 </p>

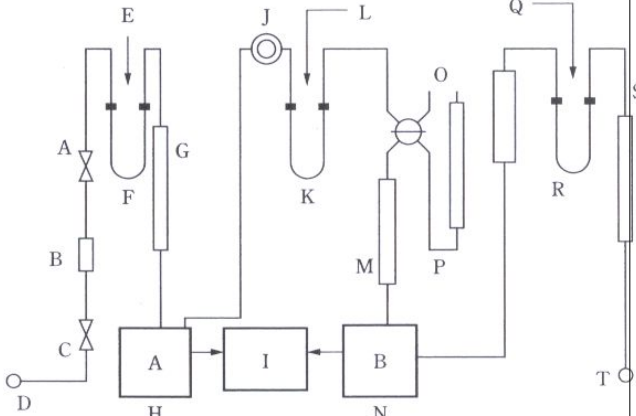
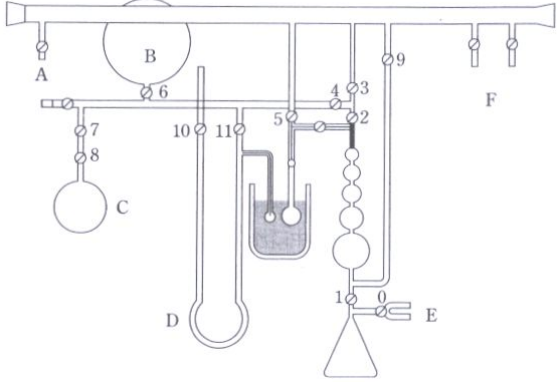
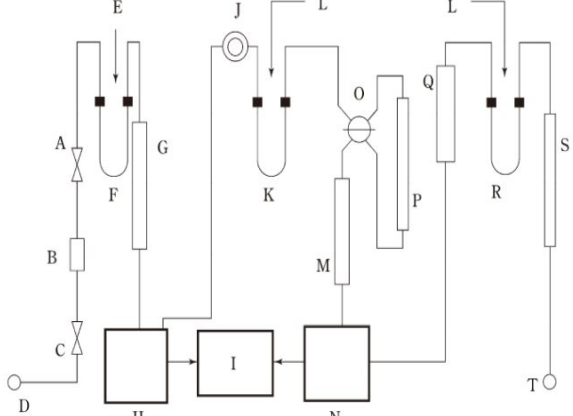
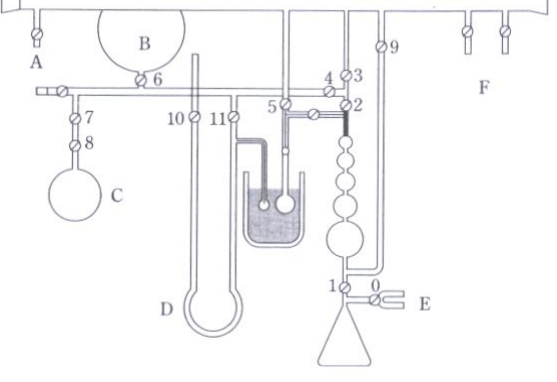
현행	개정안
<p><u>P_r : 대조압력 (kPa)</u></p> <p>동일 검체에 대하여 위의 측정을 <u>반복하고</u> 연속적으로 측정한 검체부피가 <u>0.5 %</u> 이내로 서로 일치하는 것을 <u>확인하고</u> 그 평균값을 검체부피 V_s 로 한다. <u>마지막에 시험용셀을 때내어</u> 칭량하여 빈 셀의 질량과의 차로부터 <u>최종 검체질량 m을 구하여 다음 식으로</u> 분체의 입자밀도 ρ 를 계산한다.</p> $\rho = m / V_s$ <p><u>ρ : 분체의 입자밀도 (g/cm³)</u></p> <p><u>m : 최종 검체질량 (g)</u></p> <p><u>V_s : 검체부피 (cm³)</u></p> <p><신설></p>	<p>동일 검체에 대하여 위의 측정을 <u>반복하여</u> 연속적으로 측정한 검체의 부피가 <u>0.2 %</u> 이내에서 일치하는지 <u>확인하고</u> 그 평균값을 <u>검체부피 (V_s)로</u> 한다. <u>마지막에 시험용셀을 분리하여 최종 검체의 질량(m)을 달아</u> <u>그램(g) 단위로 나타낸다. 피크노미터의 작동방법 또는 구성이 그림 1과 다른 경우에는 제조업체의 지시에 따른다.</u></p> <p><삭제></p> <p>3. 계산식</p> <p><u>다음 식으로 검체의 부피(V_s)를 계산한다.</u></p> $V_s = V_c - V_r / [\{ (P_i - P_r) / (P_f - P_r) \} - 1]$ <p><u>V_r : 확장셀의 부피(cm³)</u></p> <p><u>V_c : 시험용셀의 부피(cm³)</u></p> <p><u>V_s : 검체의 부피(cm³)</u></p> <p><u>P_i : 초기압력(kPa)</u></p> <p><u>P_f : 최종압력(kPa)</u></p> <p><u>P_r : 대조압력(kPa)</u></p> <p><u>다음 식으로 분체의 입자밀도(ρ)를 계산한다.</u></p> $\rho = m / V_s$ <p><u>ρ : 분체의 입자밀도(g/cm³)</u></p> <p><u>m : 최종 검체의 질량(g)</u></p> <p><u>V_s : 검체의 부피(cm³)</u></p> <p><u>검체의 전처리 방법은 결과와 함께 기재한다. 예를 들어 검체를 그대로 시험했는지 또는 건조감량과 같은 특정조건으로 건조하였는지 기재한다.</u></p>
<p>비표면적측정법</p> <p><신설></p> <p>비표면적측정법은 기체흡착법에 의한 분말상 의약품의 <u>비표면적 (단위 질량당 분체의 전체 표면적)을 산출하는 방법이다. 검체의 비표면적은 고체표면에서의 기체의 물</u></p>	<p>비표면적측정법</p> <p>원리</p> <p>비표면적측정법은 기체흡착법에 의한 분말상 의약품의 <u>비표면적(단위 질량당 분체의 전체 표면적)을 산출하는 방법이다. 검체의 비표면적은 고체표면에서의 기체의 물리흡</u></p>

현행	개정안
<p>리흡착으로 측정하며 표면에서의 단분자층에 상당하는 흡착기체의 양을 구하여 산출한다. 물리흡착은 흡착 기체분자와 분말 검체표면 사이의 <u>비교적 약한 힘 (van der Waals) 에</u> 기인한다. <u>보통 측정은 액체질소의 비점에서</u> 하고 흡착된 기체량은 동적유동법 또는 용량법으로 측정한다.</p> <p><u><시설></u></p> <p>다점법</p> <p><u>분말검체에 기체를 물리 흡착시켰을 때 흡착된 기체량과 흡착평형상태의 흡착기체의 압력 P 와의 사이에는 상대압 (P/P₀)의 값이 0.05 ~ 0.30 의 범위내에서는 다음 식과 같은 관계[Brunauer, Emmett, Teller (BET)의 흡착등온식]가 있다.</u></p> $\frac{P}{P_0} = \frac{C V_m (P/P_0 - 1)}{V_a + C V_m (P/P_0 - 1)} \quad (1)$ <p>P : -195.8 ℃ (액체질소의 비점)에서 검체표면과 평형상태인 흡착기체의 <u>분압 (Pa)</u> P₀ : 흡착기체의 <u>증기압 (Pa)</u> V_a : 표준상태(0℃, 1.013×10⁵ Pa)에서의 흡착기체의 <u>부피 (mL)</u> V_m : 검체표면에서 겹보기 단분자층을 형성하는 표준상태에서의 흡착기체의 <u>부피 (mL)</u> C : 검체 표면에서의 흡착기체의 흡착엔탈피와 관계있는 <u>정수</u>.</p> <p>다점법에서는 <u>V_a는 3개 이상의 P/P₀에서 측정한다. 이때 1 / [V_a × {(P₀/P) - 1}]을 (1) 식에 따라 P/P₀에 대하여 플롯하면 보통 상대압이 0.05 ~ 0.30의 범위내에서 직선이 된다. 직선 회귀의 상관계수 r 이 0.9975 이상 즉 r² 이 0.995이상으로 되는 것이 필요하다. 직선 플롯으로부터 기울기 (C-1)/(V_mC)와 절편 1/(V_mC)를 직선회귀분석으로 구한다. 이들 값으로부터 V_m=1/(기울기+절편), C=(기울기/절편)+1을 계산한다. 얻어진 V_m 값으로부터 비표면적 S (m²/g)를 다음 식으로 계산한다.</u></p> $S = \frac{V_m \times N \times a}{m \times 22400} \quad (2)$ <p>N : 아보가드로수 6.022×10²³/mol a : 흡착기체분자 <u>1개의 유효단면적 (m²)</u> N₂ : 0.162×10⁻¹⁸ Kr : 0.195×10⁻¹⁸</p>	<p>착으로 측정하며 표면에서의 단분자층에 상당하는 흡착기체의 양을 구하여 산출한다. 물리흡착은 흡착 기체분자와 분말 검체표면 사이의 <u>반데르발스힘(van der Waals force)에</u> 기인한다. <u>보통 측정은 액체질소의 비점에서</u> 하고 흡착된 기체량은 동적유동법 또는 용량법으로 측정한다.</p> <p><u>Brunauer, Emmett, Teller (BET)이론 및 비표면적측정법</u></p> <p>다점법</p> <p><u>결과값은 다음의 Brunauer, Emmett, Teller (BET)의 흡착등온식에 따라 계산한다.</u></p> $\frac{P}{P_0} = \frac{C V_m (P/P_0 - 1)}{V_a + C V_m (P/P_0 - 1)} \quad (1)$ <p>P : -195.8 ℃ (액체질소의 비점)에서 검체표면과 평형상태인 흡착기체의 <u>분압(Pa)</u> P₀ : 흡착기체의 <u>포화증기압(Pa)</u> V_a : 표준상태(0℃, 1.013×10⁵ Pa)에서의 흡착기체의 <u>부피 (mL)</u> V_m : 검체표면에서 겹보기 단분자층을 형성하는 표준상태에서의 흡착기체의 <u>부피(mL)</u> C : 검체 표면에서의 흡착기체의 흡착엔탈피와 관계있는 <u>상수</u>.</p> <p>다점법에서는 <u>V_a는 3 개 이상의 P/P₀에서 측정한다. 이때 BET 값은 1 / [V_a × {(P₀/P) - 1}]을 (1) 식에 따라 P/P₀에 대하여 플롯 한다. 이 플롯은 보통 상대압이 0.05 ~ 0.3의 범위 내에서 직선이 된다. 직선회귀의 상관계수 r이 0.9975 이상, 즉 r² 이 0.995 이상으로 되는 것이 필요하다. 직선 플롯으로부터 기울기 (C-1)/(V_mC)와 절편 1/(V_mC)를 직선회귀분석으로 구한다. 이들 값으로부터 V_m=1/(기울기+절편), C=(기울기/절편)+1을 계산한다. 얻어진 V_m값으로부터 비표면적 S (m²/g)를 다음 식으로 계산한다.</u></p> $S = (V_m \times N \times a) / (m \times 22400) \quad (2)$ <p>N : 아보가드로수 6.022×10²³/mol a : 흡착기체분자 <u>1 개의 유효단면적(m²)</u> N₂ : 0.162×10⁻¹⁸ Kr : 0.195×10⁻¹⁸</p>

현행	개정안
<p>m : 분말검체의 질량 (g)</p> <p><신설></p> <p>비표면적 단위는 보통 m^2/g의 단위를 쓴다.</p> <p><신설></p> <p>일점법 동적유동법 (제1법) 또는 용량법 (제2법)에 의한 비표면적의 측정에서는 보통 적어도 3 개의 다른 P/P_0에서의 V_a의 측정이 필요하다. 그러나 0.30부근<신설>의 P/P_0로 측정한 V_a의 값으로부터 다음 식으로 V_m을 구하여 비표면적을 구할 수 있다.</p> $V_m = V_a \times [1 - (P/P_0)] \quad (3)$ <p><신설> 일점법은 물질과 관계있는 정수 C가 1보다 훨씬 큰 물질의 분말 검체에 대하여 쓸 수 있다. 일점법으로 구한 비표면적과 다점법으로 구한 값이 근사하면 $1/C$이 거의 0이 된다는 것을 나타낸다. 정수 C가 큰 값을 나타낼 것으로 예상되는 일련의 분말 검체에 대하여는 그 검체 1개에 대하여 다점법으로 C를 구하여 그 값으로 V_m에 관한 오차를 감소시킬 수 있다. 이때 다음 식으로 P/P_0에 대하여 측정한 V_a의 값으로부터 V_m을 계산한다.</p> $V_m = V_a \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right) \left(\frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \times \frac{P}{P_0} \right) \quad (4)$ <p><신설> <신설></p> <p>검체의 조제 <신설> 비표면적을 측정하기 전에 보존 또는 취급하고 있는 분체 검체의 표면에 물리적으로 흡착한 기체를 제거할 필요가 있다. 탈기조작이 불충분할 때는 검체 표면의 일부에 흡착되어 있는 기체의 영향으로 비표면적이 저하하거나 변동한다. 물질의 표면은 반응성을 가지므로 분말의약품의 비표면적측정에서 정밀성과 정확성을 얻기 위해서는 탈기과정의 설정이 중요하다.</p> <p><신설> 탈기조건의 설정에 있어서는 BET 플롯에서 재</p>	<p>m : 분말검체의 질량(g) 22400 : 표준상태(0℃, 1.013×10^5 Pa)에서 1 mol의 흡착기체가 차지하는 부피로, mL 단위에서 이상 기체로부터 약간의 편차는 허용한다</p> <p><삭제> 적어도 3 개의 측정 데이터가 필요하다. 특히 0.3 부근의 P/P_0값에서 직선성이 인정되지 않을 경우 추가로 측정을 수행해야 한다. P/P_0값이 0.05 이하에서는 종종 비선형성이 얻어지기 때문에 이 범위에서의 측정값은 권장되지 않는다. 직선성시험, 데이터 처리 및 검체의 비표면적 계산은 위에서 설명한 바와 같다.</p> <p>일점법 동적유동법(제 1 법) 또는 용량법(제 2 법)에 의한 비표면적의 측정에서는 보통 적어도 3 개의 다른 P/P_0에서의 V_a의 측정이 필요하다. 그러나 P/P_0 0.300 부근(질소 0.300 mol 또는 크립톤 0.001038 μmol/mol 에 해당)에서 측정한 V_a의 값으로부터 다음 식을 써서 V_m을 구하여 비표면적을 계산할 수 있다.</p> $V_m = V_a \times [1 - (P/P_0)] \quad (3)$ <p>얻어진 V_m 값으로부터 식(2)으로 비표면적을 계산한다. 일점법은 물질과 관계있는 상수 C가 1 보다 훨씬 큰 물질의 분말 검체에 대하여 쓸 수 있다. 일점법으로 구한 비표면적과 다점법으로 구한 값이 근사하면 $1/C$이 거의 0이 된다는 것을 나타낸다. 상수 C가 큰 값을 나타낼 것으로 예상되는 일련의 분말 검체는 그 검체 1 개에 대해 다점법으로 $C = (1 + [기울기 / 절편])$을 구하여 그 값으로 V_m에 관한 오차를 감소시킬 수 있다. 이때 다음 식으로 P/P_0에 대하여 측정한 V_a의 값으로부터 V_m을 계산한다.</p> $V_m = V_a \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right) \left(\frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \times \frac{P}{P_0} \right) \quad (4)$ <p>얻어진 V_m 값으로부터 식(2)으로 비표면적을 계산한다.</p> <p>실험방법 이 장에서 검체의 조제, 제 1 법 동적유동법 및 제 2 법 용량법에 사용되는 방법을 기술하였다.</p> <p>검체의 조제 탈기 비표면적을 측정하기 전에 보존 또는 취급하고 있는 분체 검체의 표면에 물리적으로 흡착한 기체를 제거할 필요가 있다. 탈기조작이 불충분할 때는 검체 표면의 일부에 흡착된 기체의 영향으로 비표면적이 저하하거나 변동한다. 물질의 표면은 반응성을 가지므로 분말의약품의 비표면적측정에서 정밀성과 정확성을 얻기 위해서는 탈기과정의 설정이 중요하다.</p> <p>조건 탈기조건은 BET 플롯에서 재현성이 있다는 것, 검</p>

현행	개정안
<p>현성이 있다는 것, 검체의 질량이 일정하다는 것, 및 검체의 물리적 화학적 변화가 없다는 것을 보증하여야 한다. 온도, 압력 및 시간에 따라 결정되는 탈기조건은 분말 검체 본래의 표면이 가능한 한 재현되도록 선택한다. 탈기는 진공으로 하든가 <u>비반응성</u>의 건조한 기체의 기류 중에 썬든가 또는 탈기-흡착 반복법을 쓴다. 또한 불순물이 검체로부터 이탈하는 속도를 증가시키기 위하여 가열할 때가 있다. 분말검체를 가열할 때는 표면의 성질과 검체 상태에 영향을 주지 않도록 <u>주의</u> 하므로 비표면적측정의 재현성을 유지하기 위하여 될 수 있는 대로 낮은 온도로 탈기 시간을 짧게 한다. 가열에 민감한 검체의 경우에는 <u>탈기-흡착</u> 반복법과 같은 다른 탈기법을 쓴다.</p> <p><u><신설></u> 물리흡착의 표준적인 방법은 액체질소 비점에서의 질소의 흡착이다. 비표면적이 작은 검체 ($< 0.2 \text{ m}^2/\text{g}$) 에서는 증기압이 낮은 크립톤의 흡착을 이용한다.</p> <p><u><신설></u></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____ 사용하는 모든 기체는 수분을 함유해서는 안된다.</p> <p><u><신설></u> 흡착기체가 질소일 때는 전표면적이 적어도 1 m^2, 또한 크립톤일 때는 적어도 0.5 m^2 가 되도록 분말 검체의 질량을 정확하게 단다. 적절한 밸리데이션을 하면 적은 검체량도 사용할 수 있다. <u>기체흡착은 다음 중 한 방법으로 측정한다.</u></p> <p><u><신설></u></p> <p>제 1 법 동적유동법</p> <p><u><신설></u> 동적유동법 (그림1)에서는 흡착기체로 건조한 질소 또는 크립톤을 쓴다. 헬륨은 흡착되지 않으므로 희석용기체로 쓴다. P/P_0가 0.05 ~ 0.30의 범위 내에서 흡착기체와 헬륨의 혼합비를 변화시켜 적어도 <u>3종류의</u> 혼합기체를 조제한다. 정해진 바의 온도 및 압력조건에서 기체농도검출기는 통과하는 기체의 부피에 거의 비례하는 신호를 출력하며 보통 검출기로서 전자식적분계를 내장한 열전도도검출기를 쓴다. P/P_0가 0.05 ~ 0.30의 범위 내에서 적어도 <u>3개의</u> 데이터를 측정한다.</p> <p><u><신설></u> 질소 및 헬륨의 혼합기체는 검출기를 통과한 다음 시험용 셀로 도입되어 다시 검출기를 통과한다. 시험용 셀을 액체질소 중에 담그면 검체는 이동상에서 질소를 흡착하고 열전도도검출기를 통하여 기록계에 펄스로 기록된다.</p> <p>다음에 시험용 셀을 냉각제에서 제거한다. 이렇게 하여</p>	<p>체의 질량이 일정하다는 것, 및 검체의 물리적 화학적 변화가 없다는 것을 보증하여야 한다. 온도, 압력 및 시간에 따라 결정되는 탈기조건은 분말 검체 본래의 표면이 가능한 한 재현되도록 선택한다. 탈기는 진공으로 하든가 <u>비반응성</u>의 건조한 기체의 기류 중에 썬든가 또는 <u>탈착-흡착</u> 반복법을 쓴다. 또한 불순물이 검체로부터 이탈하는 속도를 증가시키기 위하여 가열할 때가 있다. 분말검체를 가열할 때는 표면의 성질과 검체 상태에 영향을 주지 않도록 <u>주의</u> 하므로 비표면적측정의 재현성을 유지하기 위하여 될 수 있는 대로 낮은 온도로 탈기 시간을 짧게 한다. 가열에 민감한 검체의 경우에는 <u>탈착-흡착</u> 반복법과 같은 다른 탈기법을 쓴다.</p> <p><u>흡착</u> 물리흡착의 표준적인 방법은 액체질소 비점에서의 질소의 흡착이다. 비표면적이 작은 검체 ($< 0.2 \text{ m}^2/\text{g}$) 에서는 증기압이 낮은 크립톤의 흡착을 이용한다. <u>이와 같이 액체질소 온도에서 크립톤을 사용하면 기체에 의해 가해지는 낮은 증기압이 오차를 크게 줄일 수 있다. 많은 양의 검체(질소를 사용한 총 표면적 1 m^2 이상에 상당)를 사용하면 낮은 표면적을 측정할 때 오차를 교정할 수 있다.</u> 사용하는 모든 기체는 수분을 함유해서는 안 된다.</p> <p><u>검체의 양</u> 흡착기체가 질소일 때는 전표면적이 적어도 1 m^2, 또한 크립톤일 때는 적어도 0.5 m^2 가 되도록 분말 검체의 질량을 정확하게 단다. 적절한 밸리데이션을 하면 적은 검체량도 사용할 수 있다. <u><삭제></u></p> <p><u>측정법</u> 주어진 압력에서 흡착된 기체의 양은 온도가 감소함에 따라 증가하는 경향이 있으므로 흡착 측정은 일반적으로 낮은 온도에서 이루어진다. 측정은 액체질소의 끓는점인 $-195.8 \text{ }^\circ\text{C}$에서 수행한다.</p> <p>제 1 법 동적유동법</p> <p><u>원리</u> 동적유동법(그림 1)에서는 흡착기체로 건조한 질소 또는 크립톤을 쓴다. 헬륨은 흡착되지 않으므로 희석용기체로 쓴다. P/P_0가 0.05 ~ 0.30의 범위 내에서 흡착기체와 헬륨의 혼합비를 변화시켜 적어도 <u>3 종류</u>의 혼합기체를 조제한다. 정해진 바의 온도 및 압력조건에서 기체농도검출기는 통과하는 기체의 부피에 거의 비례하는 신호를 출력하며 보통 검출기로서 전자식적분계를 내장한 열전도도검출기를 쓴다. P/P_0가 0.05 ~ 0.30의 범위 내에서 적어도 <u>3 개의</u> 데이터를 측정한다.</p> <p><u>조작법</u> 질소 및 헬륨의 혼합기체는 검출기를 통과한 다음 시험용 셀로 도입되어 다시 검출기를 통과한다. 시험용 셀을 액체질소 중에 담그면 검체는 이동상에서 질소를 흡착하고 열전도도검출기를 통하여 기록계에 펄스로 기록된다. 다음에 시험용 셀을 냉각제에서 제거한다. 이렇게 하여 흡착피크의 반대 측에 이것과 같은 면적을 가</p>

현행	개정안
<p>흡착피크의 반대 측에 이것과 같은 면적을 가지는 탈착 피크가 생긴다. 이 탈착피크는 흡착피크보다 명확하므로 측정을 위하여 사용된다. 교정에는 탈착피크와 같은 크기의 피크를 주는 양의 기체를 주입하여 단위피크면적과 기체부피와의 비례관계를 구한다.</p> <p>〈신설〉</p> <hr/> <p>제 2 법 용량법</p> <p>〈신설〉 용량법 (그림2)에서 널리 쓰이는 흡착기체는 질소이며 이것을 미리 탈기한 분말검체위의 공간에 일정한 평형압력 P가 되도록 도입한다. 헬륨은 빈 부피(void volume)를 측정할 목적으로 쓴다. 〈신설〉</p> <hr/> <p>〈신설〉 검체표면의 오염을 방지하기 위하여 검체 관내에 건조한 소량의 질소를 넣고 검체 관을 떼어내어 마개를 한다. 그 질량을 달아 검체의 질량을 구한다. 검체 관을 측정 장치에 매달고 검체 관내를 주의 깊게 정해진 압력 (2 ~ 10 Pa)까지 감압한다. 필요하다면 검체 관내의 빈 부피를 측정한다.〈신설〉</p> <hr/> <p>액체질소를 넣은 듀아(Dewar) 병을 검체관 위의 정해진 위치까지 올리고 필요한 PIR_0가 되도록 충분한 양의 질소를 도입하고 흡착된 기체의 부피 V_g를 측정한다. 다점법에서는 연속적으로 보다 높은 PIR_0에서 V_g의 측정을 반복한다. 흡착기체로 질소를 쓸 때는 0.10, 0.20, 0.30의 PIR_0가 적절하다.</p> <p>표준물질 시험해야 할 검체와 비슷한 비표면적을 가지는 비표면적측정용 α-알루미나 등을 쓰고 장치의 가동을 정기적으로 확인한다.</p>	<p>지는 탈착피크가 생긴다. 이 탈착피크는 흡착피크보다 명확하므로 측정을 위하여 사용된다. 교정에는 탈착피크와 같은 크기의 피크를 주는 양의 기체를 주입하여 단위피크면적과 기체부피와의 비례관계를 구한다.</p> <p><u>일점법으로 측정할 때 질소/헬륨 혼합물을 사용하고 다점법으로 측정할 때에는 2 개의 기체를 미리 혼합하거나 여러 혼합된 기체를 사용한다. 계산법은 제 2 법 용량법과 같다.</u></p> <p>제 2 법 용량법</p> <p>원리 용량법(그림 2)에서 널리 쓰이는 흡착기체는 질소이며 이것을 미리 탈기한 분말검체위의 공간에 일정한 평형압력 P가 되도록 도입한다. 헬륨은 빈 부피(dead volume)를 측정할 목적으로 쓴다. <u>가스 혼합물 대신 순수한 흡착기체만 사용하기 때문에 이 방법에서는 열 확산의 간섭 효과를 피할 수 있다.</u></p> <p>조작법 검체표면의 오염을 방지하기 위하여 검체 관내에 건조한 소량의 질소를 넣고 검체 관을 떼어내어 마개를 한다. 그 질량을 달아 검체의 질량을 구한다. 검체 관을 측정 장치에 매달고 검체 관내를 주의 깊게 정해진 압력 (2 ~ 10 Pa)까지 감압한다.〈삭제〉또는 일부 장치는 다음 단계를 시작하기 전에 정해진 압력 변화 속도(예를 들어 13 Pa/30s 미만)로 감압하고 일정 시간 동안 유지한다. 예를 들어 장치의 작동 원리가 헬륨과 같은 비흡착기체의 주입에 의해 검체 관내의 빈 부피를 측정해야 하는 경우 이 시점에서 측정한 다음 검체는 배출한다. 빈 부피의 측정은 차이 측정을 사용하여, 즉 차동 변환기에 의해 연결된 기준 및 검체관을 통해 피할 수 있다. 질소기체의 흡착은 다음과 같이 측정된다.</p> <p><u>-195.8 ℃의 액체질소를 넣은 듀어병(Dewar vessel)을 검체관 위의 정해진 위치까지 올리고 필요한 PIR_0가 되도록 충분한 양의 질소를 도입하고 흡착된 기체의 부피 V_g를 측정한다. 다점법에서는 연속적으로 더욱 높은 PIR_0에서 V_g의 측정을 반복한다. 흡착기체로 질소를 쓸 때는 0.10, 0.20, 0.30의 PIR_0가 적절하다.</u></p> <p>표준물질 시험해야 할 검체와 비슷한 비표면적을 가지는 비표면적측정용 α-알루미나 등을 쓰고 장치의 가동을 정기적으로 확인한다.</p>

현행	개정안
 <p> A : 유량제어밸브 B : 미분유량제어계 C : 개폐 밸브 D : 기체 유입구 E : O-링 실(seal) F : 냉각트랩 G : 열평형관 H : 검출기 I : 디지털 화면 J : 교정용 격막 K : 시험용셀 L : 갈아 맞추는 연결관 M : 단류로 안정관 N : 검출기 O : 유로선택밸브 P : 장류로 안정관 Q : 유량계 R : 탈기용 부위 S : 확산조정장치 T : 배기구 </p> <p><u><그림 1. 동적유동법 장치의 개략도></u></p>  <p> A : 진공계 B : 질소 탱크 C : 헬륨 탱크 D : 압력계 E : 진공 / 대기 F : 냉각트랩 / 진공펌프 </p> <p><u><신설></u></p>	 <p> A : 유량제어밸브 B : 미분유량제어계 C : 개폐 밸브 D : 기체 유입구 E : O-링 실(seal) F : 냉각트랩 G : 열평형관 H : 검출기 I : 디지털 화면 J : 교정용 격막 K : 시험용셀 L : 갈아 맞추는 연결관 M : 단류로 안정관 N : 검출기 O : 유로선택밸브 P : 장류로 안정관 Q : 유량계 R : 탈기용 부위 S : 확산조정장치 T : 배기구 </p> <p><u><그림 1. 동적유동법 장치의 개략도></u></p>  <p> A : 진공계 B : 질소 탱크 C : 헬륨 탱크 D : 압력계 E : 진공 / 대기 F : 냉각트랩 / 진공펌프 </p> <p><u><그림 2. 용량법 장치의 개략도></u></p> <p><u>색의 비교시험(기기적 측정법)</u></p> <p><u>원리</u> 관측되는 물체의 색은 주로 그 물체가 빛을 흡수하는 특성에 의존한다. 그러나 광원의 차이, 광원의 스펙트럼에너지, 측정자의 시감도, 강도의 차이, 배경의 차이 및 보는 </p>
<p><u><신설></u></p>	<p><u>색의 비교시험(기기적 측정법)</u></p> <p><u>원리</u> 관측되는 물체의 색은 주로 그 물체가 빛을 흡수하는 특성에 의존한다. 그러나 광원의 차이, 광원의 스펙트럼에너지, 측정자의 시감도, 강도의 차이, 배경의 차이 및 보는 </p>

현행	개정안
	<p> <u>방향의 차이와 같은 여러 조건에 따라 색이 보이는 방식이 다르다. 색상, 명도 및 채도는 색의 세 속성이다. 정해진 조건에서 기기적 측정을 통해 색을 수치로 나타낼 수 있다. 색의 기기적 측정은 인간의 눈이 세 가지 유형의 수용체를 통해 색을 감지한다는 것에 근거한다.</u> </p> <p> <u>색의 측정에 있어서 기기적 측정은 육안을 통한 주관적인 것보다 객관적인 데이터를 얻을 수 있다. 기기적 측정은 적절하게 유지 관리하고 교정함으로써 정확하고 정밀하며 경시적으로 변화하지 않는 일정한 색의 측정값을 얻을 수 있다. 정상적인 색각을 가진 시험자를 대상으로 광범위한 색 매칭 실험을 통하여 가시광선 범위(400~700 nm)의 각 파장에서 분산 계수(가중 계수)를 구하고, 그 파장의 빛에 의한 각 수용체의 상대적인 자극량을 구한다.</u> </p> <p> <u>국제 조명 위원회(international commission on illumination, CIE)는 측색 표준 관측자가 육안으로 대상을 인식하는 광원과 빛의 각도를 고려한 모델을 개발했다. 용액의 색을 육안으로 관찰할 때 2°시야와 산란 태양광을 이용할 필요가 있다. 시험자 눈의 평균적인 감수성은 \bar{x}_λ, \bar{y}_λ 및 \bar{z}_λ 분산 계수로 표현한다(그림 1).</u> </p> <div data-bbox="853 1019 1348 1355" data-label="Figure"> </div> <p> <u>그림 1. CIE 2°시야의 표준 관측자에서 분산 계수로 나타낸 시험자 눈의 평균 감수성(D: 분산 계수; λ: 파장 nm)</u> </p> <p> <u>모든 색의 각 수용체 유형별 자극량은 세 자극값(X, Y 및 Z)에 의해 정의된다.</u> </p> <p> <u>분산 계수와 세 자극 값(X, Y 및 Z)의 관계는 다음의 적분으로 표현된다. 일반적으로 가시광선 파장 범위의 단 파장 한계는 360~400 nm, 장파장 한계는 760~830 nm이다.</u> </p> $X = k \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{x}_{\lambda} S_{\lambda} d\lambda$ $Y = k \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} S_{\lambda} d\lambda$ $Z = k \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{z}_{\lambda} S_{\lambda} d\lambda$

현행	개정안
	$K = 100 / \int_0^{\infty} \bar{y}_{\lambda} S_{\lambda} d\lambda$ <p>k : 하나의 수용체 유형과 사용된 광원을 특성화하는 정규화 상수</p> <p>S_{λ} : 광원의 상대 스펙트럼 분포</p> <p>\bar{x}_{λ}, \bar{y}_{λ} 및 \bar{z}_{λ} : CIE 2°시야의 표준 관측자의 색 매칭 분산 계수</p> <p>f_{λ} : 물질의 스펙트럼 투과율</p> <p>λ : 파장(nm)</p> <p>실제 세 자극값을 계산할 때 적분은 다음 식과 같이 대략적인 합으로 구한다.</p> $X = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{x}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta\lambda$ $Y = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta\lambda$ $Z = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{z}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta\lambda$ $k = \frac{100}{\sum_{\lambda} S_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} \Delta\lambda}$ <p>세 자극값을 이용하여 CIE의 Lab 색 공간좌표 L^* (명도 또는 밝기), a^* (빨간색 ~ 초록색) 및 b^* (노란색 ~ 파란색)를 계산할 수 있다. 이들은 다음과 같이 정의된다.</p> $L^* = 116 f(Y/Y_n) - 16$ $a^* = 500 [f(X/X_n) - f(Y/Y_n)]$ $b^* = 200 [f(Y/Y_n) - f(Z/Z_n)]$ <p>여기에서 X_n, Y_n 및 Z_n 는 물의 세 자극값이고, $X/X_n > (6/29)^3$일 때, $\square(X/X_n) = (X/X_n)^{1/3}$ 그렇지 않으면 $\square(X/X_n) = 841/108(X/X_n) + 4/29$</p> <p>$Y/Y_n > (6/29)^3$일 때, $\square(Y/Y_n) = (Y/Y_n)^{1/3}$ 그렇지 않으면 $\square(Y/Y_n) = 841/108(Y/Y_n) + 4/29$</p> <p>$Z/Z_n > (6/29)^3$일 때, $\square(Z/Z_n) = (Z/Z_n)^{1/3}$ 그렇지 않으면 $\square(Z/Z_n) = 841/108(Z/Z_n) + 4/29$</p> <p>분광광도법에서 투과율은 가시 스펙트럼의 전 범위 파장에서 얻을 수 있다. 그리고 이 투과율을 가지고 2°시야의 표준 관측자 및 CIE 표준 광원 C의 가중 계수 \bar{x}_{λ}, \bar{y}_{λ} 및 \bar{z}_{λ}을 사용하여 세 자극값을 계산한다(CIE 출판물 참조).</p>

현행	개정안
	<p><u>분광광도법</u></p> <p><u>장치에 첨부된 조작법에 따라 적절히 분광광도계를 사용하여 10 nm 이하의 간격으로 최소 400 nm에서 700 nm의 투과율 T를 구한다. 투과율은 %로 나타낸다. 세 자극값 X, Y 및 Z 및 색 공간 좌표 L^*, a^* 및 b^*을 계산한다.</u></p> <p><u>색의 측정</u></p> <p><u>장치에 첨부된 제조사의 조작법에 따라 장치를 교정한다. 시스템의 성능 시험은 장치의 사용 상황에 따라 매번 측정하기 전이나 규칙적인 간격으로 실시한다. 교정 목적으로는 측정 범위 내에서 보증된 표준물질(장치의 제조사가 요구하는 보증된 필터 또는 표준액)을 사용한다.</u></p> <p><u>장치의 설명서에 따라 조작하여 동일한 측정 조건(예를 들어, 셀 길이, 온도 등)에서 검액 및 표준액을 측정한다.</u></p> <p><u>투과율의 측정은 비교액으로 물을 쓰고, 가시 스펙트럼의 모든 파장에서 투과율을 100.0 %로 한다. 그리고 CIE 표준 광원 C의 가중 계수 \bar{x}_λ, \bar{y}_λ 및 \bar{z}_λ를 써서 색 공간 좌표 $L^*=100$, $a^*=0$ 및 $b^*=0$에 해당하는 세 자극값을 구한다.</u></p> <p><u>비교액은 물 또는 새로 조제한 “색의 비교액”의 색 공간 좌표를 써서 측정하거나, 또는 장치 제조사가 동일한 시험 조건에서 측정한 각각의 색 공간 좌표가 데이터베이스에 있는 경우 이것을 사용하여 측정한다.</u></p> <p><u>검액이 혼탁하거나 흐릴 때는 여과하거나 원심분리한다. 검액을 여과하거나 원심 분리하지 않은 경우는 흐림 정도 혹은 탁도를 결과와 함께 보고한다. 기포가 들어가지 않도록 하고 들어간 경우는 제거한다.</u></p> <p><u>두 용액의 색, 색차 또는 정해진 색으로부터의 차이에 대해서는 기기적 측정법을 써서 두 용액을 비교한다. 검액(t)과 색의 비교액(r)의 색차 ΔE_{tr}를 다음 식으로 구한다.</u></p> $\square E_{tr}^* = \sqrt{(\square L^*)^2 + (\square a^*)^2 + (\square b^*)^2}$ <p><u>여기서, ΔL^*, Δa^* 및 Δb^*는 색 공간 좌표의 차이이다.</u></p> <p><u>CIE Lab 색 공간 좌표 대신 CIE LCh 색 공간 좌표를 사용할 수 있다.</u></p> <p><u>$L^*a^*b^*$ 색 공간에서의 위치 식별</u></p> <p><u>측정 장치는 $L^*a^*b^*$ 색 공간의 범위 내에서 검액의 실제 위치에 대한 정보를 제공해 줄 수 있다. 적절한 알고리즘을 사용하면 대응하는 색의 비교액(예를 들어, “검액은 색의 비교액 XY와 같다”, “검액은 색의 비교액 XY에 가깝</u></p>

현행	개정안
	다", 또는 "검액은 색의 비교액 XY와 XZ의 사이이다.")을 찾을 수 있다.
<p><u>〈신설〉</u></p>	<p>수분-고체 상호작용: 수착-탈착 등온곡선 및 수분 활성화도 측정법</p> <p>1. 서론</p> <p>원료의약품 또는 제제의 고형 구성성분과 같은 제약용 고체류는 공정이나 보관 중 수분과 자주 접촉하게 된다. 이러한 접촉은 (1) 결정화, 동결건조, 습식 조립 또는 분무 건조 중에 발생하거나, (2) 취급 및 보관 시 수분을 함유하는 대기에 노출 또는 제제의 다른 성분 중 수분을 전달할 수 있는 수분 함유 물질에 노출되기 때문에 일어난다. 고체상과 수분의 결합에 의해 발생하는 일부 성질은 “고체 상태”에서의 화학적 분해 속도, 결정 성장과 용출, 분산성과 습윤성, 분체 유동성, 유효성, 분체 압축성, 압축 경도 및 미생물 오염이 포함된다.</p> <p>수분이 문제가 되는 것으로 인식될 때 예를 들면, 모든 습기를 제거하거나, 대기와의 접촉을 피하거나, 또는 대기와의 상대습도를 조절하는 등 예방 조치를 취할 수 있지만, 이러한 예방 조치는 일반적으로 제조 공정에 추가 비용을 발생시키나, 이는 제제의 전 주기에 걸쳐 수분과 관련된 더 이상의 문제를 피할 수 있을 것이라고 보증하기는 어렵다. 또한 적절한 성능, 예를 들면 분체의 압축을 위해서는 고체 중에 어느 정도의 수분이 필요한 경우들도 많이 있다는 것을 인식하는 것도 중요하다. 따라서 이러한 두 가지 이유로, 고체상의 취급, 저장 및 사용 계획을 세우기 전에 수분이 고체에 미치는 영향에 대해 가능한 한 많이 파악하는 것이 중요하다.</p> <p>수분-고체 간의 상호작용에 관하여 보다 중요한 정보는 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 존재하는 총수분량 - 흡착과 흡수의 발생 정도 - 수화물 여부 - 고체의 비표면적뿐만 아니라 결정화도, 다공도, 유리 전이 온도 및 용점 등의 물성 - 수분의 상호작용 부위, 결합 정도 및 분자 이동도 - 온도 및 상대습도의 영향 - 비가역적 수화 현상 - 수분 흡수 동태 - 고체의 수분 흡수 속도에 영향을 미치는 다양한 요인 - 수착된 수분에 의해 녹을 수 있는 수용성 고체의

현행	개정안
	<p>경우, 용출이 일어나는 조건</p> <p>2. 수착된 수분의 물리적 상태</p> <p>수분은 다양한 방식으로 고체와 물리적으로 상호작용을 할 수 있다. 수분은 표면에서 상호작용을 하거나(흡착), 고체 구조의 내부로 침투할 수 있다(흡수). 흡착과 흡수가 모두 일어나는 경우에 수착이라 한다. 흡착은 비표면적이 큰 경우 고체의 물성에 특히 중대한 영향을 미친다. 입자가 매우 작은 고체와 입자 내 공극률이 큰 고체에서는 비표면적 값이 크게 나타난다. 고체의 단위 그램 당 수분 흡수는 이용 가능한 표면에 단분자층을 형성할 수 있는 것보다 훨씬 많고 일반적으로 비표면적과는 무관한 양의 수분이 관여하는 것이 특징이다.</p> <p>대부분의 결정성 고체는 조밀도와 결정격자의 높은 질서도로 인해 수분을 그 내부 구조로 흡수하지 못한다. 실제로, 부분 결정구조와 부분 무정형 구조를 보여주는 고체의 흡수 정도는 종종 결정성에 반비례하는 것으로 나타났다. 그러나 일부 결정성 고체에서는 결정 수화물이 형성될 수 있다. 이 수화물은 고체 분자당 결합수 분자의 관점에서 화학량론적 관계를 나타내거나, 그렇지 않을 수도 있다. 탈수 시, 결정 수화물은 원래의 결정 구조를 유지하거나, 또는 그 결정성을 잃어 무정형이 되거나, 새로운 무수물 또는 수화도가 낮은 결정형으로 전환될 수 있다.</p> <p>무정형 또는 부분 무정형 고체는 고체 내 분자가 상당히 무질서하여 투과, 팽윤 또는 용출을 허용하기 때문에 상당한 양의 물을 흡수할 수 있다. 이러한 현상은 다수의 무정형 고분자 또는 동결건조 또는 분쇄 후와 같이 제조과정 중 무정형으로 되는 저분자량 고체에서 볼 수 있다. 또한 결정성이 큰 고체에 결함이 생기면 이러한 현상을 나타낸다. 고체에 대한 수분의 화학적 친화도가 클수록 흡수되는 총량은 커질 수 있다. 수분이 무정형 고체에 의해 흡수되면 고체의 분체 물성이 현저히 변할 수 있다. 예를 들면, 무정형 고체는 온도에 따라“유리상(glassy)” 또는 “유체상(fluid)”하나로 존재할 수 있다는 것이 잘 알려져 있다. 하나의 상태가 다른 상태로 전환되는 온도가 유리 전이온도 (T_g)이다.</p> <p>분체의 고체 구조 속으로 흡수된 수분은 고체의 자유 부피에 영향을 주어 효율적인 가소제로 작용할 수 있고 T_g 값을 낮출 수 있다. “유체” 또는 “유리”상태의 유동학적 성질은 아주 다른데, “유체”상태는 유리 전이 온도 이상으로 계속 올라감에 따라 점도가 훨씬 낮아지기 때문에, 고체의 유동학에 의존하는 여러 가지 중요</p>

현행	개정안
	<p>분체 물성이 수분 함유량에 의해 영향을 받는다. 무정형 고체는 물질의 결정형에 비해 상대적으로 준안정(meta stable) 하므로, 저분자량 물질에서는 흡수된 수분이 고체의 결정형을 전환할 수 있으며, 특히 고체가 수축된 물에 의해 “유체”상태로 전환될 수 있다. 이것이 동결 건조 과정에서 자주 관찰되는 “케이크 붕괴(cake collapse)”의 근거이다. 수용성 고체에서 특히 언급되는 추가적인 현상은 상대습도(RH)에서 고체 포화용액의 상대습도(RH₀)를 초과하여 그 자체가 수축한 물에 녹아 조해되는 경우이다. 조해는 고체의 높은 수용성과 물의 총괄성 때문에 일어난다. 조해는 RH가 RH₀ 보다 더 크면 계속하여 일어나는 동적 과정이다.</p> <p>수분이 고체의 성질에 미치는 영향과 그 반대의 영향을 이해하는 열쇠는 물 분자의 위치와 물리적 상태를 이해하는 것이 중요하다. 보다 구체적으로, 고체와 관련된 수분은 고체와 직접 결합한 상태로 존재할 수 있을 뿐만 아니라 물과 유사한 이동성 상태로 존재할 수 있다. 이러한 이동성의 차이는 수축열, 어는점, 핵자기 공명, 유전 성질 및 확산과 같은 측정을 통해 관찰되었다. 이동성의 변화는 점점 더 많은 수분이 흡수됨에 따라 물의 열역학적 상태가 변화되어 발생하는 것으로 해석된다. 따라서 고체에 직접 결합한 수분은 고체의 특성에 영향을 미치지 못하는 것으로 간주되는 반면, 더 많은 양의 수분이 수축되면 더 많이 응집되어 용매 특성을 나타내는 물의 형태를 형성할 수 있다. 결정 수화물의 경우, 분자간 힘(수소 결합)과 결정 충전의 조합은 매우 강한 물-고체 상호 작용을 생성할 수 있다. 무정형 고체 내 물이 있으면 유리 전이 온도에 영향을 미칠 수 있고, 따라서 낮은 수준의 수분에서 고체의 물리적 상태에 영향을 미칠 수 있다는 것을 인식할 때, 대부분의 극성 무정형 고체는 T_g값이 높기 때문에 점성이 매우 높은 유리 상태에 있다. 따라서 물은 고체 구조로 “동결”되고 높은 점도(예를 들면, 10¹³ Pa·s)에 의해 움직이지 않게 된다. 수축된 물의 양이 증가하고 T_g가 감소함에 따라 주변 온도에 가까워질수록 유리 상태는 고체 자체의 이동성이 현저히 증가하면서 “유체” 상태 및 물과 같은 유동성에 가까워진다. 높은 RH에서는 고체의 물 가소화 정도가 충분히 높아져 물과 고체는 상당한 정도의 이동성을 나타낼 수 있다. 따라서 일반적으로 수축된 물의 성질에 대한 이러한 사실은 화학 반응성 및 기계적 변형과 같은 고체의 많은 분체 특성에 대해 수분이 가질 수 있는 상당히 중요한 영향을 설명하는 데 도움이 된다. 고체 및 고형 제제의 화학적, 물리적 안정성을 평가하는 방법은</p>

현행	개정안
	<p>특히 수분이 수착될 때, (특히 수분이 고체 구조 속으로 들어가 가소제로 작용할 때) 고체에 미칠 수 있는 영향을 고려할 것이 강력히 제안된다.</p> <p>2.1. 수분의 흡수 속도</p> <p>대기에 노출된 고체가 수분을 수착하거나 탈착하는 속도와 범위는 고체상의 취급에 중요한 인자가 될 수 있다. 고체 검체를 분석용 저울에서 재는 단순한 작업과 얇은 층의 가루를 몇 초간 대기에 노출하는 것만으로도 예를 들어 건조 감량의 수치 측정에서 현저한 오차를 가져올 수 있다. 고체의 포화용액이 나타내는 상대습도 이상의 조건에 노출된 수용성 고체는 조해로 인하여 자발적으로 녹고 장기간에 걸쳐 계속해서 녹는다는 것이 잘 알려져 있다. 일반적으로 수분 흡수 속도는 수착 속도가 열 전달 메커니즘의 일부 기여에 따른 물질이동이 제어되기 때문에 평형 측정 시 중요하다고 알려지지 않은 여러 파라미터에 영향을 받는다. 공기 및 고체에서의 증기 확산 계수, 대류 흐름, 고체층의 비표면적과 기하학적 구조 및 주변 환경과 같은 요인이 중요한 역할을 할 수 있다. 실제로 측정에 사용되는 방법은 이러한 환경 및 기하학적 요인으로 인해 속도 요인이 결정될 수 있다.</p> <p>3. 수착-탈착 등온곡선 측정법</p> <p>3.1 원리</p> <p>수분을 흡수하는 경향성은 일정 온도에서 상대습도의 함수로서 근본적으로 시간의 영향을 받지 않는 조건(즉, 평형상태)에서 수착 또는 탈착을 측정하여 평가하는 것이 가장 적절하다. 상대습도는 다음 식으로 계산한다.</p> $\frac{P_c}{P_0} \times 100$ <p>P_c = 시스템의 수증기압 P_0 = 동일 조건에서의 포화수증기압</p> <p>P_c/P_0의 비는 상대 압력이라 한다. 수착 또는 수분 흡수는 건조된 검체를 가지고 이미 알고 있는 상대습도에 노출시켜 평가하는 것이 가장 일반적이다. 탈착은 이미 수분을 함유하고 있는 검체를 가지고 상대습도를 낮춰가면서 측정한다. 명칭에서 알 수 있듯이, 수착-탈착 등온곡선은 지정된 온도에서만 유효하므로 각 온도마다 별개의 등온곡선이 존재한다. 일반적으로, 평형상태에서, 특정 상대습도 하에서의 수분함량은 수착법이든 탈착법이든 어느 방법으로 측정하여도 동일하나, 수착-탈착 등온곡선에서는 이전에 그 물질이 경과 해온 상태의</p>

현행	개정안
	<p><u>변화과정에 의존하는 현상을 볼 수 있다.</u></p> <div data-bbox="815 443 1378 784" data-label="Diagram"> </div> <p>3.2. 방법</p> <p><u>검체를 다양한 상대습도로 조정된 장치 안에 놓고(그림 1), 각 검체에 대한 질량의 증감을 측정한다. 이 방법의 가장 큰 장점은 편리성이나, 높은 상대습도에서 일정한 질량에 도달하는 속도가 느리고 칭량을 위해 장치를 열고 닫을 때에 오차가 생기는 단점이 있다.</u></p> <p><u>동적 질량 측정법에 의한 수분 수축 측정용 장치는 제어된 장치 내에서 검체 질량을 자동적으로 측정함으로써 일정한 온도에서 여러 상대습도에서의 검체-수분간의 상호작용을 평가할 수 있다. 이러한 제어 장치의 주된 장점은 온도를 일정하게 유지하는 것이 용이하고, 조건의 변화에 따른 검체의 동적 반응을 모니터할 수 있다는 점이다.</u></p> <p><u>수축 등온곡선(예, 0~95 % 상대습도 범위에서)을 얻기 위한 데이터 값들은 주어진 습도에서 검체가 평형상태에 도달하였음을 나타내는 일정한 신호를 확인한 다음에 취해야만 한다. 그러나 어떤 경우(예, 조해)에는 평형상태에 도달하지 않기 때문에 측정시간에 상한을 설정할 수 있다. 기구나 장치들은 온도를 적절하게 조절하여 베이스라인의 안정성을 확보하고 상대습도를 정확하게 조절해야 한다. 필요로 하는 상대습도는 유량 조절기를 써서 건조 기체와 포화수증기를 정확하게 섞는 등의 방법으로 얻을 수 있다. 고체 분말의 정전기적 특성</u></p>

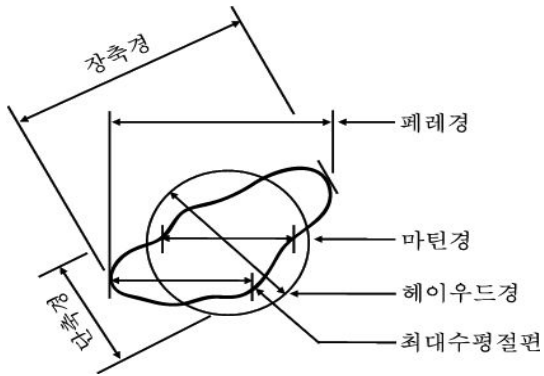
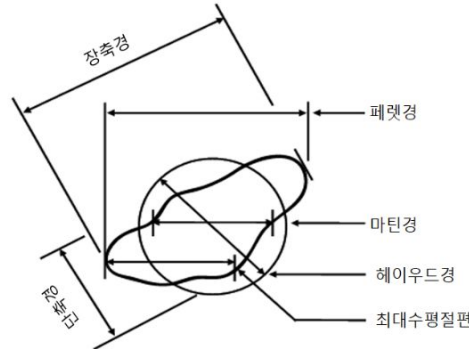
현행	개정안
	<p><u>도 고려해야 한다. 온도나 상대습도의 적격성 평가(예를 들어, 검증을 받은 습도계 또는 검증을 받은 염류 용액, 혹은 적절한 온도 범위에 걸쳐 보증된 염의 조해점을 이용한 교정)의 결과는 각 장치의 사양과 일치해야 한다. 저울은 충분한 질량 감도를 갖고 장기간에 걸쳐 안정하여야 한다.</u></p> <p><u>질량 측정으로 검출할 수 없는 수분 흡수량은 용량 측정 기법을 이용하여 측정하는 것도 가능하다. 어떤 경우에는 비점 측정, 증류, 건조 감량 또는 기체크로마토그래피 등에 의한 수분 측정과 같은 다양한 방법으로 수분 함유량을 직접 분석하는 것이 유리할 수 있다. 흡착의 경우, 측정 감도를 높이기 위해서 입자 크기를 감소시켜 검체의 비표면적을 증가시키거나 검체량을 증가시켜 총 면적을 증가시키면 도움이 된다. 그러나 이러한 고체의 분쇄는 고체의 표면구조를 변화시키거나 비정질화에 의해 결정성을 저하시켜지 않도록 하는 것이 중요하다. 흡수의 경우, 수분흡수가 비표면적과 무관할 때 검체량의 증가만이 감도 향상에 도움이 되지만 이는 평형상태에 도달하는 시간을 증가시킬 것이다. 정확한 측정값을 얻기 위해, 가능한 한 완전하게 검체를 탈용매화시키는 것이 중요하며, 고온과 저압(감압)은 이 과정을 용이하게 하지만 탈수, 화학적 분해, 또는 승화와 고체에 미칠 수 있는 바람직하지 않은 영향을 알고 있어야 한다. 이러한 위험 때문에, 탈착을 유도하기 위해 더 높은 온도를 사용할 때는 열질량측정법에서와 마찬가지로 신중하게 수행해야 한다.</u></p> <p>3.3 데이터의 기록 및 해석</p> <p><u>수착 데이터는 보통 상대습도 또는 시간의 함수로서 건조 검체의 질량백분율로 나타낸 걸보기 질량 변화의 그래프로 기록된다. 수착 등온곡선은 표와 그래프 형태로 작성되며, 측정법과 데이터는 추적 가능해야 한다.</u></p> <p><u>수착-탈착 이력현상은, 예를 들어 검체의 공극률, 응집 상태(모세관 응축), 수화물 형성, 결정다형 변화 또는 검체의 액화 등의 측면에서 해석할 수 있다. 특히 미세 다공성 고체와 무정형 고체는 다량의 수증기를 수착할 수 있다. 이 경우, 상대습도를 낮추면서 측정한 검체의 수분량은 상대습도를 높이면서 측정한 원래의 수분량보다 많아진다. 미세다공성 고체의 경우, 수분의 흡착-탈착 이력현상은 모세관 응축 과정과 관련된 평형 현상이다. 이는 미세 공극의 높은 불규칙 곡률과 서로 다른 평형조건 하에서 미세 공극이 “채워지고(흡착)” “비워지는(탈착)”현상 때문에 일어난다.</u></p> <p><u>수분을 흡수할 수 있는 비다공성 고체의 경우, 고체</u></p>

현행	개정안
	<p><u>의 평형상태 변화로 인해 수분과 고체 간의 상호작용 정도가 변화하기 때문에 이력현상이 나타나는데, 예를 들어 고분자 사슬의 형태 변화 또는 구조상의 평형상태에 도달하는 시간 정도가 수분 탈착에 대한 시간 정도보다 길기 때문에 이력현상이 발생한다. 따라서 수착-탈착 등온선을 측정할 때는 평형상태에 가깝게 도달했는지를 확인하는 것이 중요하다.</u></p> <p><u>특히 높은 상대습도에서 친수성 고분자의 경우, 시간과 관계없이 수분 수착값이나 탈착값을 확립하는 일이 매우 어려운데, 이는 일반적으로 검체가 현저하게 변화하여 “유체”상태까지 가소화된 고분자를 다루게 되기 때문이다.</u></p> <p><u>결정 수화물이 형성되는 경우, 수증기압 또는 상대습도에 대한 수분 흡수량을 그리게 되면 특정 수증기압에서 흡수량이 급격하게 증가하고, 흡수된 수분의 양은 일반적으로 고체에 대한 수분의 화학량론적 몰 대 몰의 비율을 나타낸다. 그러나 어떤 경우에는 결정 수화물이 상변화를 겪지 않거나 무수물의 형이 무정형인 경우가 있다. 결과적으로 수분의 수착이나 탈착이 흡착과정에서 보이는 것처럼 나타날 수도 있다. X-선 결정학적 분석과 열분석은 특히 이러한 시스템의 연구에 유용하다.</u></p> <p><u>수증기 흡착이 주로 일어나는 상황에서는, 고체의 비표면적을 측정하여 고체 표면의 단위 면적당 수착되는 수분의 질량으로 흡착을 표현하는 것이 매우 유용하다. 이 방법은 고체 특성에 영향을 주는 수분 수착의 잠재적인 중요성을 평가할 때 매우 유용할 수 있다. 예를 들어 흡수율이 0.5 % 수분으로는 100 m²/g의 표면을 거의 덮을 수 없는 반면에, 1.0 m²/g의 표면에 대해서는 100 배 이상으로 표면을 덮을 수 있다. 비표면적이 0.01 ~ 10 m²/g 범위인 의약품 분체의 경우, 수분 함량이 낮게 나타나더라도, 유효 표면에 대한 수분의 양은 상당한 양이 될 수 있다. “건조 표면적”은 흡수에 있어서 영향을 미치는 인자가 아니기 때문에 결정형이 무정형에 비하여 상당량의 수분을 수착하지 않을 경우, 무정형 또는 부분적으로 무정형 고체에서는 수분의 수착은 결정화도를 보정한 단위질량을 바탕으로 나타낼 수 있다.</u></p> <p>4. 수분 활성도 측정</p> <p>4.1 원리</p> <p><u>수분 활성도(A_w)는 검체와 동일한 온도에서 포화 수증기압(P_0)에 대한 검체의 수증기압(P)의 비이다. 수분활성도는 검체를 포함한 밀폐계의 상대습도(RH)의 1/100과 수치적으로 같다. 상대습도는 부분 증기압 또</u></p>

현행	개정안
	<p>는 이슬점을 직접 측정하거나, 노출되는 상대습도에 의해 물리적 또는 전기적 특성이 변화하는 센서에 의해 간접적으로 측정하여 계산한다. 활동도계수를 무시하면, 수분활성도와 평형 상대습도 사이에는 다음 식과 같은 관계가 성립한다.</p> $A_w = P / P_0$ $ERH(\%) = A_w \times 100$ <p><u>A_w : 수분활성도</u> <u>P_0 : 동일 온도에서 포화 수증기압</u> <u>P : 검체의 수증기압</u> <u>ERH : 평형 상대습도</u></p> <p>4.2 방법</p> <p>수분활성도는 고체 검체의 수분과 주위 공간 사이에 평형상태를 유지할 수 있는 작은 기밀 컵 안에 검체를 넣어 측정한다. 주위 공간의 부피는 시험 중에는 검체의 수축 상태를 변화시키지 않도록 검체 부피에 비해 작아야 한다. 열역학적 과정으로서 평형에 도달하는 데에는 시간이 걸리지만 셀 내부를 강제 순환시켜 가속할 수 있다. 얻어진 수분활성도는 동시에 측정한 온도에서만 유효하므로, 측정 장치에는 정밀한 온도측정계를 갖추어야 한다. 또한 시험 중에 일정한 온도를 유지하기 위하여 수분활성도 측정용 프로브는 단열되어 있어야 한다. 검체 위의 주위 공간 내 공기의 습도를 측정하는 센서는 장치의 특히 중요한 구성요소이다. 이론적으로는 모든 종류의 습도계를 사용할 수 있지만 분석 목적을 위해서는 소형화와 완건성이 전제조건이다. 수분활성도(A_w) 측정은 이슬점 / 냉각거울법¹⁾을 이용하여 실시할 수 있다. 잘 닦아진 냉각된 거울을 응결 표면으로 사용한다. 냉각시스템은 응결 거울로부터 빛이 반사되어 들어가는 광전자 셀과 전자공학적으로 연결되어 있다. 검체와 평형상태에 있는 공기의 흐름은 거울을 향하고 응결이 발생할 때까지 거울을 냉각한다. 이러한 응결이 시작되는 온도가 이슬점이며, 이것으로부터 평형 상대습도가 결정된다. 이슬점/냉각거울법 또는 다른 방법을 이용한 시판 장치를 수분활성도 측정에 이용할 때는 장치에 대한 적합성을 평가하고, 밸리데이션 및 교정을 할 필요가 있다. 이러한 장비들은 일반적으로 표 1에 예시된 바와 같이 25 ℃에서 포화 염류 포화용액을 써서 적절한 범위에 걸쳐 교정이 이루어진다.</p> <p>표 1. 표준 염류 포화용액의 평형 상대습도 및 수분활성도</p>

현행	개정안																					
	<table><tr><th>25℃에서 염류 포화용액</th><th>평균 상대습도(%)</th><th>수분 함량도</th></tr><tr><td>황산칼륨 (K₂SO₄)</td><td>97.3</td><td>0.973</td></tr><tr><td>염화바륨 (BaCl₂)</td><td>90.2</td><td>0.902</td></tr><tr><td>염화나트륨 (NaCl)</td><td>75.3</td><td>0.753</td></tr><tr><td>질산마그네슘 (Mg(NO₃)₂)</td><td>52.9</td><td>0.529</td></tr><tr><td>염화마그네슘 (MgCl₂)</td><td>32.8</td><td>0.328</td></tr><tr><td>염화리튬 (LiCl)</td><td>11.2</td><td>0.112</td></tr></table>	25℃에서 염류 포화용액	평균 상대습도(%)	수분 함량도	황산칼륨 (K ₂ SO ₄)	97.3	0.973	염화바륨 (BaCl ₂)	90.2	0.902	염화나트륨 (NaCl)	75.3	0.753	질산마그네슘 (Mg(NO ₃) ₂)	52.9	0.529	염화마그네슘 (MgCl ₂)	32.8	0.328	염화리튬 (LiCl)	11.2	0.112
25℃에서 염류 포화용액	평균 상대습도(%)	수분 함량도																				
황산칼륨 (K ₂ SO ₄)	97.3	0.973																				
염화바륨 (BaCl ₂)	90.2	0.902																				
염화나트륨 (NaCl)	75.3	0.753																				
질산마그네슘 (Mg(NO ₃) ₂)	52.9	0.529																				
염화마그네슘 (MgCl ₂)	32.8	0.328																				
염화리튬 (LiCl)	11.2	0.112																				
<h3>입도측정법</h3> <p><u>입도측정법은 분말상 등의 원료의약품, 첨가제 등의 입도특성을 확인하기 위하여 외관, 형상, 크기 및 그 분포를 직접 또는 간접으로 측정하는 방법이며 측정의 목적과 검체의 성상에 따라 광학현미경법 또는 체분급법을 쓴다.</u></p> <h4>제1법 광학현미경법</h4> <p>광학현미경법은 광학현미경을 써서 육안 또는 현미경사진으로 직접 개개 입자의 외관 및 형상을 관찰하고 크기를 측정하는 방법이다. 또한 이 방법으로 <u>입자경분포</u>를 구할 수 있다. 이 법에 따르면 복수의 다른 종류의 고체입자가 혼재할 때도 광학적으로 인식이 가능하면 각각의 고체입자의 <u>입도측정</u>이 가능하다. 또한 <u>입자경분포</u>를 구할 때 화상해석 등에 의한 데이터처리도 유용하다.</p> <p>입자평가를 위한 광학현미경법은 일반적으로 1 μm보다 큰 입자에 적용한다. 하한은 현미경의 해석능에 달려 있다. 상한은 그다지 명확하지 않으며 큰 입자의 <u>입자경</u>을 평가할 때의 어려움에 따라 그 영향을 받는다. 광학현미경법의 적용범위 외의 입자평가에 <u>대하여는</u> 몇 개의 별법이 이용된다. 광학현미경법은 <u>비 구형입자</u>의 평가에 특히 유용하다. 이 <u>법은 보다 신속하고</u> 범용적인 방법의 교정을 위한 기초적 방법으로서도 도움이 된다.</p> <p>장치 (생략)</p> <p>조정 (생략)</p> <p>조명</p> <p><u>양호한 조명을 위한 필요조건은 시야 전체에 미치는 광의 강도는 균일하고 또한 조절 가능한 것이다.</u> 이를 위하여 <u>케-라(Kohler)조명</u>이 좋다. 착색입자에 <u>대하여는</u> 입자영상의 <u>콘트라스트</u>와 상의 세부를 조절할 수 있도록 필터의 색을 선택한다.</p> <p>육안에 의한 평가</p> <p>배율과 렌즈의 개구수는 평가해야 할 입자의 영상을 적절히 확인할 수 있도록 충분히 높인다. 접안마이크로미터를 교정하기 위하여 미리 교정한 대물마이크로미터를 써서 실제의 배율을 결정한다. 입자상이 접안마이크로미터에서 적어도 <u>10눈금</u>이 되도록 충분히 높은 배율이면 오차를 줄일 수 있다. 각각의 대물마이크로미터는 각각 따로 교정한다. 접안스케일을 교정하기 위하여 대</p>	<h3>입자크기측정법</h3> <p><u>입자크기측정법은 분말상 등의 원료의약품, 첨가제 등의 입자크기 특성을 확인하기 위하여 외관, 형상, 크기 및 그 분포를 직접 또는 간접으로 측정하는 방법이며 측정의 목적과 검체의 성상에 따라 광학현미경법 또는 체분급법을 쓴다.</u></p> <h4>제 1 법 광학현미경법</h4> <p>광학현미경법은 광학현미경을 써서 육안 또는 현미경사진으로 직접 개개 입자의 외관 및 형상을 관찰하고 크기를 측정하는 방법이다. 또한 이 방법으로 <u>입자크기분포</u>를 구할 수 있다. 이 법에 따르면 복수의 다른 종류의 고체입자가 혼재할 때도 광학적으로 인식이 가능하면 각각의 고체입자의 <u>입자크기측정</u>이 가능하다. 또한 <u>입자크기분포</u>를 구할 때 화상해석 등에 의한 데이터처리도 유용하다.</p> <p>입자평가를 위한 광학현미경법은 일반적으로 1 μm보다 큰 입자에 적용한다. 하한은 현미경의 해석능에 달려 있다. 상한은 그다지 명확하지 않으며 큰 입자의 <u>입자크기</u>를 평가할 때의 어려움에 따라 그 영향을 받는다. 광학현미경법의 적용범위 외의 입자평가에 <u>대해서는</u> 몇 개의 별법이 이용된다. 광학현미경법은 <u>비구형입자</u>의 평가에 특히 유용하다. 이 <u>법은 더욱 신속하고</u> 범용적인 방법의 교정을 위한 기초적 방법으로서도 도움이 된다.</p> <p>장치 (현행과 같음)</p> <p>조정 (현행과 같음)</p> <p>조명</p> <p><u>양호한 조명을 위해서는 빛의 강도가 시야 전체에서 균일하고, 조절가능해야 한다.</u> 이를 위하여 <u>켈러(Köhler)조명</u>이 좋다. 착색입자에 <u>대해서는</u> 입자영상을 <u>대비하고</u> 상의 세부를 조절할 수 있도록 필터의 색을 선택한다.</p> <p>육안에 의한 평가</p> <p>배율과 렌즈의 개구수는 평가해야 할 입자의 영상을 적절히 확인할 수 있도록 충분히 높인다. 접안마이크로미터를 교정하기 위하여 미리 교정한 대물마이크로미터를 써서 실제의 배율을 결정한다. 입자상이 접안마이크로미터에서 적어도 <u>10 눈금</u>이 되도록 충분히 높은 배율이면 오차를 줄일 수 있다. 각각의 대물마이크로미터는 각각 따로 교정한다. 접안스케일을 교정하기 위하여 대물마이크로미터의 스케</p>																					

현행	개정안
<p>물마이크로미터의 스케일과 접안스케일이 평행이 되게 한다. 이렇게 하여 접안용 스테이지의 눈금간격의 길이를 정확히 측정할 수 있다.</p> <p><u>입자경을 측정할 때는 접안마이크로미터를 접안렌즈의 조리개의 위치에 넣은 다음, 대물마이크로미터를 스테이지의 중앙에 놓고 고정한다. 접안렌즈를 현미경 통해 장착하고 대물마이크로미터의 눈금에 초점을 맞춘다. 다음 이들 2개의 마이크로미터의 눈금의 간격을 비교하여 이 렌즈의 조합에서의 접안렌즈의 1눈금에</u> 상당하는 검체의 크기를 다음 식으로 계산한다.</p> $\text{접안렌즈 1눈금에 상당하는 검체의 크기}(\mu\text{m}) = \text{대물마이크로미터의 길이}(\mu\text{m}) / \text{접안마이크로미터의 눈금수}$ <p>대물마이크로미터를 제거하고 검체를 스테이지에 펴고 초점을 맞춘 다음 측정한 접안렌즈의 눈금수를 가지고 <u>입자경을 측정한다. 또한 입자경분포폭이 넓은</u> 검체를 평가할 때는 <u>몇개의</u> 다른 배율이 필요하다.</p> <p>사진에 의한 평가</p> <p>사진으로 <u>입자경을 측정할 때는</u> 필름 면에 피사체의 초점이 확실하게 맞도록 주의하여야 한다. 충분한 감도, 해상력 및 <u>콘트라스트</u>를 가지는 사진 필름을 쓰고 고정된 대물마이크로미터의 사진을 따로 촬영하여 실제의 배율을 측정한다. 검체 및 배율측정을 위한 촬영에 있어서는 노출과 현상 및 인화처리는 동일하게 한다. 사진에서의 입자의 겉보기 크기는 현미경의 해상력과 마찬가지로 노출, 현상 및 인화의 영향을 받는다.</p> <p>검체의 조제</p> <p>고정제는 검체의 물리적 특성에 따라 선택한다. 검체가 가장자리의 세부까지 확실하게 확인할 수 있도록 검체와 고정제 간에는 충분하지만 <u>과도하지 않는</u> 정도의 <u>콘트라스트가</u> 필요하다. 입자를 <u>평판위에</u> 놓고 개개의 입자를 식별하기 위하여 적절히 분산시킨다. 또한 입자는 검체 중의 <u>입자경분포</u>를 대표해야 하며 마운트의 조제 중에 변화하지 않아야 한다. 고정제를 선택할 때는 검체의 용해성도 고려한다.</p> <p>결정성의 평가</p> <p>검체의 결정성은 의약품각조 중에 기재되어 있는 결정성에 관한 조건에 적합한지의 여부를 결정하기 위하여 평가한다. <u>각조에 따로 규정이 없는 한 깨끗한 슬라이드글라스위에</u> 몇 개의 검체입자를 광물유 중에 고정한다. 편광현미경을 써서 검체를 관찰한다. 검체가 결정성일 때는 현미경의 스테이지를 회전하면 입자는 <u>복굴절 (간섭색)</u>과 암 시야를 나타낸다.</p> <p>현미경에 의한 입자경의 한계시험</p>	<p>일과 접안스케일이 평행이 되게 한다. 이렇게 하여 접안용 스테이지의 눈금간격의 길이를 정확히 측정할 수 있다.</p> <p><u>입자크기를 측정할 때는 접안마이크로미터를 접안렌즈의 조리개의 위치에 넣은 다음, 대물마이크로미터를 스테이지의 중앙에 놓고 고정한다. 접안렌즈를 현미경 통해 장착하고 대물마이크로미터의 눈금에 초점을 맞춘다. 다음 이들 2개의 마이크로미터의 눈금의 간격을 비교하여 이 렌즈의 조합에서의 접안렌즈의 1 눈금에</u> 상당하는 검체의 크기를 다음 식으로 계산한다.</p> $\text{접안렌즈 1 눈금에 상당하는 검체의 크기}(\mu\text{m}) = \text{대물마이크로미터의 길이}(\mu\text{m}) / \text{접안마이크로미터의 눈금수}$ <p>대물마이크로미터를 제거하고 검체를 스테이지에 펴고 초점을 맞춘 다음 측정한 접안렌즈의 눈금수를 가지고 <u>입자크기를 측정한다. 또한 넓은 입자크기분포를 가지는</u> 검체를 평가할 때는 <u>몇 개의</u> 다른 배율이 필요하다.</p> <p>사진에 의한 평가</p> <p>사진으로 <u>입자크기를 측정할 때는</u> 필름 면에 피사체의 초점이 확실하게 맞도록 주의하여야 한다. 충분한 감도, 해상력 및 <u>대비를</u> 가지는 사진 필름을 쓰고 고정된 대물마이크로미터의 사진을 따로 촬영하여 실제의 배율을 측정한다. 검체 및 배율측정을 위한 촬영에 있어서는 노출과 현상 및 인화처리는 동일하게 한다. 사진에서의 입자의 겉보기 크기는 현미경의 해상력과 마찬가지로 노출, 현상 및 인화의 영향을 받는다.</p> <p>검체의 조제</p> <p>고정제는 검체의 물리적 특성에 따라 선택한다. 검체가 가장자리의 세부까지 확실하게 확인할 수 있도록 검체와 고정제 간에는 충분하지만 <u>과도하지 않은</u> 정도의 <u>대비</u>가 필요하다. 입자를 <u>평판 위에</u> 놓고 개개의 입자를 식별하기 위하여 적절히 분산시킨다. 또한 입자는 검체 중의 <u>입자크기분포</u>를 대표해야 하며 마운트의 조제 중에 변화하지 않아야 한다. 고정제를 선택할 때는 검체의 용해성도 고려한다.</p> <p>결정성의 평가</p> <p>검체의 결정성은 의약품각조 중에 기재되어 있는 결정성에 관한 조건에 적합한지의 여부를 결정하기 위하여 평가한다. <u>의약품각조에 따로 규정이 없는 한 깨끗한 슬라이드글라스 위에</u> 몇 개의 검체입자를 광물유 중에 고정한다. 편광현미경을 써서 검체를 관찰한다. 검체가 결정성일 때는 현미경의 스테이지를 회전하면 입자는 <u>복굴절(간섭색)</u>과 암 시야를 나타낸다.</p> <p>현미경에 의한 입자크기의 한계시험</p>

현행	개정안
<p>적당량(예를 들면 분체의 경우 10 ~ 100 mg)의 검체를 달아 필요하면 분산제를 넣고 검체가 용해하지 않는 적절한 분산매 10 mL에 현탁시킨다. 입자밀도와 근사하거나 또는 일치하는 밀도를 가지는 분산매 중에 현탁시키고 적절하게 흔들어 섞어 입자의 균일한 혼탁액을 얻는다. 균일한 현탁액의 일부를 적당한 계수 셀에 넣고, 분체일 때는 현미경 하에서 10 µg 이상의 검체에 상당하는 면적을 주사하고 소정의 <u>한계입자경보다</u> 큰 최대 길이를 가지는 모든 입자수를 센다. <u>한계입자경</u>과 이를 초과하는 입자의 허용개수는 의약품각조에 명시되어 있다.</p>	<p>적당량(예를 들면 분체의 경우 10 ~ 100 mg)의 검체를 달아 필요하면 분산제를 넣고 검체가 <u>녹지 않은</u> 적절한 분산매 10 mL에 현탁시킨다. 입자밀도와 근사하거나 또는 일치하는 밀도를 가지는 분산매 중에 현탁시키고 적절하게 흔들어 섞어 입자의 균일한 혼탁액을 얻는다. 균일한 현탁액의 일부를 적당한 계수 셀에 넣고, 분체일 때는 현미경 하에서 10 µg 이상의 검체에 상당하는 면적을 주사하고 소정의 <u>한계입자크기보다</u> 큰 최대 길이를 가지는 모든 입자수를 센다. <u>한계입자크기</u>와 이를 초과하는 입자의 허용개수는 의약품각조에 명시되어 있다.</p>
<p>입자경의 평가</p> <p><u>입자경</u>의 측정은 입자형상에 따라 복잡하게 변화하므로 평가할 입자개수는 측정된 수치의 신뢰성이 통계적으로 보증하는데 충분한 수가 되도록 한다.¹⁾ 불규칙한 형상의 입자일 때 <u>입자경</u>에 관한 여러 가지의 정의가 있다. 일반적으로 불규칙한 형상의 입자에 <u>대하여는 입자경을</u> 평가할 때 입자형상에 관한 정보와 마찬가지로 측정된 <u>입자경의 종류</u>에 관한 정보도 포함되도록 한다. 일반적으로 <u>입자경 측정</u>에는 다음과 같이 정의된 용어를 쓴다(그림 1).</p> 	<p>입자크기 평가</p> <p><u>입자크기측정</u>은 입자형상에 따라 복잡하게 변화하므로 평가할 입자개수는 측정된 수치의 신뢰성이 통계적으로 보증하는데 충분한 수가 되도록 한다.¹⁾ 불규칙한 형상의 입자일 때 <u>입자크기</u>에 관한 여러 가지의 정의가 있다. 일반적으로 불규칙한 형상의 입자에 <u>대해 입자크기를</u> 평가할 때 입자형상에 관한 정보와 마찬가지로 측정된 <u>입자크기의 종류</u>에 관한 정보도 포함되도록 한다. 일반적으로 <u>입자크기측정</u>에는 다음과 같이 정의된 용어를 쓴다(그림 1).</p> 
<p><u>그림 1. 입자경의 정의</u></p> <p><u>페레(Feret)경 (정방향접선경)</u> : 무작위로 배향한 입자를 사이에 두고 각 입자에 대하여 <u>평형선</u>을 그어서 그 사이의 길이</p> <p><u>마틴(Martin)경 (정방향면적등분경)</u> : <u>정방향</u>에서 투영면적을 <u>2등분</u>하는 선분의 길이</p> <p><u>헤이우드 (Heywood)경 (투영면적원상당경)</u> : 입자와 동일한 투영면적을 가지는 원의 지름</p> <p>장축경 : 접안스케일에 대하여 평행으로 배향한 입자의 가장자리에서 다른 한 쪽의 가장자리까지의 최대 길이</p> <p>단축경 : 장축경에 대하여 직각으로 측정한 입자의 최대 길이</p>	<p><u>그림 1. 입자크기의 정의</u></p> <p><u>페레(Feret)경(정방향접선경)</u> : 무작위로 배향한 입자를 사이에 두고 각 입자에 대하여 <u>평행한 접선</u>을 대물렌즈 눈금에 대해 수직으로 그었을 때 그 사이의 길이</p> <p><u>마틴(Martin)경(정방향면적등분경)</u> : <u>정방향</u>에서 투영면적을 <u>이등분</u>하는 선분의 길이</p> <p><u>헤이우드(Heywood)경(투영면적원상당경)</u> : 입자의 투영면적과 동일면적을 가진 원의 지름</p> <p>장축경 : 접안스케일에 대하여 평행으로 배향한 입자의 가장자리에서 다른 한 쪽의 가장자리까지의 최대 길이</p> <p>단축경 : 장축경에 대하여 직각으로 측정한 입자의 최대 길이</p> <p>입자 형상의 평가</p>

현행	개정안
<p>입자 형상의 평가</p> <p>불규칙한 형상의 입자에 <u>대하여는 입자경의</u> 평가에 입자 형상에 관한 정보도 포함되어야한다. 검체의 균일성은 적당한 배율을 써서 검사한다. 아래의 설명은 입자의 형상에 관하여 일반적으로 쓰이고 있는 용어의 정의이다.(<u>그림2</u>) (내용 생략)</p> <p>일반적 관찰</p> <p>보통 <u>1개의</u> 입자를 최소 개별단위로 본다. 입자는 액체 또는 반고체상의 액적, 단결정 또는 다결정, 비정질 또는 응집체라도 된다. 복수의 입자가 응집되어 있어도 된다. 응집의 정도는 다음과 같은 용어로 나타낸다.</p> <p><u>아그리게이트</u> : 부착성 입자의 덩어리 <u>아글로메레이트</u> : 융해 또는 고결한 입자. <u>콘글로메레이트</u> : 2 종류 이상의 입자의 <u>혼합물</u>. <u>스페룰라이트</u> : 방사상의 <u>클러스터</u>. <u>드루시</u> : 소립자를 덮어쓴 입자. <u>층상</u> : 판상입자가 겹쳐 쌓인 것 입자의 상태는 다음의 용어로 표시한다. <u>각□·연</u> : 뾰족한, 둥근, 매끄러운, 예리한, 파쇄상의</p> <p><u>색·투명도</u> : 착색하고 있는(적당한 색 필터를 쓴 경우), 투명한, 반투명의, 불투명한 <u>입자간의 얹어짐</u> : <u>맞물린(occlusion)</u>, <u>포함(inclusion)</u> 한 표면특성은 다음의 용어로 표시한다.</p> <p><u>균열</u> : 부분적으로 갈라진, 부서진 갈라진 틈이 있는</p> <p><u>평활함</u> : 불규칙성, 요철이나 돌출부가 없는 <u>다공성</u> : 개구부와 통로가 있는 <u>조잡한</u> : 요철이 있는, 평탄하지 않는, 매끄럽지 않은 <u>오목한</u> : 작은 오목 들어간 자국이 있는</p> <p>제 2 법 체분급법</p> <p>체분급법은 체를 써서 가루 의약품의 <u>입자경분포를</u> 측정하는 방법으로 본질적으로는 <u>2 차원의</u> 크기를 평가하는 측정법이다. 이 법으로 측정된 입자의 크기는 입자가 통과하는 최소의 체눈의 치수로 나타낸다. <u>이 법은 입자경분포로 된 분체 및 과립을 대상으로 한 분급법의 하나이다.</u> 직포 체를 쓸 때는 체분급은 기본적으로는 입자를 체의 중간적인 <u>입자경 치수</u> (예를 들면 <u>폭</u>)에 의한 분급이다. <u>기계적 체분급법</u>은 입자의 대다수가 약 <u>75 μm 이상일</u> 때 가장 적합하다. <u>비교적 작</u></p>	<p>불규칙한 형상의 입자에 <u>대해서 입자크기의</u> 평가에 입자 형상에 관한 정보도 포함되어야한다. 검체의 균일성은 적당한 배율을 써서 검사한다. 아래의 설명은 입자의 형상에 관하여 일반적으로 쓰이고 있는 용어의 정의이다.(<u>그림 2</u>) (현행과 같음)</p> <p>일반적 관찰</p> <p>보통 <u>1 개의</u> 입자를 최소 개별단위로 본다. 입자는 액체 또는 반고체상의 액적, 단결정 또는 다결정, 비정질 또는 응집체라도 된다. 복수의 입자가 응집되어 있어도 된다. 응집의 정도는 다음과 같은 용어로 나타낸다.</p> <p><u>층상(lamellar)</u> : 판상입자가 겹쳐 쌓인 것 <u>응집물(aggregate)</u> : 부착성 입자의 덩어리 <u>응결물(agglomerate)</u> : 융합 또는 <u>고결된 입자</u> <u>집합체(conglomerate)</u> : 2 종류 이상의 입자의 <u>혼합물</u> <u>구경(spherulite)</u> : 방사상의 <u>클러스터</u> <u>드루지(drusy)</u> : 소립자를 덮어쓴 입자 입자의 상태는 다음의 용어로 표시한다. <u>모서리·가장자리(edges)</u> : 뾰족한, 둥근, 매끄러운, 예리한, 파쇄상의 <u>색·투명도(optical)</u> : 착색하고 있는(적당한 색 필터를 쓴 경우), 투명한, 반투명의, 불투명한 <u>입자 결함(defects)</u> : <u>맞물린(occlusion)</u>, <u>불순물이 입자 내 특정 부위에 갇힌 상태</u>, <u>감싼(inclusion)</u>, <u>불순물이 입자 내부 사이에 무작위로 퍼져 있는 상태</u> <u>표면특성은 다음의 용어로 표시한다.</u> <u>균열된(cracked)</u> : 부분적으로 갈라진, 부서진 갈라진 틈이 있는 <u>매끄러운(smooth)</u> : <u>표면이 고르고 거칠지 않은</u> <u>다공성인(porous)</u> : 개구부와 통로가 있는 <u>거친(rough)</u> : 요철이 있는, <u>고르지 않고 울퉁불퉁한</u>, 매끄럽지 않은 <u>움푹 패인(pitted)</u> : <u>작은 오목한 형태의 들어간 자국이 있는</u></p> <p>제 2 법 체분급법</p> <p>체분급법은 체를 써서 가루 의약품의 <u>입자크기분포를</u> 측정하는 방법으로 본질적으로는 <u>이차원의</u> 크기를 평가하는 측정법이다. 이 법으로 측정된 입자의 크기는 입자가 통과하는 최소의 체눈의 치수로 나타낸다. <u>이 법은 분체 및 과립을 입자크기분포에 따라 분류하는 방법이다.</u> 직포 체를 쓸 때는 체분급은 기본적으로는 입자를 체의 중간적인 <u>입자크기 치수</u>(예를 들면 <u>폭</u>)에 의한 분급이다. <u>기계적진탕식 건식체분급법</u>은 입자의 대다수가 약 <u>75 μm 이상일</u> 때 가장 적합하다.</p>

현행	개정안
<p>은 입자에 대하여는 무게가 가벼워 체분급 중에 입자가 상호 부착하거나 체에 부착하는 결과 당연히 체를 통과할 입자가 잔류하게 되며 부착력 및 응집력 등의 입자 간력을 이겨내기에는 불충분하다. 이러한 물질에 대하여는 air jet 법 또는 sonic sifter 법과 같은 진탕법이 더 적합하다. 체분급법은 측정법의 타당성이 확인되면 75 μm보다 작은 중위경인 분체 및 과립에도 적용이 가능하다. 체분급법은 보통 비교적 큰 분체나 과립을 분급하기 위한 방법이다. 이 법은 분체나 과립을 입자 경만을 기초로 하여 분급하는 경우에 적절한 방법이며 대부분의 경우 건조 상태에서 행한다.</p> <p>이 법의 문제점은 비교적 많은 검체량 (분체와 과립의 밀도 및 시험용 체의 지름에 달려있지만 보통 적어도 25 g 이상) 이 필요하다는 것 및 체 눈을 막을 수 있는 유상 또는 기타 부착성 분체와 과립의 경우에는 체분급이 어렵다는 것이다. 체 눈으로부터의 입자의 통과는 종종 길이보다 최대 폭 또는 두께에 더 많이 의존하므로 이 법은 기본적으로 입자경을 2차원적으로 평가하는 것이 된다.</p> <p>이 법은 검체의 전체적인 입자경분포를 평가하는 것을 목적으로 하고 있다. 따라서 특정한 1개 또는 2개의 체를 통과하는 비율 또는 잔류하는 비율을 측정하는 것은 아니다.</p> <p>각조 중에 따로 규정이 없는 한 건식 체분급법에서 기술되어있는 것과 같은 입자경분포를 평가한다. 체분급 종점에 도달하기 어려운 경우 (예를 들면 검체가 체를 쉽게 통과하지 않는 경우) 또는 보다 미세한 최소 체분급 범위(< 75μm)를 쓸 필요가 있는 경우에는 다른 입자경측정법의 이용을 충분히 고려해야 한다.</p> <p>체분급은 검체가 흡습 또는 탈습하지 않는 조건에서 한다. 체분급을 할 때의 환경의 상대습도는 검체의 흡습 또는 탈습을 방지할 수 있도록 조절한다. 반대로 이러한 현상이 일어나지 않을 때는 체분급법은 일상 환경 습도에서 한다. 특수한 검체에 적용하는 특별한 조건에 대하여는 각조 중에 전부 상세히 기재해 둔다.</p> <p>체분급법의 원리</p> <p>시험용체는 평직으로 된 금속선의 망목으로 구성되어 있으며 망목 개구부는 거의 정방형으로 가정하고, 밀이 없는 원통형 용기의 아래 부분에 고정되어 있다. 기본적인 측정법은 1 개의 체위에 체 눈이 더 큰 체를 순차적으로 쌓아 두고 맨 위 단의 체 위에 검체 분체를 놓는다.</p> <p>한 군의 체를 정해진 시간 진동하고 각 체 위에 잔류한 검체 질량을 정확하게 단다. 시험 결과는 각각의 체 지름 범위내의 분체의 질량기준 백분율 (%)로 주어진다. 단일 의약품 분체의 입자경분포를 평가하기</p>	<p>μm 이하의 작은 입자는 무게가 가벼워 체분급 도중 발생하는 입자 간 응집력이나 체에 붙는 부착력을 이겨내기 불충분하다. 이는 체를 통과해야 할 입자가 체에 잔류하게 된다. 이러한 물질은 공기분사식(air jet) 및 음파식(sonic sifter)으로 분급하는 것이 적합하다. 체분급법은 측정법의 타당성이 확인되면 75 μm보다 작은 중위경인 분체 및 과립에도 적용이 가능하다. 체분급법은 보통 비교적 큰 분체나 과립을 분급하기 위한 방법이다. 이 법은 분체나 과립을 입자크기만을 기초로 하여 분급하는 경우에 적절한 방법이며 대부분의 경우 건조 상태에서 행한다.</p> <p>이 법의 문제점은 비교적 많은 검체량(분체와 과립의 밀도 및 시험용 체의 지름에 달려있지만 보통 적어도 25 g 이상) 이 필요하다는 것 및 체 눈을 막을 수 있는 유상 또는 기타 부착성 분체와 과립의 경우에는 체분급이 어렵다는 것이다. 체 눈으로부터의 입자의 통과는 종종 길이보다 최대 폭 또는 두께에 더 많이 의존하므로 이 법은 기본적으로 입자크기를 1차원적으로 평가하는 것이 된다.</p> <p>이 법은 검체의 전체적인 입자크기분포를 평가하는 것을 목적으로 하고 있다. 따라서 특정한 1개 또는 2개의 체를 통과하는 비율 또는 잔류하는 비율을 측정하는 것은 아니다.</p> <p>의약품각조 중에 따로 규정이 없는 한, 건식체분급법에서 기술되어있는 것과 같은 입자크기분포를 평가한다. 체분급 종점에 도달하기 어려운 경우(예를 들면 검체가 체를 쉽게 통과하지 않는 경우) 또는 보다 미세한 최소 체분급 범위(< 75 μm)를 쓸 필요가 있는 경우에는 다른 입자크기측정법의 이용을 충분히 고려해야 한다.</p> <p>체분급은 검체가 흡습 또는 탈습하지 않는 조건에서 한다. 체분급을 할 때의 환경의 상대습도는 검체의 흡습 또는 탈습을 방지할 수 있도록 조절한다. 반대로 이러한 현상이 일어나지 않을 때는 체분급법은 일상 환경 습도에서 한다. 특수한 검체에 적용하는 특별한 조건에 대해서는 의약품각조 중에 전부 상세히 기재해 둔다.</p> <p>체분급법의 원리</p> <p>시험용체는 평직으로 된 금속선의 망목으로 구성되어 있으며 망목 개구부는 거의 정방형으로 가정하고, 밀이 없는 원통형 용기의 아래부분에 고정되어 있다. 기본적인 측정법은 1 개의 체위에 체 눈이 더 큰 체를 순차적으로 쌓아 두고 맨 위 단의 체 위에 검체 분체를 놓는다.</p> <p>한 군의 체를 정해진 시간 진동하고 각 체 위에 잔류한 검체 질량을 정확하게 단다. 시험 결과는 각각의 체 지름 범위 내의 분체의 질량 기준 백분율(%)로 주어진다. 단일 의약품 분체의 입자크기분포를 평가하기 위한 체분급법은 일반적으로 적어도 입자의 80 %가 75</p>

현행	개정안
<p>위한 체분급법은 일반적으로 적어도 입자의 80 %가 <u>75μm</u> 이상인 경우에 이용된다. 체분급법으로 <u>입자경 분포</u>를 측정할 때의 <u>입자경 파라미터</u>는 입자가 통과하는 가장 좁은 체 눈이다.</p> <p>시험용 체</p> <p style="text-align: right;">〈신설〉</p> <p>이 시험에 쓰는 체는 <u>각조에 따로 규정이 없는 한</u> 표 1에 제시된 것을 쓴다.</p> <p>체는 <u>검체중의 전체 입자경범위</u>를 커버할 수 있도록 선택한다. 체 눈 면적의 $\sqrt{2}$급수를 가지는 <u>한군의</u> 체를 쓰는 것이 좋다. 이들 체는 체 눈이 가장 큰 것을 제일 상단, 가장 작은 것을 제일 하단이 되도록 조립한다. 시험용 체의 체눈의 표시에는 μm 또는 <u>mm</u>를 쓴다(주 : <u>mesh</u>번호는 <u>표 중에서 환산하는</u> 경우에만 쓴다.) 시험용 체는 스테인레스강제, 황동제 또는 기타 적절한 불활성 망으로 된 것을 쓴다.</p> <p>시험용 체의 교정은 <u>ISO 3310-1²⁾</u>에 따른다. 체는 사용 전에 현저히 찌그러지거나 파손되지 않았는지 또한 특히 망 면과 체 틀의 접합부에 <u>대하여도</u> 주의하여 검사한다. 체 눈의 평균 크기와 크기의 변동을 평가하는 경우에는 눈으로 검사할 수도 있다. 또한 212 ~ 850 μm의 <u>범위내에</u> 있는 시험용 체의 유효 체 눈의 크기를 평가할 때는 표준유리구를 써도 된다. <u>각조 중에 따로 규정이 없는 한</u> 체의 교정은 조정된 실온과 환경상대습도에서 한다.</p> <p>체의 세정 : 이상적으로는 시험용 체는 <u>air jet</u> 또는 액류 중에서만 세정할 수 있다. 만약 검체가 체 눈을 막았을 때는 최후 수단으로서 주의하여 부드럽게 솔질을 할 수 있다.</p> <p>측정용 검체</p> <p>특정한 물질에 <u>대하여 각조 중에</u> 검체의 질량이 규정되어 있지 않은 경우에는 검체의 겉보기밀도에 따라 <u>25~100 g</u>의 검체를 쓰고 지름 200 mm <u>〈신설〉</u>의 체를 쓴다. 지름 <u>〈신설〉</u> 76 mm <u>〈신설〉</u>의 체를 쓰는 경우에는 <u>검체량은 200 mm〈신설〉</u> 체일 때의 약 1/7로 한다. 정확히 단 여러 질량의 <u>검체</u> (예로서 25, 50, 100 g)를 체 진탕기로 같은 시간 시험적으로 체분급을 하여 이 검체에 대한 최적 질량을 <u>결정한다</u>. (주 : 만일 시험 결과가 25 g 과 50 g 검체에서 비슷하지만 100 g검체는 체 눈이 가장 작은 체를 통과하는 <u>질량백분율이 25 g 및 50 g 보다 낮을 경우 100 g은 검체로서 너무 많다</u>). 10 ~ 25 g의 <u>검체</u> 밖에는 쓸 수 없는 경우에는 동일한 <u>체 목록(표 1)</u>에 적합한 지름보다 작은 시험용 체를 대신 사용할 수 있다.</p>	<p>μm 이상인 경우에 이용된다. 체분급법으로 <u>입자크기 분포</u>를 측정할 때의 <u>입자크기</u> 파라미터는 입자가 통과하는 가장 좁은 체 눈이다.</p> <p>시험용 체</p> <p><u>의약품 시험에 적합한 체는 국제 표준화 기구의 규격 (ISO 3310-1²⁾)의 최신판을 준수한다.</u> 이 시험에 쓰는 체는 <u>의약품각조에 따로 규정이 없는 한</u>, 표 1에 제시된 것을 쓴다.</p> <p>체는 <u>검체 중의 전체 입자크기</u> 범위를 커버할 수 있도록 선택한다. 체 눈 면적의 $\sqrt{2}$급수를 가지는 <u>한 군의</u> 체를 쓰는 것이 좋다. 이들 체는 체 눈이 가장 큰 것을 제일 상단, 가장 작은 것을 제일 하단이 되도록 조립한다. 시험용 체의 체눈의 표시에는 μm 또는 <u>mm</u>를 쓴다(주 : <u>mesh</u> 번호는 <u>표 중에서 환산하는</u> 경우에만 쓴다). 시험용 체는 스테인레스강제, 황동제 또는 기타 적절한 불활성 망으로 된 것을 쓴다.</p> <p>시험용 체의 교정은 <u>ISO 3310-1</u>에 따른다. 체는 사용 전에 현저히 찌그러지거나 파손되지 않았는지 또한 특히 망 면과 체 틀의 접합부에 <u>대해서도</u> 주의하여 검사한다. 체 눈의 평균 크기와 크기의 변동을 평가하는 경우에는 눈으로 검사할 수도 있다. 또한 212 ~ 850 μm <u>범위 내</u> 시험용 체의 유효 체 눈의 크기를 평가할 때는 표준유리구를 써도 된다. <u>의약품각조 중에 따로 규정이 없는 한</u> 체의 교정은 조정된 실온과 환경상대습도에서 한다.</p> <p>체의 세정</p> <p><u>이상적으로는</u> 시험용 체는 <u>공기분사식</u> 또는 액류 중에서만 세정할 수 있다. 만약 검체가 체 눈을 막았을 때는 최후 수단으로서 주의하여 부드럽게 솔질을 할 수 있다.</p> <p>측정용 검체</p> <p>특정한 물질에 <u>대해서 의약품각조</u> 중에 검체의 질량이 규정되어 있지 않은 경우에는 검체의 겉보기밀도에 따라 <u>25 ~ 100 g</u>의 검체를 쓰고 지름 200 mm 또는 <u>203 mm</u>의 체를 쓴다. 지름 <u>75 mm 또는 76 mm</u>의 체를 쓰는 경우에는 <u>검체량은 200 mm 또는 203 mm</u> 체일 때의 약 1/7로 한다. 정확히 단 여러 질량의 <u>검체(예로서 25, 50, 100 g)</u>를 체 진탕기로 같은 시간 시험적으로 체분급을 하여 이 검체에 대한 최적 질량을 <u>결정한다</u>(주 : 만일 시험 결과가 25 g 과 50 g 검체에서 비슷하지만 100 g 검체는 체 눈이 가장 작은 체를 통과하는 <u>질량백분율이 25 g 및 50 g 보다 낮을 경우 100 g은 검체로서 너무 많다</u>). 10 ~ 25 g의 <u>검체</u>밖에는 쓸 수 없는 경우에는 동일한 <u>체 목록(표 1)</u>에 적합한 지름보다 작은 시험용 체를 대신 사용할 수 있지만 이 경우에는</p>

현행	개정안
<p>지만 이 경우에는 종점을 다시 측정하여 바로 잡는다. 때에 따라서는 더 작은 <u>질량 (예를 들면 5 g 미만)</u>에 <u>대하여</u> 측정할 필요가 있을 때도 있다. 겔보기밀도가 작은 검체 또는 주로 지름이 아주 근사한 입자로 된 검체에 <u>대하여는</u> 체 눈의 과다한 막힘을 방지하기 위하여 200 mm <신설> 체로는 검체의 질량이 <u>5 g 미만</u> 이어야 될 때도 있다. 특수한 체분급법의 타당성을 확인할 때는 체 눈의 막힘을 주의한다.</p> <p>검체가 습도 변화에 따라 심하게 흡습 또는 탈습하기 쉬울 때는 적당하게 습도를 조절한 환경에서 시험한다. 마찬가지로 대전하는 검체의 경우에는 이러한 대전이 분석에 영향을 주지 않는다는 것을 보증하기 위하여 주의 깊게 관찰한다. 이 영향을 최소화하기 위하여 경질 무수구산 또는 산화알루미늄과 같은 대전방지제를 <u>5 %수준으로</u> 첨가해도 된다. 위에 설명한 그 어느 영향도 제거할 수 없으면 이에 대신하는 다른 <u>입자측정법</u>을 선택한다.</p> <p>진탕법</p> <p>서로 다른 <u>메커니즘</u>을 바탕으로 한 여러 진탕장치가 있으며 이들 모두가 체분급에 이용된다. 그러나 시험 중에 개개의 입자에 작용하는 힘의 종류 및 크기가 기종 간에 차이가 나 진탕법이 달라지면 체분급이나 종점의 결정에서 다른 결과가 나타난다. <u>기계적 진탕법 또는 전자진탕법 및 수직방향의 진동 또는 수평방향의 원운동을 병행할 수 있는 방법 또는 tapping 또는 tapping과 수평방향의 원운동을 병행하는 방법 등이 이용된다.</u> 기류 중에서 입자의 비상을 이용하는 방법도 있다. 측정결과에는 사용한 진탕법과 진탕에 관계하는 파라미터(이들을 변화시킬 수 있는 경우에는)를 기재한다.</p> <p>종점의 결정</p> <p>체분급은 어느 체에 <u>대하여도</u> 체위의 <u>질량변화가</u> 직전의 질량에 <u>대하여</u> 5 % (<신설> 76 mm 체의 경우에는 10 %) 또는 0.1 g이하가 될 때 종료한다. 소정의 체위의 <u>잔류량이</u> 전체 <u>검체질량의 5%미만이</u> 되는 경우에는 종점은 그 체위의 <u>질량변화를</u> 직전의 질량에 <u>대하여</u> <u>20 %이하까지</u> 끌어 올린다. <u>각조 중에 따로 규정이 없는 한</u> 어느 한 체위에 잔류한 <u>검체량이</u> 전체 <u>검체질량의 50 %를</u> 넘는 경우에는 체분급을 반복한다. <u>이체와</u> 처음의 체 조합 중에서 <u>이체보다</u> 큰 체 눈을 가지는 체와의 중간에 있는 <u>체</u> 즉 한 군의 체 조합으로부터 삭제된 ISO 시리즈의 체를 추가한다.</p> <p>체분급법</p> <p>1) <u>기계적진탕법 건식체분급법</u></p> <p>각각의 체만의 질량을 <u>0.1 g까지</u> 단다. 질량을 정확</p>	<p>종점을 다시 측정하여 바로 잡는다. 때에 따라서는 더 작은 <u>질량(예를 들면 5 g 미만)</u>에 <u>대해</u> 측정할 필요가 있을 때도 있다. 겔보기밀도가 작은 검체 또는 주로 지름이 아주 근사한 입자로 된 검체에 <u>대해서는</u> 체 눈의 과다한 막힘을 방지하기 위하여 200 mm 또는 <u>203 mm</u> 체로는 검체의 질량이 <u>5 g 미만</u> 이어야 될 때도 있다. 특수한 체분급법의 타당성을 확인할 때는 체 눈의 막힘을 주의한다.</p> <p>검체가 습도 변화에 따라 심하게 흡습 또는 탈습하기 쉬울 때는 적당하게 습도를 조절한 환경에서 시험한다. 마찬가지로 대전하는 검체의 경우에는 이러한 대전이 분석에 영향을 주지 않는다는 것을 보증하기 위하여 주의 깊게 관찰한다. 이 영향을 최소화하기 위하여 경질무수구산 또는 산화알루미늄과 같은 대전방지제를 <u>0.5 % 수준으로</u> 첨가해도 된다. 위에 설명한 그 어느 영향도 제거할 수 없으면 이에 대신하는 다른 <u>입자크기측정법</u>을 선택한다.</p> <p>진탕법</p> <p>서로 다른 <u>방법</u>을 바탕으로 한 여러 진탕장치가 있으며 이들 모두가 체분급에 이용된다. 그러나 시험 중에 개개의 입자에 작용하는 힘의 종류 및 크기가 기종 간에 차이가 나 진탕법이 달라지면 체분급이나 종점의 결정에서 다른 결과가 나타난다. <u>기계적진탕법 또는 전자진탕법, 수직방향의 진동 또는 수평방향의 원운동을 유도하는 방법, 탭핑 또는 탭핑과 수평방향의 원운동을 조합하는 방법 등이 이용된다.</u> 기류 중에서 입자의 비상을 이용하는 방법도 있다. 측정결과에는 사용한 진탕법과 진탕에 관계하는 파라미터(이들을 변화시킬 수 있는 경우에는)를 기재한다.</p> <p>종점의 결정</p> <p>체분급은 어느 체에 <u>대해서</u> 체위의 <u>질량 변화가</u> 직전의 질량에 <u>대해</u> 5 % (<u>75 mm 또는 76 mm 체의 경우에는 10 %</u>) 또는 0.1 g <u>이하가</u> 될 때 종료한다. 소정의 체위의 <u>잔류량</u>이 전체 <u>검체 질량의 5 % 미만</u>이 되는 경우에는 종점은 그 체위의 <u>질량 변화</u>를 직전의 질량에 <u>대해서</u> <u>20 % 이하까지</u> 끌어 올린다. <u>의약품각조 중에 따로 규정이 없는 한,</u> 어느 한 체위에 잔류한 <u>검체량이</u> 전체 <u>검체 질량의 50 %를</u> 넘는 경우에는 체분급을 반복한다. <u>이 체와</u> 처음의 체 조합 중에서 <u>이 체보다</u> 큰 체 눈을 가지는 체와의 중간에 있는 <u>체</u>, 즉 한 군의 체 조합으로부터 삭제된 ISO 시리즈의 체를 추가한다.</p> <p>체분급법</p> <p>1) <u>기계적진탕식 건식체분급법</u></p> <p>각각의 체만의 질량을 <u>0.1 g 까지</u> 단다. 질량을 정확히</p>

현행	개정안
<p>히 단 검체를 최상단의 체위에 놓고 <u>뚜껑을 한다</u>. 체 조합을 <u>5분간</u> 진탕한다. 검체가 손실되지 않도록 체 조합으로부터 각 단의 체를 주의 깊게 분리한다. 체 망의 아래 면에 미분이 부착되어 <u>있을 때에는 필요하면</u> 연한 솔을 써서 조용히 체의 아래 면으로부터 제거하고 바로 아래 단의 체위에 있는 검체에 합한다. 각 체의 질량을 다시 달아 체위의 <u>검체질량</u>을 측정한다. 같은 방법으로 <u>받침접시내의 검체질량</u>도 측정한다. 체를 다시 조합하여 다시 5 분간 진탕한다. 앞에 기술한 바와 같이 각 체를 분리하고 질량을 단다. 이 조작을 <u>종점규격에 적합할 때까지 반복한다</u>(<u>종점 결정 항 참조</u>). 체분급을 종료한 다음 전 <u>손실 량</u>을 계산한다. 전 <u>손실 량</u>은 처음 <u>검체질량</u>의 <u>5 %</u>이하이다.</p> <p>새 검체를 써서 체분급을 <u>반복하지만</u> 이때는 앞에서 쓴 <u>반복회수</u>에 대응하는 <u>합계시간을 1회 체 분급시간</u>으로 한다. 이 분급시간이 종점 결정을 위한 <u>필요조건에 적합한 지를</u> 확인한다. 하나의 검체에 대하여 이 종점의 타당성이 <u>확인 되어</u> 있는 경우에는 <u>입자경분포</u>가 정상적인 변동범위 내에 있으면 이다음의 체분급은 하나의 고정된 분급시간을 <u>써도 된다</u>.</p> <p>그 어느 체위에 잔류하는 입자가 단일 입자가 아니고 응집체이며 <u>기계적 건식체분급법</u>을 써도 양호한 재현성을 기대할 수 없는 경우에는 다른 <u>입자경측정법</u>을 쓴다</p> <p>2) 기류중비산법, air jet법 및 sonic sifter법</p> <p>기류를 사용하는 여러 가지 장치가 <u>체 분급</u>에 이용되고 있다. 한 번의 시간에 한 개의 체를 쓰는 시스템이 <u>air jet법</u>이다. 이 법은 건식체분급법에서 기술한 것과 같이 일반적인 체분급법을 쓰지만 전형적인 진탕메카니즘 대신에 표준화된 <u>air jet</u>를 쓴다. <u>이법으로 입자경분포를</u> 얻기 위해서는 처음에 가장 작은 체 눈의 체를 시작으로 개개의 체마다 일련의 <u>분석</u>을 할 필요가 있다. <u>Air jet법에서는</u> 종종 보통의 <u>건식분급법</u>에 쓰이는 것보다 더 작은 체 눈의 시험용체를 쓴다. 이 법은 체위 잔류분 또는 <u>체 아래 잔류분</u>만을 필요로 할 때에 보다 더 적절하다. <u>Sonic sifter법에서는</u> <u>한조</u>의 체를 쓴다. 이 경우 검체는 소정의 펄스 수(회/분)로 검체를 들어 올린 다음 다시 체의 망목에 오도록 <u>수직 방향으로</u> 진동하는 공기 <u>칼럼</u>내로 운반된다. <u>Sonic sifter법</u>을 쓸 때에는 검체 량을 <u>5 g</u>까지 줄일 필요가 있다.</p> <p><u>Air jet법 및 sonic sifter법</u>은 <u>기계적 체분급법</u>으로는 의미 있는 분석 결과를 얻을 수 없는 분체 및 과립에서 유용하다. 이들 방법은 기류 중에 분체를 적절하게 <u>분산</u>할 수 <u>있는지</u>의 여부에 크게 의존한다. 입자의 <u>부착경향이 보다</u> 강할 때나 특히 대전경향이 있는 검체일 때에는 체분급 범위의 <u>하한 부근</u> ($< 75\mu\text{m}$)</p>	<p>단 검체를 최상단의 체위에 놓고 <u>뚜껑을 덮는다</u>. 체 조합을 <u>5 분간</u> 진탕한다. 검체가 손실되지 않도록 체 조합으로부터 각 단의 체를 주의 깊게 분리한다. 체 망의 아래 면에 미분이 부착되어 <u>있을 때는</u> 연한 솔을 써서 조용히 체의 아래 면으로부터 제거하고 바로 아래 단의 체위에 있는 검체에 합한다. 각 체의 질량을 다시 달아 체위의 <u>검체 질량</u>을 측정한다. 같은 방법으로 <u>받침접시 내의 검체 질량</u>도 측정한다. 체를 다시 조합하여 다시 5 분간 진탕한다. 앞에 기술한 바와 같이 각 체를 분리하고 질량을 단다. 이 조작을 <u>종점 규격에 적합할 때까지 반복한다</u>(<u>종점의 결정 항 참조</u>). 체분급을 종료한 다음 전 <u>손실량</u>을 계산한다. 전 <u>손실량</u>은 처음 <u>검체 질량</u>의 <u>5 %</u> 이하이다.</p> <p>새 검체를 써서 체분급을 <u>반복하지만</u>, 이때는 앞에서 쓴 <u>반복 회수</u>에 대응하는 <u>합계 시간을 1 회 체분급시간</u>으로 한다. 이 분급시간이 종점 결정을 위한 <u>필요 조건에 적합한 한지</u>를 확인한다. 하나의 검체에 대하여 이 종점의 타당성이 <u>확인된</u> 경우에는 <u>입자크기분포</u>가 정상적인 변동범위 내에 있으면 이다음의 체분급은 하나의 고정된 분급시간을 <u>써도 된다</u>.</p> <p>그 어느 체위에 잔류하는 입자가 단일 입자가 아니고 응집체이며 <u>기계적진탕식 건식체분급법</u>을 써도 양호한 재현성을 기대할 수 없는 경우에는 다른 <u>입자크기측정법</u>을 쓴다.</p> <p>2) 기류중비산식</p> <p>공기분사식(Air jet) 및 음파식(Sonic sifter)</p> <p>기류를 사용하는 여러 가지 장치가 <u>체분급</u>에 이용되고 있다. 한 번의 시간에 한 개의 체를 쓰는 시스템이 <u>공기 분사식</u>이다. 이 법은 건식체분급법에서 기술한 것과 같이 일반적인 체분급법을 쓰지만, 전형적인 진탕법 대신에 표준화된 <u>공기분사식</u>을 쓴다. <u>이 법으로 입자크기분포를</u> 얻기 위해서는 처음에 가장 작은 체 눈의 체를 시작으로 개개의 체마다 일련의 <u>분석</u>할 필요가 있다. <u>공기분사식에서는</u> 종종 보통의 <u>건식체분급법</u>에 쓰이는 것보다 더 작은 체 눈의 시험용체를 쓴다. 이 법은 체위 잔류분 또는 <u>체 아래 잔류분</u>만을 필요로 할 때에 보다 더 적절하다. <u>음파식에서는</u> <u>조합</u>의 체를 쓴다. 이 경우 검체는 소정의 펄스 수(회/분)로 검체를 들어 올린 다음 다시 체의 망목에 오도록 <u>수직 방향으로</u> 진동하는 공기 <u>칼럼</u> 내로 운반된다. <u>음파식</u>을 쓸 때는 <u>검체량을 5 g</u> 까지 줄일 필요가 있다.</p> <p><u>공기분사식 및 음파식</u>은 <u>기계적진탕식 건식체분급법</u>으로는 의미 있는 분석 결과를 얻을 수 없는 분체 및 과립에서 유용하다. 이들 방법은 기류 중에 분체를 적절하게 <u>분산</u>할 수 <u>있는지</u> 여부에 크게 의존한다. 입자의 <u>부착 경향이 더욱</u> 강할 때나 특히 대전 경향이 있는 검체일 때에는 체분급 범위의 하한 <u>부근</u>($< 75\mu\text{m}$)에서 이 법은 양호한 분산성을 달성하기 어렵다. 위와 같은 이유로 종</p>

현행	개정안
<p>2)에서 이 법은 양호한 분산성을 달성하기 어렵다. 위와 같은 이유로 종점의 결정은 특히 <u>중대하다</u>. 또한 <u>체위의</u> 검체가 단일 입자이며 응집체를 형성하지 <u>않는</u> 것을 확인하는 것이 매우 중요하다.</p> <p>결과의 해석</p> <p>개개의 체위 및 받침접시에 잔류하는 검체의 질량에 더하여 시험기록에는 전체 검체질량, 전체 체분급시간, 정확한 체분급법 및 변수 파라미터에 관한 값을 기재한다. 시험결과는 누적질량기준분포로 변환하는 것이 편리하다. 또한 분포를 누적체하 질량기준으로 하는 것이 바람직할 때에는 사용한 체 범위에 전 검체가 통과하는 체를 <u>포함시킨다</u>. 그 어느 시험체에 있어서 체분급 중에 검체의 응집체가 체위에 잔류하고 있는 것이 확인된 경우에는 체분급법은 의미가 없다.</p> <p>주1) : 입자<u>크기</u> 측정, 검체량 및 데이터해석에 관한 정보는 ISO 9276을 이용할 수 있다.</p> <p>주2) : International Organization for <u>standardization</u> (ISO) Specification ISO 3310-1 ; Test sieves - Technical requirements and testing</p>	<p>점의 결정은 특히 <u>중요하다</u>. 또한 <u>체 위</u>의 검체가 단일 입자이며 응집체를 형성하지 <u>않는</u> 것을 확인하는 것이 매우 중요하다.</p> <p>결과의 해석</p> <p>개개의 체위 및 받침접시에 잔류하는 검체의 질량에 더하여 시험기록에는 전체 검체질량, 전체 체분급시간, 정확한 체분급법 및 변수 파라미터에 관한 값을 기재한다. 시험결과는 누적질량기준분포로 변환하는 것이 편리하다. 또한 분포를 누적체하 질량 기준으로 하는 것이 바람직할 때에는 사용한 체 범위에 전 검체가 통과하는 체를 <u>포함한다</u>. 그 어느 시험체에 있어서 체분급 중에 검체의 응집체가 체위에 잔류하고 있는 것이 확인된 경우에는 체분급법은 의미가 없다.</p> <p>주1) : 입자<u>크기</u> 측정, 검체량 및 데이터해석에 관한 정보는 ISO 9276을 이용할 수 있다.</p> <p>주2) : International Organization for <u>Standardization</u> (ISO) Specification ISO 3310-1 ; Test sieves - Technical requirements and testing</p>
<p>정제의 마손도시험법</p> <p>〈신설〉</p> <p>정제의 마손도시험법은 <u>제피</u>를 하지 않은 압축성형정제의 마손도를 측정하는 <u>방법으로</u>. <u>〈신설〉</u> 정제의 경도 등 물리적 강도를 측정하는 시험법이다.</p> <p>〈신설〉</p> <p>내면이 매끄럽고 투명한 안지름 <u>283 ~ 291mm</u>, 높이 <u>36 ~ 40mm</u>의 정전기가 거의 발생하지 않는 플라스틱 제 <u>드럼을</u> <u>사용한다</u> <u>〈신설〉</u> . 또한 드럼 한쪽 면은 떼어낼 수 있도록 되어 있으며, 정제는 드럼 중앙에서 외벽까지 곡선으로 연결된 내측 반지름 75.5 ~ 85.5 mm의 칸막이판을 따라 드럼의 회전에 의해 굴러 떨어진다. 중심축 고리부분의 바깥지름은 24.5 ~ 25.5 mm로 한다. 드럼은 <u>〈신설〉</u> <u>로</u> 회전하는 장치의 수평축에 연결한다. 따라서 정제는 회전할 때마다 구르거나 미끄러져 드럼벽이나 다른 정제 위에 떨어진다. (<u>그림1. 플라스틱제 드럼 참조</u>)</p>	<p>정제의 마손도시험법</p> <p>목적</p> <p>정제의 마손도시험법 <u>코팅</u>하지 않은 압축성형정제의 마손도를 측정하는 방법이다. <u>이 장에 제시된 조작법은 일반적으로 대부분의 압축성형정제에 적용된다</u>. 정제의 경도 등 물리적 강도를 측정하는 시험법이다.</p> <p>장치</p> <p>내면이 매끄럽고 투명한 안지름 <u>283.0 ~ 291.0 mm</u>, 높이 <u>36.0 ~ 40.0 mm</u>의 정전기가 거의 발생하지 않는 플라스틱제 드럼을 사용한다(<u>그림 1 참고</u>). 또한 드럼 한쪽 면은 떼어낼 수 있도록 되어 있으며, 정제는 드럼 중앙에서 외벽까지 곡선으로 연결된 내측 반지름 75.5 ~ 85.5 mm의 칸막이판을 따라 드럼의 회전에 의해 굴러 떨어진다. 중심축 고리부분의 바깥지름은 24.5 ~ 25.5 mm로 한다. 드럼은 <u>24 ~ 26 rpm으로</u> 회전하는 장치의 수평축에 연결한다. 따라서 정제는 회전할 때마다 구르거나 미끄러져 드럼벽이나 다른 정제 위에 떨어진다. <u>〈삭제〉</u></p>

현행	개정안
<div data-bbox="248 293 703 647" data-label="Image"> </div> <p data-bbox="355 667 596 696">그림 1. 플라스틱제 드럼</p> <p data-bbox="165 739 248 768">〈신설〉</p> <p data-bbox="165 777 788 1075">1 정의 질량이 650 mg 이하인 경우는, 6.5 g에 근접한 양에 해당하는 정제를 취하고, 1 정 of 질량이 650 mg을 넘는 경우에는 10 정을 취하여 시험한다. 시험을 시작하기 전에 정제에 붙어있는 가루를 주의하여 제거한 다음 정제의 질량을 정밀하게 달아 드럼에 넣는다. 드럼을 <u>〈신설〉 100 회전</u> 시킨 다음 정제를 꺼낸다. 시험 시작 전과 동일하게 정제에 붙어있는 가루를 제거하고 질량을 정밀하게 단다.</p> <p data-bbox="165 1081 788 1344">보통 시험은 1 회 실시한다. 시험이 끝나고 해당 정제를 관찰할 때 금이 가거나 깨지거나 손상된 경우 부적합으로 판정한다. 만약 결과를 판정하기 어려운 경우나 질량감소가 기준보다 큰 경우에는 추가로 시험을 2 회 반복 실시하여 총 3 회 시험결과의 평균값을 구한다. 대부분의 정제에서 <u>3 회 시험의 평균질량감소가 1.0 %이하 일 때 적합하다. 〈신설〉</u></p> <p data-bbox="165 1388 788 1534">만일 정제의 크기나 모양에 따라 회전낙하가 불규칙한 경우에는 정제끼리 서로 근접하여 자유낙하가 어려워지지 않도록 수평면과 드럼장치 아랫면과의 각도가 약 10°가 되도록 장치를 조정한다.</p> <p data-bbox="165 1541 788 1650"><u>발포정이나 저장정은 별도의 마순도 기준을 표시할 수 있으며, 흡습성이 있는 정제의 경우는 적절한 습도가 유지된 조건에서 시험을 실시하여야 한다.</u></p> <p data-bbox="165 1657 788 1760">여러 검체를 동시에 시험할 수 있도록 칸막이판이 2 개인 드럼이나 2 개 이상의 드럼을 갖춘 장치를 사용해도 무방하다.</p>	<div data-bbox="893 293 1348 647" data-label="Image"> </div> <p data-bbox="975 667 1270 696">그림 1. 정제 마순도시험 장치</p> <p data-bbox="809 734 882 763">조작법</p> <p data-bbox="809 772 1441 1070">1 정의 질량이 650 mg 이하인 경우는, 6.5 g에 근접한 양에 해당하는 정제를 취하고, 1 정 of 질량이 650 mg을 넘는 경우에는 10 정을 취하여 시험한다. 시험을 시작하기 전에 정제에 붙어있는 가루를 주의하여 제거한 다음 정제의 질량을 정밀하게 달아 드럼에 넣는다. 드럼을 <u>24 ~ 26 rpm에서 100 회전</u>시킨 다음 정제를 꺼낸다. 시험 시작 전과 동일하게 정제에 붙어있는 가루를 제거하고 질량을 정밀하게 단다.</p> <p data-bbox="809 1077 1441 1375">보통 시험은 1 회 실시한다. 시험이 끝나고 해당 정제를 관찰할 때 금이 가거나 깨지거나 손상된 경우 부적합으로 판정한다. 만약 결과를 판정하기 어려운 경우나 질량감소가 기준보다 큰 경우에는 추가로 시험을 2 회 반복 실시하여 총 3 회 시험결과의 평균값을 구한다. 대부분의 정제에서 <u>1 회 또는 3 회 시험의 평균질량감소가 1.0 % 이하일 때 적합하다. 일반적으로, 발포정이나 추어불경(저작정)은 별도의 마순도 기준을 표시할 수 있다.</u></p> <p data-bbox="809 1382 1441 1527">만일 정제의 크기나 모양에 따라 회전낙하가 불규칙한 경우에는 정제끼리 서로 근접하여 자유낙하가 어려워지지 않도록 수평면과 드럼장치 아랫면과의 각도가 약 10°가 되도록 장치를 조정한다.</p> <p data-bbox="809 1534 1441 1606"><u>〈삭제〉 흡습성이 있는 정제의 경우는 적절한 습도가 유지된 조건에서 시험을 실시하여야 한다.</u></p> <p data-bbox="809 1612 1441 1722">여러 검체를 동시에 시험할 수 있도록 칸막이판이 2 개인 드럼이나 2 개 이상의 드럼을 갖춘 장치를 사용해도 무방하다.</p>