

수분손상에 민감한 포장된 제품의 저장수명 예측

이 종 현

(주) 미원, 중앙연구소

Shelf Life Prediction for Packaged Products Sensitive to Moisture Damage

Chong Hyun Lee

R & D Center, Miwon Co., Ltd., Ichon 467-810, Korea

Abstract

The change in moisture content of moisture sensitive products in moisture-semipermeable packages was investigated for the purpose of predicting the shelf life of a product-package combination. A mathematical model, and a computer program based on the physiochemical properties of the product and the moisture permeability of the package was developed.

The moisture content for products in moisture-semipermeable packages was determined under various environmental conditions and the results were compared with the predicted values by means of the simulation model. These experimental studies demonstrated that the prediction of the change in moisture content of packaged products over time by the simulation model is accurate, within a practical range of temperature and relative humidity values.

The developed semi-empirical model is considered to have applications in industry, since it provides product shelf life information for a range of temperature and relative humidity conditions, with a limited number of experimentally obtained data points.

Key words: moisture-semipermeable package, predicting shelf life, simulation model

I 서 론

제품의 수분민감도, 제품의 상대습도와 저장온도등이 제품의 회전기간 동안에 포장시스템의 선택을 결정하게 된다. 불필요한 비용을 줄이기 위하여 포장의 요구사항들이 더 단순한 방법의 의해 결정되어야 한다. 수분에 민감한 포장된 제품의 저장수명예측은 수학적 모델링에 기초하여 지금까지 많은 연구조사 문헌이있다.

Veillard (1)는 blister 포장에있어 수분 전이 실험을 했고, Reamer (2, 3)는 상품으로 팔리는 단위 재포장 시스템의 침투현상을 검토하여 단위 재포장 시스템의 수분차단 특성을 평가하는 실험과정을 제안하였다. Nakabayashi (4-9)는 반투과성 blister 포장된 제품을 수분투과에 따른 물리적, 화학적 변화를 예측하는 연구를 하였다. 연구결과 수분함량의 변화는 반복적인 실험절차에 의해 처음으로 예측하였다.

따라서 수분에 민감한 제품을 수분 반투과성 포장의 저장수명은 제품의 평형흡습 등온곡선, 제품의 초기와 투습된 마지막 수분함량, 그리고 포장재의 차단성과 저장환경의 상대습도와 온도를 파악 함으로서 예측할 수 있다.

Lee (11)는 제품의 수분함량의 변화를 저장기간, 온도, 상대습도를 상수로한 일 반적인 시뮬레이션 모델을 개발하였는데 이 모델은 제품의 수분흡습 특성과 포장시스템의 투과성을 온도함수로 표현하였다. 또한 BET 공식 (13)을 제품의 실험흡습 등온선에 적용하였으며 온도함수 삽입을 위하여 BET 공식의 상수에 3차 방정식을 이용하였다. 실험결과의 등온데이터는 다

차방정식으로 표현하고 저장수명 시뮬레이션 모델에 대입하였다. 그결과 제품의 저장수명과 저장환경 사이의 관계는 서로 다른 3개의 온도에서 구해진 제품의 평형 흡습 등온선과 포장재의 투과성에 근거하여 실질적 상대습도와 온도 범위내에서 모델화 할 수 있다. 실험치의 등온선을 위하여 데이터를 모델에 적용하는데 가장 잘 맞는가 하는 통계학적 절차를 사용하였다.

따라서 이 연구의 목적은 i) 온도의 함수로 제품의 등온선을 나타내고, ii) 수분에 민감한 포장된 제품의 저장수명의 예측을 위한 컴퓨터 프로그램을 개발하고, iii) 이 모델에 대한 타당성을 검증하고자 한다.

II. 실험재료 및 방법

제품:

제품 I 오렌지향 멀티비타민 (UNICAP chewable tablets, Upjohn Pharmaceutical Company, Kalamazoo, MI, USA)

제품 II 이부프로펜정 (Ibuprofen USP 200/mg, USA)

포장시스템: blister 포장

멀티비타민 (UNICAP)의 blister 포장

시스템 1. 7.5 mil polyvinylchloride (PVC). The backing was a lamination of 30 lb pouch paper/0.75 mil polyethylene/1 mil aluminum foil/ 3 lb vinyl peelable coating.

시스템 2. 7.5 mil polyvinylchloride (PVC)/1.5 mil Aclar 22A. The back-

ing was a lamination of 30 lb pouch paper/0.75 mil polyethylene/ 1 mil aluminum foil/3 lb vinyl peelable coating.

시스템 3. 7.5 mil polyvinylchloride (PVC)/1.0 mil polyethylene (PE)/1.6 mil Saran. The backing material was a foil base lamination.

이부프로펜 (Ibuprofen) blister 포장

시스템 1. 7.5 mil polyvinylchloride (PVC) sheet.

시스템 2. 0.75 mil Aclar/2 mil polyethylene/7.5 mil PVC.

시스템 3. Saran coated PVC (7.5 mil) (80 g PVDC/M²PVC).

수분흡습등온곡선 (Moisture sorption isotherm)

수분흡습등온곡선을 측정하기 위하여 12, 21, 28, 33℃에서 중량측정 방법을 사용 하였다 (14). 평형수분함량은 g수분/100 g 건조제품무게로 나타내었다.

저장수명모델 (Shelf life model)

수분 반투과성 포장재로 포장된 제품의 저장 수분 환경의 변화에 따른 초기부터 임계평형 수분함량 변화에 대한 저장수명 시간을 공식 1에 나타내었다 (12):

$$t = \frac{W}{P(T) \cdot P_s} \int_{M_0}^{M_t} \frac{dM}{(A_w(e) - A_w(M, T))} \quad (1)$$

where t = time

w = dry weight of product (g)

P(T) = permeability constant

of the package at temperature T (g water/day. mmHg.pkg)

dM = instant moisture content differential

M₀ = initial moisture content

M_t = moisture content at time t

A_w(e) = water activity external to the package

A_w(M, T) = internal water activity given as a function of temperature and moisture content of the package

T = temperature

P_s = saturated vapor pressure of water at temperature T

포장내부 수분함량 A_w(M, T)는 흡습평형 등온곡선으로 부터 구할 수 있고 주어진 온도에서 수분함량과 수분활성도에 관계된다.

흡습 등온곡선 (Sorption isotherm)

수분흡습 공식들로 부터 등온곡선 데이터에 맞는 3개의 모델은 다음과 같다.

Chen equation (15):

$$M = \frac{R \cdot \ln(-\ln A_w)}{a} \quad (2)$$

M은 제품의 수분함량이고 k와 a는 온도의존 상수를 나타낸다.

Henderson equation (16):

$$M = \exp((1/n)(\ln(-\ln(1-A_w)) - \ln k)) \quad (3)$$

k와 n은 상수이다.

B.E.T. equation (17):

$$M = \frac{B \cdot J \cdot (RH)}{(C_s \cdot RH) (1 + (B-1)(RH/C_s))} \quad (2)$$

J와 B는 B.E.T. 공식의 상수이고 RH는 상대습도를 나타낸다. 세 번째 상수 C_s 는 실험데이터를 공식에 적절하게 맞도록 본래 B.E.T.공식에서 도입 하였다. 여기서 C_s 는 J와 B 상수처럼 온도함수에 대하여 잘 맞았다.

이 공식들은 평형흡습 등온곡선의 특성을 파악하기 위하여 선형화 할 필요가 있어 다음과 같이 선형된 공식을 보면:

Chen equation:

$$\ln(-\ln A_w) = k - aM \quad (5)$$

Henderson equation:

$$\ln(-\ln(1-A_w)) = n \ln M + \ln k \quad (6)$$

B.E.T. equation:

$$M = \frac{RH}{(C_s \cdot RH)M} = \frac{1}{B \cdot J} + \frac{B-1}{B \cdot J} \frac{RH}{C_s} \quad (7)$$

흡습 등온곡선의 온도 영향

세개 온도 T_1 , T_2 , T_3 에서 실험제품의 흡습 등온곡선들을 얻었으며 등온곡선 모델에 실험 데이터를 적용하여 각 온도에 따라 등온곡선 공식의 계수를 계산 하였으며 온도의 함수에 따라 계수의 표현을 나타냈다. 따라서 등온곡선 공식은 실험한 T_1 과 T_3 온도 사이에서 상대습도의 함수로 주어진 제품의 수분함량을 나타낼 수 있게 된다. 다음은 수분활성도 $A(M, T)$ 를 수분

함량 (M)의 함수인 3차 방정식으로 표현할 수 있다.

$$A(M, T) = \alpha + \beta M + \gamma M^2 + \delta M^3 \quad (8)$$

여기서 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ 는 3차 방정식의 계수이다.

위 공식은 T_1 과 T_3 온도 사이의 어떠한 온도에서도 제품의 평형 수분활성도를 나타낼 수 있으며 공식 (8)는 주어진 저장기간에 따라 포장된 제품의 수분함량 변화를 결정하기 위하여 공식 (1)에 대입 하였다.

온도에 따른 포장재 투과성

Blister 포장재 안에 건조제를 넣고 중량측정 방법으로 수증기 투과율 (WVTR)을 측정하였다 (18). 투과성 실험은 T_1 , T_2 , T_3 의 3개 온도에서 실시 하였고 Arrhenius 공식에 따라 온도의 함수인 $P(T)$ 를 나타내었다.

저장 안전성 연구

저장기간에 따른 순항 및 변동적인 온도와 상대습도의 저장조건 하에 포장된 제품의 수분함량 변화를 위에서 나타낸 시뮬레이션 모델에 의해 예측 하였다 (19). 연구한 몇가지 결과를 실험치와 계산한 예측치를 비교하여 나타냈다.

컴퓨터 시뮬레이션 모델 (Computer simulation model)

공식 1 을 컴퓨터로 시뮬레이션하기 위하여 정수(n) 적분절차를 이용하였다. 그림 1 에서 이와같은 컴퓨터 접근 개발 현황을 나타내었다.

III. 결과 및 고찰

- 평형흡습등온선 모델링

멀티비타민과 이부프로펜 제품의 흡습 등온선을 온도의 함수로 결정하고 Chen, Henderson, BET 모델로 실험치 흡습데이터에 가장 잘 맞는 것으로 평가했다. 가장 적절한 모델 선택을 위한 중요한 요소는 실험치와 예측된 등온선 데이터 사이에서 sums of square와 실험치 등온선 데이터를 선형화 하는 상관계수이다.

표 1에서 각제품의 상관계수 (r)과 sums of square (ss)를 나타냈다. 그림 2와 3은 멀티비타민과 이부프로펜 제품의 가장 잘 맞는 흡습데이터와 실험치를 보여 주고 있다. 그림에서 보는바와 같이 멀티비타민 제품의 등온선 데이터는 BET 모델이 잘 맞고 이부프로펜 제품의 등온선 데이터는 Henderson 모델이 잘 맞는다.

- 저장수명 시뮬레이션모델의 응용

컴퓨터 프로그램이 시뮬레이션 모델 (공

식1)의 숫적인 계산을 위하여 실행되고 포장된 제품의 수분흡습에있어 저장 상대습도와 온도에 대한 포장시스템의 수증기투과성의 효과를 검토하기위한 방법을 제공하였다. 이러한 변수들을 평가하기 위한 시뮬레이션 테크닉의 실용성을 그림 4-7에 보여 주었다. 그림에서 각각의 blister 포장한 멀티비타민의 예측된 수분함량 변화는 다양한 온도와 상대습도 조건들을 저장기간에 따라 나타냈다. 예를들어 임계 수분함량이 1.8 gm H₂O/100 g dry wt product 이라고 하면 이제품의 저장수명은 주어진 포장시스템과 저장조건에 의해 결정할 수 있다. 이때의 조건은, 저장수명 예측을 제품의 수분함량에 따른 단순한 물리적, 화학적 품질의 변화가 제품의 저장수명에 관련된다고 가정하고 다른 반응은 제품의 품질에 영향을 끼치지 않는다고 가정 할 때이다.

- 포장된 멀티비타민 제품의 수분흡습력의 실험치와 예측치 비교

Table 1. Correlation coefficients and sums of squares for selection of best model

	B.E.T. equation		Henderson equation		Chen equation	
	SS	r	SS	r	SS	r
Multi-vitamin tablets 20.6°C	0.076	0.995	0.56	0.938	*	0.685
Multi-vitamin tablets 30°C	0.019	0.995	0.24	0.925	*	0.703
Ibuprofen tablets 22.2°C	2.70	0.938	0.10	0.994	*	0.778
Ibuprofen tablets 25.6°C	4.47	0.943	0.05	0.998	*	0.807

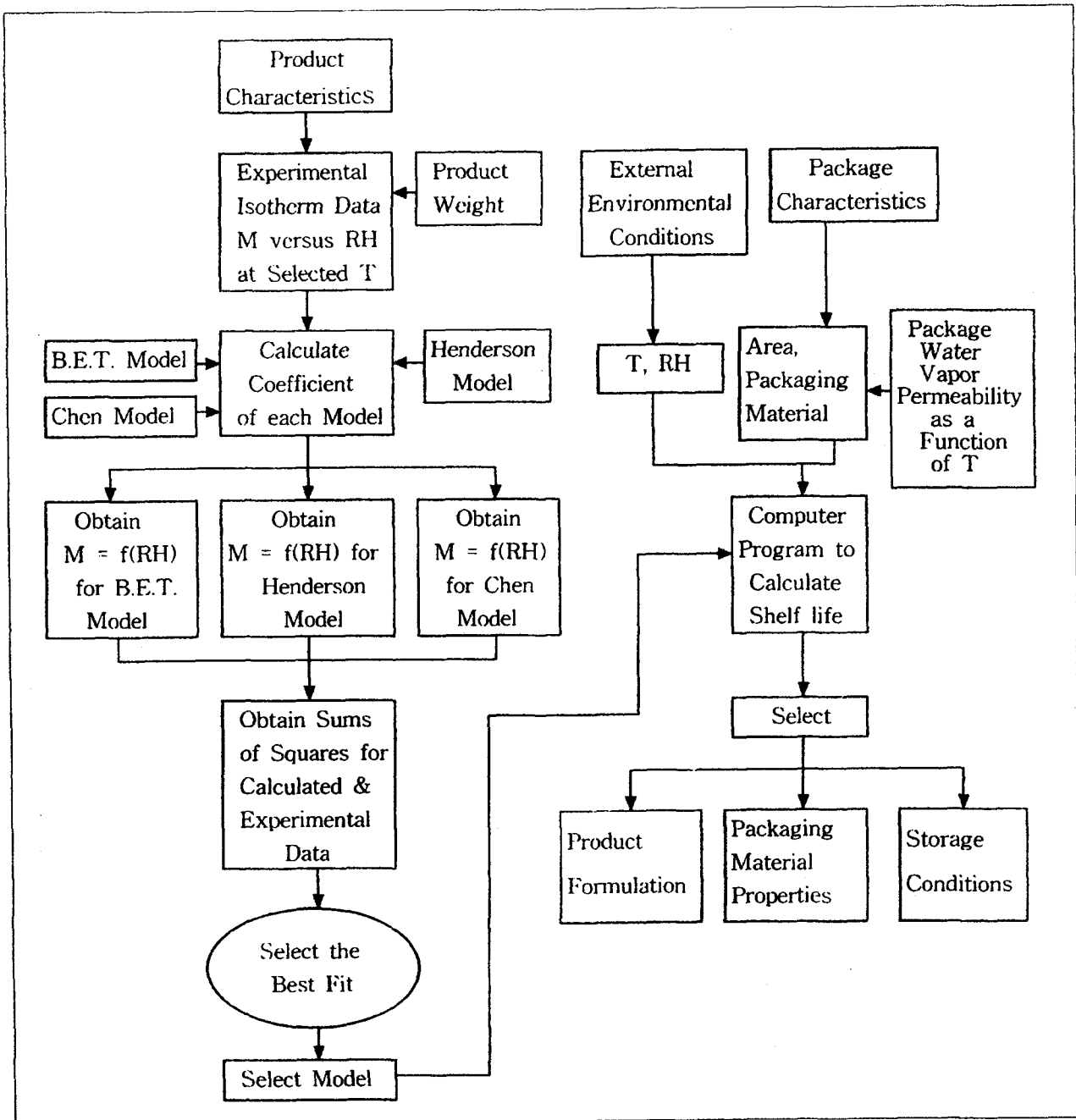


Fig. 1. Diagram outlining the simulation model for predicting shelf life

시뮬레이션 모델의 실용성을 판단하기 위하여 컴퓨터 프로그램에서 나온 값을 22℃, 63.3% RH에서 수행한 저장연구 결과치를 비교하였다. 그림 8에서 실험적으로 나온 결과와 시뮬레이션 모델에서 예측한 결과를 나타 내었다. 그림에서 제품의 수분함량을 저장기간에 따라 나타내었다. 보는바와 같이 Saran/PVC blister

포장시스템 (System 3)의 멀티비타민에 의해 얻은 실험치의 수분함량은 유도한 모델에서 예측한 결과와 잘 일치 하였으며 차이점은 0.1-0.6% 이내였다.

또한 수분흡수 연구는 변동하는 온도와 상대습도하에서 실행 하였으며 실험적으로 얻어진 수분함량의 결과는 컴퓨터 시뮬레이션의 결과와 비교하였다 (그림 9).

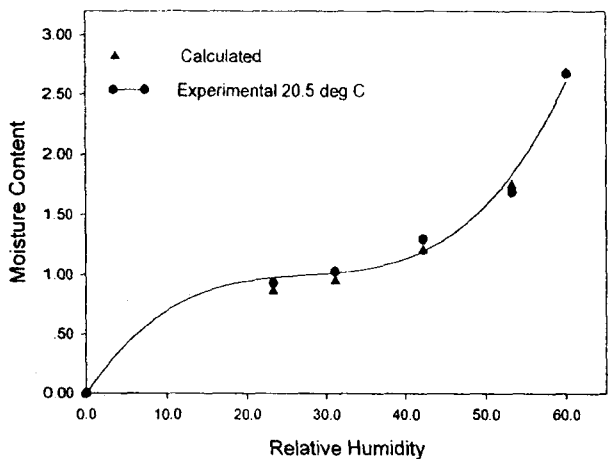


Fig. 2. Experimental and calculated isotherm for multi-vitamin tablet (B.E.T. model)

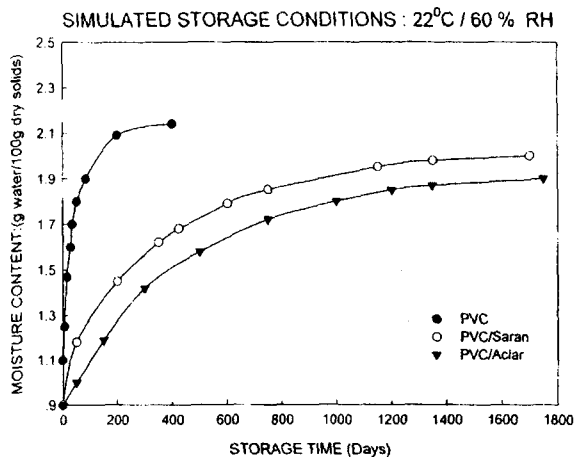


Fig. 5. Computer aided moisture uptake profile for packaged multi-vitamin tablets

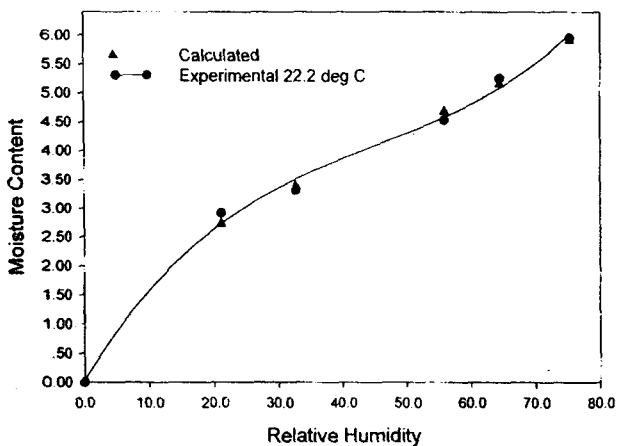


Fig. 3. Experimental and calculated isotherm for ibuprofen tablet (Henderson model)

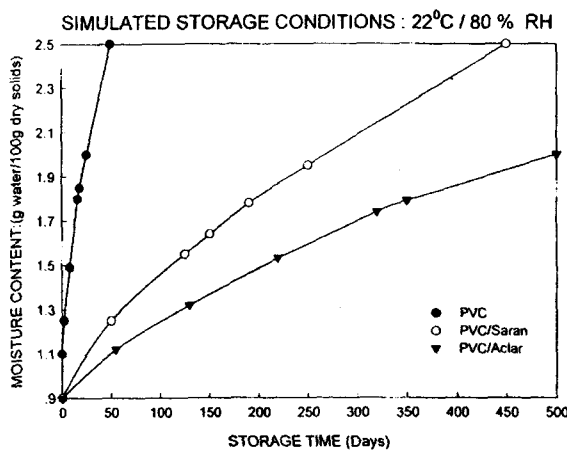


Fig. 6. Computer aided moisture uptake profile for packaged multi-vitamin tablets

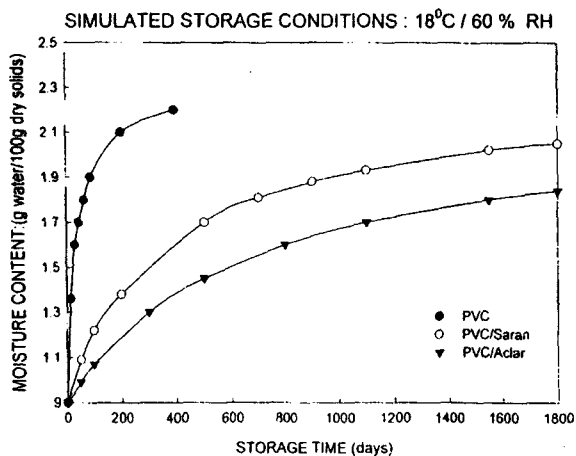


Fig. 4. Computer aided moisture uptake profile for packaged multi-vitamin tablets

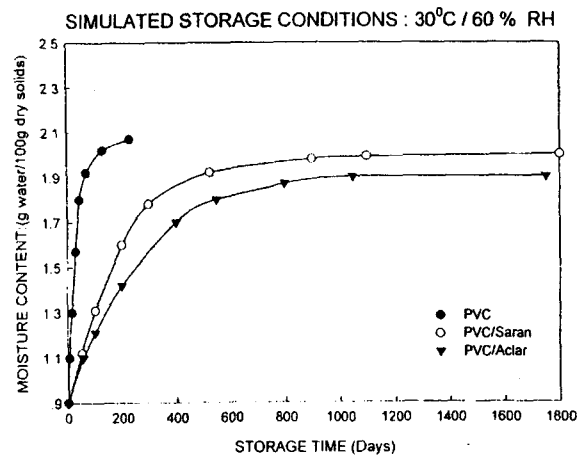


Fig. 7. Computer aided moisture uptake profile for packaged multi-vitamin tablets

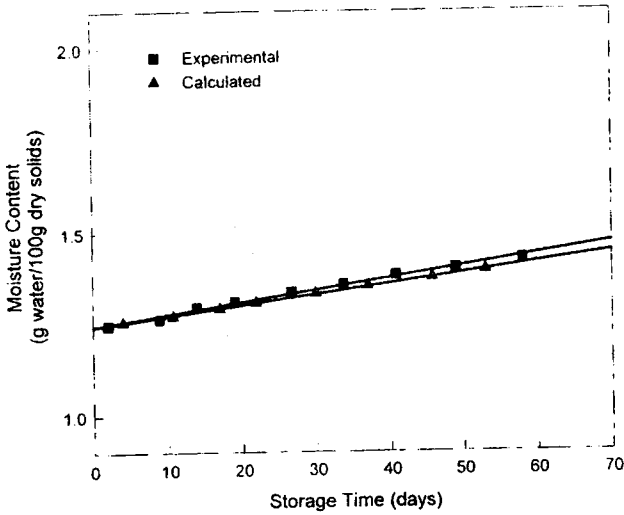


Fig. 8. Experimental and calculated moisture gain profile for packaged product stored at 22, 63.3% RH

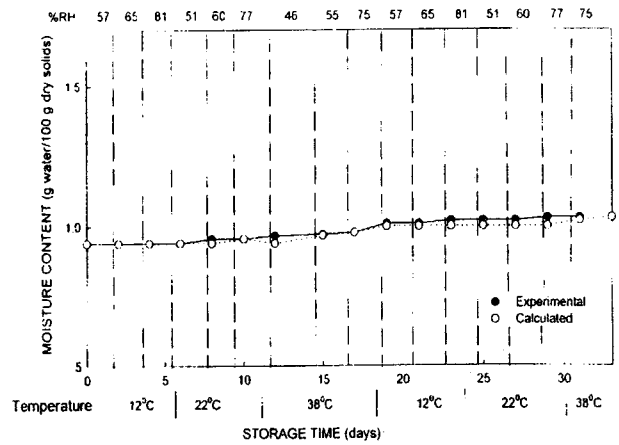


Fig. 10. Experimental and calculated results of storage test for package systems II (PVC/Aclar) at fluctuating storage environments

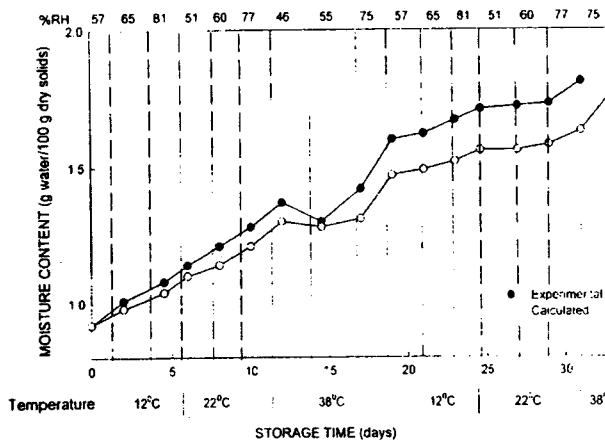


Fig. 9. Experimental and calculated results of storage test for package systems I (PVC) at fluctuating storage environments

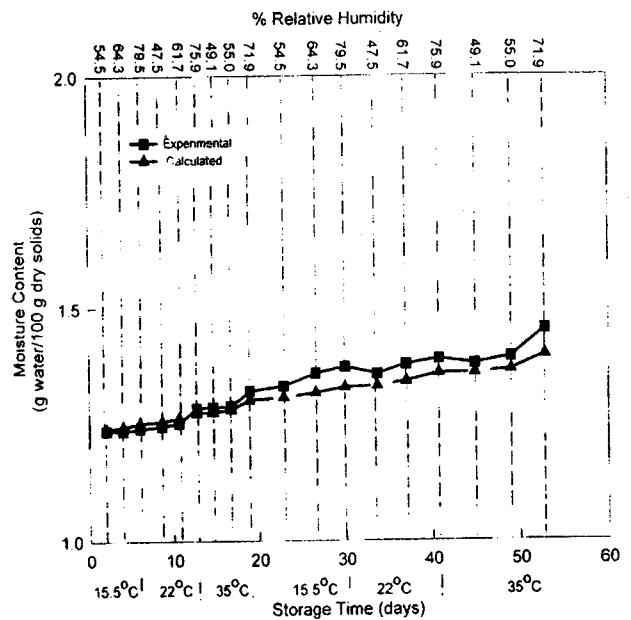


Fig. 11. Experimental and calculated moisture gain profile for packaged product stored at fluctuating storage environment

PVC/Aclar와 PVC/Saran blister 포장된 멀티비타민 제품의 얻어진 결과는 각각 그림 10과 11에 나타내었다. 그 결과 변동되는 저장조건하의 실험 결과들은 유도된 모델에 의해 예측한 결과와 잘 일치하였다. 비록 BET 공식이 멀티비타민 제품의 수분등온선에 있어서 온도 효과를 나타내는데 사용하였지만 다른 제품의 흡습상태를 잘 나타낼 수 있는 공식을 시뮬레이

션 모델에 대입 할수도 있다.

결론적으로 연구실험한 온도와 상대습도치의 범위 안에서 수분에 민감한 포장된 제품의 저장수명을 예측하기 위한 본 연구의 시뮬레이션 개발은 저장 안전성 (stability)에 지대한 기여를 한다고 본다. 컴

퓨터 시뮬레이션으로부터 나온 제품의 저장 안전성 곡선은 실험치와 비교할때 잘 일치하게 보여준다. 따라서 이 모델을 이용하여 각기 다른 3온도의 실험치 등온선 데이터를 그 온도 범위내의 어떤 온도하에 서의 저장수명을 예측할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Veillard, M., Bentejac, R., Duchene, D. and Carstensen, J.T.: Moisture transfer tests in blister package testing. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 5:227 (1979)
2. Reamer, J.T., Grady, L.T., Shangraw, R.F. and Mehta, A.M.: Moisture permeation of typical unit dose repackaging materials. *Am. J. Hosp. Pharm.* 34:35 (1977)
3. Reamer, J.T. and Grady, L.T.: Moisture permeation of newer unit dose repackaging materials. *Am. J. Hosp. Pharm.* 35:787 (1978)
4. Nakabayashi, K., Shimamoto, T. and Hiroyuki, M.: Stability of packaged solid dosage forms. I. Shelf life prediction for packaged tablets liable to moisture damage. *Chem. Pharm. Bull.* 28:1090 (1980)
5. Nakabayashi, K., Shimamoto, T., and Mima, H.: Stability of packaged solid dosage forms. II. Shelf life prediction for packaged sugar-coated tablets liable to moisture and heat damage. *Chem. Pharm. Bull.* 28:1099 (1980)
6. Nakabayashi, K., Shimamoto, T. and Mima, H.: Stability of packaged solid dosage forms. III. Kinetic studies of differential analysis on the deterioration of sugar-coated tablets under the influence of moisture and heat. *Chem. Pharm. Bull.* 28:1107 (1980)
7. Nakabayashi, K., Shimamoto, T. and Mima, H.: Stability of packaged solid dosage forms. IV. Shelf life prediction of package aspirin aluminum tablets under the influence of moisture and heat. *Chem. Pharm. Bull.* 29:2027 (1981)
8. Nakabayashi, K., Shimamoto, T., Mima, H. and Okada, J.: Stability of packaged solid dosage forms. V. Prediction of the effect of aging on the disintegration of packaged tablets influenced by moisture and heat. *Chem. Pharm. Bull.* 29:2051 (1981)
9. Nakabayashi, K., Hanatani, S. and Shimamoto, T.: Stability of packaged solid dosage forms. VI. Shelf life prediction of packaged prednisolone tablets in relation to dissolution properties. *Chem. Pharm. Bull.* 29:2057 (1981)
10. Kentala, M.D., Lockhart, H.E., Giacini, J.R. and Adams, R.: Computer- aided simulation of quality degradation of oral solid drugs following repackaging. *Pharm. Technol.* 6:46 (1982)
11. Lee, C.H., Hernandez, R.J., Giacini, J.R. and Lee, M.: Modeling the temperature dependency of the shelf life of a packaged moisture sensitive product. *Foods Biotechnol.* 5:112 (1996)
12. Wang, M.J.M.: Prediction of the moisture uptake by a packaged moisture sensitive pharmaceutical product stored under fluctuating temperature and humidity

- environments. School of Packaging, M.S. thesis, Michigan State Univ., E. Lansing, Michigan, U.S.A. (1985)
13. Brunauer, S., Emmett, P.H. and Teller, E.: Adsorption of gases in multimolecular layers. *J. Am. Chem. Soc.* 60:309 (1938)
 14. Kirloskar, M.: Shelf life prediction of a packaged moisture sensitive solid drug product over a range of temperature and relative humidity values. School of Packaging, M.S. thesis, Michigan State Univ., E. Lansing, Michigan, U.S.A. (1991)
 15. Chen, C.S.: Equilibrium moisture curves for biological materials. *Trans. ASAE.* 14: 924 (1971)
 16. Henderson, S.M.: A basic concept of equilibrium moisture. *Agric. Eng.* 33: 29 (1952)
 17. Brunauer, S., Emmett, P.H. and Teller, E.: Adsorption of gases in multimolecular layers. *J. Am. Chem. Soc.* 60:309 (1938)
 18. American Society of Testing and Materials: Part 20 Standard Test Method for Water Vapor Transmission of Materials in Sheet Form. (1972)
 19. Lee, C.H.: Temperature dependency of the equilibrium sorption isotherm and its utility in shelf life simulation of a packaged moisture sensitive pharmaceutical tablet. School of Packaging, M.S. thesis, Michigan State Univ., E. Lansing, Michigan, U.S.A. (1987)