

## 공정분석기술: 첨단 분석기술의 새로운 패러다임

김종윤<sup>1</sup> · 박용준<sup>1</sup> · 연제원<sup>1</sup> · 우영아<sup>2</sup> · 김효진<sup>3</sup> · 송규석<sup>1</sup>, ★

<sup>1</sup>한국원자력연구원 원자력화학연구부,  
<sup>2</sup>(주) 한국유나이티드제약 제제연구소, <sup>3</sup>동덕여자대학교 약학과  
(2008. 8. 19. 접수, 2008. 10. 6. 승인)

### Process analytical technology (PAT): new paradigm for the state-of-the-art analytical technology

Jong-Yun Kim<sup>1</sup>, Yong Joon Park<sup>1</sup>, Jei-Won Yeon<sup>1</sup>, Young-Ah Woo<sup>2</sup>,  
Hyo-Jin Kim<sup>3</sup> and Kyuseok Song<sup>1</sup>, ★

<sup>1</sup>Korea Atomic Energy Research Institute, Daejeon 305-353, Korea

<sup>2</sup>Korea United Pharm. Inc., Chungnam 339-841, Korea

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

(Received August 19, 2008, Accepted October 6, 2008)

**요 약:** 이미 석유화학산업 등 대규모 산업공정에서 널리 활용되고 있는 공정분석화학 및 공정분석기술의 역사는 오래되었지만, 최근 “공정분석기술(Process Analytical Technology: PAT)”의 새로운 개념이 매우 빠르게 일부 산업분야의 생산공정에 보급되고 있다. 본 총설에서는 이미 오래 전부터 대규모 연속식 생산라인에서 널리 활용되어 왔던 공정분석화학 및 공정분석기술의 신개념 첨단 분석기술로서의 태동 배경과 용어 정의 등을 명확히 하였다. 또한, 공정최적화를 위한 공정분석화학 혹은 공정분석기술의 기본개념, 계량화학 등의 공정분석화학 핵심요소, 국내외 산/학/연의 기술 및 활동 현황 등에 관하여 다루었고, PAT에서 주로 활용되고 있는 공정분석기기의 종류와 현황, 그리고 미래 유망기술 및 활용분야에 대해서도 소개하였다.

**Abstract:** Process analytics has been already widely utilized in a large-scale continuous production line such as petroleum industries for several decades. Although the process analytics has a long history, a concept of “Process Analytical Technology (PAT)” has been rapidly adopted as a new paradigm for the process monitoring in the production process of various industries. In this review, current status and recent developments of PAT in various research bodies have been introduced, including the introduction of various types of analytical instruments, chemometrics tools, and perspectives and future applications of PAT as well as the fundamentals on PAT such as terminology and its historical background.

**Key words :** Process analytical technology, process analytical chemistry, chemometrics, design of experiment, process monitoring, process analytics.

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)42-868-8226 Fax : +82-(0)42-868-8148

E-mail : sks@kaeri.re.kr

## 1. 공정분석화학의 역사

“분석”은 한자어로 “分析”으로 표기하며, 사전적 의미로는 어떤 사물을 이루고 있는 각 성분·요소를 갈라내는 것을 뜻하는데, 그동안 노벨 화학상과 물리학상의 상당한 부분이 새로운 분석기기 혹은 새로운 분석방법의 발견에 대한 공로로 수여된 것으로 보면, 분석화학이 과학 분야에서 차지하고 있는 중요성을 쉽게 추측할 수 있다. 저울을 이용한 중량분석기술은 18세기 후반 라부아지에(Antoine-Laurent de Lavoisier)가 질량보존의 법칙을 확립하는 과정에서 절대적인 역할을 수행했다. 이후 19세기 후반까지 분석화학은 지금의 주기율표를 구성하는 대부분의 원소를 찾아내는데 이용되었고, 20세기에 들어서면서부터는 물질의 특성을 규명하고 새로운 신물질들을 찾아내는데 있어서 매우 중요한 역할을 담당하고 있다.<sup>1</sup> 일반적으로 정통 분석화학자들은 항상 최고의 민감도와 고도의 선택성을 추구하였고, 분석기기의 성능은 그동안 전자공학 및 컴퓨터 성능의 비약적 발전과 더불어 괄목할 만한 성장을 계속해 왔다. 하지만, 19세기 후반 산업혁명이 정착된 이래 대량생산체제에 적합한 분석화학의 필요성이 대두되기 시작했고, 석유화학산업의 폭발적인 성장에 따라 이러한 필요성은 더욱 더 심화되었다. 실제로 현재의 공정분석화학은 전혀 새로운 개념이라고 볼 수 없다. 이미 1950년대부터 석유화학산업 분야에 적용되어 왔고, 식품, 제약, 생물, 정밀화학 등 거의 모든 화학 관련 생산공정에 널리 보급되면서 매우 빠르게 진화하면서 새롭게 재인식에 의해 탄생한 개념이라고 할 수 있다.<sup>2</sup> 공정분석화학이 추구하는 바는 생산용량, 품질, 비용, 운영 안정성 및 안전성, 폐기물 최소화 등과 관련되어 있는 화학공정 최적화와 제어의 성공적 달성이고, 이를 위하여 화학공정에 대한 모니터링 결과를 적절히 활용하는 것이다. 즉, 공정분석화학은 분석과학을 화학산업공정의 모니터링과 공정 제어에 적용하는 기술이다.<sup>3,4</sup> 약 70년 정도의 역사를 가지고 있는 것으로 알려져 있는 공정분석 관련기술은 PAC(Process Analytical Chemistry), 혹은 PAT (Process Analytical Technology)라는 기술전문용어를 채택하여 쓰이고 있다.<sup>5-8</sup> 본 저자들은 이를 우리말로 번역하여, 각각 “공정분석화학(工程分析化學)” 혹은 “공정분석기술(工程分析技術)”이라는 용어를 사용할 것을 추천한다. 이제까지 어떠한 문헌에서도 공정분석화학의 차이점을 정확히 설명하지 않고 있다. 오히려, 공정분석화학은 이미 오래 전부터 석유화학산업

에서 대규모 연속식 생산라인의 분석화학 전문가들 사이에서 널리 통용되어 온 개념이었다. 반면, 제약분야는 정부의 까다로운 규제와 규정 때문에 다른 분야에 비해 상대적으로 최신 기술의 도입이 어려웠다. 하지만, 불량약품 방지를 위한 공정분석기술의 대한 중요성을 인식하고, 2002년에 “PAT” 즉 “공정분석기술”이란 용어와 개념을 처음 도입하고, 지난 2004년 관련 지침을 발표하면서 의약품 생산 기술의 혁신을 위한 기업에서의 PAT 도입을 적극 권장하고 있다. 이와 같은 배경을 바탕으로, SCI 급의 논문의 제목에 PAT란 약어를 그대로 사용한 논문이 상당히 증가하고 있다.<sup>9-13</sup> 본 총설을 통하여, 공정분석화학의 공정분석기술이란 용어를 산업현장의 다양한 요구를 만족시킬 수 있는 새로운 개념의 첨단 분석기술 분야를 가리키는 말로 사용할 것을 제안하고자 한다. 각각 공정분석화학(PAC)은 기초·기반성격의 원천기술을 가리키는 말로 사용하고, 공정분석기술(PAT)은 원천 분석기술의 활용과 관련한 제반 응용기술을 가리키는 말로 사용할 것을 제안하고자 한다. 더불어, 공정분석화학 혹은 공정분석기술을 구성하고 있는 기술적인 핵심요소와 기반기술에 대하여 소개하고, 국내외 산업계, 학계, 관련 연구기관 등의 활동현황과 앞으로의 전망 및 활용분야 등에 대해서도 소개하고자 한다.

## 2. 공정분석화학의 핵심요소 및 분석기반기술

여러 개의 단위공정의 결합으로 이루어져 있는 전통적인 화학공정에서는 각기 다른 장소에 설치되어 있는 반응기로부터 소량의 시료를 채취하여 중앙 분

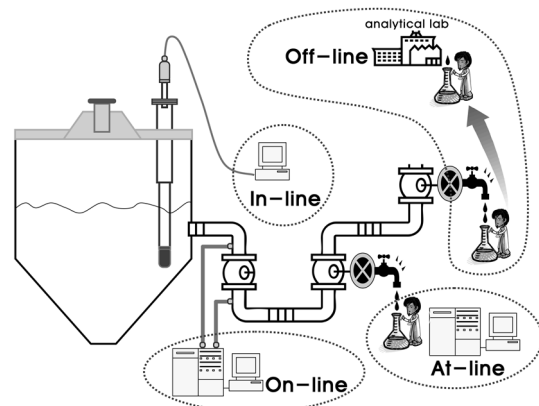


Fig. 1. Off-line, at-line, in-line, and on-line process analysis.

석실로 가져온 다음 고도로 숙련된 분석기술자들에 의하여 생산된 분석자료를 전체 공정의 최적화를 위한 기초자료로 활용한다. 이때 분석결과를 얻기 위해 보통 수 시간에서 수 일 간의 시간이 걸리는 경우가 많다. 공정최적화의 관점에서 유량, 체류시간, 온도, 압력 등과 같은 물리적 변수와 조성, 불순물 농도, 생산품 수율 등과 같은 화학적 변수를 정확히 파악하고 적절한 수준에서 관리하는 것은 매우 중요하다. 공정은 점점 더 복잡해지고, 신제품 생산주기는 더욱 더 짧아지고 있지만, 반대로 생산품의 품질에 대한 소비자의 요구는 더욱 높아지고 있어, 화학공정 분석기술자들은 공정최적화를 위하여 분석결과를 빠르고 정확히 도출하기 위해 집중적으로 노력하고 있다.

공정분석은 분석시료를 채취하는 행태(行態)에 따라 크게 오프라인(off-line), 앳라인(at-line), 온라인(on-line) 분석으로 구분한다. Fig. 1에 나타낸 것처럼 오프라인 분석은 수작업으로 시료를 채취한 후, 숙련된 분석관리 책임자에 의해 특별히 관리되고 있는 분석실로 이송한 다음, 표준화된 절차를 거쳐 측정한다. 고가의 분석기기를 공유하여 사용하거나 분석기술 전문가를 활용하는 경우에 유리한 방법이다. 앳라인 분석은 수작업으로 시료를 채취한다는 점에서는 오프라인 분석과 동일하지만, 현장작업자에 의해서 현장에서 바로 분석을 수행한다는 점에서 차이가 있다. 따라서, 앳라인 분석에서는 현장 작업자가 안정적으로 신뢰성이 높은 측정을 시행할 수 있도록 시료채취방법뿐만 아니라 측정절차가 비교적 간단한 분석기술의 개발이 선행되어야 한다. 반면에 온라인 분석은 시료채취에서 측정 및 결과에 이르는 전 과정이 현장에서 모두 자동적으로 이루어지는 것이다. 인라인(in-line) 분석과 비침습적(non-invasive) 혹은 비파괴적(non-destructive)

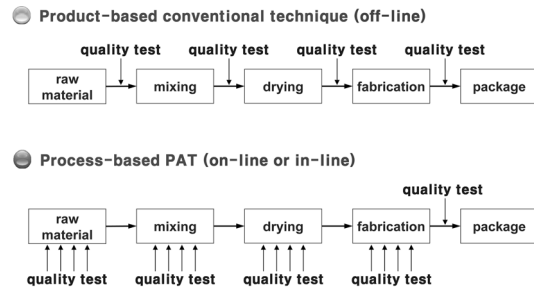


Fig. 2. A paradigm shift: from the traditional process analysis into the state-of-the-art process analytical technology (PAT).

분석과 같은 방법들은 크게 온라인 분석에 포함될 수 있다. 각각의 분석유형에 따른 장단점을 Table 1에 나타내었다. 온라인 분석은 자동화 시스템에 의하여 실시간으로 신속하게 분석결과를 수집할 수 있어서 시료채취와 측정을 반복적으로 수작업에 의해 수행해야 하는 오프라인 분석과 비교하여 초기 공정개발 및 설계 단계에서 특히 유리하다. 하지만, 아직도 많은 산업분야에서 기존의 오프라인 방식으로 공정분석을 하고 있다. 따라서, 이미 중간제품 혹은 최종제품이 생산된 이후에 공정분석을 실시하기 때문에 불량품에 의한 막대한 손실비용이 발생한다. Fig. 2는 최종생산품의 품질관리 측면에서 가장 경제적인 공정최적화를 위한 공정분석화학 혹은 공정분석기술의 기본개념을 나타낸 것이다. 그렇다고 해서, 온라인 분석이 공정분석기술의 모든 것을 대표할 수 있는 것은 아니다. 공정분석기술의 핵심요소인 시료채취 및 취급, 분석기기, 실험계획과 측정자료해석 등과 이들 요소기술을 유기적으로 활용할 수 있는 전문 인력 및 시스템의 확보 등을 모두 고려한 총체적 개념으로서 이해해야 한다.

Table 1. Benefits and drawbacks of off-line, at-line and on-line analysis [14]

	advantages	disadvantages
off-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>accurate analysis by experts</li> <li>analysis under optimum conditions</li> <li>low cost</li> <li>high flexibility in the operation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>slow analysis</li> <li>conflicts of priority in analysis</li> <li>additional cost for management</li> <li>a dispute over the data ownership</li> </ul>
at-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>exclusive use of the analysers</li> <li>quick sampling</li> <li>simple instrumentation</li> <li>data owned by process operators</li> <li>control of the priority in analysis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>low usage of radiation detection</li> <li>equipment needs to be robust to cope with production environment</li> </ul>
on-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>rapid analysis</li> <li>process automation</li> <li>exclusive use of the analysers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>long period of development and high cost</li> <li>high cost for the maintenance</li> <li>safety concerns for the electrici</li> </ul>

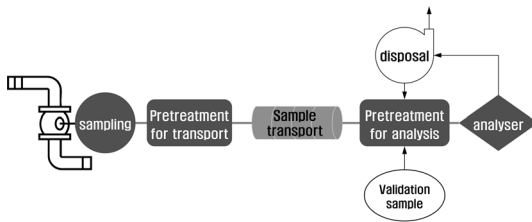


Fig. 3. Schematic diagram of a general sampling system.

## 2.1. 시료채취 및 취급 시스템

시료채취 시스템은 실험실 수준의 분석전문가들이 그 중요성을 간과하기 쉬운 분석과정 중의 하나이지만 실제 현장의 공정분석에서는 분석의 출발점으로서 최종 분석품질을 좌우하는 매우 중요한 부분을 차지한다.<sup>13,14</sup> 시료채취 시스템 구축에 있어서는 시료의 대표성, 적합성, 시기적절성, 인체 및 환경에 대한 안전성, 신뢰성, 경제성 등의 요소들을 매우 세밀하게 고려해야 한다. 최적의 시료채취 시스템을 구축하는 것은 각각의 공정상황에 크게 좌우되므로 일반적인 방법을 제시하는 것은 매우 어려운 일이다. 다만, 최적 시스템 구현을 위한 체계적인 접근방식과 기본원리를 이해함으로써 다른 산업분야에서 성공적으로 활용되고 있는 기술들을 적용할 수 있다. Fig. 3는 시료채취 및 취급 시스템의 일반적인 구성 및 흐름도이다. 기본적으로 공정시료 채취, 이송을 위한 시료전처리, 시료 이송, 측정 후 시료처분의 단계로 이루어져 있다. 공정시료채취 단계에서는 시료의 대표성, 타이밍이 중요하다. 다음 단계에서 고려해야 할 것은 시료이송에 관한 문제이다. 일반적으로 시료를 채취하는 곳과 분석이 이루어지는 곳이 다르기 때문에 시료를 적절한 장소까지 이송하는 과정이 필요하다. 이때 이송거리가 짧은 경우에는 별 문제가 없지만, 때때로 수 미터에서 100미터에 이르는 거리를 이동해야 하는 경우에는 시료를 이동에 적절한 상태로 변환시키는 공정이 필요하다. 시료채취 및 이송을 위한 시료전처리에서는 각 부분에서의 오염, 스케일링 및 도관의 막힘 방지 등을 통한 신뢰성 확보가 매우 중요하다. 공정시료의 이송 단계에서 고려해야 할 점은 적절한 시기에 분석이 가능할 수 있도록 타이밍을 잘 맞추어야 하고, 이송도중 시료대표성이 떨어지지 않도록 주의해야 한다. 시료이송속도는 분석기기에서 필요로 하는 시료의 양과 측정주기에 대한 정보를 바탕으로 결정되어야 한다. 측정을 위한 시료전처리는 이송되어 온 시료가 공정분

석기기에 투입할 수 있는 상태로 처리하는 단계이다. 열역학적 상태, 온도, 압력, 유량 등 분석에 적합한 상태인지 확인하고, 시료를 분석기기에 투입하는 단계로서 고가의 분석기기에 문제를 일으키지 않도록 유의하여야 한다. 다음 단계는 공정분석화학에서 가장 중요한 부분을 차지하는 시료분석의 단계이다. 검량(calibration)과 검증(validation)의 과정을 통하여 공정시료의 측정결과에 대한 신뢰성을 확보해야 한다. 검량과 검증절차는 결과의 신뢰성 확보에서 절대적으로 중요한 부분이다. 검량은 초기 분석기기의 응답특성을 점검하기 위해 전 계측영역에 대해서 실시하는 작업을 일컫는 말이다. 이에 대하여 검증은 일상적인 공정운영 도중에 실시하거나, 필요에 의하거나 주기적 검증을 위하여 실시하며, 주로 단지 한 조건에서만 검증하는 경우가 많다. 검량과 검증을 위해서 일반적으로 미리 정확한 물성이나 화학적 조성을 알고 있는 표준물질을 사용하는데, 대개 고가이고 확보하기가 어려운 경우도 많다. 연속공정에서 인라인, 혹은 온라인 분석의 경우에는 검량과 검증방법이 실험실 분석에서와는 다른 방식의 과정을 거쳐야 하는 경우가 많다. 적외선 분광측정에 의한 건조공정에서와 같이 때로는 단위공정의 특정목적에 따라 검량과검증이 필요하지 않도록 설계하는 경우도 있다. 분석기기가 정상적으로 운영되고 있는지 확인하기 위해서는 시험시료(test sample)를 투입하여 검증하는 절차를 거친다. 이 때 검량을 다시 해야 하는지 혹은 유지보수의 필요성이 있는지 결정하기 위해서 통계적 방법을 사용한다. 분석기기의 성능검증(validation)을 위하여 시료를 채취하여 실험실 기기로 분석한 결과와 비교하는 것은 비효율적인 방법이지만, 현재 현장에서는 이와 같은 방법을 사용하여 확인을 하는 경우가 많다. 측정을 끝낸 후 가장 마지막으로 시료의 처분에 관계된 단계에 대한 시스템 설계가 필요하다. 환경에 대한 오염규제와 시료처분에 따른 추가적 비용문제를 고려해 볼 때, 시료를 재순환하여 사용하거나 환경에 그대로 방출할 수 있는 형태로 변화시키는 것이 가장 바람직하지만, 실제로 그렇지 못한 경우가 많다. 시료를 재순환하여 사용하는 경우에도 시료 재순환을 위한 압력차이 등 공정설계 시 세심한 주의를 필요로 한다.

## 2.2. 분석기기

분석기기는 대상 시료의 물리화학적 특성에 따라 물리적 물성분석기기와 화학적 물성분석기기로 구별할 수 있다. 물리적 물성분석기기를 이용하여 점도,

밀도, 굴절율, 열전도성, 옥탄가, 인화점, 운점, 끓는점, 어는점, 증기압 등을 측정한다. 하지만, 이와 같은 물리적 물성치들은 공정 내 유체의 화학적 조성과의 밀접한 관계를 가지고 있는 것들이다. 따라서, 이와 같은 물성치를 측정함으로써 화학적 조성의 변화를 추론하기도 한다.<sup>15</sup> 예를 들면, 액체의 점도가 증가하는 것으로 시료 내에 끓는점이 높은 성분의 함유량이 증가한 것으로 생각할 수 있고, 인화점이 상승하면 끓는점이 낮은 성분이 상대적으로 많은 것으로 예상할 수 있다. 물리적 물성치의 분석은 석유화학공업에서 많이 활용되고 있는데, 굴절율의 경우는 식품, 음료, 양조산업에서 특별히 더 많이 활용되고 있다. 이러한 공정분석기기들은 1950년대에 처음으로 석유정제산업분야에 활용되기 시작했지만, 현장의 작업자들은 측정자료에 대하여 신뢰하지 않았기 때문에 공정제어를 위한 목적으로 활용되지는 않았다. 이후 전자산업의 성장과 더불어 분석기기의 신뢰성에 많은 향상과 발전에 따라 현재는 공정제어와 최적화를 위한 실시간 측정자료를 제공함에 있어서 핵심적인 역할을 담당하고 있고, 자가진단과 유지보유, 결과보고 등 여러 가지 장점과 이유 때문에 많은 수의 공정분석시스템이 마이크로프로세서를 기반으로 한 공정제어 시스템으로 변화하고 있다.

반면에 화학적 조성과 성분을 분석하기 위한 공정분석기기들에는 크로마토그래피, 광학적 분광분석, 질량분석, 전기화학적 분석 등이 있다.<sup>5-8,14</sup> 이 가운데에서 크로마토그래피는 실험실 분석에서 뿐만 아니라, 공정분석에서도 가장 널리 활용되고 있는 분석기기 가운데 하나이다. 1952년 이후로 크로마토그래피는 괄목할만한 성장을 해왔고, 시료의 분리와 정량적 분석을 한번에 실시할 수 있다는 장점 때문에 공정분석분야에서 많은 문제들을 간단히 해결해 왔다. 자외선, 가시광선, 근적외선, 적외선 등을 이용한 광학적 분광분석은 다양한 분야에 적용성이 우수한 장점을 가지고 있다. 고체, 액체, 기체, 심지어 초임계 상태에 있는 시료에 대해서도 적용이 가능하며, 측정 가능한 농도의 범위가 수 mg/kg에서 수만 mg/kg에 이르기까지 매우 넓은 범위를 다루고 있다. 비침습적(non-invasive) 측정에 의한 실시간 공정모니터링이 가능하여 초고압, 고진공, 초고온, 극저온 등 극한 상황에서도 적용이 가능하다. 광학적 분광분석기술은 현재 광섬유를 이용하여 활용분야를 확대하고 다변량 해석기법과 접목함으로써 공정분석분야에서 괄목할만한 성장을 이루고 있다. 최근에는 기존의 광학적 분광분석이 물질과의

상호작용이 탄성적인 것에 기반으로 한 것과 달리 비탄성 산란에 의한 정보를 해석하는 라만(Raman)분광분석에 대한 연구 및 기술개발이 활발히 이루어지고 있다.<sup>16,17</sup> 반면에 질량분석은 다성분 분석을 수 초 내에 신속하게 처리할 수 있다는 장점 때문에 환경 모니터링이나 공정제어를 위한 분석에서 효과적으로 활용될 수 있다. 질량분석에 의한 공정분석방법은 주로 발효공정에서 이산화탄소와 산소의 비율을 모니터링하고 적절한 수준으로 관리하는데 활용되고 있고, 철강산업에서 발생하는 폐가스의 조성을 매우 신속하게 분석하기 위해 필요하며, 암모니아, 아크릴로니트릴, 메탄올을 생산하는 공정에서 한 대의 질량분석기만으로 다양한 생산물을 모니터링하는데 활용이 가능하기 때문에 기존의 공정분석기기를 대체하고 있다. 다양한 지점에서의 휘발성유기화합물(volatile organic substances)과 같은 위해물질에 대한 환경 모니터링을 신속하고 정확하게 처리하는데 있어서도 질량분석이 큰 장점을 가지고 있다. 전기화학적 방법은 나노 몰 수준의 극미량의 화학적 성분을 선택적으로 측정할 수 있다. 다만, 전기화학적 방법은 거친 공정환경에서의 안정성이 요구된다. 특히 장기적 안정성은 공정분석에서 활용되기 위한 필수적 요소이다. 대부분의 경우에 시간에 따라 센서의 감도가 쉽게 떨어질 수 있기 때문이다. 유리전극을 이용한 pH 측정은 산업폐수처리, 펄프 및 제지,

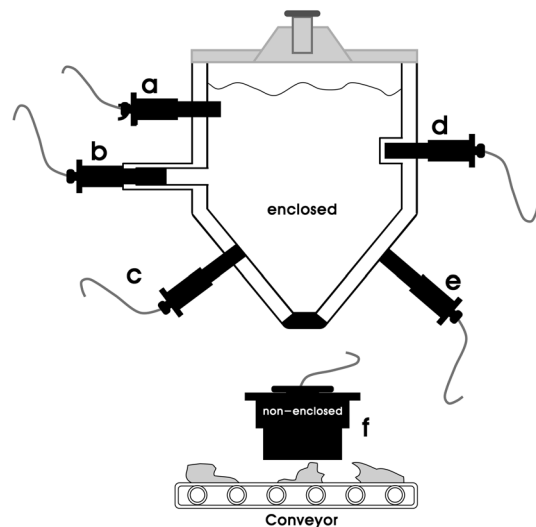


Fig. 4. Various types of on-line analysis. (a) invasive and intrusive technique, (b) invasive and extractive technique, (c) invasive and non-intrusive technique, (d) non-invasive and intrusive technique, (e) non-invasive and non-intrusive technique, and (f) non-enclosed and non-invasive technique.

합성고무, 전력, 광물, 제약과 비료산업 등에 걸쳐 널리 활용되고 있는 대표적 전기화학적 측정시스템 중의 하나이다. 전극의 오염과 보정은 유리전극을 사용한 pH 측정에서 가장 중요한 문제 가운데 하나이기 때문에, 바늘처럼 뾰족하거나 혹은 반대로 납작하고 평편한 형태 등 다양한 형태의 유기전극을 사용하고, 전극보호를 위한 멤브레인을 사용하기도 하며, 오염을 제거하고 세척하기 위한 초음파 변환기 등 다양한 방법을 도입하고 있다. 전기화학적 측정방법은 맥주 생산공정에서 염소이온의 농도를 정량하는데 활용되기도 한다. 맥주 내에 존재하는 염소이온의 농도는 맥주의 풍미를 좌우하는 매우 중요한 인자이다. 전위차 측정에 의해서 높은 수준의 정밀도를 얻을 수 있으며, 자동정장장치를 이용하게 되면 일상적인 자동분석도 가능하다.

한편, 공정분석기기를 적용하는 형태에 따라 침습적인(invasive) 방법과 비침습적인(non-invasive) 방법, 내부침입적인(intrusive) 방법과 비침입적인(non-intrusive) 방법으로 구분하기도 하는데, pH는 대표적인 침습적/침입적인 분석방법에 속한다.<sup>14</sup> Fig. 4에서와 같이 공정의 특성과 공정분석의 목적에 따라 적절한 방법을 선택할 수 있다. 비침습적 분석기기의 대표적 응용분야와 현황에 대해서는 Table 2에 간략히 나타내었다. 온라인 분석의 경우 비침습적인 방식의 분석은 많은 장점을 가지고 있는데, 1980년대까지만 해도 거의 모든 비침습적인 방법은 대부분 물리적 물성치를 측정하기 위해 개발되었었다. 1990년대 이후 다변량 해석기술의 발전과 더불어 화학적 측정에 의한 공정분석기술이 상당히 발전하였다. 비침습적/비침입적인 방법

은 물리화학적 정보를 전기적 신호로 변환시켜주는 트랜스듀서(transducer)가 반응기 내의 내용물과 직접적인 접촉을 하지 않고, 공정유체의 흐름 등 유동상태에 미치는 분석기기에 의한 영향을 최소화할 수 있으며, 유체에 의한 분석장비 부식의 문제를 가지고 있지 않는 등 많은 장점을 가지고 있다. 모든 비침습적 방법들은 반응기 벽을 통과할 수 있는 열, 감마선, 엑스선, 중성자, 초음파, 마이크로파 등을 이용한다. 반응기 벽을 직접 통과할 수 없는 경우, 적절한 재질의 창문을 만들어 줌으로써 비침습적 분석이 가능하도록 설계할 수 있다. 마이크로파는 플라스틱이나 세라믹을 사용하고, 가시광선, 적외선 등에는 투명한 유리 혹은 사파이어 재질의 창문을 사용한다. Fig. 4 (바)에서처럼 비침습적 방법의 하나로서 콘베이어 벨트 위를 지나가는 경우나 제지이나 방직공정에서와 같이 필름형태의 연속적 공정에서는 엑스선형광분석(x-ray fluorescence: XRF), 베타선분석이나 확산반사분광분석과 같은 다양한 분석방법이 가능하다. 중성자를 이용한 방법은 현존하는 다른 어떠한 비침습적/비침입적인 방법에 비하여 투과력 측면에서 매우 우수하다. 중성자는 수분에 존재하는 수소원자에 특별히 민감하게 작용하기 때문에 수분함량분석에 있어서 매우 탁월한 장점을 가지고 있지만, 현재 국내에서는 중성자선원으로 사용되는 방사성 동위원소의 취급과 관련한 다양한 규제와 엄격한 관리 등의 이유로 제대로 활용되고 있지 못하지만, 천연자원이 많은 국가에서는 지하광물탐사 등에 많이 이용하고 있다. 따라서, 현재 <sup>40</sup>K와 같이 자연방사능을 가지는 특정원소를 사용함으로써 가능하면 낮은 방사능의 방사성동위원소를 사용하는 계측 신기술

Table 2. Characteristics and applications of non-invasive process analysis

method	characteristics	applications
neutron	- neutron shield - Shielding 5% per mm	sensitive to element rich in hydrogen and moisture measurement
gamma ray	- gamma-ray shield - radioactive decay	measurement of density and thickness and flow density
microwave	- applicable to solid/liquid/gas - reflection from metal surface	measurement of dielectric constant and water content of oils
X-ray fluorescence	- applicable to solid/liquid/gas - low penetration for steels	quantitative elemental analysis
Infrared emission	- analysis of organic compounds - difficult in quantitative analysis	Composition analysis of films
acoustic emission	- applicable to dynamic process - indirect chemical analysis	flow monitoring and characterisation of fluid beds
ultrasound	- analysis of physical properties	level measurement

을 개발하고 있다.

**2.3. 실험계획과 측정자료 해석**

계측기기의 눈부신 발전과 컴퓨터의 성능이 획기적으로 향상됨에 따라 유용한 정보(information)을 얻기 위해 처리해야할 원시자료(raw data)의 양도 비약적으로 증가하고 있다. 실험실 정보관리 시스템(LIMS: Laboratory Information Management System)은 실험실과 현장에서의 방대한 분석자료 관리와 관련된 모든 문제에 대한 최선의 해결책이었다. 현재 LIMS는 크게 발전하여, 범죄학, 의학, 생명공학 등 여러 분야에서 다양한 목적을 달성하기 위한 효율적인 실험실 관리의 도구로 활용되고 있다.<sup>18-20</sup>

한편, 다변량(multivariate)의 자료를 취급하여 유용한 정보를 추출해 낼 수 있는 기법에 대한 연구는 이미 1930년대에 발표되었고, 심리학, 사회학, 경제학 분야에서는 널리 사용되던 통계적 방법이었다.<sup>21</sup> 하지만, 화학분야에 도입되기까지는 상당히 오랜 시간이 걸렸다. 1960년대가 되어서야 비로소 처음 분석화학 분야에 적용되었던 것이다.<sup>22</sup> 1971년 스웨덴 우메오대학(Umeå University)의 Svante Wold는 영어의 “chemometrics”에 해당하는 스웨덴어 “kemometri”라는 용어를 처음 사용하였고, Wold에 의해 chemometrics라는 용어가 처음 SCI 데이터베이스에 등재된 것은 1973년의 일이다.<sup>23</sup> Chemical informatics 혹은 chemoinformatics라고도 하고, 우리말로 화학계량학, 계량화학, 계량분석화학, 화학정보학 등 다양한 이름으로 불리는데, 대한화학회의 화학술어집에서는 “화학정보통계학”으로 번역하였고, 본 논문에서는 이 용어를 채택하였지만, chemometrics가 경제학 등의 용어에서 힌트를 얻어 명명된 것을 감안할 때 “계량화학”이라고 번역하는 것이 가장 올바른 것으로 여겨진다.<sup>24</sup> “화학정보통계학”이란 우리말 용어는 chemometrics가 통계를 기반으로 하고 있다는 것을 잘 나타내어 주며, 일부 학자들은 화학정보통계학을 가리켜 화학적 사고와 통계학적 사고의 조합(combination)이라고 하는 말로써 표현하고 있다. 국제 화학정보통계학회(The International Chemometrics Society)는 “Chemometrics is the science of relating measurements made on a chemical system or process to the state of the system via application of mathematical or statistical methods.”라는 정의를 채택하였고, 화학측정과 통계적 해석이 계량화학의 기본적 요소라는 것을 알 수 있다. 계량화학은 실험의 계획단계에서 정보를 추출해 내고 최종

의사결정에 이르기까지의 전 과정에 걸쳐 체계적 접근방식을 지원하기 때문에 이제는 분석화학의 한 부분으로 간주되고 있으며, 매우 유용한 방법으로 인정되어 다양한 분야에서 계속적으로 진화하고 있는 기술이다.<sup>25</sup>

계량화학적 해석기법은 실험설계, 신호처리(혹은 분석자료 전처리), 정량분석과 정성분석 등의 요소기술로 이루어져 있다. 실험계획법(design of experiment: DOE)은 공정분석화학에 있어서 계량화학적 모델을 수립하기 위한 출발점이다.<sup>26</sup> 실험계획법은 효율적인 실험을 위한 사전계획을 세우는 방법으로서 공정분석화학과 실험실 규모의 분석화학에서 모두 활용되고 있다. 즉, 실험계획법은 최소의 실험 횟수만으로 최대의 정보를 얻을 수 있는가를 계획하는 것이다. 일반적으로 분석결과는 원료, 실험장치, 숙련도, 실험환경 등의 차이에 의하여서 영향을 받기 때문에 측정결과에 영향을 미치는 원인이 서로 어떻게 연관되어 있는가를 명백히 알아내기는 매우 어렵다. 따라서, 실험계획법에서는 어떤 요인이 분석결과에 영향을 끼치며, 그 영향의 양적인 정도를 추정하고, 미미한 요인들이 전체 결과에 미치는 영향의 정도와 측정오차를 알아내어, 공정분석을 위한 최적의 조건을 찾아낸다. 따라서, 실험계획법을 통하여 공정작업표준을 설정하고, 원료, 장치, 측정방법 등을 선택하는 기준을 마련할 수 있다. 실험계획법에서는 측정자료를 통계적 방법에 의해 처리하므로 사전에 철저한 계획을 세워야 한다. 실험계획이 잘 되어 있으면 결론을 명확히 해석할 수 있을 뿐만 아니라 분석하기도 쉽다. 피셔(Ronald A. Fisher)에 의하여 농업 및 생물분야에서 처음 시작한 실험계획법은 공장분석화학에서 품질관리와 공정관리 분야에서 큰 기여를 하고 있다. 공장에서의 실험은 연구실에서의 실험보다 일반적으로 비용도 많이 들고 실험환경 및 조건을 균일하게 하는 데 어려움이 있으므로 실험계획법을 적용해야 한다. 큰 공장에서는 현장을 축소시켜서 놓은 모의 공정이 있고, 현장에 실제로 적용시키기 전에 실시하여 시행착오를 줄이고 있다. 이 파일럿 공정에서의 결과가 반드시 현장과 같지는 않겠지만, 예상치 못했던 불량품이 대량으로 발생하거나 안전사고 등을 미연에 방지 할 수 있을 것이다. 산업 공정현장에서의 분석과 실험실과의 가장 큰 차이점은 현장에서는 끊임없이 생산을 진행시켜야 하므로 전 공정, 후 공정까지를 포함해서 전체의 작업흐름에 영향을 미치지 않도록 생산량과 품질을 안정적으로 유지해야 할 경우가 많다. 따라서 실험계획법을 실제 적

용하여 실시하는 경우 여러 가지 제약이 많다. 실험실에서는 생산의 흐름과는 무관한 오프라인 분석이 대부분이므로 이와 같은 제약을 고려할 필요가 없다. 또한 현장에서는 생산단위의 설비를 사용하므로 단 한번의 시험에 대해서도 실험에 걸리는 소요시간의 문제와 비용의 문제가 발생하기 때문에 많은 실험을 할 수 없다. 또한 현장의 실험에서는 관련된 인자의 수가 일반적으로 많아지게 된다. 왜냐하면 현장실험에는 실험의 조건과 환경을 균일하게 하는 것이 어렵고 따라서 특성치에 영향을 주는 인자가 많아지기 때문이다. 반면에 연구실에서는 원료, 온도, 시간 등 인자들에 대한 환경 조건을 관리하는 것이 용이하므로 실험자가 원하는 소수의 인자만을 선택함으로써 실험계획이 용이해 진다. 더욱이 소수의 전문가에 의해 실험이 수행되는 실험실 분석에서와 달리 현장에서는 수많은 현장작업자들이 현장업무를 수행하고 있고, 평소의 작업표준과 다른 생소한 작업을 해야 하므로 작업자의 훈련과 관리에 특별히 주의를 기울여야 한다는 것이다. 실험계획은 일반적으로 실험목적의 설정, 특성치의 선택, 인자와 인자수준의 선택, 실험조건 및 순서의 배치, 실험의 실시, 측정자료의 해석의 순서로 이루어진다. 무작위 배열(랜덤화)의 원리, 반복의 원리, 구획화의 원리, 교락의 원리, 직교화의 원리 등 다섯 가지 실험계획에 사용되는 기본원리를 통하여 정밀도 향상, 자료해석을 용이하게 수행할 수 있고, 요인배치법(factorial design), 분할법(split-pot design), 교락법(confounding method), 일부실시법(fractional factorial design), 불완전구획계획법(incomplete block design), 반응표면계획법(response surface design) 등의 방법을 활용한다.

실험계획법을 활용하여 분석을 실시하면, 측정자료가 생산되는데, 원시 측정자료에 포함되어 있는 잡음 신호 등을 제거하기 위해 다양한 수학적인 측정자료 전처리 기법을 활용하여 변형시킨 다음, 계량화학적 최적화 모델 수립에 이용한다. 대부분의 경우에 이와 같은 자료전처리 작업이 모델성능 향상에 도움이 되지 않지만, 원래 가지고 있는 정보를 변형시키게 되므로 세심한 주의를 필요로 한다. 자료전처리는 크게 시료에 대한 자료전처리와 변수에 대한 자료전처리가 있다. 시료에 대한 자료전처리 기법에는 정규화(normalization), 가중치 도입(weighting), 평활화(smoothing), 기준선 보정(baseline correction) 등의 방법이 있다. 변수에 대한 자료전처리 기법에는 평균중심화(mean-centering), 가중치 도입(weighting) 등의 방법이 있다.

예를 들면, 크로마토그래피 분석에서 시료량의 차이에 의한 영향을 최소화하거나, 근적외선분광분석에서 광로길이(pathlength)의 차이에 의한 영향을 배제하고자 하는 경우, 시료에 대한 정규화를 통해서 원시자료 사이의 규모의 차이에서 유래된 계통적인 변동에 의한 영향을 줄일 수 있다. 특정 시료에 의한 영향을 부각시키거나, 혹은 반대로 제거해야 할 경우에는 가중치를 도입한다. 가중치 도입방법은 일정 상수로 나누어 준다는 점에서는 정규화와 비슷하지만, 상수를 정의하는 방법이 다르다. 즉, 임의의 상수를 마음대로 정하여 가중치로 사용할 수 있다. 물론 미리 각 시료에 대한 상대적 중요성에 대한 정보를 미리 알고 있는 경우에만 사용할 수 있다. 우연한 잡음신호를 제거하기 위해서 다양한 평활화 기법을 사용하며, 기기 자체의 특성에 기인한 계통적 변동의 영향을 배제하기 위해서 기준선 보정방법을 사용한다. 대표적인 기준선 보정방법은 1차 미분 혹은 2차 미분에 의한 방법이 있으며, Savitzky-Golay 방법을 사용한 미분방법이 많이 활용되고 있다. 그 밖에 반사분광분석분야에서 산란에 의한 영향을 제거하기 위하여 많이 사용되고 있는 기준선 보정방법은 multiplicative scatter correction(MSC)라고 하는 것이 있다. 한편, 변수에 대한 자료전처리 방법 중 가장 일반적인 방법으로 평균중심화(mean-centering)는 모델수립에 악영향을 끼치는 경우는 거의 없기 때문에 대부분의 계량화학적 모델수립을 위한 측정자료 전처리에 활용하고 있다. 가중치 도입방법에서는 최종 모델에 끼치는 상대적인 영향을 배제하거나 혹은 증대시켜주기 위해 특정변수에 대하여 임의의 가중치를 도입한다. 시료에 대한 가중치 도입방법에서와 마찬가지로 사전에 각 변수에 대한 정보를 기반으로 임의의 가중치를 도입하는 방법이 있다. 극단적으로 일부 변수들에 대해서 가중치를 0으로 만들어 버리는 변수선택(variable selection)의 방법을 사용하기도 한다. 그 외에 각 변수를 표준편차로 나누어 주는 변동눈금조정(variance scaling)방법이 있고, 변동눈금조정과 평균중심화를 같이 수행하는 자동눈금조정(autoscaling) 방법 등이 있다. 자동눈금조정방법은 결과적으로 원래 가지고 있던 측정자료에 변형이 되어 가지적으로 관찰하고 이해하기가 불편한 점이 있지만, 실제 모델의 성능을 향상시키기 위해서는 매우 좋은 방법 중의 하나이다.

자료전처리가 끝나면 분석목적에 따라 정성분석 혹은 정량분석을 실시하게 된다. 패턴인식(pattern recognition)은 계량화학의 역사에서 가장 많이 활용되



어 온 기법이다. 패턴인식기법은 정성분석기법으로서 크로마토그래피 결과로부터 와인의 원산지를 구별하고, 재배년도를 예측할 수 있으며, 스펙트럼을 분석을 통한 화재의 원인규명과 중금속 측정에 의해 강물의 오염원 추적기술에 활용 가능하다. 공정분석화학에서 패턴인식기법은 각 단위공정에서 원료물질을 구별함으로써 원료의 특성차이에 의해 발생하는 정량분석의 품질저하를 방지할 수 있다. 공정분석화학에서 우리가 다루게 되는 원시자료들은 대부분 숫자로 이루어져 있다. 패턴인식은 숫자로 이루어져 있는 이들 자료 사이의 유사성(similarity)을 “거리(distance)”라고 하는 정량적 기준을 사용함으로써 비슷한 유형의 자료들을 “계급(class)”의 개념을 사용하여 분류한다. 따라서 “거리”는 패턴인식에서 매우 중요한 위치를 차지하며, 다양한 방식으로 정의된 거리를 사용하여 계급을 구분한다. 계급사이의 차이를 분명히 나타낼 수 있다면, 그것은 바로 패턴인식을 성공적으로 수행했다는 것을 의미한다. 하지만, 기본적으로는 대상물질의 미묘한 화학적 차이를 선택적으로 감지할 수 있는 측정기기를 사용해서 의미있는 자료를 생산해 내야 한다. 계급 사이의 거리가 멀리 떨어지면 떨어질수록 패턴인식에 의한 정성적 자료해석에 있어서 유리하다. 패턴인식에는 수많은 기법들이 있지만, Fig. 5에 나타낸 것처럼 크게 두 가지 범주 중에 하나에 속한다. 지도학습형 패턴인식(supervised pattern recognition)이라고 하는 것은 미리 알고 있는 유형의 시료들을 측정하여 학습에 의해 각각의 패턴을 인식해 놓는 것이다. 예를 들

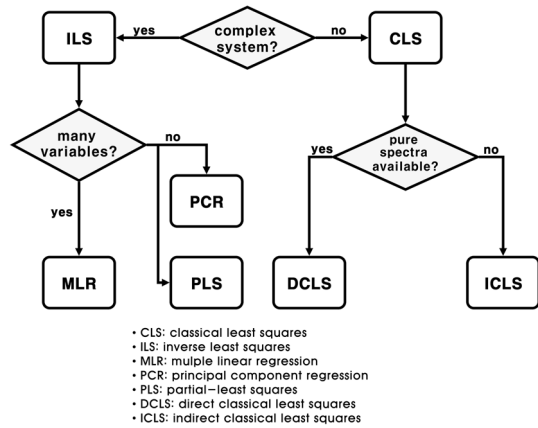


Fig. 6. Flow scheme for the multivariate calibration.

면, 사전에 미리 A 그룹의 시료대표들과 B 그룹의 시료대표들을 측정 한 결과를 바탕으로 패턴을 파악해 놓는 것이다. 향후에 마주치게 되는 미지의 시료는 미리 학습에 의해 확립된 모델에 근거하여 A 집단에 속하는지 B 집단에 속하는지 아니면 그 어떤 그룹에도 속하지 않는지를 판별 혹은 분류하게 된다. 이에 반해 자율학습형 패턴인식(unsupervised pattern recognition)은 사전지식없이 바로 양상이 비슷하게 나타나는 시료들끼리 계급을 형성하게 한다. 우리는 원하는 정보의 유형에 따라 지도학습형 혹은 자율학습형 패턴인식을 선택할 수가 있게 된다. 예를 들면, 비록 우리가 사전에 미리 시료의 정보를 입수할 수 있더라도 정상적인 시료 가운데에서 비정상적인 소수의 시료를 구

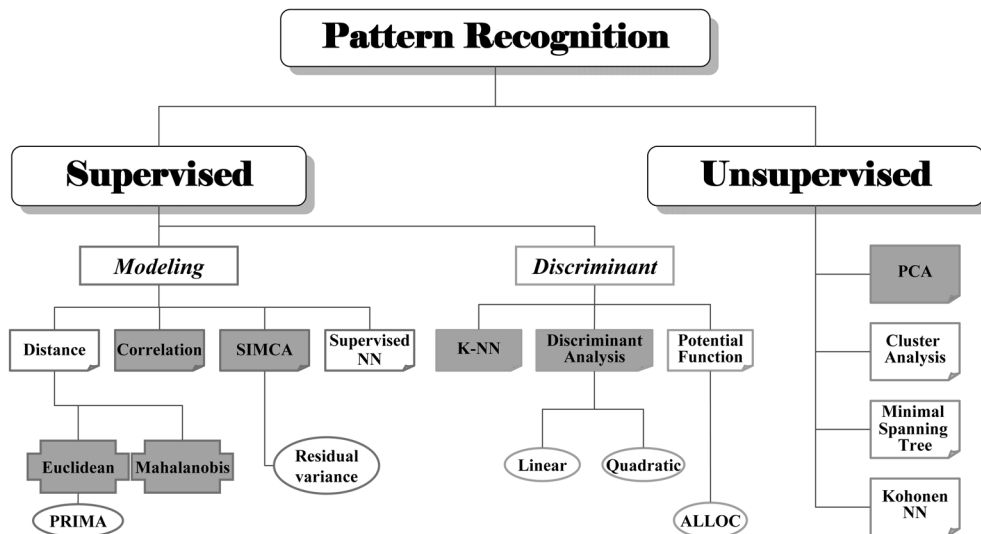


Fig. 5. Classification of pattern recognition techniques.

별해내는, 즉 이상치 (outlier)를 찾아내야 하는 경우에는 자율학습형 패턴인식기법을 활용한다. 반면에, 정량분석은 Fig. 6에서와 같이 계측기기로부터 생산되는 측정자료와 시료의 특성 사이의 관계에 대한 수학적 검량(calibration)모델을 수립함으로써 주어진 측정값으로 시료의 특성치를 예측(prediction)하는 과정이다. 가장 대표적이며 간결한 검량모델은 단순선형회귀모델이다. 단순선형회귀모델은 단변량 자료해석기법이며, 다변량 자료해석기법에는 다중선형회귀(multiple linear regression: MLR), 부분최소자승회귀(partial-least squares regression: PLS), 주성분회귀(principal component regression: PCR) 등이 있다. 다변량 검량모델은 다양한 성분의 혼합물을 동시에 분석할 수 있고, 정밀도를 향상시킬 수 있으며, 측정오류를 발견해 내는데 있어서 단변량 방법에 비해서 장점을 가지고 있기 때문에 공정분석화학의 관점에서 현재 많은 관심을 모으고 있는 기술이다. 오늘날 계측기기의 성능은 눈부시게 발전해 왔다. 하지만, 많은 분석화학자들이 고전적인 자료해석방법에서 벗어나지 못하고 있는 부분이 많다. 계량화학은 이론적인 근거에 의한 자료해석이라기 보다는 실험적으로 얻어진 결과에 대한 효율적인 처리 방법으로서의 새로운 패러다임이라고 이해해야 한다. 이 점에서 다변량적인 접근방법은 패러다임의 일대 전환이라는 측면에서 매우 중요한 의미를 가진다. 이와 같은 패러다임의 전환의 대표적 사례가 근적외선에 의한 분석방법의 개발이다. 오랜 기간 동안 분광분석화학자들 사이에서 근적외선 영역은 쓸모없는 부분이였다. 특정 관능기에 의한 bending, stretching, scissoring 등 순수한 분자진동에 의한 흡수분광은 거의 없고, 대부분의 영역에서 이들이 중첩되어 나타나기 때문에 단변량적인 방법으로는 해석이 불가능하였다. 하지만, 계량화학의 등장과 함께 다변량적인 해석기법을 적용함으로써 비로소 정량분석이 가능해진 것이다. 근적외선분광분석법을 사용함으로써 소맥 내에 존재하는 단백질 정량분석을 위한 Kjehldahl 방법을 대체하고, 가솔린의 옥탄가를 결정하는 방법에 활용함으로써 분석시간과 인체 안전성의 문제를 해결하였던 것은 이와 관련한 좋은 사례이다. 다변량 회귀분석 가운데에서 PLS와 PCR은 가장 많이 사용되고 있는 방법이다. 이들 방법은 선형조합(linear combination)에 의한 새로운 변수를 취급함으로써 대량의 측정자료로부터 의미있는 정보만을 추출해 내는 방법으로서 최근에 다양한 분야에서 활용성이 매우 높은 정량분석방법이다. 재미있는 사실은 다변량 분석을 시행하기 전 원래의

변수들은 서로 “비독립적”이지만, 선형조합에 의해 새롭게 만들어진 새로운 변수들은 서로 “독립적”이다. 비독립적이라는 것은 원래의 변수들이 서로 중첩된 정보를 포함하고 있다는 뜻이고, 독립적인 변수들은 서로 간에 중첩되지 않은 순수한 정보라는 것을 나타낸다. 두 방법은 이렇게 중첩되어 구별할 수 없는 원시 측정자료를 수학적 도구를 사용함으로써 분리할 수 있는 도구를 제공해 줌으로써 새로운 생명의 숨결을 불어넣어 준 것이다.

### 3. 공정분석화학분야에서의 산·학·연 연구 및 개발 현황

공정분석화학의 기술적 발전의 속도가 매우 빠르고, 교육기관, 연구소, 산업체 등에서 다양한 종류의 수많은 기술들을 끊임없이 배출하고 있기 때문에, 현실적으로 모든 관련 기술을 한 기관에서 모두 파악하고 연구할 수 없다. 연구비와 인력 그리고 시간의 제약 등을 고려하여 최적의 효율적인 운영을 최선의 목표로 하는 기업체에서는 외부에 아웃소싱(outsourcing)해서 부족한 부분을 보완해야 한다. 대부분의 경우, 기술고문이나 위탁연구를 통하여 자문을 받거나, 공정분석화학 관련 학회 혹은 포럼에 참석함으로써 관련기술의 개발동향정보를 입수한다. 하지만, 최근에는 제한된 연구비와 인력, 시간의 문제를 가장 효율적으로 해결할 수 있는 보다 적극적인 방법으로서 컨소시엄(consortium), 즉 조합(組合) 혹은 제휴(提携)의 개념을 추천하고 있다.<sup>5-8</sup> 컨소시엄 형태의 연구협력을 통하여 다양한 연구과제 및 정보에 대하여 회원들의 접근이 용이하도록 체계적 협력 네트워크를 구성함으로써, 기업체에서 필요한 기술과 관련한 과제와 기술개발에 대한 평가 및 취사선택(取捨選擇)이 즉각적으로 이루어질 수 있도록 운영할 수 있다. 현재 전 세계적으로 수 개 정도의 컨소시엄이 있는데, 그 가운데에서 가장 오랜 전통을 가지고 있는 것은 미국 시애틀 소재 워싱턴대학(University of Washington)에 본부가 있는 CPAC(Center for Process Analytical Chemistry)이다. CPAC는 1984년 워싱턴대학 화학과에서 출발하여 현재 가장 성공적인 컨소시엄을 구축하고 있다. 1985년에 설립된 테네시대학(University of Tennessee)의 MCEC(Measurement and Control Engineering Center)는 라만분광분석과 질량분석을 이용한 공정분석분야에서 강점을 가지고 있으며, 여러 대학과 연합으로 화학과 화학공학을 전공한 연구원들을 보유하고 있어 분

석기술을 공정제어에 응용하는 기술을 중점적으로 개발하고 있다. 유럽에서는 공정분석화학 관련 최초의 연구센터로서 1997년 설립된 스코트랜드의 스트라스클라이드대학(University of Strathclyde)의 CPACT (Center for Process Analytics and Control)가 있는데, 뉴캐슬대학(University Newcastle), 헐대학(Hull University) 등과 수많은 기업체들과 연합으로 계량화학, 음향분광분석, 핵자기공명분광분석, 근적외선분광분석 등과 같은 다양한 공정분석화학분야의 연구 및 개발을 통하여 보다 유연한 제조환경을 제공함으로써 기업회원들의 요구를 만족시키기 위하여 노력하고 있다. 국제학술회의 중 IFPAC(International Forum for Process Analytical Chemistry)는 1987년부터 지금까지 22회에 걸쳐 개최된 대표적인 학회로서 학계와 산업계의 관련 인력과 정보교류를 위하여 매년 열리고 있다. 유럽에서는 CPACT와 독일화학회가 공동 후원하여 2008년부터 3년마다 EuroPACT학회를 개최하기로 결정하고, 2008년 독일에서 제 1회 EuroPACT를 개최하였다.

제약분야는 국민생활건강과 직결되는 민감한 분야이기 때문에 정부의 까다로운 규제에 인하여 새로운 기술의 도입과 적용이 쉽지 않다. 정부의 의약품 생산에 대한 엄격한 규제와 복잡한 승인절차 때문에 최신 기술의 도입이 어려웠고, 결과적으로 이것은 생산성 저하와 불량약품 증가에 의한 손실로 이어졌다. 결국 이것은 불량약품의 회수조치 건수의 증가를 초래했고, 더 이상 FDA에서도 기존의 방식과 규정만을 고수할 수 없는 입장이 되었다. 이에 2002년 8월 미국 식품의약품안전청(US Food and Drug Administration: FDA)은 최첨단 공정분석기술을 통한 생산 효율성과 이윤을 추구하는 여러 다국적 제약회사의 요구에 부응하고, 의약품 안전성 확보를 통한 국민생활건강 증진을 목적으로 'GMPs for the 21st Century'라는 슬로건 하에 'PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacture and Quality Assurance'를 발의하였다. 이어 2004년에 FDA는 관련 지침을 발표하고, PAT의 실제 현장적용에 관심을 가지고 관련기술을 개발하고 있었던 일부 다국적제약회사의 PAT 활용을 인정하면서, 새로운 개념의 cGMP(current Good Manufacturing Practice: 미국의약품제조기준)에 PAT를 포함시키는 등 전체 제약산업계로의 확대를 적극적으로 장려하고 있다.<sup>27</sup> 이와 같은 미국의 활동에 자극을 받은 유럽과 일본은 PAT 관련 학회단체, 연구회 등을 통하여 새로운 개념의 cGMP를 받아들일 준비를 하고 있다. 앞으로는 미국, 유럽, 일본 등 의약선진국의 주

도로 불량약품 예방, 생산품질 향상, 폐기물 발생 최소화, 공정효율 향상, 작업 안전성 확보, 비용 최소화 등의 목적을 달성하기 위하여 적극적으로 PAT를 도입할 것으로 예상된다. 미국약학회(American Association of Pharmaceutical Scientists)에서는 "Process Analytical Technology Focus Group"이라고 하는 특별분과활동을 통하여 공정분석기술과 관련한 공통의 관심을 가지고 있는 연구자들 사이의 교류활동을 활발히 하고 있다.

피듀대학(Purdue University)의 CPPR(Center for Pharmaceutical Processing Research)은 공정분석화학 관련 인력양성과 연구개발을 위한 노력을 기울이고 있다. 특히 텍사스대학(University of Texas)에서는 현장에서 필요로 하는 공정분석화학 기반지식을 보유하고 있는 인력을 양성하기 위한 교육프로그램을 개발하고 있고, 다우케미컬(Dow Chemical)과 함께 워크샵을 개최하는 등의 활동을 벌이고 있다.<sup>28</sup> 한편, 국내에서는 1990년대 중반부터 동덕여자대학교 약학대학에서 PAT의 핵심기술 중 하나인 근적외분광분석법을 이용한 비침습 의약품 품질관리기술 관련 연구의 일환으로 암브록솔 정제, 나프록센 정제, 과산화수소 패취 및 소독액, 알코올 중의 수분 함량 등의 연구를 꾸준히 진행해 왔으며, 2000년 초반 PAT의 관심이 높아지면서 일본 TAIHO 제약과 공동으로 실시간 의약품 공정관리 연구를 수행하고 있다.<sup>29-32</sup> 또한, 한양대 화학과에서는 라만을 이용한 정제, 액제, 캡슐 등 다양한 제형의 의약품 공정분석기술 분야에서 특히 활발한 기술개발을 수행 중이다.<sup>16,33,34</sup> 이 외에 국내에서는 주로 실제 분석기술이나 응용연구를 수행하기보다는 PAT 기본 개념이나 외국 사례를 소개하는 정도의 연구가 대부분이었다. 2005년부터 대한약학회, 한국약제학회에서는 제제기술 워크샵의 개최를 통하여 공정분석화학의 기본개념을 소개하는 등 현재까지 지속적인 노력을 기울이고 있다. 그러나, PAT 관련한 핵심기술 개발과 관련해서는 아직 산업체에서 적극적으로 도입을 추진하고 있지 않고 있다. 따라서, 산·학·연의 유기적 협력을 바탕으로, 제약산업체에서 실제 활용이 가능한 실용적 측면에서 핵심기술의 개발을 서둘러야 한다. 대형 다국적 제약기업에서 적용해온 PAT 기술을 우리나라 제약산업의 특성에 적합한 한국형 PAT 도입을 위하여 국내 실정에 맞는 PAT의 개발을 신중히 고려해야 한다. 실제 유한양행에서는 1990년대에 이미 근적외분광분석법을 이용한 의약품 생산공정관리를 수행했었고, 최근에 (주)한국유나이티드제약에서

는 글로벌스탠다드를 지향하면서 한국 실정에 맞는 PAT 핵심 기술 개발을 수행 중에 위한 관심을 두고 있다.

원자력을 이용한 공정분석기술은 취급안전성 및 규제 때문에 상대적으로 많이 알려져 있지 않지만, 방사선의 특성상 비파괴적 분석이 가능하기 때문에 매우 다양한 산업분야에서 이용되고 있다.<sup>35</sup> 공정 모니터링 기술에 의하여 원자력 발전소를 매우 안전하게 운전하고 있다는 운영 신뢰성 확보는 매우 중요하며, 이것은 효율적 운용에 의한 비용 감소, 공정 및 생산 품질 고도화, 폐기물 최소화 및 환경오염 방지 등 공정 분석화학이 추구하는 목표에 정확히 부합하는 분야이다. 원자력의 평화적 이용을 위해 다양한 원자력기술의 보급을 널리 장려하고 있는 국제원자력기구(International Atomic Energy Agency)에서는 엑스선, 감마선, 베타선, 중성자 등과 같은 방사선을 이용한 비파괴 공정분석기술 개발을 적극적으로 후원하고 있다. 국내 유일의 방사화학분석 실험을 보유하고 있으며 30여년 넘게 관련 방사화학분야의 연구를 수행하고 있는 한국원자력연구원 화학연구부에서는 방사선 기술과 공정분석기술의 접목을 통한 새로운 유형의 분석기술연구를 활발히 진행 중에 있다. 먼저, 국제적 핵투명성을 확보하기 위한 핵연료주기 기술개발을 위한 기반기술로서 용융염 매질의 화학특성과 악티나이드 화학거동을 규명하기 위하여 온라인 전기화학적 측정 시스템과 분광학 측정 시스템 개발 및 이들 기술들 간의 일체형 융복합 기술개발을 목표로 연구를 수행하고 있다.<sup>36</sup> 이들 요소기술은 향후 일반 화학물질을 다루는 일반적인 금속전환공정 및 전해정련공정 등의 분야에도 적용 가능한 분석화학기반기술을 개발하고 있다. 그리고, 현재 원자력발전소에서 장주기 운전에 있어서 중요한 현안인 핵연료 크러드(Chalk River unidentified deposits; CRUD)의 생성을 억제함으로써 장주기 운전 효율성을 극대화하기 위해서는 고온 혹은 고압 등의 수화환 환경에서의 정밀한 온라인 공정화학분석이 요구되기 때문에, pH, 전도도 등의 주요 화학측정변수를 고온 혹은 고압 하에서 안정적으로 분석이 가능한 기술을 개발하고 있다.<sup>37</sup> 또한, 레이저유도플라즈마분광법(laser-induced breakdown spectroscopy: LIBS)과 같은 분광분석법을 이용함으로써 이미 생성된 크러드를 온라인 실시간으로 원격분석함으로써 재장전 핵연료의 피복재 건전성을 정량적으로 평가할 수 있는 세계 최초의 기술개발에 착수는 등 원전현장에서 필요로 하는 연구 및 기술개발을 수

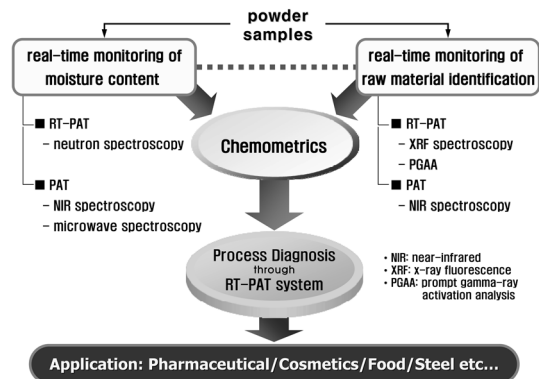


Fig. 7. Schemes for the radiation technology-process analytical technology (RT-PAT).

행 중이다.<sup>38</sup> 그리고, 방사성폐기물 처분을 위해서는 다양한 핵종분석을 통하여 규정치 이하의 방사능을 나타내는 폐기물만을 경주처분장에 처분할 수 있는데, 방사성동위원소 중 일부 감마핵종은 비침습적인 방법으로 쉽게 분석할 수 있지만, 그 외의 일부 규제핵종은 파괴적 습식분석에 의해 분석해야 하기 때문에 통계적 해석적인 척도인자(scaling factor)의 개념을 도입하여, 파괴적 분석이 용이한 핵종과 그 외의 핵종사이의 정량적 상관관계를 이용함으로써 효율적이고 경제적인 공정분석이 가능한 연구를 수행 중이다. 특히 2007년부터 교육과학기술부의 방사선기술개발사업을 통하여 원자력 비발전 분야에 방사선 계측기술을 접목한 세계 최초의 공정분석기술의 개념을 도입한 일명 "RT-PAT"라고 명명된 새로운 개념의 공정분석기술을 개발 중에 있다. 이 기술은 다양한 장점에도 불구하고 현장에서 사라져가고 있는 방사선이용기술(radiation technology)의 저변확대를 위해, Fig. 7에 나타난 것과 같이 중성자선원을 이용한 공정시료 내 수분함량분석의 정확도를 높이기 위하여 계량화학과 관련된 주변 분석기술을 접목한 신기술 개발을 목표로 하고 있다.

#### 4. 공정분석화학의 미래 유망기술 및 응용분야

공정분석화학은 하드웨어와 소프트웨어의 발전속도에 따라 더불어 매우 빠르게 성장하고 있다. 검출기 개발, 새로운 종류의 계측기기 발굴, 데이터 통신 및 관리, 측정자료 해석기술 등은 공정분석화학의 미래를 가능할 수 있는 매우 중요한 기술분야이다. 기존의 재

래식 분광학 기술이나 크로마토그래피 기술을 나노기술 혹은 랩온어칩(Lab-on-a-Chip) 등의 최신 기술에 접목함으로써 측정이 매우 어려웠던 공정현장의 문제점을 해결하는데 활용하는, 일명 “통합집적시스템화”와 “소형화”라는 관점에서 공정분석화학의 미래를 예견할 수 있을 것이다. 계측기기의 문제인지 아니면 공정의 오류발생인지를 스스로 판가름할 수 있는 자가진단형의 “지능형 공정분석시스템”은 매력적인 응용 기술 중의 하나이다. 하지만, 지나친 성능과 기능 확장에 따른 투자비용의 문제는 여전히 풀어야 할 숙제이다.

#### 4.1. 검출기

검출기, 즉 센서기술의 화두는 소형화이다. 보다 작으면서도 성능이 떨어지지 않는 검출기를 확보하고자 많은 노력을 기울이고 있다. Indium-Gallium-Arsenide 검출기를 장착한 신용카드 크기의 근적외선분광분석기의 개발 등 검출기 소형화는 소량의 시료만을 신속하게 분석할 수 있어 비용 측면에서 유리하고, 최근 현장에서의 요구가 증가하고 있는 계측기기의 이동성을 확보할 수 있는 기본적 요소이기 때문에 관심이 집중되고 있다.<sup>39,40</sup> 또한, 더 많고 다양한 정보를 필요로 하면서도, 현장 운영자가 손쉽게 이해하고, 의사결정을 위해 간단히 검토할 수 있도록 단일 인터페이스로 연결되어 있는 다중 검출기 개발은 당연한 것인지도 모른다. 단일 인터페이스를 사용함으로써 단위공정의 총괄적 품질을 대표하는 단 한 종류의 출력값을 얻을 수 있다는 것은 현장의 작업자에게는 매력적인 기술로서 인정받을 것이다.

최근의 랩온어칩 기술을 이용한 마이크로통합분석시스템(micro-total analytical system), 일명  $\mu$ -TAS는 소형화의 극단적인 예로서 시료채취에서부터 측정 및 자료출력에 이르기까지 전 과정이 손가락 크기 정도의 칩 위에서 이루어지는 미세분석시스템이다.<sup>41,42</sup> 원천적으로는 마이크로전자공학과 통신산업분야에서 개발된 MEMS (micro-electromechanical systems) 기술을 활용한 것이다. 분석화학분야에서는 지금까지 소형 칩 기술을 주로 분리의 목적으로 사용하였으나, 제약산업과 생명과학분야에서는 다기능성의 마이크로통합분석 시스템을 이용함으로써, 밀리 초 수준의 신속한 진단까지도 가능하다. 레이저유도형광분석법과 함께 사용하는 경우에는 단일분자 수준에서도 정확한 진단이 가능하다. 미세한 칩 위에서 매우 적은 양의 물질들을 다루기 때문에 휴대가 가능할 뿐만 아니라, 폐기물,

사용자 안전 등의 문제를 해결할 수 있다. 그 밖에 전기화학적 방법, 질량분석, 화학발광분석, 굴절을 등의 측정방법과 결합한 시스템 개발이 활발하다. 현재 마이크로통합분석시스템은 생명과학, 제약공정의 품질관리, 폭발물 탐지, DNA 분리 및 염기서열분석, 약물전달용 미세 탐촉자 등 다양한 분야에 활용되고 있다.<sup>43,45</sup>

#### 4.2. 신형 공정분석기기

물리적 물성과 화학적 물성을 빠르고 정확하게 분석하기 위한 공정분석화학용 기기의 발전은 각 공정에서 요구하는 특성과 목적과 더불어 발전하고 있다. 새로운 형태의 수많은 공정분석기기가 연구개발 중이거나, 이미 시판되고 있는 것도 있으며, 아직은 응용 분야를 제대로 찾고 있지 못한 분석기기도 많이 있다. 그 중 공정분석화학의 관점에서 몇 가지 흥미로운 것들을 소개한다. 물질의 열흡수속도를 측정할 수 있는 열분출계수(thermal effusivity) 분석기는 반응기 내 물질이 균일하게 혼합되었는지 알아내는데 활용되는 분석기기이다. 열분출계수는 입자크기, 형상, 입자간 결집상태 등의 물리적 상태에 의존하기 때문에 건조 공정, 과립공정, 혼합공정 등에 활용될 수 있다.<sup>46</sup> 여러 지점에 센서를 설치하여 열분출계수를 측정하여 모든 지점에서 모든 값들이 일정수준 내에서 서로 비슷한 값을 가지면 건조 혹은 혼합을 끝낼 수 있는 의사결정 정보로 활용할 수 있다. 반대로 한 개의 측정 센서만을 사용하고, 시간에 따른 변동을 측정함으로써 공정의 종말점(end-point)을 결정하는데 사용할 수 있다. 음향분광분석은 사실은 새로운 분석기법이 아니지만, 공정분석화학의 여러 분야에서 최근에 다시금 관심을 모으고 있는 공정분석방법이다. 음파의 주파수에 따라 음향분광분석 혹은 초음파분광분석으로 알려져 있다. 수동형 음향분광분석은 음향방출분광분석(acoustic emission spectroscopy)이라고도 하여, 결정상의 변화, 입자 혹은 반응기 사이의 충돌, 유동에 의한 공동현상(cavitation) 등 반응공정 자체에서 발생하는 음파를 측정하고 패턴인식기법과 같은 정성적 자료해석 방법을 병행하여 분석하는 방법이다.<sup>47</sup> 능동형 음향분광분석은 음향감쇠분광분석(acoustic attenuation spectroscopy)이라고도 하여, 초음파를 사용하기 때문에 초음파분광분석이라고도 한다. 초음파분광분석에서는 초음파를 공정 내 시료에 조사하여 각 주파수에서의 초음파 세기의 변화를 측정하면, 입자의 크기, 분산상의 농도 등 시료의 특성을 분석할 수 있다.<sup>48</sup> 초음파분광분석의 최대 장점은 0.01-1,000의 넓은 범위를 측정할

수 있다. 또한, 대부분의 다른 광학적인 입자분석기기에서는 시료의 희석이 필요하지만, 초음파분광분석에서는 0.5-50%의 부피농도를 가지는 콜로이드 시스템에 대해서 희석과정을 거치지 않아도 즉각적인 실시간 온라인 분석이 가능하다. 따라서, 에멀전, 슬러리, 결정화, 발효, 고분자 공정 등에 걸쳐 폭넓은 응용이 가능하며, 앞으로 다양한 분야로 확대해 나아갈 것으로 기대하고 있다.<sup>49-51</sup> 레이저유도형광분석(laser-induced fluorescence: LIF)은 레이저를 사용하여 물질에 조사한 후 방출되는 형광을 분석함으로써 주로 유체와 분체의 혼합공정분석에 활용될 수 있다.<sup>52,53</sup> 제약공정에서 취급하는 많은 유효성분이 형광특성을 가지고 있기 때문에 레이저유도형광분석을 사용하는 경우에 분석이 용이하지만, 레이저에 의한 원료의 변성이나 파괴의 가능성을 고려하여 적절한 에너지와 세기를 가지는 레이저를 선택해야 한다. 현재 개발 중인 최신 분석기법 중의 하나인 주파수영역광자이동분석(frequency-domain photon migration: FDPM)은 광변조된 빛의 시간에 따른 진행특성을 분석함으로써 분체와 콜로이드 분석에 활용될 수 있다. 분체와 콜로이드에 의한 흡수와 산란을 측정할 수 있기 때문에 성분의 농도분석과 입자크기의 동시 분석이 가능하다. 또한 분체혼합공정에 활용이 가능하고, 측정가능한 부피가 1.5-1.8 cm<sup>3</sup> 정도이기 때문에 분체측정에 관한 FDA 규정을 만족할 수 있다.<sup>54</sup> 빛의 다중산란에 의한 현상을 이용하기 때문에 초음파분광분석법과 마찬가지로 시료희석과정이 필요없어서 진한 농도의 콜로이드 공정에 활용될 수 있다. 일반적인 반사분광분석법에서는 시료의 물리적 정보와 화학적 정보를 분리하여 측정할 수 없기 때문에 계량화학의 도움을 받아 이를 수학적으로 분리해 내고 있지만, 빛에 의한 흡수와 산란에 의한 부분을 서로 분리하여 측정할 수 있기 때문에 다변량 계량화학적 기법을 사용하지 않고, 입자크기와 농도분석이 가능하다는 것은 매우 큰 장점 가운데 하나이다.<sup>54-57</sup> 집속빔반사측정(focused beam reflectance measurement: FBRM)의 원리는 흐르는 유동상에 레이저 빛을 집속시켜 유동상 내에 존재하는 입자로부터 후방 산란된 빛을 분석하여 입자크기 및 분포, 입자모양, 입자갯수 등의 정보를 알아내는 것이다. 이 분석법은 결정화 공정에서 입자크기와 분산입자의 형상을 측정할 뿐만 아니라 다형전이현상(polymorphic transition)을 실시간 모니터링하는데 매우 효과적이고, 고농도의 슬러리를 분석하는데 있어서도 매우 유용한 공정분석기기로 활용될 수 있다.<sup>9,58,59</sup>

이 밖에도 공정분석화학분야에서는 새로운 형태의 기기들이 속속 등장하고 있다.

또한 하나의 단위공정에 대해서 다양한 형태의 공정분석기기들을 사용함으로써 다양한 종류의 정보를 동시에 수집하여 종합적인 의사결정의 기초자료로서 활용하는 개념이 시도되고 있다. 주로 화학합성반응공정에서는 반응열량계, 질량분석기, 적외선분광기 등을 포함하는 다중분석기기에 의한 공정분석법이 많이 활용되고 있다.<sup>60,61</sup> 생물공정에서는 pH 측정기, 온도계 측정기, 용존산소계측기 등 단순한 형태의 분석기기 뿐만 아니라 전자코, 근적외선분광기, 고성능액체크로마토그래피, 질량분석기 등을 총동원하고, 다변량 자료 해석기법을 사용함으로써 발효공정의 안정적 운영을 위한 공정분석을 실시하고 있다.<sup>62</sup> 이와 같은 다중분석기기 시스템은 공정이해를 도모하여 실제 대량생산 공정에서 발생할 수 있는 문제를 예방하고, 개발시간을 단축하기 위한 공정분석의 초기 개발단계에서 특히 유용하다.

#### 4.3. 측정자료 관리 및 해석

실시간 분석에 있어서는 다양한 종류의 측정기기를 사용함에 따라 대량의 측정자료를 처리해야 할 뿐만 아니라, 각기 다른 형식의 측정자료를 취급하고 관리해야 할 필요 때문에 문제가 복잡해진다. 따라서, 대량의 측정자료를 안전하고 보관하고 안정하게 활용할 수 있는 대용량의 특수저장장치를 사용하는 것이 좋다. 또한 한 공정에서 여러 개의 분석기기를 사용하는 경우에 각 분석기기에서 제공하는 소프트웨어에 따라 결과자료의 저장파일양식이 다르게 되면, 자료변환에 걸리는 시간 등의 문제로 적절한 타이밍에 각 분석기기 사이의 자료를 교환할 때, 문제를 일으킬 소지가 있다. 즉, 즉각적인 자료통신에 의한 정확한 시간, 정확한 위치에서 정확한 정보를 제공해 줌으로써 불량품에 의한 손실의 상당한 부분 줄일 수 있다. 분광분석분야에서의 XML(eXtensible Markup Language)과 JCAMP-DX와 같은 파일형식은 바로 이러한 노력의 한 예이며, 2002년 이후 IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry)이나 ASTM(American Standard Testing Materials)과 같은 단체들이 주도하여 측정자료에 대한 표준안을 마련하기 위해 노력하고 있다.<sup>63</sup> 모든 형태의 분석기기의 측정자료에 대하여 표준으로 XML을 채택하게 되면 다중센서시스템과 같은 다양한 분석기기로부터 생산되는 측정자료의 해석과 자료입출력이 매우 용이해진다. 한편, 다양한

자료관리시스템 도입을 통하여 공장에서 생산된 공정 분석자료에 대한 활용성을 확대해 나아가는 추세이다. 이들 시스템은 제조 및 생산과 영업관리시스템을 접목함으로써 원료구입에서 최종제품의 운송에 이르기까지 회사의 전체적인 관점에서 경영에 관련한 의사 결정에 활용된다.

개인휴대용정보단말기(Personal Digital Assistant: PDA) 등과 같은 무선통신이 널리 보급되면서 분석기기의 측정자료통신에 이를 이용한 방식이 앞으로 각광을 받을 것으로 예상된다. 공정분석시스템을 구축하는데 있어서 필요한 비용의 상당히 많은 부분을 각 설비간의 통신을 위한 배선이 차지하기 때문에 점차로 무선통신을 이용한 공정분석시스템이 보급될 것이다. 특히 현장작업자의 안전과 관련해서 무선통신을 이용하게 되면 많은 장점이 있고, 패터슨-켈리혼합기(Patterson-Kelley Blender)와 같은 특수한 반응기에 사용할 경우, 무선통신을 이용함으로써 실시간 온라인 분석이 가능해진다.<sup>64,65</sup> 미국 에너지성(Department of Energy)에서도 무선통신네트워크 기술에 관심을 가지고 있으며, 관련 회사 및 연구소 간의 협력체제인 The wireless industrial networking alliance(WINA)을 구축하는 등 관심을 가지고 있다.<sup>66</sup> 마찬가지로 원격무선통신에 관한 표준을 마련해야만 공정분석분야에 보다 널리 보급될 수 있을 것이다.

한편, 측정자료의 해석에 있어서 계량화학의 역할은 앞으로 더욱 중요해질 것이며, 많은 사람들이 계량화학의 필요성을 인식하게 될 것이다. 원하는 물성치를 직접적인 측정방법으로 측정하기 어렵거나 혹은 불가능한 경우에는 간접적인 방법으로 측정 후 추론하는 방법을 사용할 수 있다. 이 과정에서 계량화학은 매우 유용한 도구로서 활용된다.<sup>67,68</sup> 예를 들면, 고분자 점도를 실시간으로 측정할 때, 점도계를 사용하여 직접적으로 측정하지 않고, 간접적으로 근적외선분광분석법을 사용하는 경우가 이에 해당된다. PLS나 PCA와 같은 계량화학적 자료해석기법을 적용함으로써 근적외선분광분석자료와 고분자 점도 사이의 상관관계를 통하여 간접적으로 점도값을 예측할 수 있다. 비슷한 이유로 옥탄가에 대한 공정분석에서 근적외선을 사용한 분광분석을 활용하기도 한다. 계량화학적 기법을 활용함으로써 측정하기 어려운 물리적, 화학적 물성치에 대한 분석이 간접적으로나마 가능하게 될 것으로 기대하고 있다.

다만, 계량화학이라는 다소 학문적인 느낌의 이름과 이들이 내포하고 있는 수학적 복잡성 때문에 현장의

작업자들을 위한 현장 적용성 측면에서는 오히려 매우 취약하였다. 이러한 측면에서 분석수행과정을 단순화시키는 것은 현장작업자가 쉽게 활용할 수 있고, 분석의 강건성(robustness)을 유지하는데 있어서 매우 중요하다. 일반적으로 정량분석을 수행하는 경우에 사전에 잘 정의된 검량시료를 사용하여 검량모형을 수립하고, 모델검증이 완료되면, 확립된 모델을 실제 공정 분석에 활용하는 절차를 거치게 된다. 하지만, 실제로는 원료의 차이, 온도, 압력과 같은 공정환경의 변화 등의 이유로 검량모형을 수시로 바꾸어 주어야 하는 경우가 많다. 최근에는 검량모형 수립과정을 거치지 않고도 공정분석에서의 소기의 목적을 달성할 수 있는, 이른바 “calibration-free”한 방법들이 제안되고 있다.<sup>46,53,69-71</sup> 일부 공정에서는 정량적 상관관계에 대한 모델의 도움없이도 충분히 공정의 생산품질향상을 위한 공정분석의 목적을 달성할 수 있다. 즉, 유동층 건조공정이라든지 분체혼합공정, 화학반응공정 등에서는 공정에 대한 종료시점을 알아내기 위하여 시간에 따른 측정값 변동이 일정 수준이하로 떨어지는지를 모니터링한다. 검량모형을 필요로 하지 않는다는 것은 원료의 변동이나, 다양한 분석환경의 변화를 고려할 필요가 없다는 점에서 큰 의미를 가진다. 공정분석의 목적과 각 공정의 특징적 요소를 명확히 이해한 후, 검량모형의 필요성에 대하여 심사숙고하여 결정해야만 검량모형수립을 위한 소모적인 작업들을 줄이고 효율적이고 경제적인 공정분석을 수행할 수 있다. 또한, 분석자료를 전처리하고 최종 모델을 도출하는데 사용되는 소프트웨어도 초기에는 사용자가 이용하기에 어려운 “명령어 방식”이었다. 하지만, 앞으로는 사용자가 사용하기 편리한 소프트웨어의 등장으로 현장에서 간단한 몇 개의 키를 두드리는 것만으로도 운영이 가능할 것으로 기대하고 있다. 하지만, 실제 적용할 경우에 여전히 계량화학적 기법을 오용 및 남용하여 발생하는 문제점에 대해서도 동시에 고려해야 한다. 잘 훈련된 현장작업자들의 역할이 매우 중요하므로 적절한 교육과정을 통하여 이러한 전문기술인력을 양성해야 한다.

#### 4.4. 활용분야

공정분석화학은 단순한 화학반응, 건조기 등의 모니터링 및 제어뿐만 아니라, 새로운 생산공정의 개발과 정에서 보다 효율적인 공정개발을 위하여 공정에 대한 이해 증진의 목적으로 활용되어야 한다. 공정분석화학이 큰 역할을 할 것으로 기대하고 있는 분야 중

의 하나는 생물공정분야이다. 생물공정은 발효와 같이 몇 주 이상의 오랜 시간 동안 운전해야 하는 경우가 많다. 생물공정에서 반응의 진척도를 모니터링함에 있어서 적절한 시기에 온라인으로 실시간 계측정보를 얻을 수 있다면 공정최적화에 큰 기여를 할 수 있게 된다.

생물공정은 매우 복잡하고, 다양한 성분으로 이루어져 있는 원료물질이 차이에 따라 안정한 생산물을 확보하는 것이 매우 까다로우며, 생산공정에 가장 큰 영향을 미치는 핵심요소를 공정개발의 초기단계에서 명확하게 파악하고 결정해야만 한다. 따라서, 앞으로 여러 개의 계측장비를 사용하고, 계량화학적 자료해석방법을 사용한 공정개발이 많이 이루어질 것으로 예상된다.<sup>62,72</sup> 또한 공정분석화학은 혼합공정에 대한 연속적 실시간 모니터링에서 유용할 것이다. 재래식 혼합 공정 모니터링에서는 혼합반응기 자체 혹은 내부에 설치되어 있는 혼합기가 움직이고 있기 때문에 공정 시료분석을 위하여 공정을 정지하고 시료를 채취해서 오프라인 분석을 실시하는 경우가 대부분이었다. 하지만, 최근에 생산품질 규제가 엄격한 제약공정의 상당히 많은 수가 혼합공정을 포함하고 있으며, 생산단가가 상대적으로 비싸기 때문에 공정운전을 정지하지 않고 신속하게 측정할 수 있도록 공정분석설비 설계에 관한 개발이 매력적인 일이 될 것이다. 이미 언급한 바와 같이 실시간 온라인 분석이 가능하도록 무선 통신기술과 계측장비의 소형화에 관련된 연구개발이 매우 각광을 받게 될 것이다.

제약산업 뿐만 아니라 식품산업에서 최종제품생산에 있어서 유효성분의 결정화 단계가 매우 중요한 경우가 많기 때문에 결정화공정의 모니터링과 증류공정의 모니터링은 공정분석화학에 있어서 매우 좋은 응용분야 중의 하나이다.<sup>73</sup> 최종 생산품의 품질의 최적화를 위하여 결정화 단계에서 근적외선 혹은 음향분광분석 등을 활용하여 결정의 형태와 조성 등을 모니터링하는 기술이 앞으로 많이 보급될 것으로 기대하고 있다.<sup>49,74,75</sup>

## 5. 결 언

공정분석화학은 아직은 시작단계에 있는 분야이지만, 마치 나노기술의 도약을 보는 것처럼 매우 가파르게 성장하고 있다. 현재 공정분석화학은 끊임없이 변화하고 있고, 혁신적인 기술개발을 통하여 진화하고 있기 때문에 그 응용분야가 넓게 확대되고 있다. 세계

의 정치, 경제, 사회, 문화를 모두 선도하고 있는 미국이 주도한다는 점에서도 유사한 점이 매우 많다. 1980년대의 공정분석화학은 괄목할만한 성장을 이루었으나, 주로 세계의 대형 메이저 화학회사에 의해 주도되었기 때문에, 많은 부분이 기업비밀이나 특허 등의 이유로 더 이상의 기술적 발전을 이루는데 많은 어려움이 있었다. 1990년대에 이르러서는 이들 메이저 기업들에 비해 상대적으로 규모가 작은 분석기기 회사들과 일부 특정 화학산업 분야 사이의 기술제휴가 시도되었다. 세계 굴지의 메이저 화학기업인 다우화학(Dow Chemical)과 분석기기업체인 퍼킨엘머(Perkin Elmer)사이의 전략적 제휴는 대표적 성공사례로서 손꼽히고 있다.

대부분의 국내 화학산업이 대부분 매우 영세하여 공정분석기술에 대한 요구는 현재 그리 높지 않지만, 제약산업의 경우 정부의 공정품질 규제의 움직임에 따라 점차 공정분석기술에 대한 관심이 높아지고 있다. 또한, 국가기반산업의 경우 공정분석화학의 도입은 국제 기술경쟁력 강화에 있어서 매우 중요한 기술이다. 하지만, 공정에 적용되는 대부분의 기술들과 마찬가지로 기술보호 측면에서 기술내용에 대한 대외 유출이 엄격히 관리되고 있는 블랙박스(black box)형 기술이기 때문에 자체 기술개발 혹은 전략적 제휴의 방법 등을 통하여 해결해야 한다. 또한 극한 조건에서의 실시간 온라인 모니터링은 측정과 자료해석에 있어서, 일반적인 상온, 상압 근처에서 운전되는 공정에 서와는 양상이 매우 다르기 때문에 예상하지 못한 여러 가지 매개변수들을 고려해야 한다. 예를 들면, 원자력 발전소의 수화학(water chemistry)에서는 이와 같은 고온, 고압의 환경에서 다양한 공정변수를 온라인으로 실시간 분석해야하는 등 여러 가지 난제를 가지고 있다. 이러한 난제들은 분석화학적 기초기술을 기반으로 최신 주변기술을 접목함으로써 풀어 나아갈 수 있다.

공정분석화학이 공정분석분야의 새로운 패러다임으로서 등장하게 된 배경에는 미국 식의약품안전청의 적극적인 노력이 있었음을 간과해서는 안된다. 가장 활발한 활동을 전개하고 있고, 제약산업은 정부, 산업, 학회에서 다각도로 노력하고 있다. ISPE(International Society for Pharmaceutical Engineering)와 같은 제약공학관련 비영리 국제기구의 적극적인 참여와 후원이 있고, 생물공정분야에서도 최근 이러한 분위기를 반영하듯 PAT 전문학회가 속속 등장하고 있다. 이미 존재하고 있는 공정 모니터링 기술을 재인식하는 과정에



서 탄생한 PAT는 제약분야를 넘어 거의 모든 화학관련 산업공정의 모니터링에 파급될 것으로 기대할 수 있을 정도로 다양한 기술들이 융합되면서 가파른 상승세를 타고 있다. PAC라는 용어는 상대적으로 많이 보급되고 있지는 않지만, PAC가 PAT를 실제 공정에서 실현시키기 위한 원천 기초 및 기반기술로서 인식되어야 한다. 원천기술의 비약적인 발전이야말로 PAT의 활용성을 극대화할 수 있는 중요한 핵심요소이다. 첨단 나노기술분야와 마찬가지로 공정분석화학은 다학제적인 특징을 가지고 있다. 분석화학, 전자공학, 계측공학, 물리학, 공정공학 등 다양한 기술분야를 통합적으로 관리하고 이해할 수 있는 전문가를 양성하고 교육하는 것은 공정분석화학이 풀어야 할 또 다른 과제이다.

공정분석화학은 단순한 “모니터링”이 아닌 보다 진보적인 “진단”의 개념을 사용함으로써 미래의 공정운영을 위한 의사결정의 새로운 패러다임으로 등장할 것으로 기대하고 있다. 전통 분석화학자들은 공정분석화학을 대표적인 융합기술(converging technology)분야의 하나로서 새롭게 인식하고, 다양한 분야의 전문가 집단과 소통에 의한 분석기술 네트워크를 구축해야 한다. 괄목할만한 성장을 거듭하고 있는 나노기술, 그리고 생명공학기술과 같은 주변기술을 적절히 활용하고 접목하거나 새로운 분야에 활용하기위해 다각도로 노력을 기울여야 할 것이다.

### 감사의 글

본 연구는 과학기술부의 원자력기술개발사업과 방사선기술개발사업의 일환으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

1. Y. Arikawa, *Analytical Sciences*, **17**, i571-i573(2001).
2. K. A. Bakeev (Ed.), “Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries Blackwell Publishing Professional”, Wiley Blackwell, Ames, IA, 2005.
3. J. B. Callis, D. L. Illman and B. R. Kowalski, *Anal. Chem.*, **59**, 624A(1987).
4. M. T. Rube and D. J. Eustace, *Anal. Chem.*, **62**, 65A(1990).

5. J. Workman, M. Koch and D. Veltkamp, *Anal. Chem.*, **79**, 4345-4364(2007).
6. J. Workman, M. Koch and D. Veltkamp, *Anal. Chem.*, **77**, 3789-3806(2005).
7. J. Workman, M. Koch and D. Veltkamp, *Anal. Chem.*, **75**, 2589-2876(2003).
8. J. Workman, K. E. Creasy, S. Doherty, L. Bond, M. Koch, A. Ullman and D. Veltkamp, *Anal. Chem.*, **73**, 2705-2718(2001).
9. M. Birch, S. J. Fussell, P. D. Higginson, N. McDowall and I. Marziano, *Org. Process Res. Dev.*, **9**(3), 360-364(2005).
10. M. Halstensen, P. de Bakker and K. H. Esbensen, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **84**, 88-97(2006).
11. K. Lundstedt-Enkel, J. Gabrielsson, H. Olsman, E. Seifert, J. Pettersen, P. M. Lek, A. Boman and T. Lundstedt, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **84**, 201-207(2006).
12. S. J. Doherty and A. J. Lange, *Trends in Analytical Chemistry*, **25**(11), (2006).
13. J. Bo Holm-Nielsen, C. K. Dahl and K. H. Esbensen, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **83**, 114-126(2006).
14. F. McLennan and B. R. Kowalski (Eds.), “Process Analytical Chemistry”, Chapman & Hall, London, 1995.
15. K. J. Clevert, “Process Analyzer Technology”, John Wiley & Sons, New York, 1986.
16. M. J. Kim, H. Chung, Y. Woo and M. S. Kemper, *Anal. Chim. Acta.*, **587**, 190-197(2007).
17. R. B. Shah, M. A. Tawakkul and M. A. Khan, *J. Pharm. Sci.*, **96**, 1356-1365(2007).
18. K. Thurow, B. Göde, U. Dingerdissen and N. Stoll, *Org. Process Res. Dev.*, **8**, 970-982(2004).
19. T. Chapman, *Nature*, **421**, 661-666(2003).
20. R. D. McDowall, *Analyt. Chim. Acta.*, **391**, 149-158 (1999).
21. H. Hotelling, *J. Educ. Psychol.*, **24**, 417-441(1933).
22. K. H. Norris and J. R. Hart, *Proc. 1963 Intern. Symp. on Humidity and Moisture in Liquids and Solids*, Direct Spectrophotometric Determination of Moisture Content of Grains and Seeds, A. Wexler(Ed.), Reinhold, New York, 19(1965).
23. B. Lavine and J. Workman, *Anal. Chem.*, **80**, 4519-

- 531(2008).
24. 대한화학회, 화학용어술어집 개정 5판, 2007.
  25. M. Daszykowski and B. Walczak, *Trends in Analytical Chemistry*, **25**(11), (2006).
  26. R. G. Brereton, "Chemometrics: Data Analysis for the Laboratory and Chemical Plant", Wiley, Chichester, UK, 2003.
  27. Guidance for Industry, PAT: A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary, Medicine (CVM), Office of Regulatory Affairs (ORA), Pharmaceutical CGMPs, September 2004. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.htm>.
  28. J. P. Chauvel, W. W. Henslee and L. A. Melton, *Anal. Chem.*, **74**, 381A-384A(2002).
  29. Y.-A. Woo and H.-J. Kim, *Microchem. J.*, **78**, 167-173(2004).
  30. Y.-A. Woo, H.-R. Lim, H.-J. Kim and H. Chung, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **33**, 1049-1057(2003).
  31. Y.-A. Woo, J.-W. Ahn, I.-K. Chun and H.-J. Kim, *Anal. Chem.*, **73**, 4964-4971(2001).
  32. M.-S. Hwang, S.-H. Cho, H. Chung and Y.-A. Woo, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **38**, 210-215(2005).
  33. J. Kim, J. Noh, H. Chung, Y.-A. Woo, M. S. Kemper and Y. Lee, *Anal. Chim. Acta.*, **598**, 280-285(2007).
  34. M. J. Kim, H. Chung, Y. Woo and M. S. Kemper, *Anal. Chim. Acta.*, **579**, 209-216(2006).
  35. IAEA-TECDOC-1459, *Technical data on nucleonic gauges*, IAEA, Vienna, Austria (2005).
  36. T.-J. Kim, Y.-H. Cho, I.-K. Choi, J.-G. Kang, K. Song and K.-Y. Jee, *J. Nucl. Mater.*, **375**(2), 275-279(2008).
  37. 정용주, 연제원, 김원호, 한국특허등록 0629609 (2006).
  38. "원자력산업 적용 첨단 방사화학 기술" 워크샵, 춘계 한국원자력학회, 2008.
  39. D. Brennan, J. Alderman and L. Sattler, B. O'Connor, *Measurement*, **33**, 67-4(2003).
  40. R. A. Crocombe, *spectrosc. eur.*, **16**(3), 16-19(2004).
  41. S. J. Lee and S. Y. Lee, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **64**, 289-299(2004).
  42. C. H. Legge, *J. Chem. Educ.*, **79**(2), 173-178(2002).
  43. K. Huikko, R. Kostianen and T. Kotiaho, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **20**, 149-171(2003).
  44. P.-A. Auroux, D. Iossifidis, D. R. Reyes and A. Manz, *Anal. Chem.*, **74**, 2637-2652(2002).
  45. E. Verpoorte, *Electrophoresis*, **23**, 677-712(2002).
  46. N. E. Mathis, Measurement of Thermal Conductivity Anisotropy in Polymer Materials, Chemical Engineering Department, Fredericton, N. B. Canada, 1996.
  47. R. Belchamber, *Spectrosc. Eur.*, **15**(6), 26-27(2003).
  48. F. Alba, G. M. Crawley, J. Fatkin, D. M. J. Higgs and P. G. Kippax, *Physiochem. Eng. Asp.*, **15**, 495-502(1999).
  49. P. Mougin, A. Thomas, D. Wilkinson, G. White, K. J. Roberts, N. Herrmann, R. Jack and R. Tweedie, *J. AIChE.*, **49**(2), 373-378(2003).
  50. P. D. Coates, S. E. Barnes, M. G. Sibley, E. C. Brown, H. G. M. Edward and I. J. Scowen, *Polymer*, **44**, 5937-5949(2003).
  51. G. S. Constable, A. J. Lesser and E. B. Coughlin, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* **41**, 1323-1333(2003).
  52. C. -K. Lai, D. Holt, J. C. Leung, C. L. Cooney, G. K. Raju and P. Hansen, *J. AIChE.*, **47**(11), 2618-2622(2001).
  53. D. R. Unger and F. J. Muzzio, *J. AIChE.*, **45**(12), 2477-2486(1999).
  54. T. Pan and E. M. Sevick-Muraca, *Anal. Chem.*, **74**, 4228-4234(2002).
  55. T. Pan, D. Barber, D. Coffin-Beach, Z. Sun and E. M. Sevick-Muraca, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 635-645(2004).
  56. Z. Sun, Y. Huang and E. M. Sevick-Muraca, *Rev. Sci. Instrum.*, **73**, 383-393(2002).
  57. Z. Sun, S. Torrance, F. K. Mcneil-Watson and E. M. Sevick-Muraca, *Anal. Chem.*, **75**, 1720-1725(2003).
  58. F. Sistare, L. St. Pierre Berry and C. A. Mojica, *Org. Process Res. Dev.*, **9**, 332-336(2005).
  59. S. Barthe and R. W. Rousseau, *Chem. Eng. Tech.*, **29**, 206-211(2006).
  60. J. R. McConell, K. P. Barton, M. A. LaPack and M. A. DesJardin, *Org. Process Res. Dev.*, **6**, 700-705(2004).
  61. K. L. Vora, G. Buckton and D. Clapham, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **22**, 97-105(2004).
  62. C. Cimander and C.-F. Mandenius, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **77**, 1157-1168(2002).
  63. T. Davies, P. Lampen, M. Fiege, T. Richter and T. Frohlich, *Spectrosc. Eur.*, **15**(5), 25-28(2003).
  64. C.-K. Lai and C. C. Cooney, *J. Pharm. Sci.*, **93**(1), 60-

- 70(2004).
65. Z. Shi, R. P. Cogdill, S. M. Short and C. A. Anderson, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **47**, 738-745(2008).
66. N. Wang, N. Zhang and M. Wang, *Computers and Electronics in Agriculture*, **50**, 1-14(2006).
67. S. D. Brown, *Appl. Spectrosc.*, **49**, 14A-31A(1995).
68. E. Martinelli, C. Falconi, A. D'Amico and C. Di Natale, *Sens. Actuators B*, **95**, 132-139(2003).
69. S. S. Sekulic, H. W. Ward III, D. R. Brannegan, E. D. Stanley, C. L. Evans, S. T. Sciavolino, P. A. Hailey and P. K. Aldridge, *Anal. Chem.*, **68**, 509-513(1996).
70. J. L. Lippert and S. C. Switalski, *Uncalibrated in-line Raman data as a lower cost process consistency tool for a multi-product process control*, IFPAC, Arlington, VA (2004).
71. P. Gemperline, G. Puxty, M. Maeder, D. Walker, F. Tarczynski and M. Bosserman, *Anal. Chem.*, **76**, 2575-2582(2004).
72. G. Macaloney, J. W. Hall, M. J. Rollins, I. Draper, K. B. Anderson, J. Preston, B. G. Thomson and B. McNeil, *Bioprocess Eng.*, **17**, 157-167(1997).
73. P. Barrett, B. Smith, J. Worlitschek, V. Bracken, B. O'Sullivan and D. O'Grady, *Org. Process Res. Dev.*, **9**, 348-355(2005).
74. G. Févotte, J. Calas, F. Puel and C. Hoff, *Int. J. Pharm.*, **273**, 159-169(2004).
75. S. Martini, C. Bertoli, M. L. Herrera, I. Neeson and A. Marangoni, *JAOCs*, **82**(5), 305-312(2005).