

원료의약품 분진의 폭발 위험성 평가

이주엽 · 이근원[†] · 박상용 · 한인수

한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원
 34122 대전광역시 유성구 엑스포로 339번길 30
 (2017년 4월 11일 접수, 2017년 8월 4일 수정본 접수, 2017년 8월 9일 채택)

Explosion Hazard Assessment of Pharmaceutical Raw Materials Powders

Joo Yeob Lee, Keun Won Lee[†], Sang Yong Park and In Soo Han

Occupational Safety & Health Research Institute, KOSHA, 30, Expo-ro 339beon-gil, Yuseong-gu, Daejeon, 34122, Korea
 (Received 11 April 2017; Received in revised form 4 August 2017; accepted 9 August 2017)

요 약

산업현장에서 취급되거나 가공되는 원료의약품 분진의 폭발 위험성은 항상 존재하며, 이로 인한 폭발사고가 자주 발생되고 있다. 본 연구에서는 원료의약품 시료 3종의 분진폭발특성을 측정하였다. 주요 폭발특성 측정값은 록소프로펜산은 평균 입경이 5.31 μm 이며, P_{max} 는 8.4 bar, 최소점화에너지는 1 mJ < MIE < 3 mJ이며 최소점화온도는 550 °C이다. 클로피도그렐 캄포르술폰산염은 평균 입경이 95.63 μm 이며, P_{max} 는 7.9 bar, 최소점화에너지는 30 mJ < MIE < 100 mJ이며 최소점화온도는 510 °C이었다. 리팜피신은 평균 입경이 26.48 μm 이며 P_{max} 는 7.9 bar, 최소점화에너지는 1 mJ < MIE < 3 mJ이며 최소점화온도는 470 °C로 나타났다. 이들 값을 적용하여 폭연지수(K_{st})와 폭발지수(EI)의 폭발위험등급을 구하고, 원료의약품 분진의 폭발 위험성을 비교·검토하였다. 그 결과 폭발 위험성은 록소프로펜산과 리팜피신의 폭발등급은 St 2이고 폭발위험등급은 severe이며, 클로피도그렐 캄포르술폰산염의 폭발등급은 St 1이고 폭발위험등급은 strong으로 나타났다.

Abstract – Hazard risk of explosion on pharmaceutical raw materials dust in pharmaceutical industry often exists when it is handled or processed in the industrial sites, and explosion accident is caused by this. In this study, the dust explosion characteristics of the three pharmaceutical raw materials samples were measured. The main explosion characteristics are as follows: P_{max} , MIE and MIT of loxoprofen acid having 5.31 °C of median diameter are obtained 8.4 bar, 1 mJ < MIE < 3 mJ and 550 °C. P_{max} , MIE and MIT of camphorsulfonate having 95.63 °C of median diameter are obtained 7.9 bar, 30 mJ < MIE < 100 mJ and 510 °C. P_{max} , MIE and MIT of rifampicine having 26.48 °C of median diameter are obtained 7.9 bar and 1 mJ < MIE < 3 mJ and 470 °C. The deflagration index (K_{st}) and the explosion index (EI) were obtained by using these data. The explosion hazard assessment of pharmaceutical raw materials dust was compared and examined. As a result, the explosion hazard assessment according to deflagration index and explosion index were the explosion class with St 2 and the explosion hazard rating of severe for loxoprofen acid & rifampicine and St 1 and strong for clopidogrel camphorsulfonate, respectively.

Key words: Loxoprofen acid, Clopidogrel camphorsulfonate, Rifampicine, Pharmaceutical raw materials, Dust explosion characteristics, Deflagration index, Explosion index

1. 서 론

최근에 들어 경제성장, 소득 수준의 향상 및 생활 패턴의 변화 등으로 인한 삶의 질 향상과 고령화 추세로 인하여 건강의 증진과 유지를 위해 의료분야의 지출이 크게 확대되고 있으며, 우리나라 제

약산업 시장규모는 2014년의 경우 19조 2,539억원으로 전년 대비 1.2% 증가하였으며, 2010년부터 2014년까지 5년 동안 연평균 0.5%로 시장규모가 확대되고 있다[1]. 이에 따라 원료의약품의 취급, 제조 및 연구의 활동은 지속적으로 증가하고 있다.

원료의약품이란 신약 및 제네릭 원제의약품을 제조하기 위한 원재료의 총칭으로 사람에게 투여가 용이하게 제제하기 바로 전단계의 의약을 의미하며, 사용 용도에 따라 약효의 성분을 갖는 주성분(API, Active pharmaceutical ingredients)과 약효를 나타내지 않는 보조성분(IPI, Inactive pharmaceutical ingredient)으로 분류되며,

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: leekw@kosha.or.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

약효군 별로는 크게 심혈관, 항균항생제, 위장관계, 호흡기관계, 항암제 등으로 분류된다[2]. 또한 복잡한 구조를 갖는 유기화학 물질로 회분식 반응을 사용하여 여러 단계의 복잡한 회분식 반응과 중간체를 거쳐 제조되며, 시장에서 유통되어 소비자 사용 조건을 만족시킬 수 있는 의약품이 될 때까지는 몇 일 또는 수개월이 소요된다. 일반적인 의약품 제조공정은 R & D, 원료의약품 제조공정, 의약품의 제화공정, 완제의약품의 판매의 순서로 분류할 수 있으며 이 중 원료의약품은 화학합성공정, 발효공정, 천연물이나 생물로부터의 추출공정 또는 각 공정의 조합에 의하여 제조된다[3].

국내 원료의약품의 사고사례를 살펴보면 2011. 4. 25(월) 08:20 분경 경기도 화성시 소재 OO약품(주) 원료의약품 제조공정에서 심근경색 및 뇌졸중 재발 방지에 사용하는 클로피도그렐 황산수소염을 제조하기 위하여 분말상태의 클로피도그렐 캄포르술폰산염을 에틸아세테이트가 담겨져 있는 반응기에 투입 중 투입맨홀 부위에서 화재·폭발이 발생하여 작업자 2명이 분출된 화염에 화상을 입는 사고가 발생되었고[4], 2016. 1. 14.(목) 22:40분경 충남 아산시 소재 (주)OO제약 원료의약품 합성3공장에서 소염제 및 진통제 원료로 사용되는 록소프로펜 나트륨을 제조하기 위하여 분말상태의 원료인 록소프로펜산을 아세트산과 정제수 혼합물이 들어있는 반응기에 투입 중 화재·폭발이 발생되어 작업자 2명이 부상하고 천장과 반응기 주변 벽체 일부 파손되는 사고가 발생되었다[5]. 이와 같이 원료의약품 제조공정 중 원료의약품의 분진으로 인한 폭발사고가 발생되고 있으나, 사고원인을 규명하고 예방하기 위한 연구가 국내외적으로 미흡하다.

본 연구에서는 원료의약품 중 화학합성 공정에 의해 록소프로펜 나트륨 제조시 원료로 사용되는 록소프로펜산(Loxoprofen acid)과 클로피도그렐 황산수소염 제조시 원료로 사용되는 클로피도그렐 캄포르술폰산염(Clopidogrel camphorsulfonate) 및 발효공정에 의해 제조되는 리팜피신(Rifampicin)을 연구대상 물질로 선정하였다. 의약품원료 분진의 폭발특성을 평가하기 위해 최대폭발압력상승속도, 폭발하한농도, 및 최소점화에너지의 특성 실험을 수행하여, 폭연지수(K_{st})와 폭발강도(ES, Explosion severity)와 점화민감도(IS, Ignition sensitivity)의 값의 조합인 폭발지수(EI, Explosion index)을 계산한 후, 폭발 위험성을 평가하였다.

2. 실험

2-1. 시료

본 연구에 사용된 원료의약품 시료는 록소프로펜산, 클로피도그렐 캄포르술폰산염, 및 리팜피신으로 건조나 분쇄의 전처리는 실시하지 않고 사업장에서 제공된 상태로 실험을 실시하였다. 분진의 입도분포는 폭발위험성 및 화염전파 특성에 큰 영향을 미치는 주요 인자로서 분진의 폭발 위험성 평가에 있어서 필수적이다[6,7]. 입도분포에 따른 분진의 특성을 조사하기 위하여 시료 입자들에 의해 산란된 빛의 패턴을 측정하여 입자 크기와 분포를 측정하는 광산란법이 적용된 입도분석장치(Beckman Coulter LS 13320)를 사용하여 건식방식으로 입도분포를 측정하였다. 입도 측정결과 Fig. 1과 같이 록소프로펜산은 평균 입경(D_{50} , Median diameter) 5.31 μm , 입도분포 0.35~60 μm , 클로피도그렐 캄포르술폰산염은 평균 입경 95.63 μm , 입도분포 0.35~195 μm , 리팜피신은 평균 입경 26.48 μm , 입도분포 0.35~260 μm 이었다. 이 중에서 평균 입경은 클로피도그

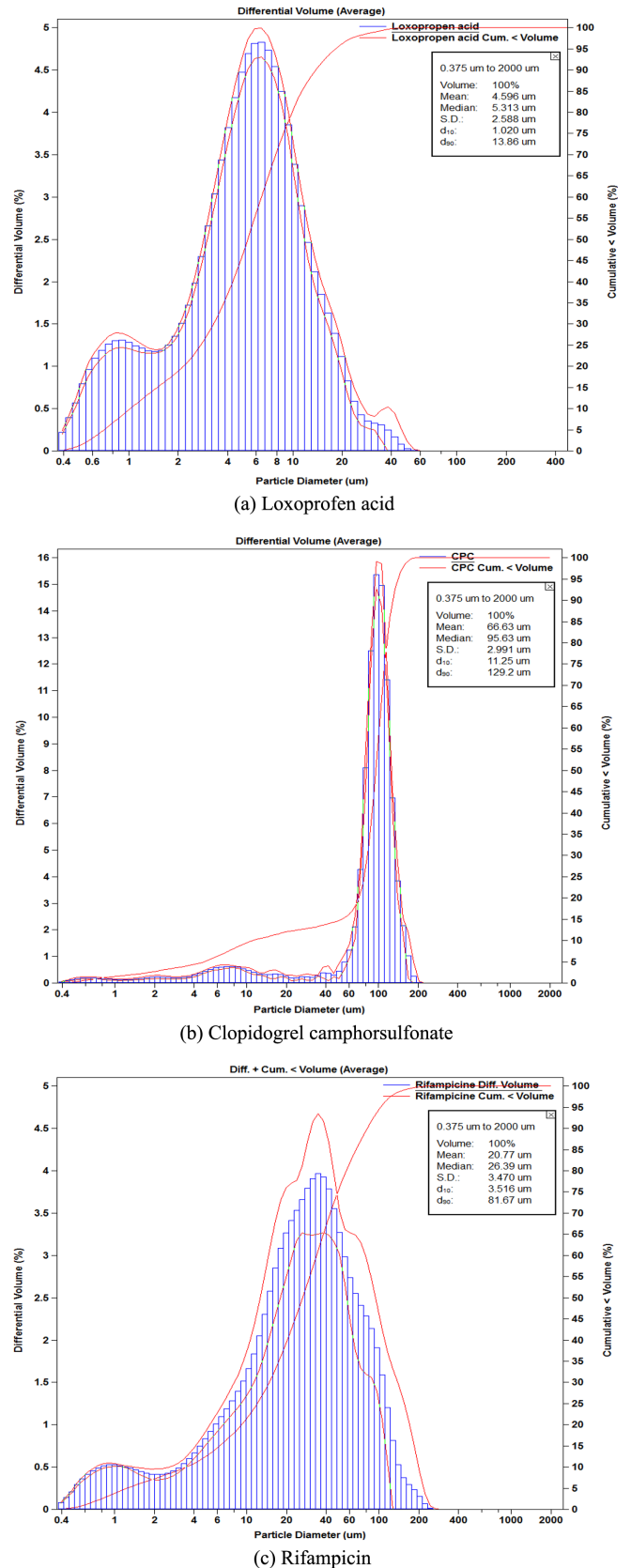


Fig. 1. Particle size distribution of pharmaceutical raw materials samples.

렐 캄포르술폰산염이 가장 크고, 입도분포는 리팜피신이 가장 넓은 범위를 나타냈다.

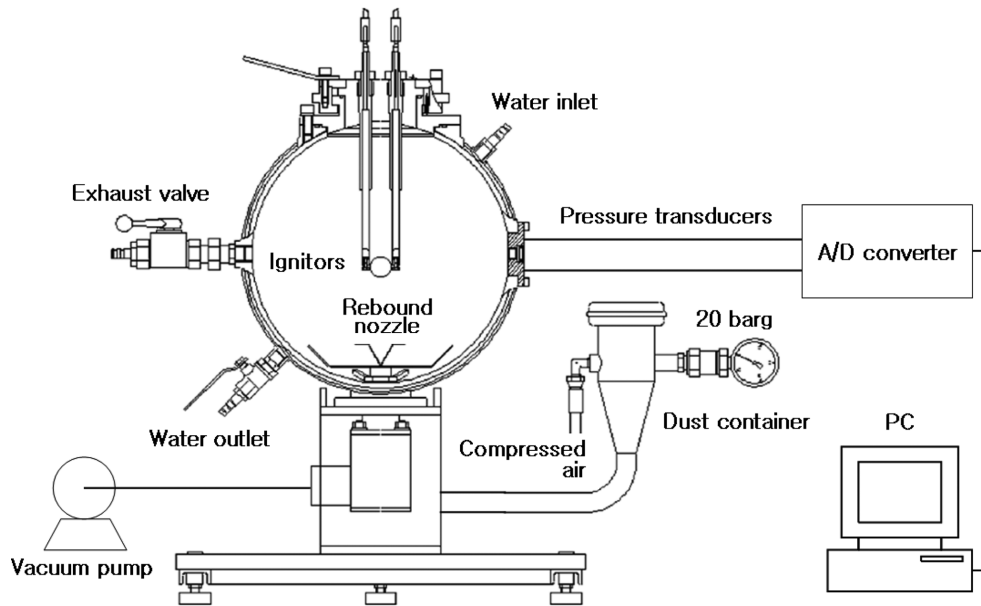


Fig. 2. Siwek 20-L apparatus for the determination of explosion characteristics.

2-2. 실험장치 및 방법

본 연구에서 분진의 폭발특성을 평가하기 위해 사용한 장치는 스위스 Kühner사의 Siwek 20-L apparatus로서 개략도를 Fig. 2에 나타내었다. 분진폭발 특성 중 최대폭발압력(P_{max}), 최대폭발압력상승속도($(dp/dt)_{max}$) 및 폭발하한농도(LEC)는 EN 14034-1[8], EN 14034-2[9] 및 EN 14034-3[10]의 국제시험규격에 따라 측정하였다. 실험방법은 일정 농도의 분진을 6 L의 분진 컨테이너에 넣고 20 bar의 공기를 불어 넣어 혼합시키고, 밸브를 순간적으로 열어 분진-공기 혼합물을 20 L의 구형 용기 내에 부유·분산시킨 후 두 전극사이로 전압을 인가하여 화학점화기(Chemical ignitors)에 의한 해당 농도에서의 분진-공기 혼합물의 폭발에 따른 압력 및 압력상승속도와 폭발 여부를 측정한다. 화학점화기는 최대폭발압력 및 최대폭발 압력상승속도 측정 시에는 10 kJ을, 폭발하한농도 측정시에는 2 kJ을 사용하며, 폭발용기 내부 온도는 분진폭발 특성값에 영향을 미치므로 용기내에 설치된 재킷에 냉각수 순환시켜(20 ± 1)°C를 유지시키고, 점화지연시간은 부유분진의 유동성을 최대한 억제하기 위해 60 ms로 설정한다.

최소점화에너지(MIE, Minimum ignition energy)는 스위스 Kühner사의 MIKE 3 apparatus를 사용하여 EN 13821의 국제시험 규격에 따라 측정하였으며, 장치의 개략도는 Fig. 3과 같다. 실험방법은 일정 농도의 분진을 튜브에 넣고 7 bar의 압축공기로 분사시켜 해당 분진을 점화시킬 수 있을 정도의 에너지를 가하여 점화를 확인한다. 이 후에 해당 농도에서 10회 이상 점화가 이루어지지 않을 때까지 에너지를 줄여주면서 점화가 일어나지 않는 최소농도와 최대농도를 반복 관찰하여 최소점화에너지 범위를 측정한다. 실험 수행시에 점화지연시간은 난류 강도에 최소점화에너지가 영향을 받으므로 90 ms, 120 ms, 150 ms로 설정하였고, 부유분진의 점화 에너지 제공을 위한 스파크는 1~3 mJ일 경우에는 high-voltage relay, 10~1,000 mJ 경우에는 moving electrode로 유발시켜 실시하였다[11].

최소점화온도(MIT, Minimum ignition temperature)는 KS C IEC 61241-2-1[12]의 국제시험규격에 따라 실험 장치를 제작하여

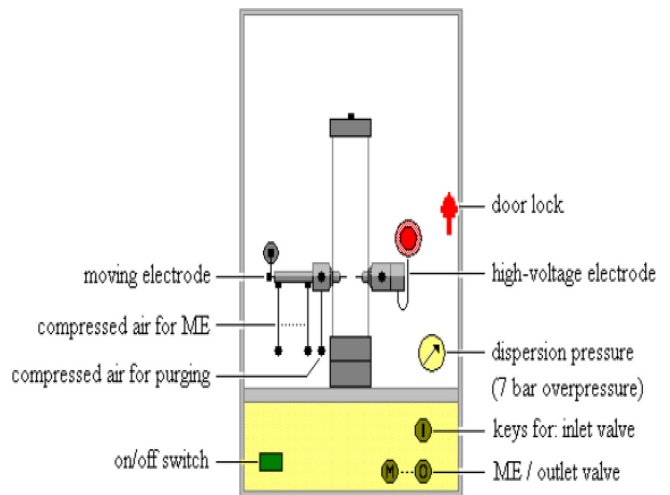


Fig. 3. MIKE 3 apparatus for determination of the MIE.

측정하였다. 실험 장치는 가열로, 분진 시료 홀더, 온도조절장치, 압축공기 제어장치 등으로 구성되어 있으며, 공기는 수분과 이물질 제거 필터를 거쳐 장치내로 공급되도록 하였다. 이에 대한 개략도는 Fig. 4와 같다. 실험방법은 분진 시료를 분진 시료 홀더에 투입한 후 0.1 bar, 0.3 bar의 압축공기를 노 안으로 0.3초 동안 흐르게 하여 일정온도로 승온된 가열로 내부의 세라믹 튜브 내로 분진을 분사시키고, 분사된 분진운이 점화하여 가열로 하단부의 개방구까지 화염이 전파하는지를 비디오카메라 등을 사용하여 관찰하여, 화염 분출이 가열로 하단부의 개방구에서 보일 경우에 점화가 발생한 것으로 보며 화염이 없는 불꽃인 경우에는 점화로 보지 않는다. 실험 수행시에 부유분진의 농도는 분진 시료 홀더에 장착된 시료증량을 가열로 내부의 세라믹 튜브 체적으로 나누어서 구하였고, 측정된 최소점화온도는 점화가 이루어진 로의 최저온도가 300 °C를 넘는 경우에는 그 온도에서 20 °C 뺀 값, 300 °C 또는 그 이하에서는 로의 온도에서 10 °C를 뺀 값을 기록하였다.

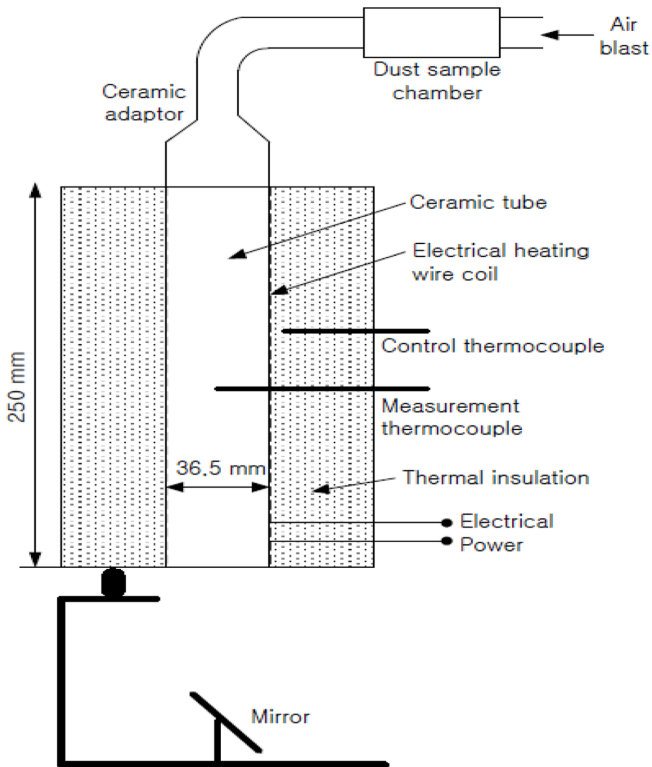


Fig. 4. MIT measuring apparatus of determination of the MIT.

3. 결과 및 고찰

3-1. 원료의약품 분진의 폭발특성

Siwek 20-L apparatus를 이용하여 용기 내부온도($20 \pm 1^\circ\text{C}$), 초기 압력 대기압(101.3 kPa) 및 지연시간 60 ms로 설정한 후 60~1,500 g/m^3 까지의 농도를 변화시키면서 원료의약품 시료 3종의 폭발압력, 점화가 시작된 시점부터 폭발압력이 정점에 도달할 때까지의 연소지속시간(t_c), 및 폭발압력상승속도를 3회 측정하여 평균하였다. Fig. 5 에는 농도의 변화에 따른 폭발압력과 연소지속시간의 상관관계를 나타내었고, Fig. 6에는 폭발압력상승속도를 나타내었다. 이를 종합적으로 분석하면 Table 1과 같이 록소프로펜산의 경우에는 최대폭발압력이 500 g/m^3 에서 8.4 bar, 연소지속시간이 667 g/m^3 에서 28 ms, 최대폭발압력상승속도가 580 g/m^3 에서 1,047 bar/s로, 클로피도그렐 캄포르스숀산염의 경우에는 최대폭발압력이 750 g/m^3 에서 7.9 bar, 연소지속시간이 917 g/m^3 에서 38 ms, 최대폭발압력상승속도가 1,083 g/m^3 에서 589 bar/s로, 리팜피신의 경우에는 최대폭발압력이 583 g/m^3 에서 7.9 bar, 연소지속시간이 917 g/m^3 에서 29 ms, 최대폭발압력상승속도가 920 g/m^3 에서 755 bar/s로 측정되는 것을 알 수 있다.

최대폭발압력, 연소지속시간 및 최대폭발압력상승속도가 같은 시료일지라도 동일한 부유분진 농도에서 측정되지 않는 현상은 폭발용기 내부에 분사된 부유분진의 불균일한 분포와 난류의 영향에 의해 연소에 관여하는 분진의 양 차이에 의한 것으로 추정된다. 폭발압력 곡선의 경향을 살펴보면 모든 시료의 폭발압력이 부유분진의 농도 125 g/m^3 부터 급격하게 상승되고 있는 것을 알 수 있으며, 이 중에서 록소프로펜산의 폭발이 가장 격렬하고 급격한 것을 알 수 있다. 또한 AI 같은 가연성 금속분진이나 ABS, PE 같은 가연성 플

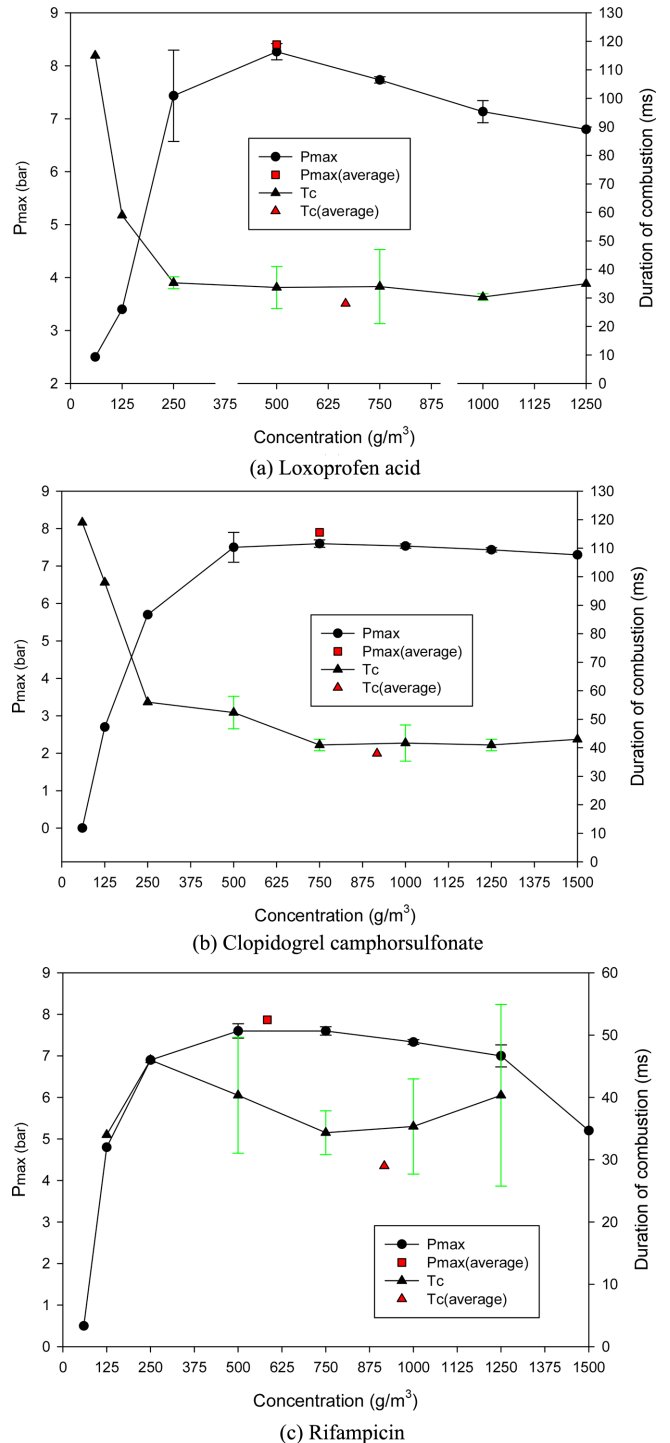


Fig. 5. Maximum explosion pressure and duration of combustion of pharmaceutical raw materials samples with concentration.

라스틱 분진의 연소지속시간 30~60 ms와 유사하게 28~40 ms로 짧아 폭발이 순식간에 급격하게 진행되며 화염전파속도도 빠르다는 것을 알 수 있다[13-15].

폭발하한농도는 3회 이상 연속적으로 폭발이 발생하지 않은 가장 높은 농도로서 폭발 유무 판정은 폭발용기 내부에서 2 kJ의 화학점화기에 의해 발생하는 폭발압력을 보정한 압력이 0.2 bar 이상 또는 미보정압력이 0.5 bar 이상인 경우에 폭발로서 판정한다. 폭발하한농도 측정결과를 Fig. 7과 같이 록소프로펜산은 40 g/m^3 , 클로

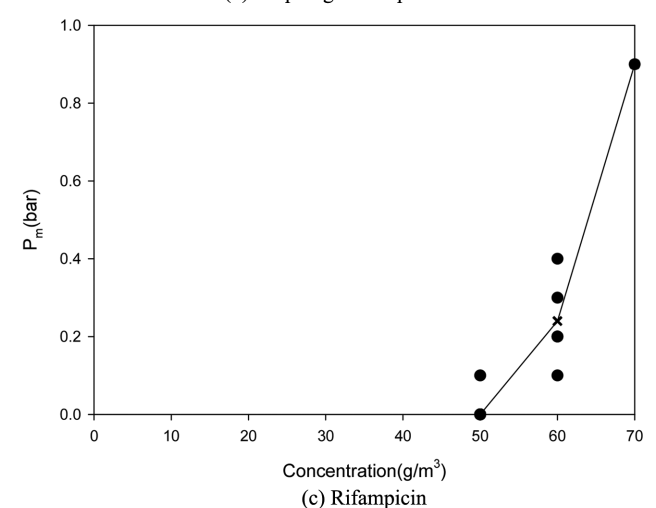
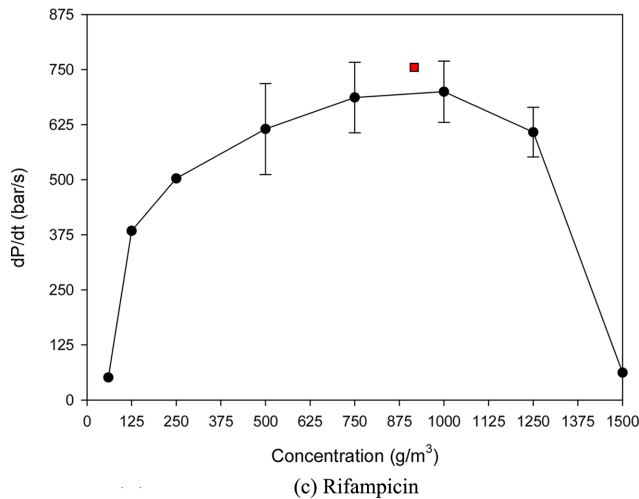
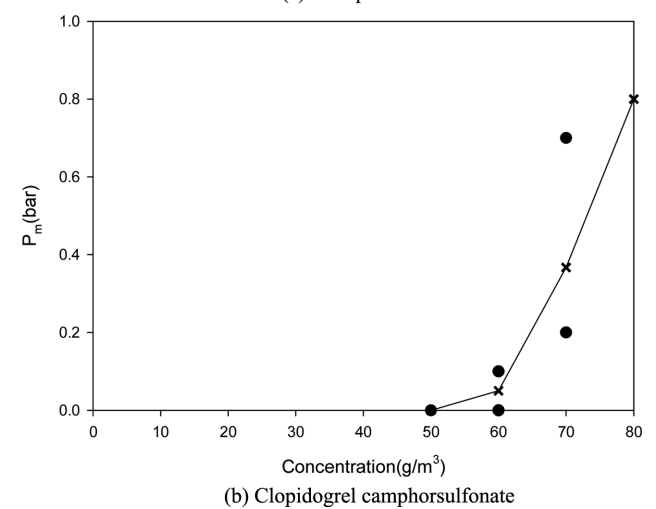
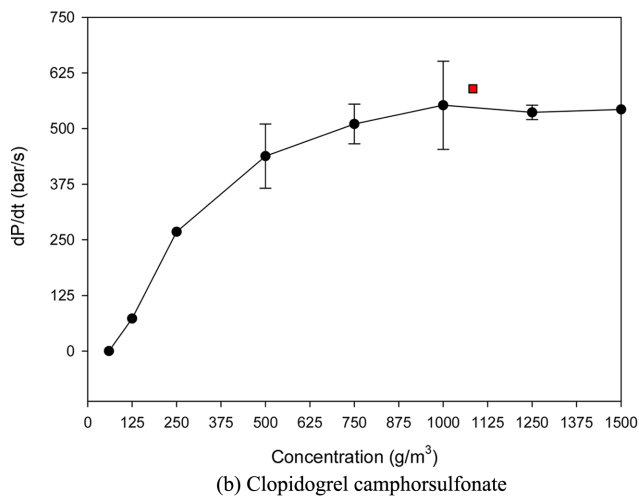
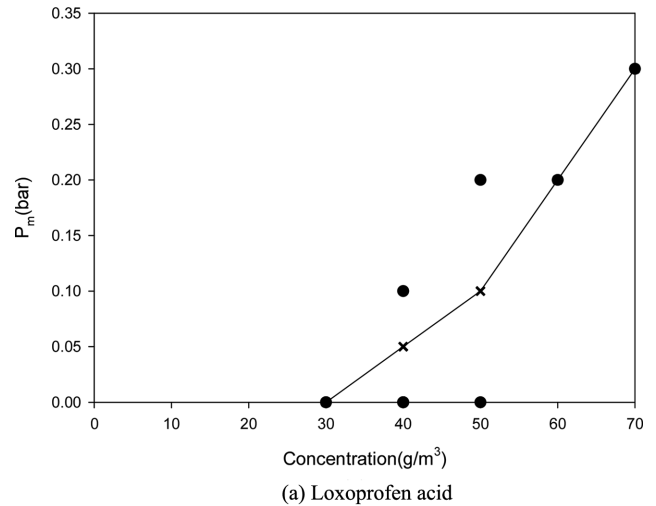
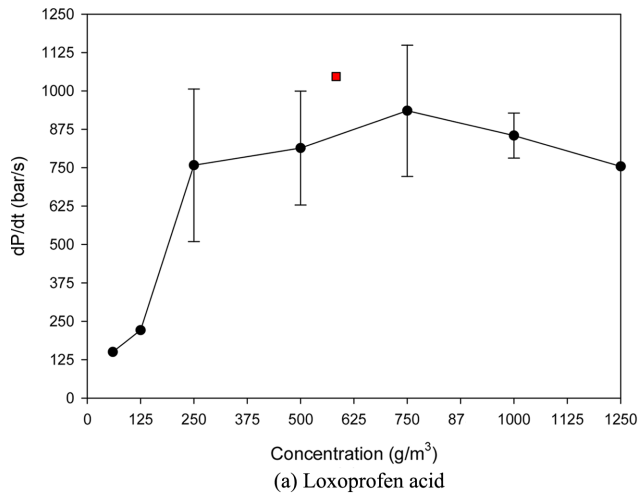


Fig. 6. Maximum rate of pressure rise of pharmaceutical raw materials samples with concentration.

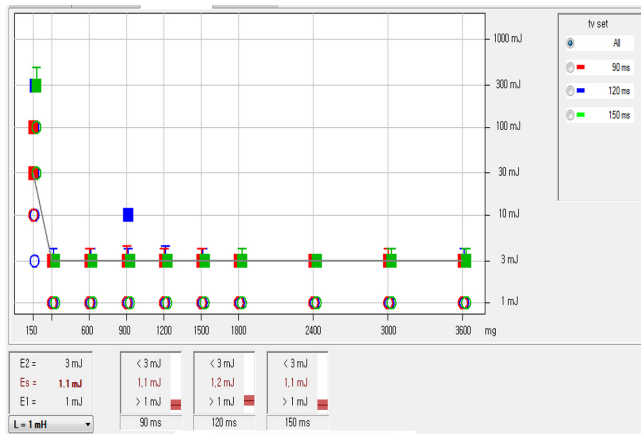
Fig. 7. Lower explosion concentration of pharmaceutical raw materials samples with concentration.

Table 1. Results of maximum explosion pressure and duration of combustion of pharmaceutical raw materials samples

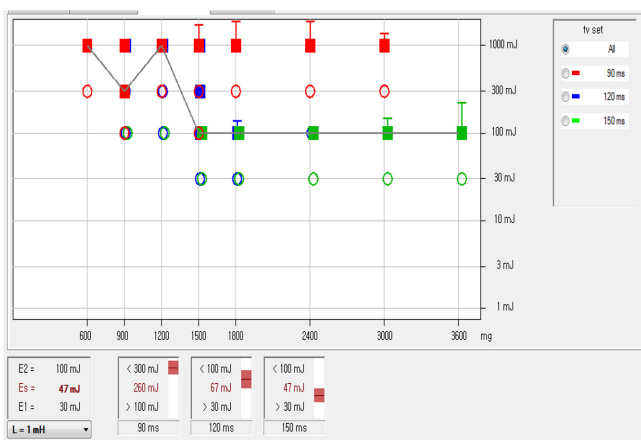
Samples	Maximum explosion pressure (bar)	Duration of combustion (ms)
Loxoprofen acid	8.4	28
Clopidogrel camphorsulfonate	7.9	38
Rifampicin	7.9	29

피도그렐 캄포르술폰산염은 60 g/m³, 리팜피신은 폭발하한농도가 50 g/m³로 AI 같은 가연성 금속분진이나 ABS, PE와 같은 가연성 플라스틱 분진의 폭발하한농도 30~60 g/m³와 유사하는 것을 알 수 있다[13-15].

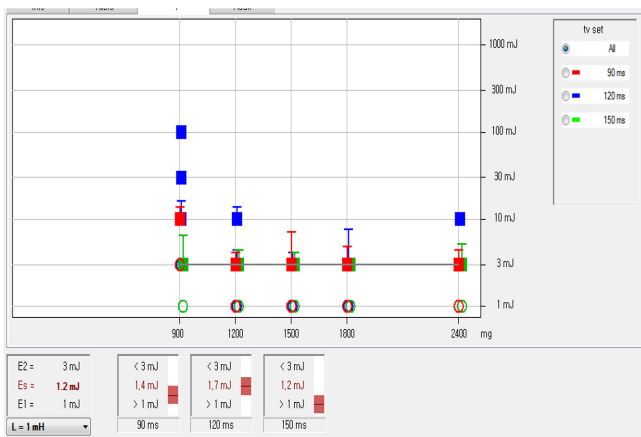
최소점화에너지는 부유분진의 일부분에 일정 크기의 에너지를



(a) Loxoprofen acid



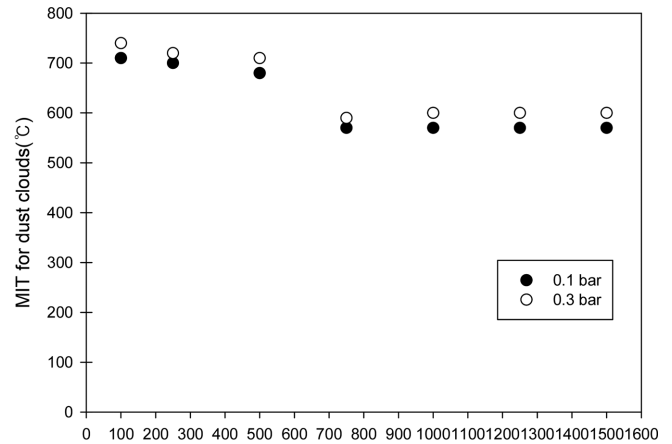
(b) Clopidogrel camphorsulfonate



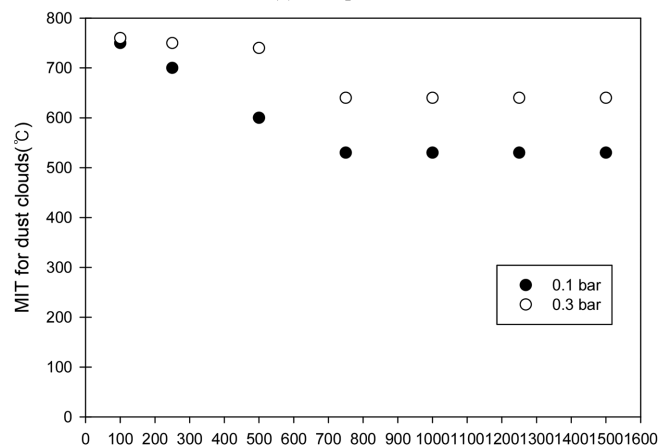
(c) Rifampicin

Fig. 8. Minimum ignition energy of pharmaceutical raw materials samples with concentration and ignition delay time (t_i).

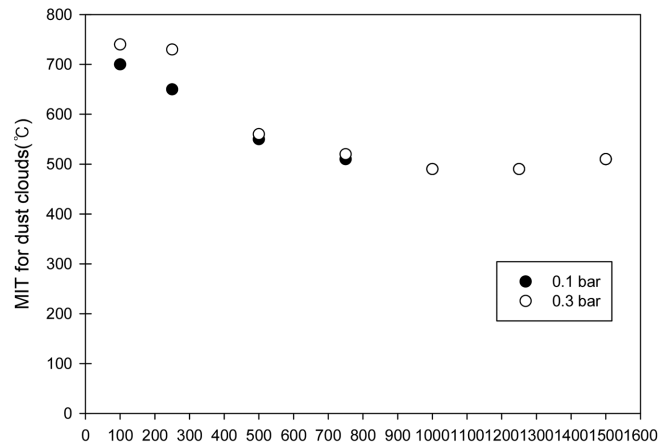
가하여 분진운이 착화 또는 폭발을 일으키게 하는데 필요한 가장 작은 크기의 에너지로서 입도분포 및 점화 지연시간 등에 영향을 받으므로 150~3,600 g/m³의 다양한 농도에서 점화 지연시간을 90 ms, 120 ms, 150 ms로 설정하여 최소점화에너지를 측정하였다. 그 결과는 Fig. 8에서 같이. 록소프로펜산은 1 mJ < MIE < 3 mJ과 Es (Statistic MIE)는 1.1 mJ이며, 클로피도그렐 캄포르술폰산염은 30 mJ < MIE < 100 mJ과 Es는 47 mJ이고, 리팜피신은 1 mJ <



(a) Loxoprofen acid



(b) Clopidogrel camphorsulfonate



(c) Rifampicin

Fig. 9. Minimum ignition temperature of pharmaceutical raw materials samples with concentration and pressure.

MIE < 3 mJ과 Es는 1.2 mJ로 나타났다. 록소프로펜산과 리팜피신은 최소점화에너지가 상당히 낮아 브러시 방전과 같은 3 mJ 이하의 작은 정전기 방전 에너지로도 착화가 가능함을 알 수 있다[16].

최소점화온도는 분진운이 존재하고 있는 튜브의 온도를 상승시키면 분진운은 발화하게 되는데, 이때의 분진운 입자 주위를 둘러

싸고 있는 분위기 온도를 나타낸다. 0.1 bar, 0.3 bar의 압축공기를 각각 0.3 초 동안 노 안에 흐르게 하고, 노내 온도는 25 °C~850 °C, 분진농도는 100~1,500 g/m³ 까지 변화시키면서 측정한 부유분진의 최소점화온도 측정 결과는 Fig. 9와 같다. 록소프로펜산은 550 °C, 클로피도그렐 캄포르술폰산염은 510 °C, 리팜피신은 470 °C로 가장 낮은 최소점화온도를 나타냈다. 가열로 내의 세라믹 튜브를 0.1 bar의 압축공기로 흐르게 했을 경우에 0.3 bar로 압축공기로 흐르게 했을 경우 보다 가열로 내의 부유분진의 체류시간이 길어져 보다 많은 분진 입자가 연소반응에 관여하고 연소반응에 의한 열발생 속도가 방열에 의한 열손실 속도보다 커져서 발화온도가 감소하는 경향을 볼 수 있다.

원료의약품 중 록소프로펜산, 클로피도그렐 캄포르술폰산염, 리팜피신은 최대폭발압력, 최소점화온도 등의 폭발특성 값으로부터 가연성 금속분진이나 플라스틱 분진과 유사한 폭발 강도와 폭발 가능성을 가지고 있는 것을 알 수 있다.

3-2. 원료의약품 분진의 폭발위험등급을 활용한 폭발 위험성

작업장내에서 분진의 폭발위험성을 평가하고 안전기준을 수립하기 위해서는 취급되거나 가공되고 있는 분진들의 폭발 특성을 아는 것이 중요하다.

분진의 폭발 특성은 일반적으로 폭발 강도(Severity of explosion)와 폭발 가능성(Likelihood of explosion)의 두 그룹으로 분류할 수 있다. 최대폭발압력, 최대폭발압력상승속도 및 K_{st} , 폭발 강도를 추정하는 주요 인자이고 그리고 폭발하한농도, 최소점화에너지, 최소점화온도는 폭발 가능성을 추정하는 주요 인자로서는 유럽(EN)이나 미국(ASTM)의 국제표준규격(EN 14034-3, ASTM E 1515, ASTM E 1491 등)에 따라서 실험을 실시하였다[10,17,18].

K_{st} 값은 폭발용기의 최대폭발압력상승속도[(dP/dt)_{max}]와 부피의 곱으로 식 (1)과 같이 계산된다.

$$K_{st} = \left(\frac{dP}{dt} \right)_{max} \cdot V^{\frac{1}{3}} \quad (1)$$

최대폭발압력(P_{max})은 20 L 이상의 체적을 가진 폭발용기에서는 폭발용기의 부피에 관계없이 일정하다. 그러나 최대폭발압력상승속도(dP/dt)_{max}는 폭발용기의 부피와 형상에 따라 값이 달라지며 폭발용기의 부피가 증가할수록 (dP/dt)_{max} 값은 감소한다. K_{st} 값은 폭발압력의 경감을 위한 폭발압력 방산구, 폭발억제장치 및 폭발전과 차단 장치 같은 폭발보호장치 설계에 중요한 데이터로 활용되며 K_{st} 값에 따라 폭발등급은 Table 2와 같이 네 개의 등급으로 나뉘었다[19,20].

원료의약품 시료의 K_{st} 값은 Table 3과 같이 록소프로펜산의 경우

Table 2. Dust explosion classes

Class	K_{st}	Description
St 0	0	No explosion
St 1	$0 < K_{st} \leq 200$	Weak or Medium explosion
St 2	$200 < K_{st} \leq 300$	Strong explosion
St 3	$300 < K_{st}$	Very strong explosion

Table 3. K_{st} of pharmaceutical raw materials samples

Samples	(dP/dt) _{max} (bar/s)	K_{st} (bar·m/s)	Class
Loxoprofen acid	1,047	284	St 2
Clopidogrel camphorsulfonate	589	160	St 1
Rifampicin	755	205	St 2

최대폭발압력상승속도는 1,047 bar/s, K_{st} 는 폭발등급 St 2에 해당하는 284 bar·m/s로, 클로피도그렐 캄포르술폰산염의 최대폭발압력상승속도는 589 bar/s, K_{st} 는 폭발등급 St 1에 해당하는 160 bar·m/s로, 리팜피신의 최대폭발압력상승속도는 755 bar/s, K_{st} 는 폭발등급 St 2에 해당하는 205 bar·m/s로 측정되었다. 록소프로펜산과 리팜피신의 폭발 강도는 St 2 등급으로서 강한 분진폭발, 클로피도그렐 캄포르술폰산염은 St 1 등급으로서 약한 분진폭발로 분류되었다. 그러나, 2009년 미국 Imperial sugar refinery 폭발사고(14명 사망, 36명 부상)와 같이 St 1 등급에서도 분진폭발이 자주 발생되고 있으므로 실제 산업현장의 관련 공정에서는 폭발위험성에 대비한 철저한 예방대책이 요구된다[20,21].

미국 광산국(USBM, United States Bureau of Mines)에서 분진의 폭발위험성을 Table 4의 피츠버그 석탄 분진 표준물질의 폭발 특성 값과 비교하여 식 (3)의 폭발강도(ES)와 식 (4)의 점화민감도(IS)의 곱으로 표현되는 식 (2)의 폭발지수(EI)를 개발하였고, 이를 활용하여 Table 5와 같이 상대적 폭발위험등급을 분류하고 평가하였다[22,23].

$$EI \text{ (Explosion index)} = ES \text{ (Explosion severity)} \times IS \text{ (Ignition sensitivity)} \quad (2)$$

$$\text{Explosion severity} = \frac{(P_{max} \times dP/dt_{max})_{sample}}{(P_{max} \times dP/dt_{max})_{Pittsburgh \text{ coal dust}}} \quad (3)$$

$$\text{Ignition sensitivity} = \frac{(MIT \times MIE \times LEL)_{Pittsburgh \text{ coal dust}}}{(MIT \times MIE \times LEL)_{sample}} \quad (4)$$

또한, 미국 NFPA 499에서는 분진폭발위험장소 구분 시에 폭발지수를 활용하여 점화 민감도가 0.2 이상이거나 폭발 강도가 0.5 이상인 경우에는 NFPA의 위험물질 분류기준에 따라 Class II의 그룹 E, 그룹 F 또는 그룹 G의 가연성 분진으로 분류하고, 점화 민감도가

Table 4. The standard data of pittsburgh coal dust

P_{max} (bar)	(dP/dt) _{max} (bar/s)	LEC (g/m ³)	MIE (mJ)	MIT (°C)	Remark
5.7	159	55	60	610	P_{max} and (dP/dt) _{max} at a concentration of 500 g/m ³

Table 5. Relative explosion hazard rating

Relative explosion hazard rating	Explosion severity	Ignition sensitivity	Index of explosibility
Weak	< 0.5	< 0.2	< 0.1
Moderate	0.5 ~ 1.0	0.2 ~ 1.0	0.1 ~ 1.0
Strong	1.0 ~ 2.0	1.0 ~ 5.0	1.0 ~ 10.0
Severe	> 2.0	> 5.0	> 10.0

Table 6. Dust explosion characteristics of pharmaceutical raw materials samples

	Loxoprofen acid	Clopidogrel camphorsulfonate	Rifampicin
D_p [μm]	5.31	95.63	26.48
P_{max} [bar]	8.4	7.9	7.9
$(dP/dt)_{max}$ [bar/s]	1,047	589	755
K_{st} [bar·m/s]	284 (St 2)	160 (St 1)	205 (St 2)
LEL [g/m^3]	40	60	50
MIE [mJ]	$1 < \text{MIE} < 3$, Es : 1.1	$30 < \text{MIE} < 100$, Es : 47	$1 < \text{MIE} < 3$, Es : 1.2
MIT [$^{\circ}\text{C}$]	550	510	470

Table 7. Relative explosion hazard rating of pharmaceutical raw materials samples

	Relative explosion hazard rating	Explosion severity	Ignition sensitivity	Index of explosibility
Loxoprofen acid	Severe	9.7	83.2	807.2
Clopidogrel camphorsulfonate	Strong	5.1	1.4	7.2
Rifampicin	Severe	6.6	68.5	450.6

0.2 미만이고 폭발 강도가 0.5 미만인 분진의 경우에는 가연성 분진으로 분류되지 않으며 분진폭발위험장소 구분 대상에서도 제외하고 있다[24].

원료의약품 시료에 대해 Table 6에 나타난 폭발 특성값을 적용(MIE는 E_s 적용)하여 상대적 폭발 위험등급을 분류하면 Table 7과 같이 록소프로펜산은 폭발지수가 807로 상대적 폭발위험등급은 severe, 클로피도그렐 캄포르술폰산염은 폭발지수가 7로 상대적 폭발위험등급은 strong, 리팜피신은 폭발지수가 451로 상대적 폭발위험등급은 severe로 추정된다. 즉, 록소프로펜산과 리팜피신은 폭발지수가 10 초과로서 매우 심각한 분진폭발 위험, 클로피도그렐 캄포르술폰산염은 폭발지수가 1~10으로 강한 분진폭발 위험이 존재하는 것으로 분류된다. 또한, NFPA 499의 폭발지수 기준을 적용하면 록소프로펜산, 리팜피신 및 클로피도그렐 캄포르술폰산염 모두 분진폭발위험장소 구분 대상에 해당되어 폭발분위기 생성을 방지하기 위한 안전대책이 요구된다.

4. 결 론

본 연구에서는 원료의약품 분진의 폭발특성 실험을 실시하여 최대폭발압력, 최대폭발압력상승속도, 폭발하한농도, 최소점화에너지, 최소점화온도의 원료의약품 분진폭발특성을 측정하였다. 이를 적용하여 폭연지수(K_{st})와 폭발지수(EI)를 계산한 후, 비교·분석하여 원료의약품 분진의 폭발 위험성에 대한 다음과 같은 결론을 얻었다.

(1) 록소프로펜산의 평균 입경은 5.31 μm , 최대폭발압력은 8.4 bar, 최대 폭발압력상승속도는 1,047 bar/s이며 폭발하한농도는 40 g/m^3 , 최소점화에너지는 1 mJ < MIE < 3 mJ이고, 최소점화온도는 550 $^{\circ}\text{C}$ 로 나타났다.

(2) 클로피도그렐 캄포르술폰산염의 평균 입경은 95.63 μm , 최대폭발압력은 7.9 bar, 최대 폭발압력상승속도는 589 bar/s이며, 폭발하한농도는 60 g/m^3 , 최소점화에너지는 30 mJ < MIE < 100 mJ이고, 최소점화온도는 510 $^{\circ}\text{C}$ 로 나타났다.

(3) 리팜피신의 평균 입경은 26.48 μm , 최대폭발압력은 7.9 bar, 최대폭발압력상승속도는 755 bar/s이며 폭발하한농도는 50 g/m^3 , 최소점화에너지는 1 mJ < MIE < 3 mJ이고 최소점화온도는 470 $^{\circ}\text{C}$ 로 나타났다.

(4) 록소프로펜산과 리팜피신의 폭발위험성은 폭연지수에 따른 폭발등급은 St 2, 폭발지수에 따른 상대적 폭발위험등급은 severe로 나타났다. 클로피도그렐 캄포르술폰산염의 폭발위험성은 폭연지수에 따른 폭발등급은 St 1, 폭발지수에 따른 상대적 폭발위험등급은 strong으로 나타났다.

Nomenclature

D_p	: Median diameter [μm]
EI	: Explosion index
ES	: Explosion severity
E_s	: Statistic Minimum ignition energy [mJ]
IS	: Ignition Sensitivity
K_{st}	: Volume-normalized maximum rate of explosion pressure rise [bar·m/s]
LEC	: Lower explosion concentration [g/m^3]
LOC	: Limiting oxygen concentration in the atmosphere for flame propagation in dust cloud [Volume %]
MIE	: Minimum ignition energy [mJ]
MIT	: Minimum ignition temperature [$^{\circ}\text{C}$]
P	: Pressure [bar]
P_m	: Corrected explosion pressure [bar]
P_{max}	: Maximum explosion pressure [bar]
$(dP/dt)_{max}$: Maximum rate of explosion pressure rise [bar/s]
t	: time [s]
t_c	: Duration of combustion [ms]
t_v	: Ignition delay time [ms]
V	: Volume [m^3]

References

1. KHIDI, "Pharmaceutical Industry Analysis Report," Korea Health Industry Development Institute(2015).
2. Pharmacy Subcommittee of the Pharmaceutical Society of Korea, "Pharmaceutical Dosage Forms," shinilbooks(2013).
3. Kim, H.T. et al., "Diagnosis of Medicine Production through Cleaner Production Technology," Ministry of Commerce Industry

- and Energy(2003).
4. Metropolitan Regional Center for Chemical Accident Prevention, "Report of Accident Investigation," KOSHA(2011).
 5. Chungcheong Regional Center for Chemical Accident Prevention, "Report of Accident Investigation," KOSHA(2016).
 6. Han, O. S. and Han, I. S., "Explosion Hazards of Aluminum Powders with the Variation of Mean Diameter," *KIGAS*, **18**(4), 21-26(2014).
 7. Han, O. S., Choi, Y. R., Han, I. S. and Lee, J. S., "Flame Spreading Over Metal Dust Deposits With Particles Size," *Korean Chem. Eng. Res.*, **48**(5), 603-608(2010).
 8. EN 14034-1, *Determination of explosion characteristics of dust clouds-Part 1: Determination of the maximum explosion pressure P_{max} of dust clouds*, European Standard(2011).
 9. EN 14034-2, *Determination of explosion characteristics of dust clouds-Part 1: Determination of the maximum rate of explosion pressure rise $(dp/dt)_{max}$ of dust clouds*, European Standard(2011).
 10. EN 14034-3, *Determination of explosion characteristics of dust clouds-Part 1: Determination of the lower explosion limit LEL of dust clouds*, European Standard(2011).
 11. EN 13821, *Potentially explosive atmospheres-explosion prevention and protection-Determination of minimum ignition energy of dust/air mixtures*, European Standard(2002).
 12. KS C IEC 61241-2-1, *Electrical apparatus for use in the presence of combustible dust-Test method for determination the minimum ignition temperature of dust*, Korean Industrial Standard(2003).
 13. Han, O. S. and Lee, S. H., "Explosion hazards and Flame Velocity in Aluminum Powders," *KIGAS*, **16**(5), 7-13(2012).
 14. Han, O. S., Lee, K. W., "Explosion Characteristics and Flame Velocity of Suspended Plastic Powders," *Korean Chem. Eng. Res.*, **54**(3), 367-373(2016).
 15. Eckhoff, R. K., *Dust explosion in the process industries (3rd ed.)*, Amsterdam: Gulf Professional Publishing(2003).
 16. NFPA 77, *Recommended Practice on Static Electricity*, National Fire Protection Association(2014).
 17. ASTM E 1515-14, *Standard Test Method for Minimum Explosible Concentration of Combustible Dusts*(2014).
 18. ASTM E 1491-06, *Standard Test Method for Minimum Autoignition Temperature of Dust Clouds*(2006).
 19. Abbasi, T. and Abbasi, S. A., "Dust explosion-Cases, Causes, Consequences, and Control," *J. Hazardous Materials*, **140**, 7-44(2007).
 20. OSHA, "Hazard Communication Guidance for Combustible Dusts," OSHA 3371-08(2009).
 21. Abuswer, M. et al., "An Optimal Level of Dust Explosion Risk Management: Framework and Application," *J. Loss Prev. in the Process Ind.*, **26**, 1530-1541(2013).
 22. Ebadt, V., "Dust Explosion Hazard Assessment," *J. Loss Prev. in the Process Ind.*, **23**, 907-912(2010).
 23. Field, Peter, *Handbook of powder technology volume 4: dust explosions*, Amsterdam: Elsevier(1982).
 24. NFPA 499, *Recommended practice for the classification of combustible dusts and of hazardous (classified) locations for electrical installations in chemical process areas*, National Fire Protection Association(2013).