

화학사고 예방을 위한

의약품 중간체 분진의 화재·폭발 위험성 시험·평가

2019년도 화학물질 위험성평가 보고서

의약품 중간체 분진의 화재·폭발 위험성 시험·평가

요 약 문

원료의약품 및 원료의약품을 제조하기 위한 중간체 물질의 취급, 가공, 제조 및 연구 등의 활동은 지속적으로 증가하고 있지만 원료의약품과 관련된 물질의 취급, 가공 및 제조 중에 화재·폭발 등의 화학사고를 사전에 예방하기 위한 연구는 미흡하여 계속적으로 인명과 재산에 피해를 주는 사고가 발생되고 있다. 따라서 원료의약품 제조를 위해 필요한 중간체 물질(분진)에 대한 최소점화에너지, 최대폭발압력, 폭발하한농도 등의 분진폭발특성을 시험 및 분석하고, 그 결과를 바탕으로 화재·폭발 위험성을 평가하고자 하였다. 또한 2016년도에 시험 및 평가를 완료한 원료의약품 분말 4종에 대한 결과를 함께 제공함으로써, 원료의약품 및 원료의약품을 제조하기 위해 필요한 중간체 물질 6종에 대한 물리적 위험성 및 화재폭발 특성 비교가 가능하도록 함으로써 관련 화학사고 예방에 기여하고자 하였다.

1. 입도분석장치를 사용하여 건식방식으로 입도분포를 측정된 결과 부피 기준 입자경은 IBC가 26.67 μm , AVNA가 18.88 μm , 록소프로펜산은 5.31 μm , 클로피도그렐 캄포르술폰산염(CPC)은 95.63 μm , 데메클로사이클린 염산염(DMCT) 11.52 μm , 리팜피신은 26.48 μm 로 측정되었다. 수 기준 입자경(Number median diameter)은 IBC가 0.576 μm , AVNA 0.624 μm , 록소프로펜산 0.577 μm , CPC 0.539 μm , DMCT 0.579 μm , 리팜피신 0.582 μm 로 측정되었다.

2. 최대폭발압력과 분진폭발지수는 IBC가 8.0 bar와 609 bar·m/s, AVNA가 8.4 bar와 238 bar·m/s, 록소프로펜산이 8.4 bar와 284 bar·m/s, CPC가 7.9 bar와 160 bar·m/s, DMCT가 8.1 bar와 199 bar·m/s, 리팜피신이 7.9 bar와 205 bar·m/s로 각각 측정되었다. 이중 AVNA, 록소프로펜산, 리팜피신은 폭발압력상승속도가 커서 위험성이 더 큰 것으로 나타났다.

3. 최소점화에너지의 분포 범위와 그 추정값은 IBC [10 mJ < MIE < 30 mJ] (12 mJ), AVNA [3 mJ < MIE < 10 mJ] (7 mJ), 록소프로펜산 [1 mJ < MIE < 3 mJ] (1.1 mJ), CPC [30 mJ < MIE < 100 mJ] (47 mJ), DMCT [100 mJ < MIE < 300 mJ] (120 mJ), 리팜피신은 [1 mJ < MIE < 3 mJ] (1.2 mJ)인 것으로 나타났다. 이 중에서 록소프로펜산

과 리팜피신은 상당히 점화에 민감한 분진으로 분류되었고, AVNA도 점화에 민감한 것으로 나타나 이들 물질에 대해서는 실질적인 점화원 제거, 불활성가스 주입 또는 방폭설계 등의 안전조치가 필요할 것으로 판단되었다.

4. 열중량분석(TGA) 결과, 시험물질 모두 공기 분위기에서 160 °C 이상의 온도에서부터 질량 감소가 시작되고 있고, 질소 분위기에서는 180 °C 이상의 온도부터 질량 감소가 시작되고 있으므로 공정온도가 100 °C 이하인 경우에는 분해나 휘발에 기인한 급격한 가스발생에 의한 압력 상승의 가능성은 낮은 것으로 나타났다.

5. 분진폭발지수(Kst) 및 최소점화에너지 등을 기초로 원료의약품 분말의 화재·폭발 위험성을 평가하면 AVNA, 록소프로펜산, 리팜피신은 매우 점화에 민감하고 폭발강도도 매우 커서 금속 분진이나 플라스틱 분진에 준하는 위험성 평가와 예방대책 수립이 필요할 것으로 판단되었다.

이상과 같은 위험성평가를 통하여 일반적으로 원료의약품 분말의 취급, 가공 또는 제조 공정에서 발생하는 분진의 화재·폭발사고 위험성과 폭발강도가 금속 분진이나 플라스틱 분진과 유사하게 크므로 이를 예방하기 위해서는 불활성화(inerting)을 이용한 분진폭발 분위기 형성 제거, 점화원 제거, 화학설비 및 그 부속설비에 접지 및 본딩 실시, 원료투입 공정개선, 원료의약품 분말의 물질안전보건자료 교육 실시 및 화재·폭발 위험성평가 등의 대책수립이 필요할 것으로 판단되었다.

중심어 : 원료의약품, IBC, AVNA, 록소프로펜산, 클로피도그렐 캄포르술폰산염(CPC), 데메클로사이클린 염산염(DMCT), 리팜피신, 최대폭발압력, 최대폭발압력상승속도, 최소점화에너지, 최소점화온도, 폭발지수

차 례

요 약 문	i
I. 서 론	1
1. 배경 및 목적	1
2. 위험성평가 대상물질	2
3. 평가 범위 및 내용	5
II. 제약산업의 개요 및 화재·폭발 사고사례	7
1. 제약 산업의 개요	7
2. 제약 관련 공정	8
3. 제약 관련 업종의 산업재해 현황	12
III. 시험장비 및 방법	13
1. 입도분석	13
2. 열분석 시험	15
3. 분진폭발특성 시험	17
4. 최소점화에너지 측정시험	20
IV. 결과 및 고찰	22
1. 입도분석 결과	22
2. 열분석 결과	30
3. 분진특성 분석 결과	35
4. 분진의 위험성평가 및 화재·폭발 예방대책	53
VI. 요약 및 결론	56

VII. 참고문헌	59
------------------------	----

[참고자료]	61
---------------------	----

표 차 례

<표 1-1> 원료의약품 및 원료의약품 중간체 시료 6종의 물성값	3
<표 2-1> 한국표준산업분류에 의한 제약산업의 분류	7
<표 2-2> 의약품 및 의약부외품 제조업 내용(고용노동부고시 제2018-90)	8
<표 2-3> 최근 5년간 의약품 관련 제조업에서의 화학사고 및 이상온도 접촉 사고 현황	11
<표 2-4> 의약품 및 의약부외품 제조업 사업장에서 발생한 화재·폭발 사고	12
<표 3-1> 입도의 재현성(Reproducibility) 최대허용편차 - 10 μm 이상의 시료	14
<표 3-2> 입도의 재현성(Reproducibility) 최대허용편차 - 10 μm 이하의 시료	14
<표 3-3> 열분석 측정방법의 종류	15
<표 3-4> TGA 시험장비 사양	16
<표 3-5> 분진폭발특성 시험에 적용된 시험규격	19
<표 4-1> 입도분석 시험 결과	23
<표 4-2> TGA 실험 결과 (공기 분위기)	30
<표 4-3> TGA 실험 결과 (질소 분위기)	30
<표 4-4> 원료의약품 시료의 최대폭발압력과 연소지속시간 시험결과	37
<표 4-5> 분진폭발 등급	40
<표 4-6> 시료별 폭발압력상승속도, Kst, 최대폭발압력	42
<표 4-7> 원료의약품 시료의 폭발하한농도 시험결과	45
<표 4-8> 원료의약품 시료의 최소점화에너지 시험결과	47
<표 4-9> 분진의 최소점화에너지에 따른 점화 민감도	48
<표 4-10> 분진의 정전기 예방 지침	49
<표 4-11> 원료의약품 시료의 분진폭발특성 데이터	54

그 립 차 례

[그림 1-1] 시험대상 물질의 분자구조	4
[그림 2-1] 총괄적 의약품 제조 공정	9
[그림 2-2] 원료의약품 제조공정	10
[그림 2-3] 원료의약품의 제제화 공정	11
[그림 3-1] 입도분석 장치	14
[그림 3-2] TGA(Thermo gravimetric analysis)	16
[그림 3-3] Modified Hartmann Apparatus	17
[그림 3-4] Siwek 20-L Apparatus	19
[그림 3-5] 최소점화에너지 측정장치(MIKE 3)	21
[그림 4-1] IBC 입도분포 측정 결과	24
[그림 4-2] AVNA 입도분포 측정 결과	25
[그림 4-3] 록소프로펜산 입도분포 측정 결과	26
[그림 4-4] CPC 입도분포 측정 결과	27
[그림 4-5] DMCT 입도분포 측정 결과	28
[그림 4-6] 리팜피신 입도분포 측정 결과	29
[그림 4-7] AVNA의 TGA curve (공기 분위기)	31
[그림 4-8] IBC의 TGA curve (공기 분위기)	31
[그림 4-9] 록소프로펜산의 TGA curve (공기 분위기)	32
[그림 4-10] 록소프로펜산의 TGA curve (질소 분위기)	32
[그림 4-11] CPC의 TGA curve (공기 분위기)	33
[그림 4-12] CPC의 TGA curve (질소 분위기)	33
[그림 4-13] 리팜피신의 TGA curve (질소 분위기)	34
[그림 4-14] DMCT의 TGA curve (질소 분위기)	34
[그림 4-15] TGA curve 비교	35
[그림 4-16] 분진폭발 시험장치로부터 받은 시험자료	36

[그림 4-17] 평가 대상 물질의 농도별 폭발압력 측정결과	38
[그림 4-18] 평가 대상 물질의 농도별 폭발압력	39
[그림 4-19] 평가대상 물질의 농도별 폭발압력 상승속도 측정결과	41
[그림 4-20] 평가 대상 물질의 농도별 폭발강도지수(Kst)	42
[그림 4-21] 농도 변화에 따른 폭발압력과 폭발강도지수(Kst)	43
[그림 4-22] 농도 변화에 따른 폭발압력과 화염전파속도(Vf)	44
[그림 4-23] 평가 대상 물질의 폭발하한농도 측정결과	46
[그림 4-24] IBC 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과	50
[그림 4-25] AVNA 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과	50
[그림 4-26] 록소프로펜산 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과	51
[그림 4-27] CPC 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과	51
[그림 4-28] DMCT 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과	52
[그림 4-29] 리팜피신 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과	52

I. 서 론

1. 배경 및 목적

국내 제약시장 규모는 2017년 기준으로 22조원을 돌파하며 선도기업 중심으로 성장하고 있는 것으로 나타났다. 특히, 국내 의약품의 글로벌 시장 진출 확대에 힘입어 2013년 이후 의약품 수출액은 연평균 18.5% 증가하고 있는 것으로 보고되었다(보건복지부, 2019). 이러한 제약시장에서도 원료의약품(API, Active Pharmaceutical Ingredient)은 국내 제약사들의 신성장동력으로 주목받고 있다. 원료의약품은 완제의약품을 제조하는 데 사용되는 원료로, 약효를 내는 핵심 성분으로 사람에게 투여하는 의약품의 바로 전 단계 약물이라고 볼 수 있다. 완제의약품 제조사들은 원료의약품을 사들여 가공·포장한 뒤 소비자에게 판매한다. 과거 원료의약품 시장은 이탈리아, 독일 등 고도의 의약품 생산기술을 갖춘 유럽 제약사가 주를 이루었다. 하지만 국내 제약업계 기술력이 성장하고 글로벌 수준에 맞는 생산시설이 구축된 2000년대 이후부터 국내 제약사의 원료의약품 수출이 본격화되기 시작했으며, 꾸준한 R&D(연구개발) 투자를 바탕으로 국내 원료의약품 수출은 10년 만에 두 배 이상 증가하며 제약 산업을 견인하는 한 축으로 자리 잡았다(매일경제, 2015).

한국의약품수출입협회에 따르면 2018년 국내 제약사의 원료의약품 수출 실적은 약 15억 7968만 달러로 2017년 약 14억6473만 달러 대비 7.8% 증가했다(한국수출입협회, 2019). 이에 따라 원료의약품의 취급, 가공, 제조 및 연구 등의 활동은 지속적으로 증가하고 있지만 원료의약품의 취급, 가공 및 제조 중에 화재·폭발 등의 화학사고를 사전에 예방하기 위한 연구는 미흡하여 계속적으로 인명과 재산에 피해를 주는 사고가 발생되고 있다.

예를 들면 2016년 1월에는 충남 아산시 소재 (주)OO제약 원료의약품 합성3공장에서 록소프로펜 나트륨((Loxoprofen Sodium)을 제조하기 위하여 분말¹⁾상태의 원료인 록소프로펜산(Loxoprofen Acid)을 아세톤과 정제수 혼합물이 들어있는 반응기에 투입 중 화재·폭발이 발생하여 작업자 2명이 부상당하고 천장과 반응기 주변 벽체 일부 파손되었다. 2011년 4월에는 경기도 화성시 소재 OO약품(주) 원료의약품 제조공정에서 클로피도그렐 황산 수소염(CPS)을 제조하기 위하여 분말상태의 클로피도그렐 캄포르술폰산염(CPC)을 아세트

1) NFPA 77(2014) "Chapter 15 Powders and dusts"에 의하면 분말(Powder)은 일반적으로 다음과 같이 정의된다. "분말은 펠릿(pellets), 과립(granules), 분진 입자(dust particles) 및 기타 미립자 고체를 포함한다. 펠릿의 직경은 2mm보다 크며 과립의 직경은 420µm ~ 2mm이며 분진의 직경은 420µm 이하이다. 펠릿 및 과립의 응집체는 종종 상당한 양의 먼지를 함유한다는 점에 유의해야 한다."

산에틸(ethyl acetate) 담겨져 있는 반응기에 투입 중 투입맨홀 부위에서 화재·폭발이 발생하여 작업자 2명이 분출된 화염에 화상을 입고, 투입 맨홀 주위의 가연물이 소손되는 등 원료의약품 제조공정 중 원료의약품 분진으로 인한 화재·폭발사고가 발생되었다(한우섭 등, 2016). 이와 같은 사고들은 취급 물질의 물리적 특성과 화재·폭발 특성을 사전에 파악하고 그에 맞는 절차와 방법으로 작업을 진행하였다면 충분히 예방이 가능한 사고인 것으로 확인되었다.

따라서 본 보고서에서는 원료의약품 제조를 위해 필요한 중간체 물질(분진)에 대한 최소점화에너지, 최대폭발압력, 폭발하한농도 등의 분진폭발특성을 시험 및 분석하고, 그 결과를 바탕으로 화재·폭발 위험성을 평가하고자 하였다. 또한 2016년도에 시험 및 평가를 완료한 원료의약품 분말 4종에 대한 결과를 함께 제공함으로써, 원료의약품 및 원료의약품을 제조하기 위해 필요한 중간체 물질 6종에 대한 물리적 위험성 및 화재폭발 특성 비교가 가능하도록 함으로써 관련 화학사고 예방에 기여하고자 하였다.

2. 위험성평가 대상물질

본 위험성평가에서는 원료의약품의 중간체 물질 중에서 고혈압치료제 원료로 사용되는 IBC(2-Butyl-4-chloro-1-[2-(cyanobophen-4-yl) methyl]imidazole-5-methanol)와 항생제 원료로 사용되는 AVNA(7-Amino-3-vinylcephem-4-carboxylic acid)를 선정하여 시험 및 평가를 진행하였다. 본 위험성평가를 위한 시험에 사용된 시료는 건조나 분쇄 등의 전처리는 실시하지 않고 사업장에서 제공된 상태의 그대로 사용하였다.

또한 본 평가 대상물질(2종)에 대한 상대적 위험성 비교, 평가를 위해서, 2016년에 수행한 원료의약품 물질 4종의 시험결과를 함께 검토하였다. 2016년에 수행한 원료의약품에 대한 위험성평가에서는 중간원료인 록소프로펜산(Loxoprofen Acid), 클로피도그렐 캄포르술포산염(Clopidogrel Camphorsulfonate, CPC) 및 데메클로사이클린 염산염(Demeclocycline hydrochloride, DMCT)과 리팜피신(Rifampicin)을 평가대상 물질로 선정하였고, 4종의 시료에 대한 분진 특성 시험과 열분석 시험을 수행하였다.

위험성평가 대상 물질 2종 및 2016년에 수행한 4종의 원료의약품 시료에 대한 기본 물성값 및 용도는 <표 1-1>과 같고, 물질의 구조는 [그림 1-1]과 같다. 6개 물질 모두 분말 형태로서 분자량은 226부터 822.9까지 넓게 분포하는 것으로 나타났다.

<표 1-1> 원료의약품 및 원료의약품 중간체 시료 6종의 물성값

구분	물질명	CAS No.	분자식	분자량	외관	용도
a)	IBC	114772-55-3	$C_{22}H_{22}ClN_3O$	379.9	백색 분말	고혈압 치료제
b)	AVNA	79349-82-9	$C_9H_{10}N_2O_3S$	226.0	백색 또는 옅은 황색 분말	항생제
c)	록소프로펜산	68767-14-6	$C_{15}H_{18}O_3$	246.3	백색 분말	소염진통제
d)	CPC	120202-68-8	$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$	554.13	백색 분말	혈소판 응집 방해제
e)	DMCT	64-73-3	$C_{21}H_{21}ClN_2O_8 \cdot HCl$	501.31	황색 분말	광범위 항생제
f)	리팜피신	13292-46-1	$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$	822.94	적색 분말	살균성 항생제

a) **IBC**: 2-Butyl-4-chloro-1-[2-(cyanobophen-4-yl) methyl]imidazole-5-methanol

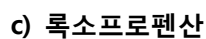
b) **AVNA**: 7-Amino-3-vinylcephem-4-carboxylic acid

c) **록소프로펜산**: Loxoprofen Acid

d) **CPC**: Clopidogrel Camphorsulfonate

e) **DMCT**: Demeclocycline hydrochloride

f) **리팜피신**: Rifampicin



[그림 1-1] 시험대상 물질의 분자구조

3. 평가 범위 및 내용

분진(Dust)은 가연성 분진(Combustible dust)과 가연성 부유물(Combustible flyings)을 포함하는 포괄적인 용어로서 가연성 분진은 공기 중 부유할 수 있으며, 자중에 의해 침적될 수 있는 미세한 고체 입자로 공기 중 연소 및 발염할 수 있고, 대기압 및 정상온도에서 공기와 폭발성 혼합물을 형성할 수는 있는 것을 뜻한다.

분진폭발은 고체의 미립자 물질이 공기 중에 부유하고 있는 상태에서 충분한 에너지의 점화원이 존재할 때 발생한다. 그 피해 결과가 인적, 물질적 및 산업생산에 영향을 준다는 측면에 가스폭발과 유사하다. 분진폭발과 가스폭발을 구별하는 주요인자는 폭발을 일으키는 연료의 상이 고체상과 가스상 이라는 것이다. 그러므로 분진폭발을 예방하고 피해결과를 완화시키는 지배적인 인자는 분진의 입도라고 할 수 있다.

분진의 모양은 구형, 구형에 가까운 형태, 플레이크(Flakes), 섬유(Fibers) 및 면모(Flocculent)와 같이 다양하다. 그리고 분진폭발은 가스폭발보다 특성화하기가 어렵다. 왜냐하면 가스폭발의 경우에는 분자량이 적고 균일한 크기이나 분진폭발의 경우에는 입자들의 크기와 분자량이 다양하고 중력이 입자의 거동에 영향을 주기 때문이다. 또한 폭굉보다는 폭연으로 나타내는 것이 일반적이다.

분진폭발이 발생하기 위해서는 분진이 가연성이고, 대기 중에 부유되어 있어야 하고, 폭발농도 범위 안에 농도가 분포해야 하고, 화염 전파를 일으킬 수 있는 입도의 분포를 가져야 하고, 연소를 지속할 수 있는 충분한 양의 산화제가 있어야 하며, 화염 전파를 개시하기에 충분한 에너지의 점화원이 존재하여야 한다. 분진폭발은 탄광이나 식품가공 산업, 목재 및 제지 산업, 발전 산업(분쇄 석탄, 이탄), 금속 및 금속가공 산업(금속 분말 및 분진), 화학공정 산업(의약품, 염료, 농약), 고무 산업 및 섬유산업(면, 울) 등 다양한 산업분야에서 발생하고 있으며, 점화원으로는 화염과 직접가열, 고온작업, 백열 물질, 고온표면, 정전기 불꽃, 전기 불꽃, 마찰 불꽃, 충격 불꽃, 자체발열 또는 자연발화, 정전기, 조명기구 등이 작용되고 있다.

작업장 내에서 분진의 폭발위험성을 평가하고 안전기준을 수립하기 위해서는 취급되거나 가공되고 있는 분진들의 폭발 특성을 아는 것이 중요한데, 분진의 폭발 특성은 일반적으로 폭발 강도(Severity of explosion)와 폭발 가능성(Likelihood of explosion)의 두 그룹으로 분류할 수 있다. 최대폭발압력과 최대폭발압력상승속도는 폭발 강도를 추정하는 주요인자로서 유럽이나 미국의 표준 규격(EN 14034-1, EN 14034-2, ASTM E 1226)에 따른 1 m³ Vessel 이나 20 L Sphere 형태의 시험장치를 사용하여 테스트한다. 그리고 폭발 가능

성을 추정하는 주요 인자로서는 폭발하한농도, 최소산소농도, 부유분진의 최소점화온도, 퇴적분진의 최소점화온도, 최소점화에너지, 정전기 체적저항률, 정전기 대전성 등이 있으며, 유럽이나 미국의 표준 규격(EN 14034-3, ASTM E 1515, ASTM E 1491 등)에 따라서 시험을 실시한다. 또한 폭발강도와 폭발 가능성을 조합하여 분진을 취급하거나 가공 작업 중에 발생될 수 있는 분진의 폭발위험성을 결정하고 화재·폭발사고 예방대책을 수립에 활용하고 있다.

본 위험성평가에서는 원료의약품과 관련된 중간체 분진의 물리·화학적 특성에 대한 선행 조사를 바탕으로 원료의약품 분진에 의해 발생될 수 있는 화재·폭발 사고의 위험성을 시험 결과를 기초하여 평가하였다.

먼저 공정의 반응온도 증가에 따른 열분해 위험성 등 열적 거동의 특성을 조사하기 위하여 열중량분석시험장치(TGA, Thermo Gravimetric Analysis)를 활용하여 승온속도 변화에 따른 열안정성을 관찰하고 평가하였다. 다음으로 최대폭발압력(Pmax), 최대폭발압력상승속도((dP/dt)max), 부유 상태에서의 최소점화에너지 및 폭발하한농도 시험을 실시하고, 분진폭발지수(Kst)와 폭발강도(Explosion Severity)와 점화민감도(Ignition sensitivity)의 조합으로 구성된 폭발지수(Explosion index)를 산출하여 화재·폭발 위험성을 고찰하였다.

II. 제약산업의 개요 및 화재·폭발 사고사례

1. 제약산업의 개요

제약산업은 국민의 건강관리 및 각종 질병의 진단, 치료 및 예방을 위하여 의약품을 연구개발·제조·가공·보관·유통하는 것과 관련된 산업으로서, 고령화와 의료기술의 발달 등으로 인하여 지속적으로 성장하고 있으며 의약품의 제조, 유통 등 전 과정을 국가가 엄격하게 통제하고 있다(한우섭 등, 2016). 그리고 제약산업은 제10차 한국표준산업분류(KSIC)상 제조업, 도·소매업 및 서비스업 분류에 각각 포함되어 있으며 세부적으로는 <표 2-1>과 같이 분류할 수 있다.

<표 2-1> 한국표준산업분류에 의한 제약산업의 분류

대분류	중분류	세세분류	비고
제조업	의료용 물질 및 의약품 제조업 (C21)	의약품 화합물 및 향생물질 제조업(C21101)	
		생물학적 제제 제조업(C21102)	
		완제 의약품 제조업(C21210)	
		한의원약품 제조업(C21220)	제외
		동물용 의약품 제조업(C21230)	제외
		의료용품 및 기타 의약품관련제품 제조업(C21300)	제외
도매 및 소매업	도매 및 상품중개업 (G46)	의약품 도매업(G46441)	동물용 제외
	소매업 (G47)	의약품 및 의료용품 소매업(M47811)	의료용품 제외
전문, 과학 및 기술 서비스업	연구개발업 (M70)	의학 및 약학 연구개발업(M70113)	

그리고 「고용보험 및 산업재해보상보험의 보험료징수 등에 관한 법률」에 따라 고시한 「2019년도 사업종류별 산재보험료율(고용노동부고시 제2018-90호)」에 의하면, 의약품 제조 관련 사업은 「의약품 및 화장품 향료 제조업(210)」에서 「의약품 및 의약품부속품 제조업(21001)」에 해당되는 것으로 나타난다.

<표 2-2> 의약품 및 의약부외품 제조업 내용(고용노동부고시 제2018-90)

분류 구분	내용예시
2. 제조업	○ 생물학적제제, 유기·무기합성의약품, 한약재, 의약품 조제, 모기향, DDT 등 공중위생용 살충 및 살균제 등의 각종 의약품 및 의약부외품을 제조하는 사업 (농약은 제외)
210. 의약품·화장품 향료·담배 제조업	○ 의약품 화합물, 스트렙토마이신, 글리코시드 및 그 유도체, 식물성 알칼로이드 및 그 염, 엑티노마이신, 클로로테트라크린, 가수분해 등을 통해 얻은 화학적으로 순수한 당류(포도당 이성체), 면역혈청과 혈액분획물, 정, 주사제, 연고, 혈액형 분류용 시약, 환자투여용 진단시약, 피임성의 화학조제품, 내발한제, 콘택트렌즈 세정액, 의안용 세정액, 구강세척제(치약 제외) 등을 제조하는 사업
21001. 의약품 및 의약부외품 제조업	

2. 제약 관련 공정²⁾

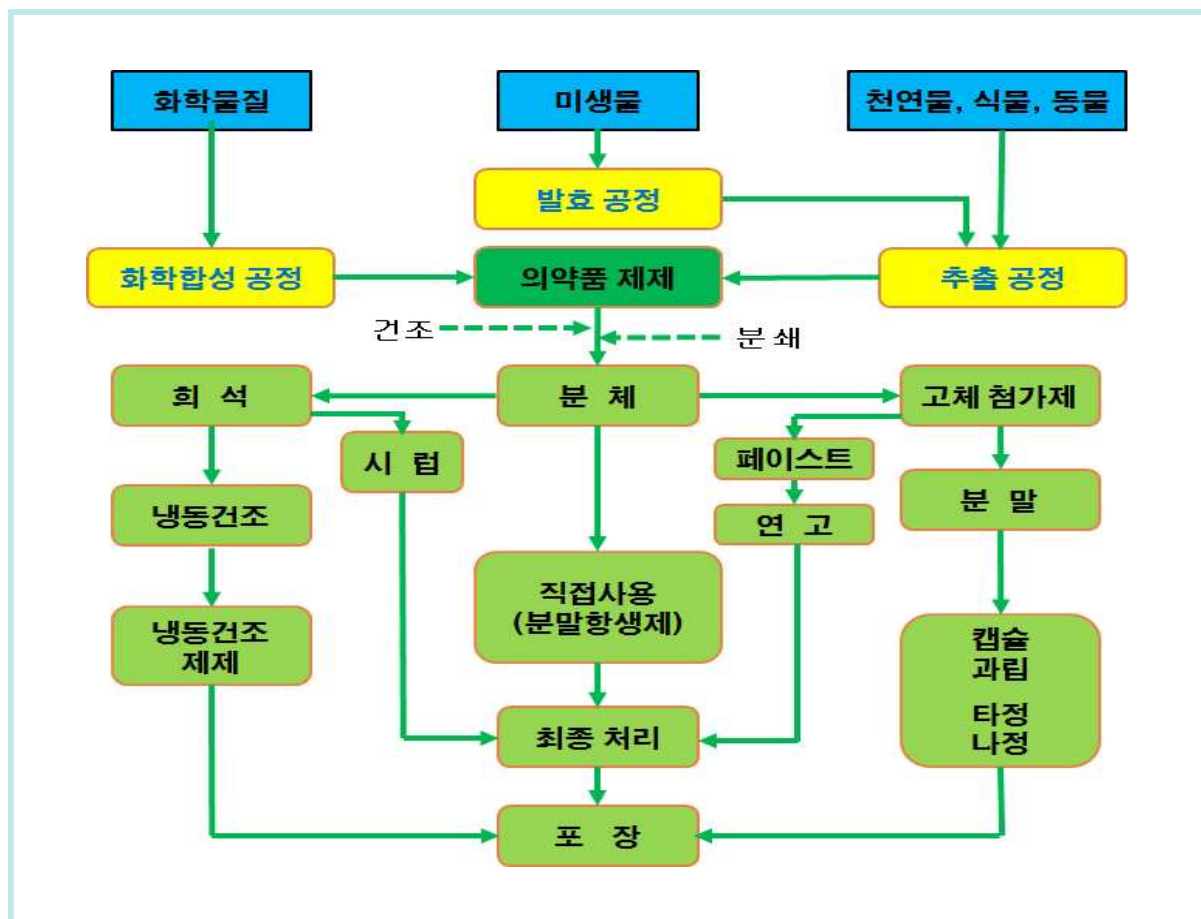
현재 국내 제약업계에서 출시되는 의약품은 신약(New drugs), 제네릭 의약품(Generic drugs), 개량신약(IMD, Incrementally Modified Drug)의 세 종류로 구분할 수 있다. 신약은 말 그대로 화학구조나 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품 또는 신물질을 유효 성분으로 함유한 복합제제 의약품으로서 의약품은 효능, 독성시험을 포함하여 임상시험을 해야 하므로 제품 개발 기간이 길고, 천문학적인 금액이 소요된다. 제네릭 의약품은 기존에 있던 신약의 특허가 만료된 후 성분, 용법, 용량, 투여 경로, 성능특성 및 사용 용도가 동일하고 생물학적으로 동등함을 입증 받은 의약품으로서 일반적으로 특허로 보호 받는 신약이 특허가 만료되어 독점권을 상실하면 다수의 제약사에서 약효 및 품질 등이 동등하게 제조된 의약품을 만든다. 사용 구분에 따라 전문의약품과 일반의약품으로 분류된다. 다른 표현으로 복제약(Copy Drugs)이라고도 하는데 올바른 표현은 아니다. 개량신약은 기존 약물의 구조나 제제, 용도 등을 약간 변형시켜서 얻어지는 약물을 통칭하며, 구조를 변형시켜 얻어지는 개량신약에는 신규염, 용매화물, 이성체, 프로드러그(Prodrug) 등이 대표적인 예이다.

원료의약품이란 신약 및 제네릭 완제의약품을 제조하기 위한 원재료의 총칭으로 사람에게 투여가 용이하게 제제하기 바로 전단계의 의약을 의미한다. 원료의약품은 사용 용도에 따라 약효의 성분을 갖는 주성분(API, Active Pharmaceutical Ingredients)과 약효를 나타내지 않는 보조성분(IPI, Inactive Pharmaceutical Ingredient)으로 분류되며, 약효군 별로는 크게 심혈관, 항균항생제, 위장관계, 호흡기관계, 항암제 등으로 분류된다.

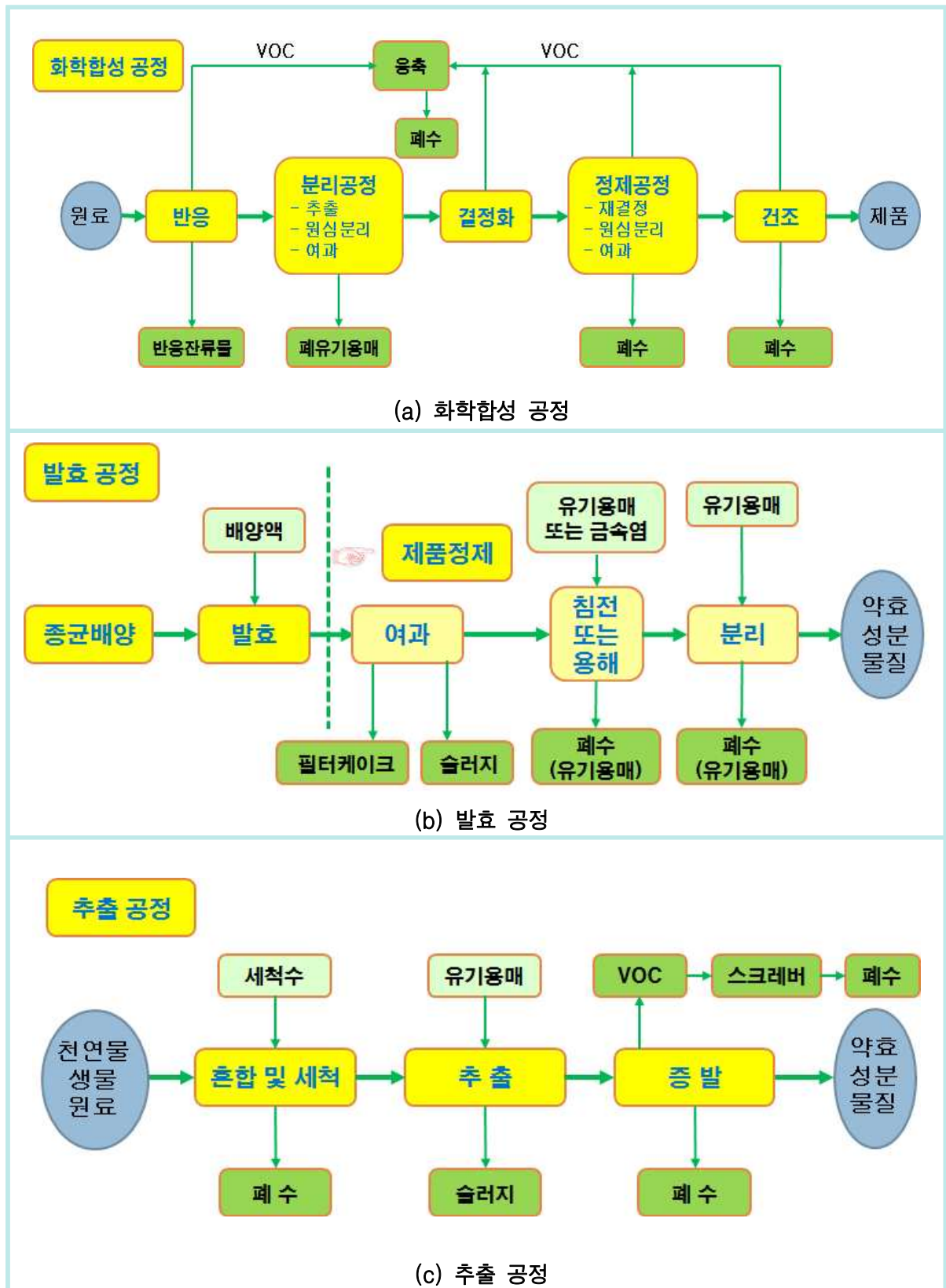
2) 제약 관련 공정 내용은 한우섭 등(2016)의 자료를 인용함

원료의약품은 일반적으로 구조적으로 복잡한 유기화학 물질로 정밀한 조건에서 회분식 반응기를 사용하여 여러 단계의 복잡한 반응과 중간체를 거쳐 제조되고, 시장에서 유통되어 소비자 사용 조건을 만족시킬 수 있는 의약품이 될 때까지는 며칠 또는 수개월이 소요되어 만들어진다. 이러한 제조공정의 후반부에 도달해서야 비로소 다른 의약품 중간체나 원료물질이 생산된다.

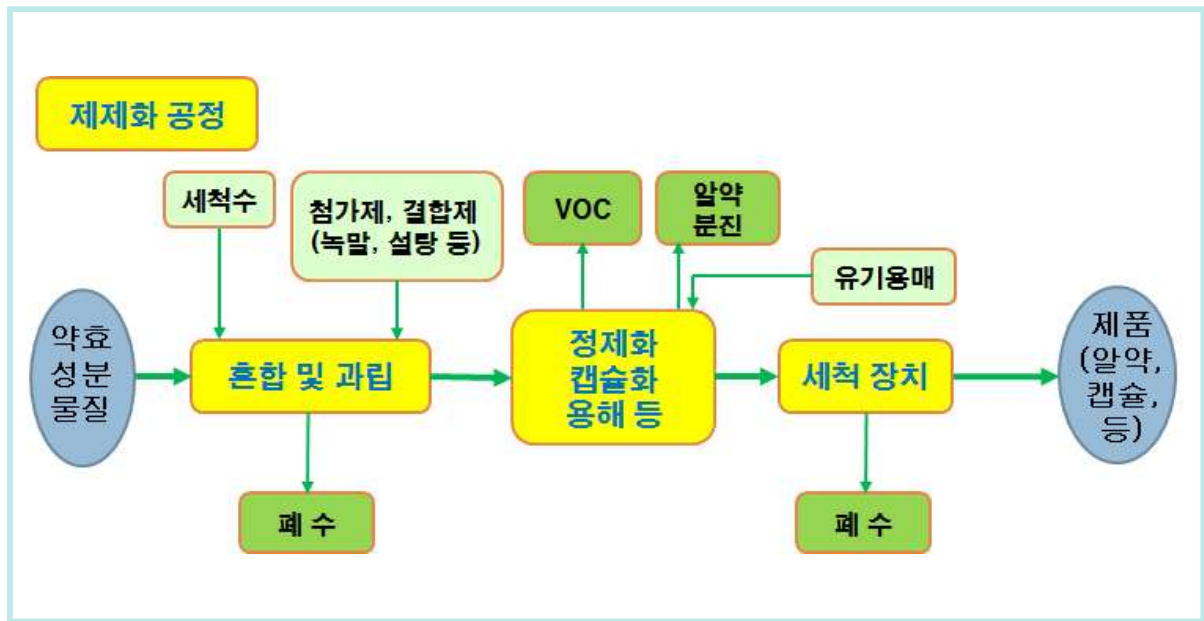
원료의약품 제조, 완제의약품 제조 등 총괄적인 의약품 제조공정은 [그림 2-1]과 같으며, [연구 & 개발(R & D)] ⇒ [원료의약품 제조과정] ⇒ [의약품의 제제화과정] ⇒ [완제의약품의 판매] 와 같이 분류할 수 있다. 이 중에서 원료의약품의 제조공정을 세분화 하면 [그림 2-2]와 같이 3가지 제조과정으로 분류할 수 있으며, 원료의약품은 화학합성 (Chemical synthesis), 발효(Fermentation), 천연물이나 생물로부터의 추출(Extraction) 공정 또는 3 가지 공정들의 조합에 의하여 제조된다. 제조된 다량의 원료의약품을 혼합, 분쇄, 증발 등의 조작을 통하여 약물의 투여하기에 적합한 형체와 성상으로 만드는 제제화 공정은 [그림 2-3]과 같다.



[그림 2-1] 총괄적 의약품 제조 공정



[그림 2-2] 원료의약품 제조공정



[그림 2-3] 원료의약품의 제제화 공정

<표 2-3> 최근 5년간 의약품 관련 제조업에서의 화학사고 및 이상온도 접촉 사고 현황

구분		2018년	2017년	2016년	2015년	2014년	합계
사업장 개요	사업장수(개소)	1,139	1,122	1,126	1,085	1,044	5,516
	근로자수(명)	50,837	46,232	44,108	42,776	41,319	225,272
	재해자수(명)	109	82	100	67	81	439
	(재해율, %)	(0.21)	(0.18)	(0.23)	(0.16)	(0.20)	(0.19)
화학사고 관련 재해자수 (명)	합계	16	6	11	8	12	53
	이상온도 접촉	6	5	3	6	7	27
	폭발·파열	4	0	7	1	1	13
	화재	0	0	0	1	2	3
	화학물질누출·접촉	6	1	1	0	2	10

3. 제약 관련 업종의 산업재해 현황

최근 5년간(2014년~2018년) [의약품 및 의약부외품 제조업]에서 발생한 폭발·파열, 화재, 이상온도 접촉, 화학물질 누출·접촉 등의 발생형태별 재해자현황은 <표 2-3>과 같다. 화재 및 폭발에 의한 재해자는 16명이 발생했는데, 폭발에 의한 재해자가 대부분을 차지한 것으로 나타났다. <표 2-3>에는 [의약품 및 의약부외품 제조업]에서 최근 5년간 발생한

화재·폭발 사고를 나타냈는데, 반응기 관련 사고가 가장 많은 것으로 나타났으며 이는 화재·폭발 위험성이 상존하고 있음을 나타내고 있다.

<표 2-4> 의약품 및 의약부외품 제조업 사업장에서 발생한 화재·폭발 사고(2014년-2018년)

순번	사업장명	사업장 규모	사고 년월	사고개요
1	(주)○○화학	100인 ~ 199인	201403	반응기에 체결된 연결관과 고리를 분리하는 과정에서 스파크가 발생하였고, 당황한 작업자가 뒤로 물러서면서 THF용매가 담겨진 스테인레스통을 발로 넘어뜨려 화재 발생함(부상 1명)
2	(주)○○바이오	30인 ~ 49인	201404	제품포장실의 농축기 내부청소를 위해 헥산과 에탄올을 투입하고 온수(50도)로 가온 중 농축기 하단으로부터 용매가 누출되어 포장실내 유증기가 형성되었으며 원인 모를 점화원에 의해 폭발 후 화재 발생(부상 1명)
3	(주)○○○	10인 ~ 15인	201406	유기합성 실험을 하던 중 갑자기 불길이 발생(부상 1명)
4	○○제약(주)	50인 ~ 99인	201506	작업장 내 유니온을 잠그는 위치로 잡고 조임 작업을 진행 하던 중 순간적으로 평하는 소리함께 터지는 사고 발생(부상 1명)
5	○○약품(주)	100인 ~ 199인	201507	폐용액 보관용 용기가 누수되어 새로운 용기에 옮기는 과정에서 낙차 및 마찰에 의한 정전기로 인해 화재 발생(부상 1명)
6	○○과학(주)	30인 ~ 49인	201601	원료의약품 작업장 3층에서 여과 작업 도중 불상의 이유로 화재가 발생하여 전산화상(사망 1명)
7	(주)○○제약	200인 ~ 299인	201601	반응기에 원료를 투입하던 중 폭발(부상 2명)
8	○○제약(주)	5인 ~ 9인	201603	사업장내 실험실에서 유리병에 원료를 넣는 작업 중 원료의 팽창으로 인해 유리병이 터짐(부상 3명)
9	○○제약(주)	16인 ~ 29인	201611	용매(톨루엔) 이송 작업 중 발생한 유증기가 정전기로 추정되는 점화원으로 인해 폭발(부상 1명)
10	○○제약(주)	50인 ~ 99인	201801	제조공장에서 원료를 투입용 용기에 소분하여 반응기 원료 투입구로 투입하는 공정을 진행하던 중 폭발 발생(부상 1명)
11	○○바이오(주)	100인 ~ 199인	201806	분말원료를 반응기에 투입하던 중 폭발 발생(부상 1명)
12	○○제약(주)	50인 ~ 99인	201810	연고조제실에서 연고를 이송하는 과정 중 조제기 중간부위의 에어배관이 터짐(부상 1명)
13	○○과학(주)	50인 ~ 99인	201811	원심분리기 시운전 작업 중 유출된 유증기가 정전기로 추정되는 점화원에 의해 폭발(부상 1명)

Ⅲ. 시험 장비 및 방법

1. 입도분석(Particle Size Analysis)

입도분석장치(Particle Size Analysis)는 일정한 부피의 에멀전(Emulsion)이나 분말(Powder) 상태의 시료에 대하여 입도 및 입도분포를 측정하는 분석 장비이다. 상업적으로 생산되어 사용하고 있는 입도 분석기는 분석 원리에 따라 크게 현미경법, 침강법, 광산란법(Laser scattering)으로 세 분류로 나눌 수 있다. 또한 시료의 분산 상태에 따라 습식과 건식으로 나눌 수 있는데 습식은 물, 알코올과 같은 액상의 매질에 측정하고자 하는 물질을 분산시켜 분석하는 방법이며 건식은 압축공기 혹은 진공으로 분진형태의 시료를 부유시켜 측정하는 방법이다. 본 시험에 사용된 시험장비 LS 13320은 광산란법에 적합하도록 설계되어 있으며 건식 방식으로 시료를 투입한다. 광산란법은 시료 입자들에 의해 산란된 빛의 패턴을 측정하여 입자 크기 및 분포를 측정하는 방법이다. 시료를 투입하여 적정한 농도의 시료가 순환하는 cell에 레이저가 투사되면 이 레이저는 입자에 의해 표면에서 산란되게 되고, 수십 개의 검출기(각각의 검출기는 고유의 각도값을 가짐)가 산란되는 레이저의 빛의 각도를 측정하게 되며 이를 통해 입자의 크기 및 분포를 측정하게 된다.

1) 시험장비

본 시험장비는 ISO-13320-1의 Laser Scattering Method에 적합하도록 설계되었으며 건식 방법으로 시료를 투입하도록 되어 있다.

(1) 장비명

가) 장비명 : Beckman Coulter LS 13320 : Dry powder system

나) 제조사 : Beckman Counter

(2) 장비 구성 및 사양

가) 장비 구성 : 렌즈, 검출기 등이 내부에 장착된 본체와 습식 시료투입부로 구성되어 있다.

나) 측정 가능한 입도범위 : (0.4 ~ 1,000) μm



[그림 3-1] 입도분석 장치

2) 시험 방법

(1) 시험 규격 : KS A ISO 11357-1

(입자 크기 분석-레이저 회절법-제1부 : 일반원리)

(2) 시험 절차 : 진공으로 분진형태의 시료를 부유시켜 측정하는 건식 방식으로 시료를 투입하여 측정하며, 시험결과는 입자를 구형으로 가정하여 평균 입경을 산출한다.

(3) 결과 평가 : 총 3회 측정하여 재현성 최대허용편차에 들어오는 결과값에 대하여 통계적 처리 절차를 거쳐 최종 입도값으로 결정한다. 재현성 허용편차는 <표 3-1> 및 <표 3-2>와 같다.

<표 3-1> 입도의 재현성(Reproducibility) 최대허용편차 - 10 μm 이상의 시료

입도 평균값	최대허용편차
D ₁₀	5 %
D ₅₀	3 %
D ₉₀	5 %

<표 3-2> 입도의 재현성(Reproducibility) 최대허용편차 - 10 μm 이하의 시료

입도 평균값	최대허용편차
D ₁₀	10 %
D ₅₀	6 %
D ₉₀	10 %

2. 열분석 시험

열분석이란 물질의 물리적 변수(Physical parameter)를 온도의 함수로 나타내는 분석 방법이다. 즉 물질의 온도를 일정하게 변화시킴에 따라 나타나는 열적 특성 변화를 분석하는 것이다. 이 때 어떤 물리적 변수의 변화를 볼 것인가에 따라 여러 가지 방법들이 있으며 대표적인 방법들은 <표 3-3>과 같다. 본 시험 평가에서는 TGA를 이용한 열분석을 실시하였다.

<표 3-3> 열분석 측정방법의 종류

측정법	관측량	기호	단위
DTA(Differential thermal analysis)	온도차	ΔT	K
DSC(Differential scanning calorimeter)	열유속	Δq	Joule/s=Watt
TGA(Thermo gravimetric analysis)	중량	g(%)	g
TMA(Thermo mechanical analysis)	길이	$\Delta L(\%)$	m

1) 열중량분석기(TGA ; Thermo Gravimetric Analyzer)

열중량분석기(TGA)는 일정한 속도로 온도를 변화시켰을 때의 시료의 질량변화를 시간이나 온도의 함수로써 측정한다. 시료의 질량변화는 증발(vaporization)이나 가스를 생성하는 화학반응(Chemical reaction) 등에 의해 발생하게 되며, microbalance에 의해 연속적으로 측정된다. TGA에 의한 질량-온도 곡선을 이용해 온도변화에 따른 질소, 산소, 공기 등의 분위기하에서 분해 거동을 관찰할 수 있으며, 시료의 열안정성 및 휘발성 물질이나 첨가제들의 함량 및 조성 비율 등을 알 수 있다. 또한 Mass spectrometer(MS)와 연결되어 TGA에서 가스가 발생하면 MS로 주입되어 이온화된 후, Mass spectrum을 통해 질량을 분석하여 발생된 가스를 정성분석 할 수 있다.

(1) 시험장비

가) 장비명 및 제작사

- 장비명 : TGA/DSC1
- 제작사 : METTLER TOLEDO(스위스)

나) 장비 구성 및 사양

- Furnace(가열로), 저울, 시료의 온도를 측정할 수 있는 TGA sensor로 구성된 본체 module과 (-28 ~ 150) °C 의 작동 범위를 갖는 circulator, 휘발된 가스를 정성분석하는 Mass spectrometer로 구성되어 있고 사양은 <표 3-4>과 같으며, 본 시험에서 가스분석은 제외하였다.



(a) TGA

(b) Mass spectrometer(Pfeiffer vacuum)

[그림 3-2] TGA(Thermo gravimetric analysis)

<표 3-4> TGA 시험장비 사양

항 목	사양
온도 범위	(실온 ~ 1,100) °C
온도 정밀도	± 0.25 K
저울 측정 범위	≤1 g
Balance resolution	0.1 µg
Calorimetric resolution	0.5 mW
Sample volume	100 µl

(2) 시험방법

- (1) 적용 대상 : 산화나 가스가 방출되는 열분해와 같은 온도증가에 따라 무게변화가 일어나는 물질
- (2) 시험 조건(변수) : 시료준비 과정에서 휘발될 수 있는 끓는점이 낮은 물질은 측정이 불가하며, 측정 가능한 시료의 최대량은 100 µl로 매우 소량이기 때문에 불균일 혼합물의 경우 측정결과의 재현성에 영향을 줄 수 있다.
- (3) 시험 절차 : 시료물질의 양을 약 (5 ~ 10) mg을 분취하여 alumina (Aluminum oxide) 재질의 open pan에 시료를 담아 저울에 올려놓은 후, 질소 및 공기 분위기 하(유량 50 m/min)에서 10 °C/min의 승온속도로 (30 ~ 800) °C의 온도범위에서 측정하였다.

3. 분진폭발특성 시험

가연성 분진(Combustible dust)을 취급, 가공, 또는 제조하는 경우에는 언제든지 폭발 위험성이 존재한다. 분진폭발 위험성의 크고 작음은 분진의 형태와 가공, 제조 등의 방법에 따라 달라진다. 분진폭발의 위험성평가와 예방대책은 아래와 같은 시험 평가 결과를 기초로 하여 수립된다.

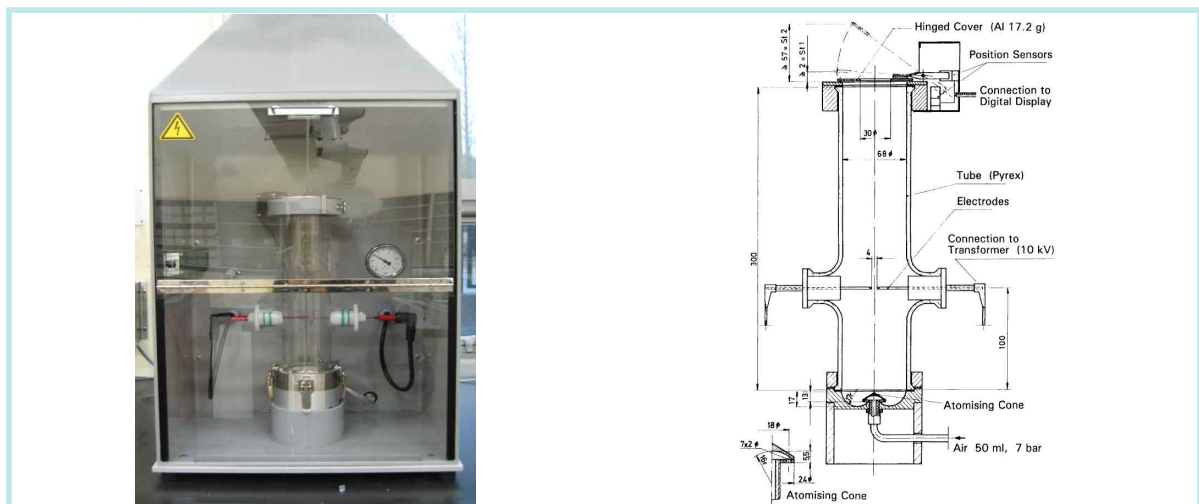
부유분진의 폭발 특성치는 폭발성(Explosibility), 최대폭발압력(Pmax), 분진폭발지수(Kst), 폭발하한농도(LEL), 최소산소농도(LOC) 등이 있다. 분진폭발특성치 측정을 위한 국제표준의 실험장비는 1 m³ Vessel 과 20-L Sphere의 두 가지 장비가 있으며, 최근에는 편리하고 비용이 적게 드는 20 Litre Sphere test apparatus를 많이 사용하고 있다. 또한 분진폭발 특성값의 일부를 사전시험(Screening Test) 할 수 있는 장비로서 Modified Hartmann Apparatus가 사용되고 있다.

1) Modified Hartmann Apparatus

본 장비는 분진/공기 혼합물의 폭발성 여부 등을 측정할 수 있는 시험 장비이다. 분진을 원통형의 유리 튜브(1.2 L)에 넣고 약 10 J의 연속적인 전기적 에너지를 가한 후 압축 공기(7 bar)로 해당 분진을 부유시켜 폭발성을 관찰한다.

(1) 장비명 : Modified Hartmann apparatus

(2) 제작사 : Kuhner(스위스)



[그림 3-3] Modified Hartmann Apparatus

분진 폭발성 시험은 Modified Hartmann Apparatus로 측정되며, 대략적인 분진폭발 등급 및 폭발하한농도도 측정할 수 있다.

분진을 장비의 원통형 유리 튜브 바닥에 넣고 연속적인 점화원(Continuous spark source : 약 10 J)을 발생시킨 후 분진을 압축공기를 이용하여 부유시키면서 점화여부를 관찰한다. 시험은 넓은 농도 범위($30 \sim 1,000 \text{ g/m}^3$)에서 반복적으로 시행하여야 한다.

시험 분진이 착화되거나 시험장비에 경첩으로 구성되어 있는 커버가 열리게 되면 분진 폭발이 가능한 물질로 분류되며, Indicating Instrument가 1을 지시하는 분진폭발은 실제 St 1(dust explosion class) 분진으로 간주된다. 하지만 St 0과 St 2의 분진으로서 판명하기 위해서는 추가적으로 20-L Apparatus를 활용한 시험이 수행되어야 한다. 만약 점화가 이루어지지 않았다면 분진폭발 가능성이 없는 것으로 완전히 간주되어서는 안 되며, 추가적으로 20-L Apparatus로 추가 시험을 실시한 후에 최종 판정하여야 한다.

2) Siwek 20-L Apparatus

본 시험장비는 분진/공기 혼합물의 폭발 파라미터를 밀폐된 20 L의 구형 용기로 측정하는 장비이다. 장비에서 측정할 수 있는 폭발 파라미터로는 Dust explosibility, Low explosion limit(LEL), Maximum explosion overpressure (P_{max}), Maximum explosion constant (K_{max}), Dust explosion index (K_{st}), Limiting oxygen concentration(LOC) 등이다.

분진 분사압력, 점화지연시간(일반적으로 60 ms로 설정)은 시험항목에 따라 설정할 수 있으며, 분진폭발을 위한 점화원으로는 화학점화기(Chemical ignitor)를 사용한다. 용기 내부의 온도는 폭발특성치에 영향을 주는 인자이므로 용기 내부온도가 시험조건을 유지할 수 있도록 별도의 온도조절장치를 사용하여야 한다.

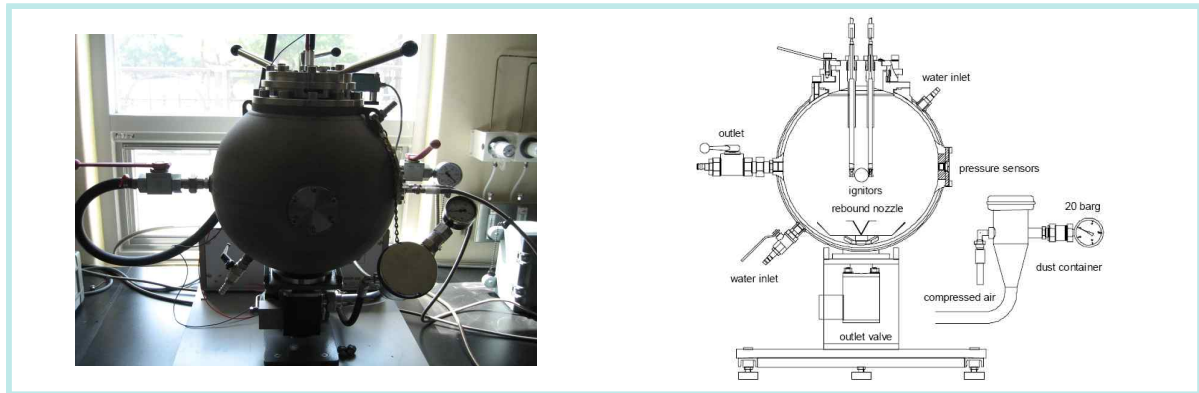
(1) 장 비 명 : Siwek 20-L Apparatus

(2) 제 작 사 : Kühner(스위스)

(3) 운전압력 : (0 ~ 30) bar

(4) 장비의 구성

- 20-L-sphere
- Control unit KSEP 310
- Measurement and Control System KSEP 332
- Pressure Measure System
- Software program



[그림 3-4] Siwek 20-L Apparatus

부유분진의 최대폭발압력(P_{max}), 분진폭발지수(K_{st})를 산출하기 위한 최대압력상승속도 $[(dP/dt)_{max}]$, 폭발하한계(LEL)는 Siwek 20-L Apparatus로 측정한다. 일정 농도의 분진을 6 리터의 분진 저장 컨테이너에 넣고 20 bar의 공기를 불어 넣어 분진 컨테이너에서 혼합시키고, 밸브를 순간적으로 열어 분진-공기 혼합물을 20 리터의 구형 용기 내에 부유·분산시킨 후에, 두 전극사이로 전압을 인가하여 화학점화기(Chemical ignitors)에 의한 해당 농도에서의 분진-공기 혼합물의 폭발 여부 및 폭발 시에 발생하는 압력을 관찰하고 분진폭발에 따른 최대압력상승속도와 최대압력을 측정하는 것이다. 화학점화기는 최대폭발압력 및 최대폭발압력상승속도 측정 시에는 10 kJ을, 폭발하한계 측정시에는 2 kJ을 사용하며, 점화지연시간은 60 ms로 설정하여 실험을 실시한다. 다양한 분진농도 범위의 반복 실험을 통하여 폭발성, P_{max} , $(dP/dt)_{max}$, LEL 등의 폭발 파라미터를 측정한다. 분진폭발특성 시험에 적용된 국제규격의 시험방법은 <표 3-5>와 같다.

<표 3-5> 분진폭발특성 시험에 적용된 시험규격

시험항목	시험규격
P_{max}	EN 14034-1 Determination of explosion characteristics of dust clouds-Part 1 : Determination of the maximum explosion pressure P_{max} of dust clouds
$(dP/dt)_{max}$	EN 14034-2 Determination of explosion characteristics of dust clouds-Part 2 : Determination of the maximum rate of explosion pressure rise $(dP/dt)_{max}$ of dust clouds
LEL	EN 14034-3 Determination of explosion characteristics of dust clouds-Part 3 : Determination of the lower explosion limit LEL of dust clouds

4. 최소점화에너지 측정시험

분진 취급, 가공 및 저장 등의 공정에 대한 위험성평가를 위해서는 최소점화에너지에 대한 이해는 필수적이다. 이 값은 분진폭발의 위험성 예방 수단의 범위와 비용을 결정할 수 있게 해준다. 최소점화에너지(MIE)는 상온 상압에서 분진/공기 혼합물을 점화시킬 수 있는 가장 낮은 Capacitor 방전 에너지로 설명할 수 있다. 부유 분진의 MIE를 측정하기 위한 장비는 전 세계적으로 다양한 장비가 사용되고 있으나, 스위스의 Kühner사에서 제작된 MIKE 3으로 측정하는 것이 표준화되어 있다.

MIE는 일반적으로 분진이 점화되지 않는 가장 높은 에너지와 점화시킬 수 있는 가장 낮은 에너지의 범위로서 표현되어 진다($\text{No ignition} < \text{MIE} < \text{Ignition}$). MIE 측정값에 영향을 주는 인자는 인덕턴스(Inductance in the discharge circuit), 난류의 강도(Turbulence, Ignition delay time), 입도분포, 농도, 온도, 수분함량 등이 있다. 일반적으로 MIE는 인덕턴스 존재 하에서 얻어지나 정전기 방전에 의한 위험성평가를 위해서는 인덕턴스가 없는 상태에서 MIE가 측정되어야 한다. 즉, 최소점화에너지 MIE는 인덕턴스가 존재할 때 일반적으로 더 작다. 또한 MIE 측정은 분진이 점화될 수 있는 최적의 농도와 난류의 강도를 고려하여야 하기 때문에 각 변수의 변화를 주면서 반복 시험을 실시하여야 한다.

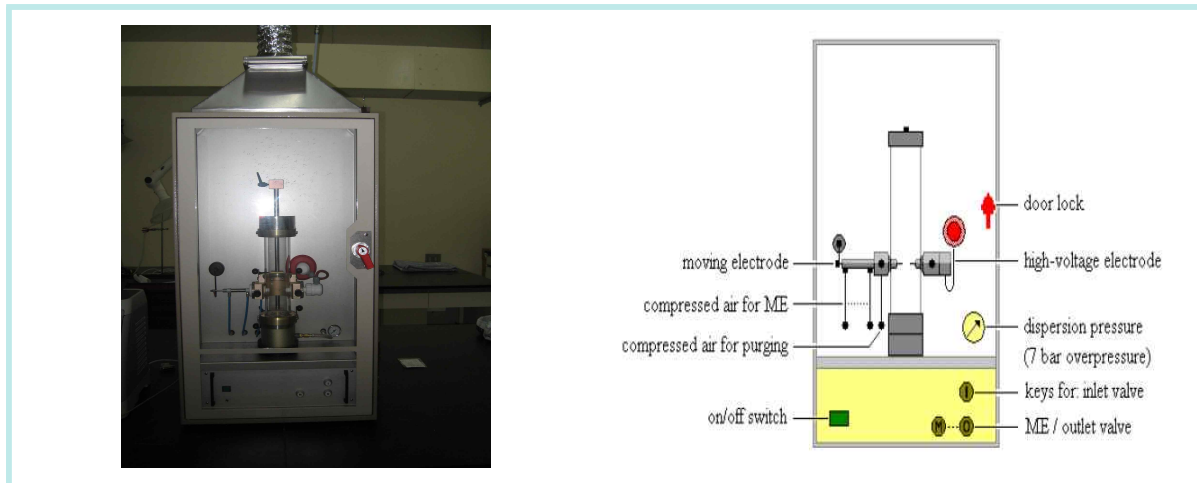
1) 시험 장비

본 시험장비는 [그림 3-6]와 같이 부유분진(분진/공기 혼합물)의 점화에 필요한 최소의 에너지를 측정하는 장비이다. 폭발용기는 1.2 L 용기의 강화유리 재질인 Hartmann 튜브를 사용하고 있으며, 튜브에서의 분진 분사 시스템은 시료가 공기 중에 부유 및 분산 되도록 고안된 버섯모양의 형태를 이루고 있다. 7 bar의 압축공기를 사용하여 분산된 분진을 폭발용기 튜브의 두 전극사이의 스파크를 사용하여 유리관 실린더 내부에서 착화되는 화염의 전파 모습을 통하여 폭발여부를 판정할 수가 있다.

분진/공기혼합물은 분진 조건에 따라서는 10 mJ보다 낮은 값에서도 MIE값을 갖는데, MIKE 3의 측정범위는 더 낮은 에너지 값에서도 측정 가능하도록 되어 있다. 본 MIKE 3에서는 Hartmann 튜브와 캐퍼시터 방전기구를 바로 연결할 수 있게 되어 있으며, 고압 유니트와 폭발용기가 같은 장치 내에 구성되어 있는 일체형 장치로 구성되어 있다.

(1) 장 비 명 : MIKE 3

- (2) 제 작 사 : Kuhner(스위스)
- (3) Energy Range : 1 mJ~1,000 mJ
- (4) With an inductance in the discharge circuit : $L = 1 \text{ mH} \sim 2 \text{ mH}$
- (5) Without an inductance in the discharge circuit : $L \leq 0.025 \text{ mH}$



[그림 3-5] 최소점화에너지 측정장치(MIKE 3)

2) 시험 방법

일정 농도의 분진을 튜브에 넣고 압축 공기로 분사시켜 해당 분진을 점화시킬 수 있을 정도의 에너지를 가하여 점화를 확인한 후 해당 농도에서 10회 이상 점화가 이루어지지 않을 때까지 에너지를 줄여주면서 실험을 반복한다. 이와 같은 실험을 점화가 일어나지 않는 최소농도와 최대농도가 관측될 때 까지 반복하여 해당물질의 최소점화에너지 범위를 측정한다. 또한 최소점화에너지는 난류의 강도에 영향을 받으므로 다양한 점화지연시간으로 위와 같은 실험을 실시하여야 정확한 최소점화에너지 범위를 측정할 수 있다. 부유분진에 점화에너지 제공을 위한 스파크(spark) 발생 방법은 [1 mJ~3 mJ]일 경우에는 High-Voltage Relay로 유발하며 [10 mJ ~ 1,000 mJ] 경우에는 Moving electrode로 유발시켜 시험을 실시한다. 최소점화에너지 측정시험에 적용된 국제규격의 시험방법은 EN 13821(2002)이다.

- 시험규격 : EN 13821 : 2002

“Potentially explosive atmospheres - Explosion prevention and protection - Determination of minimum ignition energy of dust/air mixtures”

IV. 결과 및 고찰

본 위험성평가에서는 원료의약품의 중간체 물질 중에서 고혈압치료제 원료로 사용되는 IBC(2-Butyl-4-chloro-1-[2-(cyanobiphen-4-yl) methyl]imidazole-5-methanol)와 항생제 원료로 사용되는 AVNA(7-Amino-3-vinylcephem-4-carboxylic acid)를 선정하여 시험 및 평가를 진행하고, 2016년에 수행한 원료의약품 물질 4개와 그 결과를 비교하였다. 2016년에 수행한 원료의약품에 대한 위험성평가에서는 중간원료인 록소프로펜산(Loxoprofen Acid), 클로피도그렐 캄포르술폰산염(Clopidogrel Camphorsulfonate, CPC) 및 데메클로사이클린 염산염(Demeclocycline hydrochloride, DMCT)과 리팜피신(Rifampicin)을 평가대상 물질로 선정하였고, 4종의 시료에 대한 분진 특성 시험과 열분석 시험을 수행하였다. 선정된 6종의 시료에 대하여 건조나 분쇄 등의 전처리는 실시하지 않고 사업장에서 제공된 상태의 조건에서 (20~24) °C 실온 조건으로 시험 평가를 실시하였다.

1. 입도분석 결과

분진의 입도분포는 폭발강도나 점화민감도 등의 분진폭발특성에 큰 영향을 미치는 주요 인자로서 분진의 화재·폭발 위험성 평가에 있어서 기본적으로 측정되어야 한다. 입도분포에 따른 분진의 특성을 조사하기 위하여 레이저 회절법 원리를 응용한 입도분석장치(Beckman Coulter LS 13320)를 사용하여 건식방식으로 입도분포를 측정하였다. 부피(Volume equivalent sphere diameter)와 수 밀도(Number density)에 따른 IBC, AVNA, 록소프로펜산, CPC, DMCT 및 리팜피신 분진의 측정 결과는 <표 4-1>에 요약하여 나타내었고, [그림 4-1]~[그림 4-8]에는 측정결과를 그래프로 나타내었다.

부피를 기준으로 입도를 분석한 결과 IBC의 중간값은 26.67 μm , AVNA의 입도는 18.88 μm 로 측정되었다. 록소프로펜산 분진은 부피 입자경(Volume median diameter)이 5.31 μm 로 가장 작았으며, 입도분포 범위도 (0.35~60) μm 로서 좁은 분포특성을 보였다. CPC는 입자경이 95.63 μm 로 가장 크고, 입도분포 범위도 (0.35~195) μm 로 상대적으로 넓은 분포특성을 나타냈다. DMCT는 입자경이 11.52 μm , 입도분포 범위가 (0.35~111) μm 의 분포특성을 보였다. 리팜피신은 입자경이 26.48 μm 로 다른 원료의약품 시료 분진에 비하여 상대적으로 컸으며, 입도분포 범위는 (0.35~260) μm 로서 가장 넓은 분포특성을 보였다.

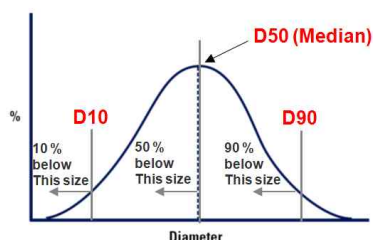
분진입자의 입경에 따른 입자 수의 분포를 나타내는 수 밀도 분석결과 수 입자경 (Number median diameter)은 IBC 0.57 μm , AVNA 0.624 μm 로 나타났는데 IBC는 2 μm 이내의 입자가, AVNA는 6 μm 이내의 입자가 다량 존재하는 것으로 나타났다. 그리고 록소프로펜산은 0.577 μm , CPC은 0.539 μm , DMCT은 0.579 μm , 리팜피신은 0.582 μm 의 중간값이 측정되어 대부분 비슷하게 0.5 μm ~ 0.6 μm 의 미세한 입자가 다량으로 존재하는 것으로 나타났다.

부피 입자경과 수 입자경의 분포를 비교하면 모든 시료에서 다량의 미세한 입자가 존재하여 많은 차이가 나타나고 있는 것을 알 수 있다. 미세한 입자의 비율이 높을수록 공기중의 산소와 접촉하는 분진의 표면적이 증가하여 연소성 측면에서 산화반응성에 유리할 수도 있으나, 입자의 크기가 작더라도 입자간의 응집성이 높으면 응집으로 인한 산소와 접촉하는 분진의 표면적이 감소되어 산화반응성은 저하될 가능성이 있다.

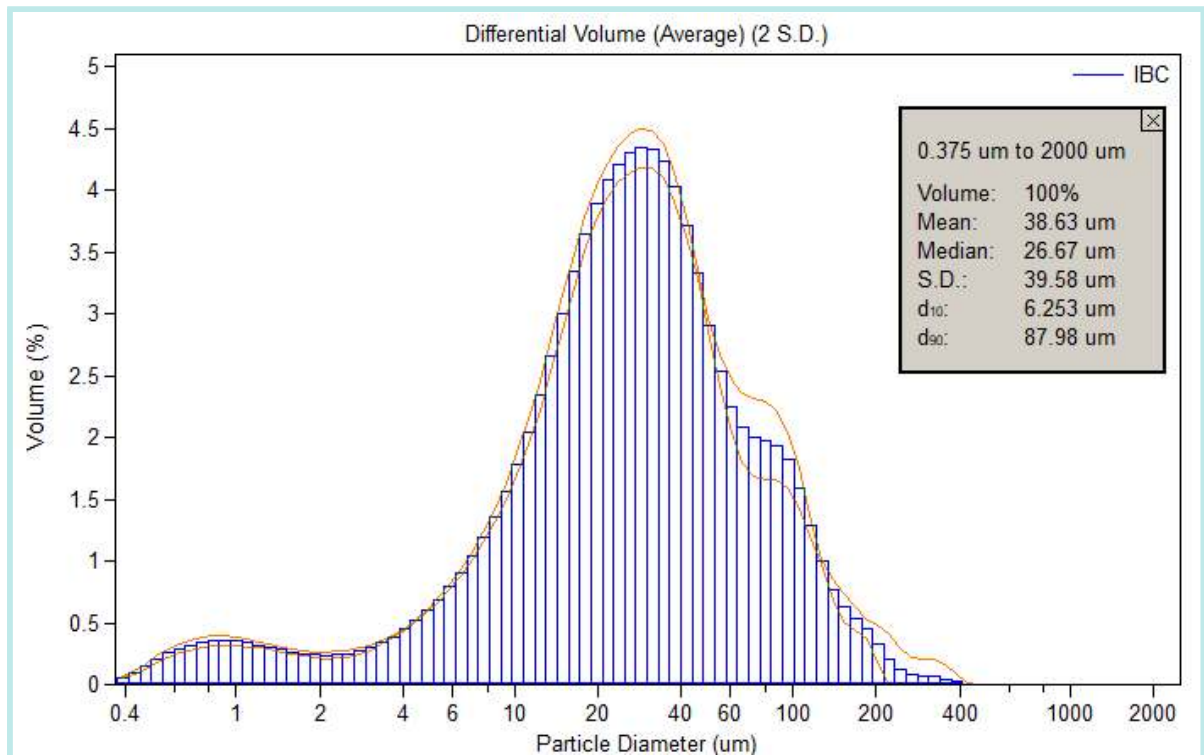
<표 4-1> 입도분석 시험 결과

구분		시험결과 [μm]					입도범위
		Mean	Median	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀	
IBC	부피	38.63	26.67	6.25	26.67	87.93	0.38~500
	수밀도	0.689	0.576	0.419	0.576	0.987	
AVNA	부피	23.97	18.88	4.31	18.88	45.11	0.38~140
	수밀도	0.856	0.624	0.427	0.624	1.35	
Loxoprofen acid	부피	4.596	5.313	1.020	5.313	13.86	0.35~60
	수밀도	0.631	0.577	0.419	0.577	1.029	
Clopidogrel camphorsulfonate (CPC)	부피	66.63	95.63	11.25	95.63	129.2	0.35~195
	수밀도	0.584	0.539	0.415	0.539	0.871	
Demeclocycline hydrochloride (DMCT)	부피	9.459	11.52	2.363	11.52	25.00	0.35~111
	수밀도	0.627	0.579	0.420	0.579	1.005	
Rifampicin	부피	20.77	26.48	3.516	26.48	81.67	0.35~260
	수밀도	0.628	0.582	0.420	0.582	1.017	

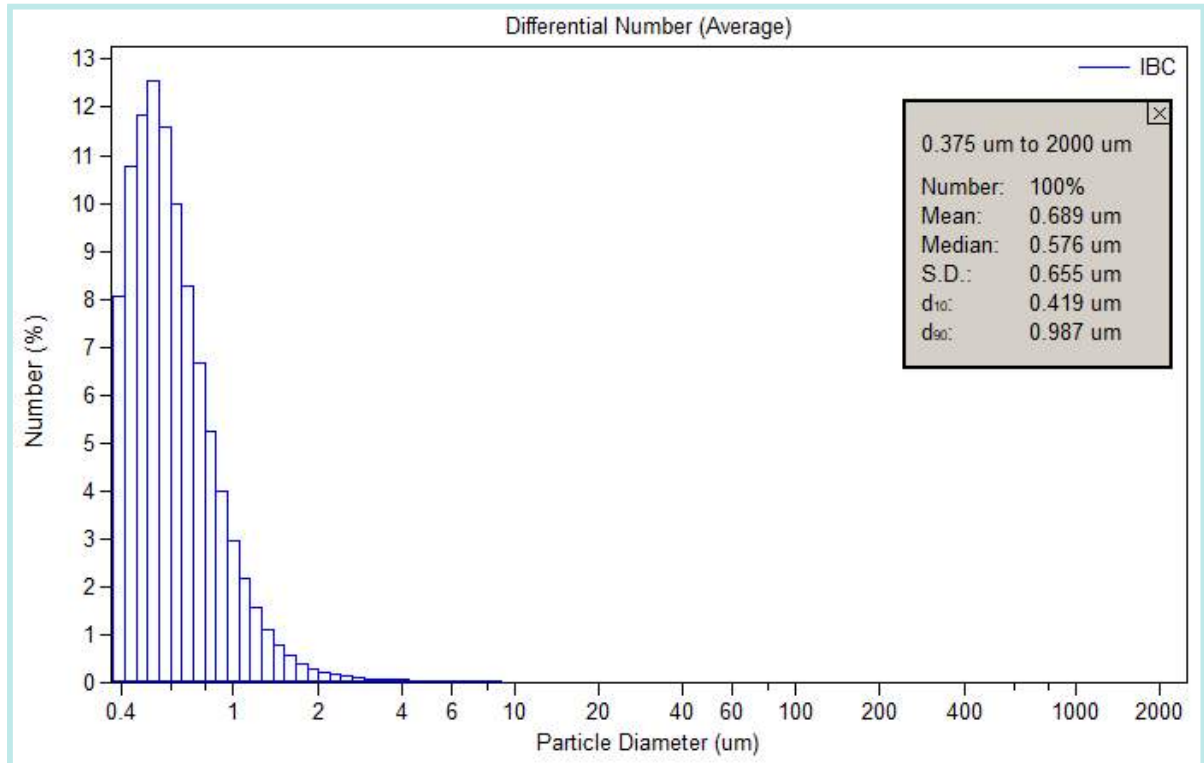
※ 참조



D ₁₀	전체 분포상에서 10 %일 때의 입도
D ₅₀ (Median)	전체 분포상에서 50 %일 때의 입도
D ₉₀	전체 분포상에서 90 %일 때의 입도

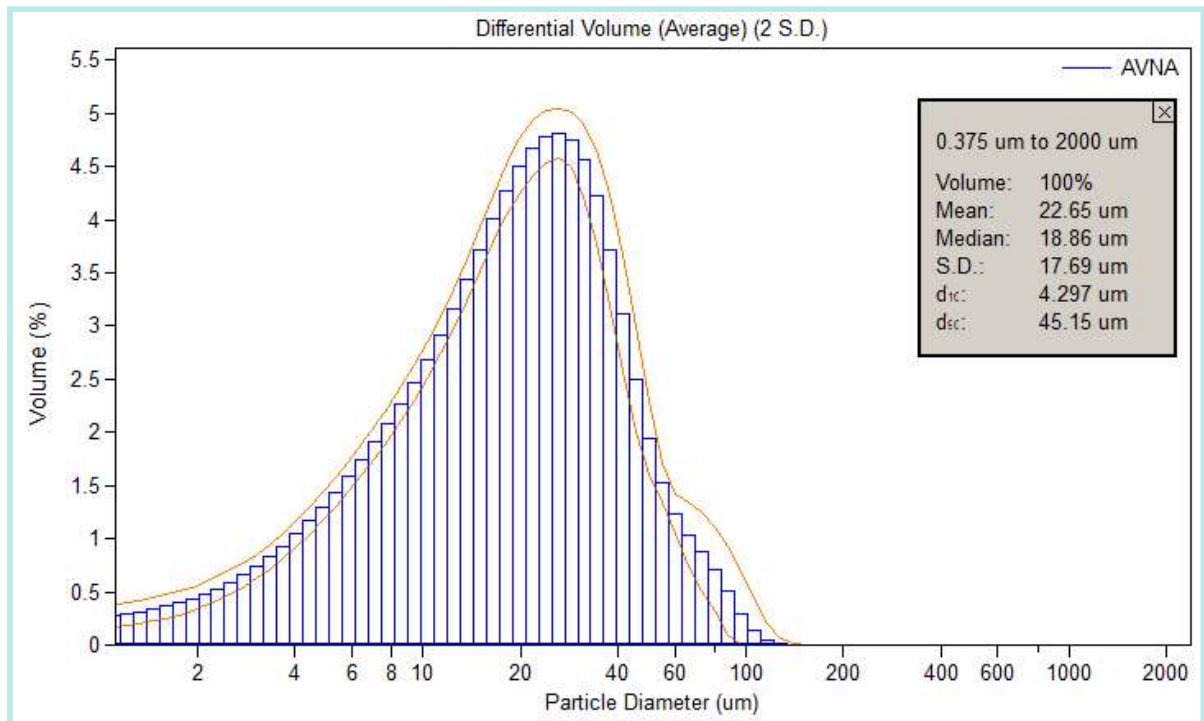


a) 부피기준 입도 분포

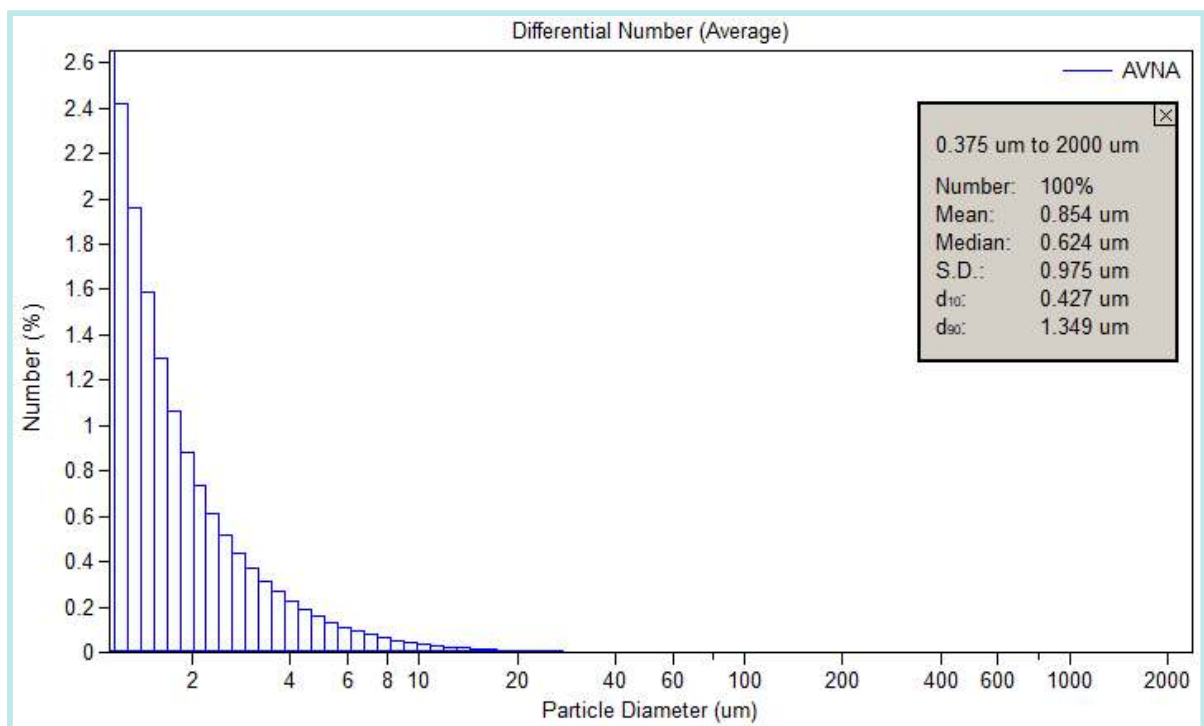


b) 수밀도 기준 입도분포

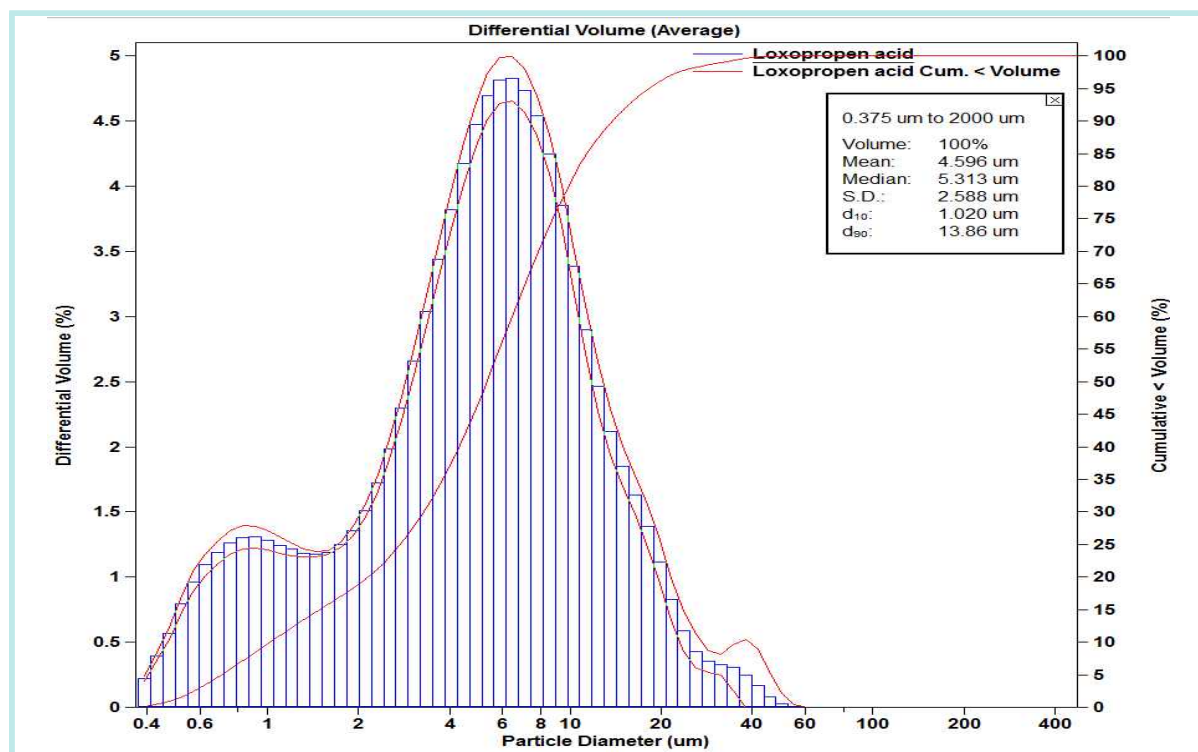
[그림 4-1] IBC 입도분포 측정 결과



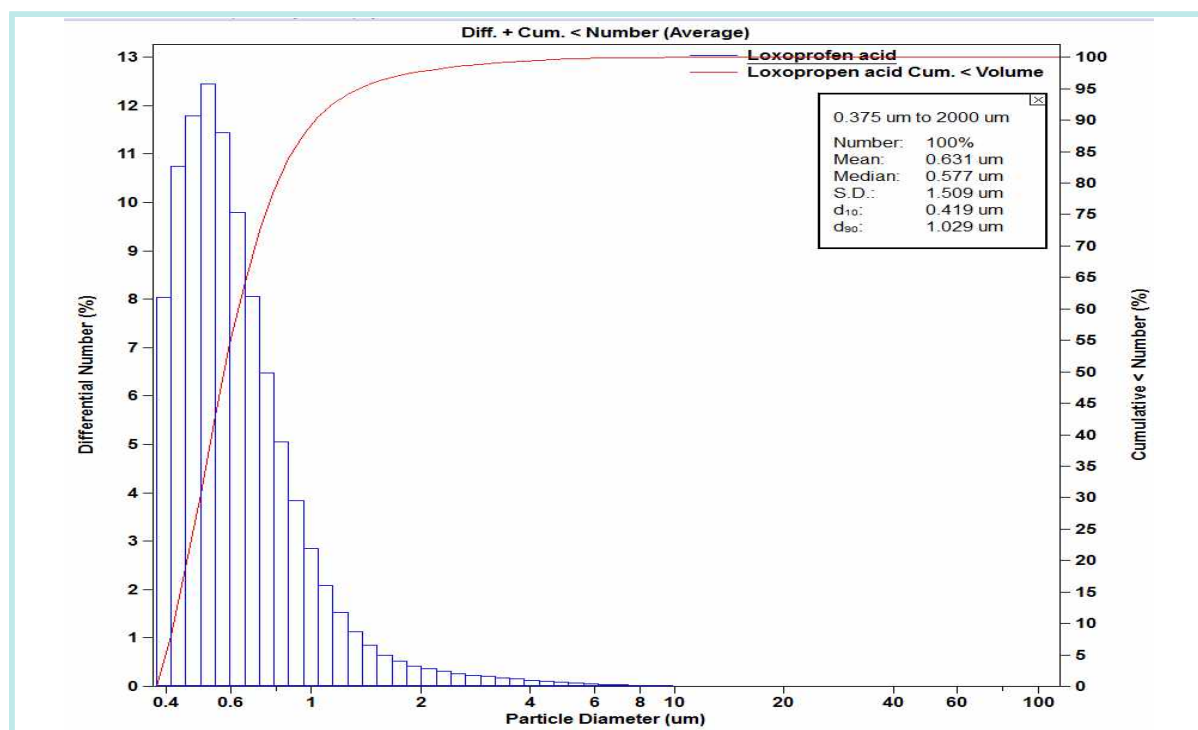
a) 부피기준 입도분포 측정



b) 수밀도 기준 입도분포
[그림 4-2] AVNA 입도분포 측정 결과

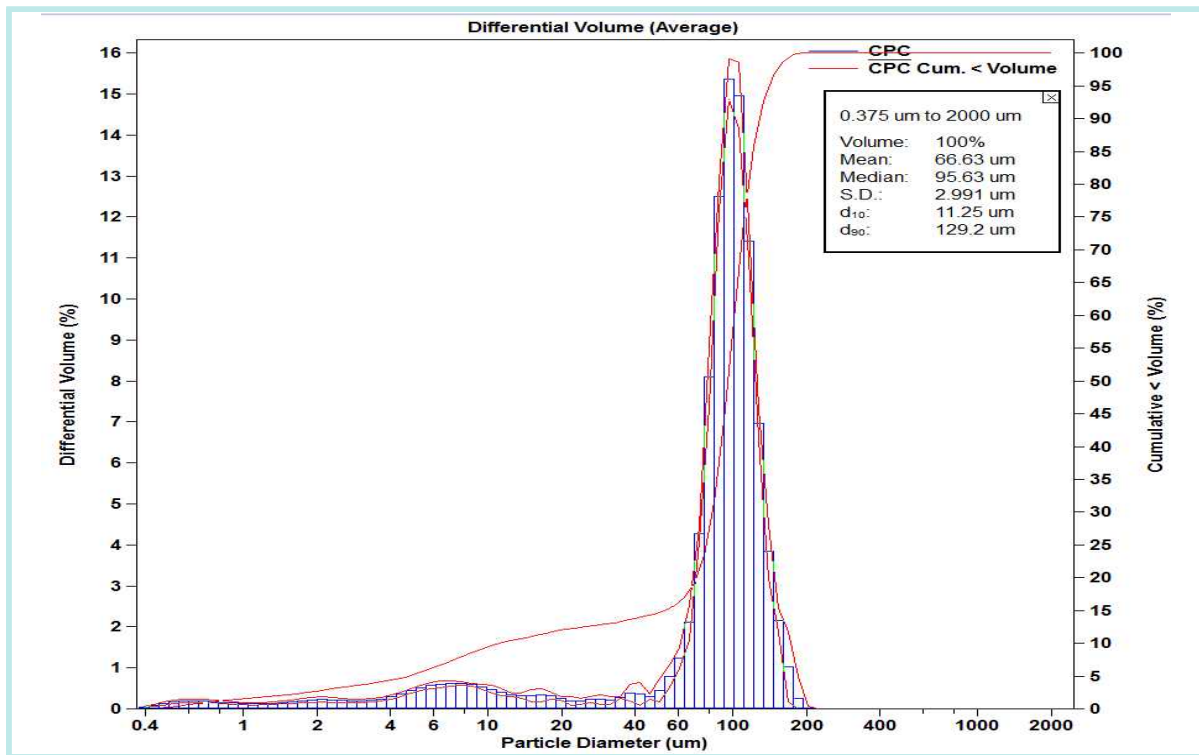


a) 부피기준 입도분포

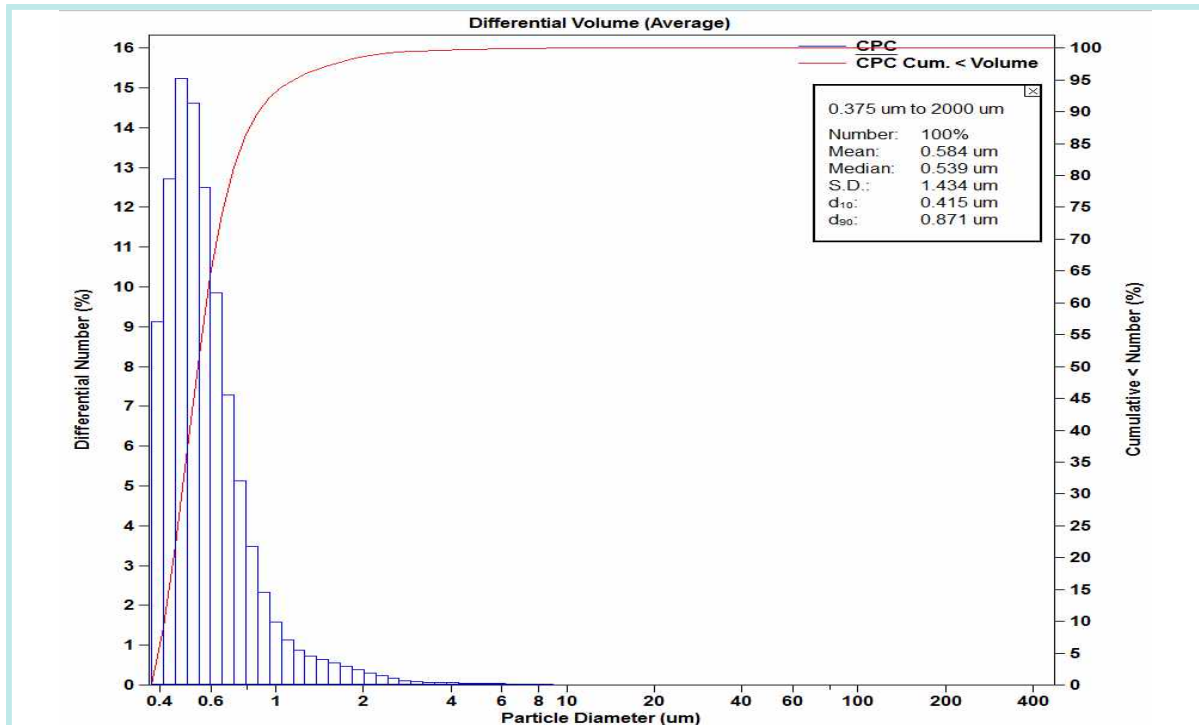


b) 수밀도 기준 입도분포

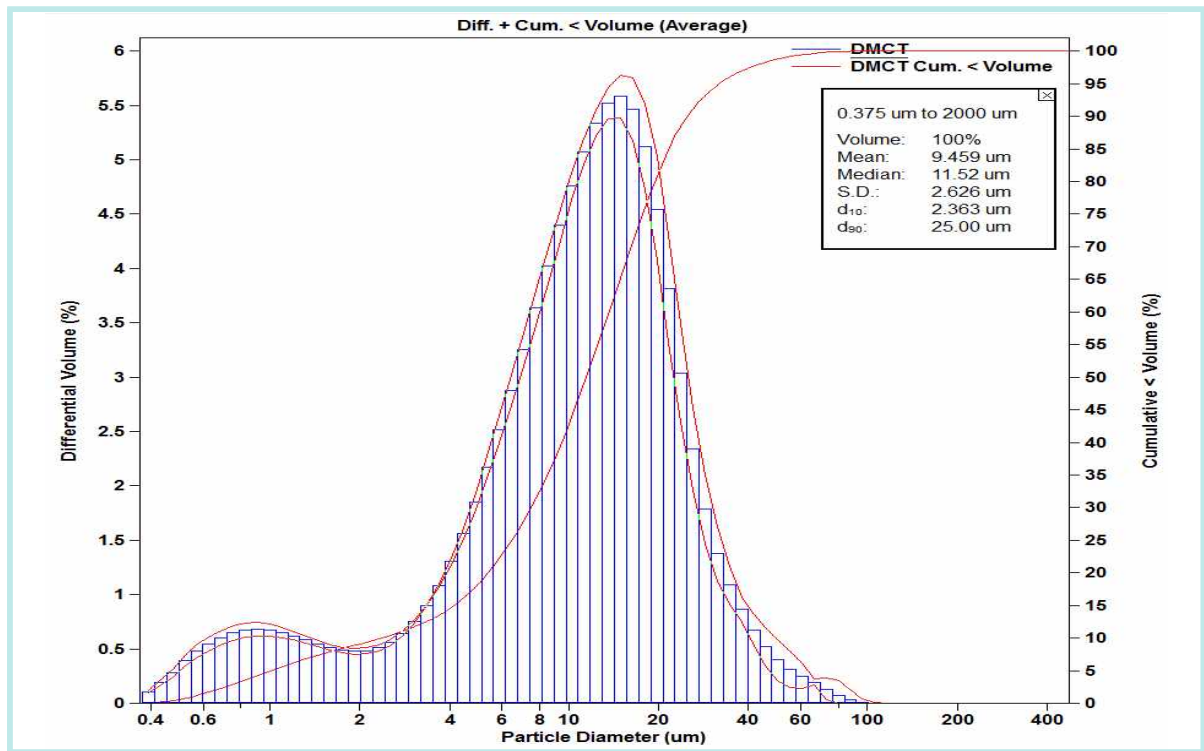
[그림 4-3] 록소프로펜산 입도분포 측정 결과



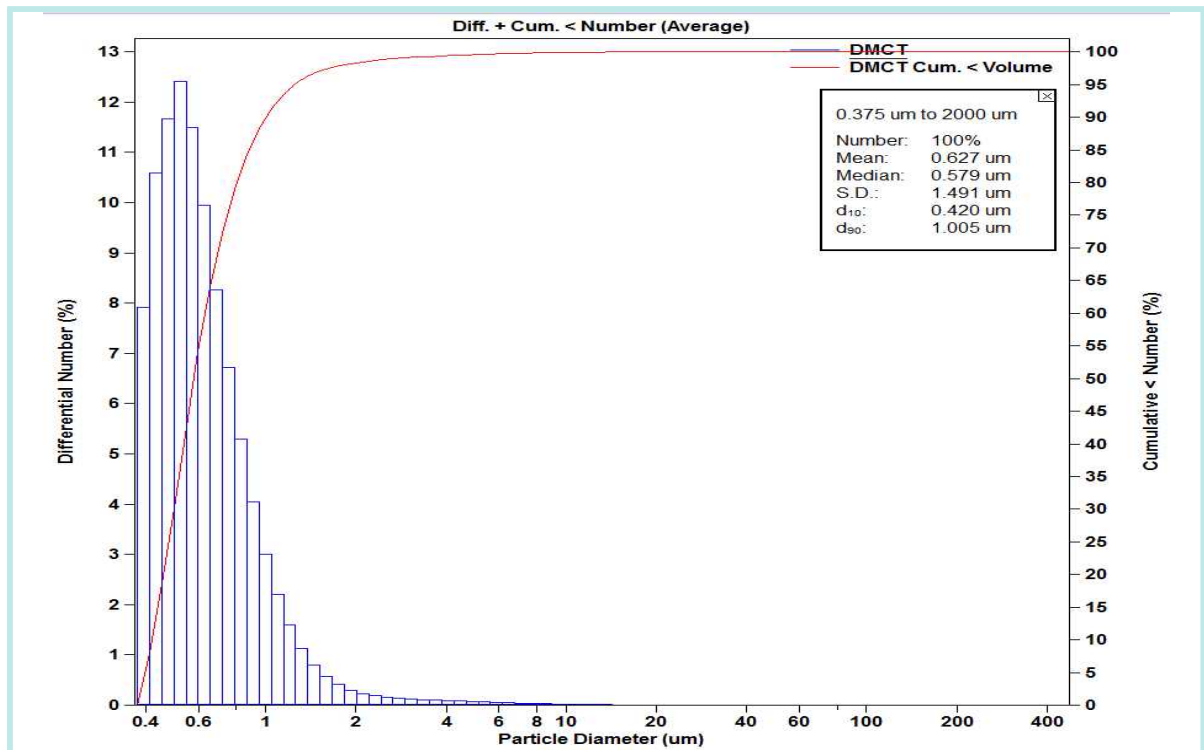
a) 부피기준 입도분포



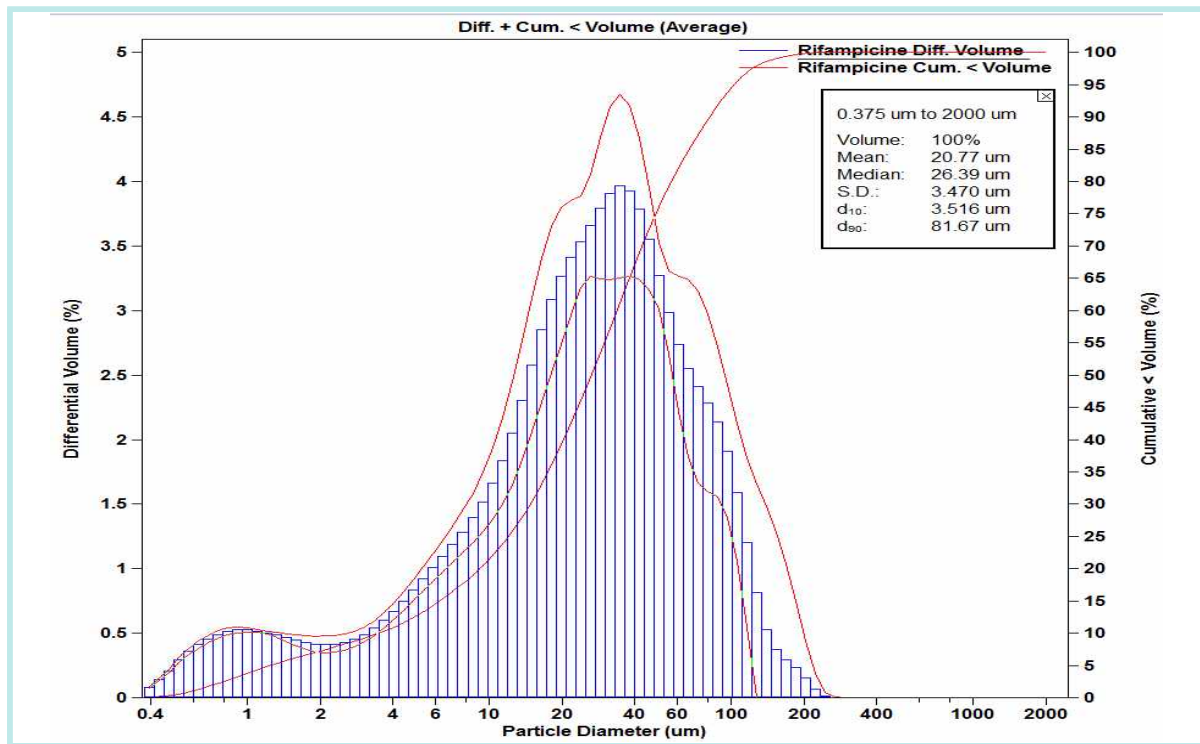
b) 수밀도 기준 입도분포
[그림 4-4] CPC 입도분포 측정 결과



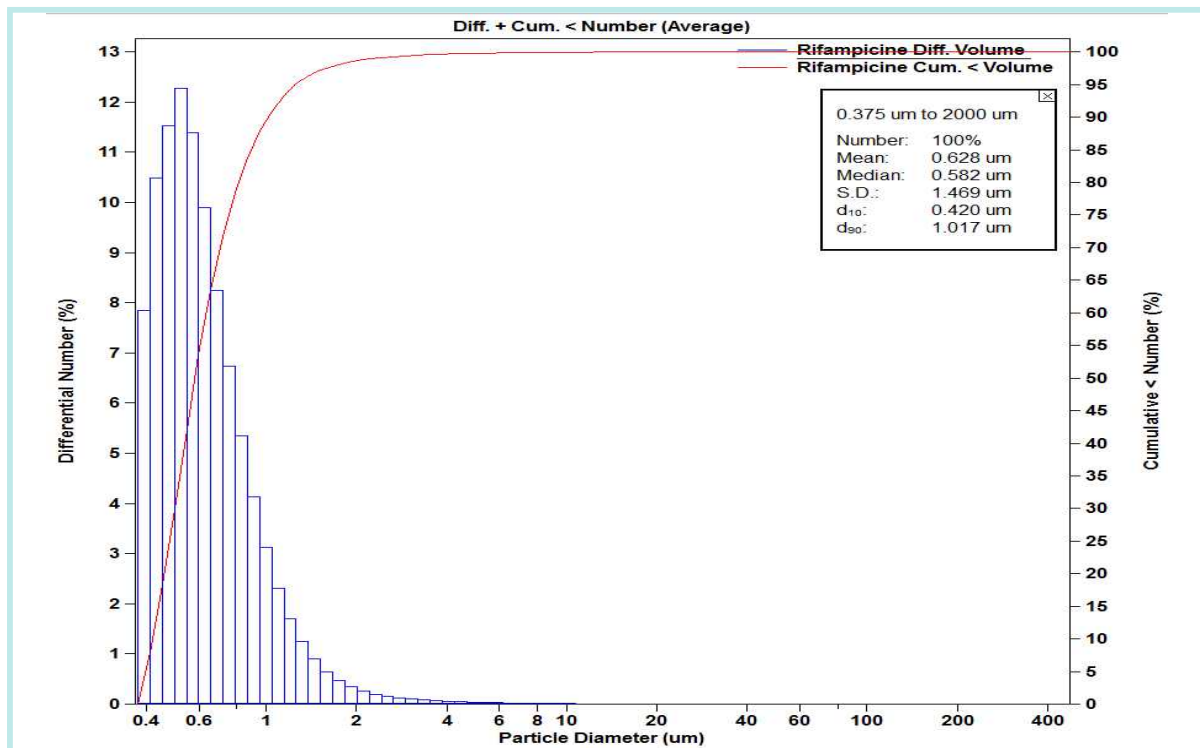
a) 부피기준 입도분포



b) 수밀도 기준 입도분포
[그림 4-5] DMCT 입도분포 측정 결과



a) 부피기준 입도분포



b) 수밀도 기준 입도분포
[그림 4-6] 리팜피신 입도분포 측정 결과

2. 열분석 결과

열중량변화(TGA: Thermal Gravimetric Analysis) 결과는 가열에 따른 중량변화를 나타내는데 증발이나 가스를 생성하는 화학 반응, 분해 등에 의해 중량변화가 발생하며 microbalance(저울)에 의해 연속적으로 무게가 측정된다. 불활성(질소) 및 활성(공기) 분위기에서 10 °C/min의 승온속도로 (30 ~ 800) °C의 온도범위에서 시험한 결과를 TGA 커브의 변곡점을 기준으로 질량감소 구간을 나누어 <표 4-2>와 <표 4-3>에 나타내었다. TGA 그림의 아래 그래프는 시차열분석(SDTA: Single Differential Thermal Analysis) 그래프로 가열에 따른 열거동을 관찰할 수 있으며, 시차주사열량계(DSC) 결과와 유사하나 상대적으로 감도가 낮다.

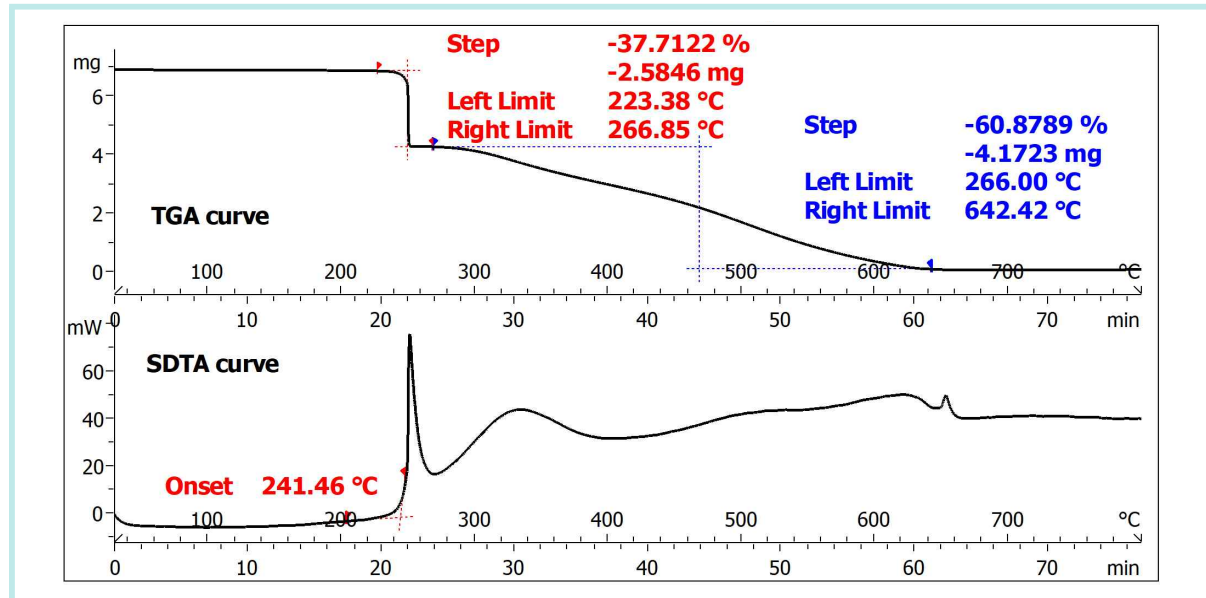
<표 4-2> TGA 실험 결과 (공기 분위기)

시료명	온도 범위 (°C)	질량감소율 (%)	구분
IBC	189 ~ 494	-56	발열(분해)
	495 ~ 676	-44	발열(분해)
AVNA	223 ~ 267	-38	발열(분해)
	267 ~ 642	-61	발열(분해)
록소프로펜산	192 ~ 331	-87	발열(분해)
	331 ~ 534	-10	발열(분해)
CPC	163 ~ 345	-69	발열(분해)
	345 ~ 651	-31	발열(분해)

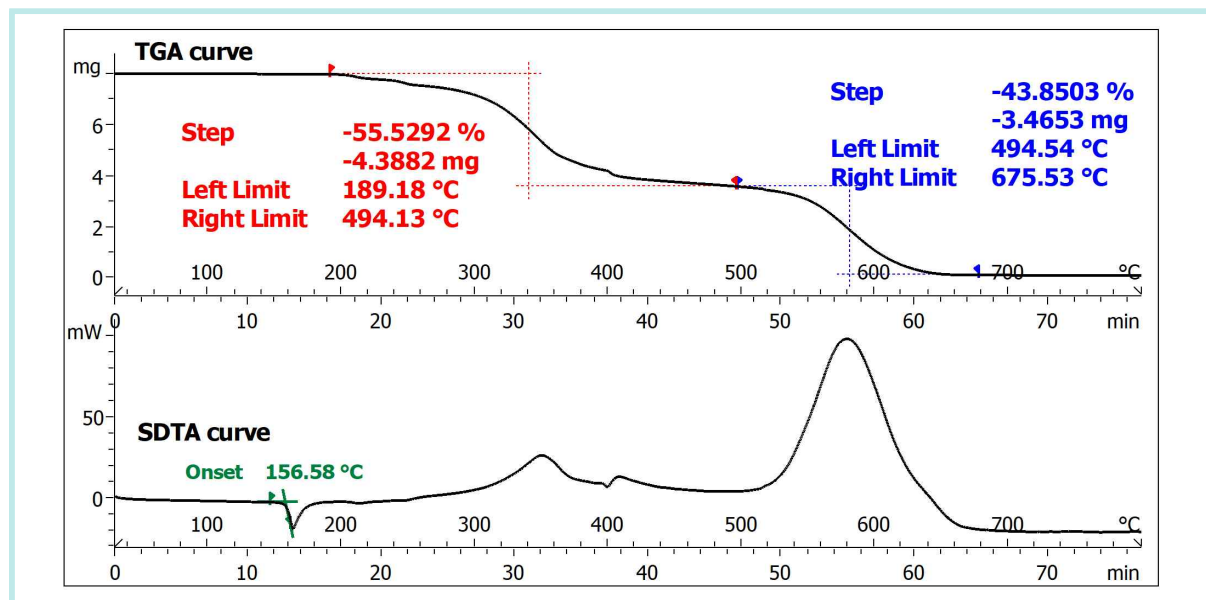
<표 4-3> TGA 실험 결과 (질소 분위기)

시료명	온도 범위 (°C)	질량감소율 (%)	구분
록소프로펜산	195 ~ 416	-99	흡열(증발)
CPC	193 ~ 476	-83	발열(분해)
DMCT	191 ~ 338	-36	발열(분해)
	339 ~	> -20	발열(분해)
리팜피신	201 ~ 292	-18	발열(분해)
	293 ~	> -39	발열(분해)

ANVA의 경우, 문헌에³⁾ 녹는점이 (215 ~ 220) °C 로 나와 있으나 열중량분석 결과, 용융 없이 240 °C 부근에서 급격한 산화분해반응으로 인한 무게감소를 보였으며 IBC의 경우, 157 °C 부근에서 용융된 후, 189 °C부터 무게가 감소하기 시작하였다.



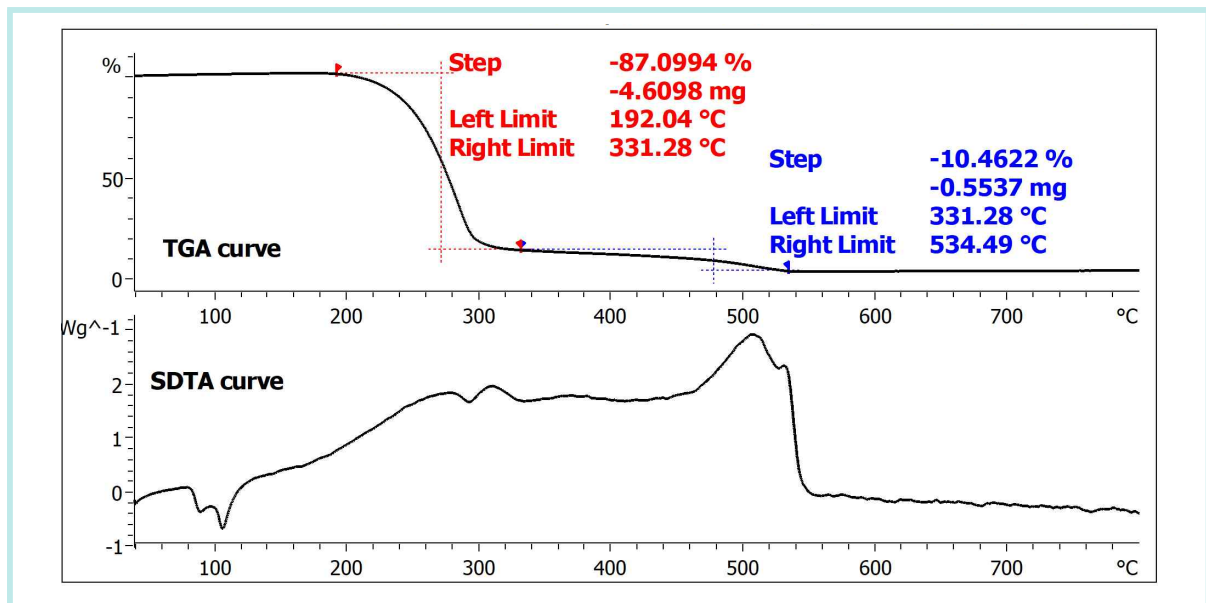
[그림 4-7] AVNA의 TGA curve (공기 분위기)



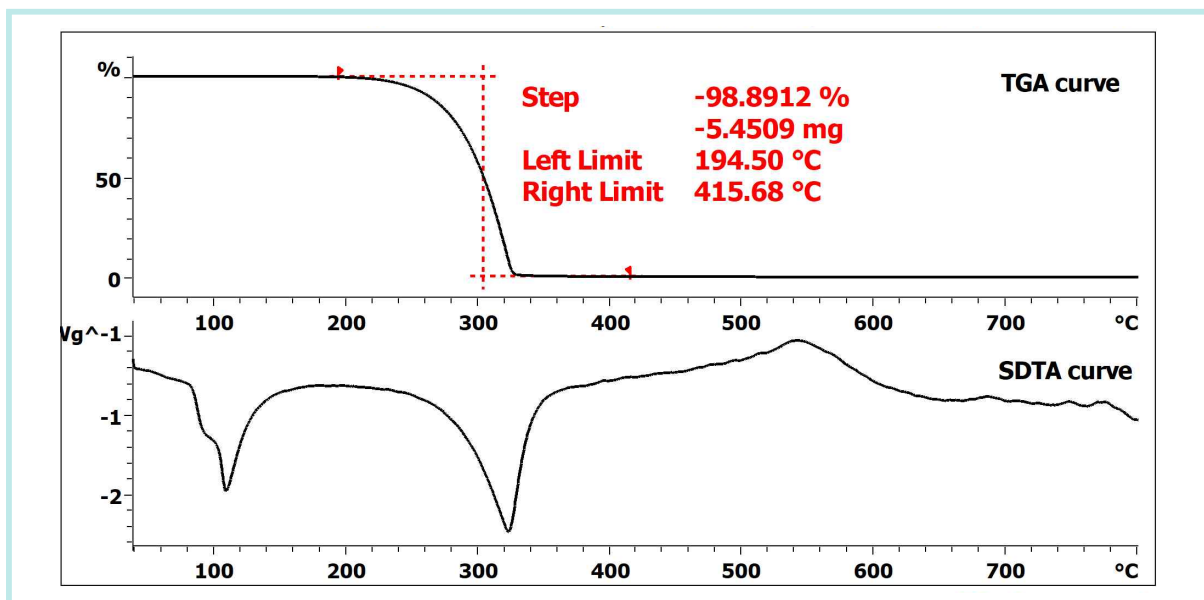
[그림 4-8] IBC의 TGA curve (공기 분위기)

3) <http://www.molbase.com/moldata/29899.html>

록소프로펜산은 (80 ~ 115) °C 범위에서 결정형 록소프로펜산의 용융으로 인해 무게변화 없이 흡열피크가 관찰되었으며 용융된 액상의 록소프로펜산이 약 190 °C 부근부터 공기 분위기에서는 증발 및 분해 인해 2단계로, 질소 분위기에서는 300 °C 전후의 끓는점에 도달하면서 증발로 인한 1단계로 무게가 감소하였다.

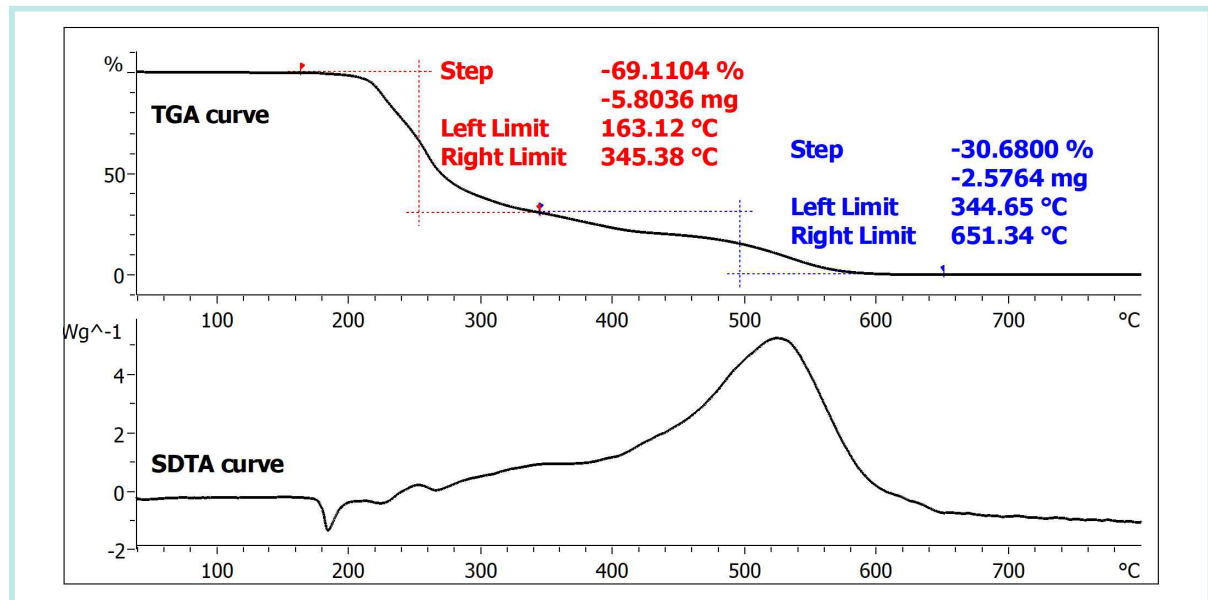


[그림 4-9] 록소프로펜산의 TGA curve (공기 분위기)

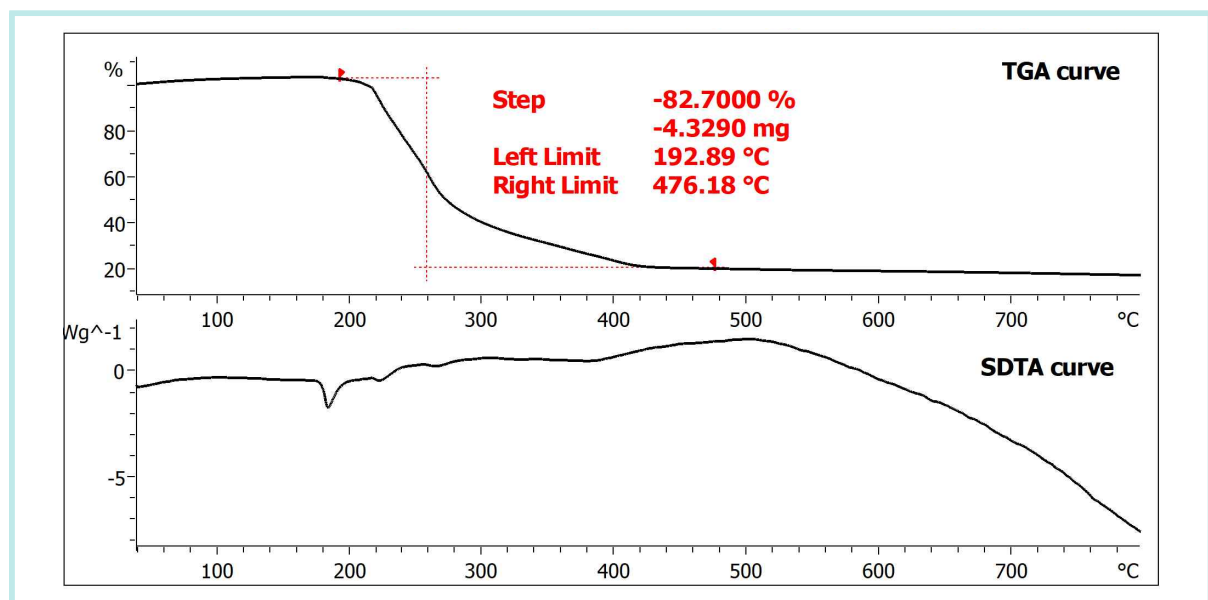


[그림 4-10] 록소프로펜산의 TGA curve (질소 분위기)

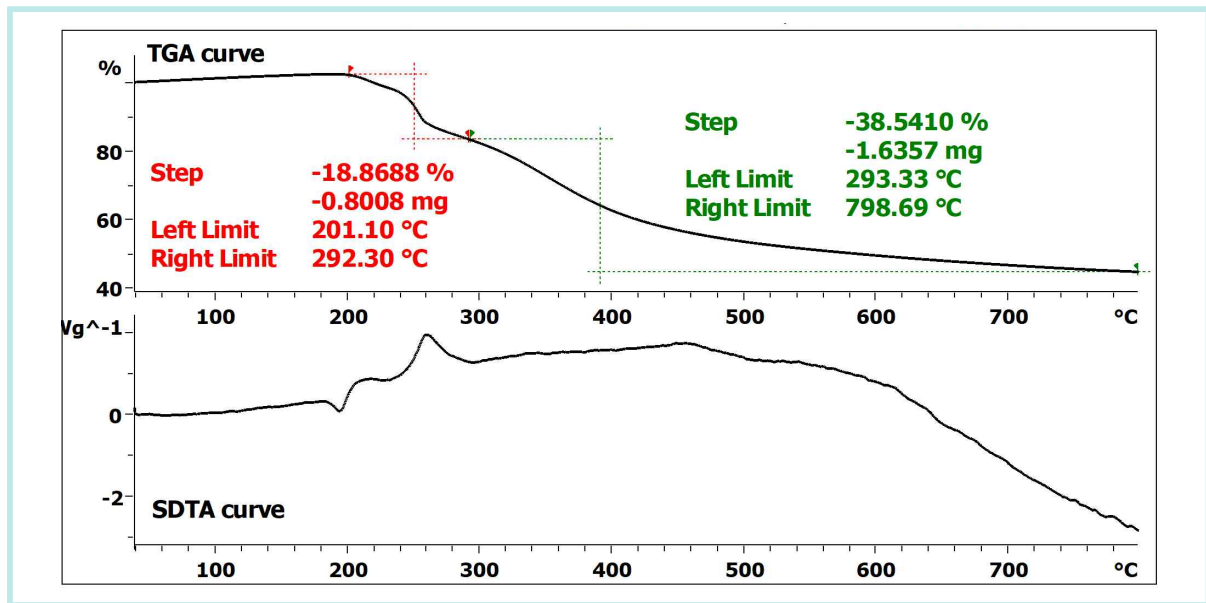
CPC의 경우, 185 °C 부근에서 용융으로 인한 흡열을 보였으며, 공기 분위기에서는 163 °C부터, 질소 분위기에서는 193 °C부터 무게가 감소하기 시작하였다. 질소분위기에서 리팜 피신은 201 °C부터, DMCT은 205 °C부터 무게감소를 보였다.



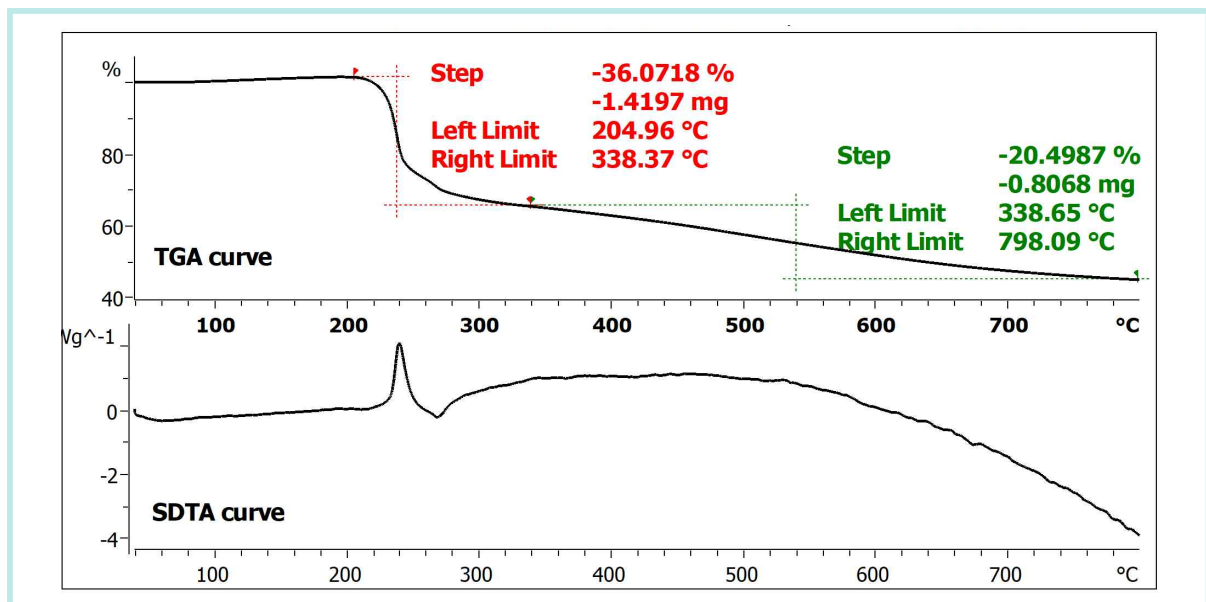
[그림 4-11] CPC의 TGA curve (공기 분위기)



[그림 4-12] CPC의 TGA curve (질소 분위기)

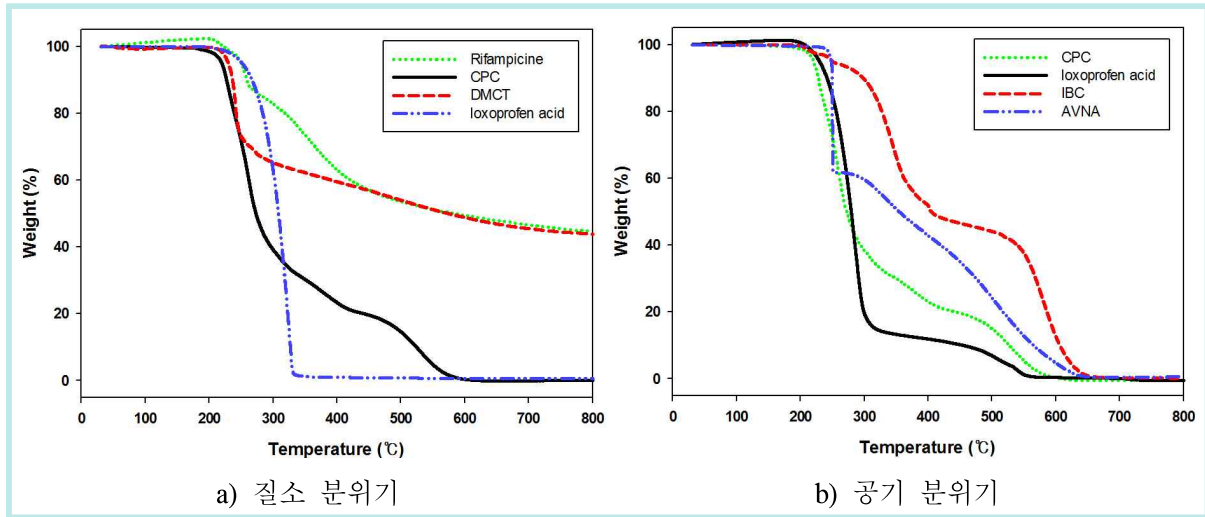


[그림 4-13] 리팜피신의 TGA curve (질소 분위기)



[그림 4-14] DMCT의 TGA curve (질소 분위기)

이상의 2종의 시험대상 물질과 비교대상 물질 4종에 대한 열분석 시험 결과를 통해서 공기 분위기 중에서의 발화 위험성은 CPC, IBC, 록소프로펜산, AVNA의 순으로 나타났다. 반면에 질소 분위기에서는 DMCT, CPC, 록소프로펜산, 리팜피신의 순으로 열분해 위험성이 높았다.



[그림 4-15] TGA curve 비교

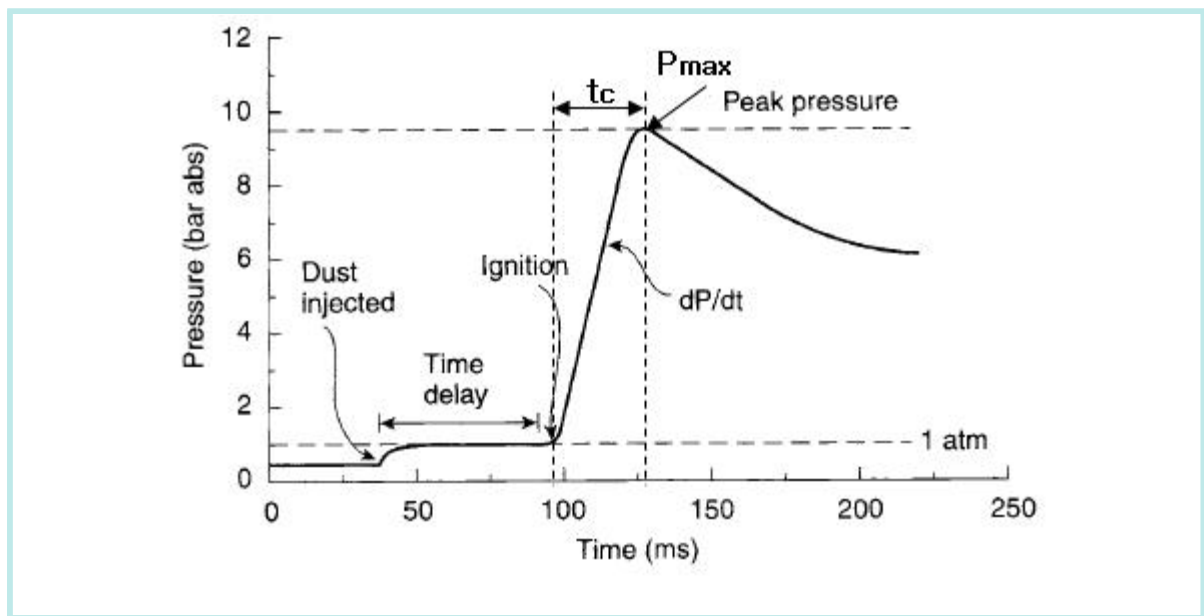
3. 분진특성 분석 결과

1) 최대폭발압력(Pmax)

원료의약품 분진의 최대폭발압력(Pmax)을 측정하기 위해, Siwek 20-L Apparatus를 이용하여 시험조건을 용기 내부온도 20 °C, 초기압력 대기압(101.3 kPa) 및 지연시간 60 ms로 설정한 후 농도를 변화시키면서 폭발압력을 측정하였다.

실험적인 연구결과에 의하면, 최대폭발압력은 측정용기의 부피가 20 L이상인 경우 폭발용기의 부피에 영향을 받지 않고 일정한 것으로 밝혀졌다. 즉, 해당분진이 폭발 시 발생시킬 수 있는 최대압력은 폭발이 이루어지는 용기의 부피가 20 L 이상이라면 항상 같은 값이 측정되어 진다는 것을 의미한다. 분진폭발 시험장치로부터 발생하는 폭발과형으로부터 [그림 4-16]과 같이 최대폭발압력(Pmax), 연소지속시간(t_c), 최대압력상승속도(dP/dt) 등의 자료를 얻을 수 있다. 연소지속시간(duration of combustion)은 점화가 시작된 시점부터 폭발압력이 정점에 도달할 때까지의 시간을 의미한다.

본 시험에서는 점화지연시간을 60 ms로 설정 후 시료의 농도를 60 g/m³에서 1,500 g/m³까지 변화시키면서 측정한 폭발최대압력을 측정하였다.



[그림 4-16] 분진폭발 시험장치로부터 받은 시험자료

IBC분진은 [그림 4-17]의 a)에서와 같이 농도가 증가할수록 폭발압력이 상승하다가 500 g/m^3 에서 최대폭발압력 8.0 bar를 나타내며 이후 감소하는 경향을 보였다. AVNA 분진도 농도가 증가함에 따라 폭발압력이 상승하다가 500 g/m^3 에서 최대폭발압력 8.4 bar를 나타내며 이후 감소하는 추세를 보였다.

록소프로펜산은 1 시리즈에서는 부유분진 농도 500 g/m^3 에서 8.4 bar, 2 시리즈에서는 500 g/m^3 에서 8.3 bar, 3 시리즈에서는 500 g/m^3 에서 8.1 bar의 최대폭발압력이 측정되었으며, 교정성적서에 의한 교정결과를 반영하여 평균으로 계산하면 500 g/m^3 에서 8.4 bar로 측정되었다. CPC은 1 시리즈에서는 부유분진 농도 750 g/m^3 에서 7.6 bar, 2 시리즈에서는 500 g/m^3 에서 7.9 bar, 3 시리즈에서는 $1,000 \text{ g/m}^3$ 에서 7.5 bar,로 측정되었고, 교정성적서에 의한 교정결과를 반영하여 평균으로 계산하면 750 g/m^3 에서 7.9 bar가 되고, DMCT은 1 시리즈에서는 부유분진 농도 750 g/m^3 에서 7.9 bar, 2 시리즈에서는 $1,000 \text{ g/m}^3$ 에서 7.8 bar, 3 시리즈에서는 750 g/m^3 에서 7.8 bar로 측정되었고, 교정성적서에 의한 교정결과를 반영하여 평균으로 계산하면 833 g/m^3 에서 8.1 bar로 나타났다. 리팜피신은 1 시리즈에서는 부유분진 농도 750 g/m^3 에서 7.5 bar, 2 시리즈에서는 750 g/m^3 에서 7.7 bar, 3 시리즈에서는 500 g/m^3 에서 7.7 bar로 측정되어 교정성적서에 의한 교정결과를 반영하여 평균으로 계산하면 583 g/m^3 에서 7.9 bar가 된다.

이와 같이 최대폭발압력이 같은 시료라도 동일한 부유분진 농도에서 측정되지 않는 현상은 폭발용기 내부에 분사된 부유분진의 불균일한 분포와 난류의 영향에 의해 연소에 관

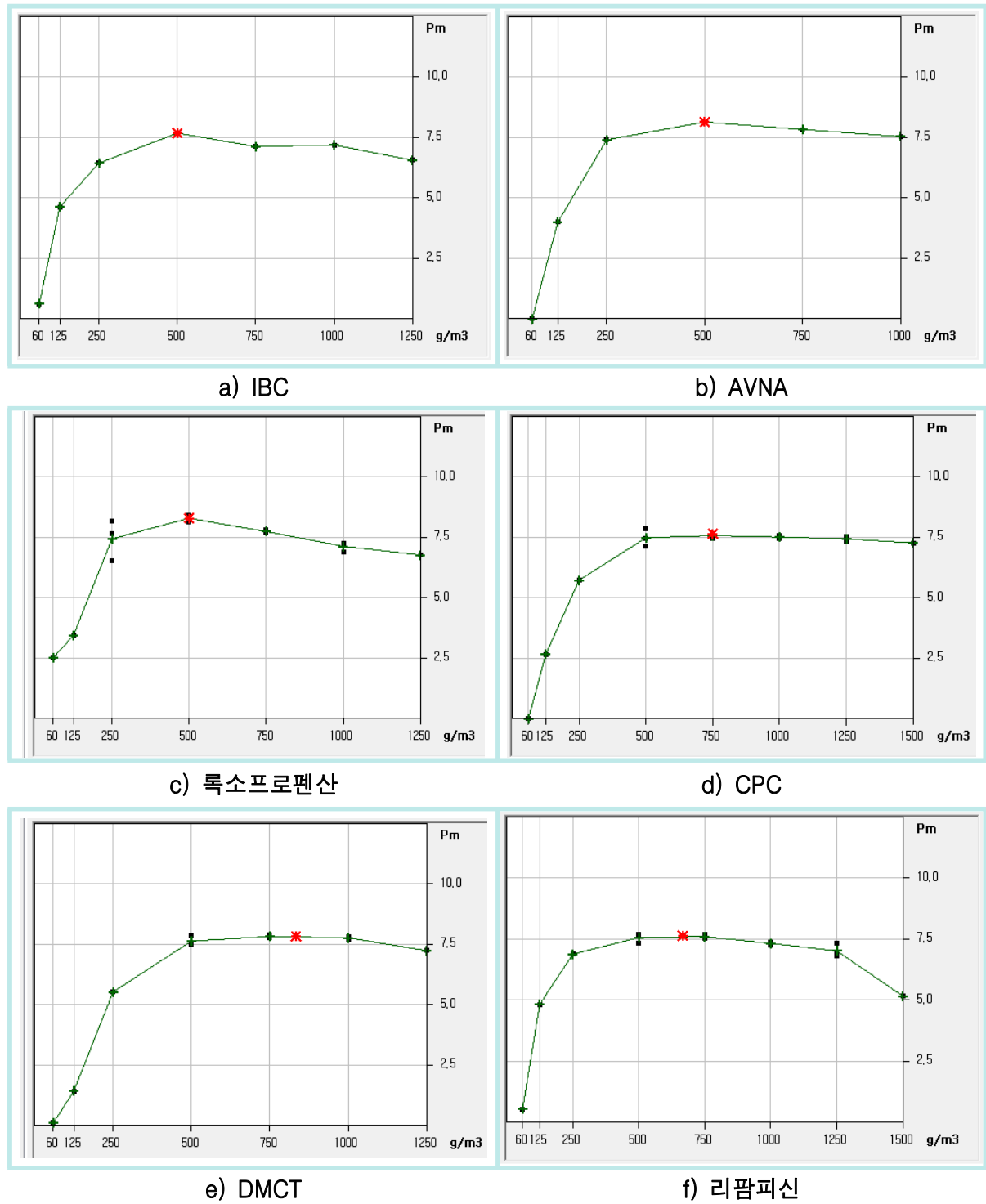
여하는 분진의 양 차이에 의한 것으로 추정된다. 폭발압력 곡선의 경향을 살펴보면 록소프로펜산을 비롯한 모든 시료의 폭발압력이 부유분진의 농도 125 g/m³ 부터 급격하게 상승되고 있는 것을 알 수 있다.

IBC의 연소지속시간(T_c)은 31 ms, AVNA는 32 ms, 록소프로펜산은 28 ms, CPC는 38 ms, DMCT는 32 ms, 리팜피신은 29 ms로 나타나 CPC가 가장 길고, 록소프로펜산이 가장 짧은 것으로 나타났다. 연소지속시간이 최대폭발압력과 마찬가지로 같은 시료라도 동일한 부유분진 농도에서 측정되지 않는 현상은 폭발용기 내부에 분사된 부유분진의 불균일한 분포와 난류의 영향에 의해 연소에 관여하는 분진의 양 차이에 의한 것으로 추정되었다. 최대폭발압력과 연소지속시간을 통해 원료의약품 시료 중 록소프로펜산의 폭발이 가장 격렬하고 급격한 것을 알 수 있다.

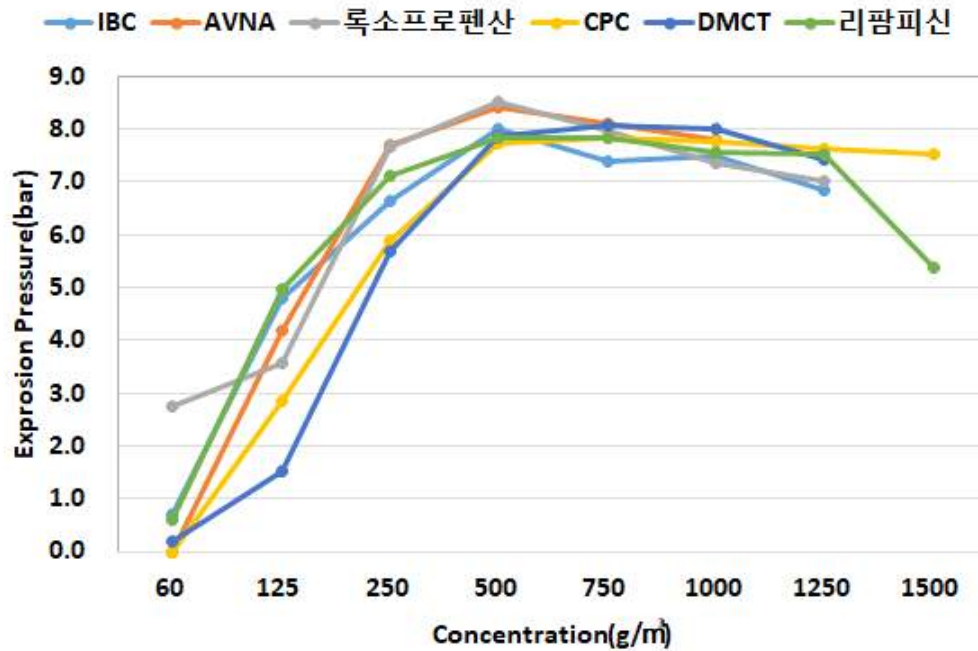
이를 요약하면 <표 4-4>와 같으며, 원료의약품 분진은 Al 같은 금속분진이나 PE 같은 플라스틱 분진처럼 폭발이 발생할 경우 최대폭발압력이 크고 피해 규모 및 범위가 넓으며, 연소지속시간도 30 ms~40 ms 짧아 순식간에 급격하게 폭발이 발생되고 화염전파속도가 빠르다는 것을 알 수 있다. [그림 4-18]에는 6개 시험물질의 농도별 폭발압력을 하나의 그래프에 나타내었다.

<표 4-4> 원료의약품 시료의 최대폭발압력과 연소지속시간 시험결과

시료명	최대폭발압력 [bar]	연소지속시간 [ms]
IBC	8.0	31
AVNA	8.4	32
록소프로펜산	8.4	28
CPC	7.9	38
DMCT	8.1	32
리팜피신	7.9	29



[그림 4-17] 평가 대상 물질의 농도별 폭발압력 측정결과



[그림 4-18] 평가 대상 물질의 농도별 폭발압력

2) 최대폭발압력상승속도(폭연지수)

폭연지수(Deflagration index) K_{st} 는 분진의 폭발강도의 척도로서, 각 분진의 폭발 위험성은 K_{st} 값으로 표준화되어 비교된다. K_{st} 값은 폭발용기 부피에 영향을 받는 실험값인 최대폭발압력상승속도 $[(dP/dt)_{max}]$ 에 의하여 Cubic law인 다음의 식으로 계산되어진다.

$$K_{st} = (dP/dt)_{max} \cdot V^{1/3} \quad [\text{bar} \cdot \text{m/s}]$$

최대폭발압력(P_{max})은 열효과(Heat effect)만 무시할 수 있다면 폭발용기의 크기에 관계없이 일정하다. 그러나 최대폭발압력상승속도 $(dP/dt)_{max}$ 는 폭발용기의 크기와 형상에 따라 값이 달라진다. 일반적으로 폭발용기의 크기가 증가할수록 $(dP/dt)_{max}$ 값은 감소하며 $V^{1/3}$ 에 반비례하고 표면적/부피 비에 비례한다.

K_{st} 값의 주된 용도는 폭발압력의 경감을 위한 폭발압력 방산구, 폭발억제장치 및 폭발전과차단장치 같은 폭발보호장치 설계에 중요한 데이터로 활용되며 K_{st} 값에 따라 폭발등급은 <표 4-6>와 같이 네 개의 등급으로 나뉜다.

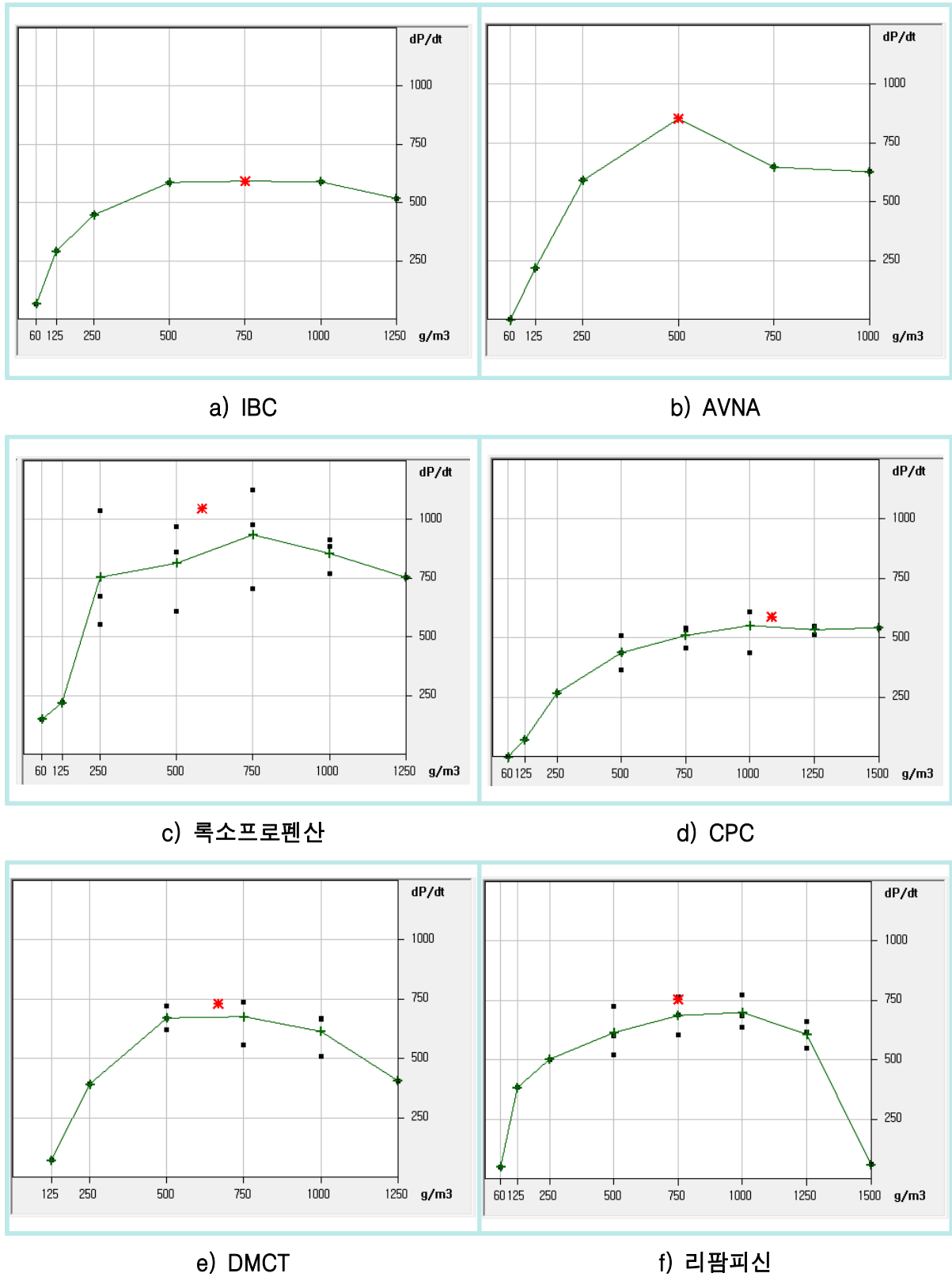
<표 4-5> 분진폭발 등급

폭발등급	K_{st} [bar·m/s]	폭발의 특징	예
St 0	0	폭발이 발생하지 않음 (No explosion)	-
St 1	> 0 to 200	폭발에 의한 위험성이 약한/보통 분진 (Weak/Moderate explosion)	곡물 분진 (Grain dust)
St 2	> 200 to 300	폭발에 의한 위험성이 큰 분진 (Strong explosion)	유기안료/에폭시수지 (Organic pigment/Epoxy resin)
St 3	> 300	폭발에 의한 위험성이 매우 큰 분진 (Very strong explosion)	미세한 금속 분진 (Fine metal dust)

폭발압력상승속도는 AVNA 분진의 경우 [그림 4-19]에서 보는 바와 같이 500 g/m³에서 877 bar/s의 최고압력상승속도를 나타내며 이후 농도에서는 감소하는 추세를 보였고 IBC 분진도 750 g/m³에서 609 bar/s를 나타내면 이후 감소하는 추세를 보였다. 최대폭발압력상승속도로부터 Cubic law를 적용한 분진폭발지수 K_{st} 값은 AVNA 분진 및 IBC 분진 각각 238 m·bar/s, 165 [m·bar/s] 로 계산되어지며, 이는 <표 4-5>의 폭발등급으로 구분하면 각각 St 2, St1으로 분류되어 AVNA 분진은 “폭발에 의한 위험성이 큰 분진”으로 IBC 분진은 “폭발에 의한 위험성이 낮은 분진”에 속하는 것을 알 수 있다.

록소프로펜산의 최대폭발압력상승속도는 580 g/m³ 에서 1,047 bar/s로 측정되었으며, 이 값을 Cubic law에 따라 계산하면 K_{st} 는 폭발등급 St 2에 해당하는 284 bar·m/s로 측정되었다. CPC의 최대폭발압력상승속도는 1,083 g/m³ 에서 589 bar/s로 측정되었으며, K_{st} 는 폭발등급 St 1에 해당하는 160 bar·m/s로 계산되었다. DMCT의 최대폭발압력상승속도는 670 g/m³ 에서 731 bar/s로 측정되었으며, K_{st} 는 폭발등급 St 1 와 St 2의 경계값에 해당하는 199 bar·m/s로 계산되었다. 리팜피신의 최대폭발압력상승속도는 920 g/m³ 에서 755 bar/s로 측정되었으며, K_{st} 는 폭발등급 St 2에 해당하는 205 bar·m/s로 나타났다. 록소프로펜산과 리팜피신의 경우 폭발등급이 St 2인 폭발에 의한 위험이 큰 분진으로 분류되고 나머지 CPC과 DMCT은 폭발에 의한 위험성이 약한 분진으로 분류된다. <표 4-6>에는 시험물질별 폭발압력상승속도와 폭연지수 계산결과를 요약하여 나타내었다.

[그림 4-17]과 [그림 4-19]에서 보는 바와 같이 최대폭발압력을 나타내는 농도와 최대폭발압력상승속도를 나타내는 농도의 차이는 폭발용기 안의 부유분진의 불균일한 분포와 난류의 영향에 의해 연소에 관여하는 분진의 양 차이에 의한 것으로 추정된다.

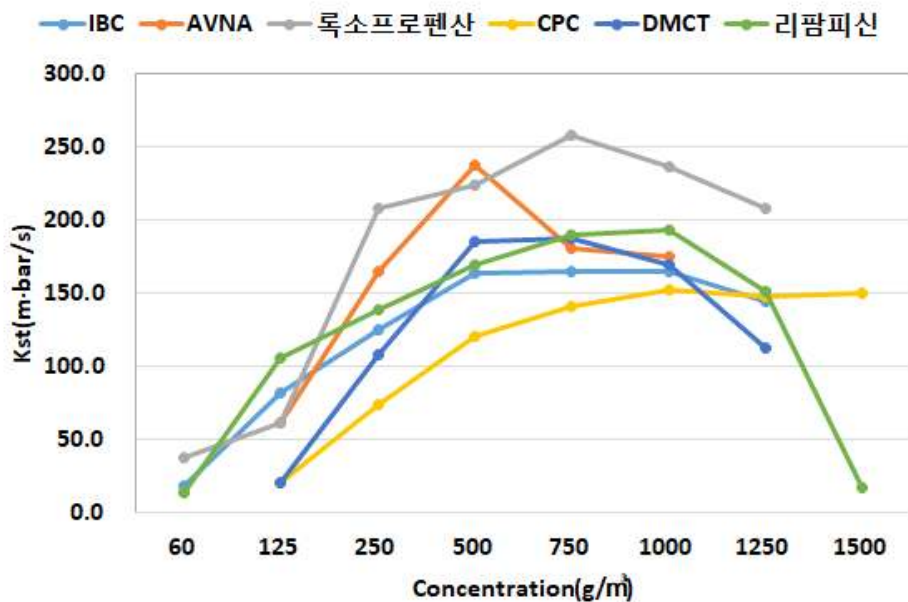


[그림 4-19] 평가대상 물질의 농도별 폭발압력 상승속도 측정결과

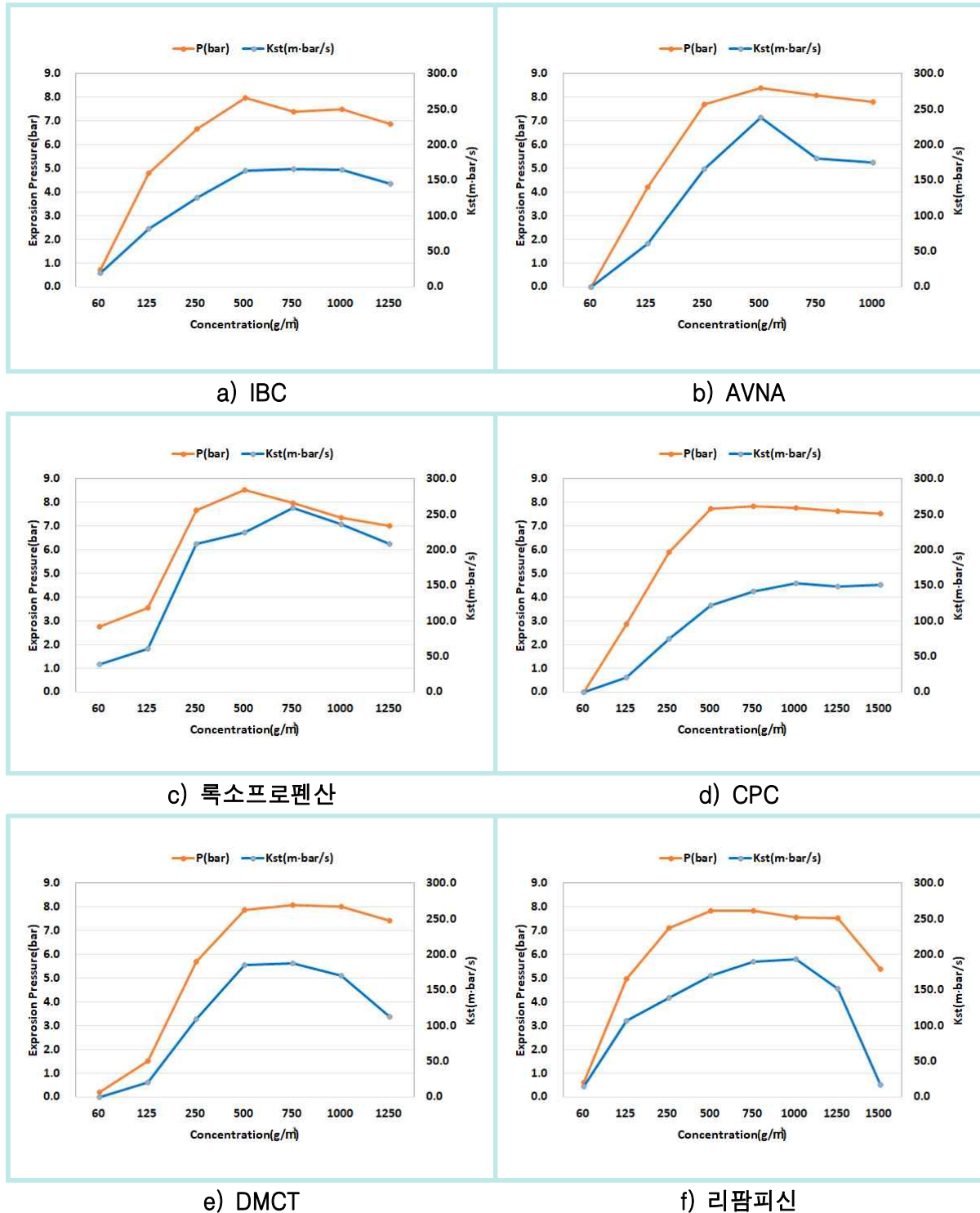
<표 4-6> 시료별 폭발압력상승속도, K_{st} , 최대폭발압력

시료명	폭발압력상승속도 [bar/s]	K_{st} [bar·m/s]	분진폭발 등급	최대폭발압력 [bar]
IBC	609	165	St 1	8.0
AVNA	877	238	St 2	8.4
록소프로펜산	1,047	284	St 2	8.4
CPC	589	160	St 1	7.9
DMCT	731	199	St 1	8.1
리팜피신	755	205	St 2	7.9

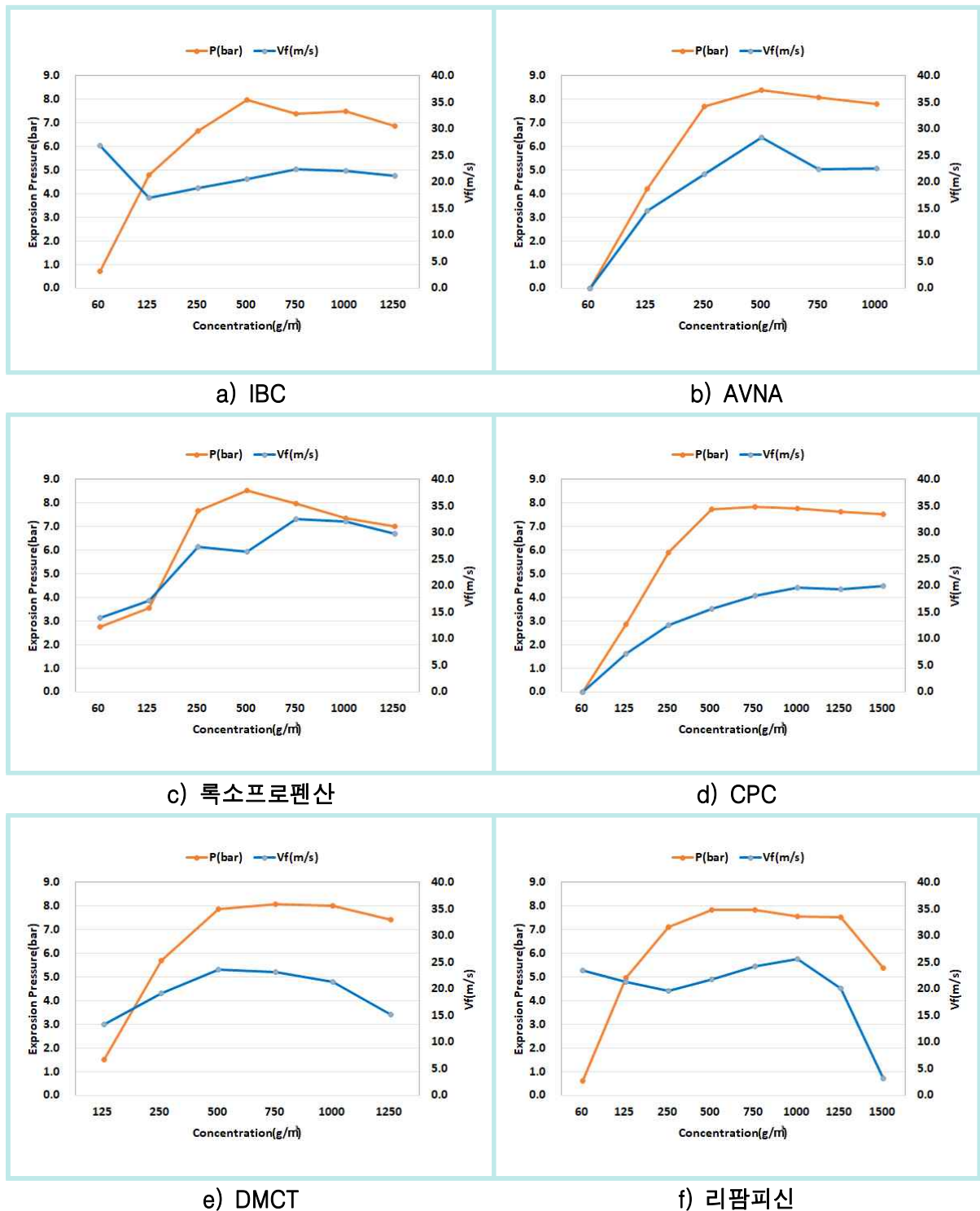
[그림 4-20]에는 시험물질의 농도별 폭연지수를 하나의 그래프에 나타내었다. 농도별로 록소프로펜산이 가장 높은 분포를 나타내는 경향을 볼 수 있다. [그림 4-21]에는 시험물질 별로 농도에 따른 폭발압력과 폭연지수를 나타내었고, [그림 4-22]에는 시험물질의 농도에 따른 화염전파속도를 그래프로 나타내었는데, 화염전파속도도 록소프로펜산이 가장 높게 나타났다. 그리고 [그림 4-22]에서 IBC와 리팜피신의 화염전파속도가 낮은 농도에서 더 높게 나타났는데 이러한 결과도 역시 앞서 설명한 바와 같이 폭발용기 안의 부유분진의 불균일한 분포와 난류의 영향에 의해 연소에 관여하는 분진의 양 차이에 의한 것으로 추정된다.



[그림 4-20] 평가 대상 물질의 농도별 폭발강도지수(Kst)



[그림 4-21] 농도 변화에 따른 폭발압력과 폭발강도지수(Kst)



[그림 4-22] 농도 변화에 따른 폭발압력과 화염전파속도 (V_f)

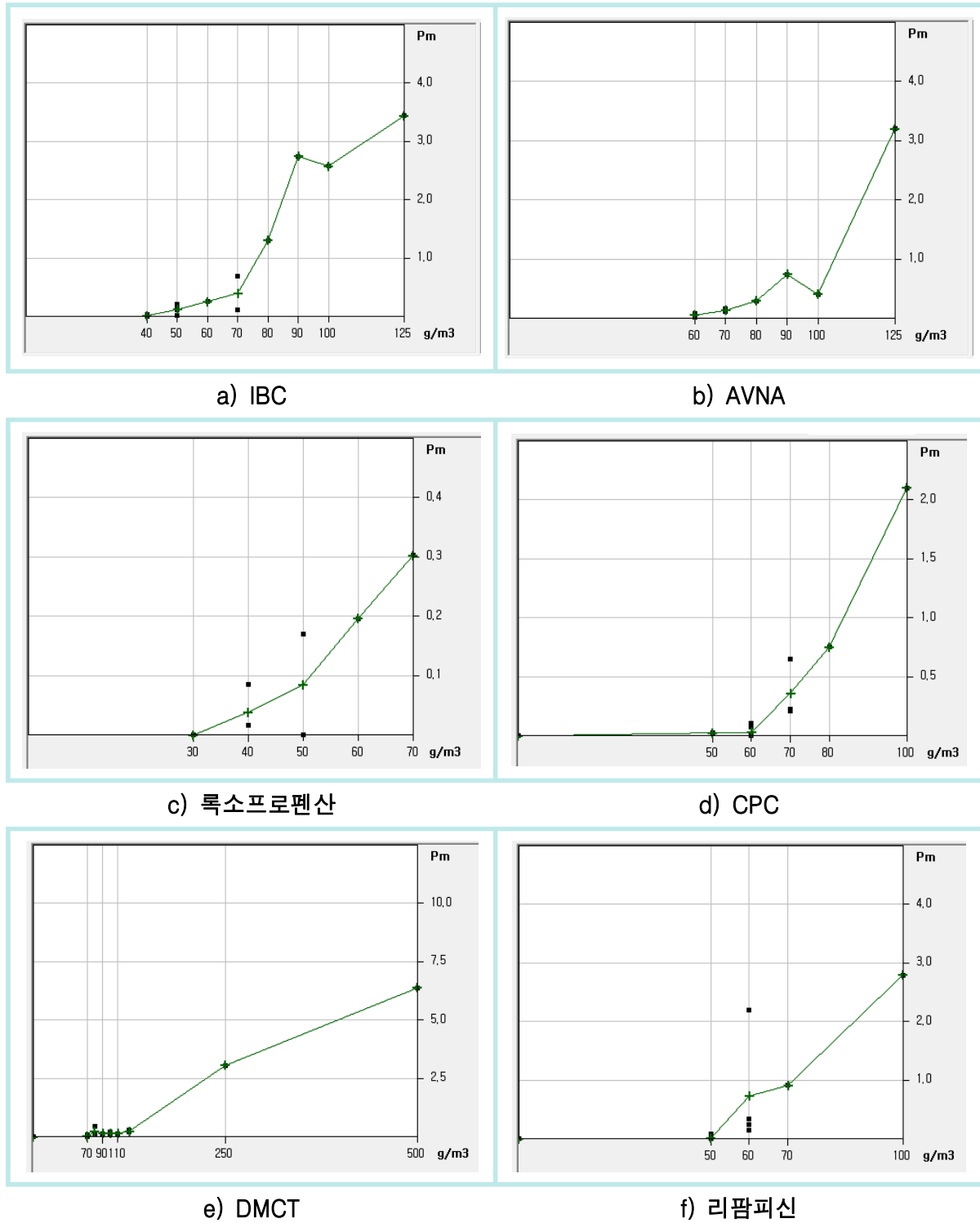
3) 폭발하한농도

폭발하한농도(LEL, Lower Explosion Limit)를 측정하기 위해 Siwek 20-L Apparatus를 사용하여 다양한 농도에서 폭발유무 시험을 실시하였다. 시험규격(EN 14034-3)에 따라 폭발용기 내에서 부유분진의 폭발유무 판정은 점화지연 시간 60 ms에서 Chemical igniter(2 kJ)에 의한 폭발압력이 Pm(Chemical igniter에 기인한 냉각과 압력 효과를 보정한 폭발압력) 0.2 bar 이상 또는 Pex(보정되지 않은 폭발압력) 0.5 bar 이상인 경우에 해당 농도에서 분진폭발이 일어났다고 판정한다. 그리고 실험값에 의한 폭발하한농도는 3회 이상 연속적으로 폭발이 발생하지 않은 가장 높은 농도를 폭발하한농도로 나타낸다.

원료의약품 시료에 대한 폭발하한농도 측정결과는 <표 4-7> 및 [그림 4-23]과 같다. 시험규격(EN 14034-3) 판정기준으로 순수 분진에 의한 폭발압력의 값(Pm)이 0.2 bar[또는 보정되지 않은 압력(Pex) 0.5 bar 이상] 이상이 되어야 폭발이라고 간주 한다. 따라서, AVNA 분진은 60 g/m³, IBC 분진은 40g/m³에서 3회 모두 폭발이 되지 않았으므로 해당 농도가 분진의 폭발하한농도(LEL)라고 볼 수 있다. 그리고 록소프로펜산은 폭발하한농도가 40 g/m³, CPC는 폭발하한농도가 60 g/m³인 것으로 측정되었다. DMCT는 폭발하한농도가 70 g/m³로 가장 높았고 125 g/m³ 까지 0.3 bar 이하의 낮은 폭발압력이 측정되었다. 리팜피신은 폭발하한농도가 50 g/m³ 이고 60 g/m³ 에서 상대적으로 높은 2.2 bar의 폭발압력이 측정되었다. <표 4-7>에 시료별 폭발하한 농도를 요약하여 나타내었다.

<표 4-7> 원료의약품 시료의 폭발하한농도 시험결과

시료명	폭발하한농도 [g/m ³]
IBC	40
AVNA	60
록소프로펜산	40
CPC	60
DMCT	70
리팜피신	50



[그림 4-23] 평가 대상 물질의 폭발하한농도 측정결과

4) 최소점화에너지

부유분진의 일부분에 일정 크기의 에너지를 가하면 분진운이 착화 또는 폭발을 일으키게 되는데 이 때 필요한 가장 작은 크기의 에너지를 최소점화에너지(MIE)라고 한다. 최소점화에너지는 입도분포 및 분진 분사 후의 지연시간에 영향을 받는데 일반적으로 분진의 입도가 작아질수록 최소점화에너지도 작아진다.

원료의약품 시료의 분진농도를 변화시키면서 각각의 분산 후 점화 지연시간(tv)을 120 ms, 150 ms로 설정하여 최소점화에너지(MIE)를 측정하였다. 착화성 향상을 위해 인덕턴스를 1 mH로 설정하였고, 타 시험장비와 비교 목적으로 사용하기 위하여 시험 데이터를 바탕으로 한 점화확률을 이용하여 추정된 최소점화에너지를 의미하는 Es 값을 계산하였다.

IBC 분진의 최소점화에너지(추정값)는 $[10 \text{ mJ} < \text{MIE} < 30 \text{ mJ}]$ (12 mJ), AVNA 분진의 최소점화에너지(추정값)는 $[3 \text{ mJ} < \text{MIE} < 10 \text{ mJ}]$ (7 mJ)로 측정되었다. 록소프로펜산은 $[1 \text{ mJ} < \text{MIE} < 3 \text{ mJ}]$ (1.1 mJ), CPC는 $[30 \text{ mJ} < \text{MIE} < 100 \text{ mJ}]$ (47 mJ), DMCT는 $[100 \text{ mJ} < \text{MIE} < 300 \text{ mJ}]$ (120 mJ), 리팜피신은 $[1 \text{ mJ} < \text{MIE} < 3 \text{ mJ}]$ (1.2 mJ)로 나타났고, 이러한 결과는 <표 4-8>에 요약하였다.

<표 4-8> 원료의약품 시료의 최소점화에너지 시험결과

시료명	최소점화에너지 [mJ]	추정값(Es)
IBC	$10 < \text{MIE} < 30$	12
AVNA	$3 < \text{MIE} < 10$	7
록소프로펜산	$1 < \text{MIE} < 3$	1.1
CPC	$30 < \text{MIE} < 100$	47
DMCT	$100 < \text{MIE} < 300$	120
리팜피신	$1 < \text{MIE} < 3$	1.2

[그림 4-24]부터 [그림 4-29]에는 시험물질별로 최소점화에너지를 측정하기 위한 시험결과를 그래프로 나타내었는데, 점화 지연시간이 길어짐에 따라 분진-공기 혼합기의 분산성이 변동되고, 부유분진과 공기와의 접촉 및 혼합 시간이 늘어남에 최소점화에너지가 작아지는 경향을 볼 수 있다. 특히 CPC의 경우 최소점화에너지가 90 ms에서 $[100 \text{ mJ} < \text{MIE} < 300 \text{ mJ}]$ 이었으나 120 ms, 150 ms 에서는 $[30 \text{ mJ} < \text{MIE} < 100 \text{ mJ}]$ 로 낮아졌고, 통

계적 최소점화에너지(Statics MIE) 추정값은 120 ms에서는 67 mJ, 150 ms에서는 47 mJ 까지 낮아졌다. 또한 록소프로펜산과 리팜피신의 경우에는 최소점화에너지가 상당히 낮아 브러시 방전과 같은 3 mJ 이하의 작은 정전기 방전 에너지로도 착화가 가능함을 알 수 있다.

최소점화에너지는 분진의 위험성 평가와 예방대책에 중요한 요소로서 VDI 2263 Part 6 에서는 <표 4-9>와 같이 최소점화에너지가 10 mJ 이상이면 Normal ignition sensitivity로 분류한다. 따라서 일반적인 공정에서 사용되는 분진이 Normal ignition sensitivity일 경우 분진폭발을 방지하기 위하여 실질적인 점화원 제거(Avoiding effective ignition sources)만으로도 어느 정도 충분한 효과가 있으며, 만일 공정온도 등에 따라 점화 민감도가 “Extremely ignition sensitive”로 분류되어진다면 실질적인 점화원 제거와 더불어 불활성화(inerting) 또는 방폭설계 등의 안전조치가 필요하다.

<표 4-9>는 인덕턴스가 없는 상태에서 측정된 최소점화에너지를 기준으로 하여 분류하였으나 일반적으로 인덕턴스가 존재하는 상태에서 측정된 최소점화에너지가 더 작기 때문에 안전을 위한 보수적 관점에서 볼 때 본 기준을 적용하여도 무방하다고 할 수 있다.

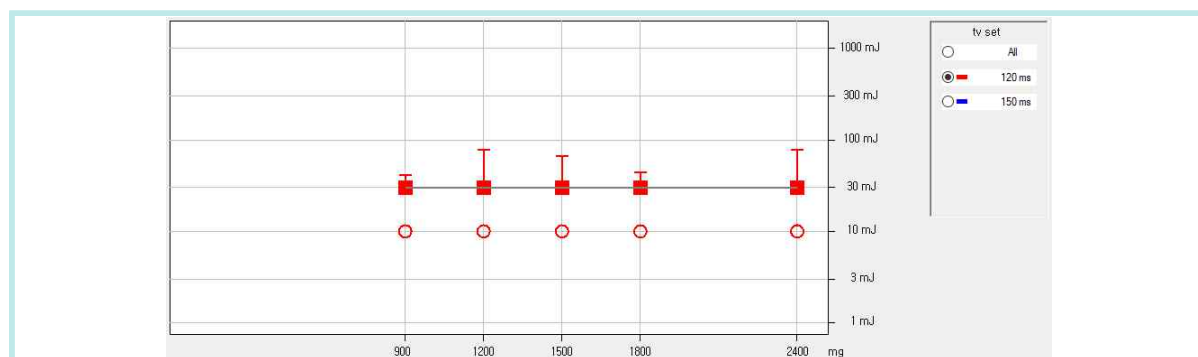
BS 5958-1 에서는 <표 4-10>과 같이 MIE 가 1 mJ 이하인 경우에는 점화에 매우 강한 민감성을 가진 분진으로 인화성 액체나 가스처럼 예방대책을 수립해야 하고, MIE가 1 mJ 초과 10 mJ 이하인 경우에는 점화에 높은 민감성을 가진 분진으로 예방대책을 수립하고 플라스틱과 같은 높은 저항을 가진 재료의 사용에 대해 제한을 고려해야 한다. MIE가 10 mJ 초과 25 mJ 이하인 경우에는 분진운으로부터의 정전기 방전의 위험성을 고려하여야 하고, MIE가 25 mJ 초과 100 mJ 이하인 경우에는 인체접지, MIE가 100 mJ 초과 500 mJ 이하인 경우에는 점화에 낮은 민감도를 가진 분진으로 설비 접지를 하도록 하고 있다. 참고로 NFPA 77에 의하면 분진폭발의 주요 점화원인 정전기 방전에너지는 Corona discharge 0.1 mJ 이하, Brush discharge 3 mJ 이하, Bulking brush discharge 10 mJ 이하, Propagating brush discharge 3 J 이하 및 Sparks discharge 10 J 이상의 방전에너지를 갖는다.

<표 4-9> 분진의 최소점화에너지에 따른 점화 민감도

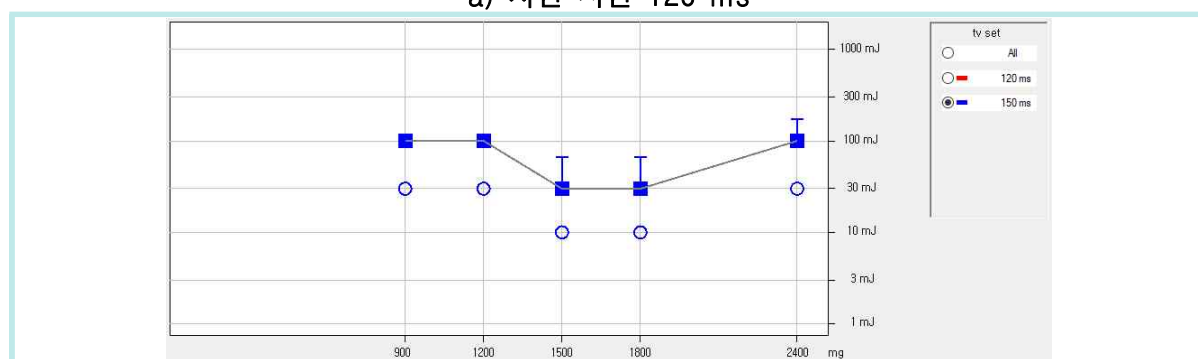
최소점화에너지	분 류	비 고
MIE $\geq$ 10 mJ	Normal ignition sensitivity	인덕턴스(L) : 0
3 mJ $\leq$ MIE < 10 mJ	Particularly ignition sensitive	인덕턴스(L) : 0
MIE < 3 mJ	Extremely ignition sensitive	인덕턴스(L) : 0

<표 4-10> 분진의 정전기 예방 지침

최소점화에너지	분 류
100 mJ < MIE ≤ 500 mJ	Low sensitivity to ignition. Earth plant when ignition energy is at or below this level.
25 mJ < MIE ≤ 100 mJ	Consider earthing personnel when ignition energy is at or below this level
10 mJ < MIE ≤ 25 mJ	The majority of ignition is below this level. The hazard from electrostatic discharges from dust clouds should be considered.
1 mJ < MIE ≤ 10 mJ	High sensitivity to ignition. Take above precautions and consider restrictions on the use of high resistivity materials(plastics). Electrostatic hazard from bulk powders of high resistivity should be considered.
MIE ≤ 1 mJ	Extreme sensitivity to ignition. Precautions should be as for flammable liquids and gases

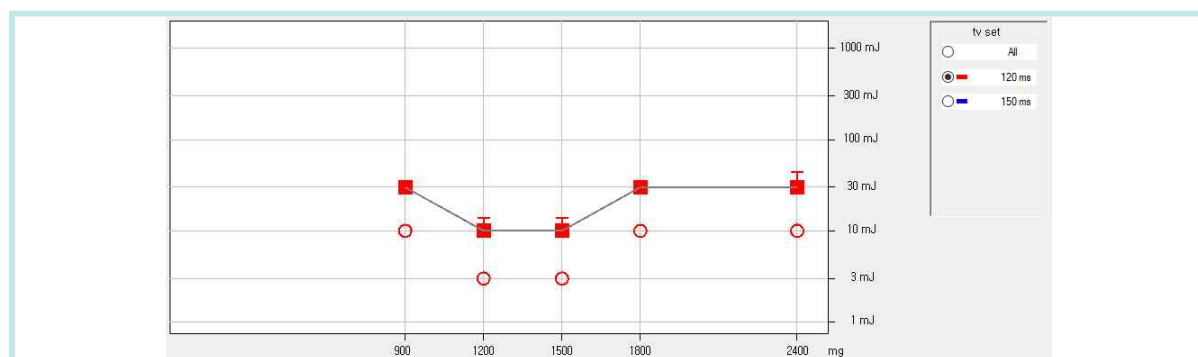


a) 지연 시간 120 ms

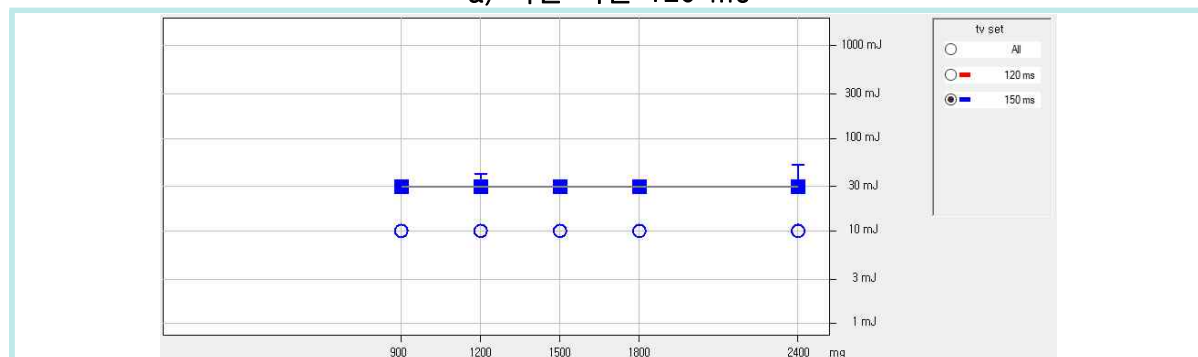


b) 지연 시간 150 ms

[그림 4-24] IBC 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과

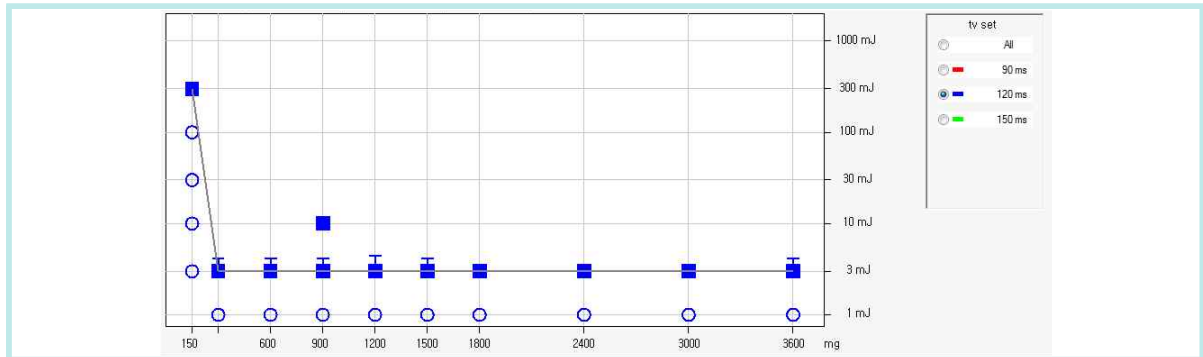


a) 지연 시간 120 ms

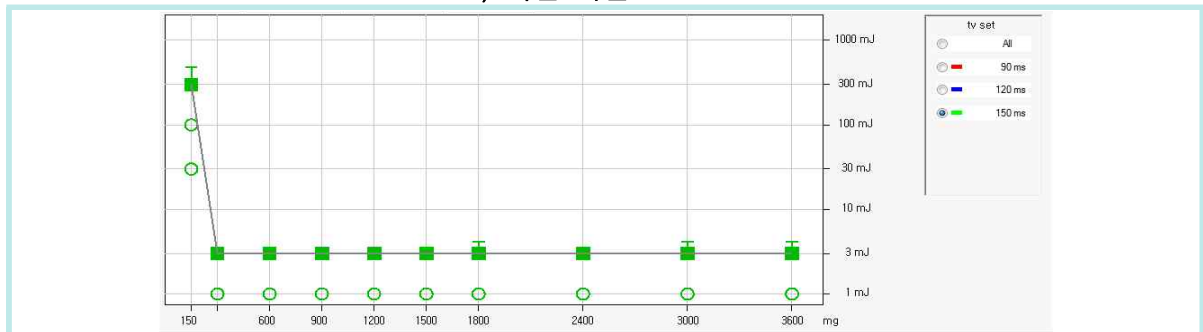


b) 지연 시간 150 ms

[그림 4-25] AVNA 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과

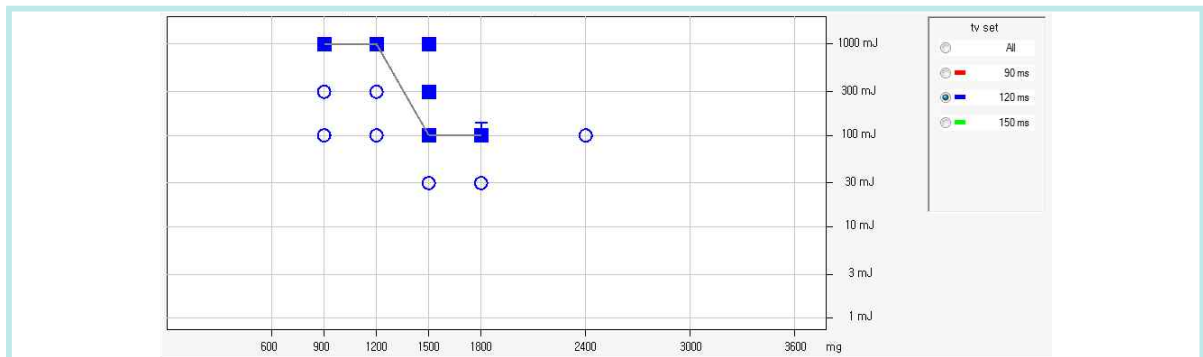


a) 자연 시간 120 ms

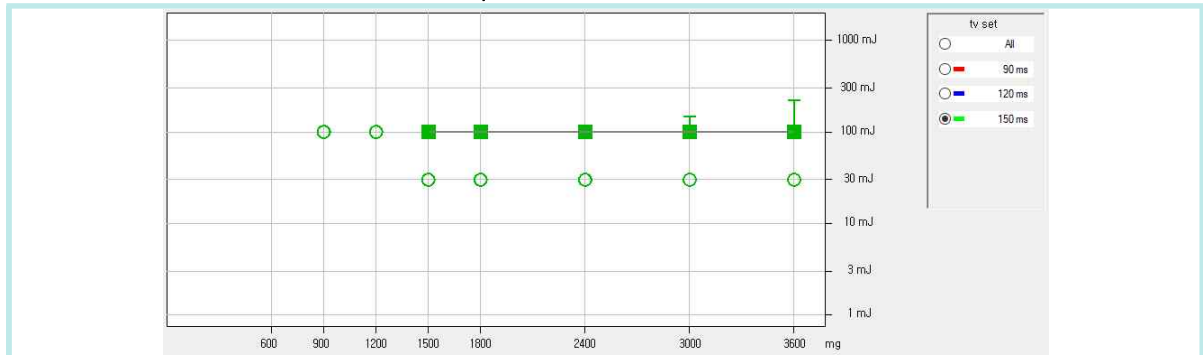


b) 자연 시간 150 ms

[그림 4-26] 특소프로펜산 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과

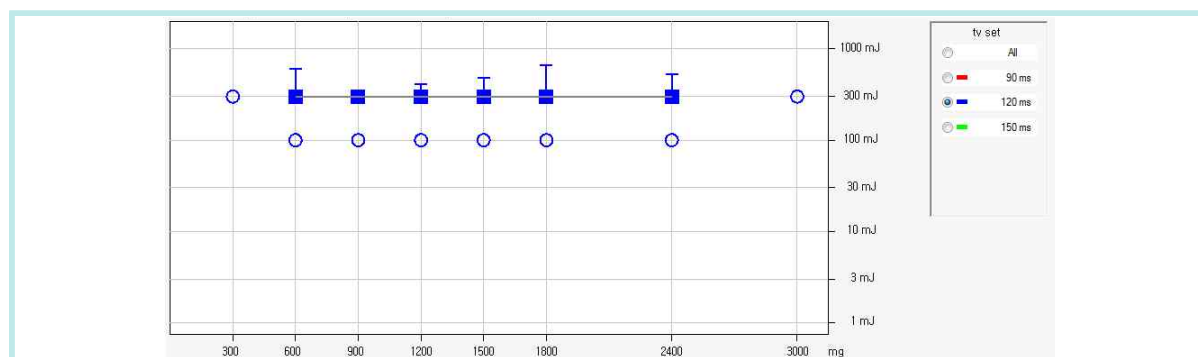


a) 자연 시간 120 ms

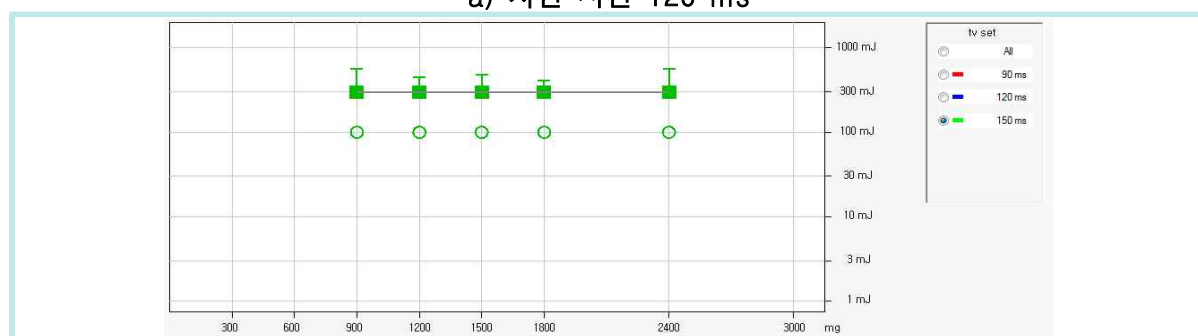


b) 자연 시간 150 ms

[그림 4-27] CPC 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과

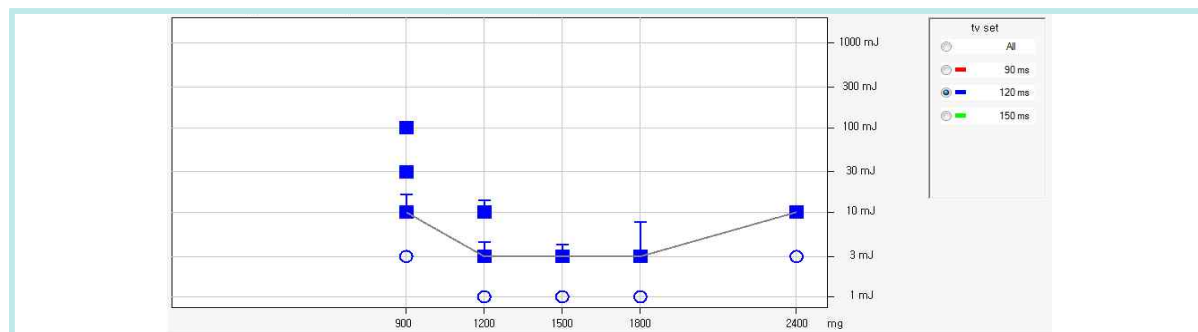


a) 지연 시간 120 ms

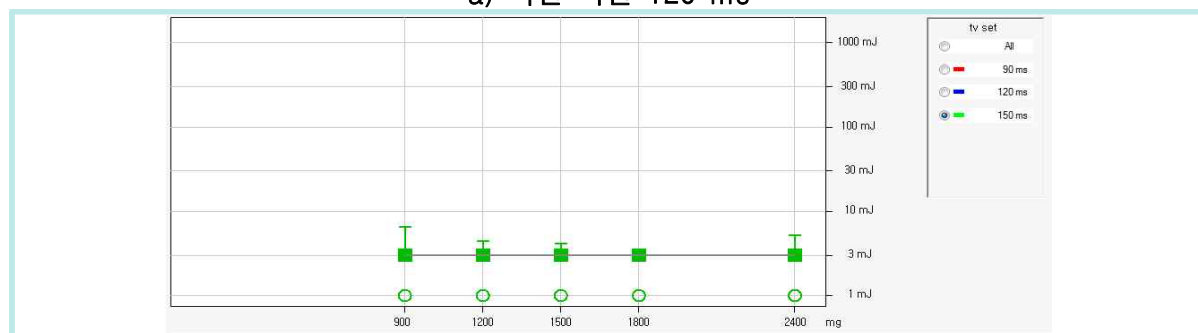


b) 지연 시간 150 ms

[그림 4-28] DMCT 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과



a) 지연 시간 120 ms



b) 지연 시간 150 ms

[그림 4-29] 리팜피신 분진의 최소점화에너지 측정시험 결과

4. 분진의 위험성평가 및 화재·폭발 예방대책

1) 분진의 위험성평가 결과

원료의약품 및 중간체 시료의 최대폭발압력, 폭발하한농도, 분진폭발지수(Kst), 최소점화에너지, 등의 분진폭발특성 데이터를 나타낸 <표 4-11>을 바탕으로 화재·폭발 위험성을 판단해 보면 다음과 같이 설명할 수 있다.

IBC는 분진폭발지수(Kst) St1, 최소점화에너지 “Normal ignition sensitivity”로 분류되고 최소점화에너지는 [10 mJ < MIE < 30 mJ]에 해당되어 정전기 방전에 의한 폭발위험성을 고려해야 하며, 점화 시에는 강력한 폭발현상을 나타낸다.

AVNA는 분진폭발지수(Kst) St2, 최소점화에너지 “Particularly ignition sensitive”로 분류되고 최소점화에너지는 [3 mJ < MIE < 10 mJ]에 해당되어 점화원에 대한 민감도가 높기 때문에 저항이 높은 물질의 사용을 제한하고 주의를 기울여야 하며, 점화시에는 강력한 폭발현상을 나타낸다.

록소프로펜산은 분진폭발지수(Kst) St2, 최소점화에너지 “Extremely ignition sensitive”로 분류되어 폭발 위험성이 매우 큰 분진으로서 불활성화(inerting), 전기기계·기구의 방폭화, 분진 폭발위험장소구분 및 가스와 증기에 준하는 예방대책 수립이 필요하다.

CPC는 분진폭발지수(Kst) St1, 최소점화에너지 “Normal ignition sensitivity”로 분류되고 최소점화에너지는 [30 mJ < MIE < 100 mJ]로 높아 Brush discharge 같은 작은 정전기 방전에너지로는 점화가 어려우나, 점화시에는 강력한 폭발현상을 나타낸다.

DMCT는 분진폭발지수(Kst) St1, 최소점화에너지 “Normal ignition sensitivity”로 분류되고 최소점화에너지가 [100 mJ < MIE < 300 mJ]로 높아 점화민감도가 Moderate 해당되므로 “Propagating brush discharge” 같은 높은 정전기 방전에너지에 의해 점화가 가능하며, 점화 시에 강한 폭발현상을 나타낸다.

리팜피신도 분진폭발지수(Kst) St2, 최소점화에너지 “Extremely ignition sensitive”로 분류되어 록소프로펜산과 마찬가지로 폭발 위험성이 매우 큰 분진으로서 불활성화(inerting), 전기기계·기구의 방폭화, 분진 폭발위험장소구분 및 가스와 증기에 준하는 예방대책 수립이 필요하다.

특히, 록소프로펜산과 리팜피신 분말은 취급, 가공 또는 제조공정에서 발생하는 분진에 의한 화재·폭발 위험성과 폭발강도가 금속 분진이나 플라스틱 분진처럼 크므로 이에 준하는 위험성평가와 예방대책을 수립하여야 한다.

<표 4-11> 원료의약품 시료의 분진폭발특성 데이터

	IBC	AVNA	록소프로펜산	CPC	DMCT	리팜피신
입도(D50) [μm]	26.67	18.88	5.313	95.63	11.52	26.48
최대폭발압력 [bar]	8.0	8.4	8.4	7.9	8.1	7.9
최대폭발압력상 승속도 [bar/s]	609	877	1,047	589	731	755
분진폭발지수 [bar.m/s] (등급)	165 (St1)	238 (St2)	284 (St2)	160 (St1)	199 (St1)	205 (St2)
폭발하한농도 [g/m ³]	40	60	40	60	70	50
최소점화에너지 [mJ]	10 < MIE < 30 ES = 12	3 < MIE < 10 ES = 7	1 < MIE < 3 ES = 1.1	30 < MIE < 100 ES = 47	100 < MIE < 300 ES = 120	1 < MIE < 3 ES = 1.2

2) 화재·폭발 예방대책

앞에 제시한 사고사례 및 시험·분석결과를 이용하여 다음과 같이 원료의약품 및 중간체 시료의 취급 및 관련 공정에서 발생할 수 있는 화재·폭발을 예방하기 위한 대책을 제안할 수 있다.

- 반응기에의 의약품 원료 투입 방법을 작업자의 매뉴얼 방식이 아닌 자동공급장치에 의한 방법을 검토한다.
- 공정의 문제로 자동공급장치의 적용이 곤란한 경우에는 원료의약품의 제조 및 취급 공정에 있어서 반응기에의 원료 투입 시 착화위험성을 억제하기 위해 투입 전에 질소 퍼지, 정전기 발생 저감을 위한 제전장치의 설치 등을 고려한다.
- 반응 용기 내의 착화로 인한 폭발과압으로 설비 파손 또는 폭발피해 확대를 예방하기 위하여 폭발방산구 또는 폭발억제장치를 설치한다.
- 원료 의약품 및 중간체가 존재하는 장소에서 착화원이 될 수 있는 용접·용단 및 연삭·절삭 등의 작업은 하지 않는다.
- 대전방지제 기능이 적용된 원료 의약품의 보관용 포장용기를 사용하고, 작업자는 정전기 대전방지용 안전화와 제전복을 착용한다.
- 원료의약품 및 중간체 등 취급물질에 대한 화재·폭발특성 자료를 확보하고 이러한 위험성 자료에 근거하여 작업 공정과 취급원료의약품의 위험성에 대한 사전 안전교육을 실시한다.

VI. 요약 및 결론

본 위험성평가는 원료의약품 중간체 분진의 최대폭발압력, 폭발압력상승속도, 폭발하한농도, 최소점화에너지 등의 폭발특성 시험과 열중량분석기(TGA)를 사용한 열분석 시험을 수행하고, 2016년에 수행한 원료의약품 분진에 대한 시험 결과를 비교하여 화재·폭발 위험성의 종합적 검토와 예방대책 수립을 목적으로 수행하였으며, 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 최근 5년간(2014년~2018년) [의약품 및 의약부외품 제조업]에서 화재 및 폭발에 의한 재해자는 16명이 발생했는데, 폭발에 의한 재해자가 대부분을 차지한 것으로 나타났고, 설비와 관련해서는 반응기 관련 작업 중 사고가 가장 많은 것으로 나타났다.

2. 입도분석장치(Beckman Coulter LS 13320)를 사용하여 건식방식으로 입도분포를 측정된 결과 부피 입자경(Volume median diameter)은 IBC가 26.67 μm , AVNA가 18.88 μm , 록소프로펜산은 5.31 μm , 클로피도그렐 캄포르술폰산염(CPC)은 95.63 μm , 데메클로사이클린 염산염(DMCT) 11.52 μm , 리팜피신은 26.48 μm 로 측정되었다. 수 입자경(Number median diameter)은 IBC가 0.576 μm , AVNA가 0.624 μm , 록소프로펜산 0.577 μm , CPC 0.539 μm , DMCT 0.579 μm , 리팜피신 0.582 μm 로 측정되었다.

3. IBC는 최대폭발압력 8.0 bar, 최대폭발압력상승속도 609 bar/s, 분진폭발지수 165 bar·m/s 인 폭발등급 St 1에 해당하는 폭발 위험성이 큰 원료의약품 중간체 물질이다. 또한 폭발하한농도 40 g/m³, 최소점화에너지가 [10 mJ < MIE < 30 mJ]로 점화에 민감하므로 실질적인 점화원 제거뿐만 아니라 정전기 방전에 의한 폭발위험성을 고려해야 하는 것으로 나타났다.

4. AVNA는 최대폭발압력 8.4 bar, 최대폭발압력상승속도 877 bar/s, 분진폭발지수 238 bar·m/s 인 폭발등급 St 2에 해당하는 폭발 위험성이 큰 원료의약품 중간체 물질이다. 또한 폭발하한농도 40 g/m³, 최소점화에너지가 [3 mJ < MIE < 10 mJ]로 점화에 민감하므로 실질적인 점화원 제거뿐만 아니라 불활성화(inerting), 전기기계·기구의 방폭 설계 등도 고려할 필요가 있는 것으로 나타났다.

6. 열중량분석(TGA) 결과, 시험물질 모두 공기 분위기에서 160 °C 이상의 온도에서부터 질량 감소가 시작되고 있고, 질소 분위기에서는 180 °C 이상의 온도부터 질량 감소가 시작되고 있으므로 공정온도가 100 °C 이하인 경우에는 분해나 휘발에 기인한 급격한 가스발생에 의한 압력 상승의 가능성은 낮은 것으로 나타났다.

위의 결과와 함께 2016년에 수행한 원료의약품 분진에 대한 시험·평가 결과를 물질별로 요약하면 다음과 같다.

1. 록소프로펜산은 최대폭발압력 8.4 bar, 최대폭발압력상승속도 1,047 bar/s, 분진폭발지수 284 bar·m/s 인 폭발등급 St2에 해당하는 폭발에 의한 위험성이 큰 원료의약품 분말이다. 또한 폭발하한농도 40 g/m³, 최소점화에너지 [1 mJ < MIE < 3 mJ]로 점화에 매우 민감하므로 실질적인 점화원 제거뿐만 아니라 이너팅(inerting), 전기기계·기구의 방폭 설계 등의 안전대책이 필요하다.

2. CPC은 최대폭발압력 7.9 bar, 최대폭발압력상승속도 589 bar/s, 분진폭발지수 160 bar·m/s 인 폭발등급 St1에 해당하는 폭발에 의한 위험성이 보통인 원료의약품 분말이다. 또한 폭발하한농도 60 g/m³, 최소점화에너지 [30 mJ < MIE < 100 mJ]로 점화에 부분적으로 민감하고 인체접지가 필요하다.

3. DMCT은 최대폭발압력 8.1 bar, 최대폭발압력상승속도 731 bar/s, 분진폭발지수 199 bar·m/s 인 폭발등급 St 1 에 해당하는 폭발에 의한 위험성이 큰 원료의약품 분말이다. 또한 폭발하한농도 70 g/m³, 최소점화에너지 [100 mJ < MIE < 300 mJ]로 실질적인 점화원 제거만으로도 분진폭발예방에 효과가 있다.

4. 리팜피신은 최대폭발압력 7.9 bar, 최대폭발압력상승속도 755 bar/s, 분진폭발지수 205 bar·m/s 인 폭발등급 St 2에 해당하는 폭발에 의한 위험성이 큰 원료의약품 분말이다. 또한 폭발하한농도 50 g/m³, 최소점화에너지 [1 mJ < MIE < 3 mJ], 최소점화온도 550 °C 로 점화에 매우 민감하므로 실질적인 점화원 제거뿐만 아니라 이너팅(inerting), 전기기계·기구의 방폭 설계 등의 안전대책이 필요하다.

위의 결과에 나타나 있는 분진폭발지수(Kst) 및 최소점화에너지 등을 기초로 원료의약품

분말의 화재·폭발 위험성을 평가하면 AVNA, 록소프로펜산, 리팜피신은 매우 점화에 민감하고 폭발강도도 매우 커서 금속 분진이나 플라스틱 분진에 준하는 위험성 평가와 예방대책 수립이 필요할 것으로 판단되었다. 그리고 원료의약품 분말의 취급, 가공 또는 제조공정에서 발생하는 분진의 화재·폭발사고 위험성과 폭발강도가 금속 분진이나 플라스틱 분진과 유사하게 크므로 이를 예방하기 위해서는 불활성화(inerting)을 이용한 분진폭발 분위기 형성 제거, 점화원 제거, 화학설비 및 그 부속설비에 접지 및 본딩 실시, 원료투입 공정개선, 원료의약품 분말의 물질안전보건자료 교육 실시 및 화재·폭발 위험성평가 등의 대책수립이 필요할 것으로 판단되었다.

VII. 참고문헌

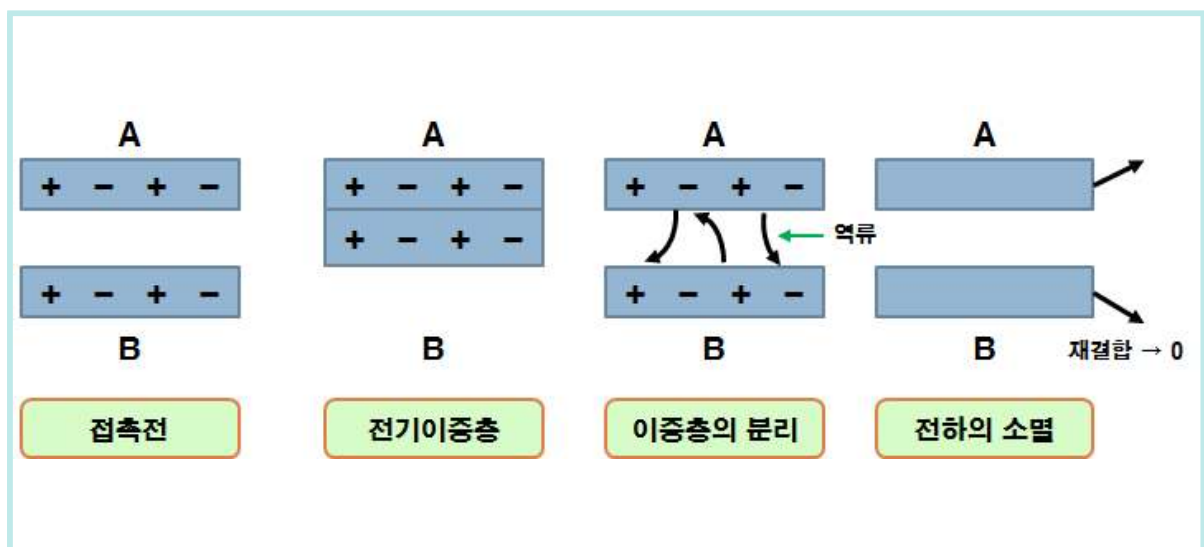
1. EN 14034-1, "Determination of explosion characteristics of dust clouds-Part 1:Determination of the maximum explosion pressure P_{max} of dust clouds", European Standard(2011).
2. EN 14034-2, "Determination of explosion characteristics of dust clouds-Part 1:Determination of the maximum rate of explosion pressure rise(dp/dt) $_{max}$ of dust clouds", European Standard(2011).
3. 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).
4. EN 13821, "Potentially explosive atmospheres-explosion prevention and protection-Determination of minimum ignition energy of dust/air mixtures", European Standard(2002).
5. 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).
6. IEC/DIS 80079-20-2, "Explosive atmospheres-Part 20-2: Material characteristics -Combustible dusts test methods", International Standard(2014).
7. 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).
8. NFPA 77, Recommended practice on Static Electricity, National Fire Protection Association(2014).
9. KOSHA GUIDE E-118-2011, "분말로 인한 정전기 재해예방에 관한 기술지침", KOSHA(2011).
10. EPA,, "Economic Impact And Regulatory Flexibility Analysis Of Proposed Effluent Guidelines For The Pharmaceutical Manufacturing Industry", United States Environmental Protection Agency, (1995)
11. KHIDI, "2017년 제약산업 분석 보고서", 한국보건산업진흥원, (2017)
12. IEC 60079-10-2, "Explosive atmospheres - Part 10-2 : Classification of areas -

- Explosive dust atmospheres", International Standard(2015).
13. OLBASE homepage. <http://www.molbase.com/moldata/29899.html>.
 14. 고용노동부. 2018년 산업재해 사고사망만인율 소폭 감소. 보도자료. 2019.5.2.
 15. 고용노동부. 2019년도 사업종류별 산재보험료율 및 사업종류 예시. 고용노동부고시 제 2018-90호. 2018.12.31.
 16. 매일경제, 제약업계 신성장동력으로 떠오른 원료의약품...수출로 '종갓돈' 마련 신약개발에 밀친, 2015.11.09.
 17. 보건복지부. '19년도 제약산업 육성·지원 시행계획(안). 2019.
 18. 통계청.e-나라지표. 산업재해현황. 2019.
(http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=1514)
 19. 한국수출입협회. 2019. 홈페이지 자료 (<http://www.kpta.or.kr/information/import01.asp>).
 20. 한우섭, 이주엽, 최이락, 박상용, 한인수, 이정석. 화학사고 예방 및 원인규명을 위한 원료의약품 분진의 화재·폭발 위험성평가. 안전보건공단 산업안전보건연구원. 2016.

[참고자료] 분말 취급작업 중 정전기에 의한 사고 예방 안전조치⁴⁾

정전기는 전하가 정지 상태로 있어 전하의 분포가 시간적으로 변화하지 않는 전기 현상으로 두 물체의 접촉으로 인한 정전기 발생의 과정은 [그림 5-1]과 같이 두 물체의 접촉으로 인한 접촉면에서의 전기이중층의 형성과 전기이중층의 분리에 의한 전위상승 및 분리된 전하 소멸의 3단계로 나누어지며, 이 3단계 과정이 연속적으로 일어날 때 물체가 양(+)전하 또는 음(-)전하를 띠는 대전 현상이 발생된다.

정전기 발생의 종류에는 마찰에 의한 발생, 박리에 의한 발생, 유동에 의한 발생, 분출에 의한 발생, 충돌에 의한 발생, 파괴에 의한 발생, 및 교반(진동)이나 침강에 의한 발생 등이 있고 물체의 특성, 물체의 표면상태, 물질의 이력, 접촉면적 및 압력, 분리속도 등이 정전기 발생에 영향을 준다.



[그림 5-1] 접촉에 의한 정전기 발생과정

정전기의 발생으로 두 대전체 사이에 고전압이 걸리게 되면 공기 중 이온들이 분리되며 공기는 도체와 비슷한 성질을 갖게 되며, 이때 공기 중으로 방전을 일으켜 화재 및 폭발 등의 재해가 발생한다. 정전기로 인한 물체표면에 전계가 발생하여 기체의 절연파괴(공기의 경우 절연파괴 전압은 일반적으로 평행판 전극인 경우 30 kV/cm, 침대침 전극인 경우 5 kV/cm)를 초과 하면 방전이 시작된다. 유전체 중에서 기체는 액체나 고체에 비해 유전

4) [참고] 관련 내용은 한우섭 등(2016)의 자료를 인용함

율이 작아 전압이 걸리기 쉽고 또한 절연과피전계의 세기도 액체나 고체에 비해 매우 작기 때문에 일반적으로 방전은 기체 중에서 일어난다.

정전기 방전이 일어나면 대전물체에 축적되어 있는 에너지가 방전 에너지로 변하면서 방전공간에 방출되어 열, 파괴음, 발광, 전자파 등으로 소비되어진다. 대전된 물체가 방전을 일으킬 때 에너지(E)는 다음의 식으로 주어진다.

$$E = \frac{1}{2} QV = \frac{1}{2} CV^2 = \frac{Q^2}{2C} \quad Q = CV^2$$

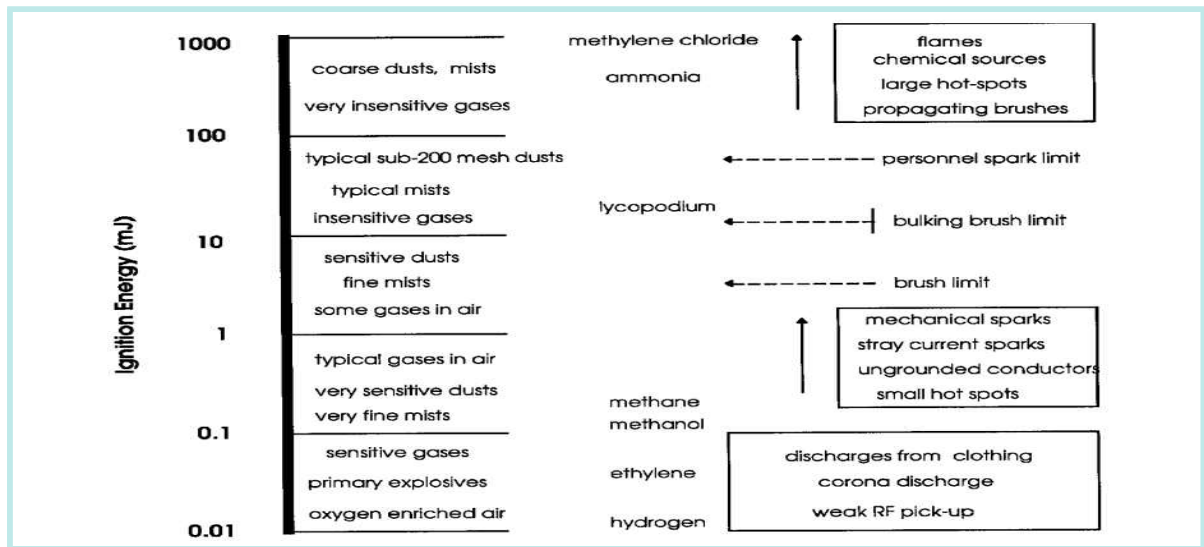
E : 정전기방전에너지(J), C : 도체의 정전용량(F), V : 대전전위(V), Q : 대전전하량(C)

이 에너지가 방전시에 주변에 있는 가연성 물질의 최소점화에너지 이상인 경우에는 화재 또는 폭발, 또는 화재·폭발이 동시에 발생된다. 대전물체가 도체인 경우에는 방전이 발생할 때 거의 대부분의 전하가 모두 방출되므로 위의 식을 이용하여 정전기 에너지를 계산할 수 있다. 그러나 대전물체가 부도체의 경우에는 방전이 발생하더라도 축적된 모든 에너지가 전부 방출되는 것은 아니다. 그러나 30 kV 정도로 대전되어 있는 대전물체가 기중 방전을 일으켰을 때 수백 μJ 의 방전에너지가 방출되어 착화원이 될 수 있다. 따라서 이와 같은 결과를 참고한 폭발·화재의 발생한계에는 다음과 같은 대전상태가 제시될 수 있다.

- 최소 착화에너지가 수십 μJ 인 가연성 물질에 대해서는 대전전위가 1kV 이상이거나 대전전하밀도가 약 $1 \times 10^{-7} \text{C/m}^2$ 이상인 대전상태
- 최소 착화에너지가 수백 μJ 인 가연성 물질에 대해서는 대전전위가 5kV 이상이거나 대전전하밀도가 약 $1 \times 10^{-6} \text{C/m}^2$ 이상인 대전상태
- 대전하고 있는 물체에 인체가 접근했을 때 전격을 느끼는 정도의 대전상태
- 대전하고 있는 물체에 직경 30 mm 이상의 접지된 금속구를 접근시켰을 때 파괴음 및 발광을 동반하는 방전을 발생시키는 대전상태

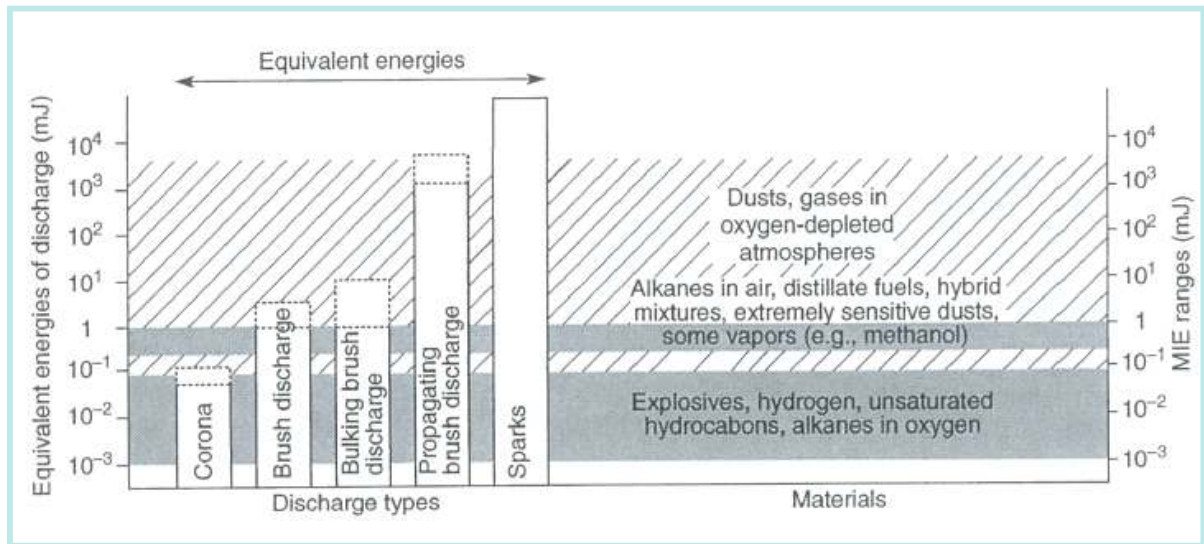
최소점화에너지(MIE)는 처음 연소에 필요한 최소에너지로 분진을 포함한 모든 가연성 물질은 최소점화에너지를 가지며 특정 화합물이나 혼합물, 농도, 압력, 온도에 영향을 받는다. 즉, 압력이 증가에 따라 감소하고 질소농도의 증가에 따라 증가되며 일반적으로 분진의 최소점화에너지는 가연성 가스보다 큰 에너지 준위를 가진다.

방전의 종류와 점화원에 따른 물질별 최소점화에너지는 [그림 5-2], [그림 5-3]과 같으며, 일반적으로 가스는 낮은 값을 가지며, 분진은 가스보다 높은 값을 가진다.



[그림 5-2] 물질별 점화에너지와 점화원의 종류

※ 인용 : Avoiding Static Ignition Hazards in Chemical Operations(CCPS, p. 18)



[그림 5-3] 방전의 종류에 따른 에너지와 가연성 물질의 최소점화에너지 비교

※ 인용 : Recommended Practice on Static Electricity(NFPA 77(2007), p. 10)

최근 들어 산업현장에서 정전기로 인한 화재·폭발사고가 인화성 액체가 담겨진 반응기 등의 화학설비에 인력 또는 톤백을 사용하여 분체를 투입하는 공정에서 발생되고 있다.

특히 원료의약품 제조공정 중에는 원료물질의 용해 및 반응 등의 목적으로 주로 EA(MIE 1.42 mJ), 메탄올(MIE 0.14 mJ), 아세톤(MIE 1.15 mJ), IPA(MIE 0.65 mJ) 등의 용제를 회분식 반응기에 넣은 후 맨홀을 열고 인력 또는 톤백 등을 사용하여 원료의약품 분말을 투입하고 있어 작은 에너지의 점화원에도 화재·폭발 사고의 위험성이 매우 높다.

이와 같은 유형을 사고를 예방하기 위해서는 분진폭발 분위기(Explosive dust atmosphere) 생성을 방지하거나 점화원을 제거하는 것이 필요하다.

분진폭발 분위기 생성을 방지하기 위해서는 개방된 주입구를 통해 고체를 일시에 투입할 수 있는 양은 25 kg 이내로 제한하며, 25 kg 이상의 투입은 로터리 밸브가 설치된 중간 호퍼를 통하여 주입한다. 그리고 [그림 5-4]와 같이 질소 등의 불활성 가스를 충분히 공급하여 반응기 내부를 한계산소농도 이하로 유지하고, 반응기 안에 담겨진 유기용제가 폭발 하한농도에 도달하지 않도록 한다. 또한 밀폐식 분말 이송 시스템을 설치하여 외부의 공기와 접촉을 피하도록 한다.

점화원을 제거하기 위한 방법으로 인체의 대전방지, 접지에 의한 대전방지, 가슴에 의한 대전방지, 도전성 재질 사용 등이 있다.

인체는 도체이기 때문에 인체에서의 방전은 거의 모든 전하가 방전되는 것으로 간주되며 정전용량은 100 pF~300 pF이다. 100 pF의 정전용량을 가진 인체에 5 kV의 대전전위가 발생하면 정전기의 방전에너지는 1.25 mJ로서 일반적인 가연성 가스 최소점화에너지 0.2 mJ보다 커서 화재·폭발이 발생되므로 제전복 및 정전기 대전방지용 안전화(제전화) 착용, 도전성 바닥의 설치 등이 필요하다. 특히, 최소점화에너지가 낮은 분말의 취급작업시에는 단순히 인체의 안전과 보건적 측면에서 작업복과 작업방법을 선정하는 것이 아니라 화재·폭발의 관점에서 선정해야 하고, <표 5-1>에 보는 것과 같이 제전복을 착용하고 있어도 제전화를 착용하지 않을 경우에는 사고발생의 위험이 존재한다. Case 3부터 Case 6까지는 일반적인 유기용제(Organic solvents)에 의해 점화가 가능한 수준까지의 에너지가 인체에 축적되는 것을 알 수 있다.

<표 5-1> Case 별 인체 축적에너지

항 목	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
바닥	폴리우레탄 바닥+ 도전성 접지판	폴리우레탄 바닥	폴리우레탄 바닥+ 도전성 접지판	폴리우레탄 바닥+ 도전성 접지판	폴리우레탄 바닥	폴리우레탄 바닥
신발	제전화	제전화	제전화	슬리퍼	슬리퍼	슬리퍼
작업복	제전복	제전복	PP재질 작업복	PP재질 작업복	PP재질 작업복	제전복
대전전위(V)	70	420	940	6100	7420	7970
인체 정전용량(pF)	120	98	120	64	60	60
인체 축적에너지(mJ)	2.9E-04	8.6E-03	0.1	1.2	1.7	1.9

※ 인용 : Evaluation and Prevention of Electrostatic Hazards in Chemical Plants(SUMITOMO KAGAKU 2004-II)

접지에 의한 대전방지는 가장 기본적인 방법으로 물체에 발생한 정전기를 대지로 누설하거나 완하시켜 물체에 정전기가 축적되거나 대전되는 것을 방지하기 위한 것이다. 이 외에도 대전물체의 근방이나 또는 그것과 접촉되어 있는 물체에 대전물체로부터 정전유도에 의한 정전기의 발생을 방지하고, 대전물체의 전위상승을 억제하거나 정전기 방전을 억제하기 위한 것이다. 접지의 대상이 되는 것은 <표 5-2>와 같이 금속도체이며 정전기 발생범위내에 있는 부도체 및 표면저항이 10^{11} Ω 이상인 물체의 표면은 접지 또는 간접접지를 해서는 안된다. 정전기 예방만을 목적으로 할 때 접지저항은 어떠한 환경하에서도 1×10^6 Ω 이하의 저항이 확보되도록 표준 환경조건(20℃, 상대습도 50%)에서 1×10^3 Ω 미만이어야 하지만 실제 설비의 적용은 100 Ω 이하로 관리하는 것이 기본이다.

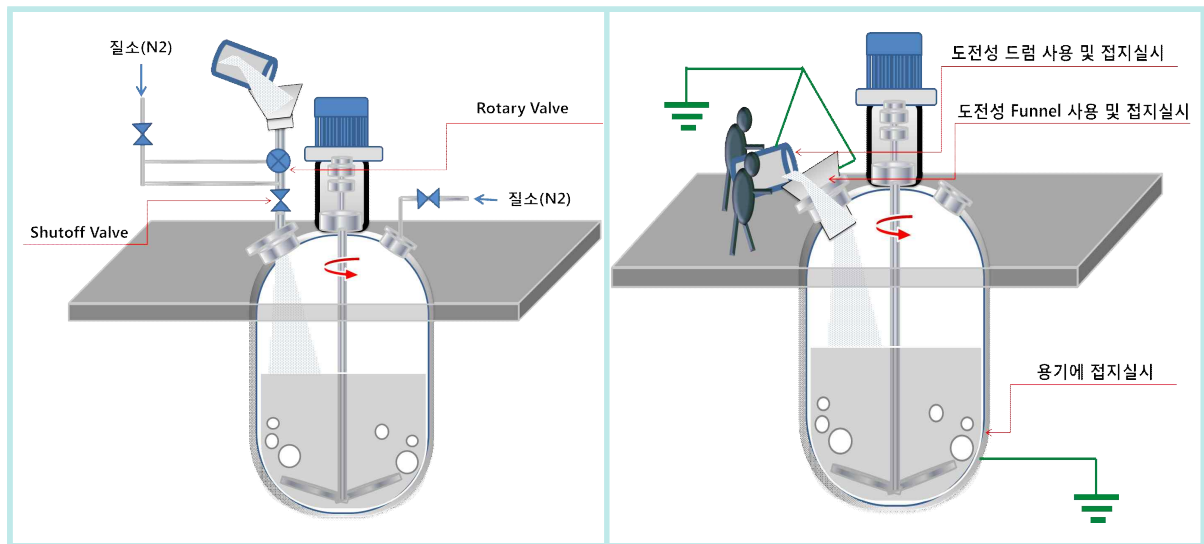
<표 5-2> 정전기에 관련된 도체와 비도체의 구분

저항율(Ω·m)											
10^4	10^5	10^6	10^7	10^8	10^9	10^{10}	10^{11}	10^{12}	10^{13}	10^{14}	10^{15}
도체			중간도체				부도체(절연체)				
접지 가능한 물체			불완전하나 접지 가능한 물체				접지 불가능 물체				

표면저항(Ω)											
10^4	10^5	10^6	10^7	10^8	10^9	10^{10}	10^{11}	10^{12}	10^{13}	10^{14}	10^{15}
비대전성 물체						중간영역		대전성 물체			
전하제거가 가능						불완전하나 전하제거가 가능한 물체		전하제거가 불가능			

※ 인용 : 전기안전공학, 동화기술 (2013)

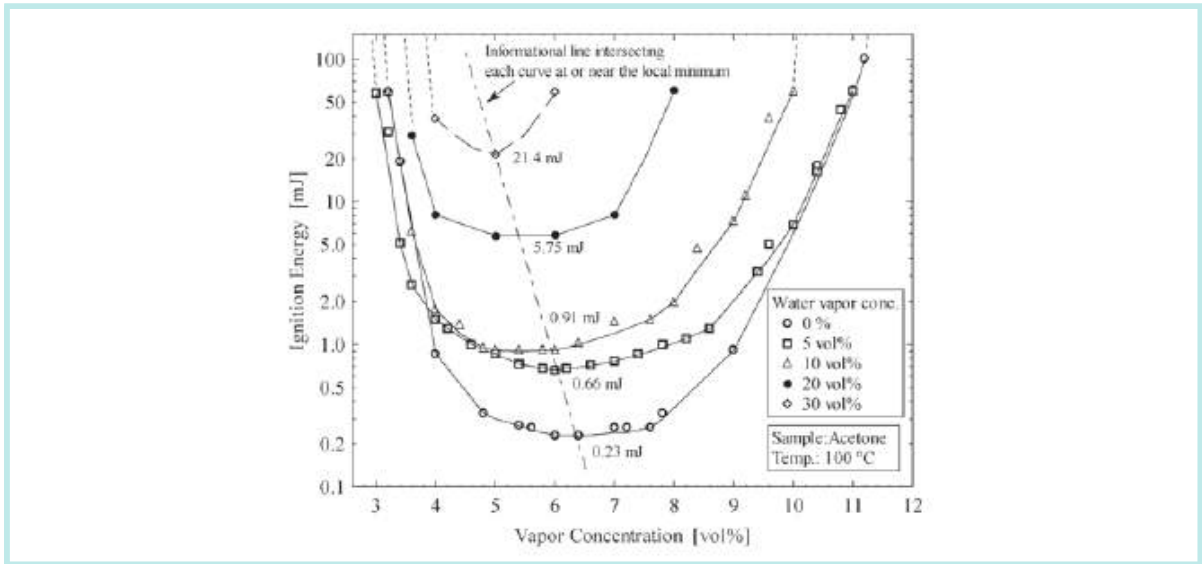
인화성 액체가 담겨진 반응기에 가연성 분말 투입시에 [그림 5-4]와 같이 반드시 반응기 등의 화학설비 및 부속설비에 접지를 하고, 톤백, 유연벌크용기, 파이버 드럼 등의 분말 저장용기에도 접지를 해야 하며 도전성 재질을 사용하여야 한다. 분말 투입구에는 금속 깔대기를 사용하여 한번에 대량으로 들어가지 않도록 하고 이것도 접지를 하여야 한다. 또한, 유연벌크용기 사용시에 담긴 분말의 최소점화에너지가 3 mJ 이하이면 C형 또는 D형의 유연벌크용기를 사용하여야 한다.



[그림 5-4] 불활성 가스 주입 및 드럼과 용기 등에 접지 실시

가습에 의한 대전방지는 수분 자체가 보유하고 있는 도전성으로 인하여 정전기 발생방지 대책으로 일반적으로 사용되고 있다. 일반적으로 65 % 이상의 상대습도에서 대부분의 물질 표면은 정전기 축적을 방지하기에 충분한 수분을 흡착하고 흡착된 수분은 주변 전하입자들을 전기적 중성 상태로 만든다. 그러나 습도가 30 % 이하인 경우에는 같은 재료라도 전하가 축적될 수 있는 절연체가 될 수 있다. 또한 플라스틱 파이프, 용기, 및 필름 등과 같은 일부 중합물질의 오염되지 않은 표면은 상대습도가 100 % 라도 정전기 전하가 축적될 수 있다. 상대습도가 증가하면 전기저항값이 저하되고 이에 따라 대전성이 저하한다. 즉, 견, 지, 목재, 피혁, 유리 등과 같이 대전하는 표면이 대기 중의 수분과 평형상태가 되는 물질에 한정하여 상대습도 증가에 따른 대전방지의 효과 있으며, 가열 표면, 기름, 기타 유체 또는 수분을 흡착하지 않는 고체의 경우 상대습도가 증가되더라도 대전방지에는 거의 효과가 없다.

수증기 첨가에 따른 최소점화에너지의 변화는 [그림 5-5]와 같이 아세톤에 수증기 농도가 증가함에 따라 최소점화에너지가 증가하고 폭발범위의 축소되는 경향을 볼 수 있으며, 예로 수증기 미첨가시에는 아세톤의 MIE가 0.23 mJ 인데 수증기 농도 30 (vol. %)에서 20 mJ 이상으로 MIE가 약 10 배 정도 증가한 것을 알 수 있다.



[그림 5-5] 수증기 첨가에 의한 아세톤 최소점화에너지의 변화(100℃)

※ 인용 : Explosible Atmosphere due to Spraying Processes-Ignition Properties of Flammable Vapor by Electrostatic Sparks JNOSH-SRR-No.38 (2008)

A 사업장의 경우 정전기 발생으로 인한 화재·폭발을 예방하기 위해 [그림 5-6]과 같이 각 층 마다 가습하여 회분식 반응 공정동 전체의 습도를 관리하고 있으며, 물이 들어가고 위험성이나 제품 불량 의 문제가 발생하지 않은 반응의 경우에는 각각의 회분식 반응기마다 상부에서 가습을 실시하여 톤백에 담긴 원료 분말을 회분식 반응기 안에 주입시에 발생되었던 7 kV ~ 10 kV 정전기 대전전압을 1 kV 이하로 관리하고 있다.



[그림 5-6] 가습에 의한 정전기 발생 관리

연 구 진

- 연 구 기 관 : 안전보건공단 산업안전보건연구원
 - 연구책임자 : 한우섭 (위험성연구부 부장)
 - 연 구 원 : 서동현 (연구위원, 위험성연구부)
최이락 (연구원, 위험성연구부)
이정석 (연구위원, 위험성연구부)
박효진 (연구원, 위험성연구부)
 - 연 구 기 간 : 2019년 11월 ~ 2019년 12월
-

화학사고 예방 및 원인규명을 위한

의약품 중간체 분진의 화재·폭발 위험성 시험·평가

2019-연구원-

- 발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원
 - 발 행 인 : 산업안전보건연구원장
 - 발 행 일 : 2019년 11월 일
 - 주 소 : 대전시 유성구 엑스포로 339번길 30
 - 전 화 : 042) 869-0333
 - F A X : 042) 863-9002
 - Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>
-