

반응표면분석법을 이용한 식품제조프로세스의 최적화

심철호

상지대학교 정밀화학신소재학과

Application of Response Surface Methodology for the Optimization of Process in Food Technology

Chol-Ho Sim

Department of Fine Chemistry & New Materials, Sangji University

Abstract

A review about the application of response surface methodology in the optimization of food technology is presented. The theoretical principles of response surface methodology and steps for its application are described. The response surface methodologies : three-level full factorial, central composite, Box-Behnken, and Doehlert designs are compared in terms of characteristics and efficiency. Furthermore, recent references of their uses in food technology are presented. A comparison between the response surface designs (three-level full factorial, central composite, Box-Behnken and Doehlert design) has demonstrated that the Box-Behnken and Doehlert designs are slightly more efficient than the central composite design but much more efficient than the three-level full factorial designs.

Key words: food technology, optimization, Response surface methodology, three-level full factorial design, central composite design, Box-Behnken design, Doehlert design

서 론

최적화란 최대의 이윤을 얻기 위하여 시스템, 프로세스, 혹은 제품의 성능을 향상시키는 것이라고 정의할 수 있다 (Bezerra et al., 2008).

최적화하기 위하여 전통적으로 많이 이용해 오던 실험방법으로는 요인변수(independent variables)들 중에서 한 변수를 제외한 모든 변수를 고정시키고, 한 번에 한 변수만을 변화시켜 그 효과를 관찰하는 1회 1인자 실험(one-factor-at-a-time method)이 적용되어 왔다(Lee et al., 2000). 이 접근 방법은 ① 인자 간에 상호작용에 관한 교호작용 효과의 검출이 불가능하며, ② 실험영역 전체를 균형있게 고려하지 못함으로써 국소 최적해(local optimum)를 찾게 되며, ③ 시간이 많이 소요되고 최적 조건을 찾기 위해 많은 수의 실험이 필요하게 되는 문제점이 있다(Kim & Park, 2010; Lee, 2008).

이후 이 문제들을 극복하기 위한 최적화 방법으로서 실

험계획법이 이용되어 왔다(Kim & Park, 2009; Cho et al., 2006). 실험계획법(design of experiments, DOE)이란 실험에 대한 계획방법을 의미하는 것이다. 이는 해결하고자 하는 문제에 대하여 실험을 어떻게 실시하고 데이터를 어떻게 취하며, 어떤 통계적 방법으로 데이터를 분석하여 최소의 실험 횟수로 최대의 정보를 얻을 것인가를 계획하는 것이라고 정의할 수 있다(Kim & Park, 2009; Cho et al., 2006). 실험설계라는 것은 새로운 분야는 아니며, 1920년대부터 영국의 Ronald Fisher경이 통계적 설계를 농업연구에 이용한 이후 많은 연구자들이 이를 개선해 왔다(Lee et al., 2000). 그러나 이러한 방법이 산업에 본격적으로 응용되기 시작한 것은 1950년 경 Edward Deming이 통계적 설계방법을 일본의 산업계에 도입시켜 수출상품의 품질을 향상시킨 데서부터이다(Lee et al., 2000). 그리고 1980년대에 들어서면서 실험설계방법이 제품의 개발 및 품질관리에 널리 이용되기 시작하였다(Lee et al., 2000).

실험계획법에 의해 얻어진 실험 자료를 분석하여 복잡한 시스템의 성능을 이해하고 반응변수에 영향을 주는 유의한 요인효과들을 찾고 최적화하는데에는 반응표면분석법이 도입되었다(Kim & Park, 2009; Kim & Park, 2010). 반응표면분석(Response Surface Methodology ; RSM)은 여러 개의 설명변수(독립변수) $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_k$ 가 복합적인 작용을 함으로써 어떤 반응변수(종속변수) η 에 영향을 주고 있을 때,

Corresponding author: Chol-Ho Sim, Department of Fine Chemistry & New Materials, College of Science & Engineering, Sangji University, 660 Usandong Wonjusi Gangwondo, 220-702, Republic of Korea
Tel: +82-33-730-0422; Fax: +82-33-730-0403

E-mail: chsim@sangji.ac.kr

Received January 25, 2010; revised December 23, 2010; accepted December 26, 2010

이러한 반응의 변화가 이루는 반응표면에 대한 통계적인 분석방법을 말한다(Park, 2005). 이 분석법에서는 반응표면 분석을 사용하면 독립변수들과 종속변수간의 함수관계를 데이터로부터 추정할 수 있고 따라서 종속변수 값이 최적화되는 독립변수들의 값을 찾아볼 수 있다(Park, 2005). 반응표면이라는 용어는 수학적 모델을 적합화한 후 생기는 그래픽 투시도라는 것으로부터 유래되었다(Bezerra et al., 2008).

반응표면분석은 다음과 같은 목적을 가지고 있다(Park, 2005). ① 독립변수들과 종속변수간의 함수관계를 데이터로부터 추정하여 독립변수들의 값의 변화에 따라 반응량(종속변수의 값)이 어떻게 달라지는가를 예측한다. ② 독립변수들의 어떠한 값에서 반응량이 최적화(optimize)될 것인가를 찾아낸다. ③ 가장 적은 수의 실험으로 가장 좋은 정도를 주는 실험계획법이 무엇인가를 고찰하고, 데이터 분석을 통하여 추정되는 적합한 반응표면(fitted response surface)의 통계적인 성질을 규명한다.

최초의 반응표면분석에 대한 기초는 1951년 Box와 Wilson이 세웠다(Myers et al., 2004). 그 이후 현재까지의 약 60년 동안 반응표면분석에 대한 대표적인 총설로는 총 4편이 있다(Hill & Hunter, 1966; Mead & Pike, 1975; Myers et al., 1989; Myers et al., 2004). Hill & Hunter(1966)는 화학프로세스공업에 반응표면분석을 이용하였으며, Mead & Pike(1975)는 생물통계학을 반응표면분석보다는 생물학데이터의 모델링에 초점을 맞추었다. Myers et al.(1989)은 1966~1988년 동안 반응표면분석의 이론적 변화 및 실제적 변화를 강조하면서, 물리학, 공학, 식품과학, 사회과학, 생물학, 화학분야에 반응표면분석을 적용하였고, Myers et al.(2004)은 1989~2003년 사이의 반응표면분석 활성화에 초점을 맞추면서, 현재의 연구 영역 및 미래의 연구 분야에 대해 언급하였다.

또한 세부적인 학문분야에서도 반응표면분석을 적용한 총설도 있다. 예를 들면 최근의 분석화학에서는 분석화학 공통분야(Ferreira et al., 2007a; Bezerra et al., 2008; Ferreira et al., 2004), 크로마토그래피 분야(Atkinson & Tobias, 2008; Ferreira et al., 2007b), 전기분석화학 분야(Tarley et al., 2009)에서 반응표면분석을 적용하고 있다.

분석화학 외의 분야에서도 반응표면분석을 적용한 총설도 있는데 예를 들면, 의약품(Lee, 2010; Shin et al., 2007), 발효배양(Weuster-Botz, 2000; Ren et al., 2008), 생물공학(Gilmour, 2006), 공기역학, 로켓추진성분(Shyy et al., 2001), 기계가공(Aggarwal & Singh, 2005), 특수용도(Simpson et al., 2008) 분야에서 이를 적용하고 있다. 그러나 식품공업 분야에서 반응표면분석을 적용한 총설은 거의 없으며(Lee et al., 2000), 이 총설도 반응표면분석법 중에서 중심합성계획법만을 소개하고 있는 실정이다.

반응표면분석법을 적용하기 위해서는 먼저 실험계획을

선택할 필요가 있다. 이 목적을 달성하기 위한 몇 가지 실험행렬이 제시되어있다(Bezerra et al., 2008). 만약 데이터 세트가 곡률을 가지고 있지 않다면, 1차 모델(즉, 요인계획)에 대한 실험계획을 사용할 수 있지만, 선형함수로 나타낼 수 없는 실험데이터로부터 반응함수를 근사화하기 위해서는 2차 반응표면에 대한 실험계획을 이용해야 한다.

이 총설에서는 반응표면분석법을 이용하여 식품프로세스를 최적화하는 방법에 대하여 검토하고자 한다. 먼저, 반응표면분석에 대한 절차와 반응표면분석을 수행하는데 필요한 기본적인 이론을 설명하고, 그 다음에는 반응표면분석 중에서도 좀 더 많이 사용되는 2차 실험계획법(예를 들면, 3인자 완전요인, 중심합성, Box-Behnken, 그리고 Doehlert 계획법)을 식품프로세스에 응용하는 쪽으로 접근하기로 한다. 또한 각 실험법들에 대한 장단점 및 효율성을 비교함으로써 식품프로세스 최적화의 유리한 방향을 제시하는데 그 목적을 두고자 한다.

반응표면분석 이론

반응표면분석은 실험설계법에 따라 실험하여 얻은 데이터를 적절한 모델함수에 적합화시키는 일종의 수리 통계적 기술로 이루어진다(Bezerra et al., 2008). 모델함수를 적합화하기 위해서는, 선형 함수 혹은 2차다항식 함수를 사용하여 그 시스템을 묘사해 보고, 그 모델의 질과 정확성을 평가함으로써, 최종적으로 최적화될 때까지 실험조건을 탐색하는 것이 필요하다(Bezerra et al., 2008).

반응표면분석의 이론에 대하여 설명하기에 앞서, 몇 가지의 주된 용어를 정의하면 다음과 같다(Bezerra et al., 2008).

- ① 실험계획(experimental design)이란 인자들이 다른 수준의 조합으로 구성된 특정 실험행렬을 말한다.
- ② 실험영역(experimental domain)이란 실험변수의 최소치와 최대치의 한계에 의하여 정의된다.
- ③ 인자(독립변수, 혹은 설명변수; factors or independent variables)란 서로 독립적으로 변화시킬 수 있는 실험 변수를 말한다. 예를 들면, 인자는 온도, 압력, 농도 등이다.
- ④ 반응변수(혹은 종속변수; responses or dependent variables)란 실험을 행한 후 나온 결과의 측정치를 말한다. 예를 들면, 반응변수는 수율, 흡광도, 전기적 신호 등이다.
- ⑤ 변수 수준(levels of a variable)이란 실험을 행하여야 할 변수들의 다른 값을 말한다. 예를 들면, 압력의 5 수준을 1, 2, 3, 4, 5bar와 같이 특정한 간격으로 나타낼 수 있으며, 이 수준의 간격은 실험계획법에 따라 다를 수 있다.
- ⑥ 잔차(residual)란 실제로 관측된 값(즉, 실험값)과 적합화된 회귀곡선에 의해 추정된 계산 값의 차이를 말한다. 실험데이터에 잘 맞는 수학적 모델일수록 잔차는 적다.

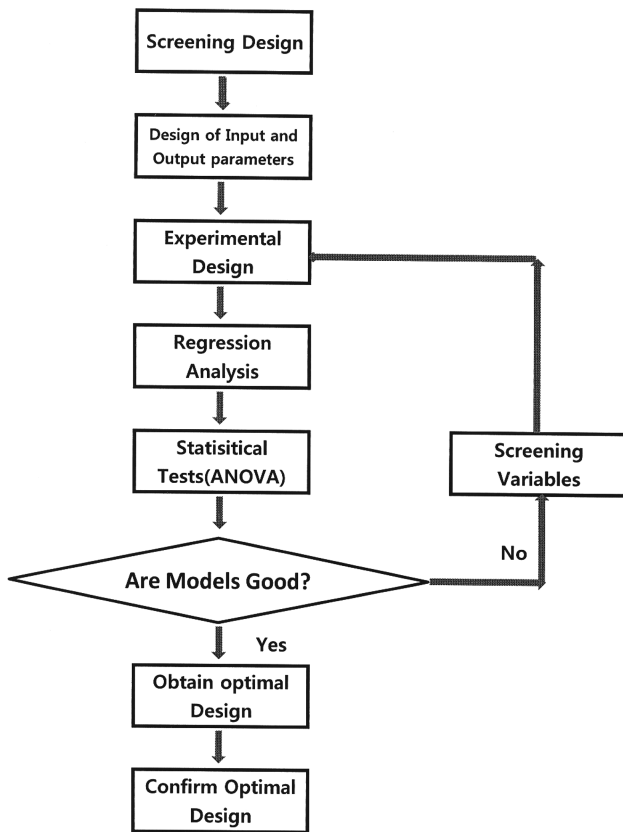


Fig. 1. Procedure of response surface methodology [Zhang et al.(2008)].

반응표면분석 절차

반응표면분석 절차를 요약하여, flowchart를 Fig. 1에 나타내었다(Zhang et al., 2008). 반응표면분석법을 이용하는 절차는 다음과 같다.

- (1) 연구자의 경험과 연구의 목적에 따라서 일부요인실험(Fractional Factorial Design) 등과 같은 스크린을 통해 시스템 상에서 주효과를 갖는 독립변수를 선택하고, 실험영역을 결정한다.
- (2) 적합한 실험계획법을 선택하고, 기본원리(랜덤화, 반복화, 블록화)에 근거한 실험배치에 따라 실험을 수행한다.
- (3) 모델 함수의 적합성을 위하여 실험데이터의 수리통계 처리를 한다.
- (4) 분산분석 등을 실시하여 그 모델의 적합성을 평가한다. 예측 모델이 적절하지 않으면 적절치 않은 항을 제거 후 분산분석을 다시 실시한다.
- (5) 정준분석 혹은 반응표면그림, 등고선 그림 등을 이용하여 최적 영역으로 이동이 가능한가 그리고 이동할 필요가 있는가를 확인한다.
- (6) 변수 각각의 최적값을 얻는다.

반응표면분석을 수행할 때에는 회귀분석, 분산분석 및 정준분석 등과 같은 통계분석이 필요하게 되는데, 이것을 위

해서 SAS(Statistical Analysis Systems Institute, USA), Design Expert(Stat-Ease, Inc., USA)와 Minitab(Minitab, Inc., USA) 등과 같은 소프트웨어를 이용할 수 있다.

변수의 스크린

첫 번째로 반응표면분석법을 적용하기에 앞서 반응값과 설계변수를 결정해야 한다. 만약 설계변수가 많고 어느 변수가 반응값에 중요한 영향을 미치는지 알 수 없을 때는 먼저 일부요인실험(Fractional Factorial Design), 완전요인실험(Full Factorial Design) 혹은 Plackett-Burman실험 등을 통해 주요 설계변수들을 고를 수 있으며, 이를 screening이라고 부른다(Ferreira et al., 2004; Kim & Hong, 2005; Ferreira et al., 2007a; Tarley et al., 2009; Wang & Wan, 2009).

두 번째로 반응표면분석법을 적용할 설계영역을 설정해야 한다(Kim & Hong, 2005). 설계영역은 이전의 실험데이터나 설계자의 경험에 의존하는 경우가 많다(Kim & Hong, 2005). 그리고 그 외에는 설계변수 하나하나를 개별적으로 변화시켜 그 반응을 살핀 후 영역을 설정하게 되는데 이는 많은 모델링과 해석이 필요하게 되며 설계변수간의 상호작용을 정확하게 예측하기 어려워진다(Kim & Hong, 2005). 따라서 위와 같은 불합리한 상황을 피하면서도 객관적인 데이터를 얻기 위해 실험계획법 중의 하나인 2³완전요인실험을 수행하여 그 결과를 바탕으로 반응표면분석법에 적용하기 위한 설계영역을 설정할 수 있다(Kim & Hong, 2005). 2³완전요인실험의 이점은 설계변수들의 모든 조합을 조사할 수 있고 각 설계변수의 주효과 및 교호작용을 평가할 수 있다는 것이다(Kim & Hong, 2005). 그러나 설계변수가 많아지면 실험의 횟수가 기하급수적으로 많아지는 단점이 있다(Kim & Hong, 2005). 한 편, 최대경사법(steepest ascent method)을 이용하면 최적영역의 주변을 찾을 수도 있다(Ren et al., 2008; Wang & Wan, 2009).

실험계획의 선택

일반적으로 반응 표면은 1차 회귀모형보다는 2차 회귀모형을 구하는 것이 많으므로, 여기서는 2차 회귀모형을 취급하고자 한다. 실험자가 어떤 흥미영역 R에서 2차 회귀영역이 적절할 것이라고 생각하여 종속변수(η)의 측정치를 y 로 놓으면, 그 모형은 식(1)과 같다(Park, 2005).

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{1 \leq j < i \leq k} \beta_{ij} x_i x_j + \epsilon \quad (1)$$

$$\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$$

최소제곱법에 의하여 적합화된 반응표면(fitted response surface)은 식(2)와 같다.

$$\hat{y} = \hat{\beta}_0 + \sum_{i=1}^k \hat{\beta}_i x_i + \sum_{1 \leq j < i \leq k} \hat{\beta}_{ij} x_i x_j \quad (2)$$

만약 독립변수가 2로서 k=2이면, 식(2)는 식(3)이 된다.

$$\hat{y} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_1 + \hat{\beta}_2 x_2 + \hat{\beta}_{11} x_1^2 + \hat{\beta}_{22} x_2^2 + \hat{\beta}_{12} x_1 x_2 \quad (3)$$

여기서 \hat{y} 은 η 의 추정량이고, $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_{ij}$ 는 $\beta_0, \beta_1, \beta_{ij}$ 의 최소제곱추정량(least squares estimates)을 나타낸다.

변수를 스크린하여 중요한 설계변수를 결정한 후에는, 주어진 설계영역 안에서 설계변수와 반응값 사이의 관계식을 구하기 위한 실험계획법을 수행하여 최적조건을 얻을 수 있다. 따라서 식 (3)에 있는 parameter를 추정하기 위해서는 모든 인자들의 수준이 최소한 3이상이 되도록 실험계획을 하여야 한다. 이것을 위해서는 대칭 반응표면분석이 유용하다. 일반적으로 잘 알려져 있는 2차 대칭계획으로는 3수준 완전요인계획, 중심합성계획, Box-Behnken 계획, 그리고 대칭계획은 아니지만 유용한 Doehlert 계획 등이 있다(Tarley et al., 2009; Bezerra et al., 2008; Ferreira et al., 2007a). 이 계획법들은 서로가 실험점의 선택, 인자의 수준 수, 실험 횟수, 블록이 각각 다르다.

변수 수준의 코드화

다변량 통계분석을 하기 위해서는 각 인자에 대한 최소값과 최대값을 설정해야 하고, 실험계획법에 따른 최적화 절차를 수행해야 할 실험영역을 명시해야 한다(Tarley et al., 2009). 실험계획법에 따라서 각각의 인자들의 수준을 조합한 다음 실제로 실험을 실행한다. 변수의 범위는 -1과 1사이의 값으로 설정한다. 독립변수를 부호화시킨 변수(x_1, x_2, \dots, x_k)들은 다음 식(4)~(5)에 의해서 원래 상태의 부호화시키지 않은 값으로 생성되는데 여기서, x_{oi} 는 보통 x_i 의 평균치로 취하고 Δx_i 는 부호변수 x_i 가 +1(상한값), -1(하한값)에 위치하도록 하게 하는 상수이다(Cho et al., 2006).

$$x_i = \frac{x_i - x_{oi}}{\Delta x_i} \quad (4)$$

$$\Delta x_i = \frac{x_{i,max} - x_{i,min}}{2} \quad (5)$$

식 (4) 및 식 (5)에 따라 각 요인들을 동등하게 상호 비교하려면 각 요인변수들의 중심과 척도를 동일하게 설정하여야 한다. 요인변수에 대한 일종의 표준화 변환을 반응표면분석에서는 요인의 부호(coding)라 한다(Sung, 2004).

데이터의 수리통계처리

식(3)을 행렬을 이용하여 간략히 바꾸어 쓰면 식(6)이 된다.

$$\hat{y} = \hat{\beta}_0 + (x_1, x_2) \begin{bmatrix} \hat{\beta}_1 \\ \hat{\beta}_2 \end{bmatrix} + (x_1, x_2) \begin{bmatrix} \hat{\beta}_{11} & \hat{\beta}_{12/2} \\ \hat{\beta}_{12/2} & \hat{\beta}_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} \quad (6)$$

$$= \hat{\beta}_0 + x'b + x'Bx$$

식 (2)을 식 (6)과 같이 나타내면 이 경우 x, b, B 와 x' 는 다음과 같다.

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_k \end{bmatrix}, b = \begin{bmatrix} \hat{\beta}_1 \\ \hat{\beta}_2 \\ \vdots \\ \hat{\beta}_k \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} \hat{\beta}_{11} & \hat{\beta}_{12/2} & \hat{\beta}_{13/2} & \dots & \hat{\beta}_{k/2} \\ & \hat{\beta}_{22} & \hat{\beta}_{23/2} & \dots & \hat{\beta}_{2k/2} \\ & & \hat{\beta}_{33} & \dots & \hat{\beta}_{3k/2} \\ & & & \dots & \vdots \\ & & & & \hat{\beta}_{kk} \end{bmatrix}, x' = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_k)$$

(대칭)

식 (6)은 실험영역내에서의 종속변수 반응을 설명할 수 있는 반응표면을 나타낸다. 앞에서 선택한 실험계획에 따라 실험한 결과의 데이터를 최소자승법으로 통계처리한다. 이와 같이 회귀분석을 행함으로써 식 (1)~(3) 및 (6)의 매개변수 $\hat{\beta}$ 각각을 결정할 수 있다. 그 과정 중 분산분석 등과 같은 방법으로 모델의 적합성 여부를 평가하여 가장 적합한 회귀모델을 탐색하여야 한다.

모델의 적합성평가

근사 다항식이 어느 정도의 정확성을 가지는지를 분석해야 한다. 최소자승법을 이용해 구한 근사 반응 함수에 대한 근사화의 정확성과 예측성 등을 평가하는 과정이 필요한데, 이러한 과정을 분산분석이라고 한다(Hong et al., 2000). 분산분석에는 크게 근사 반응 함수의 정확성을 평가하는 F-test, t-test, 수정 R²(adjust R²)과 근사 반응 함수의 예측성을 평가하는 R²(결정계수) 등이 있다(Hong et al., 2000).

모델의 적합성평가를 위한 분산분석은 어떤 실험계획법에서도 동일하게 적용된다. 분산분석표를 Table 1에 실었다(Ferreira et al., 2007b).

데이터의 총변동(SS_T; total Sum of Square)은 2개의 주된 기여, 즉 회귀제곱합(SS_R; Regression Sum of Square)과 잔차제곱합(SS_r; Residual Sum of Square)으로 분할할 수 있다.

$$SS_T = SS_R + SS_r$$

$$SS_T = \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2 \quad (7)$$

$$SS_R = \sum_{i=1}^N (\hat{y}_i - \bar{y})^2 \quad (8)$$

$$SS_r = \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (9)$$

Table 1. Analysis of variance table for the least squares fit of a model that is linear in its parameters [Ferreira et al. (2007b)]

Source of variation	Sum of squares	Degr. freedom	Mean square
Regression	$SS_R = \sum_i^m \sum_j^{n_i} (\hat{y}_i - \bar{y})^2$	$p-1$	$MS_R = [SS_R/(p-1)]$
Residual	$SS_r = \sum_i^m \sum_j^{n_i} (y_{ij} - \hat{y}_i)^2$	$n-p$	$MS_r = [SS_r/(n-p)]$
Lack of fit	$SS_{lof} = \sum_i^m \sum_j^{n_i} (\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2$	$m-p$	$MS_{lof} = [SS_{lof}/(m-p)]$
Pure error	$SS_{pe} = \sum_i^m \sum_j^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2$	$n-m$	$MS_{pe} = [SS_{pe}/(n-m)]$
Total	$SS_T = \sum_i^m \sum_j^{n_i} (y_{ij} - \bar{y})^2$	$n-1$	

% explained variation: SS_R/SS_T

Maximum % explainable variation: $[(SS_T - SS_{pe})/SS_T]$

^a n_i : number of replicates at the i^{th} level; m : number of distinct levels of the independent variables; $n = \sum n_i$ = total number of observations; p : number of parameters in the model.

여기서 N 은 총 실험 횟수, y 는 실제 반응값, \bar{y} 는 실제 반응값의 평균, \hat{y} 는 근사 다항식에 의한 추정된 반응값이다. 실험데이터를 정확히 표현하는 모델일수록 SS_R 은 커지고, SS_r 은 작아진다. SS_R 대 SS_r 의 비율은 회귀모형이 설명하는 변동의 분율을 나타내며, 보통 R^2 (결정계수; coefficient of determination)으로 표시한다. R^2 은 0~1사이의 값이다. R^2 은 그 회귀모델이 데이터를 얼마만큼 근접하게 예측하고 있는가를 나타내는 척도가 되기는 하지만, 모델의 적합성을 판단하는 기준으로는 사용할 수 없다. 왜냐하면, R^2 의 값은 자유도가 고려되지 않았기 때문이다(Ferreira et al., 2007b). 따라서 R^2 를 사용하는 대신에, 자유도가 고려된 다음의 수정 R^2 (adjust R^2)을 사용한다.

$$adjust R^2 = 1 - \frac{(1 - R^2)(n - 1)}{n - p} \quad (10)$$

여기서 n 은 모델을 결정하는데 사용된 실험 총수이고, p 는 모델의 계수의 수이다. adjust R^2 은 0~1사이의 값이며, 이 값이 1에 가까울수록 모델은 적합하다.

모델의 적합성 여부를 판단하는 또 하나의 방법은 ‘적합성결여(lack of fit)’ 방법이다. 중심점에서 반복해서 실험하면, 반복에 기인하는 순수한 오차를 추정할 수 있다. 따라서 잔차제곱합은 2개의 부분으로 분할할 수 있다. 그 2개의 부분은 순수한 오차에 기인하는 제곱합(SS_{pe})과 적합성결여(lack of fit)에 기인하는 제곱합(SS_{lof})이다.

$$SS_r = SS_{pe} + SS_{lof} \quad (11)$$

각각의(예컨대 회귀, 잔차, 적합성결여, 순수오차) 변동의 제곱합(SS ; Sum of squares)을 각각의 자유도(degree of freedom)로 분배한 값이 평균제곱(MS ; Mean square)이 된

다(Table 1). 만약 모델이 실험데이터와 잘 맞는다면, MS_{lof} 는 시스템 고유의 오차만을 반영한다. 또한 MS_{pe} 는 이 오차의 추정치이며, 이 두 개의 값은 통계적으로 다르지 않다고 가정한다. 이것이 바로 적합성결여의 주된 개념이다(Bezerra et al., 2008). F-test를 이용하여 MS_{lof} 와 MS_{pe} 사이에 통계적으로 유의한지 혹은 유의하지 않은지를 판단한다.

$$MS_{lof}/MS_{pe} \approx F_{V_{lof}, V_{pe}} \quad (12)$$

여기서 v_{lof} 와 v_{pe} 는 각각 적합성결여 및 순수오차 변동과 관련된 자유도이다. 만약 MS_{lof}/MS_{pe} 의 값이 F분포 표에 의한 값보다 클 경우에는 모델은 적합하지 못하며, 따라서 그 모델은 다시 개선되어야 한다. 그러나 그 반대인 경우에는 그 모델은 적합하다고 판단할 수 있다.

또한, 적합성결여 방법에 의하여 적합하다고 판정된 모델에 한해서(Ferreira et al., 2007b) Regression significance를 평가할 수 있다. 회귀평균제곱(MS_R)과 잔차평균제곱(MS_r)의 비율과 F분포표의 값을 비교하여 통계적으로 유의한지를 평가할 수 있다.

$$MS_R/MS_r \approx F_{VR, Vr} \quad (13)$$

여기서, v_R 와 v_r 는 각각 회귀 및 잔차변동에 관련된 자유도이다. 따라서 이 모델이 통계적으로 유의하려면 MS_R/MS_r 의 값이 F분포표의 값보다 반드시 커야 한다. 이것은 이 수학적 모델이 실험데이터와 잘 적합하고 있다는 것을 나타낸다.

분산분석 외에 모델을 평가하는 또 다른 방법으로는 잔차분석 등이 있다(An et al., 2010)

최적조건의 결정

식(2)에서 \hat{y} 는 $\chi=(\chi_1, \chi_2, \chi_3, \dots, \chi_k)$ 의 함수이며 \hat{y} 를 최대(소)화시키는 x 의 값을 구하기 위하여 \hat{y} 를 x 로 편미분하면 식(14)가 된다.

$$\frac{\partial \hat{y}}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x}(\hat{\beta}_0 + x'b + x'Bx) = b + 2Bx \tag{14}$$

식 (14)의 χ 에 χ_0 를 대입하여 $b+2B\chi_0=0$ 을 풀면 식(15)과 같이 된다.

$$x_0 = -\frac{1}{2}B^{-1}b \tag{15}$$

이 때, 이 점 χ_0 를 정상점(stationary point)이라고 부른다(Park, 2005).

이 정상점은 적합한 2차반응표면에서 다음의 세 가지 중 하나가 된다(Park, 2005). 즉, 그 세 가지는 ① \hat{y} 이 최대가 되는 x 의 점(최대점), ② \hat{y} 이 최소가 되는 x 의 점(최소점), ③ \hat{y} 이 최대도 아니고 최소도 아닌 x 의 안부점(saddle point)이다. 이 정상점이 최대점, 최소점, 또는 안부점(혹은 안장점이라고도 함)인지를 확인하는 방법에는 2가지가 있다. 그 두 가지는 정준분석을 이용하는 방법과 등고선그림, 표면그림을 이용하는 방법이다. 그런데, 실제로 정상점 X_0 를 식 (15)에 의하여 구하는 것은 쉬우나 정상점이 최대점, 최소점, 또는 안부점 중에서 어디에 해당하는지 알아내는 것은 용이한 일이 아니며, 더구나 등고선을 그리는 것은 더욱 힘든 일이다(Park, 2005). 정상점이 최대점인지, 또는 최소점인지, 또는 안부점인지는 2차항의 계수 행렬 B 의 고유값(eigen value)의 부호로 판정하게 된다(Yim et al., 2008). 그런데 사실상 행렬 B 의 고유값의 부호뿐만 아니라 고유값의 절대 크기가 시스템을 이해하는데도 필수적이다(Yim et al., 2008).

이러한 문제를 비교적 용이하게 해결할 수 있고, 정준형식(canonical form)을 통하여 반응 표면을 분석하는 통계적 기법을 정준분석(canonical analysis)이라고 부른다(Yim et al., 2008; Park, 2005). 정준분석에서는 행렬 B 의 고유값의 부호 및 절대크기를 구하기 위하여, 식(6)을 직접 사용하는 대신, 다음과 같이 새로운 좌표 체계로 표시한 모형의 도입이 분석에 매우 도움이 된다(Yim et al., 2008).

$$\begin{aligned} \hat{y} &= \hat{y}_0 + \lambda_1 \omega_1^2 + \lambda_2 \omega_2^2 + \dots + \lambda_k \omega_k^2 \\ &= \hat{y}_0 + \sum_{i=1}^k \lambda_i \omega_i^2 \end{aligned} \tag{16}$$

여기서 \hat{y}_0 는 정상점 X_0 에서의 반응값의 추정값이고, 회귀 계수 λ_i 들은 대칭 행렬 B 의 고유값(eigen value)들이며, ω_i 는 직교변환으로 얻어진 독립변수이다. 식(16)을 식(2)의 정준형식이라 부른다(Yim et al., 2008). 식(2)는 원래 $(x_1,$

$x_2, \dots, x_k)$ 직교 좌표 체계에서 표현된 2차다항식인데 반하여, 식(16)은 2차다항식의 정상점을 중심으로 즉, 정상점을 새로운 원점으로 하여 원래의 직교좌표축들을 동시에 회전시켜서 새로운 직교좌표 체계인 $(\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_k)$ 로 간단하게 표현한 2차항이다(Yim et al., 2008). 여기서 $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_k$ 는 B 의 고유값들에 대응되는 고유벡터들에 의해서 결정된다(Yim et al., 2008). 행렬 B 의 eigen value(λ_i)를 식(16)에 적용하여 정상점이 최대점인지, 최소점인지, 아니면 안부점인지를 판단한다. 즉, ① eigen value가 모두 음수이면 정상점은 최대점이고, ② eigen value가 모두 양수이면 정상점은 최소점이며, ③ eigen value가 양수와 음수가 섞여 있으면 정상점은 안부점이다. 회귀분석 결과 임계점이 최대점이거나 최소점이 아니고 안장점일 경우에는 능선분석을 하여 최적점을 구한다.

한편, 종속변수가 2개 이상인 다중반응표면분석인 경우에는 중첩 등고선도(overlaid contour plot) 방법을 이용할 수 있다(Lee, 2008). 이 중첩 등고선도 방법은 다수의 반응 변수에 대한 개별적인 등고선을 겹쳐보는 방법으로서, 여러 반응들 간의 타협 지역(compromise area)을 시각적으로 식별할 수 있게 해 준다(Lee, 2008). 그러나 반응변수가 여러 개일 경우에는 최적값을 찾는 데에 어려움이 클 뿐만 아니라 독립변수가 여러 개일 경우에도 등고선을 그리기 힘든 현실적인 어려움이 있다(Lee, 2008).

식품프로세스의 최적화를 위한 2차 회귀모델 실험계획 및 그 이용

일반적으로 반응표면법에서 사용되는 2차 회귀모델 실험 계획법에는 무작위추출법(random design), 완전요인계획법, 중심합성계획법, Box-Behnken 계획법, Doehlert 계획법 등이 있다. 그러나 난수발생기를 사용하여 무작위로 점을 추출하는 무작위추출법은 필요한 실험점들의 수가 너무 많아 해석 시간이 많은 문제의 경우 적용이 불가능하다(Hong et al., 2000). 따라서 무작위추출법외의 다른 계획법들에 대하여 설명하고자 한다.

Table 2. Experimental matrices for the two-factor full factorial design [Bezerra et al.(2008)]

X_1	X_2
-1	-1
-1	0
-1	1
0	-1
0	0
0	1
1	-1
1	0
1	1

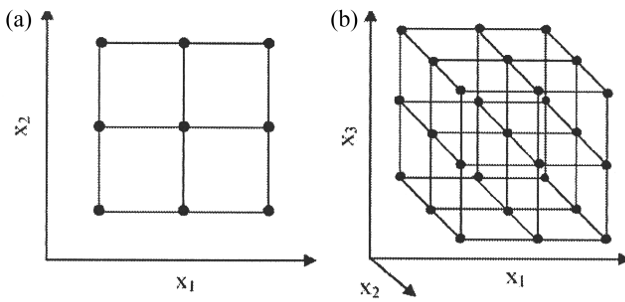


Fig. 2. Experimental designs based on the study of all variables in three levels: full three-level factorial design for the optimization of (a) two variables and (b) three variables [Bezerra et al. (2008)].

3수준 완전요인계획(Full three-level factorial designs)

3수준 완전요인계획(Full three-level factorial designs)은 다음과 같은 2가지의 단점을 가지고 있다. 하나는 회전성을 가지고 있지 않다는 점이며(Lee, 2008), 또 다른 하나는 인자의 수가 2보다 큰 경우에는 이 계획법을 수행하는데 필요한 실험횟수가 다른 실험계획의 경우보다 매우 많다는 점이다. 이때 실험횟수는 $N=3^k$ 로 계산할 수 있으며, 여기서 N은 실험횟수, k는 인자의 수이다(Bezerra et al., 2008). 실험계획법의 효율은 예측모델의 계수의 수를 실험수로 나눈 값이라고 정의한다(Ferreira et al., 2004). 이 계획법은 2차 회귀 모형의 효율이 떨어지기 때문에, 3수준 완전요인계획법을 이용할 때 제약을 받게 되며(Bezerra et al., 2008), 2차 반응표면모형식 추정을 위한 실험계획으로는 잘 사용하지 않는다(Lee, 2008).

이와 같이 인자의 수가 2보다 큰 경우에는 3수준 완전요인계획법을 적용할 때 통상적인 실험계획법보다 실제로 훨씬 더 많은 실험을 하여야 하기 때문에, 실험횟수가 더

적은 실험계획법, 이를테면 Box-Behnken계획, 중심합성계획, Doehlert 계획법과 같은 계획법들이 훨씬 더 자주 사용되고 있다(Bezerra et al., 2008). 그러나 인자의 수가 2인 경우에는 이 계획법을 적용할 때 모형의 효율은 중심합성계획법과 비교할 만하다(Bezerra et al., 2008).

Fig. 2에 인자의 수가 각각 2와 3일 때의 3수준 완전요인계획법을 나타내었다(Bezerra et al., 2008). Table 2는 인자의 수가 2인 경우의 실험점을 배열한 것이다(Bezerra et al., 2008).

식품제조공정을 최적화하기 위하여 3수준 완전요인계획법을 적용한 최근 연구의 예를 Table 3에 실었다. 분리공정(Bezerra et al., 2008; Aragao et al., 2005; Saccani et al., 2005; Davies et al., 2004), 추출공정(Juntachote et al., 2006), 압출성형공정(Lee & Ryu, 2006a), 살균공정(Choi et al., 2007)의 최적화 경우 3수준 완전요인계획법을 이용하였다. 식품(Bezerra et al., 2008; Davies et al., 2004), 차(Bezerra et al., 2008; Aragao et al., 2005), 돼지고기(Bezerra et al., 2008; Saccani et al., 2005), 기타(Choi et al., 2007; Juntachote et al., 2006; Lee & Ryu, 2006b)로부터 각종 조작변수 최적화 시 3수준 완전요인계획법을 이용하였다.

중심합성계획(Central Composite design)

중심합성계획(central composite design)은 1951년에 Box와 Wilson에 의해 고안되어 지금까지 반응표면분석의 대표적인 실험계획으로 이용되고 있다(Lee, 2008).

이 실험계획법은 다음과 같은 세 가지 부분으로 구성되어 있다(Bezerra et al., 2008; Ferreira et al., 2007b). 그 세 가지 부분은 ① 2수준 full factorial design 혹은 fractional factorial design(즉, 요인실험점,꼭짓점), ② 그 실험점의 중심으로부터 α 만큼 떨어진 거리에 위치한 추가 실험점(즉,

Table 3. Some applications of Factorial design in food technology

Response variables	Optimized parameters	Samples	Optimized process	Objective of study	References
chromatographic resolution, analysis time	mobile phase concentration, flow rate	coffee, tea,	separation by reverse-phase HPLC	improving the chromatographic resolution among these three substances	Bezerra et al. (2008); Aragao et al. (2005)
sulfonamide	moles monomer, moles cross-linker	foodstuffs	separation by HPLC	developing a molecularly imprinted polymer for separation of the analytes	Bezerra et al. (2008); Davies et al. (2004)
chromatographic resolution	Formic acid and Ammonium formate concentration	fresh and dry-cured pork products	separation by ion chromatography	optimizing the mobile phase composition	Bezerra et al. (2008); Saccani et al. (2005)
yield, total phenolic content, reducing powder, antioxidant activity	ethanol:water ratio, temp., time	lemon grass, galangal, holy basil, rosemary	extraction	extracting of the antioxidants	Juntachote et al. (2006)
rutin	screw speed, barrel temp., moisture cont.	buckwheat	extrusion	observing the change of rutin content	Lee & Ryu (2006a)
bacteria, yeast & mold, taste, color, vitamin C	electric field, frequency, flow rate, temp., pulse width	vegetable juice	non-thermal sterilization	sterilizing juice using Pulsed Electric Field	Choi et al. (2007)

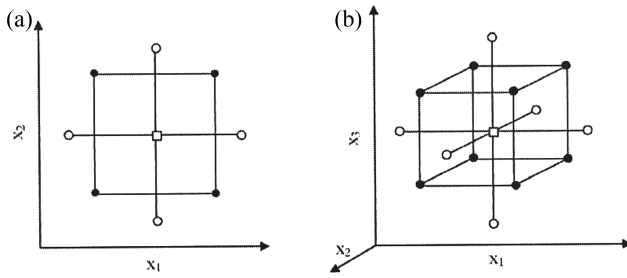


Fig. 3. Central composite designs for the optimization of: (a) two variables($\alpha=1.41$) and (b) three variables ($\alpha=1.68$). (●) Points of factorial design, (○) axial points and (□) central point [Bezerra et al. (2008)].

축점), ③ 중심점이다.

Fig. 3은 변수가 각각 2개와 3개일 경우의 중심합성계획을 나타낸 것이다(Bezerra et al., 2008).

중심합성계획은 다음과 같은 특성을 갖는다(Bezerra et al., 2008). ① 총 실험횟수(N)는 다음 식에 따른다.

$$N=2^k+2k+C_p$$

여기서 k는 독립변수의 수, C_p 는 중심점에서의 반복회수이다. ② 알파(α)값은 독립변수의 수에 따라서 다르며, $\alpha=2^{k/4}$ 이다. 독립변수의 수가 2,3,4일 때 α 는 각각 1.41, 1.68, 2.00이다. ③ 모든 인자의 수준은 각각 5이다($-\alpha, -1, 0, +1, +\alpha$).

중심합성계획을 사용하면, 2차 모형의 제공항들의 효율적인 추정이 가능하고, 실험계획의 바람직한 특성인 직교블록화(orthogonal blocking) 및 회전성(rotatability)의 구현이 용이하다(Lee, 2008). 직교적으로 블록화된 설계들은 모

Table 4. Experimental matrices for central composite designs : (a) two variables and (b) three variables [Bezerra et al.(2008)]

	(a)		(b)			
	X_1	X_2	X_1	X_2	X_3	
Factorial design	-1	-1	Factorial design	-1	-1	-1
	1	-1		1	-1	-1
	-1	1		-1	1	-1
	1	1		1	1	-1
Axial points	$-\alpha$	0		-1	-1	1
	α	0		1	-1	1
	0	$-\alpha$		-1	1	1
	0	α		1	1	1
Central point	0	0	Axial points	$-\alpha$	0	0
				α	0	0
				0	$-\alpha$	0
				0	α	0
				0	0	$-\alpha$
				0	0	α
			Central point	0	0	0

형 항들과 블록 효과들이 독립적으로 추정되도록 하고, 회계 계수들의 변동을 최소화한다(Lee, 2008). 회전성이란 실험영역의 중심으로부터 같은 거리에 있는 두 지점의 예측분산(prediction variance)이 같은 값을 가지는 성질을 말하며, 회전계획(rotatable design)이란 이러한 회전성을 갖는 실험계획을 의미한다(Lee, 2008). 회전가능(rotatable) 설계들은 설계 중심으로부터의 거리가 동일한 모든 점들에서의 예측분산을 일정하게 하는 바람직한 성질을 가지고 있어, 예측의 질을 향상시킨다(Lee, 2008).

중심합성계획에서는 축차실험(sequential experiments)이 가능하다. 즉, 2^k 요인실험 후 다음 실험 때 중심점과 축점

Table 5. Some applications of central composite design in food technology

Response variables	Optimized parameters	Samples	Optimized process	Objective of study	References
DPPH radical	temp., time	black Ginger	extraction	improving the anti-oxidation	Ban et al. (2010a)
total phenols, reducing sugar	solvent to sample ratio, temp., soluble solid contents	quince	extraction	extracting the functional compound	Jeon et al. (2010)
Antiradical activity	temp., time, ethanol conc.	grape	extraction	maximizing the antiradical activity	Ghafoor & Choi (2009)
β -glucan	temp., time, ethanol conc.	Rice bran, Rice germ	extraction	improving the function activity	Jeon et al. (2009)
color, sugar, salinity, yield, electron donating ability, total polyphenol	sample ratio, temp., ethanol conc.	Glasswort	extraction	extracting the functional compound	Park et al. (2009)
volatile compounds	sample volume, speed, time, dilution, temp., flow rate,	vinegar	extraction by GC	optimizing the extraction and desorption analytical conditions of a stir bar sorptive extraction for volatile compounds	Bezerra et al. (2008); Guerrero et al. (2006)
Aluminum	$HNO_3:H_2SO_4:H_2O_2$, time, temp.	juices, soft drink	extraction	developing a preparation method based on ultrasound-assisted pseudo-digestion	Bezerra et al. (2008); Jalbani et al. (2006)

Table 5. Some applications of central composite design in food technology (continued)

soluble solid content, total polyphenol, electron donating ability, browning color, reducing sugar content	solvent ratio, temp., time	Glycyrrhiza uralensis	hot-water extraction	extracting the functional compound	Jeon et al. (2008)
yield, electron donating ability, total polyphenol, total flavonoid, etc	time, ethanol conc., mixing ratio of sample	Houttuynia cordata thunb & Saururus chinensis ball	extraction	extracting the functional compound	Shin et al. (2008)
total phenol, carotenoid, electron donating ability, absorbance of extract, browning color	temp., time, ethanol conc.	Paprica	extraction	extracting the functional compound	Im et al. (2007)
yield, total sugar, protein, total phenol, electron donating ability, browning color	microwave power, time	Heicium erinaceus	extraction	extracting the functional compound	Lee et al. (2007)
total yield, total phenolics, electron donating ability, citronellal, geranyl acetate, β -caryophyllene	temp., press.	Zanthoxylum schinifolium	extraction using supercritical CO ₂	developing flavor material from Zanthoxylum schinifolium	Youn et al. (2006)
biogenic amines	temp., time, concentration, pH, volume	red wines	separation by HPLC	optimizing the combination of derivation, extraction and separation	Ferreira et al. (2007b); Garcia-Villar et al. (2006)
triazolopyrimidine solfoanilide	nebulizer pressure, dry gas flow rate, dry gas temp., composition of the sheath liquid	soy milk	separation by CE-MS	developing a new and more selective analytical procedure	Ferreira et al. (2007b); Hernandez-Borges et al. (2005)
volatile phenols	extraction time, temp., ionic strength, sample volume	wines	separation by GC	optimizing the conditions of solid-phase microextraction	Ferreira et al. (2007b); Mejias et al. (2003)
color, taste, texture, overall quality	mulberry leaf powder, particle size of mulberry leaf powder, grape seed extract	soybean curd	milling & blending	manufacturing the health food	Han et al. (2005)
lightness, redness, yellowness, spread ratio, hardness	Danggue powder, sugar, butter	brown wheat flour	blending	developing a recipe for a nutritional cookie containing Danggue powder	Joo et al. (2009)
lightness, redness, yellowness, spread ratio, hardness	Red ginseng powder, sugar, butter	Red ginseng powder	blending	developing the recipe of cookie including Red ginseng powder	Lee et al. (2006)
flavor, taste, color	maesil extract, red pepper powder	Kochujang	blending	developing new type of processed food	Seog & Lee (2007)
viscosity	moisture content, grinding time	starch	milling	observing the changes in physical properties	Martinez-Bustos et al. (2007)
specific mechanical energy, die pressure, bulk density, water solubility index,	temp., feed moisture	tatary buckwheat	extrusion-cooking	improving the water-soluble tatary of buckwheat	Lee et al. (2008)
nitrogen solubility index, integrity index, rehydration ratio, density, sensory analysis	rice flour content, die temp., feed moisture	rice-isolated soy protein-file fish mix.	extrusion	manufacturing the health food	Lee (2004)
acidic polysaccharide, ginsenoside Rg3, benzopyrene, phenolic content	temp., time	black ginseng	steaming, drying	reducing the content of benzopyrene and enhancing the content of functional compound	Ban et al. (2010b)
moisture content, antiradical activity	temp., time	Oyster hydrolysate, plant extract	drying	preparing the tablet	Cho et al. (2008)
extract yield, crude saponin, acidic polysaccharide, total phenolic content	moisture content, puffing pressure	ginseng	puffing(steaming)	facilitating the solubilization of functional compounds	Yoon et al. (2010)

Table 5. Some applications of central composite design in food technology (continued)

hardness, adhesiveness, cohesiveness, springiness, initial stress	temp., time	Soybean paste(Doenjang)	heat-stabilization	observing the texture change	Mok (2007)
sensory score, yield	pH, temp., stabilizer	milk	heating, pH controlling	creating the low-fat processed paneer	Nanda et al. (2004)
iturin concentration	agitation, aeration, baffle	Bacillus subtilis	fermentation	producing the antifungal lipopeptide	Shih et al. (2009)
color, texture, sensory	Spirulina, salt, water	Korean rice cake	mixing	determining the mixing ratio of three comp.	Kim et al. (2009)
hydroxymethylfurfural	potential, cofactor concentration	honey	quantification by electrochemical biosensor chips	developing the microbiosensors built by photolithographic techniques and based on a Pt microelectrode chip	Bezerra et al. (2008); Lomillo et al. (2006)
particle size, iron content, energy consumption	refining time, agitator speed	cocoa	refining	reducing the refining time and energy consumption	Alamprese et al. (2007)
onion powder, baking temp.	pH, acidity, moisture, density, spread factor, color, texture	wheat flour	baking process	partially replacing the wheat flour with onion powders	Kim et al. (2007)

을 증가시켜 축차실험이 가능하다(Park, 2005).

$k > 2$ 인 경우에는 중심합성계획은 3수준요인배치법보다 훨씬 적은 양의 실험횟수를 가지고 있을 뿐만 아니라(Park, 2005) 그 결과도 충분히 비교할 만하다(Ferreira et al., 2007b). 그렇기 때문에 2차반응모델을 적합화하기 위해서는 중심합성계획이 경제적인 면에서 3수준완전요인배치법에 비해 훨씬 더 좋은 대안이 될 수 있다(Tarley et al., 2009; Ferreira et al., 2007b; Ferreira et al., 2004). 그러므로 중심합성계획이 2차모델용 실험법으로 가장 많이 이용되어 왔다(Tarley et al., 2009; Ferreira et al., 2004).

중심합성계획을 적용하기 위해서는 중심합성계획의 실험점의 3가지 부분을 세분화할 필요가 있다(Ferreira et al., 2007b). 중심합성계획을 적용하기 위해서는 꼭짓점을 몇 개로 할 것인가, 꼭짓점을 어디에 배치할 것인가, α 값은 얼마로 하며, 중심점의 반복횟수는 얼마로 할 것인가를 결정해야만 한다. 중심합성계획의 행렬을 Table 4에 나타내었다(Bezerra et al., 2008). Table 4에는 이 실험계획의 실험점(Fig. 3 참조)을 코드로 변환한 값으로 나타내었다(Bezerra et al., 2008). Table 4에서 왼쪽의 계획은 인자의 수가 2인 경우이다. 처음의 4개의 실행(run)은 꼭짓점을 구성하고(2^2 요인계획), 다음의 4개의 실행은 ($\alpha = \sqrt{2}$)의 축점을 구성하고, 나머지는 중심점이다. Table 4의 오른쪽에 있는 3인자의 경우에는 $2^3=8$ (꼭짓점)의 실행이 있으며, α 가 1.683인 6개의 축점과 중심점이 있다. 중심합성계획에서 2^k 요인계획에 해당되는 실험점의 수는 인자의 수에 의존하므로, 인자의 수가 많을 때는 실험점의 수가 너무 많게 되므로, 이것은 결코 권장할 만한 것이 못 된다(Ferreira et al., 2007b).

중심합성계획은 식품제조프로세스를 최적화하는데 가장 많이 적용된 계획법 중의 하나이다. 식품제조프로세스에

중심합성계획법을 적용한 사례는 대단히 많기 때문에, 최근의 것만을 선별하여 Table 5에 실었다. 추출, 분리, 혼련, 분쇄, 압출성형, 건조, 소독, 가열, 발효 등 많은 공정을 최적화할 때 실험인자들의 임계조건(critical conditions)을 결정하는데 중심합성계획을 이용하였다(Table 5 참조). 과일, 식량, 주스, 와인 등 많은 시료로부터 각종 조작변수 최적화시 중심합성계획을 이용하였다(Table 5 참조).

Box-Behnken 계획

만일 어떤 인자의 높은 수준과 (또는) 낮은 수준의 setting에서 실험을 할 수 없으면, 즉 요인배치법의 어떤 꼭짓점에서 실험을 할 수 없을 때는 어떻게 할 것인가(Lee, 2008)? 이에 대한 대안으로서 Box-Behnken 계획법이 있다. Box와 Behnken은 꼭짓점(courner point)에 해당하는 실험점이 포함이 되지 않는 새로운 실험계획을 발표하였으며(Box & Behnken, 1960), 이 계획으로부터 3수준 요인배치시 1차 및 2차 회귀모형을 충분히 추정할 수 있다(Bezerra et al., 2008). Box-Behnken 계획은 균형 불완비 블록 계획법(Balanced Incomplete Block Design; BIBD)에 2^k 요인배치계획을 결합하여 기본계획을 수립하고 중심점에서 실험점 N_c 를 추가시켜서 2차 반응표면식을 추정할 수 있는 새로운 실험법이다(Lee, 2008).

인자가 3일 때 Box-Behnken의 실험점은 2가지의 형태로 나타낼 수 있다(Ferreira et al., 2007a). 즉, ① Fig. 4(a)에서 볼 수 있는 것처럼, 모서리의 중심점과 입방체의 중심점으로 구성된 입방체, ② Fig. 4(b)에서 볼 수 있는 것처럼, 2^2 요인실험점을 3개 겹친 점과 중앙점을 나타낸 그림이 그것들이다. Box-Behnken 계획에서는 각 실험점은 Fig. 4(b)에서 볼 수 있듯이, 중심점으로부터 같은 거리상(hypersphere

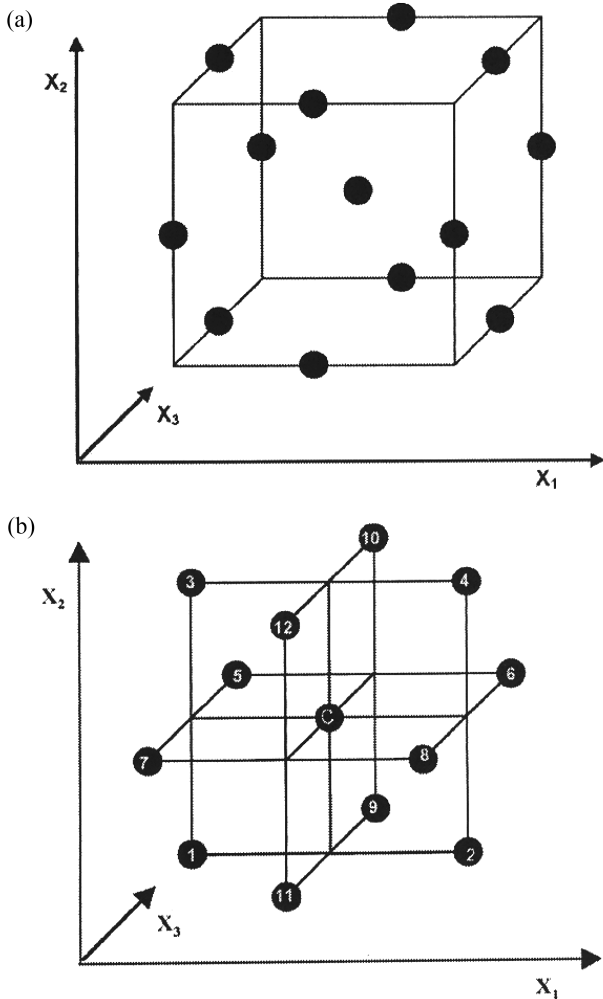


Fig. 4. Graphical representation of Box-Behnken designs for the optimization of three variables: (a) the cube and (b) three interlocking 2² factorial design [Ferreira et al. (2007a)].

equidistant)에 위치하고 있다. 즉, 각 실험점은 중심점으로부터 반경이 $\sqrt{2}$ (코드값)인 구의 표면상에 존재하는 값이며, 입방체의 꼭짓점(courner point)에 해당하는 실험점은 포함 이 안 된다. 따라서 Box-Behnken 계획은 실험계획시 설계 하는 육면체의 모서리들의 중심과 전체 실험영역의 중심에서 실험을 하는 계획이다(An et al., 2010; Lee, 2008).

Table 6에서는 인자의 수가 3일때 Box-Behnken설계 적용 시 코드화된 값을 나타내었다(Bezerra et al., 2008; Ferreira et al., 2007b). 이 설계법은 3개의 부분과 1개 이상의 중앙 점으로 구성되어 있고, 각 부분은 4개의 조합으로 이루어져 있는 것을 쉽게 알 수 있다. 각 부분 안에서는, 2개의 인자는 Box-Behnken 설계가 모든 인자에 대해서 균형을 맞추기 위하여 실험에 고려된 k개의 인자들 중에서 2개를 선택하는 모든 조합(2수준 완전설계로 배열, 즉 $(\pm 1, \pm 1)$)으로 결정되며, 나머지 인자는 중앙값인 0으로 고정한다(Kim & Park, 2009).

Table 6. Coded factor levels for Box-Behnken designs for optimizations involving three factors [Bezerra et al.(2008)]

X ₁	X ₂	X ₃
-1	-1	0
1	-1	0
-1	1	0
1	1	0
-1	0	-1
1	0	-1
-1	0	1
1	0	1
0	-1	-1
0	1	-1
0	-1	1
0	1	1
0	0	0

Table 7. Coded factor levels for Box-Behnken designs for optimizations involving four and five factors [Ferreira et al.(2007a)]

Four-factor				Five-factor				
X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅
±1	±1	0	0	±1	±1	0	0	0
0	0	±1	±1	0	0	±1	±1	0
0	0	0	0	0	±1	0	0	±1
				±1	0	±1	0	0
				0	0	0	±1	±1
±1	0	0	±1	0	0	0	0	0
0	±1	±1	0					
0	0	0	0					
				0	±1	±1	0	0
				±1	0	0	±1	0
±1	0	±1	0	0	0	±1	0	±1
0	±1	0	±1	±1	0	0	0	±1
0	0	0	0	0	±1	0	±1	0
				0	0	0	0	0

인자가 4개, 5개일 때의 Box-Behnken설계의 코드화된 실험점은 Table 7과 같다(Ferreira et al., 2007a). Table 7에서 알 수 있는 바와 같이, 인자의 수가 4와 5일 때 Box-Behnken 설계는 직교블록으로 배열될 수 있다(Ferreira et al., 2007a; Ferreira et al., 2007b). 이 표에서 행내의 각각의 $(\pm 1, \pm 1)$ 조합은 2²완전설계를 나타낸다. 대쉬선은 다른 블록을 구분한다. 이와 같이 블록직교성으로 인하여 모수 예측치에 영향을 주지 않고도 2차모델을 블록효과까지 확대시킨다(Ferreira et al., 2007a, Ferreira et al., 2007b). 실험이 블록으로 배열되어야만 할 때 이 직교블록은 바람직하며, 블록효과가 커지게 될 것이다(Ferreira et al., 2007a; Ferreira et al., 2007b).

이 계획법의 주된 특성은 다음과 같다(Bezerra et al., 2008). ① 실험횟수는 다음 식에 따른다.

$$N=2k(k-1) + C_p$$

여기서 k 는 인자의 수, C_p 는 중심점에서의 실험횟수이다. ② 모든 인자들의 수준을 반드시 3가지의 수준(-1,0,+1)으로 조절하여, 각 수준들 사이의 간격들이 같도록 하여야 한다.

Box-Behnken설계는 각 인자의 3수준에서 실험하도록 하며 회전성을 갖거나 인자 수에 따라서는 거의 회전성을 갖는 장점이 있으며(Lee, 2008), 직교블록(orthogonal blocking)을 만들기 용이하다(Park, 2005). Box-Behnken설계의 또 다른 장점은 인자들이 동시에 가장 높은(혹은 낮은) 수준을 가지는 조합을 가지지 않는다는 것이다. 따라서 이 계획법은 극한조건(즉, 입방체의 꼭짓점)하에서 실험을 하는 것을 피하고자 할 때 유용하다. 반대로, 이 계획법은 극한조건 하에서의 반응을 알고자 하는 상황에 대해서는 효과가 없다(Tarley et al., 2009; Ferreira et al., 2007a; Ferreira et al., 2007b). 이 설계의 단점이라면 1차모형 추정을 위한 실험에서 얻은 데이터는 사용할 수 없다는 점이다. 즉, 2차모형을 추정하기 위하여 처음부터 다시 실험하여야 한다(Lee, 2008).

다음은 Box-Behnken계획과 다른 계획을 비교하고자 한다.

Fig. 4에 인자의 수가 3일 때의 Box-Behnken계획법을 나타내었으며, 실험점은 13개라는 것을 알 수 있다(Ferreira et al., 2007a). 3^3 완전요인계획법의 실험점이 27개인 것과 비교해 보면(Fig. 2(b)), 이 Box-Behnken계획법이 3^3 완전요인계획법보다 더 경제적이고, 능률적이라는 것을 주목할 필요가 있다. 인자의 수가 많을 때에는 이 계획법은 3^k 완전요인계획법보다 더 효율적이고, 경제적이다(Bezerra et al., 2008). 이 계획법은 인자의 수가 k 개인 경우에 3^k 완전요인배치법보다 실험점의 수가 많지 않으면서도 직교블록(Orthogonal blocking)을 만들기 용이하고, 2차 회귀방정

식을 구할 수 있기 때문에 반응표면분석에서 흔히 사용되고 있다(Park, 2005).

중심합성계획법과 Box-Behnken 계획법은 완전요인계획에 비해 비교적 적은 실험횟수로 반응표면의 곡면적 특성을 잘 나타낼 수 있는 장점이 있어 그 동안 많은 연구에서 사용되어 왔다(Hong et al., 2000). Box-Behnken계획은 반응표면의 1차 항, 2차 항을 효율적으로 추정하고, 인자의 수가 같을 경우 중심합성설계보다 실험횟수가 적다(An et al., 2010; Kim & Park, 2009). 또한, Box-Behnken설계는 꼭짓점의 실험점이 포함되지 않는 실험계획이기 때문에, 꼭짓점에서의 실험비가 너무 많이 들거나 현실적으로 실험이 불가능할 경우 Box-Behnken설계가 다른 설계에 비해 유리하게 사용될 수 있다(An et al., 2010; Kim & Park, 2009).

Box-Behnken계획법은 여러 가지의 화학프로세스 및 물리 프로세스를 최적화하는데 이용되어 왔다. 아직까지는 식품 프로세스에 이 계획법을 이용한 예는 중심합성계획법을 이용한 예에 비해 훨씬 더 적다. 그러나 앞에서 언급한 바와 같이 이 계획법은 중심합성계획법보다 장점이 많기 때문에, 향후에는 Box-Behnken계획법을 사용하여 식품제조프로세스를 최적화하는 쪽으로 초점이 맞추어 지리라고 전망한다.

식품제조프로세스를 최적화하기 위하여 Box-Behnken계획법을 이용한 몇 가지의 예를 Table 8에 실었다. 분리공정(Bezerra et al., 2008; Ferreira et al., 2007a; Martendal et al., 2007; Stafiej et al., 2006; Hows et al., 1997), 추출공정(Lee & Ryu, 2006b), 혼합공정(Trinca et al., 1999), 배양공정(Hwang et al., 2008) 최적화시 Box-Behnken계획법을 이용하였다. 감자(Bezerra et al., 2008; Stafiej et al., 2006), 와인(Ferreira et al., 2007a; Martendal et al., 2007), 김치(Hwang et al., 2008), 대구(Lee & Ryu, 2006b), 기타

Table 8. Some applications of Box-Behnken design in food technology

Response variables	Optimized parameters	Samples	Optimized process	Objective of study	References
aliphatic aldehydes	time, temp., 2,4-dinitrophenylhydrazine	potato chips	separation by HPLC	establishing the optimum conditions for the derivatization reaction of the analytes with 2,4-dinitrophenylhydrazine	Bezerra et al. (2008); Stafiej et al. (2006)
sulphonamides, dihydrofolate reductase inhibitors, beta-lactam antibiotics	pH, sodium dodecyl sulfate concentration, voltage	food products	separation by capillary electrophoresis	optimizing the simultaneous separation of these substances	Bezerra et al. (2008); Hows et al. (1997)
2,4,6-trichloroanisole, 2,4,6-tribromoanisole	time, pH, NaCl concentration, temp.	wine	separation by GC-ECD	developing a new analytical method	Martendal et al. (2007); Ferreira et al. (2007a)
yield, crude protein, crude ash, cd	temp., time, water	Cod byproduct	hot water extraction	extracting the functional compound	Lee & Ryu (2006b)
pastry size, pastry strength, pastry colour	flow rate of water, initial moisture content, screw speed	pastry dough	mixing	controlling the properties of the pastry	Trinca et al. (1999)
Dextran cont., cell mass, yield, productivity	PH, temp., yeast extract	Kimchi	culturing	maximizing the production of dextran	Hwang et al. (2008)

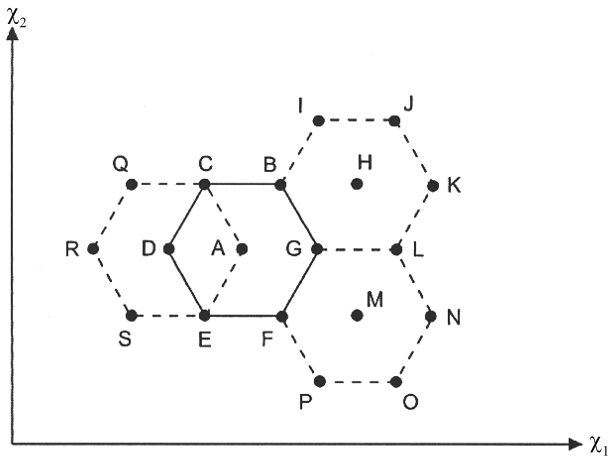


Fig. 5. Hexagonal Doehlert two-factorial design with three possible displacements in the experimental space [Ferreira et al. (2007b)].

(Bezerra et al., 2008; Trinca & Gilmour, 1999; Hows et al., 1997)로부터 각종 조작변수 최적화시 Box-Behnken계획법을 이용하였다.

Doehlert 계획

이상에서는 계획법이 대칭인 것, 즉 인자의 수준이 동일한 계획법만을 취급해 왔다. 경우에 따라서는 인자의 수준을 달리할 때가 유리할 수 있다. 인자의 수준을 다르게 하면서도, 2차모델에 적용할 수 있는 매우 유용한 실험계획법이 1970년 Doehlert에 의하여 제안되었다(Doehlert, 1970).

Doehlert계획의 특성은 다음과 같다(Bezerra et al., 2008). ① 실험 횟수는 다음의 식에 따른다.

$$N=k^2+k+c_p$$

여기서 k는 인자의 수, c_p 는 중심점에서의 반복횟수이다. ② 각 인자들의 수준(level)이 다르다. 따라서 몇몇 인자들이 가격적인 면에서 그리고(혹은) 장비사용에 제약을 받는 제한이 있다든지 혹은 인자의 중요도에 따라 수준의 수를 조절해야 할 필요가 있을 때에는, 각 인자들의 수준이 다르다는 것은 특별히 중요한 의미를 갖게 된다. ③ 각 수준들 사이의 간격은 일정하다. ④ 실험점들이 다른 실험영역으로 이동이 가능하며, 이 때에는 이동하기 이전의 실험점을 사용할 수 있다.

이 계획법의 실험점 영역은 인자가 2, 3 및 3이상인 경우에 각각 원, 구 및 초구(hypersphere) 상에 있다(Bezerra et al.(2008)). 따라서 그 실험 영역 내에서는 인자들은 모두 균일하며, 그 구성은 다음과 같다. Fig. 5에서 볼 수 있는 바와 같이 인자의 수가 2인 경우에는, Doehlert 계획법의 실험점은 정육각형의 꼭짓점의 6점(원에 위치함)과 중심점으로 구성되어 있다(Ferreira et al., 2007b). Fig. 5에서

Table 9. Coded factor levels for the two-factor Doehlert D-1 design [Ferreira et al.(2007b)]

Run	X_1	X_2	Substraction
1^a	0.0	0.0	
2^a	1.0	0.0	
3^a	0.5	0.866	
4 ^b	-1.0	0.0	1 - 2
5 ^b	-0.5	-0.866	1 - 3
6 ^b	-0.5	0.866	3 - 2
7 ^b	0.5	-0.866	2 - 3

^a The runs in bold face are those defining the initial simplex.

^b The other runs are obtained by subtracting every run from each other.

보면, 실험 조건을 실선 부분에서 점선 부분으로 이동할 수 있다는 것을 알 수 있다. 이 행렬의 코드화된 값을 Table 9에 나타내었다(Ferreira et al., 2007b). 인자의 수가 2일 때의 Doehlert 계획법 D-1은 가장 일반적인 계획이며, 이 삼각형의 좌표를 Table 9의 1-3번째 실행까지 코드값으로 나타내었다(Ferreira et al., 2007b). Table 9에서 볼 수 있는 바와 같이, 삼각형에 있는 모든 실행의 상호간 차이를 구함으로써 4-7번째 실행에 해당하는 코드값을 얻을 수 있다.

인자의 수가 3일 경우에는 이 계획법의 실험점은 입방팔면체(cuboctahedron)로 구성하고 있다(Bezerra et al., 2008). 3인자에 대해서는 행렬 및 차원은 그것의 기하학적 구조에 따라 달라진다(Ferreira et al., 2004). 즉, Fig. 6에서 볼 수 있는 바와 같이 이 실험점은 평면상에 어떻게 투영되느냐에 따라 달라지므로, 실험 행렬이 다를 수가 있다(Bezerra et al., 2008). Table 10은 인자의 수가 3일 때 입방팔면체 투영시 달리 나타나는 2가지의 실험행렬을 보여 주고 있다

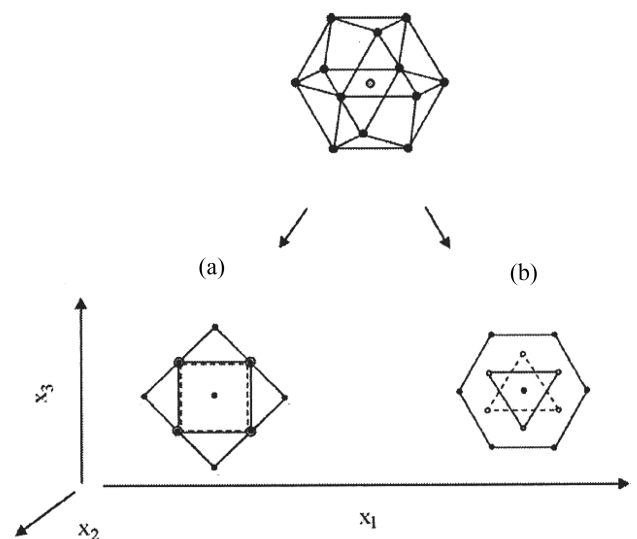


Fig. 6. Doehlert designs for the optimization of three variables originated by the two-plane projection of the cuboctahedron geometric solid [Bezerra et al. (2008)].

Table 10. Doehlert matrices for three variables for the plane projection (a) “a” of Fig. 6 and (b) “b” of Fig. 6 [Bezerra et al.(2008)]

(a)			(b) [†]		
X ₁	X ₂	X ₃	X ₁	X ₂	X ₃
0	0	0	0	0	0
0	-1	0	1	0	0
1	0	0	0.5	0.866	0
0	1	0	0.5	0.289	0.817
-1	0	0	-1	0	0
-0.5	-0.5	0.707	-0.5	-0.866	0
0.5	-0.5	0.707	-0.5	-0.289	-0.817
0.5	0.5	0.707	0.5	-0.866	0
-0.5	0.5	0.707	0.5	-0.289	-0.817
-0.5	-0.5	-0.707	-0.5	0.866	0
0.5	-0.5	-0.707	0	0.577	-0.817
0.5	0.5	-0.707	-0.5	0.289	0.817
-0.5	0.5	-0.707	0	-0.577	0.817

[†] Doehlert D-1

(Bezerra et al., 2008). Table 11은 인자의 수가 4일 때 Doehlert 계획법에 대한 인자의 수준 수의 코드화된 값을 나타낸다(Ferreira et al., 2004).

인자의 수가 k인 경우에는, 단체(simplex)에 있는 점들 가운데 하나의 점은 원점이며, 나머지 k개의 점들은 원점이 중심이고 반경이 1인 구의 표면상에 놓여 있다(Ferreira et al., 2007b). 따라서 이웃에 있는 점들 사이의 거리는 모두 똑 같다. 이와 같이 실험점들은 구(spherical)껍질 상에 균일하게 분포하므로, Doehlert는 이 계획법을 uniform shell design이라고 칭하였다(Ferreira et al., 2007b).

Doehlert 계획법은 구형(spherical)인데도 불구하고, 이 계획법은 반응표면계획법이 지니고 있는 특성을 가지고 있지 않다(Ferreira et al., 2007b). 그들은 직교성이 있는 것도 아니며 회전성을 가지고 있는 것도 아니고, 예측값의 변동 값이 전 실험범위에 걸쳐서 균일하지 않다(Ferreira et al., 2007b).

Doehlert 계획법의 행렬은 다른 계획법처럼 일정한 경로(route)를 가지고 있는 것은 아니지만, 이 계획법은 다음과 같은 장점을 가지고 있다. 이 계획법은 실험점이 적으며, 효율이 높다는 것이다(Bezerra et al., 2008). 또한 Doehlert 계획법에서는 균일하게 space-filling을 할 수 있으므로, mapping space에 더 효율적이다. 즉, 육각형이 중복 없이 공간을 채우기 때문에 인접한 육각형이 공간을 완전히 그리고 효율적으로 채울 수 있다(Ferreira et al., 2007b; Ferreira et al., 2004). Doehlert 계획법에서는 이전에 수행한 실험을 보존하면서 좀 더 유망한 영역으로 치환할 수 있으며, 이것을 Fig. 5에 나타내었다(Ferreira et al., 2007b). 인자의 수가 2일 때 초기의 실험법은 6각형(그림에서 BCDEFG)이다. 중심점 A와 함께 이 점들은 X₁인자에 대해서는 수준이 5이며,

X₂인자에 대해서는 수준이 3이다. 초기의 계획으로부터 다른 영역으로(그림에서 점선 부분) 이동할 수 있다. 예컨대 만약 초기의 계획으로부터 X₁은 더 높게, X₂는 더 낮게 이동하고자 한다면, 육각형 PONLGF를 사용하면 되고, 이때 초기 구성인 F와 G는 그대로 사용가능하다. 만약 실험 비용이 많이 들거나 시간이 오래 걸린다면, 이미 꼭짓점 F와 G에서 구한 값을 그대로 사용할 수 있다. 이와 같이 Doehlert 계획은 space-filling 성질이 있다(Ferreira et al., 2007b). 하나의 육각형이 다른 육각형으로 치환됨에 따라 실험영역에서 gap은 없다(Ferreira et al., 2007b).

또 다른 장점은 실험이 연속적으로 이루어질 수 있는 잠재력을 지니고 있다는 점이다(Ferreira et al., 2007b; Ferreira et al., 2004). 예를 들면, 처음에 실험점이 이루고 있는 경계선의 선택을 잘못하였다 하더라도, 그 실험점을 그 다음의 실험에서 재사용할 수 있다는 점이다. Doehlert 계획법이 가지는 매우 흥미로운 또 다른 특징은 실험하는 도중에 새로운 인자를 도입할 수 있으며, 이 때는 기존에 수행했던 실험치를 그대로 사용할 수 있다는 점이다(Ferreira et al., 2007b). 그런대 때로는 다음과 같이 하기를 원할 때가 있다. 즉, 처음에는 유망하다고 생각되는 인자 2개를 선택하여 결과를 분석하고, 그 다음에는 3번째 인자를 삽입하고, 그 다음에는 4번째 인자를 삽입하고, 이와 같이 진행하고자 할 때가 있다. Doehlert D-1 계획법은 이것을 가능하게 한다(Ferreira et al., 2007b). 예를 들면 잠재적으로 관련된 인자가 4개 있다고 하자. 2인자인 경우에는 Table 9에 설

Table 11. Coded factor levels for the four-factor Doehlert D-1 designs [Ferreira et al. (2007b)]

X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
0	0	0	0
1	0	0	0
0.5	0.866	0	0
0.5	0.289	0.817	0
0.5	0.289	0.204	0.791
-1	0	0	0
-0.5	-0.866	0	0
-0.5	-0.289	-0.817	0
-0.5	-0.289	-0.204	-0.791
0.5	-0.866	0	0
0.5	-0.289	-0.817	0
0.5	-0.289	-0.204	-0.791
-0.5	0.866	0	0
0	0.577	-0.817	0
0	0.577	-0.204	-0.791
-0.5	0.289	0.817	0
0	-0.577	0.817	0
0	0	0.613	-0.791
-0.5	0.289	0.204	0.791
0	-0.577	0.204	0.791
0	0	-0.613	0.791

계된 좌표대로 실험하여 분석하고, 인자가 3인 경우에는 인자를 더 추가할 때에는 Table 10에서 X_3 가 0이 아닌 좌표만을 추가적으로 실험하여 분석하고(이 때 2인자 실험시 사용한 실험점 7개는 그대로 재사용이 가능함), 인자가 4인 경우에는 인자를 1개 더 추가 시에는 Table 11에서 X_4 가 0이 아닌 좌표만을 추가적으로 실험하여 분석한다(이 때 2 및 3인자 실험시 사용한 실험점 13개는 그대로 재사용이 가능함).

Doehlert 계획법의 또 다른 장점은 인자 수준의 수가 모든 인자에 대해 똑 같지 않다는 점이다(Ferreira et al., 2004). 예를 들면 2인자 Doehlert 계획법에서는 인자 하나는 5수준인 반면에, 다른 인자는 3수준이다(Ferreira et al., 2004). Table 10과 Table 11에서 볼 수 있는 바와 같이, 인자가 3보다 큰 경우인 Doehlert D-1계획법은 첫 번째 인자는 5수준, 마지막 번째 인자는 3수준, 나머지 인자는 모두 7수준이다. Doehlert의 다른 형태인 D-2, D-3 계획법은 다른 단체(simplex)로부터 생성되며, 인자의 수준이 D-1 계획법의 경우와 다르다(Ferreira et al., 2007b). 이러한 특성 때문에 각 인자마다 수준의 수를 자유롭게 적절히 배정할 수 있다(Ferreira et al., 2004). 인자들에 수준을 배정할 때에는 다른 척도를 사용한다(Ferreira et al., 2004). 일반적인 규칙으로서 가장 효과가 큰 인자에 대해서는 수준의 수가 큰 것으로 선택하는 것이 선호된다(Ferreira et al., 2004).

각 계획법의 경제성은 그 실험계획법의 효율에 따라 판단된다. 실험계획법의 효율은 예측모델의 계수의 수를 실험수로 나눈 값이라고 정의된다(Ferreira et al., 2007a; Ferreira et al., 2004). Table 12에서 2차모델에 대한 각각의 실험계획법의 효율을 비교해 보았다. Table 12에서 알 수 있는 바와 같이, 인자의 수에 관계없이 Doehlert계획법이 모든 계획법 중에서 가장 효율적이다. 인자의 수가 클 경우에 Box-Behnken 계획이 Doehlert 계획보다는 효율이 다소 떨어진다. 그러나 Box-Behnken 계획이 극한 조건에서의 실험을 피할 수 있다는 점(예컨대 식품분야에서와 같이 고온, 고압 등 극한 조건에서는 식품의 변질 등이 우려된다는 점),

회전성을 가지며 직교블록을 만들기가 용이하다는 점, 그리고 인자의 수가 큰 경우에만 실용적이지 못하다는 점 등을 고려해 본다면, 인자의 수가 클 경우에 Box-Behnken 계획이 Doehlert 계획보다는 효율이 다소 떨어진다 하더라도 큰 문제는 되지 않는다. 이러한 관점에서 본다면, Doehlert 계획과 Box-Behnken 계획은 중심합성계획법보다 좀 더 효율적이다. 더욱이 이 계획들은 3수준 완전요인계획법보다는 비교할 필요도 없이 훨씬 더 효율적이다. 인자의 수가 3이상인 경우에는 3수준 완전요인계획법이 가장 비용이 많이 들며, 가장 효율이 떨어진다.

인자의 수가 5이상인 경우에 2차 모델을 적용하기 위하여 완전요인계획, 중심합성계획, Box-Behnken 계획, Doehlert 계획법을 사용하는 것은 별로 실용적이지 못하다. 왜냐하면 5인자 2차모델의 경우 결정해야 할 계수의 수가 20개이므로 모든 인자가 적절하게 될 것인가 의문이기 때문이다. 따라서 많은 변수들을 조사하고자 할 경우에는 고차 설계에 앞서서 통계적으로 유의한 인자와 유의하지 않은 인자들 사이를 식별하기 위하여 Fractional factorial 계획법과 같은 screening을 항상 적용시켜야 한다.

이 계획법이 다른 계획법에 비해 유리한 특성을 가지고 있다는 주된 원인 때문에(Bezerra et al., 2008), 최근 들어서는 식품프로세스분야에 Doehlert 계획법을 적용하는 것이 증가하고 있다. 따라서 향후에는 Box-Behnken계획과 더불어 Doehlert계획을 사용하여 식품제조공정을 최적화하는 쪽으로 초점이 맞추어 지리라고 전망한다. 식품프로세스 분야에 Doehlert 계획법을 적용한 몇 가지의 예를 Table 13에 실었다. 추출공정(Navalon et al., 2002; Martinez-Urunuela et al., 2004; Bezerra et al., 2006; Cardenes et al., 2006; Ferreira et al., 2007b; Bezerra et al., 2008), 분리공정(Araujo et al., 2006; Momenbeik et al., 2006; Bezerra et al., 2008), 기타공정(Ferreira et al., 2003; Ferreira et al., 2004; Santelli et al., 2006; Bezerra et al., 2008) 최적화시 Doehlert 계획법을 이용하였다. 와인(Navalon et al., 2002; Martinez-Urunuela et al., 2004; Ferreira et al., 2007b;

Table 12. Comparison of efficiency of full factorial design(FFD), central composite design(CCD), Box-Behnken design(BBD) and Doehlert design(DM)

Factors(k)	Number of coefficients (p)	Number of experiments(f)				Efficiency(p/f)			
		FFD	CCD [†]	BBD	DM [†]	FFD	CCD [†]	BBD	DM [†]
2	6	9	9	-	7	0.67	0.67	-	0.86
3	10	27	15	13	13	0.37	0.67	0.77	0.77
4	15	81	25	25	21	0.19	0.60	0.60	0.71
5	21	243	43	41	31	0.09	0.49	0.51	0.68
6	28	729	77	61	43	0.04	0.36	0.46	0.65
7	36	2187	143	85	57	0.02	0.25	0.42	0.63
8	45	6561	273	113	73	0.01	0.16	0.40	0.62

[†]: [Ferreira et al.(2007a)]

Table 13. Some applications of Doehlert design in food technology

Response variables	Optimized parameters	Samples	Optimized process	Objective of study	References
Cd, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb	irradiation time, pH, buffer concentration	vegetables	extraction	optimizing the cloud point extraction of these metals	Bezerra et al. (2008); Bezerra et al. (2006)
chloroanisoles	exposure time, temp., wine sample volume/total volume ratio	wine	extraction	optimizing the headspace solid-phase microextraction	Bezerra et al. (2008); Martinez-Urunuela et al. (2004)
heterocyclic aromatic amines	absorption time, soaking time, desorption time	meat	extraction	optimizing solid-phase microextraction coupled with HPLC-UV/DAD	Ferreira et al. (2007b); Cardenes et al. (2006)
oxadiazon	extraction temp., headspace volume, addition of NaCl	wine	extraction	optimizing the headspace solid-phase microextraction	Ferreira et al. (2007b); Navalon et al. (2002)
cholesterol	cholestan, cholesterol	milk fat, frozen diet and egg powder	separation	modeling of the relationship analyte/internal standard to determine cholesterol	Bezerra et al. (2008); Araujo et al. (2006)
sugars	pH, acetonitrile	food	separation	investigating the derived sugars with p-nitroaniline using microwave irradiation in a pre-column	Bezerra et al. (2008); Momenbeik et al. (2006)
Fe, Zn, Mn	irradiation power, time, composition of oxidant solutions	food	digestion	optimizing a procedure for the food samples digestion employing a focused microwave system	Bezerra et al. (2008); Santelli et al. (2006)
Pb	pH, buffer concentration, elution flow rate, elution concentration	natural food	preconcentration	optimizing the On-line preconcentration system	Ferreira et al. (2004); Ferreira et al. (2003)

Bezerra et al., 2008), 야채(Bezerra et al., 2006; Bezerra et al., 2008), 고기(Cardenes et al., 2006; Ferreira et al., 2007b), 기타(Ferreira et al., 2003; Ferreira et al., 2004; Araujo et al., 2006; Momenbeik et al., 2006; Santelli et al., 2006; Bezerra et al., 2008)로부터 각종 조작변수 최적화시 Doehlert 계획법을 이용하였다.

요 약

이 총설에서는 반응표면분석법을 이용하여 식품제조프로세스를 최적화하는 방법에 대하여 검토하였다. 반응표면분석을 수행하기 위한 절차와 반응표면분석의 필수적인 기본이론을 설명하였고, 반응표면분석법 중에서도 대부분 사용되는 2차 실험계획법(3인자 완전요인, 중심합성, Box-Behnken, 및 Doehlert 계획법)들에 대한 장단점 및 효율성을 비교하였다.

식품제조프로세스를 최적화하는데 반응표면분석법을 적용하기 위해서는 우선 실험계획법을 선택하고, 적절한 모델 함수를 적합화한 다음, 적합화된 모델의 질 및 실험데이터와의 예측의 정확성을 평가할 필요가 있다. 식품제조프로세스를 최적화할 때 일부요인계획, 완전요인계획 및 Plackett-Burman 계획 등과 같은 실험계획법을 사용하여

중요한 실험인자를 일차적으로 스크린한 다음, 2차 실험계획법을 선택하는 것이 바람직하다. 실제적으로 최적실험조건을 찾기 위해서는 F-test, 수정 R^2 등과 같은 분산분석을 사용하여 모델을 적합화하는 것이 바람직하다.

Doehlert 계획과 Box-Behnken 계획은 중심합성계획법보다 좀 더 효율적이며, 최근에는 이 계획들을 적용한 문헌의 수가 증가하고 있는 추세이다. 더욱이 이 계획들은 3수준 완전요인계획법보다는 비교할 필요도 없이 훨씬 더 효율적이다. Box-Behnken 설계는 식품분야에서와 같이 극한 조건(즉, 인자들이 동시에 가장 높거나 혹은 가장 낮은 수준의 실험 조건)하에서 실험을 하는 것을 피하고자 할 때 유용하다. Doehlert 계획에서는 각 인자들의 수준(level)이 다르기 때문에, 몇몇 인자들이 가격적인 면에서 그리고(혹은) 장비사용에 제약을 받는 제한이 있다든지 혹은 인자의 중요도에 따라 수준의 수를 조절해야 할 필요가 있을 때에는 Doehlert 계획이 아주 유용하다.

종래에는 반응표면분석법의 2차 회귀모델 실험계획법 중에서 다른 계획법(Box-Behnken 계획 및 Doehlert 계획)에 비해 중심합성계획법을 압도적으로 많이 적용해 왔다. 그러나 Box-Behnken 계획 및 Doehlert 계획은 중심합성계획법보다 장점이 많기 때문에, 향후에는 Doehlert 계획과 Box-Behnken 계획을 사용하여 식품제조프로세스를 최적화

하는 쪽으로 초점이 맞추어 지리라고 전망한다.

감사의 글

이 논문은 2009년도 상지대학교 교내연구비 지원에 의한 것임.

참고문헌

- Aggarwal A, Singh H. 2005. Optimization of machining techniques: A retrospective and literature review. *Sādhanā* 30(part 6): 699-711.
- Alamprese C, Datei L, Semeraro Q. 2007. Optimization of processing parameters of a ball mill refiner for chocolate. *J. Food Eng.* 83: 629-636.
- An SW, Choi JY, Cha MW, Park JW. 2010. Adsorption characterization of Cd by coal fly ash using response surface methodology(RSM). *J. Korean Geo-Env. Soc.* 11(1): 19-26.
- Aragão NM, Veloso MCC, Bispo MS, Ferreira SLC, Andrade JB. 2005. Multivariate optimisation of the experimental conditions for determination of three methylxanthines by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Talanta.* 67: 1007-1013.
- Araujo P, Couillard F, Leimes E, Ask K, BØkevoll A, FrØyland L. 2006. Experimental design considerations in quantification experiments by using the internal standard technique: Cholesterol determination by gas chromatography as a case study, *J. Chromatogr. A.* 1121: 99-105.
- Atkinson AC, Tobias RD. 2008. Optimal experimental design in chromatography. *J. Chromatogr. A.* 1177:1-11.
- Ban YJ, Baik MY, Hahm YT, Kim HK, Kim BY. 2010a. Optimization of processing conditions for making a black ginger and design mixture for black ginger drinks. *Food Eng. Prog.* 14(2): 112-117.
- Ban YJ, Yang BW, Baik MY, Hahm YT, Kim BY. 2010b. Optimization of the manufacturing process for Black ginseng. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.*, 53(1): 71-77.
- Bezerra MA, Santelli RE, Oliveira EP, Villar LS, Escalera L A. 2008. Response surface methodology as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta.* 76: 965-977.
- Bezerra MA, Bruns RE, Ferreira SLC. 2006. Statistical design-principal component analysis optimization of a multiple response procedure using cloud point extraction and simultaneous determination of metals by ICP OES. *Anal. Chim. Acta.* 580: 251-257.
- Box GEP, Behnken DW. 1960. Some new three level designs for the study of quantitative variables. *Technometrics.* 2(4): 455-475.
- Cárdenes L, Martín-Calero A, Ayala JH, González V, Afonso AM. 2006. Experimental design optimization of solid-phase microextraction conditions for the determination of Heterocyclic aromatic amines by high-performance liquid chromatography. *Anal. Lett.* 39: 405-423.
- Cho KJ, Baik MY, Choi YJ, Kim BY. 2008. Preparation of functional solid tablets using oyster hydrolysate and plant extracts, *Food Eng. Prog.* 12(3): 163-169.
- Cho IH, Lee NH, Chang SW, An SW, Yonn YH, Zoh KD. 2006. Analysis of characteristics and optimization of photo-degradation condition of reactive orange 16 using a Box-Behnken method. *J. of KSEE.* 28(9): 917-925.
- Choi MS, Shin JK, Chung MS. 2007. Optimization of conditions for manufacturing vegetable juice using pulsed electric field (PEF) technique. *Food Eng. Prog.* 11(3): 216-224.
- Davies MP, Biasi VD, Perrett D. 2004. Approaches to the rational design of molecularly imprinted polymers. *Anal. Chim. Acta.* 504: 7-14.
- Doehlert DH. 1970. Uniform shell designs, applied statistics, 19: 231-239.
- Ferreira SLC, Bruns RE, Ferreira HS, Matos GD, David JM, Brandão GC, Silva EGP, Portugal LA, Reis PS, Souza AS, Santos WNL. 2007a. Box-Behnken design; An alternative for the optimization of analytical methods. *Anal. Chim. Acta.* 597: 179-186.
- Ferreira SLC, Bruns RE, Silva EGP, Santos WNL, Quintella CM, David JM, Andrade JB, Breikreitz MC, Jardim ICSF, Neto BB. 2007b. Statistical designs and response surface techniques for the optimization of chromatographic systems. *J. Chromatogr. A.* 1158: 2-14.
- Ferreira SLC, Santos WNL, Quintella CM, Neto BB, Bosques-Sendra JM. 2004. Doehlert matrix: a chemometric tool for analytical chemistry-review. *Talanta.* 63: 1061-1067.
- Ferreira SLC, dos Santos WNL, Bezerra MA, Lemos VA, Bosques-Sendra JM. 2003. Use of factorial design and Doehlert matrix for multivariate optimisation of an on-line preconcentration system for lead determination by flame atomic absorption spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 375: 443-449.
- García-villar N, Saurina J, Hernández-Cassou S. 2006. High-Performance liquid chromatographic determination of biogenic amines in wines with an experimental design optimization procedure. *Anal. Chim. Acta.* 575: 97-105.
- Ghafoor K, Choi YH. 2009. Optimization of ultrasound-assisted extraction for antiradical activities of peel and seed extracts of Campbell early grapes. *Food Eng. Prog.* 13(1): 32-37.
- Gilmour SG. 2006. Response surface designs for experiments in bioprocessing. *Biometrics.* 62: 323-331.
- Guerrero ED, Marin RN, Mejias RC, Barroso CG. 2006. Optimisation of stir bar sorptive extraction applied to the determination of volatile compounds in vinegars. *J. Chromatogr. A.* 1104: 47-53.
- Han MR, Kim AJ, Chung KS, Lee SJ, Kim MH. 2005. Optimization for manufacturing soybean curd adding mulberry leaf powder and extract. *Food Eng. Prog.* 9(4): 276-282.
- Hernández-Borges J, Rodríguez-Delgado MÁ, García-Montelongo FJ, Cifuentes A. 2005. Analysis of pesticides in soy milk combining solid-phase extraction and capillary electrophoresis-mass spectrometry. *J. Sep. Sci.* 28: 948-956.
- Hill WJ, Hunter WG. 1966. A review of response surface methodology: A literature Review, *Technometrics.* 8: 571-590.
- Hong KJ, Jeon KK, Cho YS, Choi DH, Lee SJ. 2000. A Study on the construction of response surfaces for design optimization, *Trans. of the KSME(A).* 24(6): 1408-1418.
- Hows MEP, Perrett D Kay J. 1997. Optimisation of a simultaneous separation of sulphonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and β -lactam antibiotics by capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. A.* 768: 97-104.
- Hwang SK, Hong JT, Jung KH, Chang BC, Hwang KS, Shin JH,

- Yim SP, Yoo SK. 2008. Process optimization of dextran production by *Leuconostoc* sp. strain YSK. isolated from fermented Kimchi. *J. Life Sci.* 18(10): 1377-1383.
- Im SJ, Jun JY, Choi YH. 2007. Optimization for the extraction process of effective components from paprika. *Food Eng. Prog.* 11(1): 31-37.
- Jalbani N, Kazi TG, Arain BM, Jamali MK, Afridi HI, Sarfraz RA. 2006. Application of factorial design in optimization of ultrasonic-assisted extraction of aluminum in juices and soft drinks. *Talanta.* 70: 307-314.
- Jeon JY, Jo IH, Kyung HK, Kim HA, Lee CM, Choi YH. 2010. Optimization of solvent extraction process on the active functional components from chinese quince. *Food Eng. Prog.* 14(2): 92-98.
- Jeon JY, Park JH, Kim SH, Choi YH. 2009. Optimization of β -glucan extraction process from rice bran and rice germ using response surface methodology. *Food Eng. Prog.* 13(1): 8-15.
- Jeon JY, Ha SY, Kim YJ, Lee JE, Choi YH. 2008. Optimization of hot-water extraction process of functional components from *Glycyrrhiza wralensis* using a response surface methodology. *Food Eng. Prog.* 12(4): 289-296.
- Joo NM, Lee SM, Jeong HS. 2009. Optimized recipe for cookies with dried danggue powder determined by response surface methodology, *J East Asian Soc. Dietary Life.* 19(3): 421-429.
- Juntachote T, Berghofer E, Bauer F, Siebenhadl S. 2006. The application of response surface methodology to the production of phenolic extracts of lemon grass, galangai, holy basil and rosemary. *Int. J. Food Sci. Technol.* 41: 121-133.
- Kim DS, Park YS. 2010. Application of the central composite design and response surface methodology to the treatment of dye using electrocoagulation/flotation process, *J. Korean Soc. Water Qual.* 26(1): 35-43.
- Kim MY, Kim JM, Lee YJ, Heo OS, Kim MR. 2009. Optimization of spirulina added korean rice cake(Garaeduk) using response surface methodology, *J East Asian Soc. Dietary Life* 19(1): 38-44.
- Kim DS, Park YS. 2009. Optimization of the turbidity removal conditions from TiO_2 solution using a response surface methodology in the electrocoagulation/flotation process, *J. Env. Health Sci.* 35(6): 500-508.
- Kim HR, Seog EJ, Lee JH. 2007. Effects of onion powder and baking temperature on the physicochemical properties of cookies, *J. Food Sci. Nutr.* 12: 160-166.
- Kim SI, Hong J.P. 2005. Optimum design using response surface methodology. *World of Electricity* 54(9): 24-28.
- Lee SI. 2010. Drug interaction: focusing on response surface models. *Korean J. Anesthesiol.* 58(5): 421-434.
- Lee JH, Kim DE, Park CH, Kang WS. 2008. Extraction-cooking of tartary buckwheat (*Fagopyrum tataricum*) flour using a twin-screw extruder, *Food Eng. Prog.* 12(2): 107-114.
- Lee SH. 2008. Data Analysis of Engineering Statistics using Minitab, revision, Iretec Inc., Kunpo, ROK, pp.647-778.
- Lee KA, Jung JE, Choi YH. 2007. Optimization of microwave-assisted extraction process of hericium erinaceus, *Food Eng. Prog.* 11(3): 195-202.
- Lee SM, Jung HA, Joo NM. 2006. Optimization of iced cookie with the addition of dried red ginseng powder. *Korean J. Food Nutr.* 19(4): 448-459.
- Lee JK, Ryu GH. 2006a. Effect of extrusion process variables on rutin content in buckwheat, *Food Eng. Prog.* 10(4): 280-285.
- Lee MS, Ryu GH. 2006b. Optimization of hot water extraction conditions for cod byproduct by response surface methodology analysis, *Food Eng. Prog.* 10(4): 248-255.
- Lee C. 2004. Optimization for extrusion-cooking of rice-isp-fish mixture by response surface methodology *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 33(10): 1742-1747.
- Lee KD, Lee JE, Kwon CH. 2000. Application of response surface methodology in food chemistry *Food Sci. Ind.* 33(1): 33-45.
- Lomillo MAA, Campo FJ, Pascual FJM. 2006. Preliminary contribution to the quantification of HMF in honey by electrochemical biosensor chips. *Electroanalysis.* 18(24): 2435-2440.
- Martendal E, Budziak D, Carasek E. 2007. Application of fractional factorial experimental and Box-Behnken designs for optimization of single-drop microextraction of 2,4,6-trichloroanisole and 2,4,6-tribromoanisole from wine samples, *J. Chromatogr. A.* 1148: 131-136.
- Martinez-Bustos F, López-Soto M, Martín-Martínez ES, Zazueta-Morales JJ, Velez-Medina JJ. 2007. Effects of high energy milling on some functional properties of jicama starch and cassava starch, *J. Food Eng.* 78: 1212-1220.
- Martinez-Uruñuela A, González-Sáiz JM, Pizarro C. 2004. Optimisation of a headspace solid-phase microextraction method for the direct determination of chloroanisoles related to cork taint in red wine, *J. Chromatogr. A.* 1056: 49-56.
- Mead R, Pike DJ. 1975. A review of response surface methodology from a biometrics view point. *Biometrics* 31: 803-851.
- Mejías RC, Marin RN, Moreno MVG, Barroso CG. 2003. Optimisation of headspace solid-phase microextraction for the analysis of volatile phenols in wine. *J. Chromatogr. A.* 995: 11-20.
- Mok CK. 2007. Texture changes of soybean paste(Doenjang) by heat treatment. *Food Eng. Prog.* 11(2): 84-88.
- Momenbeik F, Khorasani JH. 2006. Separation and determination of sugars by reversed-phase high-performance liquid chromatography after pre-column microwave-assisted derivatization. *Anal. Bioanal Chem.* 384: 844-850.
- Myers RH, Montgomery DC, Vining GG, Borror CM, Kowalski SM. 2004. Response surface methodology; A Retrospective and literature survey, *J. Qual. Technol.* 36(1): 53-77.
- Myers RH, Kliuri AI, Carter WH. 1989. Response surface methodology: 1966-1988, *Technometrics* 31: 137-157.
- Nanda V, Singh S, Raina CS, Jindal N, Singh K. 2004. Optimization of the process variables for the preparation of processed paneer using response surface methodology. *Eur. Food Res. Technol.* 218: 529-534.
- Navalón A, Prieto A, Araujo L, Vilchez JL. 2002. Determination of oxadiazon residues by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry, *J. Chromatogr. A.* 946: 239-245.
- Park JW, Kim HS, Park IB, Shin GW, Lee YJ, Jo Y.C. 2009. Optimization of ethanol extraction conditions from glasswort (*Salicornia Herbacea*) using response surface methodology. *Korean J. Food Preserv.* 16(3): 376-384.
- Park SH. 2005. Modern experimental design, revision, Minyoungsa, Seoul, ROK, pp.453-490.
- Ren J, Lin WT, Shen YJ, Wang JF, Luo XC, Xie MQ. 2008.

- Optimization of fermentation media for nitrite oxidizing bacteria using sequential design. *Biores. Technol.* 99: 7923-7927.
- Saccani G, Tanzi E, Mallozzi S, Cavalli S. 2005. Determination of niacin in fresh and dry cured pork products by ion chromatography: experimental design approach for the optimisation of nicotinic acid separation. *Food Chem.* 92: 373-379.
- Santelli RE, Bezerra MA, SantAna OD, Cassella RJ, Ferreira SLC. 2006. Multivariate technique for optimization of digestion procedure by focussed microwave system for determination of Mn, Zn and Fe in food samples using FAAS, *Talanta*, 68: 1083-1088.
- Seog EJ, Lee JH. 2007. Effects of prunus mume extract and red pepper powder on the sensory taste of Kochujang, *Food Eng. Prog.* 11(4): 321-325.
- Shih IL, Lin CY, Wu JY, Hsieh C. 2009. Production of antifungal lipopeptide from *Bacillus subtilis* in submerged fermentation using shake flask and fermentor. *Korean J. Chem. Eng.* 26(6): 1652-1661.
- Shin HH, Kang MJ, Cho HY, Kim BC, Cho EK. 2008. Optimization of extraction conditions for *Houttuynia cordata* Thunb and *Saururus chinensis* baill mixture by response surface methodology. *Food Eng. Prog.* 12(4): 247-255.
- Shin SM, Park KJ, Choi YS, Lee SK, Choi GJ, Kwon BS, Cho BR. 2007. Development of process analytical technology(PAT) for total quality innovation on pharmaceutical processes. *J. Kor. Pharm. Sci.* 37(6): 329-338.
- Shyy W, Papila N, Vaidyanathan R, Tucker K. 2001. Global design optimization for aerodynamics and rocket propulsion components. *Prog. Aerospace Sci.* 37: 59-118.
- Simpson JR, Landman D, Giroux R, Zeisset M, Halll B, Rhew RD. 2008. Adapting second-order response surface design to specific needs. *Quality and reliability engineering international.* 24: 331-349.
- Staffieg A, Pyrzynska K, Ranz A, Lankmayr E. 2006. Screening and optimization of derivatization in heating block for the determination of aliphatic aldehydes by HPLC. *J. Biochem. Biophys. Methods.* 69: 15-24.
- Sung RK. 2004. *SAS/STAT Regression Analysis*, 3rd ed., Freedom Academy, Paju, ROK, pp.234-282.
- Tarley CRT, Silveira G, Santos WNL, Matos GD, Silva EGP, Bezerra MA, Miró M, Ferreira SLC. 2009. Chemometric tools in electroanalytical chemistry : Methods for optimization based on factorial design and response surface methodology. *Microchemical J.* 92: 58-67.
- Trinca LA, Gilmour SG. 1999. Difference variance dispersion graphs for comparing response surface designs with applications in food technology. *Appl. Statist.* 48(4): 441-455.
- Wang J, Wan W. 2009. Experimental design methods for fermentative hydrogen production: A review. *Int. J. Hydrogen Energy*, 34: 235-244.
- Weuster-Bolz D. 2000. Experimental design for fermentation media development: Statistical design or global search. *J. Biosci. Bioeng.* 90(5): 473-483.
- Yim YB, Park SH, An BJ, Kim YI. 2008. Practical experimental design, Freedom academy, Paju, ROK, pp.333-378.
- Yoon SR, Lee GD, Kim HK, Kwon JH. 2010. Monitoring of chemical changes in explosively puffed Ginseng and the optimization of puffing conditions. *J. Ginseng Res.* 34(1): 59-67.
- Youn KS, Hong JH, Choi, YH. 2006. Optimization for extraction of Sancho(*Zanthoxylum schinifolium*) extraction using supercritical carbon dioxide. *Food Eng. Prog.* 10(4): 207-213.
- Zhang X, Lu W, Yang P, Cong W. 2008. Application of response surface methodology to optimize the operation process for regeneration of acid and base using bipolar membrane electrodiagnosis. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 83: 12-19.