

## 濾過의 基礎理論과 應用

崔 堉 植

釜山大學校 藥學大學

### Basic Theory of Filtration and Its Application

Woo Sik Choi

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 607, Korea

注射劑는 醫藥品의 溶液, 懸濁液, 乳濁液 또는 用時 溶劑에 溶解 또는 懸濁하여 使用하는 醫藥品으로써, 皮膚 內 및 皮膚 또는 粘膜을 통하여 體內에 直接 適用하는 無菌의 製劑이므로 懸濁하는 粒子狀 物質의 除去 및 無菌性이 注射劑의 本質上 當然한 일이다.

清淨한 液體를 얻기 위한 固液分離를 對象 粒子狀 物質의 크기, 流體 및 粒子의 壓力 및 濾材의 組合 등에 의해 逆滲透法(reverse osmosis, R.O.), 限外 濾過法(ultrafiltration, U.F.), 精密 濾過法(microfiltration, M.F.) 및 通常 濾過法(filtration) 등으로 分類할 수 있다. 粒子의 크기가 ion과 같은 低 分子量 級을 分離法의 下限이라고 하면 cake 濾過의 範圍로 되는 수 mm 前後의 粒子가 上限으로 될 것이다. 精密 濾過의 粒子크기 範圍로서는 上限은 通常濾過의 下限, 그 下限은 光學 顯微鏡의 下限 혹은 細菌 크기의 最小值라고 말할 수 있다. Fig. 1은 各種 分離法의 大略的인 通用 粒子徑과의 關係를 보인다.

여기서는 通常의 濾過法 및 精密 濾過法에 대한 基礎理論을 論하고, 除菌을 위한 注射劑의 製造에 應用함에 있어서의 技術的인 側面을 다루고자 한다.

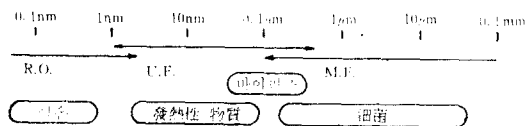


Fig. 1—粒子의 크기와 壓力式 分離圖

濾過의 定義와 濾過 理論—Slurry中에 懸濁하고 있는 不溶性 懸濁 粒子狀 物質을 濾材란 隔壁에 의해서 捕集 分離하는 機械的 單位操作을 濾過라고 한다. 推進力으로서는 重力, 壓力 및 遠心力이 쓰여지며, 目的에 따라 다음과 같은 二大 分類가 있다. ① Cake 濾過: 懸濁液의 濃도가 높아 粉體 濃度 1Vol. % 以上 3~20 Vol. % 程度이면 濾材面 上에 形成되는 濾滓 cake가 濾材의 役割을 하게 된다. ② 精密濾過: 粉體 濃度 0.1Vol. % 以下 數 ppm까지의 매우 묽은 懸濁일 경우는 粒子狀 物質이 濾材의 內部 또는 表面에서 捕捉되며 cake의 生成은 거의 없다. 清淨濾液을 만드는 目的에서 精密濾過라고 부르나 閉塞濾過, 深層 濾過 또는 內部濾過 등 여러가지로 불려지고 있다.

이상의 中間 懸濁液 濃度(0.1~1.0 Vol. %)에서는 閉塞 濾過와 cake 濾過가 同時에 일어나므로 濾過 助材로써 珪藻土 및 石綿粉 등을 添加하거나 沈降濃縮등으로 濃度を 높혀 cake濾過한다.

Fig. 2는 濾過時 濾過壓力 및 濾過流速의 時間的 變化 패턴을 보인 것으로, 壓力 및 流速의 時間的 變化에 따라서 定壓濾過, 定速濾過 및 變壓變速 濾過의 3種類로 分類되어 理論的으로 解析이 行해지고 있다.<sup>2)</sup>

제 7 회 제제기술 워크샾(1985. 9. 19 삼정호텔)에서 발표되었음.

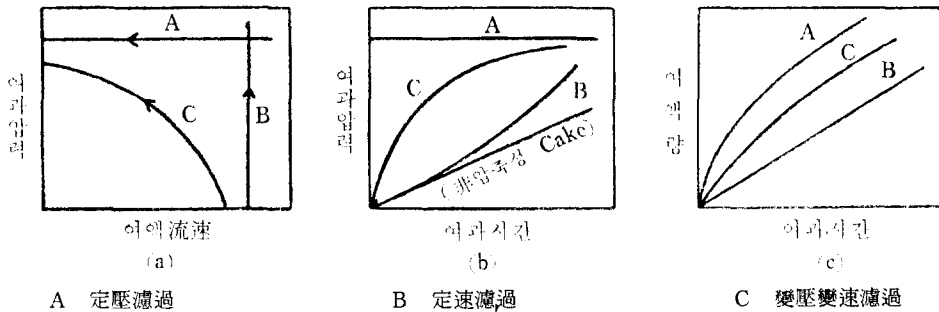


Fig. 2—濾過壓力 및 濾過流速의 時間的 變化 pattern

工業的 濾過는 取扱할 物質의 量을 經濟的으로 實施함에 있어 實驗室의 方法과 다르다. 濾過操作이 經濟的으로 行해지기 위해서는 濾過器, 濾材, 濾過操作의 選定이 原料液의 特性에 合致한 것이 아니면 안된다.

所定の 크기의 裝置로 最大의 處理量을 얻기 위해 推進力(壓力)의 增大와 濾過 저항의 減少를 꾀하게 되며, 裝置 全體의 크기를 增加시키지 않고 濾過面積을 될 수 있는대로 增大시켜 濾過 抵抗을 減少시키려는 여러가지 考案이 나와 있다.<sup>1)</sup>

一般的으로 濾過器의 選定時 考慮해야할 點은 ① 原液의 密度, 粘度 및 化學反應性, ② 固體 粒子의 크기, 形狀, 粒度分布 및 凝集性, ③ 供給하는 懸濁液의 濃度, ④ 取扱 物質量, ⑤ 分離되는 固體 및 溶媒와의 絶對的 또는 相對的인 價値, ⑥ 要求되는 固液分離의 程度, ⑦ 設備費, 運轉費, 人件費등을 列舉할 수 있다. 個個의 濾過器의 構造 및 特徵에 대해서는 專門書<sup>1,2)</sup>를 參照하기 바란다.

濾材의 性能을 決定하기 위한 理論的 및 實驗的 研究가 行해지고 있으나<sup>3,4)</sup> 아직까지 濾材의 選定을 完全하게 할 수 있는 理論은 完成되지 않아 各種 濾材를 使用, 實際로 濾過試驗을 行하는 方法<sup>4)</sup>으로 濾材의 選定이 行해짐이 現狀이다.

濾材로 使用되는 多孔性 物質로서는 ① 纖維性 物質: 各種의 天然 혹은 合成纖維의 織布, 濾紙, 펠트 및 不織布등, ② 粒子狀 物質: 모래, 珪藻土, 粘土등, ③ 多孔性 物質: 도자기, 燒結金屬, 有孔板, 플라스틱 등이 있다. 濾材로서 要求되는 性能으로서는 一般的으로 ① 濾液의 流動에 抵抗이 적으며, 濾過 中에도 抵抗이 激增하지 않을 것, ② 所定の 淸淨度를 가진 濾液이 얻어질 것, ③ cake의 剝離性이 좋을 것, ④ 機械的 強度 및 化學的 安定性이 充分할 것등을 들 수 있다.

(1) 粒子層의 透過式과 濾過의 基礎式: 粒子狀 層內의 層流 流動에 대해서는 Darcy의 法則<sup>5)</sup>이 有名하다. Darcy는 流體의 平均 流速  $q$ 는 壓力差  $p$ 에 比例하고 液體의 粘度  $\mu$ 와 充填層의 두께  $L$ 에 逆比例한다는 一般的인 式

$$q = K_0 \cdot \frac{p \Delta c}{\mu L} \tag{1}$$

을 誘導하였다. 여기서  $K_0$ 는 Darcy의 透過率(permeability)로서 粒子層 혹은 濾材를 通過하는 流體의 容易性의 尺度를 가리킨다.<sup>6)</sup>

Kozeny는 Fig. 3에 보이는 바와 같은 模型 粒狀 充填層 內의 流體의 通路를 相當 直徑  $D_c$ , 길이  $L_c$ 의 屈曲通路라고 假定하고, 圓管內 層流에 관한 Hagen-Poiseuille의 式 (2)를

$$u = \frac{D_c^2 \cdot P g_c}{32 \mu L} \quad (2)$$

다음과 같이 變形했다.

$$u = \frac{D_c^2 \cdot P g_c}{k' \mu L_c} \quad (3)$$

여기서  $u$ 는 流體의 空隙內의 眞流速이다. 粒子層의 空隙率은 粒子의 體積 基準의 比表面積을  $S_v$ 라고 하면 相當直徑  $D_c$ 는

$$D_c = 4 \frac{\epsilon}{(1-\epsilon) S_v} \quad (4)$$

로 나타내지며, 또  $q = \epsilon u$ ,  $L_c = k' L$ 이므로 이들 關係를 式 (3)에 代入하면 Kozeny의 透過式<sup>5)</sup>

$$q = \frac{\epsilon^3}{k S_v^2 (1-\epsilon)^2} \frac{P g_c}{\mu L} \quad (5)$$

를 얻는다. 여기서  $k$ 는 Kozeny의 定數로서 粒子의 形狀과 配列, 즉 流路의 斷面의 形狀 및 실제 流路의 길이와 粒子層 두께와의 比의 函數이다. 非壓縮性 粒子의 랜덤 充填인 경우  $k$ 值는  $5 \pm 10\%$ 이다.<sup>7)</sup>

한편 濾過는 그 進行에 同伴하여 時時刻刻으로 cake의 두께가 增大하는 點에서 透過와 다르나 粒狀層의 透過란 點에서 同一한 번주에 속하는 流動 問題이다. 또 濾過 初期의 극히 短時間을 除外하고 濾過 cake 및 濾材를 지나는 流動이 粘性流란 點에서 濾過의 基礎式은

$$q = \frac{1}{A} \cdot \frac{dQ}{d\theta} = \frac{dv}{d\theta} = \frac{P g_c}{\mu (R_c + R_m)} \quad (6)$$

로 되며 濾材 抵抗을 cake 抵抗에 비해 작다고 생각하여 無視하면 式 (6)은

$$q = \frac{(P - P_1) g_c}{\mu R_c} \quad (7)$$

로 쓸 수 있다.

여기서  $A$ 는 濾過面積,  $R_c$ 는 cake의 抵抗,  $R_m$ 는 濾材의 抵抗,  $Q$ 는 濾液量,  $v$ 는 單位 濾過 面積當의 濾液量,  $P$ 는 濾過壓力,  $P_1$ 는 cake와 濾材 間的 液壓,  $\theta$ 는 濾過 時間이다.

式 (1), (5), (7)의 比較에서 cake의 抵抗  $R_c$ 는

$$R_c = \frac{k S_v^2 (1-\epsilon)^2}{\epsilon^3} \cdot L = \frac{L}{K_o} \quad (8)$$

로 된다.

Ruth는 濾過抵抗  $R_c$ 는 單位 濾過 面積上에 堆積한 cake의 乾燥 固體 質量  $w$ 에 比例한다고 생각하여 式 (6)과 (7)에서 다음과 같은 濾過 基礎式을

$$q = \frac{dv}{d\theta} = \frac{P g_c}{\mu (\alpha w + R_m)} \quad (8)$$

또는

$$q = \frac{P g_c}{\mu \left( \frac{\alpha \rho c}{1-mc} v + R_m \right)} = \frac{P \cdot g_c (1-mc)}{\mu \alpha \rho c v} \quad (9)$$

로 誘導하였다.<sup>8)</sup> 여기서  $\alpha$ 는 濾過 比抵抗,  $m$ 는 cake의 濕乾 質量比,  $c$ 는 懸濁液의 固體 濃度,  $\rho$ 는 濾液의 密度이다.

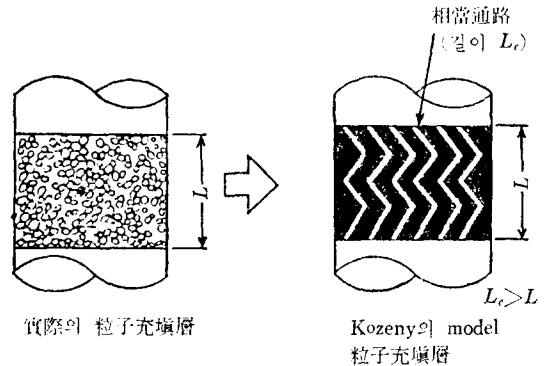


Fig. 3—Kozeny의 model 粒子 充填層

濾過 比抵抗  $\alpha$ 는  $w = \rho c / (1 - mc)v$ 의 關係에서 다음과 같이 表示된다.

$$\alpha = \frac{1}{\rho_s} \cdot \frac{k S_v^2 (1 - \epsilon)}{\epsilon^3} = \frac{1}{K_0} \frac{1}{\rho_s (1 - \epsilon)} \quad (10)$$

여기서  $\rho_s$ 는 cake 固體의 眞密度이며, 濾過 比抵抗과 粒狀層의 諸特性值와의 相關關係를 나타내는 식이다.  $\alpha$ 值가  $10^{10} \text{cm/g}$  정도까지의 cake는 抵抗이 작고,  $10^{11} \text{cm/g}$ 의 cake는 中程度,  $10^{12}$  以上の 것은 抵抗이 커 難濾過性 物質이라고 말할 수 있다.

이상의 式은 粒子層이나 濾過 cake가 非壓縮性이란 前提下에서 誘導되고 있으나 Carman<sup>7)</sup>이 指摘한 바와 같이 壓縮性 濾過 cake에 있어서는 空隙率  $\epsilon$ , 比表面積  $S_v$  및 Kozeny의 定數  $k$ 의 값이 一定하다고 할 수 없으며 濾過 cake 內의 두께 方向에 따라 部分 空隙率 및 部分 比抵抗은 分布를 갖게 된다. 白戶의 文獻<sup>2,9)</sup>이 各種 cake에 대한 實驗資料로써 兩者를 理解하는데 도움이 되리라고 생각한다. 따라서 定壓濾過의 경우, cake의 平均空隙率, 濕乾 質量比, 平均濾過 比抵抗을 使用하면, 濾過 期間中을 通하여 式 (8), (9)가 成立한다.

Ruth는  $R_m$ 과 同一 抵抗을 주는 假想 cake의 乾燥質量을 單位 濾過 面積當으로  $w_0$ 라 表示하고,  $w_0$ 을 生成하는데 必要한 單位 濾過 面積當의 假想 濾液量을  $v_0$ 라 하여, 定壓濾過의 全抵抗  $R_c + R_m$ 을

$$R_c + R_m = \frac{\alpha \rho c}{1 - mc} (v + v_0) \quad (11)$$

로 表現하였다. 이 關係를 式 (8)에 代入하면

$$\frac{d\theta}{dv} = \frac{\mu \alpha \rho c}{P g_c (1 - mc)} (v + v_0) \quad (12)$$

로 된다. 定壓濾過에 있어서  $\mu, \rho, \rho_s, c$ 는 本來 一定하며, 또  $m, \alpha$ 가  $P$  또는  $P$ 와  $c$ 만의 函數라고 생각하여 式 (12)을 積分, 다음 式을 얻었다.

$$(v + v_0)^2 = K(\theta + \theta_0) \quad (13)$$

$$K = \frac{2 \cdot P g_c (1 - mc)}{\mu \alpha \rho c} \quad (14)$$

式 (13)을 Ruth의 定壓 濾過式이라고 하며,  $K$ 를 Ruth의 定壓 濾過係數라고 한다. 또 積分定數  $\theta_0$ 는 假想 濾液量  $v_0$ 를 얻는데 要하는 假想 濾過時間에 相當하며  $v_0^2 = K\theta_0$ 의 關係에 있음을 알 수 있다. 式 (12), (13)의 關係를 Fig. 4에 圖解적으로 說明하여 보인다. 定壓濾過의 解析과 類似한 方法으로 定速濾過 및 變壓變速濾過의 경우도 생각할 수 있으나 參考文獻<sup>10-12)</sup>을 參照해 주기 바란다.

濾液 處理量은 最高 濾過壓力와 最終 濾過速度에서 決定되며, 最高 濾過壓力는 濾過器의 種類, 構造 및 使用 pump의 特性에 의해, 또 最終 濾過速度는 操作의 經濟性에서 定해진다. 最終 濾過

速度와 平均 濾過速度와의 比는 理論적으로 定壓의 경우 0.5, 定速濾過의 경우 1.0이며, 變壓變速濾過의 경우에는 0.7~0.8의 關係에 있다.

따라서 pump와 cake의 두께가 주어질 때, 즉 處理原液의 濾過實驗 結果를 使用, 濾液量, 操作 cycle, 最高 濾過速度 및 最高 濾過壓力등이 計算되며 使用할 pump나 濾過器를 選定할 수가 있다.<sup>13)</sup>

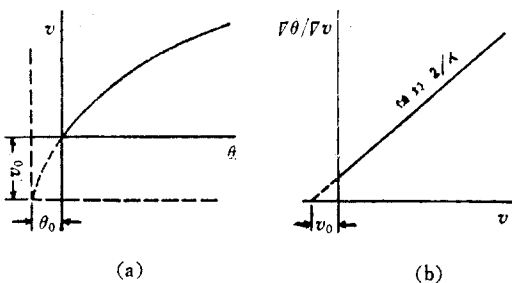


Fig. 4—定壓濾過에 있어서 濾過時間과 濾液量과의 關係

(2) 精密濾過의 基礎的 理論: Grace<sup>14)</sup>는

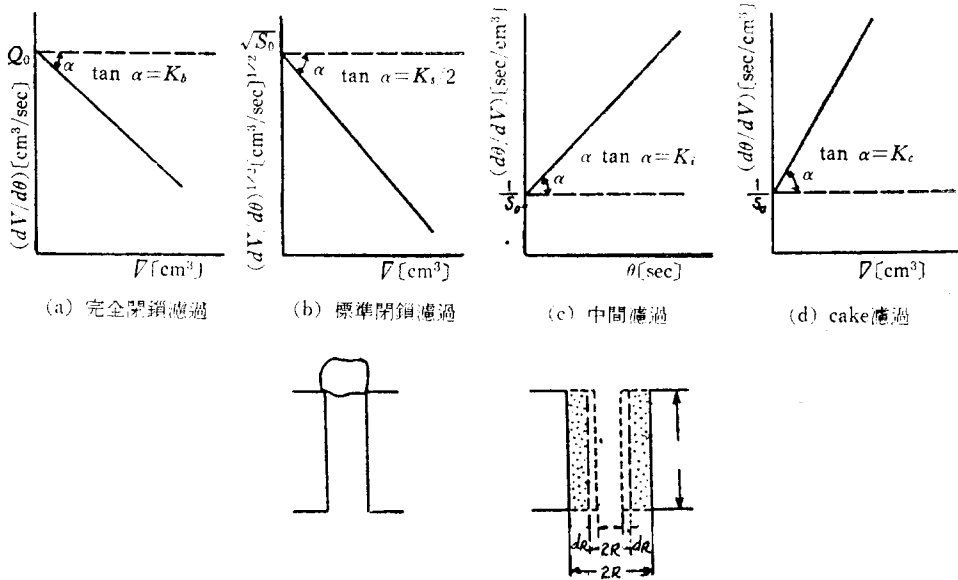


Fig. 5—濾過의 諸法則

slurry 濃도가 1 Vol.% 以上일 때는 cake 濾過가, 0.1 Vol.% 以下일 때는 閉鎖濾過가, 그 中間일 때는 兩者의 機構에 의해서 濾過된다고 한다.

Slurry 濃도가 희박하면 slurry內 粒子群의 相互作用이 減少하여 架橋現象을 일으키기 어렵게 되고 粒子가 濾材 内部 또는 濾材 細孔의 頂上에 捕捉되는 複雜한 現象을 보인다.

Hermans, Bredée는 濾材가 直徑과 長이가 一定한 毛細管의 集合體로 되어 있고, 濾液은 毛細管단을 흐른다는 比較的 簡單한 假定下에서 精密濾過를 解析하고 있다.<sup>15)</sup>

Fig. 5는 定壓 濾過時의 濾過의 諸法則을 概略的으로 圖解하여 說明한 것이다. Fig. 5-a와 같이 完全 閉鎖濾過의 경우, 一個의 粒子가 하나의 毛細管을 通過할 때, 粒子는 그 頂上에서 捕捉되어 毛細管은 完全히 닫혀진다고 생각할 수 있다.

濾過量 V의 濾液容積 流速은 未閉鎖의 毛細管 數에 比例하므로

$$\frac{dV}{d\theta} = b(AN - x'v) = Q_0 - K_b V \tag{15}$$

로 된다. 여기서 b는 比例定數, N는 單位 濾過 面積當의 毛細管數, x'는 濾液 單位體積當의 粒子數이다. Q<sub>0</sub>, K<sub>b</sub>는 實驗的으로 決定되는 값으로서, Q<sub>0</sub>는 濾過開始 時의 流速이다.

式 (15)에서

$$\frac{d^2\theta}{dV^2} = K_b \left( \frac{d\theta}{dV} \right)^{-2} = \varphi \tag{16}$$

를 誘導할 수 있으며 이를 濾過의 特性式이라고 칭한다.<sup>16)</sup>

Fig. 5-b와 같이 標準 閉鎖濾過의 경우, 濾材의 長이 L, 半徑 R<sub>0</sub>의 毛細管의 集合體라고 하고, 固體粒子는 毛細管의 內壁에 定着, 捕捉되어 毛細管內 容積이 濾過量에 比例하여 減少해 간다고 생각한다.

懸濁固體의 容積基準의 濃度 C(물의 濾過에서는 보통 濁度라고 한다), 濾過 開始後 θ時間에

있어서의 毛細管 半徑을  $R$ 이라고 하면, 濾過量  $dV$ 가 濾過됨에 따라 粒子는  $CdV$ 만큼 毛細管 內 壁에 堆積하고 半徑은  $dR$ 만큼 減少하므로

$$-2\pi LANRdR=CdV \tag{17}$$

로 되며 積分하여

$$ANL\pi(R_0^2-R^2)=CV \tag{18}$$

을 얻는다. 半徑  $R_0$  및  $R$ 의 毛細管 內의 濾液流動이 Hagen-Poiseuille의 法則에 따른다고 하면 式 (18)은

$$\frac{dV}{d\theta}=Q_0\left(1-\frac{K_s V}{2}\right)^2 \tag{19}$$

$$K_s=\frac{2C}{ANL\pi R_0^2}$$

로 表現되며, 式 (19)의 特性式은

$$\frac{d^2\theta}{dV^2}=K_s\sqrt{Q_0}\left(\frac{d\theta}{dV}\right)^{3/2}=K_s'\left(\frac{d\theta}{dV}\right)^{3/2} \tag{20}$$

로 되며 標準閉鎖는 完全閉鎖法則보다 實際 現象을 더 잘 나타내므로 漸次閉鎖의 法則이라고 부른다.

Table I—Hermans-Brede'e-Grace의 閉塞式

定 壓 濾 過				
函 數 形	完 全 閉 塞	標 準 閉 塞	中 間 閉 塞	cake 濾 過
$\frac{d^2\theta}{dV^2}=K_n\left(\frac{d\theta}{dV}\right)^n$	$n=2$	$n=\frac{3}{2}$	$n=1$	$n=0$
$V=f(\theta)$	$V=\frac{Q_0}{K_s}(1-e^{-K_s\theta})$	$\frac{\theta}{V}=\frac{K_s}{2}\theta+\frac{1}{Q_0}$	$K_i V=\ln(1+K_i\theta Q_0)$	$\frac{\theta}{V}=\frac{K_c}{2}V+\frac{1}{Q_0}$
$Q=f(\theta)$	$Q=Q_0e^{-K_s\theta}$	$Q=\frac{Q_0}{\left(\frac{K_s}{2}Q_0\theta+1\right)^2}$	$K_i\theta=\frac{1}{Q}-\frac{1}{Q_0}$	$Q=\frac{Q_0}{(1+K_cQ_0^2\theta)^{1/2}}$
$Q=f(V)$	$K_b V=Q_c-Q$	$Q=Q_0\left(1-\frac{K_s V}{2}\right)^2$	$Q=Q_0e^{-K_i V}$	$K_c V=\frac{1}{Q}-\frac{1}{Q_0}$
定 速 濾 過				
$\frac{dp}{dV}=k_n p^n$	$n=2$	$n=\frac{3}{2}$	$n=1$	$n=0$
$p=f(V)$	$\frac{p_0}{p}=1-\frac{K_b V}{Q_0}$	$\left(\frac{p_0}{p}\right)^{0.5}=1-\left(\frac{K_s}{2}\right)V$	$\ln\left(\frac{p}{p_0}\right)=K_i V$	$\frac{p}{p_0}=K_c Q_0 V+1$
$p=f(\theta)$	$\frac{p_0}{p}=1-K_b\theta$	$\frac{1}{Q_0}\left(\frac{p_0}{p}\right)^{0.5}=\frac{1}{Q_0}-\left(\frac{K_s}{2}\right)\theta$	$\frac{1}{Q_0}\ln\left(\frac{p}{p_0}\right)=K_i\theta$	$\frac{p}{p_0}=K_c Q_0^2\theta+1$

$K_b$ : 完全閉塞式에서의 閉塞定數[1/sec],  $K_s, K_i$ : 각각 標準閉塞式, 中間閉塞式의 閉塞定數[1/m<sup>3</sup>],  $K_c$ : cake 濾過式의 閉塞定數[sec/m<sup>3</sup>],  $K_n$ : 一般式의 定數( $n$ 의 값에 따라 다르다),  $n$ : 濾過機構에 의해 다른 定數[-],  $p$ : 濾過期間中에서의 濾過壓力[Kg/m<sup>2</sup>],  $p_0$ : 濾過開如時의 濾過壓力[Kg/m<sup>2</sup>],  $Q$ : 濾過流量[m<sup>3</sup>/sec],  $Q_0$ : 濾過開始時의 濾過流量[m<sup>3</sup>/sec],  $V$ : 全濾液量[m<sup>3</sup>],  $\theta$ : 濾過時間[sec]

中間法則 및 cake 濾過의 경우, 各法則의 모든 式을 定速濾過의 경우의 式과 함께 Table I 에 整理해 두었다.<sup>14)</sup> 各式의 定數는 實驗的으로 決定할 수 있는 값이며 定壓濾過에서는 Fig. 5 와 같이 plot하여 定하면 便利하다.

한편 懸濁固體의 容積基準의 濃度  $C$ 와 濾材層의 깊이  $L$  間에는 다음과 같은 關係가 있다.<sup>16)</sup>

$$-\frac{\partial C}{\partial L} = \alpha C \quad (21)$$

여기서  $\alpha$ 는 一般的으로 濾過係數 또는 淸淨係數, 阻止率이라 부르며, 이 關係式은 均一 粒徑의 濾過層에 대한 濾過初期의 實驗結果와 잘 一致한다.

$C_0$ 를 濾過原液의 濃度라고 하고, 지금 懸濁固體가 捕捉하지 않은 깊이  $L$ 의 淸淨한 濾過層으로부터 定速濾過를 행한 最初의 流出濾液의 濃度を  $C$ 라고 하면 式 (21)에서 式 (22)을 얻는다.

$$C/C_0 = \exp(-\alpha_0 L) \quad (22)$$

여기서  $\alpha_0$ 는 淸淨한 濾材層의 初期 濾過係數이다. 濾材層 內部에 懸濁固體가 捕捉, 堆積함에 따라  $\alpha$ 는 차츰 그 값이 變化한다. 濾材層 單位 體積當의 粒子의 捕捉量 즉 比堆積率을  $\sigma$ 라고 하여 Ives<sup>13)</sup>는 다음 式을 提案하고 있다.

$$\frac{\alpha}{\alpha_0} = \left(1 + \frac{\beta\sigma}{\epsilon_0}\right)^y \cdot \left(1 - \frac{\sigma}{\epsilon_0}\right)^z \cdot \left(1 - \frac{\sigma}{\sigma_{\max}}\right)^x \quad (23)$$

여기서  $\epsilon_0$ 는 淸淨한 濾材層의 空隙率,  $\sigma_{\max}$ 는 濾材層의 最大可能 比堆積率이며,  $x, y, z$  및  $\beta$ 는 實驗定數이다.

定速 淸淨濾過가 進行함에 따라 濾液의 濁도와 壓力損失은 차츰 增大하여 드디어 그 設定值에 到達하므로 濾過를 中斷하고 濾材層의 洗淨 혹은 交換을 行한다. 따라서 濾液의 濁도와 壓力損失이 同時에 各各의 設定值에 到達하도록 濾材層의 깊이, 濾材의 粒徑, 濾過速度를 決定함이 바람직하며, 또 이것이 濾過의 最適 操作條件으로 된다.

注射劑 製造工程에의 應用—특히 熱敏感性인 氣相 또는 液相產物로부터 細菌을 除去하기 위한 唯一한 方法으로 精密濾過法이 注目を 받고 있다.

精密 濾過法의 濾材로서 使用되는 濾材膜의 微細孔 構造를 製造하는 基本的인 方法은 Table II 와 같이 6가지로 나눌 수 있으며, 生成膜의 主要 3가지 物理特性을 定性的으로 要約해 두었다.<sup>17)</sup> 또 精密 濾過膜의 素材로서는 Table III과 같은 材質이 現在 널리 利用되고 있다.

1. 膜特性의 表示法: 精密濾過膜의 微細孔 構造는 Table II에 보인 바와 같이 ① bubble point ② 細孔徑 分布 ③ 空隙率등 3가지 物理的 性質에 의해서 나타낼 수가 있다.

1) bubble point: 이는 Fig. 6에 보인 바와 같이 膜의 微細孔 內에 포함된 流體를 추출하기 위해 膜에 加해질 최저 壓力이다.

直徑  $d_p$ 의 細孔內의 流體를 추출하는데 必要한 壓力  $\Delta P$ 는 힘의 平衡에서

Table II—製膜法과 膜의 特性

製 膜 法	空隙率	微細孔分布		bubble point
(a) 溶液相轉換法	高	좁	음	有
(b) 粒子 또는 纖維를 纏繞 또는 接着하는 法	低~中	넓	음	有~無
(c) 放射線照射와 後續 etching法	低	매 우 좁	음	有
(d) 延伸法	中~高	좁	음	有
(e) 2相溶融抽出法	中	넓	음	無
(f) 다이내믹 形成法	中	넓	음	無

Table III—膜材質과 製膜法

膜材質	製膜法
셀룰로오스系	溶液相轉換法
나일론系	溶液相轉換法
폴리실리콘系	溶液相轉換法
피이브이씨이系	溶液相轉換法
비닐리덴系	溶液相轉換法
폴리카보네이트系	放射線照射, etching法
폴리프로필렌系	熱的溶液相轉換法 또는 延伸法
테프론系	延伸法 또는 燒結法
無機纖維系	

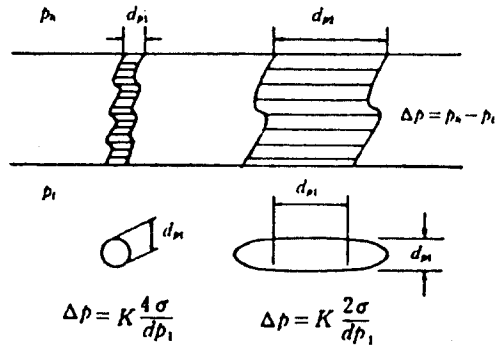


Fig. 6—Bubble point의 說明概略圖

$$\Delta p = \frac{4\sigma}{d_{p1}}$$

(24)

로 되며, 여기서  $\sigma$ 는 溶媒의 表面張力이다. 例컨대  $d_{p1} = 0.2\mu\text{m}$ , 溶媒로서 물을 생각하면  $4\sigma/d_{p1} = 4 \times 72 / 0.2 \times 10^{-6} = 1.44\text{MPa}$ 로 된다. 그러나  $0.2\mu\text{m}$ 의 membrane filter의 카르록値는  $0.3 \sim 0.35\text{MPa}$  정도로 되어 Fig. 6의 式 中の  $K$ 值로서는 約 0.2임을 알 수 있다. 이것은 接觸角의 問題 및 細孔의 形狀도 함께 考慮하지 않으면 안됨을 가리킨다. 예컨대 Fig. 6의 右側과 같이 테프론이나 폴리프로필렌이 素材로 使用된 경우 微細孔의 構造가 가늘고 길게 되어 必要한 壓力은  $1.44\text{MPa}$ 의 절반인  $0.72\text{MPa}$ 로 떨어진다.

Bubble point法의 實驗裝置를 Fig. 7에 보이며 定常的인 膜에는 어느 크기의 微細孔보다 큰 開口 部分이 없음을 가리키고 있다.<sup>18)</sup>

2) 細孔徑 分布: 濾材膜의 微細孔徑의 決定法<sup>17)</sup>에는 ① 水銀 壓入法 ② 透過 係數法 ③ 濕乾

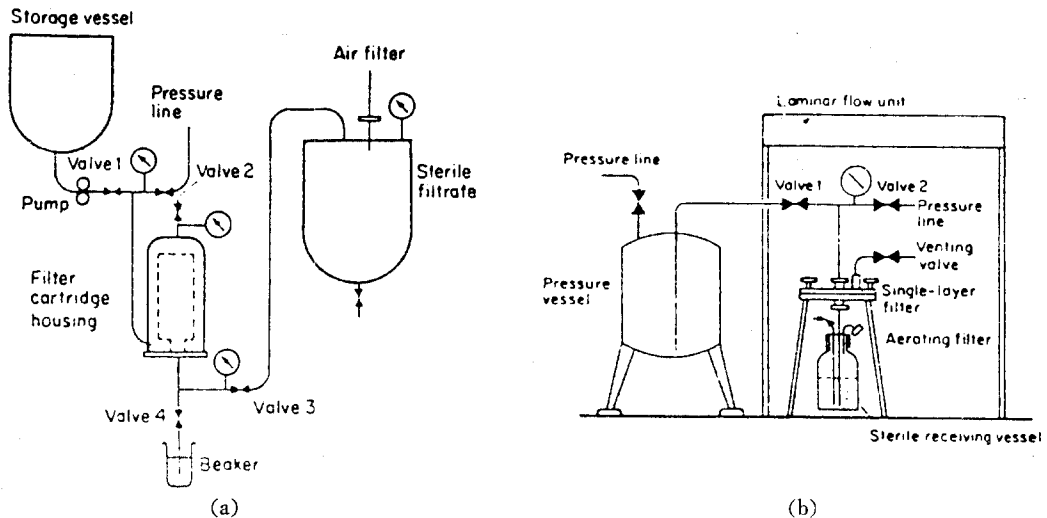


Fig. 7—Bubble point의 決定實驗裝置의 概略圖

(a) Determination of the bubble point with a receiving vessel of glass (bubble pressure method) (Wallhäusser, 1974).

(b) Determination of the bubble point in a closed system of opaque receiving vessel.



空氣流通法 ④ 走査 電子顯微鏡法 등이 있다.

지금 膜의 面積을  $A$ , 膜의 細孔內 充填된 물의 무게를  $G$ , 細孔의 길이를  $L$ , 細孔의 半徑을  $r$ , 膜의 單位 面積當 細孔의 數를  $N$ 이라고 하면

$$G = NL\pi r^2 A$$

Table IV—代表的 膜의 特性 一覽表

Manufacturer	Filter type	Pore diameter ( $\mu\text{m}$ ) mean <sup>c</sup>		Bubble point (kp cm <sup>2</sup> )	Water-extractable substance (%)	Proportion of pores (%)	Flow rate	
		mercury imm. method	Hagen Poiss.				Water (ml/min/cm <sup>2</sup> ) 70cm Hg	Air (l/min/cm <sup>2</sup> )
Sartorius	11106	0.45	0.6	2.7	<0.3		65	0.4
	11306	0.45	0.6	2.7	<0.3	78	65	0.4
	11606 <sup>b</sup>	0.45	0.6	1.0 <sup>e</sup>			65	0.4
Millipore	HA	0.45±0.02		2.32	2.5	79	52	4 <sup>d</sup>
	FH <sup>b</sup>	0.5±0.05		0.7 <sup>e</sup>	3.0	67	42	3.5 <sup>d</sup>
S and S'	BA 85	0.45		2.5	1.5		65	4 <sup>e</sup>
Seitz	M2.045		0.45	2.1 2.3	3.0	70 85	55	4.2 <sup>e</sup>
S and S	BA 83	0.2		3.7	1.5		25	2.3 <sup>e</sup>
Sartorius	11107	0.2	0.3	3.7			25	0.22
	11307	0.2	0.3	3.7	<0.3	77	25	0.22
	11607 <sup>b</sup>	0.2	0.3	2.0 <sup>e</sup>			25	0.22
Millipore	GS	0.22±0.02		3.87	2.0	75	21	2.50 <sup>e</sup>
	FG <sup>b</sup>	0.25±0.03		1.26 <sup>e</sup>	3.0	67	8	1.4 <sup>e</sup>
Millipore	GV	0.22		3.0		82	12	1.2
Seitz	M2.020		0.2	3.5 3.7	3.0	70 85	22	2.5 <sup>e</sup>
Gelman	GA 8	0.2		≥3.5	<3.0	75	25	4
	TCM 200	0.2		≥4.2	<1.0	75	20	4
Sartorius	11308	0.15	0.27	4.8	<0.3	73	14	0.13
S and S	BA 80	0.15		4.8	1.5		14	1.3 <sup>e</sup>
Millipore	VC	0.10±0.008		17.6	1.5	74	2	0.49 <sup>e</sup>
Sartorius	11309	0.10	0.2	7.0	<0.3	66	4.5	0.08
	11310 <sup>d</sup>	0.05	0.15	9.0	<0.3	66	1.6	0.06 <sup>e</sup>
Millipore	VM <sup>d</sup>	0.05±0.003		26.3	1.5	72	1	0.31 <sup>e</sup>
Sartorius	11311 <sup>d</sup>	0.01	0.1	11.0	<0.3	62	0.6	0.03
Pall	NX	0.45+0.45		2.0	<0.03	85	70	0.5
	NR	0.2+0.2		3.1	<0.03	85	30	0.2
	NT	0.13+0.13		6.1	<0.03	85	15	0.1

<sup>a</sup>In the air flow rate the data of Sartorius relate to a pressure differential of 49 mbar (500 mm water column), those of Millipore to a pressure differential of 1.0 bar (790 mm Hg). <sup>b</sup> Stable to solvents for nonaqueous liquids. <sup>c</sup> Measured with reference to ethanol (96%), denatured with methylethyl ketone or methanol (Millipore). <sup>d</sup> Suitable for removing phages and larger viruses. <sup>e</sup> In the data on deviations from the mean pore diameter it must be assumed that this relates to the statistical deviation from the mean pore diameter which does not provide information on the variation in pore diameter that actually exists. <sup>f</sup> S and S=Scheicher and Schüll.

$$r^2 = \frac{G}{N\pi LA} \tag{25}$$

로 되어, 求한  $r^2$ 의 값을 式 (2)의 Hagen-Poiseuille의 式에 代入하여  $r$ 에 對해서 풀면

$$r = 2L \sqrt{\frac{2\mu Q}{G\pi t A}} \tag{26}$$

로 되어 實驗에서 測定한 data를 써서 平均 細孔徑을 얻을 수 있다. 例로서  $Q=100$  ml,  $G=0.194$  g,  $P=93,300$  dyne,  $t=168$  sec,  $L=0.05$  mm 및  $\mu=0.00893$  P의 測定值를 式 (27)에 代入하여 求하면,  $r=0.0766$   $\mu$ m이다. 따라서 計算된 平均 細孔徑은  $0.15$   $\mu$ m가 된다.

Table IV에 現在 널리 使用되고 있는 代表的 膜의 特性資料를 보였다. 水銀 壓入法 및 Hagen-Poiseuille式에 의해서 얻은 細孔徑을 比較해 보면 水銀 壓入法の 값이 약간 작다.

Fig. 8은 代表的 膜에 대해서 水銀 壓入法으로 測定한 細孔 分布를 나타낸다.<sup>19)</sup>

Fig. 8(b)와 (c)에서 알 수 있는 바와 같이  $0.45\mu$ m의 平均 細孔徑이,  $0.5\sim 0.8\mu$ m 範圍의 大部分을 차지하며 대개  $0.1\sim 1.1\mu$ m까지 分布하고 있음을 알 수 있다.

3) 空隙率: 空隙率  $\epsilon$ 은 膜의 透過性을 크게 左右하며 多孔質 粒狀層의 流動現象에 대한 Kozeny-Carman의 式 (5)에서 孔隙率과 關連된 項은  $\epsilon^3/(1-\epsilon)^2$ 이다.

Table V에 空隙率  $\epsilon$ 의 效果를 보이고 있다.  $\epsilon$ 이 0.7에서 0.8로 增加함에 따라  $\epsilon^3/(1-\epsilon)^2$ 의 값은 3.8에서 12.8로 되어, 거의 3倍로 增加한다. 以上에서 만약 高流速으로 어떤 크기 以上の 微粒子를 除去할 膜이 必要하다면 ① 確實한 bubble point와 ② 될 수 있는대로 좁은 細孔 分布를 가지고 ③ 高空隙率을 가지지 않으면 안됨을 알 수 있다.

결국 위 3가지 條件에서는 溶液相變換法으로 製造한 膜이 空隙率도 높고 比較的 좁은 微細孔 分布를 가지며, bubble point도 뚜렷하므로 지금까지 除菌에 널리 利用되고 있으며, 工業적으로도 充分히 滿足할 만한 結果를 얻고 있다. 放射線 etching膜의 空隙率은 0.5程度로 아주 낮으나,

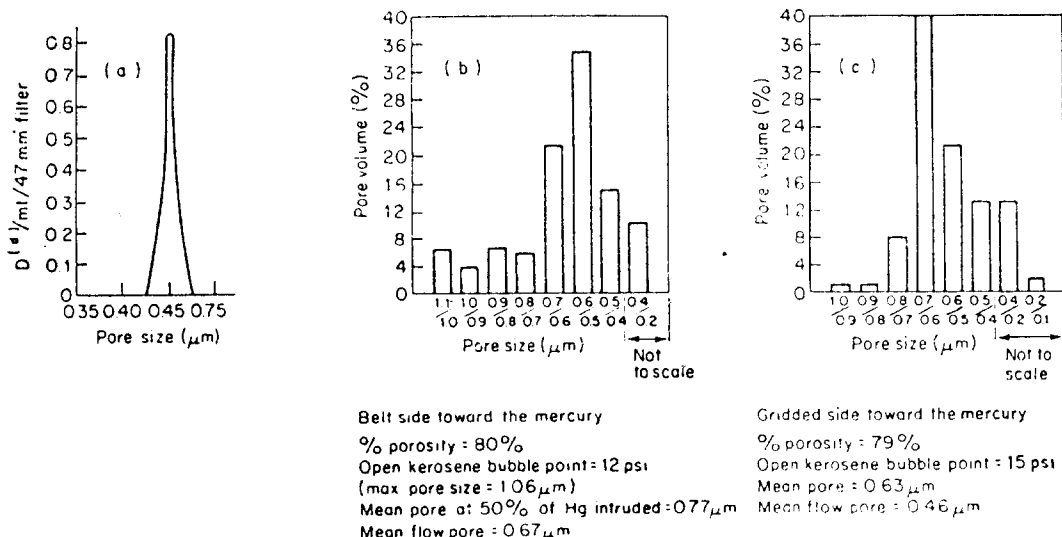


Fig. 8—水銀 壓入法으로 測定한 膜內의 細孔 分布.

(a) Data by Millipore for a 0.45  $\mu$ m membrane, (b) Data according to Marshall and Meltzer (1976) for the Gelman GA-6 membrane, (c) Data according to the same authors as (b) for an anonymous 0.45  $\mu$ m membrane.

細孔 分布가 매우 좁아 除菌用으로 最適이다.

除菌用에 쓰여지는 良質의 微細孔構造가 滿足해야할 條件은 다음과 같다.<sup>25)</sup> 즉, ① 化學的 安全性, ② 無毒性, ③ 微細孔 分布가 좁을 것, ④ 高空隙率, ⑤ 總合試驗性, ⑥ 2次的 微粒子의 流出이 없을것, ⑦ 高압 耐력이 가능한 것, ⑧ 最小抽出法, ⑨ 유연성 등이다.

Table V—空隙率의 效果

$\epsilon$	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
$\frac{\epsilon^3}{(1-\epsilon)^2}$	0.5	1.35	3.8	12.8	72.9

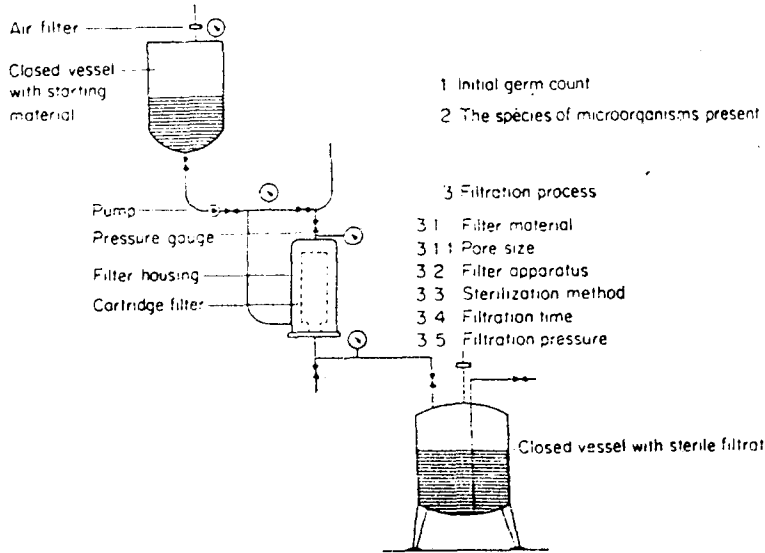


Fig. 9—除菌 精密濾過의 結果에 影響을 미치는 因子

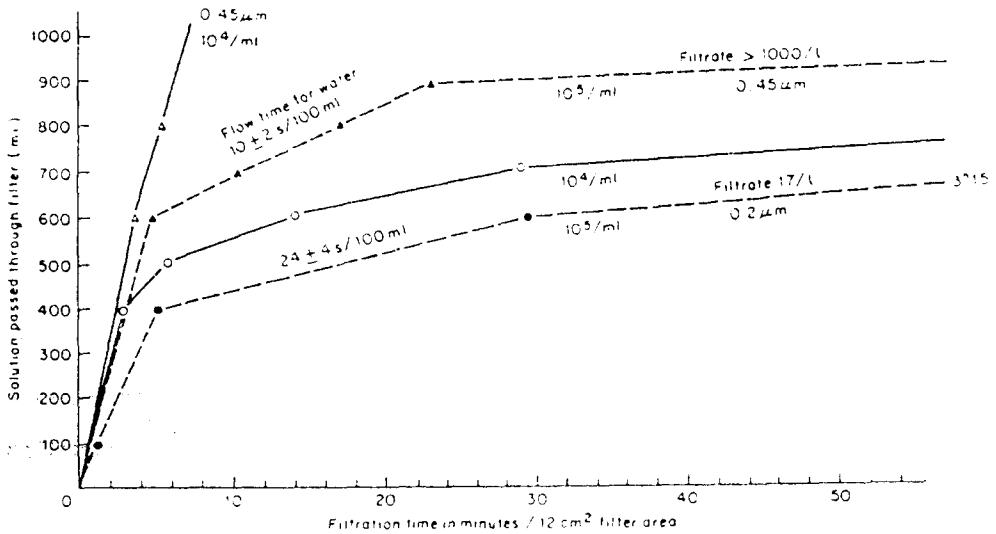


Fig. 10—各種 初期菌數에 따른 pH 8 磷酸緩衝液의 濾過.

Key : ●; 0.2µm filter 초기菌수 10<sup>5</sup>/ml, ○; 0.2µm filter 초기菌수 10<sup>4</sup>/ml, ▲; 0.45µm filter 초기菌수 10<sup>5</sup>/ml, △; 0.45µm filter 초기菌수 10<sup>4</sup>/ml

Table VI—菌의 通過에 미치는 初期菌數의 影響

Filtrate	Initial germ count					
	10 <sup>3</sup> ml		10 <sup>4</sup> ml		10 <sup>5</sup> ml	
	Germ count after filtration					
	0.2μm	0.45μm	0.2μm	0.45μm	0.2μm	0.45μm
100ml	0	0	0	1	1	>1000
200ml	0	0	2	4	4	∞
1000ml	0	0	9	25	17	∞(>10 <sup>4</sup> )
Filtration time for 1000ml	6'52"	2'27"	2h12'	2'30"	3h15'	8'

細孔經 0.2μm(流量 100ml 물/22''), 細孔經 0.45μm(流量 100ml 물/13'')

2. 除菌 精密濾過의 重要因子: WHO<sup>20)</sup>는 醫藥品의 無菌性은 製品에서는 試驗될 수 없으므로 製造工程中 充分히 計劃되지 않으면 안된다고 指摘하고 있다. 이는 特히 適時에 모든 可能性 있는 汚染源을 除去해야 하는 除菌 精密濾過法에 그대로 適用되는 말이다.

Fig. 9에 除菌濾過 結果에 影響을 미치는 重要 因子를 보이고 있다. 즉 初期菌數, 細菌의 種 및 濾過操作 上的 5가지이다. Fig. 10과 Table VI에 初期菌數의 影響을 보인다.<sup>18)</sup> Table VI에서 알 수 있는 바와 같이 初期菌數가 높을 경우 同一 膜質에 대해서도 急速히 閉鎖됨을 보여주고 있다. 따라서 初期菌數를 어느 水準 以下로 낮출 必要가 있으며, 10<sup>2</sup>個/ml를 超過하지 않도록 하여야 하며 만약 超過 時는 豫備濾過가 必須의이다.

Fig. 11은 濾過系의 組合에 따른 豫備濾過 및 精密濾過의 濾過特性 曲線을 比較한 것으로 Fig. 11-a는 不適合한 濾過系의 組合에 대한 것이고 Fig. 11-b는 理想的인 系의 組合을 나타낸 것이다.<sup>21)</sup> 精密濾過를 하기 전의 豫備 濾過의 經濟性을 強調하고 있으며 兩者間의 濾膜의 面積比는 9對1로서 兩膜이 同時에 粒子로 閉鎖되도록 面積比를 選定할 必要가 있다.

消要 濾過面積 A는 豫備 實驗結果로부터 ① 處理量, ② 最適溫度, ③ 適合濾過時間, ④ 濾液의 粘度, ⑤ 利用壓力등의 주어진 條件下에서 計算된다. 즉, A는

$$A = A_0 \times F_c = \frac{Q}{q} \times 3 \tag{28}$$

여기서 A<sub>0</sub>는 初期 膜面積, F<sub>c</sub>는 閉鎖係數로서 보통 2.5~3의 값이다. 初期 膜面積 A<sub>0</sub>는 Fig. 12에서 보인 바와 같은 膜의 特性資料

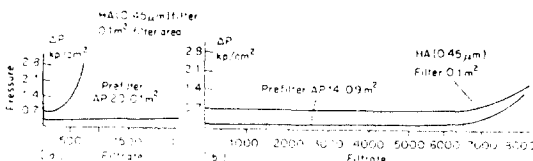


Fig. 11—豫備濾過 및 精密濾過의 濾過 特性曲線의 比較.

(a) 濾過系의 不適合한 組合에서의 濾過特性 曲線, (b) 濾過系의 理想的인 組合에서의 濾過 特性曲線

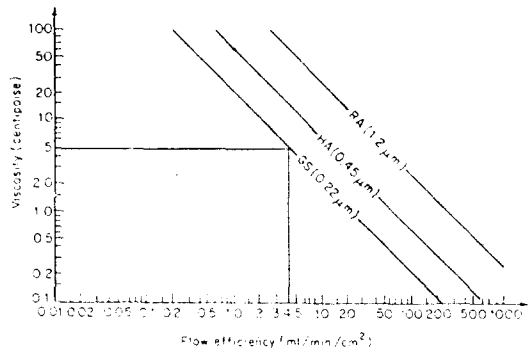


Fig. 12—定壓濾過에 있어서 膜의 粒子經에 따른 原液의 粘度와 處理流量과의 關係 (定壓=70cm Hg).

**Table VII**—精密 濾過膜의 細孔徑과 捕捉 *Bacillus Subtilis*(枯草菌)의 胞子 (0.5~0.8) × (1~2) μm, 3.6 × 10<sup>8</sup>個/100ml)

膜 filter의 種類	細孔徑(μm)	濾過中の 菌數(個/100ml)
셀룰로오즈系 membrane	0.45 0.65 0.8	0 0 1.5 × 10 <sup>2</sup>

濾過壓은 207KPa, 47mmφ의 holder 使用

로부터 구할 수 있다.<sup>21)</sup> 예를 들면 粘度 5 cP의 原液을 細孔徑 0.22 μm의 膜으로 濾過할 경우 最適 處理流速  $q$ 는 4ml/min/cm<sup>2</sup>로 된다.

3. 精密 濾過 特性: 精密濾過의 濾過特性은 通常 濾過의 경우와 基本的으로는 同一하다.

Fig.5-a와 같은 精密 濾過膜을 쓸 때에는 膜의 表面에 粒子가 捕捉된다. 이때 細孔의 크기는 粒子의 크기보다 작아서는 안된다. Table VII은 *Bacillus Subtilis*(枯草菌) 胞子(0.5~0.8) × (1.0~2.0) μm의 微粒子를 膜의 細孔徑을 變化시켜 가며 精密濾過 實驗을 實施한 結果이다.<sup>22)</sup> 膜의 細孔徑이 粒子의 크기보다 클때는 粒子는 細孔內에 들어온다. 그러나 粒子와 膜間에는 London-van der Waals의 引力등이 作用하여, 細孔壁에 粒子가 附着하고 따라서 下流에 나오는 粒子의 數는 적어진다.

Pall등<sup>23)</sup>은 *Pseudomonas diminuta*(0.3φ × 1μm)菌을 0.22 μm의 나일론66 精密 濾過膜을 使用하여 菌數의 減少率을 구한 바 Table VIII과 같은 結果를 얻었다. 또 0.8 μm의 同一 精密 濾過膜을 接쳐 實驗한 結果를 Table IX에 보이며, 1枚로 90%, 10枚로 99.99%가 阻止 可能함을 나타내고 있다.

그 밖에 工業의 生産處理를 위한 濾過裝置에 관한 參考資料로서는 Wallhäusser의 文獻<sup>24,25)</sup>이 많이 도움이 되리라 생각된다. 또 微粒子가 細孔을 지날 때의 電氣 抵抗의 變化를 探知함으로써 微粒子의 크기 및 分布나 菌數의 測定이 可能한 Coulter의 計數法<sup>26,27)</sup> 및 無菌室을 위한 粉塵의 空氣濾過<sup>28,29)</sup>에 對해서는 引用文獻을 參照해 주기 바란다.

## 結 論

通常 濾過法 및 精密 濾過法에 대한 基礎理論을 통하여 粒子狀 物質을 液體로부터 分離하는 方法 및 注射劑의 無菌性에의 應用에 關하여 檢討하였다. WHO가 勸告하고 있는 바와 같이 濾過系는 恒常 適切한 方法으로 嚴正 試驗되어야 함에 注目해야 할 것이다.

超純水의 利用은 製藥을 비롯하여 最近 半導體 工業, 에너지 製造業등에 重要視되고 있으며, 이는 微粒子狀 物質의 舉動에 관한 基礎研究 및 새로운 水質의 測定方法을 비롯하여, 要素技術

**Table VIII**—0.22μm 나일론 66 精密 濾過膜에 의한 bacteria의 試驗

精密濾過膜의 두께(mm)	1cm當의 菌數		減少率(%)	清澄係數 α (mm <sup>-1</sup> )
	上 流	下 流		
0.195	3.4 × 10 <sup>4</sup>	2.4 × 10 <sup>2</sup>	0.70	25.6
0.196	3.5 × 10 <sup>8</sup>	2.5 × 10 <sup>6</sup>	0.71	25.4

**Table IX**—0.8μm 精密 濾過膜·膜壓에 의한 α의 變化

精密濾過膜의 枚數	총 두께(mm)	減少率(%)	α (mm <sup>-1</sup> )
1	0.162	1.43	26.2
1	0.165	6.25	16.8
5	0.795	1.2 × 10 <sup>-4</sup>	20.0
5	0.747	1.3 × 10 <sup>-2</sup>	12.0
10	1.488	4.2 × 10 <sup>-7</sup>	13.0

의 開發, 資材의 開發 등 解決해야 할 問題點이 많이 남아 있는 것이 現在の 狀況임을 指摘해 둔다.

資料의 整理를 도와준 本 大學 藥學科 學生 姜惠欄嬢께 감사를 표하는 바이다.

### 文 獻

1. E.R. Riegel, *Chemical Process Machinery*, p.328, Reinhold, New York (1953).
2. 井伊谷綱一編, 粉體工學ハンドブック, p.576, 朝倉書店, 東京, (1965).
3. H.P. Grace, *A.I.Ch.E.J.* 2, 307 (1956).
4. 小久保良, 日本 化學工學, 29, 245 (1965).
5. J.M. Coulson and J.F. Richardson, *Chemical Engineering*, Vol. 2, p.125, p.128 Pergamon, New York (1978).
6. H.W. Cremer and T. Davies, *Chemical Engineering Practice*, Vol. 2 Butterworths (1956).
7. P.C. Carman, *Trans. Instn. Chem. Engr.* 15, 150 (1937): 16, 168 (1938).
8. B.F. Ruth, *Ind. Eng. Chem.* 27, 708 (1935).
9. 岡村幸雄, 白戶紋平, 日本 化學工學, 19, 104, 111 (1955).
10. 岡村幸雄, 白戶紋平, 日本化學工學, 20, 98 (1956).
11. 白戶紋平, 井伊谷綱一編, 粉體工學ハンドブック, p.586, 朝倉書店, 東京 (1965).
12. C.A. Jahreis, *Chem. Eng. Nov.* 11, 237, (1963).
13. K.J. Ives, *1st Pacific Chem. Eng. Congr.*, Part 1, p.100 (1972).
14. H.P. Grace, *A.I.Ch.E.J.* 2, 307 (1956).
15. P.H. Hermans and H.L. Bred'ee, *J. Soc. Chem. Ind.* 2T, 10 (1974).
16. 村瀬敏郎, 三分一致男, 粉體工學研究會誌, 3, 436, 524 (1966).
17. 清水博, 西村正人共編, 最近の膜處理技術とその應用, フジテクノシステム社 (1984).
18. K.H. Wallhäusser, *Pharm. Ind.* 36, 931 (1974).
19. J.C. Marshall and T.H. Meltzer, *Bull. Parenter. Drug Assoc.* 30, 214 (1976).
20. WHO, *World Health Organ. techn. Rep. Ser.* 418 Annex. 2. (1969).
21. Millipore AM202, *Handbook for Filtration*.
22. 佐藤久雄, 化學裝置, 13, 11 (1971).
23. Pall et al., 第52回 Colloid 化學과 界面化學 Symposium, Tenesy Univ., (1978).
24. K. H. Wallhäusser, *Pharm. Ind.* 38, 107 (1976).
25. K.H. Wallhäusser, *Advances in Pharmaceutical Sciences*, Vol. 5, p.37, Academic Press, New York (1982).
26. W.S. Choi, *Korea-Japan Powder Technology Seminar*, p.11, Kyung Ju (1985).
27. *Fine Particle Application Notes for Coulter Counter*, Coulter Ebeltronics LTD., Northwell Drive, Luton (1983).
28. W.S. Choi, 産業用 電氣掃除機の性能基準に 關する 研究, 日本勞動省 委託研究報告書 (1981).
29. 井伊各綱一, 集塵工學, p.193, 日刊工業新聞社, 東京 (1980).