

## 인산 일수소칼슘의 최적합성조건

신화우\* · 김윤설 · 김준희

원광대학교 약학대학

(Received December 29, 1997)

### Optimal Synthesis Conditions of Calcium Hydrogen Phosphate

Wha Woo Shin\*, Youn Seol Kim and Jun Hea Kim

College of Pharmacy, Won Kwang University, Iksan 570-749, Korea

**Abstract**—Calcium hydrogen phosphate was synthesized by reacting calcium chloride and sodium hydrogen phosphate solution in this study. It is well known that the particle size and yield of calcium hydrogen phosphate produced is greatly affected by the synthetic conditions such as the reactant concentration, reaction temperature, reacting time, mole ratio and drying temperature, etc. The purpose of this study is to investigate the optimum synthesis condition from the viewpoint of yield and sedimentation volume of the prepared calcium hydrogen phosphate powder according to a randomized complete block design proposed by G.E.P. Box and K.B. Wilson. It was found that the optimal synthetic conditions of calcium hydrogen phosphate were as follows: It was found that optimum temperature range of reactant solutions was 28~38°C and 32~42°C respectively, on the viewpoint of yield and sedimentation volume. The optimum concentration range of reactant solutions was 5.5~10.0% and 6.9~7.4% respectively, on the viewpoint of yield and sedimentation volume. The optimum mole ratio of  $\text{CaCl}_2$  to  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  was in the range of 1.2~2.0 and the optimum reacting time range was 8.5~11.0 minutes. The optimum drying temperature range was 39~41°C from the viewpoint of yield, but it was 39~43°C on the basis of sedimentation volume. Crystallographic analysis to X-ray diffraction patterns of commercially available calcium hydrogen phosphate and calcium hydrogen phosphate samples prepared in this study suggested that all samples tested belonged to monoclinic crystal system characteristic of  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  crystals.

**Keywords** □ Synthesis of Calcium hydrogen phosphate, Box-Wilson experimental design.

칼슘과 인산염의 보급제로 주로 사용되는 인산일수소칼슘의 합성에 관한 연구로는 Baslini S.<sup>1,2)</sup> 등은 석회유와 인산으로부터 공업적으로 제조하였고, Moss와 Kramer의 특허방법<sup>3)</sup>은 인산수용액에 수산화칼슘 수용액을(pH 4~5로 유지하면서)30~35°C에서 교반하여 반응시켜 생성된 침전을 수세한 후 40°C에서 건조하였으며, 일본약국방 제조방법은<sup>4)</sup> 염화칼슘수용액에 인산을 가한 후 인산일수소나트륨용액을 가하여 실온에서 제조하였고, Jensen<sup>5)</sup>은 0.5 mole의 염화칼슘과 0.5

mole의 인산일수소나트륨용액을 pH 9~10과 반응온도 100°C에서 반응시켜 제조하였으며, Grams<sup>6)</sup>는 산화칼슘, 수산화칼슘 또는 탄산칼슘의 현탁액에 묽은 인산을 15~110°C에서 작용시켜 제조하였고, Naito<sup>7~12)</sup> 등은 비료용 인산일수소칼슘의 제법에 대해 보고하였으며, Ishibashi<sup>13,14)</sup> 등은 치마용 인산일수소칼슘의 제법에 대해 보고하였다.

그리고 McDonald와 Miller<sup>15)</sup>는 인산일수소칼슘의 탈수방지기구에 대해서 연구한바 있다.

이와같이 인산일수소칼슘의 제조조건이 반응액의 온도, 반응액의 농도, 혼합비율 및 건조온도 등에 의해서 좌우됨을 추측할 수 있으나 각 문헌의 기재가 모두 일정

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 0653-850-6818 (팩스) 0653-850-6818

하지 않으며 또 경우에 따라서는 확실하지 않다.

본 연구에서 저자는 인산일수소칼슘의 각종 생성조건과 수득량 및 경질도와와의 상관성을 규명하기 위하여 염화칼슘과 인산일수소나트륨을 원료로 반응액의 온도, 반응액의 농도, 혼합비율( $\text{CaCl}_2/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), 작용시간 및 건조온도를 합성요인으로 하여 Box-Wilson 실험계획법<sup>16, 17)</sup>에 의하여 최적 합성조건을 추구하고 그 중 우수제품과 시판품에 대해서 X-ray회절상을 실험함으로써 인산일수소칼슘의 국산화의 자료에 공헌하고자 본 연구에 착수하여 다소의 지견을 얻었기에 그 결과를 보고하는 바이다.

### 실험방법

**시약** - 합성에 사용된 시약은 Calcium chloride (Wako pure chemical Industries, Ltd.), Sodium hydrogen phosphate(Wako pure chemical Industries, Ltd.), Silver nitrate(Hayashi pure chemical Industries, Ltd.) 기타시약은 대한약전제품 및 일급 시약을 사용하였다.

**기기** - X-ray diffraction pattern의 측정에 사용한 기기는 Geigerflex D/max rA X선 회절장치(Rigaku Co.)이다.

**합성실험계획** - 본 실험에 있어서 합성요인으로 채택한 것은 ① 반응액의 온도(t) ② 반응액의 농도(c) ③ 혼합비율( $\text{CaCl}_2/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )(r) ④ 작용시간(v) 및 ⑤ 건조온도(d)의 5종이며 각 요인을 다시 두 수준으로 나누어서 합성실험을 행하였다.

이 경우 조건의 모든 조합에 대해서  $2^5=32$ 회를 요하는 것이지만 실험회수를 감소시키고 거의 동등한 효과를 얻는 방법으로 직교배열표를 이용하였다.

요인 t, c, r, v, d 등의 두 수준을 각각( $t_1, t_2$ ), ( $c_1, c_2$ ), ( $r_1, r_2$ ), ( $v_1, v_2$ ), ( $d_1, d_2$ )등으로 표시하여 직교배열표에 따라서 각 수준의 조합을 표시하면 다음 Table I 및 Table II와 같다.

**합성방법** - 염화칼슘용액을 교반기를 장치한 비이커에 넣어 가열하고, 별도로 미리 가온한 인산일수소나트륨의 용액을 보온칼대기에서 염화칼슘용액과 동일온도로 가열하여 양액이 소요온도로 되었을 때에 염화칼슘용액을 일정속도로 교반하면서 인산일수소나트륨 용액을 추가 반응시켰다. 주가가 끝난 다음 1분간씩 교반을 계속하여 반응을 완결시키고 생성된 인산일수

Table I— Each level of synthetic conditions

Factors	Level		Symbol
	1	2	
Temp. of reactant Soln.(°C)	25	45	t
Concn. of reactant Soln.(%)	4	10	c
Mole ratio [ $\text{CaCl}_2$ ]/[ $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ]	1	2	r
Reacting time (min.)	5	15	v
Drying temp.(°C)	30	50	d

Table II— Experimental design by orthogonal array table

Exp. No.	Factors				
	t	c	r	v	d
I	1	1	2	1	2
II	2	1	1	1	1
III	1	2	1	1	2
IV	2	2	2	1	1
V	1	1	2	2	1
VI	2	1	1	2	2
VII	1	2	1	2	1
VIII	2	2	2	2	2

소칼슘의 침전을 실온으로 정치 냉각한 다음 가급적 동일량의 세척수로 경사법으로  $\text{Cl}^-$ 의 반응이 없을 때까지 세척한 다음 흡인여과한 침전을 소요온도로 향량이 될 때까지 건조하여 건조된 침전을 약절구에서 연마 분쇄하였으며 그 무게를 달아 수득량으로 하였다. 그리고 각 제품을 약전규정 침강시험 측정법에 의해서 실험하였다.

**X선 회절법**<sup>18)</sup> - 시료를 약절구에서 분쇄하여 200 mesh체를 통과한 분말을 Geigerflex D/max rA X선 회절장치를 사용하여 측정하였다. 측정조건은 상온에서 Target Cu Ka (Ni filter), Start angle  $0^\circ$ , Stop angle  $90^\circ$ , Scanning Speed  $2^\circ/\text{min.}$ , Chart Speed  $20 \text{ mm/min}$ 로 측정하였으며, 얻어진 Graph는 Bragg의  $n\lambda=2d \sin\theta$ 값을 읽어 d값을 구하고 X선 불탈data (Joint Committee on powder Diffraction Standards Card)에 의하여 그 결정형과 화학조성을 비교 분석하였다.

### 결과 및 고찰

**합성실험결과** - 합성실험계획 및 합성방법에 의해서 각종 제품을 합성하여 수득량 및 침강시험을 측정한 결과는 다음 Table III과 같다. 실험계획에 의한 5요인 t, c, r, v, d와 수득량 및 침강시험이 1차 방정식의 합

Table III— Experimental results by various experimental designs

Exp. No.	Factors					yield(g)		Sedimentation Volume(ml)	
	t	c	r	v	d	Each	Average	Each	Average
I	1					23.14		4.8	
	2	1	1	2	1	23.30	23.30	4.3	4.20
	3					23.46		3.5	
II	4					21.55		5.2	
	5	2	1	1	1	21.38	21.45	4.6	4.87
	6					21.42		4.8	
III	7					23.93		6.0	
	8	1	2	1	1	23.05	23.40	5.2	5.73
	9					23.22		6.0	
IV	10					24.02		4.8	
	11	2	2	2	1	24.30	24.12	5.0	4.90
	12					24.05		4.9	
V	13					23.42		5.1	
	14	1	1	2	2	23.65	23.52	5.1	5.17
	15					23.50		5.3	
VI	16					21.50		5.4	
	17	2	1	1	2	21.85	21.67	5.5	5.47
	18					21.67		5.5	
VII	19					22.05		5.0	
	20	1	2	1	2	22.80	22.73	5.2	5.40
	21					23.35		6.0	
VIII	22					22.90		3.0	
	23	2	2	2	2	24.16	23.81	2.8	3.43
	24					24.36		4.5	

t: Temp. of reactant Soln.(°C) v: Reacting time (min.)  
 c: Concn. of reactant Soln. (%) d: Drying Temp. (°C)  
 r: Mole ratio [CaCl<sub>2</sub>]/[Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>]

수관계를 만족시키는 것으로 가정하면 다음 (1)식이 성립된다.

$$Y = b_0 + b_1t + b_2c + b_3r + b_4v + b_5d \quad (1)$$

따라서 본 실험결과에 의해서 b<sub>0</sub>, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, b<sub>3</sub>, b<sub>4</sub>, b<sub>5</sub>를 구하는 것이 당면의 목적인바, 실험조건으로서는 Table I에 표시한 각 요인의 두 수준의 조합에서 실험했으므로 상기 6원 1차 방정식을 풀수는 있지만 대단히 복잡하므로 조건으로 선택한 수치를 변수전환을 시키기 위한 방침으로서 간략화하면

(1) 원점은 두 수준의 중앙에 두고 이를 0으로 표시한다.

(2) 각 수준과 원점과의 거리는 두 수준 간격의 1/2을 척도로하여 계산한다.

이 방침에 따라 변환식은 다음과 같이 쓸수 있다.

$$T = \frac{t-35}{10}, C = \frac{c-7}{3}, R = \frac{r-1.5}{0.5}$$

$$V = \frac{v-10}{5}, D = \frac{d-40}{10} \quad (2)$$

(2)식에 의하여 T, C 등의 두 수준은 낮은편이 각각 -1, 높은편이 각각 +1 이라고 하여 변환하면 (1)식도 따라서 변환되어 (3)식이 된다.

$$Y = b'_0 + b'_1T + b'_2C + b'_3R + b'_4V + b'_5D \quad (3)$$

이상을 요약하고 정규방정식을 풀어 (3)식에 대입하면 (4)식이 된다.

$$\left. \begin{aligned} &\text{수득량의 경우} \\ &\text{④ } Y = 23 - 0.24T + 0.52C + 0.69R - 0.07V + 0.05D \\ &\text{침강시험의 경우} \\ &\text{⑤ } Y = 4.9 - 0.23T - 0.05C - 0.48R - 0.03V - 0.2D \end{aligned} \right\} (4)$$

더욱 T, C 등을 t, c등으로 역전환을 하면 다음 (5)식을 얻는다.

$$\left. \begin{aligned} \textcircled{a} Y &= 23 - 0.24 \left( \frac{t-35}{10} \right) + 0.52 \left( \frac{c-7}{3} \right) + \\ & 0.69 \left( \frac{r-1.5}{0.5} \right) - 0.07 \left( \frac{v-10}{5} \right) + 0.05 \left( \frac{d-40}{10} \right) \\ \textcircled{b} Y &= 4.9 - 0.23 \left( \frac{t-35}{10} \right) - 0.05 \left( \frac{c-7}{3} \right) - \\ & 0.48 \left( \frac{r-1.5}{0.5} \right) - 0.03 \left( \frac{v-10}{5} \right) - 0.2 \left( \frac{d-40}{10} \right) \end{aligned} \right\} (5)$$

(5)식의 T, C, R, V, D의 계수를 비교 대조해서 다음과 같이 요약할 수 있다.

㉑ 수득량의 경우

(1) T, C, R의 계수에 비해 V, D의 계수는 절대치가 적으므로 Table IV에 표시한 척도만큼씩 각 요인을 변화시켰을 경우에 수득량 data에 대한 영향력을 T, C, R이 크고 V, D는 작다.

(2) C, R, D의 계수는 정(+) T, V의 계수는 부(-)이므로 실험 영역내에서 C, R, D를 증가시키면 수득량

치는 증대 하고 T, V를 감소시키면 역시 수득량치는 증대한다.

㉒ 침강시험의 경우

(1) T, R, D의 계수에 비해서 C, V의 계수는 절대치가 적으므로 Table V에 표시한 척도만큼씩 각 요인을 변화시켰을 경우에 침강시험 data에 대한 영향력은 T, R, D가 크고 C, V는 작다.

(2) T, C, R, V, D의 계수는 모두 부(-)이므로 실험 영역내에서 T, C, R, V, D를 감소시키면 침강시험치는 증대한다.

이상 1차 실험결과에 의해서 최적조건의 방향은 정하였으므로 (5)식의 계수를 이용하여 제 2차 실험경로를 정하기 위해 Table IV 및 Table V를 만든다.

Table IV 및 Table V의 최하단의 값을 1step으로 하여 원점으로부터 진행하여 정방향과 부방향으로 각각 10step씩 진행하는 사이의 경로와 이것에 의한 제2차 실험결과를 표시하면 다음 Table VI 및 Table VII과 같다.

단 본 실험에서 각 요인의 step차 특히 반응액의 온

Table IV—Units of step ㉑

Parameter	Factors				
	t	c	r	v	d
Zero point	35	7	1.5	10	40
Class	10	3	0.5	5	10
Coefficient (b')	-0.24	0.52	0.69	-0.07	0.05
Class×b'	-2.4	1.56	0.345	-0.35	0.5
Unit by t=1	-1	0.65	0.144	-0.146	0.208
		→ 0.5	→ 0.1	→ 0.2	→ 0.2

Table V—Units of step ㉒

Parameter	Factors				
	t	c	r	v	d
Zero point	35	7	1.5	10	40
Class	10	3	0.5	5	10
Coefficient (b')	-0.23	-0.05	-0.48	-0.03	-0.2
Class×b'	-2.3	-0.15	-0.24	-0.15	-2.0
Unit by t=1	-1	-0.065	-0.104	-0.065	-0.869
		→ -0.05	→ -0.1	→ -0.1	→ -0.5

Table VI—Second experimental results ㉑-1

Exp. No.	t(°C)	c(%)	r([CaCl <sub>2</sub> ]/[Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ])	v(min.)	d(°C)	Yield(g)		
						Each	Average	
O	25	35	7	1.5	10.0	40	24.67	24.60
	26						24.41	
	27						24.72	
III	28	32	8.5	1.8	9.4	40.6	24.90	24.85
	29						24.78	
	30						24.87	
V	31	30	9.5	2.0	9.0	41.0	25.19	25.21
	32						25.20	
	33						25.24	
VII	34	28	10.0	2.0	8.6	41.4	24.40	24.41
	35						24.44	
	36						24.39	
X	37	25	10.0	2.0	8.0	42.0	22.21	22.23
	38						22.20	
	39						22.28	

Table VI— Second experimental results ㉔-2

Exp. No.	t(°C)	c(%)	r([CaCl <sub>2</sub> ]/ [Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ])	v(min)	Yield(g)	d(°C)		
						Each	Average	
III'	40	38	5.5	1.2	10.6	39.4	23.95	23.99
	41						24.09	
	42						23.93	
V'	43	40	4.5	1.0	11.0	39.0	21.63	21.66
	44						21.70	
	45						21.65	
VIII'	46	43	4.0	1.0	11.6	38.4	21.00	21.23
	47						21.44	
	48						21.25	

Table VII— Second experimental results ㉔-1

Exp. No.	t(°C)	c(%)	r([CaCl <sub>2</sub> ]/ [Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ])	v(min.)	d(°C)	Sedimentation Volume(ml)		
						Each	Average	
O	49	35	7.00	1.5	10.0	40.0	6.65	6.61
	50						6.48	
	51						6.70	
III	52	32	6.85	1.2	9.7	38.5	6.01	5.90
	53						5.77	
	54						5.92	
V	55	30	6.75	1.0	9.5	37.5	4.47	4.62
	56						4.64	
	57						4.75	
VII	58	28	6.65	1.0	9.3	36.5	4.21	4.24
	59						4.21	
	60						4.30	
X	61	25	6.50	1.0	9.0	35.0	4.07	4.10
	62						4.06	
	63						4.17	

Table VII— Second experimental results ㉔-2

Exp. No.	t(°C)	c(%)	r([CaCl <sub>2</sub> ]/ [Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ])	v(min.)	d(°C)	Sedimentation Volume(ml)		
						Each	Average	
III'	64	38	7.15	1.8	10.3	41.5	8.17	8.23
	65						8.20	
	66						8.32	
V'	67	40	7.25	2.0	10.5	42.5	10.15	10.02
	68						10.00	
	69						9.91	
VIII'	70	42	7.35	2.0	10.7	43.5	6.08	6.10
	71						6.05	
	72						6.17	
X'	73	45	7.50	2.0	11.0	45.0	5.04	5.23
	74						5.45	
	75						5.20	

도 등에 있어서 3°C이하 정도의 차이로서는 그 유의성을 분별하기가 기술상 곤란하기 때문에 몇 step씩 간격을 두어 실험하였다.

각 조건에서 합성한 제품과 시판품의 X-선 회절상을 측정비교해 본 결과, 그 결정학적 data는 합성한 제품과 시판품의 결정형이 모두 단사정계(monoclinic형)이

었고 7.6283(011), 4.25(021), 3.80(023)면이 발달하여  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 의 특징을 이루었다.

## 결 론

염화칼슘과 인산일수소나트륨 용액을 원료로하여 합성요인으로 1) 반응액의 온도 2) 반응액의 농도 3) 혼합비율( $[\text{CaCl}_2]/[\text{Na}_2\text{HPO}_4]$ ) 4) 작용시간 및 5) 건조온도를 채택하여 수득량과 침강시험을 기준으로 Box-Wilson 실험계획법에 의하여 최적합성조건을 추구하고, 그 중 우수제품과 시판품에 대하여 X-선 회절상을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수득량을 기준으로 하였을 때의 최적합성범위는
  - 1) 반응액의 온도 범위는 28~38°C,
  - 2) 반응액의 농도 범위는 5.5~10.0%,
  - 3) 혼합비율 $[\text{CaCl}_2]/[\text{Na}_2\text{HPO}_4]$  범위는 1.2~2.0,
  - 4) 작용시간의 범위는 8.5~10.5 min.,
  - 5) 건조온도의 범위는 39~41°C이고
2. 침강시험을 기준으로 하였을 때의 최적합성범위는
  - 1) 반응액의 온도 범위는 32~42°C,
  - 2) 반응액의 농도 범위는 6.9~7.4%,
  - 3) 혼합비율 $[\text{CaCl}_2]/[\text{Na}_2\text{HPO}_4]$  범위는 1.2~2.0,
  - 4) 작용시간의 범위는 10~11 min.,
  - 5) 건조온도의 범위는 39~43°C이다.
3. 합성제품과 시판품의 X-선 회절상을 측정 비교한 결과

그 결정학적 data는 합성한 제품과 시판품의 결정형이 모두 단사정계이었고 7.6283(011), 4.25(021), 3.80(023)면이 발달하여  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 의 특징을 이루었다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1997년도 원광대학교 교비연구비의 지원에 의하여 이루어 졌으므로 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Baslini S. P. A. : Dicalcium phosphate for fodder and foods made from phosphoric acid and lime. *Ger. Offen.*, **2**, 723, 831 (1978).
- 2) Caswell, Bruce F. : Preparation of Dicalcium phosphate. U.S.patent., 4, 265, 867 (1981).
- 3) Moss H. V. and Kramer M. G. : U. S. patent. 2, 287, 699 (1942).
- 4) 日本公定書協會 : 第十改正 日本藥局方解説書, D. 968 (1981).
- 5) Jensen, Rathley : Calcium phosphate Dibasic. *Inorganic Synthesis* **4**, 19, 20 (1953).
- 6) Grams, Gerhard : Dicalcium phosphate. *Ger.*, **2**, 153, 725 (1978).
- 7) Naito, Toshio; Okauchi, Takumi and Kitatsuno, Kazuo : Anhydrous Calcium hydrogen phosphate. Japan, 76, 31, 238 (1976).
- 8) Enomoto, Takamitsu, Ocura, Motoshige and Ono, Tetsuhiro : Anhydrous Secondary Calcium phosphate. *Ger. offen.*, **2**, 602, 775 (1976).
- 9) Schuelke, Ulrich, Kayser, Renate and Richter, Herfried : Phosphate fertilizers. *Ger. (East) DD* **208**, 971 (1984).
- 10) Entzmann, Karl; Kalman, Gyoryay; Varga, Janos; Vecsei, Miklos; Jankovich, Gabor and Kozicz, Laszlone : Synthetic fertilizer Containing dicalcium phosphate. *Ger. offen.* **2**, 819, 845 (1978).
- 11) Peng, Shu Lin and Braz, Pedido PI : Dicalcium phosphate fertilizer for direct application, B R 82, 02, 772 (1983).
- 12) Bridger, Grover L., Drees, Carl B. and Roy, Amitava H. : A new process for production of purified phosphoric acid and/or fertilizer grade dicalcium phosphate from various grades of phosphatic materials. *Ind. Eng. Chem. process Des. Dev.* (1981).
- 13) Ishibashi, Hiroaki : Production of high-purity calcium hydrogen phosphate and Ammonium chloride, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 27, 877 (1980).
- 14) 羅雲龍外 : 第二磷酸칼슘의 製造條件에 따른 性状研究, *J. Korean pharm. Sci.*, **6(1)** 26 (1976).
- 15) McDonald, G. A. and Miller, D. : U. S. patent 2, 018, 410 (1935).
- 16) Box, G. E. P. and Wilson, K. B. : On the experimental attainment of optimum conditions. *J. Roy. Stat. Soc. Ser. B.* **13**, 1 (1951).
- 17) 岡田壽太郎 : 最適反應條件의 追求-Box-Wilson計劃とは, *化學の領域*, **15(1)**, 16 (1961).
- 18) J. C. P. D. S. : Powder Diffraction File Sets. 11, 15 (Revised) 11-293.