

합성규산알루미늄의 최적 제조조건에 관한 연구

이 계 주

충남대학교 약학대학

(Received February 8, 1989)

A Study on the Optimum Manufacturing Conditions of Synthetic Aluminum Silicate

Gye Ju Rhee

College of Pharmacy Chung-Nam National University, Daejeon, Korea

Abstract—The optimum reaction conditions for the acid consuming capacity of aluminum silicate synthesized from the reaction of sodium silicate solution and potassium aluminum sulfate solution were investigated by Box-Wilson experimental design, and the micromeritic properties were examined by the means of BET N_2 adsorption, Hg penetrometer and methylen blue adsorption. The chemical composition of the samples were analyzed by gravitic method. The results were found to be as follows: optimum reaction temperature 54.7 °C, both concentrations of reactant soln 15.7%, reactants molar ratio (Al/Si) 0.5 and drying temperature 65.0 °C.

The acid consuming capacity of the sample prepared by above optimum conditions was 68 ml and the chemical composition was $Al_2O_3 \cdot 3.6SiO_2 \cdot 3H_2O$. The relationship between acid consuming capacity and micromeritic properties could not found in the range of experiments. Therefore, it is assumed that the acid consuming mechanism of aluminum silicate depends on the neutralization of Al_2O_3 and buffer action of SiO_2 in sample.

Keywords □ Acid consuming capacity, Box-Wilson experimental design, micromeritic properties, BET N_2 adsorption, Hg penetrometer.

제산 흡착 수렴작용을 갖는 합성규산알루미늄은 미주신경 흥분증상을 수반하는 위액분비과다, 위궤양, 십이지장궤양 등에 적용되는 약전수제 약물로서, 그 작용은 위점막을 피복하여 위의 궤양부위나 염증부위에 미치는 위액의 자극을 차단하고 위산을 서서히 중화하면서 부생하는 규산이 과잉의 위산을 흡착하고 염화알루미늄은 위벽을 수렴하면서 위의 연동운동을 조절하는 기능을 갖는다.

이 약물의 제조는 1915년에 Partrick¹⁾이 처음으로 합성하였고 1926년에 Nickritsch가, 30년대에는 磯部와 岡, 龜山 등이 제법을 보고한 이후 최근에는 羅²⁾가 제조조건과 수율과의 관계를 보고하였다.

합성규산알루미늄의 조성은 $Al_2O_3 \cdot 6SiO_2 \cdot 2H_2O$ ³⁾라고 알려있으나 아직 이에 대한 명확한 규명이

없을 뿐더러, 제산능과 조성과의 관계를 검토 보고된 바가 없고, 다만 그 조성은 제조조건에 따라 달라지는 것으로 알려져 있으나 제조조건과 제산능과의 상관성에 관한 체계적 연구가 아직 없다. 이에 저자는 제산능과 최적 제조조건과의 관계를 규명하고자 Box-Wilson 이 통계적으로 고안한 실험계획을 활용하여 이의 최적조건을 추구하고, 제산능에 미치는 물성을 검토하고자, 화학적 조성분석 흡착능 및 분체학적 성질을 BET 질소흡착과 수은 침투시험을 통하여 검토하였다.

실험 및 방법

1. 규산알루미늄의 합성

다음 실험계획의 각 인자에 상응하는 수준에 따라

칼륨백반의 수용액에 규산나트륨(Na_2O 17.5%, SiO_2 36.7%, H_2O 54.0%) 용액을 교반하면서 5 ml/min의 속도로 추가하여 생성된 침전을 30분간 교반 속성시킨 다음 여과세척하고 각 수준의 온도에서 가열 건조시켰다.

2. 실험계획 설계

최적 조건을 실험적으로 얻는 문제는 Hotelling (1941)과 Friedman 및 Savage(1947)에 의하여 제기되어 거론되었다. 실험에 있어서 측정값(η)은 계량적인 인자(k)나 정확한 측정과 조성이 가능한 변수(x_i)의 수준에 의존한다고 생각된다. 따라서 인자수준($U=1, \dots, N$)의 U^m 차 조합에 대하여 살펴 보면 $\eta u = \varphi(x_1 u, x_2 u, \dots, x_k u)$ 이다. 조정할 수 없는 인자들을 회피할 수 없기 때문에 측정값(y_u)은, 반복된 측정치의 평균(ηu)이 반복할 때마다 편차(σ^2)을 갖고 상이하게 나타난다. 따라서 실험을 설계함에 있어서 전 k 차원 공간에 있어서 우리가 실험 영역이라 부르는 인자의 변화가 실제한계로 구분되는 영역이 있다. 문제는 가장 작은 수의 실험회수로부터 η 가 최대나 최소인 범위내의 점($x_1^0, x_2^0, \dots, x_k^0, \dots, x_k^0$)을 발견하는 것이 본 실험방법의 개념이다. 본 실험에서는 값을 생산능으로 취하였으며, 이 값에 영향을 주는 인자들은 온도 압력 반응시간 및 반응물의 농도 및 물 비율과 건조온도와 같은 변수들이다.

이와 같은 가정하에서 시험을 가장 효과적으로 최소의 실험회수로부터 최적반응조건을 찾아내는데 통계적으로 실험방법을 고안한 Box-Wilson 계획^{4,5)}에 의하여 다음과 같은 실험계획으로 실험을 진행하였다. 즉 실험에서 선택한 요인은 반응온도(t), 건조온도(d), 반응액의 농도(c) 및 반응액의 물비 Al/Si(m)를 선택하여 Table I과 같이 2수준으로 나누고 직교배열⁶⁾에 의한 각 수준의 조합에 따라 3회 실험하여 평균치를 취하였다(Table II).

위의 가정에 의하여 측정치 생산능이 요인의 변화에 따라 비례한다고 가정하면 4원 1차 방정식(1)을 성립시킬 수 있다.

$$y = b_0 + b_1 t + b_2 d + b_3 c + b_4 m \quad (1)$$

즉 4요인의 변화에 따라 측정치 y 가 요인의 변화량에 비례해서 변화된다고 판정한다. 이 결과로부터 원점을 2수준의 중앙에 놓고 각 수준과 원점과의 거

리는 2수준간의 1/2을 척도로 하여 계산한다. 이와 같은 2수준은 높은 수준이 +1, 낮은 수준이 -1로 주어져서, 변환된 결과는 식 (1)이 식 (2)가 된다.

$$y = b'_0 + b'_1 T + b'_2 D + b'_3 C + b'_4 M \quad (2)$$

실험결과를 정규방정식으로 풀면 각 계수를 얻을 수 있고, 이를 식 (2)에 대입하면 식 (3)을 얻는다.

$$y = 36.73 + 4.83T + 0.13C - 2.63D - 5.94M \quad (3)$$

이 결과로부터 다시 $T=1$ 을 단위로 하여 원점으로부터 최대경사 상승법으로 16개의 step 시험을 거친 다음 결과가 가장 좋은 조건이 원점으로부터 최적반응 조건에 접근한 점으로 생각하고 다시 2차식을 가정하여 요인을 TDM으로 한정하고, 원점과 척도에 따라 유심복합 계획⁷⁾으로 5수준으로 확장한 실험결과로부터 식 (4, 5)를 유도하였다.

$$y = b_0 + b_1 t + b_2 d + b_3 m + b_{11} t^2 + b_{22} d^2 + b_{33} m^2 + b_{12} td + b_{13} tm + b_{23} dm \quad (4)$$

이 결과로부터 가장 큰 생산능을 갖는 최적조건을 얻기 위하여 y 값을 0으로 하고 편미분하여 TDM을 얻고 다시 역산하여 tdm의 값을 얻었다.

3. 생산능 실험

대한약전⁸⁾ 합성규산알루미늄의 생산도 측정법에 따라 시험하였다.

4. 흡착능 시험

대한약전 약용탄의 흡착능 시험법에 따라 시험하였다.

5. BET N_2 흡착시험

Micromeritics사 Model Accu Sorb 2100E형 BET N_2 흡착⁹⁾ 장치를 써서, 시료 0.4g에 대하여 out gas 온도 300°C, 10^{-3} torr/min에서 240분간 활성화시킨 다음, He gas로 dead volume을 측정하고, N_2 gas를 78°K에서 포화 압력까지 흡착시키고 BET 식 $\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{V_0 b} + \frac{(b-1)D}{V_0 b P_0}$ 에 대입하고, 전산처리하여 각 시료의 비표면적을 산출하였다.

6. 수은침투 시험

시료 약 0.6g을 정취하여 Micromeritics사 Pore size Penetrometer Model 9300을 사용하여 Penetrometer No. 14.0332 powder용 3ml cap

을 사용하여 압력 1-29500psi 까지 측정하여 동공반경 용적 및 그 분포를 측정하였다.

7. 화학조성 분석

Aluminum 분석—시료 0.1-0.2g을 취하여 polyethylene bottle에 넣고서 증류수 소량으로 적신 후 진한 염산 10ml 정도에 진한 HF를 점적하면서 저어준 후 뚜껑을 덮고서 하루 방치한다. 이 용액을 일정량으로 희석하여 시료속에 Al 량이 20-50µg/ml가 되게 한 후 Al 표준용액을 일정량씩 가하여 standard addition 방법으로 파장 309.3 nm, slit 0.5, lamp current 10mA에서 원자흡광도를 측정하여 시료속의 Al 량을 측정하였다. 사용 기종은 atomic absorption spectrophotometer, Varian Model 1475를 사용하였다.

Si 정량—Pt crucible에서 알카리 용융시키고 증류수로 침출하여 산성에서 침전하는 함수규산 SiO₂·nH₂O를 가열하여 SiO₂로 만든다음, HF를 처리하여 SiF₄를 휘발시킨 다음 감량법으로 SiO₂를 측정하였으며 수분함량은 시료와 Al₂O₃ 및 SiO₂의 차로부터 산출하였다.

결과 및 고찰

최적조건—Box-Wilson 계획에 따라 실험한 결과 각 요인이 생산능에 미치는 영향은 1차식 $y = b_0 + b_1t + b_2c + b_3d + b_4m$ 을 가정한 실험으로부터 계수를 구하고 원점을 두 수준에 두고 0으로 표시하고 각 수준과 원점과의 거리는 두 수준 간격의 반을 척도로 계산하여 변환시킨 식은 (4)식이 되었다.

$$y = 36.73 + 4.83T + 0.13C - 2.63D - 5.94M \tag{3}$$

$$T = \frac{t-53}{4} \quad D = \frac{d-67.7}{6} \quad C = \frac{c-15}{5} \tag{4}$$

$$M = \frac{m-0.415}{0.075} \tag{4}$$

식 (3)은 각 요인 TCDM가 변화한 경우 생산능 y가 요인의 변화량에 비례해서 변화하는 것으로 판단한 식이기 때문에, 이 식을 적용하여 실험영역내의 임의의 tcdm을 대입하면 실험하지 않아도 생산능(y)을 추정할 수 있다. 또한 TCDM의 계수를 비교 대조하여 볼 때 절대치가 큰 인자는 생산능에 미

Table I—Factors and levels of reaction.

Factor	Symbol	Unit	Level 1	Level 2
concentration of reactants	c	%	10	20
reaction temperature	t	°C	30	60
drying temperature	d	°C	50	100
molar ratio of reactants	m	Al/Si	0.33	0.50

치는 영향이 크고, 작은 인자는 그 영향이 작을 것이다. 또한 그 부호가 정이면 생산능을 증가시킬 것이며 부이면 감소시킬 것이다. 따라서 실험결과로부터 검토하면 반응물의 몰비와 반응온도가 생산능에 영향을 가장 크게 미치고, 다음이 건조온도의 순이며 반응액의 농도는 가장 영향을 작게 미친다. 이들 인자가 미치는 영향의 방향은 반응온도와 농도는 클수록 생산능이 양호하고, 몰비와 건조온도는 작을수록 생산능이 좋은 경향이다.

Table I의 수준을 Table II와 같은 직교배열표에 따라 실험수 1/4을 실시하고 그 결과를 Table II에 표시하였다.

1차 실험결과에서 최적조건에 방향이 결정되었으므로 이어서 (3)식의 계수를 이용한 경로시험을 하였다. 즉 이 결과로부터 T=1을 단위로하여 원점으로부터 최대 경사상승법으로 step 시험을 시행하였으나 여기에서는 최적조건에 추정이 곤란하므로 다시 step 13(최대치)을 기준으로하여 2차식을 가정하여 실험하고 접근점을 확인하였다. 즉 1차식을 가정한 실험은 요인의 수준을 2로 한정하였으나 2차식을 가정한 실험에서는 step 시험의 최근접점을 기준으로하여 4요인중 몰비(c)는 고정시키고 영향을 크게 미치는 3요인(tdm)의 수준을 증가시켜 5수준의 유심복합계획으로 실험한 결과는 Table III와 같다.

여기에서 실험영역의 원점과 각 요인의 척도를 Table IV와 같이 정리하면 간략화의 변환식은 (5)식과 같다.

$$\left. \begin{aligned} T &= \frac{t-53}{4} = 0.4184 & t &= 55 \\ D &= \frac{d-57.7}{6} = -0.3689 & d &= 66 \\ M &= \frac{m-0.359}{0.03} = 0.0737 & m &= 0.357 \end{aligned} \right\} \tag{5}$$

Table II—Orthogonal array table of experimental factors.

Factors	Exp No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
t(°C)	30	60	30	60	30	60	30	60	
c(%)	10	10	20	20	10	10	20	20	
d(°C)	100	50	50	100	100	50	50	100	
m(Al/Si)	0.33	0.33	0.33	0.33	0.50	0.50	0.50	0.50	
Acid consuming capacity(ml/g)	46.4	42.5	52.0	30.0	11.9	45.6	17.3	48.1	
yield(%)	72.8	95.4	89.1	84.1	72.2	83.2	81.5	93.4	

Table III—Data obtained by three factors rational combination.

Factor	Exp. No.															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
T	-1	+1	-1	+1	-1	+1	-1	+1	-2	+2	0	0	0	0	0	0
D	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1	+1	0	0	-2	+2	0	0	0	0
M	+1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1	0	0	0	0	-2	+2	0	0
y	62.96	56.76	59.60	66.36	63.44	56.36	57.52	51.40	62.24	62.08	57.16	47.46	48.00	56.44	56.48	55.48

Table IV—Three factors for central composition design.

Factor	t	d	m
origcin	53	67.7	0.359
measure	4	6	0.03

식 (5)에 의한 변환된 결과로부터 식 (6)을 얻고 Table III을 이용하여 정규방정식을 연립으로 풀면 식 (7)의 추정식을 얻는다.

$$y = b_0' + b_1'T + b_2'D + b_3'M + b_{11}'T^2 + b_{22}'D^2 + b_{33}'M^2 + b_{12}'TD + b_{13}'TM + b_{23}'DM \quad (6)$$

$$y = 67.82 - 0.81T - 1.54D + 0.195M + 1.545T^2 - 0.955D^2 - 0.940M^2 + 1.733TD - 2.12TM - 1.5DM \quad (7)$$

여기에서 가장 큰 y 값을 얻기 위하여 각 요인에 대한 y 값을 0으로 하고 편미분하면 $T=4.184$, $D=-0.3689$, $M=-0.0737$ 이고, 이것을 다시 tdm으로 역환산하면, $t=55^\circ$, $d=66^\circ$, $m=0.5(0.357$ 의 Si 함량치 환산)을 얻을 수 있다. 즉 반응온도 55° , 건조온도 65° , 반응물의 몰비 0.5을 취하고, 반응액의 농도는 step 시험에서 가장 큰 값 15%을 선택하였을 때 식 (7)로부터 생산도 y 값은

68ml/g이었으며 이 값은 실험적으로 확인할 수 있었다.

이와 같은 조건하에서 제조된 합성규산알루미늄은 약전에서 규정한 생산도 50.0ml/g에 비하여 우수한 제품이라 생각되며, 또한 Box-Wilson 계획은 실험회수를 상당히 감소시키고 최적조건을 통계적으로 추구할 수 있는 실험계획으로서 대단히 효과적인 실험설계라고 생각된다.

흡착능—생산능과 흡착능과의 상관성을 파악하고자 시료중 생산능이 상이한 전형적인 3개의 시료에 대하여 methylene blue 흡착시험을 시행한 결과는 Table V와 같다.

Table V에서 보듯이 생산능과 흡착능과의 관계는 역비례의 관계가 있어서, 생산능이 높을수록 흡착능이 낮아짐을 알 수 있다. 이는 합성규산알루미늄의 생산능이 물리적 흡착에 의한 작용은 없고, 오히려 흡착력이 생산능에 비하여 떨어지는 현상이 나타나고 있어서, 생산능과 흡착능과의 상관성은 없다고 생각된다. 일본약국방⁸⁾ 제 6개정 합성규산알루미늄항에서 흡착력 시험을 메칠렌블루로 규정하였다가 삭제된 원인도 이와 관련이 있는 것으로 생각되며, 또한 이는 羅²⁾의 결과와 일치하며, 그간의 발표와는 달리 합성규산알루미늄의 생산작용이 주로 중화작용과 원충 및 수렴작용에 의존하며 흡착작용은 거의

Table V—Adsorption power[@] of typical different three samples.

Sample, No	1	2	3
Capacity			
Acid consuming capacity	11.9	30.0	54.6
Adsorption Power	5.9	3.2	1.0

[@]adsorption power was measured by means of active carbon in KP.

없는 것으로 생각된다.

비표면적과 동공구조—분말성 약품의 분체학적 성질이 제산능에 미치는 영향을 검토하고자 BET N₂ 흡착법에 의한 평형압하에서의 시료에 대한 N₂ 흡착량으로부터 N₂ 분자의 흡착면적을 16.2A²로 간주하고 BET 식으로부터 산출한 각 parameters는 Table VI와 같다.

이 결과로부터 합성규산알루미늄의 제산능과 비표면적과의 관계를 살펴보면, 시료 2번의 비표면적이 가장 커서 302m²/g인데 비하여, 30ml/g의 제산능에 불과하고, 제산능이 54.6ml/g인 3번 시료는 제산능이 가장 좋은 반면에 그 비표면적은 94m²/g로서 가장 작은 비표면적을 갖는다. 따라서 이 결과는 methylene blue의 흡착능의 결과와 일치하여 합성규산알루미늄의 제산능은 주로 중화작용에 기인하며, 표면에서의 흡착작용은 없는 것으로 생각된다.

동공구조—분말성 약품의 동공구조가 물리화학적 성질에 미치는 영향을 검토하고자 측정된 각종

parameters는 다음과 같다.

Table VII에서 제산능이 가장 양호한 3번 시료의 동공용적은 약 0.4m³/g으로서 2번 시료에 비하여 상당히 작고 1번 시료와는 비슷하고 내부 동공면적에 있어서도 3번 시료는 29.5m²/g로서 1번이나 2번 시료에 비하여 대단히 좁다. 또한 기타 직경이나 비중 등도 마찬가지로 제산능과 분체학적 성질에 있어서 상호 관련성을 발견할 수 없다.

또한 Fig. 1에서 누적동공용적을 보면 시료 모두가 동공직경 0.01-100nm에 이르는 분포를 고루 가지며, 시료간의 큰 차이를 볼 수 없다. Fig. 2에서 누적동공면적을 보면 공동직경 0.01nm 이하에서 전 동공면적의 80%를 차지하고 있어서 일반적인 분체학적 성질에서 보는 바와 같이, 작은 입자의 동공에서 대부분의 면적을 점유하고 있다. 그러나 시료 상호간에 용적이나 면적의 분포 차이가 보이지 않는 것이 특색이다. 따라서 합성규산알루미늄의 제산능이 분체학적 성질과는 관계가 없는 것으로 생각되며 이는 앞에서 말한 비표면적과 관련하여 중화능력이 표면의 흡착과는 관계가 없는 것으로 생각할 수 있다.

화학조성 분석—제산능이 상이한 전형적인 시료의 3예에 대한 화학조성을 분석한 결과는 Table VIII과 같다.

실험결과에서 합성규산알루미늄의 조성이 그 제조 조건에 따라 달라지며, 일반적인 천연 규산알루미늄의 조성을 Al₂O₃·2SiO₂·2H₂O, 합성규산알루미늄의 조성을 Al₂O₃·6SiO₂·2H₂O이라고 보고³⁾된 예

Table VI—Specific surface area and the other parameters of some synthetic aluminum silicates.

Sample No	Acid consuming capacity	Intercept	Slope	Correlation coefficient	Specific surface area (m ² /g)
1	11.9	1.9283	0.2464	0.9999	175.38
2	30.0	1.0224	0.1434	0.9999	301.47
3	54.6	1.8946	0.4603	0.9994	94.18

Table VII—Parameters of pores obtained by mercury porosimetry.

Sample No	Acid consuming capacity	Bulk density	Apparent density	Pore volume (m ³ /g)	Internal pore area (m ² /g)	Median diameter (nm)
1	11.9	0.9547	1.4464	0.31560	35.575	33
2	30.0	0.8153	1.7303	0.6486	56.383	33
3	54.6	0.9999	1.6565	0.3964	29.475	31

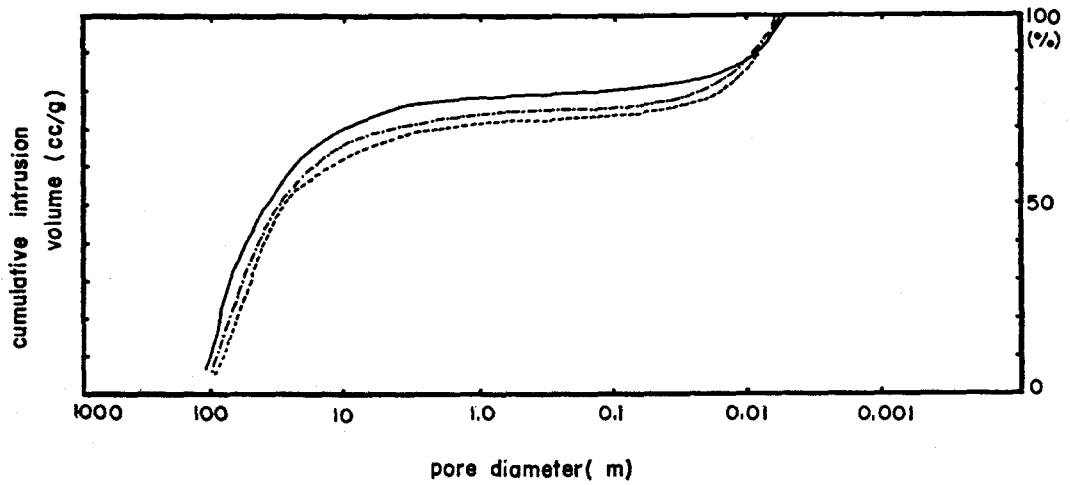


Fig. 1—Plots of cumulative intrusion volume(cc/g) against pore diameters.

Key: Sample 1 - - - - Sample 2 ——— Sample 3 ·····

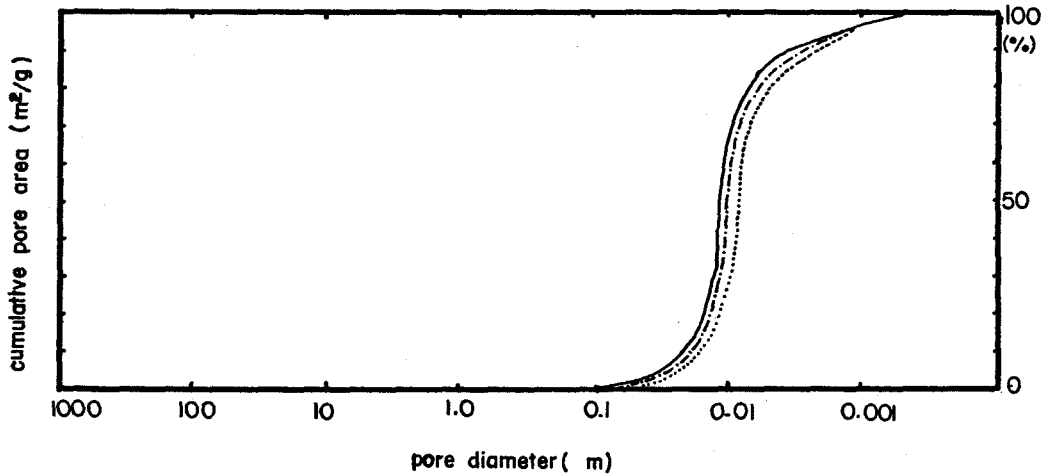


Fig. 2— Plots of cumulative pore area (m²/g) against pore diameters.

Key: Sample 1 ·····, Sample 2 - - - - - , Sample 3 ———

Table VIII—Analytical data and chemical composition of synthesized aluminum silicates.

Sample No	Acid consuming capacity	Al ₂ O ₃ (%)	SiO ₂ (%)	H ₂ O (%)	Loss on dry (%)	Chemical composition
1	11.9	20.6	50.6	28.8	13.8	Al ₂ O ₃ ·4.2SiO ₂ ·4H ₂ O
2	30.0	21.6	55.8	22.6	10.5	Al ₂ O ₃ ·4.4SiO ₂ ·3.2H ₂ O
3	54.6	23.6	49.4	27.0	15.0	Al ₂ O ₃ ·3.6SiO ₂ ·2.9H ₂ O

와 차이가 있음을 알 수 있다. 또한 제산능과 조성과의 관계에서 제산능이 좋은 시료의 Al₂O₃ 함량이 23.6%로서 제산능이 작은 것(20.6%)에 비하여 큰

것을 알 수 있다. 즉 제산능이 54.6ml인 시료의 조성은 Al₂O₃·3.6SiO₂·3H₂O 이고 제산능이 11.9 ml인 시료의 조성은 Al₂O₃·4.2SiO₂·4H₂O로서

제산능이 우수한 시료의 화학조성은 Al_2O_3 의 함량비가 크고, 반면에 제산능이 약한 시료의 조성은 SiO_2 의 함량비율이 큰 것을 알 수 있다. 따라서 이와 같은 결과로부터 합성규산알루미늄의 제산능은 주로 Al_2O_3 의 중화능에 기인할 것이라고 추정할 수 있겠다.

결 론

합성규산알루미늄의 제산능과 제조조건과의 상관성을 Box-Wilson 실험 계획에 의하여, 실험인자를 반응온도 반응물의 몰비, 반응액의 농도 및 건조온도를 선택하여 그 최적조건을 추구한 결과, 반응온도 $55.7^\circ C$, 반응액의 농도 15.7%, 반응물의 몰비 (Al/Si) 0.5 및 건조온도 $65.5^\circ C$ 에서 제산능 68 ml/g의 양호한 제품을 얻을 수 있었고, 또한 Box-Wilson 계획의 이론과 실험 data가 잘 일치함을 알 수 있었다.

합성규산알루미늄의 methylen blue 흡착과 제산능과는 상관성이 없었으며, 제산능과 분체학적 성질과의 관계를 BET N_2 흡착과 수은 침투법으로 검토한 결과 상호 상관성을 발견할 수 없었다. 또한 화학조성과 제산능과의 관계에서 합성규산알루미늄의 조성은 합성조건에 따라 상이하여 Al_2O_3 3.6-4 SiO_2 2.9-4 H_2O 의 비율범위였으며, 제산능이 좋을수록 Al_2O_3 의 함량비율이 큰 경향이였다.

따라서 합성규산알루미늄의 제산작용은 흡착작용은 없고 주로 중화작용과 완충작용에 기인한다고 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 1988년도 문교부학술연구조성비 지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) 日本公定書協會, 合成珪酸알루미늄, 第11改正 日本藥局方解説書, 廣川書店, 東京 C-732(1986).
- 2) 羅雲龍: 合成珪酸알루미늄의 制酸能 및 吸着能에 미치는 製造條件의 影響, 약제학회지 **15**, 83(1985).
- 3) 洪文和: 無機藥品製造學, 東明社, 서울 289(1985).
- 4) Box, G.E.P. and Wilson, K.B.: On the Experimental Attainment of Optimum Conditions, **13**, 1 (1951).
- 5) 岡田壽太郎: 最適反應條件의 追求, 化學의領域 **15**, 16(1961).
- 6) 增山元三郎: 實驗計劃法, 岩波書店, 東京 95(1956).
- 7) Gregg, S.J. and Sing, K.S.W.: Adsorption, Surface Area and Porosity, 2nd Ed., Academic Press, NY. 111 (1982).
- 8) 朝比奈泰郎: 第六改正 日本藥局方註解, 南江學 東京 p.37(1956).