약학회지 제 46 권 제 5 호 364~368 (2002)
Yakhak Hoeji Vol. 46, No. 5

藥學會誌

황산바륨의 최적합성조건

신화우# · 최광식*
원광대학교 약학대학, *국립독성연구소 특수 독성부
(Revised September 5, 2002; Revised September 26, 2002)

Optimal Synthesis Conditions of Barium Sulfate

Wha Woo Shin# and Kwang Sik Choi*
College of Pharmacy, Won Kwang University, Iksan, 570-749, Korea
**Department of Special Toxicology, National Institute of Toxicological Research, Seoul, 122-704, Korea*

Abstract — Optimal synthetic conditions of barium sulfate were investigated from the viewpoint of yield and bulkiness according to a randomized complete block design proposed by Box and Wilson. Barium chloride and Sodium sulfate were utilized as reactants in order to prepare barium sulfate in this study. The optimum Synthesis conditions of barium sulfate obtained from this study are as follows; Reactant temperature; 60~75 °C (viewpoint of yield) and 60~71 °C (viewpoint of bulkiness). Concentration of two reactants; 12.7~14.4% (viewpoint of yield) and 5~10.5% (viewpoint of bulkiness). Mole ratio of two reactants, $[BaCl_2]/[Na_2SO_4]$; 1.62~1.96 (viewpoint of yield) and 2.0 (viewpoint of bulkiness). Reacting time; 13~15 minutes (viewpoint of yield) and 12~14 minutes (viewpoint of bulkiness). Drying temperature of product; 86~100 °C (viewpoint of yield) and 60 °C (viewpoint of bulkiness).

Keywords □ Synthetic conditions of $BaSO_4$, Box-Wilson experimental design

황산 바륨은 의약으로서는 X-선 조영제로서 소화기관의 X-선 사진 활영에 주로 사용된다.[1)]

황산 바륨의 합성에 관한 연구로는 shono등[2)]은 1.3 *l*의 1.2M $BaCl_2$ 용액에 95 m*l*의 1.8M H_2SO_4을 45°C에서 교반하에 작용시켜 $BaSO_4$을 제조하였으며, Wang[3)]은 10~25% $BaCl_2$과 Na_2SO_4용액을 60~70°C에서 반응시켜 제조하였고, Lazaro[4)]는 1M $BaCl_2$용액과 0.18M Na_2SO_4용액 동량을 60°C에서 작용시킨 후 뜨거운 공기로 건조시켜 제조하였다.

한편 Makarova등[5)]은 $BaCl_2$용액과 Na_2SO_4용액을 15~35°C에서 반응시킨후 90~140°C에서 건조하여 제조하였으며, pang등[6)]은 과량의 20% $BaCl_2$용액에 20% $CuSO_4$용액을 작용시켜 제조하였고, Jiří[7)]는 $BaCl_2$과 Na_2SO_4용액을 90°C에서 작용시켜 제조하였으며, 신등[8)]은 각종 농도의 CMC와 MC를 현탁화제로 사용하여 황산바륨 현탁액을 제조하고 그 유동학적 특성을 구명하였고, 신등[9)]은 $BaCl_2$과 $MgSO_4$을 사용하여 반응액의 온도, 농도, 혼합비율, 작용시간 및 건조온도를 합성 요인으로 황산바륨의 최적합성조건을 추구하고 그 유동학적 성질을 구명하였다.

황산바륨의 합성은 가용성 바륨염 또는 수산화 바륨에 묽은 황산이나 가용성 황산염을 작용시켜 합성하는바 합성요인으로서는 반응액의 온도, 농도, 혼합비율, 세척수의 온도, 작용시간 및 건조온도등이 있으나 문헌의 기제가 일정하지 않고 경우에 따라서는 확실하지 않다.

이에 저자는 황산바륨의 각종 생성조건과 생성물의 수득량 및 경질도와의 상관성을 명확하게 파악하기 위하여 $BaCl_2$과 Na_2SO_4을 원료로 반응액의 온도, 반응액의 농도, 혼합비율($[BaCl_2]/[Na_2SO_4]$), 작용시간 및 건조온도를 합성요인으로 하여 효과적으로 통계방법인 Box-Wilson 실험계획법[10-12)]에 의하여 수득량과 침강용적을 기준으로 의약용 황산바륨의 최적합성조건을 추구하여 국산화의 자료에 공헌 하고저 본 연구에 착수하여 다소의 지견을 얻었기에 그 결과를 보고하는 바이다.

실험방법

시약 – 본 실험에 사용한 시약은 Barium chloride(Wako Chemical Industries, LTD. 1st grade), Sodium sulfate(Wako Chemical Industries, LTD. 1st grade), Silver nitrate(Hayashi

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 063-850-6818 (팩스) 063-850-7309
(E-mail) wwshin@wonkwang.ac.kr

Table I – Each level of synthetic conditions

Factors \ Division	level 1	level 2	Symbol
Temp. of reactant soln.(°C)	60	100	t
Concn. of reactant soln.(%)	5	25	c
Mole ratio[$BaCl_2$]/[Na_2SO_4]	1	2	r
Reacting time(min.)	5	15	v
Drying temp.(°C)	60	100	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

t : Temp. of reactant soln.(°C) v : Reacting time (min.)
c : Concn. of reactant soln.(%) d : Drying temp.(°C)
r : Mole ratio[$BaCl_2$]/[Na_2SO_4]

pure chemical Industries, LTD) 등이다.

황산바륨의 합성실험계획 – 황산바륨의 합성요인으로 채택한 것은 반응액의 온도(t), 반응액의 농도(c), 혼합비율[$BaCl_2$]/[Na_2SO_4](r), 작용시간(v) 및 건조온도(d)의 5종이며 각 요인을 다시 두 수준으로 나누어서 합성실험을 행하였다. 이 경우에 조건의 모든 조합에 대해서 2^5=32회를 요하는 것이지만 실험회수를 감소시키고 거의 동등한 효과를 얻는 방법으로서 직교배열표를 이용하였다. 요인 t, c, r, v, d등의 두수준을 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.

황산바륨의 합성방법 – $BaCl_2$용액을 교반기를 장치한 비이커에 넣어 소요온도로 가열하고, 별도로 미리 예열한 Na_2SO_4용액을 보온 항온기 상에서 $BaCl_2$용액과 동일온도로 하여 $BaCl_2$용액을 일정속도로 교반하면서 Na_2SO_4용액을 소요시간에 주가 반응시켰다. 주가가 끝난다음 2분간씩 교반 후 생성된 황산바륨의 침전을 실온으로 정치 냉각한다음 동일량의 세척수로 동일회 세척하여 세액에서 Cl^-의 반응이 없을때까지하여 흡인 여과하였다. 그 다음 항량이 될 때까지 건조하여 약절구에서 연마 분쇄하였으며 그 무게를 달아 수득량으로 하였으며, 각 제품을 약전규정 침강시험 측정법에 의해서 실험하였다.

실험결과 및 고찰

합성시험결과 – 합성 실험계획 및 합성방법에 의해서 각종제품을 각각 3회씩 합성하여 수득량 및 침강시험을 측정한 평균치의 결과는 다음 Table III과 같다.

Table III – Experimental results by various experimental design.

Exp. No.		Factors t	c	r	v	d	Yield(g) Average	Bulkiness (ml) Average
I	1 2 3	1	1	2	1	2	23.61	16.5
II	4 5 6	2	1	1	1	1	23.07	20.8
III	7 8 9	1	2	1	1	2	23.43	19.0
IV	10 11 12	2	2	2	1	1	23.55	49.6
V	13 14 15	1	1	2	2	1	23.61	49.3
VI	16 17 18	2	1	1	2	2	23.87	22.4
VII	19 20 21	1	2	1	2	1	23.65	24.2
VIII	22 23 24	2	2	2	2	2	23.45	12.4

t : Temp. of reactant soln.(°C) v : Reacting time(min.)
c : Conc. of reactant soln.(%) d : Drying temp.(°C)
r : Mole ratio[$BaCl_2$]/[Na_2SO_4]

실험계획에 의한 5요인 t, c, r, v, d와 수득량 및 침강시험이 1차 방정식의 함수관계를 만족시키는 것으로 가정하면 다음 (1)식이 성립된다.

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

변수전환을 시키기위한 방침[11,12]으로서

(1) 원점은 두 수준의 중앙에 두고 이를 0으로 표시한다.

(2) 각 수준과 원점과의 거리는 두 수준간격의 1/2을 척도로 하여 계산한다.

$$\left.\begin{aligned} T=\frac{t-80}{20}, C=\frac{c-15}{10}, R=\frac{r-1.5}{0.5} \\ V=\frac{v-10}{5}, D=\frac{d-80}{20} \end{aligned}\right] \quad (2)$$

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

$$y=b_0'+b_1''T+b_2''C+b_3'R+b_4'V+b_5'D \quad (3)$$

Table IV – Conversion for simplification

	Factor	t	c	r	v	d
Before Conversion	level 1	60	5	1	5	60
	level 2	100	25	2	15	100
Conversion design	Zero point	80	15	1.5	10	80
	Class	20	10	0.5	5	20
After conversion	Factor	T	C	R	V	D
	level 1	-1	-1	-1	-1	-1
	level 2	+1	+1	+1	+1	+1

Table V – Normal equation

	I · b_0	T · b_1	C · b_2	R · b_3	V · b_4	D · b_5	Ⓐyield = y · I	ⒷBulkiness. = y · I
I	8	0	0	0	0	0	188.24	214.2
T	0	8	0	0	0	0	-0.36	-3.8
C	0	0	8	0	0	0	-0.08	-3.8
R	0	0	0	8	0	0	0.2	41.4
V	0	0	0	0	8	0	0.92	2.4
D	0	0	0	0	0	8	0.48	-53.6

이상을 요약하면 다음 Table IV와 같다.

그리고 정규방정식은 다음 Table V와 같다.

이 정규방정식을 풀어 (3)식에 대입하면 (4)식이 된다.

Ⓐ $y=23.53-0.05T-0.01C+0.03R+0.12V+0.06D$ (4)

Ⓑ $y=26.78-0.48T-0.48C+5.18R+0.3V-6.7D$

더욱 T, C 등을 t, c 등으로 역전환을 하면 ⑤식을 얻는다.

Ⓐ $$y=23.53-0.05\left(\frac{t-80}{20}\right)-0.01\left(\frac{c-15}{10}\right)+0.03\left(\frac{r-1.5}{0.5}\right)+0.12\left(\frac{v-10}{5}\right)+0.06\left(\frac{d-80}{20}\right)$$ (5)

Ⓑ $$y=26.78-0.48\left(\frac{t-80}{20}\right)-0.48\left(\frac{c-15}{10}\right)+5.18\left(\frac{r-1.5}{0.5}\right)+0.3\left(\frac{v-10}{5}\right)-6.7\left(\frac{d-80}{20}\right)$$

T, C, R, V, D의 계수를 비교대조해서 다음과 같이 요약할수 있다.[9,10]

Ⓐ 수득량을 기준으로 했을 경우

(1) T, V, D의 계수에 비해 C, R의 계수는 절대치가 작으므로 Table IV에 표시한 척도 만큼씩 각 요인을 변화 시켰을경우에 수득량 data에 대한 영향력은 T, V, D가 크고, C, R는 작다.

(2) R, V, D의 계수는 정(+), T, C의 계수는 부(-)이므로 실험영역내에서 R, V, D를 증가시키면 수득량치는 증대하고, T, C를 감소시키면 역시 수득량치는 증대한다.

Ⓑ 침강시험을 기준으로 했을 경우

Table IV – Units of step Ⓐ from the viewpoint of yield

Factor	t	c	r	v	d
Zero point	80	15	1.5	10	80
Class	20	10	0.5	5	20
Coefficient(b')	-0.05	-0.01	0.03	0.12	0.06
Class × b'	-1	-0.1	0.02	0.6	1.2
Unit by t=1	-1	-0.1	0.02	0.6 → 0.5	1.2 → 1.0

Table VII – Units of step Ⓑ from the viewpoint of bulkiness

Factor	t	c	r	v	d
Zero point	80	15	1.5	10	80
Class	20	10	0.5	5	20
Coefficient(b')	-0.48	-0.48	5.18	0.3	-6.7
Class 캄 ´	-9.6	-4.8	2.59	1.5	-134
Unit by t=1	-1	-0.5	0.27 → 0.2	0.2	-13.95 → -10

t : Temp. of reactant soln.(°C) v : Reacting time(min.)
c : Concn. of reactant soln.(%) d : Drying temp.(°C)
r : Mole ratio[$BaCl_2$]/[Na_2SO_4]

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

(2) R, V의 계수는 정(+), T, C, D의 계수는 부(-)이므로 실험영역내에서 R, V를 증가시키면 침강시험치는 증대하고, T, C, D를 감소시키면 역시 침강시험치는 증대한다.

이상 1차 실험결과에 의해서 최적조건의 방향은 정하였으므로 ⑤식의 계수를 이용하여 제2차 실험경로를 정하기 위해 Table VI 및 Table VII을 만든다.

Table VI 및 Table VII의 최하단의 값을 1 step으로 하여 원점으로부터 1 step씩 진행하여 수득량을 기준으로 하는 경우는 정방향으로 30 step, 침강시험을 기준으로 하는 경우는 정방향으로 20 step씩 진행하는 사이의 경로와 실험결과를 표시하면 Table VIII 및 Table IX와 같다.

단 본 실험에서 각 요인의 step차 특히 반응액의 온도등에 있어서 3°C이하 정도의 차이로서는 그 유의성을 분별하기가 기술상 곤란하기 때문에 몇 step씩 간격을 두어 실험하였다.

결 론

염화바륨과 황산나트륨을 원료로 하여 1) 반응액의 온도 2) 반응액의 농도 3) 혼합비율([$BaCl_2$]/[Na_2SO_4]) 4) 작용시간 및 5) 건조온도를 합성요인으로 수득량과 침강시험을 기준으로 Box-Wilson 실험계획법에 의해 황산바륨의 최적합성조건을 추구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수득량을 기준으로 하였을때의 최적범위는

Table VIII – Progressing pathway of step Ⓐ from the viewpoint of yeild

Step	t	c	r	v	d	Average yield(g)
0	80	15.0	1.50	10.0	80	23.66
I	79	14.9	1.52	10.5	81	
II	78	14.8	1.54	11.0	82	
III	77	14.7	1.56	11.5	83	23.61
IV	76	14.6	1.58	12.0	84	
V	75	14.5	1.60	12.5	85	
VI	74	14.4	1.62	13.0	86	23.84
VII	73	14.3	1.64	13.5	87	
VIII	72	14.2	1.66	14.0	88	
IX	71	14.1	1.68	14.5	89	23.92
X	70	14.0	1.70	15.0	90	
XI	69	13.9	1.72	15.0	91	
XII	68	13.8	1.74	15.0	92	23.96
XIII	67	13.7	1.76	15.0	93	
XIV	66	13.6	1.78	15.0	94	
XV	65	13.5	1.80	15.0	95	24.15
XVI	64	13.4	1.82	15.0	96	
XVII	63	13.3	1.84	15.0	97	
XVIII	62	13.2	1.86	15.0	98	24.00
XIX	61	13.1	1.88	15.0	99	
XX	60	13.0	1.90	15.0	100	
XXI	60	12.9	1.92	15.0	100	23.95
XXII	60	12.8	1.94	15.0	100	
XXIII	60	12.7	1.96	15.0	100	
XXIV	60	12.6	1.98	15.0	100	23.88
XXV	60	12.5	2.00	15.0	100	
XXVI	60	12.4	2.00	15.0	100	
XXVII	60	12.3	2.00	15.0	100	23.71
XXVIII	60	12.2	2.00	15.0	100	
XXIX	60	12.1	2.00	15.0	100	
XXX	60	12.0	2.00	15.0	100	23.69

① 반응액의 온도범위는 60~75°C

② 반응액의 농도 범위는 12.7~14.4%

③ 혼합비율($[BaCl_2]/[Na_2SO_4]$)의 범위는 1.62~1.96

④ 작용시간의 범위는 13~15 min.

⑤ 건조온도의 범위는 86~100°C이고

2. 침강시험을 기준으로 하였을때는 모두 약전규정 적격품이지만 최적범위는

① 반응액의 온도 범위는 60~71°C

② 반응액의 농도범위는 5~10.5%

③ 혼합비율($[BaCl_2]/[Na_2SO_4]$)은 2.0

④ 작용시간의 범위는 12~14 min.

⑤ 건조온도는 60°C이다.

감사의 말씀

이 논문은 2001년도 원광대학교의 교비지원에 의해서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

Table IX – Progressing pathway of step Ⓑ from the viewpoint of bulkiness

Step	t	c	r	v	d	Average bulkiness (ml)
0	80	15.0	1.50	10.0	80	23.3
I	79	14.5	1.70	10.2	70	
II	78	14.0	1.90	10.4	60	
III	77	13.5	2.00	10.6	60	24.3
IV	76	13.0	2.00	10.8	60	
V	75	12.5	2.00	11.0	60	
VI	74	12.0	2.00	11.2	60	25.1
VII	73	11.5	2.00	11.4	60	
VIII	72	11.0	2.00	11.6	60	
IX	71	10.5	2.00	11.8	60	49.6
X	70	10.0	2.00	12.0	60	
XI	69	9.5	2.00	12.2	60	
XII	68	9.0	2.00	12.4	60	49.9
XIII	67	8.5	2.00	12.6	60	
XIV	66	8.0	2.00	12.8	60	50.1
XV	65	7.5	2.00	13.0	60	
XVI	64	7.0	2.00	13.2	60	
XVII	63	6.5	2.00	13.4	60	49.8
XVIII	62	6.0	2.00	13.6	60	
XIX	61	5.5	2.00	13.8	60	
XX	60	5.0	2.00	14.0	60	49.3

t : Temp. of reactant soln.(°C) v:Reacting time (min.)
c : Concn. of reactant soln.(%) d : Drying temp.(°C)
r : Mole ratio$[BaCl_2]/[Na_2SO_4]$

문 헌

1) 申和雨 外 : 無機醫藥品化學, p.527 (2001).

2) Shono, K., Meji, K. and Nakamura, H. : Fine barium sulfate containing no sulfide, *Japanese Kokai Tokyo Koho*, JP 60, 137, 823(85, 137, 823) (1985).

3) Wang, Wanwu : preparation of fine barium sulfate, *Huaxue shijie*, **24**(1), 6 (1983).

4) Lazaro, P. A. : Barium sulfate of pharmaceutical quality, *span.* E.S., **493**, 546 (1982).

5) Makarova, N. V., Safiullin, N. sh., Strigunov, F. I. and Gavrilova, Z.F. : preparation of a colored barium sulfate, U.S.S.R. 272, 291 (Cl,Colf), 03 Jun. (1970).

6) Pang, Jiujiang and Wang,Lihua : Improved method for removal of sulfide from materials for preparation of barium sulfate, *Yaoxue Tongbao*, 16(8), 28 (1981).

7) Jiři, Sedlaček : the preparation of permanent white, sbornik vysoké školy chem. technol. V praze, 35 (1957).

8) 李光灼, 申和雨 : CMC와 MC 水溶液中에 分散 시킨 $BaSO_4$ 懸濁液의 流動學的 特性, 中大論文集, 30 (자연과학편), 87 (1986).

9) Shin Wha-Woo, Kim Jun-Hea, Choi Kwang-Sik, Chang Young-Soo and Lee Kwang-Pyo : Synthetic conditions and Rheological characteristics of *Barium Sulfate, Yakhak Hoeji* **36**(6), p. 538 (1992).
10) Box, G. E. P. and Wilson, K. B. : On the experimental attainment of Optimum Conditions, *J. Roy. Stat. Soc. Ser.,* B. 13. 1 (1951).
11) 岡田壽太郎 : 最適反應條件の追求—Box-Wilson 計劃とは, 化學の領域, **15**(1), 16 (1961).
12) 增山元三郎 : 實驗計劃法, 岩波書店, 東京, 日本, p. 95 (1956).