

## Box-Wilson 실험계획에 의한 연마용 인산일수소칼슘의 최적 제조조건 추구 및 안정화

이계주<sup>\*</sup> · 곽손혁 · 서성수

충남대학교 약학대학  
(1996년 8월 5일 접수)

### A Study on the Optimum Conditions for Preparation of Calcium hydrogenphosphate Dihydrate by Box-Wilson Experimental Design

Gye Ju Rhee<sup>1</sup>, Son Hyuk Kwak and Sung Su Suh

College of Pharmacy, Chung-nam National University,  
Taejon, 305-764, Korea

(Received August 5, 1996)

An abrasive, calcium hydrogen phosphate dihydrate (DCPD), was synthesized in a Box-Wilson experimental design by reactions between phosphoric acid and milk of lime, and calcium chloride and sodium phosphate solutions, and stabilized with TSPP and TMP. The optimum conditions for preparation of DCPD from phosphoric acid with milk of lime were such as: reaction temp.: 51.9°C, conc. of lime: 25.9%, conc. of phosphoric acid: 77.9%, drying temp.: 60.2°C and final pH: 6.46. The physico-chemical and pharmaceutical properties of DCPD were showed as follows: glycerin absorption value(68 ml/100g), whiteness(99.5%), particle size(10.9 nm), pH(7.8), and set test(pass). XRD and SEM of DCPD indicated a monoclinic system crystallographically. N<sub>2</sub> adsorption isotherm curve by BET showed non porous type II form. The micromeritic parameters of DCPD showed that surface area was 3.27~4.6 cm<sup>2</sup>/g and pore volume, pore area and pore radius were negligible. The rheogram of the toothpaste containing DCPD showed pseudoplastic flow with yield value of 321, and thixotropic behavior forming hysteresis loop. These results meet the requirements as abrasive standard, and synthesized DCPD is expected as a good dental abrasive such as a high quality grade in practice.

**Keywords**— Box-Wilson design, DCPD, BET, Thixotropy, Abrasive.

인산일수소칼슘 (DCPD)은 대한약전<sup>1)</sup>에 수재된 의약품으로서 주로 치약의 연마제, 의약품의 부형제,<sup>2)</sup> 식품의 첨가제<sup>3)</sup> 와 동물의 사료와 비료용 등으로 널리 사용되고 있는 물질이다.

인산일수소칼슘이 치약에 연마제로 사용되기 시작한 것은 1943년<sup>4)</sup> 이래이며 그 이후 침강실리카,<sup>5)</sup> 침강탄산칼슘,<sup>6,7)</sup> 산화알루미늄<sup>8,9)</sup> 등이 사용되었고, 현재는 인산일수소칼슘이 주류를 이루고 있다. 연마제로서의 인산일수소칼슘의 특성은 불용성 백색분말로서 낮은 연마값과 경도<sup>10)</sup>를 가져서 치약을 마모하지 않고 청정 연마만을 하는 가장 이상적인 특성<sup>11,12)</sup>을 가지며, 광택이 높아야하고 다른 배합성분과는 반응하지 않아야한다.

인산일수소칼슘은 타 연마제에 비하여 연마제의 조

건을 거의 만족시켜서 연마력(RDA value: 40~60)이 낮고 경도가 낮으며(hardness: 2) 세정력이 우수할 뿐더러 타 성분과 배합성이 좋아서 현재 가장 많이 쓰이고 있다. 그러나 이와 같은 특성에 적합한 인산일수소칼슘의 제조조건은 매우 까다로워서 제조과정에서 중화 pH, 반응 온도, 반응물의 농도, 건조온도, 안정화제의 첨가, 분쇄방법 등 많은 인자가 분체학적 성질에 영향을 미쳐서 연마제로서의 조건을 만족시키는데 어려움이 있다. 즉, 연마제의 특성은 제조방법에 따라 차이가 커서 제제의 요변성을 비롯하여 paste의 안정성, 액체 흡수량 및 상태안정성 등 많은 제제학적 성질을 좌우하게 된다. 특히 보관 중에 제형에서 인산일수소칼슘의 분해가 일어나서 연마력이 높은 무수물을 생성

<sup>\*</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

할 수도 있고, 첨가한 불소의 활성<sup>9,13)</sup>을 감소시킬 수도 있다. 따라서 이에 관한 연구가 많이 시행되고 있으나 대부분 비밀에 붙여지고 있으며 그 자세한 내용은 발표되지 않고 있는 실정이다.

인산일수소칼슘의 제법은 일반적으로 인산나트륨 용액과 염화칼슘 용액의 반응<sup>14)</sup>이나 또는 소석회와 인산을 중화<sup>15)</sup>시켜 침전시키는 방법으로 제조한다. 1970년에 Dale<sup>16)</sup> 등이 제이인산암모늄과 염화칼슘 용액을 반응시켜 만들었고, Hayakawa<sup>17)</sup> 등은  $\text{NaNH}_2\text{HPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  용액과 염화칼슘 용액을 사용하여 제조하였으며, Moss와 Kramer<sup>18)</sup>와 Rhee 등<sup>19)</sup>은 인산에 석회유를 추가하여 pH를 조절하면서 제조하고 반응액에 tetrasodium pyrophosphate를 안정화제로 사용하였다. Harnisch 등<sup>20)</sup>은 알칼리 토금속의 피로인산염과 피로인산 알칼리 금속염 등을 안정화제로 사용하였고, Yazawa<sup>21)</sup> 등과  $\text{Li}^{2+}$  등은 불소의 안정성을 개선하기 위하여 trimagnesium phosphate 와 제2인산 마그네슘을 안정화제로 사용하여 인산일수소칼슘을 제조하였다.

또한 연마용 인산일수소칼슘은 입자의 분체학적 특성<sup>22)</sup>과 제제의 안정성 면에서 고도의 기술을 요하는 품질이 요구되어, 제조공정과 제조조건에 따라 제품의 품질에 많은 차이가 있기 때문에 그 비법은 높은 장벽에 가려져 있다.

이에 저자 등은 연마용 인산일수소칼슘을 제조<sup>19)</sup>하고 그 분체학적 성질 등을 발표한 바 있으나, 보다 구체적이며 계통적인 방법으로 최적 제조조건을 추구하고자 하였다. 또한 인산나트륨 용액과 염화칼슘 용액을 반응시키는 방법을 같이 비교하였다.

실험설계는 연마제의 특성 중에서 가장 대표적이며 중요한 지표인 액체흡수량을 특성치로 하여 최적 제조조건을 추구하고자 하였다. 즉, 실험계획을 직교배열표와 최대 경사법을 거쳐 유심 복합계획으로 시행하여 최소사승법에 의한 회귀식을 유도하고 2차식을 가정한 실험으로부터 정규방정식을 산출하여 최종적으로 최적 조건을 산출하는 추정식을 추계학적으로 추구하는 Box-Wolson 실험계획법<sup>24,26)</sup>으로 반응의 최적 제조조건을 추구하고, 시료에 대한 물리적, 분체학적, 유동학적 성질 및 연마제로서의 적합성 시험을 통하여 품질을 평가하였다.

## 실험방법

### 시 약

Sodium carboxymethylcellulose KDA12100,

KDA8060 (Korean Ginseng Products Co. Ltd.), Sodium pyrophosphate, trimagnesium phosphate, glycerine, sorbitol 등 실험에 소요된 시약은 일급 내지 특급시약을 사용하였다.

### 기 구

Particle analyser(ELZON 280PC, USA), Colour difference(SZ-Σ 80II, Nippon Den Shoku Ind.Co. Japan), X-ray diffraction pattern(Nikaku Japan), Recording viscometer(HAAKE RV 20), Scanning electron microscope(IOEL ISM-840A Japan), ICP(ion coupled plasma, Jubinyvon JY 38 plus, France), pH meter (Model AT-II, Coulter Electronics Ltd., U.K.), Infra red spectrometer (Model 781, Perkin Elmer Ltd., U.K.), Electronmicroscope(Sem, JSM-840, Ioel, Japan), BET apparatus (Autosorb<sup>®</sup>-1, Quantachrome Coporation, USA), Differential thermal analysis(Shimadz, Japan), Thermal gravity analysis (Shinadz, Japan), Knieder.

### 실험 방법

**실험계획설계**—실험 데이터에 산포를 준다고 생각되는 많은 원인 들 중에서, 실험에 직접 취급되는 원인 (factor)과 인자의 조건(level of factor)을 잘 선택하는 것이 대단히 중요하다. 즉, 인자의 수가 많을 경우에는 주효과와 기술적으로 있을 것 같은 2인자 교호작용을 검출하고, 없으리라고 생각되는 2인자 교호작용 및 고차의 교호작용에 관한 정보를 희생시켜서, 실험 회수를 적게할 수 있는 실험계획을 간단히 짤 수 있도록 직교배열표를 이용한 Box-Wilson 실험계획을 응용하였다.

직교배열표의 장점은, 이론을 잘 모르고도 기계적 조작만으로 일부실시법, 분할법, 교낙법 등의 배치를 쉽게 할 수 있고, 실험 데이터로부터 요인변동의 계산이 쉬워서 분산분석표의 작성이 쉽다. 또한 실험의 크기를 확대시키지 않고도 실험에 많은 인자를 짜넣을 수 있으며 실험의 실시가 용이하다.

2 수준계의 직교배열표는  $L_{2m}(2^{2m-1})$  으로 나타내어지며, 따라서 직교배열표를 이용하면 최대로  $2^m-1$ 개의 인자를  $2^m$  회의 실험회수로 실험이 가능하다.

**인산일수소칼슘의 제조**—인산과 석회유의 반응과 염화칼슘과 인산나트륨 용액의 반응 두가지 방법을 응용하였으며, 실험특성치는 글리세린 흡착량을 선택하

였다. 화합물의 제조에 있어서 특성치에 영향을 준다고 생각되는 반응인자는 반응 온도, 반응물의 농도, 반응액의 pH, 건조온도 등의 요인을 선택하였다.

침전의 안정화는 각 반응이 완료된 후에 계속하여 교반하면서 피로인산 나트륨( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ )<sup>27)</sup> 2%( $\text{P}_2\text{O}_5$ )를 가하여 24 시간 침적시켜 1차 안정화시키고, 분쇄공정에서  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ <sup>28)</sup>를 2%(MgO) 가하고 분쇄하여 2차적으로 안정화시켰다.

즉, glycerine 흡수가를 최소화하는 제조조건을 Table I과 같은 인자와 수준으로 계획하여 인산 용액에 석회유를 교반하면서 추가하여 중화를 시키고 최종 pH를 암모니아수로 조정된 다음, 30분간 숙성 시키고 여과하여 건조하였다(Method I).

같은 요령으로 직교배열표를 작성하고, 인산나트륨 용액에 염화칼슘 용액을 교반하면서 추가하여 제조하고 30분간 숙성시킨 다음 세척하여 여과하고 건조하여 시료

로 하였으며(Method II) 실험결과를 Table II와 같다.

위와 같은 조건의 직교배열표에 따른 실험 결과를 요인의 변화량에 따라 변화한다고 가정하면, 회귀식 (1)이 성립하고 실험 데이터로부터 계수를 구하고 다시 각식을 변환시키면 (2)식(method I)과 (3)식(method II)이 얻어진다.

$$y = b_0 + b_1t + b_2c + b_3h + b_4p + b_5d \quad (1)$$

$$y = 138.4 - 25.125\left(\frac{c-15}{5}\right) - 4.625\left(\frac{h-72.5}{12.5}\right) - 14.625\left(\frac{t-40}{10}\right) + 0.875\left(\frac{p-6.5}{0.5}\right) - 0.125\left(\frac{d-60}{20}\right) \quad (2)$$

$$y = 215.25 + 46.75\left(\frac{t-40}{20}\right) + 12.75\left(\frac{c-0.75}{0.25}\right) + 9.25\left(\frac{d-50}{10}\right) - 12.75\left(\frac{r-1.25}{0.25}\right) \quad (3)$$

실험 영역내의 임의의 조건을 식(2) 나 식(3)에 대입하면 실제 실험을 하지 않아도 y값을 추정할 수 있다. 또한 각 조건의 계수를 비교 대조하면 방법 I에서 c, t, h의 순으로 계수가 커서, 각 요인을 변화시킨 경우 data에 대한 영향력이 c, t, h의 영향이 크고 d와 p는 작다. 또한 c, t, h, d의 계수는 부, p는 양이기 때문에 c, t, h, d를 증가시키거나 p를 감소시키면 y값은 감소한다. 방법 II에서는 t, c, r, d의 순으로 계수가 커서 이들의 특성치에 미치는 영향이 큰것을 알 수 있다. 즉, 온도와 농도 및 건조온도는 낮을 수록, 반응액의 비는 클수록 결과에 대한 영향이 크다.

1차 근사식으로부터 각 요인의 변화에 따라 진행경로를 정하고 Table II와 계수를 사용하여 Table III을 만들고, 원점에서부터 16보간의 적절한 점의 실험을 시행한 값 중에서 y값이 가장 작은 시험은 방법 I에서는 step 12(t: 52°C, c: 25.308%, h: 77.24%, pH: 6.461, d: 60.204°C), 방법 II에서는 step 10(t: 30°C, c: 0.72 mole, d: 49°C, r: 1.28)이다.

**Table I**—Factors and Levels for Box-Wilson Design for Preparation Method I and II

factor level	c(%) Ca(OH)	h(%) H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	t(°C)	p(pH)	d(°C)
Method I	10	60	30	6.0	40
I	20	85	50	7.0	80
factor level	c(%) Ca(OH)	h(%) H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	t(°C)	p(pH)	d(°C)
Method II	0.5	0.5	20	1:1	40
II	1.0	1.0	60	1.5:1	60

**Table II**—Experimental Results(ml/100g) from Orthogonal Array Design of Experimental Factors.

Sample Results	1	2	3	4	5	6	7	8
y (method I)	140	192	106	116	176	146	128	103
y (method II)	189	192	260	272	174	208	236	280

**Table III**—Units of Each Step Calculated from Origin, Measure and Coefficients

Item Preparation	Method I					Method II				
	Factor	conc. Ca(OH)	conc. (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	tem-perature	drying temp.	final pH	conc.	tem-perature	drying temp.	ratio (Ca/P <sub>4</sub> )
Origin		15	72.5	40	60	6.5	0.75	40	50	1.25
Measure		5	12.5	10	20	0.5	0.25	20	10	0.25
Coefficient(b')		-25.125	-4.625	-14.625	-0.125	0.875	12.75	46.75	9.25	-12.75
Measure×Coefficient		-125.625	-57.8125	146.25	-2.5	0.4375	3.1875	935	92.5	-3.1875
Unit(per c=1)		-8.859	-0.395	-1	-0.017	0.003	0.003	1	0.1	-0.003

2차식의 가정실험—step시험에서 가장 높은 점에서 계수가 큰 3요인을 선택하고, 기타 요인은 이점에서 고정한채로 2차식 (4)를 가정하고 유심복합계획(Table IV)으로 실험한 결과는 Table V와 같다.

$$y = b_0 + b_1t + b_2c + b_3r + b_{11}t^2 + b_{22}c^2 + b_{33}r^2 + b_{12}tc + b_{13}tr + b_{23}cr \quad (4)$$

이 값으로부터 정규방정식을 풀으면 식(5) (방법 I) 및 식(6) (방법 II)을 얻는다.

$$y = 68.875 - 1.5C + 0.125H + 0.375T + 0.75C^2 - 0.125H^2 + 1.375T^2 + 0.25CH + 0.25CT - 0.25HT \quad (5)$$

$$y = 185.6 - 3.25T - 0.125C - 2R + 25T^2 + C^2 + 3.5R^2 + 1.5TC - 3TR + 0.5CR \quad (6)$$

식 (5)와 식 6)을 편미분하여 최적 제조조건을 구하면, 방법 I은, t=51.9°C, c=25.94%, h=77.9%, d=60.2°C, pH=6.46에서, 방법 II는 t=32.4°C, c=0.716 mole, r=1.28:1, d=49°C를 얻으며, 이 값을 각 식에 대입한 이론적 glycerine 흡수가는 각각 68.36 ml/100 g 및 183 ml/100 g 임을 알 수 있다. 이와 같은 조건으로 실제 실험한 결과는 이론치와 잘 일치하였다.

안정화 및 안정성시험<sup>29-30)</sup>—이 시험은 인산일수소 칼슘의 결정수의 안정도(stabilization)를 측정하는 것으로 Toilet Goods Association, Inc의 규격 No.

35에 의하여 시험하였다.

Liquid Absorption—시료 100 g을 정확히 달아 400 ml 비이커에 넣고, burette으로부터 50% glycerine 을 적가하면서 spatula로 반죽하여 시료와 글리세린 액이 거의 균일하게 혼합되면, 글리세린 액을 약 0.5 ml씩 적가하면서 유리봉으로 십(+)자를 그을 때 순간 적으로 십자의 흔적이 사라질 때를 종말점으로 하여 글리세린 액의 소비 ml수를 정하였다.

Packing volume 측정—100 mesh를 통과시킨 인산일수소칼슘을 100 ml vessel에 달아 tapping machine으로 400회를 왕복시켜 tapping시킨 후에 무게를 구하고, vessel의 무게 차이로 시료의 packing volume을 측정하였다.

연미력 시험—시료를 유동성 실험에서와 같은 paste 로 만들어 surface profile measuring instrument 를 이용하여 측정하였다.

불소안정성 시험—Toothpaste 5g을 비커에 넣고 증류수 45 ml를 가해 분산시킨 후, 10분 동안 방치한 다음 25분간 원심분리시키고, 상등액 20 ml를 취하여 여기에 1N-HCl 10 ml를 가하고 느슨하게 마개를 한 후, 70~80°C 수욕상에서 완전히 가수분해시킨 다음 냉각 후 100 ml 용량플라스크에 1N sodium citrate (pH 6.0) 50 ml를 가하고 증류수로 표정한 후 플라스틱 비커에 옮기고 불소이온 측정기를 사용하여 전압값 (mV)을 읽는다. 1900 ppm NaF 용액 1 ml를 정확히 가한 후 2차 mV<sub>2</sub> 값에서 계산하였다.

pH 측정—100 mesh 체를 통과시킨 인산일수소칼슘 10g을 취해 물 100 ml에 충분히 분산시킨 후 pH meter로 분산 액의 pH를 측정하였다.

약전시험—대한약전 제6개정 인산일수소칼슘 항의 규정에 준하여 시행하였다.

백색도 및 황색도 측정—측정용 cell에 시료를 2/3 정도 채우고 조심스럽게 두들겨서 밀면을 균일하게 한 후 color difference meter로 측정하였다.

Table IV—Three Factors and Levels for Central Composition Design

Factor Level	Method I			Method II		
	C(%)	H(%)	T(°C)	T(°C)	C(M)	R(Ca/P)
-2	23.7	76.2	50	26	0.71	1.27
-1	24.5	76.7	51	28	0.715	1.275
0	25.3	77.2	52	30	0.72	1.28
1	26.1	77.2	53	32	0.725	1.285
2	26.9	78.2	54	34	0.73	1.29

Table V—Factorial Effects of Central Composition Design of DCPD

Experi. No Preparation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Method I y (ml/100g)	73	71	68	68	71	67	74	70	76	69	68	70	72	78	70	69
Method II y (ml/100g)	202	194	200	196	200	188	192	188	198	186	186	188	204	190	182	184

**열분석**—시료에 대한 DTA(atm. N<sub>2</sub> 50 ml/min., 10°C/min.)와 TGA(atm., N<sub>2</sub> 50 ml/min., 10°C/min.)를 100~500°C 범위를 측정하였다.

**주사 전자현미경 관찰**—인산일수소칼슘을 금 증착기(IB-3 ion coater)에 넣고 진공도 0.1 torr 및 8 mA의 조건에서 3분간 입자표면을 순금으로 피복하여 주사용 전자현미경 본체내에 장착하고, 5 KV에서 적당한 비율로 결정면을 관찰하였다.

**X선 회절 분석**—상온에서 target Cu K<sub>α</sub>(Ni filter)을 광원으로 하여 주사속도 5° 2θ/min로 회절각(2θ) 5~30°의 범위를 측정하고, 얻어진 graph는 Bragg의 식  $n\lambda = 2d \sin\theta$ 의 값을 읽어 d 값을 구하고 X선 분말 data (ASTM card)에 의하여 결정형 또는 화학조성을 확인하였다.

**입자도 분석**—Elzon particle analysis로 각 파장 (P: 214.914 nm, Ca: 317.933 nm)에서 표준 저농도 (0 ppm), 와 표준 고농도액(5 ppm)을 정하고, 시료 0.0061 g을 정확히 칭량하여 50 ml 용량 플라스크에 취하고(122 ppm DCPD) 1 ml의 C HNO<sub>3</sub>를 첨가하여 시료를 녹인다. 탈이온수를 가해 50 ml를 채우고 위 용액을 10로 희석하여 ICP 측정용액(12.2 ppm DCPD)으로하여 예상농도(P: 2.196 ppm, Ca: 2.841 ppm)를 감안하여 측정하였다.

**적외선 흡수 Spectra**—고체 KBr-disk법을 사용하여 측정범위 4000~3000 cm<sup>-1</sup> 영역을 일반적인 속도로 측정하였다.

**제제의 유동학적 성질**—건조시료 40 g을 1.5%의 결합제와 25% 글리세린으로 paste를 제조하여 20°C에서 측정하였다. 시료의 점도 측정에 적합한 %τ, %D, 전단시간 등을 조절하고 점도범위를 모두 측정할 수 있도록 sensor system MVI 400 st를 사용하여 rheogram을 작성하였다.

**BET 측정**—90°C에서 48시간동안 진공펌프로 흡출시켜서 압력계가 5분간 정지할 때 까지 탈기시키고 시료 cell을 측정 위치로 옮기고 액체 질소에 담근 후, 질소 기체를 투입하여 van der Waals 단분자 피복면적을 16Å<sup>2</sup>, 흡착온도 77.5°C, 포화압력 770.3mm Hg의 조건하에서 질소의 흡착량을 측정하고 BET식<sup>31-36)</sup>으로 표면적을 산출하였다.

**결과 및 고찰**

**인산일수소칼슘의 합성**

**Table VI**—Physical Properties of Dicalcium Phosphate Dihydrate. Made from Method I and II

Test Items	Sample I	Sample II
Whiteness	98.08~99.51	97.92~99.12
Yellowness	1.092~1.45	1.22~1.60
Average particle size(μm)	10.94~15.79	15.16~17.71
pH	7.8	7.6
Remainder particle weight(w/w %) <sup>*1)</sup>	0.43%	0.38%
Glycerin absorption	68 ml	183 ml

\*1) Remainder particle (w/w%) is the residual weight of particle not to pass through 325 mesh.<sup>33)</sup>

\*2) Storage aging at room temperature for 24 hr.

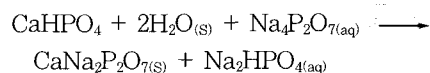
제품규격의 특성에 가장 적합한 분체학적 성질, 액체흡수량을 특성치로서 선택하여 Box-Wilson 실험계획으로 실험한 결과, 인산 용액과 석회유로부터 제조할 때의 제조조건은 t : 51.9°C, c : 25.94%, h : 77.9%, d : 60.2°C, pH : 6.46이었으며 특성치는 68 ml/100 g이며, 염화칼슘과 인산나트륨 용액으로부터 제조할 때의 최적제조조건은, 반응온도 32.4°C, 반응액의 농도 0.716 몰, 반응액의 몰비(Ca:P) 1.28 : 1 그리고 건조온도 49°C이나 특성치가 183 ml/100 g으로 연마용 인산일수소칼슘의 제법으로서서는 적합치 못하였다.

**물리적 성질**

합성 인산일수소칼슘의 물성은 Table VI과 같다. 즉, 이 항목은 toothpaste의 품질과 안정성 등에 큰 영향을 줄 수 있는 물리화학적 성질에 관한 항목으로서, toothpaste에서 매우 중요한 인자이다. 백색도와 황색도는 98.08~99.51과 1.09~1.45로 toothpaste용으로는 충분하다고 생각되며 특히 원료 석회유의 색도가 품질의 색도를 좌우하기 때문에 석회유를 잘 선택한다면 색도는 문제되지 않을 것으로 본다.

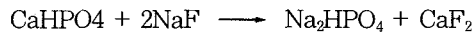
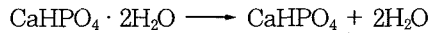
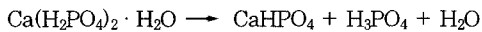
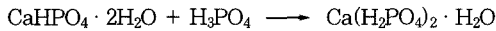
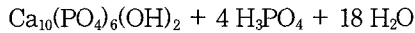
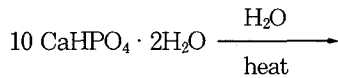
**안정성 시험**

인산일수소칼슘은 metastable하므로, 분리되어 생기는 수분은 tooth paste에서 응고나 고형분리, 불소와의 배합성 등 품질불량의 원인이 되므로 안정화과정(stabilization)을 확립함이 필요하다.

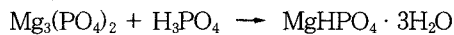


따라서 인산일수소칼슘을 분쇄할 때 안정화제로 Mg<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 가하고 분쇄하여 균일하게 혼합하거나, sodium pyrophosphate로 1차 안정화시킨 것을 다시 2차로 trimagnesium phosphate 를 가해

2중으로 안정화<sup>23)</sup>시키면 다음과 같은 반응을 거치고,



따라서 첨가된 trimagnesium phosphate는 유리된 인산을 중화하여 인산에 의한 탈수를 방지한다고 본다.



### 약전시험

약전의 인산일수소칼슘 항의 순도 및 함량시험 결과 약전규격에 적합하였다.

기타 DCPD의 성질을 Table VI에 표시하였으며 이는 치약으로서 제제화하였을 때, 이에 대한 적합성을 평가할 수 있는 항목으로서 합성 시료의 치약 제제 적합성이 좋은 것으로 생각된다.

### 입자도

치아의 마모도, 사용감 및 paste 상태에 영향을 주는 인자라고 볼 수 있는 평균입자경은 시료 I이 10.94~14.09 μm이고, 방법 II에 의한 시료가 15.16~17.71 μm로서 방법 I 의한 제법이 입자도가 작으나 분쇄

하지 않은 시료는 50.85 μm로 분쇄방법에 따라 입자도가 달라진다.

이상의 데이터에서 보면 방법 I에서 제조된 DCPD 입자가 방법 II에서 제조된 입자보다 작으나 역시 분쇄가 문제된다. 입자의 분포상태는 정규분포라기 보다는 등분분포되어 있는데 이는 시료를 분쇄하고 100호체를 통과시킨 때문으로 생각된다. 특히 입자분포와 글리세린 흡수와의 관계를 보면 글리세린 흡수량과 입자도와의 사이에는 상관성이 거의 없는 것으로 판단된다. 또한 분포의 형태(Kurtosis)는 II-3번 시료가 1.699로서 가장 치우침이 작고, I-8번 시료가 6.663으로 가장 크다. 따라서 입자도와 글리세린 흡수량과의 상관성은 대체로 없다고 생각되며 이는 결정의 모양과 다공성 그리고 표면적의 차이에 기인할 것으로 추정된다.

### 글리세린 흡수가

Toothpaste 중의 습윤제를 흡수하는 정도를 평가하는 방법으로 제품의 생산 직후의 초기점도에 영향을 줄 뿐 아니라, 경시점도에도 영향을 주는 안정성에 중요한 요인이 되며, 합성조건 및 입도분포와 입자모양 등에 따라 차이가 있을 것으로 사료되며, 실험결과 최종시료의 글리세린 흡수량은 68 ml/로서 연마용 기준으로 아주 양호하다.

### 불소 안정성

$\text{CaHPO}_4$ 는 NaF와 반응하여 효과가 없는  $\text{CaF}_2$ 를 생성한다.  $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ 는 반응식과 같이 생성되는  $\text{CaPO}_3\text{F}$ 가 가용성이기 때문에  $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ 를 탄산칼슘

**Table VII**— Particle size of DCPD made from Phosphoric Acid and Milk of Lime (Method I) and Sodium Phosphate and Calcium Chloride Solutions (Method II)

Sample No.	Arithmetic mean(nm)	Median size(nm)	Mode size(nm)	Kurtosis	Standard deviation	Absorbed glycerin
I-1	14.09	11.94	21.98	2.139	9.110	164
I-2	13.91	10.81	14.60	5.323	11.84	100
I-3	11.20	8.839	5.306	4.074	7.809	284
I-4	10.94	9.067	15.02	6.663	8.071	272
II-1	15.43	11.96	3.93	2.376	11.62	288
II-2	16.66	13.91	28.50	1.805	11.20	250
II-3	17.71	14.27	46.99	1.699	13.00	200
II-4	15.16	12.88	25.68	2.061	10.09	188

I-1 : t : 60°C, c : 10%, h : 60%, d : 100°C, pH : 7, I-2 : c : 78.5%, t : 43.6°C, pH : 6.3, d : 78.7°C, I-3 : t : 79.5°C, t : 44°C, pH : 6.25, d : 79°C, I-4 : c : 78.6%, t : 48°C, pH 6.28, d : 79°C, II-1 : t : 32°C, c : 0.17M, h : 1.285 : 1, 49°C, II-2 : t : 60°C, c : 1.0M, r : 1.5:1, d : 60°C, II-3 : t : 32.4°C, c : 0.716 M, r : 1.28 : 1, d : 49°C, y : 200 ml, I-4 : t : 32.4°C, c : 0.716M, r : 1.28 : 1, d : 49°C.

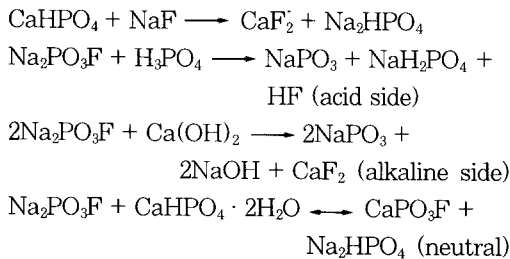
**Table VII**—Whiteness and Yellowness of Calciumhydrogen Phosphate Dihydrate

Item\sample <sup>Ⓐ</sup>	I-1	I-2	I-3	I-4	II-1	II-2	II-3	II-4
Whiteness	95.08	98.10	98.36	98.51	97.92	99.12	97.65	98.86
Yellowness	3.59	1.33	1.45	1.36	0.36	0.224	0.46	0.60

<sup>Ⓐ</sup> : Same as foot note of Table VII

이나 인산칼슘과 같은 칼슘화합물을 함유하는 치약의 연마제에 불소첨가제로 사용한다. Na<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>F 는 중성 용액 중에서는 안정하고 산성이나 알칼리성 용액에서 플루오르 이온을 방출하여 유효 플루오르 이온을 제공한다.

따라서 toothpaste 의 pH 값을 중성으로 유지하여 가능한 한 오랫동안 Na<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>F 를 가용성형태로 유지시키는 것이 필요하다.



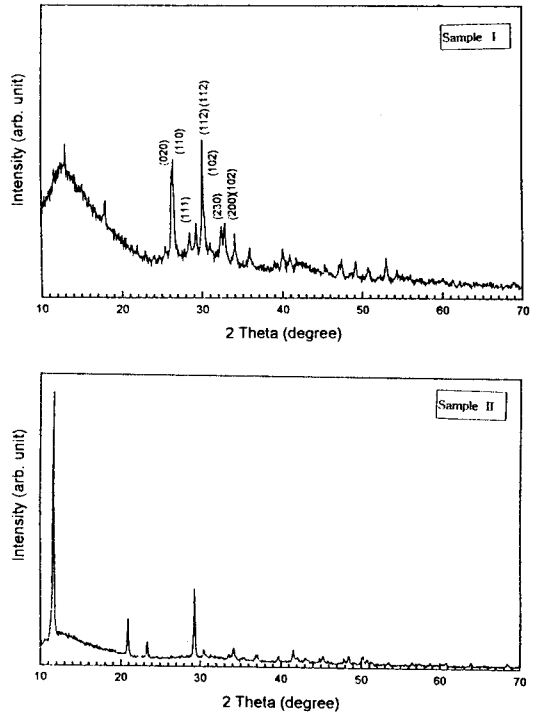
**백색도 및 황색도**

방법 I 및 II에 의하여 제조한 시료 중 글리세린 흡수가의 차이를 크게 나타내는 몇개의 시료에 대한 황색도 및 백색도 시험 결과는 다음과 같다. 즉, 백색도는 최소 97.92% 에서 최대 99.12%로서 제조상에 백색도 문제는 없다고 생각된다. 황색도도 최대 1.16%에서 최소 1.09%에 이르는 범위로 역시 색도상의 문제는 없고 다만 사용한 석회유의 색상에 따라 색도의 차이를 나타내기 때문에 원료 석회의 선택이 중요하다.

**X-선 회절상**

일반적으로 dibasic calcium phosphate dihydrate는 격자간(010면) 수소결합이 약한 monoclinic으로 벽개성(劈開性)의 면을 갖어서 연약한 결정인데 반하여, anhydrous는 격자간 수소결합이 강한 triclinic system의 결정으로 성장하며, 이들 결정구조는 직접 연마제로서의 적합성과 직결된다.

제조방법 I과 II로 제조된 시료 중에서 건조온도를 달리한 시료에 대하여 X-선 회절상을 비교한 결과는 Fig IV와 같다. 즉, 시료 I은 건조온도가 79°C로서 triclinic system에 속하였으며 특히 (020) (110) (112)면이 발달하였고, 시료 II는 건조온도가 49°C이



**Figure 1**—X-Ray diffractogram of DCPD made of between phosphoric acid and milk of lime(I), and Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> and CaCl<sub>2</sub> solution(II). Key : No. I-1: conc.: 78.5%, temp.: 48°C, pH: 6.8, drying temp.: 79°C, No. II-2 : conc.: 0.716 M, temp.: 32.4°C, reactants mole ratio(Ca:PO<sub>4</sub>): 1.28:1, drying temp.: 49°C.

며 monoclinic system에 속하는 결정구조로 (020) (040) (111) 및 (002)면이 발달하여 monoclinic과 triclinic의 혼합체임을 알 수 있다. 이는 제조원료에 의한 결과는 아니고 기타 제조 조건이 복합적으로 작용하여 형성된 것으로, 낮은 온도(49°C)에서 건조한 시료는 결정학상으로 수화물인 monoclinic system 이고 고온(79°C)에서 건조된 시료가 무수물로서 triclinic system을 나타낸다. 따라서 건조온도는 인산일수소칼슘의 제조에서 수화물의 형성에 절대적 요인으로 작용함을 알 수 있다.

단사결정은 칼슘이온과 인산이온 사이(010면)에 약한 수소결합으로 인산일수소칼슘 2수화물의 연약한 결

정을 가져서, 이 결정은 Mhos의 경도 2를 갖기 때문에 치아의 상아질(경도 3) 보다 더 연하다. 따라서 이는 낮은 연마력(RDA, 40~60)을 나타내며 마모 없이 치아를 세정한다. 따라서 인산일수소칼슘 2수화물은 다른 연마제에 비하여 세정력은 증가시키면서 연마력은 낮아서 치약의 세정과 윤택을 내는 물질로 가장 많이 이용되는 것이다. 또한 비표면적이 작은 윤택제는 치약에 있어서 향료효과를 증가시키고 더욱 풍미를 개선시킨다.

반면에 삼사정계 결정인 무수물은 (010)면의 칼슘이온과 인산염 이온층 간에 강력한 수소결합을 형성하여서 견고한 결정을 형성하며 무수물의 경도를 3.5로 높인다. 이는 이의 범나질(RDA, 240) 보다 더 높아서 단독으로는 치약의 연마제로 잘 쓰이지 않는다. 그러나 이수화물의 세정성을 높이기 위하여서는 2 수화물에 무수물을 혼합하여 사용한다. 즉, 치약 중의 인산일수소칼슘의 20%를 무수물로 대체하였을 때 RDA 값이 140으로 증가하여 특별히 세정력을 증가시키고자 하는 치약에는 만족하게 쓰여 진다.

#### 열분석

인산일수소칼슘 2수화물의 DSC와 TGA 분석결과를 보면, 시료 I은 질소기류 중에서 142°C, 179°C 및 201°C 범위에서 흡열피크를 보이며 특히 371°C에서 흡열피크는  $\text{CaHPO}_4$  가  $\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 로 전이<sup>37,38)</sup>되는 것이며 이때 열천칭상에서 이에 상당하는 감량을 볼 수 있다. 그밖에 열천칭상에서 보면 100°C부근에서부터 감량이 시작되고 350°C부근에서 큰 감량이 일어나서 460°C부근 까지 이어져서 2단계의 완만한 감량이 약 10%정도 일어났다. 따라서 이는 X-선 회절상과 같이 2수화물과 무수물의 혼합상태로 간주된다. 반면에 시료 II는 135°C에서 강한 흡열반응이 일어나고 이어서 140°C, 159, 173 및 189 등에서 부근에서 약한 몇 개의 흡열반응을 감지할 수 있다. 또한 열천칭은 100°C부근에서 탈수되기 시작하여 약 200°C이상에서 총 중량의 20%가 감소되어 이는 2수화물의 감량과 일치하며, X-선 회절상에서 2수화물을 확인한 것과 잘 일치한다.

일반적으로 2수화물이 건조한 공기 중에서는 135°C, 155°C와 195°C에서 3 단계로 탈수 현상이 일어나고 습한 공기 중에서는 135°C 1단계에서 탈수 된다고 보고되어서 질소 기류 중에서는 약간의 차이가 있음을 시사한다.

#### 주사 전자현미경

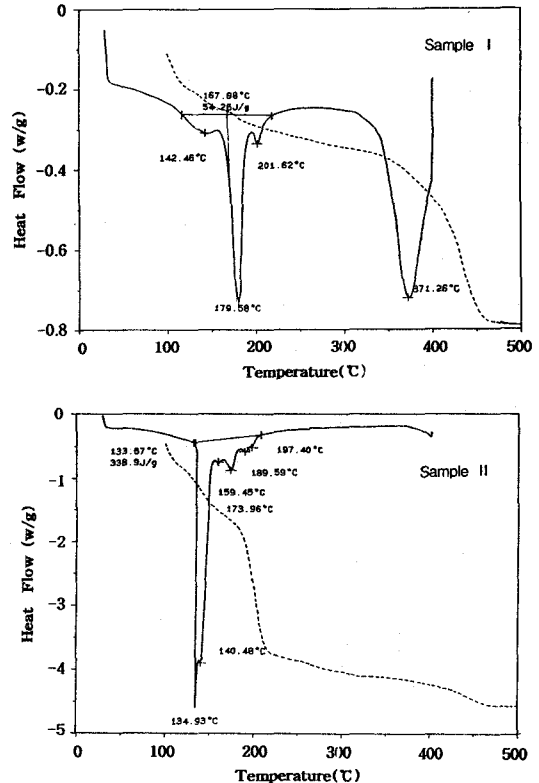


Figure 2—Differential thermal analysis thermograms of synthesized calcium hydrogen phosphate dihydrate. Key: same as Fig. 1.

결정형태는 치약의 상태안정성과 관련되는 성질로 합성 인산일수소칼슘(I, II)의 주사전자현미경 사진은 각각 Fig. 2와 같다. 즉, Fig. 2에서 시료 I은 현미경상 판상 내지 주상 결정이며 비교적 입자도가 크고, 시료 II는 결정과 결정성 분말의 혼합상태로 보이며 이는 건조온도가 높아서 결정수의 일탈에 의한 결정의 무정화라고 판단된다.

#### 적외선 흡수스펙트럼

적외선 흡수스펙트럼은 Fig. 3과 같다. 즉, O-H 신축진동과 HO-H의 변각진동에 의한 3,500~3,100  $\text{cm}^{-1}$  과 1,650  $\text{cm}^{-1}$  부근의 흡수, P-OH 신축진동의 984  $\text{cm}^{-1}$  및 1052  $\text{cm}^{-1}$ 의 피크가 모두 나타나고, 특히  $\text{HPO}_4^{2-}$ 에 관계되는 특수 흡수피크로 생각되는 785  $\text{cm}^{-1}$ , P-OH 변각진동으로 귀속되는 870  $\text{cm}^{-1}$ 가 시료 II에서 나타나며 이는 다른 문헌<sup>34)</sup>과 일치한다.

#### 유동학적 성질

궁극적인 치약의 품질은 paste의 유동학적 성질에 좌우된다. 실험조건으로 측정된 조제 paste의



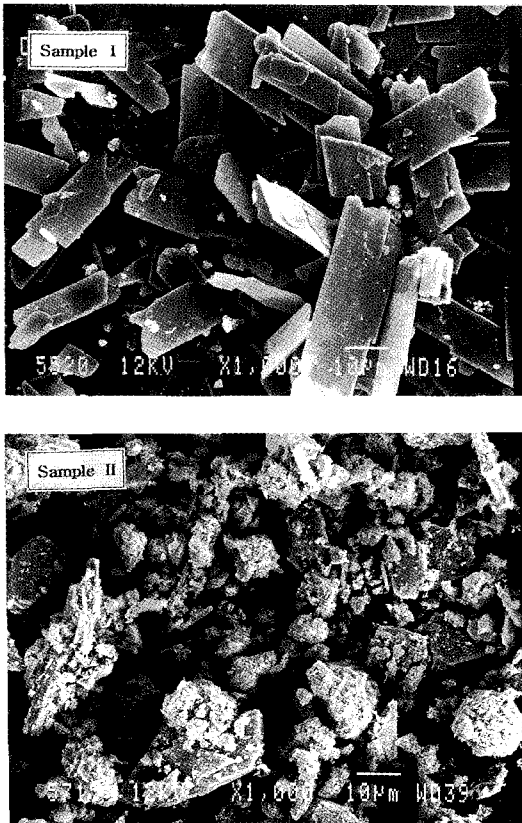


Figure 3—Electronmicroscopic photograph (SEM) of synthesized calcium hydrogen phosphate dihydrate. (I) and (II). Key: same Fig. 1.

rheogram은 Fig. 4와 같다. 즉, DCPD(I)은 pseudoplastic flow 현상을 나타내고, 이에 수반되는 hysteresis loop area는 63.954이며, DCPD(II)는 안정성도 나쁠 뿐 아니라 흐름도 일반적인 paste의 흐름이 아닌 dilatant 흐름을 나타내어서 이는 결정면의 거칠은 성질과 오일 첨가에 의한 흐름의 저항으로 생각된다.

Paste로 제제화 하였을 때, 상당한 thixotropy를 가지며 또한 yield value가 22~15 Pa를 갖는 제형의 유용한 유동성을 갖는다고 생각된다. 이 유동성의 형태는 고체분체에 의한 소성유동성과 결합제 CMC의 유사소성 유동성에 기인한다고 생각된다.

이들의 단순 점도변화를 보면은 시료(I)번이 최소점도가 0(상향)과 9.6Pas(하향)이고 극대점도가 128(상향), 81 Pas(하향)이며 평균점도는 25(상향)와 19.2(하향)인데 반하여 시료(II)는 최소점도 0(상향)과 831Pas(하향), 최대점도 5361Pas(상향)과 12190 Pas(하향)이다. 이와 같이 시료(I)은 시료(II)에 비해

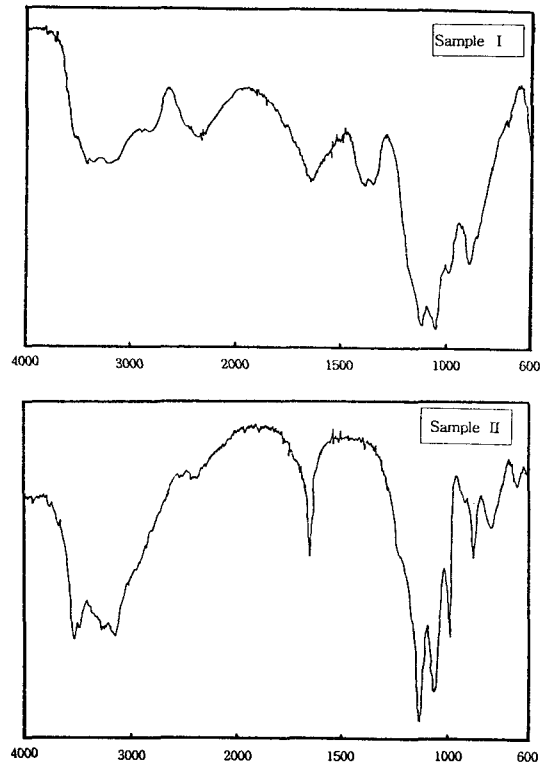


Figure 4—Infrared absorption spectrum of synthesized calcium hydrogen phosphate dihydrate. (I) and (II). Key: same Fig. 1.

여 점도가 작고 이력면적이 큰 것은 글리세린 흡수수가 작기 때문에 유동성과 요변성이 양호하고 경시적으로 안정하다.

Hysteresis loop 면적은 thixotropy 파괴의 척도로 간주한다. Toothpaste의 경우 전단속도가 증가함에 따라 분자간의 bond가 끊어지기 때문에 점도가 감소하는 상향곡선을 나타내었다가, 속도를 감소시키는 과정에서 끊어진 bond가 신속하게 복원되지 않으므로 동일 전단속도에 대해 상향곡선 보다 점도가 낮은 하향곡선을 보이는 thixotropic 현상이 나타나는데, 본 실험 결과 시료 I은 항복치가 321로서 비교적 큰 편인데 비해 글리세린 흡착이 많은 시료 II는 불과 81에 불과하여 큰 차이를 낼 뿐 아니라 이력 현상에서도 시료 I이 6660인데 비하여 시료 II는 99로서 두시료간에는 요변성에서 큰 차이를 보이고 있다.

또한 시료 II는 팽창성 흐름을 나타내며 제제의 안정성과 글리세린 흡착성에서 불량한 결과로서 이는 toothpaste제제에 있어서 액체 흡착량이 절대적인 판정 기준이 된다고 생각된다. 따라서 이는 분체학적으로

로는 입자표면이 거칠고 요철이 심하여 흐름에 대한 저항이 큰 까닭이라고 보며, 유동학적면에서는 물론이요 제제학적 toothpaste의 안정성, 양치시의 풀립성 및 toothpaste tube 압출성 및 칫솔면에서의 보형성 유지등과 밀접한 관계가 있게된다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 석회유와 인산으로부터 추구한 DCPD는 약전규격에 적합하였고, 글리세린함

수가, set test, 불소안정성 등은 양호하였으며, 다만 평균입자경, 색상 및 상대안정도가 상품화하는데 개선의 여지는 있으나 충분한 상품적 가치가 있다고 생각된다.

**화학적 분석**

칼슘과 인을 분석하고 Ca : P의 비를 산출한 결과는 아래와 같다. 즉, Ca 량은 II-2 가 26.5%로 가장 높고, II-4 가 16.5%로 가장 낮다. 또한 인은 I-1 번이 20.7%로 가장 많고 II-1번이 15.7%로서 가장 작다. Ca : P의 비는 I-1번이 1 : 2.1로 가장 크고 II-4번이 0.67로 가장 작다. 이는 화학 조성과 결정구조 및 함수량으로 인하여 나타나는 현상으로 보인다.

**BET 측정**

일반적인 BET 식은 상대압력비  $P/P_0$  가 0.05~0.35 범위의 등은 흡착 곡선의 영역에서 질소를 흡착질로하여 Kelvin 식과  $P/P_0$ 의 관계로부터 표면적을 측정 한 결과는 Table XI과 같다.

흡착곡선은 Brunauer의 분류로 BET 형 II과 유사한 흡착곡선을 나타내며, 흡착곡선과 탈착곡선은 서로 일치하지 않고 이력현상을 형성하는데, 이는 한 흡착계로부터 다른 흡착계로 변화됨을 뜻하며 모든 곡선에서 흡착량이 탈착량보다 많아서 다소나마 mesopore의 존재를 인식할 수 있다. 그러나 대조시료는 변곡점이 없이  $P/P_0$  축에 대하여 불룩한 BET II형을 형성한다. 또한 동공용적이나 동공 면적이 무시되기 때문에 파라

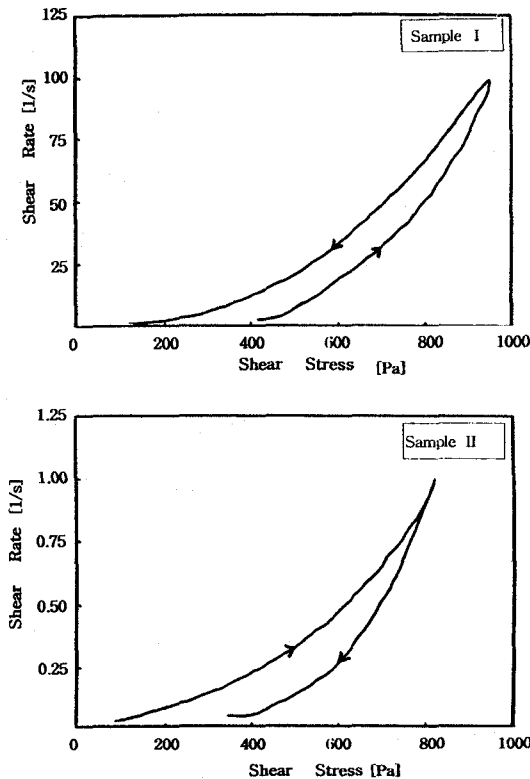


Figure 5—Rheograms of prepared calcium hydrogen phosphate dihydrate. Key: same Fig. 1.

Table XI—Specific Surface Area of Calcium Hydrogen Phosphate Dihydrate Measured by BET  $N_2$  Adsorption Apparatus ( $m^2/g$ )

Sample No <sup>Ⓢ</sup>	I-1	I-2	I-3	I-4
Surface area	4.622	3.802	3.274	4.308

<sup>Ⓢ</sup>: Same as foot note of Table VIII

Table IX—Viscosity and Hysteresis Loop Area in the Rheogram of DCPs

Sample	Yield value (Pa)	up curve (cps) down curve (cps)						HLA
		$\eta_{min}$	$\eta_{max}$	$\eta_{mean}$	$\eta_{min}$	$\eta_{max}$	$\eta_{mean}$	
Sample I	321	0	128	25	9.6	81	19	6660
Sample II	81	0	5361	1499	831	12190	2170	99

Table X—Calcium and Phosphorus Contents and their Molar Ratio

Comp. \ Sample <sup>Ⓢ</sup>	I-1	I-2	I-3	I-4	II-1	II-2	II-3	II-4
Ca(%)	22.1	23.6	25.8	25.2	18.8	26.5	22.0	16.5
p(%)	20.7	19.1	19.5	19.8	15.7	18.4	18.1	18.9

<sup>Ⓢ</sup>: Same as foot note of Table VIII

메타 상으로 무의미하며 결정 표면이 평탄한 입자를 형성한다고 여기에서도 추정된다. 즉, 이는 비다공성으로 흡착질과 흡착매 사이에 상호작용이 아주 약한 것으로 본다. 따라서 이는 paste의 제제에서 고체-액체 흡착계에서 영향을 작게 주는 성질의 고체로 보아 연마용 DCPD로서 적절한 성질이라 생각된다.

## 결 론

연마용 인산일수소칼슘의 최적 제조조건을 인산과 석회유(방법 I)와, 인산나트륨용액-염화칼슘용액(방법 II)으로부터 제조할때, 각 최적 제조조건을 Box-Wilson 실험계획으로 추구하고, 시료에 대한 분체학적, 제제학적 및 유동학적 성질을 측정간 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 인산칼슘과 염화칼슘 용액으로부터 연마용 인산일수소칼슘을 제조한 결과는 여러가지 물성과 액체흡수량이 많아서 연마제로서 적절치 못하였다. 따라서 연마용 DCPD는 석회유와 인산으로부터 제조하는 방법이 적절하다.
2. 인산과 석회유로부터 연마용 인산일수소칼슘의 최적 제조조건은, 반응온도 51.9°C, 석회유 농도 25.94%, 인산농도 77.9%, 건조온도 60.2°C, 최종 pH 6.46이었으며 이때의 글리세린 흡수가는 52 ml/100 g이었고, MSPP 및 TMP를 첨가함으로써 제제의 안정성을 기대할 수 있었다.
4. 합성시료는 약전규격에 적합하였으며, 연마제로서의 규격은 백색도(99.51%), 평균입자도(10.94~15.79 μm), pH(8.0), 입자의 잔존량(0.43%), 글리세린 흡수가 (68 ml)와 set test, 기타 배합성, 연마력, 색상, 액성, 잔류량 및 적용성 등이 적합하였다.
5. 시료의 결정구조는 X-선회절상 monoclinic system이고, 제조조건에 따라 triclinic이 혼재하는 경우가 있으며 특히 건조온도가 결정형성에 영향을 준다고 생각 된다.
6. 시차열과 열칭분석에서 흡열반응이 부착수와 결정수의 일탈 외에 370°C에서 오르토염이 γ-피로염으로 전이가 일어 났다.
7. 시료의 분체학적 성질은 평균 입자경 10.1~15.8 nm이며, 비표면적 3.3~4.6 m<sup>2</sup>/g이며 비다공성의 BET II형으로 동공용적이 무시되었다.
8. DCPD를 toothpaste로 제제하였을 때 제제가 안정하였으며, 제제의 유동성은 항복치(321)를 갖는 유

사소성 유동성의 hysteresis loop의 요변성 rheogram을 제시하였다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1995년도 학술진흥재단 지방대학 육성과제 지원금으로 이루어 졌으며, 이에 감사를 드립니다.

## 참고문헌

- 1) The ministry of Health and Social Affairs Korean Pharmacopeia VI, p.1136 (1994).
- 2) E. Fisher, Calcium phosphate as a pharmaceutical excipient, *Manufacturing Chemist*, **63**, 25-27 (1992).
- 3) J. J Mcketta, Encyclopedia of Chemical Processing and Design. 6, pp 50-56
- 4) R. S. Manly, A Structureless recurrent deposit on teeth, *J. Dent. Res.*, **22**, 479-486(1943).
- 5) S. K. Wason and W. C. Fultz, Dentifrice properties of novel precipitated hydrated silicas as a function of structure, 16th IFSCC *International Congress*, **12**, 439-455, (1990).
- 6) R.L. Glass and F.R. Shiere, A clinical trial of a calcium carbonate base dentifrice containing 0.76% sodium monofluorophosphate, *Caries Res.*, **12**, 284-289 (1978).
- 7) M. N. Naylor and R. L. Glass, A 3-year clinical trial of calcium carbonate dentifrice containing calcium glycerophosphate and sodium monofluorophosphate, *Caries Res.*, **13**, 39-46 (1979).
- 8) M. L. Tainter, Albany and E. T. Hinkel, Dentifrice composition, *U.S. Patent*, 2,500,207 (1951).
- 9) R. L. Mitchell and W. J. Chung, Dental cream, *U.S. Patent*, 4,046,872 (1977).
- 10) E. Jungermann, Oral hygiene product and practice, Mardel Dekker, NewYork and Basel, pp. 231-266 (1988).
- 11) R. J. Barbenstetter, R. W. Broge, F. L. Jackson, and A. W. Radike, The measurement of the abrasion of human teeth by dentifrice abrasive, *J. Dental. Res.*, **37**, 1060-1068 (1958).
- 12) O. Pfrengle, Abrasive and cleaasing capacity of polishing substances in toothpaste, *American Perfumer and Cosmetics*, **79**, 43-50 (1964).
- 13) G. C. Foward, Action and interaction of

- fluoride in dentifrice, *Community Dent. Oral Epidemiol.*, **8**, 257-266 (1980).
- 14) H. Harnish, J. Cremer and F. Schulte, Process for stabilizing dicalcium phosphate dihydrate, *US Pat.* 3,464,786(1969).
  - 15) S. S. Suh, S. J. Hwang, K. M. Lee and G. J. Rhee, Synthesis and physico-chemical properties of dicalcium phosphate dihydrate for dental abrasive, *Yakhak Hoeji*, **37**, 66-75(1993)
  - 16) E. A. Dale, K. H. Butler and M. J. B. Thomas, Process for making brushite form of calcium hydrogen phosphate. *U.S. Patent*, 3, 505,012 (1970).
  - 17) M. Hayakawa, M. Kadotani and K. Ishikawa, Process for preparing highly pure calcium hydrogen phosphate dihydrate, *U.S. Patent*, 3,427,125 (1969).
  - 18) H. V. Moss and M. G. Kramer, Stabilized dicalcium phosphate, *U.S. Patent*, 2,287,699 (1942).
  - 19) G. J. Rhee, W. L. Lah, K. L. Ahn, K. S. Han, A Study on the properties of dicalcium phosphate dihydrate according to the manufacturing conditions, *J. Korean Pharm. Sci.*, **6**, 26-32 (1976).
  - 20) H. Harnisch, J. Cremer and F. Schulte, Process for stabilizing dicalcium phosphate dihydrate. *U.S. Patent*, 3,464,786 (1969).
  - 21) Y. B. Yazawa, M. B. Maegama and K. K. S. Umirou, *Japan Patent*, 58-52209 (1983).
  - 22) R. Li, Dicalcium phosphate dihydrate for fluoride dentifrice composition. *U.S. Patent*, 4, 828,823 (1989).
  - 23) M. L. Smith, The influence of particle size, shape, aggregation and hardness on the abrasiveness of fine powders, *J. Soc. Chem. Ind. London*, **54**, 269(1935).
  - 24) G.E.P. Box and K.B. Wilson, On the experimental attainment of optimum conditions, *J. Royal Statistical Society*, Series B, **8**, 1-46(1951).
  - 25) 岡田 壽太郎, 最適條件の追究, *化學の領域*, **15**, 16-24(1961).
  - 26) H. V. Moss and M. G. Kramer, Stability of Dicalcium phosphate dihydrate, *US Pat.* 2, 287, 699(1942).
  - 27) H. V. Moss, A Ala and T. W. Schilb, Dental polishing Agent and Method of Producing Dicalcium phosphate, *US Pat.* 2,697, 024(1954).
  - 28) G. A. McDonald and D. Milloer, *US Pat.* 2, 018,410 (1953).
  - 29) G. D. Nelson, Stabilized Calcium Phosphate and Process Therefor, *US Pat.* 3,012,852(1961).
  - 30) 한국과학 기술연구소, Sodium tripolyphosphate 및 Dicalcium phosphate 제조공정 개발에 관한 연구, 보고서 (1974).
  - 31) S. Brunauer, P. H. Emmett, and E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 309(1938).
  - 32) T. L. Hill, *J. Chem. Phys.*, **14**, 263(1946).
  - 33) G. D. Halsey, *J. Chem. Phys.*, **16**, 931(1948).
  - 34) M. A. Cook, Theory of adsorption of gases on solids, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2925-2930(1948).
  - 35) R. M. Barrer, N. Mackenzie and D. Macleod, The adsorption method of measuring surface area, *J. Chem. Soc.*, **46**, 1736(1952).
  - 36) D. M. Young and A. D. Crowel, In physical adsorption of gases, pp. 156, Butterworths, London(1962).
  - 37) W. F. Bale, J. F. Bonner and H. C. Hodge, *Ind. Chem. Anal. Ed.*, **17**, 491(1945).
  - 38) A. O. Mclenstsh, W. L. Jablonski, *Anal. Chem.*, **28**, 1424(1956).