

## بهینه سازی ریزش پذیری پودر سدیم دی والپروئکس با استفاده از طرح آماری Central Composite

هادی ولیزاده<sup>۱،۴</sup>، ساناز جلیلی<sup>۳،۱</sup>، پروین ذاکری میلانی<sup>۲،۱\*</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. <sup>۲</sup>مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. <sup>۳</sup>مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. <sup>۴</sup>مرکز تحقیقات ریزش پذیری دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/۲۸، تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۷

### Flowability Optimization of Sodium Divalproex Powder Using Central composite Design

Valizadeh H.<sup>1,4</sup>, Jalili S.<sup>1,3</sup>, Zakeri-Milani P.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. <sup>2</sup>Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. <sup>3</sup>Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. <sup>4</sup>Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 18 Jan. 2011, Accepted: 27 Apr. 2011

**Objectives:** Effective formulation of a stable solid dosage form depends on the proper selection of its excipients. The aim of this project is to optimize the flowability of Divalproex sodium powder (which has a waxy nature and poor flowability) using the central composite design. To this end, different excipients were used to improve the flowability of the powder. **Methods:** The formulation design was carried out using central composite design with different excipient- drug ratios. The flow rate of the formulations were determined by flow meter machine and analyzed using Minitab software and then used for evaluation of the model. The suitable formulations were selected by this software in the aspect of flowability. **Results:** The results indicates that different amounts of excipients can cause different powder flowability characteristics. Adsorption of aerosil to powder surface as a glident, up to 2.75 gram improves its flowability, however in higher concentrations the reverse effect in powder flow is observed. Moreover lactose and Avicel in amounts of 2.5 and 7.5 g in Divalproex sodium tablet formulation respectively result in an accepted flowability. **Conclusion:** It can be concluded that using central composite design is a shortcut method to design suitable formulations of divalproex sodium with appropriate flowability.

**Keywords:** divalproex sodium, Central Composite, Flow rate, Optimization

**زمینه و هدف:** فرمولاسیون موفق یک شکل دارویی جامد پایدار و مؤثر، بستگی به انتخاب دقیق مواد جانبی افزوده شده به فرمولاسیون دارد. هدف از این تحقیق، بهینه سازی خصوصیت ریزش پذیری پودر سدیم دی والپروئکس (که به علت طبیعت مومی، ریزش پذیری نامطلوبی دارد) با استفاده از طرح Central Composite، می باشد. بدین منظور از اکسپییان های مختلف برای بهبود ریزش پذیری پودر استفاده شد. **روش ها:** طراحی فرمولاسیون ها با استفاده از طرح آماری Central Composite با نسبت های مختلف اکسپییان ها انجام گردید. سرعت ریزش فرمولاسیون های تهیه شده توسط دستگاه Flow meter، اندازه گیری گردید و با استفاده از نرم افزار Minitab، مورد آنالیز قرار گرفته و مدل مورد استفاده نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. نهایتاً فرمولاسیون های مناسب از لحاظ ریزش پذیری، توسط این نرم افزار انتخاب شدند. **یافته ها:** نتایج نشان داد که اکسپییان های بکار رفته در نسبت های خاصی می توانند خصوصیات ریزش پذیری مختلفی به پودر بدهند. آئروزیل به عنوان سر دهنده تا مقادیر حداکثر ۲/۷۵ گرم در فرمولاسیون با جذب سطحی روی اجزای فرمولاسیون باعث بهبود ریزش پذیری می شود. در مقادیر بالاتر بکار رفته در فرمولاسیون ها تاثیر معکوس در ریزش پذیری پودر مشاهده می گردد. علاوه دست یابی به ریزش پذیری قابل قبول با بکارگیری مقادیر زیر ۲/۵ گرم از لاکتوز و زیر ۷/۵ گرم از اوسیل امکان پذیر می باشد. **نتیجه گیری:** نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که استفاده از طرح Central Composite، در طراحی فرمولاسیون های مطلوب و بهینه داروی دی والپروئکس به لحاظ ریزش پذیری پودر دارو در پروسه ساخت، باعث صرفه جویی در وقت شده و می تواند فرمولاسیون های با خواص ریزش پذیری مناسب را پیش بینی کند.

**واژه های کلیدی:** سدیم دی والپروئکس، Central Composite، ریزش پذیری، بهینه سازی.

\*Corresponding Author: Parvin Zakeri-Milani, Associate Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3344798; E-mail: Pzakeri@tbzmed.ac.ir

\*نویسنده مسئول: پروین ذاکری میلانی، دانشیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۵۹۳-۴۱۱، نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

## ۱- مقدمه

خصوصیات فیزیکوشیمیایی پودر اولیه و محصول نهایی تأثیر می گذارند.

در روش کمپرسیون مستقیم در ساخت قرصهای دارویی، خصوصیات فیزیکوشیمیایی اکسی پیانها نقش مهمی در ریزش پذیری مخلوط پودر دارد. ریزش پذیری پودر نیز نهایتاً در تغییرات وزن قرصها و یکنواختی محتویات آنها بسیار تأثیرگذار می باشد. در تحقیق حاضر تأثیر چندین دسته از مواد جانبی از جمله رقیق کننده لاکتوز و میکروکریستالین سلولز، بازکننده سدیم کربوکسی متیل سلولز (Ac-Di-Sol®) و سردهنده آئروزیل در چگونگی ریزش پذیری پودر سدیم دی والپروئکس با استفاده از طرح آماری central composite برای طراحی فرمولاسیونها، مورد بررسی قرار می گیرد.

## ۲- مواد و روش ها

## ۲-۱: مواد و وسایل به کار رفته

پودر دی والپروئکس سدیم (Kawajik Chemie BV, Netherlands)، Ac-Di-sol® (کراس کارملوز سدیم)، Zahravi, Iran)،  $\alpha$ -لاکتوز مونوهیدرات (Netherlands, Alpvit)، آویسل PH101 (Zahravi, Iran)، آئروزیل ۲۰۰ (Merck, Germany). ترازیوی حساس با دقت ۰/۱ میلی گرم (Shimadza, Japan) الک مش ۴۰، دستگاه اندازه گیری میزان ریزش پودر (Erweka, Germany) و نرم افزار Minitab15 (Minitab Inc, Pennsylvania, USA).

## ۲-۲: روش کار

در این آزمایش برای طراحی فرمولاسیون ها از طرح آماری Central Composite که یکی از طرح های آماری مورد استفاده در متد Response Surface Designs است، استفاده شد که با وارد کردن اطلاعات لازم به نرم افزار Minitab15، ۲۷ فرمولاسیون طراحی گردید.

متغیرهای غیر وابسته موجود در این طرح آماری عبارتند از مقدار دزانتگران، مقدار و نوع پرکننده، و مقدار سر دهنده. تعداد فرمولاسیون ها شامل ۱۶ نقطه (full factorial (Cube point)، ۹ نقطه محوری (Axial, star point) و ۶ نقطه مرکزی (Central) است و متغیر وابسته مورد بررسی، سرعت ریزش می باشد.

فرمولاسیون ها طبق جدول زیر، با استفاده از Ac-Di-Sol® (کراس کارملوز سدیم)،  $\alpha$ -لاکتوز مونو هیدرات، آویسل PH 101 و آئروزیل ۲۰۰، تهیه گردیدند.

سدیم دی والپروئکس ساختار پایداری به نسبت مولی ۱ : ۱ اسیدوالپروئیک و والپروات سدیم می باشد و در طی خنثی سازی نسبی اسید والپروئیک با ۰/۵ مول سدیم هیدروکساید تشکیل می شود (۱). پودر این دارو به صورت فلسهای مومی سفیدرنگ است (۱). سدیم دی والپروئکس در درمان اختلالات صرعی، اختلالات دو قطبی، مانیای حاد و پیشگیری از سردردهای میگرنی به تنهایی یا همراه داروهای دیگر (۲) با دوز ۲۵۰ تا ۱۰۰۰ میلیگرم در روز به کار می رود (۱). دی والپروئکس سدیم به یون والپروات در دستگاه گوارش تجزیه می شود و پس از جذب روده ای و با تأثیر در گیرنده های GABA موجب افزایش میزان غلظت ناقل عصبی گاما آمینوبوتیریک اسید در مغز شده و موجب فعالیت ضد صرعی در سیستم عصبی مرکزی می گردد (۳-۴).

طراحی فرمولاسیون هر دارویی مستلزم صرف انرژی و وقت قابل توجهی می باشد. فرمولاسیون موفق یک شکل دارویی جامد پایدار و مؤثر، بستگی به انتخاب دقیق مواد جانبی افزوده شده به فرمولاسیون دارد. معمولاً در اغلب آزمایش ها اثر عوامل مختلف، که رابطه ای هم با یکدیگر ندارند، به شکلی مجزا از یکدیگر بر روی یک پاسخ مشخص و قابل سنجش مورد بررسی قرار می گیرد (۷). در مواقعی که یافتن شرایط مطلوب جهت فرمولاسیون و ساخت مشکل باشد، فرمولاتور باید با به کار بردن تکنیک های بهینه سازی بهترین شرایط را انتخاب نماید. بهینه سازی یک فرمولاسیون دارویی عبارتست از تهیه بهترین فرمولاسیون بطوریکه محصول نهایی از نظر بهره دهی درمانی پاسخگوی نیاز درمان باشد و از سوی دیگر از نقطه نظر قابلیت تکرار تولید و عمل، تأمین کننده شرایط مطلوب در تولید باشد (۸-۱۰).

برای این منظور مراحل مختلفی باید مد نظر قرار گیرد که عبارتند از (۱۰): انتخاب متغیر ها، انجام آزمایش هایی که قبلاً از نقطه نظر آماری طراحی شده است، تعمیم معادله اولیه که بیانگر رابطه پاسخ با متغیر هاست و نهایتاً بررسی و انتخاب بهینه با در نظر گرفتن اهداف مورد نظر.

همانگونه که مشخص است در فرمولاسیون شکلهای دارویی جامد، علاوه بر اجزاء فعال دارویی یک سری از اکسیپیان ها نیز به فرمولاسیون اضافه می شوند. این مواد ترکیباتی غیر فعال از لحاظ فارماکولوژیکی بوده و با کاربرد هایی چون پر کننده، چسباننده، بازکننده، لغزاننده و سر دهنده در فرمولاسیون به کار رفته (۱۴) و نهایتاً بر

شدن دریچه و ریزش پودر، کرومومتر شروع به کار می کند و با قطع جریان ریزش، متوقف می شود. این عمل ۶ بار برای هر فرمولاسیون تکرار گردید.

### ۳- نتایج

با وارد کردن اطلاعات لازم به نرم افزار Minitab 15، ۲۷ فرمولاسیون طراحی گردیده است که در جدول ۱، نسبت و نوع اجزای بکار رفته نمایش داده شده است.

اجزای فرمولاسیون پس از عبور از الک با شماره مش ۴۰ توسط دستگاه مخلوط کن به مدت ۱۵ دقیقه به خوبی مخلوط شدند. بعد از تهیه مخلوط های با نسبت های مختلف اجزای ذکر شده، برای بررسی ریزش پذیری پودرها از دستگاه اندازه گیری زمان ریزش Flow meter استفاده گردید.

این دستگاه دارای کیفی به گنجایش ۱۰۰ میلی لیتر می باشد و اساس کار آن بر مبنای سلول فتو الکتریک است. با باز

جدول ۱. فرمولاسیون های طراحی شده توسط نرم افزار Minitab. (فرمولاسیونهای زیر برای ۵۰ قرص حاوی ۵۳۸/۲ میلی گرم دی والپروئکس (معادل ۵۰۰ میلی گرم اسید والپروئیک) می باشد (اعداد بر حسب گرم گزارش شده اند).

	وزن قرص	وزن کل پودر	آئروزیل	اویسل	لاکتوز	AcDiSol	دی والپروئکس
F1	۰/۸۳	۴۱/۶۶	۲/۷۵	۱۰	۰	۲	۲۷/۹۱
F2	۱/۳۹	۶۹/۶۶	۲/۷۵	۱۰	۲۰	۱۰	۲۷/۹۱
F3	۰/۸۳	۴۱/۶۶	۲/۷۵	۰	۱۰	۲	۲۷/۹۱
F4	۱/۰۸	۵۳/۹۱	۵	۱۰	۱۰	۲	۲۷/۹۱
F5	۰/۹۶	۴۷/۹۱	۵	۱۰	۰	۶	۲۷/۹۱
F6	۱/۱۱	۵۵/۶۶	۲/۷۵	۰	۲۰	۶	۲۷/۹۱
F7	۱/۳۹	۶۹/۶۶	۲/۷۵	۲۰	۱۰	۱۰	۲۷/۹۱
F8	۱/۱۵	۵۷/۴۱	۰/۵	۱۰	۱۰	۱۰	۲۷/۹۱
F9	۱/۳۶	۶۷/۹۱	۵	۲۰	۱۰	۶	۲۷/۹۱
F10	۱/۵۱	۷۵/۶۶	۲/۷۵	۲۰	۲۰	۶	۲۷/۹۱
F11	۰/۹۹	۴۹/۴۱	۰/۵	۱۰	۱۰	۲	۲۷/۹۱
F12	۰/۹۹	۴۹/۶۶	۲/۷۵	۱۰	۰	۱۰	۲۷/۹۱
F13	۱/۲۷	۶۳/۴۱	۰/۵	۲۰	۱۰	۶	۲۷/۹۱
F14	۱/۲۳	۶۱/۶۶	۲/۷۵	۱۰	۲۰	۲	۲۷/۹۱
F15	۰/۸۷	۴۳/۴۱	۰/۵	۰	۱۰	۶	۲۷/۹۱
F16	۱/۳۶	۶۷/۹۱	۵	۱۰	۲۰	۶	۲۷/۹۱
F17	۱/۱۱	۵۵/۶۶	۲/۷۵	۱۰	۱۰	۶	۲۷/۹۱
F18	۱/۲۳	۶۱/۶۶	۲/۷۵	۲۰	۱۰	۲	۲۷/۹۱
F19	۰/۷۱	۳۵/۶۶	۲/۷۵	۰	۰	۶	۲۷/۹۱
F20	۱/۱۱	۵۵/۶۶	۲/۷۵	۲۰	۰	۶	۲۷/۹۱
F21	۱/۱۱	۵۵/۶۶	۲/۷۵	۱۰	۱۰	۶	۲۷/۹۱
F22	۱/۱۱	۵۵/۶۶	۲/۷۵	۱۰	۱۰	۶	۲۷/۹۱
F23	۱/۲۴	۶۱/۹۱	۵	۱۰	۱۰	۱۰	۲۷/۹۱
F24	۰/۹۶	۴۷/۹۱	۵	۰	۱۰	۶	۲۷/۹۱
F25	۰/۹۹	۴۹/۶۶	۲/۷۵	۰	۱۰	۱۰	۲۷/۹۱
F26	۱/۲۷	۶۳/۴۱	۰/۵	۱۰	۲۰	۶	۲۷/۹۱
F27	۰/۸۷	۴۳/۴۱	۰/۵	۱۰	۰	۶	۲۷/۹۱

استاندارد در نظر گرفته شده اند، ضرایب رگرسیون با استفاده از نرم افزار Minitab 15 محاسبه شد که در جدول ۲ آورده شده است.

این ضرایب سهم هر یک از اجزای فرمولاسیون را به تنهایی و یا در حضور دیگر اجزاء نشان می دهند. از این ضرایب جهت پیش بینی زمان ریزش پذیری پودر فرمولاسیون های گروه استاندارد و تست استفاده شده است. نتایج مربوط

جهت اثبات صحت نتایج آنالیز آماری داده ها، از ۲۷ فرمولاسیون حاصل از نرم افزار Minitab 15، ۳ فرمولاسیون به صورت تصادفی کنار گذاشته شده و به عنوان گروه تست در نظر گرفته شد و با استفاده از ۲۴ فرمولاسیون باقیمانده، معادله مربوط به پیش بینی ریزش پذیری مخلوطها بدست آمد. با استفاده از نتایج مربوط به ریزش پذیری ۲۴ فرمولاسیون که به عنوان گروه

به ریزش پذیری اندازه گیری شده توسط دستگاه Flow meter و پیش بینی شده برای نمونه های استاندارد در جدول ۳ آورده شده است و درصد خطا و میانگین درصد خطا نیز محاسبه گردیده است.

جدول ۲. ضرایب رگرسیون مربوط به زمان ریزش پودرها (همه ضرایب معنی دار می باشند)

جزء	ضریب رگرسیون
Constant	-۴/۴۵
AcDiSol	-۶/۲۱
Lactose	-۰/۰۷۹
Avicel	-۰/۷۵
Aerosil	-۰/۶۸
AcDiSol×AcDiSol	-۰/۴۳
Lactose×Lactose	-۰/۰۱۴
Avicel×Avicel	-۰/۰۰۱
Aerosil×Aerosil	-۰/۲۳
AcDiSol×Lactose	-۰/۰۶۹
AcDiSol×Avicel	-۰/۱۲۳
AcDiSol×Aerosil	-۰/۲۸
Lactose×Avicel	-۰/۰۰۵
Lactose×Aerosil	۰/۴۱
Avicel×Aerosil	۰/۰۷
$R^2 = ٪۸۳/۵۰$	
$p\text{-value} = ۰/۰۴۰$	

جدول ۳. مقایسه مقادیر ریزش محاسبه شده توسط ضرایب رگرسیون و میانگین ریزش اندازه گیری شده توسط دستگاه Flow meter

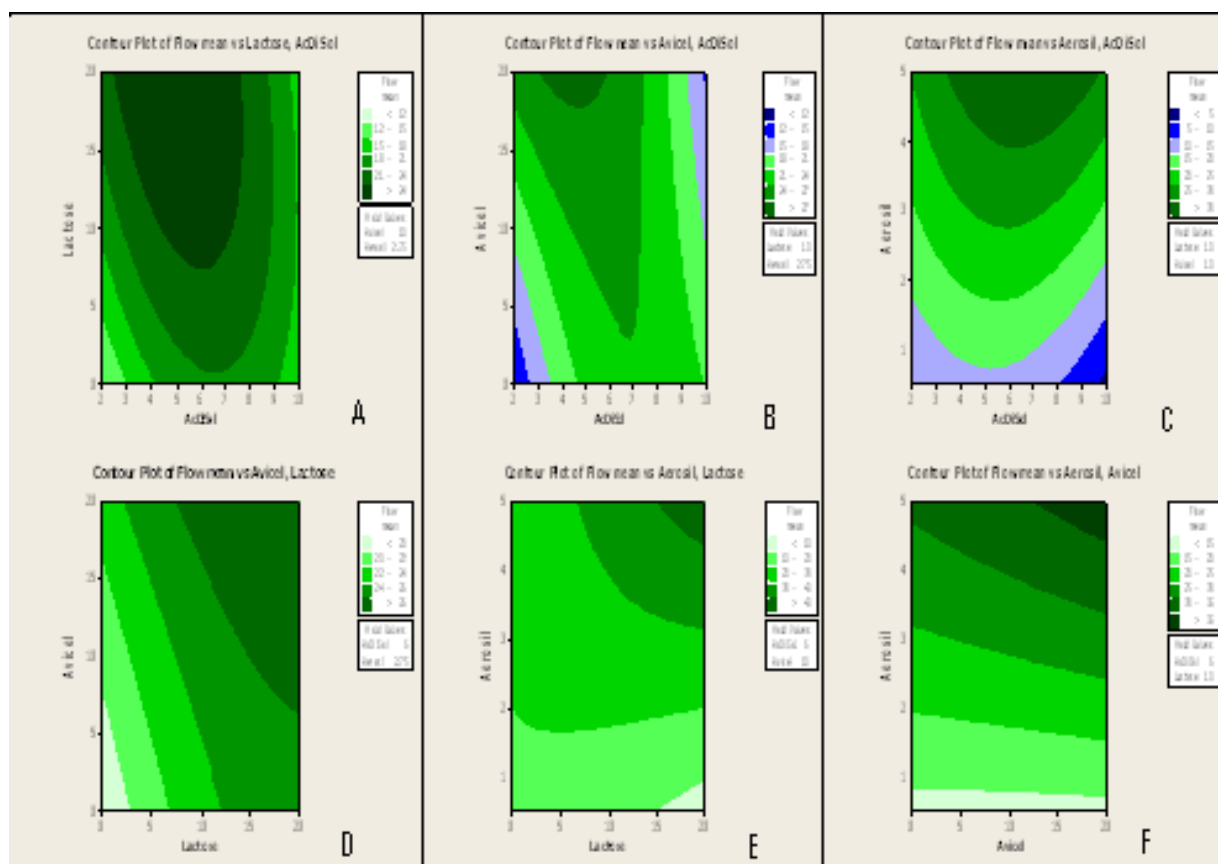
فرمولاسیون	زمان ریزش محاسبه شده (ثانیه)	میانگین زمان ریزش اندازه گیری شده (ثانیه)	درصد خطا(٪)
۲	۱۶/۰۹	۱۱/۴۸ ± ۵/۳۹	۴۰/۱۶
۳	۱۱/۹۵	۷/۶۰ ± ۱/۶۰	۵۷/۲۲
۴	۲۵/۱۸	۲۵/۹۶ ± ۲/۶۶	۳/۰۱
۶	۲۵/۳۶	۲۷/۴۸ ± ۳/۲۲	۷/۷۱
۷	۱۴/۲۲	۱۸/۹۷ ± ۸/۶۹	۲۵/۰۰
۸	۳/۱۹	۶/۶۳ ± ۱/۸۱	۵۱/۸۶
۹	۳۷/۵۵	۳۳/۷ ± ۴/۲۳	۱۱/۴۳
۱۱	۹/۵۱	۶/۱۳ ± ۱/۵۸	۵۵/۰۷
۱۲	۱۵/۶۴	۵/۰۵ ± ۰/۸۴	۲۰۹/۴۳
۱۳	۱۳/۵۵	۹/۵۹ ± ۳/۹۰	۴۱/۳۱
۱۴	۲۲/۸۲	۲۸/۷۹ ± ۳/۸۷	۲۰/۷۵
۱۵	۱۳/۲۹	۱۲/۵۳ ± ۱/۹۷	۶/۰۴
۱۶	۴۴/۹۹	۴۱/۱۱ ± ۳/۹۳	۹/۴۳
۱۷	۲۴/۸۷	۲۴/۷۰ ± ۱/۴۱	۰/۶۹
۱۸	۲۵/۳۰	۲۶/۲۷ ± ۰/۹۸	۳/۷۱
۱۹	۱۸/۲۲	۲۲/۴۴ ± ۲/۹۰	۱۸/۸۰
۲۰	۲۲/۸۴	۲۴/۹۴ ± ۲/۴۷	۸/۴۱
۲۱	۲۴/۸۷	۲۹/۰۷ ± ۶/۶۰	۱۴/۴۶
۲۲	۲۴/۸۷	۲۰/۸۴ ± ۱/۱۶	۱۹/۳۶
۲۳	۲۹/۱۱	۳۶/۷۰ ± ۴/۸۶	۲۰/۷۰
۲۴	۳۰/۸۷	۳۰/۲۲ ± ۲/۸۵	۲/۱۵
۲۵	۲۰/۶۳	۲۰/۰۵ ± ۲/۰۸	۲/۹۰
۲۶	۵/۵۰	۵/۸۹ ± ۰/۹۲	۶/۶۴
۲۷	۱۸/۲۰	۲۲/۴۷ ± ۱۱/۰۵	۱۸/۹۹
میانگین درصد خطای کل (٪)		۲۷/۳۰ (± ۴۲/۵)	
(±SD)			

و درصد خطا برای هر فرمولاسیون و سپس میانگین درصد خطای کل محاسبه گردیده است. در مرحله بعد این نتایج با نتایج سری استاندارد مقایسه گردید تا صحت نتایج آنالیز آماری مشخص گردد.

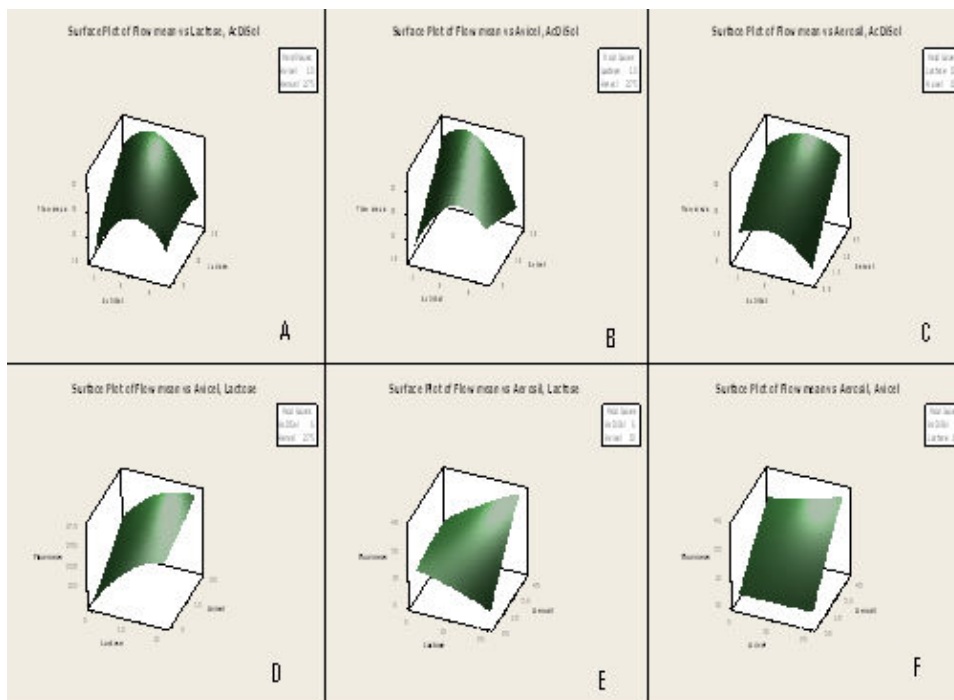
در جدول ۴ نیز ریزش پذیری پودر فرمولاسیون های سری تست با استفاده از ضرایب رگرسیون محاسبه شده و درج گردیده است. این نتایج با میانگین زمان ریزش پودر اندازه گیری شده برای فرمولاسیون های تست مقایسه شده

جدول ۴. مقایسه ریزش فرمولاسیون های سری تست با ریزش محاسبه شده توسط مدل پیشنهادی

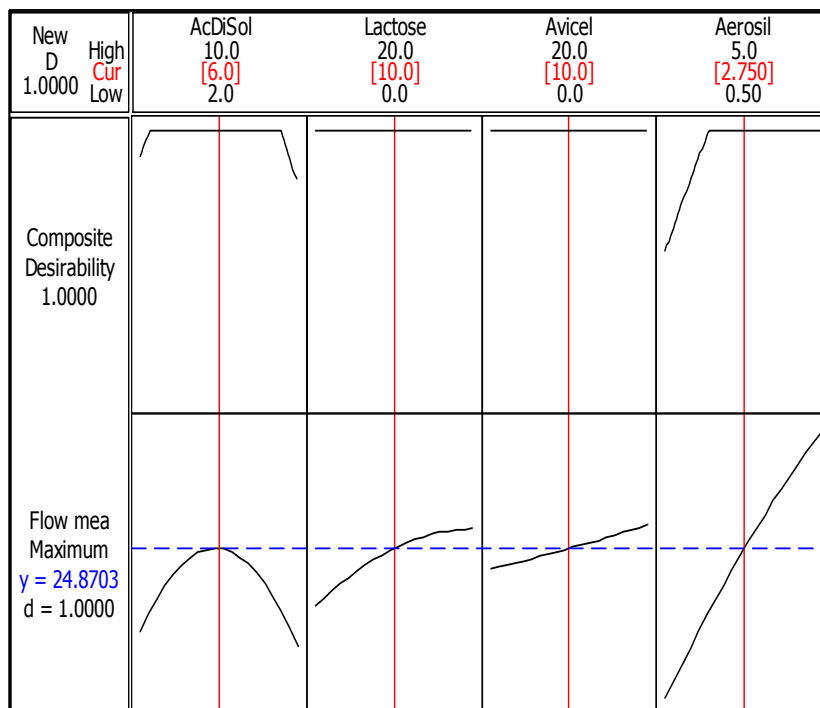
فرمولاسیون	زمان ریزش محاسبه شده (ثانیه)	میانگین زمان ریزش مشاهده شده (ثانیه)	درصد خطا (%)
۱	۱۱/۳۰	$۱۳/۹۷ \pm ۲/۷۳$	۱۹/۱۲
۵	۲۰/۳۱	$۱۹/۵۶ \pm ۱۲/۲۸$	۳/۸۲
۱۰	۲۷/۶۸	$۲۱/۳۷ \pm ۴/۶۸$	۲۹/۵۲
میانگین درصد خطای کل (%)		$۱۷/۴۹ \pm (۱۲/۹)$	( $\pm$ SD)



شکل ۱. نمودارهای Contour Plot مربوط به ریزش پودرهای تهیه شده از فرمولاسیون ها



شکل ۲. نمودارهای Surface Plot مربوط به ریزش پودرهای تهیه شده از فرمولاسیون ها



شکل ۳. نمودار optimization مربوط به فرمولاسیون بهینه ۲۲



## References:

1. Qiu Y., Cheskin H.S., Engh K.R., Poska R.P. Once-a-day controlled-release Dosage form of divalproex sodium I: Formulation design and in vitro/in vivo investigation, *Pharm. Sci.*, 2003, 92: 1166-1173.
2. Zaccara G., Messori A., Moroni F. Clinical Pharmacokinetics of valporic acid, *Clin. Pharmacokinet*, 1988, 15: 367-389.
3. DEPAKOTE® Tablets Product Information: Divalproex Sodium Delayed-Release Tablets. In: USA Physicians' Desk Reference, Abbott Lobotomies, North Chicago, 2001, 55<sup>th</sup> ed, 431-437.
4. PDR:Physicians' Desk Reference, 2006.
5. Fischer J.H., Barr A.N., Paloucek F.P., Dorociak J.V., Spunt A.L. Effect of food on the Serum concentration profile of enteric-coated valproic acid *Neurology*, 1988, 38: 1319-1322.
6. Gugler R., Von Unruh G.E. Clinical pharmacokinetic of valporic acid, *Clin. Pharmacokinet*, 1980, 5: 67-83.
7. Bolton S. *Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical Applications*. Marcel Decker Inc, New York, 1990.
8. Dick C.F., Klassen R.A., Amidon G.E. Determination of the sensitivity of a tablet formulation to variations in excipient levels and processing conditions using optimization techniques, *Int. J. Pharm*, 1987, 38: 23-31.
9. Fonner D.E., Buck J.R., Banker G.S. Mathematical optimization techniques in drug product design and process analysis., *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59: 1587.
10. Schwartz J.B., Oconner R.E. Optimization Techniques in Pharmaceutical Formulation and Processing. In: *Modern Pharmaceutics*, Marcel Decker, New York, 1996, Vol. 72.
11. Armstrong N.A., James K.C. Understanding Experimental Design and interpretation. In *Pharmaceutics*, Ellis Horwood, 1990, 27-54.
12. Atkinson A.C., Donev A.N., Tobias R.D. *Optimum Experimental Designs with SAS*. Oxford University Press New York, 2007, Vol. 34.
13. Draper N.R., Lin D.K.J. The central composite design. In: *Handbook of Statistics:Design and Analysis of Experiments*, Elsevier, 1996, Vol. 13, 356-359.
14. Lachman L. *The theory and practice of industrial Pharmacy*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1976, Vol. 2, 325-388.
15. Rubinstein M.H. Tablets. In: *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, Churchin Livingston, New York, 1998, 306-314.
16. Faqih AM; Mehrotra A; Hammond SV; Muzzio FJ, Effect of moisture and magnesium stearate concentration on flow properties of cohesive granular materials, *Int. J. Pharm.*, 2007, 336: 338-345.
17. Row R.C., Sheskey P.J., Owen S.C. *Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Electronic Version, 2006.
18. Jonat S., Hasenzahl S., Gray A., Schmidt P.C. Mechanism of glidants: Investigation of the effect of different colloidal silicon dioxide types on powder flow by atomic force and scanning electron microscopy., *J. Pharm. Sci.*, 2004, 93: 2635-2644.
19. Jaonat S., et al. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients, *Powder Tech.*, 2004, 141: 31-43.
20. Hou H., Sun C.C. Quantifying effects of particulate properties on powder flow properties using a ring shear tester., *J. Ph. Sci.*, 2008, 97: 4030-4039.
21. York P. Application of powder failure testing equipment in assessing effect of glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders, *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64: 1216-1221.