

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

Struktura práškových látek 2.

Diplomová práce

Květen 2006

Milada Kopecká

Diplomová práce byla vypracována v letech 2005 / 06
na katedře farmaceutické technologie.

Vedoucím diplomové práce byl
doc. RNDr. Zdenek Zatloukal, CSc.

Kopecká Mlčáda

Obsah:

1. Úvod a cíl diplomové práce	4
2. Teoretická část.....	6
2.1 Struktura práškových látek.....	6
2.2 Sypná hustota a sypný objem.....	10
2.3 Autokorelace	13
3. Experimentální část	15
3.1 Měření sypného objemu.....	15
3.2 Hodnocení sypného objemu.....	16
3.3 Koeficienty autokorelace	17
3.4. Tabulky.....	19
3.5 Obrázky	45
4. Diskuse	53
5. Závěr.....	56
6. Souhrn.....	57
7. Literatura	58

1. Úvod a cíl diplomové práce

Na rozdíl od hustoty kapaliny, která je ovlivněna teplotou, je hustota tuhé látky závislá na její struktuře (krystalické modifikaci). V obou případech se jedná o tabulkové hodnoty s vysokou reprodukovatelností jejich stanovení. Naproti tomu hustota práškové látky (fáze tuhé zrnité) není tabulkovou hodnotou, protože je komplexně ovlivněna vlhkostí, třením, elektrostatickým nábojem, rozměrem částic a způsobem jejich vrstvení (vzájemná orientace částic nepravidelného tvaru). Podle podmínek obecně rozlišujeme fluidní, objemovou a konsolidovanou hustotu práškových látek.

Tato diplomová práce měří sypný objem volně sypných velikostních frakcí práškových pomocných látek modifikací ASTM metody ¹⁾ s využitím malého válcového pohárku namísto odměrného válce. Síto je v tomto případě nahrazeno válcovou testovací násypkou, ze které je rovnoměrným sypáním vrstven vzorek do odměrného pohárku definovaného rozměru. Sledování reprodukovatelnosti měření sypného objemu umožňuje korelogram ²⁾ jako závislost koeficientů autokorelace na zvoleném intervalu dvojic měření v časové řadě opakovaných měření.

Cílem diplomové práce je vyjádření koeficientů autokorelace tradičním postupem k detekci rušivých trendů opakovaného vrstvení velikostních frakcí práškových pomocných látek. V tomto navazuje na první diplomovou práci ³⁾ tématické řady, ve které byla reprodukovatelnost sypného objemu velikostních frakcí kyseliny borité sledována pomocí koeficientů autokorelace zjišťovaných současným postupem (analogicky jako koeficienty korelace). Až na ojedinělé výjimky nebyly zjištěny systematické trendy pro dvacetinásobné opakování měření v časové řadě. Příležitostné trendy však vedly k doporučení nejvýše čtrnácti opakovaných měření sypného objemu kyseliny borité.

Pracovní úkol diplomové práce byl zadán v následujícím rozsahu:

- Měření sypného objemu velikostních frakcí dvou práškových látek modifikovanou metodou s využitím plastové nádoby 33,3 ml a vrstvení volně sypného vzorku kruhovým otvorem násypky o průměru 4 mm.
- Opakování dvaceti měření sypného objemu šesti velikostních frakcí citronanu sodného s rozlišením pokusných řad jednotlivých velikostních frakcí podle výšky otvoru násypky 2 – 4 – 6 – 8 – 10 – 12 – 14 a 16 mm.
- Měření sypného objemu pěti velikostních frakcí sorbitolu za srovnatelných podmínek jako v případě velikostních frakcí citronanu sodného.
- Vyjádření jednotlivých koeficientů autokorelace dvaceti opakovaných měření v závislosti na druhu látky, rozměru částic a výšce otvoru násypky.
- Vyjádření odpovídajícího váženého průměru koeficientů autokorelace v řadách opakovaných měření.
- Posouzení vhodnosti použité metody měření sypného objemu volně sypných velikostních frakcí práškových látek s doporučením optimálních podmínek pro hodnocení velikostních frakcí citronanu sodného a sorbitolu.

2. Teoretická část

Literární přehled odpovídá zaměření diplomové práce na hodnocení struktury práškových látek, metodiku měření jejich sypného objemu a využití koeficientů autokorelace v časových řadách opakovaných měření. Struktura práškových látek může být vyjádřena různými hustotami, porozitou i odvozenými charakteristikami. Metodika hodnocení objemové hustoty je normována v lékopisech. Praktické využití je však ovlivněno vlastnostmi přístrojů vyráběných k testování. V závěru teoretické části jsou shrnuty základní principy autokorelace potřebné pro sledování reprodukovatelnosti opakovaných měření sypné hustoty velikostních frakcí citronanu sodného a sorbitolu v experimentální části této diplomové práce.

2.1 Struktura práškových látek.

Základní a odvozené charakteristiky práškových látek uvádějí jak monografie práškové technologie,⁴⁾ tak farmaceutické technologie.⁵⁾ Tato část uvádí výběr základních definic a vlastností, který je předpokladem dalšího systematického studia této problematiky a umožňuje pochopení vzájemných vztahů jednotlivých charakteristik.

Struktura „fáze tuhé zrnité“ je tvořena tuhous kontinuuální fází, ve které jsou jednotlivé částice ve vzájemném kontaktu. Převážně kontinuuální plynná fáze je tvořena vzduchem vyplňujícím prostor mezi částicemi tuhé fáze. Podle podmínek uspořádání práškové vrstvy rozlišujeme fluidní, sypnou a konsolidovanou hustotu. Zatímco fluidní hustota se vyjadřuje v návaznosti na fluidní technická zařízení, pro farmaceutickou technologii je důležitá především sypná a setřesná hustota.

Sypná hustota (h_0) vyjadřuje poměr hmotnosti (M) a objemu (V_0) volně naspaného prášku, přičemž nula v indexu vyjadřuje absenci konsolidace (výjimkou je pouze urovnání povrchu v rozsahu nezbytném k odečtení objemu práškové vrstvy):

$$h_0 = \frac{M}{V_0} \quad [\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}] \quad (1)$$

Mililitr, jako jednotka objemu, navazuje na využití odměrného válce k měření objemu známého množství volně nasýpaného prášku. Příležitostně uváděná jednotka $[\text{cm}^3]$ je numericky srovnatelná s $[\text{ml}]$.

Setřesná hustota (h_n) vyjadřuje míru konsolidace volně nasýpané vrstvy. Orientace částic prášku postupně vytlačuje vzduch a tím zvyšuje setřesnou hustotu prášku v odměrné nádobě. Vedle nejčastější konsolidace poklepem je možná rovněž vibrace nebo mechanické zatížení. Index (n) obvykle vyjadřuje počet poklepů odměrným válcem a je vhodný k rozlišení setřesného objemu (V_n).

$$h_n = \frac{M}{V_n} \quad [\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}] \quad (2)$$

Porozita volně nasýpané vrstvy prášku (ϵ_0) vyžaduje pravou (tabulkovou) hustotu (h) do rovnice:

$$\epsilon_0 = 1 - \frac{h_0}{h} \quad (3)$$

Porozita vyjadřuje relativně zastoupení vzduchu ve struktuře (pórech) prášku. Po násobení stem můžeme názorněji vyjádřit objemová procenta „prázdného prostoru“ práškové vrstvy.

Sypná a setřesná hustota, podobně jako porozita, však může být přímo vyjádřena rovněž pomocí sypného objemu (V_0), setřesného objemu (V_n) resp.

skutečného objemu tuhé fáze (V). Rovnicím (1-3) potom odpovídají analogické rovnice (4-6) pro uvedené charakteristiky práškových látek respektující předpoklad nepřímé úměrnosti mezi hustotou a objemem:

$$V_0 = \frac{1}{h_0} \quad [\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}] \quad (4)$$

$$V_n = \frac{1}{h_n} \quad [\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}] \quad (5)$$

$$\varepsilon_0 = 1 - \frac{V}{V_0} \quad (6)$$

Z odvozených charakteristik⁶⁻⁸⁾ uvádí platný USP¹⁾ stlačitelnost (CC = Carr's compressibility) a Hausnerův poměr (HR = Hausner ratio):

$$\text{CC} = 1 - \frac{h_0}{h_n} = 1 - \frac{V_n}{V_0} \quad (7)$$

$$\text{HR} = \frac{h_n}{h_0} = \frac{V_0}{V_n} \quad (8)$$

I v tomto případě jsou odvozené charakteristiky uvedeny relativně. Podobně jako u porozity, lze i stlačitelnost po násobení stem vyjádřit v procentech. Ekvivalenci rovnic (1-8) lze ověřit na příkladu vzorku prášku charakterizovaného : sypanou hustotou $h_0 = 1,1 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$

rovnovážnou setřesnou hustotou $h_n = 1,25 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$ a

pravou hustotou $h = 2,0 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$

Tomu odpovídá: sypný objem $V_0 = 0,9 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$
setřesný objem $V_n = 0,8 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$ a
pravý objem $V = 0,5 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$

Porozitu $\varepsilon_0 = 0,4$ zjistíme jak z rovnice (3) pro hustoty, tak z rovnice (6) pro objemy. Obdobně z rovnic (7,8) vypočítáme $CC = 0,1$ a $HR = 1,125$

Po výpočtu porozity setřesné práškové vrstvy

$$\varepsilon_n = 1 - \frac{h_n}{h} = 1 - \frac{V}{V_n} = 0,375 \quad (9)$$

můžeme vyjádřit rovněž „stlačitelnost konsolidací“ v procentech snížení porozity:

$$\Delta\varepsilon = 100(\varepsilon_0 - \varepsilon_n) = 100(0,4 - 0,375) \cong 7 \% \quad (10)$$

Ve farmaceutické technologii ⁵⁾ se však používají i speciální druhy hustoty přímo navazující na výrobní postupy (specifické ovlivnění struktury vrstvy práškového materiálu). Příkladem je pracovní hustota (Arbeitsdichte) po naplnění zrněného prášku z násypky do matrice tabletovacího lisu nebo stlačená hustota (plug density) práškové náplně tuhých želatinových tobolek. Zatímco pracovní hustota se blíží sypné hustotě, stlačená hustota odpovídá obvyklému rozpětí setřesných hustot zrněných prášků.

2.2 Sypná hustota a sypný objem

Podmínky měření sypné hustoty jsou obvykle spojeny s měřením setřesné hustoty. Normativa USP ¹⁾ akceptuje požadavky ASTM na rozdíl od Eur. Pharm. ⁹⁾ resp. ČL 2002, ¹⁰⁾ které navazují na DIN 53194.

V úvodu části <616> USP 25 – NF 20 je konstatováno, že sypná a setřesná hustota nejsou tabulkovými hodnotami, protože jsou ovlivněny podmínkami měření. Tabulkovou hodnotou je pouze pravá hustota krystalu nebo výlisku práškové látky zanedbatelné porozity.

První metoda USP používá odměrný válec 250 ml při rozmezí navrstveného objemu 150 - 200 ml nebo odměrný válec 100 ml pro rozmezí objemu 50 – 100 ml práškového vzorku s odstraněním shluků částic sítím 1,00 mm. Po „zarovnání povrchu“ prášku se odečte objem potřebný k vyjádření sypného objemu [ml · g⁻¹] nebo sypné hustoty [g · ml⁻¹]

Druhá metoda odpovídá požadavku ASTM B 329-90 (Scott Volumeter). Kombinuje odstranění shluků sítím 1,00 mm, podobně jako první metoda, s využitím šikmých skleněných přepážek v násypce, které nárazem rozvolňují menší shluky. Namísto odměrného válce jsou kohezni prášky plněny do kádinky 25 ml s vnitřním průměrem 30 mm. Přitom je požadováno minimálně 35 ml vzorku umožňující potřebné urovnání povrchu. Na rozdíl od první metody se však obsah kádinky váží a po dělení objemem 25 ml poskytuje přímo sypnou hustotu [g · ml⁻¹]

Měření setřesné hustoty navazuje na obě uvedené metody měření sypné hustoty. První metoda pokračuje konsolidací poklepem z výšky 14 ± 2 mm nominální rychlostí 300 poklepů za minutu. Základní počet n = 500 poklepů je doplněn o n = 750 poklepů (tzn. celkem 1250 poklepů) k odečtení setřesného objemu, který umožňuje vyjádření setřesné hustoty. Druhá metoda se liší především nižším poklepem z výšky 3 mm a nižší rychlostí 250 poklepů za minutu.

Požadavkům první metody USP vyhovují testovací zařízení firmy Van Kel[®] (Industries Chattam or Technology Group, Cary, NC). Výška poklepu „půl

palce“ je v toleranci 14 ± 2 mm. Počet poklepů je však ovlivněn vlastnostmi práškového vzorku, přičemž se obvykle vyžaduje dosažení minimálního setřesného objemu tzn. maximální konsolidace poklepem. Výhodou je současné otáčení odměrného válce desetkrát za minutu. U modelu 50-1200 stačí $n = 200 - 300$ řádově pomalejších poklepů ke konsolidaci objemu zrněného prášku bezvodé laktosy s přísadou povidonu a kros povidonu, se stearanem hořečnatým jako kluznou látkou.¹¹⁾ Zařízení firmy Vanderkamp® je vhodné k měření hustoty řádově menšího množství pelet v odměrném válci 25 ml po $n = 500$ poklepech.¹²⁾ Testování menšího množství mikrokrytalické celulosy v odměrném válci 50 ml využívá $n = 600$ poklepů.^{13,14)} K měření hustoty práškové sacharosy¹⁵⁾ je vhodný skleněný odměrný válec 100 ml pro $n = 2000$ poklepů testovacího zařízení firmy VanKel.[®]

Požadavkům druhé metody USP do značné míry vyhovuje testovací zařízení PT-N (Hosokawa Micron Powder Systems, Summit, NJ) při měření mikrokrytalické celulosy a sacharidových plniv k přímému lisování.¹⁶⁾ Základním rozdílem je však konsolidace volným pádem kovové zátěže z výšky 18 mm a větší ocelový válec vnitřního průměru 50,5 mm a výšky 50 mm testovacího přístroje Hosokawa Micron.¹⁷⁾ Podobné zařízení ETD – 1020 firmy Electrolab[®] je vhodné k testování prášků¹⁸⁾ i zrněných prášků.¹⁹⁾ Uvedené testování má srovnávací význam a dokumentuje výrazné ovlivnění hustoty podmínkami měření. Inspirací pro zadání diplomové práce bylo vrstvení testovaného práškového materiálu otvorem násypky o průměru 5 mm do nádoby 60 mm vysoké vnitřního průměru 30 mm.²⁰⁾

V souladu s požadavky Eur. Pharm. 4 (2002)⁹⁾ je normování měření sypného a setřesného objemu v části 2.9.15 ČL 2002:¹⁰⁾

- *Sypný objem* je objemem 100 gramů volně nasypného prášku v odměrném válci 250 ml.
- *Setřesné objemy* V_{10} , V_{500} , V_{1250} nebo V_{2500} jsou rozlišeny v indexu počtem poklepů odměrným válcem z výšky 3 mm rychlostí 250 poklepů za minutu.

- *Míra setřesení* je rozdílem setřesných objemů $V_{10} - V_{500}$ [ml]
- *Sypná hustota* je podílem hmotnosti vzorku a jeho setřesného objemu.

Eur. Pharm. navazuje na požadavky DIN 53 194 při specifikaci odměrného válce 250 ml a mechanického poklepu z výšky 3 mm.²¹⁾ Po zavedení Eur. Pharm (1997) se jako testovací zařízení nejčastěji používají přístroje německé firmy J. Engelsmann AG Apparatebau (Ludwigshafen). Jedná se o model STAV 2003 nebo model JEL ST 2 vhodné k měření hustoty plniv pro přímé lisování.^{22,23)} V předcházející diplomové práci³⁾ byly podrobně popsány modifikace podmínek (objem válce, počet poklepů) měření s uvedenými přístroji. Odměrný válec 100 ml používá i Pharma-Test Volumeter PTTD k hodnocení pelet s obsahem sodné soli diklofenaku pro $n > 500$ poklepů,²⁴⁾ zatímco pelety mikrokrytalické celulosy testuje Tap Volumeter německé firmy Eberhard Bauer D 7300 v odměrném válci 25 ml pro $n > 160$ poklepů.²⁵⁾

Testovací zařízení Erweka[®] SVM 22 s odměrným válcem 250 ml bylo využito k měření hustoty zrněného prášku při $n < 300$ poklepů k dosažení minimálního setřesného objemu²⁶⁾ nebo odměrným válcem 100 ml k hodnocení hustoty šesti plniv k přímému lisování.²⁷⁾

Dobře definované podmínky měření poskytuje automatický volumetr britské firmy Jensions Scientific Equipment: odměrný válec 200 ml, výška poklepu 30 mm, rychlost 30 poklepů za minutu a trojnásobné opakování 200 poklepů ($n = 600$). Příkladem je měření hustoty deseti plniv k přímému lisování,²⁸⁾ zrněné celulosy Vivacel[®] A 300 s přísadou stearanu hořečnatého²⁹⁾ nebo velikostních frakcí zrněného sorbitolu³⁰⁾ při $n < 300$ poklepů.³¹⁾

Vedle normované konsolidace poklepem však existují další technicky významné postupy srovnatelné účinnosti, jejichž farmaceutické využití je však omezeno náročnějším normováním podmínek měření. Konsolidace stlačením využívá definované zátěže (hmotnost, čas zatížení) při testování mechanického stlačení v dávkovacím zařízení k plnění práškové směsi do tuhých želatinových tobolek.^{32,33)} Charakteristickým příkladem je tlakové plnění v zařízení Bosch GKF 400.³⁴⁾

Konsolidace vibrací je rovněž srovnatelná s konsolidací poklepem. Byla prokázána rovnoměrnost konsolidace³⁵⁾ i větší účinnost vertikálních vibrací ve srovnání s horizontálními. Ke konsolidaci sacharidových plniv k přímému lisování³⁶⁾ je optimální kombinace vibrací vertikálních ($30 - 40 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$) s horizontálními vibracemi (25 Hz).

Kinetiku ovlivnění setřesné hustoty (h_n) počtem konsolidačních poklepů (n) modeluje nejčastěji exponenciální rovnice,^{26,29,37)}

$$h_n = h_\infty - (h_\infty - h_0) \exp\left(-\frac{n}{C}\right) \quad (11)$$

která má dva parametry:

h_∞ ... maximální setřesná hustota po n – poklepech

C ... konsolidační konstanta

2.3 Autokorelace

Koeficienty autokorelace vyjadřují korelaci mezi měřeními v různém čase (pořadí měření). Koeficient korelace (r) pro (n) dvojic proměnných (x, y) je definován rovnicí:

$$r = \frac{\sum(x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \cdot (y_i - \bar{y})^2}} \quad (12)$$

Koeficienty korelace můžeme srovnávat v časové řadě měření: Máme (n) měření v řadě x_1, x_2, \dots, x_n , ze kterých vytvoříme ($n-1$) dvojic měření: (x_1, x_2),

$(x_2, x_3) \dots (x_{n-1}, x_n)$. Považujeme-li první měření v každé dvojici za první proměnnou a druhé měření v uvedené dvojici za druhou proměnnou, potom koeficient autokorelace můžeme vyjádřit rovnicí: ³⁸⁾

$$r_i = \frac{\sum_{t=1}^{n-1} (x_t - \bar{x}) \cdot (x_{t+k} - \bar{x})}{\sum_{t=1}^n (x_t - \bar{x})^2} \quad (13)$$

Pro koeficient autokorelace ve vzdálenosti (k) potom platí obecně:

$$r_k = \frac{\sum_{t=1}^{n-k} (x_t - \bar{x}) \cdot (x_{t+k} - \bar{x})}{\sum_{t=1}^n (x_t - \bar{x})^2} \quad (14)$$

Korelogram je grafickým vyjádřením závislosti koeficientů autokorelace (r_k) na posunu (k) v časové řadě měření. Nevýznamné kolísání koeficientů autokorelace můžeme předpokládat v rozmezí:

$$\frac{-1,96}{\sqrt{n}} \leq r_k \leq \frac{1,96}{\sqrt{n}} \quad (15)$$

V tomto rozmezí se koeficienty s 95 % pravděpodobností neliší od nuly. Naopak mimo uvedené rozmezí jsou koeficienty významně odlišné od nuly.

Korelogram se využívá nejčastěji pro hodnocení vzorkování práškové směsi, ³⁹⁾ při sledování mechanismu míchání práškové směsi ⁴⁰⁾ nebo ovlivnění homogenity vzorků práškové směsi vzdáleností mezi odběry vzorků. ^{41,42)}

3. Experimentální část

V této části jsou měřeny hodnoty sypného objemu velikostních frakcí dvou práškových pomocných látek v modifikovaném uspořádání podmínek měření. Hodnocení reprodukovatelnosti měření využívá koeficientů autokorelace a jejich váhových průměrů v jednotlivých řadách měření k detekci přítomnosti rušivých trendů při opakovaném měření sypné hustoty.

3.1 Měření sypného objemu

Vzorky velikostních frakcí byly vrstveny do plastové nádoby válcového tvaru se zabroušeným okrajem, který umožnil zarovnání práškové vrstvy. Při hmotnosti nádoby 9,7 g byla její výška 54 mm a objem 33,3 ml.

K vrstvení vzorků byla použita válcová násypka, původně určená k testování rychlosti sypání, s kruhovým otvorem o průměru 4,0 mm umístěným centrálně. Při pomalém vrstvení byla obměňována řada otvorů vzájemně se lišících výškou: 2,0 - 4,0 - 6,0 - 8,0 - 10,0 - 12,0 - 14,0 a 16,0 mm. Pomalé sypání do středu nádoby z výšky cca 3 cm umožňuje potřebné urovnání povrchu vzorku s dosažením reprodukovatelné struktury a objemu náplně testovací nádoby. Měření sypného objemu bylo provedeno při teplotě $22 \pm 1^\circ\text{C}$ a relativní vlhkosti vzduchu $70 \pm 5\%$.

Za uvedených podmínek byl sypný objem [$\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$] měřených vzorků zjištěn z rovnice:

$$V_0 = \frac{33,3}{m - m_0} \cong \frac{33,3}{m - 9,7} \quad (16)$$

m_0 ... hmotnost odměrky (9,7 g)

m ... hmotnost odměrky s navrstveným vzorkem [g]

3.2 Hodnocení sypného objemu

Sypný objem byl hodnocen u velikostních frakcí dvou práškových pomocných látek lékopisné kvality: citronanu sodného dihydrátu a sorbitolu. V tabulkách 1-6 jsou shrnuty výsledky měření citronanu sodného. Při dvacetinásobném opakování jsou pro velikostní frakce 200-250, 250-315, 315-400, 400-500, 500-630 a 630-800 μm ve sloupcích shrnuty sypné objemy získané při použití kruhových otvorů násypky odstupňované výšky 2,0 – 4,0 – 6,0 – 8,0 – 10,0 – 12,0 – 14,0 a 16,0 mm. Při definovaném pořadí jednotlivých hodnot jsou skupiny dvaceti měření charakterizovány ve sloupcích aritmetickým průměrem (\bar{x}) a směrodatnou odchylkou (s). Obdobná měření velikostních frakcí sorbitolu 250-315, 315-400, 400-500, 500-630 a 630-800 μm jsou shrnuta v tabulkách 7-11.

Aritmetické průměry časových řad měření sypného objemu velikostních frakcí citronanu sodného a sorbitolu jsou shrnuty v tabulkách 12 a 13. Ve sloupcích jsou rozlišeny jednotlivé velikostní frakce pomocí středního rozměru (geometrický průměr). V řádcích je naznačeno pořadí měření, aritmetický průměr, směrodatná odchylka a variační koeficient, který vyjadřuje směrodatnou odchylku v procentech aritmetického průměru pro srovnávací účely. Granulometrické ovlivnění sypného objemu velikostních frakcí citronanu sodného je znázorněno v obrázku 1. V závislosti na geometrickém středu velikostních frakcí citronanu sodného jsou na svislé ose vyznačeny průměrné hodnoty sypného objemu a interval odpovídající násobku směrodatné chyby v oboustranném intervalu pro $\alpha = 0,05$:⁴²⁾

$$\bar{x} \pm 2,365 \cdot \frac{s}{\sqrt{8}} = \bar{x} \pm 0,896 \cdot s \quad (17)$$

Granulometrické ovlivnění sypného objemu velikostních frakcí citronanu sodného není považováno za významné, protože se jednotlivé intervaly v obrázku 1 vzájemně překrývají. Obrázek 2 znázorňuje významné zmenšování sypného objemu při zvětšování středního rozměru částic velikostních frakcí

sorbitolu. S výjimkou frakcí 500-630 a 630-800 μm , kde není rozdíl významný (meze se překrývají), lze granulometrické ovlivnění vyjádřit rovnicí lineární regrese s koeficientem korelace $r = -0,95$

$$h_0 = 1,588 - (2,434 \cdot d) \quad (18)$$

Nepřímou úměru mezi sypným objemem (h_0) a středním rozměrem částic (d) vyjadřuje znaménko mínus před závorkou (negativní regresní koeficient).

3.3 Koeficienty autokorelace

V tabulkách 14-19 jsou koeficienty autokorelace velikostních frakcí citronanu sodného uvedeny ve sloupcích podle výšky otvoru násypky. Pořadí měření je respektováno v řádcích, které uvádějí 19 koeficientů autokorelace vypočítaných podle rovnice (14). V řadách dvaceti opakovaných měření ($n=20$) jsou v návaznosti na obecnou nerovnost (15) zvýrazněny významné koeficienty autokorelace ležící mimo interval $[-0,438 < r_k < 0,438]$. Jelikož koeficienty autokorelace jsou vyjádřeny s přesností na dvě desetinná místa, konkrétně se jedná o absolutní hodnoty $r_k \geq |0,44|$. V posledním řádku tabulek 14-19 jsou váhové průměry koeficientů autokorelace, vypočítané z rovnice:

$$\bar{r}_k = \frac{1}{190} [19 \cdot r_1 + 18 \cdot r_2 + \dots + 2 \cdot r_{18} + 1 \cdot r_{19}] \quad (19)$$

Pro velikostní frakce sorbitolu jsou koeficienty autokorelace a jejich váhové průměry shrnuty obdobným způsobem v tabulkách 20-24. V závěrečných tabulkách 25 a 26 jsou shrnuty váhové průměry koeficientů autokorelace pro velikostní frakce obou sledovaných práškových látek.

Ve skupině dvaceti opakovaných měření sypného objemu vyjadřuje korelogram závislost koeficientů autokorelace (r_k) na rozdílu pořadí (k) v rovnici (14). Data v tabulkách 14 – 24 umožňují konstrukci 88 korelogramů. Pro znázornění bylo vybráno 6 korelogramů, které jsou o obrázcích 3-8 kombinovány s grafickým znázorněním měřené řady sypného objemu. V horní části je tedy grafický záznam měřených hodnot a v dolní části vyhodnocený korelogram:

- Obrázek 3 pro velikostní frakci 400-500 μm citronanu sodného měřenou otvorem násypky výšky 4 mm s průměrnou hodnotou $\bar{r}_k = -0,002$
- Obrázek 4 pro velikostní frakci 250-315 μm citronanu sodného měřenou otvorem násypky výšky 6 mm s průměrnou hodnotou $\bar{r}_k = 0,112$
- Obrázek 5 pro velikostní frakci 315-400 μm citronanu sodného měřenou otvorem násypky výšky 8 mm s průměrnou hodnotou $\bar{r}_k = -0,047$
- Obrázek 6 pro velikostní frakci 400-500 μm sorbitolu měřenou otvorem násypky výšky 4 mm s průměrnou hodnotou $\bar{r}_k = 0$
- Obrázek 7 pro velikostní frakci 500-630 μm sorbitolu měřenou otvorem násypky výšky 12 mm s průměrnou hodnotou $\bar{r}_k = 0,132$
- Obrázek 8 pro velikostní frakci 400-500 μm sorbitolu měřenou otvorem násypky výšky 16 mm s průměrnou hodnotou $\bar{r}_k = -0,080$

3.4 Tabulky

Tabulka 1. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce citronanu sodného 200-250 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,007	1,003	1,004	1,016	1,009	0,993	0,972	1,006
2	1,013	1,006	1,007	1,011	1,014	0,987	0,969	1,009
3	1,013	1,011	1,005	1,011	1,013	0,997	0,960	1,009
4	1,016	1,010	1,008	1,013	1,013	1,001	0,974	1,009
5	1,016	1,009	1,006	1,014	1,014	1,000	0,970	1,003
6	1,014	1,009	1,006	1,014	1,013	0,999	0,978	1,011
7	1,016	1,010	1,002	1,014	1,010	1,004	0,984	1,010
8	1,015	1,013	1,008	1,013	1,015	1,005	0,986	1,009
9	1,013	1,011	1,009	1,014	1,014	1,001	0,996	1,010
10	1,016	1,012	1,002	1,017	1,010	1,007	0,996	1,009
11	1,013	1,009	1,001	1,015	1,007	1,004	0,995	1,009
12	1,017	1,009	1,008	1,017	1,004	1,006	0,996	1,005
13	1,017	1,011	1,006	1,016	1,004	1,003	0,989	1,002
14	1,018	1,010	1,006	1,016	1,013	1,001	0,989	1,009
15	1,015	1,008	1,004	1,011	1,013	1,003	0,986	1,009
16	1,016	1,011	1,008	1,014	1,014	1,004	0,989	1,008
17	1,017	1,009	1,009	1,013	1,013	1,003	0,980	1,010
18	1,010	1,011	1,009	1,016	1,009	0,994	0,978	1,004
19	1,016	1,008	1,008	1,012	1,016	1,001	0,982	1,010
20	1,016	1,013	1,008	1,010	1,015	0,995	0,974	1,008
\bar{x}	1,0147	1,0097	1,0062	1,0139	1,0117	1,0004	0,9822	1,0080
s	0,0026	0,0023	0,0025	0,0021	0,0035	0,0050	0,0103	0,0025

Tabulka 2. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce citronanu sodného 250- 315 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,026	1,004	0,998	0,991	0,999	1,001	1,019	1,013
2	1,028	1,004	1,003	1,025	0,993	1,004	1,018	1,010
3	1,023	1,007	1,007	1,024	0,987	1,004	1,018	1,027
4	1,027	1,007	1,004	1,022	0,983	1,003	1,017	1,026
5	1,026	1,008	1,005	1,023	0,983	1,006	1,014	1,008
6	1,026	1,006	1,008	1,022	0,989	1,004	1,018	1,011
7	1,025	1,006	1,005	1,026	0,989	0,999	1,017	1,011
8	1,025	1,004	1,006	1,022	0,988	1,006	1,013	1,013
9	1,027	1,005	1,002	1,022	0,995	1,001	1,017	1,009
10	1,024	1,007	0,999	1,023	0,999	1,004	1,016	1,013
11	1,025	1,004	0,997	1,024	0,994	1,004	1,017	1,011
12	1,025	1,007	1,001	1,027	1,003	1,003	1,016	1,013
13	1,026	1,006	0,997	1,026	1,004	1,001	1,013	1,004
14	1,027	1,009	0,994	1,026	1,002	1,000	1,014	1,013
15	1,025	1,008	0,989	1,023	0,986	1,000	1,015	1,016
16	1,026	1,009	0,990	1,025	0,990	1,007	1,017	1,013
17	1,025	1,009	0,991	1,026	0,996	1,002	1,013	1,016
18	1,027	1,007	0,994	1,024	1,004	1,000	1,013	1,016
19	1,026	1,009	0,992	1,024	1,009	1,000	1,013	1,014
20	1,026	1,007	0,989	1,025	1,009	0,998	1,017	1,009
\bar{x}	1,0258	1,0067	0,9986	1,0225	0,9951	1,0024	1,0158	1,0133
s	0,0012	0,0018	0,0064	0,0076	0,0082	0,0025	0,0020	0,0054

Tabulka 3. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce citronanu sodného 315- 400 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,019	0,993	0,989	1,014	1,006	0,992	1,015	0,993
2	1,022	0,990	0,989	1,009	1,004	0,991	1,014	0,995
3	1,018	0,985	0,989	1,014	1,000	0,992	1,011	0,993
4	1,018	0,984	0,987	1,011	1,000	0,990	1,010	1,000
5	1,018	0,993	0,990	1,012	1,004	0,987	1,015	0,994
6	1,020	0,989	0,989	1,010	1,004	0,988	1,013	0,997
7	1,022	0,991	0,986	1,014	1,005	0,994	1,012	0,998
8	1,016	0,990	0,991	1,012	1,003	0,986	1,013	1,001
9	1,020	0,988	0,994	1,013	1,004	0,992	1,012	1,003
10	1,018	0,986	0,993	1,014	1,008	0,989	1,008	0,998
11	1,011	0,989	0,989	1,009	1,005	0,986	1,014	0,999
12	1,019	0,988	0,989	1,010	1,000	0,991	1,012	0,998
13	1,018	0,990	0,993	1,011	0,996	0,987	1,013	1,001
14	1,020	0,986	0,992	1,013	0,997	0,991	1,016	1,001
15	1,016	0,992	0,992	1,014	0,998	0,987	1,016	0,997
16	1,015	0,991	0,989	1,016	0,997	0,989	1,018	0,998
17	1,019	0,994	0,990	1,017	1,000	0,993	1,015	1,000
18	1,018	0,990	0,986	1,008	1,000	0,989	1,014	1,000
19	1,019	0,987	0,988	1,010	0,998	0,988	1,010	1,004
20	1,021	0,990	0,991	1,011	1,000	0,990	1,011	1,004
\bar{x}	1,0184	0,9893	0,9898	1,0121	1,0015	0,9896	1,0131	0,9987
s	0,0025	0,0027	0,0022	0,0024	0,0034	0,0024	0,0024	0,0033

Tabulka 4. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce citronanu sodného 400- 500 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,022	1,004	0,995	1,016	0,992	0,988	0,984	1,003
2	1,022	0,998	1,000	1,016	0,994	0,989	0,981	1,008
3	1,023	1,004	0,981	1,013	0,994	0,987	0,985	1,007
4	1,022	0,997	0,982	1,020	0,995	0,987	0,982	1,011
5	1,025	1,001	0,982	1,011	0,994	0,989	0,983	1,009
6	1,022	1,000	0,982	1,013	0,990	0,990	0,983	1,010
7	1,020	0,994	0,982	1,016	0,996	0,987	0,984	1,007
8	1,021	0,996	0,995	1,014	0,997	0,989	0,977	1,007
9	1,017	0,997	0,995	1,012	0,996	0,988	0,978	1,006
10	1,023	0,996	0,997	1,019	1,001	0,991	0,979	1,005
11	1,019	0,996	1,000	1,015	1,003	0,991	0,974	1,003
12	1,022	0,995	0,996	1,016	0,997	0,992	0,976	1,010
13	1,022	0,999	0,993	1,016	0,995	0,990	0,977	1,006
14	1,023	0,996	0,998	1,015	1,001	0,994	0,974	1,007
15	1,020	0,995	0,997	1,017	0,995	0,991	0,977	1,008
16	1,020	0,994	0,995	1,013	0,993	0,992	0,974	1,008
17	1,022	0,996	0,995	1,015	0,996	0,988	0,972	1,006
18	1,019	0,996	0,996	1,013	0,999	0,990	0,976	1,006
19	1,022	0,998	0,996	1,012	0,995	0,987	0,977	1,010
20	1,023	1,003	0,995	1,015	0,997	0,989	0,978	1,013
\bar{x}	1,0215	0,9978	0,9926	1,0149	0,9960	0,9895	0,9786	1,0075
s	0,0018	0,0031	0,0066	0,0023	0,0031	0,0020	0,0039	0,0025

Tabulka 5. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce citronanu sodného 500- 630 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,033	1,008	1,002	1,026	1,009	1,003	1,018	1,028
2	1,034	1,007	1,004	1,032	1,007	1,006	1,014	1,029
3	1,036	1,013	1,004	1,031	1,009	1,003	1,011	1,025
4	1,032	1,009	1,006	1,031	1,030	1,007	1,010	1,031
5	1,031	1,011	1,003	1,028	1,011	1,004	1,013	1,024
6	1,029	1,005	1,006	1,027	1,015	1,001	1,013	1,031
7	1,033	1,009	1,002	1,029	1,010	1,005	1,016	1,024
8	1,030	1,014	1,002	1,030	1,013	1,006	1,010	1,023
9	1,030	1,008	1,003	1,029	1,013	1,007	1,010	1,026
10	1,034	1,010	1,007	1,032	1,009	1,003	1,013	1,028
11	1,033	1,010	0,995	1,028	1,031	0,999	1,013	1,025
12	1,032	1,010	1,009	1,026	1,011	1,001	1,010	1,023
13	1,028	1,015	1,009	1,032	1,016	1,007	1,007	1,025
14	1,031	1,009	1,014	1,032	1,010	1,000	1,012	1,022
15	1,029	1,017	1,009	1,031	1,016	1,002	1,013	1,029
16	1,032	1,014	1,005	1,031	1,009	1,006	1,012	1,023
17	1,031	1,014	1,004	1,033	1,013	1,014	1,010	1,023
18	1,033	1,011	1,005	1,035	1,017	1,003	1,008	1,020
19	1,035	1,017	1,002	1,029	1,013	0,998	1,007	1,021
20	1,032	1,011	1,002	1,032	1,013	1,004	1,014	1,028
\bar{x}	1,0319	1,0111	1,0047	1,0302	1,0138	1,0040	1,0117	1,0254
s	0,0021	0,0033	0,0039	0,0024	0,0063	0,0036	0,0028	0,0032

Tabulka 6. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce citronanu sodného 630- 800 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,019	0,996	1,002	1,023	1,012	1,008	0,996	1,022
2	1,017	0,997	1,006	1,025	1,004	1,000	1,000	1,017
3	1,018	0,998	0,998	1,025	1,004	1,008	1,007	0,994
4	1,019	0,998	1,005	1,023	0,999	1,010	1,002	1,022
5	1,020	0,995	0,996	1,023	1,002	1,004	1,009	1,025
6	1,022	0,999	0,998	1,029	1,016	1,009	1,004	1,019
7	1,020	0,998	1,004	1,022	0,995	1,008	1,007	1,025
8	1,023	1,001	1,001	1,024	1,011	1,010	1,003	1,018
9	1,022	1,002	0,994	1,026	1,013	1,002	1,008	1,024
10	1,022	1,001	0,994	1,026	1,005	1,011	1,003	1,025
11	1,019	1,002	1,006	1,022	1,006	1,014	1,004	1,028
12	1,022	1,006	1,001	1,025	1,003	1,011	1,004	1,023
13	1,025	1,000	0,992	1,028	1,006	1,007	1,005	1,023
14	1,022	0,999	1,002	1,025	1,018	1,003	1,002	1,023
15	1,023	1,000	1,000	1,023	1,009	1,019	1,005	1,020
16	1,022	1,000	1,000	1,029	1,011	1,010	1,001	1,026
17	1,016	0,995	1,001	1,026	1,001	1,005	1,002	1,019
18	1,017	1,002	1,004	1,026	1,010	1,005	1,005	1,026
19	1,025	1,007	1,005	1,028	1,016	1,015	1,010	1,026
20	1,022	1,007	1,004	1,032	1,010	1,013	1,004	1,026
\bar{x}	1,0208	1,0002	1,0007	1,0255	1,0076	1,0086	1,0041	1,0216
s	0,0026	0,0035	0,0042	0,0026	0,0061	0,0047	0,0033	0,0072

Tabulka 7. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce sorbitolu 250 - 315 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,530	1,530	1,525	1,529	1,526	1,526	1,517	1,526
2	1,535	1,530	1,527	1,528	1,528	1,529	1,519	1,525
3	1,535	1,529	1,526	1,528	1,525	1,530	1,521	1,523
4	1,531	1,529	1,528	1,530	1,522	1,523	1,522	1,523
5	1,532	1,529	1,529	1,530	1,528	1,528	1,514	1,529
6	1,530	1,529	1,528	1,533	1,523	1,527	1,522	1,526
7	1,526	1,528	1,528	1,529	1,521	1,528	1,522	1,526
8	1,534	1,528	1,527	1,529	1,521	1,528	1,521	1,526
9	1,530	1,528	1,528	1,530	1,523	1,526	1,523	1,520
10	1,533	1,529	1,524	1,530	1,521	1,529	1,521	1,528
11	1,535	1,529	1,528	1,531	1,523	1,528	1,523	1,526
12	1,530	1,527	1,528	1,529	1,523	1,528	1,520	1,524
13	1,530	1,530	1,528	1,531	1,526	1,526	1,524	1,526
14	1,530	1,528	1,527	1,529	1,528	1,529	1,522	1,528
15	1,533	1,530	1,529	1,532	1,526	1,526	1,521	1,523
16	1,530	1,529	1,523	1,530	1,527	1,529	1,522	1,528
17	1,534	1,528	1,530	1,528	1,526	1,529	1,524	1,529
18	1,529	1,527	1,528	1,528	1,526	1,528	1,523	1,528
19	1,531	1,527	1,528	1,532	1,523	1,528	1,524	1,529
20	1,530	1,526	1,525	1,529	1,523	1,527	1,526	1,526
\bar{x}	1,5314	1,5285	1,5272	1,5298	1,5245	1,5276	1,5216	1,5260
s	0,0024	0,0011	0,0018	0,0014	0,0024	0,0016	0,0026	0,0024

Tabulka 8. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce sorbitolu 315 - 400 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,503	1,508	1,502	1,510	1,502	1,495	1,490	1,510
2	1,508	1,510	1,503	1,508	1,502	1,495	1,496	1,502
3	1,514	1,508	1,505	1,508	1,502	1,495	1,493	1,505
4	1,507	1,510	1,504	1,509	1,503	1,496	1,491	1,503
5	1,512	1,504	1,502	1,510	1,497	1,497	1,493	1,500
6	1,512	1,508	1,502	1,507	1,503	1,500	1,487	1,504
7	1,513	1,511	1,502	1,507	1,503	1,494	1,494	1,503
8	1,510	1,508	1,502	1,500	1,502	1,493	1,496	1,502
9	1,513	1,510	1,501	1,508	1,502	1,495	1,495	1,496
10	1,512	1,507	1,501	1,508	1,502	1,494	1,495	1,502
11	1,514	1,508	1,502	1,508	1,502	1,493	1,493	1,502
12	1,509	1,508	1,502	1,502	1,496	1,494	1,497	1,505
13	1,512	1,508	1,499	1,507	1,502	1,496	1,489	1,506
14	1,512	1,508	1,501	1,508	1,497	1,497	1,487	1,502
15	1,513	1,508	1,501	1,505	1,500	1,497	1,493	1,502
16	1,510	1,507	1,502	1,503	1,501	1,500	1,489	1,502
17	1,508	1,504	1,506	1,502	1,497	1,498	1,493	1,510
18	1,510	1,508	1,499	1,505	1,500	1,495	1,494	1,503
19	1,509	1,503	1,500	1,508	1,498	1,497	1,493	1,502
20	1,507	1,508	1,500	1,506	1,499	1,496	1,495	1,502
\bar{x}	1,5104	1,5077	1,5018	1,5065	1,5005	1,4959	1,4927	1,5032
s	0,0028	0,0020	0,0018	0,0028	0,0023	0,0020	0,0029	0,0031

Tabulka 9. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce sorbitolu 400 - 500 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,483	1,470	1,482	1,485	1,480	1,471	1,473	1,480
2	1,491	1,487	1,480	1,489	1,483	1,476	1,468	1,485
3	1,486	1,482	1,480	1,485	1,485	1,475	1,467	1,485
4	1,489	1,483	1,479	1,483	1,481	1,474	1,466	1,483
5	1,493	1,480	1,481	1,487	1,487	1,474	1,465	1,484
6	1,490	1,481	1,477	1,486	1,483	1,472	1,468	1,481
7	1,490	1,481	1,480	1,481	1,481	1,470	1,470	1,483
8	1,493	1,481	1,476	1,483	1,479	1,474	1,467	1,483
9	1,489	1,480	1,480	1,487	1,477	1,470	1,464	1,479
10	1,493	1,478	1,478	1,480	1,473	1,463	1,461	1,483
11	1,491	1,482	1,476	1,487	1,478	1,463	1,462	1,486
12	1,493	1,485	1,471	1,488	1,477	1,469	1,456	1,485
13	1,487	1,481	1,470	1,485	1,475	1,470	1,463	1,486
14	1,494	1,483	1,476	1,487	1,479	1,469	1,463	1,482
15	1,493	1,485	1,468	1,485	1,478	1,470	1,468	1,481
16	1,489	1,480	1,470	1,481	1,480	1,474	1,466	1,481
17	1,489	1,484	1,479	1,487	1,477	1,475	1,466	1,483
18	1,492	1,487	1,480	1,486	1,480	1,470	1,461	1,487
19	1,489	1,487	1,483	1,481	1,477	1,468	1,461	1,487
20	1,491	1,485	1,481	1,488	1,474	1,470	1,468	1,482
\bar{x}	1,4903	1,4821	1,4774	1,4851	1,4792	1,4709	1,4652	1,4833
s	0,0028	0,0039	0,0044	0,0027	0,0035	0,0036	0,0039	0,0023

Tabulka 10. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce sorbitolu 500 - 630 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,448	1,436	1,431	1,443	1,415	1,429	1,418	1,444
2	1,449	1,434	1,430	1,444	1,406	1,428	1,407	1,445
3	1,444	1,437	1,430	1,447	1,402	1,426	1,408	1,442
4	1,436	1,429	1,432	1,444	1,394	1,425	1,409	1,437
5	1,445	1,436	1,432	1,446	1,401	1,426	1,401	1,442
6	1,438	1,439	1,425	1,448	1,402	1,421	1,403	1,432
7	1,446	1,439	1,433	1,442	1,394	1,425	1,410	1,430
8	1,449	1,437	1,437	1,449	1,396	1,424	1,404	1,441
9	1,449	1,436	1,424	1,442	1,407	1,417	1,406	1,431
10	1,441	1,438	1,428	1,444	1,411	1,413	1,408	1,437
11	1,446	1,437	1,431	1,444	1,402	1,418	1,413	1,434
12	1,444	1,436	1,431	1,448	1,417	1,420	1,419	1,438
13	1,442	1,437	1,432	1,443	1,418	1,414	1,423	1,442
14	1,447	1,436	1,434	1,445	1,412	1,414	1,428	1,440
15	1,444	1,438	1,424	1,443	1,415	1,416	1,424	1,434
16	1,439	1,442	1,431	1,444	1,420	1,412	1,421	1,441
17	1,449	1,431	1,426	1,442	1,426	1,409	1,407	1,442
18	1,446	1,436	1,426	1,446	1,418	1,404	1,415	1,442
19	1,444	1,439	1,415	1,443	1,432	1,400	1,408	1,440
20	1,446	1,439	1,425	1,442	1,431	1,404	1,392	1,438
\bar{x}	1,4446	1,4366	1,4289	1,4445	1,4110	1,4173	1,4112	1,4386
s	0,0038	0,0029	0,0048	0,0022	0,0115	0,0085	0,0089	0,0044

Tabulka 11. Sypné objemy [ml/g] velikostní frakce sorbitolu 630 - 800 μm

Pořadí měření	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	1,452	1,439	1,419	1,442	1,432	1,407	1,408	1,442
2	1,438	1,436	1,424	1,445	1,434	1,411	1,406	1,443
3	1,451	1,431	1,415	1,446	1,428	1,417	1,402	1,443
4	1,445	1,436	1,418	1,444	1,432	1,423	1,412	1,438
5	1,447	1,436	1,417	1,444	1,431	1,418	1,402	1,439
6	1,444	1,431	1,424	1,447	1,430	4,411	1,406	1,435
7	1,446	1,437	1,420	1,447	1,425	1,414	1,408	1,439
8	1,436	1,432	1,420	1,438	1,432	1,412	1,412	1,436
9	1,446	1,427	1,419	1,447	1,432	1,411	1,410	1,444
10	1,447	1,437	1,420	1,436	1,429	1,411	1,412	1,442
11	1,446	1,425	1,419	1,440	1,432	1,412	1,411	1,447
12	1,444	1,421	1,429	1,439	1,431	1,411	1,410	1,433
13	1,445	1,429	1,425	1,443	1,439	1,412	1,412	1,442
14	1,439	1,430	1,417	1,442	1,431	1,412	1,412	1,445
15	1,447	1,434	1,412	1,439	1,437	1,417	1,415	1,449
16	1,446	1,436	1,424	1,442	1,434	1,411	1,406	1,442
17	1,444	1,434	1,424	1,444	1,433	1,417	1,412	1,444
18	1,447	1,431	1,426	1,437	1,436	1,418	1,411	1,448
19	1,442	1,430	1,421	1,444	1,441	1,418	1,406	1,449
20	1,445	1,435	1,425	1,442	1,437	1,418	1,408	1,446
\bar{x}	1,4449	1,4324	1,4209	1,4424	1,4328	1,4141	1,4091	1,4423
s	0,0039	0,0045	0,0042	0,0033	0,0038	0,0039	0,0035	0,0045

Tabulka 12. Aritmetické průměry časových řad měření sypného objemu velikostních frakcí citronanu sodného

Výška otvoru násypky	Střední rozměr velikostní frakce					
	224 μm	281 μm	355 μm	447 μm	561 μm	710 μm
2 mm	1,0147	1,0258	1,0184	1,0215	1,0319	1,0208
4 mm	1,0097	1,0067	0,9893	0,9978	1,0111	1,0002
6 mm	1,0062	0,9986	0,9898	0,9926	1,0047	1,0007
8 mm	1,0139	1,0225	1,0121	1,0149	1,0302	1,0255
10 mm	1,0117	0,9951	1,0015	0,9960	1,0138	1,0076
12 mm	1,0004	1,0024	0,9896	0,9895	1,0040	1,0086
14 mm	0,9822	1,0158	1,0131	0,9786	1,0117	1,0041
16 mm	1,0080	1,0133	0,9987	1,0075	1,0254	1,0216
Průměr	1,0059	1,0100	1,0016	0,9998	1,0166	1,0111
Směrodatná odchylka	0,0099	0,0112	0,0118	0,0141	0,0111	0,0100
Variační koeficient	1,0 %	1,1 %	1,2 %	1,4 %	1,1 %	1,0 %

Tabulka 13. Aritmetické průměry časových řad měření sypného objemu velikostních frakcí sorbitolu

Výška otvoru násypky	Střední rozměr velikostní frakce				
	281 μm	355 μm	447 μm	561 μm	710 μm
2 mm	1,5314	1,5104	1,4903	1,4446	1,4449
4 mm	1,5285	1,5077	1,4821	1,4366	1,4324
6 mm	1,5272	1,5018	1,4774	1,4289	1,4209
8 mm	1,5298	1,5065	1,4851	1,4445	1,4424
10 mm	1,5245	1,5005	1,4792	1,4110	1,4328
12 mm	1,5276	1,4959	1,4709	1,4173	1,4141
14 mm	1,5216	1,4927	1,4652	1,4112	1,4091
16 mm	1,5260	1,5032	1,4833	1,4386	1,4424
Průměr	1,5271	1,5023	1,4792	1,4291	1,4299
Směrodatná odchylka	0,0031	0,0060	0,0080	0,0142	1,0137
Variační koeficient	0,2 %	0,4 %	0,5 %	1,0 %	1,0 %

Tabulka 14. Koefficienty autokorelace velikost.frakce citronanu sodného 200-250 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	0,05	0,14	0,10	0,21	0,43	0,46	0,77	-0,11
2	0,10	-0,03	-0,23	0,03	0,04	0,26	0,65	-0,12
3	0,01	-0,07	∅	-0,09	-0,12	0,14	0,37	-0,11
4	-0,16	0,13	0,40	0,11	-0,26	0,13	0,09	-0,13
5	-0,01	0,03	-0,06	0,02	-0,05	-0,03	-0,10	0,07
6	-0,09	-0,10	-0,02	-0,10	-0,02	-0,18	-0,33	-0,17
7	0,13	-0,25	-0,24	-0,28	-0,35	-0,14	-0,42	-0,05
8	0,07	-0,14	0,02	-0,27	-0,32	-0,31	-0,50	0,26
9	0,04	-0,18	-0,07	-0,20	-0,22	-0,24	-0,47	-0,13
10	0,08	0,18	0,03	-0,35	-0,06	-0,36	-0,36	-0,09
11	-0,26	-0,02	-0,10	-0,02	0,17	-0,22	-0,30	0,02
12	-0,10	-0,02	0,01	0,12	0,14	-0,10	-0,14	-0,03
13	-0,23	0,07	-0,06	0,15	-0,01	-0,14	-0,11	0,22
14	-0,10	0,05	0,06	-0,07	0,06	-0,15	∅	-0,11
15	-0,02	-0,07	-0,02	-0,02	0,03	-0,08	0,08	∅
16	-0,08	-0,01	-0,02	0,01	∅	0,13	0,07	-0,05
17	0,24	0,02	-0,06	0,25	0,09	0,12	0,11	0,08
18	-0,09	-0,01	-0,02	0,09	-0,02	0,14	0,06	-0,03
19	-0,08	-0,02	-0,03	-0,10	-0,04	0,08	0,04	∅
Váhový průměr	-0,014	-0,017	-0,022	-0,035	-0,034	-0,004	0,023	-0,045

Tabulka 15. Koefficienty autokorelace velikost.frakce citronanu sodného 250-315 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	-0,44	0,38	0,82	-0,02	0,65	∅	0,24	0,17
2	0,09	0,35	0,66	∅	0,23	-0,01	0,03	-0,22
3	-0,09	0,06	0,55	0,05	-0,04	-0,01	0,07	-0,06
4	0,10	-0,04	0,43	0,03	-0,08	-0,19	0,12	0,03
5	0,22	0,05	0,26	0,06	-0,06	0,21	0,32	-0,14
6	-0,40	-0,16	0,06	-0,07	0,06	0,29	0,02	-0,09
7	0,26	0,06	-0,16	0,04	0,04	-0,09	-0,22	0,07
8	-0,20	-0,28	-0,29	0,03	-0,02	0,11	-0,04	∅
9	0,07	∅	-0,30	∅	-0,09	-0,30	0,11	-0,22
10	-0,06	0,01	-0,36	-0,02	-0,04	-0,14	0,02	-0,28
11	-0,20	-0,06	-0,44	-0,11	-0,02	0,11	-0,16	0,12
12	0,19	-0,05	-0,46	-0,09	-0,07	-0,13	-0,26	0,03
13	-0,11	-0,17	-0,40	-0,09	-0,16	0,08	-0,10	0,03
14	0,16	-0,11	-0,33	-0,01	-0,31	-0,06	-0,02	0,14
15	-0,19	-0,19	-0,21	-0,06	-0,34	-0,23	-0,18	0,11
16	0,08	-0,11	-0,16	-0,10	-0,23	-0,08	-0,25	-0,10
17	∅	-0,12	-0,14	-0,04	-0,08	-0,06	-0,16	-0,11
18	0,02	-0,12	-0,05	-0,04	0,02	-0,03	-0,08	0,03
19	∅	-0,01	0,01	-0,07	0,04	0,05	0,05	∅
Váhový průměr	-0,045	0,027	0,112	-0,010	0,036	-0,012	0,024	-0,035

Tabulka 16. Koeficienty autokorelace velikost.frakce citronanu sodného 315-400 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	-0,05	0,05	0,31	0,04	0,66	-0,36	0,34	0,39
2	-0,12	-0,17	-0,16	-0,05	0,26	∅	0,06	0,26
3	0,06	-0,31	-0,09	-0,34	0,15	0,16	-0,05	0,01
4	-0,17	∅	0,08	-0,27	0,13	-0,28	-0,27	0,10
5	0,25	-0,08	0,03	-0,23	0,04	0,26	-0,33	0,14
6	-0,10	0,09	-0,13	0,09	-0,13	-0,12	-0,14	-0,05
7	0,12	-0,04	-0,08	0,35	-0,24	0,03	-0,08	-0,13
8	0,02	0,01	-0,26	-0,01	-0,19	0,06	-0,15	-0,18
9	-0,54	-0,08	-0,33	0,08	-0,10	-0,19	0,06	0,04
10	-0,03	0,22	-0,16	-0,05	-0,09	0,08	0,08	0,10
11	0,02	-0,01	0,08	-0,18	-0,17	0,02	-0,06	0,07
12	0,02	-0,05	0,08	-0,01	-0,21	-0,25	-0,10	-0,06
13	0,03	-0,27	-0,08	0,01	-0,17	0,05	-0,03	-0,10
14	-0,08	-0,15	0,08	0,07	-0,16	0,04	-0,02	-0,13
15	-0,01	0,15	0,09	-0,12	-0,09	∅	0,13	-0,13
16	-0,02	0,17	∅	0,17	-0,01	0,03	0,16	-0,17
17	0,01	-0,01	0,04	-0,03	-0,06	-0,03	0,03	-0,28
18	0,08	-0,06	0,01	-0,01	-0,09	-0,03	-0,07	-0,24
19	0,01	0,02	-0,01	-0,02	-0,03	0,01	-0,04	-0,15
Váhový průměr	-0,036	0,011	-0,032	-0,047	0,037	-0,041	-0,034	0,046

Tabulka 17. Koefficienty autokorelace velikost.frakce citronanu sodného 400-500 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	-0,09	0,18	0,62	-0,32	0,31	0,32	0,66	0,14
2	0,24	0,33	0,37	0,02	0,01	0,51	0,62	0,03
3	-0,08	0,11	0,19	0,27	0,30	0,02	0,54	-0,19
4	-0,25	0,01	-0,05	-0,21	0,10	0,21	0,31	-0,04
5	-0,13	0,01	-0,28	-0,24	-0,35	-0,24	0,17	-0,29
6	-0,20	-0,17	-0,15	0,06	-0,15	-0,03	0,11	-0,09
7	0,22	∅	-0,17	-0,17	0,01	-0,42	-0,16	-0,04
8	-0,10	-0,04	-0,16	-0,02	-0,25	-0,18	-0,20	0,17
9	0,24	-0,17	-0,07	-0,05	-0,20	-0,31	-0,24	-0,21
10	-0,08	-0,11	-0,11	0,06	-0,03	-0,12	-0,40	0,05
11	-0,10	-0,21	-0,21	0,20	-0,03	-0,28	-0,39	-0,18
12	-0,05	-0,15	-0,15	-0,12	-0,10	-0,08	-0,33	-0,02
13	-0,20	-0,32	-0,13	0,19	-0,06	-0,14	-0,36	-0,01
14	0,01	-0,08	-0,12	0,01	0,02	∅	-0,28	0,09
15	0,02	-0,10	-0,09	-0,13	0,03	0,03	-0,23	0,12
16	0,01	-0,08	-0,04	0,04	-0,03	0,13	-0,19	0,20
17	0,02	0,11	0,01	-0,05	-0,06	0,02	-0,08	0,04
18	0,02	0,01	0,03	-0,03	0,01	0,05	-0,04	-0,07
19	0,01	0,17	0,01	∅	-0,02	0,01	-0,01	-0,20
Váhový průměr	-0,034	-0,002	0,018	-0,043	-0,008	-0,003	0,096	-0,035

Tabulka 18. Koefficienty autokorelace velikost.frakce citronanu sodného 500-630 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	0,23	0,02	0,15	0,12	-0,29	0,06	0,02	-0,01
2	0,05	0,27	0,16	-0,04	0,02	-0,49	-0,20	0,21
3	-0,22	0,17	-0,20	0,06	-0,26	-0,19	-0,08	-0,06
4	-0,13	0,24	-0,06	0,12	∅	0,22	0,09	0,08
5	-0,22	0,20	-0,31	0,11	-0,03	∅	0,22	0,27
6	-0,26	-0,09	-0,13	-0,14	-0,14	-0,30	-0,19	∅
7	0,21	-0,08	-0,25	0,01	0,52	-0,03	-0,11	-0,03
8	0,21	0,04	0,08	-0,07	-0,17	0,27	0,02	-0,20
9	0,25	-0,21	0,05	-0,31	-0,03	0,14	0,09	0,11
10	-0,26	-0,11	0,09	0,01	-0,19	-0,13	0,02	-0,14
11	-0,18	-0,14	-0,02	0,04	0,07	-0,15	-0,11	0,12
12	-0,21	-0,05	-0,02	-0,22	-0,08	-0,02	-0,02	-0,28
13	-0,20	-0,27	-0,09	-0,11	0,01	0,19	0,02	-0,15
14	-0,12	-0,12	-0,03	0,01	0,10	-0,03	-0,02	-0,04
15	0,04	-0,16	∅	0,01	∅	∅	0,05	-0,21
16	0,17	0,01	∅	-0,02	-0,04	-0,02	0,01	-0,05
17	0,10	-0,12	0,01	-0,19	-0,01	-0,05	0,07	-0,16
18	0,04	-0,09	0,03	0,08	0,01	0,02	0,23	-0,01
19	∅	∅	0,03	-0,07	-0,01	∅	-0,10	0,03
Váhový průměr	-0,033	0,022	-0,037	-0,006	-0,047	-0,048	-0,015	0,004

Tabulka 19. Koefficienty autokorelace velikost.frakce citronanu sodného 630-800 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	0,29	0,46	-0,03	0,02	-0,13	0,04	-0,02	0,13
2	-0,15	0,04	-0,27	-0,13	-0,11	-0,25	0,08	-0,03
3	-0,03	0,03	0,19	0,35	0,02	-0,01	-0,18	0,05
4	-0,08	0,04	0,24	0,37	-0,12	0,17	-0,01	-0,05
5	-0,11	-0,27	-0,10	-0,40	0,34	-0,02	-0,25	0,11
6	0,13	-0,14	-0,24	0,06	-0,04	-0,23	0,06	-0,02
7	0,09	-0,01	0,07	0,32	-0,15	0,06	-0,14	-0,05
8	-0,17	0,09	-0,07	-0,11	0,15	0,12	-0,13	-0,17
9	-0,14	0,03	-0,18	-0,36	-0,14	0,08	-0,06	0,02
10	-0,11	0,05	-0,02	0,22	0,11	-0,16	0,14	-0,06
11	-0,15	0,01	-0,18	-0,02	-0,18	-0,02	-0,15	-0,01
12	-0,17	0,10	∅	-0,24	-0,17	0,16	0,09	0,02
13	0,01	-0,05	-0,05	-0,12	0,16	0,03	0,06	-0,10
14	0,08	-0,15	-0,06	0,15	-0,04	-0,10	0,13	0,06
15	0,14	-0,16	-0,02	-0,24	-0,08	0,05	0,12	-0,09
16	0,07	-0,06	0,06	-0,14	-0,13	0,09	0,15	-0,14
17	-0,10	-0,19	0,05	-0,04	-0,04	-0,13	-0,16	-0,14
18	-0,10	-0,21	0,07	-0,07	0,04	-0,10	-0,24	-0,02
19	-0,02	-0,12	0,01	-0,12	0,02	-0,01	0,01	∅
Váhový průměr	-0,021	0,020	-0,038	0,009	-0,027	-0,013	-0,036	-0,008

Tabulka 20. Koeficienty autokorelace velikostní frakce sorbitolu 250-315 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	-0,14	0,27	-0,33	-0,10	0,41	-0,39	0,13	-0,03
2	∅	0,28	0,11	-0,10	0,18	-0,08	0,15	-0,05
3	-0,11	-0,05	-0,30	-0,25	0,17	0,05	0,24	0,19
4	-0,40	-0,12	0,11	0,06	-0,01	-0,05	0,24	-0,21
5	-0,09	-0,13	-0,27	0,01	-0,40	-0,15	∅	0,05
6	0,28	-0,08	0,28	0,05	-0,48	-0,14	-0,03	0,27
7	0,08	-0,17	-0,11	-0,06	-0,40	0,01	0,16	-0,16
8	0,03	0,06	0,01	-0,11	-0,26	0,01	-0,20	-0,09
9	0,14	0,03	∅	0,17	-0,12	0,18	0,02	0,05
10	-0,31	0,02	0,11	0,06	-0,15	-0,26	0,02	-0,28
11	0,01	0,13	-0,12	-0,15	0,09	0,18	0,03	0,08
12	0,06	0,14	-0,01	-0,27	0,20	-0,11	-0,23	0,09
13	0,08	0,05	0,13	0,08	0,19	-0,16	-0,06	-0,05
14	0,04	∅	-0,10	-0,03	0,05	0,13	-0,12	-0,07
15	0,02	-0,11	0,07	0,17	0,07	-0,03	-0,31	-0,16
16	-0,12	-0,20	-0,15	0,01	0,09	0,04	-0,11	-0,10
17	-0,03	-0,23	0,01	-0,03	-0,03	-0,03	-0,12	-0,03
18	-0,04	-0,24	-0,02	-0,01	-0,07	-0,03	-0,17	∅
19	-0,02	-0,15	-0,08	0,02	-0,02	0,02	-0,15	∅
Váhový průměr	-0,041	0,018	-0,048	-0,043	-0,029	-0,069	0,038	-0,016

Tabulka 21. Koeficienty autokorelace velikostní frakce sorbitolu 315-400 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	0,08	-0,10	0,32	0,19	-0,05	0,41	0,02	∅
2	0,03	0,22	-0,15	-0,04	0,29	0,04	-0,01	-0,04
3	0,19	-0,01	-0,14	-0,14	0,22	0,04	0,04	-0,17
4	0,14	-0,11	-0,09	0,31	-0,07	-0,18	-0,47	∅
5	-0,17	0,19	0,11	0,10	0,22	-0,37	-0,06	0,17
6	-0,11	∅	0,10	-0,11	-0,07	-0,30	-0,37	-0,04
7	-0,11	0,07	-0,05	-0,28	0,24	-0,12	∅	-0,04
8	∅	-0,13	-0,08	0,13	-0,21	-0,11	0,17	-0,59
9	-0,26	0,01	-0,04	0,23	0,02	-0,05	∅	-0,03
10	-0,23	-0,29	-0,10	0,03	-0,23	0,27	0,33	0,04
11	-0,07	0,04	-0,10	-0,29	-0,28	0,16	-0,13	0,14
12	-0,08	-0,03	-0,07	-0,13	∅	-0,07	-0,01	-0,01
13	-0,15	-0,12	0,13	-0,12	-0,22	-0,03	0,10	-0,06
14	-0,22	0,20	0,18	-0,11	-0,01	-0,07	-0,17	0,05
15	0,04	-0,26	-0,07	-0,13	-0,06	-0,06	0,07	-0,07
16	0,17	-0,01	-0,22	-0,12	-0,13	-0,03	∅	0,24
17	-0,04	-0,14	-0,16	-0,03	-0,07	∅	-0,01	-0,01
18	0,12	-0,01	-0,05	0,03	-0,06	-0,01	0,04	-0,04
19	0,16	∅	-0,10	-0,01	-0,02	∅	-0,04	-0,04
Váhový průměr	-0,030	-0,009	-0,010	-0,001	0,013	-0,023	-0,045	-0,040

Tabulka 22. Koeficienty autokorelace velikostní frakce sorbitolu 400-500 µm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	-0,20	-0,04	0,54	-0,28	0,53	0,58	0,42	-0,20
2	0,16	0,07	0,32	-0,29	0,44	0,07	0,19	-0,26
3	0,17	0,03	0,14	0,48	0,32	0,05	-0,11	-0,31
4	∅	0,10	-0,05	-0,28	0,03	0,01	-0,12	-0,43
5	-0,14	0,04	-0,19	-0,33	-0,15	-0,18	-0,04	0,08
6	0,15	0,05	-0,27	0,28	-0,17	-0,38	0,11	0,19
7	-0,17	0,01	-0,26	-0,19	-0,18	-0,37	0,11	0,11
8	-0,02	-0,03	-0,18	-0,12	-0,25	-0,18	-0,07	0,32
9	-0,18	0,04	-0,13	0,38	-0,07	-0,07	-0,12	-0,08
10	0,15	-0,06	-0,16	-0,21	-0,03	-0,07	-0,23	-0,14
11	-0,34	-0,19	-0,24	0,03	-0,04	-0,04	-0,38	∅
12	0,10	-0,01	-0,16	0,23	-0,11	0,03	-0,16	-0,24
13	-0,09	-0,05	-0,09	-0,13	-0,07	0,06	-0,02	-0,09
14	-0,14	-0,19	-0,10	-0,17	-0,19	0,08	0,11	0,08
15	0,03	0,11	∅	0,16	-0,20	0,02	-0,01	0,11
16	0,11	0,01	0,09	-0,02	-0,09	-0,08	-0,04	0,14
17	-0,11	-0,13	0,10	-0,12	-0,16	-0,08	-0,14	-0,08
18	0,07	-0,16	0,12	0,09	-0,09	-0,02	-0,09	-0,14
19	-0,04	-0,12	0,05	∅	-0,02	∅	0,08	0,04
Váhový průměr	-0,023	∅	-0,007	-0,047	0,042	-0,015	0,003	-0,008

Tabulka 23. Koeficienty autokorelace velikostní frakce sorbitolu 500-630 μm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	-0,06	-0,06	0,16	-0,39	0,70	0,79	0,54	0,20
2	-0,15	-0,19	0,02	0,24	0,50	0,54	0,33	0,13
3	-0,06	-0,03	0,11	-0,02	0,50	0,42	0,24	0,16
4	-0,27	0,05	0,13	0,10	0,35	0,31	-0,15	-0,09
5	-0,31	0,03	-0,16	-0,20	0,11	0,18	-0,33	-0,09
6	0,34	-0,06	0,02	0,27	∅	0,13	-0,41	-0,20
7	∅	-0,08	-0,14	-0,16	0,03	0,03	-0,40	-0,34
8	-0,10	0,05	-0,08	-0,01	-0,18	-0,07	-0,36	-0,15
9	0,16	0,09	0,11	-0,06	-0,30	-0,08	-0,26	-0,13
10	0,09	0,04	0,09	0,10	-0,28	-0,10	-0,17	-0,22
11	-0,13	-0,19	-0,20	-0,18	-0,33	-0,24	-0,02	-0,01
12	0,18	-0,20	-0,16	-0,08	-0,41	-0,34	0,07	-0,05
13	-0,08	0,34	0,06	0,04	-0,38	-0,32	0,03	-0,03
14	-0,19	-0,05	-0,11	-0,17	-0,27	-0,32	0,16	0,01
15	0,02	-0,06	-0,13	0,03	-0,26	-0,37	0,18	0,11
16	0,03	-0,08	-0,08	0,01	-0,20	-0,36	0,01	0,12
17	∅	-0,03	-0,06	-0,09	-0,10	-0,33	0,07	0,07
18	0,02	-0,05	-0,07	0,04	-0,01	-0,25	0,04	0,01
19	0,02	-0,01	-0,02	0,04	0,03	-0,11	-0,09	-0,01
Váhový průměr	-0,046	-0,030	∅	-0,031	0,091	0,132	-0,022	-0,031

Tabulka 24. Koeficienty autokorelace velikostní frakce sorbitolu 630-800 µm

k	Výška otvoru násypky							
	2 mm	4 mm	6 mm	8 mm	10 mm	12 mm	14 mm	16 mm
1	-0,46	0,23	0,09	-0,09	0,28	0,41	0,10	0,29
2	0,18	∅	-0,19	0,29	0,32	∅	0,28	0,26
3	-0,17	0,28	-0,42	0,15	0,20	-0,19	0,23	-0,08
4	0,03	-0,22	0,20	0,07	0,32	-0,11	0,16	0,39
5	-0,17	-0,12	0,02	-0,12	0,08	-0,08	-0,10	0,04
6	0,47	0,11	0,24	-0,09	∅	-0,20	-0,11	0,03
7	-0,29	-0,22	∅	-0,04	0,08	-0,15	-0,08	-0,19
8	-0,01	-0,20	-0,04	-0,04	-0,24	-0,13	-0,27	∅
9	-0,02	-0,03	-0,30	-0,35	-0,18	-0,19	-0,18	-0,11
10	-0,02	-0,15	0,15	0,13	-0,25	-0,04	-0,22	-0,18
11	-0,04	-0,22	0,09	-0,15	-0,09	0,02	-0,05	-0,23
12	0,16	-0,06	0,07	-0,13	-0,38	-0,02	-0,38	-0,22
13	-0,15	∅	-0,21	-0,05	-0,22	0,09	0,03	-0,21
14	-0,01	0,01	0,02	-0,01	-0,12	0,12	0,06	-0,19
15	0,09	0,08	-0,13	-0,06	-0,11	0,26	-0,09	-0,09
16	0,14	0,05	-0,01	-0,04	-0,14	0,05	0,04	-0,02
17	0,13	-0,05	-0,10	0,02	-0,05	-0,10	0,06	0,01
18	-0,08	-0,02	0,04	-0,01	-0,01	-0,14	0,03	∅
19	∅	0,04	-0,02	∅	-0,01	-0,10	0,01	∅
Váhový průměr	-0,043	-0,019	-0,027	-0,014	0,037	-0,026	-0,006	0,019

Tabulka 25. Vážené aritmetické průměry koeficientů autokorelace časových řad měření sypného objemu citronanu sodného

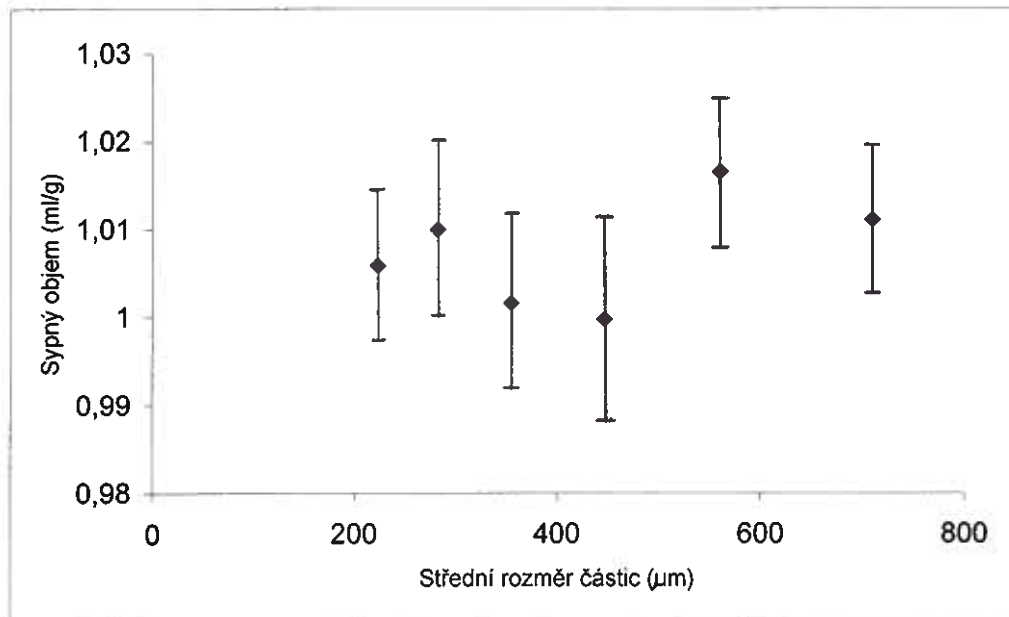
Výška otvoru násypky	Velikostní frakce					
	200-250 μm	250-315 μm	315-400 μm	400-500 μm	500-630 μm	630-800 μm
2 mm	-0,014	-0,045	-0,036	-0,034	-0,033	-0,021
4 mm	-0,017	0,027	0,011	-0,002	0,022	0,020
6 mm	-0,022	0,112	-0,032	0,018	-0,037	-0,038
8 mm	-0,035	-0,010	-0,047	-0,043	-0,006	0,009
10 mm	-0,034	0,036	0,037	-0,008	-0,047	-0,027
12 mm	-0,004	-0,012	-0,041	-0,003	-0,048	-0,013
14 mm	0,023	0,024	-0,034	0,096	-0,015	-0,036
16 mm	-0,045	-0,035	0,046	-0,035	0,004	-0,008

Tabulka 26. Vážené aritmetické průměry koeficientů autokorelace časových řad měření sypného objemu sorbitolu

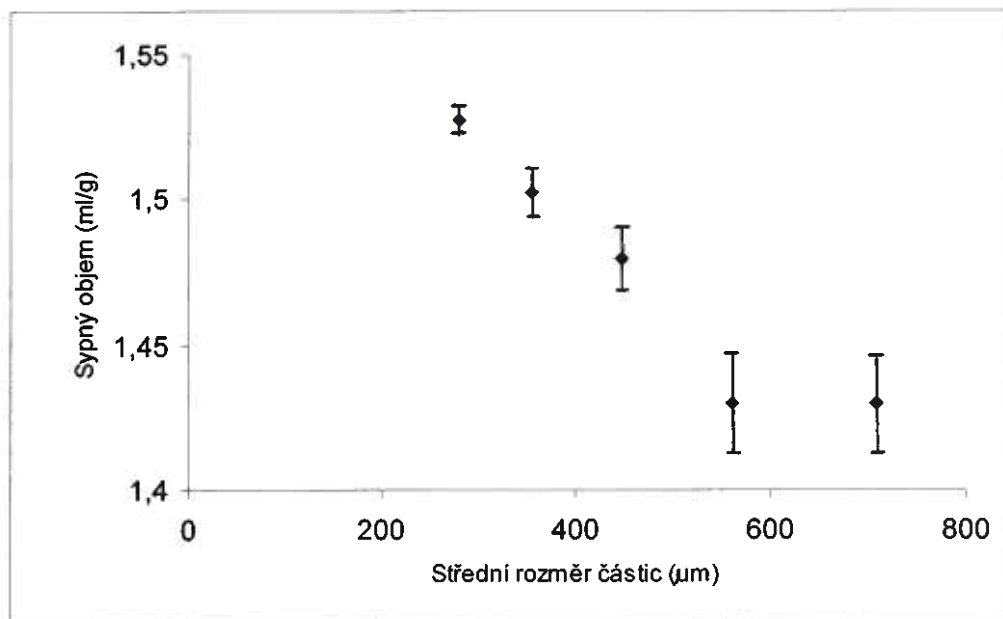
Výška otvoru násypky	Velikostní frakce				
	250-315 μm	315-400 μm	400-500 μm	500-630 μm	630-800 μm
2 mm	-0,041	-0,030	-0,023	-0,046	-0,043
4 mm	0,018	-0,009	Ø	-0,030	-0,019
6 mm	-0,048	-0,010	-0,007	Ø	-0,027
8 mm	-0,043	-0,001	-0,047	-0,031	-0,014
10 mm	-0,029	0,013	0,042	0,091	0,037
12 mm	-0,069	-0,023	-0,015	0,132	-0,026
14 mm	0,038	-0,045	0,003	-0,022	-0,006
16 mm	-0,016	-0,040	-0,080	-0,031	0,019

3.5 Obrázky

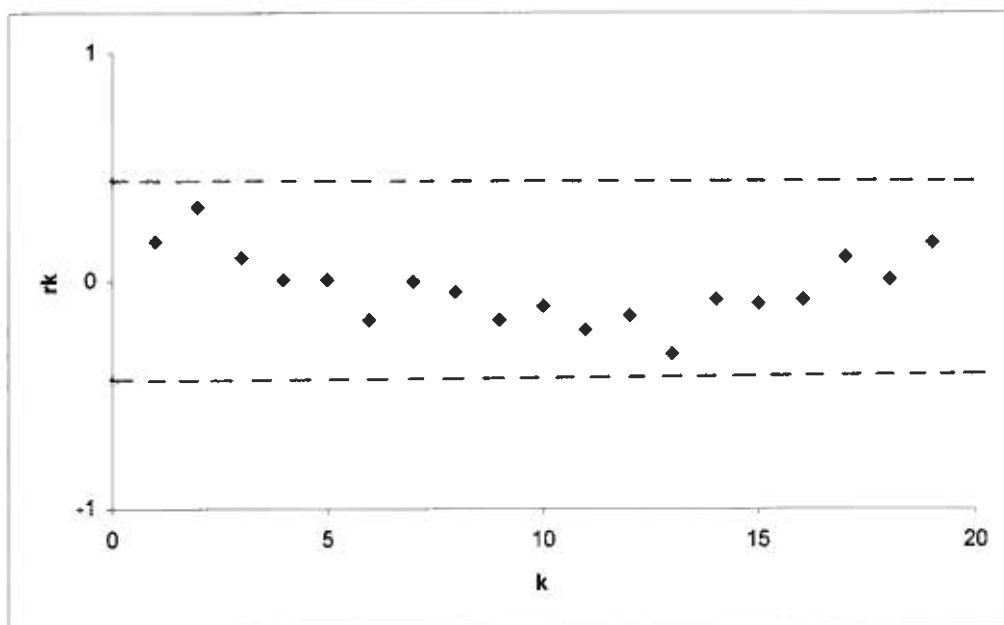
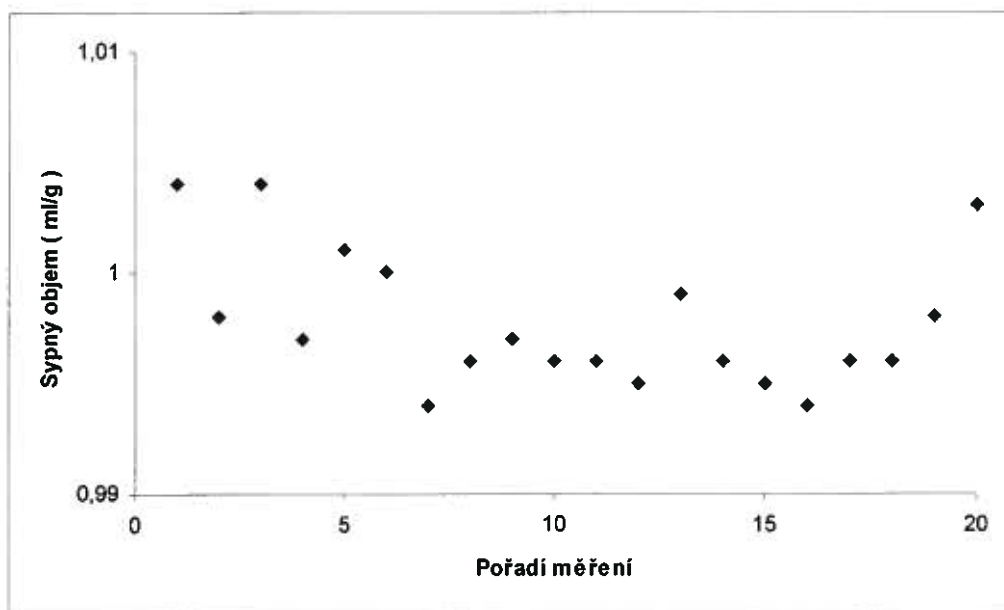
Obrázek 1. Vliv zrnitosti na sypný objem citronanu sodného



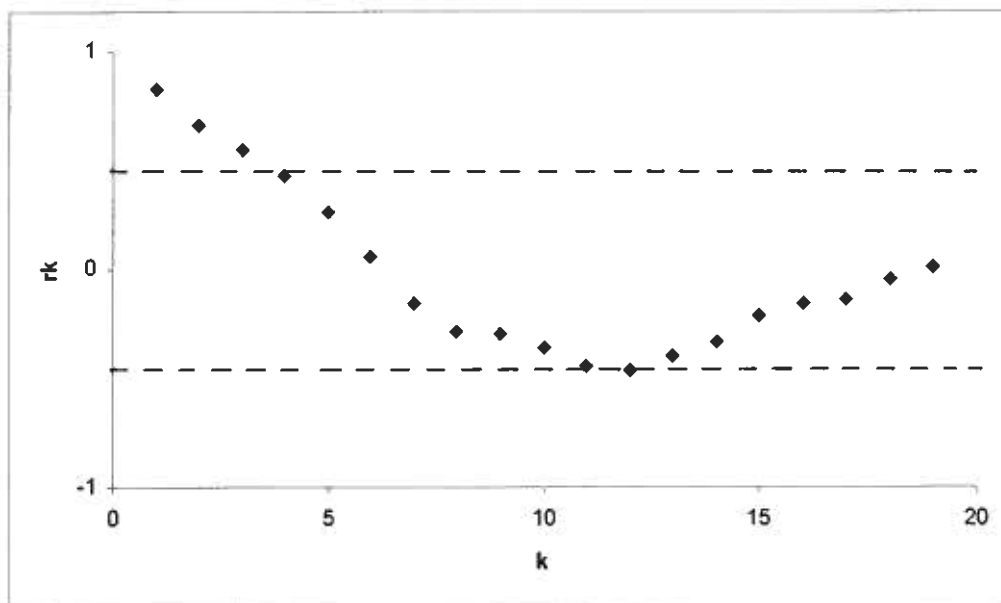
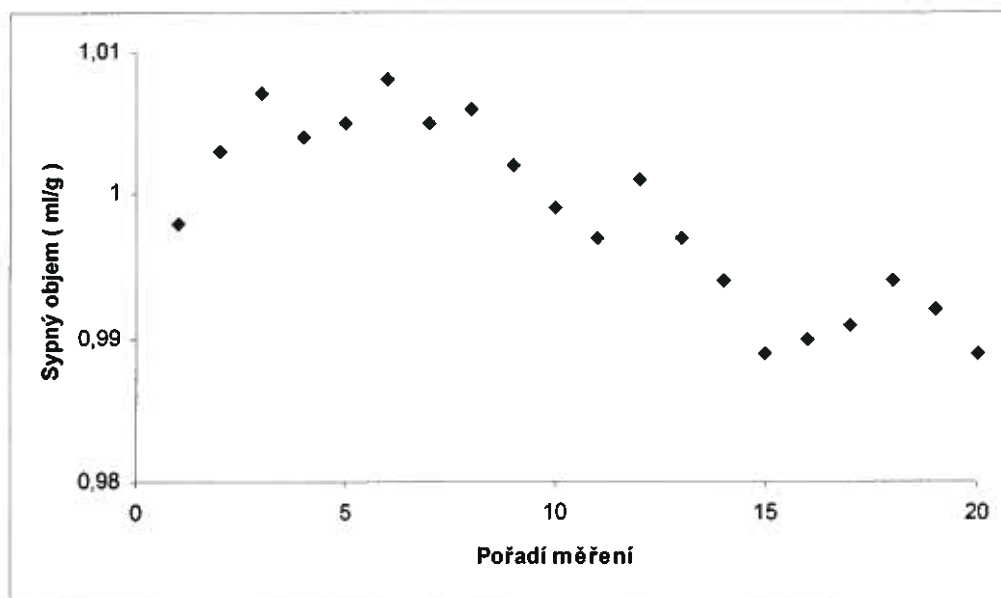
Obrázek 2. Vliv zmitosti na sypný objem sorbitolu



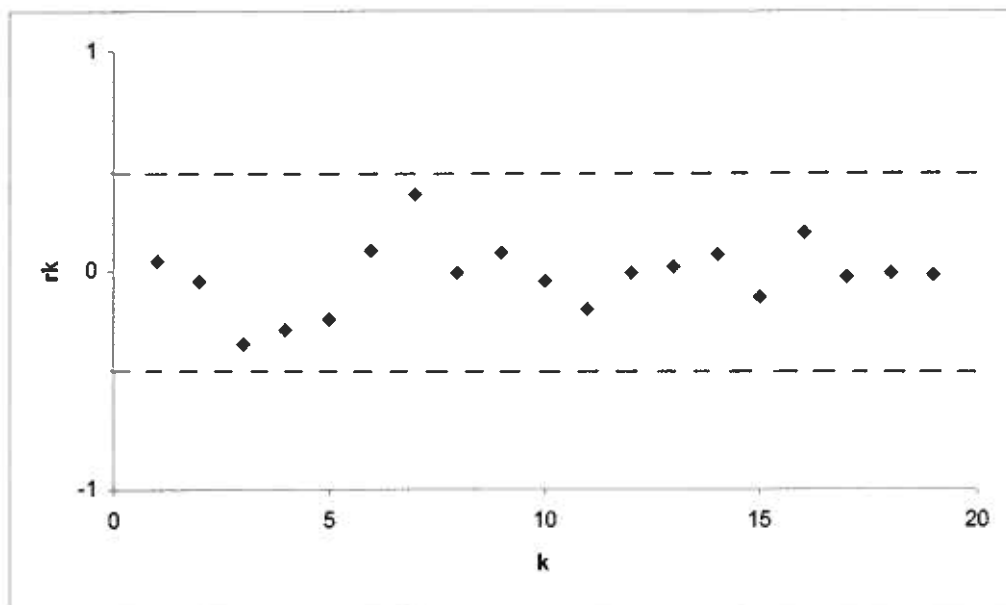
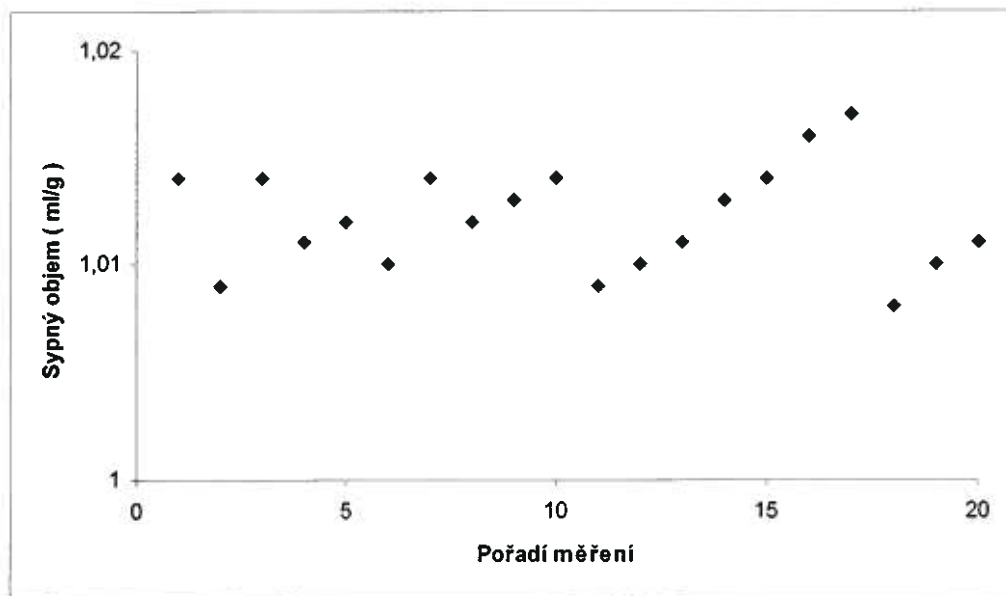
Obrázek 3. Měření sypného objemu velikostní frakce 400-500 μm citronanu sodného pro výšku otvoru násypky 4 mm a korelogram ($\bar{r}_k = -0,002$)



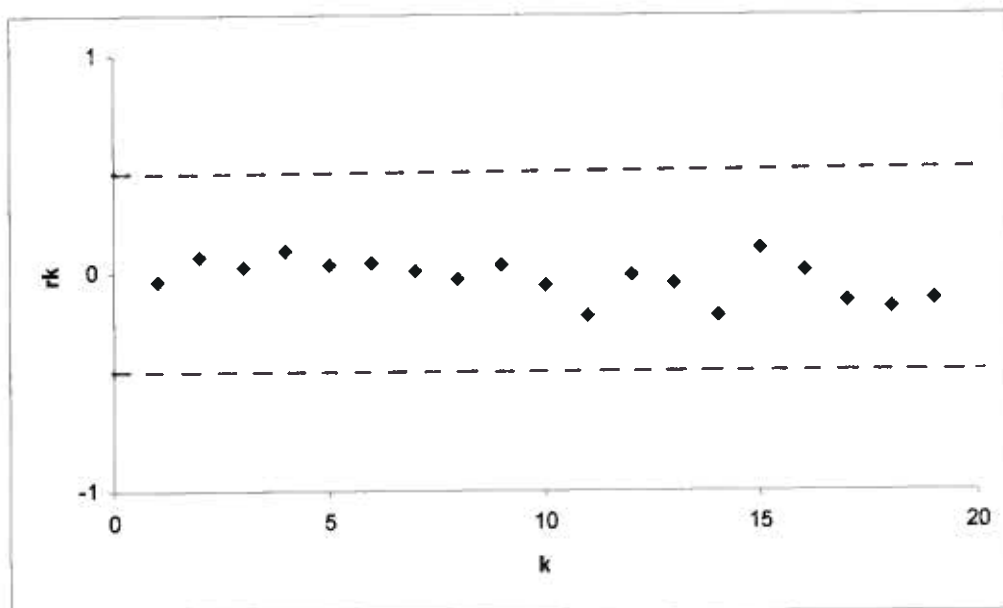
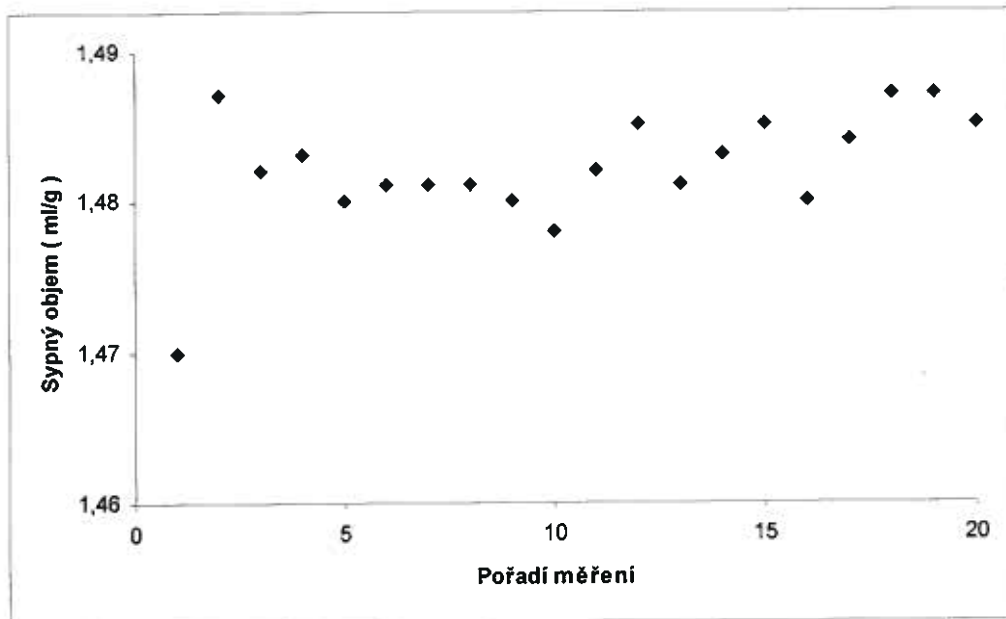
Obrázek 4. Měření sypného objemu velikostní frakce 250-315 μm citronanu sodného pro výšku otvoru násypky 6 mm a korelogram ($\bar{r}_k = 0,112$)



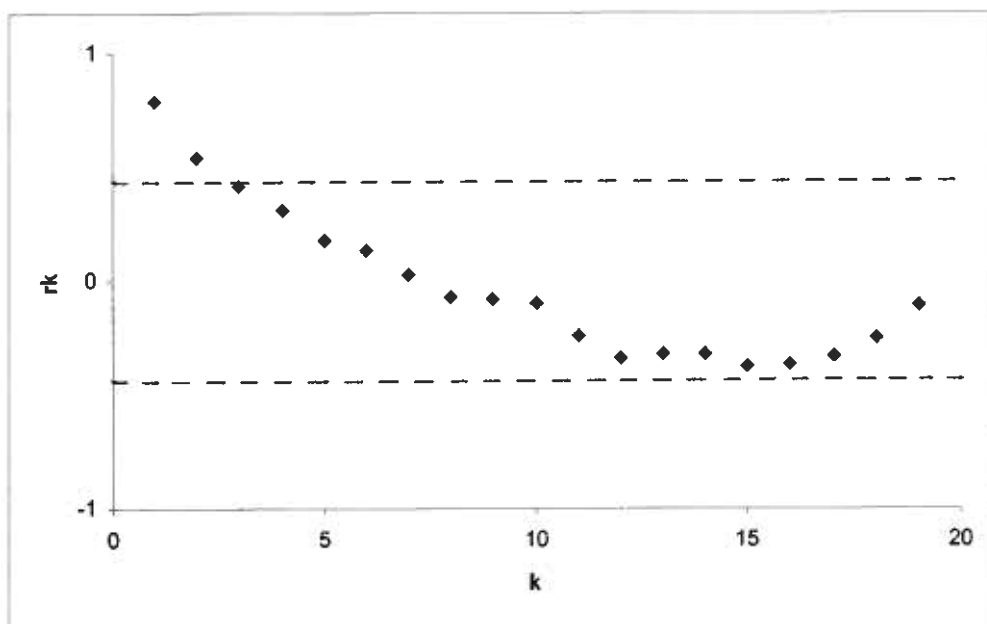
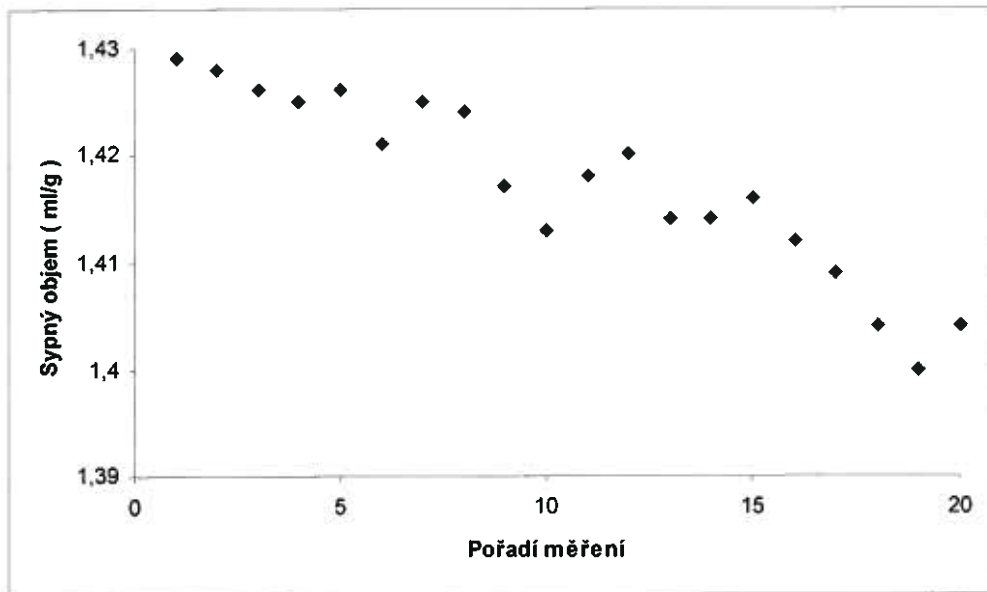
Obrázek 5. Měření sypného objemu velikostní frakce 315-400 μm citronanu sodného pro výšku otvoru násypky 8 mm a korelogram ($\bar{r}_k = -0,047$)



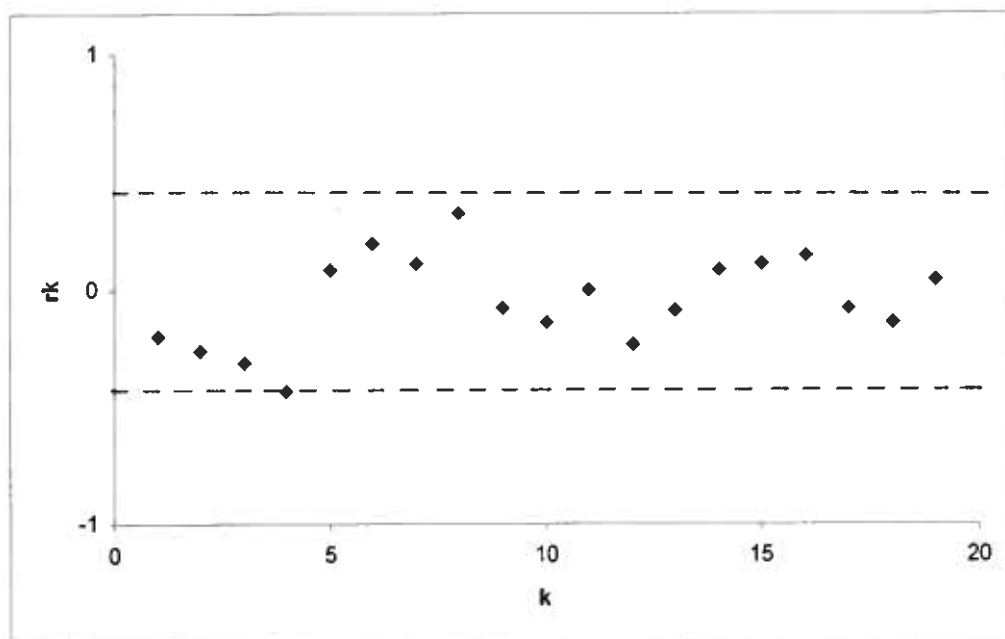
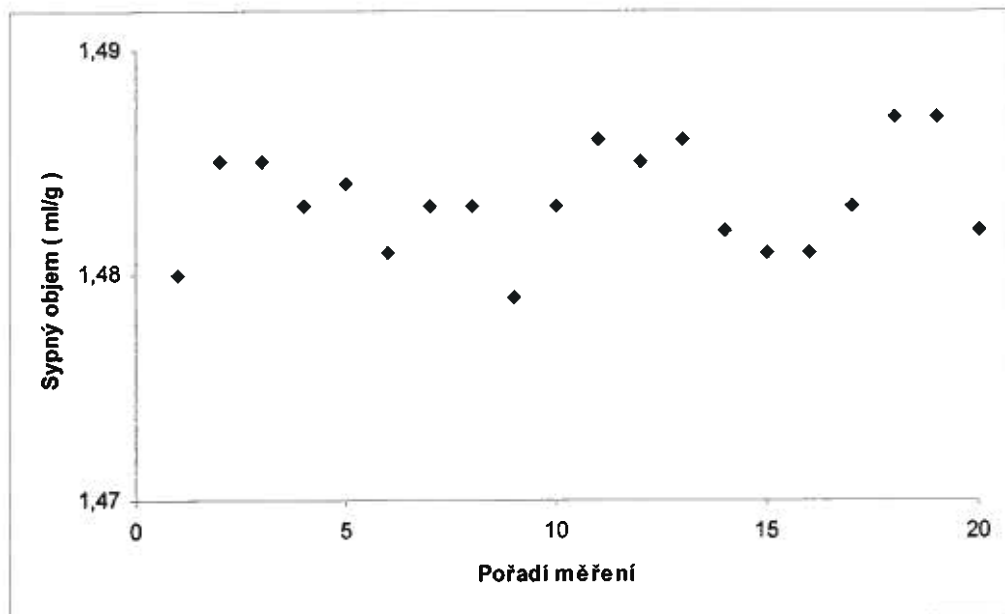
Obrázek 6. Měření sypného objemu velikostní frakce 400-500 μm sorbitolu pro výšku otvoru násypky 4 mm a korelogram ($\bar{r}_k = 0$)



Obrázek 7. Měření sypného objemu velikostní frakce 500-630 μm sorbitolu pro výšku otvoru násypky 12 mm a korelogram ($\bar{r}_k = 0,132$)



Obrázek 8. Měření sypného objemu velikostní frakce 400-500 μm sorbitolu pro výšku otvoru násypky 16 mm a korelogram ($\bar{r}_k = -0,080$)



4. Diskuse

Granulometrické ovlivnění sypného objemu v obrázcích 1 a 2 není jednoznačné. U šesti velikostních frakcí citronanu sodného v obrázku 1 nejsou rozdíly mezi průměrnými hodnotami sypného objemu významné. V obrázku 2 pro pět velikostních frakcí sorbitolu jsou rozdíly významné s výjimkou největších částic ve frakcích 500-630 a 630-800 μm . V případě sorbitolu tedy sypný objem klesá se zvětšováním částic v rozmezí 250-630 μm . Z teoretického hlediska je sypný objem ovlivněn komplexně tzn. vedle rozměru částic má vliv i jejich tvar a vzájemné interakce. Částice citronanu sodného jsou anizometrické. Hranatý tvar komplikuje vytvoření pravidelné struktury volně nasypané vrstvy. Interakce mezi částicemi jsou často spojeny se vznikem elektrostatického náboje následkem mezipovrchového tření. Proto jsou hodnoty sypného objemu velikostních frakcí citronanu sodného kolísavější (hodnoty variačního koeficientu v rozmezí 1,0 – 1,4 %) a průměrné hodnoty se významně neliší. Naproti tomu částice sorbitolu jsou izometrické. Při oválném tvaru se rychleji uspořádají ve struktuře volně nasypané vrstvy. Při nižší relativní vlhkosti vzduchu se neprojevovalo nežádoucí slepování částic. Měřené hodnoty sypného objemu sorbitolu méně kolísají (variační koeficienty 0,2 – 1,0 %). Tendence ke zmenšování sypného objemu se zvětšováním částic v tomto případě patrně souvisí s potlačením kohezních sil mezi většími částicemi a jejich lepší vzájemnou pohyblivostí.

Náhradu odměrného válce (Eur. Pharm. a první metoda USP) odměrnou nádobkou (druhá metoda USP) je třeba posuzovat kriticky. Měření sypného objemu v odměrném válci je považováno za přesnější z hlediska testování. Vyžaduje však řádově větší objem práškového vzorku. Proto hodnocení malého objemu v nádobce je obvykle považováno za omezeně spolehlivé. Měření sypného objemu v nádobce objemu 33,3 ml v této diplomové práci je však využito výhradně pro volně sypné velikostní frakce práškových látek. Vrstvení volně sypných vzorků otvorem testovací násypky o průměru 4 mm je sice relativně pomalé, ale rovnoměrné. Při pečlivém provedení umožňuje

pravidelné navrstvení s variačním koeficientem opakovaných měření okolo 1%, které v odměrném válci blíže nespecifikovaným způsobem vrstvení prášku dosáhneme zřídka. Pro specifikaci podmínek vrstvení je důležité, že výška otvoru násypky v rozmezí 2 – 16 mm nemá významný vliv na vrstvení velikostních frakcí, přestože se jejich sypaní mírně zrychluje. Tento poznatek umožní redukovat počty opakovaných vrstvení vzorů velikostní frakce. Při 160 opakováních totiž nelze vyloučit rušivé ovlivnění struktury třením a elektrostatickým nábojem. Zajímavá je tendence ke zmenšení sypaného objemu v prvních dvou řadách po 20 měřeních s výškami otvoru násypky 2 a 4 mm, která je patrně výrazněji ovlivněna ustalováním rovnováhy pohybujícího se prášku než zdvojnásobením výšky otvoru násypky o průměru 4 mm.

Z tabulek 14-24 je zřejmé, že koeficienty autokorelace počítané podle rovnice (14) pouze ojediněle vybočují z nevýznamného intervalu $\pm 0,44$. Značná četnost opakovaných měření volně sypaných velikostních frakcí citronanu sodného nemá za následek poruchy navrstvené struktury. Z obrázků 3-8 je zřejmé, že korelogram je komplexem informací vizuálně obtížně srovnatelných se záznamem pořadí naměřených sypaných objemů. V korelogramu je totiž nezávisle proměnnou interval pořadí (k) nikoliv pořadí měření. To znamená, že například koeficient autokorelace r_1 vyjadřuje 19 srovnání dvojic měření, která následují bezprostředně za sebou. S rostoucím intervalem mezi těmito dvojicemi však jejich počet postupně klesá až k závěrečné dvojici prvního a dvacátého měření, která je podkladem pro vyjádření r_{19} většinou v blízkosti nulové hodnoty koeficientu autokorelace.

V obrázku 4 je patrný klesající trend v řadě měření sypaného objemu velikostní frakce 250-315 μm citronanu sodného. V korelogramu nejprve klesá koeficient autokorelace k nule po dosažení intervalu šesti pořadí. V intervalu devatenácti pořadí se však opět k nule vrací z oblasti záporných hodnot. Přitom však pouze koeficienty autokorelace v intervalech pořadí 1-4 (kladné hodnoty) a intervalu pořadí 12 (záporná hodnota) jsou významně odlišné od nuly (vybočují z nevýznamného intervalu).

Průměrný koeficient autokorelace 0,112 se vztahuje k celkové lokalizaci záznamu v korelogramu a s trendem k poklesu opakovaného měření sypného objemu bezprostředně nesouvisí. V obrázcích 3 a 5 jsou všechny koeficienty autokorelace nevýznamné. V řadách měření není patrný trend k systematickým změnám v opakovaných měřeních sypného objemu.

V obrázku 7 je rovněž patrný klesající trend v řadě měření sypného objemu velikostní frakce 500-630 μm sorbitolu. V tomto případě je dosaženo nulové hodnoty v korelogramu v intervalu sedmi měření. Významné jsou však pouze první dva koeficienty autokorelace. Ani v tomto případě není vztah mezi trendem k poklesu sypného objemu v opakovaném měření a kladnou hodnotou průměrného koeficientu autokorelace 0,132. V obrázcích 6 a 8 jsou koeficienty autokorelace nevýznamně odlišné od nuly bez patrného trendu v opakovaných měřeních sypného objemu.

V obrázku 6 je první měření sypného objemu velikostní frakce sorbitolu nápadně nižší bez rušivého ovlivnění korelogramu. To potvrzuje předpoklad, že korelogram je komplexní charakteristika, kterou neovlivní jedna odlehlá hodnota. Hodnoty koeficientů autokorelace (včetně r_1) jsou v relativně úzkém rozmezí $-0,19 \leq r_k \leq 0,11$ okolo nuly. Obecně však lze doporučit předběžné ustálení rovnovážného sypání otvorem násypky před prvním měřením sypného objemu použitou metodou.

5. Závěr

Měření sypného objemu volně sypných velikostních frakcí citronanu sodného a sorbitolu prokázalo:

- pokles sypného objemu velikostních frakcí sorbitolu se zvětšováním rozměru jeho částic
- nevýznamný vliv odstupňované výšky kruhového otvoru násypky použité k plnění měřicí nádoby vrstvou práškového vzorku
- vhodnost předběžného ustálení rovnovážného sypání před zahájením měření sypného objemu
- reprodukovatelnost dvaceti opakovaných měření s hodnotami variačního koeficientu v blízkosti jednoho procenta

Vyjádření koeficientů autokorelace pomocí rovnice (14) a hodnocení odpovídajících korelogramů prokázalo:

- komplexní charakter korelogramu při získávání zkušeností s jeho využitím k hodnocení opakovaných měření sypného objemu
- ojedinělý výskyt významných koeficientů autokorelace především u nejmenších intervalů pořadí mezi sledovanými dvojicemi měření
- užitečnost detailnějšího sledování vztahu mezi průměrným koeficientem autokorelace a korelogramem

6. Souhrn

V teoretické části diplomové práce je pozornost věnována charakteristikám struktury práškových látek, podmínkám měření sypného objemu a využití autokorelace k hodnocení reprodukovatelnosti jeho měření.

V experimentální části jsou shrnuty výsledky opakovaného měření sypného objemu velikostních frakcí citronanu sodného a sorbitolu, hodnoty koeficientů autokorelace pro konstrukci korelogramů a jejich využití k hodnocení reprodukovatelnosti měření sypného objemu volně sypných velikostních frakcí obou práškových pomocných látek.

7. Literatura

1. USP 25 / NF 20 < 616 > Bulk density and tapped density.
US Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2002, 1981-1982
2. Ridgway, K.: Mixing mechanisms in particulate systems.
Pharm. J., 208, 1972, 271-274
3. Heiderová, M.: Struktura práškových látek 1.
Diplomová práce. Univerzita Karlova, Fakulta farmaceutická, 2005, 60 s.
4. Thomson, F. M.: Storage of particulate solids. In: Handbook of powder science and technology (Ed.: Fayed, M. E., Otten, L.)
1.ed., Van Nostrand Reinhold Company Inc., New York 1984, 365-463
5. Dittgen, M.: Pulver. In: Grundlagen der Arzneiformenlehre. Galenik 2.
(Ed.: Herzfeldt, C. D., Kreuter, J.)
1. Aufl., Springer Verlag, Berlin 1999, 57-91
6. Carr, R. L.: Evaluating flow properties of solids.
Chem. Eng., 72, 1965 (Jan) 163-168
7. Neumann, B. S.: The flow properties of powders. In: Advances in pharmaceutical sciences (Ed.: Bean, H. S., Beckett, A. H., Carless, J. E.)
Vol. 2, Academic Press, London and New York 1967, 181-221
8. Egermann, H.: Über die Problematik der Beurteilung des Fliessverhaltens von Pulvern and Granulaten im Hinblick auf die Herstellung von festen Arzneiformen. 1. Mitteilung: Pulvereigenschaften und Fliessmethoden.
Informationsdienst APV, 20, 1974, 8-38
9. European Pharmacopoeia 4 (2002); 2.9.15: Apparent volume, 207-208
10. ČL 2002; 4. vyd., Grada Publishing a.s. Praha 2002, 430-431
11. Badawy, S. I. F., Menning, M. M., Gorko, M. A., Gilbert, D. L.: Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high – shear mixer.
Int. J. Pharm., 198, 2000, 51-61

12. Salazar de Saavedra, M., Saavedra Cuadra, I. I.: Application of a mixed optimization strategy in the design of a pharmaceutical solid formulation at laboratory scale.
Drug Dev. Ind. Pharm., 27, 2001, 675-685
13. Felton, L. A., Garcia, D. I., Farmer, R.: Weight and weight uniformity of hard gelatin capsules filled with microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose.
Drug Dev. Ind. Pharm., 28, 2002, 467-472
14. Kumar, V., Reus-Medina, M. L., Yang, D.: Preparation, characterization and tableting properties of a new cellulose based pharmaceutical aid.
Int. J. Pharm., 235, 2002, 129-140
15. Mullarney, M. P., Hancock, B. C., Carlson, G. T., Lapido, D. D., Langdon, B. A.: The powder flow and compact mechanical properties of sucrose and three high-intensity sweeteners used in chewable tablets.
Int. J. Pharm., 257, 2003, 227-236
16. Mulderring, K. B.: Placebo evaluation of selected sugar-based excipients in pharmaceutical and nutraceutical tableting.
Pharm. Technol., 24, 2000 (May) 34-44
17. Suzuki, M., Sato, H., Hasegawa, M., Hirota, M.: Effect of size distribution on tapping properties of fine powder.
Powder Technol., 118, 2001, 53-57
18. Chawla, G., Gupta, P., Thilagavathi, R., Chakraborti, A.K., Bansal, A. K.: Characterization of solid-state forms of celecoxib.
Eur. J. Pharm. Sci., 20, 2003, 305-317
19. Verma, R. K., Kaushal, A. M., Garg, S.: Development and evaluation of extended release formulations of isosorbide mononitrate based on osmotic technology.
Int. J. Pharm., 263, 2003, 9-24

20. Yu, A. B., Hall, J. S.: Packing of fine powders subjected to tapping. Powder Technol., 78, 1994, 247-256
21. DIN 53194: Bestimmung des Stampvolumens und der Stampfdichte. (April 1975)
22. Guerin, E., Tchoreloff, P., Leclerc, B., Tanguy, D., Deleuil, M., Couarraze, G.: Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter. Int. J. Pharm., 189, 1999, 91-103
23. Kachrimanis, K., Malamataris, S.: „Apparent“ Young`s elastic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. Eur. J. Pharm. Sci., 21, 2004, 197-207
24. Rodriguez, E. C., Torrado, J. J., Nikolakakis, I., Torrado, S., Lastres, J. L., Malamataris, S.: Micromeritics and packing properties of diclofenac pellets and effects of some formulation variables. Drug Dev. Ind. Pharm., 27, 2001, 847-855
25. Nicklasson, F., Alderborn, G.: Modulation of the tableting behaviour of microcrystalline cellulose pellets by the incorporation of polyethylene glycol. Eur. J. Pharm. Sci., 9, 1999, 57-65
26. N`dri-Stempfer, B., Oulahna, D., Eterradosi, O., Benhassaine, A., Dodds, J. A.: Binder granulation and compaction of coloured powders. Powder Technol., 130, 2003, 247-252
27. Schlack, H., Bauer-Brandl, A., Schubert, R., Becker, D.: Properties of Fujicalin[®], a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression. Comparison with dicalcium phosphate dihydrate. Drug Dev. Ind. Pharm., 27, 2001, 789-801
28. Podczeck, F., Newton, J. M.: Powder filling into hard gelatin capsules on a tamp filling machine. Int. J. Pharm., 185, 1999, 237-254

29. Podczeck, F., Newton, J. M.: Powder and capsule filling properties of lubricated granulated cellulose powder.
Eur. J. Pharm. Biopharm., 50, 2000, 373-377
30. Podczeck, F., Blackwell, S., Gold, M., Newton, J. M.: The filling of granules into hard gelatin capsules.
Int. J. Pharm., 188, 1999, 59-69
31. Podczeck, F., Revesz, P.: Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders.
Int. J. Pharm., 91, 1993, 183-193
32. Tan, S. B., Newton, J. M.: Powder flowability as an indication of capsule filling performance.
Int. J. Pharm., 61, 1990, 145-155
33. Hardy, I. J., Fitzpatrick, S., Booth, S. W.: Rational design of powder formulations for tamp filling processes.
J. Pharm. Pharmacol., 55, 2003, 1593-1599
34. Podczeck, F.: The development of an instrumented tamp-filling capsule machine I. Instrumentation of a Bosch GKF 400S machine and feasibility study.
Eur. J. Pharm. Sci., 10, 2000, 267-274
35. Woodhead, P. J., Newton, J. M.: The influence of deposition method on the packing uniformity of powder beds.
J. Pharm. Pharmacol., 35, 1983, 133-137
36. Woodhead, P. J., Chapman, S. R., Newton, J. M.: The vibratory consolidation on particle size fraction of powders.
J. Pharm. Pharmacol., 35, 1983, 621-626
37. Mohammadi, M. S., Harnby, N.: Bulk density modelling as a means of typifying the microstructure and flow characteristics of cohesive powders.
Powder Technol., 92, 1997, 1-8

38. Cartilier, L. H., Moës, A. J.: New conceptions in powder mixing: An application of time series analysis to the study of very low dosage powder mixtures.
Eur. J. Pharm. Biopharm., 37, 1991, 125-129
39. Muzzio, F. J., Robinson, P., Wightman, C., Brone, D.: Sampling practices in powder blending.
Int. J. Pharm., 155, 1997, 153-178
40. Gyenis, J.: Assessment of mixing mechanism on the basis of concentration pattern.
Chem. Eng. Proces., 38, 1999, 665-674
41. Massol-Chaudeur, S., Berthiaux, H., Muerza, S., Dodds, J.: A numerical moduls to identify the structure of a high-dilution powder mixture.
Powder Technol., 128, 2002, 131-138
42. Muerza, S., Berthiaux, H., Massol-Chaudeur, S., Thomas, G.: A dynamic study of static mixing using on-line image analysis.
Powder Technol., 128, 2002, 195-204
43. Likeš, J., Laga, J.: Základní statistické tabulky.
1. vyd., SNTL, Praha 1978. 488 s.