

用于胶囊的粉末微量灌装技术

刘环¹, 陈岚¹, 李宗齐¹, 陈东浩²

(1. 上海理工大学 医疗器械与食品学院, 上海 200093; 2. 杭州畅溪医疗器械有限公司, 杭州 311100)

摘要: 针对制剂生产中的胶囊灌装工艺环节, 提出一种新型的粉体材料直接灌装技术。该技术结合振动激励下粉体材料在细管流道中流化的基本原理和出口流量的精确控制, 实现了逐个胶囊的批量灌装。选取4种吸入级乳糖粉末, 在不同的振动时间、振动电压等操作参数下进行灌装实验, 分析了影响不同粉体材料胶囊灌装剂量准确性与剂间均一性的因素。结果表明: 该技术对不同物性的粉体材料具有良好的适用性; 灌装量与振动时间表现出良好的线性关系, 在其他参数不变的条件下, 能达到一个稳定的灌装速率; 单剂灌装量随振动电压的增大而增加; 在不同操作参数组合下, 可实现较大范围的剂量灌装, 为完成生产中多样化的灌装任务提供了可行性。研究成果为胶囊剂微量灌装进一步发展提供了可参考的实验依据。

关键词: 胶囊灌装; 微量灌装; 吸入级乳糖; 振动激励; 细管流道

中图分类号: R 943 文献标志码: A

Powder Micro-filling Technology for Encapsulation

LIU Huan¹, CHEN Lan¹, LI Zongqi¹, CHEN Donghao²

(1. School of Medical Instrument and Food, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. Chance Medical Instrument Co., Ltd., Hangzhou 311100, China)

Abstract: A new powder direct-filling technology was proposed for capsule filling in manufacturing. The technology was capable of capsule batch-filling with fluidization mechanism of powder in a vibrating fine tubular channel and the control of powder discharge fully studied. Four inhalation-grade lactose products were selected to analyse the impact on dosage accuracy and uniformity of capsule filling with different powder materials by filling experiments under different process parameters such as vibrating time and voltage. Experimental results show that the filling technology has good applicability for powder materials with different physical properties. The dosing amount and the vibrating time show a good linear relationship, thus a stable filling rate is achieved under the condition with other parameters unchanged. The single dosage increases with the increase of voltage. Therefore, filling under different setups can achieve a large dosage range, which has demonstrated the feasibility for completing diversified filling tasks in production. The research achievements provides experimental basis for the further development of this technology.

Keywords: capsule filling; micro filling; inhalation-grade lactose; vibrating motivation; fine tube

为确保人体安全用药,药品质量监管对药剂剂量准确性和剂间均一性的要求十分严格。其中针对胶囊剂型,粉末药物在通过特定的灌装工艺环节封装进空胶囊的过程中,常会因为粉料本身的物性差异^[1]以及流动状态^[2]在环境中发生改变而出现灌装问题。特别地,在吸入给药领域中,胶囊型干粉吸入剂需要灌装递送低剂量的活性药到胶囊中^[3-5],此类粉料粘度高、流动性差,输送、称量及灌装的操作难度更大。尽管如此,胶囊剂灌装一直以自动化程度高、低剂量和高精度为技术目标。现阶段用于生产的胶囊灌装方式以基于粉末定体积、定量运送为原理的技术为主,如定量堵塞技术^[6-7]和定量器充填技术^[1,8]。这些方法虽然自动化程度较高,能实现连续胶囊灌装,但是粉末在量取与递送过程中历经的阶段较多,易产生堵料清理不便、灌装剂量准确性差、粉料浪费严重等问题^[3]。

近年来,基于振动驱动的粉末流化灌装技术得到了业内人士的广泛关注。通过振动可以降低粉末颗粒与界面间的摩擦力,在重力作用下粉末能够自由流动。在固体自由成型^[9]、固体制剂^[10]和高通量筛选^[11]等领域,振动粉末流化技术已得到了更广泛的应用与发展,其中对流量的控制成为近些年研究的新方向。Matsusaka等^[12]与Lu等^[13]提出了一种超声振动控制粉末在细管中微量量取与递送的新技术,其原理是在超声振动作用下,粉体层发生膨胀,在管道内壁面与粉体颗粒群之间形成一层薄的微振动颗粒层,其作用类似于润滑层一样,可促进粉体流动。基于此机理与粉体材料在细管中的应力分布特征,该技术能很好地控制粉体流出的流速。在制药工业胶囊剂灌装技术中,新的研究表明振动激励能实现低剂量、高精度的灌装目标。Besenhard等^[14]采用电机驱动的振动筛-斜槽可实现平均剂量2.5 mg,相对标准偏差4.6%左右的胶囊灌装目标。Chen等^[15-16]研究了基于高频振动原理的制药粉体运送,对物性不同的粉体材料做了研究,给出了灌装流量及其在不同设备参数下的变化趋势,提出了颗粒物性如密度、粒径、粒径分布、形貌、表面粗糙度等对流化与灌装结果的影响,对流动性差的粉体也有较好的应用前景。

本文对一种振动驱动的粉末微量灌装技术进行研究,选用4种吸入级乳糖粉末进行胶囊灌装实验。以平均剂量5.5 mg作为低剂量灌装目标,

分析了影响灌装剂量准确性、剂间均一性的因素。另外,讨论了操作参数(如振动电压、振动时间和流道出口口径)对灌装结果的影响。

1 实验方法与材料

1.1 实验设备

实验设备主要采用由实验室自行设计组装的灌装系统,如图1所示。其中包括微量灌装模块、三轴位移平台(195 mm×195 mm×200 mm)、单片机控制器(Arduino RAMPSv1.4)、计算机、微量电子天平(上海海康电子仪器厂,AB135S,110 mg±0.01 mg)。微量灌装模块主要由细管式玻璃流道与微型偏心马达组成。流道作为振动控制下料的核心结构,设计为上端呈圆直管、底端呈圆锥收敛的烛芯管模式,材质为高硼硅,其直管管径为10 mm,底部出口口径分别为0.9 mm和1.1 mm。微型偏心振动马达固定在细管流道底部锥面的一侧。当接通直流电源时,马达偏心轮产生离心力开始振动,同时振动亦被传递给流道。三轴位移平台可在由X, Y, Z构成的笛卡尔空间坐标系内实现精确定位,微量灌装模块安置在X轴上,用于盛放空胶囊的孔板置于Y轴上,Z轴用于调节流道出口与胶囊壳上端口的距离,确保在灌装过程中不会造成粉末溢出。微量灌装模块与三轴位移平台由单片机协同控制。胶囊剂量由电子天平称得,其数值由计算机即时采集记录。

1.2 实验材料

选用由德国DFE公司和Meggles公司供应的4种吸入级 α 单水乳糖作为灌装实验材料,分别为

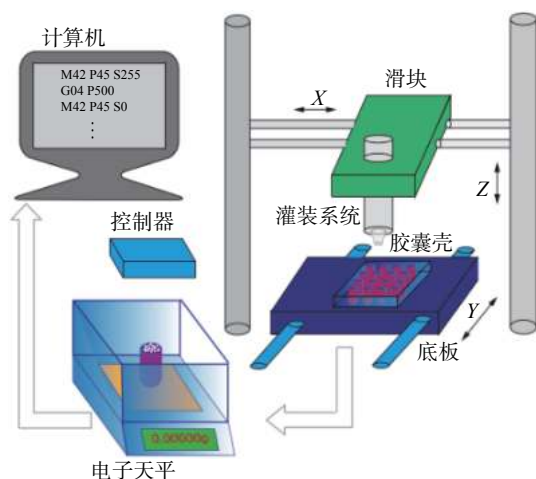


图1 振动驱动粉末灌装系统示意图

Fig. 1 Schematic of vibratory powder filling system

Lactohale[®] 100, Inhalac[®] 230, Inhalac[®] 251, Respitose[®] ML003。Lactohale[®] 100 是一种平均粒度在 100 μm 以上的结晶乳糖，主要通过筛分工艺控制粒度特征，具有较好的流动特性；Inhalac[®] 230 和 Inhalac[®] 251

均是经过筛分的吸入级乳糖，前者的微粒体积分布较窄；Respitose[®] ML003 是经过研磨的细粉吸入级乳糖，具有相对较窄的微粒体积分布。样品的物性如表 1 所示。

表 1 吸入级乳糖样品物性
Tab.1 Physical properties of inhalation-grade lactose samples

样品名称	D ₁₀ /μm	D ₅₀ /μm	D ₉₀ /μm	松散堆积密度/(g·L ⁻¹)	振实堆积密度/(g·L ⁻¹)
Lactohale [®] 100	57.61	127.01	200.96	690	840
Inhalac [®] 230	33.03	95.89	151.38	700	850
Inhalac [®] 251	11.28	46.64	93.05	640	880
Respitose [®] ML003	4.45	34.58	97.11	560	850

1.3 样品制备与处理

称取一定量的乳糖样品置于烘箱中，在 80 ℃ 条件下烘干 1 h 左右。然后将乳糖样品存储在温度为 20.0±2.0 ℃、相对湿度为 45.0±2.0% 的密闭容器内密封 48 h 左右。每次实验均取 0.6~1.0 g 左右的样品进行 5 min 除静电操作，破坏颗粒的团聚块，使粉体颗粒处于分散态。

1.4 灌装剂量分析

在单个剂量称量中，首先对填入灌装模块流道内的粉末进行振动预处理，即堵住管道出口，在 1.7 V 振动电压下振动 1.0 s，直至粉体在流道中的高度基本不变为止。在振动预处理结束后，将称重过的空胶囊置于位移平台底板上并处于流道出口正下方，开始振动下料。灌装结束后称量胶囊，记录天平读数后开始下一个剂量的称量。在连续称量实验中，取称量盘代替上述实验中的空胶囊，保持天平读取逐个剂量，天平读数由计算机即时记录，以进行后续分析。

2 结果与讨论

2.1 流量控制机理

采用实验中的烛芯管流道设计，粉末在其中的流化及流出可分别从有无外力作用进行分析。当烛芯管底端出口小于一定范围时，可观察到管中的粉末在重力作用下不能自由流出，处于静止状态。此时，粉末在细管式锥形流道出口处所受的应力呈拱形分布，阻碍了粉体的自由流动。当施加外力作用时(如机械振动)，整个颗粒群自由面会发生膨胀，导致颗粒重排，这时流道内壁面与粉体颗粒群之间会形成一层微小的间隙，使得

颗粒与壁面间的相互作用力大幅减小。粉体的法向应力大于自由屈服应力，导致粉体颗粒发生自由流动。一旦外力削弱至一定值时，流道内的粉体颗粒又立即恢复到拱形结构，阻碍粉体下料，其作用类似于一个机械阀。在实验中使用的振动激励的烛芯管中，粉末从流动开始到关闭所流出的质量由振动作用的时间决定。

2.2 灌装剂量均一性

在振动激励下进行粉末灌装的实验中，可设定系统进行定点连续称量，以快速获取剂量均一性信息。以 Lactohale[®] 100 乳糖为例，选取出口口径 D_0 为 1.1 mm、振动电压 V_a 为 1.5 V、振动时间 t_w 为 0.1 s 的参数组合进行灌装测试。粉末连续下料到天平托盘上，相邻两次振动时间间隔设为 1.0 s，振动下料时间为 0.1 s，电子天平记录了累加剂量。在理想状态下，假设天平读数与反馈足够快，下料时间较短可忽略不计，则累加剂量曲线应为如图 2 中(a)所示的呈竖直向上的阶梯状。但在实际情况中，由于天平读数反馈存在延迟，需要设定额外的间歇时间来保证天平读数稳定后再继续下料称量。累加剂量与下料时间的阶梯形曲线如图 2 中曲线(b)所示。图中的阶梯线平台表示电子天平读数在两个振动信号之间的时间间隔内是稳定的，粉末无下料。相邻两条水平直线的高度差表示单剂剂量。在实验中发现，当振动停止后，仍有少量残留在管道出口处的粉体从流道中溢出，如图 2 曲线(b)所示。单剂剂量的溢流量约为 0.1 mg，因此对剂间均一性的影响较小，可忽略不计。很明显，图 2 曲线(b)的阶梯线呈均匀向上趋势，在相同灌装周期内平台高度差基本相

等, 这表明在该组操作参数下, Lactohale®100 乳糖的灌装剂量较为均一。

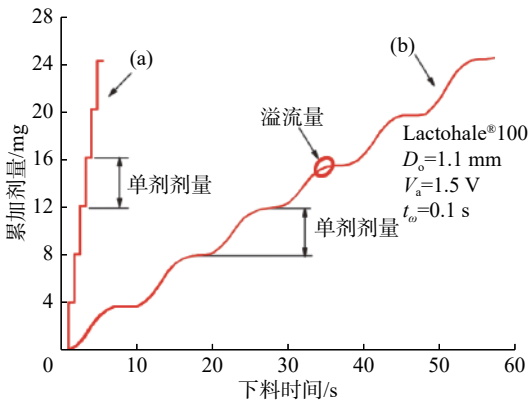


图2 累加剂量与下料时间的关系

Fig.2 Accumulated dose mass vs dispensing time

对以上实验数据作进一步分析, 用图3表示30个剂量的个体情况, 其中纵坐标表示单剂剂量, 横坐标为配剂序号。如图所示, 该组30个灌装剂量的平均值为4.04 mg, 其中大部分在平均剂量的±10%范围内波动, 说明该条件下灌装剂量的均一性较好。在本实验中, 30个剂量的相对标准偏差为6.4%。相对标准偏差值越小, 说明均一性越好。

烛芯管底端出口的临界口径及在外力作用下达到流化条件的难易程度也会受到材料本身的影响。本研究中4种乳糖粒径从大到小依次为Lactohale®100, Inhalac®230, Inhalac®251, Respitose®ML003。通常同类晶型的颗粒粒径越大, 粉末流动性越好^[17-18]。因此, Lactohale®100和Inhalac®230乳糖粉末流动

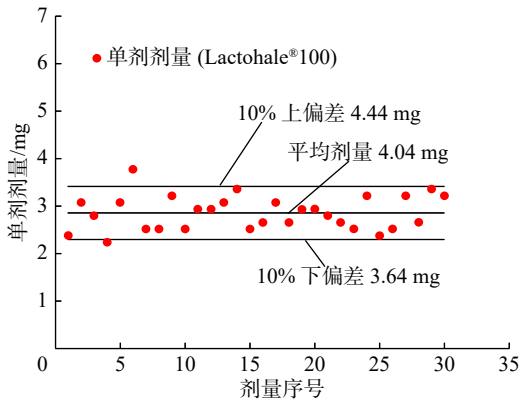


图3 Lactohale®100 单剂剂量分布

Fig.3 Dose mass distribution of Lactohale®100

性较好, Inhalac®251和Respitose®ML003乳糖粉末流动性较差。流动性的不同造成了不同样品灌装剂量均一性的差异。以5.5 mg为目标灌装剂量, 比较4种吸入剂乳糖的灌装剂量均一性差异, 结果如表2所示。可以看出, 在相同灌装剂量标准下, Inhalac®230的相对标准偏差低于Inhalac®251和Respitose®ML003的; 但Lactohale®100的相对标准偏差高于Inhalac®230的, 说明Lactohale®100的剂量均一性低于Inhalac®230的。Lactohale®100与Inhalac®230虽具有相似的流动性, 但Lactohale®100颗粒粒径较大, 在同样的流道出口口径下形成的拱力强度较弱, 溢流或涌流现象容易发生, 因此Lactohale®100与其他粉末相比, 很难达到理想的相对标准偏差。因此, 剂量的均一性不仅与工艺参数有关, 也与粉体物性有关。

表2 不同样品目标剂量为5.5 mg的灌装结果

Tab.2 Dosing results of different samples at target weight of 5.5 mg

样品	平均剂量/mg	相对标准偏差/%	最大剂量/mg	最小剂量/mg	振动时间/s	振动电压/v
Lactohale®100	5.44	4.1	5.91	5.05	0.60	1.0
Inhalac®230	5.43	2.9	5.75	5.10	0.50	1.0
Inhalac®251	5.60	3.1	5.97	5.38	0.45	1.7
Respitose®ML003	5.40	3.9	6.07	5.12	0.50	2.0

粉体在量取和递送等操作过程中, 振动时的颗粒易通过互相接触摩擦、电晕离子和外部电场的感应等途径获得电荷, 进而产生静电^[19]。静电力是颗粒间产生粘附力的主要原因^[11, 20], 细粉颗粒比表面积较大, 容易发生团聚。细粉颗粒间存在强大的粘附力, 使得粉体颗粒呈团聚状, 静电力的产生增强了粉体颗粒间的粘附力, 减小了粉

体颗粒的流动性, 并且因静电形成的颗粒团聚块容易堵住流道出口, 影响粉体剂量的均一性。

在粉末操作过程中, 环境的相对湿度是不容忽视的因素, 它能直接影响颗粒间的静电力和液桥力。当相对湿度较低时, 细颗粒会得到负电荷, 粗颗粒会得到正电荷, 均容易产生静电力^[17]。在相对湿度较高的情况下, 大多数颗粒会得到负

电荷,而且也容易产生液桥力,使细管中的粉末结块堵住流道,进而影响下料剂量的均一性。

在振动下料过程中,一些难以预测的气泡和阻塞会随机出现在粉层中,导致反常的剂量质量值出现,进而影响剂量质量的准确性与均一性,尤其是对于流动性较差的粉体。以 Respitose[®] ML003 为例,其流动阻塞过程如图 4 所示。Matsusaka 等^[21]认为在振动作用下气泡(如图 4(a)中 a 处所示)会不断运动,并且气泡与气泡之间会发生融合形成更大的气泡,这些气泡的融合和运动在一定程度上会阻碍粉体发生位移变化,这就有可能导致流道内不同位置的堆积密度不均匀。随着振动的进行,气泡上端的粉层由于受到振动传递的外力作用较小,在粘附力作用下会粘附在流道内壁上,很难向下流动。而气泡下端的粉层由于靠近振动

源,受到的外力作用较大,在振动作用下仍然能实现持续下料。一段时间后,气泡下端的粉末逐渐减少,出现剂量质量逐渐减小的情况,进而形成阻塞现象,即在流道出口附近形成一个巨大的空洞,如图 4(a)中 b 处所示。这时再施加外力,可能会出现以下几种情况:a. 粉末剂量质量逐渐增大,最后恢复正常值,如图 4(b) 所示;b. 前几个剂量质量为 0,随后剂量逐渐增大,直至恢复正常值,如图 4(c) 所示;c. 粉层发生坍塌,导致剂量质量急剧增大,出现最大剂量质量,随后又恢复正常值,如图 4(d) 所示。

气泡和阻塞现象的发生与粉体粘度、流道结构和振动强度有关^[13]。为了减少这种现象的发生,使用增大振动电压或增大流道出口口径的方式更有效。

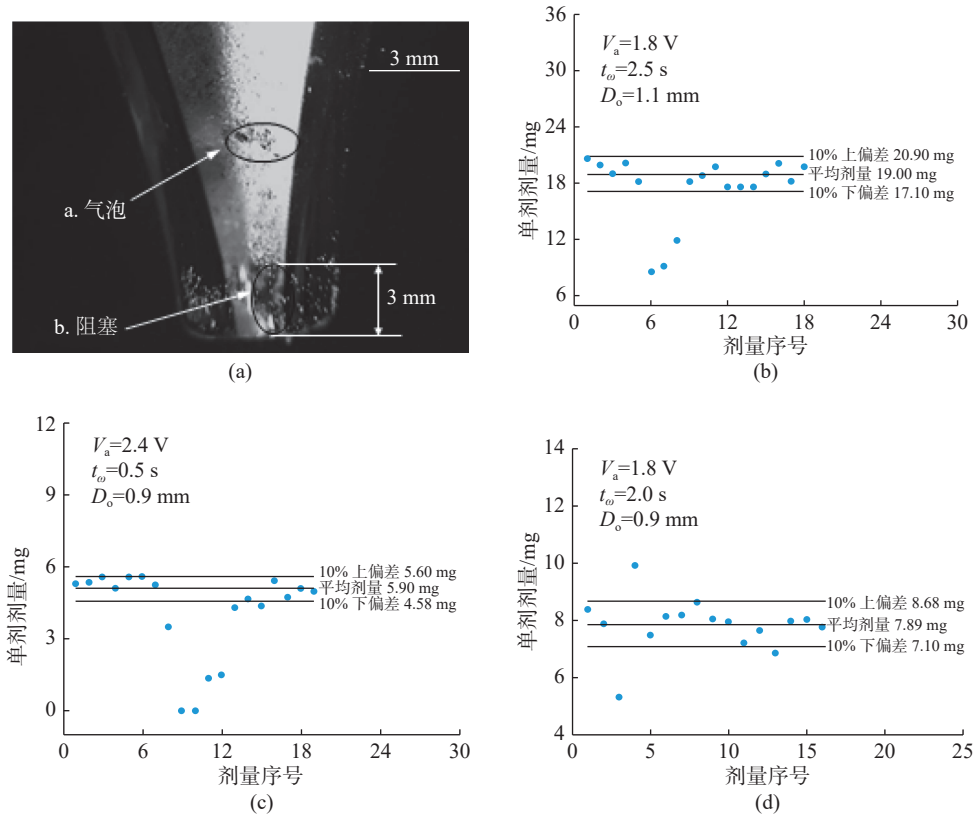


图 4 气泡和阻塞现象对 Respitose[®] ML003 单剂剂量分布的影响

Fig.4 Dose mass distribution for Respitose[®] ML003 caused by bubbling and blocking phenomenon

2.3 振动电压对粉体平均灌装剂量的影响

粉体在静止的流道内受到重力、流道壁面的作用力和粘附力。在这些力的合力作用下,粉体保持静止状态,不能发生自由流动。一定强度的振动可以打破这种力的平衡,使粉体达到流化条件。可直接调节的参数有流道口径、振动时间和

振动电压。而调节电压是最容易、最方便的方式。根据马达的实际工作功率和流道所能承受负载的能力,实验中通常选择电压在 1.0~3.0 V 范围内。

本实验中,振动强度与马达工作电压成正比,即马达的工作电压越大,流道受到的外力也就越大。振动电压对罐装剂量的影响如图 5 所示,可

见, 在一定的振动强度范围内, 两种不同流动性乳糖粉体的平均灌装剂量随振动电压的增大而增大。由于振动电压越大, 作用于管道的外力也就越大, 越容易克服颗粒与流道内壁面间的粘附力以及颗粒间的内聚力, 使粉体达到流化条件。

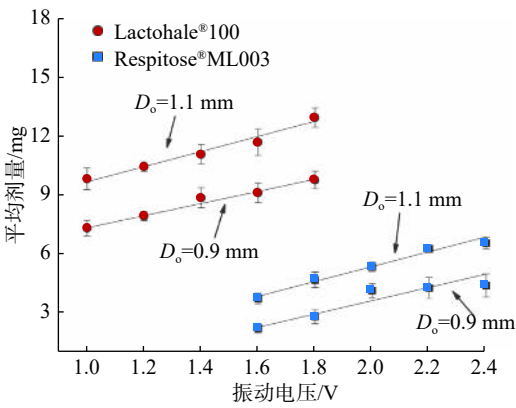


图 5 振动电压对平均剂量的影响

Fig.5 Effect of vibrating voltage on mean dose mass

2.4 振动时间对粉体平均灌装剂量的影响

本实验中, 在去除预灌装量后选取前 30 个剂量为研究对象。在所有的可调节参数中, 调节振动时间是最有效的改变剂量质量的方式。振动时间越长, 外力作用于流道的时间也就越长, 因此持续破坏拱力的时间也就越长, 进而导致了下料剂量的增加。根据 Janssen 理论^[17], 当锥形料斗高度相对出口口径足够大时, 靠近料斗出口处的粉层所受压力为常数, 因此灌装速度几乎是均匀的, 并且随着振动时间的增大而增大, 平均剂量也随之增大。振动时间对罐装剂量的影响如图 6 所示, 可见, 平均剂量随振动时间的增加而增加。

对于 Lactohale®100 乳糖粉末在 1.1 mm 出口口径的流道中和 1.4 V 振动电压条件下, 根据最小二乘法(曲线拟合), 平均剂量 W_m 与振动时间 t_ω 的经验关系式为

$$W_m = 18.33 t_\omega + 2.62 (t_\omega \geq 0.2 s)$$

对于 Respitose®ML003 乳糖粉末在 1.1 mm 出口口径的流道中和 1.8 V 振动电压条件下, 当振动时间 $t_\omega \geq 1.5 s$ 时, 平均剂量质量与振动时间的线性关系较差, 并且标准偏差值也比较大。尤其是当 $t_\omega = 2.5 s$ 时, 标准偏差值达到了最大。振动既能使粉床发生膨胀也能使粉床发生压缩, 占主导因素是由粉末和振动特点决定的^[13]。由于流道出口口径较小, 长时间的振动导致大量粉末滞留在流道出口处, 不能及时流出, 导致粉体部分被压实,

粉床的填充率和堆积密度不稳定, 进而使得平均剂量质量与振动时间的线性关系较差。而当 $t_\omega \leq 1.0 s$ 时, 在该条件下能达到相对稳定的灌装剂量。

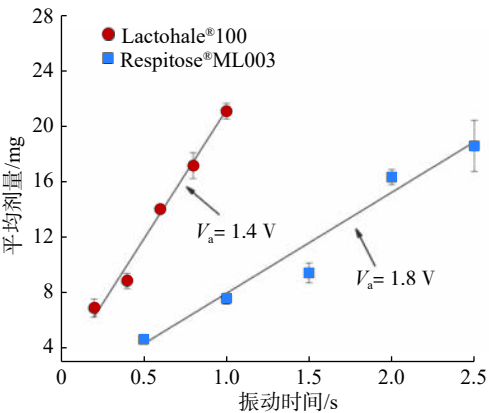


图 6 振动时间对平均剂量的影响

Fig.6 Effect of vibrating time on mean dose mass

3 结 论

叙述了一种由振动驱动的可控制的粉末微量化计量与递送技术, 该技术能直接对胶囊剂实现持续的低剂量灌装, 可在不同的工艺参数下操作, 能灵活地改变目标剂量。对 4 种吸入级乳糖进行振动下料实验, 结果表明, 剂量均一性与粉体的物性、振动强度、振动时间有关。低剂量实验表明, 粉末流速可达到 10 mg/s 以下, 在低于 1.0 s 的振动时间内, 4 种不同流动性乳糖粉末均能实现平均剂量在 5.5 mg 左右, 相对标准偏差小于 5% 的目标。即使对流动性较差的粉末也能实现精确灌装, 进一步验证了振动控制粉末流化技术在胶囊剂微量灌装应用中的可行性。

参考文献:

[1] FAULHAMMER E, LLUSA M, RADEKE C, et al. The effects of material attributes on capsule fill weight and weight variability in dosator nozzle machines[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 47(1/2): 332-338.

[2] LLUSA M, FAULHAMMER E, BISERNI S, et al. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 471(1/2): 182-188.

[3] EDWARDS D. Applications of capsule dosing techniques for use in dry powder inhalers[J]. Therapeutic Delivery, 2010, 1(1): 195-201.

- [4] STEGEMANN S, KOPP S, BORCHARD G, et al. Developing and advancing dry powder inhalation towards enhanced therapeutics[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 48(1/2): 181–194.
- [5] DANIHER D I, ZHU J. Dry powder platform for pulmonary drug delivery[J]. *Particuology*, 2008, 6(4): 225–238.
- [6] PODCZECK F. The development of an instrumented tamp-filling capsule machine I: Instrumentation of a Bosch GKF 400S machine and feasibility study[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, 10(4): 267–274.
- [7] PODCZECK F, NEWTON J M. Powder filling into hard gelatine capsules on a tamp filling machine[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 185(2): 237–254.
- [8] NEWTON J M. Filling hard gelatin capsules by the dosator nozzle system--is it possible to predict where the powder goes? [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 425(1/2): 73–74.
- [9] LU X, YANG S, CHEN L, et al. Dry powder microfeeding system for solid freeform fabrication[C]//International Solid Freeform Fabrication Symposium, 2006: 636–643.
- [10] BESENHARD M O, KARKALA S K, FAULHAMMER E, et al. Continuous feeding of low-dose APIs via periodic micro dosing[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 509(1/2): 123–134.
- [11] LI Z Q, YANG S F. Nanobiomaterials library synthesis for high-throughput screening using a dry powder printing method[J]. *Nano Life*, 2012, 2(1): 1250006.
- [12] MATSUSAKA S, URAKAWA M, MASUDA H. Micro-feeding of fine powders using a capillary tube with ultrasonic vibration[J]. *Advanced Powder Technology*, 1995, 6(4): 283–293.
- [13] LU X S, YANG S F, EVANS J R G. Studies on ultrasonic microfeeding of fine powders[J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2006, 39(11): 2444–2453.
- [14] BESENHARD M O, FAULHAMMER E, FATHOLLAHI S, et al. Accuracy of micro powder dosing via a vibratory sieve-chute system[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2015, 94: 264–272.
- [15] CHEN X L, SEYFANG K, STECKEL H. Development of a micro dosing system for fine powder using a vibrating capillary. Part 1: the investigation of factors influencing on the dosing performance[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 433(1/2): 34–41.
- [16] CHEN X L, SEYFANG K, STECKEL H. Development of a micro-dosing system for fine powder using a vibrating capillary. Part 2: the implementation of a process analytical technology tool in a closed-loop dosing system[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 433(1/2): 42–50.
- [17] SCHULZE D. Powders and bulk solids: Behavior, characterization, storage and flow[M]. Berlin: Springer-Verlag, 2008.
- [18] FAULHAMMER E, FINK M, LLUSA M, et al. Low-dose capsule filling of inhalation products: Critical material attributes and process parameters[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 473(1/2): 617–626.
- [19] HENDRICKS C D. Charging macroscopic particles[M]//MOORE A D. *Electrostatics and Its Applications*. New York: John Wiley and Sons, 1973.
- [20] FENG J Q, HAYS D A. Relative importance of electrostatic forces on powder particles[J]. *Powder Technology*, 2003, 135/136: 65–75.
- [21] MATSUSAKA S, KOBAYAKAWA M, MIZUTANI M, et al. Bubbling behavior of a fluidized bed of fine particles caused by vibration-induced air inflow[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 1190.

(编辑: 董 伟)