



医药粉体流动性评价方法研究进展

王亮, 潘静, 袁颖, 冯春来, 徐希明

(江苏大学药学院, 江苏镇江 212013)

摘要 综述医药粉体流动性评价方法的研究进展, 介绍休止角法、流出速度法、压缩度测定法和剪切实验法等4种流动性评价方法的原理及特点, 以及利用Carr流动性指数进行流动性综合评价的方法, 重点介绍旋转式、环形、Jenike、平行平板型等剪切实验法的特点。提出剪切实验法可以直接、定量地反映粉体粒子的力学特性, 从微观的粒子间摩擦力的角度对粉体粒子受不同外力作用时的流动特性进行评价, 判断粉体之间流动性的微小差别, 尤其能顺利进行测定超微粉体的流动性。要对粉体流动性进行正确、全面地评价和表征, 必须根据需求选择合适的评级方法, 甚至综合运用几种流动性测定方法进行全面评价。以期对医药粉体流动性测定方法的选择以及流动性测定方法学的研究提供参考。

关键词 医药粉体; 流动性; 评价方法; 剪切实验法; 粒子间摩擦力

中图分类号 R912 文献标志码 A

文章编号: 1008-5548 (2016) 05-0028-07

Advance of evaluation methods for flowability of pharmaceutical powders

WANG Liang, PAN Jing, YUAN Ying,

FENG Chunlai, XU Ximing

(School of Pharmacy, Jiangsu University,

Zhenjiang 212013, China)

Abstract: Research progress on the evaluation methods for flowability of pharmaceutical powders was reviewed. The principle and characteristics of four evaluation methods including angle of repose method, the outflow velocity method, compressibility method and shear test method were introduced and the evaluation system using Carr index was summarized. The research progress of shear test method was emphatically introduced. A reference might be provided in the selection of

收稿日期 2014-11-05, 修回日期 2014-12-16。

基金项目 国家自然科学基金青年科学基金, 编号 81102403; 江苏大学高级专业人才培养启动基金, 编号 J1JG072。

第一作者简介: 王亮 (1978—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为药剂学。E-mail: wangliang_06@163.com。

通信作者简介: 徐希明 (1965—), 男, 博士, 教授, 研究方向为药剂学。E-mail: xmxu@ujs.edu.cn。

evaluation methods for flowability of pharmaceutical powders and in the study of measurement methodology of powder flowability.

Keywords: pharmaceutical powder; flowability; evaluation method; shear test; inter-particle friction

在医药领域中, 固体原料药、添加剂、药用赋形剂以及散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、注射用无菌粉体等都属于医药粉体的范畴。医药粉体的储藏、排出、供给、搬运、搅拌、填充、分散等粉体操作的各个环节都受粉体流动性的影响^[1]。日本粉体工业技术协会的调查报告显示, 粉体的运送、供给等粉体操作环节中出现的問題约占有所有常見問題的 70%, 主要是由粉体不能自由流动以及从储藏容器流出时的偏析、偏流等原因引起的, 约占总原因的 55%^[2]。由此可知, 粉体的流动性是固体制剂制备过程中必须考虑的重要因素, 它不仅影响正常的生产过程, 而且影响制剂产品的质量。自由流动性好的粉体可以顺利地由供料斗流出到压片设备, 有利于保持均一的片重和药物含量^[3]。粉体流动性不好, 高速压片情况下则容易导致裂片、叠片等现象。

粉体流动性表征的是粉体在某些特定条件下的流动能力, 因此流动性并非粉体的固有特性, 而受到粉体基本性质如粒径、粒度分布、粒子形状、表面粗糙度、水分含量等的影响^[4]。此外, 粉体的流动性还受到环境和操作条件等外界因素的影响, 因此从理论上准确评价和预测粉体的流动性是非常困难的, 必须结合粉体的性质选择合适的评价方法。本文中对医药粉体流动性评价方法的研究进展进行综述, 以期对医药粉体流动性测定方法的选择以及流动性测定方法学的研究提供参考。

1 粉体流动性的评价方法

粉体流动性的评价方法多种多样, 在药剂学领域中常用的方法可以分为4种, 即休止角测定法^[5-6]、压缩度测定法^[7-9]、流出速度测定法以及剪切实验法。

1.1 休止角法

休止角是粉体堆积层的自由斜面与水平面所成的最大角, 是与粉体粒子间摩擦力相关的特性值^[10], 反

映了粉体粒子间相对运动的难易程度。休止角的测定方法^[11-14]主要有3种(见图1),即注入法、排出法和动态休止角测定法。休止角不仅可以直接测定^[15-17],也可以通过测定粉体层的高度和圆盘半径后计算得出,即 $\tan \theta = \text{高度}/\text{半径}$,测定原理如图2所示^[18]。

休止角是粒子在粉体堆积层的自由斜面上滑动时所受重力和粒子间摩擦力达到平衡而处于静

止状态下测得的,因此休止角越小,摩擦力越小,流动性则越好。采用休止角对粉体的流动性进行定性说明时,通常参考Carr指数法的标准(见表1)。一般认为休止角不超过 30° 时流动性好,不超过 40° 时可以满足生产过程中流动性的需求^[19]。当休止角超过 50° 时,粉体流动性较差,不适于生产过程的

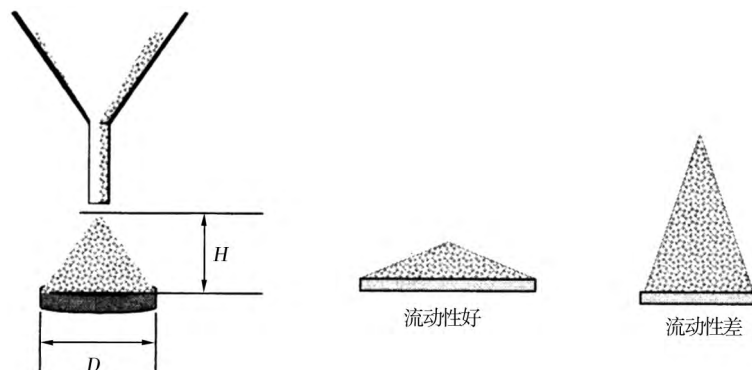
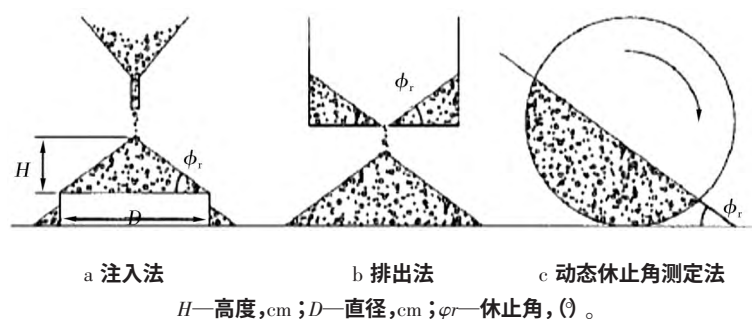


图2 休止角测定原理

Fig. 2 Determination principle of angle of repose



H —高度,cm; D —直径,cm; ϕ_r —休止角, $^\circ$ 。

图1 休止角测定方法的分类

Fig. 1 Classification of measurement methods of repose angle

表1 Carr 流动性指数表

Tab. 1 Index of Carr flowability

流动性	Carr 流动性指数	休止角/ $^\circ$	压缩比/%	Hausner 比	改善措施
非常好	90~100	25~30	≤ 10	1.00~1.11	不会产生架桥,无需助流
好	80~89	31~35	11~15	1.12~1.18	不会产生架桥,无需助流
较好	70~79	36~40	16~20	1.19~1.25	无需助流(根据需要振动)
一般	60~69	41~45	21~25	1.26~1.34	产生架桥的临界点
略差	40~59	46~55	26~31	1.35~1.45	必须搅拌、振动
差	20~39	56~65	32~37	1.46~1.59	强烈搅拌
非常差	0~19	>66	≥ 38	>1.60	需特殊的搅拌装置或加料斗

休止角法是检验粉体流动性效果的最简便方法,但是休止角并不是粉体的固有物性,测定装置、测定方法和实验条件以及人员操作的差异等因素对测定结果影响较大。对于流动性差别不大的粉体,该方法

无法进行高精密度的测定与细微差别的比较。

1.2 流出速度法

流出速度测定法是测定单位时间从容器底部一定孔径的孔中流出粉体的量,一般而言,流速越

大,粉体的流动性越好。该方法仅适用于能够自由流动的粉体。对于附着性较强的粉体,由于粉体本身不能自由流动,因此无法进行测定。这种情况下可以向粉体中加入粒径为 100 μm 的玻璃球助流,测定粉体开始流动所需玻璃球的最少量,用以表示流动性,加入玻璃球的量越多,粉体的流动性越差。

流出速度法的测定结果受测定方法和实验条件的影响较大。影响因素主要有容器的形状和材质、孔径大小与形状、容器内粉体层的直径和高度等。测定流出速度时使用的容器形状常用有圆筒、漏斗或者进料斗,圆筒状的容器对粉体的流出基本无影响,因此最常用。粉体层的高度与孔径相比应足够大,此时流出速度与粉体层的高度无关。当粉体层的高度不足圆筒状容器直径的 2 倍时,粉体的流出速度会逐渐增大。圆筒状容器的大小一般应满足以下条件: ① 流出孔的孔径大于粉体粒径的 6 倍 ② 圆筒状容器的直径大于流出孔径的 2 倍 ③ 粉体层的高度大于圆筒状容器直径的 2 倍。此外,孔的形状多选择圆形,圆筒容器需采用防震措施。

为了确定粉体层内的流动状态,圆筒形容器通常采用可以变换孔径的平面底板,对流出速度进行间歇或连续地监测。采用电子天平可以进行连续监测,能够更有效地检出流出速度的微小变化。

1.3 压缩度测定法

压缩度是将一定量的粉体在无任何振动的条件下填充在量筒中,振动量筒使粉体处于最紧状态,振动后最终体积 V_f 与初始体积 V_0 的差占初始体积 V_0 的分数即为压缩度 C ,也可以通过计算最松密度 ρ_0 与最紧密度 ρ_f 求得压缩度。压缩度计算公式如下:

$$C = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100\% = \frac{\rho_f - \rho_0}{\rho_f} \times 100\% \quad (1)$$

Hausner 比 r_{H} 与压缩度紧密相关,是初始体积 V_0 与最终体积 V_f 的比值^[7],计算公式如下:

$$r_{\text{H}} = \frac{V_0}{V_f} \quad (2)$$

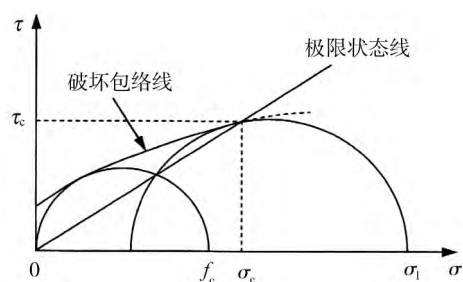
压缩度与 Hausner 比是流动性的重要指标,压缩度越大,流动性越差^[20]。表 1 已表明了流动性与压缩度、Hausner 比的关系。在实际应用中,压缩度小于 20% 时流动性较好,压缩度增大时流动性劣化,当压缩度大于 38% 时,粉体就很难从容器中自由流出。相应地, Hausner 比小于 1.25 时流动性较好,大于 1.60 时无法操作^[21]。

粉体的表观密度、粒径、粒子形状、比表面积、附着性等对压缩度测定结果影响较大,因此压缩度被看作是粉体性质的综合评价指标,但是压缩度并不是粉体的固有性质,测定方法对其测定结果影响较大。影

响压缩度测定结果的因素主要有量筒的直径、振动次数、粉体充填质量、振动过程中量筒内部粉体粒子的旋转等。推荐的测定方法为向容积为 250 mL 的量筒内填充质量为 100 g 的粉体样品,取 3 次测定的平均值。粉体量也可以更小些,但是一定要准确记载样品量和量筒的容积。

1.4 剪切实验法

剪切实验法通过定量地测定粉体力学特性来评价的粉体流动性。其原理是给静止的粉体层施加一定的垂直应力 σ , 达到某一空隙率,并使粉体在某一平面上受剪切作用,当剪切应力 τ 超过某一定值时,粉体层会产生滑动破坏,达到极限应力状态。对于具有一定空隙率的粉体,所施加的垂直应力不同,达到极限应力状态时的剪切力也不同,剪切应力 τ 与垂直应力 σ 的关系如图 3 所示。



τ —剪切应力, kPa; σ —垂直应力, kPa; f_c —无限屈服强度, kPa; σ_e —粉体达到稳定状态流动时的垂直应力, kPa; τ_e —粉体达到稳定状态流动时的剪切应力, kPa; σ_1 —最大压实强度, kPa。

图 3 粉体层的破坏包络线和莫尔圆

Fig. 3 Yield locus and Mohr circles of powder bed

当超过极限应力状态后,继续进行剪切,粉体将沿着滑动破坏面稳定地滑动,粉体层滑动时动摩擦力与垂直应力之间也符合库仑定律,成正比关系,可以用图 3 中通过原点的极限状态线表示。

$$\tau = \mu_i \sigma + C = \sigma \tan \varphi_i + C \quad (3)$$

式中: μ_i 为摩擦系数; C 表示粒子间结构联接产生的抗剪强度, φ_i 为内摩擦角, $(^\circ)$ 。在空隙率相同的条件下,粉体的内摩擦角越大,说明粉体粒子间的摩擦力随着垂直应力的变化越大。剪切应力反映了在一定垂直应力作用条件下粉体发生流动的难易程度。粉体粒子间摩擦力越大,发生相对运动所需的剪切应力越大,流动性越差。

根据剪切实验法原理的不同,该法可以分为定载荷剪切实验法和定容积剪切实验法^[22]。Wilms 等^[23]根据剪切区域是否固定、最大正应力方向是否受限,将剪切方法分为直接、间接剪切法。通常在较低正应力水平下选择 Jenike 剪切或环形剪切实验法,较高正应力水平下选择双轴或三轴剪切实验法。其中大多数的

剪切法适合于在特定领域的应用。近年来常用于医药粉体流动性评价的剪切实验法主要有以下几种。

1.4.1 Jenike 剪切实验法

传统 Jenike 剪切实验属于定压式单面剪切实验法,实验装置如图 4 所示。测定原理^[24]是在上、下剪切盒内填充粉体并对其进行预压至一定的空隙率 ε ,然后施加一个小于预压压力的垂直应力进行预剪切实验,测出粉体层剪切破坏时的剪切应力。在空隙率 ε 不变的条件下,施加一系列小于预压压力的垂直应力进行剪切实验,即可求得给定空隙率 ε 条件下的破坏包络线。重新填充粉体,改变预压载荷,即改变粉体的空隙率,重复上述步骤可以得到若干条破坏包络线,如图 5 所示。经过这些破坏包络线的终点可以作一系列切线圆即莫尔圆,这些莫尔圆的共同切线是一条通过原点的直线,Jenike 将其命名为有效破坏包络线,其

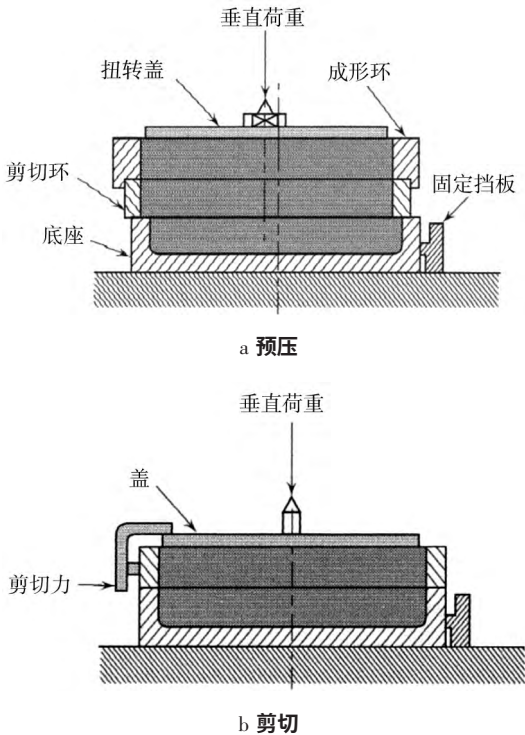


图 4 Jenike 剪切实验装置示意图
Fig. 4 Schematic of Jenike shear tester

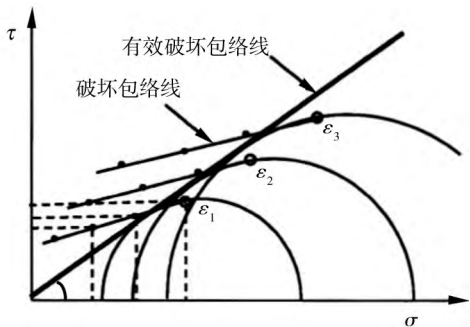


图 5 Jenike 实验法的基本原理图
Fig. 5 Basal theory of Jenike shear test

倾斜角即为内摩擦角。当莫尔圆对应的剪切应力为 0 时,可以求得垂直应力的最大值与最小值,即最大主应力和最小主应力。

Jenike 根据莫尔应力圆定义了流动因子、流动性指数、剪切指数等参数来评价粉体的流动性,流动因子定义为

$$F_f = \sigma_1 / f_c, \tag{4}$$

式中: σ_1 为经过破坏包络线终点的莫尔圆的最大主应力 (kPa),即形成粉体层的预压应力 (kPa); f_c 为通过坐标原点的莫尔圆的最大主应力,也称为单轴破坏应力。

根据 Jenike 定义, F_f 值越大,粉体流动性越好, Schulze 根据 F_f 值来评价粉体流动性将粉体归类^[25],见表 3。

表 3 根据流动因子值的粉体分类
Tab. 3 Classification of powders by flow factor

流动性	流动因子值
不能流动	<1
非常粘结	1~2
粘结	>2~4
容易流动	>4~10
自由流动	>10

流动性指数定义为

$$F_i = f_c / \rho g = f_c / (1 - \varepsilon) \rho_p g, \tag{5}$$

式中 ρ 为粉体的堆密度 (kg/m³); ρ_p 为粒子密度 (kg/m³); ε 为粉体层空隙率, g 为重力加速度 (m/s²)。 F_i 的值越小,粉体的流动性越好。

Xu 等^[26]采用 Jenike 剪切实验法测定不同方法制备的 β -胡萝卜素微囊粉体的流动性,结果表明:以喷雾干燥法制备的微囊粉体由于粒子间粘附力大,流动性差;而以淀粉涂布微囊技术制备的微囊粉体,由于变性淀粉涂布于微囊粒子表面而改变了微囊表面纹理、粗糙度、形态等表面性质,微囊粒径增大,因此粉体流动性显著改善。

由于操作相对容易且投入成本相对较低,传统 Jenike 剪切实验法被证实是目前功能性最强的剪切实验方法,在设计粉体物料筒仓、测定各种粉体流动性能及考察影响流动性因素等方面得到广泛应用^[27-30]。

1.4.2 环形剪切实验法

Jenike 剪切实验法使剪切盒在水平方向定向移动,此时剪切面积随着剪切盒的移动而发生变化,而环形剪切实验法与 Jenike 剪切法不同,剪切盒呈现环形^[31],如图 6^[11]所示,在粉体的上部施加垂直应力,然后

旋转下部剪切盒,环形的粉体层发生剪切旋转,测定力矩即可求得剪切应力。环形剪切实验法的剪切面积为定值,使用的粉体量较少,在预剪切之前不需要对粉体预先压实,施加的垂直应力可以阶段性地减小,进行一系列剪切实验,因此不需要对粉体进行重新填充即可获得垂直应力与剪切应力的关系图。环形剪切实验法对测定人员的操作熟练度要求降低,测定结果受到人为因素影响相对较小。

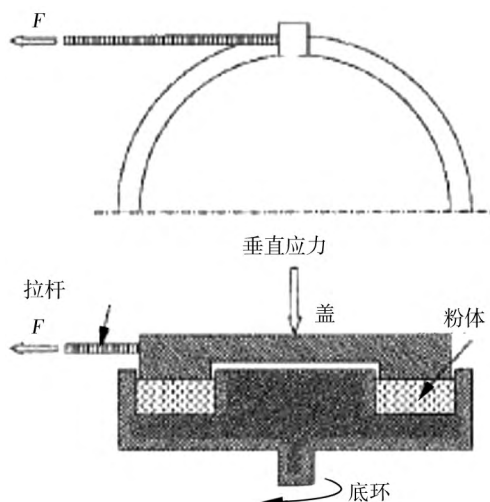


图 6 环形剪切实验法

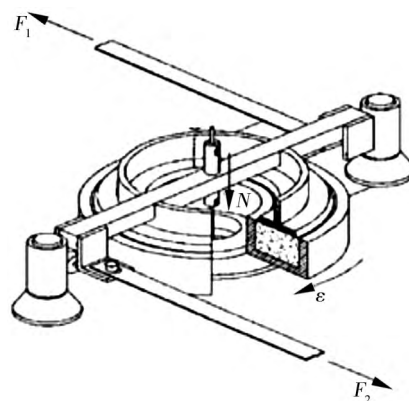
Fig. 6 Schematic of ring shear tester

Schulze 建立与 Jenike 剪切实验法测定结果一致的环形剪切实验法,命名为 Schulze 剪切实验法^[32],其装置原理图见图 7^[33]。Schulze 剪切实验法操作原理与 Jenike 剪切法的相同,但是 Schulze 剪切法不需要重复测试粉体样品,通过一个样品的测定得到完整的破坏包络线。此外,当正应力较小时,Schulze 剪切实验法比 Jenike 实验法得到的破坏包络线更具有可靠性^[34]。Liu 等^[35]研究粒子粒径和添加质量分数 0.5% 助流剂硬脂酸镁对布洛芬粉体流动性的影响,测定流动因子和 Hausner 比考察流动性,结果显示粒径越大,布洛芬粉体流动性越好;添加质量分数为 0.5% 硬脂酸镁能改善布洛芬粉体流动性,且对小粒径布洛芬粉体流动性的改善较为显著。

为了研究高温条件下粉体流动性的变化情况, Tomasetta 等^[36]将 Schulze 环形剪切仪剪切盒底部和盖子中加入电热器,并加入隔热板隔热,制得 HT-ASC 型高温环形剪切仪。当温度为 20~500 °C 时,α-氧化铝粉、煤粉、金刚石粉的流动性指数均减小,但是没有显著性差异,初步研究发现,温度导致粉体流动性性质改变的主要原因可能是温度导致粉体粒子间范德华力改变。

1.4.3 旋转式剪切实验法

旋转式剪切实验法^[37-38]通过插入粉体层内部的旋



N —垂直应力, kPa; ω —转动方向;

F_1 —剪切应力, kPa; F_2 —剪切应力 kPa。

图 7 Schulze 剪切实验装置原理图

Fig. 7 Schematic of Schulze cell equipment

转剪切头对填充在圆筒形剪切盒内的粉体施加力的作用。旋转的叶片伸入粉体层中,使粉体达到均匀初始状态,在预压应力的作用下,通过重锤活塞将粉体压实。在此预压应力的作用下,旋转剪切头通过旋转进行预剪切,使粉体达到临界固结状态,然后减小垂直应力 σ ,测定剪切力 τ 。预剪切和剪切程序整个过程重复 5 次,且每次垂直应力逐次减小,得到垂直应力和剪切力的屈服轨迹。

旋转式剪切实验法能解决 Jenike 剪切实验法中剪切作用不能均匀分布于整个粉体层的问题,但是由于旋转剪切时粉体的中心部分没有受到剪切力,测得的粉体流动性指标参数值不总是一致的,因此旋转式剪切实验法一直存在争议^[34]。采用旋转式剪切实验法测定加入润滑剂或助流剂的粉体流动性时,在壁摩擦较弱的条件下,剪切过程只发生在粉体层与容器壁之间,测得的破坏包络线不准确。Léonard 等^[39]将剪切盒底部加入带有沟槽形式的底面,测定木糖醇、硬脂酸镁、磷酸氢钙的流动性,并与 Jenike 剪切实验法的测定结果进行比较,结果显示,2 种方法对木糖醇的测定结果具有关联性,而对硬脂酸镁、磷酸氢钙的测定结果没有关联性。此改进旋转式剪切实验法的适用理论与 Jenike 剪切实验法的理论差异还需进一步研究。

旋转式剪切实验法的操作相对简单,人为误差小,仪器的体积相对较小,所需样品量少以及测定快,针对制药粉体来说,采用旋转式剪切实验法测定流动性最适用^[37]。

1.4.4 平行平板型剪切实验法

Jenike 剪切盒和环形剪切盒都有内侧壁,由于粉体与剪切盒侧壁面之间存在摩擦力的作用,因此垂直应力并不能完全传递到粉体层的剪切断面,粒子的充填状态不均一。使用没有侧壁的平行平板剪切盒可以消除壁面摩擦的影响,如图 8 所示^[11]。在固定板上放置

成型用辅助框填充粉体,采用预压将粉体压缩成一定空隙率的粉体层,然后在可动板上施加小于预压载荷的重块,形成垂直应力,电机驱动带轮对粉体进行剪切,力传感器测出剪切力,差动式位移计测出剪切位移,记录仪记录剪切曲线^[40]。

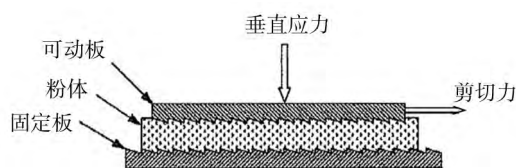


图8 平行平板型剪切实验装置图

Fig. 8 Schematic of parallel plate shear tester

Emery 等^[41]采用注入法和动态法测定的休止角、压缩度法测定的 Hausner 比以及平行平板剪切实验法研究吸湿量对制药粉体流动性的影响,结果显示不同含水量的粉体其休止角法和 Hausner 比 2 种方法的测定结果没有显著差异,而平行平板剪切实验法能准确测定不同含水量时粉体流动性变化。由此可知,相比于休止角和压缩度测定方法,基于 Jenike 剪切实验原理的平行平板剪切法更适用于湿物料粉体流动性的评价。

为了解决粉体层滑动和剪切断面受力不均匀的问题,可在粉体层接触的固定板和可动板表面刻上细小的沟槽,或者贴上砂纸。如果采用该剪切实验法研究粉体在剪切过程中的膨胀或收缩现象,可以采用埋在固定板内部的位移计测定可动板在垂直方向上的位移。在固定板和可动板内埋入加热元件,可以用此剪切实验法测定高温时粉体的剪切性能。

1.5 粉体流动性的综合评价

粉体流动性的测定结果随着测定方法的不同而发生改变,有时需要根据几种不同方法的测定结果进行综合评价。Carr 指数法^[42]是目前粉体流动性评价中最常用的一种综合评价方法。该法将粉体的休止角、压缩度、刮铲角(平板角)、均一度、凝聚度、差角、崩溃角等实验参数换算成相应的单项流动性、喷流性指数,流动性好的粉体最高分为 25 分,然后将休止角、刮铲角、压缩度、凝聚度(或均一度)的指数相加,得出 Carr 流动性综合指数。

流动性指数得分为 90~100 的粉体的流动性非常好;介于 70~89 的为流动性良好;60~69 之间的为普通;50~59 之间的为流动性差;40~49 之间的为流动性非常差(见表 1)。此外,将崩溃角、差角、分散度各项 Carr 流动性综合指数所对应的喷流性指数相加,可以得出 Carr 喷流性综合指数^[19]。

2 结语

1) 在药学领域中常用的 4 种流动性测定方法中,休止角、压缩度和流出速度测定法均属于粉体流动性的常规评价方法,Carr 流动性指数的评价基准是在这些测定法的基础上由经验确定的,只能间接、定性地反映粉体流动性,测定结果受测定方法、实验装置以及人员操作的影响较大,测定精密度不高,在附着性较强的微粉体的流动性评价方面应用局限性大;剪切实验法可以直接、定量地反映粉体粒子的力学特性,从微观的粒子间摩擦力的角度对粉体粒子受不同外力作用时的流动特性进行评价,判断粉体之间流动性的微小差别,尤其对超微粉体的流动性能顺利进行测定。

2) 由于粉体的流动在本质上是粉体粒子相对位置的改变,这个过程不可避免地涉及到粉体粒子间的相互作用力,粒子形状、粒径、表面粗糙程度等粉体的基本特性直接影响其流动性,因此要对粉体流动性进行正确、全面地评价和表征,必须根据需要进行合适的评级方法,有时仅依靠一种测定方法或仅单独分析某一个参数的变化是不够的,必须综合运用几种流动性测定方法进行全面评价。

参考文献 (References) :

- [1] BODHMAGE A. Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders[D]. Saskatoon: University of Saskatchewan, 2006.
- [2] PRESCOTT J K, BARNUM R A. On powder flowability [J]. Pharm Technol, 2000, 24 (10) : 60-84.
- [3] FREEMAN R. Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders: a comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell[J]. Powder Technol, 2007, 174 (1/2) : 25-33.
- [4] KATO Y, OHKUMA M, SHIMADA Y, et al. Evaluation of the flowability of surface-modified preparations by the measurement of the inter-particle adhesive force [J]. J Drug Deliv Sci Tec, 2005, 15 (3) : 217-221.
- [5] CAIN J. Flowability testing: an alternative technique for determining ANSI/CEMA standard 550 flowability ratings for granular materials[J]. Powder Handling and Processing, 2002, 14 (3) : 218-221.
- [6] WOUTERS I M F, GELDART D. Characterising semi-cohesive powders using angle of repose [J]. Particle and Particle Systems Characterization, 1996, 13 (4) : 254-259.
- [7] HAUSNER H H. Friction conditions in a mass of metal powder[J]. Österreichische Zeitschrift Für Stomatologie, 1967, 49 (9) : 503-506.
- [8] MAJID A M, WONG T W. Gas-pressurized dispersive powder flow tester for low volume sample characterization [J]. Int J Pharm, 2013, 448 (1) : 150-158.
- [9] HAUSNER H H. Powder characteristics and their effect on powder processing[J]. Powder Technol, 1981, 30 (1) : 3-8.
- [10] ILELEJI K E, ZHOU B. The angle of repose of bulk corn stover

- particles[J]. Powder Technol, 2008, 187 (2) : 110–118.
- [11] ATSUSAKA S. Measurement of powder flowability[J]. Journal of the Imaging Society of Japan, 2007, 46 (4) : 472–477.
- [12] WANG W, ZHANG J, YANG S, et al. Experimental study on the angle of repose of pulverized coal[J]. Particuology, 2010, 8 (5) : 482–485.
- [13] KIM E H, CHEN X D, PEARCE D. Effect of surface composition on the flowability of industrial spray-dried dairy powders[J]. Colloids Surf. B: Biointerfaces, 2005, 46 (3) : 182–187.
- [14] PIRARD S L, LUMAY G, VANDEWALLE N, et al. Motion of carbon nanotubes in a rotating drum: the dynamic angle of repose and a bed behavior diagram[J]. Chem Eng J, 2009, 146 (1) : 143–147.
- [15] GUO Z, CHEN X, LIU H, et al. Theoretical and experimental investigation on angle of repose of biomass-coal blends[J]. Fuel, 2014, 116: 131–139.
- [16] FRACZEK J, ZŁOBECKI A, ZEMANEK J. Assessment of angle of repose of granular plant material using computer image analysis[J]. J Food Eng, 2007, 83 (1) : 17–22.
- [17] PERSSON A S, ALDERBORN G, FRENNING G. Flowability of surface modified pharmaceutical granules: a comparative experimental and numerical study[J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 42 (3) : 199–209.
- [18] 崔福德. 药剂学[M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 106.
- [19] 崔灵, 笹边修司, 清水健司, 等. 粉体流动性及喷流性测量方法及其应用[J]. 中国粉体技术, 2012, 18 (1) : 72–77.
- [20] CARR R L. Evaluating flow properties of solids[J]. Chem Eng, 1965, 72 (2) : 163–168.
- [21] OTSUKA T, IWA O Y, MIYAGISHIMA A, et al. Application of principal component analysis enables to effectively find important physical variables for optimization of fluid bed granulator conditions [J]. Int J Pharm, 2011, 409 (1/2) : 81–88.
- [22] The Association of Powder Process Industry and Engineering of Japan. Handbook of powder measurements technology [M]. Tokyo: Nikkan Kogyo Shinbun, 1981: 200–212.
- [23] WILMS H, SCHWEDES J. Reclaim powder for coal bunkers [J]. Powtech Particle Technology, 1983: 333–343.
- [24] CARSON J W, WILMS H. Development of an international standard for shear testing[J]. Powder Technol, 2006, 167 (1) : 1–9.
- [25] SCHULZE D. Powders and bulk solids: behaviour, characterization, storage and flow[M]. Berlin: Springer-Verlag, 2008.
- [26] XU X D, YAO S J, HAN N, et al. Measurement and influence factors of the flowability of microcapsules with high-content β -carotene[J]. Chin J Chem Eng, 2007, 15 (4) : 579–585.
- [27] FITZPATRICK J J, BARRINGER S A, IQBAL T. Flow property measurement of food powders and sensitivity of Jenike's hopper design methodology to the measured values[J]. J Food Eng, 2004, 61 (3) : 399–405.
- [28] CHEN P, YUAN Z, SHEN X, et al. Flow properties of three fuel powders[J]. Particuology, 2012, 10 (4) : 438–443.
- [29] FÜRLL C, HOFFMANN T. Flow properties of components for dry compound feed[J]. Powder Technol, 2013, 235: 838–841.
- [30] TEUNOU E, FITZPATRICK J J. Effect of storage time and consolidation on food powder flowability [J]. J Food Eng, 2000, 43 (2) : 97–101.
- [31] PESCHL I A S Z. Equipement for the measurement and evaluation of mechanical properties of powders[J]. Powder Handling and Processing, 1989, 1 (1) : 135–142.
- [32] The first international particle technology forum[C]. Denver, CO, USA, August 17–19, 1994: 291.
- [33] RABINOVICH Y, ESAYANUR M, JOHANSON K, et al. The flow behavior of the liquid/powder mixture, theory and experiment: I: the effect of the capillary force (bridging rupture) [J]. Powder Technol, 2010, 204 (2/3) : 173–179.
- [34] SCHWEDES J. Review on testers for measuring flow properties of bulk solids (based on an IFPRI-Report 1999) [J]. Granular Matter, 2003, 5 (1) : 1–43.
- [35] LIU L X, MARZIANO I, BENTHAM A C, et al. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders[J]. Int J Pharm, 2008, 362 (1/2) : 109–117.
- [36] TOMASETTA I, BARLETTA D, POLETTI M. The high temperature annular shear cell: a modified ring shear tester to measure the flow properties of powders at high temperature[J]. Adv Powder Technol, 2013, 24 (3) : 609–617.
- [37] LETURIA M, BENALI M, LAGARDE S, et al. Characterization of flow properties of cohesive powders: a comparative study of traditional and new testing methods[J]. Powder Technol, 2014, 253: 406–423.
- [38] FREEMAN R E, COOKE J R, SCHNEIDER L C R. Measuring shear properties and normal stresses generated within a rotational shear cell for consolidated and non-consolidated powders [J]. Powder Technol, 2009, 190 (1/2) : 65–69.
- [39] LÉONARD G, ABATZOGLOU N. Stress distribution in lubricated vs unlubricated pharmaceutical powder columns and their container walls during translational and torsional shear testing[J]. Powder Technol, 2010, 203 (3) : 534–547.
- [40] 张佑林, 程辉, 朱昆泉, 等. 粉体的剪切试验及其装置[J]. 武汉大学学报, 1995, 17 (3) : 79–83.
- [41] EMERY E, OLIVER J, PUGSLEY T, et al. Flowability of moist pharmaceutical powders [J]. Powder Technol, 2009, 189 (3) : 409–515.
- [42] 杜焰, 赵立杰, 冯怡, 等. 中药粉体流动性表征方法研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37 (5) : 589–593.