
INHALTSVERZEICHNIS

A	EINLEITUNG	1
B	EINFÜHRUNG	4
1.	Inhalative Therapie	4
1.1	Partikelabscheidung im Respirationstrakt	4
1.2	Pulmonale Applikation	6
1.2.1	Vernebler	6
1.2.2	Dosieraerosole	7
1.2.3	Pulverinhalatoren	8
2.	Interpartikuläre Wechselwirkungen	11
2.1	Van-der-Waals Wechselwirkungen	12
2.2	Elektrostatische Wechselwirkungen	14
2.3	Wasserstoffbrückenbindungen durch Adsorptionsschichten	16
2.4	Kapillarkräfte	17
2.5	Abhängigkeit der Haftkräfte von verschiedenen Parametern	19
2.6	Reibungskräfte	24
3.	Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen	26
4.	Oberflächenenergie	29
4.1	Theorie	29
4.2	Berechnung der Adhäsionskraft aus Oberflächenenergien	30
5.	Zielsetzung	33
C	MATERIAL UND METHODEN	35
1.	Materialien	35
1.1	Trägermaterialien	35
1.1.1	α -Laktose-Monohydrat	35
1.1.2	Mannitol	36
1.2	Arzneistoffe	37
2.	Charakterisierung der Materialien	39
2.1	Partikelgröße, -form und -oberfläche	39

2.1.1	Laserbeugung	39
2.1.2	Rasterelektronenmikroskop.....	40
2.1.3	Gasadsorption	40
2.2	Wasserdampfsorption	41
2.3	Thermisches Verhalten	42
2.4	Fließverhalten	44
2.4.1	Fließwinkel	44
2.4.2	Aeroflow	45
2.4.3	Ringscherzelle.....	46
3.	Messung interpartikulärer Wechselwirkungen	50
3.1	Zugspannungsmessungen.....	50
3.2	Rasterkraftmikroskopie	52
4.	Bestimmung der Oberflächenenergie.....	57
4.1	Inverse Gas Chromatographie	57
4.2	Kontaktwinkelmessungen	62
5.	Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung	65
D	UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	68
1.	Trägermaterialien und ihre Charakterisierung	68
1.1	Partikelgröße, -form und -oberfläche	68
1.1.1	Partikelgröße	68
1.1.2	Partikelform	70
1.1.3	Partikeloberfläche.....	72
1.2	Wasserdampfsorption	74
1.3	Thermisches Verhalten	81
1.4	Fließverhalten	88
1.4.1	Fließwinkel	88
1.4.2	Aeroflow	89
1.4.3	Ringscherzelle.....	91
1.4.4	Zusammenfassung und Bewertung.....	94
2.	Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen	96
2.1	Zugspannungsmessungen.....	96

2.1.1	Aufbau der Messungen	96
2.1.2	Auswahl des Probenkörpers	97
2.1.3	Auswahl der Messgeschwindigkeit.....	99
2.1.4	Auswahl der Beschichtung	101
2.1.5	Messungen an losen Pulverbetten	103
2.1.6	Messungen an fixierten Pulverschichten	105
2.1.7	Einfluss der relativen Feuchte	106
2.1.8	Zusammenfassung und Bewertung	107
2.1.9	Theoretische Betrachtung	108
2.2	Rasterkraftmikroskopie	111
2.2.1	Abhängigkeit der Messwerte von der Andruckkraft	111
2.2.2	Vergleich von Laktose und Mannitol.....	112
2.2.2.1	Einfluss der chemischen Identität	112
2.2.2.2	Einfluss der Oberflächenrauigkeit.....	117
2.2.2.3	Messung des realen Systems.....	122
2.2.2.4	Einfluss der relativen Luftfeuchte.....	124
2.2.2.5	Zusammenfassung und Bewertung	129
3.	Bestimmung der Oberflächenenergie	132
3.1	Inverse Gaschromatographie.....	132
3.2	Kontaktwinkelmessungen	135
3.3	Zusammenfassung und Bewertung	135
4.	Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung	137
4.1	Mischungen und Mischungsgüte.....	137
4.2	Bestimmung der abgemessenen Dosis	140
4.3	Bestimmung der abgegebenen Dosis	142
4.4	Bestimmung des Feinanteils	143
4.5	Feinanteil in Abhängigkeit von der Oberflächenrauigkeit	148
4.6	Feinanteil nach Zugabe von mikronisiertem Trägermaterial	149
4.7	Feinanteil in Abhängigkeit von der Luftfeuchte	151
4.8	Zusammenfassung und Bewertung	152
4.9	Vergleich mit anderen Messmethoden.....	154

E	EXPERIMENTELLER TEIL.....	159
1.	Materialien.....	159
1.1	Trägermaterialien.....	159
1.1.1	α-Laktose-Monohydrat.....	159
1.1.2	Mannitol.....	159
1.2	Arzneistoffe.....	160
1.3	Vorbehandlung der Materialien.....	160
1.3.1	Luftstrahlmahlung.....	160
2.	Charakterisierung der Materialien.....	161
2.1	Laserbeugung.....	161
2.2	Rasterelektronenmikroskopie.....	161
2.3	Gasadsorption.....	162
2.4	Wasserdampfsorption.....	162
2.5	Differential Scanning Calorimetry (DSC).....	163
2.6	Bestimmung des Fließverhaltens.....	164
2.6.1	Fließwinkel.....	164
2.6.2	Aeroflow.....	164
2.6.3	Ringscherzelle.....	165
3.	Zugspannungsmessungen.....	166
3.1	Aufbau und Messprinzip.....	166
3.2	Messkörper.....	168
3.3	Vorbereitung der Pulverflächen.....	168
4.	Rasterkraftmikroskopie.....	170
4.1	Aufbau.....	170
4.2	Vorbereitung der Oberflächen.....	172
4.2.1	Herstellung der Auskristallisate.....	172
4.2.2	Herstellung der Presslinge.....	172
4.2.3	Aufkleben der Partikel.....	172
4.3	Ankleben der Partikel.....	173
4.4	Bestimmung der Federkonstanten.....	174
4.5	Bestimmung der Oberflächenrauigkeit.....	175
4.6	Aufnahme der Auslenkungs-Distanz bzw. Kraft-Distanz Kurven.....	176

4.7	Statistische Auswertung der Messungen	177
5.	Inverse Gaschromatographie (IGC)	178
5.1	Vorbereitung der Säulen	178
5.2	Bestimmung der Oberflächenenergie	179
6.	Kontaktwinkelmessungen	180
7.	Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung.....	181
7.1	Herstellung der interaktiven Mischung	181
7.2	Bestimmung der Mischungsgüte	181
7.3	Lagerung der interaktiven Mischung	182
7.4	Bestimmung der abgemessenen Dosis	182
7.5	Bestimmung der Schüttdichte	182
7.6	Bestimmung der Durchflussrate.....	183
7.7	Bestimmung der abgegebenen Dosis	184
7.8	Durchführung der NGI-Messungen	184
7.9	HPLC-Analytik.....	186
8.	Bezugsquellennachweis	187
9.	Abkürzungsverzeichnis	188
F	ZUSAMMENFASSUNG	190
G	LITERATURVERZEICHNIS	197