

# **Praktikumsbericht**

**Von Maria Willers**

**E-Mail: [willersm@yahoo.de](mailto:willersm@yahoo.de)**

**Wahlpflichtpraktikum vom 01.09.2008 bis zum 19.09.2008**

**An der Universität Nancy (Frankreich)**

**Im Laboratoire de Pharmacie Galénique bei Professor  
Philippe Maincent**

## Gliederung:

- 1) Vorstellung des Arbeitskreises
- 2) Theorie zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln
- 3) Herstellung von Nanopartikeln
  - I. Double Émulsion
  - II. Nano Précipitation
- 4) Herstellung von Mikropartikeln
  - I. Mikropartikel mit Propranolol
  - II. Eichgeraden
  - III. Auswertung
  - IV. Wirkstofffreisetzung
  - V. Auswertung
- 5) Zeugnis

## **1) Vorstellung des Arbeitskreises**

Im September 2008 hatte ich die Möglichkeit im Galenischen Labor von Professor Philippe Maincent an der Universität von Nancy (Frankreich) mitzuarbeiten. Während dieser Zeit habe ich an einem Forschungsprojekt über die Verkapselung von Propranolol in Mikropartikel teilgenommen. Dieses Projekt wurde während der drei Wochen natürlich noch nicht beendet. Deshalb werde ich im Anschluss ausschließlich meine Ergebnisse darstellen.

Neben dem Projekt an dem ich teilgenommen habe, gibt es in dem Arbeitskreis von Prof. Maincent noch viele weitere sehr interessante Forschungsprojekte zu verschiedenen Möglichkeiten der Herstellung und Anwendung von Mikro- und Nanopartikeln. Ein sehr nettes Team aus Doktoranten, Technischen Assistenten und Erasmusstudenten, forscht in kleinen Gruppen an unterschiedlichen Themen. Während meiner ersten Woche habe ich einen Einblick in ein sehr interessantes Projekt bekommen: Den Versuch Nanopartikel mit DNA herzustellen, mit dem Ziel diese als Möglichkeit des Gentransfers zu verwenden.

## **2) Theorie zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln**

Mikro- und Nanopartikel gehören zu den partikulären Wirkstoffträgern. Es gibt verschiedene Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln.

Während meines Praktikums habe ich das Verfahren der Lösungsmittelverdampfung (Solvent Evaporation, Emulsion Evaporation) zur Herstellung von Nanopartikeln angewandt. Dabei wird der Wirkstoff in einem chlorierten organischen Lösungsmittel dispergiert. Die Dispersion wird in die wässrige Lösung eines Polymers emulgiert. Das organische Lösungsmittel wird aus den dispergierten Tröpfchen bei reduziertem Druck entfernt, wobei das Polymer mit dem eingebetteten Wirkstoff ausfällt.

## **3) Herstellung von Nanopartikeln**

In der ersten Woche habe ich zwei verschiedene Methoden zur Herstellung von Nanopartikeln ohne Wirkstoff kennengelernt:

### **I. Double Émulsion**

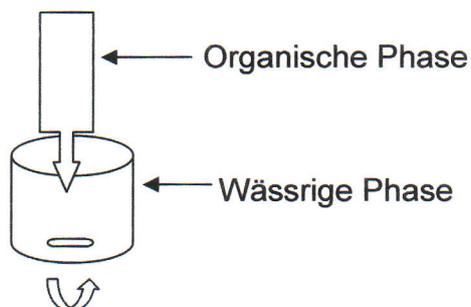
- 250mg Eudragit® RS oder RL in 5ml Ethylacetat oder in 10 ml Dichlormethan lösen (Magnetrührer)
- + 1ml Wasser
- „soniquer“ 30 Sekunden (mit Ultraschall emulgieren)

→ Emulsion zu 40ml PVA 0,1% geben

- „soniquer“ 1 Minute
- Double Emulsion in einen Rundkolben überführen und bei 40°C auf ca. 8ml evaporieren
- Größe und Zetapotential bestimmen

## II. Nano Précipitation

- 300mg Eudragit® RS oder RL in 15ml Aceton lösen (organische Phase)
- organische Phase zu 50ml Puronic 0,5% (wässrige Phase) geben:



- Prinzip: Aceton ist mit Wasser mischbar, das Polymer ist mit Wasser nicht mischbar
- Entstehung einer Emulsion
- Emulsion in einen Rundkolben geben und bei 40°C auf ca. 8ml evaporieren
  - Größe und Zetapotential bestimmen

## 4) Herstellung von Mikropartikeln

- Gemisch aus 125mg PCL (40000) und Eudragit® RS 125mg in 10ml Dichlormethan löse
  - + 1ml PVA 0,1%
  - „soniquer“ 30 Sekunden (mit Ultraschall emulgieren)
- Emulsion zu 1l PVA 0,1% geben 2 Stunden rühren



- filtrieren
- Mikropartikel trocknen und anschließend wiegen

### I. Mikropartikel mit Propranolol

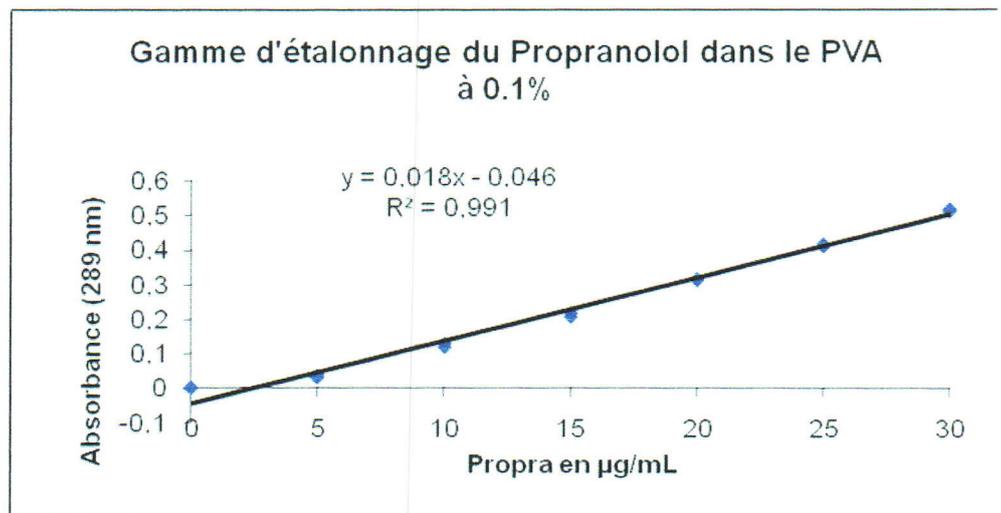
Die Herstellung von Mikropartikeln mit Propranolol entspricht überwiegend der Herstellung von Mikropartikeln ohne Wirkstoff. Außer dass beim Schritt + PVA 0,1%, Propranolol beigefügt wird.

Wie erfolgreich die Verkapselung von Propranolol war, wird indirekt ermittelt. Dafür wird das Filtrat aufgehoben und spektrometrisch untersucht.

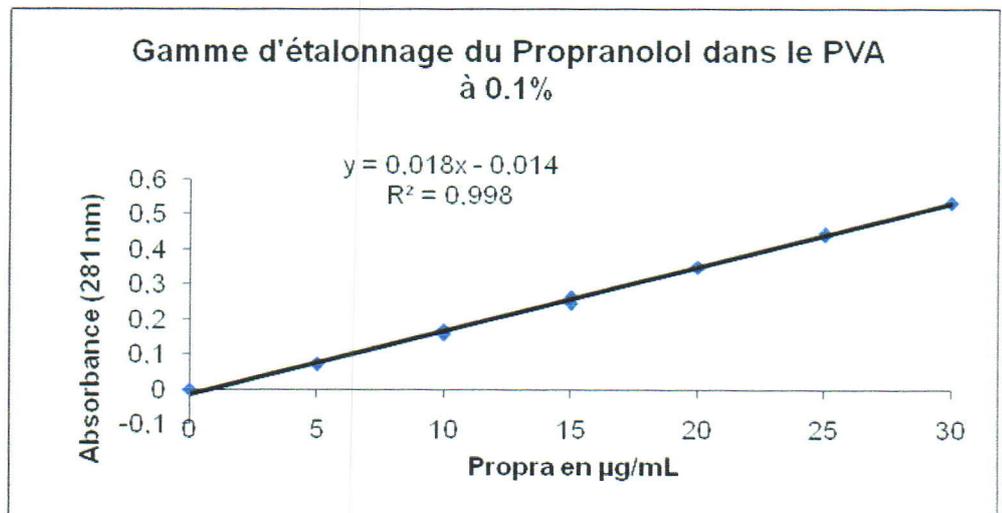
Zunächst wird jedoch eine Eichgerade (gamme d'étalonnage) erstellt. Dabei wird die Absorption festgelegter Konzentrationen von Propranolol gemessen. Mithilfe dieser Eichgeraden kann anschließend die Konzentration von Propranolol im Filtrat ermittelt werden, welche natürlich möglichst gering sein sollte. Wieviel Propranolol verkapselt wurde, lässt sich nun einfach durch Dreisatz ermitteln.

## II. Eichgeraden:

Propra en µg/mL	Abs (289 nm)
0	0
5	0,0391
5	0,032
10	0,1299
10	0,1191
15	0,2189
15	0,2084
20	0,3187
20	0,3124
25	0,4105
25	0,4163
30	0,5103
30	0,514
100	1,596
100	1,5823



Propra en µg/mL	Abs (281 nm)
0	0
5	0,0703
5	0,0765
10	0,1576
10	0,1707
15	0,2463
15	0,2638
20	0,3523
20	0,3501
25	0,4453
25	0,4413
30	0,5339
30	0,5349
100	1,5401
100	1,561

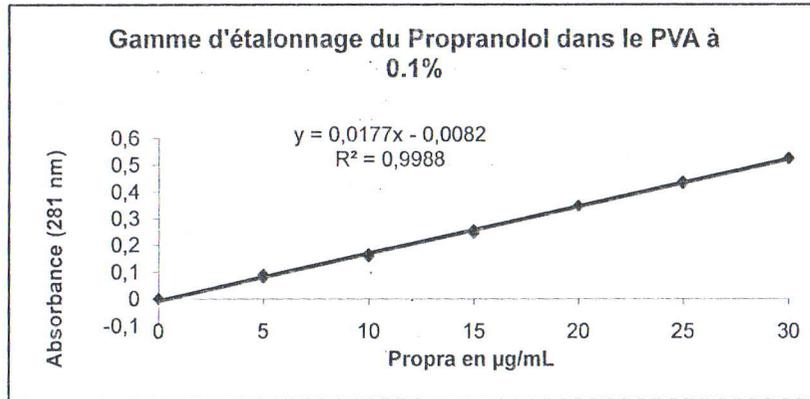


## III. Auswertung:

09/09/08 : MP Propra 01

PCL 40 000/RS 50/50, Dichlorométhane

Propra en µg/mL	Abs (281 nm)
0	0
5	0,0886
5	0,0785
10	0,1576
10	0,1657
15	0,2446
15	0,2553
20	0,3463
20	0,3468
25	0,4369
25	0,4313
30	0,5237
30	0,5248



m Propra théo =	80,00
m poly =	250,30
m Pro + poly théo =	330,30
m Pro exp =	4,35
m Pro +poly exp =	254,65
CL théo =	24,22
CL exp =	1,32
Perte totale (mg) =	143,50
Perte totale (%) =	43,45

Taille particule (µm)	
Taille MP (µm) D (v 0,1)=	
Taille MP (µm) D (v 0,5)=	
Taille MP (µm) D (v 0,9)=	

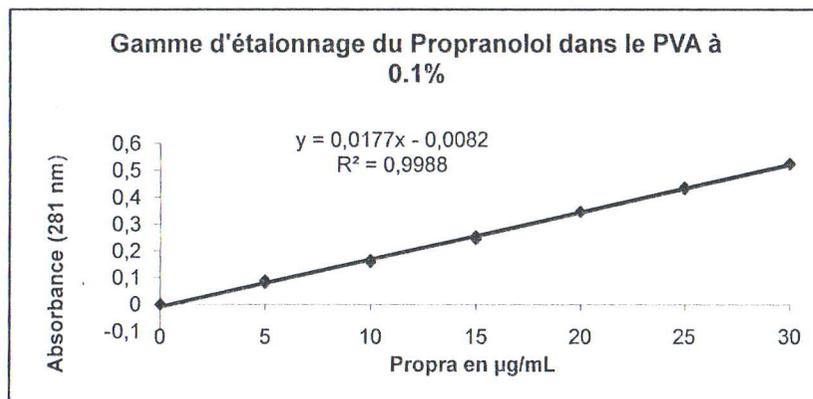
masse PCL 40 000	124,3
masse RS	126,0

a	0,0177
b	-0,0082

Dilution	Abs (281 nm)	µg/mL	mg/1046 mL	mg encapsulées	mg encaps moyen	% encapsulation	Encapsulation (Moy., SD%)	masse exp (mg)	Rendement
4	0,3166	73,40	76,78	3,22	4,35	4,03	5,44	186,8	56,55
4	0,31	71,91	75,22	4,78	0,98	5,98			
4	0,3151	73,06	76,42	3,58		4,47			
3	0,4148	71,69	74,99	5,01		6,26			
3	0,4219	72,90	76,25	3,75		4,69			
3	0,4106	70,98	74,25	5,75		7,19			

**09/09/08 : MP Propra 02**  
**PCL 40 000/RS 50/50, Dichlorométhane**

Propra en µg/mL	Abs (281 nm)
0	0
5	0,0886
5	0,0785
10	0,1576
10	0,1657
15	0,2446
15	0,2553
20	0,3463
20	0,3468
25	0,4369
25	0,4313
30	0,5237
30	0,5248



m Propra théo =	80,00
m poly =	249,70
m Pro + poly théo =	329,70
m Pro exp =	3,55
m Pro +poly exp =	253,25
CL théo =	24,26
CL exp =	1,08
Perte totale (mg) =	92,40
Perte totale (%) =	28,03

Taille particule (µm)	
Taille MP (µm) D (v 0,1)=	
Taille MP (µm) D (v 0,5)=	
Taille MP (µm) D (v 0,9)=	

masse PCL 40 000	125,1
masse RS	124,6

a	0,0177
b	-0,0082

Dilution	Abs (281 nm)	µg/mL	mg/1034 mL	mg encapsulées	mg encaps moyen	% encapsulation	Encapsulation (Moy., SD%)	masse exp (mg)	Rendement
4	0,3156	73,18	75,66	4,34	3,55	5,42	4,44	237,3	71,97
4	0,3146	72,95	75,43	4,57	1,53	5,71			
4	0,288	66,94	69,21	10,79		13,48	1,91		
3	0,4424	76,37	78,97	1,03		1,29			
3	0,4301	74,29	76,81	3,19		3,98			
3	0,4218	72,88	75,36	4,64		5,80			

#### IV. Wirkstofffreisetzung

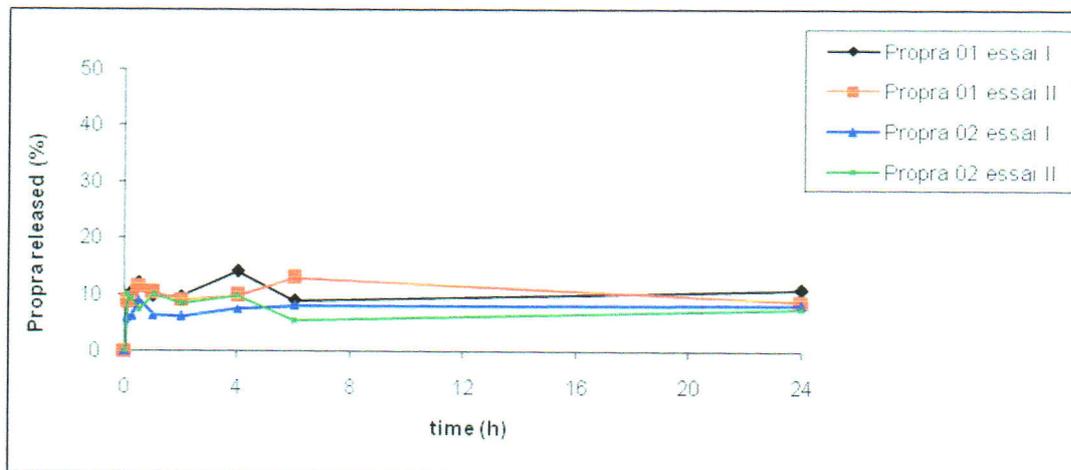
- 50mg der getrockneten Mikropartikel mit Propranolol
- + 20ml Puffer (PBS)
- Bei 37°C mit einem Magnetrührer bei 200 rpm rühren
- jeweils 1,5ml nach 5, 15, 30 Minuten, sowie nach 1, 2, 4, 6, 24 Stunden entnehmen und dafür jeweils 1,5 ml Puffer zugeben
- spektrometrisch untersuchen

#### V. Auswertung:

MP Propra 01 et 02  
PCL(40 000)/RS 50/50, dichlorométhane

17.09.2008

Temps (h)	% libéré			
	Propra 01 essai I	Propra 01 essai II	Propra 02 essai I	Propra 02 essai II
0	0	0,00	0	0,00
0,083	9,68	8,66	5,88	9,97
0,25	10,40	8,98	6,11	9,17
0,5	12,06	11,39	8,92	7,24
1	9,57	10,23	6,31	9,93
2	9,67	8,98	6,09	8,40
4	14,05	9,74	7,39	9,69
6	8,87	12,87	7,98	5,34
24	10,88	8,75	8,12	7,48



**Philippe MAINCENT**  
Professeur

**TO WHOM IT MAY CONCERN**

Maria Willers has spent a research period in my laboratory from September 1 to 19, 2008.

During this time frame, she has participated in a research project on the encapsulation of propranolol hydrochloride in microparticles. She had to prepare microparticles according to a simple emulsion technique and she studied the release of the drug with time in vitro. This research work has, of course, not been finished due to the limited time and is still on-going in the laboratory.

Maria Willers has been doing an excellent work and we found out that her results were very reproducible.

Due to her cooperative nature, she was very easily integrated in our group.

Finally, I was very happy to have her with us in my laboratory and I will recommend her as a good and curious student with good skills for research (methodology and reproducibility)

Done in Nancy, September 2008



Professor Dr. Ph. Maincent

**Professeur Philippe MAINCENT**  
FACULTE DE PHARMACIE  
Laboratoire de Pharmacie Galénique  
et Biopharmacie  
5 rue Albert Lebrun - B.P. 80403  
54001 NANCY Cedex - France