

# جسيمات مستحلبة محملة بعقار الفينبوسيتين لتحسين التوصيل إلى المخ

نورة يوسف جابر عسيري

تحت إشراف

د. شيماء محمد بدر الدين

أ.د. هبة مبارك الدوسري

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة - المملكة العربية السعودية

١٤٤٢هـ - ٢٠٢٠م

## جسيمات مستحلبة محملة بعقار الفينبوسيتين لتحسين التوصيل إلى المخ

### المستخلص

يتم تناول عقار الفينبوسيتين عن طريق الفم لعلاج اضطرابات الجهاز العصبي المركزي مثل مرض الزهايمر عن طريق تحسين تدفق الدم إلى المخ. إن الاستخدام السريري لعقار الفينبوسيتين محدود بسبب ضعف الذوبان، قصر العمر النصفى، وتكسير الدواء عن طريق المرور الكبدي الأول. كل ذلك يؤدي إلى ضعف الإتاحة الحيوية للعقار إذا ما تم تناوله عن طريق الفم، بسبب وصول كمية قليلة إلى المخ. يهدف هذا البحث إلى تكوين جسيمات مستحلبة متناهية الصغر محملة بعقار الفينبوسيتين لتحسين توصيل الدواء بكميات كبيرة إلى المخ في حال تم إعطائها عن طريق الأنف. تم تحضير الجسيمات المستحلبة باستخدام التصميم الكامل لعوامل الدراسة للتحقق من تأثير المتغيرات الآتية: الدهون الفسفورية: الدهون الصلبة ( $X_1$ )، الدهون الفسفورية: الكوليستيرول ( $X_2$ ) ، و نوع الدهون الصلبة ( $X_3$ ) على حجم الجسيمات المستحلبة ( $Y_1$ )، جهد الزيتا ( $Y_2$ )، كفاءة احتواء العقار بداخل الجسيمات ( $Y_3$ )، وكفاءة انطلاق الفينبوسيتين من داخل الجسيمات بعد ٢٤ ساعة ( $Y_4$ ). أظهرت الصيغة المستمثلة التي تتكون من ( ١:٣ ) الدهون الفسفورية : الدهون الصلبة، ١:٢ :الدهون الفسفورية : الكوليستيرول، تريستين كدهون صلبة) شكل دائري بحجم ( 329.50 نانومتر)، جهد الزيتا ( -48.50 ملي فولت )، و نسبة انحباس العقار بداخل الجسيمات ( 78.00%)، بالإضافة إلى التحكم في انطلاق العقار. تم إضافة مواد تحمل الشحنة الموجبة وجسيمات تم تعديل السطح الخارجي لها باستخدام عديد الإيثيلين جليكول إلى الصيغة المستمثلة لتحسين عبور العقار إلى المخ. أظهرت الدراسة في الجسم الحي عن ارتفاع كبير في مستوى الفينبوسيتين في المخ بعد إعطائه بصورة جسيمات مستحلبة عن طريق الأنف مقارنة بأقرص الفينبوسيتين التجارية التي تعطى عن طريق الفم. هذه النتائج سلطت الضوء على قدرة الجسيمات المستحلبة والمستحلبات الموجبة والجسيمات التي تم تعديل السطح الخارجي لها باستخدام عديد الإيثيلين جليكول لتعزيز التوافر الحيوي لعقار الفينبوسيتين ومستوى العقار في المخ. لذلك يمكن أن تمثل الجسيمات المستحلبة متناهية الصغر بديل جيد عن منتج الفينبوسيتين الذي يعطى عن طريق الفم.

**كلمات مفتاحية:** فينوبوسيتين؛ جسيمات مستحلبة؛ التصميم الكامل؛ عن طريق الأنف؛ التوصيل للمخ.

# **Vinpocetine-Loaded Nanosized Emulsomes for Brain Targeting**

**By**

**Nourah Youssef Jaber Assiri**

**Supervised By**

**Dr. Shaimaa M. Badr-Eldin**

**Prof. Hibah M. Al-Dawsari**

**FACULTY OF PHARMACY  
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY  
JEDDAH- KINGDOM OF SAUDI ARABIA  
1442H – 2020 G**

# Vinpocetine-Loaded Nanosized Emulsomes for Brain Targeting

## ABSTRACT

Vinpocetine (VIN) is used orally for the treatment of cerebrovascular disorders such as Alzheimer's disease by improving the blood flow of the brain. However, the clinical use of VIN is limited due to its poor water solubility, short half-life, as well as extensive first pass-metabolism that lead to low oral bioavailability and reduced brain levels. This work aimed at exploring the potential of intranasal emulsomes for enhancing brain delivery of VIN. VIN emulsomes were prepared by modified thin-film hydration technique.  $3^2 2^1$  full factorial design was applied to investigate the effect of independent variables namely; phospholipid: solid lipid ( $X_1$ ), phospholipid: cholesterol ( $X_2$ ), and solid lipid type ( $X_3$ ) on vesicular size ( $Y_1$ ), zeta potential ( $Y_2$ ), entrapment efficiency ( $Y_3$ ), and release efficiency after 24 h ( $Y_4$ ). Optimized VIN emulsomes (3:1  $X_1$ , 2:1  $X_2$ , tristearin  $X_3$ ) showed spherical shape nanoparticles with vesicle size of 329.50 nm, zeta potential of -48.50 mV, entrapment efficiency of 78%, and controlled drug release. The optimized formulation was further subjected to surface modification via cationization and PEGylation to improve passage across blood brain barrier. *In vivo* study revealed significantly higher brain levels of VIN emulsomes, cationic emulsomes, and PEGylated emulsomes compared to the oral market product. Accordingly, VIN intranasal emulsomes could be regarded as a promising alternative for orally administered formulation with improved bioavailability and enhanced brain levels.

**Keywords:** Vinpocetine; emulsomes; PEGylated; factorial design; intranasal; brain delivery.