

# Development of Solid Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Ticagrelor Using Porous Carriers

Hyung Joo Choi and Kyeong Soo Kim\*

Department of Pharmaceutical Engineering, Gyeongsang National University, 33 Dongjin-ro, Jinju 52725, Korea

Received January 20, 2021 / Revised March 16, 2021 / Accepted March 16, 2021

The objective of this study was to develop a novel ticagrelor-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system with an enhanced solubility and dissolution rate. Numerous oils and surfactants were screened, then medium chain triglyceride (MCT) oil and the surfactants polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80) and Labrafil M1944CS were selected for the preparation of the ticagrelor-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system. A pseudo-ternary phase diagram was constructed to detect the nanoemulsion region. Of the various formulations tested, the liquid SNEDDS, composed of MCT (oil), Tween 80 (surfactant), and Labrafil M1944CS (cosurfactant) at a weight ratio of 20/70/10 produced the smallest emulsion droplet size (around  $20.56 \pm 0.70$  nm). Then, particle size, polydispersity, and zeta potential were measured using drugs containing liquid SNEDDS. The selected ticagrelor-loaded liquid SNEDDS was spray-dried to convert it into a ticagrelor-loaded solid SNEDDS with a suitable inert carrier, such as silicon dioxide, calcium silicate, or magnesium aluminometasilicate. The solid SNEDDS was characterized by scanning electron microscopy, transmission electron microscopy, and *in vitro* dissolution studies. SEM, PXRD, and DSC results suggested that amorphous ticagrelor was present in the solid SNEDDS. Also, the solid SNEDDS significantly increased the dissolution rate of ticagrelor. In particular, the emulsion particle size and the polydispersity index of the solid SNEDDS using silicon dioxide (SS1) as a carrier was the smallest among the evaluated solid SNEDDS, and the flowability and compressibility result of the SS1 was the most suitable for the manufacturing of solid dosage forms. Therefore, solid SNEDDS using silicon dioxide (SS1) could be a potential nano-sized drug delivery system for the poorly water-soluble drug ticagrelor.

**Key words** : Dissolution, porous carrier, SNEDDS, solubility, ticagrelor

## 서론

티카그렐러는 P2Y<sub>12</sub> 수용체의 길항제로 작용하여 혈소판 응집억제 효과를 나타내는 것으로 알려진 혈전증 치료제로 완만한 투과도 및 낮은 수용해도 값(10 µg/ml)을 가지고 있어 BCS Class IV로 분류되고 있는 약물이다[5]. 물에 난용성인 약물은 경구 투여시 소화액에서 낮은 용해도 값에 의하여 용출률이 저하되어 생체이용률이 낮아지는 문제가 있다[24]. 따라서, 티카그렐러와 같은 난용성 약물의 용해도 및 용출률을 개선시키기 위해 입자의 크기 감소, 사이클로덱스트린을 이용한 포접화합물, 계면활성제와 가용화제 사용, 고체분산체제조, 자가 나노유화 약물전달시스템(Self-nanoemulsifying drug delivery system, SNEDDS)과 같은 다양한 제형화 기술이 연구되어 적용되고 있다[3, 14, 18].

SNEDDS는 난용성이면서 생체이용률이 낮은 소수성 약물 전달을 위한 수단으로 뛰어난 효과가 있는 가용화 방법으로 알려져 있다[23]. SNEDDS는 오일, 계면활성제, 공계면활성제의 균질한 혼합물로서 가벼운 교반에 의해도 에멀전 형성이 가능하고 분산 시 200 nm 이하 범위의 입자 크기를 갖는 나노 에멀전을 형성하는 약물 수송체를 말한다. 자가 나노유화 에멀전의 경우 큰 계면표면적을 제공함으로써 위장관에서의 흡수율을 증가시켜 생체이용률을 향상시킬 수 있는 것으로 알려져 있다[17].

그러나 액상으로 유지되는 SNEDDS는 입자간의 응집으로 인한 침전 및 상분리와 같은 안정성 저하 문제, 연결 캡슐 충전 시 보관조건 제한 등의 단점이 있는 것으로 알려져 있다[19]. 이러한 한계를 극복하기 위해 액상의 SNEDDS를 다공성의 캐리어에 흡착시켜 제조하는 고형의 SNEDDS에 대한 연구가 진행되고 있다[4, 7, 12].

본 연구에서는 난용성인 티카그렐러에 대한 용해도가 높은 유상으로 MCT oil과, 계면활성제로 Tween 80, 공계면활성제로 Labrafil M1944CS를 SNEDDS를 개발하고, 분무건조기술을 이용하여 다양한 다공성의 캐리어에 흡착시켜 고형의 SNEDDS를 제조하였다. 제조된 고형의 SNEDDS에 대해서는 물리화학적 특성 및 분말특성을 평가한 후 용출시험을 진행하여 용출

### \*Corresponding author

Tel : +82-55-751-3391, Fax : +82-55-751-3399

E-mail : soyoyu79@gntech.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

속도의 개선 정도를 확인하였다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 기기

본 연구에서 사용한 티카그렐러, 이산화규소, 칼슘실리케이트, 메타규산 알루미늄 마그네슘 및 MCT oil은 한미약품(Hwasung, South Korea)에서 공급받았다. Acconon MC8-2는 Abitec (Columbus, OH, USA)에서, Capryol 90, Labrafil M1944CS, Labrasol, Lauroglycol 90, Transcutol HP 및 Glycerol monooleate (Pecol)는 Gattefosse (Saint-Priest Cedex, France)에서 제공받았다. Poloxamer 188은 BASF (Ludwigshafen, Germany)에서, Castor oil, Coconut oil, Corn oil, Cotton seed oil, Linseed oil, Olive oil, Peanut oil, Sesame oil, Soybean oil, Span 20, Tween 80, 에탄올, 아세트니트릴 및 초산암모늄은 대정화금(Siheung, South Korea)에서 구매하여 사용하였다.

HPLC 분석 장비는 Agilent 1260 Infinity HPLC system (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)을 선택하였으며, Chemstation software, G1311C 1260 Quat Pump, G1314 1260 VWD 검출기를 사용하였다. 용출시험기는 드림테스트사(Seoul, South Korea)의 모델 RC-8DS를 사용하여,  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 대한약전 용출시험 제2법(패들법)으로 진행하였다[2]. 고체 SNEDDS를 위한 분무건조기는 Buchi사의 Model B-290 (Buchi mini-spray dryer, Flawil, Switzerland)을 사용하였다.

### 용해도 시험

SNEDDS 개발에 적합한 성분을 선정하기 위해 다양한 오일과 계면활성제를 사용하여 티카그렐러 용해도 시험을 수행하였다. 티카그렐러 약 10 mg을 다양한 오일 또는 10% (w/v) 계면활성제 용액 1 ml가 들어있는 e-tube에 넣은 혼합액을  $37^\circ\text{C}$ 의 진탕 항온수조 (대한랩테크, LSB-045S, South Korea)에서 3일간 보관하면서 수시로 vortexer로 섞어주면서 포화시켰다. 이 샘플을 10,000 g에서 10분 동안 원심분리(Hanil Science Industrial Co., South Korea) 한 후 상층액을  $0.45 \mu\text{m}$  주사용 필터를 통해 여과하였다. 이렇게 얻어진 용액을 상기의 HPLC 시스템을 이용하여 분석하였다. HPLC 분석용 컬럼은 Hyper-sil ODS2 (Shiseido, Tokyo, Japan)  $4.6 \text{ mm I.D.} \times 150 \text{ mm}$ ,  $5 \mu\text{m}$  particle size를 선정하여 사용하였다. 이동상은 아세트니트릴과 50 mM 초산암모늄이 57 : 43의 부피비로 혼합된 용액을 수산화암모늄으로 pH가 8.2가 되도록 조정된 액을 선정하였으며, 유속은 0.7 ml/min, 컬럼온도는  $25^\circ\text{C}$ , 흡수파장은 270 nm, 시험액은 20  $\mu\text{l}$ 로 실험하였다[11].

### Pseudo-ternary phase diagrams

Pseudo-ternary phase diagram을 이용하여 가벼운 교반 조

건에서 자가유화되는 영역을 확인하는 실험을 수행하였다. 용해도 연구 결과에 따라 MCT oil, Tween 80 및 Labrafil M1944CS를 오일, 계면활성제 및 공계면활성제를 선택하여 비율별로 혼합된 용액 0.2 ml를  $37^\circ\text{C}$ 의 정제수 300 ml에 넣고 magnetic bar로 교반하였다. 분산이 잘 되며 에멀전을 형성하는 영역을 'good'으로, 분산이 잘 되지 않고 coalescence되거나 오일상의 크림을 형성하는 영역을 'bad'로 판단하였다[8, 16]. 모든 실험은 3회 반복하여 진행하였다.

### SNEDDS 제조 및 입자크기 측정

액상의 SNEDDS는 MCT oil, Tween 80 및 Labrafil M1944CS를 20/70/10의 질량비로 섞어서 제조한 혼합물에 티카그렐러 100 mg을 용해시켜 최종적으로 1 g이 되도록하여 제조하였다. 최종 혼합물을 vortexing 하여 투명한 용액을 얻었고, 자가유화 및 입자 크기는 상 분리 또는 탁도의 변화를 확인한 후 Zetasizer Nano ZS analyzer (Malvern Instruments, Malvern, UK)를 사용하여 측정하였다.

### 티카그렐러가 함유된 고품의 SNEDDS 제조

300 mg의 티카그렐러가 녹아있는 액상의 SNEDDS 조성물을 에탄올에 용해시킨 후 다공성의 고품화 담체 3 g을 에탄올에 현탁 시켰다. 제조된 현탁액을 교반하면서 Buchi사의 Model B-290 (Buchi mini-spray dryer, Flawil, Switzerland)을 사용하여 분무 건조하여 고품의 SNEDDS를 제조하였다. 분무 건조 조건은 흡입구 온도  $60^\circ\text{C}$ , 배출구 온도  $45^\circ\text{C}$ , 분무 공기 압력은  $4 \text{ kg/cm}^2$ 이 되도록 조절하였다.

### 티카그렐러가 함유된 고품 SNEDDS의 물리화학적 특성 평가 주사 전자 현미경

티카그렐러 분말, 이산화규소, 칼슘실리케이트, 메타규산 알루미늄 마그네슘 및 고품의 SNEDDS의 모양 및 표면 특성을 전계 방사형 주사 전자 현미경(FE-SEM, Tescan-MIRA3; Kohoutovice, Czech)을 이용하여 측정하였다. 샘플은 이중 접착성 탄소 테이프를 샘플이 올려질 디스크에 붙인 다음 테이프의 부착면에 샘플을 붙이고 백금으로 4분간 코팅하여 진행하였다.

### 분말 X선 회절법

샘플의 결정상태는 Rigaku X-Ray Diffractometer (D/MAX-2500 PC, Rigaku Corporation; Tokyo, Japan)을 사용하여 평가하였다. 분석기기는 miniflex goniometer와  $\text{Cu K}\alpha_1$  단색 방사선 소스가 장착되어 있었으며, 상온에서 40 mA와 40 kV 조건,  $2^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$ 에서 초당  $0.02^\circ$ 의 증가 속도로 측정하였다.

### 시차 주사 열량계

티카그렐러 분말, 이산화규소, 칼슘실리케이트, 메타규산 알루미늄 마그네슘 및 고품의 SNEDDS에 대하여 시차 주사 열량계(DSC Q20, TA Instruments; New Castle, Delaware,

USA)를 사용하여 샘플 5 mg을 알루미늄 팬에 넣고 밀봉한 후 60°C에서 180°C의 온도 구간에서 분당 10°C 속도로 승온하여 측정하였다.

**투과 전자 현미경**

티카그렐러가 함유된 액상 SNEDDS와, 분무건조로 제조된 고형 SNEDDS로 만들어지는 에멀전의 형태학적 특성을 전계 방사 투과형 전자 현미경(FE-TEM, Tecnai G2 F30 S-Twin; Thermo Fisher Scientific, USA)을 이용하여 측정하였다. 표면 흡착을 허용하기 위해 200-mesh formvar/carbon grid 위에 적절히 희석한 샘플을 한 방울 놓은 다음 실온에서 건조시킨 후 300 kV의 가속 전압에서 측정하였다.

**입자크기, 다분산지수, 제타전위**

티카그렐러가 함유된 고형의 SNEDDS 입자 크기 및 다분산지수는 Zetasizer Nano ZS analyzer (Malvern Instruments, Malvern, UK)를 사용하여 동적광산란(Dynamic light scattering, DLS)을 이용하여 측정하였다. 제타전위의 측정은 Zetasizer Nano ZS analyzer (Malvern Instruments, Malvern, UK)를 사용하여 동일하게 희석된 샘플을 측정하였다. 제타전위 값은 Smoluchowski 방정식에 따라 계산되었다.

**티카그렐러를 함유한 고형 SNEDDS의 분체 물성 평가**

분무건조기를 이용하여 제조한 고형 SNEDDS 제조물에 대한 물성을 평가하기 위하여 평면인 기준판 위에 일정한 높이로 고정된 깔때기를 통해 시료를 통과시켜 얻어진 퇴적물의 최대 경사각을 측정하여 안식각으로 계산하고 흐름성 지표로 사용하였다. Hausner ratio (탭밀도/겉보기밀도)와 Carr's index [(탭밀도-겉보기밀도)/탭밀도x100]는 흐름성과 압축성을 평가하기 위하여 사용하는 값으로, 탭밀도와 겉보기 밀도를 이용하여 계산하였다. 탭밀도는 일정부피의 분말을 메스실린더

에 넣고 100회 이상 탭핑한 후 더 이상 부피가 감소되지 않았을 때의 부피를 측정하여 계산되었으며, 겉보기 밀도는 분말을 다진 상태가 아닌 초기 부피를 이용하여 계산하였다[1].

**용출시험**

티카그렐러 약물 및 티카그렐러가 함유된 고형 SNEDDS를 대한약전 용출시험 제 2 법(패들법), 100 rpm으로 용해 매질로서는 정제수 900 ml를 사용하여 37±0.5°C에서 용출시험을 진행하였다. 티카그렐러로서 90 mg 해당량을 용출구에 넣고 미리 정한 시간 간격에 따라 용출액 3 ml를 샘플링하고 0.45 µm 주사용 필터를 통해 여과한 후 상기의 HPLC 분석조건에서 분석하여 용출률을 계산하였다.

**결과 및 고찰**

**용해도 실험**

SNEDDS 개발에 적합한 성분을 선정하기 위해 HLB 값의 기준으로 다양한 오일과 계면활성제에 대해 티카그렐러의 용해도 시험을 진행하였다(Fig. 1A). 총 11가지(MCT oil, Castor oil, Coconut oil, Corn oil, Cotton seed oil, Linseed oil, Olive oil, Peanut oil, Peceol, Sesame oil, Soybean oil) 오일 중에서 MCT oil이 티카그렐러의 수용해도(18.7±4.0 µg/ml)를 가장 크게(1324.1±194.9 µg/ml) 증가시켰으며, 계면활성제 총 9가지(Acconon MC8-2, Capryol 90, Labrafil M1944CS, Labrasol, Lauroglycol 90, Poloxamer 188, Span 20, Transcutol HP 및 Tween 80) 중 Tween 80 (6069.1±568.8 µg/ml)과 Labrafil M1944CS (4525.0±549.4 µg/ml)의 순서대로 용해도가 높아진 것으로 나타났다(Fig. 1B). 실험결과에 따라 용해도 증가 효과가 가장 우수한 MCT oil, Tween 80 및 Labrafil M1944CS를 각각 오일, 계면활성제 및 공계면활성제로 선정하였다.

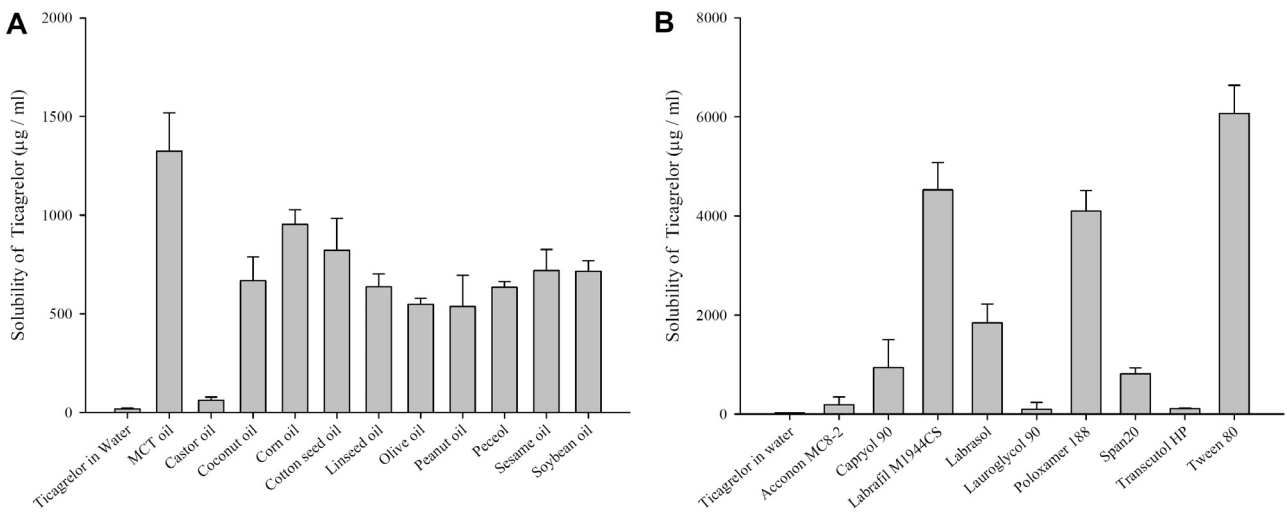


Fig. 1. Screening of carrier for enhancing ticagrelor solubility: (A) oil screening; (B) surfactant screening. Each value represents the mean ± S.D. (n=3).

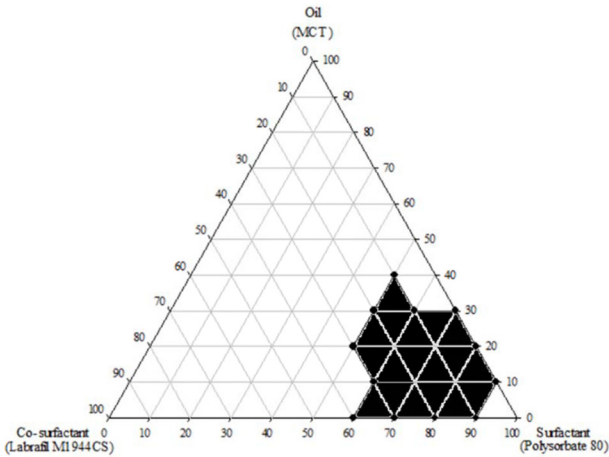


Fig. 2. Pseudo-ternary phase diagram.

**Pseudo-ternary phase diagrams**

MCT oil, Tween 80, Labrafil M1944CS을 이용하여 다양한 조합비의 조성물을 제조하여 자가유화 특성을 육안으로 확인한 후 분산이 잘 되며 에멀전 형성이 잘 되는 ‘good’ 영역은 검은색으로, 분산이 잘 되지 않고 coalescence되거나 오일상의 크립을 형성하는 ‘bad’ 영역은 흰색으로 구분하여 pseudo-ternary phase diagram을 완성하였다[13]. Fig. 2에서 확인할 수 있듯이 MCT oil, Tween 80, Labrafil M1944CS 조합은 넓은 영역에서 자가 유화능을 나타내었다. 실험 결과 에멀전 형성은 계면활성제의 부피가 오일보다 적을 때 효율적이지 않은 것을 확인할 수 있었고 계면활성제와 공계면활성제의 총 비율이 80% (w/w) 이상일 때 자가유화를 통한 미세 에멀전이 효과적으로 형성하였다[15].

**SNEDDS 제조 및 입자크기 측정**

SNEDDS를 물에 희석시킬 때 형성되는 에멀전의 크기는 자가 유화능, 약물 용해도 및 용출 속도에 밀접한 관련이 있기 때문에 에멀전 제형에서 가장 중요한 평가요소중 하나이다 [10]. Fig. 3A의 결과를 바탕으로 오일/계면활성제 비율이 20/80(w/w) 비율에서 에멀전의 Z-평균 직경이 가장 작은 에멀전 크기를 나타내었기 때문에 오일/계면활성제 비율은 20/80(w/w)으로 고정하였다. 다음으로 계면활성제/공계면활성제 비율을 선택하기 위해 SNEDDS의 오일상 비율을 20% MCT oil로 고정하고 다양한 비율의 Tween 80 및 Labrafil M1944CS를 사용하여 액적 크기를 평가하였다(Fig. 3B). 계면활성제인 Tween 80의 비율을 증가시키면 입자 크기가 점차 감소하였으며 Tween 80/Labrafil M1944CS 비율이 70/10 (w/w) 일 때 형성된 에멀전의 입자크기가 가장 작은 것으로 나타났다. 이러한 결과를 바탕으로 MCT oil/Tween 80/Labrafil M1944CS를 20/70/10(w/w/w) 비율로 선정하여 티카그렐라의 첨가 유무에 따른 추가실험을 진행하였다. 약물을 함유하지 않은 액상 SNEDDS는 약 20.56±0.70 nm의 액적 크기, 다분산지수 0.07±0.01, 제타전위 -12.67±0.89 mV를 나타내었으며 (Table 1), 약물을 함유한 액상 SNEDDS는 약 19.46±0.82 nm의 액적 크기, 다분산지수 0.06±0.03, 제타전위 -13.06±0.42 mV의 값을 나타내었다(Fig. 4). 따라서 약물 유무에 따른 입자크기 및 제타전위 값의 변화는 크지 않은 것으로 판단되었다.

**티카그렐라 함유된 고품의 SNEDDS 제조 및 특성 확인**

아래 Table 2의 조성비에 따라 티카그렐라가 함유된 고품 SNEDDS를 제조하였다. 분무건조기를 이용하여 용이하게 고품 상태의 SNEDDS SS1~SS3을 제조할 수 있었다. SS1의 경우 티카그렐라가 함유된 액체 SNEDDS와 이산화규소가 1 : 1

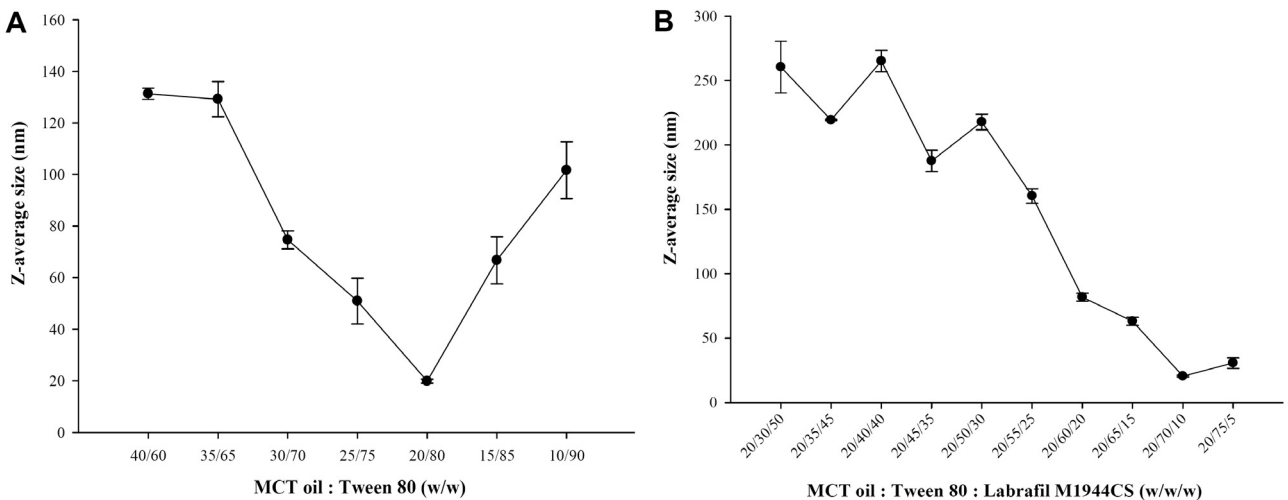


Fig. 3. (A) Effect of oil/surfactant ratio on liquid SNEDDS emulsion droplet size. Each value represents the mean ± S.D. (n=3); (B) Effect of oil/surfactant/co-surfactant ratio on liquid SNEDDS emulsion droplet size. Each value represents the mean ± S.D. (n=3).

Table 1. Physical properties of liquid SNEDDS

Formulation	Z-average diameter (nm)	PDI	Zeta potential (mV)
Liquid SNEDDS (without drug)	20.56±0.70	0.07±0.01	-12.67±0.89
Liquid SNEDDS (with drug)	19.46±0.82	0.06±0.03	-13.06±0.42

(w/w) 로 제조된 고형 SNEDDS이며, SS2과 SS3의 경우 칼슘 실리케이트 또는 메타규산 알루미늄산 마그네슘을 티카그렐러가 함유된 액상의 SNEDDS 와 1 : 1(w/w) 로 분산하여 제조한 고형의 SNEDDS이다. 이산화규소, 칼슘실리케이트 및 메타규산 알루미늄산 마그네슘은 다공성의 물질로 알려져 있으며[20], 액상의 약물 또는 의약 조성물을 고형화 할 때 자주 사용되는 고형화 담체이다[21]. 주사 전자 현미경을 이용하여 확인한 티카그렐러 원료의 입자모양은 침상의 결정형 원료인 것을 알 수 있었다. 분무건조로 제조된 SS1, SS2 및 SS3의 입자 모양은 모두 구형에 가까운 입자 형태를 지니고 있으며, 액상의 SNEDDS 는 다공성 캐리어 표면에 흡착되어 관찰되지 않는 것을 알 수 있었다(Fig. 5). 또한 분말 X선 회절 패턴을 이용하여 확인한 결과(Fig. 6)에서 티카그렐러 원료 및 티카그렐러와 고형 SNEDDS 조성물의 물리적 혼합물에서는 티카그렐러 고유의 결정 패턴을 보여주는 피크가 확인되었지만, 분무건조로 제조된 SS1, SS2 및 SS3 조성물에서는 결정성 피크가 사라져 보이지 않는 것을 알 수 있었다. 시차주사열량계를 이용한 시험에

서 티카그렐러는 140°C 부근에서 흡열 피크를 나타내었으나, SS1~SS3에서는 관찰되지 않았다(Fig. 7). 따라서 제조된 모든 고형의 SNEDDS는 결정형의 티카그렐러가 액상의 SNEDDS 상태로 다공성의 캐리어에 흡착되어 무정형의 티카그렐러로 유지되고 있는 형태를 확인할 수 있었다[9]. 투과 전자 현미경을 이용하여 SS1 처방을 물에 재분산하여 형성된 에멀전의 입자형태를 직접 확인할 수 있었다(Fig. 8). 실험결과 SS1 조성물은 물에 분산될 때 약 20 nm의 크기를 유지한 채 응집되지 않고 구형의 입자 형태를 나타내는 것으로 판단되었다. Table 3에 SS1~SS3을 분산시켰을 때 얻어진 Z-평균 직경, 다분산지수 및 제타전위 값을 정리하였다. 이 중에서 SS1로부터 얻어진 에멀전의 입자크기(21.14±0.77 nm) 및 다분산지수(0.19±0.02)가 가장 작은 값을 나타내었다. 일반적으로 다분산지수가 0.3 이하일 때 균일한 크기분포를 지닌다고 할 수 있기 때문에 형성된 에멀전은 균일한 크기 분포를 지닌다고 볼 수 있었다. 또한 SS2와 SS3으로부터 분산되어 만들어진 나노에멀전의 Z-평균 직경도 40 nm 미만의 크기 및 0.32 이하의 다분산 지수를 나타내었다. SS1~SS3으로부터 얻어진 에멀전의 제타전위 값은 SS1이 -22.41±1.23, SS2가 -13.83±0.91 및 SS3이 -19.72±2.39로 나타났다. 따라서 SS1 조성물의 에멀전이 가장 보관 안정성이 높을 것으로 사료되었다.

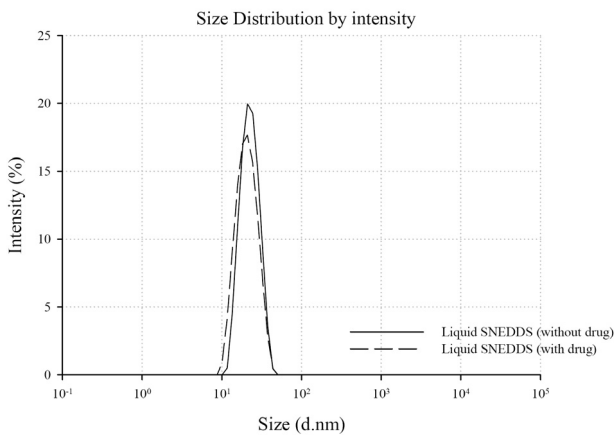


Fig. 4. Particle size distribution of Liquid SNEDDS (without drug) and Liquid SNEDDS (with drug).

Table 2. Composition of ticagrelor-loaded solid SNEDDSs

Formulation	SS1	SS2	SS3
Liquid SNEDDS (Ticagrelor)	3 g (100 mg)	3 g (100 mg)	3 g (100 mg)
Silicon dioxide	3 g	-	-
Calcium silicate	-	3 g	-
Magnesium aluminometasilicate (EtOH)	-	-	3 g (200 g)

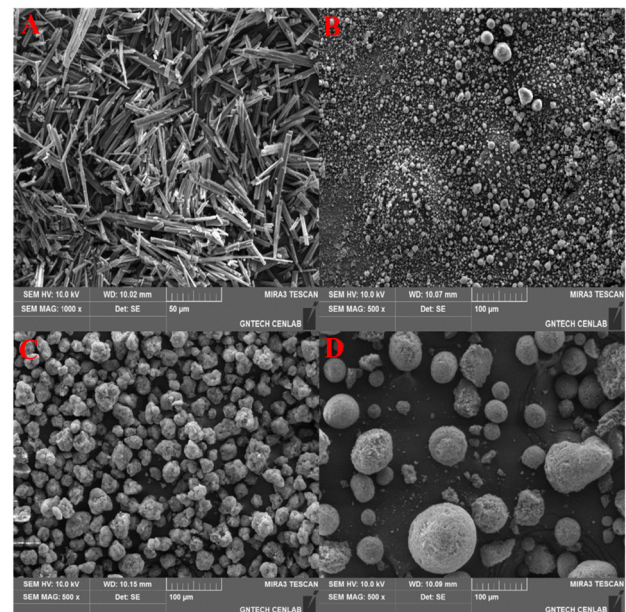


Fig. 5. Scanning electron microscope images: (A) ticagrelor (x1,000); (B) SS1 (x500); (C) SS2 (x500); (D) SS3 (x500).

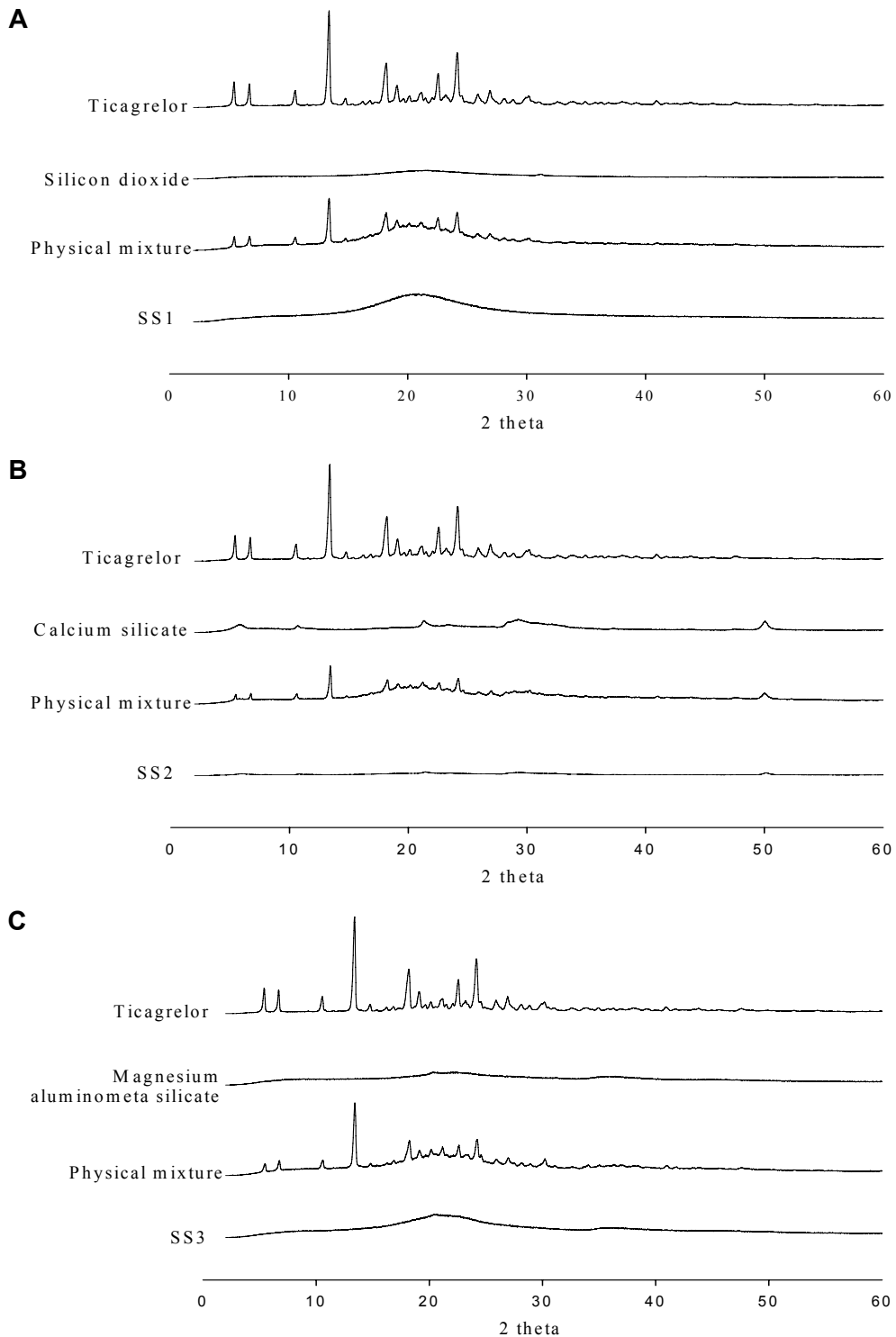


Fig. 6. Powder X-ray diffraction patterns: (A) Solid SNEDDS using silicon dioxide (SS1), (B) Solid SNEDDS using calcium silicate (SS2), (C) Solid SNEDDS using magnesium aluminium silicate (SS3).

**티카그렐라가 함유된 고형의 SNEDDS 분체 물성 평가**

경구용 고형제제를 제조하기 위해서는 우수한 흐름성과 압축성을 나타내는 분말이 필요하다. 따라서 제조된 고형 SNEDDS의 분체물성을 확인하여 흐름성과 압축성이 우수한

조성물을 선정하는 것이 중요하다고 할 수 있다[22]. 안식각은 낮은 값을 가질수록 흐름성이 우수한 것으로 판단되며, Hausner ratio와 Carr's index는 낮은 값을 가질수록 흐름성과 압축성이 우수한 것으로 평가된다[6]. 이산화규소를 이용하여 분무

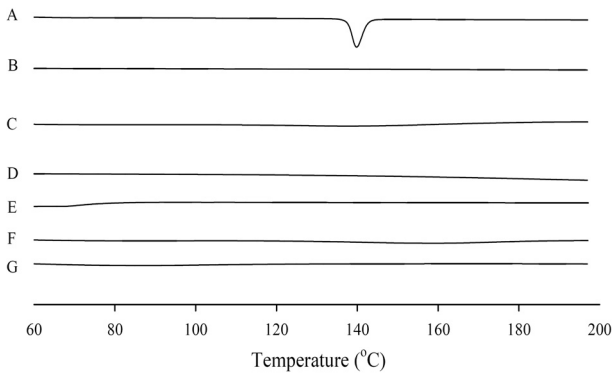


Fig. 7. Differential scanning calorimetry thermograms: (A) Ticagrelor, (B) Silicon dioxide, (C) Calcium silicate, (D) Magnesium aluminometa silicate, (E) SS1, (F) SS2, (G) SS3.

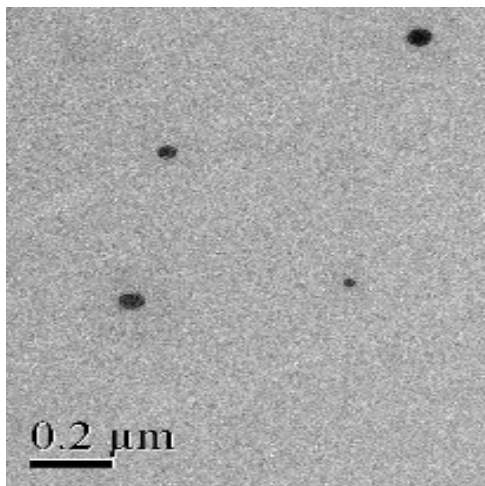


Fig. 8. Transmission electron microscopy image of ticagrelor-loaded solid SNEDDS.

건조법으로 제조한 SS1 분말은 안식각  $18.3 \pm 1.5^\circ$ , Hausner ratio  $1.247 \pm 0.001$ , Carr's index  $19.81 \pm 0.07\%$ 를 나타냈고(Table 4), 칼슘실리케이트를 사용한 분말은 안식각  $22.3 \pm 0.6^\circ$ , Hausner ratio  $1.328 \pm 0.007$ , Carr's index  $24.73 \pm 0.39\%$ 를 나타냈다. 최대 흐름성과 압축성을 지닌 메타규산 알루미늄산 마그네슘을

Table 3. Physical properties of solid SNEDDSs

Formulation	Z-average diameter (nm)	PDI	Zeta potential (mV)
Solid SNEDDS1 (SS1)	$21.14 \pm 0.77$	$0.19 \pm 0.02$	$-22.41 \pm 1.23$
Solid SNEDDS2 (SS2)	$38.66 \pm 2.93$	$0.32 \pm 0.09$	$-13.83 \pm 0.91$
Solid SNEDDS3 (SS3)	$34.38 \pm 1.75$	$0.30 \pm 0.04$	$-19.72 \pm 2.39$

Table 4. Flow properties of solid SNEDDSs

Formulation	Angle of repose ( $\theta$ )	Hausner ratio	Carr's index (%)
Solid SNEDDS1 (SS1)	$18.3 \pm 1.5$	$1.247 \pm 0.001$	$19.81 \pm 0.07$
Solid SNEDDS2 (SS2)	$22.3 \pm 0.5$	$1.328 \pm 0.007$	$24.73 \pm 0.39$
Solid SNEDDS3 (SS3)	$32.3 \pm 2.5$	$1.426 \pm 0.001$	$29.90 \pm 0.05$

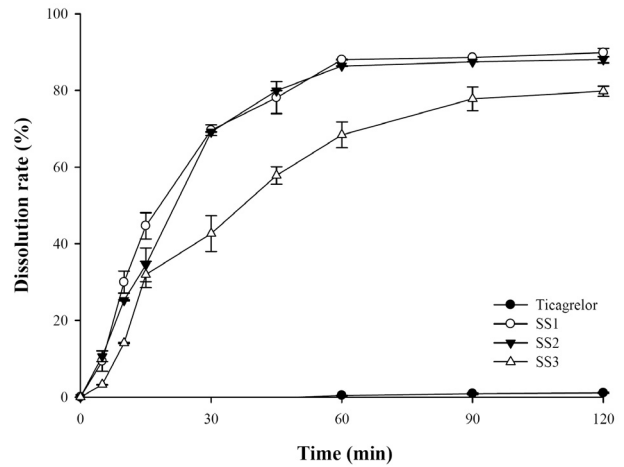


Fig. 9. Release profiles of ticagrelor-loaded solid SNEDDSs in water. Each value represents the mean  $\pm$  S.D. (n=6).

사용한 분말은 안식각  $32.3 \pm 2.5^\circ$ , Hausner ratio  $1.426 \pm 0.001$ , Carr's index  $29.90 \pm 0.05\%$ 를 나타냈다. 이러한 결과를 바탕으로 이산화규소를 이용하여 분무건조법으로 제조한 SS1분말이 흐름성과 압축성이 제일 우수한 것으로 판단되었다.

### 용출시험

티카그렐러 분말 및 티카그렐러가 함유된 고형 SNEDDS를 용출시험 매질로 정제수 900 ml를 사용하여 용출시험을 실시하였다. SS1의 경우 5분, 10분, 15분 시점에서 용출률이  $9.4 \pm 2.7\%$ ,  $30.0 \pm 2.9\%$ ,  $44.7 \pm 3.4\%$  이었으며, SS2의 경우 5분, 10분 및 15분 시점에서의 용출률은  $10.6 \pm 1.4\%$ ,  $25.3 \pm 0.2\%$  및  $34.5 \pm 4.4\%$ 를 나타내었다. SS3의 경우  $3.3 \pm 0.7\%$ ,  $14.11 \pm 0.2\%$ ,  $32.0 \pm 3.4\%$  이었다. 1시간 시점에서의 용출률은 SS1이  $88.0 \pm 0.1\%$ , SS2가  $86.4 \pm 0.1\%$ , SS3가  $68.4 \pm 3.3\%$ 로, SS3의 경우 SS1 및 SS2에 비하여 유의적으로 낮은 용출률을 나타내었다. 그러나 SS1, SS2 및 SS3은 모든 용출시점에서 티카그렐러 분말보다 높은 용출률을 나타내며 용출률이 크게 개선되었음을 확인할 수 있었다(Fig. 9). SS1과 SS2의 경우 15분 시점을 제외하고 모든 용출시점에서 유의적인 차이를 나타내지 않고 유사한 용출률



값을 나타내었다. 그러나 이산화규소로 제조된 SS1이 가장 작은 에멀전 입자크기와 다분산지수 값 및 가장 큰 제타 전위값을 나타내었으며, 흐름성과 압축성이 우수한 것을 고려할 때 고품제제를 제조하기 위한 조성물로 가장 적합할 것으로 사료되었다.

본 연구에서는 난용성인 티카그렐러의 용출률을 개선시키기 위하여 SNEDD를 개발한 후, 다양한 고품화 담체를 이용하여 분무건조 기술을 이용하여 고품의 SNEDDS를 제조하였다. 유상으로는 MCT oil을 선정하였으며, 계면활성제로 Tween 80, 공계면활성제로 Labrafil M1944CS를 선정한 후 고품화 담체로는 이산화규소, 칼슘실리케이트, 메타규산 알루미늄산 마그네슘을 이용하여 분무건조 기술로 고품의 SNEDDS를 제조하였다. 제조된 고품 SNEDDS에 대하여 물리화학적 특성, 분체물성평가 및 용출시험을 진행하였다. 다양한 캐리어에 흡착시켜 얻어진 고품 SNEDDS는 무정형 티카그렐러를 함유한 구형의 분말 입자로 제조되었고, 티카그렐러 원료에 비하여 용출률이 개선된 것을 확인할 수 있었다. 물에 재분산되어 만들어진 나노에멀전의 크기는 모두 40 nm 미만의 크기를 나타내었다. 이산화규소를 이용하여 만들어진 SS1 조성물의 경우 입자크기와 다분산지수가 제일 작았으며, 제타 전위 값이 가장 큰 것을 확인할 수 있었다. 또한 흐름성과 압축성값이 제일 우수하였다. 따라서 본 연구에서 이산화규소를 이용하여 얻어진 티카그렐러를 함유한 고품의 SNEDDS인 SS1 조성물의 경우 난용성인 티카그렐러의 경구용 고품제제화를 위한 연구에 활용가능성이 뛰어난 나노입자성 약물전달시스템으로 활용될 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

## 감사의 글

본 논문은 2020~2021년도 경상국립대학교 대학회계 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

## The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

## References

- Čerpnjak, K., Zvonar Pobirk, A., Vrečer, F. and Gašperlin, M. 2015. Tablets and minitables prepared from spray-dried SMEDDS containing naproxen. *Int. J. Pharm.* **495**, 336-346.
- Cho, H. Y., Park, E. J., Kang, H. A., Lee, S., Park, C. H. and Moon, Y. B. 2004. Bioequivalence of rispen tablet to risperdal tablet (Risperidone 2 mg). *J. Kor. Pharm. Sci.* **34**, 139-145.
- Din, F. U., Mustapha, O., Kim, D. W., Rashid, R., Park, J. H., Choi, J. Y., Ku, S. K., Yong, C. S., Kim, J. O. and Choi, H. G. 2015. Novel dual-reverse thermosensitive solid lipid nanoparticle-loaded hydrogel for rectal administration of flurbiprofen with improved bioavailability and reduced initial burst effect. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **94**, 64-72.
- Dokania, S. and Joshi, A. K. 2015. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) - Challenges and road ahead. *Drug Deliv.* **22**, 675-690.
- Husted, S. and Van Giezen, J. J. J. 2009. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist. *Cardiovasc. Ther.* **27**, 259-274.
- Jung, J. H. and Jin, S. G. 2020. Fabrication and characterization of gastrodia elata-loaded particles for increased moisture stability. *J. Kor. Powder Metall. Inst.* **27**, 241-246.
- Kang, J. H., Oh, D. H., Oh, Y. K., Yong, C. S. and Choi, H. G. 2012. Effects of solid carriers on the crystalline properties, dissolution and bioavailability of flurbiprofen in solid self-nanoemulsifying drug delivery system (solid SNEDDS). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **80**, 289-297.
- Kim, D. S., Cho, J. H., Park, J. H., Kim, J. S., Song, E. S., Kwon, J., Giri, B. R., Jin, S. G., Kim, K. S., Choi, H. G. and Kim, D. W. 2019. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for improved oral delivery and photostability of methotrexate. *Int. J. Nanomed.* **14**, 4949-4960.
- Kim, D. W., Kwon, M. S., Yousaf, A. M., Balakrishnan, P., Park, J. H., Kim, D. S., Lee, B. J., Park, Y. J., Yong, C. S., Kim, J. O. and Choi, H. G. 2014. Comparison of a solid SMEDDS and solid dispersion for enhanced stability and bioavailability of clopidogrel napadisilate. *Carbohydr. Polym.* **114**, 365-374.
- Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J., Kim, H., Cho, J., Yun, G. and Lee, J. 2014. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J. Pharm. Sci.* **9**, 304-316.
- Livia, M. B., Joanna, W. M., Camila, F. A. G., Andreas, S. L. M., Nadia, M. V., Elfrides, E. S. S., Martin, S. and Cássia, V. G. 2017. HPLC method for simultaneous analysis of ticagrelor and its organic impurities and identification of two major photodegradation products. *Eur. J. Pharm. Sci.* **97**, 22-29.
- Moghimpour, E. D., Salimi, A. Y., Karami, M. S. and Isazadeh, S. R. 2013. Preparation and characterization of dexamethasone microemulsion based on pseudoternary phase diagram. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* **3**, 105-112.
- Mustapha, O., Kim, K. S., Shafique, S., Kim, D. S., Jin, S. G., Seo, Y. G., Youn, Y. S., Oh, K. T., Lee, B. J., Park, Y. J., Yong, C. S., Kim, J. O. and Choi, H. G. 2017. Development of novel cilostazol-loaded solid SMEDDS using a SPG-membrane emulsification technique: Physicochemical characterization and *in vivo* evaluation. *Colloids Surf. B.* **150**, 216-222.
- Oktay, A. N., Karakucuk, A., Ilbasimis, T. S. and Celebi, N. 2018. Dermal flurbiprofen nanosuspensions: Optimization with design of experiment approach and *in vitro* evaluation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **122**, 254-263.
- Patel, D. and Sawant, K. 2009. Self micro-emulsifying drug delivery system: formulation development and biopharmaceutical evaluation of lipophilic drugs. *Curr. Drug Deliv.* **6**,



- 419-424.
16. Paudel, A., Worku, J., Meeus, S. and Guns, G. 2013. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying formulation and process considerations. *Int. J. Pharm.* **453**, 253-284.
  17. Prajapati, S. T., Joshi, H. A. and Patel, C. N. 2012. Preparation and characterization of self-microemulsifying drug delivery system of olmesartan medoxomil for bioavailability improvement. *J. Pharm.* **2013**, 1-9.
  18. Rudrangi, S. R., Kaialy, W., Ghori, M. U., Trivedi, V., Snowden, M. J. and Alexander, B. D. 2016. Solid-state flurbiprofen and methyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes prepared using a single-step, organic solvent-free supercritical fluid process. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **104**, 164-170.
  19. Sarwar, B., Om, P. K., Sumant, S., Babita, G., Rajneet, K. K. and Bhupinder, S. 2016. Solid self-nanoemulsifying systems of olmesartan medoxomil: Formulation development, micromeritic characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Powder Technol.* **294**, 93-104.
  20. Sarwar, B., Suryakanta, S., Harendra, P. S., Ch, N. P. and ME, B. R. 2012. Development, optimization, and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems of valsartan using porous carriers. *AAPS PharmSciTech.* **13**, 1416-1427.
  21. Sharma, S., Sher, P., Badve, S. and Pawar, A. 2005. Adsorption of meloxicam on porous calcium silicate: characterization and tablet formulation. *AAPS PharmSciTech.* **6**, E618-615.
  22. Tan, S., Rao, S. and Prestidge, C. A. 2013. Transforming lipid-based oral drug delivery systems into solid dosage forms: An overview of solid carriers, physicochemical properties, and biopharmaceutical performance. *Pharm. Res.* **30**, 2993-3017.
  23. Vithani, K., Hawley, A., Jannin, V., Pouton, C. and Boyd, B. J. 2018. Solubilization behavior of poorly water-soluble drugs during digestion of solid SMEDDS. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **130**, 236-246.
  24. Wang, X. L., Yi, M. Z., Liu, Z. M. and Song, Z. Y. 1983. Absorption, distribution and excretion of biphenyl dimethyl dicarboxylate (BDD). *Acta. Pharm. Sin. B.* **18**, 892-899.

## 초록 : 다공성의 캐리어를 이용한 티카그렐러 함유 고형의 자가 나노유화 약물전달시스템 개발

최형주 · 김경수\*

(경상국립대학교 제약공학과)

자가 나노유화 약물전달시스템(SNEDDS)은 오일, 계면활성제, 공계면활성제의 균질한 혼합물로서 가벼운 교반에 의해도 에멀전 형성이 가능하고 분산 시 200 nm 이하 범위의 입자 크기를 갖는 나노 에멀전을 형성하는 약물 수송체를 말한다. SNEDDS는 난용성이며 생체이용률이 낮은 소수성약물의 흡수율을 높일 수 있는 뛰어난 가용화 방법으로 알려져 있다. 본 연구에서는 난용성인 티카그렐러에 대한 용해도가 높은 유상으로 MCT oil과, 계면활성제로 Tween 80, 공계면활성제로 Labrafil M1944CS를 사용하여 SNEDDS를 개발하고, 분무건조기술을 이용하여 다양한 다공성의 캐리어에 흡착시켜 고형의 SNEDDS를 제조하였다. 제조된 고형의 SNEDDS에 대하여 물리화학적 특성 및 분말특성을 평가한 후 용출시험을 진행하였다. 본 연구를 통해 얻어진 다공성의 캐리어에 흡착시켜 만들어진 다양한 고형 SNEDDS에서 티카그렐러의 결정형은 무정형으로 변환된 것을 확인할 수 있었다. 또한 제조된 고형의 SNEDDS 조성물들은 모두 원료에 비하여 우수한 용출양상을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 특히 이산화규소를 통해 얻어진 고형의 SNEDDS 조성물의 입자크기와 다분산지수가 제일 작았으며 흐름성과 압축성도 제일 우수하였다. 따라서 이산화규소를 통해 얻어진 고형의 SNEDDS 조성물은 난용성인 티카그렐러의 경구 고형제제화 연구에 적합한 약물 전달 시스템인 것을 확인할 수 있었다.