

# مطالعه و مشخصه‌یابی برون‌تنی حلقه ماتریسی درون واژینال سیلیکونی حامل هورمون لوونورژسترل: روشی مناسب هورمون درمانی جایگزین

فاطمه حسین‌زاده<sup>۱</sup>، هادی تابش<sup>۱\*</sup>، فرح فرزانه<sup>۲</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** بین ۳ تا ۳۰ درصد زنان در سنین باروری دچار خونریزی غیرطبیعی رحمی می‌شوند. حلقه‌های واژینال از جمله سیستم‌های مورد توجه برای رسانش موضعی هورمون‌ها هستند که به دلیل ساختار پلیمری خود امکان رهایش پیوسته و کنترل شده دارو را فراهم می‌کنند. در این مطالعه طراحی و ساخت حلقه واژینال ماتریسی حاوی لوونورژسترل مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش بررسی:** در مطالعه تجربی حاضر، ابتدا دو قطعه قالب آلومینیومی طراحی شدند، سپس دو جزء پایه (A) و کراس لینکر پلیمر (B) به همراه لوونورژسترل مخلوط و طی روش قالب‌گیری تزریقی، ۴۸ حلقه پلیمری حاوی لوونورژسترل ساخته شدند. جهت رسیدن به مقادیر رهایش مدنظر در بازه زمانی مشخص، اثر دما، rpm، محیط رهایش، مقادیر بارگذاری اولیه مختلف، درصد کراس لینکر و مدل ریاضی برای پیش‌بینی رهایش و آزمون تورم بررسی شد.

**نتایج:** در نتیجه انجام آزمایشات مشخص شد که با افزایش بارگذاری دارو، میزان رهایش افزایش و با بالا رفتن درصد کراس لینکر، رهایش دارو کاهش می‌یابد. در نهایت حلقه  $A:B=100:9.5$  با میزان بارگذاری اولیه  $0.2$  درصد لوونورژسترل نسبت به سیلیکون به عنوان حلقه مورد نظر انتخاب شد و آزمایشات رهایش در دمای  $37^{\circ}C$ ، دور شیکر ۸۰ و محیط رهایش حاوی ۱۰ درصد اتانول انجام گرفت. مقادیر رهایش دارو با دستگاه طیف‌سنج نوری اندازه‌گیری و با نرم‌افزار آماری SPSS version 16 تحلیل شدند.

**نتیجه‌گیری:** باتوجه به نتایج می‌توان دریافت حلقه واژینال ماتریسی طراحی شده حاوی لوونورژسترل، سیستم دارورسانی مناسبی برای رهایش پیوسته لوونورژسترل جهت درمان خونریزی غیرطبیعی رحمی محسوب می‌شود که باتوجه به میزان بارگذاری اولیه دارو و درصد کراس لینکر به کار رفته می‌توان به ضریب نفوذ و میزان رهایش مدنظر در یک بازه زمانی مشخص دست یافت.

**واژه‌های کلیدی:** حلقه‌های واژینال، سیلیکون، لوونورژسترل، رهایش دارو، خونریزی غیرطبیعی رحمی

**ارجاع:** حسین‌زاده فاطمه، تابش هادی، فرزانه فرح. مطالعه و مشخصه‌یابی برون‌تنی حلقه ماتریسی درون واژینال سیلیکونی حامل هورمون لوونورژسترل: روشی مناسب هورمون درمانی جایگزین. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۱): ۷۴-۴۴۲.

۱- گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۲۱-۸۶۰۹۳۴۱۹، پست الکترونیکی: hadi.tabesh@ut.ac.ir، صندوق پستی: ۱۴۳۹۵۷۱۳۱

از طریق دستگاه گوارشی و حذف متابولیسم عبور اول کبدی، عروق خونی همگن و متراکم و در نتیجه وجود جریان خونی زیاد و نفوذپذیری مخاطی بالا را شامل می‌شود و بنابراین روت مناسبی برای دارورسانی به حساب می‌آید. دارورسانی واژینال از طریق فرمولاسیون‌های مختلف شامل میکرومولسیون‌ها، فوم‌ها، نیمه جامدات، قرص‌ها و تامپون‌ها انجام می‌شود. علی‌رغم طیف وسیع فرمولاسیون‌های رایج مورد استفاده در کاربردهای واژینال، رسانش مواد مؤثره دارویی از واژن به دلیل زمان ماندگاری پایین دارو در محیط واژن و عدم تنظیم جذب دارو در طول اپیتلیوم واژن همچنان چالش برانگیز است. حلقه‌های واژینال نوعی سیستم دارورسانی پلیمری هستند که قابلیت رهایش طولانی‌مدت یک یا چندین ماده مؤثره دارویی را در طول هفته‌ها و ماه‌ها ضمن ارائه خواص پایداری بهبود یافته دارو و عدم نشت دارو دارند. تاکنون هفت حلقه واژینال تجاری‌سازی شده‌اند که از این بین دو حلقه Nuvaring® و Ornibel® از پلیمر اتیلن‌وینیل‌استات و پنج حلقه Estring®، Fertiring®، Femring®، Progering® و Anovera® از الاستومرهای سیلیکون ساخته شده‌اند. حلقه‌های تجاری‌سازی شده نامبرده قابلیت رهایش طولانی‌مدت ترکیبات استروئیدی را جهت کاربردهای هورمون درمانی جایگزین و پیشگیری از بارداری نشان داده‌اند. به‌علاوه نوعی حلقه واژینال رهایش دهنده داروی ضد ویروسی داپوپیرین جهت پیشگیری از ابتلا به ویروس نقص سیستم ایمنی انسانی (HIV) در حال طی کردن مراحل دریافت تأییدیه از آژانس دارویی اروپا (EMA) است. به‌طور کلی تاکنون از الاستومرهای سیلیکون، اتیلن‌وینیل‌استات‌ها، پلی‌یورتان‌ها و پلیمرهای دیگری چون آکاسیا گام، هیدروکسی‌اتیل‌متاکریلات (HEMA)، سدیم متاکریلات (SMA) و هیدروژل پلی‌اکریلامید در ساخت حلقه‌های واژینال بهره گرفته شده است (۳،۲). با وجود طراحی‌های مختلف ارائه شده برای حلقه‌های واژینال دو نوع ماتریکسی (Matrix) و مخزنی (Reservoir) رایج‌ترین نوع طراحی به‌شمار می‌روند. در حلقه‌های ماتریکسی دارو به‌طور همگن درون ماتریس پلیمر پراکنده یا حل می‌شود و نفوذ دارو از حلقه کنترل‌کننده رهایش دارو است. نرخ رهایش دارو به چندین فاکتور شامل انحلال‌پذیری و ضریب نفوذ دارو در پلیمر، میزان بارگذاری دارو و مساحت سطح حلقه بستگی دارد. تماس حلقه با سیال واژن ابتدا منجر به رهایش داروی نزدیک به سطح حلقه

خونریزی غیر طبیعی رحمی (Abnormal uterine bleeding (AUB)) در قالب مجموعه‌ای از عوامل شامل خونریزی شدید قاعدگی (Heavy menstrual bleeding (HMB))، خونریزی بین قاعدگی (Intermenstrual bleeding) و ترکیبی از خونریزی قاعدگی شدید و طولانی‌مدت توصیف می‌شود. بیماری خونریزی غیرطبیعی رحمی تحت شرایطی که با سرنام PALM-COEIN شناخته می‌شود، تشخیص داده می‌شود. PALM شامل پلیپ (Polyp)، آدنومیوزیس (Adenomyosis)، لیومیوم (Leiomyoma) و بدخیمی (Malignancy) و COEIN شامل اختلال انعقاد خون (Coagulopathy)، مشکلات تخمدانی (Ovulatory disorders)، اندومتریال (Endometrial)، مسائل یاتروژنیک (Iatrogenic) و مشکلات دسته‌بندی نشده (Not classified) است. با توجه به شدت علائم بیماری روش درمان دارویی یا جراحی در نظر گرفته می‌شود. درمان‌های دارویی در دو دسته داروهای هورمونی و غیر هورمونی دسته‌بندی می‌شوند. درمان‌های غیر هورمونی شامل آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) هستند که حجم خونریزی را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهند که البته در حضور پاتولوژی مشخصی مثل فیبروئیدهای رحمی اثربخشی پایینی دارند. درمان‌های هورمونی شامل قرص‌های کانتراستپتیو خوراکی ترکیبی (COCP) و پروژسترون‌ها بسیار مورد استفاده هستند که عوارض جانبی مربوط به قرص‌های خوراکی مصرف طولانی‌مدت آن‌ها را محدود می‌کند. سیستم‌های درون رحمی شامل لوونورژسترل (LNG-Intra uterine system (LNG-IUS)) نیز از جمله سیستم‌های اثربخش محسوب می‌شوند. اگرچه جای‌گذاری IUS درون رحم به‌خصوص در مواردی که جراحات ناشی از فیبروئیدهای زیر مخاطی وجود دارد و یا فیبروئیدها ساختار حفره رحمی را تغییر داده‌اند مشکل است. آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRHa) در بیش از ۹۰ درصد زنان منجر به آمنوره می‌شود. در موارد وجود فیبروئید، این درمان به‌طور مؤثری سایز فیبروئیدها را کاهش می‌دهد. البته عوارض جانبی همچون حالت هیپواستروژنیک متوجه افراد تحت درمان هست و نباید طول دوره مصرف طولانی شود (۱). دارورسانی از طریق روت واژینال مزایای مختلفی چون مساحت سطح بالا، راحتی استعمال، عدم جذب

پروژه ساخت حلقه به آن اضافه می‌شود. در این مطالعه مشخصه‌یابی برون‌تنی ۴۸ عدد حلقه سیلیکونی حاوی لوونورژسترل در محیط رهایش مناسب بررسی شده و نمونه بهینه مشخص شده است.

## روش بررسی

### طراحی و ساخت قالب

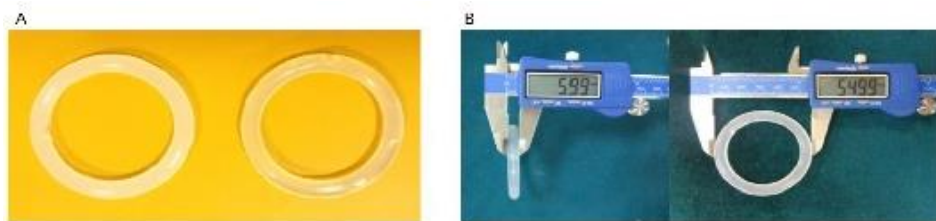
در مطالعه تجربی حاضر، برای ساخت حلقه واژینال از قالب دو قطعه‌ای آلومینیومی استفاده شده است که برای طراحی قالب، نرم افزار SolidWorks 2014 به کار رفته است. بعد از اینکه طراحی قالب انجام شد، روی شمش آلومینیومی توسط دستگاه CNC حکاکی می‌شود و به منظور صیقلی شدن، سطح داخلی آن کاملاً پرداخت می‌شود. پرداخت قسمت‌های داخلی قالب از این جهت بسیار حائز اهمیت است که سیلیکون به سطح قالب نچسبد و از طرفی سطح حلقه کاملاً صاف باشد. چرا که ممکن است شیاری در اثر برش کاری قالب روی سطح حلقه ایجاد شود و روی ضخامت حلقه اثر بگذارد. برای ساخت حلقه ماتریسی حاوی لوونورژسترل از سیلیکون مایع دو جزئی XTX45 ساخت شرکت Zhermack ایتالیا استفاده شده است. جزء A آن، بخش پایه پلیمر و جزء B، بخش سفت کننده یا کراس لینک کننده پلیمر است که به پایه پلیمر اضافه می‌شود و با ایجاد پیوند بین زنجیره‌های پلیمری باعث سفت شدن پلیمر می‌شود. نسبت‌های مختلف دو جزء سیلیکون با هم ترکیب می‌شوند تا سیلیکون جامد با درجه نرمی مختلف ایجاد شود. پس از اینکه این دو بخش باهم مخلوط شدند، در دمای محیط حدود ۱/۵ ساعت برای انجام مراحل بعدی روی پلیمر قبل از قالب‌گیری زمان وجود دارد. در دمای محیط حدود ۱۵ ساعت زمان برای سفت شدن پلیمر لازم است. دما روی سفت شدن پلیمر اثر مستقیم دارد. اگر درجه حرارت محیطی که در آن با این پلیمر کار می‌شود به ۴۰ درجه سانتی‌گراد افزایش یابد، زمان‌های مذکور تقریباً نصف می‌شوند. بنابراین باید دمای محیط را به نحوی تنظیم کرد که با مشکلاتی همچون سفت شدن و غیرقابل استفاده شدن پلیمر برای قالب‌گیری مواجه نشد. برای ساخت حلقه ماتریسی حاوی داروی لوونورژسترل از

می‌شود و سپس ناحیه تخلیه‌ای (depletion zone) ایجاد می‌شود که به سمت داخل حلقه حرکت می‌کند و در نتیجه نرخ رهایش دارو با گذشت زمان کاهش می‌یابد. در حلقه‌های ماتریسی رهایش دارو متناسب با مجذور زمان است. سیستم‌های مخزنی در قالب یک هسته حلقه دارو و غشایی پوشاننده که وظیفه رسانش دارو را دارد طراحی می‌شوند. میزان بارگذاری دارو درون هسته حلقه به حدی است که باعث حفظ محلول اشباع دارو در یک بازه زمانی مشخص می‌شود (۴). در مطالعه‌ای که توسط لوکسلی و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در کشور آمریکا انجام گرفته است، داروی ضد ویروس UC781 و هورمون LNG به ترتیب به منظور پیشگیری از ابتلا به ویروس HIV و بارداری ناخواسته درون حلقه‌های واژینال ساخته شده است. اتیلن‌وینیل استات بارگذاری شدند. طی نتیجه‌گیری انجام شده نرخ رهایش هر دارو با میزان بارگذاری دارو متناسب بوده و مستقل از داروی دیگر رهایش نشان داده است. هم چنین به مدت سه ماه در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۷۵ درصد پایدار بوده است (۵). در مطالعه‌ای از بوید و همکارانش که در سال ۲۰۱۶ انجام گرفته است نیز هورمون LNG و داروی ضد ویروس داپیویرین به طور همزمان به منظور پیشگیری از بارداری و ابتلا به HIV درون حلقه ماتریکی سیلیکونی بارگذاری شدند و در طول دو بازه زمانی ۶۰ روزه برای حلقه ماتریسی و ۱۸۰ روزه برای حلقه مخزنی رهایش پیوسته‌ای از خود نشان دادند (۶). پدرو و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در کشور آمریکا حلقه واژینال لود شده با داروی تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات جهت پیشگیری از ابتلا به HIV و ویروس هرپکس سیمپلکس (HSV) استفاده کردند و حلقه‌های طراحی شده بیش از یک میلی‌گرم در روز داروی مورد نظر را به مدت ۳۰ روز رهایش دادند (۷). در مطالعه دیگری که توسط مالکوم انجام شده است داروی nonoxynol-9 به منظور پیشگیری از HIV درون حلقه‌های واژینال ماتریکی سیلیکونی لود شده است که با رهایش روزانه ۲ میلی‌گرم در بازه زمانی ۸ روزه، روش مؤثری معرفی شده است (۸).

راهکار پیشنهادی ما در این پروژه برای درمان بیماری خونریزی غیرطبیعی رحمی، به کارگیری روش هورمون درمانی جایگزین است که به این منظور نوعی حلقه واژینال ماتریسی سیلیکونی ((MatrixDispersion (MD) طراحی شده و توسط قالب مناسب ساخته می‌شود. هورمون لوونورژسترل در

محیط رهایش روی میزان رهایش دارو، در هریک از آزمایش‌ها دو سری حلقه مشابه با ۸ درصد کراس لینکر و بارگذاری لوونورژسترل به میزان ۰/۲ درصد وزنی نسبت به سیلیکون در نظر گرفته شدند و رهایش دارو از آن‌ها به مدت ۸ روز مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی اثر دما روی میزان رهایش، هر سری از حلقه‌ها در دو انکوباتور یکی با دمای ۲۵ و دیگری ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. جهت بررسی rpm، هر سری از حلقه‌ها در دو انکوباتور یکی با rpm=۸۰ و دیگری rpm=۱۸۰ قرار گرفتند و برای بررسی اثر محیط رهایش، بافر سدیم استات ۲۵ mM با pH=۴/۵ یکی حاوی ۱۰ و دیگری ۲۵ درصد اتانول آماده سازی گردید و نمونه‌ها در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه و rpm=۸۰ قرار داده شده و رهایش دارو از آن‌ها ارزیابی شد. جذب نوری از نمونه‌ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۴۷ نانومتر بررسی می‌شود. غلظت داروی آزاد شده در محیط رهایش را می‌توان به کمک جذب نوری بدست آمده و نمودار استاندارد رهایش به دست آورد.

روش قالب‌گیری تزریقی استفاده می‌شود. برای این کار ابتدا ۱۰ گرم از جزء A پلیمر را در ظرفی ریخته و باتوجه به میزان سفتی مدنظر، جزء B به آن اضافه می‌شود. حال به میزان درصد مشخصی از وزن نهایی ترکیب (۰/۱، ۰/۲ یا ۰/۴ درصد)، به آن لوونورژسترل اضافه می‌گردد. ترکیب حاصل توسط همزن مکانیکی کاملاً ترکیب می‌شود تا یکنواخت شود. به دلیل ویسکوزیته بالای این ترکیب، هنگام هم‌زدن حباب‌های زیادی در آن ایجاد می‌شود که این حباب‌ها در بارگذاری و رهایش دارو اثرگذار است و باعث ایجاد تغییرات اساسی در خواص مکانیکی حلقه می‌شود، بنابراین باید این ترکیب قبل از تزریق حباب‌زدایی شود که به این منظور از آون خلأ استفاده گردید. پس از حباب‌زدایی، ترکیب پلیمر و دارو به قالب تزریق می‌شود. پلیمر باید به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط قرار گیرد تا کاملاً سفت و از قالب جدا شود. در شکل (۱) قسمت (A) دو نمونه از حلقه‌های MD ساخته شده به روش قالب‌گیری تزریقی و در قسمت (B) ابعاد حلقه پس از مرحله پخت نشان داده شده است. برای بررسی میزان اثرگذاری دما، rpm و



شکل ۱: نمونه‌ای از حلقه‌های MD ساخته شده به روش قالب‌گیری تزریقی (A) و ابعاد حلقه پس از مرحله پخت (B)

بررسی اثر دما، rpm و محیط رهایش روی میزان رهایش لوونورژسترل

گذاشته می‌شود. نمونه‌گیری به صورت روزانه و به مدت ۲۰ روز انجام می‌گیرد. محیط رهایش به صورت روزانه تعویض می‌شود. بررسی اثر کراس لینکر روی میزان رهایش لوونورژسترل از حلقه‌های MD

برای بررسی اثر کراس لینکر، حلقه‌های با درصدهای مختلف عامل کراس لینکر با مشخصات A:B=۱۰۰:۷، A:B=۱۰۰:۵، A:B=۱۰۰:۹، A:B=۱۰۰:۸، A:B=۱۰۰:۱۰ و A:B=۱۰۰:۹.۵ ساخته شدند و تست رهایش روی آن‌ها انجام گرفت.

بررسی سه بارگذاری اولیه مختلف روی میزان رهایش لوونورژسترل  
برای انتخاب میزان بارگذاری اولیه بهینه جهت رسیدن به میزان رهایش در محدوده مورد نظر درمانی، سه سری حلقه حاوی ۸ درصد کراس لینکر با بارگذاری‌های ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۴ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون (wLNG/wSilicone) در ۱۰۰ میلی‌لیتر بافر سدیم استات ۲۵ میلی‌مولار با pH=۴/۵ و ۱۰ درصد اتانول قرار می‌گیرد و سپس در شیکر انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و rpm ۸۰

## مدل ریاضی برای پیش‌بینی ره‌ایش لوونورژسترل از حلقه‌های MD

برای پیش‌بینی ره‌ایش یک داروی جامد که به‌صورت همگن در یک حلقه پلیمری ماتریسی حل شده است از معادله هیگوجی استفاده می‌شود (۱۱، ۱۰، ۹) و طبق رابطه  $Q = [2(A-C_p)C_p D_p t]^{0.5}$  که در آن Q مقدار ره‌ایش تجمعی دارو از واحد سطح حلقه ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ )، A میزان بارگذاری اولیه دارو در واحد حجم حلقه ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ )،  $C_p$  میزان حلالیت دارو در الاستومر سیلیکون ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) و  $D_p$  ضریب نفوذ دارو در الاستومر سیلیکون ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) است، نمودار ره‌ایش تجمعی لوونورژسترل برحسب مجذور زمان رسم شده و مقادیر ضریب نفوذ دارو محاسبه می‌شود.

### آزمون تورم حلقه‌های MD

برای انجام تست تورم ابتدا وزن خشک ( $W_d$ ) حلقه‌ها اندازه‌گیری می‌شود سپس حلقه‌ها در محیط ره‌ایش بافر سدیم استات ۲۵ میلی مولار با  $\text{pH}=4/5$  در شیکر انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و  $80\text{ rpm}$  قرار می‌گیرند. روزانه به مدت یک هفته، حلقه‌ها از محیط ره‌ایش خارج و خشک می‌شوند و توزین می‌شوند ( $W_f$ ). میزان تورم حلقه‌ها طبق رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\text{درصد تورم} = [(W_f - W_d) / W_d] * 100 \quad (1)$$

### تجزیه و تحلیل آماری

بررسی آماری این مطالعه با آزمون همبستگی اسپیرمن (spearman correlation) انجام گرفته است. آنالیزها با نرم‌افزار SPSS version 16 انجام شده و مقادیر P کمتر از  $0/01$  ( $P < 0/01$ ) به‌عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شده است.

### ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید شده است (کد اخلاق SBMU.RETECH.REC.1395.21).

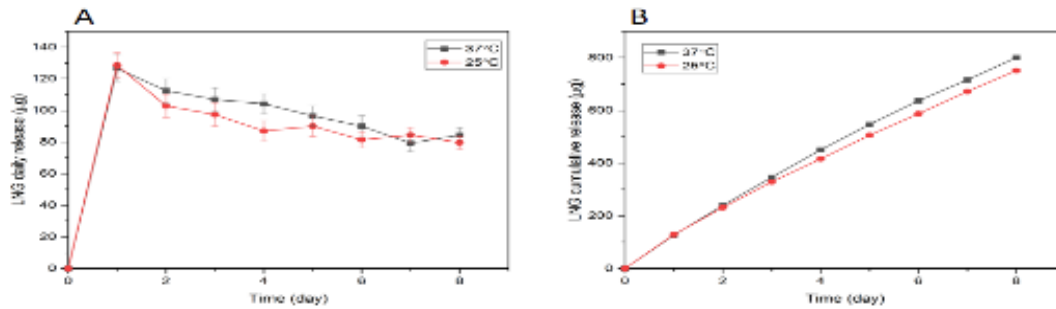
### نتایج

شکل‌های (۲)، (۳) و (۴) به‌ترتیب اثر دما، rpm و محیط ره‌ایش روی ره‌ایش لوونورژسترل از نمونه‌های ۰/۲ درصد وزنی

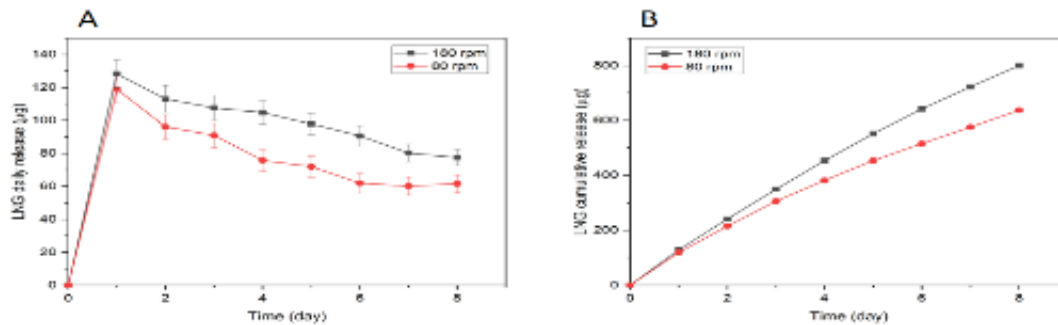
لوونورژسترل به سیلیکون حاوی ۸ درصد کراس لینکر نشان داده شده است. به‌طور کلی جهت اعتبارپذیری نمونه‌ها از هر پروتوتایپ سه نمونه ساخته شده و سه بار آزمایش انجام گرفته است و نتیجه به‌عنوان میانگین این سه آزمایش گزارش شده است. همان‌طور که در شکل (۲) مشهود است، دما اثر زیادی روی ره‌ایش لوونورژسترل از حلقه‌های MD ندارد. باتوجه به اینکه دمای محیط واژینال همواره در حال تغییر است و تحت تأثیر عوامل مختلفی چون شرایط قاعدگی و تخمک‌گذاری تغییر می‌کند، این نتیجه نشان می‌دهد که پروفایل ره‌ایش در اثر این تغییرات دمایی، تغییر شدیدی نخواهد داشت. هم‌چنین باتوجه به شکل (۳) و نتایج حاصل از آزمایشات می‌توان rpm را یک فاکتور مؤثر در ره‌ایش لوونورژسترل در نظر گرفت، به این صورت که با افزایش rpm ره‌ایش لوونورژسترل افزایش می‌یابد. بنابراین فاکتور rpm بایستی در بهینه‌سازی میزان ره‌ایش دارو مورد توجه قرار گیرد. در این پژوهش علی‌رغم بالاتر بودن میزان ره‌ایش در حالت دور شیکر ۱۸۰ از دور ۸۰ استفاده می‌کنیم چراکه در این حالت شرایط به محیط واژینال نزدیک‌تر بوده و نتایج منطقی‌تری حاصل می‌شود. برای بهینه‌سازی ره‌ایش دارو باید به اثر محیط ره‌ایش نیز توجه کرد. یکی از شرایطی که باعث افزایش ره‌ایش دارو در محیط برون تنی می‌شود، افزایش حلالیت دارو در محیط ره‌ایش است. سیلیکون پلیمری بسیار آب‌گریز است و از طرفی محیط ره‌ایش مورد استفاده (بافر سدیم استات) یک محیط آبی است. به همین دلیل نفوذ این محیط به داخل پلیمر برای اینکه دارو را در خود حل و از پلیمر خارج کند، خیلی پایین است. باتوجه به اینکه محیط واژینال یک محیط لیپوفیل است، برای شبیه‌تر شدن شرایط برون تنی به شرایط واقعی و افزایش ره‌ایش دارو لازم است که حلال دارو به محیط ره‌ایش اضافه شود. همان‌طور که در نتایج حاصل از شکل (۴) نیز مشخص است، افزایش اتانول به عنوان حلال لوونورژسترل موجب افزایش ره‌ایش لوونورژسترل از حلقه MD می‌شود. اما به‌کارگیری در صدهای پایین‌تر اتانول محیط بافری را به سیال شبیه ساز واژن نزدیک‌تر نگه می‌دارد و از این‌رو ۱۰ درصد اتانول به‌عنوان درصد

گرا دیان غلظت مناسبی ایجاد شود، انتخاب بارگذاری اولیه از جمله مسائل حائز اهمیت است. بنابراین ابتدا میزان رهائش سه بارگذاری ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۴ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون را در شرایط دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، دور شیکر ۸۰ و محیط رهائش حاوی ۱۰ درصد اتانول بررسی می‌کنیم که در شکل (۵) نتایج مربوط به آن آمده است.

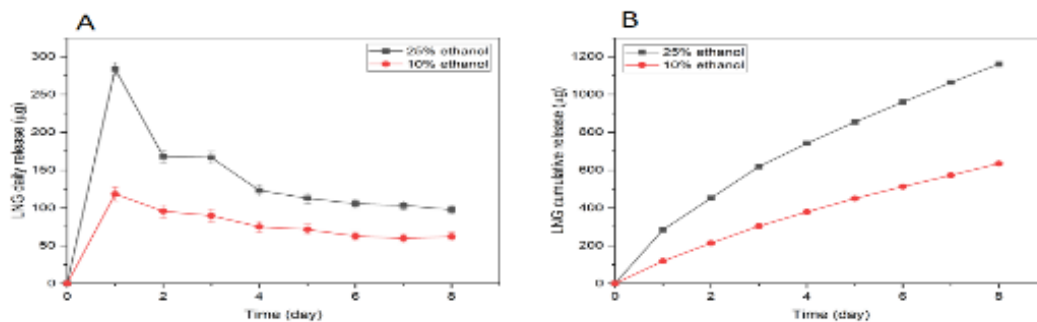
مورد نظر انتخاب می‌شود. رابطه معنی‌دار بین میزان رهائش با rpm و نوع محیط رهائش با آزمون همبستگی اسپیرمن به اثبات رسیده است ( $P < 0.01$ ). باتوجه به نتایج حاصله دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، دور شیکر ۸۰ و محیط رهائش حاوی ۱۰ درصد اتانول به‌عنوان شرایط بهینه رهائش دارو در نظر گرفته شدند. از آنجاییکه برای رسیدن به رهائش بهینه می‌بایست



شکل ۲: اثر دما روی رهائش روزانه و تجمعی لوونورژسترل از حلقه‌های MD

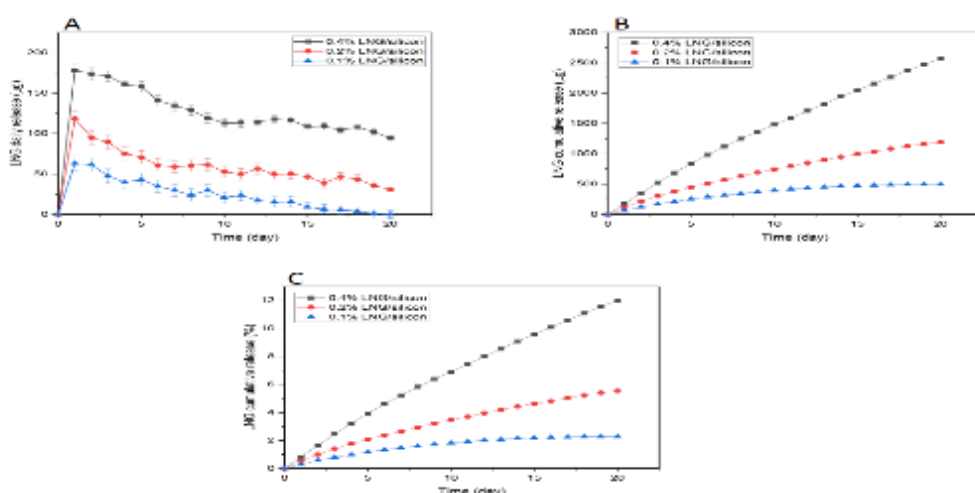


شکل ۳: اثر rpm روی رهائش روزانه و تجمعی لوونورژسترل از حلقه‌های MD



شکل ۴: اثر محیط رهائش روی رهائش روزانه و تجمعی لوونورژسترل از حلقه‌های MD





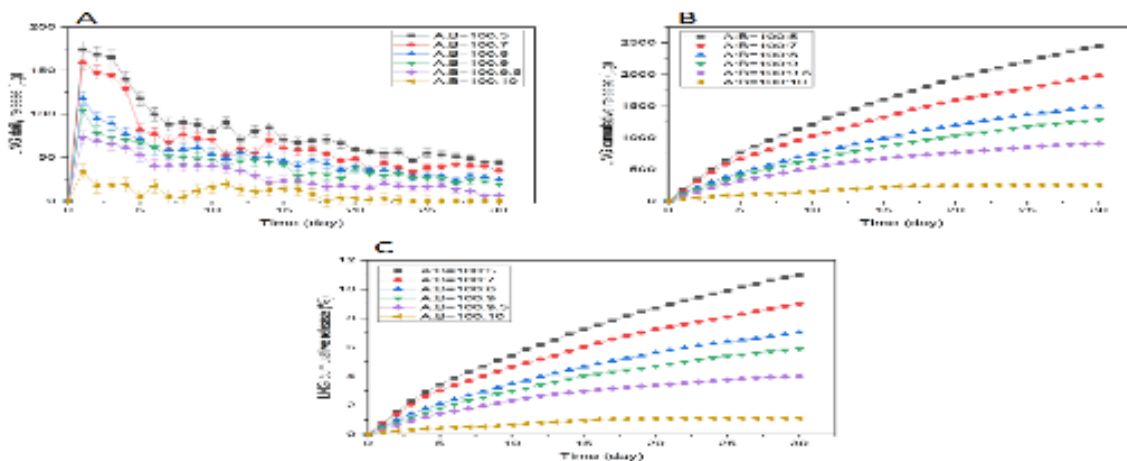
شکل ۵: اثر بارگذاری اولیه روی رهائش روزانه (A)، جمعی (B) و درصد رهائش (C) لوونورژسترل از حلقه‌های MD با ۸ درصد کراس لینکر

قابل‌قبولی به حساب نمی‌آید و نمونه ۰/۲ درصد وزنی لوونورژسترل به سیلیکون انتخاب مناسب‌تری به نظر می‌رسد. ابتدا در سه غلظت مختلف ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۴ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون میزان رهائش را بررسی کردیم که نمودارهای مربوطه نیز ارائه شد و در نتیجه آن نمونه ۰/۲ درصد به‌عنوان درصد بارگذاری بهینه انتخاب شد. حال بارگذاری ۰/۲ درصد وزنی لوونورژسترل را روی ۵ نسبت مختلف A:B بررسی می‌کنیم تا به درصد کراس لینکر مناسب برسیم. نتایج آزمون بررسی اثر کراس لینکر روی رهائش از حلقه‌های MD در شرایط مشخص دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، دور شیکر ۸۰ و محیط رهائش حاوی ۱۰ درصد اتانول در شکل (۶) نمایش داده شده است. همه نمونه‌های مورد بررسی در روز اول یک رهائش انفجاری از خود نشان داده‌اند. این نتیجه نمایانگر این است که رهائش لوونورژسترل از سطح حلقه آغاز شده است و مقدار آن با درصد کراس لینکر رابطه معکوس دارد. معادله هیگوجی، رهائش دارو از یک ماتریس پلیمری زیست تخریب‌ناپذیر حاوی ذرات دارو را به‌صورت دیفیوژن توصیف می‌کند (۱۳، ۱۲). براساس این معادله ابتدا داروهایی که در سطح پلیمر قرار دارند در محیط رهائش حل شده و آزاد می‌شوند که در این گام هیچ نفوذی صورت نگرفته است. در مرحله بعدی ذرات داروی پخش شده در سامانه پلیمری، می‌بایست ساختار شبکه کریستالی خود را ترک کرده و در

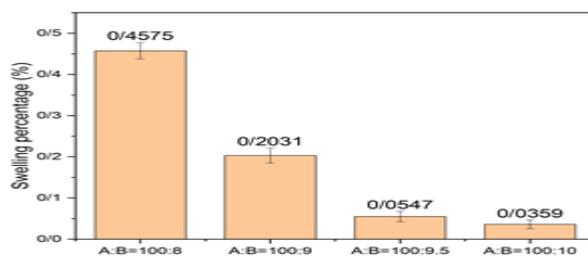
میانگین رهائش روزانه برای نمونه‌های ۰/۴، ۰/۲ و ۰/۱ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون و حاوی ۸ درصد کراس لینکر به‌ترتیب برابر ۱۲۲/۱۸، ۵۶/۶۹ و ۲۳/۴۳ است. در بارگذاری ۰/۱ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون مشخص است که از روز دوازدهم میزان داروی آزاد شده به کمتر از ۲۰ میکروگرم در روز می‌رسد و در روز بیستم صفر می‌شود. از طرفی در بارگذاری ۰/۴ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون رهائش تا روز بیستم همچنان در حدود ۱۰۰ میکروگرم است که به مقدار زیادی از میزان مورد نظر بیشتر است. بنابراین همان‌طور که مشاهده می‌شود، بارگذاری اولیه روی درصد لوونورژسترل آزاد شده تأثیرگذار است، به‌نحوی که در نمونه‌های با بارگذاری ۰/۴ و ۰/۲ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون پس از ۲۰ روز به‌ترتیب ۱۲ و ۵/۵۴ درصد از لوونورژسترل، اما در نمونه با بارگذاری ۰/۱ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون تنها ۲/۲۷ درصد از دارو آزاد شده است و رهائش روزانه نیز به صفر رسیده است و با توجه به آزمون همبستگی اسپیرمن، بین میزان بارگذاری اولیه دارو و رهائش آن همبستگی معنی‌داری ( $P < 0.01$ ) وجود دارد و با افزایش بارگذاری دارو رهائش نیز افزایش یافته است. میانگین رهائش روزانه نمونه ۰/۱ درصد وزنی لوونورژسترل به سیلیکون به مقدار مورد نظر ۲۰ میکروگرم در روز نزدیک‌تر است اما از آنجاییکه از روز دوازدهم میزان رهائش به صفر می‌رسد نمونه

است که نتایج آن در شکل (۷) نشان داده شده است. همان‌طور که از نتایج این تست مشخص است، میزان تورم و جذب آب به‌طور مستقیم به درصد کراس لینکر وابسته است. هرچه میزان کراس لینکر بیشتر باشد، سیلیکون سخت‌تر است و نفوذ محیط رهایش (محیط آبی) به آن کمتر است و در نتیجه طبق آزمون همبستگی اسپیرمن، همبستگی مشاهده شده در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۱ معنی‌دار است ( $P < 0/01$ ) و با افزایش میزان کراس لینکر درصد تورم کاهش می‌یابد. نمونه با ۸ درصد کراس لینکر پس از ۷ روز  $0/4575$  درصد متورم شده درحالی‌که میزان تورم در نمونه با ۱۰ درصد کراس لینکر  $0/359$  درصد است. جذب عمده آب در روز اول رخ می‌دهد، سپس مقدار جذب آب تا روز سوم کاهش می‌یابد و تقریباً از روز چهارم به بعد صفر می‌شود و درواقع نوعی حالت تعادل بین حلقه و محیط رهایش ایجاد می‌گردد. درصد تورم در نمونه  $A:B=100:9.5$  نسبت به نمونه‌های  $A:B=100:8$  و  $A:B=100:9$  کمتر است و از این‌رو نمونه مطلوب‌تری است.

ماتریس پلیمری حل شود (ناحیه انتشار)، سپس از طریق نفوذ از ناحیه انتشار عبور کرده و وارد محیط رهایش شود. اگر فرآیند رهایش همچنان ادامه پیدا کند، ناحیه انتشار نیز گسترش پیدا می‌کند و ضخامت این لایه افزایش می‌یابد و متقابلاً گرادیان غلظت کاهش می‌یابد. از آنجایی‌که مقدار داروی بارگذاری شده بسیار بیشتر از مقدار اشباع لوونورژسترل در پلیمر و در محیط رهایش است، گرادیان غلظت نسبتاً ثابتی ایجاد می‌کند و در نتیجه نرخ رهایش همه حلقه‌های مورد بررسی تقریباً مشابه است (۱۰). در شکل (۶) قسمت‌های A، B و C به ترتیب رهایش روزانه، تجمعی و درصد رهایش تجمعی لوونورژسترل از حلقه‌های با مقادیر مختلف کراس لینکر آورده شده است. همان‌طور که از این نتایج مشخص است هرچه میزان کراس لینکر بیشتر باشد، رهایش لوونورژسترل کاهش می‌یابد. در ادامه درصد تورم در چهار حلقه MD با درصد‌های مختلف عامل کراس لینکر با مشخصات  $A:B=100:8$ ،  $A:B=100:9$ ،  $A:B=100:9.5$  و  $A:B=100:10$  طبق معادله (۱) بررسی شده



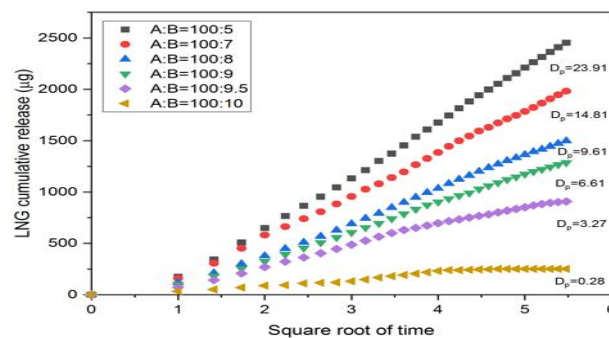
شکل ۶: اثر درصد کراس لینکر روی میزان رهایش روزانه (A)، تجمعی (B) و درصد رهایش (C) لوونورژسترل



شکل ۷: درصد تورم حلقه‌های MD با درصد‌های مختلف عامل کراس لینکر پس از یک هفته



۱۷۴/۲۳، ۱۵۹/۲۹، ۱۱۷/۸۱، ۱۰۴/۵۴، ۷۳/۰۱ و ۳۳/۷۴ میکروگرم است و در روز سی‌ام برابر ۴۴/۲۵، ۳۵/۴، ۲۴/۸۹، ۱۹/۳۶، ۶/۶۴ و صفر میکروگرم حاصل شده است و بنابراین مقدار رهایش در روز اول بین ۱۷۴/۲۳-۳۳/۷۴ میکروگرم و در روز سی‌ام بین ۴۴/۲۵-۶/۶۴ میکروگرم است. شکل (۸) بیانگر اهمیت بالای انتخاب درصد کراس لینکر مناسب است. طبق معادله (۱)، یک رابطه خطی بین رهایش تجمعی دارو از حلقه (Q) و جذر زمان ( $\sqrt{t}$ ) برقرار است که شیب آن برابر  $[C_p(2A-C_p)]^{0.5}$  است. با توجه به اینکه طبق رفرنس مقدار  $C_p$  برابر  $0.595 \text{ mg/cm}^3$  به دست آمده است (۱۳)، مقدار ضریب نفوذ دارو در پلیمر ( $D_p$ ) حاصل می‌شود. مقادیر ضریب نفوذ لوونورژسترل در حلقه‌های MD با درصدهای کراس لینکر ۵، ۷، ۸، ۹، ۹/۵ و ۱۰ به ترتیب برابر ۲۳/۹۱، ۱۴/۸۱، ۹/۶۱، ۶/۶۱، ۳/۲۷ و ۰/۲۸ به دست آمده است. بنابراین همانطور که در شکل (۸) مشخص است هرچه مقدار کراس لینکر کمتر باشد، شیب خط حاصل بیشتر و در نتیجه ضریب نفوذ دارو در پلیمر بیشتر است. از آنجاییکه نمونه A:B=۱۰۰:۹.۵ دارای مقادیر رهایش در محدوده مورد نظر است به عنوان نمونه مورد نظر انتخاب می‌شود.



شکل ۸: نمودار رهایش تجمعی لوونورژسترل برحسب مجذور زمان

انتظار بوده و قابل قبول است. در حلقه‌های با درصد کراس لینکر ۵، ۷، ۸، ۹، ۹/۵ و ۱۰ به ترتیب ۱۱، ۹، ۷، ۵/۹، ۴ و ۱/۱ درصد از لوونورژسترل در بازه زمانی ۳۰ روزه رهایش یافته است و میانگین رهایش روزانه در این حلقه‌ها به ترتیب  $39/13 \pm 21/25$ ،  $48/30 \pm 23/76$ ،  $63/95 \pm 36/12$ ،  $79/13$  و  $79/13$  است.

در این مطالعه در جهت درمان بیماری خونریزی غیر طبیعی رحمی حلقه‌های واژینال ماتریسی (MD) با قطر خارجی ۵۴/۹۹ میلی‌متر و ضخامت ۵/۹۹ میلی‌متر ساخته شدند و هورمون لوونورژسترل درون آن بارگذاری گردید. در حلقه‌های MD طراحی شده، رهایش در روز اول بصورت انفجاری است و از روز دوم با یک روند نزولی با گذشت زمان کاهش پیدا می‌کند بر خلاف حلقه‌های مخزنی طراحی شده در مطالعه قبلی این گروه که از روز دوم به یک نرخ رهایش تقریباً ثابت می‌رسیم و تا روز سی‌ام این نرخ همچنان ادامه دارد (۱۴). در میان حلقه‌های با درصد کراس لینکر متفاوت به جز حلقه با درصد کراس لینکر ۱۰، بقیه حلقه‌ها روزانه بالای ۲۰ میکروگرم لوونورژسترل آزاد کرده‌اند. در این حلقه بعد از حدود ۲۵ روز رهایش دارو به صفر می‌رسد که البته این بازه از لحاظ درمانی قابل قبول است. مقدار بارگذاری اولیه لوونورژسترل در حلقه‌های با مقادیر متفاوت کراس لینکر برابر ۲۲ میلی‌گرم بوده است و مقدار رهایش لوونورژسترل در روز اول برای حلقه‌های با درصد کراس لینکر ۵، ۷، ۸، ۹، ۹/۵ و ۱۰ به ترتیب برابر

در حلقه واژینال ماتریسی حاوی لوونورژسترل در مطالعه بوید و همکارانش با توجه به دو مقدار بارگذاری اولیه ۱۶ و ۳۲ میلی‌گرم لوونورژسترل، مقدار رهایش آن در روز اول بین ۶۸۴-۱۲۹ و در روز شصتم بین ۹۱-۲ میکروگرم بوده است (۶) و بنابراین نتایج به دست آمده در این پژوهش در محدوده مورد

## نتیجه‌گیری

در خونریزی‌های غیرطبیعی رحمی از مشکلات شایع بین بانوان است که حدود ۱۰ الی ۳۰ درصد بانوان طی سال‌های باروری خود با آن مواجه می‌شوند. تاکنون روش‌های متعددی برای درمان این اختلال به کار رفته است که متداول‌ترین آن‌ها قرص‌های خوراکی هورمونی و IUD های هورمونی است. مهم‌ترین ویژگی مورد نیاز برای درمان خونریزی غیرطبیعی رحمی پیوسته بودن مصرف دارو در دوره درمان است. لذا IUD در قیاس با قرص، روش بهتری محسوب می‌شود. اما این روش نیز با مشکلاتی همراه است. به‌همین دلیل یک روش جایگزین مورد نیاز است که مانند IUD بتواند دارو را به‌صورت پیوسته آزاد کند و در عین حال مشکلات موجود را بر طرف نماید یا کاهش دهد. در این پژوهش سه غلظت مختلف دارو و پنج درصد مختلف کراس لینکر مورد بررسی قرار گرفته است و نمونه با بارگذاری مشخص ۰/۲ درصد وزنی لوونورژسترل نسبت به سیلیکون و دارای ۹/۵ درصد کراس لینکر به عنوان نمونه بهینه انتخاب گردیده است. حلقه‌های طراحی شده در این پژوهش قابلیت رهایش پیوسته دارو در محیط واژینال در مدت زمان مورد نیاز را دارند و به‌عنوان یک حامل سیلیکونی داروی لوونورژسترل در جهت درمان خونریزی غیرطبیعی رحمی قابل ارائه هستند.

## سپاس‌گزاری

محققین این پژوهش مراتب تشکر و قدردانی خود را از حمایت‌های مادی و معنوی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشکده علوم و فنون نوین دانشگاه تهران اعلام می‌دارد.

**حامی مالی:** این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طی قرارداد شماره ۹۵/۱۰۳/۱۰۳ به انجام رسیده است.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

۴۱/۵۰،  $29/28 \pm 19/40$  و  $8/12 \pm 8/49$  به‌دست آمده است که مطابق آزمون همبستگی اسپیرمن بین درصد کراس لینکر و رهایش روزانه لوونورژسترل همبستگی معنی‌داری در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۱ ( $P < 0/01$ ) برقرار است و با افزایش درصد کراس لینکر نرخ رهایش روزانه کاهش می‌یابد. میرنا نوعی سیستم دارورسانی درون رحمی دارای میزان بارگذاری ۵۲ میلی‌گرم لوونورژسترل و رهایش روزانه ۲۰ میکروگرم در یک بازه زمانی ۵ ساله است که جهت پیشگیری از بارداری و درمان بیماری خونریزی غیرطبیعی رحمی مورد استفاده قرار می‌گیرد. پالای و همکارانش در مطالعه‌ای ۷۰ زن ۳۰ تا ۵۵ ساله با بیماری خونریزی غیرطبیعی رحمی را به مدت ۳ سال تحت درمان با میرنا قرار داده‌اند و نتایج مطالعه نشان‌دهنده کاهش ۸۰ درصدی خونریزی در ۴ ماهه اول درمان، ۹۵ درصد کاهش طی یک سال اول و ۱۰۰ درصد کاهش (قطع خونریزی) در ۲ سال اول درمان بوده است (۱۵). میانگین رهایش روزانه حلقه  $A:B=100:9.5$  برابر  $29/28 \pm 19/40$  میکروگرم بوده است که به مقدار رهایش روزانه سیستم درون رحمی تجاری شده میرنا نزدیک است. با این تفاوت که مقدار بارگذاری لوونورژسترل اولیه در سیستم میرنا برابر ۵۲ میلی‌گرم و در حلقه‌های واژینال طراحی شده برابر ۲۲ میلی‌گرم بوده است. در مطالعه‌ای که توسط نیو و همکارانش انجام گرفته جهت درمان اندومترئوزیس و پیشگیری از بارداری نوعی حلقه واژینال لود شده با دو داروی آناستروزول و لوونورژسترل طراحی شده است. برای همه نمونه‌های مورد آزمایش در طول ۲۸ روز، نرخ رهایش پایدار لوونورژسترل مشاهده شده است و نرخ رهایش برون تنی واقعی اندکی از نرخ‌های رهایش اسمی (۲۰، ۳۰ و ۴۰ میکروگرم در روز) بیشتر بوده است. در پایان مطالعه، دوز لوونورژسترل ۴۰ میکروگرم در روز به‌عنوان غلظت میانگین درمقایسه با غلظت میانگین لوونورژسترل خوراکی ۳۰ میکروگرم در روز به‌دست آمده در مطالعه رینک (۱۶) در نظر گرفته شد (۱۷).

## References:

- 1-Cheong Y, Cameron IT, Critchley HO. *Abnormal Uterine Bleeding*. British Medical Bulletin 2017; 123(1): 103-14.
- 2-Malcolm RK, Boyd PJ, Mccoy CF, Murphy DJ. *Microbicide Vaginal Rings: Technological Challenges and Clinical Development*. Advanced Drug Delivery Reviews 2016; 103: 33-56.
- 3-Sharifzadeh G, Hezaveh H, Muhamad II, Hashim S, Khairuddin N. *Montmorillonite-Based Polyacrylamide Hydrogel Rings for Controlled Vaginal Drug Delivery*. Materials Science and Engineering: C 2020; 110: 110609.
- 4-Externbrink A, Eggenreich K, Eder S, Mohr S, Nickisch K, Klein S. *Development and Evaluation of Accelerated Drug Release Testing Methods for a Matrix-Type Intravaginal Ring*. European J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2017; 110: 1-12.
- 5-Loxley A, Mitchnick M, Okoh O, Mcconnell J, Goldman L, Morgan C, et al. *Ethylene Vinyl Acetate Intravaginal Rings for the Simultaneous Delivery of the Antiretroviral UC781 and Contraceptive Levonorgestrel*. Drug Deliv Trans Res 2011; 1(3): 247-55.
- 6-Boyd P, Fetherston SM, Mccoy CF, Major I, Murphy DJ, Kumar S, et al. *Matrix and Reservoir-Type Multipurpose Vaginal Rings for Controlled Release of Dapivirine and Levonorgestrel*. Int J Pharm 2016; 511(1): 619-29.
- 7-Mesquita PM, Rastogi R, Segarra TJ, Teller RS, Torres NM, Huber AM, et al. *Intravaginal Ring Delivery of Tenofovir Disoproxil Fumarate for Prevention of HIV and Herpes Simplex Virus Infection*. J Antimicrob Chemother 2012; 67(7): 1730-8.
- 8-Malcolm K, Woolfson D, Russell J, Andrews C. *In Vitro Release of Nonoxynol-9 from Silicone Matrix Intravaginal Rings*. J Control Release 2003; 91(3): 355-64.
- 9-Taghizadeh SM, Mashak A, Jamshidi A, Imani M. *Study of Progesterone Release Mechanisms from a Silicone Matrix by a New Analytical Method*. J Applied Polymer Science 2004; 12(5): 407-12.
- 10-Tojo K. *Intrinsic Release Rate from Matrix-Type Drug Delivery Systems*. J Pharm Sci 1985; 74(6): 685-7.
- 11-Snorradóttir BS, Jónsdóttir F, Sigurdsson ST, Thorsteinsson F, Másson M. *Numerical Modelling and Experimental Investigation of Drug Release from Layered Silicone Matrix Systems*. Eur J Pharm Sci 2013; 49(4): 671-8.
- 12-Higuchi T. *Mechanism of Sustained Action Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices*. J Pharm Sci 1963; 52: 1145-9.
- 13-Theeuwes F, Hussain A, Higuchi T. *Quantitative Analytical Method for Determination of Drugs Dispersed in Polymers Using Differential Scanning Calorimetry*. J Pharm Sci 1974; 63(3): 427-9.
- 14-Hosseinzade F, Tabesh H, Farzaneh F. *Fabrication of a Reservoir Ring for Sustained and Prolonged Release of Levonorgestrel for Vaginal Administration*. JSSU 2020, 28(9): 3044-55. [Persian].

- 15- Dhamangaonkar PC, Anuradha K, Saxena A. *Levonorgestrel Intrauterine System (Mirena): An Emerging Tool for Conservative Treatment of Abnormal Uterine Bleeding*. J MidLife Health. 2015; 6(1): 26-30.
- 16- Reinecke I, Schultze-Mosgau MH, Nave R, Schmitz H, Ploeger BA. *Model Based Dose Selection For Intravaginal Ring Formulations Releasing Anastrozole and Levonorgestrel Intended for the Treatment of Endometriosis Symptoms*. J Clin Pharmacol 2017; 57(5): 640-51.
- 17- Nave R. *Development of an Intravaginal Ring Delivering Simultaneously Anastrozole and Levonorgestrel: A Pharmacokinetic Perspective*. Drug Deliv 2019; 26(1): 586-94.

# In Vitro Investigation and Characterization of Silicone Matrix IVR Loaded with Levonorgestrel: A Proper Method for Hormon Replacement Therapy

Fateme Hosseinzade<sup>1</sup>, Hadi Tabesh<sup>\*1</sup>, Farah Farzaneh<sup>2</sup>

## Original Article

**Introduction:** Among 3 to 30 percent of women of reproductive age, experience abnormal uterine bleeding (AUB). Vaginal rings are one of the systems of interest for the local delivery of hormones that due to their polymeric structure allow prolonged release of drug. In this study, the design and fabrication of matrix vaginal rings containing levonorgestrel (LNG) were investigated.

**Methods:** In this experimental study, at first, two pieces of aluminum mold were designed, then base (A) and cross-linker parts (B) of polymer with LNG were mixed and 48 polymeric rings containing LNG were manufactured by injection molding method. To achieve the desired drug release values in a given time, the effect of temperature, rpm, release environment, different initial loading, cross-linker percentage and a mathematical model to predict release and swelling test were investigated.

**Results:** As a result of the experiments, it was revealed that with increasing drug loading, the release rate rises, while increasing the cross-linker percentage reduced the drug release. Finally, the ring A:B=100:9.5 with an initial loading of 0.2 % LNG relative to silicon was selected as an appropriate ring, and release experiments were performed at 37 °C, shaker speed of 80 rpm, and release medium containing 10 % ethanol. Drug release values were measured by spectrophotometer and analyzed by SPSS statistical software version 16.

**Conclusion:** Based on the results, it can be deduced that matrix vaginal ring containing LNG is a suitable drug delivery system for prolonged release of LNG for treatment of AUB that depending on the drug initial loading and cross-linker percentage, the required diffusion coefficient, and release rate can be achieved in a certain time.

**Keywords:** Vaginal rings (VRs), Silicone, Levonorgestrel (LNG), Drug release, Abnormal uterine bleeding (AUB).

**Citation:** Hosseinzade F, Tabesh H, Farzaneh F. **In vitro Investigation and Characterization of Silicone Matrix IVR Loaded with Levonorgestrel: A Proper Method for Hormon Replacement Therapy.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(1): 4462-74.

<sup>1</sup>Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Iran.

<sup>2</sup>Preventative Gynecology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 02186093419, email: hadi.tabesh@ut.ac.ir