

Role of Polymers Used in Hormone Delivery of Contraceptive Systems for Prevention of Pregnancy

Farzaneh Ansari^{1*} and Rahim Dehghan²

1. School of Nursing and Midwifery, Yasuj University of Medical Science (YUMS),
Postal Code 7591741417, Yasuj, Iran

2. Biomaterials Departments, Iran Polymer and Petrochemical Institute (IPPI), P.O. Box
14975-112, Tehran, Iran

Received: 19 March 2019, accepted: 6 August 2019

Abstract

Pregnancy contraceptive devices such as sub-dermal implants, intrauterine devices (IUD), vaginal tools and transdermal patches recognized as common methods used to long-term protection of pregnancy. Non-biodegradability of subdermal implants and IUDs, also copper burst release in copper based IUD systems and need to surgical help to remove them from patient body and rapid water solubility of microneedles in transdermal patches demonstrated as their main drawback for long-term contraception. In this study polymers properties, especially biodegradable polymers used in contraceptive tools for long-term uses were surveyed. Further of review on the sub-dermal implants, IUDs, vaginal tools including vaginal rings and hydrogel and also trans-dermal patches based microneedles, the role of polymers in structural and performance properties of these systems were investigated. The rates of biodegradability and hormone release are the main factors affected the performance of contraceptive tools. Therefore, applying of biodegradable polymers with natural and biological origins and synthetic polymers such as polylactic-*co*-glycolic acid (PLGA), due to their biocompatibility, needless to remove from patient body and the controlled release of hormone has attracted the attention of researches. The results showed that the sustained release rate of the hormone was strongly correlated with the structural properties of the polymer.

Key Words

contraception of pregnancy,
sub-dermal implant,
intrauterine device (IUD),
intravaginal tools,
dermal patch

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: f.ansarifahlyani1995@gmail.com

نقش پلیمرهای به کاررفته در رهایش هورمون از سامانه‌های ضدبارداری در پیشگیری از بارداری

بسیار ش
فصلنامه علمی - ترویجی
سال نهم، شماره ۴،
صفحه ۲۹-۱۸، ۱۳۹۸
ISSN: 2252-0449

فرزانه انصاری^{۱*}، رحیم دهقان^۲

۱- یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پرستاری و مامایی، کد پستی ۷۵۹۱۷۴۱۴۱۷
۲- تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه پلیمرهای زیست‌سازگار، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۲۸، پذیرش: ۱۳۹۸/۵/۱۵

وسایل پیشگیری از بارداری همچون کاشتینه‌های زیرپوستی، وسایل درون‌رحمی (IUD) و واژنی و پچ‌های پوستی به‌عنوان روش‌های مرسوم در پیشگیری بلندمدت محسوب می‌شوند. تخریب‌ناپذیری کاشتینه حامل هورمون در سامانه‌های زیرپوستی و IUD و رهایش ناگهانی مس در IUDهای بر پایه مس، انحلال سریع میکروسوزن‌ها در پچ‌های پوستی و نیاز مجدد به خروج کاشتینه‌ها پس از ایفای نقش، از مشکلات درخور توجه در عملکرد وسایل پیش‌گفته، محسوب می‌شوند. در این مطالعه به ویژگی و نقش پلیمرها، به‌ویژه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر به‌کاررفته در وسایل پیشگیری از بارداری بلندمدت اشاره شده است. همچنین، افزون بر معرفی کاشتینه‌های زیرپوستی، وسایل درون‌رحمی و واژنی بر پایه پلیمر مانند حلقه و هیدروژل واژنی و همچنین پچ‌های پوستی بر پایه میکروسوزن، به نقش پلیمرها در ویژگی‌های ساختاری و عملکردی آن‌ها پرداخته شده است. سرعت زیست‌تخریب‌پذیری و رهایش هورمون به‌عنوان مهم‌ترین عوامل در ایفای نقش عملکردی این وسایل به‌شمار می‌آیند. بنابراین، استفاده از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر با منشأ زیستی و سنتزی همچون پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) به‌دلیل زیست‌سازگاری، بی‌نیازی از خروج پلیمر از بدن و کنترل رهایش هورمون از آن، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. نتایج مطالعات نشان داد، مقدار رهایش پایدار هورمون، با خواص ساختاری پلیمر ارتباط محسوسی دارد.

چکیده



فرزانه انصاری



رحیم دهقان

واژگان کلیدی

پیشگیری از بارداری،
کاشتینه زیرپوستی،
وسيله درون‌رحمی،
وسایل واژنی،
پچ پوستی

مقدمه

استفاده از هورمون‌هایی مانند لوونورژسترول (LNG)، در وسایل کاشتینه پیشگیری از بارداری، به‌عنوان یکی از رویکردهای پیشگیری در درازمدت محسوب می‌شود. لوونورژسترول هورمون پروژسترون سنتزی است که عملکردی دقیقاً شبیه پروژسترون دارد و از آن به‌منظور پیشگیری از بارداری و بهبود اندومتر یوز استفاده می‌شود. اثر فیزیولوژیک LNG با استفاده از مهار فرایند تخمک‌گذاری است. هورمون LNG با اتصال به گیرنده‌های پروژسترون در هسته سلول‌های هدف موجب تحریک پاسخ کمپلکس هورمون‌گیرنده شده و در ادامه سبب شروع فرایند رونویسی و افزایش سنتز پروتئین‌های خاص می‌شود. نتیجه این فرایند سرکوب فعالیت هورمون LH، مهار تخمک‌گذاری و همچنین تغییر مخاط دهانه رحم و آندومتر است که در نهایت با ضخیم‌شدن دیواره رحم و افزایش چسبندگی مخاط دهانه رحم، از بارداری و لانه‌گزینی جلوگیری می‌شود [۱].

امروزه از وسایل پزشکی متنوع برای پیشگیری از بارداری استفاده می‌شود. آن‌ها می‌توانند به‌شکل زیرپوستی (sub-dermal)، داخل حفره رحمی، واژینال یا روی پوست اعمال شوند [۲]. از مشکلات بسیار مهم انواع مختلف وسایل کاشتینه در بدن بیمار، نیاز مجدد به جراحی و خارج‌کردن آن‌ها از بدن است که اغلب از مرحله جاگذاری اولیه تهاجمی‌تر است. از این دسته می‌توان به استنت‌های فلزی قلبی و عروقی و نیز کاشتینه‌هایی اشاره کرد که به‌شکل زیرپوستی و به‌منظور پیشگیری از بارداری درازمدت کاربرد دارند [۳]. داشتن خواصی همچون زیست‌سازگاری [۴]، رهایش به‌موقع هورمون و پایداری سرعت رهایش از مهم‌ترین ویژگی‌های سامانه‌های پیشگیری از بارداری بلندمدت محسوب می‌شوند [۲]. در این مطالعه مروری به بررسی انواع سامانه‌های پیشگیری از بارداری بر پایه پلیمرها مانند کاشتینه‌های زیرپوستی و داخل رحمی، وسایل واژنی و پیچ پوستی پرداخته شده است.

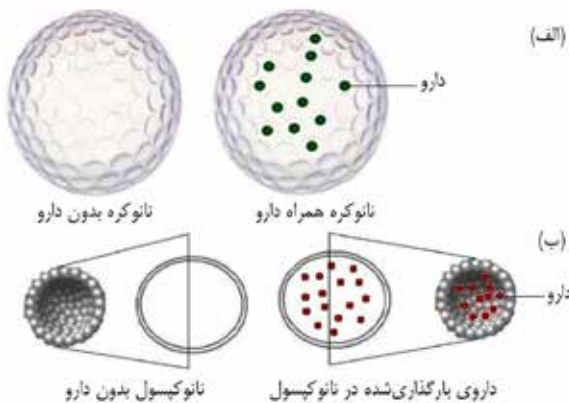
سازوکار رهایش دارو از سامانه‌های دارورسانی پلیمری کاشتینی
سازوکارهای رهایش دارو از سامانه‌های کاشتینی (implantable) در چهار گروه تخریب ماتریسی، تورم کنترل‌شده، پمپ‌کردن اسمزی و نفوذ غیرفعال (passive diffusion) تقسیم‌بندی می‌شوند [۵].

وسایل دارورسانی کاشتینی به دو گروه عمده کاشتینه‌های غیرفعال (passive implants) و کاشتینه‌های فعال (active implants) تقسیم‌بندی می‌شوند. گروه اول، شامل دو نوع اصلی از وسایل کاشتینه زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌تخریب‌ناپذیر است.

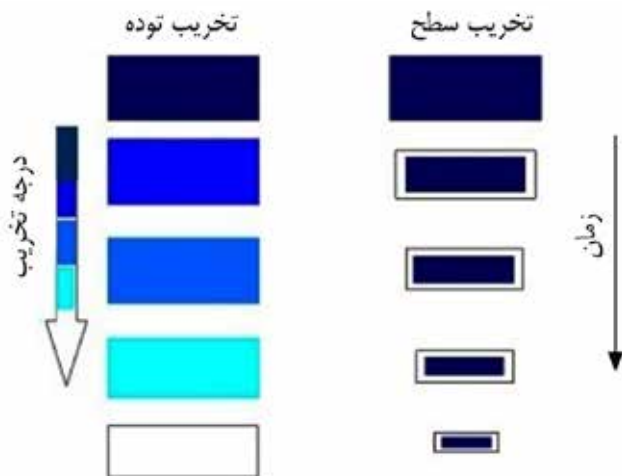
کاشتینه‌های غیرفعال شامل وسایل نسبتاً ساده‌ای هستند که نیروی محرکه آن‌ها بر اساس همرفتی نیست و تنها بر رهایش دارو بر اساس سازوکار نفوذ، متکی هستند. آن‌ها معمولاً از داروهای متراکم با پلیمر زیست‌سازگار تهیه شده‌اند. پارامترهای متعددی از قبیل نوع و غلظت دارو، نوع پلیمر، طراحی کاشتینه و خواص سطحی در کنترل رهایش دارو اثرگذار هستند. گروه دوم، شامل وسایلی هستند که با گرادیان فشار اسمزی و نیروی محرکه الکترومکانیکی کار می‌کنند. این گروه اغلب شامل کاشتینه‌های فلزی هستند که موضوع مورد بررسی این مطالعه نیست [۵]. خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی در نهایت نقش تعیین‌کننده‌ای در رهایش دارو از سامانه‌های دارورسانی دارند. بنابراین، ویژگی‌هایی از قبیل بلورینگی، مقدار بخش بی‌شکل پلیمر، جرم مولکولی پلیمر، انرژی سطحی، آب‌دوستی و آب‌گریزی همگی از نکات اثرگذار در مدت و مقدار رهایش به‌شمار می‌آیند [۶].

نانوفناوری در دارورسانی

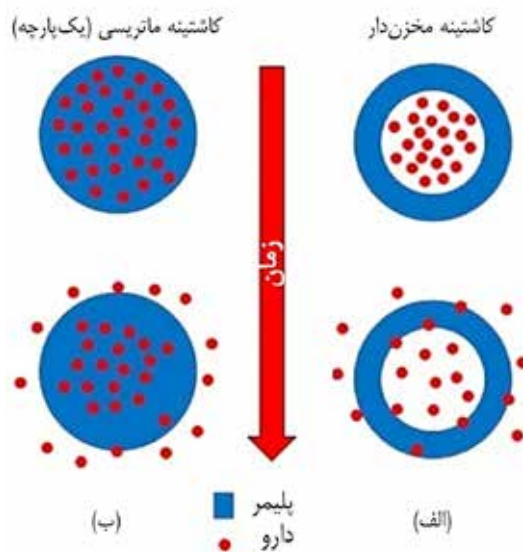
نانوفناوری از مباحث درخور توجه در بخش دارورسانی است. از جنبه نانوفناوری داروها عمدتاً در دو دسته نانوکره و نانوکپسولی قرار می‌گیرند. از مزایای استفاده از نانوذرات در سامانه‌های دارورسانی می‌توان به اندازه، شکل‌شناسی و بار سطحی آن‌ها اشاره کرد که کنترل‌شدنی نیز هستند [۷]. همچنین، رهایش ثابت و کنترل‌شده از ماده فعال در محل مدنظر از مزایای نانوذرات است. از نانوسامانه‌های استفاده‌شده، می‌توان به سامانه‌های رهایش بر پایه پروتئین همچون آلبومین، ژلاتین، گلیادین و لگومین اشاره کرد. همچنین، از پلیمرهای طبیعی مانند کیتوسان، دکستران، نشاسته، لیپوزوم و پلیمرهای سنتزی شامل پلی‌لاکتیک اسید و کوپلیمرهایی چون پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) نام برد. در شکل ۱



شکل ۱- سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر [۸].



شکل ۳- سازوکار تخریب پلیمر زیست تخریب پذیر [۱۱].



شکل ۲- کاشتینه‌های یک پارچه و مخزنی [۵].

زیست تخریب پذیر، حاوی زنجیر اصلی قابل آب کافت هستند که مستعد فرایند آب کافت یا تخریب آنزیمی در محیط سلولی از راه خوردگی توده یا سطح هستند. تخریب توده به دلیل نفوذ آب، سبب شکست زنجیر بلند پلیمر می شود. در حالی که تخریب سطحی فقط منحصر به سطح است. به طور کلی می توان گفت، سرعت تخریب سطحی به محیط هیدرولیکی وابسته است که پلیمر در آن قرار دارد و سرعت تخریب توده پلیمر به ماهیت بلوری و تخلخل ماتریس پلیمری وابسته است [۱۱، ۱۲]. استحکام مکانیکی پلیمرهای زیست تخریب پذیر همچون PLGA از خواص فیزیکی آنها مانند جرم مولکولی و شاخص پراکندگی، دمای نگهداری و غیره متاثر است [۶].

نمایی از نانوذرات دارویی به شکل نانوکره و نانوکپسول نشان داده شده است [۸].

کاشتینه‌های پلیمری زیست تخریب ناپذیر

این دسته از وسایل کاشتنی، اغلب از پلیمرهایی مانند سیلیکون‌ها، پلی یورتان‌ها، پلی آکریلات‌ها یا کوپلیمرهایی چون پلی اتیلن وینیل استات ساخته شده‌اند. آنها معمولاً از نوع یک پارچه یا مخزن دار هستند که در شکل ۲ نشان داده شده‌اند. نوع مخزن دار (شکل ۲-الف) از هسته متراکم دارویی تشکیل شده که با غشای ساختگی (fake) کنترل کننده سرعت رهایش است. این عامل خود متاثر از اختلاف غلظت، مسافت نفوذ و درجه تورم است. ضخامت غشا و تراوایی دارو از میان غشا، سینتیک رهایش را کنترل می کنند. این نوع از کاشتینه‌ها عمدتاً برای پیشگیری از بارداری به کار برده می شوند. در سمت دیگر نوع یک پارچه (شکل ۲-ب) سامانه‌هایی متشکل از ماتریس پلیمری قرار دارند که دارو در آنها پراکنده یا حل شده است و از محیطی با سرعت رهایش کنترل شده برخوردار هستند. برای این گروه، نفوذ غیرفعال نیروی محرکه اصلی انتقال داروست [۱۰-۵، ۷].

کاشتینه‌های پلیمری زیست تخریب پذیر

برای پلیمرهای زیست تخریب پذیر، عمدتاً دو فرایند تخریب مختلف خوردگی‌های توده و سطح می تواند رخ دهد. سازوکار تخریب هر دو روش در شکل ۳ مشخص شده است. پلیمرهای

سامانه‌های پیشگیری زیر پوستی

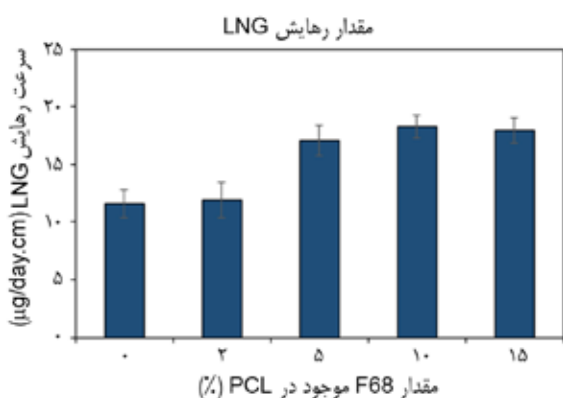
مدت زمان عملکرد و ایجاد بیوستگی در رهایش دارو دو ویژگی مشخص این سامانه‌هاست که همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است. در سه دهه اخیر، حدود ۱۰ میلیون نفر در سراسر جهان از کاشتینه‌های تجاری زیر پوستی شامل Norplant, Jadelle, Implanon و Nexplanon استفاده کرده‌اند. کاشتینه‌های یاد شده به عنوان مواد موثر به شکل سترون دائمی به منظور پیشگیری از بارداری در بازه زمانی بلندمدت استفاده شده و خطر جدی برای سلامتی نشان نداده‌اند [۱۳، ۱۴]. مکان مناسب جاگذاری کاشتینه‌های زیر پوستی پیشگیری از بارداری، سطح بازوی میانی در ۸ cm تا ۱۰ cm بالاتر از اپیکندیل داخلی (medial epicondyle) استخوان بازوست [۱۵]. در جدول ۱ انواع کاشتینه‌های زیر پوستی پیشگیری از بارداری آورده شده است. این کاشتینه‌ها عمدتاً از پلیمرهای زیست تخریب ناپذیر ساخته

جدول ۱- مثال‌هایی از کاشتینه‌های تجاری پیشگیری از بارداری [۵].

نام محصول	نوع کاشتینی	جنس کاشتینی	ماده فعال (دارو)
Norplant Jadelle	زیر پوستی	سیلیکون	لئونورژسترون
Nuvaring	واژینال	PEVA	اتونورژسترون
Implanon Nexplanon	زیر پوستی زیر پوستی		
Capronor	زیر پوستی	PCL	لئونورژسترون

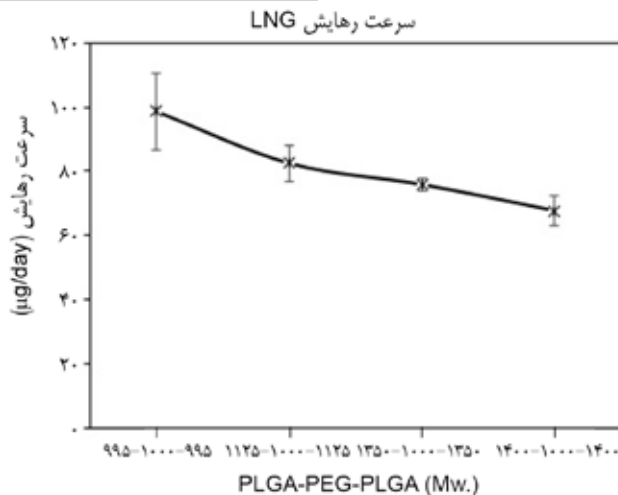
مولکولی فراهم شد تا آنکه به شکل کopolymer درآید. بدین ترتیب، F68 در محیط آبی به منظور رهایش پایدار LNG می‌تواند از ساختار PCL خارج شود. همان‌طور که در شکل ۴ مشخص شده است، سرعت رهایش LNG با افزایش مقدار F68 در ماتریس PCL از ۰٪ تا ۱۰٪ وزنی، افزایش محسوسی یافت. اما هنگامی که ۱۵٪ F68 در ماتریس استفاده شد، افزایش سرعت رهایش ادامه نیافت. بنابراین، PCL/F68 با نسبت ۹۰/۱۰ به‌عنوان نسبت بهینه انتخاب شد [۱۸].

بررسی آزمون درون‌تنی رفتار زیست‌تخریب‌پذیری ماتریس پلیمری PCL/F68 به‌صورت زیرپوستی در موش نیز مطالعه شد. نتایج نشان داد، با افزایش زمان کاشت، جرم مولکولی پلیمر کاهش می‌یابد. به‌طوری‌که پس از گذشت ۲۴ ماه از زمان کاشت، جرم مولکولی پلیمر از ۶۶۰۰۰ به ۱۵۰۰۰ Dalton کاهش پیدا کرد. با وجود این، کاشتینه‌ها ساختار خود را پس از ۲۴ ماه حفظ کردند. وقتی که زمان کاشت به ۳۰ ماه افزایش یافت، جرم مولکولی پلیمر تا ۸۰۰۰ Dalton کاهش پیدا کرد. در پایان ۳۰ ماه، کاشتینه‌ها شکننده شده و به تکه‌های کوچک تبدیل شدند. در نهایت، به‌منظور مقایسه با



شکل ۴- اثر مقدار F68 بر ماتریس PCL در رهایش LNG. اطلاعات حاصل از سرعت رهایش کاشتینه PCL/F68/LNG با طول ۳ cm دارای ۱۵ mg LNG و میانگین سه‌بار تکرار بوده است [۱۷].

شده‌اند که باید پس از پایان ایفای نقش در رهایش دارو، با جراحی از بدن خارج شوند، به‌طوری‌که این عملیات بازایی از مرحله کاشت تهاجمی‌تر است. بنابراین، توجه پژوهشگران به استفاده از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیری معطوف شده است که عملکرد موثری در رهایش هورمون داشته باشند. پلی‌کاپرولاکتون (PCL) به‌دلیل داشتن خواص مطلوب از قبیل در دسترس بودن، زیست‌تخریب‌پذیری، عدم سمیت و زیست‌سازگاری با داروهای متنوع به‌عنوان یکی از انتخاب‌های مهم در این زمینه شناسایی شده است. مطالعات نشان داده است، PCL می‌تواند ساختار خود را در بدن برای مدت‌زمان طولانی پیش از سوخت‌وساز یا دفع کامل، حفظ کند. این پلیمر به‌دلیل داشتن سرعت زیست‌تخریب‌پذیری کم نسبت به سایر پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر شناخته‌شده، به وسیله مناسبی برای کاشت بلندمدت در بدن تبدیل شده است [۱۶]. اما تراوایی اندک هورمون‌های استروئیدی از PCL باعث شده است تا این پلیمر به‌منظور بهبود عملکرد، نیازمند اصلاح باشد [۱۷]. تغییر رهایش دارو به خصلت آب‌دوستی و حل‌پذیری افزودنی و برهم‌کنش آن با پلیمر وابسته است. در پژوهشی که Ma و همکاران انجام دادند، از کپسول‌های بر پایه PCL به‌شکل زیرپوستی در رهایش LNG استفاده شد. کاشتینه‌های تهیه‌شده به‌شکل کپسول‌های استوانه‌ای دارای قطر خارجی ۲/۵ mm، قطر داخلی ۲/۲ mm و ضخامت دیواره کپسول تقریباً ۱۵۰ µm بودند. این کپسول‌ها از PCL و پلی‌اتری با نام F68 ساخته شدند. F68 پلی‌اتری با جرم مولکولی نزدیک به ۸۳۰۰ Dalton است که از ۸۰٪ پلی‌اتیلن اکسید و ۲۰٪ پلی‌پروپیلن اکسید تشکیل شده است. گروه‌های هیدروکسیل انتهایی در ساختار F68 با استیل اتصال یافته‌اند، به‌طوری‌که این ماده غیرفعال شده و دارای قابلیت شرکت در واکنش پلیمر شدن E-کاپرولاکتون نیست. F68 اتصال‌یافته به استیل پیش از پلیمر شدن، در مونومر E-کاپرولاکتون حل شده است. بدین ترتیب، امکان پراکنش آن در ماتریس PCL به‌صورت



شکل ۵- سرعت رهایش LNG از سامانه پلیمری حساس به دما با طول متغیر قطعه کوپلیمر [۱۹].

حساس به فاز مطالعه شده، گزینه مناسبی برای رهایش بلندمدت و کنترل شده هورمون LNG هستند [۲۰].

وسایل کاشتینه داخل رحمی

وسیله درون رحمی (intrauterine device, IUD)، به عنوان یکی از انتخاب‌های مهم در پیشگیری بلندمدت از بارداری (حدود ۵ سال) شناخته شده است. IUD نوعی کاشتینه T شکل از جنس فلز یا پلیمر است که درون حفره رحمی کار گذاشته می‌شود و با رهایش تدریجی هورمون نقش آفرینی می‌کند [۲۱]. در شکل ۶- الف نمایی از اجزای IUD نشان داده شده است. به طور کلی، دو نوع IUD استفاده می‌شود. گروه اول، هورمون پیشگیری همچون LNG رها می‌کنند. گروه دوم، IUDهای بدون هورمون هستند که به تدریج یون‌های مس آزاد می‌کنند و به IUDهای مسی نیز معروف هستند [۲۲]. مهم‌ترین ضعف IUDهای مسی خطر زیاد ناشی از خونریزی و درد ناشی از جاگذاری آن‌هاست که این موضوع عمدتاً به سرعت زیاد رهایش مس ارتباط پیدا می‌کند. گزارش شده است، بیش از ۶۷٪ بانوانی که از Cu T380 (نوعی IUD برپایه مس) استفاده کرده‌اند از عوارض جانبی ناشی از قاعدگی در سال اول استفاده شکایت داشته‌اند. سرعت تخریب IUD به شکل محسوسی در روزهای ابتدایی پس از جاگذاری زیاد است که با عنوان رهایش انفجاری یون‌های مس نیز شناخته می‌شود. PLGA (با نسبت ۷۵ به ۲۵ بخش لاکتیک اسید به گلیکولیک اسید)، به دلیل خواص زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری و مکانیکی مناسب به عنوان یکی از پلیمرهای مورد توجه پژوهشگران در توسعه IUD محسوب می‌شود. در پژوهشی که Ramakrishnan و همکاران انجام دادند،

سامانه تجاری تخریب ناپذیر Norplant، رهایش LNG ارزیابی و مشخص شد، سرعت رهایش LNG حدود ۳ برابر کاشتینه Norplant در شرایط مشابه است [۱۸]. همچنین در مطالعه‌ای که Lin و همکاران انجام دادند، هورمون دزوژسترل (DG) که یکی دیگر از پروژستین‌هاست، در نانوذرات پلی لاکتیک اسید کپسول دار شد. بر اساس نتایج حاصل مشخص شد، به دلیل تخریب آهسته پلی لاکتیک اسید، سرعت رهایش دزوژسترل کنترل شده است و رهایش در بلندمدت اتفاق می‌افتد [۱۹].

به تازگی استفاده از پلیمرهای هوشمند در توسعه سامانه‌های پیشگیری از بارداری مورد توجه قرار گرفته است. کاربرد پلیمرهای حساس به دما نیز به عنوان یکی دیگر از رویکردهای کنترل رهایش هورمون مطرح شده است. نمونه‌ای از این پلیمرها، آلیاژ PLGA-PEG-PLGA بوده که برای رهایش کنترل شده هورمون LNG به کار برده شده است. در مطالعه‌ای که Seingh و همکاران انجام دادند، از دو سامانه حساس به فاز و دما به منظور رهایش کنترل شده هورمون LNG استفاده شد. در این مطالعه از ترکیب پلی لاکتیک اسید و دو حلال بنزیل بنزوات و بنزیل الکل به عنوان سامانه پلیمری حساس به فاز استفاده و اثر غلظت پلیمر سامانه حاللی در رهایش هورمون LNG بررسی شد. برای تهیه پلیمر حساس به فاز، ابتدا پلی لاکتیک اسید در حلال‌های بنزیل بنزوات و بنزیل الکل در حمام آب هم‌زن‌دار در 37°C و به مدت ۲۴ h حل شد. سپس، ۲۴ mg/mL هورمون LNG در محلول PLA حل و محلول به مدت ۲ min با کمک دستگاه همگن‌ساز با سرعت ۸۰۰۰ rpm، همگن شد. نتایج نشان داد، افزایش غلظت پلیمر حساس به فاز از ۵٪ تا ۳۰٪ وزنی، سبب کاهش سرعت رهایش LNG از $38\ \mu\text{m}$ به $31\ \mu\text{m}$ در روز می‌شود. همچنین، با افزایش ترکیب درصد بخش آب‌دوست از ترکیب حاللی (بنزیل الکل)، سرعت رهایش LNG افزایش یافت. در مطالعه پیش گفته از کوپلیمر سه قطعه‌ای PLGA-PEG-PLGA به عنوان پلیمر حساس به دما استفاده شد. بدین منظور، از دسته‌ای شامل پلی لاکتیک-گلیکولیک اسید با نسبت ۲ به ۳/۵ در جرم مولکولی‌های کم استفاده شد. اثر طول قطعه‌های کوپلیمر ۱، ۲، ۳ و ۴ بر رهایش LNG بررسی و مقدار رهایش LNG با دستگاه HPLC ارزیابی شد. نتایج حاکی از رهایش کنترل شده (درجه صفر) LNG برای هر دو سامانه حساس به فاز و دما بوده است. درباره پلیمر حساس به دما، با افزایش طول قطعه PLGA از کوپلیمر، سرعت رهایش LNG از $98\ \mu\text{g}$ به $67\ \mu\text{g}$ در روز کاهش یافت (شکل ۵). بنابراین با توجه به نتایج مشخص شد، هر دو نوع پلیمرهای حساس به دما و



شکل ۶- (الف) اجزای تشکیل‌دهنده وسایل IUD، (ب) Cu T380 بدون پوشش و (پ) Cu T380 پوشش‌یافته با فیلم PLGA [۲۲].

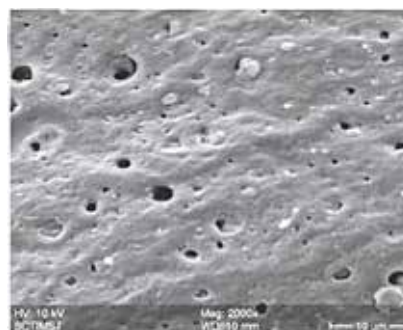
تغییرات شکل‌شناسی فیلم پوشش‌یافته بر Cu T380 با استفاده از تجزیه SEM بررسی شد که نتایج آن در شکل ۷ آمده است. فرسودگی و تخریب فیلم PLGA به‌عنوان عواملی در نظر گرفته شده که رهایش یون‌های مس را تحت تاثیر قرار داده‌اند و با کمک خواص فیزیکی فیلم PLGA کنترل می‌شوند. نتایج نشان داد، تخریب فیلم PLGA با خوردگی توده اتفاق می‌افتد. فرایند تخریب PLGA پوششی بدین گونه بود که ابتدا حفره‌های ریز روی فیلم ایجاد شد. سپس، به مرور زمان اندازه حفره‌ها رشد و تعداد آن‌ها افزایش یافت. در نهایت، همان‌گونه که از تصاویر SEM مشخص است با به‌هم‌ریختگی شکل‌شناسی، فیلم پوششی PLGA دچار تخریب شد [۲۳].

رهایش اولیه مس از Cu T380 پوشش‌یافته، پس از ۲۴ h مقدار ۴۰ g/day بوده، در حالی که این مقدار برای نمونه بدون پوشش ۱۹۵ mg/day بوده است. نتایج نشان داد، سرعت رهایش اولیه یون‌های مس در نمونه بدون پوشش بسیار زیاد بود و طی ۳۰ day به‌طور تدریجی کاهش یافت (۱۶۵ mg). پس از گذشت ۱۸۰ day سرعت رهایش ثابت شد (۴۰-۸۰ mg). بنابراین، رهایش انفجاری یون‌های مس از نمونه بدون پوشش محسوس بود. در حالی که برای نمونه Cu T380 پوشش‌یافته با فیلم PLGA، رهایش یون‌های مس کاملاً کنترل‌شده بود. افزون بر این، طی ۳۶۵ day سرعت رهایش همواره ۴۰ mg/day تا ۸۰ mg/day بوده است [۲۳].

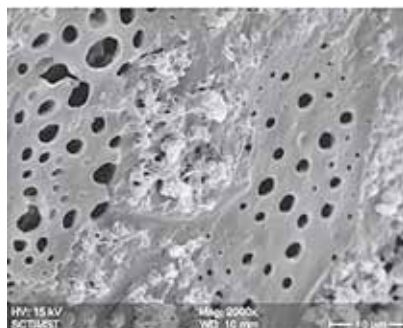
حلقه واژنی

حلقه‌های واژنی وسایل پلیمری انعطاف‌پذیری هستند که به‌منظور رهایش کنترل‌شده دارو برای اهداف متفاوت همچون پیشگیری از عفونت‌ها، مراقبت در برابر HIV و پیشگیری از بارداری استفاده می‌شوند. پلیمرهای به‌کار رفته در این نوع محصول اغلب شامل پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان (PDMS)، الاستومرها و پلی‌یورتان‌های الاستومری گرمانرم هستند. از محصولات تجاری این دسته برای

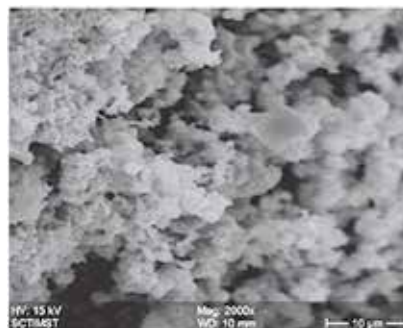
به‌منظور جلوگیری و کنترل رهایش انفجاری یون‌های مس، مطابق شکل‌های ۶- ب و پ از پوشش فیلم پلیمری مهندسی‌شده PLGA استفاده شد [۲۳].



(الف)



(ب)



(پ)

شکل ۷- تصویر SEM فیلم PLGA پوشش‌یافته روی Cu T380 نگاه‌داری‌شده در محلول شبیه‌ساز رحمی پس از: (الف) یک روز، (ب) ۲۰ روز و (پ) ۴۰ روز [۲۲].

خارجی اولیه خود، بلافاصله پس از رفع تنش در آزمون فشاری (۱۵ s تا ۲۰ s پس از رفع تنش) هستند (شکل ۸). این نتایج در مقایسه با محصولات تجاری Estring با قابلیت برگشت پذیری ۸۰٪ تا ۱۰۰٪ و NuvaRing با قابلیت برگشت پذیری ۵۰٪ تا ۶۰٪، بهتر بوده است [۲۵].

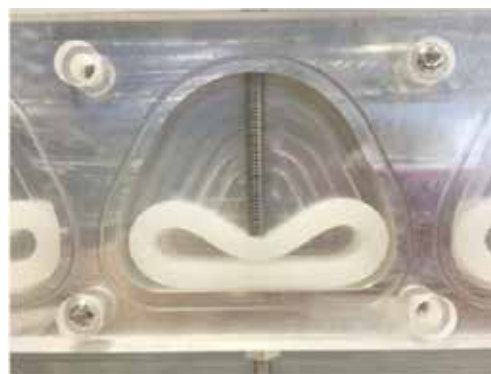
هیدروژل واژنی

استفاده از هیدروژل‌ها به شکل واژینال از دیگر رویکردهای دارورسانی در کاربردهای مختلف است [۲۶]. Nie و همکاران [۲۷] از کوپلیمر ستاره‌ای چهاربازویی بر پایه PLGA/PEG با نسبت مولی LA/GA مختلف به منظور ایجاد هیدروژل برای کاربرد در پیشگیری از بارداری استفاده کردند. در ساخت این کوپلیمر از نسبت مولی LA/GA با نسبت ۹، ۳ و ۱ استفاده شد. طول قطعه هر بازو برای همه کوپلیمرها ۵۵۰ تا ۱۳۲۰ بود. کوپلیمر تهیه شده در مایع واژنی شبیه ساز حل شده و رفتار انتقال سل-ژل محلول کوپلیمر ارزیابی شد. سپس، سه داروی پیشگیری کننده از بارداری شامل ایندومتاسین (IMC)، ژستودن (GSD) و اتینیل استرادیول (EE) در هیدروژل‌های کوپلیمری بارگذاری شدند. مقدار رهایش داروهای مزبور با سوانگاری مایع کارآمد (HPLC) ارزیابی و منحنی آن‌ها رسم شد. نتایج رهایش برون تنی نشان داد، مقدار رهایش دارو به خواص تخریبی کوپلیمر و نسبت مولی لاکتیک اسید به گلیکولیک اسید وابسته است. این موضوع اثر بسیار شدید بر قابلیت تخریب پذیری کوپلیمر ستاره‌ای شکل هیدروژل PLGA-mPEG داشته است.

در شکل ۹ منحنی رهایش سه داروی پیش گفته با مقدار مساوی دارو در نسبت‌های مختلف از LA/GA از این هیدروژل کوپلیمری آمده است. مشخص شد، با کاهش نسبت مولی LA/GA از ۹ به ۱ مقدار رهایش GSD، IMC و EE از هیدروژل افزایش یافته است. به بیان دیگر، تخریب پذیری بهتر هیدروژل با نسبت مولی LA/GA کم، به رهایش سریع تر هر سه دارو منجر شده است. همچنین، در این مطالعه فرایند تخریب کوپلیمر به سه مرحله تقسیم بندی شده است. در گام ابتدایی، اتصالات استری متصل به قطعه‌های m-PEG دچار آبکافت شدند، به گونه‌ای که ترکیب درصد بخش‌های PLGA ثابت بودند. در گام بعدی واحدهای گلیکولیک اسید در قطعه‌های PLGA و اتصالات استری متصل به قطعه‌های m-PEG به شکل عمده آبکافت شدند. در گام نهایی، واحدهای لاکتیک اسید در قطعه‌های PLGA دچار آبکافت شدند (شکل ۱۰) [۲۷].



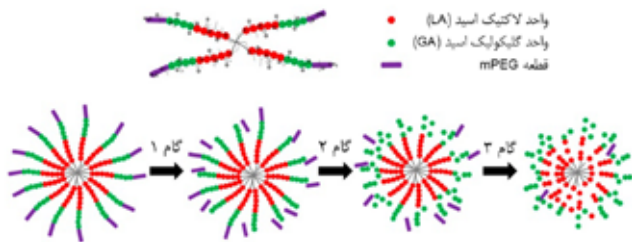
(الف)



(ب)

شکل ۸- بررسی آزمون فشاری ۲۸ روزه روی حلقه‌های ساخته شده حاوی ۲۰۰ mg به ۳۲۰ mg از DPV به LNG: (الف) پیش از اعمال فشار و (ب) تحت آزمون فشاری [۲۴].

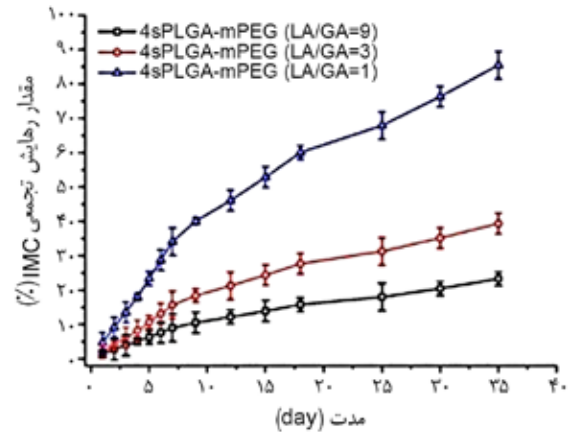
کاربرد در پیشگیری از بارداری می‌توان به Estring، Nuvaring، Ferring و Progering اشاره کرد. هر یک از این محصولات با رهایش کنترل شده یک یا تعدادی هورمون‌های استروئیدی از بارداری پیشگیری می‌کنند [۲۴]. خواص فیزیکی-مکانیکی حلقه‌های واژنی در کنار ویژگی‌های شیمیایی آن‌ها از عوامل اثرگذار بر رهایش هورمون از این سامانه‌ها محسوب می‌شود. در مطالعه‌ای که McCoy و همکاران انجام دادند، به روش قالب گیری تزریقی به همراه ۲۰۰ mg داپیورین (DPV) و ۳۲۰ mg هورمون LNG تهیه شد. بدین منظور، ابتدا پیش ترکیبی از DPV و پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان (MED-4870) تهیه و سپس از روغن سیلیکون MED-360 به منظور پراکنش بهتر ذرات استفاده شد. در گروهی دیگر از نمونه‌ها، از ترکیب DPV و LNG در لاستیک سیلیکون DDU-4320 استفاده شد. نمونه‌های تهیه شده با کمک تجزیه‌های مکانیکی شامل استحکام مکانیکی و فشاری بررسی شدند. آزمون تغییر شکل ایستای ۲۸ روزه نشان داد، نمونه‌های ساخته شده، دارای قابلیت برگشت پذیری به ۹۰٪ تا ۱۰۰٪ قطر



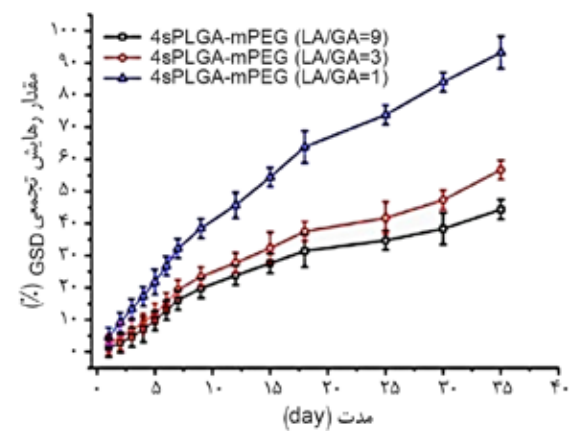
شکل ۱۰- فرایند تخریب کوپلیمر با آبکافت: (گام ۱) اتصالات استری، (گام ۲) واحدهای گلیکولیک اسید PLGA و اتصالات استری m-PEG و (گام ۳) آبکافت واحدهای لاکتیک اسید [۲۶].

عمدتاً حاوی میکروسوزن‌هایی هستند که ساختاری با ابعاد میکرومتر دارند و با سوراخ کردن پوست سبب تحویل دارو یا هورمون به زیر پوست می‌شوند. اغلب میکروسوزن‌های استفاده‌شده در پیچ‌های پوستی برای این منظور در آب حل‌پذیر بوده و قابلیت تحویل هورمون یا دارو به مقدار اندک و در مدت‌زمان کوتاه را دارند. این موضوع، به‌عنوان نقطه‌ضعف این پیچ‌ها در رهایش پایدار هورمون در درازمدت محسوب می‌شود [۲۸]. در مطالعه Yao و همکاران پیچ حاوی میکروسوزنی با انحلال‌پذیری زیاد در آب بر پایه کیتوسان و بتاسدیم گلیسروفسفات (β -GP) را معرفی کردند که در ساخت آن ابتدا ژل کیتوسان/ β -GP و سپس ترکیب هورمون LNG و هیدروکسی پروپیل بتا سیکلودکسترین (HP- β -CD) به‌منظور بهبود حل‌پذیری LNG استفاده شد.

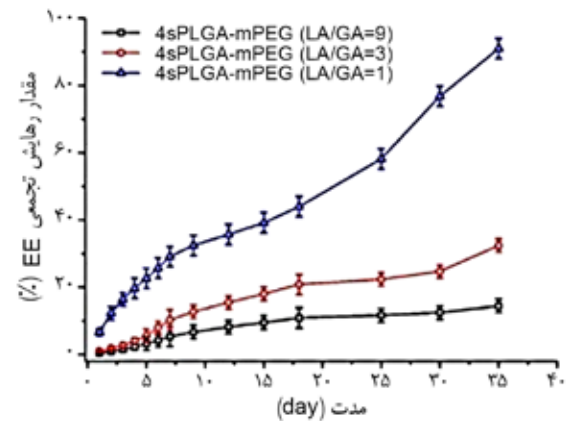
در نهایت، ژل کیتوسان/ β -GP، HP- β -CD/LNG و دکستران با جرم مولکولی ۴۰۰۰۰ g/M با نسبت ۱:۱:۱ به‌منظور تهیه میکروسوزن با هم ترکیب و سپس قالب‌گیری شدند. نتایج این مطالعه گویای انتقال سرعت سریع هورمون و حل‌پذیری بسیار زیاد میکروسوزن‌ها بوده است [۲۹]. اما باید توجه داشت، این محصول به‌دلیل انحلال سریع ماتریس میکروسوزن، برای پیشگیری از بارداری در بلندمدت مناسب نیست. در مطالعه‌ای که به‌تازگی Li و همکاران [۳۰] انجام داده‌اند، به‌منظور رهایش پایدار هورمون LNG، پیچ حاوی میکروسوزن بر پایه PLGA و PLA تولید شد. بدین‌منظور هورمون مدنظر را در میکروسوزن‌ها کپسول‌دار کردند. این میکروسوزن‌ها به‌گونه‌ای طراحی شدند که یک حباب هوا فاصله بین میکروسوزن و قسمت پشت پیچ (پیش از میکروسوزن) را تشکیل می‌دهد که از پلی‌وینیل الکل ساخته شده است. این طراحی باعث جداسازی سریع و آسان میکروسوزن از قسمت پشتی پیچ و در مرحله بعد ورود آن به داخل پوست می‌شود. میکروسوزن‌ها بر پایه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر PLA و PLGA قرار دارند. تخریب تدریجی این پلیمر سبب رهایش



(الف)



(ب)

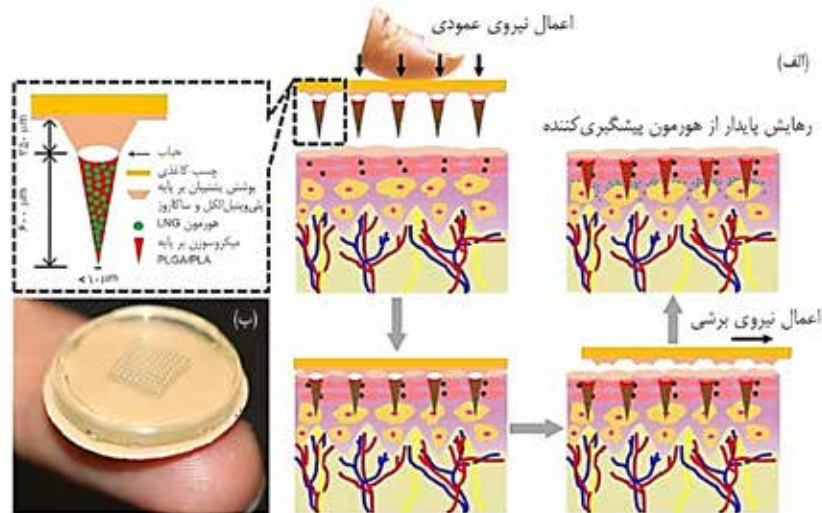


(پ)

شکل ۹- نمودار رهایش با مقدار مساوی دارو و نسبت‌های مختلف از LA/GA برای سه داروی: (الف) IMC، (ب) GSD و (پ) EE [۲۶].

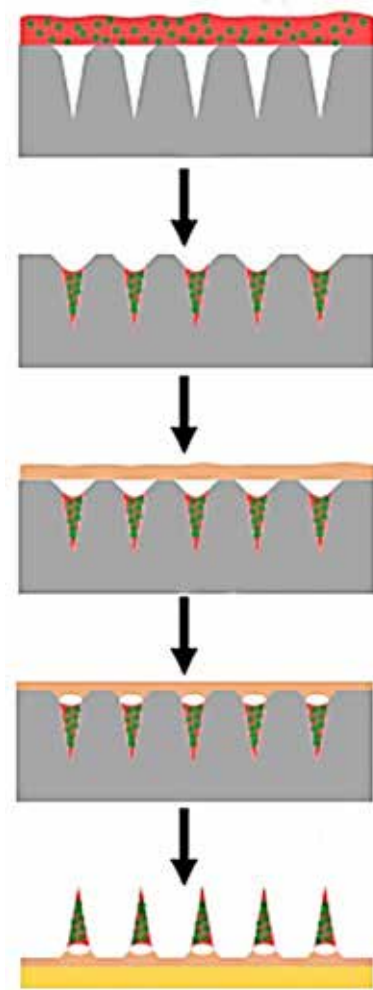
پیچ پوستی

پیچ پوستی از دیگر وسایلی است که به‌منظور پیشگیری از بارداری برای مدت‌زمان طولانی کاربرد دارد. پیچ‌های پوستی از این دسته



شکل ۱۱- (الف) نمایی از طرح پیچ بر پایه میکروسوزن حباب دار، فرایند اعمال آن روی پوست به طور عمودی و تحویل میکروسوزن به زیر پوست برای رهایش پایدار هورمون پیشگیری و (ب) تصویر واقعی از پیچ حاوی ۱۰۰ عدد میکروسوزن [۲۹].

کنترل شده LNG در بیش از یک ماه از میکروسوزن می شود. شکل ۱۱ نمایی از نحوه عملکرد این سامانه را نشان می دهد. برای ساخت این میکروسوزن ها ترکیبی از حلال های دی اکسان و تتراهیدروفوران با نسبت حجمی ۷۰ به ۲۵ برای انحلال PLA، PLGA و LNG به کار رفته است. همچنین از ۵٪ حجمی آب به منظور کند کردن تبخیر در فرایند ساخت استفاده شده است. محلول تهیه شده پلیمر و LNG به درون قالب مدنظر ریخته شده و سپس برای ایجاد میکروسوزن، مرکزگریزی و خشک شد. در شکل ۱۲ نحوه ساخت این پیچها نشان داده شده است. در ادامه به منظور ایجاد پایه پوششی میکروسوزن محلول آبی از PVA و ساکاروز به گونه ای به قالب اعمال شد که به دلیل ترشوندگی ضعیف میکروسوزن های پلیمری خشک شده با محلول آبی بر پایه PVA، سبب گیرافتادن حباب هوا بین آن دو می شود. در نهایت به تهیه پیچ حاوی میکروسوزن با طراحی منحصر به فرد حاوی حباب منجر شد. نکته درخور توجه در ساخت این پیچ، اندازه حباب ایجاد شده است، به این دلیل که حباب شکل گرفته تعیین کننده استحکام مکانیکی فصل مشترک میکروسوزن و بخش پوششی PVA است. نتایج خواص مکانیکی نشان داد، پیچ حاوی میکروسوزن بر پایه PLA و PLGA، استحکام لازم برای نفوذ به پوست را دارد. همچنین، نتایج رهایش LNG نیز نشان از عدم رهایش انفجاری هورمون پس از ۲۴ h داشت. سیتیک رهایش LNG در طول زمان ثابت بود که از نکات مهم مطالعه انجام یافته است [۳۰].



شکل ۱۲- نمایش فرایند ساخت پیچ حاوی میکروسوزن حباب دار [۲۹].

بارداری بلندمدت تبدیل کرده است. خواص زیستی، ویژگی‌های ساختاری، سرعت زیست‌تخریب‌پذیری و رهائش پایدار هورمون از ویژگی‌های برجسته پلیمرهای استفاده‌شده در کاربرد یادشده، محسوب می‌شود. بنابراین، با توجه به توسعه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر و پلیمرهای هوشمند و توجه پژوهشگران به استفاده از این نوع مواد، انتظار می‌رود تا در آینده نزدیک پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر و هوشمند کاربردهای گسترده‌تری در وسایل پیشگیری از بارداری یافته و بخش عمده بازار به این نوع از وسایل اختصاص یابد.

مراجع

1. Speroff L. and Fritz M.A., Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th ed., Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2005.
2. Benagiano G., Gabelnick H., and Farris M., Contraceptive Devices: Subcutaneous Delivery Systems, *Expert Rev. Med. Devices*, **5**, 623-637, 2008.
3. Rodriguez-Granillo A., Rubilar B., Rodriguez-Granillo G., and Rodriguez A.E., Advantages and Disadvantages of Biodegradable Platforms in Drug Eluting Stents, *World J. Cardiol.*, **3**, 84-92, 2011.
4. Dehghan R. and Koosha M., Specification of Polyurethane as Prosthetic Heart Valve, *Polymerization (Persian)*, **5**, 48-60, 2015.
5. Stewart S., Domínguez-Robles J., Donnelly R., and Larrañeta E., Implantable Polymeric Drug Delivery Devices: Classification, Manufacture, Materials, and Clinical Applications, *Polymers*, **10**, 1-24, 2018.
6. Makadia H.K. and Siegel S.J., Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier, *Polymers*, **3**, 1377-1397, 2011.
7. Taghizadeh S.M., Sadeghi M., and Ganji F., Chitosan and Its Microparticles As Carrirers in Drug Delivery Systems: An Overview, *Polymerization (Persian)*, **6**, 4-19, 2016.
8. Chakraborty C., Pal S., Doss G.P., Wen Z.H., and Lin C.S., Nanoparticles as Smart Pharmaceutical Delivery, *Front. Biosci (Landmark ed.)*, **18**, 1030-1050, 2013.
9. Kleiner L.W., Wright J.C., and Wang Y., Evolution of Implantable and Insertable Drug Delivery Systems, *J. Controlled Release*, **181**, 1-10, 2014.
10. Pillai O. and Panchagnula R., Polymers in Drug Delivery, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **5**, 447-451, 2001.
11. Engineer C., Parikh J., and Raval A., Review on Hydrolytic Degradation Behavior of Biodegradable Polymers from Controlled Drug Delivery System, *Trends Biomater. Artif. Organs*, **25**, 79-85, 2011.
12. Patel B. and Chakraborty S., Biodegradable Polymers: Emerging Excipients for the Pharmaceutical and Medical Device Industries, *J. Excip. Food Chem.*, **4**, 126-157, 2016.
13. Larrañeta E., Stewart S., Ervine M., Al-Kasasbeh R., and Donnelly R., Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery. Classification, Synthesis and Applications, *J. Funct. Biomater.*, **9**, 1-20, 2018.
14. Uhm S., Pope R., Schmidt A., Bazella C., and Perriera L., Home or Office Etonogestrel Implant Insertion after Pregnancy: A Randomized Trial, *Contraception*, **94**, 567-571, 2016.
15. Palomba S., Falbo A., Di Cello A., Materazzo C., and Zullo F., Nexplanon: The New Implant for Long-term Contraception. A Comprehensive Descriptive Review, *Gynecol. Endocrinol.*, **28**, 710-721, 2012.
16. Sinha V.R., Bansal K., Kaushik R., Kumria R., and Trehan A., Poly(ϵ -caprolactone) Microspheres and Nanospheres: An Overview, *Int. J. Pharm.*, **278**, 1-23, 2004.
17. Pitt C.G., Gratzl M.M., Jeffcoat A.R., Zweidinger R., and Schindler A., Sustained Drug Delivery Systems II: Factors Affecting Release Rates from Poly(ϵ -caprolactone) and Related Biodegradable Polyesters, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1534-1538,

- 1979.
18. Ma G., Song C., Sun H., Yang J., and Leng X., A Biodegradable Levonorgestrel-Releasing Implant Made of PCL/F68 Compound as Tested in Rats and Dogs, *Contraception*, **74**, 141-147, 2006.
19. Lin H., Jia G., Sun P., Zhu L., Chen J., Wan Q., Xiao L., and Liu X., In Vitro and In Vivo Evaluation of Desogestrel-Loaded Poly(D,L-lactic acid) Nanoparticles, *J. Nanomater.*, **2019**, 1-14, 2019.
20. Chen S. and Singh J., In-vitro Release of Levonorgestrel from Phase Sensitive and Thermosensitive Smart Polymer Delivery Systems, *Pharm. Dev. Technol.*, **10**, 319-325, 2005.
21. Allen L.V. and Ansel H.C., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 10th ed., Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2013.
22. Jie G., Ying L., Liu J.P., and Xuan G., Releasing of Cupric Ion of Three Types of Copper-Bearing Intrauterine Contraceptive Device in Simulated Uterine Fluid, *J. Reprod. Contracept.*, **18**, 33-40, 2007.
23. Ramakrishnan R., Bharaniraja B., and Aprem A.S., Controlled Release of Copper from an Intrauterine Device Using a Biodegradable Polymer, *Contraception*, **92**, 585-588, 2015.
24. Boyd P., Fetherston S.M., McCoy C.F., Major I., Murphy D.J., Kumar S., Holt J., et al., Matrix and Reservoir-Type Multipurpose Vaginal Rings for Controlled Release of Dapivirine and Levonorgestrel, *Int. J. Pharm.*, **511**, 619-629, 2016.
25. McCoy C.F., Millar B.G., Murphy D.J., Blanda W., Hansraj B., Devlin B., Malcolm R.K., et al., Mechanical Testing Methods for Drug-Releasing Vaginal Rings, *Int. J. Pharm.*, **559**, 182-191, 2019.
26. Koetting M.C., Peters J.T., Steichen S.D., and Peppas N.A., Stimulus-Responsive Hydrogels: Theory, Modern Advances, and Applications, *Mater. Sci. Eng. R.*, **93**, 1-49, 2015.
27. Nie L., Zou P., Dong J., Sun M., Ding P., Han Y., Ji C., et al., Injectable Vaginal Hydrogels as a Multi-Drug Carrier for Contraception, *Appl. Sci.*, **9**, 1-21, 2019.
28. Kim S., Dangol M., Kang G., Lahiji S.F., Yang H., Jang M., Ma Y., et al., Enhanced Transdermal Delivery by Combined Application of Dissolving Microneedle Patch on Serum-Treated Skin, *Mol. Pharm.*, **14**, 2024-2031, 2017.
29. Yao G., Quan G., Lin S., Peng T., Wang Q., Ran H., Chen H., et al., Novel Dissolving Microneedles for Enhanced Transdermal Delivery of Levonorgestrel: In-vitro and In-vivo Characterization, *Int. J. Pharm.*, **534**, 378-386, 2017.
30. Li W., Terry R.N., Tang J., Feng M.R., Schwendeman S.P., and Prausnitz M.R., Rapidly Separable Microneedle Patch for the Sustained Release of a Contraceptive, *Nat. Biomed. Eng.*, **3**, 220-229, 2019.