



# رهایش پروژسترون از لاستیک سیلیکون شبکه‌ای شده با پرتو الکترونی و بررسی خواص مکانیکی آن

آرزو مشاک\*، سید مجتبی تقی زاده

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۴۹۶۵/۱۱۵

دریافت: ۸۶/۱۰/۲۳، پذیرش: ۸۷/۳/۱۱

## چکیده

در این پژوهش، بهبود خواص مکانیکی لاستیک سیلیکون با استفاده از پرتو الکترونی به منظور استفاده در سامانه‌های رهایش کنترل شده دارو مورد توجه قرار گرفته است. بدین منظور از دو نوع مختلف لاستیک سیلیکون برای تهیه ماتریس‌های حاوی ۱۰ درصد وزنی پروژسترون با ضخامت ۲mm استفاده و فرایند شبکه‌ای شدن زیر تابش پرتو الکترونی با دوزهای ۲۵ تا ۲۰۰kGy انجام شد. در مرحله بعد، خواص مکانیکی و رهایش دارو از ماتریس‌ها در محیط آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد، بهبود خواص مکانیکی ماتریس‌ها در دوزهای کم تابعی از دوز پرتو دهی است که ناشی از افزایش چگالی شبکه‌ای شدن یا به عبارت دیگر کاهش وزن مولکولی بین زنجیرهای شبکه‌ای شده است. ولی، با افزایش دوز تابش از شدت تغییرات کاسته می‌شود. همچنین، اختلاف قابل ملاحظه‌ای در رهایش پروژسترون با افزایش دوز مشاهده نمی‌شود. ساختار شیمیایی پروژسترون نیز در اثر فرایند پرتو دهی الکترونی تغییر نمی‌کند.

## واژه‌های کلیدی

لاستیک سیلیکون، پروژسترون، رهایش کنترل شده دارو، پرتو دهی الکترونی، خواص مکانیکی

\*مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

[a.mashak@ippi.ac.ir](mailto:a.mashak@ippi.ac.ir)

## Progesterone Release from Electron Beam Crosslinked Silicone Rubber and Study of its Mechanical Properties

A. Mashak\* and S.M. Taghizadeh

Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box: 14965/115, Tehran, Iran

Received 13 January 2008; accepted 31 May 2008

## Abstract

Modification of the mechanical properties of silicone rubber were considered for drug delivery systems by using high-energy electron beam (E-beam). In this research work, two different medical grades of silicone rubbers were used to prepare matrices containing 10wt% progesterone with 2 mm thickness and irradiated with E-beam at dose range of 25 up to 200 kGy. Then, the mechanical properties as well as in vitro drug release from matrices were investigated. It was observed that the mechanical properties of matrices increased initially as a function of irradiation dose due to increasing crosslink density and reduction of the molecular weight between the crosslinks and eventually they were leveled off. Also, there was no significant difference in the progesterone release by increasing the irradiation dose. Progesterone crystal modification was not observed during E-beam crosslinking process.

## Key Words

silicone rubber, progesterone, controlled drug release, electron beam, mechanical properties

(\* To whom correspondence should be addressed.

E-mail: [a.mashak@ippi.ac.ir](mailto:a.mashak@ippi.ac.ir)

## مقدمه

در زمینه برهم کنش شیمیایی لاستیک سیلیکون و پرتو بحث کرده‌اند. بررسی بازده شیمیایی شبکه‌ای شدن، تولید گاز و هم‌چنین مطالعه ساز و کار تشکیل پیوند عرضی بین زنجیرهای لاستیک سیلیکونی به کمک روش‌های ESR و  $^{29}\text{Si}$  NMR از جمله پژوهش‌های انجام شده در این زمینه است [۲۱-۱۸]. البته کاربرد این نوع پلیمرهای شبکه‌ای شده برای رهایش کنترل شده دارو کمتر مورد توجه بوده است. در مطالعه قبلی رهایش دارو از ماتریس‌های سیلیکونی شبکه‌ای شده با پرتو گاما بررسی شده است [۲۲]. ولی، تاکنون درباره استفاده از پرتوالکترونی در این زمینه گزارشی ارائه نشده است. در این مقاله نتایج مطالعه خواص مکانیکی لاستیک سیلیکون حاوی پروژسترون ارائه شده است که به کمک پرتودهی الکترونی با دوزهای متفاوت شبکه‌ای شده و اثر آن بر منحنی آزادسازی دارو ارزیابی شده است.

## تجربی

### مواد

در این پژوهش، از لاستیک سیلیکون خریداری شده از شرکت واکر آلمان با نام‌های تجاری Elastosil LR 3003/50 و Elastosil R 401/40 استفاده شده است که به ترتیب در دمای محیط (room temperature) (vulcanization, RTV) و دمای بالا (high temperature vulcanization, HTV) قابل پخت هستند.  $\alpha$ - پروژسترون میکرونیزه از شرکت داروسازی ابوریحان تهیه شد. سایر مواد شیمیایی و معرف‌های مصرفی، از نوع HPLC یا پزشکی بودند و به همان شکل دریافت شده استفاده شدند.

### دستگاه‌ها

در این پژوهش، دستگاه سختی سنج Ulm, Zwick 3100 ساخت آلمان برای اندازه‌گیری سختی ماتریس‌ها، دستگاه کشش Santam SMT-20 ساخت ایران برای اندازه‌گیری خواص مکانیکی، طیف سنج زیرقرمز Brucker IFS-48 برای برداشت طیف FTIR نمونه‌ها، دستگاه تجزیه گرمایی پویسی Thermal Sciences مدل STA 625 ساخت انگلستان برای بررسی رفتار گرمایی نمونه‌های پرتو دیده، طیف نورسنج UV-Vis مدل UV-1650 PC ساخت Shimadzu ژاپن برای اندازه‌گیری مقدار داروی آزاد شده، مخلوط کن هکه مدل System 90 ساخت آمریکا برای مخلوط کردن آمیزه‌ها و دستگاه شتاب‌دهنده الکترونی مدل Rohdotron TT200 برای پرتودهی نمونه‌ها به کار گرفته شد.

کاربرد لاستیک سیلیکون در زمینه رهایش کنترل شده دارو به ویژه هورمون‌های استروئیدی مورد توجه بسیار قرار گرفته است [۵-۱]. این پلیمر در سامانه‌های ماتریسی رهایش کنترل شده دارو نقش ماتریس اصلی را دارد و دارو در بین زنجیرهای پلیمری به طور یک‌نواخت پخش شده است. در این سامانه‌ها سرعت رهایش دارو از راه نفوذ مولکول‌های دارو در ماتریس کنترل می‌شود. در این حالت ضریب نفوذپذیری یکی از عوامل مؤثر بر رهایش دارو محسوب می‌شود که خود وابسته به حجم آزاد قابل دسترس در بین زنجیرهای پلیمر است و با افزایش چگالی شبکه‌ای شدن کاهش می‌یابد [۸-۶].

دسته‌ای از داروها مثل پروژسترون با نیمه عمر زیستی کوتاه مدت، برای کارایی بهتر ترجیحاً با روش‌های رهایش کنترل شده دارو به بدن وارد می‌شوند. این دارو از نظر زیستی نقش مهمی به عنوان هورمون درون ریز مؤثر بر دوره رشد سلول‌های فولیکولی حیوانات ایفا می‌کند [۱۰،۹].

فرایند شبکه‌ای شدن لاستیک سیلیکون با استفاده از پروکسیدها، کمپلکس پلاتین یا پرتودهی با ذرات پیرانرژی مانند پرتوهای گاما، ایکس و الکترونی انجام می‌شود. پرتوالکترونی طول موجی مشابه پرتو X دارد و با شتابی به شدت ۱۵-۱۰ meV قدرت نفوذی مشابه با پرتو گاما را در پلیمرها نشان می‌دهد [۱۱]. استفاده از فرایند پرتودهی الکترونی در این زمینه، کارآمدتر از فرایند گرمایی است. زیرا برای پخت پلیمر از مواد شیمیایی فرار و سمی استفاده نمی‌شود و کنترل دما و رطوبت لازم نیست. هم‌چنین، مواد پرتودهی شده بلافاصله پس از فرایند قابل استفاده هستند.

در فرایند پرتودهی پلیمرها دو واکنش اصلی شبکه‌ای شدن و تجزیه زنجیرهای اصلی و گروه‌های آویزان اتفاق می‌افتد. این واکنش‌ها به ماهیت فیزیکی و شیمیایی پلیمر و ماهیت پرتو بستگی دارند. طی پنجاه سال گذشته، پژوهش‌های زیادی درباره اثر پرتوهای گاما و الکترونی بر لاستیک سیلیکونی گزارش شده است. اما، وجود داروی بارگذاری شده در پلیمر و اهمیت عدم برهم کنش شیمیایی عوامل پخت پلیمر با آن، بررسی خواص مکانیکی و رفتار رهایش ماتریس‌های سیلیکونی حاوی دارو را ضروری می‌سازد. هر چند که در مراجع به پخت لاستیک‌ها به کمک تابش‌های پیرانرژی اشاره شده است.

شبکه‌ای شدن لاستیک سیلیکون با پرتوهای پیرانرژی اولین بار توسط Warrick و Bopp در سال ۱۹۵۵ به طور جداگانه گزارش شده است [۱۳،۱۲]. از آن پس، بهبود خواص مکانیکی و سختی لاستیک سیلیکون مورد توجه سایر پژوهشگران نیز قرار گرفت [۱۷-۱۴]. هم‌چنین، گروهی

## روش‌ها

## آماده‌سازی ماتریس‌ها

در تهیه ماتریس‌ها از دو نوع لاستیک سیلیکون RTV و HTV به طور جداگانه استفاده شده است. اختلاط آمیزه‌ها شامل لاستیک سیلیکون و پروژسترون (۱۰ درصد وزنی) به وسیله مخلوط‌کن هک با سرعت ۶۰ rpm در دمای محیط به مدت ۱ h انجام شد. سپس، نمونه‌ها از مخلوط‌کن تخلیه و در بین فیلم‌هایی از جنس پلی اتیلن ترفتالات (PET) قرار گرفتند. پس از آن، نمونه‌ها زیر فشار ۱۷۰ bar به ضخامت ۲ mm در دمای محیط قالب‌گیری شدند. از فیلم‌های PET به عنوان نگه‌دارنده آمیزه گرانیرو به شکل ساندویچی استفاده شد. نمونه‌ها به دو گروه فاقد دارو n HTV SR و n RTV SR و حاوی دارو d HTV SR و d RTV SR دسته‌بندی و نام‌گذاری شدند و سپس در معرض پرتو الکترونی قرار گرفتند. پرتودهی با دوزهای ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ kGy انجام شد. پس از انجام فرایند پرتودهی، ماتریس‌ها از نگه‌دارنده PET جدا شده و آزمون کشش و رهایش دارو انجام گردید.

## آزمون‌ها

## خواص مکانیکی

سختی نمونه‌ها در واحد شور A بر اساس استاندارد ASTM D 2240 اندازه‌گیری شده است. برای انجام آزمون کشش، نمونه‌های دمبلی شکل به ابعاد ۳۵×۲×۲ mm تهیه و با سرعت ۳۰۰ mm/min در دمای محیط کشیده شدند.

درجه شبکه‌ای شدن نمونه‌ها با استفاده از معادله مدول‌های برشی و کشسان معین شد. بدین ترتیب که مدول برشی لاستیک‌ها از معادله (۱) به دست آمد:

$$G = \frac{\rho RT}{M_C} \quad (1)$$

مدول کشسان لاستیک‌ها را می‌توان با در نظر گرفتن مقدار عددی ۰/۵ برای ضریب پواسون به شکل معادله (۲) نوشت:

$$E \cong 3G \quad (2)$$

از ادغام این دو معادله  $M_C$  به دست می‌آید:

$$M_C = \frac{3\rho RT}{E} \quad (3)$$

در این معادله  $\rho$  چگالی لاستیک (مقدار آن برای نوع HTV و RTV

لاستیک سیلیکون به ترتیب ۱/۱۳ و ۱/۱۴ g/cm<sup>۳</sup> است) و  $E$ ،  $T$  و  $R$  به ترتیب مدول کشسان، دمای مطلق و ثابت گازها هستند [۱۷، ۲۳]. برای بررسی رفتار گرمایی، نمونه‌های پرتودیده با سرعت ۲۰°C/min زیر جو نیتروژن گرم شدند.

به منظور حذف زنجیرهای تجزیه شده و مواد واکنش نداده مطابق آزمون ارائه شده در مرجع [۲۴] برای اندازه‌گیری جزء سل عمل شد. ابتدا نمونه‌های فاقد دارو در تولوئن کاملاً متورم شده و پس از خشک کردن با توزین آنها پیش از تورم و هم‌چنین در نهایت پس از خشک شدن، جزء سل  $S_f$ ، با استفاده از معادله (۴) محاسبه شد:

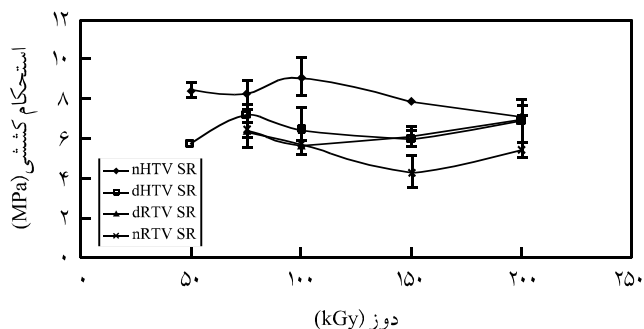
$$S_f = \frac{(w_i - w_f)}{w_i} \times 100 \quad (4)$$

رهایش دارو در محیط اتانول - آب در دمای ۳۷°C بررسی شد. از آنجا که انحلال‌پذیری پروژسترون در آب بسیار کم است، از اتانول به عنوان کمک حلال برای برقراری شرایط سینک (اعمال شرایطی که غلظت داروی آزاد شده در محیط رهایشی همواره کمتر از غلظت سیر شده است) استفاده شد. قرص‌های پانچ شده با قطر ۱۰ mm و ضخامت ۲ mm در ۱۰ mL محلول قرار گرفته و پس از هر نمونه‌برداری در زمان‌های مشخص، محلول تازه جای‌گزین شد. سپس، مقدار داروی آزاد شده با طیف نورسنج در بیشینه جذب ۲۴۳ nm اندازه‌گیری شد.

## نتایج و بحث

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که رادیکال‌های آزاد از برهم‌کنش پرتو الکترونی با پلیمر از تجزیه در حالت برانگیخته یا از واکنش‌های یون مولکولی تولید می‌شوند. این رادیکال‌ها زنجیرهای پلیمری را به طور مستقیم به هم متصل کرده یا منجر به واکنش پیوند زنی می‌شوند.

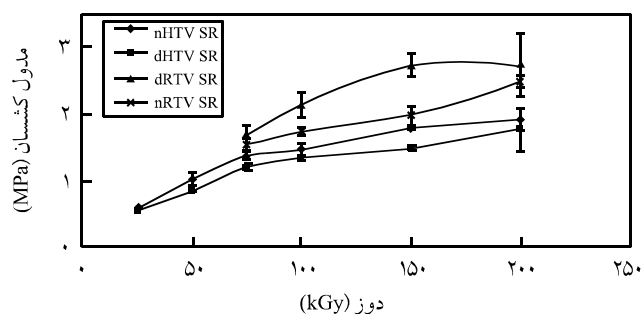
همان‌طور که قبلاً نیز گفته شد، قرار گرفتن زنجیرهای پلیمری در معرض پرتوهای پرانرژی، علاوه بر واکنش شبکه‌ای شدن، موجب تجزیه زنجیرها نیز می‌شود. به هر حال، این دو واکنش همواره در حال رقابت هستند. مقدار  $G$  (G Value) یا بازده پرتودهی معیاری است که نوع واکنش غالب را نشان می‌دهد. چنان‌چه مقدار  $G$  برای واکنش شبکه‌ای شدن ( $G(x)$ ) بیشتر از مقدار آن برای واکنش تجزیه ( $G(s)$ ) باشد، واکنش شبکه‌ای شدن غالب است، هر چند که مقداری تجزیه نیز هم‌زمان مشاهده می‌شود. در مراجع مقدار  $G(x)$  برای پلی‌دی‌متیل سیلوکسان حدود ۲/۳-۷/۹ و  $G(s)$  آن حدود ۷/۲ گزارش شده است [۲۵]. از طرف دیگر، نتایج تجربی آزمون اندازه‌گیری جزء سل برای



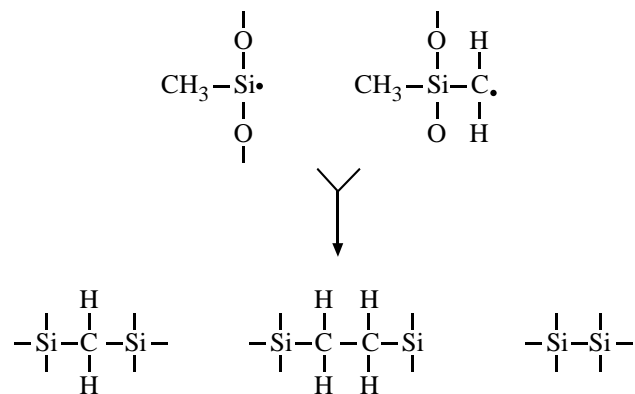
شکل ۲- تغییرات استحکام کششی ماتریس های سیلیکونی با دوز پرتو الکترونی.

شکل ۱ کاهش وزن مولکولی بین شبکه‌ای،  $M_c$ ، را با افزایش دوز پرتو دهی نشان می‌دهد. به عبارت دیگر، درجه شبکه‌ای شدن با افزایش دوز پرتو دهی افزایش می‌یابد (طبق معادله ۲). این منحنی نشان می‌دهد، شدت تغییرات مقادیر  $M_c$  برای دوزهای بیشتر از ۱۰۰ kGy کاهش می‌یابد. نتایج مشابهی توسط Delides برای پلی دی متیل سیلوکسان شبکه‌ای شده با پرتوگاما نیز مشاهده شده است [۱۹]. این پدیده به اثر سیرشدگی شبکه‌ای شدن نسبت داده می‌شود. بدین ترتیب که با افزایش دوز و پیشرفت فرایند شبکه‌ای شدن، از یک طرف هم پوشانی دو رادیکال اولیه تولید شده روی دو زنجیر مجاور به دلیل محدود شدن آزادی تحرک زنجیرها، کاهش می‌یابد و از طرف دیگر، تعداد گروه‌های متیل برای تشکیل رادیکال آزاد نیز کم می‌شوند (طرح ۱). نتایج خواص مکانیکی نیز این موارد را تأیید می‌کنند.

تغییرات استحکام کششی، مدول کشسان و درصد ازدیاد طول تا پارگی نمونه‌ها نسبت به دوز پرتو دهی در شکل های ۲-۴ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که استحکام کششی و مدول کشسان با دوز



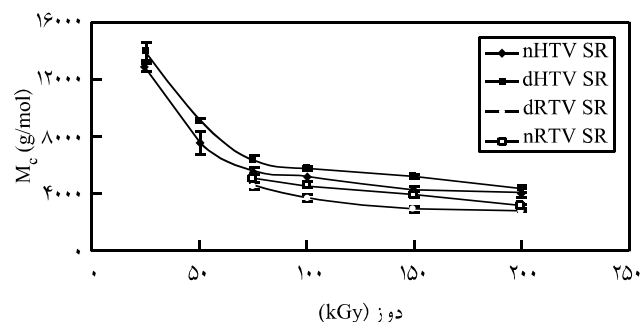
شکل ۳- تغییرات مدول کشسان ماتریس های سیلیکونی با دوز پرتو الکترونی.



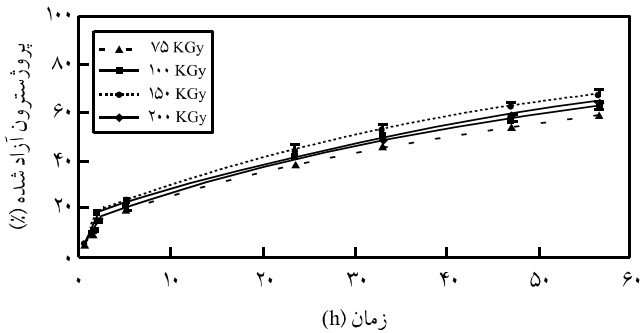
طرح ۱- ساز و کار شبکه‌ای شدن لاستیک سیلیکون با پرتو دهی.

نمونه‌های تهیه شده از سیلیکون دو جزئی الاستوسیل LR پرتو دیده با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ kGy برابر ۲/۱۸، ۲/۱۰ و ۱/۵۰ درصد محاسبه شد. با توجه به این که رهایش دارو از ماتریس های پلیمری به خواص فیزیکی و مکانیکی پلیمر وابسته است، هر دو واکنش انجام شده طی فرایند پرتو دهی یعنی شبکه‌ای شدن و تجزیه زنجیرها می‌توانند نقش موثری ایفا کنند.

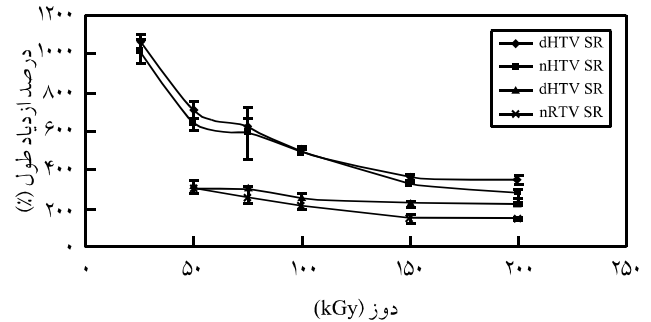
الاستوسیل LR 3003/50 که در این پژوهش به کار رفته، از دو جزء تشکیل شده است، در حالی که الاستوسیل R 401/40 سامانه‌ای تک جزئی بود که به ترتیب، در روش سنتی پخت آن از یک کمپلکس پلاتین به عنوان کاتالیزور و عامل پخت پروکسیدی مثل دی کومیل پروکسید استفاده می‌شود [۲۶]. در روش پخت لاستیک سیلیکون با پرتو به دلیل ماهیت رادیکالی آن هیچ نوع عامل پختی استفاده نمی‌شود. طرح ۱ ساز و کار این برهم کنش را نشان می‌دهد [۲۷]. در این مطالعه از دوزهای مختلف برای حصول درجه‌های مختلف شبکه‌ای شدن استفاده شده است.



شکل ۴- تغییرات وزن مولکولی بین شبکه‌ای ( $M_c$ ) ماتریس های سیلیکونی با دوز پرتو الکترونی.



شکل ۶ - منحنی رهایش پروژسترون از ماتریس های سیلیکونی نوع RTV.



شکل ۴ - تغییرات درصد ازدیاد طول ماتریس های سیلیکونی با دوز پرتو الکترونی.

شدن کاهش می یابد. ثانیاً، اثر نرم کنندگی محصولات خطی و حلقوی سیلیکونی تولید شده از واکنش تجزیه زنجیرهای پلیمری است که باعث افزایش رهایش دارو از ماتریس می شود. بنابراین، دوز پرتو دهی می تواند باعث کاهش رهایش دارو با افزایش چگالی و ازدیاد آن از راه واکنش تجزیه زنجیرهای پلیمری شود [۶،۲۲].

پروژسترون به دو شکل بلوری  $\alpha$  و  $\beta$  با دماهای ذوب به ترتیب  $133-130^{\circ}\text{C}$  و  $120^{\circ}\text{C}$  موجود است. بلورهای  $\alpha$  - پروژسترون مذاب پس از سرد شدن در دمای محیط می توانند به شکل  $\beta$  تغییر کنند. تبدیل شکل های بلوری باعث رهایش غیرکنترلی آن از ماتریس و هم چنین باعث تجمع در سطح لاستیک سیلیکون به شکل لایه بلوری پودر مانند می شود. بنابراین، بررسی تجزیه احتمالی یا تغییر ساختاری دارو به دلیل شرایط فرایند ضروری است. سرعت انتقال دارو در پلیمر به انحلال پذیری دارو و دمای ذوب آن وابسته است (معادله ۵):

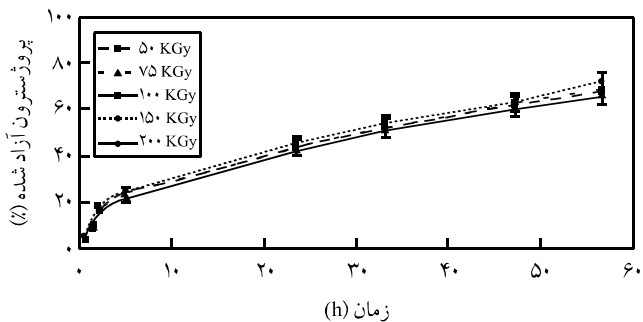
$$\ln \bar{C}_p = K - \frac{\Delta H_m}{RT_m} \quad (5)$$

در این معادله  $\bar{C}_p$  کسر مولی انحلال پذیری،  $\Delta H_m$  آنتالپی ذوب و  $T_m$

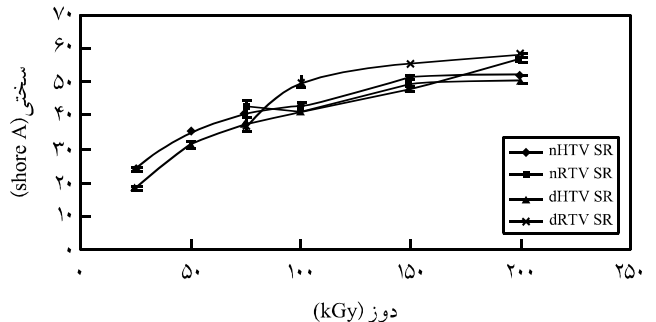
پرتو دهی افزایش می یابد (شکل های ۲ و ۳). هم چنین، درصد ازدیاد طول به دلیل افزایش درجه شبکه ای شدن کاهش می یابد (شکل ۴). تغییرات خواص مکانیکی با ازدیاد مقدار دوز تابیده به دلیل اثر سیرشدگی شبکه ای شدن و هم چنین واکنش تجزیه زنجیرهای لاستیک سیلیکون، سرعت کمتری دارد.

شکل ۵ تغییرات سختی (shore A) نمونه ها را نشان می دهد. سختی با افزایش دوز پرتو دهی افزایش می یابد. به نظر می رسد که دوز پرتو دهی بیشتر از ۵۰ kGy و ۷۵ kGy به ترتیب، برای نمونه های تهیه شده با لاستیک سیلیکون از نوع HTV و RTV مناسب تر باشد، به دلیل این که نمونه های پرتو دیده با دوز کمتر، فاقد خواص مکانیکی مناسب برای انجام آزمون های رهایش دارو هستند.

منحنی رهایش در آزمایشگاه (In Vitro) پروژسترون در شکل های ۶ و ۷ به ترتیب برای ماتریس های RTV SR و HTV SR نشان داده شده است. این منحنی ها نشان می دهند، مقادیر رهایش دارو از ماتریس های پلیمری تهیه شده با دوزهای مختلف معادل هستند. دو عامل متضاد می تواند دلیل چنین رفتاری باشد. اولاً، نفوذپذیری دارو در پلیمر که به حجم آزاد پلیمر وابسته است، با افزایش دوز پرتو و چگالی شبکه ای

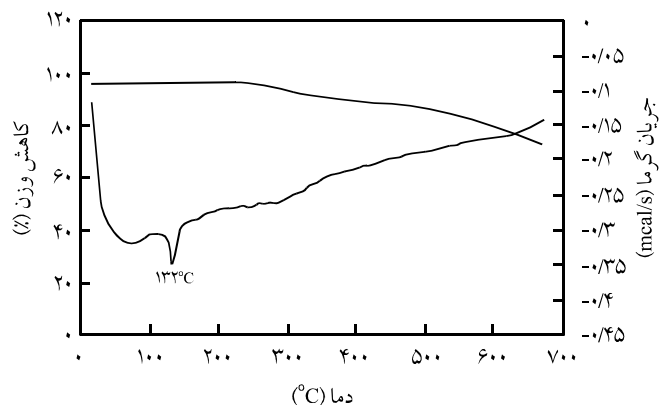


شکل ۷ - منحنی رهایش پروژسترون از ماتریس های سیلیکونی نوع HTV.



شکل ۵ - تغییرات سختی ماتریس های سیلیکونی با دوز پرتو الکترونی.

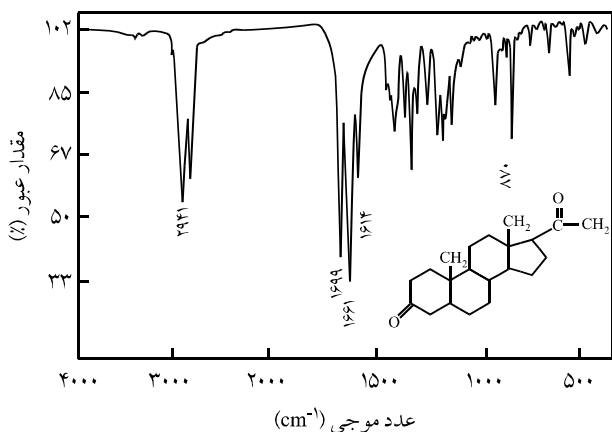
نشان می‌دهد. جذب‌های مشاهده شده در  $1000-650\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات خمشی  $\text{C-H}=\text{C}$  است و پیک ناحیه  $1614\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی  $\text{C}=\text{C}$  است. گروه‌های  $\text{C}=\text{O}$  دارای دو جذب در نواحی  $1661$  و  $1699\text{ cm}^{-1}$  هستند که جذب گروه  $\text{C}=\text{O}$  مزدوج شده با گروه وینیل در موقعیت و در بسامد کمتر یعنی  $1661\text{ cm}^{-1}$  ظاهر می‌شود. جذب‌های متوسط و قوی در نواحی  $1100-1300\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی و خمشی گروه  $\text{C}(\text{C}=\text{O})-\text{C}$  هستند. نتیجه این که با مقایسه هر دو طیف، مشخص می‌شود تغییری در ساختار مولکولی دارو در فرایند پرتودهی مشاهده نمی‌شود.



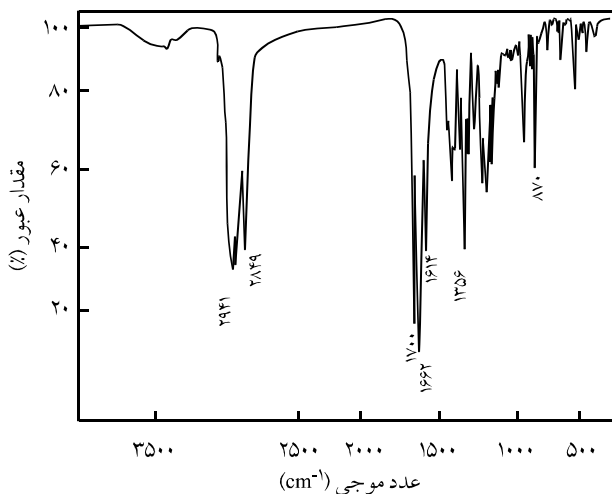
شکل ۸- دمانگاشت ماتریس سیلیکونی پرتو دیده ( $100\text{ kGy}$ ).

دمای ذوب بلورهای داروست [۶]. رفتار گرمایی ماتریس پرتو دیده (دوز  $100\text{ kGy}$ ) با دستگاه تجزیه گرمایی پوشی مطالعه شده است (شکل ۸). گرمانگاشت ماتریس یک پیک گرمازا برای  $T_m$  را در حدود  $131^\circ\text{C}$  نشان می‌دهد. این پیک مربوط به ذوب  $\alpha$  - پروژسترون است. با مشاهده تنها پیک ذوب در ناحیه  $132^\circ\text{C}-130^\circ\text{C}$  می‌توان نتیجه گرفت تغییر یا تخریب مربوط به دارو در ماتریس حین فرایند رخ نداده است. برای بررسی دقیق‌تر اثر پرتودهی بر دارو، تجزیه گرمایی پیش و پس از پرتودهی برای  $\alpha$  - پروژسترون در شکل ۹ آورده شده است. در این جا نیز تنها یک پیک گرمازا مربوط به دمای ذوب بلورهای دارو مشاهده می‌شود.

شکل ۱۰ طیف‌های FTIR مربوط به  $\alpha$  - پروژسترون را پیش و پس از پرتودهی نشان می‌دهد. با توجه به ساختار شیمیایی پروژسترون می‌توان جذب‌های مشخص در بسامدهای  $2850$  تا  $3000\text{ cm}^{-1}$  را به ارتعاشات کششی  $\text{C-H}$  مربوط به گروه‌های  $\text{CH}_2$  و  $\text{CH}_3$  و هم چنین گروه‌های وینیلی نسبت داد. گروه متیلن جذب کششی مشخصی در ناحیه  $1440\text{ cm}^{-1}$

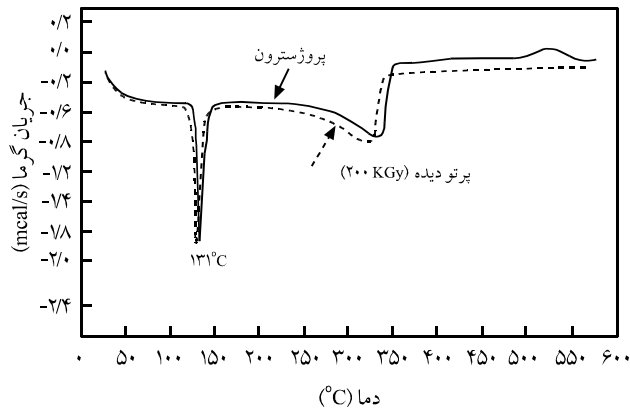


(الف)



(ب)

شکل ۱۰- طیف FTIR برای پروژسترون پیش و پس از پرتودهی: (الف) پروژسترون خالص و (ب) پروژسترون خالص پرتو دیده ( $200\text{ kGy}$ ).



شکل ۹- گرمانگاشت  $\alpha$  - پروژسترون پیش و پس از پرتودهی.

## نتیجه‌گیری

ماتریس‌ها با افزایش دوز پرتودهی وجود ندارد. تجزیه گرمایی ماتریس‌ها نشان می‌دهد، در شرایط فرایند تهیه ماتریس‌ها هیچ نوع تغییر یا تخریب در شکل بلوری پروژسترون به وجود نمی‌آید. نتایج این آزمون و طیف‌سنجی FTIR پیش و پس از پرتودهی برای  $\alpha$ - پروژسترون نشان می‌دهد، در ساختار شیمیایی دارو تغییر حاصل نشده است. از آن‌جا که این نوع ماتریس‌ها اغلب به شکل کاشتنی‌های درون واژنی یا زیرپوستی مورد استفاده قرار می‌گیرند و پیش از استفاده باید استریل شوند، به دلیل عدم اثر دوز پرتودهی بر سرعت رهایش دارو با بهینه‌سازی شرایط می‌توان با این روش فرایند پخت و استریل کردن سامانه را هم‌زمان انجام داد.

ماتریس‌های لاستیک سیلیکون حاوی پروژسترون با پرتودهی الکترونی پرتودهی شبکه‌ای شده‌اند. در این روش با افزایش دوز پرتودهی، بهبود استحکام کششی، مدول کشسان و سختی ماتریس‌ها مشاهده شده است. هم‌چنین، وزن مولکولی بین زنجیرهای شبکه‌ای کاهش یافت. در دوزهای بیشتر، اثر دوز پرتودهی بر  $M_c$  ناچیز است. مطالعه در آزمایشگاه (In Vitro) رهایش پروژسترون در دمای  $37^\circ\text{C}$  نشان می‌دهد، به دلیل انجام واکنش‌های هم‌زمان شبکه‌ای شدن و تجزیه زنجیرهای پلیمری اختلاف قابل ملاحظه‌ای در رهایش دارو از

## مراجع

- Lee C.H., Bagdon R.E., Bhatt P.P., and Chien Y.W., Development of Silicone-based Barrier Devices for Controlled Delivery of Spermicidal Agents, *J. Control. Rel.*, **44**, 43-53, 1997.
- Roseman T.J., Release of Steroids from a Silicone Polymer, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 46-50, 1972.
- Kajihara M., Sugie T., Sano A., Fujioka K., Urabe Y., Tanihara M., and Imanishi Y., Novel Method to Controlled Release of Lipophilic Drug with High Potency from Silicone, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 1-14, 2003.
- Chien Y.W., Lambert H., and Grant D.E., Controlled Drug Release from Polymeric Devices I: Technique for Rapid *In Vitro* Release Studies, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 365-369, 1974.
- Malcolm K., Woolfson D., Russell J., Tallon P., Mc Auley L., and Craig D., Influence of Silicone Elastomer Solubility and Diffusivity on the *in Vitro* Release of Drug from Intravaginal Rings, *J. Control. Rel.*, **90**, 217-225, 2003.
- Fan L.T., and Singh S.K., *Controlled Release, A Quantitative Treatment*, Springer Verlag, Berlin, 9-83, 1989.
- Kim C.J., *Controlled Release Dosage form Design*, Technomic, 49-74, 2000.
- Taghizadeh S.M., Mashak A., Jamshidi A., and Imani M., Study of Progesterone Release Mechanisms from a Silicone Matrix by a New Analytical Method, *J. Appl. Polym. Sci.*, **91**, 3040-3044, 2004.
- Rathbone M. and Macmillan K., Application of Controlled Release Science and Technology: Progesterone, *Control. Rel. Soc. Newslett.*, **21**, 8-9, 2004.
- Rathbone M.J., Macmillan K.L., and Inskeep K., Fertility Regulation in Cattle, *J. Control. Rel.*, **54**, 117-148, 1998.
- Mohammad S.A.H. and Walker J., Application of Electron Beam Radiation Technology in Tire Manufacturing, *Rubber Chem. Technol.*, **59**, 482-469, 1989.
- Warrick E.L., Effects of Radiation on Organopolysiloxanes, *Ind. Eng. Chem.*, **45**, 2388-2393, 1955.
- Bopp C.D. and Sisman O., Radiation Stability of Plastics and Elastomers, *Nucleonics*, **13**, 28-33, 1955.
- Przybyla R.L., Preliminary Investigation of the Feasibility of Radiation Vulcanization of Silicone Rubber, *Rubber Chem. Technol.*, **47**, 285-288, 1974.
- Basfer A.A., Hardness Measurements of Silicone Rubber and Polyurethane Rubber Cured by Radiation, *Radiat. Phys. Chem.*, **50**, 607-610, 1997.
- Vokal A., Kourim P., Sussmilchova J., Heidingsfeldova M., and Kopecky B., Comparison of Thermal and Radiation Curing of Silicone Rubber, *Radiat. Phys. Chem.*, **28**, 497-499, 1986.
- Frounchi M., Dadbin S., and Panahinia F., Comparison between Electron Beam and Chemical Crosslinking of Silicone Rubber, *Nucl. Instr. Meth. B*, **243**, 354-358, 2006.
- Pierre L.E., Dewhurst H.A., and Bueche A.M., Swelling and Elasticity of Irradiated Polydimethylsiloxanes, *J. Polym. Sci.*, **36**, 105-111, 1959.
- Delides C.G. and Shepherd I.W., Dose Effects in the Crosslinking of Irradiated Polysiloxane, *Radiat. Phys. Chem.*, **10**, 379-385, 1977.

20. Miller A.A., Radiation Chemistry of Polydimethyl Siloxane Crosslinking and Gas Yields, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3519-3523, 1960.
21. Hill D.J.T., Preston C.M.L., Whittaker A.K., and Hunt Sm., The Radiation Chemistry of Poly(dimethylsiloxane), *Macromol. Symp.*, **195**, 95-102, 2000.
22. Mashak A. and Taghizadeh S.M., *In Vitro* Progesterone Release from  $\gamma$ -Irradiated Cross-linked Polydimethylsiloxane, *Radiat. Phys. Chem.*, **75**, 229-235, 2006.
23. Sperling L.H., *Introduction to Physical Polymer Science*, Wiley-Interscience, Hobo Ken, 437-738, 2006.
24. Mc Carthy D.W. and Mark J.E., Poly(dimethylsiloxane) Elastomers from Aqueous Emulsions: I. Preparation, and Characterization of the Curing and Aging Processes, *Rubber Chem. Technol.*, **71**, 906-927, 1998.
25. Hill D.J.T., Preston C.M.L., Salisbury D.J., and Whittaker A.K., Molecular Weight Changes and Scission and Crosslinking in Poly(dimethyl siloxane) on Gamma Radiolysis, *Radiat. Phys. Chem.*, **62**, 11-17, 2001.
26. Wacker Company Web Site, <http://www.wackersilicones.com>, Cited January 2007.
27. Charlesby A., *The Effects of Ionizing Radiation on Polymer*, Glegg D.W. and Collyer A.A. (Eds.), Elsevier Applied Science, London, 39-78, 1991.