

Polymerization
Quarterly, 2019
Volume 9, Number 1
Pages 24-32
ISSN: 2252-0449

Polymer-based Sustained Release Systems of Human Growth Hormone

Siavash Mirzaei¹, Hamid Mobedi^{2*}, Hamid Gourabi¹,
Mohammad Hossein Sanati³, and Sakineh Khezli²

1. Department of Genetics, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, (ACECR), P.O. Box 16635-148, Tehran, Iran
2. Department of Novel Drug Delivery Systems, Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box 14975-112, Tehran, Iran
3. Medical Genetics Department, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), P.O. Box 14965-161, Tehran, Iran

Received: 27 November 2018, Accepted: 18 January 2019

Abstract

Human Growth Hormone (hGH) is a 191 amino acid polypeptide chain which is secreted in pituitary gland and by absorption in the liver leads to secretion of the insulin-like growth factor (IGF-1). IGF-1 increases muscles and bones growth, so the growth hormone deficiency in the body leads to serious and unpleasant injuries. Approved indications for hGH therapy include treatment of growth hormone deficiency (in children and in adults), Turner syndrome, Prader–Willi syndrome, chronic renal insufficiency and more recently, idiopathic short stature in children, AIDS-related wasting and fat accumulation associated with lip dystrophy in adults. Patients' dissatisfaction, short half-life, renal toxicity created in daily injections and frequent injections are factors that have compelled researchers to investigate the sustained release systems in different forms of this protein. New polymer drug delivery systems are one of the most effective ways to reduce the frequency of injections of daily drugs. In situ forming systems (ISIs), microspheres and hydrogels are the most important and effectively used methods to deliver drugs to the body. The process, types and properties of the polymer, solvent and additives that are used for such purposes are very important and affect the speed and amount of final release of the drug.

Key Words

hGH,
sustained release,
microsphere,
hydrogel,
in situ forming

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: h.mobedi@ippi.ac.ir

سامانه‌های آهسته‌رشد پلیمری هورمون رشد

سیاوش میرزایی^۱، حمید موبدی^{۲*}، حمید گورابی^۱، محمد حسین صنعتی^۳، سکینه خزلی^۲

۱- تهران، پژوهشگاه رویان، گروه ژنتیک، صندوق پستی ۱۴۸-۱۶۶۳۵

۲- تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم، گروه سامانه‌های نوین دارورسانی،

صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

۳- تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک، صندوق پستی ۱۶۱-۱۴۹۶۵

دریافت: ۱۳۹۷/۹/۶، پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۲۸

هورمون رشد انسانی (hGH) زنجیر پلی‌پپتیدی با ۱۹۱ اسید آمینه است که در غده هیپوفیز ترشح شده و با جذب در کبد به ایجاد عامل رشد انسولین مانند IGF-1 منجر می‌شود. IGF-1 موجب رشد ماهیچه‌ها و استخوان‌ها در بدن می‌شود، بنابراین کمبود هورمون رشد در بدن موجب آسیب‌های جدی و ناخوشایند می‌شود. موارد درمانی تاییدشده با هورمون رشد عبارت از درمان کمبود هورمون رشد (در کودکان و بزرگسالان)، سندرم ترنر، سندرم پرادر-ویلی، نارسایی مزمن کلیوی و اخیراً کوتاهی قد در کودکان، کاهش وزن در بیماران مبتلا به ایدز و تجمع چربی در بزرگسالان است. نارضایتی بیمار، نیمه‌عمر کوتاه در بدن، سمیت کلیوی ایجادشده با تزریق‌های روزانه و مکرر، عواملی هستند که پژوهشگران را بر آن داشته‌اند که به بررسی سامانه‌های جدید پلیمری رسانش این دارو بپردازند. میکروگوی‌ها، هیدروژل‌ها و سامانه‌های تشکیل‌شونده درجا (ISIs) از جمله مهم‌ترین این سامانه‌ها هستند. در این سامانه‌ها، انتخاب نوع فرایند، انواع و خواص مربوط به پلیمر، حلال و افزودنی‌های به‌کاررفته بسیار مهم هستند، چرا که بر سرعت و مقدار انتشار نهایی دارو اثرگذارند.

بسیار ش

فصلنامه علمی

سال نهم، شماره ۱

صفحه ۳۲-۲۴، ۱۳۹۸

ISSN: 2252-0449

چکیده



سیاوش میرزایی



حمید موبدی



حمید گورابی



محمد حسین صنعتی



سکینه خزلی

واژگان کلیدی

هورمون رشد،

آهسته‌رشد،

میکروگوی،

هیدروژل،

تشکیل‌شونده درجا

مقدمه

هورمون رشد (hGH) پروتئینی پلی‌پپتیدی است که سبب تحریک رشد سلولی و تولید و رشد مجدد سلول در انسان و سایر حیوانات می‌شود. فرمول شیمیایی این هورمون تک‌زنجیری در انسان عبارت از $C_{990}H_{1529}N_{263}O_{299}S_7$ بوده که دارای ۱۹۱ آمینواسید و دو پیوند دی‌سولفیدی با جرم مولکولی ۲۲ kDa است. این پروتئین توسط سلول‌های سوماتوتروپیک واقع در بال‌های طرفین غده هیپوفیز قدامی ساخته شده و ذخیره و ترشح می‌شود [۱]. کودکان با کمبود ترشح هورمون رشد و کوتاهی قد، بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، افراد دارای سندروم‌های پرادر-ویلی و ترنر و نیز افرادی که به دلیل بیماری ایدز قوای جسمی خود را از دست داده‌اند، از جمله گروه‌هایی به‌شمار می‌روند که به درمان با هورمون رشد نیاز دارند. این هورمون برای درمان افراد دارای جراحات شدید ناشی از سوختگی نیز تجویز می‌شود [۲،۳].

نحوه درمان فعلی بیماران با کمبود هورمون رشد

در حال حاضر، اشکال دارویی هورمون رشد موجود در بازار شامل پودر هورمون رشد به همراه محلول قابل تزریق است. پیچیدگی رژیم درمانی، فراوانی تجویز، طول مدت درمان و هزینه‌های درمانی سنگین، کوتاه‌بودن نیمه‌عمر hGH در بدن از جمله مشکلات درمان امروزی هستند [۴]. به دلیل وجود این مشکلات، دانشمندان در حال بررسی سامانه‌های نوین دارورسانی مناسب برای کاهش این معایب هستند.

به‌کارگیری سامانه‌های پلیمری رهایش دارو

امروزه مطالعات در زمینه رهایش کنترل‌شده دارو و سایر عوامل زیست‌فعال از سامانه‌های رهایش، توجه پژوهشگران زیادی را در سراسر جهان به‌سوی خود جلب کرده است. شکل ۱ تغییرات غلظت دارو را در خون با توجه به نوع رژیم درمانی نشان می‌دهد [۵]. باقی‌ماندن غلظت بهینه درمانی دارو در خون با کمترین نوسانات، افزایش مدت فعالیت عامل درمانی برای داروهای با نیمه‌عمر زیستی کوتاه، قابل پیش‌بینی بودن سرعت آزادسازی عامل درمانی برای مدت زمان طولانی، از بین بردن عوارض جانبی، مصرف مکرر و اتلاف دارو، بهینه‌شدن درمان و پذیرش بهتر بیمار، به‌حداقل رسیدن امکان اشتباه از جانب پزشک و بیمار و کاهش قیمت تمام‌شده محصول از جمله مزایای استفاده از سامانه‌های رهایش دارو هستند [۶]. فرمول‌بندی اصلی در سامانه‌های کنترل‌ی انتقال دارو شامل دارو و حامل معمولاً پلیمری است. این حامل

پلیمری باید اجازه آزادشدن دارو را در محل مدنظر طی یک دوره زمانی معین با سرعت کنترل‌شده بدهد [۶].

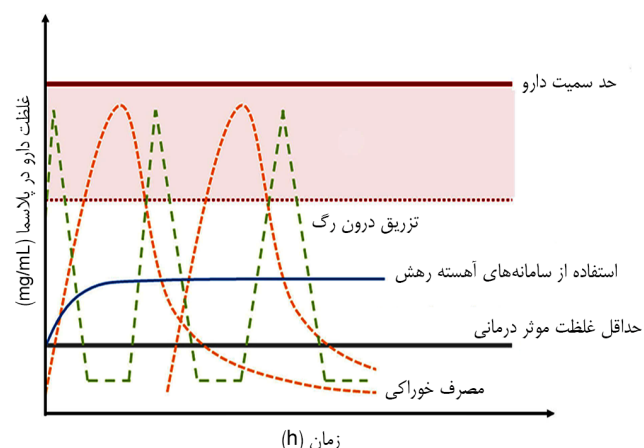
سامانه‌های دارورسانی مانند سایر محصولات دارویی معیابی نیز دارند که از آن جمله می‌توان احتمال ایجاد مسمومیت‌های دارویی، بروز واکنش‌های ناخواسته سامانه با عوامل زیستی بدن، واکنش‌های سامانه رهش با عامل دارویی و ایجاد تغییر در خواص دارو را برشمرد [۷]. همچنین، پلیمر به‌کاررفته به‌عنوان حامل دارویی در سامانه دارورسانی تزریقی باید خواص زیر را داشته باشد:

- زیست‌سازگار باشد، یعنی اینکه حداقل واکنش بافت را پس از استفاده، چه به‌طور تزریقی و چه به‌طور کاشتنی، داشته باشد.

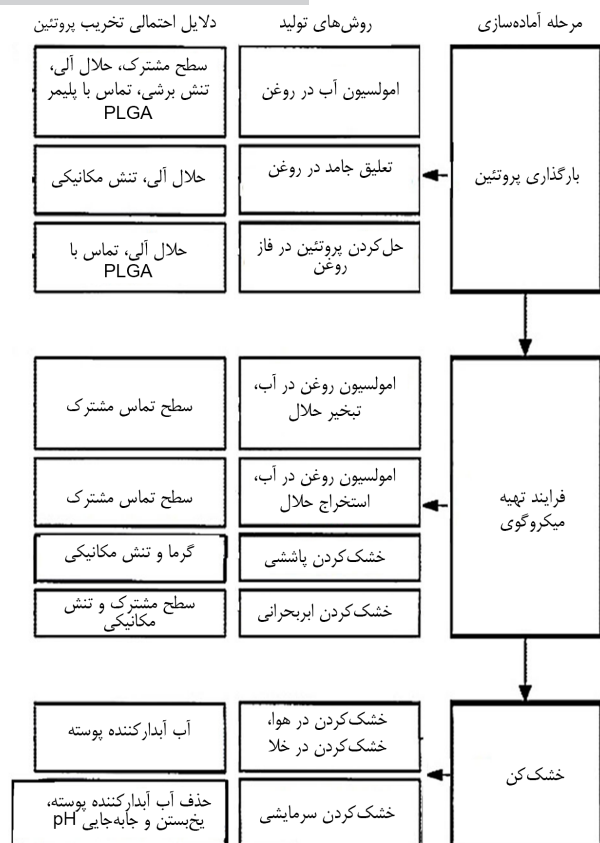
- نباید دارای ناخالصی‌های سمی باشد. همچنین، باید قابلیت سترون‌سازی داشته و دارو در مجاورت آن پایدار باشد [۸].

در پژوهش‌های انجام‌شده پلیمرهایی مانند کیتوسان، پلی‌اتیلن گلیکول، پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌لاکتیک گلیکولیک، هیالورونیک اسید و دکستران در سامانه‌های حامل هورمون رشد استفاده شده‌اند [۹،۱۰]. با توجه به خواص منحصر به‌فرد پلیمر پلی‌لاکتیکوگلیکولیک اسید (PLGA)، استفاده از آن در تهیه سامانه‌های نوین کنترل‌کننده رهایش دارو به‌عنوان یکی از انتخاب‌های اولیه مدنظر بوده است [۱۱].

کیتوسان، دکستران، کوپلیمر پلورونیک (PEO-PPO-PEO) و هیالورونیک اسید از جمله سایر مواد پلیمری هستند که در تهیه سامانه‌های پلیمری حامل هورمون رشد استفاده شده‌اند [۹،۱۲،۱۳]. این پلیمرها با وزن‌های مولکولی متفاوت و همچنین مشتقات مختلف آن‌ها با ترکیب درصد‌های متفاوت، به‌کار می‌روند.



شکل ۱- تغییرات غلظت دارو در پلاسما در شیوه‌های مختلف درمانی مصرف خوراکی، تزریقی درون رگ و رهایش کنترل‌شده ایده‌آل [۵].



شکل ۳- روش‌ها و مشکلات فرایند تولید میکروگویی‌های بر پایه PLGA حاوی پروتئین [۱۹].

روش‌های بارگذاری و همچنین آثار تخریبی آن‌ها بر پروتئین نشان داده شده است. با وجود تمام این مشکلات در تهیه میکروگویی‌های PLGA حاوی پروتئین، کارهای پژوهشی بسیاری برای تهیه میکروگویی هورمون رشد انجام گرفته است.

اولین فرمول‌بندی آهسته‌رهش هورمون رشد، Notropin بود که با استفاده از پلیمر PLGA در سال ۱۹۹۹ میلادی در ایالات متحده تولید شد. این فرآورده به دلیل مشکلاتی از قبیل بهای تمام‌شده زیاد، عدم رهایش کافی هورمون رشد [۱۷]، واکنش‌های جانبی، تخریب پروتئین و ایجاد التهاب [۱۰]، در سال ۲۰۰۴ از بازار خارج شد.

با این حال، بارگذاری پروتئین hGH در میکروگویی‌های پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر PLGA به‌طور گسترده به‌عنوان روشی برای رساندن موثرتر آن‌ها بررسی و پیشنهاد شده است. از مشکلات این سامانه عدم پایداری و تخریب hGH به دلیل اسیدی شدن محیط تخریب PLGA است. پژوهشگران به‌منظور رفع مشکلات این سامانه‌ها راه‌حل‌های گوناگونی را به‌کار برده‌اند، از جمله استفاده از ترکیبات روی، به‌عنوان عامل کمپلکس‌دهنده با پروتئین و پایدارکننده آن و منیزیم هیدروکسید، به‌عنوان خشی‌کننده محصولات تخریب

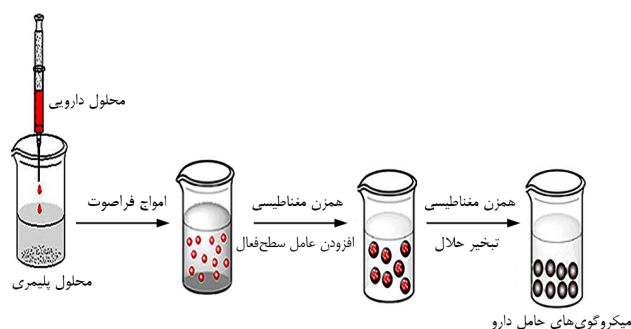
سامانه‌های آهسته‌رهش حاوی هورمون رشد

مطالعات بالینی متعدد نشان می‌دهند، تزریق پیوسته hGH با پمپ، باعث افزایش سطح غلظت IGF-1 در خون شده و این عامل موجب افزایش سرعت رشد استخوان‌ها و عضلات در بدن فرد می‌شود. بنابراین، مطالعات مزبور عاملی شد تا برای بهبود سازگاری بیمار با روند درمانی، توسعه فرمول‌بندی آهسته‌رهش برای hGH مورد توجه قرار گیرد [۱۰].

میکروگویی‌ها

میکروگویی‌ها از مهم‌ترین سامانه‌های جدید دارورسانی هستند. این گویی‌ها عموماً از پلیمرهای زیست‌سازگار تهیه می‌شوند که در ابعاد کمتر از میلی‌متر، دارو به‌طور پراکنده در توده و سطح یا به‌شکل هسته و پوسته در آن‌ها بارگذاری می‌شود. میکروگویی‌ها و میکروذرات پلیمری دسته مهمی از سامانه‌های آهسته‌رهش دارو هستند. در این محصولات، دو سازوکار اصلی رهایش دارو شامل رهایش دارو از سطح میکروگویی‌ها در طول مرحله آزادشدن اولیه و نفوذ دارو به‌واسطه تخریب و فرسایش ماتریس پلیمری هستند [۱۴].

روش تبخیر حلال براساس تشکیل امولسیون دوگانه (آب-روغن-آب) از مهم‌ترین روش‌های تهیه میکروگویی‌هاست [۱۵]. شکل ۲ نمایی از فرایند تولید میکروگویی‌های حامل دارو را نشان می‌دهد [۱۶]. در این فرایند، مراحل فرمول‌بندی اثر تخریبی بر پایداری پروتئین دارند. همچنین، میکروگویی‌های تهیه‌شده از روش امولسیون دوگانه دارای رهایش‌های انفجاری زیاد و ناقص بوده و کلوخه‌شدن پروتئین در آن‌ها مشهود است. جذب سطحی پروتئین در فرایند تهیه میکروگویی‌ها و بازشدن گره‌خوردگی‌های پروتئین از سایر معایب این روش است [۱۵]. پلیمر PLGA مرسوم‌ترین پلیمر استفاده‌شده در تولید میکروگویی‌های دارویی است. در شکل ۳ روش‌های معمول تهیه میکروگویی‌های PLGA حاوی پروتئین و



شکل ۲- فرایند تولید میکروگویی‌های پلیمری حامل دارو [۱۶].

این پلیمر است [۱۸].

یکی دیگر از روش‌هایی که پژوهشگران به کار گرفته‌اند، ایجاد تغییر در ساختار پلیمر PLGA بود. برای مثال در پژوهشی، میکروگویی‌های کوپلیمر PELA (PLA-PEG-PLA) با طراحی مناسب اختلاط دسته‌های آب‌دوست در پلیمر آب‌گریز با استفاده از مخلوط حلال حدواسط آبی-آلی تهیه شد. نشان داده شد، این کوپلیمر نسبت به تزریق روزانه مزایای بهتری داشته است [۲۰]. در کار دیگری، طراحی میکروگویی آمیلوپکتینی پوشش‌یافته با PLGA حاوی هورمون رشد ارزیابی شده است. نتایج نشان داد، رهایش کنترل‌ی hGH در طول چند روز به افزایش سطح IGF-1 در مدت بیشتر از ۲ هفته منجر شده و نیم‌رخ مناسبی از IGF-1 به دست آمده است [۲۱]. با وجود این پژوهش‌ها همچنان چند مشکل در مسیر تهیه میکروگویی‌های PLGA حاوی هورمون رشد وجود دارد، مانند بارگذاری کم، رهایش انفجاری اولیه، تاخیر رهایش پس از انفجار اولیه، کلوخه‌شدن پروتئین، واسرشتگی (denaturation)، سطح آب‌گریز میکروگویی و محیط اسیدی حاصل از تخریب پلیمر [۱]. در ادامه پژوهش‌ها، برای ایجاد سامانه آهسته‌رزش از این پروتئین چند فرمول‌بندی دیگر مانند میکروهیالورونات و میکروگویی دکستران بررسی شدند [۲۲، ۲۳]. گزینه دیگر برای تهیه میکروگویی حاوی hGH، هیدروکسی متاکریلات دکستران است. برای تهیه میکروگویی‌ها روش فرایندی آب در آب (W/W) استفاده شده است. در این کار، آثار سینتیکی دارو (pharmacokinetic) و دینامیکی دارو (pharmacodynamic) به‌خوبی مشاهده شد [۲۳]. افزون بر عوامل اثرگذار یادشده مانند نوع پلیمر و روش فرایند تهیه میکروگویی‌ها، شکل‌شناسی، اندازه میکروگویی‌ها و تخلخل آن‌ها نقش مهمی را در آزادسازی دارو ایفا می‌کنند. به‌عنوان مثال، در میکروگویی‌های با اندازه قطر کوچک‌تر به دلیل وجود آب و سطح زیاد بین میکروگویی‌ها آزادسازی دارو سریع‌تر است [۲۴]. نتایج نشان می‌دهند، در میکروگویی‌های دارای تخلخل کمتر و حفره‌های بسته دوره رهایش طولانی‌تر بوده و همچنین ساختار پروتئین در این میکروگویی‌ها نسبت به انواع دارای تخلخل زیاد، پایدارتر است [۱۵]. تکرارپذیری رفتار رهایش و قابلیت دسترسی زیستی از جمله مزایای میکروگویی‌های یکنواخت است [۱۴].

هیدروژل‌ها

هیدروژل ساختار سه‌بعدی از شبکه پلیمری آب‌دوست است که می‌تواند مقدار زیادی آب و مایعات زیستی را جذب کند. با توجه به سازگاری آن با پروتئین‌ها و بافت‌های بدن، می‌تواند جایگزین

مناسبی برای میکروگویی‌ها باشد [۲۵]. هیدروژل‌های فیزیکی حساس به محرک به سه گروه اصلی تقسیم می‌شوند:

۱- حساس به دما، با استفاده از پلیمرهای طبیعی یا کوپلیمرهای سنتز شده یا سایر مشتقات آماده می‌شوند،

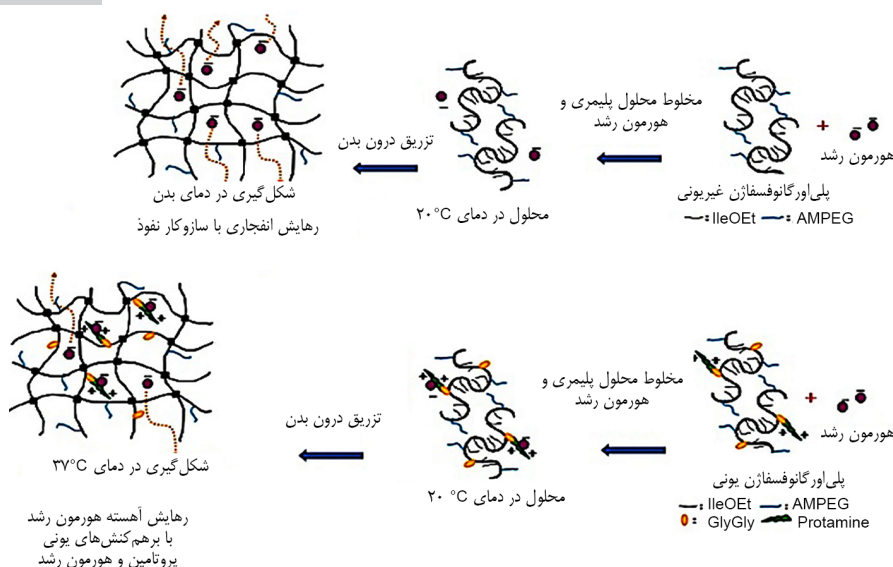
۲- هیدروژل‌های آنیونی حساس به pH و

۳- هیدروژل‌های کاتیونی حساس به دما [۲۶].

هیدروژل حساس به دما به‌عنوان حلال حاوی دارو پس از رسیدن به دمای 37°C به ژل تبدیل می‌شود که استفاده از آن برای داروهای یونی و پروتئین‌ها دارای محدودیت است. هیدروژل‌های حساس به pH دارای برهم‌کنش‌های یونی با عوامل درمانی هستند و برای پروتئین‌ها و داروهای یونی مفید هستند. این محلول‌های پلیمری پس از رسیدن به $\text{pH}=7/4$ و دمای 37°C (شرایط فیزیولوژیکی) می‌توانند به ژل تبدیل شوند. تجزیه و تخریب پلیمر و برهم‌کنش دارو و پلیمر نقش مهمی در تحویل عوامل درمانی دارند و غلظت دارو تعیین‌کننده محدوده درمانی دارورسانی در زمان طولانی است [۲۶]. سازوکار دارورسانی از هیدروژل، کنترل نفوذی است [۲۵]. جایی که غلظت محلی مواد هیدروژل به حد کافی نباشد و میسل‌های پلیمری نتوانند ساختار نزدیک به هم تشکیل دهند، در نهایت به رهایش سریع دارو منجر می‌شود [۹]. در پژوهشی، هیدروژل حساس به دما از ارگانوفسفازن و پروتامین، نوعی پروتئین کاتیونی کوچک پادکنشگر (antagonist) حاوی hGH تهیه شد. محصولات تخریب این سامانه غیرسمی و زیستی هستند [۲۵]. در این پژوهش از آمینومتوکسی پلی‌اتیلن گلیکول برای بهبود خواص فیزیکی و شیمیایی هیدروژل استفاده شد. این فرایند در شکل ۴ به‌طور خلاصه آورده شده است.

پروتامین برای افزایش بارگذاری hGH در هیدروژل استفاده شده است. پروتامین به واحدهای پلی‌کربوکسیلیک اسید در پلی‌ارگانوفسفان متصل شده که باعث ایجاد کمپلکس با بار منفی hGH شده است [۲۵]. نتایج آزمون‌های درون‌تنی و برون‌تنی نشان داد، رهایش hGH از این هیدروژل کاتیونی، با درصد پروتامین و کاهش وزن هیدروژل کنترل می‌شود. این در حالی است که در هیدروژل‌های معمولی و غیریونی، رهایش hGH با سازوکار نفوذ، خیلی سریع است. همچنین نتایج نشان داد، مقدار رهایش انفجاری اولیه با افزایش درصد پروتامین کاهش و مدت زمان رهایش افزایش می‌یابد [۲۵].

در کار دیگری، شبکه هیدروژل هیالورونیک اسید (HA) با واکنش مایکل بین هیالورونیک اسید آمینواتیل متاکریلات‌دار شده (HA-AEMA) و هیالورونیک اسید تیول‌دار شده (HA-SH) برای



شکل ۴- مراحل تهیه هیدروژل حساس به دمای ارگانوفسفازن و پروتامین (پروتئین کاتیونی کوچک پادکنشگر) حاوی hGH [۲۵].

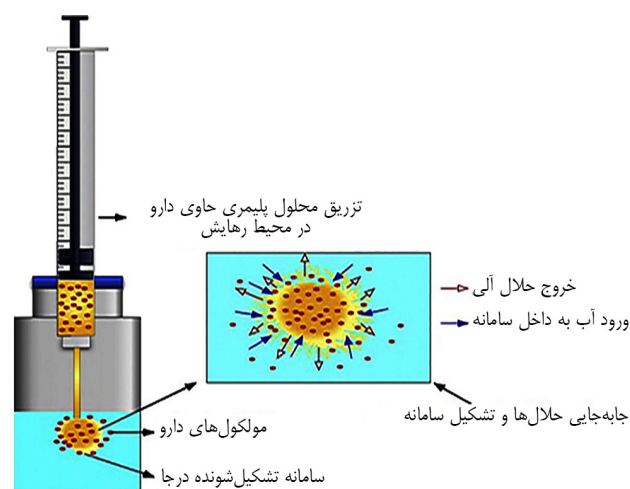
(عموماً PLGA) در آب و زیست‌تخریب‌پذیر در حلال آلی زیست‌سازگار حل می‌شود که دارو به آن افزوده می‌شود و پس از اختلاط، محلول یا تعلیق تشکیل می‌دهد. هنگامی که این فرمول‌بندی به بدن تزریق شود، حلال آلی امتزاج‌پذیر با آب پراکنده می‌شود. از آنجاکه پلیمر حل‌ناپذیر در آب است، این امر به جدایش فازی، رسوب پلیمر و تشکیل یک کاشتنی پلیمری جامد منجر می‌شود (شکل ۵). در سامانه‌های ISI بر پایه PLGA عوامل مختلف مانند خواص پلیمر، حلال (قدرت حل‌شدن، وزن مولکولی و مقدار آب‌دوستی و آب‌گریزی)، ماده افزودنی و غیره در رهایش داروها موثرند. این عوامل بر شکل‌شناسی سامانه تشکیل‌شده، رهایش اولیه، مقدار نهایی رهایش و به‌طور کلی نیم‌رخ رهایش و پایداری دارو اثرگذار هستند [۲۹].

رهایش ۴ هفته‌ای از هورمون رشد تهیه شد. در این سامانه، رهایش انفجاری اولیه با سازوکار نفوذ به مدت ۲ روز کنترل شد. پس از آن رهایش، با تخریب هیدروژل ظرف مدت ۴ روز افزایش یافت و در مدت ۴ هفته سطح سرمی hGH بالا باقی ماند [۲۷]. مشتقات و کوپلیمرهای کیتوسان از دیگر پلیمرهایی است که در تهیه هیدروژل‌های حاوی hGH استفاده شده است. برای مثال، در پژوهشی هیدروژل حساس به دما با عامل شبکه‌ای‌کننده نور فرانیش از کوپلیمر کیتوسان-پلورونیک (chitosan-PEO-PPO-PEO) برای رهایش hGH تهیه شد. نتایج آزمون‌های برون‌تنی رهایش نشان داد، این هیدروژل نسبت به هیدروژل تهیه‌شده از کوپلیمر PEO-PPO-PEO دارای رهایش انفجاری کمتر و دوره رهایش طولانی‌تری است. با افزایش مقدار کیتوسان در اثر تداخل یونی میان بار مثبت کیتوسان و بار منفی hGH از رهایش سریع hGH جلوگیری شد [۹].

سامانه‌های کوپلیمری PEO-PPO-PEO دارای مشکلات متعددی مانند فرسایش، تخریب و رهایش سریع دارو و محدودیت استفاده از آن‌هاست. پژوهشگران نشان داده‌اند، برخی اصلاحات شیمیایی روی آن‌ها یا کوپلیمرسازی آن‌ها با PLGA و دکستران به حل این مشکلات کمک می‌کند. اما، استفاده از این مواد در تهیه هیدروژل‌ها محدودیت دارد، زیرا ویژگی حساسیت به گرما نشان نمی‌دهند [۲۸].

سامانه‌های تشکیل‌شونده درجا

به‌طور کلی در سامانه‌های تشکیل‌شونده درجا، پلیمر حل‌ناپذیر



شکل ۵- فرایند تولید سامانه تشکیل‌شونده درجا حاوی دارو [۳۱].

حلال-پلیمر بستگی دارد. اگر دارو تمایل بیشتری به فاز حلال-آبی داشته باشد که در ابتدا سامانه را احاطه می‌کند، اثر انفجاری مشاهده می‌شود. برای مواد آب‌دوست مانند سرم آلبومین گاوی، که به شکل تعلیق در محلول پلیمر-حلال تزریق می‌شود، اثر انفجاری با تعداد ذرات دارویی تعیین می‌شود که در سطح کاشتنی طی رسوب پلیمر قرار می‌گیرند. این حالت تحت تأثیر گرانیروی محلول قرار می‌گیرد که فرونشینی ذرات و درجه اختلاط محلول را در برمی‌گیرد [۳۲]. با افزایش غلظت و وزن مولکولی پلیمر در محلول، گرانیروی افزایش می‌یابد. همچنین، گرانیروی با برهم‌کنش پلیمر-حلال تحت تأثیر قرار می‌گیرد. هر چه تمایل پلیمر به حلال بیشتر باشد، انبساط زنجیر پلیمر در محلول بیشتر می‌شود. بنابراین، تعداد گره‌خوردگی‌های زنجیر پلیمر بیشتر شده و محلولی با گرانیروی بیشتر تولید می‌شود. از این رو، پیش‌بینی اثر انفجاری به وضعیت پیچیده و مشکلی تبدیل می‌شود [۳۳].

نتیجه‌گیری

سامانه دارورسانی پلیمری در صورتی برای رهایش طولانی مدت یک پروتئین مانند hGH مناسب است که از یک سو در فرایند ساخت کمترین تنش را به ساختار پروتئین وارد کند و از سوی دیگر، قابلیت افزودن پایدارکننده‌های مناسب برای پایدارسازی پروتئین از لحاظ ساختاری را داشته باشد. توجه به نوع فرایند، نوع پلیمر و حلال و همچنین افزودنی از مهم‌ترین عوامل اثرگذار بر مقدار پایداری و نحوه رهایش دارو هستند. افزودنی‌ها، پلیمرها و حلال‌هایی که امروزه در پژوهش‌ها مورد توجه قرار می‌گیرند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند که با مطالعه دقیق مقالات و پژوهش‌های انجام‌شده می‌توان به منابع علمی مناسبی از آن‌ها دست یافت.

مراجع

1. Cai Y., Xu M., and Yuan M., Developments in Human Growth Hormone Preparations: Sustained-Release, Prolonged Half-life, Novel Injection Devices, and Alternative Delivery Routes, *Int. J. Nanomed.*, **9**, 3527–3535, 2014.
2. Diez J.J., Sangiao-Alvarellos S., and Cordido F., Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks Review, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 893, 2018.
3. Cázares D.J., Ganem R.A., and Kalia YN, Human Growth Hormone: New Delivery Systems, Alternative Routes of Administration, and their Pharmacological Relevance, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **78**, 278–288, 2011.
4. Caicedo A. and Rosenfeld R., Challenges and Future for the Delivery of Growth Hormone Therapy, *Growth Horm. IGF*

- Res., **38**, 39-43, 2017.
5. Martin C., Baerdemaeker A.D., and Poelaert J., Controlled-Release of Opioids for Improved Pain Management, *Mater. Today Nano*, **19**, 491-502, 2016.
6. Alhalmi A., Altowairi M., Alzobaidi N., and Almoiliqy M., Sustained Release Matrix System: An Overview, *World J. Pharm. Pharm.*, **7**, 1470-1486, 2018.
7. Bhagwat R.R. and Vaidhya I.S., Novel Drug Delivery Systems: An Overview, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **4**, 970-982, 2013.
8. Priya V.S.V., Roy H.K., and Prasanthi N.L., Polymers in Drug Delivery Technology, Types of Polymers and Applications Polymers in Drug Delivery Technology, *Sch. Acad. J. Pharm.*, **5**, 305-308, 2016.
9. Yoo H.S., Photo-Cross-Linkable and Thermo-Responsive Hydrogels Containing Chitosan and Pluronic for Sustained Release of Human Growth Hormone (hGH), *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **18**, 1429-1441, 2007.
10. Kwak H.H., Shim W.S., and Choi M.K., Development of a Sustained-Release Recombinant Human Growth Hormone Formulation, *J. Controlled Release*, **137**, 160-165, 2009.
11. Rafi M., Singh S.M., and Kanchan V., Controlled Release of Bioactive Recombinant Human Growth Hormone from PLGA Microparticles, *J. Microencapsulation*, **27**, 552-560, 2010.
12. *Freeze-Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products*, Rey L. and May J.C. (Eds.), Infoma Healthcare, 3rd ed., New York, London, 2010.
13. Hwang J.S., Lee H.S., Lee K.H., Yoo H.W., Lee D.Y., Suh B.K., et al., Once-Weekly Administration of Sustained-Release Growth Hormone in Korean Prepubertal Children with Idiopathic Short Stature: A Randomized Controlled Phase. II. Study, *Horm. Res.*, **90**, 54-63, 2018.
14. Wei Y., Wang Y.X., and Wang W., mPEG-PLA Microspheres with Narrow Size Distribution Increase the Controlled Release Effect of Recombinant Human Growth Hormone, *J. Mater. Chem.*, **21**, 12691-12699, 2011.
15. Kim H.K., Chung H.J., and Park T.G., Biodegradable Polymeric Microspheres with "Open/Closed" Pores for Sustained Release of Human Growth Hormone, *J. Controlled Release*, **112**, 167-174, 2006.
16. Amin D., Lijing T., Yifeng Z., Pengpeng C., and Wangyan N., Synthesis and Characterization of Bovine Serum Albumin-Loaded Microspheres Based on Star-Shaped PLLA with a Xylitol Core and Their Drug Release Behaviors, *Polym. Bull.*, **75**, 2917-2931, 2018.
17. FDA Approves Nutropin Depot (TM), First Long-Acting Dosage Form of Recombinant Growth Hormone for Growth Hormone Deficiency in Children, <https://www.gene.com>, available in Dec 23, 1999.
18. Park M.R., Chun C.J., and Ahn S.W., Sustained Delivery of Human Growth Hormone Using a Polyelectrolyte Complex-Loaded Thermosensitive Polyphosphazene Hydrogel, *J. Controlled Release*, **147**, 359-367, 2010.
19. Weert M., Van D., Hennink W.E., and Jiskoot W., Protein Instability in Poly(lactic-co-glycolic acid) Microparticles, *Pharm. Res.*, **17**, 1159-1167, 2000.
20. Yi W., Yuxia W., and Aijun K.W., A Novel Sustained-Release Formulation of Recombinant Human Growth Hormone and Its Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Safety Profiles, *Mol. Pharm.*, **9**, 2039-2048, 2012.
21. Jostel A., Mukherjee A., and Alenfall J., A New Sustained-Release Preparation of Human Growth Hormone and its Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Safety Profile, *Clin. Endocrinol (oxf.)*, **62**, 623-627, 2005.
22. Jin S., Wha C., Kim S.J., and Kim C.W., Characterization of Recombinant Human Growth Hormone Variants from Sodium Hyaluronate-Based Sustained Release Formulation of rhGH Under Heat Stress, *Anal. Biochem.*, **485**, 59-65, 2015.
23. Vlugt-Wensink K.D.F., Vrueth R., and Gresnigt M.G., Preclinical and Clinical in Vitro in Vivo Correlation of an hGH Dextran Microsphere Formulation, *Pharm. Res.*, **24**, 2239-2248, 2007.
24. Wei Y., Wang Y., and Kang A., A Novel Sustained-Release Formulation of Recombinant Human Growth Hormone and its Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Safety Profiles, *Mol. Pharm.*, **9**, 2039-2048, 2012.
25. Park M.R., Chun C.J., and Ahn S.W., Cationic and Thermo Sensitive Protamine Conjugated Gels for Enhancing Sustained Human Growth Hormone Delivery, *Biomaterials*, **31**, 1349-1359, 2010.
26. Huynh C.T., Kang S.W., and Li Y., Controlled Release of Human Growth Hormone from a Biodegradable pH/Temperature-Sensitive Hydrogel System, *Soft Matter*, **7**, 8984-8990, 2011.
27. Yang J.A., Kim H., Park K., and Hahn S.K., Molecular Design of Hyaluronic Acid Hydrogel Networks for Long-Term Controlled Delivery of Human Growth Hormone, *Soft Matter*, **7**,

- 868–870, 2011.
28. Park S.Y., Chung H.J., Lee Y., and Park T.G., Injectable and Sustained Delivery of Human Growth Hormone Using Chemically Modified Pluronic Copolymer Hydrogels, *J. Biotechnol.*, **3**, 669–675, 2008.
29. Lille C.H.U., In-situ Forming PLGA Implants for Intraocular Dexamethasone Delivery, *Int. J. Pharm.*, **548**, 337–348, 2018.
30. Vapar E.A., Baykara T., and Tamer B., Evaluation of Solvent Effects on Drug Release from Injectable Phase Sensitive Liquid Implant Systems, *J. Fac. Ank. Univ.*, **37**, 101–109, 2008.
31. Thakur R.R.S., McMillan H.L., and Jones D.S., Solvent Induced Phase Inversion-Based In Situ Forming Controlled Release Drug Delivery Implants, *J. Controlled Release*, **176**, 8–23, 2014.
32. Holy C.E., Dang S.M., and Davis J.E., In Vitro Degradation of a Novel Poly(lactide-co-glycoside) 75/25 Foam, *Biomaterials*, **20**, 1177–1185, 1999.
33. Ogawa Y., Okada H., Heya T., and Shimamoto T., Controlled Release of LHRH Agonist Ieuprolide Acetate from Microcapsules: Serum Drug Level Profiles and Pharmacological Effects in Animals, *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 439–444, 1989.