



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 86105858.5

[51]Int.Cl⁵

A61K 37 / 24

[45]授权公告日 1994 年 12 月 7 日

[24]颁证日 94.9.25

[21]申请号 86105858.5

[22]申请日 86.7.15

[30]优先权

[32]85.7.15 [33]US[31]755,093

[73]专利权人 国际矿物和化学公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 阿尔文·詹斯克 杨润德

卡里戴库里奇·N·西瓦拉马克里什南

C12P 21 / 02

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

C12N 15 / 00

代理人 王景朝

// C12P 21 / 02 C12R 1 / 19

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 制备生长激素的控制释放植入物的方法

[57]摘要

本发明涉及一种制备控制释放植入物的方法，该植入适用于以可控制的持续速率对宿主施用具有生物活性的重组生长激素。更确切地说，本发明涉及一种纯化借助 DNA 技术生产的牛生长激素和猪生长激素的方法，所说的激素为适于在可控制释放的装置中应用的形式。

1. 一种生产对动物施用生长激素的控制释放植入物的方法, 其中的生长激素选自牛生长激素和猪生长激素, 所述方法包括:

(a). 从发酵培养基中的转化微生物中回收动物生长激素, 所说的转化微生物含有编码动物生长激素的可表达基因;

(b) 将动物生长激素对碱性或生理pH的透析缓冲液透析, 直至从发酵培养基中回收的生长激素的含盐量少于5%, 从而得到低盐生长激素, 其中牛生长激素对渐进性稀释的 CB^- 缓冲液透析, 透析缓冲液的pH值约为9.8; 而猪生长激素对2-5mM Tris缓冲液透析, 透析缓冲液的pH值约为7.4;

(c) 冻干低盐生长激素;

(d) 将冻干的低盐生长激素与可溶性聚合物混合, 获得可压制的组合物;

(e) 将组合物压制成一种皮下植入的单一剂量形式;

(f) 将得到的药丸装入微孔聚合物管中, 并用无孔的聚合物封闭管的两端。

2. 根据权利要求1的方法, 其中的牛生长激素对1倍、0.20倍、0.05倍和0.01倍稀释的 CB^- 缓冲液连续透析。

3. 根据权利要求1的方法, 其中的生长激素是牛生长激素, 并且, 生长激素对0.01倍或0.02倍稀释的 CB^- 缓冲液直接透析, 透析缓冲液的pH值约为9.8。

4. 根据权利要求1的方法, 其中(d)步中的聚合物是乙基纤维素。

5. 一种纯化和浓缩具有生物活性的生长激素的方法, 所得生长激

素为一种适合掺入用于皮下施药的植入物的形式, 其中的生长激素选自牛生长激素和猪生长激素, 所述方法包括将重组生长激素的缓冲溶液对碱性或生理pH的透析缓冲液透析, 直至生长激素中含盐量小于5%, 并冻干透析后的生长激素溶液, 其中牛生长激素对不含氯化钠的渐进性稀释的Cornell 缓冲液透析, 透析缓冲液的pH值约为9.8; 而猪生长激素是对2-5mM Tris 缓冲液透析的, 该透析液的pH值约为7.4。

6. 根据权利要求5的方法, 其中的牛生长激素对1倍、0.20倍、0.05倍和0.01倍稀释的CB⁻缓冲液连续透析。

7. 根据权利要求5的方法, 其中的牛生长激素对0.01倍或0.02倍稀释的CB⁻缓冲液直接透析, 透析缓冲液的pH值约为9.8。

制备生长激素的控制释放植入物的方法

本发明涉及一种制备控制释放植入物的方法，该植入物适用于以可控制的持续速率对宿主施用具有生物活性的重组生长激素。更确切地说，本发明涉及一种纯化借助DNA 技术生产的牛生长激素和猪生长激素的方法，所说的激素为适于在可控制释放的装置中应用的形式。

生长激素是一类涉及调节蛋白质代谢以及脂肪、碳水化合物和矿物质代谢的蛋白质，它通过下述方式影响机体的代谢过程，即增加细胞的蛋白质合成速率、减少蛋白质的降解以及增加脂肪酸利用的速率和减低体内用于产生能量的碳水化合物的利用速率。

牛生长激素(BGH) 和猪生长激素(PGH) 是含有191 个氨基酸残基的蛋白质。它们在垂体前叶以“前生长激素”形式合成，于其氨基末端附有额外26个氨基酸。在自垂体细胞分泌前，这26个氨基酸残基顺序被切除，产生了成熟的激素。用从垂体中纯化的BGH 进行的田间试验表明，施用了激素的奶牛，其牛奶产量增加且饲料向牛奶的转换情况得以改善(Machlin, L. J., Journal of Dairy Science, 56: 575-580, 1973)。激素的这种潜在经济价值激起了人们以合理成本获取商用数量的BGH 的兴趣。用天然PGH 进行的田间试验已表明可以增加使用了激素的幼猪的生长速度。

因此，近年来的大量工作集中于用重组DNA 技术获得微生物合成的这种具商业价值的激素。本领域众所周知的基因克隆和操作技术已经

用于制备能够指导BGH 和PGH 合成的重组表达载体。例如，已经证明用连接于调控系统的编码BGH 的cDNA转化的微生物可生产所需的激素。Keshet 等人(Nucleic Acids Research, 9:19-30, 1981) 报道了全长的BGH 多肽在大肠杆菌中的克隆和低水平的表达，该BGH 多肽与pBR322 编码的 β - 内酰胺酶部分形成融合蛋白。在公开号0103395 的欧洲专利申请中描述了几种表达载体的构建，其中包括编码删除了氨基末端可变部分的BGH 多肽的载体。业已发现，删除了成熟激素氨基末端可变部分的BGH 多肽保持了生物活性，并在所述的表达系统中可比完整激素进行更高层次的表达。

对牛施用BGH 和对猪施用PGH 迄今仅勉获成功。本领域熟知的给药方式包括口服、鼻腔给药、直肠给药、局部给药以及肠道外注射等途径。然而，通过上述途径对牛和猪给药并不方便，因为每天将药物应用于一大群动物中的每头动物要耗费大量的财力和时间。

皮下植入物为将重组的BGH 和PGH 以持续、有效的剂量施用于每头动物提供了另外一种手段。植入体含有一个被一层可通透激素的保护壁包绕的激素贮存体。这种给药系统的优点在于它们提供了能在相当长的一段时间内控制和预计激素向动物释放的速率的方法。遗憾的是，我们发现含有利用重组微生物在发酵培养基中生产的BGH 和PGH 的长效装置在植入后发生膨胀和部分分解。上述情况使植入物中的激素被稀释，反而影响了激素的释放速率。因此，商业上迫切需要一种生产能有效掺入控制释放植入物的形式的重组生长激素的方法。

本发明涉及用于对宿主动物可控性、持续性施用生长激素的改进植入物。该植入物含有生长促进量的动物生长激素的压制组合物组成，其中的生长激素是用重组DNA 技术制备的。更确切地说，本发明涉及一种纯化和浓缩以适于在控制释放植入物中应用形式存在的牛生长激素和猪生长激素的方法，其中的生长激素是用重组DNA 技术制备的。本发明也

公开了一种制备将生长激素施用于动物体内的控制释放植入物的方法。本发明的方法是基于我们发现了将生长激素的含盐量降至其重量的5%以下时可消除以前在将重组生长激素结合到控制释放植入物时所遇到的膨胀问题。与天然生长激素不同，重组产物含有大量的盐，这种盐主要来自回收过程中所用的缓冲液。

除了去除大部分盐份外，本发明还涉及于存在缓冲液盐的情况下制备重组生长激素的方法，所说缓冲液中的盐可使植入物在生理环境中湿润时植入物内为7.4的生理pH。本发明这一方面的内容防止了在植入物和其存在的活体环境间pH梯度的进一步变化。这样梯度将导致生长激素的失控释放。

根据本发明的方法，将从发酵培养基的转化微生物中回收的动物生长激素针对具有由碱性pH至生理pH的透析缓冲液透析，直至生长激素中盐的含量少于5%。除了透析以外的其它脱盐方法可用于制备低盐产品，例如：排阻层析法。将制备的低盐生长激素冻干，然后与一种生物可溶性聚合物混合，以制备能压制成植入皮下的单位剂量形式的组合物。术语“生理pH”指约为7.4的pH值。

唯一的附图是用于将生长激素控制释放施于动物的圆柱状植入物的截面图。

我们开发了一种制备适合于向动物施药的控制释放植入物的生长激素的新方法。更确切地说，本发明提供了一种对借助重组DNA技术制备的牛生长激素和猪生长激素脱盐和浓缩的方法，利用该方法可制备适合用于进行皮下植入的控制释放植入物中的组合物。在本发明中，术语

“牛生长激素”、“BGH”和“猪生长激素”、“PGH”包括激素的片段，举例来说，可以是去除了激素氨基末端可变部分的片段，或者是在BGH和PGH顺序中进行了各种取代和修饰但未破坏其生物活性的片段。已有实验表明，缺乏激素氨基末端可变部分的BGH和PGH多肽保持了其

生物活性。

可用分子生物学的常规技术进行BGH 和PGH 基因的克隆和微生物表达。在转化的微生物中指导BGH 和PGH 表达的质粒可以是任何合适的编码生长激素的质粒。宿主微生物可以是G⁺细菌或是G⁻细菌。G⁻细菌包括选自大肠杆菌属(genus *Escherichia*)的细菌。G⁺细菌包括选自杆菌属(genus *Bacillus*)和链球菌属(genus *Streptomyces*)的细菌。选用哪种微生物作为宿主并不是关键。

在本发明生产BGH 的方法中，我们利用了用两种质粒转化了的大肠杆菌宿主菌株*E. coli* HB101或*E. coli* MC1061，其中的第一种质粒pL-mu- Δ 9C143 受噬菌体 λ 启动子的控制，编码少了9 个N 末端氨基酸并在氨基末端具有丝氨酸密码子的牛生长激素，第二种质粒pCI 857 编码温敏型噬菌体 λ 阻遏蛋白。这一类型转化株的构建过程已在公开号为0103395 的欧洲专利申请中详细描述。鉴定为*E. coli* IMC NO.1 的HB101 转化株已在美国典型培养物保藏中心保藏(登记号:ATCC 53030)。然而，显而易见的是本发明的方法同样适用于纯化由任何宿主/ 载体结合而制备的重组BGH 。

为了制备PGH,我们也用了经两种质粒转化的宿主菌*E. coli* HB101, 其中的第一种质粒pL-mu- Δ 7 SGH 受控于噬菌体 λ 启动子，编码少了9 个氨基末端氨基酸的猪生长激素，第二种质粒pCI 857 编码一个温敏型阻遏子用于本发明方法中调控PGH 的表达。该转化株鉴定为*E. coli* IMC No. 2, 已保藏于美国典型培养物保藏中心(登记号:ATCC53031)。

克隆的重阻BGH 或PGH 基因于微生物培养中表达后，可用不同的初级分离技术回收制备的生长激素。在由转化的微生物表达了足量的重组BGH 或PGH 时，通常用离心法将细胞从大量培养基质中分离出来。当宿主菌为非分泌菌(如大肠杆菌)时，要从细胞中获取表达的蛋白质，在宿主菌为分泌性细菌(如枯草杆菌)时，可从培养基中获得表达的蛋

白。当宿主菌为非分泌菌（如大肠杆菌）时，需破碎细胞以释放蛋白。可以用如French挤压或Manton-Ganulin匀浆器的机械方式破碎细胞，并去除碎片，或者用化学方法破碎细胞。用于本发明纯化过程的组合物可以含有除微生物产生的蛋白质外的其它蛋白质，包括由转化微生物宿主表达的蛋白、微生物宿主的残留结构蛋白，包括内毒素在内的微生物代谢物、发酵基质的残留成分以及其它由发酵和表达所产生的残余物。在完成细胞破碎后，用如离心，大规模层析以及分批提取技术等方法将BGH 或PGH 从细胞碎片和不纯物中分离出来。

如前所述，本发明回收过程的步骤包括对重组BGH 或PGH 进行透析，继而冻干。本文所用术语“透析”指将盐从生长激素溶液中去除的任何技术，借助半透膜对盐离子的选择性通透，将所需的生长激素分子阻留于膜的另一边。可以用不同类型的设备完成任何已知的透析方法。例如，可用中空纤维超滤系统来透析或超滤蛋白质溶液中的小分子。在该方法中，低离子张力的透析缓冲液流过半透性的中空纤维束。包绕纤维的蛋白质溶液小分子可穿过膜性纤维壁以降低蛋白质溶液的离子张力。

用于小规模透析的简便方法包括将重组BGH 制备物加至缓冲液中，然后把该混合物置入由具半透性质透析膜管的两端结扎而成的透析袋中。含有BGH 的透析膜管对浓度逐渐地降低的缓冲液透析，直至至少95% 的BGH 脱盐。缓冲液最好不含氯化钠。透析缓冲液的pH维持在9.6-10.0的范围内，优选的是pH9.8。温度通常保持为5-15℃。特别有用的缓冲液是碳酸氢钠/碳酸钠缓冲液，其组成为25mM NaHCO_3 、21mM Na_2CO_3 。该缓冲液被称为无氯化钠的“Cornell 缓冲液”，并用符号CB表示。BGH 可对浓缓冲液至稀缓冲液直接透析，或者由轻度稀释的缓冲液逐步透析至稀的缓冲液。这些方法可有效地脱盐和降低离子张力。

在一种用于大规模处理BGH 的方法中，将BGH 的纯稀释液（一般浓

度低于1.0 mg/ml) 在交叉流式膜滤过装置 (如Amicon DC-10装置) 中浓缩至大于1.0 mg/ml, 该装置应用了一种可透过大部分分子量小于10,000分子的膜。用同样的膜装置对所得溶于60 mM丁醇氨缓冲液(pH9.0) 中的浓缩产品溶液进行滤过, 即先与2倍体积50%强度的CB⁻交换, 然后再与5倍体积2%强度的CB⁻交换。在2%CB⁻缓冲液中所得的产物滞留物进一步被浓缩至终浓度为5-20 mg/ml。冻干之前, 利用离心继尔再用0.2 μ微孔滤过来澄清终浓缩物。

上述方法一般能达到60~80%的回收率, 所得的冻干产品含盐量小于5%(pH 9.8)。

在冻干步骤, 将BGH溶液置于浅盘中, 然后放在高真空室的搁架上, 冷冻期间搁架的温度由制冷机维持在约-40℃。在水分升华期间, 搁架温度维持于约25℃。

在纯化过程的每一步完成之后, 可以用任何适宜的方法来证实对重组生长激素的鉴定。一种简便的方法包括先重新溶解所得产物, 然后进行生物—放射 (Bio-Rad) 蛋白检测和放射受体测定。

猪生长激素可以用上述牛生长激素所用方法回收。但是, 对于PGH而言, 优选的方法需要用生理pH(7.4) 的缓冲液对PGH制备物进行透析。该缓冲液有如下成份:

2-5 mM Tris

pH=7.4 (用HCl 调整)

Tris = 三羟甲基氨基甲烷

在优选用于制备PGH的一个方法中, 将PGH的纯稀溶液 (浓度一般小于1.0 mg/ml) 在交叉流式膜滤过装置 (如Amicon DC-10装置) 中浓缩至浓度大于1.0 mg/ml, 该装置应用了一种可透过大多数分子量小于10,000分子的膜。用同样的膜装置对所得溶于60 mM乙醇胺缓冲液(pH9.0) 中的浓缩产品溶液进行双滤过, 即与5倍体积的2-5 mM Tris 缓冲液

(pH 7.4) 进行交换。

将在2-5mM Tris 缓冲液中所得的产品滞留物进一步浓缩至终浓度为5-20mg/ml。冻干之前，利用离之及随后的0.2 μ 微孔过滤以澄清终浓缩物。

上述方法得到的最终冻干产物在pH 7.4时含盐量小于5%。收率可与用CB 缓冲液处理PGH 相比，但低于BGH。

透析后，按上述用于BGH 的方法冻干PGH 溶液。

冻干的BGH 或PGH 可掺入用于皮下施药的植入物中，方法如下所述。

对于从固体植入物中控制性施用生长激素(GH)而言，获得由GH、聚合物(作为填充剂)和其它适宜添加剂的基质是有益的。重要的是，聚合物填充剂必须具有生物相容性，并与GH相容。例如，如果聚合物过于疏水，那么它与GH产生很强的结合使蛋白质不易释放。在极端情况下，疏水材料甚至可使GH变性和失去活性。另一方面，如果聚合物过于亲水，则水分可迅速透入植入物，潮湿的植入物促使GH凝聚，导致溶解度和生物活性的降低。因此，理想的聚合物填充剂应具有适度的疏水性和亲水性。

乙基纤维素(EC)可从商业途径获得，这种不溶于水的聚合物符合用于含GH的植入物中聚合物填充剂的要求。它是纤维素的一种衍生物，其中的羟基被部分醚化。对于聚合物来说，醚基形成疏水性，而羟基产生亲水性。用改变醚化程度的方法可在两种作用之间获得所需的平衡。EC的另一优点在于它有未被取代的羟基基团。这些基团可以稳定潮湿植入物中的GH，并使之凝聚程度最小。EC的第三个优点是可以作为片剂制备物中的粘合剂。控制材料中的EC含量就可能控制固体药丸的紧密度。这样即可用来控制水分透入植入物和药丸的分解。

GH是一种易被破坏的蛋白质，当与有机溶剂接触时，它很容易变

性。在常规的片剂制备中，通常将药物与聚合物填充剂溶液混合，并干燥、制粒。但将GH配制成固体植入物时则不需如此。EC的一个优点就在于它可在干燥状态下与GH配制，因而避免了与有机溶剂接触时存在的潜在破坏性。

总之，EC对于制备含GH的固体植入物非常有用。根据所需的释放类型，EC的用量可在10-50%之间变动。它还可以与其它适宜的添加剂结合使用，如蔗糖、糖、硬脂酸镁等，这些添加剂在常规的药片制备中起不同作用。

参照附图，掺入了BGH 的典型控制释放植入物可用下述方法制备。BGH(75份；颗粒大小：150-250 μ m)与EC(25份；颗粒大小：150-250 μ m)在管形瓶中用涡流搅拌器混匀。然后将混合物用Stoke 机制成圆柱状的药物丸，药丸重50mg，直径4.0mm，长3.9mm。将药丸装入微孔聚乙烯(MPE)管中，并用无孔的聚乙烯膜封闭管的两端。附图是所制成的GH控制释放植入物的横截面图。该圆柱状植入物含有一个位于中央核心的药丸10，药丸由微孔聚乙烯膜的释放表面12沿圆柱体的长轴包绕着。圆柱体的末端是无孔聚乙烯的非释放表面14。

对牛进行皮下植入时，MPE的释放表面12作为延缓BGH 弥散出植入物的屏障，从而达到延缓激素释放的效果。如果需要，也可用其它的微孔聚合物膜替代MPE。这些聚合物膜包括乙基纤维素、聚己酰胺和聚甲基异丁烯酸酯的微孔膜。无孔聚乙烯(或其它无孔聚合物)的非释放表面14用来防止BGH 由植入物末端释放。

下面的实施例将进一步说明本发明，但不是限制本发明。

实施例1

E. coli(MC1061)转化细胞在发酵培养基中于28 $^{\circ}$ C生长，直至培养基的 A_{550} =50-60，然后升温至42 $^{\circ}$ C诱导BGH 表达。裂解所得的转化细胞获取 Δ 9 BGH。在去除不需要的细胞物质和用常规的蛋白质溶解及纯化技

术进行回收后，得到浓度为110ppm的1500ml $\Delta 9$ BGH 水溶液。借助超滤使该溶液通过能滤过分子量小于5,000 的分子滤膜而浓缩至350ml 。利用离心澄清溶液，并用超滤将上清液浓缩至32ml，然后再用袋透析法将所得溶液对约320ml CB^- 缓冲液(25mM NaHCO_3 , 21mM Na_2CO_3 , pH 9.8) 进行透析。所得溶液用通过滤膜的超滤法浓缩至6.2ml，该滤膜能通过分子量小于10,000的分子。通过离心澄清滤液，并用0.2 μ 微孔滤器过滤，使6.2ml 滤液中含有11.4mg/ml 浓度的蛋白。用1 倍 CB^- 将所得制备物稀释至约2mg/ml，再将10ml 样品置入Spectropore 1(可截留6,000-8,000 道尔顿的分子) 管中，对1,600ml 的1 倍 CB^- (pH 9.67) 透析过夜。所得产物按下述方法进行进一步透析除盐：

取上述产品的1ml 样品分步透析，首先用0.2 倍 CB^- 透析4 小时，然后用0.05倍 CB^- 透析4 小时，最后用0.01倍 CB^- 透析过夜。取另外1ml 样品直接用0.01倍 CB^- 透析。透析后，将每个透析袋翻转混匀。

从每个透析袋中取出1ml 试样转至硅化的玻璃液闪瓶中。样品置于冰-丙酮中冷冻，并在 7微米汞柱的压力下冻干过夜。

在每次透析及冻干完成后，将产品的样品溶于磷酸盐缓冲液(10mM Na_2HPO_4 , 10mM NaH_2PO_4 , 140mM NaCl , pH7.4) 中，并用生物-放射线蛋白测定法和放射受体测定法测定纯度。放射受体测定法(J. Roth, Methods in Enzymology, 37, 1975, 68-81, Chapter 4) 一种竞争性结合测定法，在该方法中，含中BGH 的受测样品和已知浓度的 ^{125}I 标记的BGH 的样品与孕兔肝细胞膜生长激素受体的微粒悬浮液共同孵育。利用离心分离已结合的标记物和未结合的标记物，并将含有结合标记物的离心沉淀物置入 γ 计数器中。通过与标准曲线比较来确定样品中的BGH 滴度。溶解度及放射受体测定实验的结果于表1 中，其中的样品为直接透析、分步透析及未进行透析。 $\Delta 9$ BGH经过透析、冻干和重新溶解于磷酸缓冲液中后，激素的溶解度保持在92% 以上，激素的回收为95%，并保持了放射

受体结合活性。

表 1

方法	渗析最终缓冲剂	渗析后的溶解度 (%)	渗析后复得含量 (%)	冻干后在PBS的溶解度 (%)	冻干后复得含量 (%)	X-射线载体分析活性 ()
不渗析	1XCB ⁻	99.2	95.0	N/A	N/A	+
分步渗析	0.01XCB ⁻	96.7	98.9	102	95.1	+
直接渗析	0.01XCB ⁻	105	105	92.8	100	+

实施例2

由在发酵培养基中培养的E. coli IMC No. 1 细胞(ATCC 53030) 获得溶于60 mM乙醇胺缓冲液中的纯化 $\Delta 9$ BGH的溶液100 升, 其浓度为150 mg / L。用装有滤膜的交叉流式过滤装置(如Amicon DC-10) 将溶液浓缩至约2100 mg /L, 所用滤膜可使大多数分子量小于10,000的分子通过。将所得溶于60 mM乙醇胺缓冲液(pH9.0) 中的浓缩液进行双滤过, 即先用2 倍体积的50% 强度的CB⁻ 缓冲液, 然后用 5倍体积的2%CB⁻ 缓冲液。将存在于2%CB⁻ 缓冲液中的滞留物用 Amicon DC-10装置进一步浓缩, 至终浓度为14 mg /ml。冻干前, 利用离心澄清浓缩物, 并用0.2 μ m 微孔滤

器过滤。

冻干滤液，得到含盐量小于5%的产品，并且当加入去离子水时可得pH9.8的溶液。

上述方法的得率为约90%，但更典型的得率为60-80%。

实施例3

从发酵培养基中生长的E. coli IMC NO.2 细胞(ATCC 53031)获得63升溶于60mM乙醇胺缓冲液的纯化 Δ 7PGH，其浓度约为80mg/L。用装有滤膜的交叉流式过滤装置（如Amicon DC-10）浓缩所得溶液至约800mg/L，该滤膜可使大多数分子量小于10,000的分子通过。将所得到的溶于60mM乙醇胺缓冲液中(pH9.0)的浓缩液对5倍体积的2-5mM Tris-HCl缓冲液(pH7.4)双过滤。用Amicon DC-10装置进一步浓缩在2-5mM Tris缓冲液中的所得滞留物至浓度为2.5-20mg/ml。冻干之前，利用离心澄清终浓缩物，并用0.2 μ m微孔滤器过滤。

冻干滤液得到含盐量小于5%的产品，并且当加入去离子水时，可得到pH7.4的溶液。

当存在于pH7.4缓冲盐溶液中的PGH植入物被pH7.4的体液润湿时，应该没有或只有很小的pH梯度存在，因而使得植入物中的PGH以可预见的速率释出。

上述方法的产率至少为60%。

实施例4

生长激素植入物制剂可由下列成分配制而成：

成 分	重量份数
BGH 或PGH	30
蔗 糖	40
乙基纤维素	30

用涡流搅拌器将上述成分在管形瓶中混匀。混合物用stoke 机制成

圆柱状药丸，药丸重50mg、直径4.0mm、长3.9mm。将药丸装入微孔聚乙烯(MPE)管中，并用无孔聚乙烯膜封住管的两端。

说明书附图

