

404830 公告本

申請日期	81.04.02
案 號	81102567
類 別	A61J 3/07, A61M 31/00 (以上各欄由本局填註)

Int. Cl⁶

A4
C4

發明 新型 專利說明書

一、發明 創作 名稱	中 文	持續性釋放膠囊及其配方
	英 文	SUSTAINED RELEASE CAPSULE AND FORMULATIONS
二、發明 創作 人	姓 名	1. 隆奈爾·拜瑞·勞伊 2. 克林·約翰·麥克阿瑟
	籍 貫 (國籍)	均澳大利亞
	住、居所	1. 澳大利亞新南威爾斯省杜洛市米契爾路 3 號 2. 澳大利亞新南威爾斯西貝納特市凱利克瑞森街 11 號 者
三、申請人	社 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	藉 貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代表人 姓 名	雷羅·懷泰克

404830

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

五、發明說明 (10)

404830

86年8月7日
修補

圖 12 為套管之側面觀，其可用來避免彈簧的扭曲；

圖 13 為沿著中心線之桶身截面，示出變尖之前導；

其中

- 8 膠囊
- 10 管狀體
- 12 半球型端帽
- 14 溢留翼
- 16 一般圓柱桶或管
- 17 內表面
- 18 端壁或終端
- 19 平滑彎曲之邊緣表面
- 20 壓縮的圓型排放口
- 22 周圍逐漸變細之指示開口
- 24 溝
- 26 彎曲表面
- 27 內壁
- 28 圓柱部份
- 30 環狀珠粒
- 31 封口圈或一體的奇
- 32 生物活性組合物
- 34 端表面
- 35 活塞平端

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

404830

Λ 6
Β 6

五、發明說明（1）

技術範圍

本發明是有關一種可經由食道嵌入反芻動物瘤胃的持續性釋出膠囊，且其可保留在瘤胃中長時期，以連續遞送出於膠囊中之生物活性劑或組成物。

背景技术

一種目前可應用之裝置，其特徵在於一種膠囊，包括一個中空管狀體，有一個開口端，一個由彈簧驅動之柱塞以驅使本體中所含之固體治療組成物可朝向開口，一個圍繞在開口之輪狀緣，以避免驅動工具將固體組成物自本體中除去，及二個具彈性之臂，其粘至一帽可封閉另一端之管狀本身。

本裝置的一個難處在於帽是密接至本身。密接通常是無效率的，且會使水及反芻液流入膠囊中。治療性組成物常是吸濕性的組成物，且於水膨脹存在下最後會使膠囊破裂。不良的密接也會使膠囊破裂，此並非企求的，因為欲持續釋出之治療性組成物全部突然地釋出會造成反芻動物死亡。

另一因難處是帽中包括有通氣孔。需有通氣孔，因此當投予膠囊時不會形成真空。於投予膠囊前及期間，潤滑劑有自通氣孔逸出之傾向。潤滑劑充作封劑且提供一個障壁膜。潤滑劑任何喪失均會造成治療性組成物不規則之放出。

本裝置另一難處在於活塞之輪緣，造成不良之封密。不良的封密便水會進入膠囊，由是造成活塞沿管移動時會磨

一請先閱讀背面之注意事項再用

裝訂綫

五、發明說明(109)

404830

86年8月7日修正
補充

- 36 活塞
- 37 活塞外壁
- 38 輕彈簧
- 40 成對的交叉肋
- 42 連接處
- 44 溢留臂
- 46 二向上側肋
- 48 中心肋
- 50 一對突出部份
- 51 可穿透之窗口
- 52 溝
- 53 溝
- 60 管狀桶身
- 62 管
- 64 把持部份
- 66 推棒或索
- 68 柱塞頭
- 70 推針握柄
- 71 套管
- 72 套管緣
- 73 套管空間
- 74 套管壁
- 75 套管中圓柱中心部份

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝訂

線

五、發明說明 (2)

擦。磨擦應為治療性組成物之不規則放出負責，進一步活塞之不及格會造成水進入而使治療性組成物脹大，並增加摩擦。

在此需要一種持續性釋出之膠囊，其在瘤胃的整個滯留期間內可保持有效地封密。在此也需要一種持續性釋出之膠囊，其可連續地遞送治療性成生長刺激組成物至經分類飼養之反芻動物中，如牛或羊。

發明主題

本發明之主題是提出一種持續性釋出之膠囊劑，其具有經改善之封閉及更易流動之活塞，便治療性組成物可自膠囊中連續地釋出。

發明揭示

依據本發明第一個具體實例，係提出一種膠囊，以將組成物投予至反芻動物，其包括：

一個具有桶狀及帽之本身，帽及桶身各自有圓柱狀部份，其中可以互相地挨靠聚集以形成一個封密的面，其中一部份內部間隔形成有輪狀溝，另一圓柱部份類似地間隔成籃式珠粒，其安裝在溝內，其中一部份也包括一個封口圈。

依據本發明第二個具體實例，此中提出一種投予組成物至反芻動物之裝置，其中包括一個封閉的膠囊，其外表面有至少一個具彈性之滯留臂，滯留臂包括面向膠囊於臂表面形成之突出部份，臂有伸縮性，如此突出部份與膠囊一部份接觸，該部份為突出部份所穿透以形成一個出口。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (10b)

86年8月7日
修補
稿

實行本發明之最佳模式

圖 1—7 示出持續釋出膠囊 8，含有一個桶身 10，適合密封一個固體核心或具生物活性組成物之充填物 32。本體 10 有一個大體上圓柱桶或管 16，在膠囊之遞送端處，以平滑曲線接至端壁或末端 18。桶或管有一個圓柱體部份。為令瘤胃液控制地趨進膠囊內所攜之組成物，端壁或末端 18 有一個縮緊的環狀出口 20。為壓迫核心或組成物 32 推向出口 20，且因此保持組成物在遞送口可長期維持供應，因此膠囊中備有活塞 36，其係向核心或組成物 32 方向推壓，且以一個偏斜工具推向開口 20，如輕的捲式彈簧 38。

為確保核心或組成物 32 與端壁或末端 18 間有緊密嚙接，且控制瘤胃液與組成物之接近，以遞送開口形成端壁。內面 17 之外緣與平滑曲線端面 19 合併。生物活性組成物 32 之充填物或核心，藉經由遞送口 20 曝至瘤胃液，可使其鄰接之端面物 34 變薄。緣面 19 用以與組成物預形成核心之端面有最早之緊密接觸，且於使用中保持周圍密封，且領導充填物朝向內至遞送 12。面 17 之寬度與充填物變薄端嚙接，且可變化充填物之溶解度或流動特性，以控制投予之充填物朝向遞送口 20 之進行速率，由此控制投予組合物自膠囊之遞送速率。充填物之內端，可保護之使不與瘤胃液接觸，可在出口端對側封膠囊端，或利用緊密活塞，此在下文中將有詳述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (3)

(請先閱讀背面之注意事項再閱
八頁)

裝訂線

根據本發明的第三具體實例，提出可投予組成物至反芻動物之膠囊，包括一個圓柱桶身，其一端有一個排出開口，且組成物置於活塞及開口之間，活塞以彈簧斜面開口，活塞在其外表面四週有一條以上的溝槽。

依據本發明的第四具體實例，提出可投予組成物至反芻動物之裝置，包括一個圓柱形膠囊，其在一端有一個排出口，且通常另一端關閉，體內有一個活塞，活塞以一個捲式的彈簧推向排出口，彈簧的一端衝至活塞內，另一端則擠進套管之緣，套管包括一個圓柱中心活塞，一端變尖且在另一端形成緣，套管之圓起端嵌入彈簧內，且緣置於彈簧及膠囊密閉端中間。

依據本發明內第五具體實例，提出組合一個二片式膠囊之方法，以投予組成物至反芻動物中，此方法包括：將組成物先填料至膠囊的第一部份，將活塞嵌入先導之膠囊部份，套管嵌入捲式彈簧之外端，套管包括一個本體、一端圓起而另一端有緣，圓起端及本體位彈簧之間，緣衝擊較外端，將彈簧內端嵌入第一部份中並達活塞，將膠囊第二部份緊密嚙接至第一部份，且如此壓縮彈簧故彈簧的活塞捲繞本體。

依據本發明內第六具體實例，提出一種持續釋出之膠囊，適合經反芻動物之食道而嵌入其瘤胃，並在瘤胃內持續釋出延長的時間，以將攜於膠囊中之生物活性組成物連續地釋出來，此膠囊包括：

一個延長之管狀本體，包括管子及一個端帽穿固於一端

五、發明說明 (4)

(請先閱讀背面之注意事項再...)

頁

裝打線

因而可持續封住生物活性組成物，膠囊的另一端為遞送端，本體在遞送端有開口可遞送組成物至瘤胃，及許多滯留臂，粘附至或與帽一體形成，臂可由帽向外伸展以將膠囊留在瘤胃中，臂有彈力故可由其向外伸展部份彎向本體、如此位於體側，使膠囊可經由食道嵌入，有彈力之臂通常以 75° 及 90° 間（對管狀體之軸線而言）之角度伸展，故針對每臂，該帽在其表面有外部彎曲面故當臂彎向本體時，臂可與彎曲表面接觸，且彎曲表面控制臂之彎曲故臂不會突然地彎曲，該臂於膠囊到達瘤胃時可回復其向外伸展部份，其特徵在於該帽利用至少二個其中至少有一個封口圈的籃式珠粒，以牢固至一端。

膠囊之管子本體可含有由潤滑劑包圍之迷宮式活塞，以及將彈簧斜向遞送端之工具，以將活性組成物移動供應至遞送口。

最好活塞在體中可以可滑動之緊密關係移動，以限制瘤胃液在遞送開口外接近活性組成物。

一般而言，帽至少有一個較薄之區域，且臂在緊接相當的帽之側至少有一個突出部份，如此當臂沿體側推進，突出部份嘴接且造成帽臂於至少一區域之破裂，由是至少一個出口可釋出當活塞移動所形成的任何真空。

本發明解決如何以更可靠的密封方法提供持續性釋出膠囊之問題。也提供避免瘤胃液與組成物充填物在出口以外的地方接觸。一旦組成物遞送出來，組成物剩下的充填物推向遞送出口，充填物後方之空間漸為反芻液充滿，而使

五、發明說明（5）

(請先閱讀背面之注意事項再填)

頁

裝訂線

膠囊內之充填物腫大或浸蝕。

本發明之較佳具體實例解決此問題，且由是提供以更長時間更均勻遞送之更佳的投藥控制。更特別地，於本發明某些較佳具體實例中，於膠囊管體之遞送口包圍有籃式連續之半圓錐表面，對此膠囊中之組成物充填物壓迫至密封狀況。

於本發明一個較佳具體實例中，一個迷宮式活塞壓道組成物充填物而推向開口，並與體內壁呈緊密關係移動。潤滑劑充填於活塞之溝槽中，令活塞無磨擦地移向開口。無磨擦以避免治療性組成物不定的排出。

於另一較佳具體實例中，膠囊臂上之突出部份，可使帽壁較薄處破裂產生出口。此較佳膠囊投予時，突出部份封密出口而避免潤滑劑漏出。當膠囊位在瘤胃時，臂伸長而釋出出口之突出部份，因而避免形成真空。

另一較佳具體實例中，當偏斜工具是捲曲的彈簧時，可藉套管避免彈簧扭歪。

可用於本發明膠囊中之活性成份，包括任何適合投予至反芻動物之活性成份。較好是希望直接投至瘤胃的。

適當的活性成份包括聚醚抗生素或離子載體，糖肽類抗生素、驅蠕蟲藥及昂的卡苄青黴素類 (*endecoparasiticides*)。

聚醚抗生素或離子載體，可充作生長促進劑，產乳加強劑，及氣脹病之治療劑。可應用之聚醚抗生素，包括由鏈黴素基因產生者。其特徵在於結構上含有許多環狀醚類。

五、發明說明 (6)

此類藥物總覽於 Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 3, Third Edition (John Wiley & Sons, 1978), Page 47 et seq. : in Annual Reports in Medical Chemistry Volume 10 (Academic Press, N.Y. 1878), page 246 et seq.: and in J.Chrom.Lib., Volume 15 (Elsevier Scientific Publishing Co., N.Y. 1978), page 488 et seq. 。

可應用於本發明組合物中之聚醚抗生素代表，包括反芻動物丙酸鹽加強劑，如莫內辛 (monensin) (包括各種 A、B 及 C 因子，及鹼金屬鹽，如莫內辛鈉及其各種酯類。)，離子黴素 (inomycin)，力多黴素 (laidlomycin)，尼日利亞菌素 (nigericin)，格力索辛 (grisorixin)，獵神黴素 (dianemycin)，化合物 51,532，力諾黴素 (lenoremycin)。鹽黴素 (salinomycin)、那若辛 (narasin)。忍冬黴素 (lonomy-cin)、抗生素 X206，白菌素 (alborixin)、殺腐黴素 (septamycin)、抗生素 A204，化合物 47,224·醚黴素 (etheromycin)、拉沙里菌素 (因子 A、B、C、D 及 E)，突變黴素 (mutalomycin)、異拉沙里菌素 A (isolosalocidA)、溶胞素 (lysocellin)、四葵辛 (tetranasin) 及抗生素 X-14766A、A23187 及 A32887。

較佳的聚醚抗生素包括：莫內辛、那若辛、拉沙里菌素、鹽黴素、A204，若冬黴素、X-206、尼日利亞菌素、及獵神黴素、且尤其是莫內辛、那若辛、拉沙里菌素及鹽黴

(請先閱請背面之注意事項再閱
一頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (7)

素。

依據本發明可應用之尤佳的聚醚是莫內辛，此藥物廣泛用於改進反芻動物之飼料利用率（見美國專利案第3839557）。如此中所用的“莫內辛”，包括各種活性因子，鹽類如莫內辛鹽，莫內辛酯如胺基甲酸酯等。

糖肽抗生素也可充作生長促進劑，產乳加強劑，及氣脹病治療劑。其可單獨或與聚醚抗生素組合應用，如澳洲專利第556299中所述。

此種糖肽飼料利用率加強劑之代表有：阿克他菌素、愛美帕辛（avoparcin）、A35512，A477，瑞斯抗菌素、汎可微素，及相關的糖肽類。

應用於本發明組合中較佳之糖肽包括：阿克他菌素，愛美帕辛、瑞斯抗菌素及汎可微素。

驅蠕蟲藥可用來處理血吸蟲，以及住在肺、肝、小腸的吸蟲、條蟲、腸蛔蟲、血及組織中之蛔蟲。較佳之驅蠕蟲等包括酒石酸銻鉀、苄酚寧羥苯酸鹽，硫雙二氯酚、氯喹、二氯吩、檸檬酸二乙基乙胺嗪、己基間苯二酚、甲磺酸海蔴酮（hycaanthone mesylate）、胺甲硫蔴酮鹽酸鹽、甲苯咪唑、氯硝柳胺、硝咪唑、檸檬酸哌嗪、雙羥苯酸噻噁啶、捕蠶靈、鹽酸米帕林、司提波替提（stibocaptae）、銻酚（stibopher）、四氯乙烯、噻苯咪唑、吩噻嗪、六氯乙烷、二硫化碳或苯並咪唑。尤佳之驅蠕蟲等為苯並咪唑、適當的苯並咪唑實例包括，噻苯咪唑、丙硫咪唑、噻苯咪唑酯、酚苯噁唑（fenbendazole）。

五、發明說明 (8)

請先閱讀背面之注意事項再用

頁

裝打線

，用苯咪唑、氯酚咯唑、及氯苯咯唑。

較佳之昂的卡苄青黴素類 (endectoparasiticides) 包括有機磷酸酯及胺基甲酸酯、阿美汀 (avermectin)、左旋四咪唑或噻乙醯胂酰胺 (thiacetarsamide)。

活性成份之活性，包括聚醚抗生素及／或糖肽抗生素，加藉著將一種以上之非離子界面活性劑納入調和物中而加強之。較佳之界面活性劑為羥乙基酸乙醇。通常，羥乙基酸酯有辛基一、壬基及十二烷基酚、自然及合成的醇類，飽和及未飽和脂肪酸及共塊和任意共聚物。羥乙基酸乙醇，以 Teric[®] 系列或 Pluronic[®] PE 系列，或其混合物為較佳。尤其之非離子界面活性劑是 Teric[®] 12A23，其為月桂基（十二烷醇）與 23 莫耳的環氧乙烷縮合而成。

聚矽氧抗起泡劑也可納入調和物中以加強操作。聚矽氧抗起泡劑可為水性或無水性的，較好是無水的。聚矽氧抗起泡劑可為二甲基矽酮之混合物，如 Gensil[®] 系列，或 Rhoclorsil[®] 系列。尤佳之聚矽酮抗起泡劑為 Gensil[®] 800 或 Silbione[®] 70451。

調和物也可含有乳化劑或穩定劑。較佳的乳化劑或穩定劑包括甘油酯、單硬脂酸甘油酯、二硬脂酸六甘油酯、單硬脂酸三甘油酯、二棕櫚酸十甘油酯、山梨聚糖酯類、如山梨聚糖單硬脂酸酯、山梨聚糖三硬脂酸酯或羥乙基酸酯、如單月桂酸甘油酯，或其混合物。

典型的調和物含有：

界面活性劑 50%

五、發明說明 (9)

莫內辛	40%
甘油酯	10%

若抗起泡劑加入典型調和物中，則：

抗起泡劑	10%
莫內辛	40%
甘油酯	50%

附圖說明

本發明的較佳型式，將經由實例參考附圖加以說明，其中：

圖 1 是依據本發明膠囊，實質上實物大小之縱面觀，滯留翼之臂，以實線表示為其正常伸展位置，而以虛線表示則是其折疊之投藥位置，以將膠囊通過食道嵌入；

圖 2 為圖 1 / 2 - 2 線截面；

圖 3 是翼之前正視圖及膠囊之前方端；

圖 4，5 及 6 為圖 3 / 4 - 4，5 - 5 及 6 - 6 線之截面觀；

圖 7 是如圖 1 之縱面觀，但放大尺寸且略去桶身中段部份，且有膠囊前端之零件呈部份曝出關係；

圖 8 為投藥工具圖解，藉著放入牛食道中而嵌入膠囊；

圖 9 為翼之側面觀及膠囊之前端；

圖 10 為帽之測面觀

圖 11 為活塞之側面觀

(請先閱讀背面之注意事項再... 頁)

裝...打...線

五、發明說明 (10)

404830

86年8月7日
修補

圖 12 為套管之側面觀，其可用來避免彈簧的扭曲；

圖 13 為沿著中心線之桶身截面，示出變尖之前導；

其中

- 8 膠囊
- 10 管狀體
- 12 半球型端帽
- 14 溢留翼
- 16 一般圓柱桶或管
- 17 內表面
- 18 端壁或終端
- 19 平滑彎曲之邊緣表面
- 20 壓縮的圓型排放口
- 22 周圍逐漸變細之指示開口
- 24 溝
- 26 彎曲表面
- 27 內壁
- 28 圓柱部份
- 30 環狀珠粒
- 31 封口圈或一體的奇
- 32 生物活性組合物
- 34 端表面
- 35 活塞平端

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(109)

404830

86年8月7日
修正
補充

- 36 活塞
- 37 活塞外壁
- 38 輕彈簧
- 40 成對的交叉肋
- 42 連接處
- 44 溢留臂
- 46 二向上側肋
- 48 中心肋
- 50 一對突出部份
- 51 可穿透之窗口
- 52 溝
- 53 溝
- 60 管狀桶身
- 62 管
- 64 把持部份
- 66 推棒或索
- 68 柱塞頭
- 70 推針握柄
- 71 套管
- 72 套管緣
- 73 套管空間
- 74 套管壁
- 75 套管中圓柱中心部份

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝訂

線

五、發明說明 (10b)

86年8月7日
修補

實行本發明之最佳模式

圖 1—7 示出持續釋出膠囊 8，含有一個桶身 10，適合密封一個固體核心或具生物活性組成物之充填物 32。本體 10 有一個大體上圓柱桶或管 16，在膠囊之遞送端處，以平滑曲線接至端壁或末端 18。桶或管有一個圓柱體部份。為令瘤胃液控制地趨進膠囊內所攜之組成物，端壁或末端 18 有一個縮緊的環狀出口 20。為壓迫核心或組成物 32 推向出口 20，且因此保持組成物在遞送口可長期維持供應，因此膠囊中備有活塞 36，其係向核心或組成物 32 方向推壓，且以一個偏斜工具推向開口 20，如輕的捲式彈簧 38。

為確保核心或組成物 32 與端壁或末端 18 間有緊密嚙接，且控制瘤胃液與組成物之接近，以遞送開口形成端壁。內面 17 之外緣與平滑曲線端面 19 合併。生物活性組成物 32 之充填物或核心，藉經由遞送口 20 曝至瘤胃液，可使其鄰接之端面物 34 變薄。緣面 19 用以與組成物預形成核心之端面有最早之緊密接觸，且於使用中保持周圍密封，且領導充填物朝向內至遞送 12。面 17 之寬度與充填物變薄端嚙接，且可變化充填物之溶解度或流動特性，以控制投予之充填物朝向遞送口 20 之進行速率，由此控制投予組合物自膠囊之遞送速率。充填物之內端，可保護之使不與瘤胃液接觸，可在出口端對側封膠囊端，或利用緊密活塞，此在下文中將有詳述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (11)

(請先閱請背而之注意事項再閱
八頁)

裝...打...線...

為了將膠囊保留在膠囊所投予之動物瘤胃中，膠囊備有許多滯留臂 44。如將說明的，臂 44 在遞送端之對側端與管狀本體連接，此有時稱為前端。於圖中所示之具體實例內，裝置的二臂實質上是連續的；則形成一翼 14。

為控制滯留臂之彎曲，與此其接至管體，且減少臂所承受之壓力，本體有一個彎曲表面 26（圖 9）依臂而裝置（如此當臂彎向本體，臂與彎曲表面 26 接觸，因此造成臂壓在長弧上，而使接觸點不致弄破。於一個說明的具體實例中，膠囊中遞送端之對側，以半球型端帽 12 封密，如此翼完整的連接。帽之半球型突出表面可提供所需之彎曲表面。

參見圖 7，桶或管 16 之終端有一個籃式的變尖先導開口 22，使溝 24 可接合且與封密帽 12 上相當的籃式珠粒或隆起連結。此種帽通常有一個半球型端臂接至圓柱部份 28，較好有二個的環狀珠粒 30，使適合經由桶身變尖之先導 22 而進入，並與溝 24 連結嚙接，以機械上確保帽 12 與本身接合。通常使用二珠粒，可確保帽 12 與本身嚙接，如此避免液體漏至膠囊中。良好的密封也可使裝置中之聚矽氧潤滑劑於包裝，貯存或運送時不會逸出。帽 12 進一步含有一個封口圈或一體的竊 31，較好介在二珠粒之間（未示於圖 7，見圖 9 及 10）。於一個具體實例中，封口圈口的橫斷面呈三角形，且高度較環狀珠粒 30 為低。桶身或管 16 含有可投予之充填物，呈預先形成的圓柱核心型式 32，其如圖 1 所示及形成，有一個圓端面 34，適合與桶之內面 19 有最初之

五、發明說明 (12)

(請先閱讀背面之注意事項再擇本頁)

裝...打...線...

緊密嚙接。於圖 7，示出核心 32 之背面或遞送端，是採其使用中之狀況，其中核心端因瘤胃瘤之吸收而變薄，並向遞送口 20 通過，且背對端壁或終端 18。欲求地，帽 12 之半球型端臂，係由成對的交叉肋 40 向內形成平座以供彈簧 38 之對面端用。

滯留翼 14 完整地連接，且與帽 12 接觸，緊接半球型壁 26 最外側中心部份之膠囊體軸，利用膠囊軸心處及近處區域上之連接 42。翼 14 實質上正切於半球型帽 12 之中心軸，且自接觸點相反方向有向外伸展之臂 44，如圖 1 及 3 所示。因此，於一個說明實例中，壁在體軸方向描繪出 90° 角及 90° 之角度空間內。臂可配合地沿著帽 12 彎曲之半球型外表面而有彈性地向下彎，且平向桶身或管壁，如此呈現一個有效半徑之截面，當膠囊被調適可穿越食道至動物之瘤胃時不致較桶本身還大。當膠囊經過食道到達瘤胃時，翼 14 之臂 44 外彈地至其完全伸展位置，以防止膠囊再回食道，因此膠囊保留不致回流或離開瘤胃。

翼臂 44 之突出且實質地直角位置，在避免膠囊逆流及減少瘤胃中臂之彎曲及壓力上均為有益，因此以直角之丁一型，膠囊較少以其他構型使臂互相彎曲。更特別地，此種收縮及操作，較不致使二臂彎曲而造成膠囊之前端進入食道。

希望翼 14 可補強，且如此其臂 44 可更容易向後彎而背對膠囊測，而非向對測彎曲，遠離膠囊，如欲求地會膠囊之緣或遞送端先通過食道。於某些例子時，翼是模製的時可

五、發明說明 (13)

呈弓形，如此其臂 44 向後至膠囊，且因此背對膠囊測所需之彎曲不如將之以相反方向搖擺至相當位置所需之彎曲。翼之中心部份再補強，且希望由不對稱之橫面製成，以增加翼以向前方向彎曲其臂之阻力。如所示的，在翼之外側表面上形成縱向肋可得不對稱構型。因此，如圖 3—6 所示，翼之基本橫切面是如圖 4 所示，呈寬平直角型式之頁片彈簧。圖 4 之內部，如圖 5 所示，翼由二個向上的側肋 46 沿其緣而形成，其沿著膠囊桶身或管 16 伸展一段長度。再向內觀察，翼由較短的中心肋 48 形成，其由翼接觸之區域 42 伸展穿越至帽之壁 26 上。中心肋 48 有欲求的長度，當臂彎向嵌入位置時，可實質地伸展至半球型壁 26 之基部，如圖 8 所示。肋 46 及 48 可加強翼 14 不致向前彎，因此使翼向前彎之阻力大於向後彎，為將其臂背對膠囊桶身 16 之側面時此點是必需的。

於一個特殊具體實例中，用於牛隻中之膠囊，其桶身約長 145.2 毫米，外直徑 33.35 毫米，翼寬 12.9 毫米長 102.5 毫米，側肋 46 伸展超過翼長的 90%，且中心肋 48 為側肋的一半，翼與帽之接觸為直徑約 11.2 毫米之環狀區域。

翼之構型及結構，以及其與由半球型臂 26 形成之彎曲膠囊端之相互關係，不僅有助於膠囊經由食道嵌入，及膠囊在瘤胃之駐留，同時也加強膠囊於瘤胃中延長駐留期間可經得起所遭遇之狀況。於瘤胃中，膠囊及翼不僅接受化學及生物狀況，此點是必須經得住的，同時還會遇到來自瘤

(請先閱請背面之注意事項再翻)

裝訂線

五、發明說明 (14)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝訂線

胃中未消化食物連續且有力的機械性壓力，以及進入，逆流及消化正常過程中瘤胃之運作。

於一個較佳具體實例中，在與帽相接側之翼 14 每一臂上有一個突出部份 50°。一對突出部份 50 位於臂上，如此當翼 14 彎曲呈嵌入位置，如圖 8 所示，突出部份 50 與半球型臂 26 上之彎曲表面部份接觸。於我們的具體實例中，帽 12 的內側壁 27 含有 2 條溝 52 (圖 7)。此二條溝 52 減薄內壁 27 之厚度，提供可穿透之窗口 51。窗口 51 鄰接突出部份 50，係當突出部份 50 與臂 26 之彎曲表面有接觸時而言。突出部份穿透窗口提供一個孔。

所示出之膠囊極易組合，係將預形成之圓柱核心或組成物嵌入體部 10 之桶或管 16 內。在膠囊後嵌入一個活塞 36 及彈簧 38，並壓縮彈簧且可將帽 12 壓至桶 16 之開口端，如此帽之環狀珠粒 30，與桶之溝 14 呈緊箍方式結合，提供雙重的嚙接。

在此組合前，潤滑劑（如輕聚矽氧潤滑劑）可施用至桶或管 16 之內表面，或核心之外表面。此種潤滑劑提供初步封口，提供預形成之核心一些防水性，且形成障壁膜以避免核心與桶身之粘著。此有助於確保核心 32 於桶中滑動，且由輕彈簧 38 最先壓進，以與端壁或終端 18 封密嚙接，並在膠囊組成物持續釋出之長期間中，在膠囊之遞送開口 20 可與之嚙接。

膠囊之本體 10 及帽 12，均適合容易地且便宜地由塑質材料所模製。當然此種材料必須是有生命力動物瘤胃所可接

五、發明說明 (15)

(請先閱讀背面之注意事項再回)

頁

裝訂線

受的，且必須可耐受瘤胃中之化學，生物及物理狀況。聚乙稀及聚丙烯之聚合物，或較好造聚丙烯本身，是適合的材質。

膠囊習知地模製成二部份，一部份含有桶身及遞送開口，且界定一個均勻橫切面之內側表面，以預定的間隙下接受膠囊，且滑動地接受活塞，而另一部份呈帽或膠囊前端之封口，且攜有翼係為模製物之完整部份。

於某些例子，膠囊需長期留於瘤胃中，因為世界某一部份之牛保持在此期間範圍內，且膠囊可在期間內定期投予。投予膠囊之牛隻可能重量多達200公斤，且於此種動物之瘤胃，可能體積超過100升，如此此處所示大小尺寸之膠囊，可大量且長時地存在而可耐受得住。

將膠囊嵌入牛隻瘤胃中，通常以圖8所示之投藥工具進行。此種工具包括一個管狀桶身60，有一個開口適合接收膠囊8，而其翼臂44折疊背向其桶身16之側。在此位置時，突出部份50嚙合窗口51，且充作封口避免水或者瘤胃內容物進入。桶身60架在管62上，其有一個把持部份64，由此桶身可經動物的口操作，將膠囊8之端朝向食道內。管64含有推棒或索66，其前端有柱塞68，外側端有推針握柄70，由此柱塞頭68可前進以將膠囊10由桶身放至食道中。當膠囊與其折疊臂44以此方式被釋出至食道，之後膠囊經由食道繼續前進至瘤胃，且食道使臂44保持在折疊位置直到膠囊到達瘤胃。臂再彈向外達圖1所示實線之正常突出位置，如此膠囊可留在瘤胃中並曝出孔洞。

404830

五、發明說明 (16)

(請先閱讀背面之注意事項再填...頁)

裝...訂...線

當翼 14 之臂 44 彎向折疊位置，如圖 1 虛線所示，此臂在長半徑上以弧形彎曲，於膠囊半球型臂 26 之彎曲半表面提供之間隙中並依循之，如此不會受脅至應變點，且當臂在瘤胃中且自其折疊位置中釋出，其可強烈地傾向回復至其突出位置，與膠囊之軸線呈直徑相對方向（較好是如圖 1 所示的略弓起）。於此位置下，翼實質上呈現扁平的外表面，其傾向避免膠囊之前端自瘤胃再逆流回食道。若膠囊之相對端應進入瘤胃，則擴張的翼及其對以相反方向彎曲之高阻力，可避免膠囊再通過食道，且因此於該位置逆流。再者，翼之擴張臂 44，是如此互相固執地大距離隔開，故瘤胃之運作不易使其臂再彎向膠囊，且若臂互相間及與桶身間有銳敏角度則不易握緊朝向膠囊。

當預形成之核心或組成物 32，先嵌入桶身或管 16 時，彈簧 38 可將其端緣壓進，與桶身之端臂或終端 18 緊密嚙合。如此限制瘤胃液與核心端面 34 之接觸。於正常操作下，此種瘤胃液移動至核心 32 端中，且頃向將之弄軟弄薄，之後核心由彈簧 38 推向膠囊端臂之開口 20。如此膠囊與端壁 18 在大範圍下保持密封，如圖 7 所示，且瘤胃液與膠囊 32 端之接近面積受限於開口 20 之大小。在接近區域下，膠囊 32 之組成物可被放出至瘤胃液中，如利用洗滌，腐蝕，及溶解。同時，瘤胃液或其組份移動至核心之端部份，可演變成維持經軟化物質在核心端之平衡，此點可由核心由彈簧 38 推向放出口之前進運作而予以維持。此造成核心中所含藥物，以長時間持續地投予至瘤胃。此種投藥速率有

404830

五、發明說明 (17)

(請先閱讀背面之注意事項再閱
本頁)

裝...訂...線...

部份依核心 32 組成物而定，但也可由膠囊端壁 18 之構型等重要方面控制，如此中所示及討論的，且尤其是其向外一集中之圓錐部份 17。開口 20 之大小，及圓錐面 17 之寬及深可改變，以變化投藥速率。

如圖 12 所示，適合於彈簧 38 內接收之套管 71 示於圖 12。緣 72 分開彈簧端與交叉肋 40。於同時，緣 72 有助於避免彈簧圈側彎，且使組合更容易。套管有一個圓柱中心部份 75，及一個圓端 76。此克服彈簧 38 與帽 12 或活塞 36 側壁 37 發穢臭之問題。因此，彈簧 38 會繞在套管上，且組合中不致被截獲在帽 12 及桶或管 16 之間，尤其是在自動化製造時。於圖 12，套管 71 有一空間 73，緣 72、及壁 74。於一個方法中，套管 71 嵌入彈簧 38 中，之後二者嵌入預先潤滑之管 16 中，此中核心或組成物 32，及活塞 36 已安置定位。以此方式，帽 12 可不生穢臭地箍緊。

希望保護膠囊中，核心 32 之側及緣端便不與瘤胃液接觸，其可能造成正對桶測過份地腫脹，且可避免核心 32 向前移動至端壁 18，以保持在該點上緊密接觸。於圖 11。活塞 36 由平扁端 35 及圓柱測壁 37 所形成，其沿著活塞外壁 37 之圓周有許多溝 53。潤滑劑留在溝內，且當核心 32 物質消耗時可沿著桶內側形成一個封口，如此維持核心與桶身端壁 18 有連續緊密之嚙接。藉著使用此種迷宮式活塞 36，則活塞後方之轉換或彈簧空間不致為活塞密封，且因此是對瘤胃液之進入有欲求的正面封閉。

以一個封閉之膠囊，有指示道：含於核心或組成物充填

404830

五、發明說明 (18)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫此頁)

物中之活性作用物，可在最初之推進或鼓動下遞送至動物，之後投藥速率減低，且歷長時間可保持實質上固定速率。並未知此最初之鼓動為何發生，但咸信部份可能是由於彈簧空間中壓力最初之增加所致。此種增加可由溫度變化所造成，由環境溫度至約39℃之瘤胃溫度。壓力增加也可能由於氣體穿越膠囊壁之擴散速率（如二氧化碳自瘤胃至膠囊）較彈簧空間內所含空氣中之氮向外擴散速率還高之故。

膠囊可變化使適合較小型動物使用，特別是羊。

於一個用於羊中之膠囊特殊具體實例中，膠囊全長為95.3毫米，直徑18毫米，所攜之翼長約105毫米，橫截面為6毫米×1毫米。桶身端口之直徑為6毫米。翼與帽之接觸在中心環狀面積下，其直徑略高於翼之寬度。

較小型的羊用膠囊，以類似牛用膠囊方式投予至羊，且也以類似方式作用。雖然羊用之較小型膠囊，其翼在整個長度上有均勻之橫切面，且不用肋補強也不似牛用膠囊般弓起，但羊用膠囊仍成功地被使用，且發現可長期留在羊之瘤胃中。

以下調和物實例說明，可包括在本持續釋出膠囊劑中之典型固體治療性組成物。

實例 1

一種典型的調和物含有：

Teric 12A23 25%

404830

五、發明說明 (19)

(請先閱讀背面之注意事項再填
頁)

裝訂線

莫內辛	40%
甘油酯	10%

調和物熔化且模製成適當外形以適合裝置之捲條。
於冷卻後，核心置入塑質體中，加入活塞及彈簧，且帽套入本體。此過程以自動化機器進行，機器之設計用以完成裝置之組合。

實例 2

若在典型調和物中納入抗起泡劑，則：

Gensil 800	10%
莫內辛	40%
甘油酯	50%

調和物依實例 1 之方法製備。

實例 3

一種典型的調和物含有：

Teric 12A23	30%
那若辛	40%
甘油酯	30%

調和物依實例 1 之方法製備。

五、發明說明 (20)

(請先閱讀背面之注意事項再填...頁)

實例 4

若典型調和物中納有抗起泡劑，則：

Silbione 70451	20%
鹽微素	30%
甘油酯	50%

調和物依實例 1 之方法製備。

實例 5

一種典型的調和物含有：

Silbione® 70451	20%
Teric® 12A23	40%
愛美帕辛	20%
甘油酯	20%

調和物依實例 1 之方法製備。

實例 6

若典型調和物中納有抗起泡劑，

Silbione® 70451	20%
汎可微素	40%
單月桂酸甘油酯	40%

調和物依實例 1 之方法製備。

五、發明說明 (21)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

實例 7

一種典型的調和物含有：

Teric	12A23	40%
甲苯咪唑		20%
甘油酯		40%

調和物依實例 1 之方法製備。

實例 8

若典型調和物中納有抗起泡劑，則：

Gensil	800	10%
雙羥基酸噻唑啶		20%
單硬脂酸山梨聚糖		60%

調和物依實例 1 之方法製備。

實例 9

一種典型的調和物含有：

Teric 12A23	20%
阿美汀	20%
甘油酯	60%

調和物依實例 1 之方法製備。

五、發明說明 (22)

(請先閱讀背面之注意事項再讀一頁)

實例 10

若典型調和物中納有抗起泡劑，則：

Gensil 800	10%
左旋四咪唑	20%
甘油酯	60%

調和物依實例 1 之方法製備。

實例 11

一種典型的調和物含有：

莫內辛	70%
甘油酯	30%

莫內辛熔化，再模製成適合之外形核心，以配合裝置之
箍條。

經冷卻後，核心置入塑質本體中，加入活塞及彈簧，且
帽填塞至體中。此過程以自動化機器完成，機器之設計係
用以完成裝置之組合。

實例 12

若典型的調和物中納有抗起泡劑，則：

Gensil 800	20%
莫內辛	40%

五、發明說明 (23)

單硬脂酸甘油酯 40%

調和物依實例 1 之方法製備。

工業上應用性

本發明之持續釋出膠囊可容易地利用在反芻動物中，以提供可更有效釋出之治療性組成物，及更易製造且於貯存、運輸及包裝過程中較不易漏出之膠囊。

(請先閱讀背面之注意事項再歸頁)

裝訂線

404830

A5

B5

四、中文發明摘要(發明之名稱： 持續性釋放膠囊及其配方)

本發明是有關一種適合嵌入反芻動物瘤胃之持續性釋放膠囊，及將此膠囊滯留於瘤胃中之方法。

本發明揭示一種適合經由食道嵌入反芻動物瘤胃中之持續釋放膠囊，並留在瘤胃內長時間，以將攜於膠囊中之具生物活性之組成物連續釋出；此膠囊中包括一個延長的管狀體，含一個管子及端帽以確保生物活性組成物堅固地裝在其中，膠囊的另一端是一個遞送端，本體在膠囊之遞送端有開口，以將組成物遞送至瘤胃，及許多滯留臂粘附或整體地與帽形成，臂使適合自帽向外伸展，以使膠囊保留在瘤胃中，臂有彈性以使其自向外伸展之位置彎曲向本體，如此可靠著本體，使膠囊可穿過動物食道，有彈性之臂通常自本體以相對於管體軸線 75° 及 90° 之間的角度伸展

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱： SUSTAINED RELEASE CAPSULE AND FORMULATIONS)

A sustained release capsule adapted to be inserted into the rumen of a ruminant animal and means for retention of the capsule in the rumen.

A sustained release capsule adapted to be inserted into the rumen of a ruminant animal through its oesophagus and retained within the rumen over a prolonged period to continuously deliver a biologically active composition carried in the capsule, comprising an elongated tubular body comprising a tube and an end cap secured to one end thereof for substantially enclosing the biologically active composition, the other end of the capsule being a delivery end, the body having an opening at the delivery end of the capsule for delivery of the composition to the rumen, and a plurality of retention arms attached to or formed integrally with the cap, the arms being adapted to extend outwardly from the cap for retaining the capsule in the rumen, the arms being resilient to enable them to bend

附註：本案已向 澳洲 國（地區）申請專利，申請日期：1991.4.5. 案號：PK5490
1991.9.16. PK8394

404830

A5

B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

，且對每一臂而言，帽有一個外部彎曲之表面，如此臂可彎向本體，臂與彎曲表面接觸，且彎曲表面控制臂之彎曲，如此臂不致唐突地彎曲，該臂於膠囊到達瘤胃時可回轉至其向外伸展的位置，其特徵在於此帽使一端堅固，係利用至少二個籃式的珠粒，在其之間至少有一個封口圈。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱：

from their outwardly extending positions toward the body so that they lie alongside the body allowing the capsule to be inserted through the animal's oesophagus, the resilient arms normally extending from the body at an angle between 75° and 90° with respect to the axis of the tubular body, and for each arm said cap has an external curved surface disposed with respect to the arm so that when the arm is bent toward the body, the arm contacts the curved surface and the curved surface controls the bending of the arm so that the arm does not bend abruptly, said arms being adapted to return to their outwardly extending positions when the capsule reaches the rumen, characterised in that said cap is secured to said one end by means of at least two circumferential beads having at least one sealing ring located therebetween.

六、申請專利範圍

404830

86年8月7日修正
補充

1. 一種用以將組成物32投予反芻動物之膠囊8，其包括具有一桶身16及一帽12之膠囊本體10，其含有一半球型部份，該帽12及桶身16之圓柱體部份互相套住對方以形成一緊密封口，該圓柱體部分之一內設有等間隔之環狀溝槽24，另一則具有類似等間隔之周圍珠粒30，其適合於該溝槽24，該圓柱體部份之一亦含有一位在該溝槽24及該珠粒30之間之圓周封口環31；且該膠囊8之外表面上具有至少一個具彈力之滯留臂44，該滯留臂44在該臂44面對該膠囊8之表面上形成一突出部份50，該臂44可撓曲以使突出部份50與膠囊8之其中一部份26接觸，該部份26可被該突出物50穿透而形成一個孔，且該臂44係整體地形成在該半球型部份，該突出物50位在該臂44與該半球型部份接觸點之近處。
2. 根據申請專利範圍第1項之膠囊8，其中一個圓柱體部份之直徑較另一者為大，而該較大者設有一錐形導口。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之膠囊8，其中該桶身16之圓柱體部份較帽12之圓柱體部份直徑為大，而該桶身16圓柱體部份內設有溝槽24。
4. 根據申請專利範圍第3項之膠囊8，其中該封口環31進一步包含位於帽12圓柱體部份之完整脊31。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之膠囊8，其中該臂44予以補強。
6. 根據申請專利範圍第5項之膠囊8，其中該部份26進一步包含由變薄區域所形成之窗51。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂泉

六、申請專利範圍

404830

86年8月7日修正
補充

1. 一種用以將組成物32投予反芻動物之膠囊8，其包括具有一桶身16及一帽12之膠囊本體10，其含有一半球型部份，該帽12及桶身16之圓柱體部份互相套住對方以形成一緊密封口，該圓柱體部分之一內設有等間隔之環狀溝槽24，另一則具有類似等間隔之周圍珠粒30，其適合於該溝槽24，該圓柱體部份之一亦含有一位在該溝槽24及該珠粒30之間之圓周封口環31；且該膠囊8之外表面上具有至少一個具彈力之滯留臂44，該滯留臂44在該臂44面對該膠囊8之表面上形成一突出部份50，該臂44可撓曲以使突出部份50與膠囊8之其中一部份26接觸，該部份26可被該突出物50穿透而形成一個孔，且該臂44係整體地形成在該半球型部份，該突出物50位在該臂44與該半球型部份接觸點之近處。
2. 根據申請專利範圍第1項之膠囊8，其中一個圓柱體部份之直徑較另一者為大，而該較大者設有一錐形導口。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之膠囊8，其中該桶身16之圓柱體部份較帽12之圓柱體部份直徑為大，而該桶身16圓柱體部份內設有溝槽24。
4. 根據申請專利範圍第3項之膠囊8，其中該封口環31進一步包含位於帽12圓柱體部份之完整脊31。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之膠囊8，其中該臂44予以補強。
6. 根據申請專利範圍第5項之膠囊8，其中該部份26進一步包含由變薄區域所形成之窗51。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂泉

六、申請專利範圍

7. 一種組裝用以將組成物32投予反芻動物之二部份式膠囊8之方法，其包括下述步驟：

將組成物32填充至膠囊8之桶身或管子16中，該桶身或管子16大體上為圓柱體型且具複數個溝槽，將活塞36嵌入已填料之膠囊8中，將套管71插入螺旋彈簧38之外端，該套管71含有一個本體75，其一端76係圓起而另一端72有緣，該圓起端76及本體75位於彈簧38內，該緣72頂住外端，將彈簧38之內端嵌入桶身或管子16且嵌入活塞36，將膠囊8之帽12裝配成與桶身或管子16形成緘合之配置，且於操作時壓縮彈簧38，以使彈簧38之部份螺旋繞著本體75，該帽12具有圓周珠粒或脊30及位於溝槽24與該珠粒30間之圓周封口環31；且該膠囊8之外表面上具有至少一個具彈力之滯留臂44，該滯留臂44在該臂44面對該膠囊8之表面上形成一突出部份50，該臂44可撓曲以使突出部份50與膠囊8之其中一部份26接觸，該部份26可被該突出物50穿透而形成一個孔，且該臂44係整體地形成在該半球型部份，該突出物50位在該臂44與該半球型部份接觸點之近處。

8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中一滯留翼14係整體地連接至該帽12。

9. 一種經食道嵌入反芻動物瘤胃並在瘤胃長期停留以連續遞出膠囊8中生物活性組成物32之持續性釋出膠囊8，其包括：

一個延長之管狀本體10，其包括一管16及一端帽12，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
一
一
一
一
一
泉

六、申請專利範圍

其於一端封固以實質地封住生物活性組成物32，該膠囊8之另一端為遞送端18，本體10在該膠囊8遞送端18有開口20以遞送該組成物32至瘤胃，且在帽12上有與之粘附或整體形成的複數個滯留臂44，該臂44適合向帽12外伸展以將該膠囊8滯留在瘤胃中，該臂44在面向膠囊8之表面上有一突出部份50，具彈性可由其向外伸展位置彎向本體10而沿本體10側安置，並與該膠囊8之部份26接觸，該部份26可被該突出物50穿透而形成一個孔，而使膠囊8可經由動物之食道嵌入，該彈力臂44通常以相對於管體10軸面75°及90°間之角度自本體10向外伸展，且針對各臂44，該帽12有向外彎曲的表面26，如此當臂彎向本體10時，臂44可與該彎曲表面26接觸，且該彎曲表面26控制臂44之彎曲以使臂44不致突然彎曲，該臂44當膠囊8到達瘤胃時會使適合回復至其正常之向外伸展位置，其特徵在於該帽12利用至少二個圓周珠粒30封住一端，而該珠粒間至少有一個封口環31。

- 10.根據申請專利範圍第9項之膠囊8，其中該管狀本體10含有一個由潤滑劑包圍之曲折式活塞36，及使活塞36偏向遞送端18之裝置38，以將活性組成物32之供應於該膠囊8使用時移向該遞送口20。
- 11.根據申請專利範圍第10項之膠囊8，其中該活塞36可適合地與本體10呈可滑動封閉式移動，以限制瘤胃液與活性組成物32之供應在遞送口20以外之處接觸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
一
一
線

六、申請專利範圍

- 12.根據申請專利範圍第9項之膠囊8，其中該臂44之形成對由其向外伸展位置朝向該膠囊8遞送端18而至其正對該膠囊8本體10安置之彎曲阻力較少，而對彎曲遠離遞送端18則有相對較多之阻力。
- 13.根據申請專利範圍第12項之膠囊8，其中臂44具不對稱之橫斷面，以控制其彎曲之阻力。
- 14.根據申請專利範圍第12項之膠囊8，其中該臂44彎離遞送端18之阻力係經由提供一個以上之縱向加強肋46，48給每一臂44而增強，該肋46，48係置於每一遠離該膠囊8遞送端18之臂44上。
- 15.根據申請專利範圍第9項之膠囊8，其中該膠囊8至少有一對臂44，該臂44實質上係相連的，以形成伸展穿過該膠囊8端之翼14。
- 16.根據申請專利範圍第10項之膠囊8，其中該偏向裝置38係一螺旋彈簧。
- 17.根據申請專利範圍第16項之膠囊8，其中該彈簧38係螺旋繞於一套管71上。
- 18.根據申請專利範圍第9-17項中任一項之膠囊8，其中該生物活性組成物32包括聚醚抗生素，糖肽抗生素，驅蠕蟲藥及／或昂的卡芻青黴素類(enectoparasiticide)。
- 19.根據申請專利範圍第18項之膠囊8，其中該聚醚抗生素是莫內辛(monensin)、那若逆(narasin)、拉沙里菌素(lasalocid)、鹽黴素、離子黴素、力多黴素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
一
一
線

404830

六、申請專利範圍

(laiddiomycin)、尼日利亞菌素(nigericin)、格力索辛(grisorixin)、獵神黴素(dianemycin)，化合物51,532，力諾黴素(lenoremycin)、忍冬黴素(lonomycin)、抗生素X206、白菌素(alborixin)、殺腐黴素(septamycin)、抗生素A204、化合物47,224，醚黴素(etheromycin)、突變黴素(mutalomycin)、K41、異拉沙里菌素A、溶胞素(lysocelin)、四奈辛(tetronasin)，抗生素X-14766A，抗生素A23187，或抗生素A32887。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

20.根據申請專利範圍第18項之膠囊8，其中該糖肽抗生素是阿克他菌素(actaplanin)、愛芙帕辛(avoparcin)、A35512，A477，瑞斯抗菌素(ristoletin)或汎可黴素(vancomycin)。

21.根據申請專利範圍第18項之膠囊8，其中該驅蠕蟲藥是：酒石酸錫鉀、苄酚寧羥蒼酸鹽，硫雙二氯酚、氯喹、二氯喹、檸檬酸二乙基乙胺嗪、己基間苯二酚、甲磺酸海蔥酮、胺甲硫蔥酮鹽酸鹽、甲苯咪唑、氯硝柳胺、硝咪唑、檸檬酸哌嗪、雙羥蒼酸噻嘧啶、捕蠕靈(pyrvinium)、鹽酸米帕林(quinacrine)、司提波替提(stibocaptate)、錫酚(stibophen)、四氯乙烯、噻苯咪唑、吩噻嗪、六氯乙烷、二硫化碳或苯並咪唑。

22.根據申請專利範圍第18項之膠囊8，其中該昂的卡苄青黴素類是有機磷酸鹽、氨基甲酸酯、阿美汀(avermectin)、左旋四咪唑、或塞乙醯胂胺鈉

六、申請專利範圍

- (sod.thiacetarsamide)。
- 23.根據申請專利範圍第18項之膠囊8，進一步包括界面活性劑。
- 24.根據申請專利範圍第23項之膠囊8，其中該界面活性劑是羥乙基酸辛酯、羥乙基酸壬酯、羥乙基酸十二烷基酚、自然的羥乙基酸醇、天然的羥乙基酸醇、飽和的脂肪酸羥乙基酸酯、未飽和脂肪酸羥乙基酸酯、羥乙基酸酯之成塊或任意共聚物。
- 25.根據申請專利範圍第24項之膠囊8，其中該羥乙基酸醇是Teric 12A23。
- 26.根據申請專利範圍第18項之膠囊8，進一步包括抗起泡劑。
- 27.根據申請專利範圍第26項之膠囊8，其中該抗起泡劑是二甲基矽酮，Gensil 800或Silbione 70451。
- 28.根據申請專利範圍第9-17項中任一項之膠囊8，其中含有生物活性組成物之固體核心。

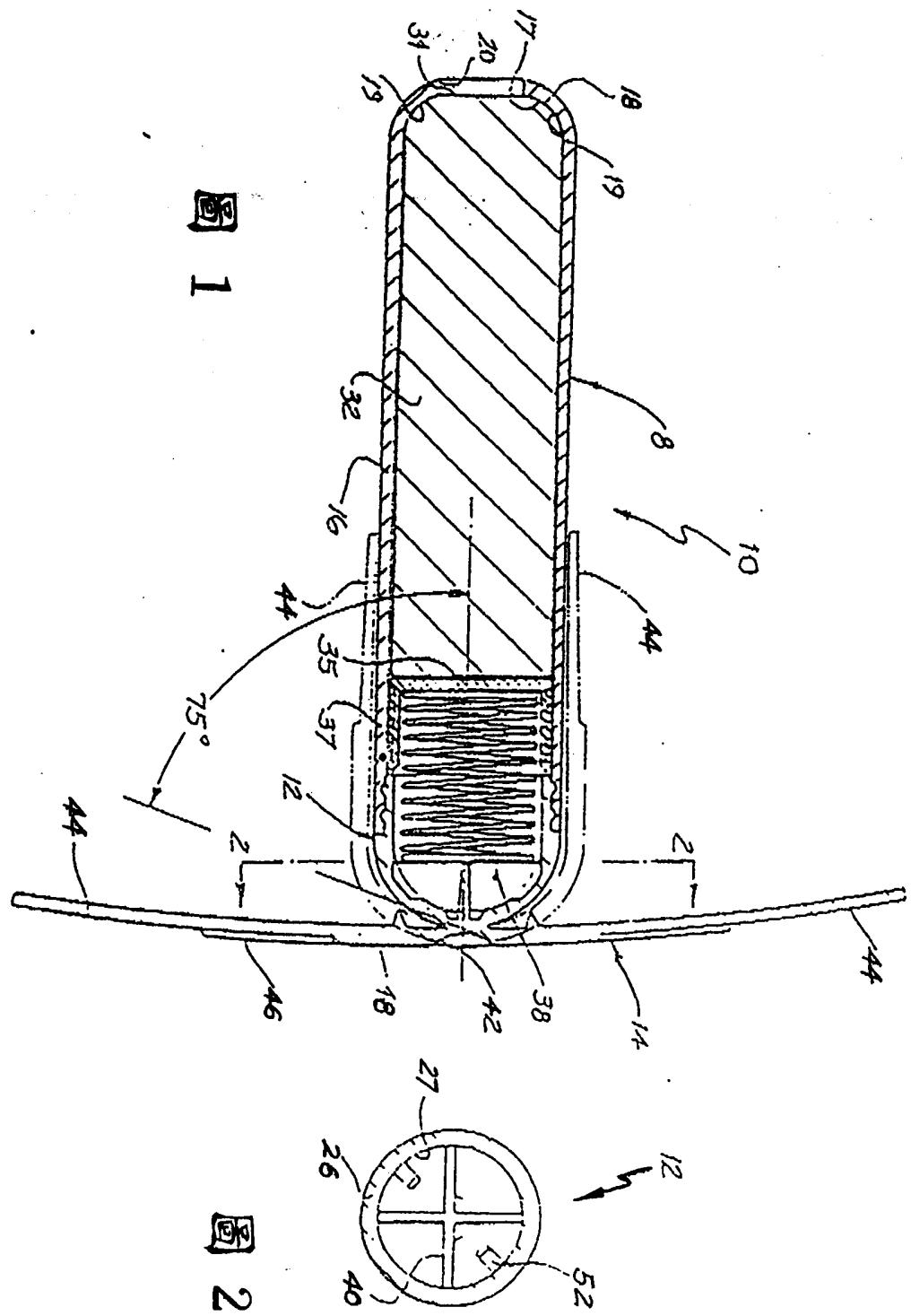
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
上
下
泉

404830

修正
補充

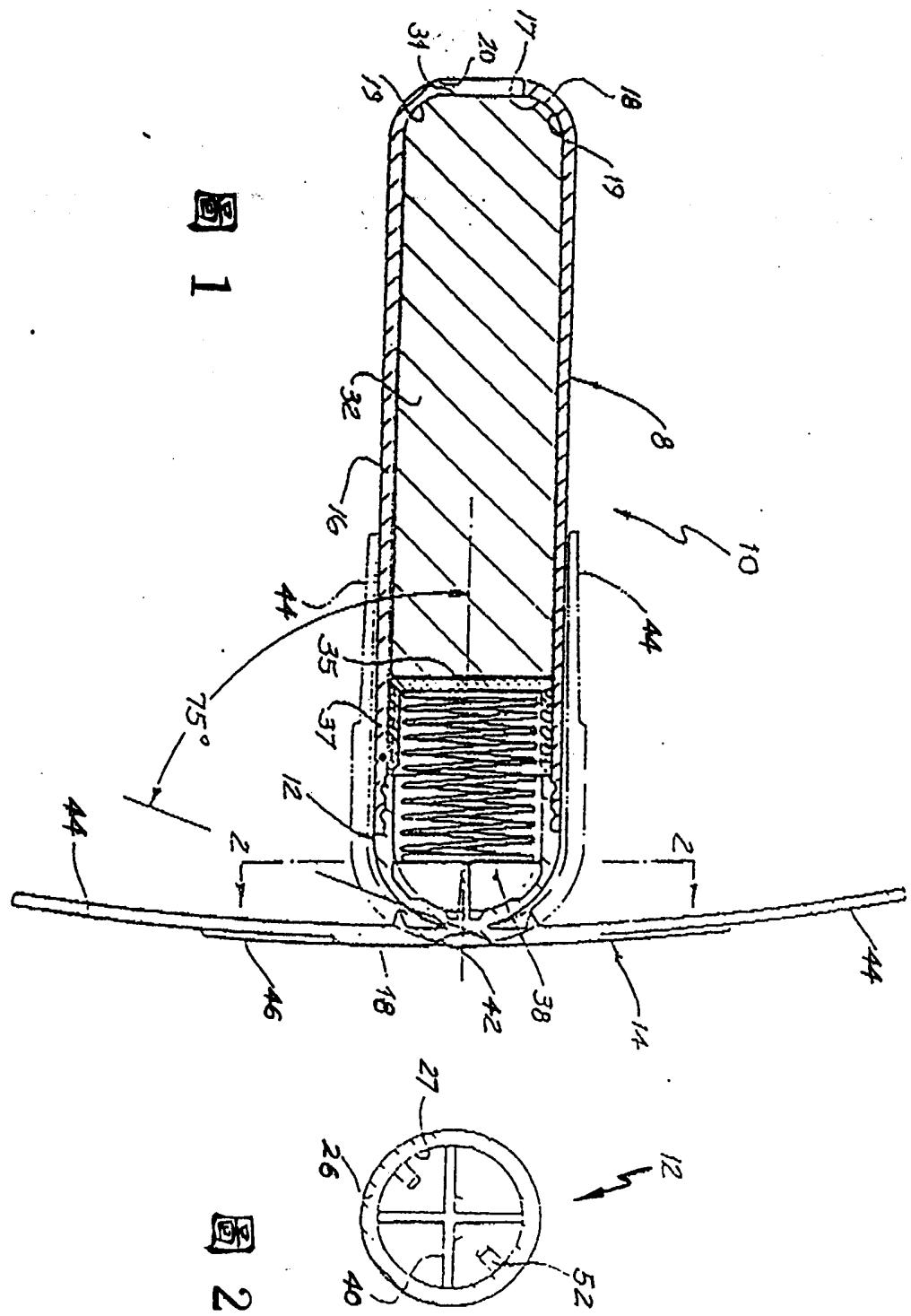
四
1



404830

修正
補充 本⁸²年4月2日

四
1



404830

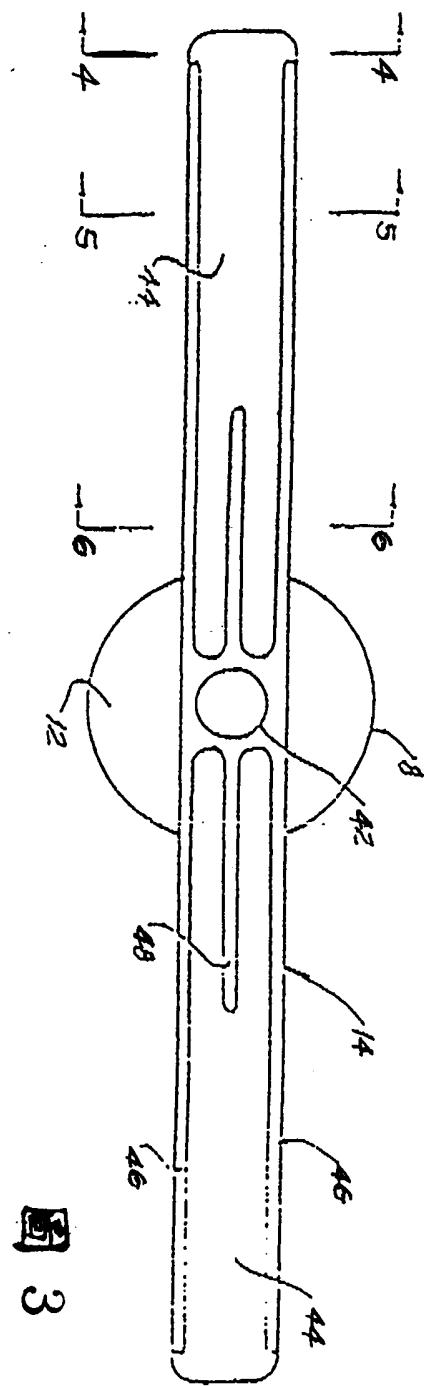


圖 4

圖 5

圖 6



404830

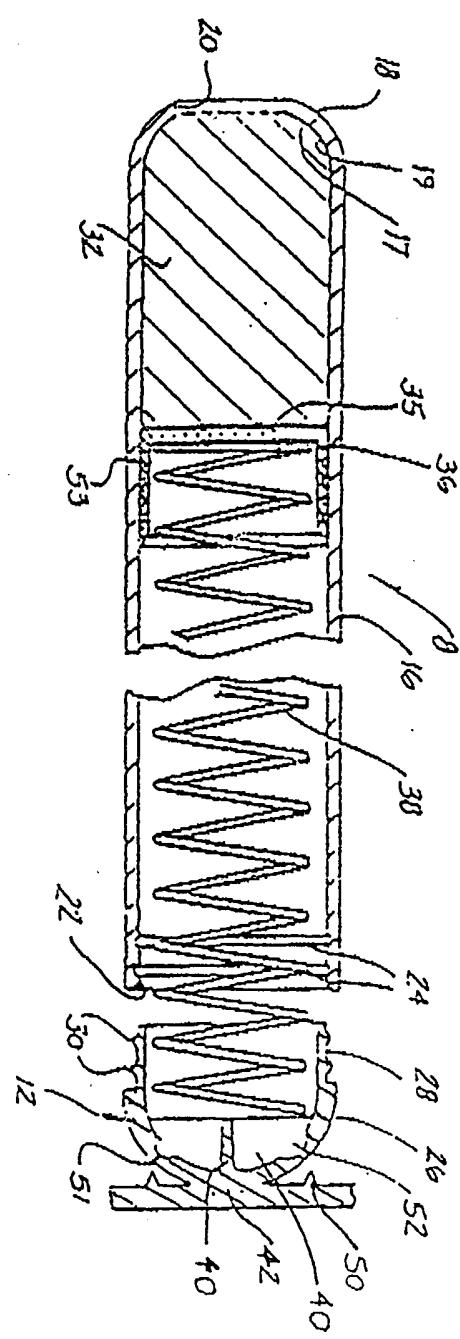


圖 7

404830

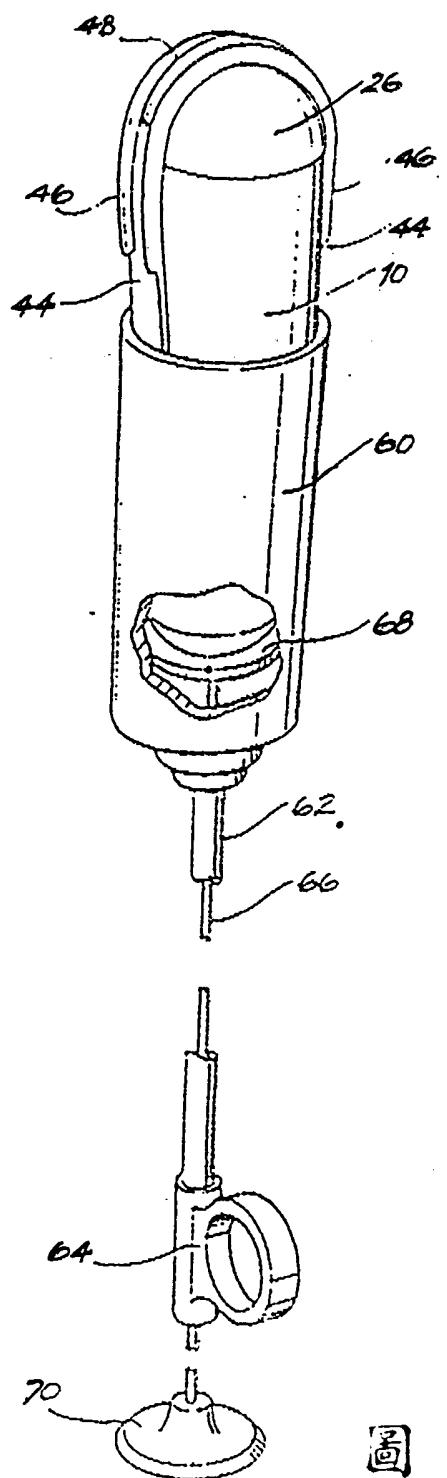


圖 8

404830

圖 10

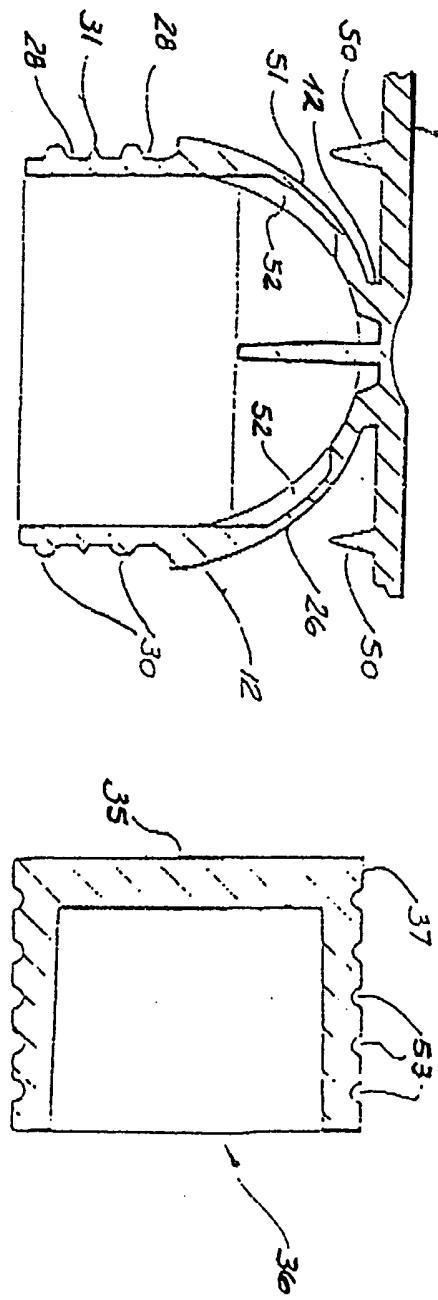


圖 11

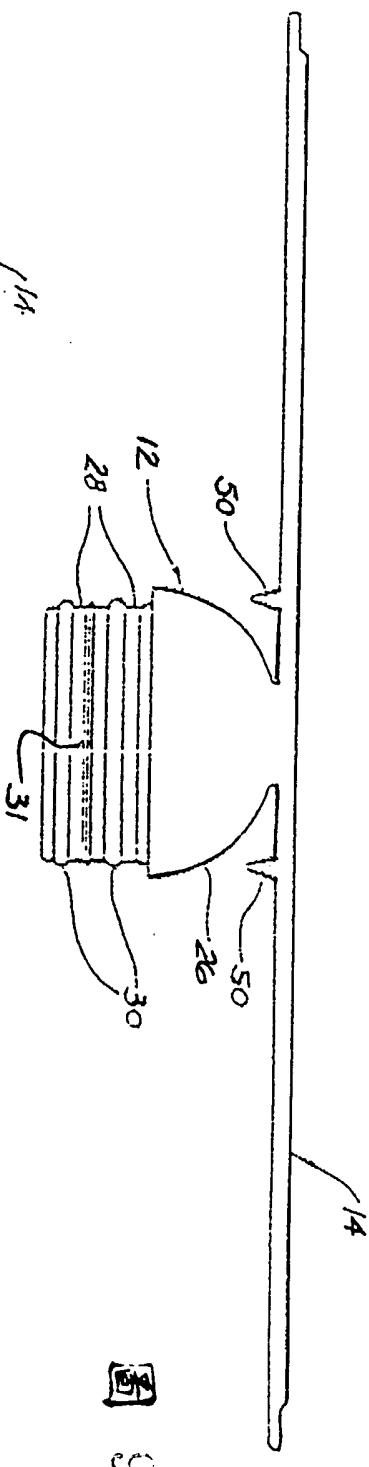


圖 9

404830

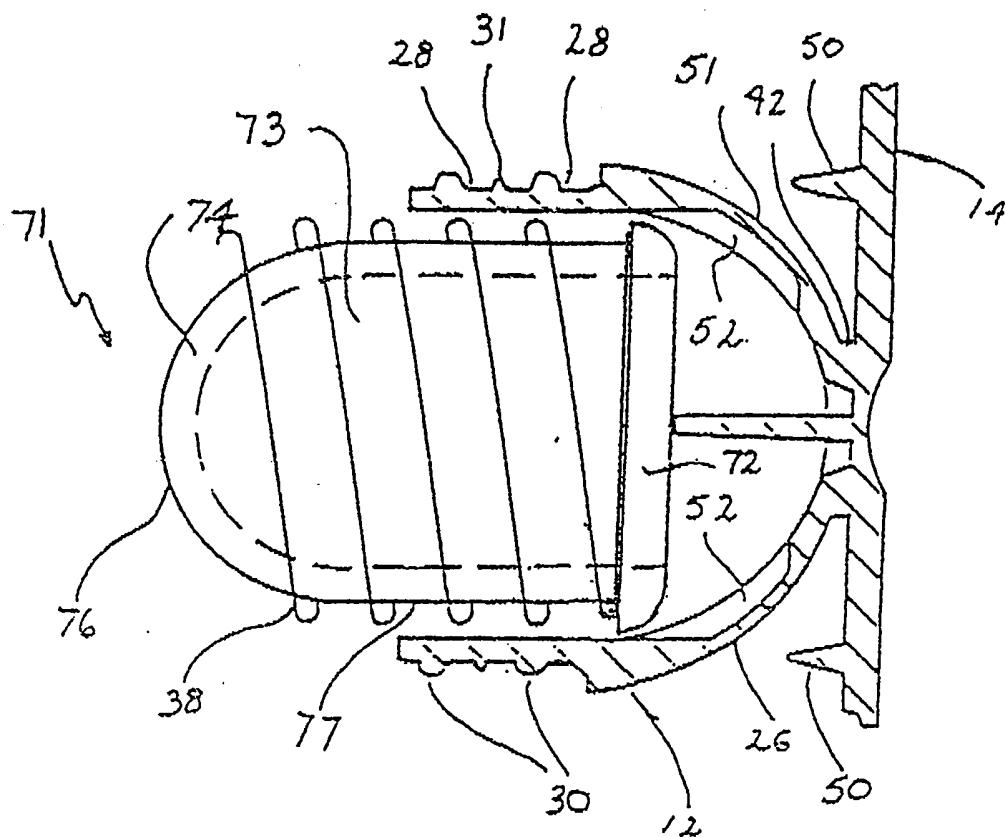


圖 12

404830

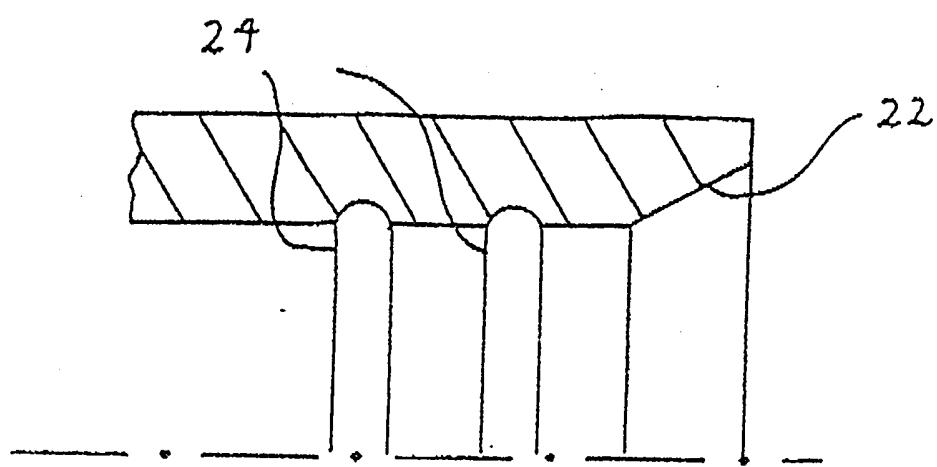


圖 13