



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200212

(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 487/04

(22) Přihlášeno 10 02 78  
(21) (PV 889-78)  
(32)(31)(33) Právo přednosti  
od 11 02 77 (5708/77)  
Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72) Autor vynálezu

DAVIES GEORGE EDWARD, WILMSLOW a FOULKES DAVID MACKIE,  
HENLEY-ON-THAMES (VELKÁ BRITÁNIE)

(73) Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (VELKÁ BRITÁNIE)

(54) Emeticky působící bezpečnostní přísada

1

Vynález se týká použití 2-amino-6-methyl-5-oxo-4-n-propyl-4,5-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidinu jako emeticky působící bezpečnostní přísady do chemických prostředků obsahujících toxické látky, zejména do pesticidních prostředků.

V současné době přichází na celém světě, a to jak v průmyslové oblasti, tak v zemědělství a domácnostech, velké množství spotřebitelů do kontaktu s chemickými látkami, které jsou pro lidi potenciálně toxické. Některé z těchto látek musejí být pro určité formy života nutně toxické, jako je tomu například u pesticidů a desinfekčních činidel.

Pokud se pesticidy používají s náležitou opatrností, v souladu s úředně schválenými předpisy a instrukcemi výrobce nebo dodavatele, nepředstavují žádné nebezpečí pro život lidí. Vzdor úsilí vyvíjenému k zajištění bezpečné manipulace se však nicméně vyskytují případy nesprávného použití nebo zneužití, mající za následek smrt lidí. Sem spadají případy požití kapalných pesticidů, k nimž často dochází tak, že si lidé spletou nápoj s pesticidem.

Stejně tragická a čtenější jsou úmrtí v důsledku sebevražedných, úmyslných požití pesticidů, zejména insekticidů, nebo v domácnostech uchovávaných chemických produktů a léčiv.

Vynález popisuje způsob jak učinit toxické chemické látky bezpečnějšími tak, že se k nim přidá malé množství emeticky působící přísady (látky vyvolávající zvracení). V takovémto případě tedy při požití toxické látky v nebezpečném množství dojde s největší pravděpodobností k zvracení, což v některých případech vede k rychlému odstranění chemického prostředku ze žaludku ještě před tím, než se může do organismu dostat smrtelné množství chemické látky.

200212

Existuje řada důvodů, proč v současné době známé sloučeniny s emetickými vlastnostmi nejsou obecně vhodné pro široké použití ve směsi s toxickými chemickými látkami jako prostředek ke snížení rizika otravy.

Známé emetika mohou být nevhodná pro podávání lidem z řady důvodů. Tak zmíněné látky nemusí být vhodné k orálnímu podání a je třeba podávat je jiným způsobem, například intravenózními injekcemi, při dlouhodobějším skladování, ať už samostatně nebo ve směsi s toxickou chemickou látkou, mohou být fyzikálně nebo chemicky nestálé, mohou být samy o sobě nepříjemné z hlediska ochrany prostředí, mohou mít nevhodné toxikologické vlastnosti, mohou mít vysoce nežádoucí vedlejší účinky nebo mohou být úplně nerozpustné. Nepříznivé vlastnosti některých známých emetik v tomto ohledu jsou popsány v "Treatment of Common Acute Poisonings" (red. H. Matthew a A. A. H. Lawson), Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1972 na str. 21 a 22. Emeticky působící léčiva, jako apomorfin, jsou nebezpečná, protože mohou vyvolat příliš dlouhé vrhnutí a šok. Apomorfin je na vzduchu nestálý - snadno oxiduje, takže se dodává v ampulích pro injekce.

Sirup z ipekakuanhového kořene (kořen hlavenky dávivé) má příliš pomalý a příliš neurčitý emetický účinek, a to dokonce i v téměř lathální dávce. Dále pak může dojít i k absorpci emetinu obsaženého v ipekakuanhovém kořenu, který pak sám může vyvolat toxické účinky.

Preparáty s obsahem mědi a antimonu, představující kovové soli, které nelze biologicky odbourat, mohou vést k nepříjemným problémům z hlediska ochrany prostředí, pokud by se kovové soli ve směsi s pesticidem pravidelně aplikovaly na ošetřované prostředí; v každém případě pak antimon sám je vysoce jedovatou látkou. Preparát tvořený drcenými hlavičkami rostlin heřmánku je nevhodný pro svoji nedostatečnou rozpustnost.

Byly již navrženy rodenticidní prostředky (viz například švýcarský patentní spis číslo 348 003 a a francouzskou přihlášku vynálezu č. 2 067 846) obsahující takovéto známé emeticky působící látky.

2-amino-6-methyl-5-oxo-4-n-propyl-4,5-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin používaný jako emeticky působící bezpečnostní přísada podle vynálezu, je sám o sobě popsán a chráněn v britském patentním spisu č. 1 234 635 a v americkém patentním spisu č. 3 689 488.

V těchto spisech jsou rovněž popsány způsoby výroby zmíněné sloučeniny. Shora zmíněné patentní spisy popisují antibronchospasmodické, antialergické a další farmakologicky užitečné vlastnosti této sloučeniny, nezmiňují se však o jejích emetických vlastnostech.

V čs. patentu 200 211 jsou popsány a nárokovány prostředky obsahující herbicidně účinnou bipyridylovou kvartérní sůl a derivát triazolo[1,5-a]pyrimidinu, kteréžto prostředky po požití vyvolávají zvracení a tím vypuzení prostředku z organismu. Ve Spojených státech amerických byl na toto udělen patent č. 4 046 552.

Panova domněnka, že konkrétní nové prostředky, které jsou popsány ve shora uvedeném textu představují ojedinělý, neobvyklý případ kompatibility a účinnosti, a že v žádném případě není možno vynález, spočívající v kombinaci emeticky působící látky a herbicidně účinného bipyridylového kvartérního iontu (například paraquatu) nebo jeho soli, nějak samozřejmě rozšířit co do ochrany před použitím jiných toxických chemikálií, protože shora zmíněné herbicidy se po požití jen pomalu dostávají do krevního oběhu člověka.

Předpokládalo se tedy, že kromě pomalého účinku proti rychle působícím jedům by mohlo docházet ještě k určité chemické nebo/a biologické interferenci, nebo k jiné inkompatibilitě, mezi alespoň některými toxickými chemikáliemi a emetiky.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že je možno v podstatné míře zabráňovat otravám i po požití rychle působících, velmi jedovatých látek, jako jsou vysoce toxické organofosforečné pesticidy parathion (jehož  $LD_{50}$  pro krysy činí pouze 3 až 13 mg/kg) tak, že se tyto látky smísí s emeticky působící sloučeninou. Tento nanejvýš pozoruhodný objev doplňuje ještě další zjištění, a to, že emeticky působící látku je možno snadno kombinovat se širokou paletou toxických chemických látek bez problémů vznikajících v důsledku projevů inkompatibility.

I zde se ovšem vyskytuje několik problémů při přípravě prostředků nebo při skladování a v ojedinělých případech dochází i k malé interferenci s biologickými účinky a mechanismem účinku emeticky působících látek.

Zcela jedinečný charakter projednávaného vynálezu podporuje další neočekávané zjištění, že emeticky působící látka kromě toho, že je schopná vyvolat zvracení, má další ochranný účinek v důsledku toho, že zpožďuje přechod toxické chemikálie ze žaludku a trávicího traktu do krve (a to i tehdy, nedojde-li vůbec ke zvracení), a to tím, že snižuje rychlost vyprazdňování žaludku.

Vyprazdňování žaludku obecně znamená přechod obsahu žaludku do tenkého střeva, kde se strávená potrava a většina požitých cizorodých látek, například léčiv a pesticidů, absorbuje do tělního systému.

Tak výsledky testů prováděných na krysách a myších (druhy, u nichž nedochází ke zvracení), a na opicích (druhy, u nichž dochází ke zvracení), prokázaly, že i při subemetických dávkách dochází k výraznému zpoždění vyprazdňování žaludku. Rychlost a dvojitý způsob účinku emeticky působící látky na savce v tomto ohledu představuje nový a překvapivý objev.

Předmětem vynálezu je použití 2-amino-6-methyl-5-oxo-4-n-propyl-4,5-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidinu vzorce III



jako emeticky působící bezpečnostní přísady do chemických prostředků obsahujících toxické látky, jako pesticidy, desinfekční činidla, glykoly a jejich deriváty, dehtové destiláty, preparáty na bázi karbolové kyseliny, průmyslová rozpouštědla apod., s výjimkou herbicidně účinných bipyridylových kvartérních solí.

Sloučenina vzorce III má hodnotu  $LD_{50}$  při orálním podání krysám samcům 160 mg/kg, což je hodnota velmi příznivá, zvláště pak vezme-li se v úvahu skutečnost, že v prostředcích podle vynálezu je zapotřebí použít jen velice malé množství zmíněné sloučeniny, vzhledem k jejímu silnému emetickému účinku.

Výrazem "toxická chemická látka" nebo "toxická chemikálie", používaným v tomto textu, se míní chemické látky používané v průmyslu, zemědělství nebo domácnostech, které jsou při požití orální cestou jedovaté pro člověka. Tento výraz nezahrnuje ty toxické chemické látky, po jejichž požití lékaři nedoporučují vyvolávat zvracení, například leptavé jedy, jako koncentrované kyseliny a alkálie.

V dalším textu jsou blíže diskutovány jednotlivé typy prostředků, k nimž je nutno k zajištění bezpečnosti přidávat emeticky působící látku vzorce III. Tyto prostředky se pro zjednodušení dále nazývají "prostředky podle vynálezu".

Výhodnými prostředky podle vynálezu jsou prostředky obsahující pesticidy.

Výrazem "pesticid" se zde míní biologicky účinné prostředky obsahující chemické látky účinné co do hubení nebo odpuzování nežádoucích škůdců nebo bránění či kontrole jejich růstu. Škůdci mohou být rostliny, hmyz, roztoči, hlodavci, nematody, mikroorganismy, řasy, houby, bakterie, viry apod. Výraz "pesticid" zahrnuje i prostředky či chemické látky regulující nebo modifikující rychlost růstu nebo růst či způsob vývoje žádoucích druhů rostlin.

Všechny tyto chemické látky a prostředky jsou obecně známé jako herbicidy, fungicidy, nematocidy, akaricidy, molluscicidy, antivirová činidla, algicidy, baktericidy, regulátory růstu rostlin, defolianty, atraktanty a repelenty pro hmyz apod.

Zvlášť výhodnými prostředky podle vynálezu jsou prostředky obsahující insekticidy a zejména pak prostředky obsahující insekticidy organofosforečného, karbamátového a oxim-karbamátového typu.

Příklady těchto skupin insekticidů použitelných pro účely vynálezu jsou uvedeny v následujícím přehledu:

| obecný název     | chemické složení                                                           |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Carbaryl         | 1-naftyl-methylkarbamát                                                    |
| Parathion-methyl | dimethyl-4-nitrofenylfosforothionát                                        |
| Malathion        | S-[1,2-di-(ethoxykarbonyl)ethyl] dimethylfosforothiolothionát              |
| Diazinon         | diethyl-2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinylfosforothioát                    |
| Fenitrothion     | dimethyl-3-methyl-4-nitrofenylfosforothioát                                |
| Azinphos-ethyl   | diethyl-S-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3/4H/-yl)methyl] fosforothiolothionát |
| Parathion        | diethyl-4-nitrofenylfosforothionát                                         |
| Phorate          | diethyl-S-(ethylthiomethyl)fosforothiolothionát                            |
| Carbofuran       | 2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-methylkarbamát                     |
| Monocrotophos    | dimethyl-cis-1-methyl-2-methylkarbamoylvinylofosfát                        |
| Dimethoate       | dimethyl-S-methylkarbamoylmethylfosforothiolothionát                       |
| Methomyl         | 1-(methylthio)ethylidenaminomethylkarbamát                                 |
| Aldicarb         | 2-methyl-2-(methylthio)propylidenamino-methylkarbamát                      |
| Oxamyl           | N,N-dimethyl-alfa-methylkarbamoyloxyimino-alfa-(methylthio)acetamid        |
| Dichlorvos       | dimethyl-2,2-dichlorvinylofosfát                                           |

Další prostředky podle vynálezu obsahují pesticidy působící jako jakési "rozpojovače oxidativní fosforylace", tj. pesticidy s biologickým mechanismem účinku, které zabraňují tvorbě ATP z ADP v živých buňkách. Takovýmito způsobem se chovají nitrosubstituované fenoly, jako 4,6-dinitrokresol, známý pod obecným názvem DNOC.

Další prostředky podle vynálezu obsahují insekticidně účinný pyrethroid. Výrazem "pyrethroid" se míní insekticidně účinný ester vhodně substituované cyklopropankarboxylové kyseliny nebo vhodně substituované aryloctové kyseliny a vhodně substituovaného alkoholu či kyanhydrinu. Konfigurace cyklopropankarboxylové kyseliny je s výhodou 1R,cis a konfigurace aryloctové kyseliny, alkoholu a kyanhydrinu je s výhodou S. Jako příklady zvlášť vhodných pyrethroidů pro účely vynálezu se uvádějí:

S-3-fenoxy-alfa-kyanbenzyl-(1R,cis)-2-(2,2-dibromvinyl)-3,3-dimethylcyklopropan-1-karboxylát známý pod obecným názvem "Decamethrin",

3-fenoxybenzyl-2-(2,2-dichlorvinyl)-3,3-dimethylcyklopropan-1-karboxylát známý pod obecným názvem "Permethrin",

3-fenoxy-alfa-kyanbenzyl-2-(2,2-dichlorvinyl)-3,3-dimethylcyklopropan-1-karboxylát známý pod obecným názvem "Cypermethrin",

3-fenoxy-alfa-kyanbenzyl-4-chlorfenyl-alfa'-isopropylfenylacetát známý pod obecným názvem "Phenvalerate" a

3-fenoxy-alfa-kyanbenzyl-2,2,3,3-tetramethylcyklopropan-1-karboxylát.

Molluscicidní prostředek podle vynálezu obsahuje metaldehyd.

Další chemické látky, jiné než pesticidy, na které je možno vynález aplikovat, lze nalézt v průmyslu a v domácnostech. Jako příklady takovýchto látek lze uvést prostředky proti zamrznání obsahující ethylenglykol, brzdové kapaliny, destiláty ropného dehtu, jako "Jeyes Fluid" a kreosot, preparáty na bázi fenolu, bělicí kapaliny, jako chlornany, a průmyslová rozpouštědla k suchému čištění a průmyslový denaturovaný alkohol obsahující methylalkohol, ethylalkohol a isopropylalkohol, a prostředky, které je obsahují, například laky na vlasy.

Množství toxické chemické látky přítomné v prostředku podle vynálezu se obecně pohybuje od 0,1 do 99,9 % hmotnostních.

Prostředky podle vynálezu mohou mít pevnou formu, například formu granulí či pelet, nebo kapalnou formu, například formu vodných roztoků.

Výhodným prostředkem podle vynálezu je koncentrovaný pesticidní prostředek obsahující kapalnou pesticidní preparát a shora definovaný triazolopyrimidin. Pesticidem je zde s výhodou insekticid.

Množství pesticidu přítomného v kapalném prostředku se obvykle pohybuje od 1 g do 600 g na litr, s výhodou od 50 do 400 g na litr.

Pesticidní prostředek s výhodou rovněž obsahuje povrchově aktivní činidlo. Povrchově aktivní činidla mohou být kationtová, neionogenní nebo aniontová. Jako příklady neionogenních povrchově aktivních činidel použitelných v pesticidních prostředcích podle vynálezu lze uvést kondenzační produkty ethylenoxidu s alkylfenoly, jako s oktylfenolem, nonylfenolem a oktylkresolem.

Dalšími neionogenními činidly jsou parciální estery odvozené od mastných kyselin s dlouhým řetězcem a anhydridů hexitolu, například sorbitan-monolaurát, kondenzační produkty těchto parciálních esterů s ethylenoxidem, a konečně lecithiny. Jako příklady kationických povrchově aktivních činidel lze uvést kvartérní soli a kondenzační produkty ethylenoxidu s aminy, například látky dodávané pod obchodními názvy (ochranné známky) "Ethomeen", "Ethoduomeen", "Douquad" a "Arquad".

Emetické vlastnosti prostředků podle vynálezu jsou v první řadě dány množstvím triazolopyrimidinu, které obsahují. Při rozhodování o nejvhodnějším množství triazolopyrimidinu vzorce III pro ten který prostředek je třeba mít na zřeteli účinnost triazolopyrimidinu vzhledem k toxicitě chemické látky. Použité množství triazolopyrimidinu má být takové, aby prostředek obsahoval dostatek triazolopyrimidinu vzorce III, který by mu propůjčoval emetické vlastnosti.

Prostředky podle vynálezu účelně obsahují od 0,01 do 5 dílů hmotnostních triazolopyrimidinu vzorce III na 100 dílů prostředku. K dosažení nezbytné rovnováhy mezi toxickými a emetickými vlastnostmi může být popřípadě podíl toxické chemické látky snížen a podíl inertního ředidla nebo nosiče zvýšen.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Příklady 1 až 14 ilustrují pesticidní prostředky různého druhu, příklady 14 až 24 ilustrují prostředky obsahující další toxické chemikálie a příklady 25, resp. 26 ilustrují účinnost bezpečných prostředků podle vynálezu a zpoždění vyprazdňování žaludku způsobené emetikem. Pokud není uvedeno jinak jsou podíly jednotlivých složek v příkladech udávány v gramech.

## P ř í k l a d 1

Tento příklad ilustruje prostředek podle vynálezu obsahující 2-amino-6-methyl-5-oxo-4--n-propyl-4,5-dihydro-5-triazolo[1,5-a]pyrimidin (dále označovaný jako "emetikum vzorce III") a Malathion.

| složka                                              | % (hmotnost/objem) |
|-----------------------------------------------------|--------------------|
| Malathion                                           | 90                 |
| emetikum vzorce III                                 | 0,05               |
| Aromasol H (rozpouštědlo tvořené směsí alkybenzenů) | do 100 ml          |

## P ř í k l a d 2

Tento příklad ilustruje prostředek podle vynálezu ve formě emulgovatelného koncentrátu obsahujícího Parathion.

| složka                                                                    | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Parathion                                                                 | 50                 |
| emetikum vzorce III                                                       | 0,05               |
| Arylan CA (dodecylbenzen-sulfonát vápenatý)                               | 5                  |
| Lubrol N13 (kondenzační produkt 1 mol nonylfenolu s 13 moly ethylenoxidu) | 5                  |
| xylen                                                                     | do 100 ml          |

## P ř í k l a d 3

Tento příklad ilustruje směřitelný prášek obsahující 25 % hmotnostních insekticidu Malathion.

| složka                                                    | % (hmotnost/hmotnost) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|
| Malathion                                                 | 25                    |
| emetikum vzorce III                                       | 0,03                  |
| kaolinová hlínka                                          | 28,5                  |
| Polyfon H (polymerní natrium ligninsulfonát)              | 3,0                   |
| Pluronic F68 (blokový kopolymer polypropylen-polyethylen) | 2,0                   |
| kaolin                                                    | do 100 g              |

Shora uvedené složky se smísí a směs se rozměle.

## P ř í k l a d 4

Tento příklad ilustruje prostředek podle vynálezu obsahující herbicid.

| složka                          | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------|--------------------|
| emetikum vzorce III             | 0,05               |
| kalium-2,4-dichlorfenoxy-acetát | 40                 |
| voda                            | do 100 ml          |

## P ř í k l a d 5

Tento příklad ilustruje mísitelný kapalný prostředek obsahující insekticid Dimethoate.

| složka              | % (hmotnost/objem) |
|---------------------|--------------------|
| Dimethoate          | 40                 |
| Lubrol N13          | 1                  |
| emetikum vzorce III | 0,05               |
| ethylcellosolve     | do 100 ml          |

## P ř í k l a d 6

Tento příklad ilustruje prostředek ve formě smáčitelného prášku obsahujícího insekticid. Prostředek se připravuje tak, že se níže uvedené složky smísí a směs se rozměle.

| složka                                                                                                             | % (hmotnost/hmotnost) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Azinphos-ethyl                                                                                                     | 25                    |
| emetikum vzorce III                                                                                                | 0,5                   |
| Dispersol T (směs síranu sodného a kondenzačního produktu formaldehydu se sodnou solí naftalen-sulfonové kyseliny) | 5                     |
| Vencell E (ligninsulfonát - jako sodná sůl)                                                                        | 5                     |
| kysličník křemičitý K <sup>3</sup> 20                                                                              | 10                    |
| kaolin                                                                                                             | do 100 g              |

## P ř í k l a d 7

Tento příklad ilustruje emulgovatelný koncentrát obsahující 20 % (hmotnost/objem) insekticidu Diazinon.

| složka                                                                    | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Diazinon                                                                  | 20                 |
| emetikum vzorce III                                                       | 0,05               |
| Arylan CA (dodecylbenzen-sulfonát vápenatý)                               | 5                  |
| Lubrol N13 (kondenzační produkt 13 mol nonylfenolu s 13 mol ethylenoxidu) | 5                  |
| epichlorhydrin                                                            | 3                  |
| Aromasol                                                                  | do 100 ml          |

Přesně stejným způsobem a za použití těchto podílů jednotlivých složek se připraví analogické prostředky tak, že se Diazinon nahradí (a) 50 g insekticidu Dichlorvos a (b) 175 g insekticidu Phorate.

#### P ř í k l a d 8

Tento příklad ilustruje tekutý kapalný koncentrát obsahující 50 % insekticidu Carbaryl. Prostředek obsahuje jednotlivé složky v níže uvedených podílech:

| složka                                                       | % (hmotnost/objem) |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|
| Carbaryl                                                     | 50                 |
| emetikum vzorce III                                          | 0,03               |
| Polyfon H (polymerní lignin-sulfonát sodný jako dispergátor) | 5                  |
| benzonit (natrium-montmorillonit)                            | 1                  |
| voda                                                         | do 100 ml          |

Prostředek se připravuje tak, že se Carbaryl jemně rozele a disperguje se v cca 90 % vody obsahující emetikum a Polyfon H. Bentonit se separátně disperguje v cca 10 % vody a pak se zapracuje do shora připravené směsi.

#### P ř í k l a d 9

Tento příklad ilustruje granulovaný pesticidní prostředek.

| složka                           | % (hmotnost/hmotnost) |
|----------------------------------|-----------------------|
| Aldicarb                         | 5                     |
| emetikum vzorce III              | 0,05                  |
| sédra (granule 10/40 B. S. mesh) | do 100 g              |

Prostředek se připravuje tak, že se Aldicarb rozpustí v rozpouštědle a roztok se nastříká na sédru v granulátoru s fluidním ložem.

#### P ř í k l a d 10

Tento příklad ilustruje ve vodě rozpustný práškový prostředek obsahující pesticid Methomyl.

| složka                                                              | % (hmotnost/hmotnost) |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Methomyl                                                            | 60                    |
| emetikum vzorce III                                                 | 0,05                  |
| Aerosol OT/B (dioktyl-natriumsulfosukcinát adsorbovaný na močovíně) | 5                     |
| octan sodný                                                         | do 100 g              |

Prostředek se připravuje tak, že se jednotlivé složky smísí a směs se rozele.

## P ř í k l a d 11

Tento příklad ilustruje kapalný rozpustný pesticidní prostředek.

| složka              | % (hmotnost/objem) |
|---------------------|--------------------|
| Oxamyl              | 20                 |
| emetikum vzorce III | 0,03               |
| ethylenglykol       | 10                 |
| voda                | do 100 ml          |

## P ř í k l a d 12

Tento příklad ilustruje emulgovatelný koncentrát obsahující insekticid Fenitrothion.

| složka                                                                         | % (hmotnost/objem) |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Fenitrothion                                                                   | 50                 |
| emetikum vzorce III                                                            | 0,05               |
| Monolan M (kopolymer ethylen-oxidu a propylenoxidu)                            | 4,5                |
| Ethylan A. C. ) (směs aniontového a neionogenního povrchově aktivního činidla) | 3,0                |
| Arylan B. A. )                                                                 | 7,5                |
| epichlorhydrin                                                                 | 3,0                |
| Aromasol H                                                                     | do 100 ml          |

## P ř í k l a d 13

Tento příklad ilustruje vytlačované pelety návnadového rodenticidu.

| složka               | % (hmotnost/objem) |
|----------------------|--------------------|
| chlorid sodný        | 0,5                |
| mononatrium-glutamát | 0,5                |
| kaolin               | 5,0                |
| pigmenty             | 0,2                |
| pšeničný šrot        | do 100 ml          |

Z výše uvedené směsi se vytlačí granule, které se pak postříkají koncentrátem o níže uvedeném složení:

| složka                                      | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------------|--------------------|
| rodenticid (Difenacoum nebo Brodifacoum)    | 0,25               |
| emetikum vzorce III                         | 0,05               |
| triethanolamin                              | 3                  |
| 4-nitrofenol                                | 2,5                |
| polyethylenglykol (molekulová hmotnost 200) | 3                  |
| propylenglykol                              | do 100 ml          |

v množství 2 % hmotnostní, vztaženo na hmotnost granulátu. Alternativně je možno postupovat tak, že se shora uvedené dvě směsi smísí a z výsledné směsi se pak vytlačí granule.

Difenacoum = 3-(3-bifenyl-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl)-4-hydroxykumarin

Brodifacoum = 3-[3-(4'-brombifenyl-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl]-4-hydroxykumarin.

#### P ř í k l a d 14

Tento příklad ilustruje rodenticidní prostředek ve formě ulpívajícího prášku, který se zvířatům (hlodavcům) nachytá na kožíšek a ti jej pak požijí při olizování.

| složka                | % (hmotnost/hmotnost) |
|-----------------------|-----------------------|
| emetikum vzorce III   | 0,05                  |
| rodenticid Difenacoum | 0,2                   |
| mastek                | do 100 g              |

Namísto mastku je možno použít Thomasovu moučku, kaolin nebo křemelinu, a to jak samostatně, tak ve vzájemných kombinacích, přičemž rodenticid Difenacoum je možno nahradit rodenticidem Brodifacoum.

#### P ř í k l a d 15

Tento příklad ilustruje prostředek podle vynálezu ve formě nemrznoucí směsi.

| složka                           | % (hmotnost/objem) |
|----------------------------------|--------------------|
| emetikum vzorce III              | 0,05               |
| dekahydrát tetraboritanu sodného | 3                  |
| kyselina fosforečná              | 1                  |
| triethanolamin                   | 2                  |
| benzotriazol                     | 0,2                |
| ethylenglykol                    | do 100 ml          |

#### P ř í k l a d 16

Tento příklad ilustruje prostředek podle vynálezu ve formě nemrznoucí směsi.

| složka              | % (hmotnost/objem) |
|---------------------|--------------------|
| emetikum vzorce III | 0,05               |
| borax               | 3,0                |
| kyselina fosforečná | 0,95               |
| triethanolamin      | 2,1                |
| benzotriazol        | 0,2                |
| voda                | 4                  |
| diethylenglykol     | do 100 ml          |

#### P ř í k l a d 17

Tento příklad ilustruje průmyslový alkohol denaturovaný methanolem (A) a alkohol denaturovaný methanolem pro použití v domácnosti (B).

| (A) složka          | % (hmotnost/objem) |
|---------------------|--------------------|
| methyllakohol       | 4,9                |
| emetikum vzorce III | 0,05               |
| pyridinová báze     | 0,5                |
| ethylalkohol        | do 100 ml          |

| (B) složka          | % (hmotnost/objem) |
|---------------------|--------------------|
| methyllalkohol      | 95                 |
| emetikum vzorce III | 0,05               |
| ligroin             | 0,4                |
| pyridinová báze     | 0,5                |
| methylová violeť    | 0,0002             |
| ethylalkohol        | do 100 ml          |

## Příklad 18

Tento příklad ilustruje kapalný mycí prostředek.

| složka                                                                                                   | % (hmotnost/objem) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| lineární alkylbenzensulfonát<br>sodný                                                                    | 15                 |
| sodná sůl ethersulfátu lineárního alkoholu se 12 až 15<br>atomy uhlíku, obsahující 3 mol<br>ethylenoxidu | 5                  |
| diethanolamid kyseliny kokosové<br>oleje                                                                 | 1                  |
| parfém                                                                                                   | 0,1                |
| barvivo                                                                                                  | 0,01               |
| ethylalkohol                                                                                             | 5                  |
| chlorid sodný                                                                                            | 6                  |
| emetikum vzorce III                                                                                      | 0,02               |
| voda                                                                                                     | do 100 ml          |

## Příklad 19

Tento příklad ilustruje kapalný prostředek na leštění kovů.

| složka                                        | % (hmotnost/hmotnost) |
|-----------------------------------------------|-----------------------|
| emetikum vzorce III                           | 0,05                  |
| diglykolstearát                               | 5                     |
| voda                                          | 20                    |
| kyselina olejová                              | 4                     |
| minerální olej                                | 5                     |
| průmyslový alkohol denaturovaný<br>methanolem | 10                    |
| amoniak (0,910)                               | 3                     |
| mletá křída                                   | 25                    |
| voda                                          | do 100 g              |

Prostředek se připravuje tak, že se diglykolstearát a emetikum rozpustí ve vodě a k roz-  
toku se přidá emulze směsi kyseliny olejové, minerálního oleje a průmyslového alkoholu de-  
naturovaného methanolem, k níž byl přidán amoniak. Do směsi se za intenzivního míchání vne-  
se mletá křída a do výsledné směsi se za intenzivního míchání po malých dávkách v malých ča-  
sových intervalech vnese zbývající podíl vody.

## P ř í k l a d 20

Tento příklad ilustruje desinfekční prostředek na bázi borovicového oleje.

| složka                    | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------|--------------------|
| emetikum vzorce III       | 0,05               |
| borovicový olej           | 80                 |
| sulfatovaný ricinový olej | 19,05              |

## P ř í k l a d 21

Tento příklad ilustruje desinfekční prostředek pro průmyslové i domácí použití.

| složka              | % (hmotnost/objem) |
|---------------------|--------------------|
| kalafuna            | 24                 |
| hydroxid sodný      | 7                  |
| kreosotový olej     | 24                 |
| kyselina karbolová  | 0,4                |
| emetikum vzorce III | 0,05               |
| voda                | do 100 g           |

## P ř í k l a d 22

Tento příklad ilustruje prostředek po holení, obsahující bezpečnostní podíl emetika  
vzorce III.

| složka                 | % (hmotnost/objem) |
|------------------------|--------------------|
| glycerin               | 5                  |
| kamenec                | 1                  |
| sulfofenolát zinečnatý | 0,5                |
| propylalkohol          | 10                 |
| růžová voda            | 10                 |
| parfém                 | 0,5                |
| emetikum vzorce III    | 0,05               |
| 96% ethylalkohol       | do 100 g           |

## P ř í k l a d 23

Tento příklad ilustruje kolínskou vodu obsahující emetikum vzorce III.

| složka                        | % (hmotnost/objem) |
|-------------------------------|--------------------|
| emetikum vzorce III           | 0,05               |
| citrónová silice              | 0,9                |
| bergamotová silice            | 0,8                |
| pomerančová silice sladká     | 0,25               |
| levandulová silice            | 0,20               |
| mandarinová silice            | 0,16               |
| petitgrainová silice (Grasse) | 0,16               |
| resinoid benzoe               | 0,14               |
| nerolová silice (originál)    | 0,14               |
| pomerančová silice hořká      | 0,14               |
| límettová silice              | 0,14               |
| rozmarnýnová silice           | 0,05               |
| eugenol                       | 0,03               |
| kuminaldehyd                  | 0,025              |
| muškátosalvějová silice       | 0,015              |
| hyzopová silice               | 0,005              |
| kardamová silice              | 0,005              |
| irisový koncentrát            | 0,005              |
| 96% alkohol                   | 86,9               |
| destilovaná voda              | do 100 ml          |

## P ř í k l a d 24

Tento příklad ilustruje kapalný prostředek k odstraňování laku z nehtů.

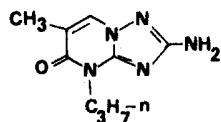
| složka              | % (hmotnost/hmotnost) |
|---------------------|-----------------------|
| amylacetát          | 20                    |
| ethylacetát         | 20                    |
| emetikum vzorce III | 0,01                  |
| aceton              | do 100 g              |

Prostředek se připravuje tak, že se emetikum rozpustí v organických rozpouštědlech a přidá se parfém.

## P ř í k l a d 25

Tento příklad dokládá účinnost bezpečných prostředků podle vynálezu.

2 pokusným opicím (*Macaca fascicularis*) se orálně podají jednak samotný Parathion a Malathion, a jednak prostředky podle vynálezu obsahující Parathion a Malathion v kombinaci s 2-amino-6-methyl-5-oxo-4-n-propyl-4,5-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidinem vzorce



a zaznamená se doba, která uplyne do začátku zvracení.

Výsledky dosažené při tomto testu jsou uvedeny v následující tabulce 1:

T a b u l k a 1

| testovaná látka                            | dávka v mg/kg<br>tělesné hmotnosti | počet zvířat,<br>u nichž dojde<br>ke zvracení | čas do začátku<br>zvracení<br>(hod a min) | počet<br>přeživajících<br>zvířat<br>po 14 dnech |
|--------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| samotný Parathion                          | 200                                | 1                                             | 1 hodina                                  | 0                                               |
| samotný Malathion                          | 500                                | 1                                             | 1 hodina, 35 minut                        | 0                                               |
| směs<br>Parathionu + emetika<br>vzorce III | 200 + 2                            | 2                                             | 6 min resp. 10 min                        | 2                                               |
| směs<br>Malathionu + emetika<br>vzorce III | 2 000 + 2                          | 2                                             | 2 min resp. 10 min                        | 2                                               |

Z uvedených výsledků jednoznačně vyplývá bezpečnost prostředků podle vynálezu. Hodnoty LD<sub>50</sub> pro samotný Parathion a samotný Malathion jsou cca 100 mg/kg tělesné hmotnosti, resp. mezi 270 a 400 mg/kg tělesné hmotnosti, zatímco hodnoty LD<sub>50</sub> pro odpovídající prostředky podle vynálezu jsou zhruba 400 mg/kg, resp. nad 2 000 mg/kg.

## P ř í k l a d 26

Tento příklad ilustruje zpoždění vyprazdňování žaludku u zvířat, jimž byla podána sub-emetická dávka emetika vzorce III.

Krysám, myším a opicím (*Macaca fascicularis*) se orálně a subkutánně (pouze krysám a myším) podávají prostředky obsahující 2-amino-6-methyl-5-oxo-4-n-propyl-4,5-dihydro-s-triazolo-pyrimidin shora uvedeného vzorce III.

Opicím se podává dávka představující asi 1 desetinu dávky potřebné k vyvolání zvracení.

Výsledky dosažené při tomto testu jsou uvedeny v tabulce 2 v hodnotách procentické inhibice vyprazdňování žaludku za 1 hodinu po aplikaci, vztaženo na kontrolní pokus, při němž byl podáván prostředek neobsahující shora uvedenou sloučeninu. Všechny aplikované prostředky obsahovaly buď radioaktivně značený chrom (chroman sodný) (pouze krysy a myši) nebo barvivo fenolovou červen (opice) a obsah žaludku pokusných zvířat byl analyzován ke zjištění množství těchto látek za 1 hodinu po aplikaci.

T a b u l k a 2

| pokusné<br>zvíře | dávka<br>v mg/kg tělesné<br>hmotnosti | způsob podání | inhibice<br>vyprazdňování<br>žaludku v % |
|------------------|---------------------------------------|---------------|------------------------------------------|
| myš              | 1,0                                   | subkutánní    | 86                                       |
|                  | 2,5                                   | orální        | 91                                       |
| krysa            | 0,1                                   | orální        | 37                                       |
|                  | 1,0                                   | orální        | 68                                       |
|                  | 0,1                                   | subkutánní    | 48                                       |
|                  | 1,0                                   | subkutánní    | 75                                       |
|                  | 0,2                                   | orální        | 61                                       |

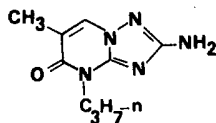
Tyto pozoruhodné a překvapivé výsledky jasně dokládají, že emeticky působící složka prostředků podle vynálezu, i při subemetické dávce, vede po požití orální cestou k podstatnému snížení přejímání obsahu žaludku pokusných zvířat jejich tělním systémem, čímž se zmenšuje nástup toxických účinků a zvyšuje se naděje na přežití po požití toxické látky, zejména pak umožněním rychlého a důkladného vyvrhnutí (v těch případech, kdy byla podána emeticky účinná dávka) nebo/a jiných léčebných zásahů.

V předcházejícím textu představují následující názvy ochranné známky:

"AROMASOL" H,  
 "DISPERSOL" T,  
 "LUBROL" N13,  
 "AEROSOL" OT/B,  
 "ETHYLAN" AC,  
 "ARYLAN" CA,  
 "ARYLAN" 13A,  
 "POLYFON" H,  
 "PLURONIC" F68,  
 "VANCELL" E,  
 "CRYPOUM" a  
 "MONOLAN" M.

#### P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Použití 2-amino-6-methyl-5-oxo-4-n-propyl-4,5-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidinu vzorce III



(III)

jako emeticky působící bezpečnostní přísady do chemických prostředků obsahujících toxické látky, jako pesticidy, desinfekční činidla, glykoly a jejich deriváty, dehtové destiláty, preparáty na bázi karbolové kyseliny, průmyslová rozpouštědla, s výjimkou herbicidně účinných bipyridyliových kvartérních solí.