

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 207

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.07.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.07.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0002561**

(33) Země priority: **HU**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/HU01/00073**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/002145**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/10

A 61 K 47/12

A 61 K 47/18

(71) Přihlašovatel:

BERTHA András, Gyenesdiás, HU;

(72) Původce:

Bertha András, Gyenesdiás, HU;

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů
rozpustných v tucích**

(57) Anotace:

Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, který obsahuje. (i) alkohol se 4 až 8 atomy uhlíku, (ii) 0,5 až 3 hmotnostní jednotky aminu nebo amidu majícího 2 až 8 atomů uhlíku, počítáno na jednotku hmotnosti alkoholu; a/nebo (iii) 1,5 až 6 hmotnostních jednotek karboxylové kyseliny s 8 až 18 atomy uhlíku, počítáno na jednotku hmotnosti alkoholu. Tento prostředek je vhodný pro stabilizované farmaceutické nebo veterinární přípravky, kdy je použito vodné prostředí.

Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů rozpustných v tucích

Oblast techniky

Vynález se týká prostředku umožňujícího stabilizaci vitamínů rozpustných v tucích, ve vodě, tj. jinými slovy vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích.

Dosavadní stav techniky

U vitamínů a/nebo provitamínů, které jsou rozpustné v tucích, dochází ve vodném prostředí k problémům, týkajících se stabilizace v tomto prostředí. Tyto problémy se projevují ve značné míře při dávkování prostředků, které obsahují vitamíny a/nebo provitamíny, rozpustné v tucích.

Uvedená problematika se úzce dotýká především farmaceutických prostředků; v oblasti chovu zvířat se jedná o problém spojený s krmením, kdy se zvířata krmí vitamíny rozpustnými v tucích; tento problém je velmi dobře známý již po dlouhou dobu. Naproti tomu lze porovnat tyto vitamíny s vitamíny, které jsou rozpustné ve vodě; tyto vitamíny nemohou být zkrmovány ve vodě k pití, ale pouze v předem předmíchaných krmných směsích. Takovéto dávkování je obtížné a nepřesné, takže zvířata nemohou dostávat dostupné aktivní látky vždy právě podle svých potřeb. Z těchto důvodů by bylo výhodné, pokud by mohla zvířata dostávat podle své denní

nebo periodické potřeby vitamínů nerozpustných ve vodě, v pití, avšak vzhledem k vlastnostem těchto vitamínů, týkajících se jejich rozpustnosti ve vodě není možné, aby byly dostatečně rozpuštěné.

Byl proveden značný počet pokusů zaměřených na to, aby bylo možné tyto ve vodě nerozpustné vitamíny a provitamíny rozpouštět ve vodě, například takové, jež jsou popsány v knize Gy. Kedvess: „Gyógyszertechnológia (Technology of Pharmaceuticals)“, Budapest, 1971. V těchto pokusech jsou popsány pouze aplikace v emulzích. V tucích rozpustné vitamíny a/nebo provitamíny jsou rozpouštěny v jednotlivých rostlinných olejích podle toho, jaký je požadovaný účel nebo rozpustnost, poté s použitím rozmanitých emulgačních činidel nebo povrchově aktivních látek ve vodné emulzi. Jako výsledek se získá vitamínový koncentrát. Tento produkt v podobě emulze obsahuje jeden nebo více vitamínů a/nebo provitamínů, které mohou být přidávány do vody k pití pro zvířata po následujícím přiměřeném zředění.

Tyto emulze však nemohou být používány v širším rozsahu aplikací, neboť v případech vyšších zředění nastávají problémy, spojené se stabilitou. Tyto problémy popisuje například E. Juhász v knize - E. Juhász: „Felületaktív anyagok zsebkönyve“ (Pocket book of surfactants), Budapest, 1979. Jako další problém se ukazuje, že separovaná olejová fáze má sklon k usazování na stěnách napájecích přístrojů, což způsobuje ucpávání ventilů a záklopek a tedy způsobuje problémy spojené s fungováním těchto přístrojů.

Koncentráty ve formě emulzí nemohou být ředěny až několikrát na několik tisíc dílů; během ředění dochází k vydělování olejové fáze z mokré vodné fáze, takže nelze odpovídajícím způsobem řešit otázku dávkování vitamínů rozpustných ve vodě, ve vodě pro napájení.

Je tedy zřejmé, že způsoby, jež jsou v současné době používány, nejsou schopny řešit problém přípravy stabilního farmaceutického prostředku obsahujícího v tucích rozpustné vitamíny a/nebo provitamíny ve vodném systému, který lze používat při chovu zvířat, aby přidávání do vody pro napájení bylo dostatečně vhodné, spolehlivé a bezpečné.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká prostředku pro vodnou stabilizaci vitamínů, rozpustných v tucích, dále se též týká prostředků, které obsahují tento uvedený prostředek, jímž je možné stabilizovat uvedené vitamíny a/nebo provitamíny, jež jsou rozpustné pouze v organické fázi a obsahují kromě této organické fáze vodu, nebo které mohou být uvedeny pomocí tohoto prostředku do takového stavu, aby se staly rozpustnými ve vodě. Předložený vynález se také týká prostředků stabilizovaných tímto uvedeným způsobem.

Tento vynález se dále týká zjednodušeného dávkování uvedených prostředků a jejich použití jako nových farmaceutických prostředků.

V oblasti chovu zvířat se jedná o problém spojený s krmením, kdy se zvířata krmí vitamíny rozpustnými v tucích, přičemž je tento problém velmi dobře známý již po dlouhou dobu. Naproti tomu lze porovnat tyto vitamíny s vitamíny, které jsou rozpustné ve vodě; tyto vitamíny nemohou být zkrmovány ve vodě k pití, ale pouze v předem předmíchaných krmných směsích. Takovéto dávkování je obtížné a nepřesné, zatímco zde uvedený způsob umožňuje poskytovat a distribuovat vitamíny rozpustné v tucích a/nebo provitamíny při denním krmení s přesností několika miligramů.

Dávkování vitamínů ve vodě k pití je přesné, a zvířata mohou dostávat dostupné aktivní látky vždy právě podle svých potřeb. Z těchto důvodů by bylo výhodné, pokud by mohla zvířata dostávat podle své denní nebo periodické potřeby vitamínů nerozpustných ve vodě v pití, nicméně však kvůli nerozpustné povaze těchto vitamínů ve vodě není možné, aby byly dostatečně rozpuštěné.

Byl proveden značný počet pokusů zaměřených na to, aby bylo možné tyto ve vodě nerozpustné vitamíny a provitamíny rozpouštět ve vodě, například takové, jež jsou popsány v knize Gy. Kedvess: „Gyógyszertechnológia (Technology of Pharmaceuticals)“, Budapest, 1971. V těchto pokusech jsou popsány pouze aplikace v emulzích. V tucích rozpustné vitamíny a/nebo provitamíny jsou rozpouštěny v jednotlivých rostlinných olejích podle toho, jaký je požadovaný účel nebo rozpustnost, poté s použitím rozmanitých emulgačních činidel nebo povrchově

aktivních látek ve vodné emulzi. Jako výsledek tohoto způsobu se získá vitamínový koncentrát. Tento produkt v podobě emulze obsahuje jeden nebo více vitamínů a/nebo provitaminů, které mohou být přidávány do vody k pití pro zvířata po následujícím přiměřeném zředění.

Tyto uvedené emulze však nemohou pokrývat požadovaný pokud možno široký rozsah aplikací, neboť v případech vyšších zředění nastávají problémy, a to v souvislosti se stabilitou. Tyto problémy jsou popisovány například v knize E. Juhász: „Felületaktív anyagok zsebkönyve“ (Pocket book of surfactants), Budapest, 1979. Jako další následný problém se pak dále ukazuje, že separovaná olejová fáze má tendenci k tomu, aby se usazovala na stěnách napájecích přístrojů, což způsobuje ucpávání ventilů a záklopek a tedy způsobuje problémy spojené s fungováním těchto přístrojů.

Koncentráty ve formě emulzí nemohou být ředěny až několiktisíckrát na několik tisíc dílů; během ředění dochází k oddělování olejové fáze z mokré vodné fáze, takže nelze dost snadno řešit otázku dávkování vitamínů rozpustných ve vodě ve vodě pro napájení.

Takto je tedy zřejmé, že způsoby, jež jsou v současné době používány, nejsou schopny řešit problém přípravy stabilního farmaceutického prostředku pro v tucích rozpustné vitamíny a/nebo provitamíny ve vodném systému, který lze používat při chovu zvířat, kdy by bylo dostatečně vhodné, spolehlivé a bezpečné přidávání do vody pro napájení.

Vynález pokrývá plně dávkování všech vitamínů a selenu a uvedené případy v souvislosti s přidáváním vhodného množství a typu aminokyselin a napájecí vodě pro všechny látky používané ke krmení při chovu zvířat pro sportovní a jiné účely za použití prostředku, který sestává a mikroemulzního a/nebo makromolekulárního disperzního systému.

Výše popsaná aplikace zde uvedeného prostředku má, kromě dalších jiných aspektů, objektivně zabraňovat velmi dobře známým poškozením vitamínů, selenu a uvedených aminokyselin, které jsou přítomny při míchání a skladování v granulovaném krmivu, jakož i polyvalentních minerálů. Byly získány neočekávané překvapivé výsledky, jež jsou zde dále ukázány a popsány v prvním z uvedených příkladů.

Na základě podrobného průzkumu a přehledného vyhodnocení požadavků vplynulo, že je zapotřebí vyhovět především požadavkům, kladeným z hlediska bezpečného a spolehlivého skladování, stability, používání a dávkování prostředků, přičemž je třeba zohledňovat přítomnost vody, a dbát na to, aby byla poskytována

požadovaná množství (z hlediska dávkování) uvedených vitamínů a/nebo provitaminů, které jsou rozpustné v tucích.

Kromě toho, že je ve zde uvedených prostředcích nebo výrobcích přítomna voda, musí být také zřejmé, o jakou vodu se jedná, pokud se týká jejích vlastností, jako je čírost vody, její čistota, dále je třeba, aby byl splněn taktéž požadavek, že voda nesmí obsahovat žádné sedimenty, a že tento stav musí být udržovaný po dobu několika let.

V uvedených případech, jako je například chov zvířat, je třeba, aby uvedené prostředky si udržovaly svoji stabilitu a odpovídající přiměřenou homogennost při ředění vodou pro napájení chovných zvířat.

Během našeho výzkumu jsme dosáhli překvapivých zjištění, a to, že získávané tekuté a vodné prostředky mají natolik uspokojivé vlastnosti, že splňují veškeré výše uvedené požadavky, přičemž obsahují vitamíny a/nebo provitamíny, které jsou rozpustné v tucích, pokud je daný systém stabilizovaný takovým prostředkem, který obsahuje:

- (i) alkohol se 4 až 8 atomy uhlíku;
- (ii) 0,5 až 3 hmotnostní jednotky aminu nebo amidu majícího 2 až 8 atomů uhlíku, počítáno na jednotku hmotnosti alkoholu; a /nebo
- (iii) 1,5 až 6 hmotnostních jednotek karboxylové kyseliny s 8 až 18 atomy uhlíku, počítáno na jednotku hmotnosti alkoholu.

Tak například stabilizační prostředek o celkové hmotnosti 1 000 g obsahuje:

- alkohol se 4 až 8 atomy uhlíku: 1,3-oktandiol 10 g
- propanoldiamin nebo heptanolamin 10 g
- kyselinu laurovou nebo kyselinu stearovou 30 g.

Kromě toho, že tento prostředek obsahuje tyto výše uvedené látky, jejichž celkové množství činí 50 g, tj. 5 % množství z 1 000 g, obsahuje dále vitamíny a provitamíny, a to v celkovém množství 380 g, a dále pak obsahuje 570 g iontoměničové vody.

Tento získaný prostředek o hmotnosti 1 000 g je v podstatě základním roztokem, který může být ředěn v jakýchkoli požadovaných libovolných množstvích či poměrech. Horní hranice ředění je omezena praktickými aspekty, tj. tak, aby voda, která je spotřebována jako denní dávka napájecí vody pro zvířata, obsahovala požadovanou denní dávku vitamínů.

V daném výrobku je dolní hranice pro uvedený prostředek definována hodnotou, požadovanou pro stabilizaci vitamínové hmoty, přičemž se tato hranice obecně pohybuje v rozmezí 1 % až 2 % v případě celkové hmotnosti vitamínové hmoty 38 %. Horní hranice je definována pouze podle uvažovaných ekonomických ukazatelů.

Obvyklé ředění uvedeného prostředku se pohybuje v rozmezí 1 až 100. Ředění může být jednoduše prováděno přidáváním tohoto prostředku do napájecí vody pro zvířata v přiměřeném dávkování. Zvířata dostávají napájecí vody v souladu s jejich denní spotřebou krmiva.

Prostředek podle předloženého vynálezu lze rozlišovat v podstatě od dříve známých vodných prostředků s vitamíny a/nebo provitamíny, které jsou rozpustné v tucích v tom, že neobsahují jako jednotlivou složku povrchově aktivní látku nebo emulgační činidlo.

Dále je také překvapivé, že po přimíchání uvedeného prostředku do vody a vitamínů a/nebo provitamínů, které jsou rozpustné v tucích, poté, co byly rozpuštěny v organické fázi, se získá zcela čirá a transparentní tekutina, která si uchovává svoji stabilitu po dobu několika roků. Až do nynějška jsme například skladovali vzorky po dobu delší než 2 roky, přičemž po celou dobu jejich uchovávání nedošlo k žádným změnám.

Výsledek podle tohoto vynálezu byl získán, když byl uvedený prostředek zamíchán v chladném stavu do vodné a do organické fáze.

Pokud se vychází z výše uvedeného, aniž bychom uváděli teoreticky podložené objasnění, lze předpokládat, že obecně vzato za přítomnosti vody a organické fáze (kde jsou vitamíny a/nebo provitamíny, které jsou rozpustné v tucích, dostupné v rozpuštěném stavu) případné komponenty uvedeného prostředku vstupují společně a/nebo s vodou a/nebo s organickou fází do chemické reakce, jejíž povaha není zcela objasněna, a jako výsledek vystupují vodné a olejové (organické) komponenty, které nejsou ve svém původním stavu smíšené, dochází ke vzniku kontinuální přechodové fáze a to na molekulární nebo téměř molekulární úrovni.

Alkoholy, amidy a/nebo karboxylové kyseliny, použité v prostředku podle tohoto vynálezu, mohou mít lineární, rozvětvený nebo kruhový uhlíkový řetězec a v daných případech mohou mít nenasycený uhlíkový skelet s výjimkou aromatického skeletu.

Použité alkoholy mohou být jednomocné nebo vícemocné, přičemž je výhodné použití vícemocných (více-hydridových) alkoholů.

Podobně mohou být použité karboxylové kyseliny jednomocné nebo vícemocné, přičemž je výhodné použití prvního typu.

Taktéž aminy a amidy mohou být jednomocné nebo vícemocné, a to včetně druhé jmenované skupiny sloučenin, jež jsou parciálně aminované.

Pro odborníky v dané oblasti techniky je ovšem zřejmé, že tyto alkoholy, karboxylové kyseliny, aminy a amidy mohou být rovněž individuální sloučeniny nebo směsi, jež mohou obsahovat velká množství takovýchto sloučenin, tj. může být použito několik typů alkoholů a karboxylových kyselin dohromady. Taktéž je zjevné, že tyto výše uvedené sloučeniny mohou být použity v jakékoliv formě izomerů, například jako geometrické izomery nebo jako optické izomery či jako směsi roztoků takovýchto izomerů, přičemž mohou být přítomny v jakémkoliv požadovaném poměru.

Prostředek podle předloženého vynálezu může dále také obsahovat kromě vybrané směsi vitamínů a/nebo provitamínů, které jsou rozpustné v tucích, také formulační činidla pro danou směs, například pro zlepšení konzistence a vůně či chuti. Tato činidla mohou být přidávána v obvyklých, konvenčních koncentracích, jak je zřejmé pro odborníky v dané oblasti techniky, tak, aby byla podle odpovídajících požadavků přítomna v daném prostředku nebo preparátu podle předloženého vynálezu.

V závislosti na aktuální oblasti použití může být voda, která je použita v daném stabilizovaném tekutém prostředku, pitná, užitková voda, nebo voda destilovaná, v případě použití při aseptických způsobech, kdy se používá sterilizovaná destilovaná voda.

Stabilizované tekuté prostředky podle tohoto vynálezu jsou připravovány smícháváním uvedených komponent. Vzhledem k tomu se jedná o velmi jednoduchý způsob, kdy může být formulování vedoucí k získání tekutého farmaceutického prostředku prováděno v zařízení, jež je vybaveno tak, jak bývá obvyklé pro technologii používanou pro kapalnou fázi.

Vitamíny a/nebo provitamíny, které nejsou rozpustné v tucích, jsou rozpouštěny v olejové fázi, poté jsou smíchávány s takovým množstvím vody, jež je určeno pro daný konkrétní produkt, a po pokračujícím míchání se přidává požadované množství aditiv.

Pokud prostředek podle tohoto vynálezu obsahuje vitamíny, které nejsou rozpustné v tucích jakož i jiné další látky, ve stavu mokré fáze, a je dáván zvířatům jako voda pro jejich napájení, potom je množství aktivní látky vybráno tak, aby odpovídalo spotřebě vody pro konkrétní zvířata a aby bylo v souladu se zamýšleným způsobem použití.

Pořadí jednotlivých kroků se může lišit od pořadí, jež je zde uvedené, a jednotlivé komponenty daného prostředku mohou být přidávány individuálně, nicméně však je tento způsob spíše intenzivním způsobem z laboratorního hlediska.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu může být uvedený prostředek použitý pro stabilizaci vitamínů a/nebo provitamínů, které nejsou rozpustné ve vodě, a dále lze uvést též použití stabilizovaného tekutého farmaceutického produktu pro napájení chovaných zvířat, v oblasti veterinární a při nahrazování předmíchaných směsí do krmiv pro zvířata.

Další výhodou uvedeného prostředku podle tohoto vynálezu spočívá v tom, že daný prostředek je kompatibilní s dostupnými technologiemi používanými při chovu zvířat, například může být použitý, aniž by bylo třeba speciálních úprav existujícího automatického napájecího zařízení. Tedy mohou být vitamínové koncentráty podle předloženého vynálezu použity přímo při krmení společně s dalšími látkami a za použití daného automatického napájecího zařízení společně s dávkovačem léčivých látek.

Pokud se upravuje dávkovač léčivých látek podle aktuálních požadavků, potom se vitamínový koncentrát podle tohoto vynálezu ředí tak, jak vyhovuje žádanému obsahu a aby bylo dosaženo požadovaného cílového uspořádání, v konkrétním případě například použití při chovu drůbeže tak, jak je popsáno v následujících příkladech (v případech kuřat, krocanů, krůt, housat).

Další výhodou je dlouhodobá stabilita výrobků vyrobených podle tohoto vynálezu, aniž by přitom docházelo k jakémukoliv poklesu koncentrace aktivních látek. Tyto produkty mohou být ředěny obyčejnou pitnou užitkovou vodou, aniž by přitom jakkoliv utrpěla jejich kvalita, a navíc přitom nedochází k usazování žádných kontaminačních látek na stěnách napájecího systému.

Další výhodou tohoto vynálezu spočívá v tom, že uvedené aktivní látky (tj. vitamíny a provitamíny) jsou dostupné pro zamýšlená, cílová zvířata v nejlépe vhodné formě (tj. přímo ve vodě při jejich napájení), aniž by přitom docházelo k jakémukoliv omezení, pokud se týká času a místa dostupnosti.

Dále budou uvedeny příklady provedení tohoto vynálezu, jejichž účelem je blíže ilustrovat tento vynález, přičemž však žádným způsobem neomezují obsah ani rozsah tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Při zkoumání se autoři zaměřili na zjištění rozdílů mezi konvenčním způsobem přidávání požadovaného množství vitamínů v předmíchané směsi, jež se poté přidávají do krmení a způsobem podávání podle tohoto vynálezu v rozpuštěném stavu ve vodě pro napájení.

V kontrolní skupině, kdy se postupovalo obvyklým způsobem, se přidávají následující vitamíny na každý jeden kilogram krmiva.

Vitamín A	15 000 IU
Vitamín D (cholecalciferol)	3 500 IU
Vitamín E	60 mg
Vitamín K(3)	17 mg
Vitamín C	20 mg
Vitamín U	200 mg

(pokračování seznamu)

Vitamín B (1, 2, 6)	každý 15 mg
Vitamín B(12)	0,1 mg
Biotin	0,1 mg
Karnitin	1 mg
Selen	0,3 mg
Kyselina nikotinová	60 mg
Dambose	20 mg
Ca-pantotenát	20 mg
Kyselina listová	0,8 mg
Cholinchlorid	600 mg

V případě zvířat, jež jsou ošetřována způsobem podle tohoto vynálezu, se do napájecí vody přidává koncentrát spolu se spotřebovanou zkrmovanou hmotou v krmení při zředění 1 ku 100, přičemž 1 000 g koncentrátu obsahuje

- 10 g oktandiolu;
- 10 g propanoldiaminu; a
- 30 g kyseliny laurové.

Kromě toho, že prostředek obsahuje výše uvedené látky o hmotnosti 50 g, což reprezentuje 5 % z celkového množství 1 000 g, obsahuje vitamíny a provitamíny v množství 380 g tvořeném stejnými komponentami, jako je tomu v případě kontrolní skupiny, přičemž je zde navíc 570 g iontoměničové vody.

V těchto rozpustné vitamíny se upraví na formu rozpustnou ve vodě s použitím 5 % prostředku, vhodný zásobní roztok se připraví přidáním vitamínů rozpustných ve vodě; zásobní roztok se zředí ve výše uvedeném poměru a dávkování probíhá pomocí automatického napájecího systému skrze automatický dávkovač; tuto vodu pak pijí zvířata zúčastněná na experimentu.



Ošetřování se provádí jak u kontrolní skupiny, tak u pokusných skupin, přičemž je zúčastněno 17 000 mladých jatečních kuřat a sice po dobu 40 dnů, dokud nejsou zvířata poražena. Zvířata z obou skupin konzumují během doby krmení stejné krmivo.

Na konci doby krmení byly získány následující výsledky – poražená zvířata z pokusné skupiny měla průměrnou hmotnost 2,13 kg, a průměrná spotřeba specifického krmiva byla 1,97 krmiva/kg.

Poražená zvířata z kontrolní skupiny měla průměrnou hmotnost 1,98 kg, a průměrná spotřeba specifického krmiva byla 2,13 krmiva/kg.

Vitamíny, dodávané v napájecí vodě, způsobily zvýšení průměrné hmotnosti 9,35 % a při poklesu dávky specifického krmiva, vztaženo na 1 kg, došlo ke zvýšení hmotnosti o 10,9 %.

Vedle výše uvedených výsledků je třeba uvést, že zvířata v pokusné skupině nedostávala žádná antibiotika nebo jiné léky v průběhu celého chovného období, zatímco u kontrolní skupiny byly aplikovány obvyklé léčivé látky.

V průběhu pokusu v kontrolní skupině uhynulo 4,7 % zvířat následkem intestinální záněti, zatímco v pokusné skupině byl průměrný úhyn pouze 0,4 %.

Zvířata v obou skupinách dostávala veškeré povinné očkování podle obvyklého očkovacího programu.

Příklad 2

Jak kontrolní, tak pokusná skupina, obsahuje 170 sameček a 640 samic hus typu Landes; ošetřují se prostředkem, který je popsán v příkladu 1 s tím rozdílem, že množství vitamínů je doplněno beta-karotenem v množství 4 mikrogramy na spotřebovanou krmnou porci. U pokusné skupiny je podáván v třítydenních cyklech s přídatkem vitamínů včetně beta-karotenu a jednotýdenní přestávkou (nepodávají se žádné vitamíny). Kontrolní skupina má podobné cyklické ošetřování, avšak vitamíny jsou přimíchávány k předmíchané směsi a nikoliv do napájecí vody.

V době nesení vajec byl u samic průměrný počet snesených vajec 34, zatímco průměrný počet vysezených vajec byl 20,4.

U zvířat, která pila vodu obsahující prostředek podle předloženého vynálezu byl u samic průměrný počet snesených vajec 52, zatímco průměr vysezených vajec nikdy neklesl pod hranici 90 %.

Na základě produkce vajec a počtu vysezených vajec je tedy ukázáno, že použití v tucích rozpustných vitamínů a/nebo provitaminů (v daném případě beta-karotenu) aplikovaných ve vodné fázi podle navrhovaného způsobu je účinné.

Příklad 3

Použije se podobný prostředek, jako je popsáno v příkladu 1, avšak komponenty vitamínů přidávané na 1 000 g krmiva jsou takové, jak je dále uvedeno v seznamu, a jsou přimíchány do krmiva kontrolní skupině.

Vitamín A	8 000 IU
Vitamín D (cholecalciferol)	2 000 IU
Vitamín E	30 mg
Vitamín K(3)	12 mg
Vitamín B (1)	2 mg
Vitamín B(2)	5 mg
Vitamín B(6)	3 mg
Vitamín B(12)	0,012 mg
Ca-pantotenát	20 mg
Kyselina nikotinová	22 mg
Kyselina listová	1 mg
Biotin	0,2 mg
Cholinchlorid	350 mg

(pokračování seznamu)

Vitamín C	30 mg
Vitamín U	3 mg
Karnitin	1 mg

V případě zvířat, jež jsou ošetřována způsobem podle předloženého vynálezu, se do poskytuje napájecí voda s konzumací krmiva, přičemž obsahuje koncentrát zředěný v poměru 1 : 100, přičemž v 1 000 g hmoty koncentrátu je obsaženo

- 10 g oktandiolu;
- 10 g heptanolaminu; a
- 30 g kyseliny stearové.

Kromě toho, že prostředek obsahuje výše uvedené látky o hmotnosti 50 g, tj. 5 % ze 1 000 g koncentrátu, obsahuje další vitamíny a provitamíny v množství 380 g, jež je složeno ze stejných komponent, jako je tomu v případě kontrolní skupiny, přičemž je zde navíc 570 g iontoměničové vody.

Kromě toho, že prostředek obsahuje výše uvedené látky o hmotnosti 50 g, se dále v tucích rozpustné vitamíny upraví na formu rozpustnou ve vodě, přidáním vitamínů rozpustných ve vodě se připraví zásobní roztok, a poté se zředí ve výše uvedeném poměru; dává se pomocí automatického napájecího systému skrze automatický dávkovač; tuto vodu pak zvířata pijí.

Pokusy se provádí na kachnách typu Cherry-Wery, sestávající z 42 000 kachen v posledním týdnu jejich chovného období, a kontrolní skupina je tvořena stejným počtem a typem kachen, které dostávají vitamíny, které jsou přidávány a zamíchány do krmiva.

V pokusné skupině přírůstek hmotnosti u kachen převyšuje v průměru 400 g oproti kontrolní skupině.

Tento příklad rovněž podporuje zjištění, že v tucích rozpustné vitamíny upravené tak, aby mohly být podávány v pití, rozpuštěné ve vodě podle tohoto vynálezu, ve svém výsledku mají účinnější využití v porovnání s obvyklým způsobem

podávání stejných vitamínů, jež jsou zamíchány do krmení ve formě předmíchané směsi.

Příklad 4

V obou skupinách je 18 000 jatečních kuřat ve věku 5 týdnů, jimž je podáván prostředek popsaný v příkladu 1 po dobu jednoho týdne, pouze s rozdílem, že množství vitamínu K(3) je 19 mg na 1 000 g krmiva. U pokusné skupiny je pití uskutečňováno pomocí odkapávacího infúzního dávkovače napájecího zařízení.

Zvířata jsou porážena a hodnocena ve stejný den.

Při způsobu porážení je diskvalifikováno u kontrolní skupiny vzhledem ke krvácení ve svalech v křídlech a v nohou 50,7 %, zatímco u pokusné skupiny, která pila také vitamín K(3) je tato hodnota pouze 23 %.

Jako důsledek pití prostředku podle předloženého vynálezu bylo zjištěno, že průměrná hmotnost při porážce je u pokusné skupiny o 40 g vyšší než u kontrolní skupiny.

Příklad 5

Účinnost prostředku popsaného v příkladu 1 a zředěného v poměru 1 : 30 se testuje na hovězím dobytku, určeném k porážce, zejména se sleduje, jak ovlivňuje nepřetržitě dávkování malých porcí uvedeného prostředku zdravotní stav a úroveň produkce mléka u hovězího dobytka.

Ve farmě, v níž jsou chována zvířata, je volný výběh se zvýšenou podestýlkou a stání jsou ze tří stran uzavřená. Krmivo je kompletní a monodietní. Krmení je dáváno třikrát denně, prakticky ad libitum, používá se kombinovaný mixér a řezačka na krmivo typu „SEKO“. Jako krmivo dostávají krávy kukuřičnou siláž, seno z vojtěšky, a seno z luk, navíc stádo denně dostává píci podporující tvorbu mléka. Krávy, které nejsou březí, dostávají pouze kukuřičnou siláž a seno z luk. Podle výpočtů produkce mléka v jednotlivých skupinách, se pro produkci 1 litru mléka použije 0,4 kg píce podporující tvorbu mléka.

K dojení dochází dvakrát denně za použití dojiček, jež jsou vybaveny podpěrkami.

Do pokusů jsou zařazeny následující skupiny, přičemž v každé skupině je 40 kusů hovězího dobytka, a to

- krávy, které nejsou březí
- březí jalovice s březostí nad 7 měsíců
- skupina chovných krav (krávy, které jsou po druhém porodu)
- skupina chovných jalovic (jalovice, které jsou po prvním porodu).

Od 1. prosince 2000 se třicetkrát zředěný roztok o objemu 6 ml uvedeného zásobního roztoku stejnoměrně postříká každé ráno na nařezané a homogenizované krmivo pro pokusnou skupinu takovým způsobem, jaký se používá u zahradních postřikovačů.

Výsledky testování.

Údaje o produkci mléka na farmě jsou shrnuty za dobu pěti měsíců od počátku pokusného krmení (tj. 1. prosinec 2000).

Tabulka 1

Období	Denní průměrný počet krav	Denní průměrný počet dojených krav	Průměr dojení l/dojná kráva/den	Průměr farmy l/krávy celkem/den
Červenec 2000	207,7	165,7	24,99	19,94
Srpen 2000	220,7	189,5	24,78	21,28
Září 2000	218,6	192,5	26,92	23,70
Říjen 2000	220,8	191,5	26,58	23,06

(pokračování tabulky)

Listopad 2000	222,2	183,7	27,27	22,55
Prosinec 2000	230,8	194,2	26,64	22,41
Leden 2001	137,4	201,3	26,65	22,50
Únor 2001	245,8	213,4	27,73	24,07
Březen 2001	246,1	216,2	29,27	25,71

Tabulka 2

Údaje o výskytu retence plodové blány při porodu

Období	Počet porodů	Počet retence plodové blány (počet)	Podíl retencí plodové blány (%)
Září 2000	16	5	31
Říjen 2000	18	6	33
Listopad 2000	21	9	42
Prosinec 2000	20	12	60
Leden 2001	29	5	17
Únor 2001	13	2	15
Březen 2001	15	1	6

Data ukazují dobu trvání involuce po sledované období.

Doba trvání involuce je zkrácena na 4 až 5 dnů v porovnání s dřívějším obdobím. Inseminace se provádí 60 dnů od porodu a je 30 % až 35 % před pokusným krmením, v měsíci březnu tento údaj vystoupil na hodnotu 72 %.

Zdravotní stav vemen a údaje o počtu somatických buněk.

Podle výsledků našeho zkoumání doba požadovaná pro hojení zvířat trpících mastitidou se zkrátila při pokusném krmení, neboť před přidáním vitamínů byla 8 až 10 dnů, zatímco potom se doba hojení zkrátila na 4 až 5 dnů.

Údaje o počtu somatických buněk se získávají porovnáním s údaji jiné podobné farmy založené v Sárpilis, která má podobnou velikost a zvířata jsou chována a krmena podobným způsobem jako v Kajmád, kde se realizovalo uvedené ošetřování.

Tabulka 3

Období	Farma v Sárpilis tisíc/cm ³	Farma v Kajmád tisíc/cm ³
Leden 2001	520	341
Únor 2001	539	407
Březen 2001	619	356

Obecný stav zvířat, údaje o spotřebě krmiva.

U daných zvířat nejsou zjištěny žádné negativní změny zdravotního stavu jako důsledek pokusu s krmivem. Údaje o spotřebě krmiva jsou uvedeny v následující Tabulce 4.

Tabulka 4

Specifická spotřeba na 1 litr produkovaného mléka				
Definice krmiva	1998	1999	2000	2001
				I. až III.měsíc
Píce podporující tvorbu mléka (kg)	0,41	0,44	0,40	0,40
Kukuřičná siláž	1,21	1,47	1,09	0,98
Seno z vojtěšky	0,52	0,46	0,37	0,15*
Seno	0,19	0,09	0,03	0,04

* Vzhledem k naplánovanému programu v roce 2000 bylo seno z vojtěšky omezeno na farmu s hovězím dobyt看em.

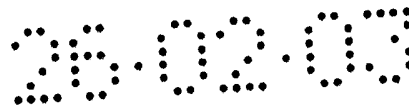
Z výše uvedených příkladů je zřejmé, že vitamínové koncentráty obsahující v tučích rozpustné vitamíny a jiné aktivní látky připravené podle tohoto vynálezu jako rozpustné ve vodě, jsou vhodné pro použití při chovu a krmení drůbeže, a to z hlediska kvalitního chovu na maso, z hlediska kvalitní produkce mléka, pro usnadnění biologické stránky chovu a z jiných dalších hledisek. Dodávání vitamínů zvířatům podle uvedeného uspořádání je mnohem více účinné a úspěšné při použití navrhované pitného napájecího způsobu, než když jsou stejné vitamíny podávány formou přidávání do předmíchané směsi.

Použití prostředku podle tohoto vynálezu může být s výhodou v některých případech aplikováno i v oblasti ošetřování lidí. V případě zdravé výživy není dodávání vitamínů rozpustných v tučích v případě lidí problematické, nicméně však jsou situace, ve kterých dochází k určitým nevyváženostem, a pak může být velmi žádoucí přijímání těchto vitamínů pomocí nosiče, který neobsahuje tuky. Takovými případy mohou být například rehabilitace u slabých a nemocných organických systémů, anebo případy, kdy jsou závažné důvody pro zachování diety tak, aby byla uchována žádaná rovnováha. Prostředek podle tohoto vynálezu může být

jednoduchým způsobem vmícháván do obvyklé vody k pití, v účinné koncentraci, přičemž nemá nepříjemnou chuť, a požití těchto vitamínů nevyžaduje zpracování s tuky, což by mohlo jinak ovlivňovat nepříznivým způsobem požití uvedeného prostředku. Prostředek podle tohoto vynálezu tedy může být použitý s výhodou k aplikacím pro lidský organismus.

Průmyslová využitelnost

Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích podle tohoto vynálezu je výhodný pro stabilizované farmaceutické nebo veterinární prostředky, kdy je použito vodné prostředí, a je tedy významný pro průmyslovou využitelnost především v chemickém a farmaceutickém průmyslu.



2003-207

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, vyznačující se tím, že obsahuje:

- (i) alkohol se 4 až 8 atomy uhlíku;
- (ii) 0,5 až 3 hmotnostní jednotky aminu nebo amidu majícího 2 až 8 atomů uhlíku, počítáno na jednotku hmotnosti alkoholu; a /nebo
- (iii) 1,5 až 6 hmotnostních jednotek karboxylové kyseliny s 8 až 18 atomy uhlíku, počítáno na jednotku hmotnosti alkoholu.

2. Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje jednomocný nebo vícemocný alkohol jako složku (i).

3. Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, podle nároku 2, vyznačující se tím, že obsahuje oktandiol jako složku (i).

4. Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje monoamin nebo diamin jako složku (ii).

5. Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, podle nároku 4, vyznačující se tím, že obsahuje heptanolamin nebo propanoldiamin jako složku (ii).

6. Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jednomocnou nebo vícemocnou karboxylovou kyselinu jako složku (iii).

7. Prostředek pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kyselinu laurovou nebo kyselinu stearovou jako složku (iii).

8. Farmaceutický přípravek pro humánní nebo veterinární aplikace, se stabilizovaným vodným nosičovým médiem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje prostředek podle nároku 1 v koncentraci, požadované pro stabilizaci, a v tucích rozpustné vitamíny a/nebo provitamíny, a pokud je to žádoucí, další aditiva.

9. Farmaceutický přípravek pro humánní nebo veterinární aplikace podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství prostředku je v rozmezí 2 % až 6 % hmotnostních a že množství vitamínů je v rozmezí 20 % až 40 % hmotnostních.

10. Použití prostředku pro vodnou stabilizaci vitamínů, které jsou rozpustné v tucích, podle nároku 1, pro stabilizaci veterinárních přípravků s vodným médiem a obsahující v tucích rozpustné vitamíny a/nebo provitamíny.