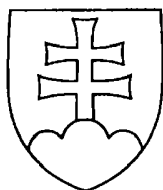


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

125-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 47/10,
A61K 47/12,
A61K 47/18**

- (22) Dátum podania prihlášky: **2. 7. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0002561**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 7. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HU**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 6. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/HU01/00073**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO 02/02145**

(71) Prihlasovateľ: **Bertha András, Budapest, HU;**

(72) Pôvodca: **Bertha András, Budapest, HU;**

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Prostriedok na vodnú stabilizáciu vitamínov rozpustných v tukoch**

(57) Anotácia:

Prostriedok na vodnú stabilizáciu vitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch, obsahuje alkohol so 4 až 8 atómami uhlíka; 0,5 až 3 hmotnostné jednotky amínu alebo amidu obsahujúceho 2 až 8 atómov uhlíka, počítané na jednotku hmotnosti alkoholu, a/alebo 1,5 až 6 hmotnostných jednotiek karboxylovej kyseliny obsahujúcej 8 až 18 atómov uhlíka, počítané na jednotku hmotnosti alkoholu. Tento prostriedok je vhodný pre stabilizované farmaceutické alebo veterinárne prípravky, kedy sa používa vodné prostredie.

Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov rozpustných v tukoch

Oblasť techniky

Vynález sa týka prostriedku umožňujúceho stabilizáciu vitamínov rozpustných v tukoch, vo vode, t.j. inými slovami vodnej stabilizácie vitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch.

Doterajší stav techniky

U vitamínov a/alebo provitamínov, ktorú sú rozpustné v tukoch, dochádza vo vodnom prostredí k problémom, týkajúcich sa stabilizácie v tomto prostredí. Tieto problémy sa prejavujú v značnej miere pri dávkovaní prostriedkov, ktoré obsahujú vitamíny a/alebo provitamíny, ktoré sú rozpustné v tukoch.

Uvedená problematika sa úzko týka predovšetkým farmaceutických prostriedkov; v oblasti chovu zvierat sa jedná o problém spojený s kŕmením, kedy sa zvieratá krmia vitamínmi rozpustnými v tukoch; tento problém je veľmi dobre známy už dlhší čas. Naproti tomu možno porovnať tieto vitamíny s vitamínmi, ktoré sú rozpustné vo vode; tieto vitamíny sa nemôžu skrmovať vo vode na pitie, ale len vo vopred premiešaných krmných zmesiach. Takéto dávkovanie je obtiažne a nepresné, takže zvieratá nemôžu dostávať dostupné aktívne látky vždy práve podľa potrieb. Z týchto dôvodov by bolo vhodné, ak by zvieratá mohli dostávať svoje denné alebo periodické dávky vitamínov nerozpustných vo vode, vo forme pitia, avšak vzhľadom k vlastnostiam týchto vitamínov, týkajúcich sa ich rozpustnosti vo vode, nie je možné, aby sa dostatočne rozpustili.

Uskutočnil sa významný počet pokusov zameraných na to, aby bolo možné tieto vo vode nerozpustné vitamíny a provitamíny rozpúšťať vo vode, napríklad také, aké sú popísané v knihe Gy. Kedvess: „Gyógyszertechnológia (Technology of Pharmaceuticals)“, Budapest, 1971. V týchto pokusoch sú popísané len aplikácie v emulziách. V tukoch rozpustné vitamíny a/alebo provitamíny sa rozpúšťajú v jednotlivých rastlinných olejoch podľa toho, aký je požadovaný účel alebo rozpustnosť, potom s použitím rôznych emulgačných činidiel alebo

povrchovo aktívnych látok vo vodnej emulzii. Ako výsledok sa získa vitamínový koncentrát. Tento produkt v podobe emulzie obsahuje jeden alebo viac vitamínov a/alebo provitamínov, ktoré sa môžu pridávať do vody na pitie pre zvieratá po nasledujúcom primeranom zriedení.

Tieto emulzie sa však nemôžu používať v širšom rozsahu aplikácií, lebo v prípadoch väčších zriedení nastávajú problémy spojené so stabilitou. Tieto problémy popisuje napríklad E. Juhász v knihe – E. Juhász: „Felületaktív anyagok zsebkönyve“ (Pocket book of surfactants), Budapest, 1979. Ako ďalší problém sa ukazuje, že separovaná olejová fáza má sklon k usadzovaniu na stenách napájacích prístrojov, čo spôsobuje upchávanie ventilov a záklopiek, a teda spôsobuje problémy spojené s funkčnosťou týchto prístrojov.

Koncentráty vo forme emulzií sa nemôžu riediť až niekoľko tisíckrát na niekoľko tisíc dielov; v priebehu riedenia dochádza k oddeľovaniu olejovej fázy z mokrej vodnej fázy, takže nemožno zodpovedajúcim spôsobom riešiť otázku dávkovania vitamínov, ktoré sú rozpustné vo vode, vo vode pre napájanie.

Je teda zrejmé, že spôsoby, ktoré sa v súčasnej dobe používajú, nie sú schopné riešiť problém prípravy stabilného farmaceutického prostriedku obsahujúceho v tukoch rozpustné vitamíny a/alebo provitamíny vo vodnom systéme, ktorý je možné použiť pri chove zvierat, aby pridávanie do vody pre napájanie bolo dostatočne vhodné, spoľahlivé a bezpečné.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka prostriedku pre vodnú stabilizáciu vitamínov rozpustných v tukoch, ďalej sa tiež týka prostriedkov, ktoré obsahujú tento uvedený prostriedok, ktorým je možné stabilizovať uvedené vitamíny a/alebo provitamíny, ktoré sú rozpustné len v organickej fáze a obsahujú okrem tejto organickej fázy vodu, alebo ktoré môžu byť uvedené pomocou tohto prostriedku do takeého stavu, aby sa stali rozpustnými vo vode. Predložený vynález sa tiež týka prostriedkov stabilizovaných týmto uvedeným spôsobom.

Tento vynález sa ďalej týka zjednodušeného dávkovania uvedených prostriedkov a ich použitia ako nových farmaceutických prostriedkov.

V oblasti chovu zvierat sa jedná o problém spojený s kŕmením, kedy sa zvieratá kŕmia vitamínmi rozpustnými v tukoch, pričom je tento problém veľmi dobre známy už dlhšie. Naproti tomu možno porovnať tieto vitamíny s vitamínmi, ktoré sú rozpustné vo vode; tieto

vitamíny sa nemôžu skrmovať vo vode na pitie, ale len vo vopred predmiešaných krmných zmesiach. Takéto dávkovanie je obtiažne a nepresné, zatiaľčo uvedený spôsob umožňuje poskytovať a distribuovať vitamíny a/alebo provitamíny rozpustné v tukoch pri dennom kŕmení s presnosťou niekoľko miligramov.

Dávkovanie vitamínov vo vode na pitie je presné a zvieratá môžu dostávať dostupné aktívne látky vždy práve podľa svojich potrieb. Z týchto dôvodov by bolo výhodné, ak by zvieratá mohli dostávať vitamíny nerozpustné vo vode na pitie podľa svojej dennej alebo periodickej potreby, ale kvôli nerozpustnosti týchto vitamínov vo vode nie je možné, aby boli dostatočne rozpustené.

Uskutočnil sa významný počet pokusov zameraných na to, aby bolo možné tieto vo vode nerozpustné vitamíny a provitamíny rozpúšťať vo vode, napríklad také, aké sú popísané v knihe Gy. Kedvess: „Gyógyszertechnológia (Technology of Pharmaceuticals)“, Budapest, 1971. V týchto pokusoch sú popísané len aplikácie v emulziách. V tukoch rozpustné vitamíny a/alebo provitamíny sa rozpúšťajú v jednotlivých rastlinných olejoch podľa toho, aký je požadovaný účel alebo rozpustnosť, potom s použitím rôznych emulgačných činidiel alebo povrchovo aktívnych látok vo vodnej emulzii. Ako výsledok sa získa vitamínový koncentrát. Tento produkt v podobe emulzie obsahuje jeden alebo viac vitamínov a/alebo provitamínov, ktoré sa môžu pridávať do vody na pitie pre zvieratá po nasledujúcom primeranom zriedení.

Tieto uvedené emulzie však nemôžu pokrývať požadovaný, čo možno najväčší rozsah aplikácií, lebo v prípadoch väčších zriedení nastávajú problémy spojené so stabilitou. Tieto problémy popisuje napríklad E. Juhász v knihe – E. Juhász: „Felületaktív anyagok zsebkönyve“ (Pocket book of surfactants), Budapest, 1979. Ako ďalší problém sa ukazuje, že separovaná olejová fáza má sklon k usadzovaniu na stenách napájacích prístrojov, čo spôsobuje upchávanie ventilov a záklopiek, a teda spôsobuje problémy spojené s funkčnosťou týchto prístrojov.

Koncentráty vo forme emulzii sa nemôžu riediť až niekoľko tisíckrát na niekoľko tisíc dielov; v priebehu riedenia dochádza k oddelovaniu olejovej fázy z mokrej vodnej fázy, takže nemožno zodpovedajúcim spôsobom riešiť otázku dávkovania vitamínov, ktoré sú rozpustné vo vode, vo vode pre napájanie.

Je teda zrejmé, že spôsoby, ktoré sa v súčasnej dobe používajú, nie sú schopné riešiť problém prípravy vo vodnom systéme stabilného farmaceutického prostriedku pre vitamíny

a/alebo provitamíny, ktoré sú rozpustné v tukoch, ktorý je možné používať pri chove zvierat tak, aby sa dostatočne vhodne, spoľahlivo a bezpečne pridávali do vody pre napájanie.

Vynález plne pokrýva dávkovanie všetkých vitamínov a selénu a uvedené prípady v súvislosti s pridávaním vhodného množstva a typu aminokyselín v napájacej vode pre všetky látky používané na kŕmenie pri chove zvierat, pre športové a iné účely pri použití prostriedku, ktorý sa skladá z mikroemulzného a/alebo maroemulzného disperzného systému.

Vyššie popísaná aplikácia tu uvedeného prostriedku má okrem ďalších iných aspektov, objektívne zabrániť veľmi dobre známemu poškodeniu vitamínov, selénu a uvedených aminokyselín, ktoré sú prítomné pri miešaní a skladovaní v granulovanom krmive, ako aj polyvalentných minerálov. Získali sa neočakávane prekvapivé výsledky, ktoré sú tu ďalej uvedené a popísané v prvom z uvedených príkladov.

Na základe podrobného výskumu a prehľadného vyhodnotenia požiadaviek vyplynulo, že je potrebné vyhovieť predovšetkým požiadavkám kladeným z hľadiska bezpečného a spoľahlivého skladovania, stability, používania a dávkovania prostriedkov, pričom je potrebné zohľadniť prítomnosť vody a dbať na to, aby sa poskytli požadované množstvá (z hľadiska dávkovania) uvedených vitamínov a/alebo provitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch.

Okrem toho, že je v tu uvedených prostriedkoch alebo výrobkoch prítomná voda, musí byť tiež zrejmé, o akú vodu sa jedná, čo sa týka jej vlastností, ako je čírosť vody, jej čistota. Ďalej je potrebné, aby bola tiež splnená požiadavka, že voda nesmie obsahovať žiadne sedimenty a že tento stav sa musí udržať po dobu niekoľkých rokov.

V uvedených prípadoch, ako je napríklad chov zvierat, je potrebné, aby si uvedené prostriedky udržali svoju stabilitu a zodpovedajúcu primeranú homogenitu pri riedení vodou pre napájanie chovných zvierat.

V priebehu nášho výskumu sme získali prekvapivé zistenie, a to, že získavané tekuté a vodné prostriedky majú natoľko uspokojivé vlastnosti, že spĺňajú všetky vyššie uvedené požiadavky, pričom obsahujú vitamíny a/alebo provitamíny, ktoré sú rozpustné v tukoch, pokiaľ je daný systém stabilizovaný takým prostriedkom, ktorý obsahuje:

- (i) alkohol so 4 až 8 atómami uhlíka;
- (ii) 0,5 až 3 hmotnostné jednotky amínu alebo amidu obsahujúceho 2 až 8 atómov uhlíka, počítané na jednotku hmotnosti alkoholu; a/alebo

- (iii) 1,5 až 6 hmotnostných jednotiek karboxylovej kyseliny obsahujúcej 8 až 18 atómov uhlíka, počítané na jednotku hmotnosti alkoholu.

Tak napríklad stabilizačný prostriedok s celkovou hmotnosťou 1 000 g obsahuje:

- alkohol so 4 až 8 atómami uhlíka: 1,3-oktándiol 10 g,
- propanoldiamín alebo heptanolamín 10 g,
- kyselinu laurovú alebo kyselinu steárovú 30 g.

Okrem toho, že tento prostriedok obsahuje tieto vyššie uvedené látky, ktorých celkové množstvo je 50 g, t.j. 5% množstva z 1 000 g, obsahuje ďalej vitamíny a provitamíny, a to v celkovom množstve 380 g, a ďalej tiež obsahuje 570 g iónomeničovej vody.

Tento získaný prostriedok s hmotnosťou 1 000 g je v podstate základným roztokom, ktorý sa môže riediť v akýchkoľvek požadovaných ľubovoľných množstvách či pomeroch. Horná hranica riedenia je obmedzená praktickými aspektami, t.j. tak, aby voda, ktorá sa spotrebuje ako denná dávka napájacej vody pre zvieratá obsahovala požadovanú dennú dávku vitamínov.

V danom výrobku je dolná hranica pre uvedený prostriedok definovaná hodnotou, požadovanou pre stabilizáciu vitamínovej hmoty, pričom sa táto hranica všeobecne pohybuje v rozmedzí 1 % až 2 % v prípade celkovej hmotnosti vitamínovej hmoty 38 %. Horná hranica je definovaná len podľa uvažovaných ekonomických ukazovateľov.

Obvyklé riedenie uvedeného prostriedku sa pohybuje v rozmedzí 1 až 100. Riedenie sa môže jednoducho uskutočniť pridávaním tohto prostriedku do napájacej vody pre zvieratá, v primeranom dávkovaní. Zvieratá dostávajú napájajúcu vodu v splade s ich dennou spotrebou krmiva.

Prostriedok podľa predkladaného vynálezu možno v podstate odlišiť od predtým známych vodných prostriedkov s vitamínmi a/alebo provitamínmi, ktoré sú rozpustné v tukoch v tom, že neobsahujú ako jednotlivú zložku povrchovo aktívnu látku alebo emulgačné činidlo.

Ďalej je tiež prekvapivé, že po primiešaní uvedeného prostriedku do vody a vitamínov a/alebo provitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch, potom, čo sa rozpustili v organickej fáze,

sa získa úplne číra a transparentná tekutina, ktorá si zachováva svoju stabilitu po dobu niekoľkých rokov. Až doteraz sme napríklad skladovali vzorky po dobu viac než 2 roky, pričom po celú dobu ich uchovávanie nedošlo k žiadnym zmenám.

Výsledok podľa tohto vynálezu sa získal, keď sa uvedený prostriedok zamiešal v studenom stave do vodnej a do organickej fázy.

Pokiaľ sa vychádza z vyššie uvedeného bez toho, aby sme uvádzali teoreticky podložené objasnenia, možno predpokladať, že všeobecne v prítomnosti vody a organickej fázy (kde sú vitamíny a/alebo provitamíny, ktorú sú rozpustné v tukoch, dostupné v rozpustenom stave) prípadné komponenty uvedeného prostriedku vstupujú spoločne a/alebo s vodou a/alebo s organickou fázou do chemickej reakcie, ktorej povaha nie je celkom ujasnená, a ako výsledok vystupujú vodné a olejové (organické) komponenty, ktoré nie sú vo svojom pôvodnom stave zmiešané, dochádza ku vzniku kontinuálnej prechodovej fázy a to na molekulárnej alebo takmer molekulárnej úrovni.

Alkoholy, amidy a/alebo karboxylové kyseliny použité v prostriedku podľa tohto vynálezu, môžu mať lineárny, rozvetvený alebo kruhový uhlíkový reťazec a v daných prípadoch môžu mať nasýtený uhlíkový skelet s výnimkou aromatického skeletu.

Použité alkoholy môžu byť jednomocné alebo viacmocné, pričom je výhodné použiť viacmocné alkoholy (obsahujúce viac hydroxylových skupín).

Podobne sa môžu použiť karboxylové kyseliny jednomocné alebo viacmocné, pričom výhodné je použitie prvého typu.

Taktiež amíny a amidy môžu byť jednomocné alebo viacmocné, a to vrátane druhej menovanej skupiny zlúčenín, ktoré sú parciálne aminované.

Pre odborníkov v danej oblasti techniky je však zrejmé, že tieto alkoholy, karboxylové kyseliny, amíny a amidy môžu byť tiež individuálne zlúčeniny alebo zmesi, ktoré môžu obsahovať veľké množstvo takýchto zlúčenín, t.j. môže sa použiť niekoľko typov alkoholov a karboxylových kyselín spolu. Taktiež je zrejmé, že tieto vyššie uvedené zlúčeniny sa môžu použiť v akejkol'vek forme izomérov, napríklad ako geometrické izoméry alebo ako optické izoméry, či ako zmes roztokov takýchto izomérov, pričom môžu byť prítomné v akomkoľvek požadovanom pomere.

Prostriedok podľa predloženého vynálezu môže ďalej obsahovať okrem vybranej zmesi vitamínov a/alebo provitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch, tiež formulačné činidlá

pre danú zmes, napríklad pre zlepšenie konzistencie a vône či chuti. Tieto činidlá sa môžu pridať v obvyklých, konvenčných koncentráciách, ako je zrejmé pre odborníkov v danej oblasti techniky tak, aby boli podľa zodpovedajúcich požiadaviek prítomné v danom prostriedku alebo preparáte podľa predloženého vynálezu.

V súvislosti s aktuálnou oblasťou použitia môže byť voda, ktorá sa používa v danom stabilizovanom tekutom prostriedku pitná, úžitková voda alebo voda destilovaná alebo sterilizovaná destilovaná voda v prípade použitia pri aseptických spôsoboch.

Stabilizované tekuté prostriedky podľa tohto vynálezu sa pripravujú zmiešavaním uvedených zložiek. Vzhľadom k tomu sa jedná o veľmi jednoduchý spôsob, kedy môže byť formulovanie vedúce k získaniu tekutého farmaceutického prostriedku uskutočnené v zariadení, ktoré je vybavené tak, ako je obvyklé pre technológiu používanú pre kvapalnú fázu.

Vitamíny a/alebo provitamíny, ktoré nie sú rozpustné v tukoch, sa rozpúšťajú v olejovej fáze, potom sa zmiešavajú s takým množstvom vody, ktoré je určené pre daný konkrétny produkt, a za neustáleho miešania sa pridáva požadované množstvo aditív.

Ak prostriedok podľa tohto vynálezu obsahuje vitamíny, ktoré nie sú rozpustné v tukoch ako aj iné ďalšie látky, v stave mokrej fázy a podáva sa zvieratám ako voda pre ich napájanie, potom je množstvo aktívnej látky vybrané tak, aby zodpovedalo spotrebe vody pre konkrétne zvieratá a aby bolo v súlade so zamýšľaným spôsobom použitia.

Poradie jednotlivých krokov sa môže líšiť v poradí, ktoré je tu uvedené a jednotlivé komponenty daného prostriedku sa môžu pridávať individuálne, avšak tento spôsob je skôr intenzívnym spôsobom z laboratórneho hľadiska.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa môže uvedený prostriedok použiť pre stabilizáciu vitamínov a/alebo provitamínov, ktoré nie sú rozpustné vo vode, a ďalej možno uviesť tiež použitie stabilizovaného tekutého farmaceutického produktu pre napájanie chovných zvierat v oblasti veterinárnej a pri nahrádzaní predmiešaných zmesí do krmív pre zvieratá.

Ďalšia výhoda uvedeného prostriedku podľa tohto vynálezu spočíva v tom, že daný prostriedok je kompatibilný s dostupnými technológiami používanými pri chove zvierat, napríklad sa môže použiť bez toho, aby boli potrebné špeciálne úpravy existujúceho automatického napájacieho zariadenia. Teda vitamínové koncentráty podľa predloženého

vynálezu sa môžu použiť priamo pri kŕmení spoločne s ďalšími látkami a s použitím daného automatického napájacieho zariadenia spoločne s dávkovačom liečivých látok.

Ak sa upravuje dávkovač liečivých látok podľa aktuálnych požiadaviek, potom sa vitamínový koncentrát podľa tohto vynálezu riedi tak, ako vyhovuje požadovanému obsahu a aby sa dosiahlo požadované cieľové usporiadanie, v konkrétnom prípade napríklad použitie pre chove hydiny ta, ako je to opísané v nasledujúcich príkladoch (v prípade kureniec, moriakov, moriek, husí).

Ďalšou výhodou je dlhodobá stabilita výrobkov vyrobených podľa tohto vynálezu bez toho, aby dochádzalo k akémukoľvek poklesu koncentrácie aktívnych látok. Tieto produkty sa môžu riediť obyčajnou úžitkovou vodou bez toho, aby pritom akokoľvek utrpela ich kvalita, a navyiac pritom nedochádza k usadzovaniu žiadnych kontaminujúcich látok na stenách napájacieho systému.

Ďalšia výhoda tohto vynálezu spočíva v tom, že uvedené aktívne látky (t.j. vitamíny a provitamíny) sú dostupné pre spomenuté cieľové zvieratá v najlepšej vhodnej forme (t.j. priamo vo vode pri ich napájaní) bez toho, aby dochádzalo k akémukoľvek obmedzeniu, pokiaľ sa týka času a miesta dostupnosti.

Ďalej sú uvedené príklady uskutočnenia tohto vynálezu, ktorých účelom je bližšie ilustrovať tento vynález, pričom však žiadnym spôsobom neobmedzujú obsah ani rozsah tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Pri skúmaní sa autori zamerali na zistenie rozdielov medzi konvenčným spôsobom pridávania požadovaného množstva vitamínov v predmiešanej zmesi, ktoré sa potom pridávajú do krmiva a spôsobom podávania podľa tohto vynálezu v rozpustenom stave vo vode pre napájanie.

V kontrolnej skupine, kedy sa postupovalo obvyklým spôsobom, sa pridávajú nasledujúce 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
Vitamín B (1, 2, 6)	každý 15 mg
Vitamín B (12)	0,1 mg
Biotín	0,1 mg
Karnitín	1 mg
Selén	0,3 mg
Kyselina nikotínová	60 mg
Dambóza	20 mg
Ca-pantotenát	20 mg
Kyselina listová	0,8 mg
Cholínchlorid	600 mg

V prípade zvierat, ktoré sú ošetrované spôsobom podľa tohto vynálezu sa do napájacej vody pridáva koncentrát spolu so spotrebovanou kŕmnou hmotou v kŕmení pri zriedení 1 ku 100, pričom 1 000 g koncentrátu obsahuje

- 10 g oktámdiolu,
- 10 g propanoldiamínu; a

... 30 g kyseliny laurovej.

Okrem toho, že prostriedok obsahuje vyššie uvedené látky s hmotnosťou 50 g, čo reprezentuje 5 % z celkového množstva 1 000 g, obsahuje vitamíny a provitamíny v množstve 380 g tvorenými rovnakými komponentami ako je tomu v prípade kontrolnej skupiny, pričom je tu navyše 570 g iónomeničovej vody.

V tukoch rozpustné vitamíny sa upravujú na formu rozpustnú vo vode použitím 5 % prostriedku, vhodný zásobný roztok sa pripraví pridaním vitamínov rozpustných vo vode; zásobný roztok sa zriedi vo vyššie uvedenom pomere a dávkovanie sa uskutočňuje pomocou automatického napájacieho systému cez automatický dávkovač; túto vodu potom pijú zvieratá, ktoré sa zúčastňujú experimentu.

Ošetrovanie sa uskutočňuje u kontrolnej skupiny, aj u pokusných skupín, pričom sa ho zúčastní 17 000 mladých jatočných kurčiat a to po dobu 40 dní, kým sa zvieratá neporazia. Zvieratá z oboch skupín konzumujú v priebehu doby kŕmenia rovnaké krmivo.

Na konci doby kŕmenia sa získali nasledujúce výsledky – porazené zvieratá z pokusnej skupiny mali priemernú hmotnosť 2,13 kg a priemerná spotreba špecifického krmiva bola 1,97 krmiva/kg.

Porazené zvieratá z kontrolnej skupiny mali priemernú hmotnosť 1,98 kg a priemerná spotreba špecifického krmiva bola 2,13 krmiva/kg.

Vitamíny dodávané v napájacej vode spôsobili zvýšenie priemernej hmotnosti 9,35 % a pri poklese dodávky špecifického krmiva, vzťahovaného na 1 kg došlo k zvýšeniu hmotnosti o 10,9 %.

Okrem vyššie uvedených výsledkov je treba uviesť, že zvieratá v pokusnej skupine nedostávali žiadne antibiotiká alebo iné lieky v priebehu celého chovného obdobia, zatiaľčo u kontrolnej skupiny sa aplikovali obvyklé liečivé látky.

V priebehu pokusu v kontrolnej skupine uhynulo 4,7 % zvierat následkom intestinálneho zápalu, zatiaľčo v pokusnej skupine bol priemerný úhyn len 0,4 %.

Zvieratá v oboch skupinách dostávali všetky povinné očkovania podľa obvyklého očkovacieho programu.

Príklad 2

Kontrolná, aj pokusná skupina obsahuje 170 samcov a 64 samíc husí typu Landes; ošetrojú sa prostriedkom, ktorý je popísaný v príklade 1 s tým rozdielom, že množstvo vitamínov je doplnené beta-karoténom v množstve 4 mikrogramy na spotrebovanú krmnu porciu. U pokusnej skupiny sa podáva v trojtýždenných cykloch s prídavkom vitamínov vrátane beta-karoténu a jednotýždňovou prestávkou (nepodávajú sa žiadne vitamíny). Kontrolná skupina má podobné cyklické ošetrovanie, avšak vitamíny sa pridávajú k predmiešanej zmesi a nie do napájacej vody.

V dobe znášky vajec bol u samičiek priemerný počet znesených vajec 34, zatiaľčo priemerný počet vysedených vajec bol 20,4.

U zvierat, ktoré pili vodu obsahujúcu prostriedok podľa predloženého vynálezu bol u samičiek priemerný počet znesených vajec 52, zatiaľčo priemer vysedených vajec nikdy neklesol pod hranicu 90 %.

Na základe produkcie vajec a počtu vysedených vajec je teda zrejmé, že použitie v tukoch rozpustných vitamínov a/alebo provitamínov (v danom prípade beta-karoténu) aplikovaných vo vodnej fáze podľa navrhovaného spôsobu je účinné.

Príklad 3

Použije sa podobný prostriedok ako je popísané v príklade 1, avšak komponenty vitamínov pridané na 1 000 g krmiva sú také, ako je ďalej uvedené v zozname a primiešajú sa do krmiva kontrolnej skupiny.

Vitamín A	8 000 IU
Vitamín D (cholecalciferol)	2 500 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 nikotínová	22 mg
Kyselina listová	1 mg
Biotín	0,2 mg
Cholínchlorid	350 mg
Vitamín C	30 mg
Vitamín U	3 mg
Karnitín	1 mg

V prípade zvierat, ktoré sú ošetrované spôsobom podľa tohto vynálezu sa poskytuje napájacia voda s konzumáciou krmiva, pričom obsahuje koncentrát zriedený v pomere 1 : 100, pričom 1 000 g hmoty koncentráту obsahuje

- 10 g oktándiolu,
- 10 g propanoldiamínu; a
- 30 g kyseliny steárovej.

Okrem toho, že prostriedok obsahuje vyššie uvedené látky s hmotnosťou 50 g, čo reprezentuje 5 % z celkového množstva 1 000 g, obsahuje ďalšie vitamíny a provitamíny

v množstve 380 g tvorenými rovnakými komponentami ako je tomu v prípade kontrolnej skupiny, pričom je tu navyše 570 g iónomeničovej vody.

Okrem toho, že prostriedok obsahuje vyššie uvedené látky s hmotnosťou 50 g, sa ďalej v tukoch rozpustné vitamíny upravujú do formy rozpustnej vo vode. Pridaním vitamínov rozpustných vo vode sa pripraví zásobný roztok a potom sa zriedi vo vyššie uvedenom pomere; dávkuje sa pomocou automatického napájacieho systému cez automatický dávkovač a túto vodu potom zvieratá pijú.

Pokusy sa uskutočňujú na kačiciach typu Cherry-Wery, skupinu tvorí 42 000 kačíc v poslednom týždni ich chovného obdobia a kontrolná skupina je tvorená rovnakým počtom a typom kačíc, ktoré dostávajú vitamíny, ktoré sa pridávajú a zamiešavajú do krmiva.

V pokusnej skupine prírastok hmotnosti u kačíc presahuje v priemere 400 g oproti kontrolnej skupine.

Tento príklad takisto podporuje zistenie, že v tukoch rozpustné vitamíny upravené tak, aby sa mohli podávať v pití, rozpustené vo vode podľa tohto vynálezu, vo svojom výsledku majú účinnejšie využitie v porovnaní s obvyklým spôsobom podávania rovnakých vitamínov, ktoré sú zamiešané do krmiva vo forme predmiešanej zmesi.

Príklad 4

V oboch skupinách je 18 000 jatočných kurčiat vo veku 5 týždňov, ktorým sa podáva prostriedok popísaný v príklade 1 po dobu jedného týždňa, len s rozdielom, že množstvo vitamínu K(3) je 19 mg na 1 000 g krmiva. U pokusnej skupiny sa pitie uskutočňuje pomocou odkvapkávacieho infúzneho dávkovača napájacieho zariadenia.

Zvieratá sú porazené a hodnotené v rovnaký deň.

Pri spôsobe porazenia je vzhľadom ku krvácaniu vo svaloch v krídlach a nohách u kontrolnej skupiny diskvalifikovaných 50,7 %, zatiaľčo u pokusnej skupiny, ktorá pila tiež vitamín K(3) je táto hodnota 23 %.

Ako dôsledok pitia prostriedku podľa predloženého vynálezu sa zistilo, že priemerná hmotnosť pri porážke je u pokusnej skupiny o 40 g vyššia než u kontrolnej skupiny.

Príklad 5

Účinnosť prostriedku popísaného v príklade 1 a zriedeného v pomere 1:30 sa testuje na hovädzom dobytku určenom na porážku. Predovšetkým sa sleduje, ako nepretržité dávkovanie malých porcií uvedeného prostriedku ovplyvňuje zdravotný stav a úroveň produkcie mlieka u hovädzieho dobytku.

Na farme, kde sa chovajú zvieratá, je voľný výbeh so zvýšenou podstielkou a boxy sú uzavreté z troch strán. Krmivo je kompletne a monodiétne. Krmivo sa podáva trikrát denne, prakticky ad libitum, používa sa kombinovaný mixér a rezačka na krmivo typu „SEKO“. Ako krmivo dostávajú kravy kukuričnú siláž, seno z lucerny a seno z lúk, navyše stádo denne dostáva krmivo podporujúce tvorbu mlieka. Kravy, ktoré nie sú teľné, dostávajú len kukuričnú siláž a seno z lúk. Podľa výpočtu produkcie mlieka v jednotlivých skupinách sa pre produkciu 1 litra mlieka používa 0,4 kg krmiva podporujúceho tvorbu mlieka.

Dojenie sa uskutočňuje dvakrát denne použitím dojičiek, ktoré sú vybavené podperami.

Do pokusov sú zaradené nasledujúce skupiny, pričom v každej skupine je 40 kusov hovädzieho dobytku, a to

- kravy, ktoré nie sú teľné,
- teľné jalovice s teľnosťou nad 7 mesiacov,
- skupina chovných kráv (kravy, ktoré sú po druhom pôrode),
- skupina chovných jalovíc (jalovice, ktoré sú po prvom pôrode).

Od 1. decembra 2000 sa tridsaťkrát zriedený roztok s objemom 6 ml uvedeného zásobného roztoku rovnomerne postrieka každé ráno na narezané a homogénizované krmivo pre pokusnú skupinu takým spôsobom, aký sa používa u záhradných postrekovačov.

Výsledky testovania

Údaje o produkcii mlieka na farme sú zhrnuté za dobu piatich mesiacov od začiatku pokusného krmenia (t.j. 1. decembra 2000).

Tabuľka 1

Obdobie	Denný priemerný počet kráv	Denný priemerný počet dojených kráv	Priemer dojenja l/dojná krava/deň	Priemer farmy l/kravy celkom/deň
Júl 2000	207,7	165,7	24,99	19,94
August 2000	220,7	189,5	24,78	21,28
September 2000	218,6	192,5	26,92	23,70
Október 2000	220,8	191,5	26,58	23,06
November 2000	222,2	183,7	27,27	22,55
December 2000	230,8	194,2	26,64	22,41
Január 2001	137,4	201,3	26,65	22,50
Február 2001	245,8	213,4	27,73	24,07
Marec 2001	246,1	216,2	29,27	25,71

Tabuľka 2

Údaje o výskyte retencia plodovej blany pri pôrode

Obdobie	Počet pôrodov	Počet retencie plodovej blany (počet)	Podiel retencií plodovej blany (%)
September 2000	16	5	31
Október 2000	18	6	33
November 2000	21	9	42
December 2000	20	12	60
Január 2001	29	5	17
Február 2001	13	2	15
Marec 2001	15	1	6

Dáta ukazujú dobu trvania involúcie počas sledovaného obdobia.

Doba trvanie involúcie je skrátená na 4 až 5 týždňov v porovnaní s predchádzajúcim obdobím. Inseminácia sa uskutočňuje 60 dní od pôrodu a je 30 % až 35 % pred pokusným kŕmením, v mesiaci marec tento údaj vystúpil na hodnotu 72 %.

Zdravotný stav vemien a údaje o počte somatických buniek.

Podľa výsledkov nášho výskumu sa doba požadovaná pre hojenie zvierat trpiacich mastitídou skrátila pri pokusnom kŕmení, lebo pred pridávaním vitamínov bola 8 až 10 dní, zatiaľčo potom sa doba hojenia skrátila na 4 až 5 dní.

Údaje o počte somatických buniek sa získavajú porovnaním s údajmi inej podobnej farmy založenej v Sárpilis, ktorá má podobnú veľkosť a zvieratá sa chovajú a kŕmia podobným spôsobom ako v Kajmád, kde sa uvedené ošetrovanie realizovalo.

Tabuľka 3

Obdobie	Farma v Sárpilis tisíc/cm ³	Farma v Kajmád tisíc/cm ³
Január 2001	520	341
Február 2001	539	407
Marec 2001	619	356

Všeobecný stav zvierat, údaje o spotrebe krmiva.

U daných zvierat nie sú zistené žiadne negatívne zmeny zdravotného stavu ako dôsledok pokusu s krmivom. Údaje o spotrebe krmiva sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 4.

Tabuľka 4

Definícia krmiva	Špecifická spotreba na 1 liter produkovaného mlieka			
	1998	1999	2000	2001 I. až III. mesiac
Krmivo podporujúce tvorbu mlieka (kg)	0,41	0,44	0,40	0,40
Kukurická siláž	1,21	1,47	1,09	0,98
Seno z lucerny	0,52	0,46	0,37	0,15*
Seno	0,19	0,09	0,03	0,04

*Vzhľadom k naplánovanému programu v roku 2000 bolo seno z lucerny obmedzené na farmu s hovädzím dobytkom

Z vyššie uvedených príkladov je zřejmé, že vitamínové koncentráty obsahujúce v tukoch rozpustné vitamíny a iné aktívne látky pripravené podľa tohto vynálezu ako rozpustné vo

vode, sú vhodné pre použitie pri chove a kŕmení hydiny, a to z hľadiska kvalitného chovu na mäso, z hľadiska kvalitnej produkcie mlieka, pre uľahčenie biologickej stránky chodu a z iných ďalších hľadísk. Dodávanie vitamínov zvieratám podľa uvedeného usporiadania je omnoho viac účinnejšie a úspešné pri použití navrhovaného pitného napájacieho spôsobu, ako keď sa rovnaké vitamíny podávajú formou pridávania do predmiešanej zmesi.

Použitie prostriedku podľa tohto vynálezu sa môže s výhodou aplikovať aj v niektorých prípadoch v oblasti ošetrovania ľudí. V prípade zdravej výživy nie je dodávanie vitamínov rozpustných v tukoch v prípade ľudí problematické, avšak sú situácie, v ktorých dochádza k určitým nerovnováham a potom môže byť prijímanie vitamínov pomocou nosiča, ktorý neobsahuje tuky veľmi žiadúce. Takýmito príkladmi môžu byť napríklad rehabilitácie u slabých a chorých organických systémov, alebo prípady, kedy sú závažné dôvody pre zachovanie diéty tak, aby sa zachovala požadovaná rovnováha. Prostriedok podľa tohto vynálezu sa môže jednoduchým spôsobom vmiešavať do obvyklej vody na pitie, v účinnej koncentrácii, pričom nemá nepríjemnú chuť a užitie týchto vitamínov nevyžaduje spracovanie s tukmi, čo by mohlo inak ovplyvňovať nepriaznivým spôsobom užitie uvedeného prostriedku. Prostriedok podľa tohto vynálezu sa teda s výhodou môže použiť k aplikáciám pre ľudský organizmus.

Priemysel'ná využitelnosť

Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch podľa tohto vynálezu je výhodný pre stabilizované farmaceutické alebo veterinárne prostriedky, kedy sa používa vodné prostredie, a je teda významný pre priemyselnú využitelnosť predovšetkým v chemickom a farmaceutickom priemysle.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch vyznačujúci sa tým, že obsahuje:
 - (i) alkohol so 4 až 8 atómami uhlíka;
 - (ii) 0,5 až 3 hmotnostné jednotky amínu alebo amidu obsahujúceho 2 až 8 atómov uhlíka, počítané na jednotku hmotnosti alkoholu; a/alebo
 - (iii) 1,5 až 6 hmotnostných jednotiek karboxylovej kyseliny obsahujúcej 8 až 18 atómov uhlíka, počítané na jednotku hmotnosti alkoholu.
2. Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktorú sú rozpustné v tukoch podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje jednomocný alebo viacmocný alkohol ako zložku (i).
3. Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktorú sú rozpustné v tukoch podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že oktándiol ako zložku (i).
4. Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje monoamín alebo diamín ako zložku (ii).
5. Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktorú sú rozpustné v tukoch podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že obsahuje heptanolamín alebo propanoldiamín ako zložku (ii).
6. Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktorú sú rozpustné v tukoch podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje jednomocnú alebo viacmocnú karboxylovú kyselinu ako zložku (iii).

7. Prostriedok pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktorú sú rozpustné v tukoch podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje kyselinu laurovú alebo kyselinu steárovú ako zložku (iii).
8. Farmaceutický prípravok pre humánne alebo veterinárne aplikácie so stabilizovaným vodným nosičovým médiom, vyznačujúci sa tým, že obsahuje prostriedok podľa nároku 1 v koncentrácii požadovanej pre stabilizáciu a v tukoch rozpustné vitamíny a/alebo provitamíny a ak je to žiadúce, aj ďalšie aditíva.
9. Farmaceutický prípravok pre humánne alebo veterinárne aplikácie podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že množstvo prostriedku je v rozsahu 2 % až 6 % hmotnostných a že množstvo vitamínov je v rozsahu 20 % až 40 % hmotnostných.
10. Použitie prostriedku pre vodnú stabilizáciu vitamínov, ktoré sú rozpustné v tukoch, podľa nároku 1, pre stabilizáciu veterinárnych prípravkov s vodným médiom a obsahujúce v tukoch rozpustné vitamíny a/alebo provitamíny.