



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

214 370

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 09 12 80
(21) PV 8640-80

(51) Int. Cl.³ A 61 K 31/155
// A 61 K 31/11

(40) Zveřejněno 15 09 81
(45) Vydáno 01 06 84

(75)

Autor vynálezu SVOBODA JAROSLAV prof. dr. ing., PRAHA, PEROUTKA MILOSLAV MVDr., KLECANY,
STUHLÍK MILAN RNDr., ČECH MILAN RNDr., OPAVA

(54)

Přípravek proti nosečné nákaze včel

Vynález se týká přípravku proti nosečné nákaze včel, který jako účinné složky obsahuje guanidin, nejlépe ve formě soli, s výhodou karbonátu, nebo derivát guanidinu, dále aldehyd s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou formaldehyd a popřípadě přísadu glycerolu, propylenglykolu nebo polyethylenglykolu. Přípravek se podává ve formě vodného roztoku včelám napadeným parazitem *Nosema apis* Zander.

Vynález se týká přípravku proti nosemové nákaze včel.

Jak je známo, k nejrozšířenějším a ekonomicky nejzávažnějším onemocněním včely medonosné patří nosematóza, jejímž původcem je parazitující prvok hmyzomorka včelí /*Nosema apis* Zander/. Při tlumení nosematózy mají na předním místě velký význam hygienická opatření, ta však zpravidla nestačí udržet dobrý zdravotní stav včelstev ve velkochovech a v intenzivně využívaných včelstvech při chovu matek či výrobě mateří kašičky. Za uvedených podmínek není možno bez medikamentózního potlačení onemocnění úspěšně chovat včelstva. Mnohdy vytváří vhodné podmínky k propuknutí klinických příznaků i nepříznivé počasí, a potom je nutno léčit většinu včelstev.

K praktické terapii nosematózy jsou až dosud používány zpravidla jen dvě látky, a to fumagillin a thiomersal. Fumagillin je antibiotikum produkované plísní *Aspergillus fumigatus*, navržené k léčení nosematózy v roce 1952. Výsledky léčby fumagillinem nejsou vždy uspokojivé.

Thiomersal /sodná sůl kyseliny 2-/ethylmerkurithio/-benzoové / byl k léčení nosematózy navržen v roce 1954. Ve srovnání s fumagillinem má nižší účinnost a působí předčasnou úmrtnost starých a nemocných včel.

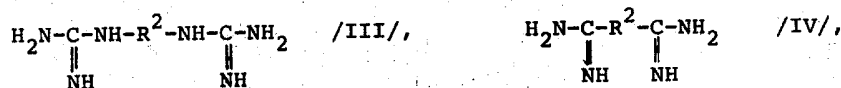
Uvedené nevýhody odstraňuje přípravek proti nosemové nákaze včel podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce VII



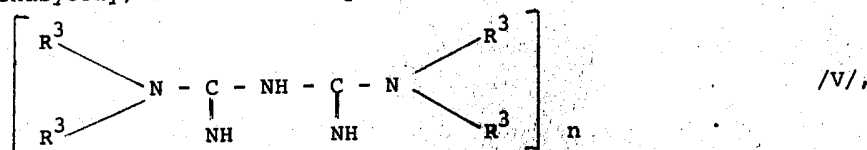
ve kterém R značí atom vodíku nebo uhlovodíkový zbytek s 1 až 4 atomy, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený, a alespoň jeden derivát guanidinu ve formě báze nebo sole obecných vzorců I a II



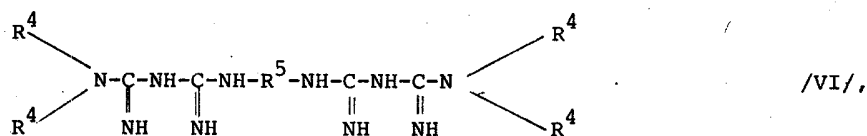
ve kterém R^1 značí atom vodíku a/nebo uhlovodíkový zbytek přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený, s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo obecných vzorců III a IV



ve kterých R^2 značí acyklický nebo cyklický uhlovodíkový zbytek, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený, s 1 až 20 atomy uhlíku, nebo obecného vzorce V



ve kterém R^3 značí atom vodíku a/nebo acyklický či cyklický uhlovodíkový zbytek, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený a n je celé číslo od 1 do 10, nebo obecného vzorce VI



ve kterém R^4 značí atom vodíku a/nebo monocyklický nebo polycyklický uhlovodík, nasycený nebo nenasycený, popřípadě substituovaný a R^5 značí acyklický nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s počtem atomů uhlíku 1 až 20, nasycený nebo nenasycený, přímý nebo rozvětvený.

Přípravek podle vynálezu může obsahovat 5 až 30 hmotn. dílů sloučeniny obecného vzorce VII a 10 až 60 hmotn. dílů alespoň jednoho guanidinového derivátu obecných vzorců I až VI, ve formě báze nebo solí, přičemž zbytek do 100 hmotn. dílů tvoří voda.

Přípravek může dále obsahovat přísadu hydratačního činidla, s výhodou glycerolu a/nebo propylenglykolu a/nebo polyethylenglykolu 200 až 4 000.

Terapeutická účinnost přípravku podle vynálezu byla hodnocena takto: Včely vylíhlé v termostatu, ve stáří do 24 hodin, byly umístěny v počtu 50 jedinců do klíčky a uchovávány při teplotě 30°C a relativní vlhkosti vzduchu 60 až 80 %. Včelám byl podáván 50 %ní vodný roztok cukru a smíšený pyl ad libitum. Pátý den po zaklíčkování bylo 50 včelám podáno hromadně $1,5 \cdot 10^6$ spór nosemy ve 2,5 ml cukerného roztoku. K dokonalému přijetí podaných spór bylo do spotřebování obsahu krmítka propláchnuto 1 ml vody. Podanou dávku spór v cukerném roztoku a proplachovací vodu včely spotřebovaly do 24 hodin. Potom bylo krmítko nahrazeno novým, které obsahovalo cukerný roztok s přípravkem podle vynálezu. Neléčené kontrolní skupině byl podán pouhý cukerný roztok. Za 10 dnů od invaze byly včely utráceny a individuálně byl stanoven počet spór v trávicím traktu. Jednotlivé zadečky byly rozdrceny v kalibrovaných zkumavkách a nebarvené nativní spóry byly spočítány v Bürkerově komůrce. Hynutí včel bylo sledováno po celou dobu pokusu.

Pro ilustraci jsou uvedeny výsledky dosažené s přípravkem podle vynálezu, jehož složení odpovídá příkladu provedení 2, při dávkování 100 ml přípravku do 15 litrů cukerného roztoku.

Zkoušené skupiny včel	Počet včel	Průměrný počet spór ve včele	Úhyn včel v %
Zdravé včely/cukerný roztok	50	0	0,00
Nosematózní včely/cukerný roztok	106	$25,64 \cdot 10^6$	3,63
Zdravé včely/přípravek	109	0	6,83
Nosematózní včely/přípravek	93	$0,46 \cdot 10^6$	7,92

Účinnost přípravku v chovatelských podmínkách je patrna z následujícího: přípravek podle vynálezu, jehož složení odpovídá příkladu 2, byl podáván v cukerném roztoku ve stejné koncentraci jako při klíčkových pokusech, tj. 100 ml do 15 litrů. Každé včelstvo dostalo 3 litry cukerného roztoku s přípravkem, v jednotlivých dávkách na dobu 7 až 10 dnů. U kontrolních včelstev byl podáván cukerný roztok bez přípravku ve stejných dávkách a stejném časovém období. Léčenou skupinu tvořilo 113 včelstev, u nichž byla prokázána nosematóza laboratorním vyšetřením. Výsledek léčení byl tento:

zcela vyléčeno	81 včelstev, tj. 71,67 %
nevyléčeno	13 včelstev, tj. 11,50 %
vyloučeno z pokusu ^{x/}	12 včelstev, tj. 10,61 %
v setrvalém stavu	7 včelstev, tj. 6,19 %

x/ jsou včelstva zdecimovaná zimou, napadená myšmi apod.

Kontrolní skupinu tvořilo 89 včelstev, z nichž u 65 byla nosematóza prokázána laboratorním vyšetřením. Průběh sledování neléčené skupiny byl tento:

vzestup nosematózy	47 včelstev, tj. 52,78 %
nepodlehlo nákaze ^{xx}	24 včelstev, tj. 26,95 %
zrušeno během pokusu	10 včelstev, tj. 11,23 %
samovolně uhynulo	6 včelstev, tj. 6,73 %
samovolně vyléčeno	3 včelstva, tj. 2,24 %

xx jsou včelstva zdravá na začátku i při ukončení pokusu.

V následujících příkladech provedení je uvedeno několik možností složení přípravku podle vynálezu a způsob výroby jednotlivých obměn, aniž by však tyto údaje měly jakkoliv omezující význam.

Příklad 1

Guanidinkarbonát	30,00 g
Methanal 35 až 38 % vodný roztok	30,00 g
Voda	do 100,00 ml

V části vody se rozpustí guanidinkarbonát, přidá se methanal a doplní se vodou na předepsaný objem.

Příklad 2

Guanidinchlorid	30,00 g
Methanal 35 až 38 % vodný roztok	30,00 g
Glycerol 85 %	33,00 g
Voda	do 100,00 ml

Ve směsi methanalu a glycerolu se rozpustí guanidinchlorid. Hodnota pH roztoku se upraví roztokem hydroxidu sodného na 6,0 až 6,5 a doplní se vodou na předepsaný objem.

Příklad 3

1,1-Dimethylbiguanidchlorid	39,37 g
Methanal 35 až 38 % vodný roztok	30,00 g
Propylenglykol-1,2	20,00 g
Voda	do 100,00 ml

Ve směsi methanalu a propylenglykolu se rozpustí 1,1-dimethylbiguanidchlorid a doplní se vodou na předepsaný objem.

Příklad 4

4,4'-Stilbendikarboxamidin- β -hydroxyethylsulfonát	10,00 g
Methanal 35 až 38 % vodný roztok	20,00 g

Polyethylenglykol 300	20,00 g
Voda	40,00 g
Pufr o pH 4,7	do 100,00 ml

Ve směsi methanalů, polyethylenglykolu 300 a vody v poměru 1 : 1 : 2 se rozpustí 4,4'-stilbenkarboxamidin- β -hydroxyethylsulfonát a doplní se pufrům na předepsaný objem.

Příklad 5

1,6-Di/4-chlorfenylbiguanido/-hexanglukonát 20 % vodný roztok	60,00 g
Glycerol 85 %	33,00 g
Ethanal	do 100,00 ml

Roztok 1,6-di/4-chlorfenylbiguanido/-hexanglukonátu se smísí s glycerolem a doplní se na předepsaný objem ethanalem.

Příklad 6

Polyhexamethylenbiguanidchlorid 20 % vodný roztok	60,00 g
Propanal	20,00 g
Propylenglykol-1,2	do 100,00 ml

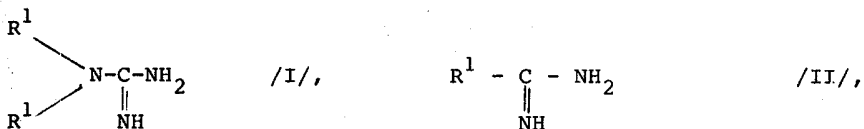
Roztok polyhexamethylenbiguanidchloridu se smísí s propanalem a doplní se na předepsaný objem propylenglykolem-1,2.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

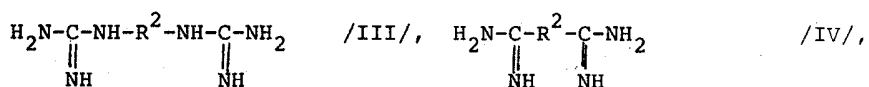
1. Přípravek proti noseové nákaze včel vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce VII



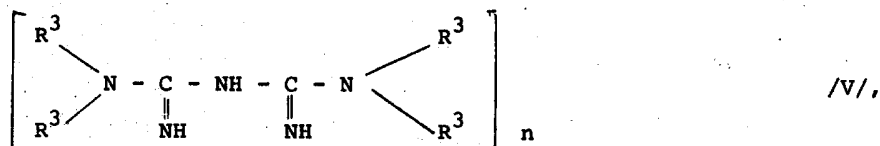
ve kterém R značí atom vodíku nebo uhlovodíkový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený, a alespoň jeden derivát guanidinu ve formě báze nebo soli obecných vzorců I a II



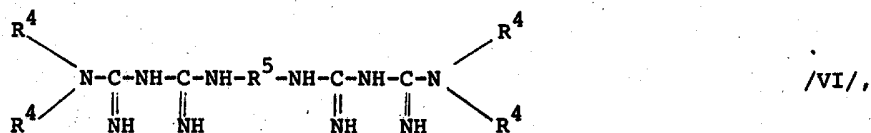
ve kterých R^1 značí atom vodíku a/nebo uhlovodíkový zbytek přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený, s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo obecných vzorců III a IV



ve kterých R^2 značí acyklický nebo cyklický uhlovodíkový zbytek, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený, s 1 až 20 atomy uhlíku, nebo obecného vzorce V



ve kterém R^3 značí atom vodíku a/nebo acyklický či cyklický hlovodíkový zbytek, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený a n je celé číslo od 1 do 10, nebo obecného vzorce VI



ve kterém R^4 značí atom vodíku a/nebo monocyklický nebo polycyklický uhlovodík, nasycený nebo nenasycený, popřípadě substituovaný a R^5 značí acyklický nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s počtem atomů uhlíku 1 až 20, nasycený nebo nenasycený, přímý nebo rozvětvený.

2. Přípravek podle bodu 1 vyznačující se tím, že obsahuje 5 až 30 hmotn. dílů sloučeniny obecného vzorce VII a 10 až 60 hmotn. dílů alespoň jednoho guanidinového derivátu obecných vzorců I až VI ve formě báze nebo soli, přičemž zbytek do 100 hmotn. dílů tvoří voda.
3. Přípravek podle bodu 1 a 2 vyznačující se tím, že obsahuje přísadu hydratačního činidla, s výhodou glycerolu a/nebo propylenglykolu a/nebo polyethylenglykolu 200 až 4 000.