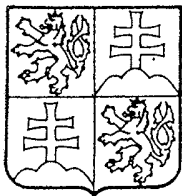


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

271 172

(11)

(13) 81

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 31/245

(21) PV 7847-88.F
(22) Přihlášeno 29 11 88

(40) Zveřejněno 12 01 90
(45) Vydáno 25 07 91

(75) Autor vynálezu

LONDÝN MIROSLAV ing.,
PROKOPOVÁ ALENA ing.,
TOMÁŠEK VÁCLAV ing.,
SVOBODA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
KRÁL JOSEF ing., POHOŘÍ - CHOTOŮŇ,
ŠEBESTÍK MOJMÍR RNDr., NYMBURK,
PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54)

Granulované anestetikum pro poikilo-
termní živočichy

(57) Granulované anestetikum s účinnou
látkou alkalickým hydrogensulfátem
ethyl-3-aminobenzoátu obsahuje 29 až 70 %
hmot. účinné látky, 29 až 70 % hmot. pří-
sad, které tvoří ve vodě rozpustné neu-
trální anorganické soli, například chlo-
rid sodný, síran sodný nebo hořečnatý,
s velikostí částic 0,3 až 0,8 mm s výho-
dou 0,5 mm, a 0,5 až 5 % hmot. pojiva
rozpustného v organických rozpouštědlech
na bázi polyvinylpyrrolidonu nebo hydro-
xypropylmethylcelulosy, přičemž velikost
granulovaného zrna se pohybuje v rozmezí
0,25 až 1,5 mm. Anestetikum lze použít
při transportu a umělém výtěru hospodář-
sky a sportovně důležitých ryb.

Vynález se týká anestetika, které obsahuje jako účinnou složku anestetikum na bázi alkalických hydrogensulfátů alkyl-3-aminobenzoátu používaného pro znehybnění pikilothermních obratlovců, zvláště ryb.

S rozšířením techniky umělého výtěru u většiny hospodářsky a sportovně důležitých druhů ryb bylo nutné zavést znehybnující a znecitlivňující prostředky pro ryby. K tomuto účelu byly používány doposud různé prostředky od podchlazení, elektronarkozy až po použití různých chemických sloučenin. Na účinný prostředek pro znehybnění ryb je kladena řada specifických požadavků: a) musí být rozpustný ve vodném prostředí; b) musí mít rychlý účinek; c) nesmí být toxický pro ryby, vodní živočichy a člověka; d) musí umožňovat řízenou anestezii; e) po aplikaci musí být samovolné zotavení ryb. Těmto požadavkům zčásti vyhovuje anestetikum na bázi methansulfonátu-3-aminobenzoátu, ale je nebezpečí toxicity při předávkování. Přípravek na bázi propyl-1-(1-fenylethyl)-5-imidazol-karboxylát je relativně drahý a biologicky špatně odbouratelný. Nebezpečí toxicity nehrozí u přípravku na bázi alkalického hydrogensulfátu alkyl-3-aminobenzoátu, jeho nevýhodou je však přítomnost alkalického hydrogensulfátu, který zvláště při předávkování značně zvyšuje kyselost vody, což má za následek poškození citlivých druhů ryb, zvláště pstruha.

Plnění uvedeného přípravku do sáčků není možné vzhledem k špatné sypnosti (sypný úhel je příliš veliký - 48 až 52°) a sypné hmotnosti (velmi nízká - cca 260 g/l) a vzhledem k tomu, že částice účinné látky jsou velmi křehké tyčinky, dochází při plnění k jejich roztírání a zadírání plnicího zařízení. Tyto nevýhody jsme se snažili odstranit přípravou farmaceutické směsi účinné látky s některými anorganickými přísadami, například chloridu sodného, síranu sodného, síranu hořečnatého, které nesmějí ovlivňovat kvalitu přípravku a musí být dobře rozpustné ve vodě. Vzhledem k velmi rozdílným sypným hmotnostem účinné látky a anorganické soli (účinná látka - 260 g/l, chlorid sodný - 1 180 g/l), docházelo při plnění k separaci složek, takže se nedařilo zachovat konstantní složení farmaceutické směsi. Rozdílnost jednotlivých složek je dále zřejmá ze srovnání sypných úhlů (účinná látka - cca 50°, anorganické soli - chlorid sodný - 34°).

Další podstatnou nevýhodou zvláště při plnění představují potíže s prašností směsi, což zhoršuje nejen kvalitu při uzavírání sáčků a tím i produktivitu, ale i hygienu práce.

Tyto nevýhody odstraňuje anestetikum pro pikilothermní živočichy podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že je granulované a obsahuje 29 až 70 % hmot. účinné látky alkalického hydrogensulfátu ethyl-3-aminobenzoátu, 29 až 70 % hmot. bezvodých anorganických přísad jako chloridu sodného, síranu sodného, hořečnatého nebo jejich směsí se zrněním 0,3 až 0,8 mm, s výhodou 0,5 mm a 0,5 až 5 % hmot. pojiva, přičemž velikost granulí se pohybuje v rozmezí od 0,25 do 1,5 mm. Frakce pod spodní hranici nesmí přesahovat 7 % hmot. Jako pojivo se používá polyvinylpyrrolidon s různými polymerizačními stupni nebo hydroxypropylmethylcelulosa. Při granulaci pro rozpuštění pojiv se jako organické rozpouštědlo použije nižší alkohol obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ethanol, popřípadě ve směsi s halogenalkanem obsahujícím 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 3 atomy chloru jako dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan.

Takto připravená granulovaná směs má optimální parametry pro plnění a přesné dávkování. Sypná hmotnost je v rozmezí 600 až 900 g/l, sypný úhel 38 až 44°. Granule jsou aglomeráty, ve kterých je účinná látka se solí spojena pojivem. Mají konstantní složení, čímž nedochází k separaci jednotlivých složek při plnění. Granule jsou dostatečně pevné, neroztírají se a nezadírají plnicí zařízení. Při použití jiných granuláčních pojiv s hydrofilními vlastnostmi, např. sacharosy, glukosy, oligo- a polyglykolů, se nedosáhlo žádaných účinků jak z hlediska stability účinné substance, tak i mechanických vlastností. Při použití těchto pojiv docházelo k rychlé degradaci účinné látky vlivem zvýšeného obsahu vody v granulátu a k jeho spékání.

Dále bylo prokázáno, že v granulátu podle vynálezu je účinná látka stabilizována a nedochází k její degradaci ani ztrátě účinnosti přípravku (viz tabulka 1). Vzorky účinné substance, směsi účinné substance s kuchyňskou solí (1 : 1 hmot.) a granulátu podle vynálezu byly přechovávány v běžných skladovacích podmínkách, tj. v suchu a při teplotách 14 až 20 °C. Vzorky byly uzavřeny ve skleněných tmavých lahvích se zabroušenou zátkou. V intervalech 1, 5, 10, 15 a 20 měsíců po vyrobení byly z částí vzorků připraveny anesteziální lázně vsypáním 0,5 g účinné látky do 5 litrů vody teplé 14 °C. Po 5 minutách bylo do lázně vkládáno po 6 kusech plotice obecné (*Rutilus rutilus*) hmotnosti přibližně 50 g. Účinek lázně byl hodnocen podle času pro dosažení 3. stupně anestezie u 4 ryb. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 1. Z výsledků uvedených v tabulce č. 1 jednoznačně vyplývá, že účinnost substance a směsi substance-kuchyňská sůl vykazují pokles a po 15 měsících skladování prakticky nevyhovují pro anestezii ryb. Účinnost granulátu anestetika pro ryby podle vynálezu (viz tabulka č. 1) se prakticky nezměnila po 20 měsících skladování. Granulovaná směs podle vynálezu byla testována na biologickou degradaci v prostředí na katedře technologie vody a životního prostředí VŠCHT Praha za použití standardní metodiky (Pitter, P.: Vodní hospodářství 25, 321 (1975); Pitter, P.: Water Research 10, 231 (1976)). Bylo prokázáno, že účinná látka v granulované směsi anestetika je v použitém zředění 1 : 20 000 až 25 000 biologicky degradována a je jak z biologického, tak ekologického hlediska nezávadná.

Výhodou granulovaného anestetika pro ryby, je její konstantní složení, lze ji snadno plnit a dávkovat do teplem lepitelného papíru nebo teplem lepitelné hliníkové fólie, do kapslí nebo tobolek. Velikost jedné dávky přípravku, a tím i množství účinné látky je možné zvolit v dost širokém rozmezí podle požadavku odběratele. Další výhodou granulátu podle vynálezu je to, že je nezávadný z hlediska bezpečnosti a hygieny práce a pro snadnou odbouratelnost i z ekologického hlediska.

Anestetikum podle vynálezu a jeho způsob přípravy je demonstrován na několika příkladech provedení.

Příklad 1

Ke zhomogenizované směsi chloridu sodného a natriumhydrogensulfát ethyl-3-aminobenzoátu se přidá cca 15 % hmot. roztok polyvinylpyrrolidonu v ethanolu. Takto navlhčená směs se zgranuluje běžným způsobem, usuší a prosítuje na vhodnou velikost částic, tj. síto s velikostí ok 1,5 mm maxim.

Složení granulátu:

Natriumhydrogensulfát ethyl-3-aminobenzoát	50 % hmot.
Chlorid sodný	48 % hmot.
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25)	2 % hmot.

Příklad 2

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se připraví granulát o tomto složení:

Natriumhydrogensulfát ethyl-3-aminobenzoát	34 % hmot.
Chlorid sodný	65 % hmot.
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90)	1 % hmot.

Příklad 3

Zhomogenizovaná směs chloridu sodného a natriumhydrogensulfát ethyl-3-aminobenzoátu se zvlhčí cca 10 % hmot. roztokem hydroxypropylmethylcelulose ve směsi ethanol-methylenchlorid v objemovém poměru 1 : 1. Tato vlhká směs se zgranuluje, usuší a prosítuje sítem s max. velikostí ok 1,5 mm.

Složení granulátu:

Natriumhydrogensulfát ethyl-3-aminobenzoát	55 % hmot.
--	------------

Chlorid sodný 43 % hmot.
 Hydroxypropylmethylcelulosa (Methocel E 50 Preminium) 2 % hmot.

Příklad 4

Stejným způsobem jako v příkladu 3 se připraví granulát o tomto složení:

Natriumhydrogensulfát ethyl-3-aminobenzoát 67,5 % hmot.
 Síran sodný bezvodý 30,0 % hmot.
 Hydroxypropylmethylcelulosa (Methocel E 50 Preminium) 2,5 % hmot.

Tabulka č. 1

Změna účinnosti anestetika v závislosti na době skladování

doba skladování v měsících											
1			5		10		15		20		
vzorek	čas	% účinnosti	čas	% účinnosti	čas	% účinnosti	čas	% účinnosti	čas	% účinnosti	
substance	3'40''	100	3'40''	100	4'00''	85,0	6'00''	56,67	9'00''	37,78	
subst. + NaCl	3'40''	100	3'40''	100	4'15''	81,92	5'00''	68,0	8'30''	40,96	
granulát	3'40''	100	3'45''	98,55	3'40''	100	3'45''	98,55	3'50''	97,14	

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Granulované anestetikum pro poikilothermní živočichy s účinnou látkou alkalickým hydrogensulfátem ethyl-3-aminobenzoátu, vyznačující se tím, že obsahuje 29 až 70 % hmot. účinné látky, 29 až 70 % hmot. přísad, které tvoří ve vodě rozpustné neutrální anorganické soli, například chlorid sodný, síran sodný nebo hořečnatý, s velikostí částic 0,3 až 0,8 mm. a 0,5 až 5 % hmot. pojiva rozpustného v organických rozpouštědlech na bázi polyvinylpyrrolidonu nebo hydroxypropylmethylcelulosy, přičemž velikost granulovaného zrna se pohybuje v rozmezí 0,25 až 1,5 mm.