

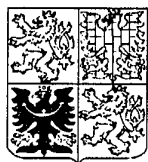
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

279 867

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **4096-88**

(22) Přihlášeno: 13. 06. 88

(30) Právo přednosti:
13. 06. 87 DE 87/3719764

(40) Zveřejněno: 15. 12. 94

(47) Uděleno: 26. 05. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12. 07. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 23 K 1/16
A 61 K 31/495
A 61 K 47/30
B 01 J 39/18
B 01 J 41/12

(73) Majitel patentu:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen, DE;

(72) Původce vynálezu:

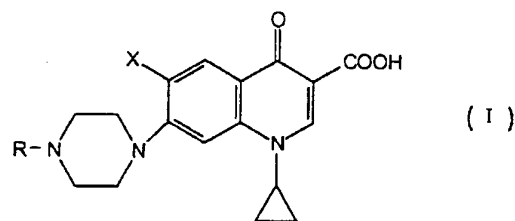
Lange Peter Michael dr., Leverkusen, DE;
Mitschker Alfred dr., Odenthal, DE;
Naik Arundev Haribahal, Leverkusen, DE;
Rast Hubert dr., Leverkusen, DE;
Scheer Martin dr., Wuppertal, DE;
Voegel Herbert dr., Leverkusen, DE;

(54) Název vynálezu:

Přísada do krmiv pro zvířata

(57) Anotace:

Popisuje se přísada do krmiv, která obsahuje jako účinnou složku iontoměničovou pryskyřici s navázaným derivátem chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I, ve kterém R znamená vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a X znamená atom fluoru, chloru nebo nitroskupinu.



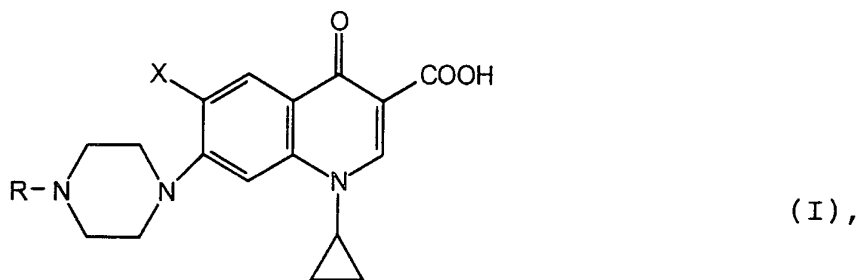
Předložený vynález se týká přísady do krmiv, která obsahuje jako účinnou složku iontoměničovou pryskyřici s navázanými deriváty chinolonkarboxylové kyseliny.

Je již dlouhou dobu známo vázat farmaceuticky účinné látky na iontoměničové pryskyřice, například proto, aby se účinné látky s výrazným vlastním zápachem učinily lépe použitelné (srov. švýcarský patentový spis č. 383 552). Je rovněž známo vázat farmaceuticky účinné látky na iontoměničové pryskyřice, aby se umožnilo rovnoměrné uvolňování účinné látky po delší časové období (srov. EP-OS 42 818).

Dále je známo vázat anthelminticky účinné látky na iontoměničové pryskyřice, aby se ovlivnila chuť účinných látek (srov. DE-OS 3 028 082).

Chinolonkarboxylové kyseliny a jejich deriváty, vázané na iontoměničové pryskyřice, nebyly dosud ještě známe.

Předmětem předloženého vynálezu je přísada do krmiv, která spočívá v tom, že obsahuje jako účinnou složku iontoměničové pryskyřice s navázanými deriváty chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

X znamená atom fluoru, atom chloru nebo nitroskupinu.

Předložený vynález se rovněž týká způsobu výroby iontoměničových pryskyřic s navázanými deriváty chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se na iontoměničové pryskyřice působí roztoky nebo suspenzemi derivátů chinolonkarboxylových kyselin shora uvedeného a definovaného obecného vzorce I ve vodě nebo v polárních rozpouštědlech.

Předložený vynález se rovněž týká použití iontoměničových pryskyřic, obsahujících navázané deriváty chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I, ke zlepšení chuti jakož i ke zpomalenému odevzdávání derivátů chinolonkarboxylové kyseliny vzorce I.

Jako iontoměničové pryskyřice přicházejí v úvahu jak kationické tak i anionické typy, přičemž jejich struktura může být gelovitá, popřípadě makroporézní. Jako základní monomery pro měniče iontů přicházejí v úvahu polymerovatelné monomery, které

se mohou odpovídající funkcionalizací přeměnit na katexové, popřípadě anexové pryskyřice. Jako monomery lze uvést například estery metakrylové kyseliny, metakrylonitril, jakož i deriváty styrénu. Jako další komonomery se k výrobě základních polymerů používají polyvinylové sloučeniny, jako například divinylbenzen, etylenglykoldimetakrylát nebo metylenbisakrylamid. Jako nosiče pro deriváty chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I jsou rovněž vhodné pryskyřice, vyrobené kondenzací, které vedou ke katexovým, popřípadě anexovým iontoměničům, jako například pryskyřice, vznikající reakcí fenolu, formaldehydu s polyaminy.

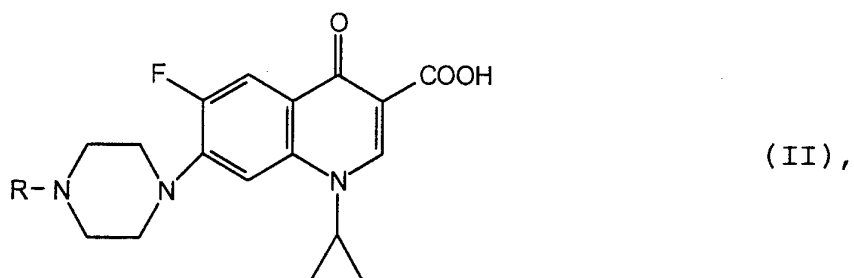
Použitelné iontoměničové pryskyřice nejsou nové. Výroba těchto pryskyřic se popisuje například v Ullmanns Enzyklopädie der techn. Chemie., sv. 13, str. 299-305, 4. vydání. Výhodné makroporézní pryskyřice mohou obsahovat póry s rozdílnými objemy. Stupeň zesítnění vhodných iontoměničových pryskyřic má činit výhodně až 20 % a zvláště výhodně až 12 %. Syntetické pryskyřice jsou přítomny v zrnění, při kterém se velikost částic pohybuje od 50 do 1300 μm , výhodně od 100 do 300 μm .

Zvláště nutno uvést použití rozemletých iontoměničů. Mletí lze přitom provádět před nebo po navázání chinolonkarboxylových kyselin vzorce I.

Iontoměničovými pryskyřicemi, které se mohou používat a které jsou obvyklé na trhu, jsou Lewatit^(R), Amberlite^(R), Dowex^(R).

Chinolonkarboxylové kyseliny vzorce I a jejich výroba jsou známy (DE-OS 3 033 157).

Jako účinné látky jsou výhodné chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam.

Zvláště výhodné jako účinné látky jsou chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce II, ve kterém R znamená atom vodíku, metylovou skupinu nebo etylovou skupinu.

Jako účinné látky lze jmenovat zejména 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)- nebo 4-metyl- nebo 4-etyl-1-piperaziny)chinolon-3-karboxylovou kyselinu.

Zvláště výhodnou účinnou látkou je 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)chinolon-3-karboxylová kyselina.

Zcela zvláště výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny, známé pod obchodními názvy Ciprofloxazin a Enrofloxazin.

Množství derivátů chinolonkarboxylových kyselin, které je navázáno na iontoměničové pryskyřice, se pohybuje v závislosti na typu pryskyřice mezi 10 a 150 % hmotnostními, vztaženo na vysušenou iontoměničovou pryskyřici.

Pokusy s uvolňováním účinné složky ukazují, že účinná látka se zvláště dobře uvolňuje v kapalinách s hodnotou pH od 1 do 3.

Výroba iontoměničových pryskyřic, které obsahují navázané deriváty chinolonkarboxylové kyseliny vzorce I, se provádí ve vodě nebo v polárních organických rozpouštědlech, jako například v alkoholech, jako v metanolu nebo etanolu, v ketonech, jako acetonu nebo v jejich směsích. Zvláště výhodně se pracuje ve vodě. Iontoměničová pryskyřice a účinná látka se přitom míchají tak dlouho (například 5 až 24 hodin) ve vodě při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě, až je veškerá účinná látka zcela navázána.

Jak již bylo uvedeno, dají se iontoměničové pryskyřice, obsahující v navázaném stavu deriváty chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I, používat k výrobě léčiv. Jako taková lze výhodně jmenovat léčiva pro zvířata.

Farmaceutickými přípravky, vhodnými pro zvířata, jsou například takové, u kterých má význam zlepšení chuti při aplikaci nebo u kterých je požadováno zpomalené uvolňování účinné látky po aplikaci.

Těmi jsou například pevné přípravky, jako prášky, premixy nebo koncentráty, granuláty, peletky, tablety, boli, kapsle; suspenze, které se mohou aplikovat perorálně nebo perkutánně. Vyrábějí se tím, že se pryskyřice, obsahující navázanou účinnou látku, suspenduje v nosné kapalině, popřípadě za přídavku dalších pomocných látek jako smáčedel, barviv, látek podporujících resorpci, konzervačních prostředků, antioxidačních prostředků, prostředků k ochraně proti světlu.

Přidáním látek, které zvyšují viskozitu, se mohou tyto suspenze aplikovat také jako t. zv. "polopevné" přípravky, jako jsou například masti. Přípravky tohoto typu se mohou používat zejména k léčení onemocnění vemene (mastitidy), nebo jako orální pasty u koček, psů a koní.

K výrobě pevných přípravků se pryskyřice s navázanou účinnou látkou smísí s vhodnými nosnými látkami, popřípadě za přídavku pomocných látek, a směs se převede na žádanou formu.

Jako nosné látky lze jmenovat všechny fyziologicky snášenlivé pevné inertní látky. Jako takové slouží anorganické a organické látky. Anorganickými látkami jsou například chlorid sodný, uhličitany, jako uhličitán vápenatý, hydrogenuhličitany, oxidy hliníku, kyselina křemičitá, aluminy, srážený nebo koloidní oxid křemičitý, fosfáty. Organickými látkami jsou například cukry, celulóza, poživatiny a krmiva jako práškové mléko, živočišné moučky, obilné mouky a obilné šroty a škroby.

Pomocnými látkami jsou konzervační prostředky, antioxidační prostředky, barviva, jakož i shora již uvedené další pomocné látky.

Dalšími vhodnými pomocnými látkami jsou kluzné látky a lubrikační prostředky, jako například hořečnatá sůl kyseliny stearové, kyselina stearová, mastek, bentonit, látky umožňující rozpad, jako jsou škroby nebo příčně zesítěný polyvinylpyrrolidon, pojidla, jako například škrob, želatiny nebo lineární polyvinylpyrrolidon, jakož i suchá pojidla, jako je mikrokryсталická celulóza.

Za účelem výroby suspenzí se pryskyřice, obsahující navázanou účinnou látku, disperguje v nosném prostředí pokud možno homogenně, popřípadě za přídavku dalších pomocných látek, jako smáčedel, konzervačních prostředků nebo látek, zvyšujících viskozitu.

Jako nosné kapaliny lze uvést všechna homogenní rozpouštědla a směsi rozpouštědel, zejména však vodu.

Jako smáčedla (dispergátory) lze uvést:

- 1) anionaktivní tenzidy, včetně emulgátorů, jako je natriumlaurylsulfát, sulfatované étery mastných alkoholů, monoetanolamoniová sůl mono- a dialkylpolyglykoléterorthofosfátů, ligninsulfonáty nebo dioktylsulfosukcinát;
- 2) kationaktivní tenzidy, včetně emulgátorů, jako je cetyltrimetylamoniumchlorid;
- 3) amfolytické tenzidy, včetně emulgátorů, jako je di-natrium-N-lauryl- β -iminodipropionát nebo lecitin;
- 4) neionogenní tenzidy včetně emulgátorů, jako je polyoxetylovaný ricinový olej, polyoxetylovaný sorbitan-monooleát, sorbitan-monostearát, etylalkohol, glycerinmonostearát, polyoxyetylenstearát, alkylfenolpolyglykoléter, Pluronic^(R).

Zvláště výhodné jsou neionogenní tenzidy.

Dalšími pomocnými látkami jsou například: barviva, tj. všechna barviva, která jsou přípustná k aplikaci zvířatům, která mohou být v rozpuštěném nebo suspendovaném stavu;

antioxidační prostředky, jako například siřičitany nebo metasiřičitany, jako kaliummetabisulfit, askorbová kyselina, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, tokoferol;

zahušťovadla, popřípadě látky zvyšující viskozitu, jako například anorganická zahušťovadla, jako bentonity, koloidní kyselina křemičitá, monostearát hlinitý, organická zahušťovadla, jako deriváty celulózy, polyvinylalkoholy a jejich kopolymery, akryláty a metakryláty, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, polyetylglykoly, vosky, arabská guma a xanthan, nebo směsi uvedených látek.

Intoměničové pryskyřice, obsahující v navázaném stavu účinnou látku, se mohou přidávat jako takové nebo ve formě premixů, nebo ve formě krmivových koncentrátů ke krmivu.

Premixy a krmivové koncentráty jsou směsmi účinné látky s vhodnou nosnou látkou.

K nosným látkám počítáme jednotlivá krmiva nebo jejich směsi, jakož i shora uvedené inertní nosné látky.

Navíc mohou obsahovat další pomocné látky, jako například látky, regulující tekutost a mísitelnost, jako jsou například kyseliny křemičité, bentonity a ligninsulfonáty. Kromě toho se mohou přidávat také antioxidační prostředky, jako butylhydroxytoluen, nebo konzervační prostředky, jako kyselina sorbová nebo vápenatá sůl propionové kyseliny. Kromě toho se mohou k premixům přimíchávat za účelem vázání prachu kapaliny jako parafinové oleje, rostlinné oleje a propylenglykoly.

Pryskyřice, které obsahují účinné látky v navázaném stavu, mohou být v přípravcích samotné, nebo v nich mohou být ve směsi s dalšími účinnými látkami, minerálními solemi, stopovými prvky, vitaminy, bílkovinami, barvivy, tuky nebo chuťovými přísadami.

Dalšími účinnými látkami mohou být například peniciliny, jejich soli a jejich deriváty, jako například sůl penicilinu G s prokainem nebo její deriváty, jako Oxacillin nebo Cloxacillin.

Aplikace iontoměničových pryskyřic s vázanými účinnými látkami se provádí výhodně spolu s krmivem.

Ke krmivům počítáme jednotlivá krmiva rostlinného původu, jako seno, řepy, obilí, vedlejší produkty z obilí, jednotlivá krmiva živočišného původu, jako maso, tuky, mléčné produkty, kostní moučku, produkty z ryb, dále jednotlivá krmiva jako jsou vitaminy, proteiny, aminokyseliny, například DL-methionin, soli jako vápno a chlorid sodný. Ke krmivům počítáme také doplňková krmiva, hotová krmiva a směsná krmiva. Ta obsahují jednotlivá krmiva ve složení, které zajišťuje vyváženou výživu co do potřeby energie a proteinů, jakož i co do zásobování vitaminy, minerálními solemi a stopovými prvky.

Koncentrace iontoměničových pryskyřic v krmivu činí obvykle 0,01 - 500 ppm, výhodně 10 - 200 ppm.

Příklady provedení

Příklad 1

100 ml suspenze 5 g Enrofloxacinu v demineralizované vodě se míchá s 35 ml Lewatitu^(R)S 100 v H⁺-formě až do vyčerení vodné fáze. Potom se tento postup opakuje tak dlouho, dokud se (až také po 24-hodinovém míchání) nedosáhne čiré vodné fáze. Po oddělení pryskyřice se zvážením vysušené pryskyřice před a po navázání účinné látky určí navázané množství Enrofloxacinu. Při tomto pokusu se navázalo 7,7 g Enrofloxacinu.

Příklad 2

27,14 ml Lewatitu^(R) SPC 108 v H⁺-formě se míchá společně s 5000 ml demineralizované vody s 782 g Enrofloxacinu přes noc. Pryskyřice se izoluje od čiré vodné fáze a dvakrát se promyje vždy stejným objemem vody, jako je objem zfiltrované pryskyřice. Po 48-hodinovém sušení ve vakuové sušárně při 60 °C se získá 1496 g přípravku podle vynálezu.

Příklad 3

80 ml Lewatitu^(R) CNP v H⁺-formě se míchá společně s 500 ml demineralizované vody a 8 g Enrofloxacinu při teplotě 60 °C. Po tříhodinovém míchání je vodná fáze čirá. Na iontoměničovou pryskyřici se přitom navázala veškerá účinná látka.

Příklady, ilustrující složení prostředků

Příklad 4

Premix pro léčivo, aplikované formou krmiva

iontoměničová pryskyřice, obsahující Enrofloxacin, získaná podle příkladu 2 (4,85 g odpovídá 2,5 g Enrofloxacinu)	4,85 kg
pšeničná mouka	95,15 kg
	100,00 kg

Příprava:

Látky se homogenně smísí v mísiči.

Příklad 5

Premix pro léčivo, aplikované formou krmiva

iontoměničová pryskyřice, obsahující Enrofloxacin, získaná podle příkladu 2 (9,7 g odpovídá 5,0 g Enrofloxacinu)	9,7 kg
rostlinný olej	4,0 kg
mletý vápenec	86,3 kg
	100,0 kg

Mletý vápenec se předběžně smísí s rostlinným olejem a v této směsi se homogenně rozptýlí pryskyřice, která obsahuje navázanou účinnou látku.

Příklad 6

Složení orální pasty (například pro psy a kočky)

iontoměničová pryskyřice, která obsahuje v navázaném stavu Enrofloxacin, získaná podle příkladu 2 (1,88 g odpovídá 1 g Enrofloxacinu) střední hodnota částic 0,1 mm	1,88 kg
glycerol	10,00 g
benzylalkohol	1,00 g
aroma	0,20 g
metylhydroxypropylcelulózový gel (2%) do 100 ml	

Příprava:

2% metylhydroxypropylcelulózový gel se připraví obvyklým způsobem. V tomto gelu se rozpustí benzylalkohol a aroma a suspenduje se účinná látka podle vynálezu.

Příklad 7

Složení granulátu

1. Iontoměničová pryskyřice, která obsahuje v navázaném stavu Enrofloxacin, získaná podle příkladu 2 (18,8 g odpovídá 10,0 g Enrofloxacinu)	18,8 g
2. laktóza	50,0 g
3. kukuřičný škrob	29,2 g
4. želatina	2,0 g
	100,0 g

Příprava:

Látky 1, 2 a 3 se smísí. Z látky 4 se připraví roztok želatiny za použití 22,0 g vody. Pomocí tohoto roztoku se hněte směs látek 1, 2 a 3. Pevné těsto se rozdrobí na menší kousky pomocí rašple a ty se potom vysuší a poté se proséváním získá požadovaná velikost částic.

Příklad 8

Směs

Iontoměničová pryskyřice, která obsahuje v navázaném stavu Enrofloxacin, získaná podle příkladu 2	12,5 kg
mletý vápenec	86,0 kg
polyoxetylovaný ricinový olej	1,5 kg
	100,0 kg

Rozemletý vápenec se předběžně smísí s polyoxyetylovaným ricinovým olejem a k získané směsi se přidá účinná látka a homogenně se rozptýlí.

Příklady, ilustrující schopnost iontoměničových pryskyřic Lewatitu CNP LF a Lewatitu OC 1050 vázat účinnou látku:

Lewatit CNP LF

Lewatit CNP LF je slabě kyselým, makroporézním katexem s vysokou vazební schopností. Používá se například pro úpravu pitné vody a roztoků v potravinářském průmyslu. Základní kostru tvoří polyakrylová kyselina, která obsahuje jako funkční skupiny zbytky karboxylových kyselin. Používá se ve tvaru kuliček s velikostí částic v rozsahu od 0,1 do 1,3 mm, vždy v H^+ -formě.

Příklad 9

Pokusy s Lewatitem CNP LF v rozemletém stavu na schopnost vázat Ciprofloxacin (betain) při teplotě 20 °C

Různé směsi rozemletého iontoměniče (50 % < 130 μm , 90 % < 250 μm), Ciprofloxacinu a vody (srov. tabulku 1) se míchají 24 hodin při teplotě místnosti. V průběhu této doby se na iontoměničovou pryskyřici váže 28,6 % Ciprofloxacinu (směs 1). Původní směs ve formě suspenze se stane čirou, což je důkazem úplného navázání Ciprofloxacinu.

Jak oddělený filtrát, tak i vysušená iontoměničová pryskyřice s navázanou účinnou látkou, nechutnají hořce, což je důkazem toho, že předložený Ciprofloxacin je navázán kvantitativně a stabilně.

Příklad 10

Pokusy s nerozemletým Lewatitem CNP LF na schopnost vázat Ciprofloxacin (betain) při teplotě 60 °C (srov. tabulku 1)

Vázání účinné látky na iontoměničovou pryskyřici při zvýšených teplotách postupuje jednak rychleji a navíc se dosáhne zvýšení vazební kapacity nad 37,5 %.

při teplotě 60 °C bylo dosaženo:

- rychlejšího navázání účinné látky na iontoměnič, což je způsobeno lepší rozpustností účinné látky při zvýšených teplotách;
- vazební kapacita při teplotě 60 °C se zvýší na 37,5 až 44 % oproti 28,7 až 37,5 % při teplotě 20 °C.

Lewatit OC 1050

Lewatit OC 1050 je slabě kyselým, vysoce makroporézním katexem v jemné zrnité formě (0,1 až 0,5 mm). Základním skeletem je

polymetakrylová kyselina a jako funkční skupiny obsahuje zbytky karboxylové kyseliny $\text{R-CH}_2\text{-COOH}$.

Pro pokusy s Ciprofloxacinem se iontoměničová pryskyřice používá v H^+ -formě.

Tabulka 1:

Pokusy, ilustrující schopnost Lewatitu CNP LF vázat Ciprofloxacin

Typ Lewatitu CNP LF	Lewatit CNP LF v rozemletém stavu	Lewatit CNP LF v nerozemletém stavu	
Teplota	20 °C	60 °C	
Směs č.	1	9	10
Složení směsi:			
Ciprofloxacin	20 g	20 g	30 g
Lewatit CNP LF	50 g	50 g	50 g
demineralizovaná voda	500 g	800 g	800 g
Teoretický stupeň navázání při kvantitativním navázání účinné látky (vztaženo na vysušený "komplex" iontoměnič-Cipro)	28,6 %	28,6 %	37,5 %
Supernatant po hodinách (makroskopický)	čirý/24 h	čirý/2 h	čirý/6 h
pH po hodinách	4,4	7,0	7,0
Vlhkost po vysušení	0,6 %	0,3 %	0,7 %

Příklad 11

Pokusy, ilustrující schopnost Lewatitu OC 1050 vázat Ciprofloxacin
(srov. tabulku 2)

S přihlédnutím k již dříve získaným poznatkům s Lewatitem CNP LF byly tyto pokusy prováděny při různých poměrech účinné látky a iontoměniče při teplotě 20 °C a při teplotě 60 °C. Vázání účinné látky při teplotě 60 °C se musí provádět za použití dvojnásobného množství vody, aby se získala suspenze s dostatečně nízkou viskozitou.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2:

Tabulka 2:

Pokusy, ilustrující schopnost Lewatitu OC 1050 vázat Ciprofloxacin

Směs č.	1	2
Složení směsi:		
Ciprofloxacin	20 g	20 g
Lewatit OC 1050	50 g	50 g
demineralizovaná voda	500 g	500 g
Teoretický stupeň navázání při kvantitativním navázání účinné látky (vztaženo na vysušený systém iontoměnič-Cipro)	28,6 %	28,6 %
Supernatant po 48 hodinách (makroskopický)	nebylo možno posoudit	nebylo možno posoudit
pH po 48 hodinách	6,2	6,2

Aplikační příklady:

Příklad A

Stanovení koncentrace účinné látky v krevním séru prasat, kterým byla spolu s krmivem aplikována iontoměničová pryskyřice, obsahující v navázaném stavu účinnou látku.

Selata s průměrnou hmotností 14,8 kg dostávají dvakrát denně vždy 0,3 kg krmiva, určeného pro pěstování selat, ke kterému bylo přimíseno udané množství Enrofloxacinu. Vždy jednu hodinu po krmení se zvířatům odebere krev a určí se obsah účinné látky v séru. Přitom byly zjištěny následující hodnoty:

obsah účinné látky (ppm)	obsah účinné látky v krevním séru v µg/ml	
	1 hodinu po prvním krmení	1 hodinu po druhém krmení
100	0,3	0,5
200	0,6	0,6
400	1,1	1,0

Příklad B

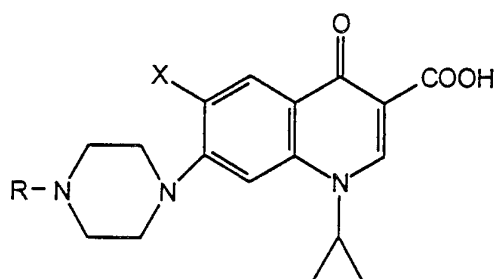
Stanovení přijímání medikovaného krmiva prasaty

Selata s průměrnou hmotností 14,8 kg dostávají dvakrát denně 0,3 kg krmiva, určeného pro pěstování selat, ke kterému byla přimísena čistá účinná látka Enrofloxacin, jakož i iontoměničová pryskyřice, obsahující účinnou látku v navázaném stavu. Po udaných časových intervalech se zjistí množství zbylého krmiva v kořtu. Přitom byly zjištěny následující hodnoty:

obsah účinné látky (ppm)	počet zvířat	zbylé krmivo v % po (minutách)		
		15	30	60
0	9	5	0	0
400 (čistá účinná látka)	12	80	70	70
400 (účinná látka vázaná na iontoměnič)	11	10	0	0

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Přísada do krmiv pro zvířata, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že jako účinnou složku obsahuje iontoměničovou pryskyřici s navázaným derivátem chinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

- R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
- X znamená atom fluoru, atom chloru nebo nitroskupinu.

Konec dokumentu
