



FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

267 302

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 35/64

(21) PV 8229-87.D
(22) Prihlásené 17 11 87

(40) Zverejnené 13 06 89
(45) Vydané 15 07 91

(75) Autor vynálezu

DUBAJ JÚLIUS RNDr., NITRA, ORSÁG ANDREJ
doc. MVDr., KOŠICE, DUBAJOVÁ JUSTINA RNDr.,
SZÉCHENYI ŠTEFAN RNDr., KRAVÁRIK DUŠAN
MVDr., HRUŠOVSKÁ ZUZANA RNDr., DUBAJOVÁ
DANA PhDr., SPIŠÁK MICHAL MVDr., KOVÁČ
ŠTEFAN MVDr., OROLÍNOVÁ IVETA, NITRA

(54)

Prípravok na prevenciu a terapiu infekč-
nej krívačky oviec

(57) Veterinárny prípravok na báze flavono-
idných látok z propolisu, ktorý sa dopo-
ručuje používať na prevenciu a terapiu
infekčnej krívačky oviec po dokonalom
chirurgickom ošetrení v 3 až 4 dňových
intervaloch. Prípravok obsahuje purifikov-
vaný komplex flavonoidov z propolisu,
chlorid zinočnatý, septonex, izopropylmy-
ristát a pomocné látky podľa druhu lie-
kovej formy. Prípravok je upravený do
liekových foriem ako roztok, spray a ma-
st. S výhodou sa používa pre vonkajšiu
aplikáciu najmä pri pododermatitís infe-
ctiosa ovis a ostatných zápaloch paznech-
tovej škráry pri zvieratách, kde sa uplat-
ňuje najmä jeho hojivý a antimikróbny
účink. Za významné je potrebné považo-
vať skutočnosť, že prípravok podľa vy-
nálezu neobsahuje antibiotikum a dosahu-
jú sa ním takmer rovnaké účinky ako s vy-
soko účinnými antibiotikami. Vzostup an-
tibiotikoterapie vo veterinárnej medicíne
má negatívny dopad na užitočnosť hospo-
dárskych zvierat a ich produktov. Preto
v poslednom období pri ochrane zdravia

zvierat nadobúda význam používania fyzi-
ologických prostriedkov v takých prípadoch,
kedy ich konečná efektívnosť predčí anti-
biotikoterapiu.

Vynález sa týka zloženia prípravku určeného na prevenciu a terapiu infekčnej krívačky oviec.

Pri rozvoji chovu oviec má zdravotný stav stáda významnú úlohu. Zvyšovanie užitočnosti oviec je potrebné robiť cieľavedomou, dôslednou a systematickou prevenciou, prípadne terapiou chorôb aj na pohybovom ústrojenstve, pričom obzvlášť treba dbať na účinné znižovanie strát spôsobaných každoročne infekčnou krívačkou oviec /pododermatitis infestiosa ovis, CFR, foot rot/, ktorá je v našich podmienkach dosť rozšírená. Straty spôsobené v dôsledku ortopedických chorôb na paznechtov oviec sú veľké. Výskyt ochorenia sa v našich chovoch odhaduje v priemere na 20 % z celkového počtu oviec /Tkáč J., Bányai Š.: Poznatky pri prevencii a liečbe chorôb pohybového aparátu u oviec. In: Zborník "Prevencia chirurgicko-ortopedických chorôb u hovädzieho dobytká a oviec", VŠV Košice, 1980, s.77-84/. Ochorenie je známe na celom svete. V posledných rokoch vynakladá veterinárna služba i farmaceutický priemysel veľkú snahu na prevenciu a terapiu tohoto ochorenia, ktoré však i napriek tomu naďalej pretrváva.

Infekčná krívačka oviec v určitých obdobiach masovo postihuje väčšiu časť stáda. Etiológia ochorenia nie je jednoznačne dokázaná, aj keď za pôvodcu je považovaný *Bacteroides nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*. *Spirochaeta penortha* a *Corynebacterium pyogenes* infekciu často sprevádzajú /Johnson R., Swift B.L.: Diseases of sheep. Second edition, 1982, Philadelphia/. Infekčná krívačka oviec je charakterizovaná progresívnymi zápalovo-nekrotickými zmenami paznechtov. U chorých oviec je možné pozorovať krívanie rôzneho stupňa, pričom ťažko postihnuté zvieratá väčšinou ležia, alebo chodia po kolenách.

Prevenciou a liečbou infekčnej krívačky oviec sa zaoberá celý rad odborných pracovníkov u nás i v zahraničí /Čollák D., Janda J.: K problematike nákazlivej hniloby paznechtov oviec. Vet.Spofa 12, 1969, s.15-22; Junas J.: Niektoré poznatky o liečbe nákazlivej hniloby paznechtov oviec. Košice, 1966, s.147; Kapitančík B.; Vrtiak O.J., Jurčina A.: Skúsenosti s prevenciou a profylaxiou hromadného výskytu nákazlivého krívania oviec. In: Zborník referátov z III.sem. Zdravotné problémy v súčasných podmienkach chovu oviec, Prešov, 1977, s.13-15; Orság A., Hanko J., Oravkin C., Ledecký V.: Skúsenosti s použitím propolisu v traumatológii pohybového aparátu pri hovädzom dobytku. In: Zborník referátov II. medzinár. sympózia o propolise. Bratislava 1976, s. 229-231/. Všetky sa zhodujú v tom, že pri všetkých spôsoboch ošetrovania je potrebné vykonať chirurgické ošetrovanie, pri ktorom sa odstraňuje nielen prerastená rohovina, ale aj hnisavým zápalom zmenená časť paznechtovej škáry. Výsledky prevencie a liečby sú pri rôznych autoroch rozdielne aj po aplikácii toho istého prípravku.

Pôvodca ochorenia vydrží vo vlhkom i suchom prostredí najviac týždeň. Toto obdobie je dôležité z hľadiska zábrany rozširovania nákazy. Nákazu je možné účinne tlačiť okrem liečebného procesu aj preventívne, napr. v deziinfekčných brodiskách.

Na liečenie infekčnej krívačky oviec sa používa široká škála prípravkov, zväčša drastických, napr. formalín, síran meďnatý, kyselina octová, salicylová, fenol a pod. /Šimůnek J. a kol.: Veterinární receptář. Kůže a rány, Brno, 1984, s.99-116/. Výsledky najmä pri nedokonalom chirurgickom ošetrovaní nebývajú najlepšie. V začiatčnom období používania antibiotík a sulfonamidov vo veterinárnej medicíne pri lokálnej alebo celkovej liečbe boli dosahované uspokojujúce výsledky. Neskôr sa terapeutický efekt týchto liečiv, v dôsledku narastania rezistencie zárodkov znížil. Objavenie fe-

noménu prenosnej rezistencie už koncom 50-tých rokov tohoto storočia viedlo k závažným opatreniam v používaní antibiotík, najmä v oblasti ich mimozdravotníckeho používania /Krčméry V.: Mimosdravotnícke používanie antibiotík vo svetle inf. rezistencie. In: Zborník Sympózia o extrachromozomálnych faktoroch, Smolenice, 1970, s.41-66/.

Okrem prenosu rezistencie nežiadúcim faktorom využívania antibiotík je vytváranie reziduí v potravinárskych produktoch /Vodrážka J.: Nežiaduce vlastnosti vet. liečiv najmä so zameraním na rezidua. In: Zborník prednášok "Možnosti negatívnych vlastností liečiv užívaných vo veľkochovoch hosp. zvierat, Nový Smokovec, 1977, s.1-21/. V súčasnosti používanie antibiotík pre lokálnu aplikáciu nie je preto odporúčané.

V poslednom desaťročí boli pre profylaxiu infekčnej krívačky oviec testované viaceré vakcíny s pomerne dobrými výsledkami /Valach Z., Jagoš P., Horák F., Knesl J.: Použitie vakcíny Clovax pri likvidácii infekčnej chelodermatitídy u oviec. In: Zborník ref. z III.sem. "Zdravotné problémy v súčasných podmienkach chovu oviec, Prešov, 1977, s.15-21/. Tento spôsob prevencie infekčnej krívačky zatiaľ však u nás nenašiel širšieho uplatnenia.

Za pozitívne treba označiť používanie dezinfekčných brodísk. Ich používaním je možné prerušiť cyklus pôsobenia patogénov a tak zabrániť ďalšiemu rozširovaniu infekcie.

Pri klinickom overovaní prípravku Panteprol a.u.v. /Bioveta n.p. Nitra/, založenom na báze propolisových flavonoidov, ukázal sa určitý liečebný efekt tohoto prípravku aj pri ošetrovaní infekčnej krívačky oviec /Orság A. a kol.: Klinické využitie prípravku Panteprol a.u.v. vo veterinárnej praxi. In: Správa o výsledkoch získaných pri riešení VHC č. 5, VŠV Košice, 1984/. Podobné dobré výsledky pri liečbe tohoto ochorenia dosiahli aj ďalší autori pri klinickom overovaní prípravku Panteprol a.u.v. /Záverečná správa Panteprol a.u.v., Bioveta n.p. Nitra, 1985/.

S ohľadom na predbežné výsledky terapie infekčnej krívačky oviec prípravkom na báze flavonoidov propolisu i s poznatkami, že propolis pre určité indikácie je žiaduce doplniť z hľadiska účinných zložiek, experimentálne sme overili účinnosť viacerých variácií propolisu pre terapiu infekčnej krívačky oviec. Ako najvhodnejšia pre túto indikáciu sa ukázala variácia flavonoidov propolisu obohatených o septonex a zinok. Dobré granulačno epitelizačné vlastnosti propolisu vhodne dopĺňa septonex v spektre antimikrobiálneho zvýšenia účinnosti a zinok v stimulácii nešpecifických obranných mechanizmov organizmu a v ovplyvnení rohoviny.

Propolis je prírodná látka získaná a prepracovaná včelami z výťažkov pupeňov, listov, kory niektorých listnatých a ihličnatých stromov. Informácie o zložení propolisu sa objavujú od začiatku 20. storočia. Pri zložení propolisu vystupuje do popredia závislosť na geografických podmienkach, ročnom období, spracovaní včelami a na vplyve techniky a spôsobe zberu a spracovania propolisu. Vývoj charakteristiky propolisu je úzko spätý s vývojom fyzikálno-chemických analytických metód. Ako látky prevažne zodpovedné za farmakologickú aktivitu propolisu sú považované predovšetkým flavonoidy, aromatické kyseliny a fenoly /Lejeune B., Vennat B. a kol.: Propolis extraite et utilisations dans des champoing et lotions. Parfums, cosmétiques, aromes. 56, 1984, s.4-5; Metzner J. a kol.: Bioautographische Erfassung der antimikrobiel wirksamen Inhaltstoffe von Propolis. Pharmazie. 30, 1975, s.799-800; Popescu F., Gutu L., Palos E.: Metoda de determinare cantitativa a flavonoidelor din propolis si din preparatele cu propolis. Pat. Rom. 80825, 1983/.

Vzhľadom k antimikróbnej aktivite sú v propolise najviac študované flavonoidy /Vanhaelen M., Vanhaelen-Fastré R.: Propolis. Origine micrographie, composition chimique. J. Pharm. Belg. 34, 1979, 253-259/.

Biologické účinky propolisu sa dôslednejšie študujú asi posledné dve desaťročia. Propolisu sa všeobecne pripisujú účinky antimikróbne, protizápalové, regeneračné, anestetické, keratoplastické a pod. /Ghisalberti E.L.: Propolis: A review. Bee world 60, 1979, 59-84; Čížmarík J., Matel I.: Farmakológia propolisu. Včelár, 43, 1969 a, 230-231; Kivalkina V.P.: Effekt propolisa dlja imunologičeskoju reaktivnosť. 22. Int. Beekeep. Congr. Summ., 136, 1969, 316-318/. Farmakologické spektrum a účinnosť propolisu sa vhodne rozširuje v spojení s inými aktívne pôsobiacimi látkami.

Z biologických vlastností propolisu sa najväčšia pozornosť sústredila na jeho antimikróbny a antifungálny efekt. Experimentálne sa potvrdilo, že na propolis sú citlivé predovšetkým grampozitívne baktérie, zatiaľ čo gramnegatívne reagujú menej. Citlivé na propolis sú tiež acedorezistentné baktérie a huby /Lindenfelser L.A.: Antimicrobial activity of propolis. Am. Bee. J. 107, 1967, 90-92, 130-131; Suchý V., Mlynarčík D. a kol.: Panteprol, záverečná správa, Bioveta n.p. Nitra, 1985; Orság A., Mikula I. a kol.: Teraprol a.u.v., záverečná správa, Bioveta n.p. Nitra, 1986/. Zistilo sa tiež, že extrakt propolisu potencuje 10 až 100 násobne účinok antibiotík - penicilínu, streptomycínu, tetracyklínu a neomycínu a Staphylococcus aureus a Escherichia coli /Kivalkina V.P. a kol.: Rozdelenie petroléterového výťažku alkoholického extraktu propolisu a ich antimikrobiálna aktivita. In: Zborník referátov II. medzinár. symp., Bratislava, 1976, 98-102/.

Prvé liečebné prípravky z propolisu prináša 12. storočie pre liečenie infekčných zápalov dutiny ústnej a hrdla, ale iba 20. storočie skúma farmakologickú účinnosť propolisu vo vzťahu k jeho zloženiu /Lejeune B. a kol.: Propolis extraite et itilisations dans des champoings et lotions. Parfums, cosmetiques, aromes. 56, 1984, s. 4-5/.

Dobré terapeutické výsledky s propolisom boli získané v experimente už aj vo veterinárnej medicíne. Tak Šutta J. a kol. /Experimentálne a klinické skúsenosti s liečbou rán u domácich zvierat lokálnou aplikáciou alkoholického roztoku propolisu. Folia veterinaria, 18, 1974, 143-147/ sledoval pozitívny účinok extraktu propolisu na hojenie experimentálnej rany, na terapiu mokvajúcich zápalov kože ako aj dermatitíd roznej etiológie pri psoch. Dobré výsledky s použitím propolisu v traumatológii pohybového aparátu pri hovädzom dobytku uvádza Orság A. a kol.: Skúsenosti s použitím propolisu v traumatológii pohybového aparátu pri hovädzom dobytku. In: Zborník referátov II. medzinár. sympózia o propolise. Bratislava, 1976, s.229-231/. Stojko A., Furowitz A.J.: Próba zastosawania etanolowego ekstraktu propolisu w terapii otitis externa u psow. Medycyna weterin., 36, 1980, 110-113 /laboratórne a klinicky sledovali účinok extraktu propolisu na psoch so zápalom vonkajšieho zvukovodu so sledovaním kultivačného nálezu. Výsledky boli v 90 % veľmi dobré. Pri klinickom overovaní prípravku Panteprol a.u.v. uvádza Orság A. a kol. /Panteprol a.u.v., záverečná správa, 1985/, že priebeh liečby infekčnej krívačky oviec Panteprolom a.u.v. /prípravok na báze propolisu/ klinickým obrazom, dĺžkou liečby aj výskytom recidív plne zodpovedá priebehu terapie tejto choroby liečenej inými prípravkami ako Sulphopen, Chronicin spray, Sol. Chlunský a pod.

Použitie zinku v terapii so zámerom urýchlenia hojenia rán nie je nového dáta. V rôznych zmesiach a zásypoch sa soli zinku používajú v tejto indikácii dodnes. Vysoký obsah zinočnatých ionov v rade dehydrogenáz /glutamátdehydrogenáza, laktátdehydrogenáza/, v alkalickéj fosfátáze, karboanhydráze a v ďalších enzýmoch hovorí o význame zinku v procese hojenia rán. Nedostatok tohoto stopového prvku hojenia rán spomaľuje i keď mechanizmus tohoto účinku nie je s určitosťou známy (schilling J.A.: Wound healing. *Physiological Reviews* 48, 1968, 374-423/.

Priaznivý vplyv suplementácie zinkom perorálnou cestou na zdravotný stav zvierat ako aj jeho vplyv na urýchlené hojenie rán v experimentoch a v klinike popisuje veľa autorov. Lokálnou absorpciou zinku z rán liečených zinočnatými soľami sa zaoberajú práce Halmansa /Hallmans G.: Local absorption of zinc from wounds treated with different concentration of zinc sulphate. *Acta Dermatovener.* Stockholm. 58, 1978, 413-419; Hallmans G.: Local absorption of zinc from wound treated with various zinc compounds. *Acta Dermatovener.* Stockholm. 58. 1978, 251-253/, ktorý lokálne aplikoval na rany síran zinočnatý. Andermann G., Dietz M.: /The bioavailability and pharmacokinetics of three zinc salts: zinc pantothenate, zinc orotate and zinc sulphate. *Europ. J. Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 7, 1984, 233-239/ aplikovali parenterálne aj orálne pantotenát zinočnatý, síran zinočnatý a orotát zinočnatý. Závěry z týchto prác hovoria o zvýšení koncentrácie zinku v pečeni a v krvnom sére v závislosti od koncentrácie zinočnatých solí aplikovaných na rany.

Norman J. N. a kol. /Norman J. N., Rahmat A., Smith G.: Effect of supplement of zinc salts on the healing of granulating wounds in the rat and guinea pigs. *The J. of Nutrition*, 105, 1975, s.815-821; Effect of supplements of zinc salts on the healing of incised wounds in the rat and guinea pig. *The J. of Nutrition*, 105, 1975, s.822-826/ vo svojich prácach zisťovali vplyv zinku aplikovaného orálne, parenterálne a lokálne na mieru hojenia rán na chrbtoch kryš a morčiat. V týchto pokusoch nezistili rozdiely v miere hojenia rán pri uvedených troch rozdielnych spôsoboch aplikácie zinku.

Zinok však nepôsobí iba cestou metaloenzymov. Účastní sa priamo regulácie membránových a bunčných funkcií, ovplyvňuje činnosť T lymfocytov, uplatňuje sa v trofike thymu a lymfocytárneho aparátu a je súčasťou molekuly thymulínu /Matuška J.: Význam zinku pro imunitní systém u dětí, *Čs. Pediat.*, 41, 1986, s.414-417/. Zinok svojím postavením v metabolizme buniek ovplyvňuje bunkovú a humorálnu imunitu. Deficiencia zinku spôsobuje reverzibilnú atrofiu lymfoidného tkaniva thymusu, sleziny a lymfatických uzlín /Chandra, Puri, cit. Bíreš J., Vrzgula L.: Zinok ako imunomodulátor u prežúvavcov a ošípaných. *Veterinářství*, 2, 1988, s.62-64/.

Z patentovej literatúry využívania zinku pri liečbe infekčnej krívačky oviec sa zaoberá francúzsky patentový spis triedy A 61 K Medicament veterinaire et solution de bain de pieds pour le traitement du pietin des ovins, princíp ktorého je založený na kúpeli postihnutých končatín oviec v roztoku zinočnatých solí s prídavkom solí laurylsulfátu alebo laurylétersulfátu /Franc. pat. 2548023/.

Septonex /carbethopendecinium bromatum/ je osvedčený dezinfekčný úrostriedok široko používaný v lekárskej praxi. Jeho účinok nastupuje rýchlo a preniká aj do hĺbky tkaniva. Pri liečbe infekčnej krívačky oviec je výhodné, že pôsobí aj keratolyticky /Vodrážka J.: *Vet. farmakológia*, Košice, 1971, s.134-135/.

Prípravok na báze propolisu s určením na terapiu a prevenciu infekčnej krívačky oviec je pre túto oblasť indikácie doplnený zinkom a septonexom a pomocnými látkami upravený na liekovú formu roztok, spray a masť. Prípravok je štandardizovaný na obsah flavonoidov, zinku a septonexu. V tomto zložení dáva predpoklad pre použitie vo veterinárnej medicíne pri liečbe a prevencii infekčnej krívačky oviec - pododermatitis infectiosa ovis a ostatných zápalov paznechtovej škráry.

Prípravok podľa vynálezu obsahuje 0,030 až 0,050 hmotnostných dielov purifikovaného komplexu flavonoidov z propolisu, 0,070 až 0,090 hmotnostných dielov chloridu zinočnatého, 0,010 až 0,030 hmotnostných dielov bromidu karbetopendecínia a 0,040 až 0,060 hmotnostných dielov izopropylmyristátu. Ako vehikulum sa použije pre liekové formy roztok a spray vhodné organické rozpúšťadlo a pre liekovú formu masť vhodný masťový základ.

Prípravok podľa vynálezu sa používa pre vonkajšiu aplikáciu priamo alebo pomocou vatového tampónu. Krívajúcim ovciam sa aplikuje po základnom chirurgickom ošetrení chorých paznechtov. Pre utvorenie krycieho filmu je žiaduce nanášanie opakovať 2 až 3-krát vždy po zaschnutí. Po zaschnutí vytvorený plastický obväz je vyhovujúci na malé patologické ložiská, pri rozsiahlejších sa odporúča priložiť krycí obväz a tlakový obväz. Ošetrovanie a prevazy je potrebné robiť každý 3. až 4. deň do vyliečenia.

Príklad 1

Vyhovujúci natívny propolis po vizuálnej kontrole a stanovení obsahu flavonoidov sa vychladí na teplotu 0 °C a zhomogenizuje na častice veľkosti 5 mm. Zhomogenizovaný a vychladený propolis sa zaleje liehom 95 hmot. %, vychladeným na 0 °C v pomere 1 : 3, na jeden hmotnostný diel propolisu sa pridajú 3 hmotnostné diely liehu. Extrakcia propolisu liehom prebieha 7 dní pri teplote 0 °C. Počas extrakcie sa obsah každý deň 2 až 3 krát premieša. Po extrakcii sa z extraktu propolisu oddelia nerozpustné látky filtráciou alebo odstredení. Za účelom získania homogénneho extraktu propolisu sa extrakcia prevádza v takých pomeroch, aby sa získalo najmenej 100 l extraktu. Tento objem sa môže získať aj spojením viacerých extraktov. V extrakte sa stanoví obsah flavonoidov a v prípade potreby sa ich obsah upraví na 4 hmot. % buď vákuovým zahustením extraktu pri teplote neprevyšujúcej 50 °C alebo nariadením liehom 95 hmot. %. K extraktu sa pridá chlorid zinočnatý, septonex a izopropylmyristát a prípravok obsahoval 0,040 hmotnostných dielov komplexu flavonoidov, 0,080 hmotnostných dielov chloridu zinočnatého, 0,020 hmotnostných dielov septonexu /bromidu karbetopendecínia/ a 0,050 hmotnostných dielov izopropylmyristátu. Prípravok sa po technologickej kontrole rozplňuje do obalov ako roztok alebo obalov s rozprašovacím ventilom.

Príklad 2

Vyhovujúci natívny propolis po vstupnej kontrole sa extrahuje 95 hmot. % liehom v rovnakom pomere ako v príklade 1, ale extrakcia prebieha po dobu 7 dní pri teplote 20 až 25 °C. Počas extrakcie sa obsah každý deň 2 až 3 krát premieša. Po oddelení nerozpustných látok z extraktu filtráciou alebo odstredení sa extrakt uloží pri teplote -20 až -30 °C na dobu najmenej 24 hodín. Vypadnutý sediment sa oddelí z extraktu filtráciou alebo odstredení pri rovnakej teplote ako prebieha extrakcia.

Proces purifikácie extraktu propolisu pri nízkych teplotách sa opakuje dotiaľ, kým z extraktu vypadáva sediment. Získaný extrakt propolisu sa spracuje ďalej na hotový výrobok postupom uvedeným v príklade 1.

Príklad 3

Extrakt propolisu, pripravený postupom podľa príkladu 1 alebo 2 sa zahustí najlepšie na vákuovej odparke pri teplote neprevyšujúcej 50 °C tak, aby sa úplne odstránil lieh. V zahustenom extrakte propolisu sa stanoví obsah flavonoidov. Prídavkom účinných zložiek chloridu zinočnatého a septonexu a pomocných látok - slnečnicového oleja, izopropylmyristátu a včelieho vosku sa extrakt propolisu upraví na obsah 0,04 hmotnostných dielov komplexu flavonoidov z propolisu, 0,08 až 0,090 hmotnostných dielov chloridu zinočnatého, 0,02 hmotnostných dielov bromidu karbetopendecína, 0,05 hmotnostných dielov izopropylmyristátu a pomocnými látkami a získala sa lieková forma masťovitej konzistencie.

Hodnotenie účinnosti prípravku podľa vynálezu:

Prípravok podľa vynálezu bol overovaný v laboratórnych, predklinických a klinických pokusoch a v podmienkach terénnej veterinárnej praxe na farmách oviec. Overovanie účinnosti bolo vykonané na 1.726 kusoch chorých oviec. Prípravok bol aplikovaný vo forme spray lokálne po predchádzajúcom chirurgickom ošetrení chorých paznechtov. Účinnosť prípravku podľa vynálezu bola porovnávaná v experimente s etanolickým roztokom čistého propolisu /tab. č. 1/, ďalšími kombináciami propolisu /tab. č. 2/ a s prípravkami používanými pri liečbe infekčnej krívačky oviec /Chronicin spray, Solutio Chlumski - tab. č. 3/.

Podľa získaných poznatkov sa pozitívne výsledky dosiahli s prípravkom podľa vynálezu v experimentálnych podmienkach, klinických pokusoch aj v podmienkach terénnej veterinárnej praxe. Terapeutická účinnosť bola dokumentovaná v porovnávacích pokusoch ako proti čistému komplexu flavonoidných látok z propolisu vo forme spray, tak aj proti ostatným porovnávacím prípravkom. Vyššia účinnosť ako u prípravku podľa vynálezu, bola dosiahnutá iba po antibioteckom prípravku Chronicin spray. Po aplikácii prípravku podľa vynálezu sa dosiahla v predklinických pokusoch 88,6 % úspešnosť vyliečenia, v klinických pokusoch 92,4 % a v terénnej veterinárnej praxi 94,1 % úspešnosť vyliečenia. S Chronicin spray bola dosiahnutá takmer 100 % úspešnosť vyliečenia. Úspešnosť liečenia s prípravkom podľa vynálezu je v priamej závislosti aj s výsledkami testovania bakteriálnej aktivity v laboratórnych experimentálnych podmienkach.

Priemerná dĺžka liečenia chorých paznechtov oviec bola takmer vyrovnaná v predklinických a v klinických pokusoch a trvala v priemere 13 dní.

Pri overovaní znášanlivosti a neškodnosti prípravku podľa vynálezu sa nezistili pri ovciach nijaké vedľajšie nežiadúce reakcie.

U overovaného prípravku podľa vynálezu pre lokálnu aplikáciu pri infekčnej krívačke oviec je vzácna tá skutočnosť, že neobsahuje žiadne antibiotikum, čo je potrebné považovať za významné pri dosiahnutých liečebných výsledkoch. Vzostup antibiotikoterapie vo veterinárnej medicíne má negatívny dopad na užitočnosť hospodárskych zvierat a ich produktov.

Preto vývoj terapie smeruje k obmedzovaniu používania antibiotík a k vývoju a používaniu fyziologickejších prostriedkov i v takých indikáciách, ktoré pre prípravok podľa vynálezu uvádzame /za účelom odstránenia rozdielov vo výrobkoch z ovčieho mlieka/, čo má hlavne na Slovensku v dôsledku rozširovania chovu oviec nemalý význam.

Účinnosť prípravku podľa vynálezu pre liečenia infekčnej krívačky oviec je dokumentovaná nasledovnými tabuľkami.

Koncentrácia komplexu flavonoidov z propolisu bola vo všetkých porovnávaných prípravkoch rovnaká ako v prípravku podľa vynálezu.

Znamienko + znamená zónu inhibície do 2 mm okolo disku, znamienko ++ zónu inhibície do 5 mm okolo disku a znamienko +++ zónu inhibície nad 5 mm.

Testovanie baktericídnej aktivity prípravku podľa vynálezu v porovnaní k roztoku čistého komplexu flavonoidných látok z propolisu.

Tabuľka č. 1

| P. č. | Testovací kmeň | Prípravok podľa vynálezu ug/ml | | | | | Prípravok podľa vynálezu ug/ml | | | | | Komplex flavon. propolisu ug/ml | | | | | Komplex flavon. propolisu ug/ml | | | | |
|-------|--------------------|--------------------------------|----|-----|-----|-----|--------------------------------|----|----|----|-----|---------------------------------|----|----|----|----|---------------------------------|----|----|----|----|
| | | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 |
| 1. | Staph.aureus | + | + | ++ | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2. | Staph.epider. | + | + | + | ++ | ++ | ± | ± | ± | ± | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3. | E.coli | - | + | ++ | ++ | ++ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4. | Bac.cereus | ± | + | ++ | ++ | +++ | ± | + | ++ | ++ | +++ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5. | Bac.subtilis | + | ++ | ++ | ++ | +++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | + | + | + | ± | ± | ± | ± | + |
| 6. | Betahemolysprept. | + | ++ | ++ | ++ | ++ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7. | Strept.viridans | - | ++ | +++ | +++ | +++ | - | ± | ± | ± | + | - | - | ± | ± | ± | - | - | - | - | - |
| 8. | Pseudomonas aerug. | ± | + | + | ++ | +++ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9. | Proteus mirab. | + | ++ | ++ | ++ | ++ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10. | Coryn.pyogenes | + | ++ | +++ | +++ | +++ | - | - | - | - | - | ± | ± | ++ | ++ | ++ | - | - | - | - | - |
| 11. | Coryn.renale | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | - | - | - | - | - | + | + | + | ++ | ++ | - | - | - | - | - |

Testovanie baktericídnej aktivity prípravku podľa vynálezu
v porovnaní k ďalším variáciám komplexu flavonoidných látok z propolisu.

Tabuľka č. 2

| P. č. | Testovací kmeň | Komplex flavonoidov z propolisu + Septonex 0,020g/ml | | | | | Komplex flavonoidov z propolisu + ornidazol 0,010g/ml | | | | | Prípravok podľa vynálezu | | | | | Komplex flavonoidov z propolisu + fenol 0,050g/ml + kys.salicylová 0,100g/ml | | | | | | | | | |
|-------|-------------------|--|----|----|----|----|---|----|----|----|----|--------------------------|----|----|-----|-----|--|----|----|----|----|---|----|-----|-----|-----|
| | | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | | | | | |
| 1. | Coryn.pyogen. | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 2. | Coryn.renale | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 3. | Staph.aureus | - | - | - | + | + | - | - | - | - | + | - | - | - | + | + | - | - | - | + | + | - | - | + | + | + |
| 4. | Staph.epider. | - | - | - | - | + | - | ++ | ++ | ++ | ++ | - | ++ | ++ | ++ | ++ | - | ++ | ++ | ++ | ++ | - | ++ | +++ | +++ | +++ |
| 5. | Betahemol.strept. | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 6. | Bac.cereus | - | - | - | + | + | - | + | + | ++ | ++ | - | + | ++ | +++ | +++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 7. | Bac.subtilis | - | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 8. | Strept.viridans | - | - | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 9. | E.coli | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |

o Vplyv rôznych prípravkov na výsledky liečby septických zápalov škráry paznechtovej pri ovciach / predklinický pokus/.

Tabuľka č. 3

| Plemeno | Súbor | V e k | n | chorých oviec | chorých končatín: % | Chirurgické ošetrovanie: Ablácia, resekcia, excízia škráry a aplikácia prípravku | Rozsiahlosť septických symptómov | Terapeutický efekt po ošetrovaní - kontrola s preväzom v 3-dňových interval. | | | | | | Dĺžka liečenia v dňoch | Vyliečené končatiny v % | | | | | |
|---------|-------|-------|---|---------------|---------------------|--|----------------------------------|--|----|-------|-------|-------|------|------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|------|------|
| | | | | | | | | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | | | | | | | |
| Merino | I. | 4r. | 5 | 16 | 80% | Panteprol sprej | +++ | - | - | 2 | 12,5% | - | 4 | 25% | 4 | 25% | 4 | 12,6% | 15 | 62,5 |
| | II. | 4r. | 5 | 13 | 65% | Solutio Chlumsky | +++ | - | - | 1 | 7,6% | 1 | 7,6% | 3 | 22,8% | 2 | 15,2% | 15 | 53,2 | |
| | III. | 4r. | 5 | 13 | 65% | Chronicin sprej | ++ | - | 2 | 15,4% | 2 | 15,4% | 4 | 30,6% | 3 | 23,2% | 2 | 15,4% | 12 | 100 |
| | IV. | 4r. | 5 | 18 | | Prípravok podľa vynálezu | +++ | - | 3 | 16,5% | 3 | 16,5% | 6 | 33,6% | 2 | 11,5% | 2 | 11,0% | 12 | 88,6 |
| | V. | 4r. | 5 | 16 | | Komplex flavonoidov z propolisu + Sepsept 7ml | ++ | - | 2 | 12,5% | 2 | 12,5% | 4 | 25% | 3 | 18,7% | 2 | 12,6% | 11 | 81,3 |

Vplyv rôznych variácií prípravku podľa vynálezu na výsledky liečby septických zápalov škáry paznechtovej pri ovcích / klinické experimentálne pokusy/.

Tabuľka č. 4

| Plemeno | súbor | Vek v rokoch | n chorých oviec | n chorých končatín | | | | % výskytu chorých končatín | Stupeň klinických symptómov | Chirurgické ošetrenie: ablácia, resekcia, excízia škáry paznechtovej + aplikácia prípravku | Vyliečené končatiny v % | | | | Dĺžka liečenia v dňoch | Úspešnosť liečby v % | Diagnostikované pri všetkých ošetrovaných zvieratách. |
|---------|---------|--------------|-----------------|--------------------|------|-------|------|----------------------------|-----------------------------|--|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------|---|
| | | | | IH | PH | IP | PP | | | | 1. kontrola a preváz | 2. kontrola, ošetrenie a preváz | 3. kontrola, ošetrenie a preváz | 4. kontrola, ošetrenie a preváz | | | |
| Merino | I.3-5 | 13 | 13 | 1 | 2 | 5 | 5 | 24,9 | +++ | Prípravok podľa vynálezu | - | 4 | 5 | 3 | 12 | 92,4 | 5x |
| | | | | 4 | 3 | 4 | 3 | 2 | 3 | | | 5 | 30,8% | 38,5% | 23,1% | 85,0 | 2x |
| | | | | 1,9% | 3,8% | 9,6% | 9,6% | | | | | | | | | | |
| Merino | II.3-5 | 12 | 12 | 4 | 3 | 4 | 3 | 29,4 | +++ | Komplex flavonoidov z propolisu + ornidazol 0,010 g/ml | - | 2 | 3 | 5 | 14 | 85,0 | 2x |
| | | | | 4 | 3 | 4 | 3 | 2 | 3 | | | 5 | 16,6% | 24,9% | 41,5% | 85,0 | 2x |
| | | | | 8,4% | 6,3% | 8,4% | 6,3% | | | | | | | | | | |
| Merino | III.3-5 | 14 | 14 | 5 | 3 | 8 | 4 | 36,0 | +++ | KFP + Fenol 0,050 g/ml Kys. salicyl. 0,100g/ml | - | 2 | 5 | 6 | 14 | 65,0 | 1x |
| | | | | 5 | 3 | 8 | 4 | 2 | 5 | | | 6 | 10,0% | 25,0% | 30,0% | 65,0 | 1x |
| | | | | 9,0% | 5,4% | 14,4% | 7,2% | | | | | | | | | | |
| Merino | IV.3-5 | 10 | 10 | 4 | 3 | 6 | 3 | 40,0 | ++ | KFP + septonex 0,025g/ml | - | 2 | 5 | 6 | 14 | 80,6 | 2x |
| | | | | 4 | 3 | 6 | 3 | 2 | 5 | | | 6 | 12,4% | 31,0% | 37,2% | 80,6 | 2x |
| | | | | 10,0% | 7,5% | 15,0% | 7,5% | | | | | | | | | | |

KFP * komplex flavonoidov z propolisu

Diagnostikované pri všetkých ošetrovaných zvieratách.

Prehľad výsledkov pri liečení septických zápalov
škáry paznechtovej pri ovciach prípravkom
podľa vynálezu v terénnej praxi.

Tabuľka č. 5

| P. č. | N á z o v organizácie | Polnohospodársky podnik | n oviec v stáde | n ošetrených oviec | % chorých oviec | úspešnosť liečby v % | Dĺžka liečenia v dňoch |
|-------|-------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|----------------------|------------------------|
| 1. | O V Z Zvolen | JRD G | neuvedené | 150 | neuvedené | 68,0 | neuvedená |
| | | JRD K | " | 200 | | | |
| | | JRD B | " | 300 | | | |
| | | JRD S | " | 80 | | | |
| | | JRD SL | 3600 | 400 | | | |
| 2. | Š V Ť Prešov | JRD ŠM | 600 | 40 | 6,7 | 100 | 12 |
| | | ŠM CNV | 600 | 35 | 5,8 | | |
| 3. | O V Z Liptovský Mikuláš | JRD LO | neuv. | 52 | neuv. | 100 | 8 |
| | | ŠM P | 300 | 57 | 9,5 | 86,5 | neuvedená |
| | | ŠM LA | 300 | | | | |
| | | JRD IR | neuv. | 72 | | neuvedené | |
| 4. | O V Z Považská Bystrica | JRD P | 850 | 20 | 4,7 | neuvedené | |
| | | | | 20 | | | |
| 5. | O V Z N i t r a | JRD H | 250 | 40 | 16,0 | neuvedené | |
| | | JRD T | 200 | 15 | 7,5 | | |
| 6. | VÚBL Slov. Ľupča | JRD Po | 250 | 43 | 17,2 | 90,0 | 10 |
| | | | | 250 | 22 | | |
| Spolu | | | 7200 | 1546 | 9,7 | 88,9 | 10 |

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Veterinárny prípravok na prevenciu a terapiu infekčnej krívačky oviec vyznačený tým, že prípravok obsahuje 0,030 až 0,050 hmotnostných dielov purifikovaného komplexu flavonoidov z propolisu, 0,070 až 0,090 hmotnostných dielov chloridu zinočnatého, 0,010 až 0,030 hmotnostných dielov bromidu karbetopendecína, 0,040 až 0,060 hmotnostných dielov izopropylmyristátu a vehikulum pre požadovanú liekovú formu.
2. Prípravok podľa bodu 1 vyznačený tým, že pre liekovú formu roztoku a spray sa ako vehikulum použije lieh 95 hmot. %.
3. Prípravok podľa bodu 1 vyznačený tým, že pre liekovú formu masťovitej konzistencie sa ako vehikulum použije rastlinný olej a purifikovaný včelí vosk.