



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

253424

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 35/64

(22) Prihlášené 27 02 86

(21) [PV 1372-86.S]

(40) Zverejnené 12 03 87

(45) Vydané 15 10 88

(75)

Autor vynálezu

DUBAJ JÚLIUS RNDr. PhMr., DUBAJOVÁ JUSTÍNA RNDr. PhMr.,
HRUŠOVSKÁ ZUZANA RNDr., SZÉCHENYI ŠTEFAN RNDr.,
DUBAJOVÁ DANIELA PhMr., SPIŠÁK MICHAL MVDr.,
KOVÁČ ŠTEFAN MVDr., KRAVÁRIK DUŠAN MVDr., NITRA,
ORSÁG ANDREJ MVDr. doc. CSc., KOŠICE

(54) Prípravok na regeneráciu poškodeného tkaniva

1

2

Veterinárny prípravok, ktorý sa používa na regeneráciu poškodeného tkaniva ako granulans a epitalizans, dermatologikum a antiseptikum. Prípravok obsahuje v 1 hmotnostnom dieli 0,025 až 0,050 hmotnostného diela purifikovaného komplexu flavonoidov propolisu, 0,020 až 0,050 hmotnostného diela kyseliny pantoténovej, 0,0003 až 0,010 hmotnostného diela dvojmocného zinku a pomocné látky podľa druhu liekovej formy. Prípravok sa výhodne používa pre vonkajšiu aplikáciu priamo ako roztok, spray alebo masť v traumatológii, na operačné rany po suture, pri kastráciách ošípaných, pri rôznych dermatitídach, otitídach, gingivitídach, periodontitídach a tonsilitídach.

Vynález sa týka zloženia prípravku určeného na regeneráciu poškodeného tkaniva ako granulans a epitelizans, ďalej ako dermatologikum a antiseptikum vo veterinárnej medicíne.

V traumatológii rán v chirurgicko-ortopedickej praxi sa používa veľké množstvo liečebných prípravkov. K prirodzeným faktorom, zasahujúcim do procesu rýchlosti hojenia rán patrí okrem kyslíka, vitamínu C a aminokyselín aj prírodný produkt včiel — propolis, kyselina pantoténová a zinok, i keď mechanizmus ich pôsobenia zatiaľ nie je známy.

Najviac zo všetkých včelích produktov sa v poslednom období študuje otázka vzniku, tvorby, zloženia a terapeutických účinkov propolisu, a to ako v oblasti humánnej, tak aj veterinárnej farmakológie. Propolis sa všeobecne pripisujú účinky antibakteriálne, protizápalové, regeneračné a keratoplastické. Farmakologické spektrum a účinnosť propolisu sa značne rozširuje v spojení s inými aktívne pôsobiacimi látkami.

Propolis je živočíšna látka, získaná a prepracovaná včelami z výťažkov pupenov, listov a kôry niektorých listnatých a ihličnatých stromov. Včely využívajú propolis ako látku tmeliacu, odpudzujúcu vodu, ako konzervačný prostriedok a taktiež pre jeho fytoinhibičný účinok.

Vývoj charakteristiky propolisu je úzko spätý s vývojom analytických a fyzikálno-chemických metód v prvej a druhej polovici nášho storočia. Zloženie propolisu je premenlivé. Všeobecne sa udáva, že obsahuje okolo 30 % voskov, 50 až 60 % živíc a balzámov, 10 až 12 % silíc a asi 5 % peľu a mechanických nečistôt.

Najbohatšiu zložku propolisu predstavujú flavonoidy, ktorých bolo v propolise doteraz popísaných viac ako 20 a sú aj najviac študované, vďaka ich antimikróbnej aktivite.

Lejeune B. a kol. (Propolis extraits et utilisations dans des shampooings et lotions. Parfums, cosmétiques, aromes. 56, IV — V, 1984) označili za hlavných reprezentantov účinných zložiek propolisu tie flavonoidy, ktoré dokázali kvalitatívne a kvantitatívne vo všetkých vzorkách natívneho propolisu z rôznych geografických oblastí. Sú to: pinocembrín, quercetín, chryzín, galangín a tektochryzín.

Z biologických vlastností propolisu sa najväčší záujem sústredil na jeho antibakteriálny a antifungálny efekt. Z dosiahnutých výsledkov je možné zovšeobecniť, že na propolis sú citlivé predovšetkým grampozitívne baktérie, zatiaľ čo gramnegatívne reagujú menej. Citlivé na propolis sú tiež acidorezistentné baktérie a huby (Lindenfelser L. A.: Antimicrobial activity of propolis. Am. Bee. J. 107, 3, 90 — 92, 130 — 131, 1967). Zistilo sa tiež, že extrakt propolisu potencuje 10 až 100 násobne účinok antibiotík — penicilínu, streptomycínu, tetracyklínu a ne-

omycínu na *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli* (Kivalkina V. P. a kol.: Rozdelenie petroléterového výťažku alkoholického extraktu propolisu a ich antimikrobiálna aktivita. In: Zborník ref. II. medzinár. sympózia, Bratislava, 1976, 98 — 102).

Ďalej sa zistilo, že propolis silne aktivuje mitózu pečenej buniek a taktiež zvyšuje ich metabolickú aktivitu (Scheller S. a kol.: Biological properties and clinical application of propolis. *Arzneim. Forsch.*, 27, 4, 1977, 889 — 890).

Bohaté zastúpenie flavonoidov v propolise a poznatky o cytotoxickej aktivite niektorých metoxyflavonoidov viedli k zisteniu cytostatickej aktivity niektorých extraktov propolisu in vitro na kultúry ľudských KB a HeLa buniek. Ako cytotoxický extrakt sa prejavil dietyléterový extrakt (Ban J. a kol.: Cytostatic effects of propolis in vitro. *Acta Pharm. Jugosl.*, 33, 1983, 3 — 4; Wojtaszek M. a kol.: Wyodrebnienie i badanie aktywności cytostaticznej składowej frakcji eterowej propolisu DEEP. *Herba Polonica* 28, 1982, 1 — 2).

Vo vzťahu k imunologickým procesom popisuje Kivalkina V. P. (Effect propolisa dlja imunologičeskuju reaktivnost. In: 22. Int. Beekeep. Congr. Sumn., 1969, 136) zvýšenie imunologickej aktivity pri pokusných zvieratách za použitia antigénu *Salmonella enteritis* v zmesi propolisu s polyetylén glykolom. Na adjuvantné vlastnosti propolisu poukazuje najmä zvýšená populácia B a O lymfocytov.

Dlho známy a využívaný účinok propolisu na liečenie povrchových poranení je založený na jeho antimikróbných účinkoch a regeneračných schopnostiach.

Prvé liečebné prípravky z propolisu pri naša 12. storočie pre liečbu infekčných zápalov dutiny ústnej a hrdla a pre dentálne účely. Ale iba 20. storočie skúma farmakologickú účinnosť propolisu vo vzťahu k jeho zloženiu.

Dobré terapeutické výsledky s propolisom boli získané v experimentoch už aj vo veterinárnej medicíne. Tak Šutta J. a kol. (Experimentálne a klinické skúsenosti s liečbou rán u domácich zvierat lokálnou aplikáciou alkoholového roztoku propolisu. *Folia veter.*, 18, 1 — 2, 143 — 147, 1974) sledoval účinok extraktu propolisu na hojenie experimentálnej rany s terapiou mokvajúcich zápalov kože ako aj dermatitíd rôznej etiológie pri psoch (Šutta J. a kol.: Experimentálne a klinické skúsenosti s liečbou rán domácich zvierat lokálnou aplikáciou alkoholického roztoku propolisu. In: Zborník ref. I. medzinár. symp. o propolise, Bratislava, 1972, 53 — 57). Autor v týchto prácach poukazuje na intenzívny epitalizačný účinok propolisu. Dobré skúsenosti s propolisom uvádza Orság A. a kol. (Skúsenosti s použitím propolisu v traumatológii pohybového aparátu pri hovädzom dobytku. In:

Zborník ref. II. medzinár. symp. o propolise, Bratislava, 1979, 229 — 231) pri poraneniach kože a podkožia, pri dekubitoch a exkoriáciach. Stojko A. a Furowicz A. J. (Próba zastosowania ekstraktu propolisu w terapii otitis externa u psów. *Medycyna wet.*, 36, 1980, 110 — 113) laboratórne a klinicky sledovali účinok extraktu propolisu na psích so zápalom vonkajšieho zvukovodu pri súčasnom sledovaní bakteriologického kultivačného nálezu. Výsledky boli v 90 % veľmi dobré.

Kyselina pantoténová má špecifický účinok na kožu a sliznice. Zlepšuje granuláciu, urýchľuje epitelizáciu a tým podporuje hojenie rán. Tieto poznatky viedli potom k jej klinickému využitiu, resp. využitiu vlastností jej solí a alkoholu pantenolu.

V roku 1959 pokusy Stüttgena a Krauseho (Die perkutane Absorption von Tritium markierten Panthenol bei Mensch und Tier. *Arch. klin. exp. Derm.*, 209, 1959, 578 — 580) s pantenolom značeným tritiom dokázali, že pantenol je veľmi dobre rezorbovaný kožou ľudí aj zvierat. Pantenol je v skutočnosti provitamín, ktorý sa ako primárny alkohol v organizme oxiduje na kyselinu pantoténovú. Kyselina pantoténová funguje v organizme ako prostetická skupina koenzýmu A, ktorý má dôležité postavenie v celkovej výmene látok a je nevyhnutným katalyzátorom pri acetylačných procesoch a syntéze polypeptidov bielkovín. Je to látka potrebná pre normálnu funkciu tkanív. Jej nedostatok vedie k poruchám látkovej výmeny, ktoré sa prejavujú porušením epitelu a znížením odolnosti slizníc voči infekciám.

Dworacek H. (Bepanthen als Hautschutz bei Röntgenshädigungen. *Strahlentherapie* 41, 1953, 643 — 646) ošetroval pokožku po ožiarení röntgenom masťou s obsahom 5 % pantenolu a neskôršie používal prípravky s pantenolom v sprayovej forme. Matanic V. (Die Behandlung der Geschwüre der Epidermis mit Panthenol Jenapharm. *Zschr. ärztl. Fortbild.*, 65, 1962, 680 — 682) porovnával účinok pantenolu pri diagnóze ulcerarum cruris. Podobne Combes a Zuckerman (Panthenol. Its topical use in cutaneous ulcerations. *J. of Invest. Dermatol.*, 16, 1951, 379 — 381) hovoria o výnimočne dobrom hojení a dobrej znášanlivosti masti s pantenolom u pyodermií a ulcerácií rôzneho pôvodu. Okrem toho odporúčajú použitie prípravkov s obsahom pantenolu pri spáleninách, infikovaných operačných ranách a dekubitoch. Uzatvárajú, že pantenol mierni bolesť, znižuje erytémovú reakciu a sekréciu rán, pričom urýchľuje epitelizáciu a odlučovanie tkaniva. Veľmi dobré skúsenosti s používaním prípravku Panthenol-spray, ktorý vyrába Jenapharm v NDR, popisujú viacerí autori. Becker a Flex (Über die Anwendung des Panthenol Spray Jenapharm bei der Behandlung von Oberflächenwunden der Haut. *Zschr. ärztl. Fortbild.*, 60, 1966, 808 — 812) používali tento prípravok pri liečbe popále-

nín 1. až 3. stupňa, okrem toho pri terapii poškodení kože rôzneho pôvodu. Huth W. (Die Behandlung von Wunden verschiedener Genese mit dem Panthenol Spray Jenapharm. *Zschr. ärztl. Fortbild.*, 65, 1967, 680 — 682) používal Panthenol Spray pri liečbe popálenín, poleptaní kyselinami a láhmi a pri insolácii UV lúčmi.

O skúsenostiach športovo-lekárskej praxe referoval Zeibig H. (Skúsenosti s prípravkom Panthenol penový spray Jenapharm v športovo-lekárskej a poliklinickej praxi. *Das Deutsche Gesundheitswesen* 23, 1968, 2147 — 2148). Všetci autori hodnotia panthenol ako veľmi dobrý terapeutický prostriedok pri povrchových poraneniach kože.

Účinok zinku na kvalitu a rýchlosť hojenia prirodzených a experimentálnych rán ľudí a zvierat bol študovaný mnohými autorami. V rôznych zmesiach a zásypoch sa používajú kysličník zinočnatý, síran zinočnatý, prípadne stearát zinočnatý na urýchlenie hojenia rán a je pravdepodobné, že určité časť zinku je adsorbovaná cez kožu a zvlášť cez poranené tkanivo.

Strain a kol. (Zinc studies in skin repair. *Surg. Forum*, 11, 1969, 291) oznámili, že suplementácia diety zinkom s metionínom výrazne zlepšuje a urýchľuje hojenie rán kryš. Vysoký obsah zinočnatých iónov v rade dehydrogenáz [glutamátdehydrogenáza, laktátdehydrogenáza], v alkalickéj fosfatáze, karboanhydráze a v ďalších enzýmoch hovorí o význame zinku v procese hojenia rán. Nedostatok tohoto stopového prvku hojenie rán spomaľuje, avšak mechanizmus tohto účinku nie je s určitosťou známy (Schilling: Wound healing. *Physiological Reviews* 48, 1968, 374 — 423; Musil: Základy biochémie chorobných procesů, Avicenum, Praha, 1981, 286).

V experimentoch na krysiach Rahmat a kol. (The effect of zinc deficiency on wound healing. *Brit. J. Surg.* 61, 1974, 271 — 273) zistili, že je signifikantný rozdiel v dĺžke hojenia experimentálnych rán pri zinkovo deficientných zvieratách, pričom však histologicky neboli zistené rozdiely medzi pokusnými a kontrolnými skupinami. Autori v súhlase s inými, napr. Oberlaes a kol. (Effect of zinc deficiency on wound healing in rats. *Am. J. Surg.*, 121, 1971, 566 — 568) sa domnievajú, že spomalenie hojenia rán môže byť zapríčinené deficitom aktivity enzýmov, závislých na zinku.

Lokálnou absorpciou zinku z rán liečených zinočnatými soľami sa v poslednom čase zaoberajú práce Halmansa (Local absorption of zinc from wounds treated with different concentrations of zinc sulphate. *Acta Dermatoven.*, /Stockholm/ 58, 1978, 413 — 419; Local absorption of zinc wounds treated with various zinc compounds. *Acta Dermatoven.*, /Stockholm/ 53, 1978, 251 — 253), ktorý lokálne aplikoval na rany síran zinočnatý. Andermann a Diets (The bioavailabi-

lity and pharmacokinetics of three zinc salts: zinc pantothenate, zinc sulphate and zinc orotate. *European J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 7, 1982, 233 — 239) aplikovali parenterálne aj orálne pantotenát, síran a orotát zinočnatý. Závěry z týchto prác hovoria o zvýšení koncentrácie zinku v sére a pečeni v závislosti od koncentrácie aplikovanej soli na rany. Vo farmakokinetickej štúdii sa dokázala biologická ekvivalencia dvoch rozpustných solí zinku: pantotenátu a síranu. Plazmatické koncentrácie nerozpustného orotátu zinočnatého vykazovala nižšie hladiny a pomalšiu absorpčnú fázu po orálnom podaní. Práca zároveň upozorňuje na fakt, že neexistuje korelácia medzi rozpustnosťou týchto zinočnatých solí in vitro a parametrami zistenými in vivo.

Dermatologické prípravky na báze zinku (najčastejšie vo forme kyslíčnika zinočnatého) sú oficiálnymi súčasťami liekopisov (ČsL 3), ale v hojnej miere sa vyskytujú aj medzi hromadne vyrábanými liečivými prípravkami, určenými pre humánnu aj veterinárnu medicínu (Pityol Spofa, Unguentum zinci oxidati — PLR a pod.).

Propolis má široké spektrum farmakologickej účinnosti, no zdá sa pravdepodobným, že pre každú oblasť indikácií bude potrebná osobitná úprava propolisu ako z hľadiska pomocných látok pre liekové formy, tak v doplnení jeho účinnosti.

Prípravok na báze propolisu s určením na regeneráciu poškodeného tkaniva, resp. hojenia rán vo veterinárnej medicíne je pre túto oblasť indikácie doplnený kyselinou pantoténovou, zinkom a pomocnými látkami upravený na vhodné liekové formy. Prípravok je štandardizovaný na obsah flavonoidov, pantenolu a zinku. Pre klinické skúšanie a výrobu bol upravený do troch liekových foriem: solutio, spray a unguentum. V tomto zložení dáva predpoklad jeho použitia vo veterinárnej medicíne pri liečbe ortopedických a chirurgických poranení, najmä v štádiu granulácie a epitelizácie, ako antiseptikum a dezinficiens po amputácii chvostíkov, pri kastráciách, ďalej na liečbu dermatitíd, otitíd, gingivitíd, periodontitíd a tonsilitíd.

Prípravok podľa vynálezu obsahuje v 1 hmotnostnom dieli 0,025 až 0,050 hmotnostného diela purifikovaného komplexu flavonoidov, 0,020 až 0,050 hmotnostného diela kyseliny pantoténovej, 0,0003 až 0,010 hmotnostného diela dvojmocného zinku a pomocné látky podľa druhu liekovej formy.

Prípravok podľa vynálezu sa používa pre vonkajšiu aplikáciu priamo ako roztok, spray alebo masť, tiež pomocou vatového tampónu k príprave obkladov. Roztok sa nanáša na miesto pôsobenia nakvapkaním pomocou kvapátka, alebo injekčnej striekačky s ihlou. Lieková forma spray sa používa k aplikácii zo vzdialenosti 15 až 20 cm, pre utvorenie krycieho filmu je žiadúce nanášanie

opakovať 2 — 3krát po zaschnutí. Masť sa nanáša v tenkej vrstve na ranu s priložením krycieho obväzu. Tolerancia prípravku vo veterinárnej medicíne je dobrá.

Príklad prevedenia č. 1

Flavonoidné látky z propolisu sa získavajú extrakciou etanolom. Natívny propolis vychladený na teplotu 0 až -10°C a zhomogenizovaný na častice do veľkosti 1 až 5 mm sa zaleje 96 %-ným etanolom o teplote 0 až -10°C v pomere 1 : 5 (jeden hmotnostný diel propolisu a 5 objemových dielov etanolu). Extrakcia propolisu etanolom prebieha počas 5 až 7 dní pri teplote 0 až -10°C za občasného denného premiešavania. Po extrakcii sa z roztoku propolisu oddelia balastné látky filtráciou alebo odstredením. Za účelom rovnomernosti obsahových látok sa prevádza extrakcia v takých pomeroch, aby sa získalo najmenej 100 litrov extraktu. V homogenizovanom extrakte sa stanoví obsah flavonoidov a v prípade potreby sa ich obsah upraví na minimálne 15 g na 100 ml extraktu najlepšie vákuovým zahustením extraktu pri teplote neprevyšujúcej $+50^{\circ}\text{C}$.

Takto získaný zahustený extrakt propolisu s obsahom purifikovaného komplexu flavonoidov 15 g na 100 ml sa zmieša s roztokom chloridu zinočnatého v propylénglykole a pantenolom v takom pomere, aby hotový prípravok obsahoval v 1 hmotnostnom dieli 0,025 hmotnostného diela purifikovaného komplexu flavonoidov propolisu, 0,020 hmotnostného diela kyseliny pantoténovej a 0,0003 hmotnostného diela dvojmocného zinku a 0,20 hmotnostného diela etanolu. Zmes sa obohatí mentolom v množstve 0,001 hmotnostného diela a doplní propylénglykolom. Hotový prípravok sa po technologickej kontrole rozplňuje do sklenených alebo polyetylénových obalov.

Príklad prevedenia č. 2

Natívny propolis vychladený na teplotu 0 až -10°C a zhomogenizovaný na častice veľkosti 1 až 5 mm sa zaleje 96 %-ným etanolom o teplote 15 až 25°C v pomere 1 : 5. Extrakcia propolisu etanolom prebieha počas 5 až 7 dní pri teplote 15 až 25°C v tme za občasného denného premiešavania. Po tejto extrakcii sa celý obsah extrahovanej zmesi uloží pri teplote -20 až -30°C na dobu 24 hodín. Po tejto dobe sa extrakt filtruje alebo odstreďuje pri teplote min. -20°C za účelom odstránenia balastov. V prípade ďalšieho vypadávaní balastov je potrebné postup vymrazovania extraktu a oddeľovania balastov opakovať. V purifikovanom a zhomogenizovanom extrakte sa stanoví obsah flavonoidov a podľa potreby upraví na min. 15 g na 100 ml extraktu vákuovým zahustením extraktu. Takto získava-

ný extrakt propolisu s obsahom purifikovaného komplexu flavonoidov propolisu 15 g na 100 ml sa zmieša s roztokom chloridu zinočnatého v propylénglykole a pantenolom v takom pomere, aby hotový prípravok obsahoval v 1 hmotnostnom dieli 0,050 hmot. diela purifikovaného komplexu flavonoidov propolisu, 0,050 hmot. diela kyseliny pantoténovej, 0,0009 hmot. diela dvojmocného zinku a 0,20 hmot. diela etanolu. Zmes sa obohatí mentolom v množstve 0,001 hmot. diela a doplní propylénglykolom.

Príklad prevedenia č. 3

Purifikovaný a zhomogenizovaný extrakt propolisu, pripravený podľa príkladu 1 alebo 2 sa zahusť najlepšie na vákuovej cdpárke pri teplote neprevyšujúcej 50 °C tak, aby sa úplne odstránil etanol. Zahustený extrakt propolisu sa potom rozpustí v ricínovom oleji v pomere 2 : 1 (na dva hmot. diely zahusteného extraktu propolisu 1 hmot. diel ricínového oleja) a v zmesi sa stanoví obsah flavonoidných látok. Zahustený extrakt propolisu v ricínovom oleji sa zmieša s kyslíčnikom zinočnatým a pantenolom v takom pomere, aby hotový prípravok obsahoval v 1 hmot. dieli 0,025 hmot. diela purifikovaného komplexu flavonoidov propolisu, 0,020 hmot. diela kyseliny pantoténovej a 0,006 hmot. diela dvojmocného zinku. Zhomogenizovaná zmes sa upraví slnečnicovým olejom a včelím voskom v takom pomere, aby sa získala lieková forma masťovitej konzistencie.

Hodnotenie účinnosti prípravku podľa prihlášky vynálezu.

Klinické overovanie prípravku podľa prihlášky vynálezu sa robilo v experimentálnych podmienkach a vo veterinárnej praxi pri vysokej koncentrácii zvierat aplikovaním na miesta exkoriácií a dekubitov na koži pohybového ústrojenstva a vo veterinárnych nemocniciach a ošetrovniach.

Vyhodnotením sledovaných predklinických pokusov na experimentálnych zvieratách sa dosiahol prehľad o účinkoch prípravku podľa vynálezu v troch liekových formách v traumatológii rán so stratou substancie pri hojení rán per secundam intentionem. Všetky tri liekové formy mali pozitívny vplyv na rýchlosť hojenia rán. Pozitívne hodnotenie

nie v experimentálnych podmienkach dosiahlo sa aj v klinických pokusoch v podmienkach veterinárnej praxe.

Podľa dosiahnutých výsledkov v traumatológii rán sa kladne hodnotí vplyv prípravku podľa prihlášky vynálezu na regeneračnú schopnosť, pričom fáza granulačná a epitelizačná sú zvýraznené v smere rýchlejšieho postupu zahojenia. Jeho aplikácia je zvlášť výhodná v štádiu zníženej ranovej suppurácie. Terapeutická úspešnosť je preukazná ako v porovnávacom klinickom pokuse, oproti čistému propolisovému prípravku vo forme sprayu, tak aj väčším počtom klinických experimentálnych pokusov.

Na základe výsledkov klinického overovania sa doporučuje používať prípravok podľa prihlášky vynálezu vo veterinárnej praxi pri nasledovných diagnózach:

- rany (najmä povrchové, málo hnisiace)
- dermatitis, exkoriácie, otitis externa
- gingivitis (v stomatologickej praxi širšie uplatnenie)
- aplikácia u ošípaných po amputácii chvostíkov
- aplikácia po kastrácii zvierat.

Účinnosť prípravku podľa vynálezu je dokumentovaná hodnotením klinického overovania účinnosti vo veterinárnej praxi a nasledovnými grafmi a tabuľkami:

Na obr. č. 1 je grafické znázornenie hojenia rán so stratou substancie po aplikácii prípravku pri hovädzom dobytku.

Na obr. č. 2 je znázornená dynamika hematologických hodnôt pri liečení rán po aplikácii prípravku pri hovädzom dobytku.

V tabuľke č. 1 sú uvedené výsledky histopatologického vyšetrenia.

V tabuľke č. 2 sa uvádza účinok prípravku pri liečbe chirurgických chorôb koní v terénnych podmienkach.

V tabuľke č. 3 sa uvádza účinok prípravku pri liečbe chirurgických chorôb hovädzieho dobytku v terénnych podmienkach.

V tabuľke č. 4 sa uvádza účinok prípravku pri liečbe chirurgických chorôb psov v terénnych podmienkach.

V tabuľke č. 5 sa uvádza prehľad hojenia rán pri hovädzom dobytku po aplikácii propolis spray, prípravku podľa vynálezu vo forme spraya a 3 % H₂O₂.

Tabuľka č. 1

Výsledky histopatologického vyšetrenia

BARAN

Označenie zvierata	Číslo histol. preparátu	Deň odberu	Povrchová leukocyt. vrstva	Povrchová erythrocyt. leukocyt. vrstva	Granulač. tkanivo do hĺbky infiltrív. leukocytmi	Ložiská leukocytu v hĺbke granulač. tkaniva	Epiteliz.	Granulómy v granul. tkanive
H-1-2	H-441/84	7. deň		+				
H-2-2	H-442/84			+				
H-3-2	H-443/84			+				
H-4-2	H-444/84			+				
H-5-2	H-445/84			+				
H-6-2	H-446/84			+				
H-1-3	H-487/84	15. deň		+				
H-2-3	H-488/84		+	+	+			
H-3-3	H-489/84		+	+	+			
H-4-3	H-490/84							
H-5-3	H-491/84			+				
H-6-3	H-492/84							
I-1-4	H-526/84	23. deň					+	
I-2-4	H-527/84						+	
I-3-4	H-528/84							
I-4-4	H-529/84				++			
I-5-4	H-530/84							
I-6-4	H-531/84							
I-1-5	H-565/84	30. deň						
I-2-5	H-566/84							
I-3-5	H-567/84		nehodnotiteľné				+	
I-4-5	H-568/84						++	
I-5-5	H-569/84					+	++	+
I-6-5	H-570/84						++	

Poznámka:

± veľmi slabá vrstva

+ slabá vrstva

++ silná vrstva

v stĺpci leukocytárna, resp. erytroleuko-cytárna vrstva

v stĺpci epitelizácia

+ čiastočná epitelizácia

++ celý povrch epitelizovaný

Tabuľka č. 2

Účinnok prípravku pri liečbe chirurgických chorôb koní v terénnych podmienkach

P. č.	Vek	Diagnóza	Použitý prípravok	Dĺžka liečby	Výsledok
1.	2 roky	Dermatitis in subreg. ph. prox. m. pelv. sin.	spray	7 dní	vyliečený
2.	2 roky	Dermatitis in subreg. ph. prox. m. pelv. dx.	unguentum	7 dní	vyliečený
3.	1 rok	Dermatitis in subreg. ph. prox. m. pelv. dx.	unguentum	7 dní	vyliečený
4.	1 rok	Dermatitis in subreg. ph. prox. m. thor. dx.	unguentum	7 dní	vyliečený
5.	2 roky	Dermatitis in reg. inter-scapularis et in reg. dorsum	unguentum + spray	13 dní	vyliečený
6.	1 rok	Dermatitis in reg. inter-scapularis et in reg. dorsum	unguentum + spray	13 dní	vyliečený
7.	2 roky	Dermatitis in reg. inter-scapularis et in reg. dorsum	unguentum + spray	13 dní	vyliečený
8.	2 roky	Dermatitis in reg. inter-scapularis et in reg. dorsum	unguentum + spray	13 dní	vyliečený
9.	3 roky	Vulnus sectum in reg. metatars sin.	unguentum	16 dní	vyliečený
10.	7 rokov	Vulnus sectum in reg. pectoralis	spray + roztok	18 dní	vyliečený

Tabuľka č. 3

Účinnok prípravku pri liečbe chirurgických chorôb hov. dobytky v terénnych podmienkach

P. č.	Vek	Diagnóza	Použitý prípravok	Dĺžka liečby	Výsledok
1.	6 rokov	Vulnus laceratum in reg. cruralis dx.	unguentum	21 dní	vyliečený
2.	5 rokov	Vulnus laceratum mammae	unguentum	9 dní	vyliečený
3.	4 roky	Vulnus laceratum mammae	unguentum	9 dní	vyliečený
4.	4 roky	Vulnus laceratum mammae	unguentum	12 dní	vyliečený
5.	7 rokov	Vulnus laceratum mammae	unguentum	12 dní	vyliečený
6.	6 rokov	Status post sec. caesaraea	roztok	12 dní	vyliečený
7.	5 rokov	Pododermatitis purulenta supers. digit. IV. m. pelv. dx.	roztok	18 dní	vyliečený
8.	—5 rokov	Decubitus in reg. femoralis lat. prox. sin.	unguentum	10 dní	vyliečený
9.	4 roky	Keratitis profunda	unguentum	14 dní	vyliečený
10.	2,5 roka	Pododermatitis purulenta superf. digit. IV. m. pelv. sin.	unguentum	14 dní	vyliečený

Tabuľka č. 4

Účinnok prípravku pri liečbe chirurgických chorôb psův v terénnych podmienkach

P. č.	Vek	Diagnóza	Použitý prípravok	Dĺžka liečby	Výsledok
1.	4 roky	Dermatitis interdigitalis m. pelv. dx.	spray	8 dní	vyliečený
2.	8 rokov	Gingivitis, paradontosis	roztok	—	po aplikácii ústup zápalu, recidívy
3.	3 roky	Dermatitis in reg. dorsus	spray	10 dní	vyliečený
4.	8 mes.	Dermatitis madidans in subreg. ph. prox. digit. IV. m. pelv. dx.	roztok	22 dní	vyliečený
5.	2 roky	Vulnus laceratum in reg. thoracalis	spray	13 dní	vyliečený
6.	2 roky	Vulnus laceratum in reg. femoralis lat. sin.	spray	18 dní	vyliečený
7.	3 roky	Vulnus laceratum in reg. femoralis lat. sin.	spray	16 dní	vyliečený
8.	2 roky	Phlegmona in reg. paraanalis	spray	11 dní	vyliečený

Pokrač. tab. č. 4

Počet ks	Vek	Diagnóza	prípravok	Dĺžka liečby	Výsledok
20	1 — 10 rokov	Dermatitis madidans	spray	10 — 20 dní	30 %-ná recidíva
6	1 — 10 rokov	Dermatitis interdigitale	spray	10 — 20 dní	50 %-ná recidíva
5	1 — 10 rokov	Otitis externa	spray	10 — 20 dní	40 %-ná recidíva
1	4 roky	Dermatitis erythemat.	roztok	9 dní	vyliečený
1	3 mes.	Dermatitis purulenta	roztok	—	nevyliečený
1	3 roky	Dermatitis erythemat.	roztok + + spray	14 dní	vyliečený
1	6 mes.	Decubitus	roztok	22 dní	vyliečený
1	2 roky	Dermatitis madidans	roztok	—	nevyliečený
1	2 roky	Nezhojená rana po sec. caesaraea	spray	—	hnisanie nevyliečený

Tabuľka č. 5

Prehľad hojenia rán pri hovädzom dobytku po aplikácii propolis spray, prípravku podľa vynálezu a 3 % H₂O₂.

n	Plemeno	Vek v r.	Ž. hm. v kg	Výživný st.	Veľkosť rezných rán (mm)	Umiestnenie rán na tele				Pribeh hojenia			
						Propolis spray	Príprava	Aplikácia	3 % H ₂ O ₂	10. deň	17. deň	25. deň	
						podľa vynálezu	podľa lis	Propolis	3 % H ₂ O ₂	Príprava	Zmenšovanie rán v mm	Prípr. V	3 % H ₂ O ₂

SS	350	30 × 30 × 30								+	7	9	5	16	21	14	—	áno	—
ČN	320	30 × 30 × 30	veľmi dobrý							++	9	11	6	19	24	14	áno	áno	—
ČN	320	30 × 30 × 30								+	6	9	5	13	19	12	—	áno	—

Tvorba granuláčného tkaniva, epitelu: slabá +, dobrá ++, veľmi dobrá +++

ľavá poststranná hrudníková
 umiestnená kaudálne
 ľavá poststranná hrudníková
 umiestnená kaudálne
 ľavá poststranná hrudníková
 umiestnená kaudálne
 ľavá poststranná hrudníková
 umiestnená kaudálne
 ľavá poststranná hrudníková
 umiestnená kaudálne

PREDMET VYNÁLEZU

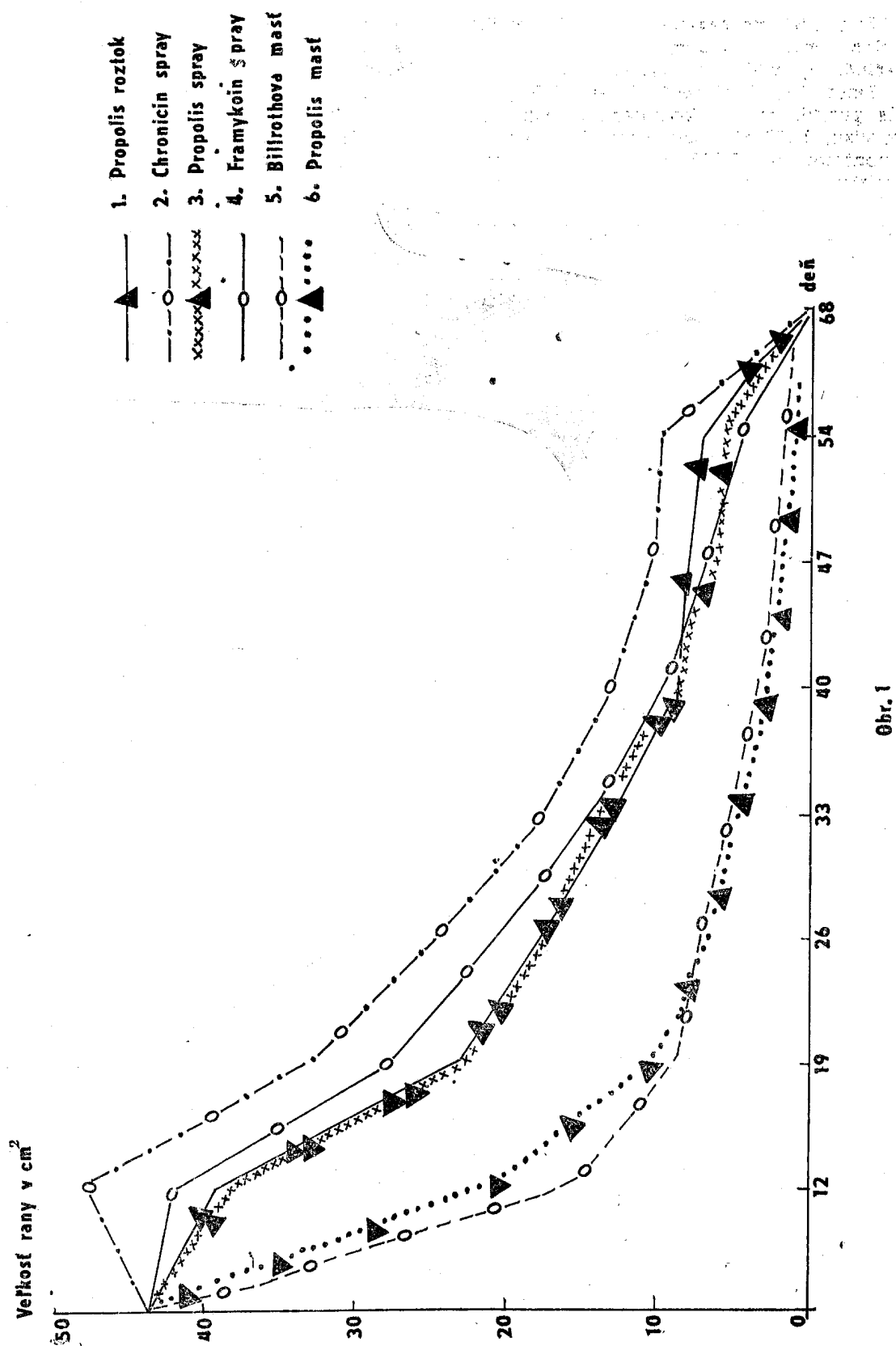
1. Prípravok na regeneráciu poškodeného tkaniva, dermatologikum a antiseptikum vo veterinárnej medicíne vyznačujúci sa tým, že 1 hmot. diel obsahuje 0,025 až 0,050 hmot. diela purifikovaného komplexu flavonoidov propolisu, 0,020 až 0,050 hmot. diela kyseliny pantoténovej, 0,0003 až 0,010 hmot. diela dvojmocného zinku a vehikulum pre žiadanú liekovú formu.

2. Prípravok podľa bodu 1, vyznačujúci

sa tým, že pre liekové formy roztok a spray sa ako vehikulum použije etanol a propylénglykol v takom pomere, aby špecifická hmotnosť prípravku bola v rozmedzí 0,9940 až 1,0240.

3. Prípravok podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že pre liekovú formu masť sa ako vehikulum použije rastlinný olej a včelí vosk v takom pomere, aby vznikol topický gélový prípravok.

2 listy výkresov



I. Odber - pred pokusom

II. Odber - 12. deň

III. Odber - 54. deň

+ Hodnoty štatisticky priekazné

