

(19)



(10) **LT 3018 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3018**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 9/08**

(21) Paraiškos numeris: **IP094**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 06 04**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 04 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 08 25**

(72) Išradėjas

Povilas Balčiūnas, LT

(73) Patent savininkas:

Povilas Balčiūnas, Širvintų 11a-5, 3005 Kaunas, LT

(54) Pavadinimas:

Preparatas, vartojamas atviru būdu vietiniam nudegimų gydymui

(57) Referatas:

Išradimas priklauso medicinai ir skirtas nudegintiems odos ir gleiviniams paviršiams gydyti. Sukurta sekančios sudėties kompozicija (%): žalias muilas 26-27; etilo alkoholis 96° 55,3-55,6; distiliuotas vanduo 17,4-18,7 ir glicerinas iki 100 sv. %.

Išradimas priklauso medicinai, konkrečiai - nudegimų gydymui ir gali būti naudojamas medicinos greitosios pagalbos įstaigose, poliklinikose, medicinos punktuose, ligoninių stacionaruose ir buityje vietiniam nudegimų gydymui atviru būdu.

Kaip žinome, nudegimai labai skausmingi. Iš patyrimo taip pat žinome, kad nudeginti paviršiai parausta, kaista, tinsta. Nesukeliant skausmo ir kitų paminėtų uždegimo požymių nudegimą įvykdyti neįmanoma, kaip neįmanoma taip pat patikimai išgydyti nudegimą savalaikiškai nepašalinus minėtųjų požymių. Tad nudegimų gydymo koncepcijos privaloma sąlyga turi būti sugebėjimas laiku šalinti minėtus uždegimo požymius. Tačiau akivaizdu, kad nudegimuose pasireiškiantieji uždegimo požymiai - skausmas, paraudimas, karštis ir sutinimas yra tie patys uždegimo požymiai, kurie yra padėti uždegimo problemos pagrindan ir kurių nesugebama šalinti, nes uždegimo problema tebėra neišspręsta.

Vietiniam nudegimų gydymui medicinoj žinomi įvairūs tepalai, kremai, milteliai, balzamai, aerozoliai (pav., tepalas Festin, kremas Demazin, milteliai Terrilitin, balzamas Šostakovskio). Labiausiai artimi pareikštajam ir progresyvūs nudegimų vietinio gydymo srityje yra aerozoliai, tokie kaip "Oksiciklazol", "Olazol", "Livian", "Legrazol", "Levovinizol", "Tegralizol", "Vinizol", "Pantenol" ir jo sinonimai (Bepanthen, Cozyme, Doxpanthenol, Ilopan, Intra-Pan, Motilyn, B-Panthene, D-Panthenolum, Panthoderm, Panthothenol, Pantotheryl alkohol, Tonestat).

Paminėtų analogų gydomasis efektyvumas glūdi jų siekime apsaugoti nudegintą paviršių nuo infekcijos, intoksikacijos, sumažinti skausminį pojūtį, stimuliuoti granuliuojančių audinių vystymąsi ir regeneracijos procesą. Todėl pagrindiniai aktyvūs ingredientai visu

labiausiai progresyvių analogų yra antibiotikai, antiseptikai, analgetikai ir įvairios maitinančios medžiagos, daugiausiai vitaminai ir vitaminingieji.

- 5 Labiausiai artimas pagal pasiekiamą efektą ir labiausiai turiniu iš kitų aerozolių skaičiaus išsiskiria aerosolis "Olazol" kaip pareikšto objekto artimiausias analogas.
- 10 Jo veikliomis medžiagomis yra šaltalankių aliejus, anestezinas, levomicitinas ir boro rūgštis. Nurodytas preparatas naudojamas nudegimo ir ilgai negyjančioms žaizdoms gydyti paskleidžiant jį kasdien arba kas antrą dieną nudegintame paviršiuje iš aerosolinio balono, o
- 15 atviru būdu - 1-4 sykius per parą. Kontraindikuoja nepakenčiant į jo sudėtį įeinančių ingredientų.

Esminis artimiausio analogo požymis, kaip ir pareikšto objekto, - galimybė naudoti nudegimų gydymui atviru

20 būdu.

Šis analogas pripažintas Maskvos Farmakologijos komiteto (Registracijos Nr. 81/610/4).

- 25 Esminis šio analogo trūkumas yra antibiotikų naudojimas nudegimų gydymui. Nudegimas - tai pats ryškiausias uždegimo pavyzdys, kuriame jo požymiai - skausmas, paraudimas, karštis ir sutinimas pasireiškia visa apimtimi, ypatingai greit, ryškiai ir vizualiai
- 30 prieinamai. Uždegimo požymių sukėlėju nudegime yra ne bakterijos, o nudeginančios priemonės ir todėl uždegimo požymių pašalinimui negali būti naudojami antibiotikai.

- Skausmui mažinti naudojamas anestezinas taip pat yra
- 35 nepilnavertis nudegimų gydymo priemonės komponentas. Stabilių skausmo pašalinimą gydant nudegimus tegalima pasiekti vien realiai išgydant nudegintą paviršių, t.y.

laiku pašalinant uždegimo požymius. Anestezino panaudojimas tik laikinai sukelia skausmo slopinantį jausmą ir visai nepadaeda odai pasveikti.

- 5 Nurodyti artimiausio analogo trūkumai šalinami pareikšta gydomąja priemone, nes savalaikiai pašalinant uždegimo požymius užtikrintai vyksta nudegintų paviršių sveikimas.
- 10 Galimybė šiuo būdu nurodytam tikslui naudoti išrastąjį preparatą buvo patikrinta eksperimento sąlygomis. Kadangi išrastas nudegimų gydymo preparatas unikalus ir savo universalumu, nes gali būti naudojamas ne vien odos paviršiams, bet ir gleiviniams paviršiams gydyti
- 15 (tokiems, kaip kvėpavimo takų, burnos ertmės, skrandžio ir kt.), todėl biologiškai eksperimento būdu tiriant jo toksiškumą be ūminio ir chroniško toksiškumo buvo taip pat ištirtas ir peroralinis toksiškumas. Visų rūšių eksperimentams, jų tarpe ir pagrindiniam, t.y. gydymo
- 20 efektyvumo eksperimentui, buvo panaudota 180 gyvūnų: 103 baltosios žiurkės, 72 baltosios pelės ir 5 triušiai.

Biologiniai tyrimai

25

Ūminis toksiškumas

- Ūminis toksiškumas buvo tirtas Lichtfieldo metodu (Lichtfield J. T., Wilcoxon F. J. J. Pharmacol. Exp. Therap. 1949 Vol. 106 P. 99-113), naudojant baltąsias
- 30 peles vidutinio 28 g svorio ir baltąsias neveislines abiejų lyčių žiurkės vidutinio 132 g svorio, suleidžiant preparatą parenteraliai (išvirkščiant po oda ()) pelėms 10; 12; 13,5; 15; 17,5 ir 25 g/KG
- 35 dozėmis, o žiurkėms 20, 25, 30 ir 35 g/kg dozėmis tiriamo preparato.

Nustatytos tokios patikimumo ribos:

Tiriant pelėms

$ED_{50} = 15,5$ (14,09 -17,05) g/kg esant $P = 0,05$

5

Tiriant žiurkes:

$ED_{50} = 23$ (19,41-27,37) g/kg esant $P = 0,05$

10

Aukštos patikimumo ribos pelėms ir dar aukštesnės - žiurkėms byloja apie tiriamojo preparato ūminį netoksiškumą.

Chroniškas toksiškumas

15

Chroniško toksiškumo tyrimui buvo panaudoti triušiai ir baltosios neveislinės abiejų lyčių žiurkės. Pastarosioms tiriamas preparatas buvo naudojamas odos paviršiuje, o triušiamt - lašinant į akių gleivinį paviršių.

20

25

Ruošiantis eksperimentuoti toksiškumą odos paviršiuje, buvo sudarytos dvi žiurkių grupės: vienoje grupėje (žiurkės Nr. 1-7) žiurkėms žirklėmis buvo nukirpti nugaros ir abiejų šonų plaukuoti paviršiai, o kitoje - (žiurkės Nr. 8-12) nukirpti paviršiai skyrėsi tik tuo, kad visas nukirptas plotas buvo padalintas į dvi maždaug vienodo dydžio dalis, palikus tarp jų siaurą nenukirpto paviršiaus ruoželį. Dešinioji nukirpto paviršiaus dalis buvo skiriama preparato vietiniam panaudojimui, o kairioji - buvo neliečiama ir turėjo būti panaudota kaip kontrolinė aiškinant eventualų skirtumą su eksperimentuojamąja dalimi.

30

Naudojant preparatą odos paviršiuje chroniško toksiškumo tyrimui buvo sudarytos palankios sąlygos. Visų pirma todėl, kad tyriamieji paviršiai eksperimentui buvo kruopščiai paruošti. Taip pat ir

35

todėl, kad tyriamieji plotai buvo dideli - nuo 18,9 % iki 37 % viso odos paviršiaus (žiūr. lentelė Nr. 4). Šie dydžiai buvo nustatyti eksperimentą užbaigus, kai visos 12 žiurkių buvo numarintos. Tas leido, nūdirus jų kailiukus ir panaudojus milimetrinį popierių, tiksliai apskaičiuoti kiekvienos eksperimentui panaudotos žiurkės bendrąją odos paviršių ir tą jo dalį, kuri buvo panaudota eksperimentui. Be to, nudirtieji žiurkių kailiukai, žiūrint per juos į šviesą, įgalino matyti, koks sveikas išliko eksperimentuotas odos paviršius ir visa kraujotakos sistema jame. Chroniško toksiškumo eksperimento patikimumą laidavo ir ta aplinkybė, kad preparatas buvo naudojamas pakartotinai ir įvairiomis dozėmis. Iš pridedamos lentelės (žiūr. lentelė Nr. 1) matyti, kad per įvairios trukmės (nuo 19 iki 30 dienų) tiriamus laikotarpius kiekviena žiurkė gavo po dvylika įvairių dozių tiriamojo preparato. Iš bendro chroniškam toksiškumui tirti sunaudoto 336,5 ml preparato kiekio žiurkėms su pilnu eksperimentuotu paviršium (žiurkės Nr. 1-7) vidutiniškai kiekvienai buvo sunaudota po 33,8 ml, o žiurkėms su eksperimentuotu pusiniu paviršium - po 20 ml preparato.

Be to, pagilinant eksperimento duomenų patikimumą, be minėtųjų dvylikos, dar septynios žiurkės buvo panaudotos kaip kontrolinės tiriant pagal leukocitinę formulę preparato vietinio panaudojimo poveikį kraujui. Šis tyrimas parodė (žiūr. lentelė Nr. 3), kad ir preparato vietinio panaudojimo datai, ir žymiai vėlesnei datai (po dviejų savaičių) pagrindinių leukocitų grupių procentiniai santykiai pas eksperimentuotas žiurkes išliko normos ir kontrolinių žiurkių leukocitų lygio ribose.

Nei eksperimento vykdymo laikotarpyje, nei ištiso mėnesio eigoje jam pasibaigus, nebuvo pastebėta jokių toksiškumo požymių. Priešingai, buvo žymu, kad

preparato vietinis panaudojimas paveikė teigiamai -
raminančiai ir švelniai: odos paviršius darėsi skaistus
ir švelnus, nukirptas plaukuotas paviršius greit
atsinaujindavo. Eksperimentuotų žiurkių savijauta buvo
5 žvali, apetitas geras. Chroniško toksiškumo nebuvimą ir
žiurkių gerą savijautą patvirtino ir jų veislumas.
Visos septynios patelės, buvusios dvylikos žiurkių
grupėje, atnešė gausų prieauglį - pagimdė 55 žiurkytes
(žiūr. lentelė Nr. 2). Visas prieauglis, nepaisant
10 besitęsiančio eksperimento, normaliai maitinosi patelių
pienu, gerai išsivystė ir tuo sėkmingai papildė
eksperimentams tinkamų žiurkių kontingentą. Ši
kokybiško prieauglio aplinkybė leidžia taip pat daryti
išvadą, kad vietinis šio preparato panaudojimas
15 nesukelia ir teratogeninių savybių gimdymui.

Tas viskas patikimai byloja apie tai, kad chroniško
toksiškumo, vietiniai naudojant šį preparatą, nebūna.

20 Tiriant preparato toksiškumą akių gleiviniam paviršiui,
eksperimentui buvo panaudoti triušiai.

Žmogaus ir gyvūno akys yra labai sudėtingi ir jautrūs
organai, ir todėl i kiekvieną, kad ir menkiausią,
25 pažeidimą akys reaguoja įvairiomis įgimtomis saugumo
priemonėmis. Todėl tiriant preparato toksiškumą akims,
metodika ypač skirtinga yra dozavimo atžvilgiu. Šiam
reikalui pakankama dozė - vienas lašas.

30 Tiriamas preparatas buvo lašinamas ant akies gleivinio
paviršiaus tik po dešinės akies voku, o kairioji akis
nebuvo liečiama - ji buvo paliekama kontroline.
Įlašinamo preparato aštrus gnybimas vertė triušius
užmerkti akį, neramiai išbūnant taip apie 3 minutes, o
35 po to apie 2 minutes akis ir atsimerkdavo ir vėl
užsimerkdavo, ir tik maždaug po 5 minučių nuo įlašinimo
triušiai žiūrėdavo abejom akim. Per visą šį laiką nuo

ilašinimo pradžios tiriamoji akis gausiai ašarojo, akies ragena buvo ryškiai paraudusi. Tačiau pamažu ašarojimas ir paraudimas nyko. Valandai praslinkus, ragenos paraudimas visai išnyko, akis nebeašarojo ir
5 niekuo nesiskyrė nuo kontrolinės kairiosios akies.

Eksperimentuotų triušių stebėjimai parodė, kad preparato panaudojimas akims nesukelia jokių paskesnių išdavų, ir todėl leidžia daryti išvadą apie jo
10 netoksiškumą akims.

Peroralinio (per os) panaudojimo toksiškumas

Tyrimai buvo atlikti naudojant CBVA eilės abiejų lyčių baltąsias 19-45 g masės peles ir abiejų lyčių baltąsias
15 103-309 g masės žiurkes.

Iš panaudotų tyrimui 36 vienetų baltųjų pelių šešiose vienodoje grupėse, taikant įvairias tiriamojo preparato dozes - po 10, 15, 20, 25, 30 ir 35 g/kg, žuvo 7 vienetai, esant 25 g/kg dozei žuvo viena, esant 30 g/kg dozei - dvi, esant 35 g/kg dozei - keturios. Esant dozėms 10, 15, 20 g/kg žuvusiųjų nebuvo. Aukščiausia
20 panaudota dozė taip pat nesukėlė 100%-tinės žūties, nors ir buvo ribotai leistina baltosioms pelėms, t.y. neturėjo viršyti 1 ml (Laboratornyje životnyje - razvedenije, sodëržaniye, ispolzovaniye v eksperimente, J. P. Zapodniuk, V. J. Zapodniuk, E. A. Zacharija, B. V. Zapodniuk, tretje izd. Kiev - 1985; psl. 282).
25

Preparato toksiškumo per os tyrimo rezultatai, naudojant baltąsias peles, buvo nustatyti pagal Lichtfieldo metodą (Belenkij M. L. Elementy količestvennoj ocenki farmakologičeskogo efekta. Gos.
30 izd. medic. L-ry L. 1963).
35

Nustatytos tokios patikimumo ribos:

$ED_{50} = 30,5$ (26,75 - 34,77) g/kg esant $P = 0,05$

5 Tiriant baltosioms žiurkėms panaudoto preparato toksiškumą pradinė dozė taip pat buvo 10 g/kg. Šios dozės toksiškumas žiurkėms, matyt, buvo menkas, nes ne viena žiurkė nežuvo. Nežymų toksiškumą parodė ir didesnė dozė (12,5 g/kg), nes žuvo tik dvi žiurkės. Kadangi, tiriant toksiškumą, suleidžiamas baltosioms
10 žiurkėms skysčio kiekis neturi viršyti 1,5 ml, o 10 g/kg dozė jį viršija vidutiniškai 85 %, todėl nustatyti šio preparato toksiškumą žiurkėms neįmanoma, taip pat neįmanoma pasinaudoti ir Lichtfieldo metodu.

15 Aukšta patikimumo riba pelėms leidžia tvirtinti, kad tiriamasis preparatas, naudojamas atviru būdu vietiniam nudegimų gydymui, pagal medžiagų toksiškumo klasifikaciją (pagal K. K. Sidorovą, 1973) priskiriamas prie netoksiškų medžiagų naudojant jį peroraliniai.

20 Tokią išvadą galima daryti ir pagal preparato toksiškumą žiurkėms, naudojant jį net dozėmis, žymiai viršijančiomis leistinas normas.

25 Gydymo efektyvumo eksperimentas

Ivertinant bet kurį gydomąjį preparatą, pagrindiniu vertinimo kriterijum turėtų būti jo gydomasis patikimumas.

30

Eksperimentui buvo parinkti trys gydymo variantai:

I. Nudeginant gyvūnų nugarą suslėgtais garais pasinaudojant buitiniu šutintuvu su įtvirtinta šlanga
35 garams išleisti. Ekspozicijos trukmė - 10 sekundžių. Šiam variantui panaudojant septynias žiurkes, iš kurių trys bus kontrolinės.

II. Nuodeginant užpakalines letenėles, panardinant jas vienai - pusantroms sekundėms į verdantį vandenį. Šiam variantui panaudoti devynias žiurkes, iš kurių penkios bus kontrolinės.

5

III. Nuodeginant didesnės apimties odos paviršius, kurie būtų vienai-dviems sekundėms panardinami į verdantį vandenį, o nuodeginant ugnimi - tuose paviršiuose benzinu būtų sukeliami tris sekundes trunkanti liepsna.

10 Šiam variantui panaudoti 44 baltąsias žiurkes, iš kurių devyniolika kontrolinių ir penkios gydomos prototipu ir analogu "Oksiciklazoliu".

15 Šių gydymo variantų įvykdymui 1984 metais Vilniaus Valstybiniame Universitete buvo atliktas unikalus nudegintų gyvūnų gydymo eksperimentas, kurio rezultatai patvirtino nudegimų gydymo koncepcijos gyvybingumą - patikimą nudegimų gydymą, t.y. pareikšto išradimo sugebėjimą laiku šalinti uždegimo požymius ir tuo

20 įteisino pradinį uždegimo problemos išsprendimą.

Iš pateiktų eksperimento ataskaitos duomenų matome, kad uždegimo požymių pašalinimas vyko per maksimaliai trumpą laiką. Taip, pav., nudeginus gyvūnų nugaras suslėgtais garais, uždegimo požymiai buvo pašalinti tą

25 pačią dieną (žiūr. lentelės Nr. 5 tęsinys V). 1,5 - 2 val. (žiūr. lentelės Nr. 5 tęsinys V). Nudeginus plačius gyvūnų odos paviršius verdančiu vandeniu ir benzino liepsna, uždegimo požymiams pašalinti bereikėjo

30 apytikriai tik vienos valandos (žiūr. lentelės Nr. 5 tęsinys VI).

Uždegimo požymiams išnykstant, nudegintųjų gyvūnų patologinė būklė staiga kisdavo. o per tolimesnes

35 sveikimo dienas būdavo mažai skirtinga nuo neeksperimentuotų gyvūnų būklės. Visi eksperimentuotieji gyvūnai, kurie buvo gydomi

išrastuoju preparatu, pasveiko be jokių komplikacijų ir nudegintųjų paviršių deformacijų.

Konkretoaus išpildymo pavyzdys

5

Pateikiamas preparato išpildymo pavyzdys. Preparatui gauti buvo sumaišyta 11,5 sv.% (400 g) žalio muilo su 23,3 sv.% (810 g) etilo alkoholio 96o ir 7,2 sv.% (250 g) distiliuoto vandens. Ištirpus muilui, tirpalas filtruotas. Gautas skaidrus filtratas - 42 % bendros masės (1390 g). Pripylus prie šio kiekio 58 % masės dalys glicerino gautas 3400 g skaidrus šviesiai gelsvos spalvos savotiško kvapo skystis (priedas 6.1).

15

20

25

30

35

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

5 Preparatas vietiniam nudegimų gydymui atviru būdu, besiskiriantis tuo, kad nudegintiems odos arba gleiviniams paviršiams gydyti naudojama kompozicija, susidedanti iš žalio muilo, etilo alkoholio, distiliuoto vandens ir glicerino, esant šiam komponentų sąstatui, svorio %:

žalias muilas	26,0-27,0
etilo alkoholis 96°	55,3-55,6
distiliuotas vanduo	17,4-18,7
glicerinas	iki 100

10

15

20

25

30

Lentelė Nr. 1-(Duomenys šioje lentelėje pagal priedą Nr. I prie Vilniaus Valst. U-to Medicinos f-
to 1988.08.31 patvirtintos toksiškumui tirti Komisijos ataskaitos)

Vietinio panaudojimo chroniškam toksiškumui ištirti sunaudotų preparato kiekių suvestinė.

[illegible]

Lentelės Nr. 1 tęsinys														
1988 metų datos	Gyvūnų Nr. ir sunaudoti preparato kiekiai												Viso ml	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
9 05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 05	4,0	2,0	2,0	2,5	2,0	2,0	2,0	1,0	2,0	2,0	2,0	1,5	2,0	25,0
11 05	4,0	2,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,5	1,5	26,0
12 05	2,0	2,0	2,5	3,0	2,0	2,0	2,5	1,5	2,0	2,0	1,5	1,5	1,5	24,0
13 05	4,0	2,0	3,0	3,0	2,5	2,0	2,0	1,0	1,5	2,0	1,0	1,0	1,0	24,0
14 05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15 05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16 05	-	-	-	-	-	-	-	1,0	2,0	2,0	1,5	1,5	2,0	8,0
17 05	-	-	-	-	2,0	2,5	4,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0	16,0
18 05	-	-	-	-	-	2,0	-	1,5	2,0	2,0	1,5	1,5	2,0	10,5
19 05	-	-	-	-	-	2,0	-	1,5	2,0	2,0	1,5	1,5	2,0	10,5
20 05	-	-	-	-	-	-	-	2,0	2,0	2,0	1,5	1,5	2,0	9,0
21 05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22 05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23 05	-	-	-	-	-	-	-	2,0	2,0	2,0	1,5	1,5	2,0	9,0
24 05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25 05	3,0	3,0	3,5	3,0	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	31,5
Viso	42,5	32,0	33,5	36,0	30,5	27,0	35,0	18,0	22,5	19,0	18,0	22,5	3,0	336,5

Lentelė Nr. 2

Tiriant preparato vietinio panaudojimo chroniškąjį toksiškumą

5

DUOMENYS

apie eksperimentuotų šio periodo laikotarpyje baltųjų žiurkių veislumą

10

Žiurkių Nr.	Prieauglio gimimo datos	Gimusių žiurkyčių skaičius
2	1988 m. gegužės 5.	7
3	" 20	9
5	" 9	9
6	" 2	3
9	" 8	9
10	" 20	9
11	" 10	9
Viso		55

15

20

25

Lentelė Nr. 3

Tiriant preparato vietinio panaudojimo chroniškąjį toksiškumą leukocitinės formulės palyginamieji duomenys (%)

5

I. Preparato chroniškam toksiškumui tirti panaudojimo metu

10

a) eksperimentinė grupė

Žiurkių Nr.	Neutro- filai	Eozino- filai	Bazofi- lai	Limfo- citai	Monoci- tai
1	2	3	4	5	6
1	27	3	0	68	2
2	26	3	0	67	4
3	26	2	0	70	2
4	25	3	0	68	4
5	25	1	0	72	2
6	30	4	0	62	4
7	26	4	0	67	3
8	26	3	0	66	5
9	29	3	0	65	3
10	35	5	0	56	4
11	27	4	0	64	5
12	30	3	0	63	4
Vidutinis %	27,7	3,1	0	65,7	3,5

b) Kontrolinė grupė

13	29	3	0	64	4
14	28	2	0	67	3
15	26	1	0	71	2
16	29	2	0	66	3
17	27	2	0	69	2
18	29	2	0	67	2
19	28	3	0	67	2
Vidut.%	28	2,1	0	67,3	2,6

Lentelės Nr. 3 tęsinys

II. Trims savaitėms praslinkus po preparato chroniško toksiškumo tyrimams panaudojimo - 1988 m. birželio 15d.

5

a) eksperimentinė grupė

Žiurkių Nr.	Neutrofilai	Eozinofilai	Bazofilai	Limfocitai	Monocitai
1	30	3	0	64	3
2	28	4	0	63	5
3	26	2	0	67	5
4	30	3	0	63	4
5	27	2	0	69	2
6	26	3	0	68	3
7	30	2	0	64	4
8	28	4	0	65	3
11	27	3	0	68	2
12	26	3	0	69	2
Vidut. %	27,8	2,9	0	66,1	3,3

b) kontrolinė grupė

13	29	3	0	64	4
14	29	3	0	65	3
15	30	3	0	64	3
16	27	2	0	67	4
17	26	2	0	67	4
18	29	3	0	64	4
19	27	3	0	67	3
Vidut. %	28,1	2,9	0	65,4	3,6

10

III. Baltųjų žiurkių leukocitinės formos normos literatūros duomenimis. (J. P. Zapodniuk, V. I. Zapodniuk, E. A. Zacharija Laboratornyje životnyje, Kiev - 1974, psl. 200)

15

	18-36	1-4	0	62-75	1-6
--	-------	-----	---	-------	-----

Vietinio panaudojimo preparato chroniškam toksiškamui iširti eksperimentuotų baltųjų žiurkių viso ir eksperimentuoto odos paviršiaus apskaičiavimas

Gyvū- nų Nr.	Milimetrinio popieriaus bendras plotas, kuriame grafiškai pavaizduotas gyvūno odos pa- viršiaus apskai- čiavimas (mm²)	Grafiškam pavaizdavimui nepanaudota bendrojo milimetrinio popieriaus dalis (mm²)	Visas gyvūno odos paviršius (mm²): gyvūnams Nr. 1-7 tiesioginių skaičiavimų gyv.Nr.8-12 šios lentelės skiltys 2 minus 3	Eksperimentui panaudotas odos paviršius (tiesioginių apskaičiavimų)					Eksperi- mentuotas paviršius palyginus su viso kūno paviršium (%)	
				Viso mm²	Iš jo		Eksperi- mentuotas %			
					Kontroli- nis	Eksperi- mentuotas				
								mm²		%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	112100	59367	52733	18083	-	-	18083	100	34,3	
2	61950	22915	39035	15145	-	-	15145	100	38,8	
3	"	23225	38725	12350	-	-	12350	100	31,9	
4	"	19135	42815	17605	-	-	17605	100	41,1	
5	"	19605	42345	15175	-	-	15175	100	35,8	
6	"	21144	40806	15625	-	-	15625	100	38,3	
7	"	23710	38240	15140	-	-	15140	100	39,6	

Lentelės Nr. 4 tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8	"	29595	32355	12370	6330	52,8	5840	47,2	18,1
9	"	27215	34735	13635	5405	47,0	7230	53,0	20,8
10	"	26540	35410	13355	6445	49,8	6710	50,2	19,0
11	"	23740	38210	12260	6420	52,3	5840	47,7	15,3
12	"	27575	34735	13380	5955	44,5	7425	55,5	21,6
Vidurkis žiurkėms 1-7			42100	15590					37,0
" "		8-12	35017	13000	6391	49,2	6610	50,8	18,9

Lentelė Nr.5

I gydymo variantas: baltųjų žiurkių nugarų suslėgtas garais nudeginimas panaudojant buitinių šutintuvą su įtvirtinta šlanga garams išleisti

Gyvūnų Nr.	Nudegimo apimtis		Nudegimo laipsnis	Ekspozici- jos trukmė sek.	Išgijimo trukmė			Viso dienų			Trukmės sutrumpėjimas
	cm ²	Viso odos pavir- šiaus %			Bėgamojo mėnesio dienos	Kitų mėnesių dienos					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Eksperimentuojami gyvūnai											
26	72	26,7	II-III A	10 sek	12-26 03	-	-	-	-	15	4-8 ir daugiau kartų
28	72	21,6	"	"	12-26 03	-	-	-	-	15	
30	34	18,5	"	"	12-28 03	-	-	-	-	17	4-7 ir daugiau kartų
31	36	14,2	"	"	12-28 03	-	-	-	-	17	
Kontroliniai gyvūnai											
25	54	20,2	II-III A	10 sek	12-31 03	1-30 04	1-31 05	1-30 06	1-12 07	123	
27	51	22,1	"	"	12-31 03	1-30 04	1-31 05	1-24 06	-	105	
29	38	14,0	"	"	12-31 03	1-30 04	1-22 05	-	-	72	

Lentelės Nr. 5 tęsinys

II gydymo variantas: baltųjų žiurkių užpakalinių letenėlių nudegimas panarinant jas į verdantį vandenį

Gyvūnų Nr.	Nudegimo apimtis		Nudegimo laipsnis	Ekspozici- jos trukmė sek.	Išgijimo trukmė					Viso dienų	Trukmės sutrumpėjimas
	cm ²	Viso odos pavir- šiaus %			Bėgamojo mėnesio dienos	Kitų mėnesių dienos					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Eksperimentuojami gyvūnai											
61			II	1-1,5 sek.	26 04	-	-	-	-	1	(-) 17 kartų
62			"	"	27 04	-	-	-	-	1	
63			"	"	27 04	-	-	-	-	1	
64			"	"	28 04	-	-	-	-	1	
Kontroliniai gyvūnai											
44			II	1-1,5 sek.	10-27 04	-	-	-	-	17	
46			"	"	10-27 04	-	-	-	-	17	
48			"	"	10-27 04	-	-	-	-	17	
50			"	"	10-27 04	-	-	-	-	17	
52			"	"	10-27 04	-	-	-	-	17	

Lentelės Nr. 5 tęsinys
 III gydymo variantas: plačių odos paviršių (nugaros ir šoninių paviršių) nudegimas a) verdančiu vandeniu b) liepsna

Gyvūnų Nr.	Nudegimo apimtis		Nudegimo laipsnis	Ekspozici- jos trukmė sek.	Išgijimo trukmė					Viso dienų	Trukmės sutrumpėjimas
	cm ²	Viso odos pavir- šiaus %			Bėgamojo mėnesio dienos	Kitų mėnesių dienos	7	8	9		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
E k s p e r i m e n t u o j a m i e j i g y v ū n a i											
141	63	25,8	II	1 sek.	18 07	-	-	-	-	1	(-) 7-10 kartų
143	61	22,8	"	"	18 07	-	-	-	-	1	
145	54	21,2	"	"	19 07	-	-	-	-	1	
146	58	22,8	"	"	19 07	-	-	-	-	1	
149	61	22,2	"	"	19 07	-	-	-	-	1	
150	53	18,3	"	"	23 07	-	-	-	-	1	
153	64	22,9	"	"	23 07	-	-	-	-	1	
154	76	24,0	"	"	23 07	-	-	-	-	1	
155	66	23,0	"	"	23 07	-	-	-	-	1	
156	51	18,6	"	"	23 07	-	-	-	-	1	

Lentelės Nr.5 tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
157	66	20,9	"	"	23 07	-	-	-	-	1	(-) 5 kartus
173	89	26,2	"	2 sek.	25 07	-	-	-	-	1	
174	74	22,0	"	"	25 07	-	-	-	-	1	
175	95	29,2	"	"	25 07	-	-	-	-	1	
176	83	23,6	"	"	25 07	-	-	-	-	1	
163	70	23,5	II	3 sek.	24 07	-	-	-	-	1	(-) virš 6 kartų
164	64	19,1	"	"	24 07	-	-	-	-	1	
165	68	20,4	"	"	24 07	-	-	-	-	1	
166	81	23,0	"	"	24 07	-	-	-	-	1	
167	74	25,1	"	"	24 07	-	-	-	-	1	

K o n t r o l i n i a i g y v ū n a i

	II	I sek.	18-28 07	-	-	-	-	-	-	-	10
142	43	19,8	"	"	18-28 07	-	-	-	-	-	10
144	58	22,4	"	"	18-28 07	-	-	-	-	-	9
147	53	21,6	"	"	19-28 07	-	-	-	-	-	9
148	45	20,8	"	"	19-28 07	-	-	-	-	-	9
151	44	19,8	"	"	19-28 07	-	-	-	-	-	9
152	38	17,7	"	"	19-28 07	-	-	-	-	-	9

Lentelės Nr. 5 tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
158	61	21,6	"	"	23-30 07	-	-	-	-	7	
159	60	23,1	"	"	23-30 07	-	-	-	-	7	
160	51	18,5	"	"	23-30 07	-	-	-	-	7	
161	52	19,5	"	"	23-30 07	-	-	-	-	7	
162	57	20,8	"	"	23-30 07	-	-	-	-	7	
III gydymo variantas : plačių odos paviršių (nugaros ir šoninių paviršių) nudegimas											
a) verdančiu vandeniu b) liepsna											
177	67	22,6	II	2 sek.	25-30 07	-	-	-	-	5	
178	82	24,8	"	"	25-30 07	-	-	-	-	5	
179	74	21,8	"	"	25-30 07	-	-	-	-	5	
168	58	17,5	"	3 sek.	24-30 07	-	-	-	-	6	
169	69	20,2	"	"	24-30 07	-	-	-	-	6	
170	55	22,7	"	"	24-30 07	-	-	-	-	6	
171	62	22,6	"	"	24-30 07	-	-	-	-	6	
172	62	23,9	"	"	24-30 07	-	-	-	-	6	

Lentelės Nr. 5 tęsinys

Kontroliniai gyvūnai, gydytieji prototipu Olozoliu ir analogu Oksiciklazoliu

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
180	23,3	17,7	II-III A	3 sek.	19-30 11	-	-	-	-	11	
181	54,8	17,4	I-II-III A	"	19-30 11	-	+	-	-	11	
182	48,8	17,1	I-II-III A	2 sek.	21-30 11	-	-	-	-	9	
183	63,4	24,8	II-III A	"	21-30 11	-	-	-	-	9	
184	61,8	21,7	II-III A	"	21-30 11	-	-	-	-	9	

lentelės Nr. 5 tęsinys

Eksperimentuojamųjų ir kontrolinių gyvūnų pasveikimo skirtumų charakteristika

5

I variantas - E k s p e r i m é n t ū o j a m i e j i gyvūnai

10

Gyvūnai išgydyti nudegimo dieną, ištisai pašalinus uždegimo požymius. Tolimesnis gyvūnų pasveikimas per likusias 14-16 dienų tereiškė tik nudegimu pažeistos odos sluoksnio, neskausmingas nutrupėjimas nuo atsinaujinusio po juo slykio odos paviršiaus.

15

K o n t r o l i n i a i gyvūnai

20

Nudegimų sukeltas uždegimas tęsėsi ir plito ilgą laiką - tris-keturis tolimesnius mėnesius, sukeldamas negyjančias, šlapiuojančias žaizdas ir nualindamas gyvūnus.

25

II variantas - E k s p e r i m é n t ū o j a m i e j i gyvūnai

Letenėlės išgydytos nudegimo dieną per 1,5-2 valandas. Kitą dieną nebuvo jokių nudegimo žymių.

30

K o n t r o l i n i a i gyvūnai

35

Netrukus po nudegimo atsiradęs sutinimas ir uždegiminė būklė tęsėsi daugelį parų. Ant letenėlių susidarė šašai, piršteliai tarpusavyje susiliejo, epidermis ir šlapiuojantieji odos sluoksniai atsiskyrė, piršteliai ir letenėlės deformavosi. Žaizdoms baigiant gyti išryškėjo pirštų ir letenėlių galutinė deformacija - kai kurių pirštų nebeliko arba beliko neapibrėžtos jų formos.

Lentelės Nr.5 tęsinys

III variantas - E k s p e r i m e n t u o j a m i e j i
gyvūnai

5

Nudegimai išgydyti per vieną valandą išlaikant priklotą visame nudegintame paviršiuje gydomuoju preparatu gausiai suvilgytą ketursluoksnį merlės gabalą.

10

Po šio gydymo ir per tolimesnes 5-10 dienų nudegintieji paviršiai buvo visai sveiki ir elastingi. Nudirtieji po 5-10 dienų kailiukai liudijo esantį sveiką odos paviršių - nuo nudegintojo paviršiaus šis skyrėsi tik nežymiu rožiniu atspalviu. Žiūrint į šviesą per kailiuko odą buvo matoma visiškai sveika kraujotakos sistema.

15

K o n t r o l i n i a i gyvūnai

20

Nudegimo dieną odos danga įkarštėjusi, paraudusi, patinusi. Po 2-3 parų susidarė pilki šašai, vėliau - po 5-7 parų jie sustorėjo, sudžiuvo ir sūkiatėjo. Nudyrus po 5-10 dienų kailiukus, jų vidinė pusė buvo rausva ir tamsiai rausva su rudu ir mėlynu atspalviu. Žiūrint per kailiukus į šviesą buvo matoma gausybė pažeistų kraujotakos indų, jų nekrozės ir žūties žymių.

25

K o n t r o l i n i a i, gydytieji prototipu "Olózoliu" ir analogu "Oksiciklazoliu"

30

Patologinis būvis ir nudegimo išdavos iš esmės sutampa su III varianto kontrolinių gyvūnų rezultatais.

Priedas Nr. 6 1

35

Preparato sudėties konkretaus išpildymo kai kurie pavyzdžiai

I pavyzdys

Nefiltruoto tirpalo ingredientų santykiai		Svorio vienetai
1. Žaliasis muilas	26 %	200
2. Etilo alkoholis 96°	55,3 %	425
3. Distiliuotas vanduo	18,7 %	144
Viso nefiltruoto tirpalo	100 %	769
Tirpalas po filtravimo	42 %	721
4., Glicerinas	58 %	996
Viso preparato	100 %	1717

II pavyzdys

5

Nefiltruoto tirpalo ingredientų santykiai

1. Žaliasis muilas	27 %	200
2. Etilo alkoholis 96°	55,5 %	411
3. Distiliuotas vanduo	17,5 %	130
Viso nefiltruoto tirpalo	100 %	741
Tirpalas po filtravimo	42 %	712
4., Glicerinas	58 %	983
Viso preparato	100 %	1695

III pavyzdys

10

Nefiltruoto tirpalo ingredientų santykiai

1. Žaliasis muilas	26,5 %	198
2. Etilo alkoholis 96°	55,5 %	415
3. Distiliuotas vanduo	18,0 %	135
Viso nefiltruoto tirpalo	100 %	748
Tirpalas po filtravimo	42 %	711
4. Glicerinas	58 %	982
Viso preparato	100 %	1693