



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2021 00542**

(22) Data de depozit: **13/09/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/03/2022 BOPI nr. **3/2022**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE
ȘI MEDICINĂ VETERINARĂ A BANATULUI
"REGELE MIHAI I AL ROMÂNIEI" - DIN
TIMIȘOARA, CALEA ARADULUI NR. 119,
TIMIȘOARA, TM, RO**

(72) Inventatori:
• **HUȚU IOAN, STR.GH.LAZĂR, NR.34,
ET.VIII, AP.69, TIMIȘOARA, TM, RO;**
• **PĂTRUICĂ SILVIA, STR. SILVANA NR.78,
DUMBRĂVIȚA, TM, RO;**
• **NICOLIN ALMA-LIOARA,
STR.ILIE GROPȘIAN, NR.32, TIMIȘOARA,
TM, RO;**

• **TULCAN CAMELIA,
STR.SAMUIL ȘAGOVICI, NR.82,
TIMIȘOARA, TM, RO;**
• **BRZOSKA HORTENSJA LUCJA,
STR.MARTIR REMUS TĂSALĂ, NR.1, SC.A,
AP.17, TIMIȘOARA, TM, RO;**
• **BLAJ VASILE ADRIAN,
STR.CAMIL PETRESCU, NR.3C, AP.501,
BRAȘOV, BV, RO;**
• **TIBERIU IANCU, STR.SIMFONIEI, NR.14,
DUMBRĂVIȚA, TM, RO;**
• **MIRCU CĂLIN, STR.PRAGA, NR.37,
DUMBRĂVIȚA, TM, RO**

(74) Mandatar:
**CABINET DE PROPRIETATE
INDUSTRIALĂ TUDOR ICLĂNZAN, PIAȚA
VICTORIEI NR.5, SC.D, AP.2, TIMIȘOARA,
TM**

(54) **KIT TERAPEUTIC PENTRU ADMINISTRARE DIFERENȚIATĂ
ȘI FRAȚIONATĂ ÎN MAMITELE BOVINELOR**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un kit terapeutic pentru administrare diferențială și fracționată a unor preparate medicamentoase la nivelul glandelor mamare ale bovinelor la care s-au depistat infecții mamare. Kit-ul conform invenției, este constituit dintr-o componentă de tip unguent constituit în procente masice din 8% propolis, 4% tătăneasă, respectiv, gălbenele, mușețel, 25% palmitat

de retinol, respectiv, lanolină, vaselină albă și ulei de vaselină, precum și patru soluții apoase, suspensii de tip T, I, II și III, constituite din propolis, gălbenele, mușețel în apă distilată.

Revendicări: 8

Figuri: 1



KIT TERAPEUTIC PENTRU ADMINISTRARE DIFERENȚIATĂ ȘI FRAȚIONATĂ ÎN MAMITELE BOVINELOR

Domeniul invenției este cel al medicinei veterinare și în special al terapiei prin utilizarea unor preparate administrate în sfincterul și cisterna mamelonară a bovinelor (taurine și bubaline).

Mamita bovinelor (taurine și bubaline) este una dintre cele mai frecvente boli la vacile cu lapte. Mamita apare atunci când ugerul se inflamează. Inflamația poate fi cauzată de agenți patogeni infecțioși și toxinele acestora, de traumatisme fizice sau iritanți chimici. Cele mai frecvente bacterii implicate în geneza mamitelor sunt: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* și *E. coli*. Cei mai comuni agenți patogeni ai mastitei se găsesc fie în uger (agenți patogeni contagioși), fie în mediul comun animalului (agenți patogeni ai mediului). Agenții patogeni contagioși, cum ar fi *Streptococcus agalactiae* și *Staphylococcus aureus*, colonizează țesutul glandular, canalele galactofore, canalul mamelonar și produc leziunile la nivelul mamelonului, fiind răspândiți de la glandele mamare afectate la cele sănătoase, pe durata mulgerii, prin intermediul paharelor de muls, prin mâinile mulgătorilor, prosoapele utilizate la șters sau prin insecte. Agenții patogeni proveniți din mediu, cum sunt streptococii, enterococii și organismele coliforme, sunt prezenți în mod obișnuit în dejecții, pe așternut sau în apă. Aceștia produc infecții în urma unor contacte oportuniste, ocazionale cu ugerul vacii. În toate cazurile de mamită, oricare ar fi microorganismul implicat, calea de transmitere a agentului patogen în uger este prin orificiul și canalul mamelonar.

Este cunoscut faptul că, în scopul obținerii producției de lapte de calitate, are loc monitorizarea periodică a stării de sănătate a ugerului, cuantificată la nivelul fermei prin numărul de celule somatice, cu ajutorul unui test simplu - Californian Mastitis Test (CMT) ca indicator al gravității inflamației - mamitei. Prin CMT se clasifică starea glandelor mamare în cinci categorii: sănătoase (N- negativ, cu < 200.000 celule/ml, cu < 25% PMN, în care PMN reprezintă celulele polimorfonucleare/neutrofilele), cu mamită subclinică (T - clasa slab pozitiv, 150.000 - 500.000 celule/ml lapte cu 30-40% PMN), cu mamită clinică (I-clasa pozitiv, cu 400.000 - 1.500.000 celule/ml lapte cu 40-60% PMN), cu mamită severă (II - clasa distinct pozitiv, cu 800.000 - 5.000.000 celule/ml lapte cu 60-70% PMN) și cu mamită gravă (III - clasa pozitiv extrem, cu peste 5.000.000 celule/ml lapte cu 70-80% PMN) - [Marshall și col. 1993].

Este de asemenea cunoscut faptul că aprecierea stării de sănătate a mameloanelor se poate face prin punctarea condiției/gradul de hipercheratoză al sfincterului mamelonar cu clasele **N** (*no ring*), **S** (*smooth or slightly rough ring*), **R** (*rough ring*) și **V** (*very rough ring*) - [după Mein et al. 2001, Ruegg & Reinemann, 2005]. Gradul de hipercheratoză al sfincterului mamelonar are o dinamică continuă, fiind influențat de o serie de factori. Afectarea (rugozitatea, cornificarea sau calozitatea) sfincterului orificiului mamelonar se asociază cu pătrunderea germenilor în glanda mamară și susceptibilitatea la mamită.

Majoritatea remediilor terapeutice intra-mamare sunt injectate cu diferite tipuri de seringi sau sonde intramamare. De regulă, acestea conțin amestecuri sinergice de antibiotice și/sau antiinflamatoare care se administrează în una sau mai multe doze, la nivelul cisternei glandei mamare, imediat după depistarea mamitei (efectuarea CMT sau a altor teste de depistare), de cele mai multe ori în lipsa diagnosticului (stabilirii cauzei epidemiologice a infecției). Nu întotdeauna o mamită depistată va fi și o mamită confirmată - cu diagnostic microbiologic.

De cele mai multe ori, în practica productivă, la depistarea **mamitei**, chiar în absența diagnosticului, se intervine masiv cu un antibiotic cu spectru larg (de regulă de ultimă generație), în ideea eliminării infecției. Rezultatul este că utilizarea aceluiași antibiotic, neadecvarea posologică a intervenției (doza, timpul și tipul de preparat medicamentos) la gradul inflamației (stabilit cel puțin după clasele decelabile prin depistarea mamitei cu ajutorul CMT în mamită subclinică, mamită clinică, mamită severă sau mamită gravă) generează fenomene de rezistență la preparatele antimicrobiene, eșecul intervenției terapeutice și pierderi asociate acestora – îndeosebi atrofia glandei mamare, reducerea producției și reforma ca urmare a ineficienței productive.

O altă abordare ar fi ca, odată cu depistarea mamitei, când are loc prelevarea probelor în vederea diagnosticului microbiologic, până la finalizarea examenului microbiologic, glanda mamară a femeii să fie supusă unui tratament nespecific, îndreptat în direcția și sensul stimulării imunității locale, ponderării răspunsului antiinflamator și menținerii calității laptelui – producție care să poată fi utilizată în condiții de igienă și calitate. În acest caz, intervenția terapeutică se derulează printr-o singură aplicație, este nespecifică și este adecvată gradului inflamației (test pentru depistarea mamitei cu clasele T, I, II și III) și nivelul afectării sfîcterului mamelonar (scoring cu clasele N, S, R și V).

S-a demonstrat că utilizarea unor preparate cu rol antimicrobian prin inserarea frecventă și completă a canulei prin canalul mamelonar poate avea efecte dăunătoare asupra eficacității tratamentului mastitei; în unele cazuri, bacteriile care populează depunerile de keratină ale canalului mamelonar pot fi mobilizate în cisterna mamelonară odată cu inserția canulei, complicând și mai mult procesul inflamator. Există o presiune a opiniei publice privind utilizarea antibioticelor, având în vedere faptul că bacteriile devin din ce în ce mai rezistente la preparatele antimicrobiene, în special atunci când are lor utilizarea antibioticelor la scară largă, neselectivă și în absența diagnosticului etiologic.

Utilizarea remediilor imunostimulatoare și cu efect antiinflamator local – diferite combinații de propolis și extracte din plante - poate fi o intervenție minimală, dar eficientă dacă este gestionată în acord cu stadiul inflamației (mamită depistată prin intermediul CMT) și starea sfincterului (evaluat printr-un scoring cu 4 clase) și canalului mamelonar.

Se cunoaște invenția GB2589856A, cu o compoziție antimicrobiană care conține cel puțin 60% alicină sau o sare a acesteia și cel puțin 20% extract de aloe. De preferință, alicina cuprinde alicină stabilizată acceptată farmacologic și/sau extractul de aloe conține aloe gel. De preferință, compoziția antimicrobiană constă în esență din alicină stabilizată și extract de aloe cu componente minore sau alte componente, în care celelalte componente sunt incluse într-o cantitate de până la 2,5% în greutatea totală a compoziției. De preferință, cealaltă componentă este un agent de îngroșare. Compoziția este de preferință utilizată în prevenirea, gestionarea debutului sau tratamentul mastitei la vaci printr-o reducere a numărului de celule somatice din laptele vacilor.

Se cunoaște invenția EP2866812B1 care se referă la o compoziție farmaceutică intra-mamară și utilizarea ei pentru tratarea sau prevenirea mastitei la mamiferele neumane. Invenția se referă la expunerea bacteriilor la fosfomicină, care relevă că doar o mică fracțiune (de 10 până la 104 UFC) formează colonii pe agar. Adăugarea unor cantități reduse de enrofloxacină, cefazolin, pirlimicină sau amoxicilină, de exemplu, ar putea inhiba complet această etapă de diferențiere, ca răspuns la presiunea selectivă a medicamentului. Astfel, componenta bactericidă a activității fosfomicinei se poate desfășura în mod optim, iar expansiunea clonală a variantelor persistente este blocată la concentrații de medicament realizabile clinic. O astfel de îmbunătățire sinergică a eficacității antibioticelor ar putea fi ulterior observată la animale, mai întâi într-un model de mamită la șoarece și, ulterior, la mamele infectate ale bovinelor. Această activitate antibacteriană a fost formulată, conservată și eliberată din câteva preparate farmaceutice.

Se cunoaște invenția US20180153177A1 care prezintă câteva compoziții antimicrobiene care cuprind amestecuri de extracte botanice, agenți antimicrobieni sintetici și uleiuri esențiale care nu se bazează exclusiv pe alcool pentru a-și produce efectele antimicrobiene. Compozițiile pot cuprinde alcandioli și sunt prezentate în diferite variante. Spre exemplu, se prezintă o compoziție antimicrobiană care cuprinde unul sau mai multe ingrediente: unul sau mai multe extracte botanice la o concentrație cuprinsă între aproximativ 0,1 și aproximativ 1,0% g/g de extract de rodie, extract de propolis, extract de calendula și extract de semințe de struguri.

Se cunoaște invenția DD280037A5, o metodă de producere a substanțelor curative pentru animale, de preferință adecvată pentru tratamentul mastitei. Invenția se referă la o metodă de producere a produselor veterinare, care sunt deosebit de potrivite pentru tratamentul mastitei. Conform invenției, ingredientul activ este propolis moale într-o cantitate de 0,5 până la 10% în volum (preparat prin proces rece) și unul sau doi emulgatori cu HLB scăzut (3-8), într-o cantitate de 1 până la 6% în volume, într-un caz dat, un emulgător cu HLB ridicat (8-18) și cuprinzând suplimentar unul sau mai mulți aditivi, materiale pe bază de emulsie, adjuvanți care influențează vâscozitatea lubrificațiilor, solvenți hidrofilii inerti și care reglează pH-ul.

Este cunoscută invenția RU2706689C1 care reprezintă o metodă de tratare a mastitei la vaci, prin injectarea intra-cisternală după muls a 5% soluție apoasă de propolis, încălzită la temperatura de 38° C, în doză de 5 ml zilnic, o dată pe zi, timp de 3-5 zile, și introducerea simultană subcutanată a unui extract apos-alcoolic de apifitopreparate 3,5-4,0%, în doză de 15-20 ml per animal și aplicarea ulterioară a unguentului antiinflamator pe uger de două ori pe zi după muls, timp de 5-7 zile. Utilizarea invenției îmbunătățește eficiența tratamentului mastitei la vaci.

Se cunoaște invenția BR102017023483A2, un preparat pe bază de propolis pentru tratamentul mastitei bovine, compus din extract etanolic de propolis maro, lanolină, vaselină solidă și vaselină lichidă, fiind eficientă pentru

tratamentul natural al mastitei la vacile lactante și la cele în repaus mamar, exploatate în orice sistem de producție, organic sau nu. Produsul permite tratamentul prin acțiunea sa antibacteriană și stimulează, de asemenea, sistemul imunitar al animalelor, este netoxic, sigur, nu interferează cu componentele laptelui, motiv pentru care nu este necesară denaturarea/eliminarea laptelui.

Exemplele prezentate în stadiul tehnicii nu permit fracționarea, administrarea concomitentă și în locații diferite și sunt abordări generale, care nu sunt adecvate stării canalului mamelonar, gradului și gravității inflamației glandei mamare.

Problema tehnică a invenției este realizarea unui unguent și a patru tipuri de preparate medicamentoase cu intensitate terapeutică progresivă, realizate *ex tempore* din liofilizate de extracte de propolis și plante, păstrate în recipiente specifice, care prin intermediul unui aplicator special pot fi administrate diferențiat, concomitent sau simultan și fracționat printr-o singură aplicare.

Kit-ul terapeutic conform invenției, pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor la nivelul cisternei mamelonare a unor preparate medicamentoase și a unui unguent la nivelul sfincterului mamar al bovinelor, este constituit din următoarele componente:

- un unguent C conținând niște pulberi de propolis, tătăneasă, gălbenele, mușețel, împreună cu palmitat de retinol, înglobate omogen într-o pastă din amestec de lanolină, vaselină albă și ulei de vaselină pentru tratamentul sfincterului;
- niște soluții apoase, suspensii de tip T, I, II și III, în care pulberi de propolis, gălbenele și mușețel sunt omogenizate în suspensie în apă distilată, astfel încât să se asigure o intensitate terapeutică progresivă a soluțiilor apoase T, I, II și III corespunzător necesităților de tratament în cisterna mamelonară.

Preparatul medicamentos unguent C are următoarea compoziție în greutate pentru 100 grame de preparat:

Ungvent C:

Propolis	8 grame
Tătăneasă	4 grame
Gălbenele	4 grame
Mușețel	4 grame
Palmitat de retinol – vit A	20 grame
Lanolină	20 grame
Vaselină albă	20 grame
Ulei de vaselină	20 grame

care sunt omogenizate prin amestecare mecanică până când se obțin 100 gram de unguent cu o consistență vâscoasă.

Preparatele medicamentoase, soluții apoase, suspensii de tip T, I, II, III au următoarele compoziții în greutate și volum pentru o doză preparată *ex tempore*:

Suspensie T (4% ingrediente încapsulate):

Propolis	0,208 g
Gălbenele	0,104 g
Mușețel	0,104 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

Suspensie I (6% ingrediente încapsulate):

Propolis	0,425 g
Gălbenele	0,106 g
Mușețel	0,106 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

Suspensie II (9% ingrediente încapsulate):

Propolis	0,660 g
Gălbenele	0,220 g
Mușețel	0,110 g

Apă distilată 10 ml sau cm³

Suspensie III (13% ingrediente încapsulate):

Propolis 0,910 g

Gălbenele 0,228 g

Mușețel 0,228 g

Apă distilată 10 ml sau cm³

toate cele patru preparate, soluții de tip T, I, II, III fiind suspensii omogenizate prin amestecare mecanică a pulvisului din recipientele de tip T, I, II, III cu apa distilată adăugată *ex tempore*.

Metoda de utilizare a kit-ului terapeutic descris mai sus cuprinde următoarele faze:

- Se realizează depistarea mamitei prin intermediul testului CMT și efectuarea punctajului sfincterului mamelonar, obținându-se clasele T, I, II și III, respectiv N, S, R și V.
- Dependent de gravitatea inflamației (clasele CMT) și dependent de punctajul sfincterului mamelonar (gradul hipercheratozei) se determină ce tip de aplicator intramamar (seringă) se va utiliza (administrare succesivă tip „S” sau administrare concomitentă tip „C”), se alege corespunzător subansamblul de acționare și se reglează fracțiunea pentru administrarea unguentului.
- Se realizează *ex tempore* suspensia concordantă clasei testului CMT, prin adăugarea a 10 ml apă distilată în recipientul cu amestecul activ și se omogenizează – *misce fiat suspension*.
- Se încarcă cilindrii aplicatorului cu unguent (corpul tubular) și cu suspensia adecvată (corpul principal) și se atașează canulele de administrare.
- Se execută tratamentul printr-o inoculare unică.



Procedeul de realizare a kit-ului descris mai sus cuprinde următoarele faze pentru unguentul de tip C:

- i. Extracția, obținerea și liofilizarea ingredientelor active ale unguentului: extract de propolis, extract de tătăneasă, gălbenele și mușețel.
- ii. Dozarea și amestecarea ingredientelor pulvis - *misce fiat pulvis*
- iii. Solubilizarea ingredientelor (*misce fiat solutio*) pentru o mai bună dispersie.
- iv. Amestecarea mecanică în mixer (*misce fiat unguentum*, de exemplu în *Mixerul planetar POM-5*) a ingredientelor înglobate în micelii de cazeină cu palmitatul de retinol, lanolina, vaselina albă și uleiul de vaselină, până la obținerea unei paste omogene.
- v. Condiționarea flaconului pentru unguentul de tip C

Procedeul de realizare a kit-ului descris mai sus cuprinde următoarele faze pentru preparatele soluții apoase T, I, II, III:

- i. Extracția, obținerea și liofilizarea ingredientelor active ale suspensiei: extract de propolis, extract de gălbenele și mușețel
- ii. Încapsularea ingredientelor active (extracte de propolis, gălbenele și mușețel) cu un echipament adecvat (de exemplu *Encapsulator BIOTECH* cu dispersie electrostatică și diametrul ajutorului încapsulatorului de maximum 150 μm) pe matrice polimerice – cazeină.
- iii. Dozarea ingredientelor pulvis pentru fiecare tip (T, I, II, III), amestecarea lor (*misce fiat pulvis*) și stocarea lor în recipiente închise ermetic și marcate în concordanță cu tipul suspensiei care urmează să fie preparată.

- iv. Prepararea *ex tempore* a soluției, prin dizolvarea și amestecarea pulberilor de mai sus (în diferite cantități) cu 10 ml apă distilată pentru formarea suspensiilor de tip T, I, II, III (*misce fiat suspension*).

Kit-ul terapeutic pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- utilizează ingrediente (extracte de plante) care pot fi ingerate în mod curent de către vaci pe pășune – preparatele nu sunt toxice, sunt sigure, nu interferează cu componentele laptelui, motiv pentru care nu este necesară denaturarea/eliminarea laptelui care provine de la animalele supuse tratamentului;

- permite adecvarea intervenției în funcție de gravitatea inflamației depistate - administrarea preparatelor medicamentoase este graduală, în concordanță cu stadiul și gravitatea infecției (suspensiile de extracte din corpul principal sunt de tip T, I, II și III), conform claselor rezultate la depistarea prin CMT;

- permite adecvarea intervenției în funcție de gravitatea afectării sfincterului mamelonar - administrarea unguentului are loc în acord cu gradul de afectare a sfincterului mamelonar (în funcție de gradul hipercheratozei – clasele N, S, E și V);

- are ca rezultat reducerea numărului celulelor somatice la interval de 24-36 ore de la administrare.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției în legătură cu figurile care reprezintă:

Fig. 1. - Imagine schematizată de ansamblu pentru tubul și flacoanele conținând preparatele din alcătuirea kit-ului.

Kit-ul conform invenției se poate utiliza cu precădere în intervenții premergătoare diagnosticării mamitei și obținerii antibiogramei, indiferent de sistemul de producție, dar cu precădere în sisteme cu valoare naturală mare, în sistemele de producție organice sau cele de nișă, cum sunt sistemele de producție pentru obținerea laptelui din fân.

Invenția permite administrarea diferențiată a două tipuri de preparate terapeutice:

- un unguent C (care conține extracte de propolis, tătăneasă, mușețel, gălbenele și palmitat de retinol-vitamina A în excipient - lanolină, ulei de vaselină și vaselină albă) și care se administrează la nivelul sfincterului mamelonar

- niste preparate medicamentoase care se constituie din suspensii (preparate *ex tempore* T, I, II și III cu extracte de propolis, gălbenele și mușețel și care sunt liofilizate încapsulate în micelii de cazeină și formează o suspensie în concentrații din ce în ce mai mari într-o soluție apoasă) și care sunt inoculate la nivelul cisternei mamelonare dependent de gravitatea mamitei.

Kit-ul terapeutic: unguent și cocktailuri medicamentoase pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor este constituit din:

- preparat medicamentos pentru tratamentul canalului (unguent de tip C), un unguent alcătuit din extracte liofilizate de propolis, tătăneasă, mușețel și gălbenele înglobate în palmitat de retinol-vitamina A și amestecate într-un amestec de excipienți de tipul lanolină, ulei de vaselină și vaselină albă, având următoarea compoziție în greutate pentru 100 de grame preparat:

Unguent C - ingrediente pentru 100 g (100 doze):

Propolis	8 grame
Tătăneasă	4 grame
Gălbenele	4 grame
Mușețel	4 grame
Palmitat de retinol – vit A	20 grame

Lanolină	20 grame
Vaselină albă	20 grame
Ulei de vaselină	20 grame

Componentele mai sus menționate sunt omogenizate (*misce fiat unguentum*) prin amestecare mecanică până când se obțin 100 grame de unguent cu o consistență vâscoasă pentru încărcarea corpului tubular al aplicatorului (kit de seringi special adaptate). Administrarea va avea loc fracționat $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ sau 1 cm^3 dependent de gradul de afectare a sfîcterului mamelonar. O doză nefracționată conține un cm^3 de unguent.

- preparat medicamentos **T** cu componente liofilizate și înglobate în micelii de cazeină având următoarea compoziție în greutate pentru o doză (pentru o administrare intramamară), preparat cum sunt cele din exemplul următor:

Suspensie T (4% ingrediente încapsulate)– ingrediente pentru o doză:

Propolis	0,208 g
Gălbenele	0,104 g
Mușețel	0,104 g
Apă distilată	10 ml sau cm^3

La componentele mai sus menționate, la momentul intervenției (*ex tempore*), se adaugă 10 cm^3 apă distilată sterilă și se omogenizează (*misce fiat suspension*) până când se obține o suspensie pentru încărcarea cilindrului principal al aplicatorului (kit de seringi special adaptate). Recipientul care conține cocktailul de tip T, asociabil clasei CMT – mamită subclinică (T - clasa slab pozitiv, cu 150.000 - 500.000 celule/ml lapte și cu 30-40% PMN) are marcajul/nuanța cea mai deschisă.

- preparat medicamentos sub forma unei pulberi de tip **I (pentru suspensia I)**, cu componente liofilizate și înglobate în micelii de cazeină având următoarea compoziție în greutate pentru o doză (o administrare intra-mamară), preparat cum sunt cele din exemplul următor:

Suspensie I (6% ingrediente încapsulate)– ingrediente pentru o doză:

Propolis	0,425 g
Gălbenele	0,106 g
Mușețel	0,106 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

La componentele mai sus menționate, la momentul intervenției (*ex tempore*), se adaugă 10 cm³ apă distilată sterilă și se omogenizează (*misce fiat suspension*) până când se obține o suspensie pentru încărcarea cilindrului principal al aplicatorului intramamar (kit de seringi special adaptate).

Recipientul care conține ingredientele pentru suspensiile de tip I, asociabil clasei CMT – mamită subclinică I - clasa pozitiv (cu 400.000 - 1.500.000 celule/ml lapte cu 40-60% PMN) are marcajul/nuanța cu intensitate de culoare mai închisă decât recipientul pentru suspensia T.

- preparat medicamentos sub formă de pulbere de tip II (**pentru suspensia de tip II**), cu componente liofilizate și înglobate în micelii de cazeină, având următoarea compoziție în greutate pentru o doză (o administrare intra-mamară), preparat cum sunt cele din exemplul următor:

Suspensie II (9% ingrediente încapsulate)– ingrediente pentru o doză::

Propolis	0,660 g
Gălbenele	0,220 g
Mușețel	0,110 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

La componentele mai sus menționate, la momentul intervenției (*ex tempore*), se adaugă 10 cm³ apă distilată sterilă și se omogenizează (*misce fiat suspension*) până când se obține o suspensie pentru încărcarea cilindrului principal al aplicatorului intramamar (kit de seringi special adaptate).

Recipientul care conține ingredientele pentru suspensiile de tip II, asociabile clasei CMT - mamită subclinică cu mamită severă (II - clasa distinct pozitiv, cu 800.000 - 5.000.000 celule/ml lapte cu 60-70% PMN) are

marcajul/nuanța cu intensitate de culoare mai închisă decât recipientul pentru suspensia I și mai deschisă decât recipientul pentru suspensia III.

- preparat medicamentos sub formă de pulbere de tip **III (pentru suspensia III)**, cu componente liofilizate și înglobate în micelii de cazeină, având următoarea compoziție în greutate pentru o doză (o administrare intra-mamară), preparat cum sunt cele din exemplul următor:

Suspensie III (13% ingrediente încapsulate)– ingrediente pentru o doză::

Propolis	0,910 g
Gălbenele	0,228 g
Mușețel	0,228 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

La componentele mai sus menționate, la momentul intervenției (*ex tempore*), se adaugă 10 cm³ apă distilată sterilă și se omogenizează (*misce fiat suspension*) până când se obține o suspensie pentru încărcarea cilindrului principal al aplicatorului intramamar (kit de seringi special adaptate).

Recipientul care conține ingredientele pentru cocktailul de tip III, asociabil clasei CMT mamică gravă (III – clasa pozitiv extrem, cu peste 5.000.000 celule/ml lapte și cu 70-80% PMN) are marcajul/nuanța cea mai închisă.

Soluția tehnică a invenției mai sus descrise permite utilizarea unui unguent în tandem cu o suspensie preparată *ex tempore* pentru o intervenție intra-mamară minimală, printr-o singură inoculare pentru două tratamente în două regiuni diferite ale ugerului. Soluția tehnică permite corelarea intervenției terapeutice cu gravitatea infecției, fiind efectuată în tandem cu CMT – invenția utilizează cinci tipuri de suspensii de extracte tip T, I, II și III pentru cisterna mamelonară și un unguent de tip C pentru canalul mamelar, administrat fracționat $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ sau 1, dependent de gradul de afectare a sfîcterului mamelar.

Procedeeul de realizare a kit-ului presupune amestecarea componentelor fiecărui preparat pentru obținerea unei paste omogene în cazul preparatului T și a unor suspensii apoase omogene în cazul preparatelor T, I, II, III și cuprinde succesiv următoarele faze:

- **pentru preparatul unguent de tip C**

1. Condiționarea materiei prime (măcinare propolis, uscare și măcinare plante), extracția alcoolică cu ultrasonicare (etanol 70%) și liofilizarea extractelor cu obținerea ingredientelor active ale unguentului: liofilizat extract de propolis, liofilizat extract de tătăneasă, liofilizat gălbenele și liofilizat mușețel. Randamentul de liofilizare este cuprins, în funcție de tipul de extract, între 2 și 10%.
2. Obținerea și condiționarea amestecului de ingrediente active liofilizate pulvis – *misce fiat pulvis*
3. Solubilizarea ingredientelor (*misce fiat solution*) pentru o mai bună înglobare a ingredientelor active în excipienți.
4. Amestecarea mecanică în mixer (*misce fiat unguentum*, de exemplu în Mixerul planetar POM-5) a ingredientelor cu palmitatul de retinol, lanolină, vaselină albă și uleiul de vaselină până la obținerea unui amestec omogen.
5. Condiționarea flaconului pentru unguentul de tip C

- **pentru soluțiile apoase – suspensiile de tip T, I, II, III**

1. Condiționarea materiei prime (măcinare propolis, uscare și măcinare plante), extracția alcoolică cu ultrasonicare (etanol 70%) și liofilizarea extractelor cu obținerea ingredientelor active ale unguentului: liofilizat extract de propolis, liofilizat extract gălbenele și liofilizat extract mușețel. Randamentul de liofilizare este cuprins, în funcție de tipul de extract, între 2 și 10%.
2. Încapsularea ingredientelor active (liofilizat de propolis, gălbenele și mușețel, solubilizate în soluție etanol 70%, cu obținerea unor concentrații

finale de până la 30% propolis, 20% gălbenele, respectiv 20% mușețel), cu un echipament adecvat (de exemplu, Encapsulator BIOTECH cu dispersie electrostatică și diametrul ajutorului încapsulatorului de maximum 150 μm) pe matrice polimerice – cazeină cu un raport de maxim 10:1 cazeină - liofilizat.

3. Dozarea ingredientelor pulvis pentru fiecare tip (T, I, II, III), amestecarea lor (*misce fiat pulvis*) și stocarea lor în recipiente închise ermetic și marcate în concordanță cu tipul suspensiei care urmează să fie preparată.

Metoda de utilizare a kit-ului terapeutic pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor cuprinde următoarele etape:

1. Se realizează depistarea mamei prin intermediul testului CMT și efectuarea punctajului sfincterului mamelonar, obținându-se clasele T, I, II și III, respectiv N, S, R și V.

2. Dependent de gravitatea inflamației (clasele CMT) și dependent de punctajul sfincterului mamelonar (gradul hipercheratozei) se determină ce tip de aplicator intramamar (seringă) se va utiliza (administrare succesivă tip „S” sau administrare concomitentă tip „C”), se alege corespunzător subansamblul de acționare și se reglează fracțiunea pentru administrarea unguentului.

3. Se realizează *ex tempore* suspensia concordantă clasei testului CMT prin adăugarea a 10 ml apă distilată în recipientul cu amestecul pulvis activ și se omogenizează – *misce fiat suspension*.

4. Se încarcă cilindrii aplicatorului cu unguent (corpul tubular) și cu suspensia adecvată (corpul principal) și se atașează canulele de administrare;

5. Se execută tratamentul printr-o inoculare unică.

REVENDICĂRI

1. Kit-ul terapeutic pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor, **caracterizat prin aceea că** este utilizat pentru administrarea la nivelul cisternei mamelonare a unor preparate medicamentoase și a unui unguent la nivelul sfincterului mamar al bovinelor, este constituit din următoarele componente:

- un unguent C conținând niște pulberi de propolis, tătăneasă, gălbenele, mușețel, împreună cu palmitat de retinol, înglobate omogen într-o pastă din amestec de lanolină, vaselină albă și ulei de vaselină pentru tratamentul sfincterului;

- niște soluții apoase, suspensii de tip T, I, II și III, în care pulberi de propolis, gălbenele și mușețel sunt omogenizate în suspensie în apă distilată, astfel încât să se asigure o intensitate terapeutică progresivă a soluțiilor apoase T, I, II și III corespunzător necesităților de tratament în cisterna mamelonară.

2. Kit-ul terapeutic pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** preparatul medicamentos unguent C are următoarea compoziție în greutate pentru 100 grame de preparat - **Unguent C:**

Propolis	8 grame
Tătăneasă	4 grame
Gălbenele	4 grame
Mușețel	4 grame
Palmitat de retinol – vit A	20 grame
Lanolină	20 grame
Vaselină albă	20 grame
Ulei de vaselină	20 grame

care este omogenizat prin amestecare mecanică până când se obțin 100 grame de unguent cu o consistență vâscoasă.

3. Kit-ul terapeutic pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** preparatele medicamentoase soluții apoase, suspensii de tip T, I, II, III au următoarele compoziții în greutate și volum pentru o doză preparată *ex tempore*:

Suspensie T (4% ingrediente încapsulate):

Propolis	0,208 g
Gălbenele	0,104 g
Mușețel	0,104 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

Suspensie I (6% ingrediente încapsulate):

Propolis	0,425 g
Gălbenele	0,106 g
Mușețel	0,106 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

Suspensie II (9% ingrediente încapsulate):

Propolis	0,660 g
Gălbenele	0,220 g
Mușețel	0,110 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

Suspensie III (13% ingrediente încapsulate):

Propolis	0,910 g
Gălbenele	0,228 g
Mușețel	0,228 g
Apă distilată	10 ml sau cm ³

toate cele patru preparate, soluții de tip T, I, II, III, fiind suspensii omogenizate prin amestecare mecanică a pulvisului din recipientele de tip T, I, II, III cu apa distilată adăugată *ex tempore*.

4. Kit-ul terapeutic pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** suspensia apoasă preparată *ex tempore* (T, I, II sau III) este administrată în cisterna mamelonară, iar unguentul de tip C este administrat fracționat în canalul mamelonar.

5. Kit-ul terapeutic pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este inoculat intramamar cu ajutorul unor seringi/aplicatoare de inoculare care asigură administrarea graduală, în funcție de gravitatea inflamației, astfel:

- fiecare recipient conține pulberea din extracte adecvată tratamentului și are **nuanța** de culoare adecvată conținutului.
- marcajul/nuanța de **culoarea** recipientelor se intensifică odată cu creșterea concentrației și numărului ingredientelor din preparatul medicamentos.
- concentrațiile preparatului medicamentos și numărul ingredientelor cresc odată cu gravitatea inflamației de la clasa T până la clasa a III-a (T > I > II > III), concordant claselor de gravitate rezultate în urma depistării cu CMT.
- Recipientul cu marcajul/nuanța cea mai deschisă conține cocktailul de tip T, asociabil clasei CMT – mamită subclinică (T - clasa slab pozitiv, cu 150.000 -500.000 celule/ml lapte și cu 30-40%PMN)
- recipientul cu marcajul/nuanța cea mai închisă conține cocktailul de tip III, asociabil clasei CMT mamită gravă (III – clasa pozitiv extrem, cu peste 5.000.000 celule/ml lapte și cu 70-80% PMN).
- recipientele pentru cocktail-urile I și II asociabile claselor CMT I și II vor avea marcaje/nuanțe intermediare și distincte, marcajul/culoarea aplicatorului II va fi mai închisă decât culoarea aplicatorului I, dar mai deschisă decât marcajul/culoarea aplicatorului III, iar culoarea

aplicatorului I va fi mai închisă decât culoarea aplicatorului T și mai deschisă decât culoarea aplicatorului II.

6. Metoda de utilizare a kit-ului terapeutic pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor este **caracterizată prin aceea că** se realizează în următoarele faze:

- Se realizează depistarea mamitei prin intermediul testului CMT și efectuarea punctajului sfincterului mamelonar, obținându-se clasele T, I, II și III, respectiv N, S, R și V.
- Dependent de gravitatea inflamației (clasele CMT) și dependent de punctajul sfincterului mamelonar (gradul hipercheratozei) se determină ce tip de aplicator intramamar (seringă) se va utiliza (administrare succesivă tip „S” sau administrare concomitentă tip „C”), se alege corespunzător subansamblul de acționare și se reglează fracțiunea pentru administrarea unguentului.
- Se realizează *ex tempore* suspensia concordantă clasei testului CMT prin adăugarea a 10 ml apă distilată în recipientul cu amestecul activ și se omogenizează – *misce fiat suspension*.
- Se încarcă cilindrii aplicatorului cu unguent (corpul tubular) și cu suspensia adecvată (corpul principal) și se atașează canulele de administrare.
- Se execută tratamentul printr-o inoculare unică.

7. Procedul de realizare a kit-ului pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor, **caracterizat prin aceea că**, pentru unguentul de tip C, se realizează în următoarele faze:

- i. Extracția, obținerea și liofilizarea ingredientelor active ale unguentului: extract de propolis, extract de tătăneasă, gălbenele și mușețel.
- ii. Dozarea și amestecarea ingredientelor pulvis - *misce fiat pulvis*

- iii. Solubilizarea ingredientelor (*misce fiat solutio*) pentru o mai bună dispersie
- iv. Amestecarea mecanică în mixer (*misce fiat unguentum*, de exemplu în *Mixerul planetar POM-5*) a ingredientelor înglobate în micelii de cazeină cu palmitatul de retinol, lanolină, vaselină albă și uleiul de vaselină, până la obținerea unei paste omogene.
- v. Condiționarea flaconului pentru unguentul de tip C

8. Procedul de realizare a kit-ului pentru administrare diferențiată și fracționată în mamitele bovinelor, **caracterizată prin aceea că** se realizează în următoarele faze pentru preparatele soluții apoase T, I, II, III:

- i. Extracția, obținerea și liofilizarea ingredientelor active ale suspensiei: extract de propolis, extract de gălbenele și mușețel
- ii. Încapsularea ingredientelor active (extracte de propolis, gălbenele și mușețel) cu un echipament adecvat (de exemplu *Encapsulator BIOTECH* cu dispersie electrostatică și diametrul ajutorului încapsulatorului de maximum 150 μm) pe matrice polimerice – cazeină.
- iii. Dozarea ingredientelor pulvis pentru fiecare tip (T, I, II, III), amestecarea lor (*misce fiat pulvis*) și stocarea lor în recipiente închise ermetic și marcate în concordanță cu tipul suspensiei care urmează să fie preparată.
- iv. Prepararea *ex tempore* a soluției prin dizolvarea și amestecarea pulberilor de mai sus (în diferite cantități) cu 10 ml apă distilată pentru formarea suspensiilor de tip T, I, II, III (*misce fiat suspension*).

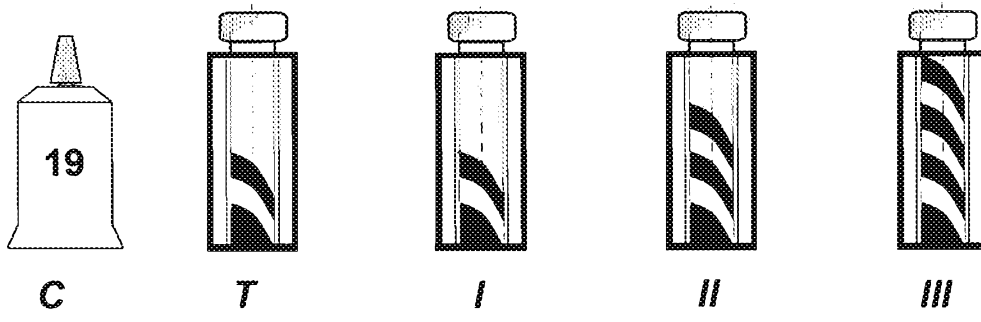


Fig. 1.