



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119642** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)**A61K 31/16** (2006.01)**A61K 31/445** (2006.01)**C08G 69/00****A61P 31/04** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2015 09974	(72) Винахідник(и): Кейді Сьюзан Манчіні (US), Ґалеска Ізабела (US), Дхал Прадіп К. (US)
(22) Дата подання заявки: 11.03.2014	(73) Власник(и): МЕРІАЛ, ІНК., 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096, United States of America (US), ДЖЕНЗІМ КОРПОРЕЙШН, 500 Kendall Street, Cambridge, MA 02142, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2019	(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/790,231	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2011/209228 A1, 25.08.2011 WO 01/96380 A2, 20.12.2001 WO 00/00023 A1, 06.01.2000 Culler M.D., Bitman J., Thompson M.J., Robbins W.E., Dutky S.R. Mastitis: I. In Vitro Antimicrobial Activity of Alkyl Amines Against Mastitic Bacteria / M.D. Culler, J. Bitman, M.J. Thompson, W.E. Robbins, S.R. Dutky // Journal of Dairy Science. -1 April 1979. – Vol. 62, No 4. - P.584–595 Culler M.D., Bitman J., Turck P.A., Schultze W.D., Thompson M.J., Robbins W.E. Mastitis. II. Evaluation of antimicrobial amines for use as teat dips / M.D. Culler, J. Bitman, P.A. Turck, W.D. Schultze, M.J. Thompson, W.E. Robbins // Journal of Dairy Science. – 1 January 1980. - Vol.63, No.1. – P.95-100
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.03.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.05.2016, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2019, Бюл.№ 14	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2014/023299, 11.03.2014	

(54) ПРОТИМІКРОБНІ ПОЛІАМІДНІ КОМПОЗИЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ МАСТИТУ**(57)** Реферат:

Винахід стосується ветеринарних композицій і їх застосування для лікування й/або профілактики маститу у тварин, зокрема у корів. Ветеринарні композиції містять у водорозчинні, місцевої дії, протимікробні амінові функціональні поліамідні полімери, причому поліамід присутній у бактерицидно ефективній кількості, так що композиція ефективна при лікуванні або профілактиці інфекцій або захворювань, викликаних принаймні одним з наступних патогенів: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma bovis* і *E. coli*.

UA 119642 C2

Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід у самому загальному вигляді відноситься до застосування водорозчинних, протимікробних, амінових функціональних поліамідів при одержанні безпечних і ефективних ветеринарних композицій. Винахід також відноситься до застосування цих композицій для профілактики й лікування маститу у тварин, у тому числі в молочній худобі. Передбачається, що композиції даного опису також можуть застосовуватися для профілактики й лікування інфекцій, викликаних патогенами, які проникають в організм тварин через сприйнятливі слизуваті оболонки, рани або при процедурах після або під час операцій.

Рівень техніки

Мастит є найпоширенішим захворюванням молочної худоби. При комерційному розведенні витрати через зниження якості молока можуть бути дуже істотними. Ці витрати можуть бути пов'язані зі скороченням виробництва й необхідністю виведення зараженого молока з потокової обробки. Мастит є запальною реакцією тканини вим'я на які-небудь ушкодження, з яких найпоширенішими є бактеріальні інфекції. Запальна реакція полягає в зростанні білків крові й лейкоцитів у тканині молочної залози й у молоці. Число соматичних клітин (SCC) підвищується від приблизно 200 000 SC/мл молока (у неінфікованих) до більш 300 000 SC/мл молока (при запаленні/зараженні). Метою такої реакції є руйнування подразника, відновлення ушкодженої тканини й повернення до нормальної функції вим'я. Запалення характеризується: (а) набряком вим'я, при цьому стійке запалення призводить до ушкодження тканин і заміни секреторних тканин у вим'ї непродуктивною сполучною тканиною, (b) згортанням молока, при цьому грудки є затверділими лейкоцитами, секреторними клітинами й білками, і (c) зниженням надоїв. Крім того, при зараженні молока споживачі піддаються таким захворюванням, як туберкульоз, фарингіт, Q-лихоманка, бруцельоз, лептоспіроз і ін.

Мастит починається після того, як бактерії проникають через канал соска й потрапляють у частину соска, відому як цистерна. Істотні патогени, які викликають мастит, включають, без обмеження, бактерії роду *Staphylococcus* spp. (включаючи *S. aureus*), *Streptococcus* spp. (включаючи *S. agalactiae* і *S. dysgalactiae*, і *S. uberis*) і *E. coli*. Існують два основні періоди, під час яких це може відбутися: у період лактації або поза періодом лактації (в "сухий" період). У період лактації інвазія соска звичайно відбувається при доїнні. Після доїння канал соска залишається розширеним протягом 1-2 год., тоді як в ушкодженого соска канал може залишатися частково відкритим постійно. При цьому полегшується проникнення в канал соска організмів з навколишнього середовища або тих, що перебувають на ушкодженій шкірі. Прикріплення бактерій до тканин, що вистилають цистерни й протоки, може перешкодити виціджуванню молока при доїнні й сприяє виникненню інфекцій. Бактерії в остаточному підсумку попадають у залозисті тканини, де вони впливають на альвеолярні клітини. Токсини, які виділяються бактеріями, викликають загибель або ушкодження секретуючих молоко епітеліальних клітин, а ці клітини виділяють у кровоток речовини, що підвищують проникність кровоносних судин. Це сприяє переходу лейкоцитів із крові в альвеоли, де вони функціонують, поглинаючи бактерії.

По завершенню періоду лактації й після припинення періоду доїння на сезон канал соска закривається формуванням соскової пробки із природного кератину. Це звичайно відбувається протягом 2-3 тижнів. Однак до формування цієї соскової пробки канал соска залишається відкритим і дуже вразливим щодо бактеріальної інфекції. Також можливо й те, що якщо соскова пробка погано розвинена, то виникає можливість для постійного інфікування. Так, у більшості корів формування такої пробки займає від 1 до 9 тижнів, а в майже 5% корів вона не утворюється ніколи. Як правило, 50 % сосків можуть залишатися "відкритими" через 10 днів після пересихання (наприклад, див. Williamson JH, Woolford MW, Day AM. The prophylactic effect of a dry cow antibiotic against *Streptococcus uberis*. New Zealand Veterinary Journal (1995) 43, 228-234).

Для запобігання нових випадків маститу під час "сухого" періоду багато фермерів проводять профілактичну обробку корів антибіотиками інтрамаммарно. Їх уводять у вигляді пасти або гелю, просоченого антибіотиком. Для введення матеріалу безпосередньо в канал соска через отвір біля основи соска використовується шприц. Профілактика маститу залежить від утримання в каналі соска достатньої кількості антибіотика для знищення тих бактерій, які можуть проникнути в канал соска під час "сухого" періоду. Однак останнім часом підсилюються побоювання із приводу використання традиційних антибіотиків (наприклад, бета-лактамів, макролідів і ін.) для молочних корів. Це пов'язане із двома причинами: (а) можливою появою залишків антибіотиків у молоці, що може викликати проблеми при переробці молока при виробництві кисломолочних продуктів, і (b) можливою появою стійкості бактерій до антибіотиків, що передається від тварин до людини. Тому було б досить бажано розробити нові

протимікробні засоби, а також способи й композиції для їхньої доставки, які не мають цих недоліків, для розв'язання дорогої проблеми маститу в молочних корів. Такі вдосконалені протимікробні засоби можуть однаково добре охороняти тварин від багатьох патогенів, включаючи тих, що проникають через сприйнятливі оболонки (наприклад, ротові, носові, легеневі і т. д.), рани й післяопераційні розрізи.

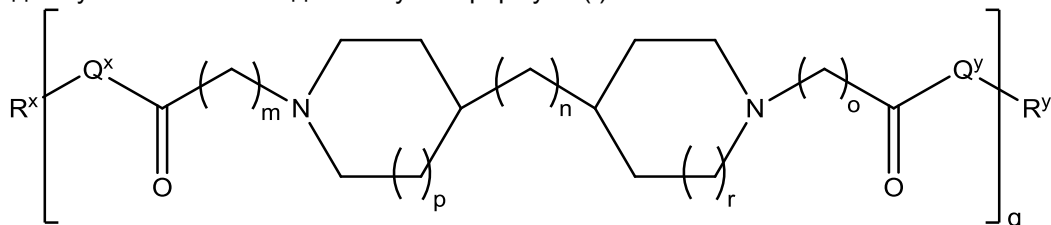
Щодо додаткової інформації про сучасні досягнення в цій області див. US 2010/0143510 A1, to Meril Limited; US 6740322 B2, to the University of Saskatchewan; and WO 2014/001353 A1, to Bayer Animal Health.

Сутність винаходу

В одному аспекті даним винаходом передбачені безпечні й ефективні ветеринарні композиції, що містять водорозчинні, протимікробні, амінові функціональні поліаміди, що мають загальну структуру, наведену у формулах I-V. Також передбачені деякі конкретні способи синтезу, однак, оскільки розкриті ціле сімейство протимікробних поліамідів, то фахівці зможуть одержати багато інших поліамідів, використовуючи звичайні методи.

В іншому аспекті даним винаходом передбачені способи застосування композицій для лікування й профілактики мікробних інфекцій у тварин, які потребують цього. У кращому втіленні передбачені протимікробні композиції місцевої дії, які дуже добре підходять для лікування й профілактики маститу в молочній худобі.

В одному втіленні поліамід є сполукою формули (I):



(I)

де: i) m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

ii) n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

iii) o дорівнює 0, 1, 2 або 3;

iv) p дорівнює 0 або 1;

v) r дорівнює 0 або 1;

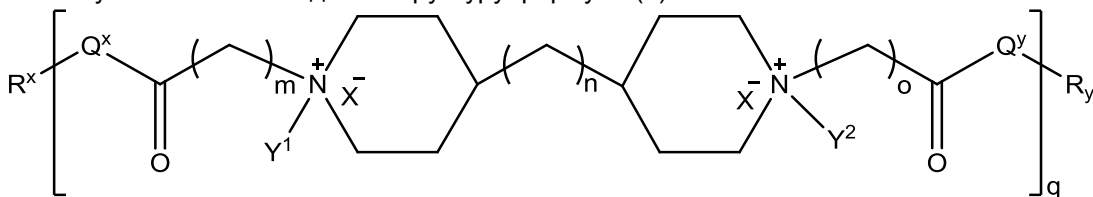
vi) q - ціле число від 1 до 400;

vii) Q^x позначає NH, (C₁-C₁₀)-алкіл, (C₂-C₉)-гетероалкіл, (C₃-C₁₀)-циклоалкіл, (C₂-C₉)-гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)-арил, (C₂-C₉)-гетероарил;

viii) Q^y означає NH-R^w, NH-CH₂-R^w, (C₁-C₁₀)-алкіл або (C₆-C₁₄)-арил, при цьому R^w відсутній або означає (C₁-C₁₀)-алкіл, (C₂-C₉)-гетероалкіл, (C₆-C₁₄)-арил або (C₂-C₉)-гетероарил;

ix) R^x і R^y незалежно один від одного означають фармацевтично прийнятну кінцеву групу.

В іншому втіленні поліамід має структуру формули (II):



(II)

де: i) m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

ii) n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

iii) o дорівнює 0, 1, 2 або 3;

iv) p дорівнює 0 або 1;

v) r дорівнює 0 або 1;

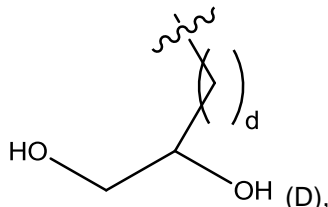
vi) q - ціле число від 1 до 400;

vii) Q^x означає NH, (C₁-C₁₀)-алкіл, (C₂-C₉)-гетероалкіл, (C₃-C₁₀)-циклоалкіл, (C₂-C₉)-гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)-арил, (C₂-C₉)-гетероарил;

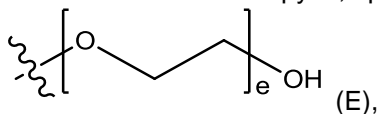
viii) Q^y означає NH-R^w, NH-CH₂-R^w, (C₁-C₁₀)-алкіл або (C₆-C₁₄)-арил, при цьому R^w відсутній або означає (C₁-C₁₀)-алкіл, (C₂-C₉)-гетероалкіл, (C₆-C₁₄)-арил або (C₂-C₉)-гетероарил;

ix) R^x і R^y незалежно один від одного означають фармацевтично прийнятну кінцеву групу;

- х) кожний X- незалежно означає галоген або будь-який фармацевтично прийнятний аніон;
 xi) Y^1 і Y^2 незалежно один від одного означають H або (C_1-C_{10}) -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, обраними із групи, яка складається з (C_1-C_{10}) -алкіла, (C_2-C_9) -гетероалкіла, (C_3-C_{10}) -циклоалкіла, (C_2-C_9) -гетероциклоалкіла, (C_6-C_{14}) -арила, (C_2-C_9) -гетероарила, (C_1-C_{10}) -алкіламіна, $-S-O-(C_1-C_{10})$ -алкіла, $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ -алкіла, $-(C_1-C_{10})$ -алкіл- $COOH$, (C_3-C_{10}) -циклоалкіл- $COOH$, $-(O)CH_3$, $-OH$, амідогрупи, дигідроксигрупи, представленої формулою (D):

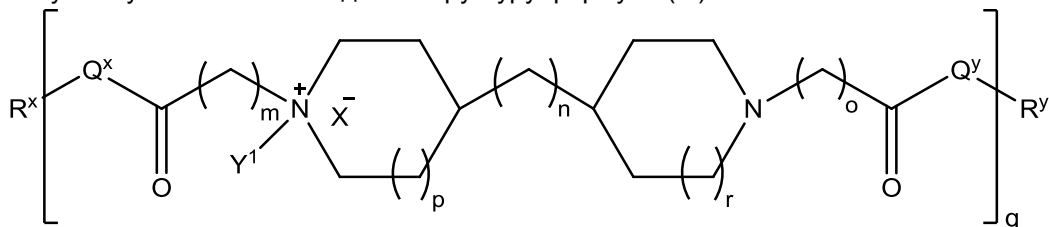


де d - ціле число від 0 до 25; або
 поліетилєнглїколевої групи, представленої формулою (E):



де e - ціле число від 1 до 25.

У наступному втіленні поліамід має структуру формули (III):



(III)

де: i) m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

ii) n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

iii) o дорівнює 0, 1, 2 або 3;

iv) p дорівнює 0 або 1;

v) r дорівнює 0 або 1;

vi) q - ціле число від 1 до 400;

vii) Q^x означає NH , (C_1-C_{10}) -алкіл, (C_2-C_9) -гетероалкіл, (C_3-C_{10}) -циклоалкіл, (C_2-C_9) -гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) -арил, (C_2-C_9) -гетероарил;

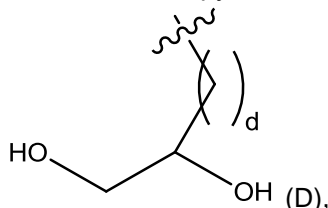
viii) Q^y означає $NH-R^w$, $NH-CH_2-R^w$, (C_1-C_{10}) -алкіл або (C_6-C_{14}) -арил,

при цьому R^w відсутній або означає (C_1-C_{10}) -алкіл, (C_2-C_9) -гетероалкіл, (C_6-C_{14}) -арил або (C_2-C_9) -гетероарил;

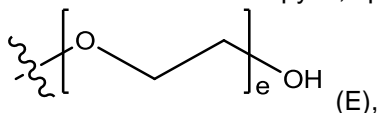
ix) R^x і R^y незалежно один від одного означають фармацевтично прийнятну кінцеву групу;

x) X- означає галоген або будь-який фармацевтично прийнятний аніон;

xi) Y^1 означає H або (C_1-C_{10}) -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, обраними із групи, яка складається з (C_1-C_{10}) -алкілу, (C_2-C_9) -гетероалкіла, (C_3-C_{10}) -циклоалкіла, (C_2-C_9) -гетероциклоалкіла, (C_6-C_{14}) -арила, (C_2-C_9) -гетероарила, (C_1-C_{10}) -алкіламіна, $-S-O-(C_1-C_{10})$ -алкіла, $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ -алкіла, $-(C_1-C_{10})$ -алкіл- $COOH$, (C_3-C_{10}) -циклоалкіл- $COOH$, $-(O)CH_3$, $-OH$, амідогрупи, дигідроксигрупи, представленої формулою (D):

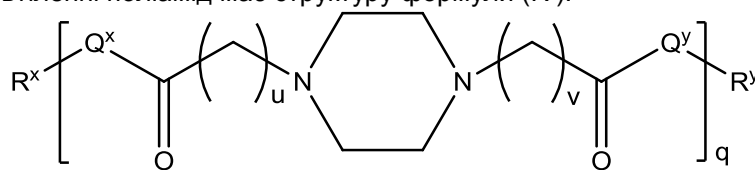


де d - ціле число від 0 до 25; або
 поліетилєнглїколевої групи, представленої формулою (E):



де e - ціле число від 1 до 400.

У наступному втіленні поліамід має структуру формули (IV):



(IV)

де: i) u дорівнює 0, 1, 2 або 3;

ii) v дорівнює 0, 1, 2 або 3;

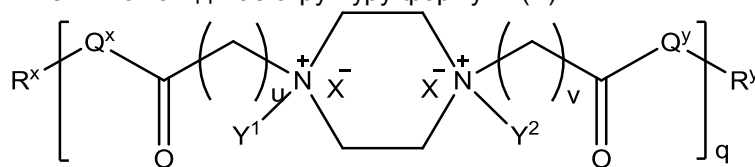
iii) q - ціле число від 1 до 400;

iv) Q^x означає NH , $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероалкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ -циклоалкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероциклоалкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арил, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероарил;

v) Q^y означає NH-R^w , $\text{NH-CH}_2\text{-R}^w$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіл або $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арил, при цьому R^w відсутній або означає $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероалкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арил або $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероарил;

vi) R^x і R^y незалежно один від одного означають фармацевтично прийнятну кінцеву групу.

У наступному втіленні поліамід має структуру формули (V):



(V)

де: i) u дорівнює 0, 1, 2 або 3;

ii) v дорівнює 0, 1, 2 або 3;

iii) q - ціле число від 1 до 400;

iv) Q^x означає NH , $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероалкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ -циклоалкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероциклоалкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арил, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероарил;

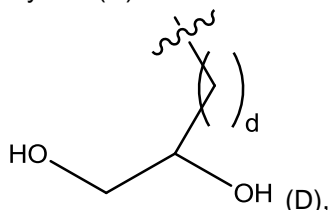
v) Q^y означає NH-R^w , $\text{NH-CH}_2\text{-R}^w$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіл або $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арил,

при цьому R^w відсутній або означає $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероалкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арил або $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероарил;

vi) R^x і R^y незалежно один від одного означають фармацевтично прийнятну кінцеву групу;

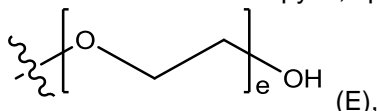
vii) кожний X^- незалежно означає галоген або будь-який фармацевтично прийнятний аніон;

viii) Y^1 і Y^2 незалежно один від одного означають H або $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, обраними із групи, яка складається з $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіла, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероалкіла, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ -циклоалкіла, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероциклоалкіла, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арила, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ -гетероарила, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіламіна, $-\text{S-O-}(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіла, $-\text{O(O)-}(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіла, $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкіл- COOH , $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ -циклоалкіл- COOH , $-(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, амідогрупи, дигідроксигрупи, представленої формулою (D):



де d - ціле число від 0 до 25; або

поліетиленгліколевої групи, представленої формулою (E):



де e - ціле число від 1 до 400.

Метою даного винаходу не є охоплення винаходом яких-небудь раніше відомих продуктів, способів одержання продуктів або способів застосування продуктів, тому заявники залишають за собою право відмовитися й цим заявляють про відмову від будь-яких раніше відомих продуктів, процесів або способів. Також відзначимо, що винахід не повинний охоплювати в рамках винаходу будь-які продукти, способи одержання продуктів або способи застосування продуктів, які не відповідають письмовому опису й не задовольняють вимогам USPTO (35 USC

§112, перший абзац) або ЕРО (стаття 83 ЕРС), тому заявники залишають за собою право відмовитися й цим заявляють про відмову від будь-яких раніше описаних продуктів, способів одержання продуктів або способів застосування продуктів.

Ці й інші втілення розкриті або впливають із і охоплені наведеним далі докладним описом.

5 Докладний опис винаходу

В одному аспекті винаходу передбачені ветеринарні композиції, що містять водорозчинні, протимікробні, амінові функціональні поліаміди, які застосовні для лікування й профілактики маститу. Протимікробні поліаміди можуть бути будь-якими поліамідами, представленими формулою I, II, III, IV або V. У кращому втіленні поліаміди вибирають із числа 25 полімерів (A-Y), представлених у таблиці 1. На додаток до наведених тут особливо ефективних протимікробних поліамідів, фахівці можуть ідентифікувати й інших активних представників даного сімейства при проведенні додаткових експериментів.

15 Як видно з наведених нижче прикладів, поліаміди В і С особливо ефективні проти цілого ряду патогенів, які викликають мастит, навіть на такому низькому рівні, як 0,25 мкг/мл. Поліаміди U і W особливо ефективні проти *Mycoplasma bovis* (викликає важколіковані респіраторні інфекції, отит середнього вуха, артрит, мастит і ряд інших захворювань великої рогатої худоби), а поліаміди B-D і G особливо ефективні проти *Moraxella bovis* (викликає бичачий кератокон'юнктивіт або "рожеві очі").

20 Важливо відзначити, що значення "MW" у таблиці 1 означають "середньозважені молекулярні маси" при визначенні методом ексклюзійної хроматографії (SEC), тобто водного варіанта GPC. При цьому в даному винаході, приміром, "полімер В" служить для позначення композицій, що містять полімер В із середньозваженою молекулярною масою MW в 7,76 кДа. Більше того, "MW" служить для позначення "середньозваженої молекулярної маси", якщо не зазначено інакше.

25 Як видно з таблиці 1, усі полімери В, С і D мають однакову повторювану структуру (яка визначається тут як полі(4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-діамінопропан)), але різні середньозважені MW. Крім того, дані MIC свідчать, що полімери В, С, D, як правило, порівняно ефективні проти цілого ряду патогенів. Таким чином, заявник показав, що цілий ряд співполімерів типу 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-діамінопропан з різними значеннями MW є активними протимікробними засобами (тобто в діапазоні від щонайменше 2,5 г/моль до 10,6 г/мл).

Використовувані в даному винаході полімери містять наступні повторювані ланки: А [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-4,4'-дипіперидин]; В-D [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-діамінопропан]; Е [2,2'-біпіролідин-біспропанова кислота-пентадіамін]; Г [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-діамінопропан]; Н [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-N-(2-амінометил)діаміноетан]; І [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-N-(3-амінопропіл)-1,3-пропандіамін]; J [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-3,3-діаміно-N-метилдипропіламін]; К [4,4'-дипіперидинбіспропанова кислота-2,2'-діамінодиетиламін]; L [4,4'-дипіперидинбіспропанова кислота-2,2'-діаміно-N-метилдиетиламін]; М [4,4'-дипіперидинбіспропанова кислота-3,3'-діамінодипропіламін]; N [4,4'-дипіперидинбіспропанова кислота-3,3'-діаміно-N-метилдипропіламін]; О [4,4'-триметилендіпіперидин-1,3-діамінопропан-N,N'-ди-3-пропіонова кислота]; Р [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-N,N'-диметил-1,3-діамінопропан]; R [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-4,4'-дипіперидин]; S [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-діамінопропан]; і Т [4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанова кислота-N-гліцидол-диетилентриамін].

Отже, даним винаходом передбачені нові й неочевидні композиції протимікробних поліамідів і способи їх застосування для лікування й профілактики маститу у тварин. Загалом, способи включають уведення інфікованим тваринам ефективної кількості ветеринарної композиції для усунення або позбавлення, повного або в значній мірі, від патогенів, які викликають мастит. Як викладено нижче, ці поліамідні сполуки також високо активні проти цілого ряду інших істотних патогенів людини й тварин. Крім того, як було показано на мишах і пацюках, ці поліаміди добре переносяться. Наприклад, максимально припустима доза співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном становить 5 мг/кг (в/б) і 40 мг/кг (в/в).

Таблиця 1

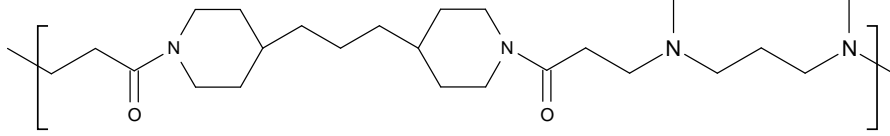
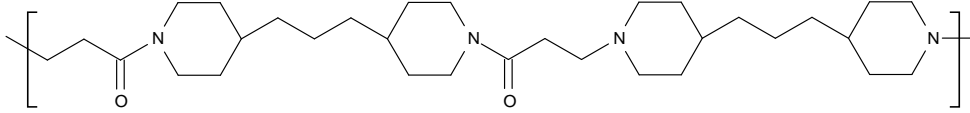
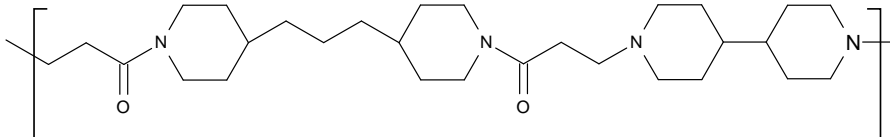
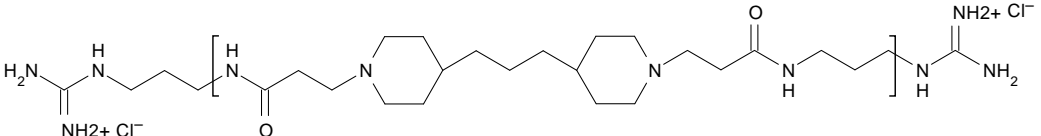
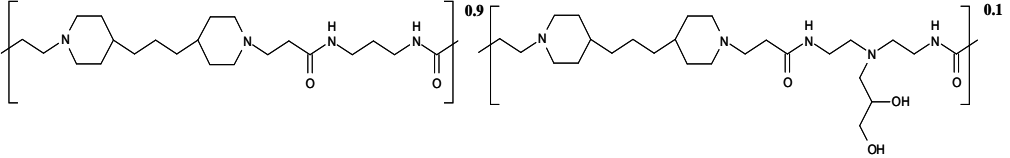
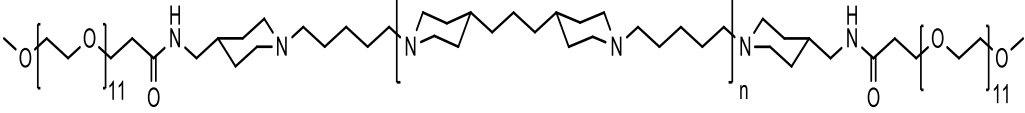

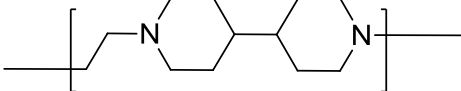
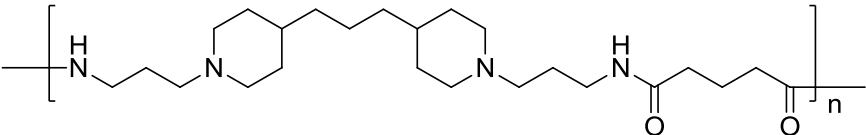
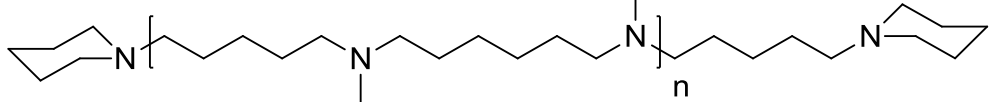
Двадцять п'ять протимікробних амінових
функціональних поліамідів. "MW" = середньозважена молекулярна маса

№ ID	Структура	MW (кДа)
A		10,6
B		7,76
C		3,35
D		2,5
E		3,0
F		4,2

Продовження таблиці 1

G		2,0
H		3-10
I		5,0
J		5,0
K		7,0
L		5,0
M		5,4
N		5,5
O		10,0

Продовження таблиці 1

P		5,4
Q		7,5
R		3-10
S		4,9
T		4,5
U		~10
V		8,4
W		~10
X		5-10
Y		5-10

Ветеринарні композиції за винаходом можуть мати вигляд загущених (або модифікованих за в'язкістю) розчинів, гелів, мазей, суспензій, паст або будь-яких інших підходящих дозових форм. Наприклад, лікарською формою може бути гель, який безпечний і легко вводиться в соски молочної корови. В'язкість такого гелю можна регулювати за допомогою будь-яких ветеринарно або фармацевтично безпечних і ефективних модифікаторів реології/в'язкості. В одному втіленні ветеринарний гель може бути тиксотропним, при цьому його в'язкість зменшується при застосуванні зусилля зрушення (наприклад, здавлювання тюбика зубної пасту викликає витікання пасту). Так, в одному із втілень композиції можуть розріджуватися при здавлюванні.

В інших втіленнях композиції за винаходом можуть включати одну або кілька додаткових активних речовин. Наприклад, у тих випадках, коли композиція вводиться молочній худобі по закінченню лактації (тобто на початку "сухого" періоду), може знадобитися включити речовину, що стимулює утворення кератинової пробки. У тих випадках, коли м'яз сфінктера соска корови затиснутий, можна використовувати композиції трохи більш високої в'язкості, щоб поліпшити втримання в молочній залозі. Протимікробні полімери також можна додавати до інших уже відомих або таких, що перебувають у розробці паст або гелевих композицій для "сухого" періоду. В'язкість композиції можна виміряти, приміром, за допомогою цифрового віскозиметра Brookfield LV-E; можна використовувати різні швидкості вимірювання.

Композиція в ідеалі повинна бути стерилізована, щоб забезпечити гарну стабільність при зберіганні. В одному втіленні в'язкість композиції до стерилізації вище, ніж у композиції після стерилізації, з урахуванням втрати в'язкості, яка може виникнути при стерилізації. В іншому втіленні в'язкість композиції до стерилізації нижче, з урахуванням викликаного стерилізацією підвищення в'язкості.

В одному втіленні в'язкість композиції регулюється або "настроюється" у відповідь на умови усередині молочної залози, включаючи температуру, рН або те й інше. У кращому втіленні в'язкість композиції зростає при впливі рН, типового для молока усередині молочної залози. В іншому втіленні композиція є термооберненою композицією на водній основі, яка досить текуча перед введенням, але швидко утворює гель при впливі температури вим'я тварини. Така залежна від ситуації або навколишнього середовища в'язкість може бути досягнута шляхом включення в композицію різних залежних від іонної сили, температури або рН полімерів. Невичерпні приклади рН-залежних модифікаторів реології мікрогелю включають порошкоподібні полімери Carborol®, і набухаючі у лузі емульсії (ASE) полімерів, що містять карбоксильні угруповання. Головною особливістю цих матеріалів є сильне зростання діаметра окремих часток зшитого полімеру при підвищенні рН вище значення pK_a кислої групи. Інші модифікатори реології можуть включати зшиті амфіфільні співполімери алкілакрилатів і гідроксиалкільних складних ефірів, які активуються різними поверхнево-активними речовинами.

Таким чином, для досягнення необхідних реологічних і в'язкісних властивостей, композиція може додатково включати ветеринарно прийнятний загущувач або модифікатор реології (TRM). TRM невиключно містять у собі: похідні целюлози, метилцелюлозу (MC), етилцелюлозу (EC), EC N50, гідроксиметилцелюлозу (HMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксиетилцелюлозу (HEC), поліетиленгліколі (PEGs), поллоксамери, блок-співполімери, перехресно зшиті полімери на основі акрилової кислоти, карбомери, полімери Carborol®, набухаючі у лузі емульсії (ASE) полімерів, полісахариди, модифіковані полісахариди, модифіковані крохмалі, частково або повністю желатинізований крохмаль, стеарат алюмінію, 12-гідроксистеарин, Thixcin®, бджолиний віск, емульгуючий віск, гідрогенізоване арахісове масло, рицинову олію, гідрогенізовану рицинову олію, твердий/м'який парафін, солі жирних кислот з металами, мукоадгезиви, метосульфати алкілтриамонію, цетерарил-октаноат, полівініловий спирт, гліцерин, хітозан, похідні хітозану, триметильований хітозан, ксантанову камедь, гуарову камедь, гіалуронову кислоту, термореактивні гелеутворюючі речовини, що розріджуються при здавлюванні (shear-thinning) речовини, що застигають при здавлюванні (shear-gelling) речовини, полікарбофіл, поліетиленоксид, діоксид кремнію, пірокремнезем, пірооксиди (fumed oxides) металів, нетоксичні солі важких металів, гідрогенізовані масла, гідрогенізовану рицинову олію і їх комбінації.

В TRM на основі целюлози (HPMC, HEC, HPC і т. п.) ефект желеування або загущення визначається як мінімум 1) числом гідроксильних груп, доступних для утворення Н-зв'язків; і 2) MW полімеру. Як правило, TRM на основі целюлози з дуже високим MW утворюють розчини зі значно більшою в'язкістю в порівнянні з їхніми аналогами з більш низьким MW (при тому ж вмісті ваги/об'єму у розчині). Фахівцям відомі ці особливості й вони знають, як "довести" в'язкість композиції до гелю при будь-якій розумній температурі. Так, в одному втіленні композиція переходить у гель при температурі вим'я тварин, що виділяють молоко.

В іншому втіленні присутність TRM на основі целюлози в композиції пов'язана з деяким зниженням в'язкості (того ж порядку) при переносі композиції з температури близько 20 °C до температури близько 33 °C. У такому втіленні композиція усе ще дуже добре втримується у вим'ї й у той же час, внаслідок більшої змішуваності рідини у вим'ї (через зниження в'язкості), API може вивільнятися порівняно швидше. Автори винаходу вважають, що для досягнення необхідного профілю в'язкості можна використовувати всі звичайно застосовувані способи залежного від температури, тиску/зрушення й/або рН доведення в'язкості композиції.

Композиція також може бути загущена настільки, коли вона вважається "пастою". Консистенція пасту може бути досягнута додаванням достатньої кількості кремнезему або

іншого підходящого загущувача. Мукоадгезивні й пастоутворюючі речовини можуть сприяти більш тривалому часу втримання у вим'ї, зокрема, при застосуванні в "сухих" корів. У кращому втіленні мукоадгезивною речовиною може бути перехресно зшитий полімер на основі акрилової кислоти, полікарбофіл, хітозан (або його похідні типу триметильованого хітозана), поліетиленоксид або їх комбінації.

В одному втіленні композиція пасти може містити щонайменше одну нетоксичну сіль важкого металу, включаючи субнітрат вісмуту. Ветеринарно прийнятна паста також може містити основу гелю (утримуючу рідкий парафін), стеарат алюмінію й діоксид кремнію. Особливо корисним TRM і тиксотропною речовиною є пірокремнезем (fumed silica) типу Aerosil®. Однак при застосуванні винаходу на практиці можна використовувати будь-які ветеринарно прийнятні пірооксиди металів.

Ветеринарні композиції також можуть містити один або кілька антиоксидантів із числа альфа-токоферолу, аскорбінової кислоти, аскорбілпальмітату, фумарової кислоти, яблучної кислоти, аскорбата натрію, метабісульфата натрію, н-пропілгалата, ВНА, ВНТ і монотіогліцерина. Композиції також можуть містити один або кілька консервантів із числа парабенів, бензалконію хлориду, бензетонію хлориду, бензойної кислоти, бензилового спирту, бронопола, цетриміда, хлоргексидина, хлорбутанола, хлоркрезола, крезолу, імідосечовини, фенолу, феноксиетанола, фенолетилового спирту, фенолмеркурацетата, фенолмеркурбората, фенолмеркурнітрата, сорбата калію, бензоата натрію, пропіоната натрію, сорбінової кислоти й тімеросала.

У кращому втіленні модифікатор реології може бути обраний з 12-гідроксистеарина (Thixcin®), стеарата алюмінію, похідних целюлози (наприклад, гідроксипропілцелюлози (HPC); гідроксипропілметилцелюлози (HPMC); гідроксиетилцелюлози (HEC); етилцелюлози (EC N50)), бджолиного воску, гідрогенізованого арахісового масла, рицинової олії, твердого/м'якого парафіну, солей жирних кислот з металами і їх комбінацій. При цьому "за вагою" означає вміст у відсотках від загальної маси композиції.

Таблиця 2

Репрезентативні композиції, що містять HEC

	% ваг.	% ваг.	% ваг.	% ваг.	% ваг.
HEC (Natrasol 250HX)	20	20	0	0	0
HEC (Natrasol 250MX)	0	0	25	25	15
Гліцерин	80	40	75	35	35
Вода	0	40	0	40	50

У кращому втіленні ветеринарна композиція містить гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC) з в'язкістю від 200 сП до 8000 сП. У кращому втіленні в'язкість становить від 4000 сП до 6000 сП або ж 5600 сП. Фахівцям в області модифікації реології добре відомо, що різна в'язкість композиції може бути досягнута шляхом зміни або молекулярної маси полімеру (MW), або його концентрації, або того й іншого. Особливо корисним є HPC під номером CAS 9004-65-3, хоча при практичному застосуванні даного винаходу може використовуватися будь-яка інша ветеринарно-прийнятна модифікована целюлоза або крохмаль. Для досягнення необхідної в'язкості складу й профілю вивільнення API можна використовувати модифіковану целюлозу у всім діапазоні MW (або їх комбінації). Наприклад, для модифікації вивільнення API можна використовувати іонні гелеутворюючі речовини, а для посилення втримання у вим'ї можна використовувати сильно прошиті модифіковані целюлози.

Таблиця 3

Вплив температури й швидкості зрушення
на в'язкість розчинів HPMC. MW = 86 кДа; CAS No. 9004-65-3

	Температура (°C)	Швидкість (об./хв.)	Крутний момент (%)	В'язкість (сП)
A0263-69A (2 % HPMC в H ₂ O)	20	3	44,9	4479
	20	6	84,8	4239
	25	3	35,2	3519
	25	6	66,9	3344
	33	3	24,9	2499
	33	6	47,0	2354
A0263-69B (~1,6 % HPMC в H ₂ O)	20	3	14,5	1450
	20	6	28,1	1405
	25	3	11,0	1090
	25	6	23,1	1160
	33	3	7,00	690
	33	6	14,6	725

- 5 Проводили оцінку загущених водяних розчинів гідроксипропілцелюлози (HPC/Klucel) у якості модифікаторів в'язкості водяних розчинів. Як видно з таблиці 4, в'язкість розчину можна модулювати концентрацією й ступенем (тобто MW) полімеру.

Таблиця 4

В'язкість (у сП) водяних розчинів Klucel®, виміряна при 25 або 33 °C

Розчин Klucel	В'язкість при 25 °C (сП)	В'язкість при 33 °C (сП)
EF 2,5 %	< 20	< 20
EF 5 %	< 20	< 20
EF 10 %	~400	~300
GF 1 %	< 10	< 10
GF 2,5 %	~360	~210
GF 5 %	~1120	~900
ELF 2,5 %	< 5	< 5
ELF 5 %	< 10	< 5
ELF 10 %	~200	~140

10

В іншому втіленні ветеринарна композиція додатково містить полоксамер, який є потрійним блоксополімером поліетиленоксиду, поліпропіленоксиду й поліетиленоксиду [PEO_a-PPO_b-PEO_a]. Різні представники цього класу полімерів, наприклад, Poloxamer 188 і Poloxamer 407, проявляють інверсну термочутливість у фізіологічному діапазоні температур. Так, ці полімери розчинні у водяних розчинах при низькій температурі, але утворюють гель при більш високих температурах. Poloxamer 407 є біосумісним блок-співполімером поліоксопропілен-поліоксоетилен із середньою молекулярною масою близько 12500 і часток поліоксопропілена близько 30 %. Такі обернено желюючі системи корисні там, де потрібно обробляти матеріал у рідкому стані, але застосовувати переважно в гелеподібному стані або більш густому стані.

15

20

В іншому втіленні ветеринарна композиція містить ветеринарно прийнятне мінеральне масло або складні ефіри жирних кислот природного походження або їх суміші, які придатні в якості носія протимікробного поліаміду й при цьому повністю прийнятні для інтрааммарного введення.

25

Мінеральні масла є сумішшю рідких вуглеводнів, відомих у медицині як рідкий парафін, вазелінове масло або вазелін, наприклад, з United States Pharmacopoeia (USP) або British

Pharmascoroeia (BP). Особливо гарні результати досягаються з рідким парафіном. Рідкий парафін (мінеральне масло) є сумішшю рідких насичених вуглеводнів з нафти.

Складні ефіри жирних кислот природного походження звичайно одержують із жирних кислот з наступною етерифікацією їх заданим спиртом. Комерційно доступно фракціонована рослинна олія заданого складу. Наприклад, Miglyol® 812 (капринові/каприлові тригліцериди) і Miglyol® 840 (дикаприлат/капрат пропіленгліколю).

В одному втіленні ветеринарна композиція містить мікрокристалічний віск, олеоїл-поліоксигліцерид і бавовняне масло. В іншому втіленні композиція містить гідрогенізоване арахісове масло, моностеарат алюмінію й арахісове масло. Якщо потрібна емульсія (наприклад, для включення масляних компонентів), то в композицію можна додати поверхнево-активні речовини, у тому числі олеоїл-поліоксил-6-гліцериди. Так, в одному втіленні композиція може бути емульсією, при цьому протимікробний API-полімер розчинений у водній фазі.

Крім того, композиції можуть містити й інші інгредієнти, крім API, як, наприклад модифікатори рН, антиоксиданти, консерванти й барвники. Ці сполуки добре відомі в області складання лікарських засобів. У дані композиції можна додавати антиоксиданти, такі як альфа-токоферол, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, фумарова кислота, яблучна кислота, аскорбат натрію, метабісульфат натрію, н-пропілгалат, ВНА (бутильований гідроксианізол), ВНТ (бутильований гідрокситолуол), монотіогліцерин і ін. Антиоксиданти звичайно додають у композиції в кількості від 0,01 % до 2,0 % у перерахуванні на загальну вагу композиції, при цьому особливо переважно від 0,05 % до 1,0 %. Консерванти, такі як парабени (метилпарабен і/або пропілпарабен), звичайно використовуються в композиціях у кількості від 0,01 % до 2,0 %, при цьому особливо переважно від 0,05 % до 1,0 %. Інші консерванти - бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, бензойна кислота, бензиловий спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримід, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, етилпарабен, імідосечовина, метилпарабен, фенол, феноксиетанол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурацетат, фенілмеркурборат, фенілмеркурнітрат, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію, сорбінова кислота, тимеросал і ін. Діапазони цих сполук становлять від 0,01 % до 5 % ваг. кінцевої композиції. Також можуть бути додані барвники, щоб полегшити повне нанесення препарату й візуалізацію втримання у вим'ї або маркування ураженої частини. Кращі діапазони становлять від 0,5 % до 25 % ваг.

В іншому втіленні поліамідна композиція ефективна проти отиту у тварин-компаньйонів, у тому числі в собак. Ветеринарні композиції, що містять будь-який з полімерів В-D, проявляють гарну ефективність проти *Staphylococcus* spp., які звичайно зустрічаються у вухах у собак. Полімери розчинні у воді й можуть бути легко укладені в носії, що володіють адгезивними або гелеутворюючими властивостями *in situ* (наприклад, термореактивні полімери). Так, у кращому втіленні винаходу передбачені мазі (або інші підходящі адгезивні композиції поліамідів), які можуть утворювати гель при контакті з вушним каналом, для лікування отиту в собак або кішок.

В одному втіленні композиція може бути складена у вигляді спрею або пластиру для таких показань, як "рожеві очі" і інші, при яких потрібне зовнішнє нанесення. Спрей може містити мукоадгезивний засіб, модифікатор в'язкості, розчинник, що швидко випаровується або їх комбінації. Спрей може бути складений так, щоб утворювався гель після випаровування розчинника. В одному втіленні пластр (наприклад, резервуар або матрикс) можна нанести біля й/або вище заданої ділянки (наприклад, ока при "рожевих очах"), що дозволить вивільнення API контрольованим і/або пролонгованим чином.

"Заміщений" означає заміщення вуглецю в алкільній, гетероциклічній або арильній групі одним або декількома неуглецевими замісниками. Неуглецеві замісники вибираються з азоту, кисню й сірки.

"Незаміщений" означає те, що група складається тільки з водню й вуглецю.

Термін "полімер" позначає молекули, що складаються із повторюваних ланок. Термін "повторювана ланка" або "мономер" позначає групу в полімері, яка повторюється або з'являється кілька разів у полімері. Полімер може бути співполімером, якщо повторювані ланки або "сомомери" хімічно й структурно відрізняються один від одного.

Термін "фармацевтично прийнятний аніон" означає такий аніон, який підходить для фармацевтичного застосування. Фармацевтично прийнятні аніони включають, без обмеження, галогеніди, карбонат, бікарбонат, сульфат, бісульфат, гідроксид, нітрат, персульфат, сульфат, ацетат, аскорбат, бензоат, цитрат, дигідрогенцитрат, гідрогенцитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, таурохолат, глікохолат і холат.

Термін "фармацевтично прийнятна кінцева група" означає таку кінцеву групу, яка підходить для фармацевтичного застосування. Приклади фармацевтично прийнятних кінцевих груп включають, без обмеження, H, (C₁-C₁₀)-алкіл, (C₂-C₉)-гетероарил, (C₃-C₁₀)-циклоалкіл, (C₂-C₉)-

гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)-арил, (C₂-C₉)-гетероарил, (C₁-C₁₀)-алкіламін, -O(O)C-(C₁-C₁₀)-алкіл, (C₁-C₁₀)-алкіл-COOH, (C₃-C₁₀)-циклоалкіл-COOH, -(O)CH₃, -OH, амідогрупу, групу гуанідина, гуанідиній хлориду, гуанідинбензолу, дигідроксигрупу й групу поліетиленгліколю.

Термін "ефективна кількість" розкритих амінових функціональних поліамідів означає кількість, достатню для одержання терапевтичного й/або профілактичного ефекту на певне захворювання, що підлягає лікуванню, як, наприклад, кількість, яка приведе до запобігання або зменшення симптомів, пов'язаних з маститом. Точна кількість розкритих амінових функціональних поліамідів, яку слід уводити, залежить від типу й тяжкості маститу або інфекції, яка підлягає лікуванню й від таких характеристик тварини, як загальний стан здоров'я, вік, маса тіла й переносимість лікарських засобів.

Отже, даний винахід, у кращому втіленні, спрямований на ветеринарні композиції поліамідів і застосування цих композицій для профілактики або лікування маститу в ссавців, що виробляють молоко (крім людини). Ветеринарні композиції добре підходять для інтрамаммарного (IMM) введення, під час дійного або "сухого" періоду. Композиції особливо добре підходять для IMM введення, тому що протимікробні поліаміди практично не здатні проходити через "бар'єр молоко-кров" (внаслідок їхнього заряду й порівняно великої молекулярної маси). Наприклад, середня молекулярна маса поліамідів типу "полімеру В" більш ніж в 10 разів вище, ніж у цефтіофура, добре відомого антибіотика системної дії. Препарати, які проходять через бар'єр кров-молоко, як правило, роблять це за допомогою пасивної дифузії. При рН молока від 6,4 до 6,8 кінцеві групи протимікробних полімерів повинні залишатися зарядженими, тим самим вилучаючи їх із кровообігу.

В одному втіленні способу, ефективна кількість композиції поліаміду вводиться IMM інфікованим тваринам для одержання у тварини такого рівня несистемної/місцевої експозиції поліаміду, який буде достатнім для усунення або лікування інфекції, яка викликає мастит. У кращому втіленні рівень місцевої (наприклад, у каналі соска) експозиції буде достатнім для повного усунення або лікування мікробної інфекції. У більш кращому втіленні поліамід досить довго залишається несистемним, так що буде потрібно лише мінімальний час утримання від доїння. У ще більш кращому втіленні утримання від доїння повинне становити тільки менше 24 годин. В ідеалі, після обробки каналів сосків композицією поліаміду місцевої дії майже не буде потрібно утримання від доїння.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, передбачений спосіб лікування маститу, що включає введення ссавцям (крім людини), що страждають на мастит, ефективної кількості ветеринарної композиції, яка містить аміновий функціональний поліамідний полімер.

У відповідності з наступним аспектом даного винаходу, передбачений спосіб профілактики маститу, що включає введення ссавцям (крім людини) ефективної кількості ветеринарної композиції, яка містить протимікробний аміновий функціональний поліамідний полімер.

У відповідності з наступним аспектом даного винаходу, передбачене застосування ветеринарної композиції, яка містить протимікробний аміновий функціональний поліамідний полімер, для лікування або профілактики маститу в ссавців (крім людини).

У відповідності з наступним аспектом даного винаходу, передбачене застосування амінових функціональних поліамідних полімерів для виготовлення інтрамаммарної ветеринарної композиції для лікування або профілактики маститу в ссавців (крім людини).

Відповідно до кращого втілення застосування для виготовлення, композиція, переважно ветеринарна композиція, містить протимікробний аміновий функціональний поліамід.

У даному винаході "повне виліковування" означає, що даний режим лікування привів до істотного зменшення інфікуючих патогенів, а клінічні ознаки, обумовлені патогеном, не вертаються. Наприклад, "повне виліковування" корови від бактерій (які викликали мастит) означає, що в неї буде менше, ніж 300000 SC/мл молока. Оскільки SCC є показником власної імунної реакції тварини проти патогена, то очікується, що SCC буде залишатися на "піковому рівні маститу" протягом деякого часу після того, як композиція вилікує інфекцію. Тому, коли тут приводяться концентрації SCC після лікування, то передбачається, що пройшов достатній строк для того, щоб корова повернулася до вихідної концентрації SCC у молоці до інфекції. Вихідне значення SCC може мінятися залежно від породи й між представниками однієї породи, але фахівець зможе встановити, чи узгодиться дане значення SCC після лікування з інфекцією або відсутністю інфекції в корови.

У кращому втіленні при повному виліковуванні в корови буде менше 250 000 SC/мл. У ще більш кращому втіленні, по закінченні підходящого часу для відновлення (після лікування), при повному виліковуванні в корови буде не більш 200 000 SC/мл молока. У будь-якому випадку, у корови після лікування повинне бути приблизно стільки ж SC/мл, як у неінфікованих груп (наприклад, у молочної худоби, що спільно втримується, приблизно тієї ж породи й приблизно

того ж віку).

Фармацевтичні композиції

Відповідно до даного винаходу, використовувана при даному лікуванні ветеринарна композиція містить водорозчинний протимікробний поліамідний полімер. Особливо ефективними поліамідами є полімери В, С, D, U і Т.

Ветеринарна композиція призначена для інтрамаммарного препарату місцевої дії. Кращі інтрамаммарні протимікробні поліаміди не проникають у системний кровоток або роблять це тільки в найменшому ступені. В одному втіленні ветеринарна композиція є інтрамаммарним препаратом, який вводиться через отвір соска для лікування або профілактики маститу в ссавців, що виробляють молоко (крім людини).

У даному винаході термін "ветеринарно ефективна кількість" означає таку дозу, яка достатня для профілактики або лікування маститу в тій тварини, якій вводиться композиція. Доза залежить від активного інгредієнта, тварини, що підлягає лікуванню, стану захворювання й тяжкості захворювання. Визначення цих факторів перебуває в межах компетенції фахівців у даній області. Даний винахід краще готується у вигляді інтрамаммарної мазі, суспензії, розчину або гелю.

Способи

Ветеринарна композиція за даним винаходом може застосовуватися при профілактиці або для лікування маститу у тварин. Мастит може бути пов'язаний з декількома патогенами, включаючи *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Shigella* spp., *Edwardsiella* spp., *Hafnia* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Yersinia* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus* spp., *Enterococci*, *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Mycobacterium* spp., *Prototheca* spp., *Mycoplasma* spp., *Erwinia* spp., *Lactobacillus* spp., серед інших.

Композиція також може застосовуватися при профілактиці або для лікування інфекцій, викликаних іншими патогенами, в інших тварин.

Ветеринарна композиція може застосовуватися для різних застосувань за такими способами застосування й схемами дозування, які диктуються частотою доїння й/або станом молочної залози у тварин.

Ветеринарна композиція може застосовуватися у всіх ссавців, що виробляють молоко (крім людини), які потребують лікування або профілактики маститу, як, наприклад, велика рогата худоба, верблюди, буйволи, кози або вівці, однак це особливо важливо в тих жуйних, які використовуються для виробництва молока для споживання людиною, як, наприклад, велика рогата худоба, буйволи, вівці й кози.

Лікування маститу дає виліковування або поліпшення у тварин, що захворіли на мастит, тобто зменшення щонайменше одного симптому маститу. Мастит означає запалення молочної залози. Він характеризується фізичними, хімічними й звичайно бактеріологічними змінами в молоці й патологічними змінами в залозистій тканині. Зміни залозистої тканини приводять до ряду симптоматичних умов, таких як зміна кольору молока, наявність згустків і наявність великої кількості лейкоцитів. Клінічно мастит відзначається як набряклість, жар, болі й ущільнення в молочній залозі, що найчастіше приводять до деформації вим'я. Запалення вим'я відзначається візуально або визначається при пальпації вим'я. У багатьох випадках діагностика субклінічних інфекцій залежить великою мірою від непрямих тестів, які залежать від вмісту лейкоцитів у молоці (пластівці, згустки або серозне молоко), виявленні щонайменше 1 бактерії на 100 мл молока у вим'ї, підвищенні числа соматичних клітин (SCC) звичайно більш ніж 300 000 клітин/мл і/або підвищенні електропровідності молока у порівнянні з нормою. Профілактика маститу означає запобігання виникнення інфекції. Профілактика також включає лікування корів, які не проявляють яких-небудь ознак маститу, але перебувають серед інших корів, у яких є принаймні одна ознака маститу, щоб звести до мінімуму або запобігти перенесенню або потенційному перенесенню маститу від однієї корови до іншої.

Ефективність ветеринарної композиції при лікуванні маститу у тварин визначається кількісно у вигляді відсотка здорових молочних залоз (тобто молоко з одного соска вільне від будь-яких бактерій). В одному втіленні ветеринарна композиція оздоровлює щонайменше 50 % молочних залоз у тварини. В іншому втіленні ветеринарна композиція оздоровлює від 50 % до 100 % молочних залоз у тварини. У наступному втіленні ветеринарна композиція оздоровлює від 75 % до 100 % молочних залоз у тварини.

Ветеринарна композиція може вводитися інтрамаммарно (IMM), через отвір соска у внутрішню порожнину молочної залози й пов'язану з нею систему проток. Ветеринарна композиція може мати вигляд мазі, суспензії, розчину або гелю.

Доза поліаміду для обробки одного із чотирьох сосків може містити від 20 до 3000 мг поліаміду; від 100 до 2000 мг; від 200 до 1500 мг; від 250 до 1000 мг; від 300 до 500 мг; або близько 300 мг.

Доза для лікування або профілактики може вводитися неодноразово протягом від одного до восьми днів. В одному втіленні доза вводиться один або два рази в день протягом від двох до восьми днів. В іншому втіленні доза вводиться один або два рази в день протягом від чотирьох до шести днів. Уважаємо, що точна комбінація дози й часу буде зазнавати цілого ряду варіацій, а численні комбінації, ефективні при лікуванні або профілактиці захворювань, можуть бути легко встановлені рядовими фахівцями в даній області з урахуванням даного викладення.

У світлі вищевикладеного, повинно бути ясно, що досягається кілька цілей винаходу й отримують інші корисні результати. Оскільки в описаних вище композиціях, продуктах і процесах можуть проводитися різні зміни, що не виходять за рамки винаходу, то передбачається, що весь матеріал, що міститься в наведеному вище описі й представлений у прикладених таблицях, повинен розглядатися як ілюстративний і не в обмежуючому розумінні.

При введенні елементів даного винаходу або його кращих втілень, форми однини мають на увазі те, що існує один або кілька елементів. Терміни "утримуючий", "що включає" і, "що містить" є інклюзивними й означають, що можуть бути й інші елементи, ніж ті, що перераховані. Крім того, термін, "що складається в основному з" має на увазі те, що можуть бути й інші елементи, ніж перераховані, крім тих, які вважаються "активними інгредієнтами" (наприклад, неактивні наповнювачі). Нарешті, термін, "що складається" має на увазі те, що входять тільки перераховані елементи.

Якщо не зазначено інакше, технічні терміни застосовуються у відповідності зі стандартним уживанням. Визначення загальних термінів у молекулярній біології можна знайти в Benjamin Lewin, Genes V, published by Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew et al. (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology, published by Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); and Robert A. Meyers (ed.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8).

Наступні приклади призначені просто для подальшого розкриття й роз'яснення даного винаходу. Тому приклади не слід розглядати як обмежуючі обсяг винаходу або те, яким чином він може бути реалізований.

Приклади

Приклад 1. Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) у бульйоні

Оцінювали протимікробну ефективність 25 протимікробних полімерів (і еритроміцина) методом визначення MIC. Для кожного дослідження готували шляхом розведення вдвічі серійні розведення кожного протимікробного полімеру по 2× від кінцевої концентрації (від 0,12 до 16 мкг/мл), а в лунки для негативного контролю вносили по 100 мкл складу без API. У цілому композиції, які містять протимікробні полімери, діяли проти патогенів порівняно добре або навіть краще, ніж еритроміцин (ERY).

Таблиця 5А

Опис бактерій, середовищ і умов інкубації при визначенні MIC

Організм	Інформація з визначення чутливості			
	Середовище	Інкубація		
		Температура (°C)	Атмосфера	Час (год.)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	VFM	36±2	5±2 % CO ₂	20-24
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Enterobacter</i> spp.	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Escherichia coli</i>	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Histophilus somni</i>	VFM	36±2	5±2 % CO ₂	20-24
<i>Klebsiella</i> spp.	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Mannheimia haemolytica</i>	MHB	36±2	аеробна	18-24
<i>Moraxella bovis</i>	MHB	36±2	аеробна	16-24
<i>Mycoplasma bovis</i>	HBAN	36±2	аеробна	20-24
<i>Pasteurella multocida</i> (собача й BRD)	MHB	36±2	аеробна	18-24

Продовження таблиці 5А

<i>Proteus mirabilis</i>	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Serratia marcescens</i>	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Staphylococcus aureus</i> (включаючи MRSA)	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (включаючи MRSP)	MHB	36±2	аеробна	16-20
Негат. за коагулазою види <i>Staphylococcus</i>	MHB	36±2	аеробна	16-20
<i>Streptococcus agalactiae</i>	LHB	36±2	аеробна	20-24
<i>Streptococcus canis</i>	LHB	36±2	аеробна	20-24
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	LHB	36±2	аеробна	20-24
<i>Streptococcus uberis</i>	LHB	36±2	аеробна	20-24

MHB = бульйон Mueller-Hinton; LHB = бульйон Mueller-Hinton з 3 % лізованої бичачої крові; VFM = ветеринарне середовище Fastidious; HBAN = модифікований бульйон Hayflick з Alamar Blue® і β-NAD

Таблиця 5В

Додаткові відомості про бактерій

№ зразка	Зразок	Джерело	Ізолят	Захворювання/ тварина
1-10	н/п	різні	<i>E. coli</i>	мастит
11-20	рани	собаки	<i>E. coli</i>	домашні
21-27	н/п	молочна ферма	<i>Enterobacter</i> spp.	мастит
28-32	н/п	молочна ферма	<i>Klebsiella</i> spp.	мастит
33	н/п	молочна ферма	<i>K. oxytoca</i> (SIM 0.38)	мастит
34-35	н/п	молочна ферма	<i>K. oxytoca</i>	мастит
36-37	н/п	молочна ферма	<i>K. pneumoniae</i>	мастит
38-47	н/п	різні	<i>K. pneumoniae</i>	домашні
48-57	рани	собаки	<i>Proteus mirabilis</i>	домашні
58-67	рани	собаки	<i>P. aeruginosa</i>	домашні
68-77	н/п	різні	<i>Serratia marcescens</i>	мастит
78-87	легені, дихал. шляхи	собаки/кішки	<i>B. bronchiseptica</i>	домашні
88-97	н/п	різні	<i>Moraxella bovis</i>	корови
98	н/п	різні	<i>S. aureus</i>	мастит
108-122	люди (різні)	н/п	MR <i>S. aureus</i>	людина
123	ніс собаки	н/п	MR <i>S. aureus</i>	домашні
124-127	люди	н/п	MR <i>S. aureus</i>	людина
128-137	рани	собаки	<i>S. intermedius</i>	домашні
138-147	собака	ISU	MR <i>S. pseudintermedius</i>	домашні
148-157	н/п	молочна ферма (CO Dairy)	негат. за коагулазою <i>Staph.</i>	мастит
158-167	н/п	різні	<i>M. haemolytica</i>	BRD
168-177	рани	собаки	<i>P. multocida</i>	домашні
178-187	н/п	різні	<i>P. multocida</i>	BRD
188-197	н/п	молочна ферма	<i>Strep. agalactiae</i>	мастит
198-207	рани	собаки	<i>Strep. canis</i>	домашні
208-213	н/п	різні	<i>Strep. dysgalactiae</i>	мастит
214	н/п	ISU	<i>Strep. dysgalactiae</i>	суглоби корови

Продовження таблиці 5В

215-216	н/п	н/п	<i>Strep. dysgalactiae</i>	мастит
217	н/п	собаки	<i>Strep. dysgalactiae</i>	домашні
218-227	корови	різні	<i>Strep. uberis</i>	мастит
228-237	легені свиней	різні	<i>A. pleuropneumoniae</i>	SRD
238-247	н/п	різні	<i>Histophilus somni</i>	BRD
248-257	7368	молочна ферма	<i>Mycoplasma bovis</i>	мастит

Таблиця 6-1

Значення MIC (мкг/мл) проти окремих бактерій у 26 сполук

Сполу- ка	S. aureus (Sta-3) ATCC 29213		E. faecalis (Str-15) ATCC 29212		S. pneumoniae (Str-53) ATCC 49619		M. bovis (MB-1) ATTC 25523	A. pleuro. (AC-1) ATTC 27090	H. somni (H-15) ATTC 700025
	MIC (мкг/мл)	Відом. діапазон	MIC (мкг/мл)	Відом. діапазон	MIC (мкг/мл)	Відом. діапазон	MIC (мкг/мл)	MIC (мкг/мл)	MIC (мкг/мл)
A	16	---	16	---	16	---	8	>16	>16
B	2	---	2	---	2	---	>16	>16	>16
C	1	---	1	---	2	---	>16	>16	>16
D	2	---	2	---	4	---	>16	>16	>16
E	>16	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
F	8	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
G	2	---	4	---	4	---	>16	>16	>16
H	4	---	8	---	16	---	>16	>16	>16
I	2	---	8	---	>16	---	>16	>16	>16
J	4	---	>16	---	16	---	>16	>16	>16
K	4	---	16	---	>16	---	>16	>16	>16
L	16	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
M	4	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
N	4	---	16	---	>16	---	>16	>16	>16
O	8	---	16	---	16	---	>16	>16	>16
P	>16	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
Q	>16	---	16	---	8	---	4	>16	>16
R	>16	---	16	---	16	---	8	>16	>16
S	2	---	2	---	2	---	>16	>16	>16
T	2	---	2	---	2	---	>16	>16	>16
U	8	---	4	---	2	---	2	>16	>16
V	4	---	8	---	16	---	>16	>16	>16
W	4	---	>16	---	>16	---	0,5	>16	>16
X	8	---	8	---	8	---	>16	>16	>16
Y	4	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
Ery	0,5	0,25-1	2	1-4	0,06	0,03-0,12	4, >8	8	1

5

Таблиця 6-2

Значення MIC проти *Actinobacillus pleuropneumoniae*

№ зразка	Сполуки А-У	Еритроміцин (Ery)
228-231, 235	>16	4
232-236	>16	8
237	>16	2

Таблиця 6-3

Значення MIC проти *Bordetella bronchiseptica*

№	A, C-F, H-O, R-T W, Y	B	G	P, Q	U	V	X	Ery
78	≥ 16	16	8	16	16	16	8	8
79	≥ 16	8	8	16	16	16	8	8
80	≥ 16	16	8	16	8	16	8	2
81	≥ 16	8	8	16	16	16	8	8
82	≥ 16	8	8	16	8	16	8	2
83	≥ 16	16	8	16	8	8	8	8
84	≥ 16	8	16	16	8	8	8	8
85	≥ 16	8	8	16	8	16	8	>8
86	≥ 16	16	16	16	8	16	8	>8
87	≥ 16	8	8	8	8	16	8	8

Таблиця 6-4

Значення MIC проти *Enterobacter spp*

№	A	B	C	D	E, K-M	F	G	H, P, X	I	J	N	O, Q	R	S, T	U	V, Y	W	Ery
21	8	4	4	8	≥ 16	8	4	8	8	8	16	8	16	4	8	8	16	>8
22	>16	2	2	4	≥ 16	8	4	8	8	8	16	16	16	4	4	16	8	>8
23	16	2	2	4	≥ 16	>16	4	8	8	8	16	8	8	4	4	8	16	>8
24	16	4	2	4	≥ 16	8	4	8	4	8	8	8	16	2	4	8	8	>8
25	16	2	2	4	≥ 16	16	4	8	4	8	16	8	16	2	4	8	8	>8
26	16	2	2	4	≥ 16	16	4	8	4	4	8	8	16	2	4	8	16	>8
27	8	2	2	2	≥ 16	8	2	8	4	4	8	8	16	2	2	8	16	>8

5

Таблиця 6-5

Значення MIC проти *Escherichia coli*

№	A	B	C	D	E, L, M	F	G	H	I	J	K	N
1	8	4	4	8	>16	8	4	8	8	8	16	16
2	8	4	4	8	>16	8	8	8	8	16	16	16
3	16	4	4	8	>16	8	8	8	8	8	16	16
4	16	4	4	8	>16	16	8	8	16	16	16	16
5	8	4	4	8	>16	8	4	8	8	8	16	16
6	8	4	4	8	>16	8	8	8	8	8	16	8
7	16	4	8	16	>16	16	8	8	8	8	>16	16
8	16	2	2	4	>16	16	4	8	8	8	8	16
9	8	4	4	8	>16	16	4	8	8	16	16	16
10	16	2	2	4	>16	8	4	8	4	8	16	16
11	8	4	4	8	>16	16	8	8	8	16	16	16
12	16	4	4	8	>16	16	4	8	8	8	16	16
13	16	4	4	8	>16	16	8	8	8	8	16	16
14	8	4	4	8	>16	16	8	8	16	16	16	16
15	16	4	4	8	>16	16	8	8	8	8	16	16
16	16	8	8	16	>16	16	8	8	8	16	16	16
17	16	8	8	16	>16	16	8	8	8	16	16	16
18	16	8	8	16	>16	16	8	16	8	16	16	16

Продовження таблиці 6-5

19	8	4	4	16	>16	16	8	8	8	16	16	16
20	16	4	4	8	>16	16	8	8	8	8	16	16
№	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
1	8	8	8	16	4	4	8	8	16	8	8	2
2	16	8	8	16	8	8	8	8	16	8	8	>8
3	8	4	8	8	4	8	8	8	16	8	8	>8
4	8	8	8	16	4	4	8	8	16	8	8	>8
5	8	4	8	8	4	4	4	8	16	8	8	>8
6	16	8	8	8	4	4	8	8	>16	8	8	>8
7	8	8	8	8	4	8	8	8	16	8	8	>8
8	16	8	16	16	4	4	8	8	8	8	8	>8
9	8	8	8	16	4	4	8	16	>16	8	16	>8
10	16	8	8	16	4	4	4	8	16	8	8	>8
11	8	8	8	16	4	8	8	8	>16	8	16	>8
12	16	8	8	16	4	4	8	8	16	8	16	>8
13	8	4	8	16	8	4	8	8	>16	8	16	>8
14	8	8	8	16	8	4	8	16	>16	8	8	>8
15	8	8	8	16	8	4	8	16	16	8	16	>8
16	8	8	8	16	8	8	8	16	>16	16	16	>8
17	8	8	8	16	8	8	8	8	>16	8	16	>8
18	16	4	8	16	8	8	8	8	>16	8	8	>8
19	8	8	8	8	8	4	8	8	>16	8	16	>8
20	8	8	8	8	8	4	8	16	16	8	16	>8

Таблиця 6-6

Значення MIC проти *Klebsiella* spp

№	A	B	C	D	E, L-M, R	F	G	H	I	J	K	N
28	16	2	2	4	≥ 16	16	2	8	8	8	16	16
29	16	2	2	2	≥ 16	16	2	8	4	8	16	16
30	16	4	2	4	≥ 16	8	2	8	8	8	16	16
31	8	2	2	2	≥ 16	>16	2	8	4	8	16	16
32	16	1	1	2	≥ 16	16	2	16	4	8	16	16
33	16	4	2	2	≥ 16	8	2	8	4	8	8	8
34	16	2	2	4	≥ 16	8	2	8	4	8	16	16
35	16	4	2	4	≥ 16	8	4	8	4	8	16	16
36	16	4	2	4	≥ 16	16	4	8	8	8	16	16
37	16	2	2	4	≥ 16	16	2	8	4	8	16	16
38	16	4	2	4	≥ 16	8	2	8	8	8	16	8
39	8	2	2	4	≥ 16	8	4	8	8	8	8	8
40	16	4	2	4	≥ 16	8	4	8	8	8	16	16
41	16	2	2	4	≥ 16	8	2	8	8	8	16	16
42	16	2	2	4	≥ 16	8	2	8	8	8	16	8
43	16	4	2	4	≥ 16	8	4	8	8	8	16	8
44	> 16	4	2	4	≥ 16	>16	4	8	8	8	16	16
45	16	4	2	4	≥ 16	8	4	8	8	8	16	16
46	16	4	2	2	≥ 16	8	2	8	4	4	16	8
47	16	4	2	4	≥ 16	16	4	8	8	8	16	16
№	O	P	Q	S	T	U	V	W	X	Y	Ery	
28	16	8	16	4	2	8	16	16	8	16	> 8	

Продовження таблиці 6-6

29	8	8	16	4	2	4	8	16	8	16	> 8	
30	16	16	16	4	2	8	8	16	8	16	> 8	
31	16	8	16	4	2	4	8	16	8	16	> 8	
32	16	16	16	2	1	4	8	8	8	16	> 8	
33	8	8	8	4	4	8	8	16	8	8	> 8	
34	16	8	16	4	4	8	8	16	8	8	> 8	
35	16	8	8	4	2	4	8	8	8	8	> 8	
36	16	16	16	4	4	8	8	16	8	16	> 8	
37	16	16	16	4	2	4	8	16	8	16	> 8	
38	16	16	16	4	4	4	8	16	8	8	> 8	
39	8	8	8	4	2	8	8	8	4	8	> 8	
40	16	8	16	4	4	8	8	16	4	8	> 8	
41	16	16	16	2	2	4	8	16	8	8	> 8	
42	8	16	8	2	2	4	8	8	4	8	> 8	
43	16	8	8	4	2	4	8	16	8	8	> 8	
44	16	> 16	16	4	4	8	8	16	8	16	> 8	
45	16	16	16	4	4	8	8	8	8	8	> 8	
46	16	8	16	4	4	8	8	8	8	8	> 8	
47	16	16	16	8	4	8	8	16	8	8	> 8	

Таблиця 6-7

Значення MIC проти *Histophilus somni*

№ зразка	Сполуки А-У	Еритроміцин (Ery)
238-240, 243, 246	≥ 16	>8
241, 247	≥ 16	0,5
242, 244, 245	≥ 16	1

5

Таблиця 6-8

Значення MIC проти *Mycoplasma bovis*

№	A	B-F, H-P, X-Y, S-T, V	G	Q	R	U	W	Ery
248	16	≥ 16	>16	4	8	1	0,5	>8
249	8	≥ 16	16	4	8	1	1	>8
250	16	≥ 16	>16	8	8	4	1	>8
251	16	≥ 16	>16	4	8	4	2	>8
252	8	≥ 16	>16	2	4	1	0,5	>8
253	16	≥ 16	8	4	8	1	0,25	4
254	8	≥ 16	16	8	4	0,5	0,5	>8
255	16	≥ 16	16	4	8	0,25	0,25	>8
256	8	≥ 16	16	8	4	2	0,5	>8
257	8	≥ 16	8	4	4	2	0,25	>8

Таблиця 6-9

Значення MIC проти *Mannheimia haemolytica*

№	A, E-F, K, L-N, R, V, X-Y	B-D	G	H	I	J	O	P	Q	S, T	U	Ery
158	≥ 16	1-2	4	8	4	8	16	8	16	2	4	4
159	≥ 16	1-2	4	8	4	4	8	16	8	2	4	>8
160	≥ 16	1-2	4	8	4	4	16	16	16	2	4	4
161	≥ 16	1-2	2	8	4	4	16	8	16	2	4	>8
162	≥ 16	1-2	2	8	4	≤0,12	16	16	16	4	4	2
163	≥ 16	1-2	2	8	4	8	16	8	8	2	4	4
164	≥ 16	1-2	4	8	4	8	8	8	8	2	4	>8
165	≥ 16	1-2	4	8	4	4	8	8	8	2	4	>8
166	≥ 16	1-2	2	8	2	4	16	16	16	2	4	1
167	≥ 16	1-2	4	8	4	8	8	8	16	2	4	4

Таблиця 6-10

Значення MIC проти *Moraxella bovis*

№	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
88	4	0,5	0,3	0,3	≥ 16	2	0,3	2	0,5	1	4	4	1
89	8	0,5	0,3	0,3	≥ 16	8	0,3	2	1	1	4	8	4
90	8	0,5	0,3	0,5	≥ 16	4	0,5	2	1	2	4	8	4
91	4	1	0,5	0,5	≥ 16	8	0,5	2	1	2	8	16	4
92	4	0,5	0,3	0,3	≥ 16	8	0,5	2	1	1	4	8	4
93	8	1	0,5	0,5	≥ 16	2	0,3	2	1	2	4	4	4
94	8	1	1,0	0,5	≥ 16	8	0,5	4	2	2	4	8	4
95	4	1	0,5	0,5	≥ 16	2	0,5	2	1	2	4	8	4
96	4	0,5	0,5	0,3	≥ 16	2	0,3	2	1	1	4	4	4
97	8	0,5	0,5	0,5	≥ 16	4	0,3	2	1	1	4	8	4
№	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
88	1	2	4	4	4	0,5	0,5	0,1	4	2	2	2	0,3
89	4	8	4	4	8	1	0,5	2	8	4	2	4	0,5
90	4	8	4	4	8	2	1	2	8	4	4	8	0,5
91	4	8	4	8	8	1	1	2	8	4	4	8	1
92	4	8	4	8	8	1	1	2	8	4	4	8	0,5
93	2	8	4	4	8	1	1	2	8	2	2	2	0,3
94	4	8	4	4	8	1	1	2	8	4	4	8	0,5
95	4	8	4	4	4	1	1	2	4	2	2	4	0,5
96	2	8	4	4	4	1	1	2	4	2	2	2	0,5
97	4	8	4	8	8	1	1	2	8	2	2	4	0,5

Таблиця 6-11

Значення MIC проти *Proteus mirabilis*

№	A, E-F, H, J-R, W, Y	B	C	D	G, I	S, X	T	U	V	Ery
48	>16	8	8	16	16	16	16	8	16	>8
49	>16	8	8	8	16	16	16	8	16	>8
50	>16	8	4	8	8	8	8	8	16	>8
51	>16	8	4	8	8	16	8	8	16	>8
52	>16	8	4	8	8	16	8	8	16	>8
53	>16	8	4	8	8	16	8	8	16	>8
54	>16	8	8	8	8	16	8	8	16	>8
55	>16	8	4	8	8	16	8	8	8	>8
56	>16	16	8	16	16	16	16	8	16	>8
57	>16	16	8	16	16	16	16	8	16	>8

Таблиця 6-12

Значення MIC проти *Pasteurella multocida*

№	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
168	8	1	1	1	>16	8	1	4	2	2	8	8	8
169	8	2	2	4	>16	8	4	8	2	4	2	8	4
170	8	4	2	8	>16	16	4	8	2	4	2	8	2
171	8	1	1	2	>16	8	2	4	2	4	8	>16	8
172	8	4	2	4	>16	8	2	8	2	4	2	16	2
173	16	8	8	16	>16	16	8	8	2	4	2	16	2
174	4	1	1	0,5	8	2	1	4	1	1	4	8	4
175	8	2	2	4	>16	8	2	8	2	4	2	8	2
176	8	4	4	4	>16	8	2	8	2	4	2	8	2
177	16	4	4	8	>16	16	8	8	2	8	2	>16	4
178	8	4	4	8	>16	>16	8	16	2	8	2	>16	2
179	16	4	4	8	>16	>16	8	8	2	4	2	8	2
180	8	4	4	8	>16	>16	4	8	2	4	2	8	2
181	8	4	4	8	>16	>16	8	8	2	4	≤0,12	8	2
182	8	4	4	8	>16	>16	8	16	2	8	2	>16	2
183	8	4	8	16	>16	>16	16	16	4	8	2	>16	4
184	16	4	4	8	>16	16	8	8	2	4	1	8	2
185	8	4	4	8	>16	>16	8	8	2	4	2	16	2
186	16	4	4	8	>16	>16	8	16	2	4	2	16	2
187	8	1	1	1	>16	16	1	4	1	2	1	8	1
№	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
168	4	16	8	8	16	2	2	4	8	4	4	8	0,5
169	4	16	16	16	16	4	4	4	8	16	4	8	1
170	4	16	16	16	16	4	4	4	8	>16	8	8	1
171	4	8	8	8	16	2	2	2	8	4	4	8	0,5
172	4	8	16	8	16	4	4	4	8	>16	8	8	1
173	4	16	16	16	16	8	8	8	8	>16	8	>16	2
174	2	8	4	4	8	1	1	4	4	4	4	2	8
175	4	8	16	8	16	4	4	4	8	16	4	8	1
176	4	8	16	8	16	4	4	4	8	8	4	8	0,5
177	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	4	>16	2
178	8	16	8	16	16	8	4	4	8	>16	8	>16	4

Продовження таблиці 6-12

179	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	8	>16	2
180	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	8	16	2
181	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	8	16	2
182	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	8	>16	2
183	4	16	16	16	16	8	8	4	8	>16	8	>16	>8
184	4	16	16	16	16	8	4	8	8	8	8	16	2
185	4	16	16	16	16	8	4	4	8	16	8	8	>8
186	4	16	16	16	16	8	4	4	8	16	8	16	2
187	4	8	4	4	8	2	2	2	8	8	4	8	>8

Таблиця 6-13

Значення MIC проти *Pseudomonas aeruginosa*

№	A, K, M-N, P-R, V, W, Y	B	C	D	E, L, O	F	G	H	I	J	S	T	U	X	Ery
58	>16	8	8	>16	≥16	16	>16	>16	>16	>16	16	16	>16	16	>8
59	8	2	1	2	≥16	8	2	4	1	2	4	4	4	4	>8
60	>16	8	16	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	16	16	16	16	>8
61	>16	8	16	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	16	16	16	16	>8
62	>16	4	8	16	≥16	8	>16	16	>16	>16	8	8	16	16	>8
63	>16	4	8	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	16	8	16	8	>8
64	>16	8	8	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	8	8	16	16	>8
65	>16	8	16	>16	≥16	16	>16	16	>16	4	16	16	>16	16	>8
66	>16	4	8	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	8	8	16	8	>8
67	>16	8	16	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	16	8	>16	16	>8

5

Таблиця 6-14

Значення MIC проти *Staphylococcus aureus*, включаючи MRSA

№	A, E, P-R	B	C	D	F	G	H	I	J	K	L
98	≥16	4	2	4	16	4	4	4	8	4	16
99	≥16	4	2	2	8	4	4	4	4	4	16
100	≥16	4	2	2	8	2	4	2	4	4	16
101	≥16	2	2	2	8	2	4	2	4	4	>16
102	≥16	4	1	2	8	2	4	4	4	4	16
103	≥16	4	2	2	16	4	4	2	4	4	16
104	≥16	4	2	2	8	4	4	2	4	8	16
105	≥16	2	1	1	8	1	4	2	4	4	16
106	≥16	2	2	2	8	2	4	4	4	4	>16
107	≥16	2	1	1	16	2	4	2	4	4	16
108	≥16	4	2	2	8	2	4	4	4	4	8
109	≥16	2	1	1	8	2	4	2	4	4	16
110	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	4	8
111	≥16	4	2	2	16	4	8	4	4	4	>16
112	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	2	8
113	≥16	1	0,5	1	8	0,5	4	1	2	4	8
114	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	4	16
115	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	8	16
116	≥16	2	1	1	8	1	4	2	2	4	8

Продовження таблиці 6-14

117	≥16	2	1	2	16	2	4	2	4	4	16
118	≥16	4	1	2	8	2	4	2	2	2	16
119	≥16	4	2	4	8	4	4	2	4	4	>16
120	≥16	2	1	1	8	1	4	2	4	4	8
121	≥16	4	2	4	8	4	4	2	4	4	16
122	≥16	2	1	1	8	1	4	2	2	4	8
123	≥16	2	1	2	16	2	4	4	4	4	16
124	≥16	2	2	2	8	4	4	2	4	4	16
125	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	4	>16
126	≥16	2	2	4	8	4	8	2	4	4	>16
127	≥16	2	2	4	16	4	8	4	4	4	>16
№	M	N	O	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
98	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0,25
99	4	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0,25
100	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0,25
101	8	4	16	4	4	8	4	8	8	8	0,25
102	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0,25
103	8	4	16	4	2	4	4	8	8	8	0,25
104	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0,25
105	8	4	16	2	2	8	4	8	8	8	0,25
106	8	4	16	4	4	8	4	8	8	8	0,25
107	8	4	16	4	2	8	4	8	8	4	0,25
108	4	4	8	4	2	8	4	8	8	4	>8
109	4	4	8	2	2	8	4	4	8	4	1
110	4	4	8	4	2	8	4	8	8	4	>8
111	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	>8
112	4	2	8	4	4	8	4	8	8	4	0,5
113	4	4	8	2	4	8	4	4	8	8	>8
114	4	4	8	4	2	8	4	8	8	4	>8
115	4	4	8	4	4	8	4	8	8	4	>8
116	4	4	8	4	2	8	4	8	8	4	>8
117	4	4	8	4	2	8	4	8	8	8	>8
118	4	4	16	4	2	8	4	8	8	4	>8
119	4	4	8	4	4	8	4	8	8	8	>8
120	4	4	8	2	2	8	4	8	8	4	>8
121	4	4	16	4	2	8	4	8	8	4	>8
122	4	4	8	2	1	8	4	8	8	4	>8
123	4	4	8	4	2	8	4	8	8	8	>8
124	4	4	16	4	4	8	4	8	8	4	>8
125	8	4	>16	4	4	8	4	8	8	4	>8
126	8	4	16	4	4	8	4	8	8	8	>8
127	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	>8

Таблиця 6-15

Значення MIC проти *Streptococcus agalactiae*

№	A	B	C	D	E, L	F	G	H	I	J	K	M	Ery
188	8	0,5	1	2	≥16	>16	2	2	2	1	4	8	0,03
189	16	0,5	2	2	≥16	>16	2	4	2	2	8	8	0,06
190	4	0,5	0,5	1	≥16	>16	2	2	2	2	4	4	0,03
191	8	0,5	1	4	≥16	>16	4	8	4	2	16	>16	0,03

Продовження таблиці 6-15

192	8	1	1	2	≥16	>16	2	16	8	4	16	16	0,06
193	4	0,5	0,5	2	≥16	8	2	2	2	1	8	8	0,06
194	8	0,5	1	2	≥16	>16	2	4	2	2	4	8	0,03
195	4	0,25	0,5	2	≥16	>16	4	1	2	2	2	4	0,03
196	4	0,25	0,5	1	≥16	>16	2	2	2	1	4	4	0,03
197	8	1	2	4	≥16	>16	4	8	8	4	8	>16	0,03
№	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
188	8	8	8	8	8	1	1	0,5	4	8	4	8	0,03
189	16	4	8	8	8	1	1	0,5	4	8	4	16	0,06
190	8	8	8	4	8	1	0,5	1	4	8	4	8	0,03
191	>16	8	16	8	8	2	1	2	8	8	2	>16	0,03
192	8	8	16	4	8	2	1	4	8	8	8	>16	0,06
193	8	8	8	4	8	1	1	1	8	4	2	8	0,06
194	8	8	8	4	8	0,5	1	0,5	4	8	4	16	0,03
195	8	4	8	4	8	0,5	0,5	1	4	8	4	16	0,03
196	8	8	8	8	8	1	1	1	2	8	2	8	0,03
197	16	4	16	4	8	1	2	2	8	8	8	>16	0,03

Таблиця 6-16

Значення MIC проти *Staphylococcus pseudintermedius* (+MRSP)

№	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
128	8	1	1	2	8	2	2	2	2	4	4	8	8
129	8	2	1	2	16	2	2	4	2	4	4	16	8
130	8	1	1	2	8	2	1	2	1	2	4	8	8
131	8	1	1	2	16	2	2	4	2	2	4	8	8
132	8	1	1	2	16	4	2	4	2	2	4	16	8
133	8	1	1	1	8	2	1	2	2	2	4	8	8
134	8	1	1	2	8	2	1	2	2	2	4	16	8
135	4	1	1	2	8	2	2	2	2	2	4	16	16
136	8	1	1	2	16	2	2	2	2	2	4	16	8
137	4	1	1	2	16	2	2	2	2	2	4	16	8
138	8	2	1	2	>16	4	2	4	1	2	4	8	4
139	8	2	1	2	16	2	1	4	2	4	4	8	8
140	8	2	2	2	>16	4	2	4	2	4	4	16	8
141	8	2	2	2	16	2	2	4	2	4	4	16	8
142	8	1	1	1	16	4	1	4	1	2	4	4	4
143	8	2	2	4	>16	4	2	4	2	4	8	16	8
144	8	2	2	2	16	2	2	4	2	4	4	16	8
145	8	2	2	2	16	2	2	4	2	4	4	8	8
146	8	2	1	2	>16	4	2	4	2	4	4	16	8
147	8	2	1	2	>16	2	2	4	2	4	4	8	8
№	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
128	4	4	8	8	8	2	2	2	4	8	4	2	0,25
129	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	2	0,25
130	4	4	8	8	8	2	2	8	4	4	4	2	0,25
131	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	2	0,25
132	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	4	0,25
133	4	8	8	8	8	2	2	2	2	4	2	1	0,25

Продовження таблиці 6-16

134	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	1	0,25
135	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	2	0,12
136	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	2	0,25
137	4	4	8	8	8	2	2	4	4	4	4	1	0,12
138	4	8	16	16	8	4	2	16	4	4	4	2	>8
139	4	8	8	8	8	2	2	4	2	4	2	2	0,25
140	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8
141	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8
142	4	8	4	8	8	1	1	4	2	4	2	2	>8
143	4	4	4	8	8	2	2	4	4	8	4	2	>8
144	4	4	4	8	8	2	2	4	4	4	4	1	>8
145	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8
146	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8
147	4	4	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8

Таблиця 6-17

Значення MIC проти *Serratia marcescens*

№	A, E, F, H, J-R, Y	B	C	D	G	I	S	T	U	V	W	X	Ery
68	≥16	4	4	8	8	8	4	4	8	8	16	16	>8
69	≥16	4	4	8	16	16	4	4	8	8	16	8	>8
70	≥16	8	8	8	4	16	4	4	8	16	16	>16	>8
71	≥16	2	4	8	4	16	4	4	8	16	16	16	>8
72	≥16	4	4	8	8	16	8	4	8	16	16	16	>8
73	≥16	2	2	4	4	8	4	4	8	8	8	8	>8
74	≥16	4	4	8	8	8	8	4	8	16	16	16	>8
75	≥16	4	4	8	8	16	8	4	8	16	16	16	>8
76	≥16	4	4	8	8	8	8	4	8	16	16	16	>8
77	≥16	4	2	4	4	16	4	4	8	16	16	>16	>8

5

Таблиця 6-18

Значення MIC проти *Streptococcus canis*

№	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
198	8	0,5	0,5	1	>16	8	2	4	4	2	8	>16	8
199	4	0,5	1	1	>16	>16	2	4	2	1	16	>16	8
200	4	0,25	0,25	0,5	>16	16	2	4	2	2	8	>16	8
201	4	0,25	0,5	1	>16	16	2	4	4	2	8	>16	8
202	4	0,5	0,5	1	>16	8	2	4	2	2	8	16	4
203	4	0,5	0,5	2	>16	8	2	4	2	2	8	>16	8
204	8	0,25	0,5	1	>16	16	2	4	2	2	8	>16	8
205	8	0,5	0,5	1	>16	4	1	4	4	2	8	>16	8
206	8	0,25	1	1	>16	8	2	4	4	4	8	16	4
207	8	0,25	1	1	>16	>16	2	8	4	2	8	>16	8
№	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
198	4	8	4	8	8	1	0,5	1	4	4	4	8	0,06
199	8	8	8	4	8	1	0,5	1	8	8	4	16	0,06
200	8	8	8	4	8	0,5	0,25	0,5	8	4	4	8	0,12

Продовження таблиці 6-18

201	4	8	8	4	8	0,5	0,5	1	8	4	8	16	0,06
202	4	4	4	4	4	0,5	0,5	1	4	4	4	8	0,06
203	8	8	8	4	8	0,5	0,5	1	8	4	4	8	0,06
204	8	8	8	8	8	1	0,5	1	8	4	4	8	0,06
205	4	8	8	4	8	0,5	0,5	1	8	4	4	8	0,06
206	4	4	8	4	8	1	0,5	1	8	4	4	8	0,06
207	8	4	8	4	8	1	0,5	1	8	4	4	16	0,06

Таблиця 6-19

Значення MIC проти негативних за коагулазою видів *Staphylococcus*

№	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
148	8	0,5	0,25	≤0,12	8	2	≤0,12	2	0,5	1	2	2	2
149	8	1	0,5	0,5	8	2	1	2	1	1	2	8	4
150	8	0,5	0,5	0,5	8	2	0,5	2	1	2	2	8	4
151	16	2	1	2	>16	8	2	4	2	4	4	8	8
152	8	2	1	1	>16	4	1	2	1	2	2	8	4
153	8	1	0,5	0,5	16	1	0,5	2	0,5	1	2	8	2
154	16	2	1	1	>16	4	2	4	2	4	4	>16	8
155	16	2	2	2	>16	8	4	4	4	4	4	16	4
156	8	1	1	2	16	4	2	2	2	2	2	16	4
157	4	0,25	≤0,12	≤0,12	8	1	≤0,12	2	0,25	0,5	0,5	2	2
№	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
148	2	4	4	4	8	0,5	0,5	4	4	2	2	2	0,12
149	2	4	8	8	8	1	1	4	2	4	2	2	0,12
150	2	8	16	8	16	2	1	4	2	2	2	1	0,25
151	4	8	16	16	16	4	4	8	4	8	8	4	0,25
152	2	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	0,25
153	2	8	16	8	8	1	1	2	2	4	2	2	0,5
154	4	8	16	8	16	2	2	4	4	4	4	4	0,5
155	4	8	>16	16	8	4	2	8	4	8	8	4	0,25
156	4	8	8	8	8	1	1	4	4	4	4	2	0,25
157	1	4	4	4	8	0,5	0,5	2	2	2	2	2	0,12

5

Таблиця 6-20

Значення MIC проти *Streptococcus uberis*

№	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
218	8	0,5	1	2	>16	>16	2	4	2	2	4	16	4
219	4	0,25	1	2	>16	16	4	2	2	1	4	8	4
220	8	0,25	0,5	1	>16	>16	1	2	1	1	4	8	4
221	4	0,25	≤0,12	0,25	>16	4	0,5	2	1	1	2	4	1
222	4	0,25	1	1	>16	16	1	2	1	1	4	8	4
223	4	0,5	0,5	0,5	>16	>16	4	2	1	1	4	8	4
224	4	≤0,12	0,5	1	>16	>16	1	2	1	1	4	16	4
225	2	≤0,12	1	0,25	>16	8	0,5	1	1	0,5	4	8	4
226	2	≤0,12	0,5	0,5	>16	>16	1	2	1	1	4	8	2

Продовження таблиці 6-20

227	2	≤0,12	≤0,12	0,5	>16	4	0,5	1	0,5	0,5	2	8	1
№	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
218	8	8	8	8	8	1	0,5	0,5	4	8	2	16	0,06
219	4	8	8	8	8	1	0,5	1	4	4	2	16	0,5
220	4	4	4	4	4	0,5	0,25	0,25	4	4	1	16	0,06
221	2	4	1	4	2	0,25	≤0,12	0,25	4	2	4	8	1
222	2	4	4	4	4	0,5	1	1	4	4	2	8	0,06
223	4	8	8	4	4	0,5	0,5	0,5	4	4	2	8	0,06
224	4	4	4	4	4	1	0,5	0,5	4	4	2	16	0,06
225	4	4	4	4	4	0,5	0,5	0,25	2	2	2	16	2
226	4	4	2	4	4	0,5	0,25	0,5	4	4	1	16	0,06
227	2	2	4	4	4	0,25	0,25	0,25	2	2	1	8	2

Таблиця 6-21

Значення MIC проти *Streptococcus dysgalactiae*

№	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
208	4	0,5	0,5	1	>16	16	1	2	2	1	2	8	4
209	8	0,5	1	2	>16	>16	2	8	8	4	16	>16	16
210	8	0,5	1	2	>16	>16	2	8	8	4	16	>16	>16
211	8	≤0,12	1	2	>16	>16	2	8	8	4	16	>16	>16
212	8	0,5	2	1	>16	>16	1	8	8	4	16	>16	>16
213	8	0,25	0,5	2	>16	>16	2	8	8	4	16	>16	16
214	8	1	1	1	>16	16	2	8	8	4	16	>16	16
215	8	0,5	1	2	>16	16	2	8	4	4	16	>16	8
216	8	1	1	1	>16	8	2	8	4	4	16	>16	8
217	4	0,5	0,5	1	>16	>16	2	8	2	4	8	>16	8
№	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
208	4	4	2	4	4	0,5	0,5	0,5	4	2	4	4	0,06
209	8	8	16	4	8	1	1	1	8	8	8	>16	0,06
210	16	8	16	4	8	1	1	1	8	8	8	>16	0,12
211	16	8	8	4	8	1	1	1	8	8	8	>16	0,06
212	16	8	16	8	4	1	1	2	8	8	8	>16	0,12
213	8	8	8	4	8	0,5	1	1	8	8	8	>16	0,12
214	8	8	8	4	4	1	1	2	8	8	8	>16	0,06
215	8	8	8	4	8	0,5	0,5	1	8	4	4	16	0,12
216	8	8	8	4	8	1	1	1	8	8	8	16	0,06
217	8	8	4	4	8	1	0,5	1	8	4	4	16	0,12

5 Приклад 2. Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) у молоці УНТ

Дослідження проводилося, як описано в Прикладі 1, за винятком того, що замість бульйону використовували молоко УНТ. "MIC" визначається як найменша протимікробна концентрація, при якій не відбувається істотного підвищення концентрації бактерій у порівнянні з вихідною в інокуляті (підвищення менш ніж на 1 лог-одиночку у порівнянні з інокулятом). "МВС" визначається як найменша концентрація, при якій спостерігається зниження щонайменше на 3 лог-одиночку у порівнянні з концентрацією в інокуляте. Оскільки передбачається, що значення MIC у молоці будуть ≥ MIC у бульйоні, то досліджували концентрації в межах 0,12-32 мкг/мл. Ізоляти, ідентифіковані в якості типових, перевіряли на чутливість до трьох сполук (В, Т, У). У цілому, композиції були активними й стабільними в молоці. Зокрема, у найкращого API (полімеру В) при двох концентраціях зберігалася протимікробна активність після стерилізації фільтруванням.

Таблиця 7

Опис бактерій, середовищ і умов інкубації при визначення MIC

Організм	n	Інформація з визначення чутливості			
		Середовище	Інкубація		
			Температура (°C)	Атмосфера	Час (год.)
Escherichia coli (EC)	3-5	молоко	36±2	аеробна	16-20
Mycoplasma bovis (MB)	3-5	молоко	36±2	аеробна	22-28
Staphylococcus aureus (SA)	3-5	молоко	36±2	аеробна	16-20
Staphylococcus aureus (MRSA)	3-5	молоко	36±2	аеробна	16-20
Streptococcus agalactiae (SG)	3-5	молоко	36±2	аеробна	20-24
Streptococcus dysgalactiae (SY)	3-5	молоко	36±2	аеробна	20-24
Streptococcus uberis (SU)	3-5	молоко	36±2	аеробна	20-24

Приклад 3. Оцінка легкості введення й утримання різних складів

- 5 Вивчали трьох здорових, дійних дорослих корів голштинської породи у віці приблизно 32-54 місяці, щоб оцінити прийнятність і втримання різних складів носіїв для інтрамаммарного введення (у порівнянні з фізрозчином). У день 0 по три із чотирьох сосків молочних залоз у кожної із трьох корів, що дають молоко, розподіляли по трьом групам обробки: група 1 (LFQ) = 8 мл фізрозчину; група 2 (RFQ) = 8 мл A0202-93A; група 3 (LRQ) = 8 мл A0202-93B. A0202-93A - це 2 % ваг. водяний розчин НРМС, що містить 300 мг полімеру А на 8 мл; а A0202-93B - 1,5 % ваг. Розчин НРМС, що містить 300 мг полімеру В на 8 мл. Обробку проводили інтрамаммарно
- 10 (IMM) по 1 разу на кожний сосок у тварини у всіх групах обробки за допомогою одноразових шприців. Щодня проводили огляд стану здоров'я, починаючи із дня 0.

- Легкість введення й утримання введеного визначали під час проведення обробки. Приблизно через 30 хв. після обробки визначали утримання введеного й несприятливі реакції на обробку. У таблиці 8 представлені дані про тварин і показники легкості введення й утримання введеного при обробці. У таблиці 9 представлено утримання введеного й несприятливі реакції через 30 хв. після обробки.
- 15 У всіх групах обробки показники легкості введення становили 1 бал (прийнятне; легко вводиться) у всіх тварин. Показники утримання введеного у всіх групах обробки у всіх тварин під час проведення обробки й приблизно через 30 хв. після обробки становили 1 бал (утримується). Через 30 хв. після обробки не спостерігалось несприятливих реакцій, викликаних проведенням обробки.

- 20 У всіх групах обробки показники легкості введення становили 1 бал (прийнятне; легко вводиться) у всіх тварин. Показники утримання введеного у всіх групах обробки у всіх тварин під час проведення обробки й приблизно через 30 хв. після обробки становили 1 бал (утримується). Через 30 хв. після обробки не спостерігалось несприятливих реакцій, викликаних проведенням обробки.

Таблиця 8

Дані про тварин і легкість введення й утримання введеного при обробці

№	Зовнішній вигляд молочної залози	Сосок для введення (LF, RF, LR, RR) ¹	Група ²	Доза IMM (мл)	Показник легкості введення ³	Показник утримання введеного ⁴
2478	нормальний	LF	1	8,0	1	1
		RF	2	8,0	1	1
		LR	3	8,0	1	1
1654	нормальний	LF	1	8,0	1	1
		RF	2	8,0	1	1
		LR	3	8,0	1	1
2979	нормальний	LF	1	8,0	1	1
		RF	2	8,0	1	1
		LR	3	8,0	1	1

¹ LF = лівий передній, RF = правий передній, LR = лівий задній, RR = правий задній² Група 1 = 8 мл фізрозчину; група 2 = 8 мл A0202-93A; група 3 = 8 мл A0202-93B³ 1 = прийнятне (уводиться легко); 2 = неприйнятно (уводиться із труднощами)⁴ 1 = утримується; 2 = мінімальні втрати; 3 = помірні втрати; 4 = препарат не утримується

Таблиця 9

Утримання введеного й несприятливі реакції через 30 хв. після обробки

№	Зовнішній вигляд молочної залози (нормальний/ні)	Показник утримання введеного	Несприятливі реакції (клінічні ознаки та ін.)
2478	усі соски після введення нормальні	LF = 1	не відзначено негативних реакцій
		RF = 1	не відзначено негативних реакцій
		LR = 1	не відзначено негативних реакцій
1654	усі соски після введення нормальні	LF = 1	не відзначено негативних реакцій
		RF = 1	не відзначено негативних реакцій
		LR = 1	не відзначено негативних реакцій
2979	усі соски після введення нормальні	LF = 1	не відзначено негативних реакцій
		RF = 1	не відзначено негативних реакцій
		LR = 1	не відзначено негативних реакцій

Приклад 4. Клінічна ефективність протимікробної композиції в дійних корів

Було отримано й включено в дослідження 5 корів, що дають молоко, у яких щонайменше один з 4 сосків був уражений гострим маститом. У дні 0-2 коровам вводили по 8 мл композиції (полімеру "В") в один з 4 сосків молочної залози. Композиція містила 3,75 % ваг. полімеру В в 1,75 % водяному розчині НРМС. Проводили оцінку композиції на ефективність, безпеку, легкість введення й утримання.

Після вечірнього доїння проводили інтрамаммарне введення й оцінювали легкість введення й утримання відразу ж після введення. Через 30 хв. після обробки (+15 хв.) оцінювали втримання і які-небудь несприятливі реакції на обробку. Раз у день (при ранковому доїнні) проводили клінічний огляд тварин, що включає оцінку молочної залози й молока (перед доїнням). Із усіх 4 сосків молочної залози корови робили посів (при ранковому доїнні) у день 0 (до обробки) і на 3, 5 і 7-й день. Таким чином, під час дослідження корів доїли по два рази на день.

Перед проведенням обробки проводили оцінку кожного з 4 сосків молочної залози в кожній тварини. Для введення використовували тільки ті соски, які були уражені гострим маститом (1 сосок на корову). Уводили 8 мл композиції (які містили 300 мг API) за допомогою IMM. 3 мазків у кожного соска робили посів у день 0 (перед введенням) і на 3, 5 і 7-й день. Точно так само робили посів із проб молока на кров'яний агар (5 % овечої крові) з додаванням ескуліна й на агар для мікоплазми. Чашки з агаром інкубували приблизно при 37 °C (для культур мікоплазми додавали CO₂). Кров'яний агар оглядали через 24 і 48 год., а агар для мікоплазми - на 4-й і 10-й день після посіву. Проводили оцінку тварин, як викладено в таблиці 10.

Таблиця 10

Система оцінки тварин (у балах)

Легкість введення	1 = прийнятне (легко)
	2 = неприйнятно (із труднощами)
Утримання введеного	1 = утримується
	2 = мінімальні втрати
	3 = помірні втрати
	4 = не втримується
Набрякання	0 = у нормі
	1 = невелике набрякання
	2 = помірне набрякання
	3 = сильне набрякання
Біль (у всіх 4 сосків)	0 = немає
	1 = є
Оцінка молока (із усіх 4 сосків)	0 = нормальне
	1 = водянисте
	2 = густе
	3 = відсутність молока

Були отримані часткові результати оцінки молока (набрякання, біль і молоко). В однієї корови спостерігалось поліпшення з (набрякання 3; біль 1, молоко 1) до всіх "0" на 7-й день. Приблизно в половини оброблених корів проявлялося поліпшення, так що більш високий рівень API і/або додаткові дні обробки могли б привести до повного усунення інфекцій, які викликали мастит. Добре розчинні протимікробні поліаміди добре переносяться й цілком підходять для такого підвищення рівня API і більш тривалих схем лікування.

Приклад 5. Синтез амінових функціональних поліамідів

Приклад 5-1. Синтез 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти

У розчин з 5,0 г 4,4'-триметилендіпіперидина в 20 мл метанолу (20 мл) краплями додавали 4,6 г метилакрилата. Отриману реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, а залишок піддавали очищенню методом колонкової хроматографії з використанням градієнтної системи розчинників, що містить від 100 % гексана до 100 % етилацетату. Після видалення розчинника за зниженого тиску одержували 7 г цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 5-2. Синтез 4,4'-діпіперидин-біспропанової кислоти

У розчин з 10,0 г 4,4'-діпіперидин-НCl в 80 мл метанолу додавали 12,6 г карбонату калію. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год., після чого повільно додавали 8,03 г метилакрилата. Потім отриману реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат випаровували досуха за зниженого тиску. Залишок обробляли 300 мл етилацетату. Отриману суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 2 год., а потім фільтрували. Фільтрат випаровували досуха за зниженого тиску. Отриману масу висушували за кімнатної температури під вакуумом, одержуючи 11,34 г цільового продукту у вигляді білуватої твердої речовини.

Приклад 5-3. Синтез піперазин-біспропанової кислоти

У розчин з 10 г піперазин гексагідрата в 40 мл метанолу краплями додавали 9,97 г метилакрилата. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. По закінченні цього часу реакційну суміш випаровували досуха за зниженого тиску. Залишок перекристалізовували із суміші гексан/дихлорметан (1:1 об./об.). Після фільтрування й висушування за кімнатної температури за зниженого тиску одержували 12,2 г цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 5-4. Синтез 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина

У розчин з 3,8 г акрилоїлхлорида в 50 мл дихлорметана краплями при 0 °C додавали розчин з 4,0 г 4,4'-триметилендіпіперидина в 20 мл дихлорметана. У цей розчин повільно за допомогою шприца додавали 4,23 г триетиламіна. Отриману реакційну суміш перемішували протягом 18 год. і доводили до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували й збирали фільтрат. Після видалення розчинника за зниженого тиску залишок обробляли 100 мл етилацетату. Розчин екстрагували 1 M HCl (1×100 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (2×100 мл), а потім насиченим розчином NaCl (2×100 мл). Збирали органічний шар і сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування фільтрат випаровували досуха за зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії з використанням градієнтної системи розчинників від 100 % гексана до 100 % етилацетату. Після видалення розчинника одержували 3 г цільового продукту у вигляді грузлого масла.

Приклад 5-5. Синтез 2,2'-біпіролідин-біспропанової кислоти

У розчин з 5 г 2,2'-біпіролідина в 20 мл метанолу краплями додавали 6,9 г метилакрилата (6,9 г, 80 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш випаровували досуха, одержуючи 10 г цільового продукту у вигляді грузлого масла.

Приклад 5-6. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

Реакційну суміш, що складається з 1 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти (Приклад 5-1) і 0,387 г 1,3-діамінопропана, нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Розчинник відфільтровували, а залишок розчиняли в 20 мл деіонізованої (DI) води. Розчин доводили до pH 2 додаванням HCl. Отриманий розчин піддавали діалізу проти DI води протягом 24 год., використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізованому мішечку, висушували ліофілізацією одержуючи 90 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-7. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з діаміноетаном

Реакційну суміш, що містить 0,5 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти (Приклад 5-1) і 0,157 г діаміноетана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води протягом 24 год., використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 50 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-8. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидинбіспропанової кислоти з 1,4-діамінобутаном

Реакційну суміш, що містить 0,5 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,23 г 1,4-діамінобутана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл CH_2Cl_2 , а потім осаджували в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 60 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-9. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,2-біс(2-аміноетокси)етаном

Реакційну суміш, що містить 0,5 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,26 г 1,2-біс(2-аміноетокси)етана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 60 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-10. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,4-біс(амінометил)бензолом

Реакційну суміш, що містить 0,5 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,7 г 1,4-біс(амінометил)бензолу, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 40 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-11. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 2,2'-діамінодиетиламіном

Реакційну суміш, що містить 0,5 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,35 г 2,2'-діамінодиетиламіна, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 63 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-12. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з N-метил-2,2'-діамінодиетиламіном

Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,61 г N-метил-2,2'-діамінодиетиламіна (0,61 г, 5,2 ммоль), перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 130 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-13. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з N-(3-амінопропіл)-1,3-пропандіаміном

Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,68 г N-(3-амінопропіл)-1,3-пропандіаміна (0,68 г, 5,2 ммоль), перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин

доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 180 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

5 Приклад 5-14. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 3,3'-діаміно-N-метилдипропіламіном

Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,76 г 3,3-діаміно-N-метилдипропіламіна, перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 110 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

15 Приклад 5-15. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,2-пропанолом

Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,47 г 1,2-пропанола (0,47 г, 5,2 ммоль), перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 60 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-16. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 4-(4-амінобутокс)бутиламіном

25 Розчиняли 4-(4-амінобутокс)бутиламін у вигляді солі HCl (1 г) в 20 мл метанолу. У цей розчин додавали водяний розчин 0,72 г гідроксида натрію (50 % ваг.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Тверді частки відфільтровували, а фільтрат випаровували досуха. Залишок обробляли 20 мл етанолу. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат випаровували досуха, одержуючи 0,55 г білуватої твердої речовини.

30 Цю речовину поєднували з 0,75 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й отриману реакційну суміш перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 90 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

35 Приклад 5-17. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 3,5-діаміно-1,2,4-триазолом

Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,31 г 3,5-діаміно-1,2,4-триазола, обробляли 1 мл DMSO. Отриману реакційну суміш перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 10 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-18. Синтез співполімеру піперазин-біспропанової кислоти з діаміноетаном

Реакційну суміш, що містить 1 г піперазин-біспропанової кислоти (Приклад 5-3) і 0,47 г діаміноетана, перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 10 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

55 Приклад 5-19. Синтез співполімеру піперазин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

Реакційну суміш, що містить 1 г піперазин-біспропанової кислоти (Приклад 5-3) і 0,5 г 1,3-діамінопропана, перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за

молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 30 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-20. Синтез співполімеру піперазин-біспропанової кислоти з 1,4-діамінобутаном

Реакційну суміш, що містить 1 г піперазин-біспропанової кислоти (Приклад 5-3) і 0,6 г 1,4-діамінобутана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 60 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-21. Синтез співполімеру піперазин-біспропанової кислоти з 1,2-біс-(2-аміноетокси)етаном

Реакційну суміш, що містить 1 г піперазин-біспропанової кислоти (Приклад 5-3) і 1,15 г 1,2-біс-(2-аміноетокси)етана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 30 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-22. Синтез співполімеру піперазин-біспропанової кислоти з 2,2'-діамінодиетиламіном

Реакційну суміш, що містить 1 г піперазин-біспропанової кислоти (Приклад 5-3) і 0,8 г 2,2'-діамінодиетиламіна, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 60 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-23. Синтез співполімеру піперазин-біспропанової кислоти з N-метил-2,2'-діамінодиетиламіном

Реакційну суміш, що містить 1 г піперазин-біспропанової кислоти (Приклад 5-3) і 0,9 г N-метил-2,2'-діамінодиетиламіна, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 50 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-24. Синтез співполімеру піперазин-біспропанової кислоти з N-(3-амінопропіл)-1,3-пропандіаміном

Реакційну суміш, що містить 1 г піперазин-біспропанової кислоти (Приклад 5-3) і 1,02 г N-(3-амінопропіл)-1,3-пропандіамина, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 90 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-25. Синтез співполімеру піперазин-біспропанової кислоти з 3,3 діаміно-N-метилдипропіламіном

Реакційну суміш, що містить 1 г піперазин-біспропанової кислоти (Приклад 5-3) і 1,12 г 3,3 діаміно-N-метилдипропіламіна, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 120 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-26. Синтез співполімеру 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти з діаміноетаном

Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти (Приклад 5-2) і 0,31 г діаміноетана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і

піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 90 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

5 Приклад 5-27. Синтез співполімеру 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

15 Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти (Приклад 5-2) і 0,38 г 1,3-діамінопропана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до рН 2 і
10 піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 60 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-28. Синтез співполімеру 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти з 1,4-діамінобутаном

15 Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти (Приклад 5-2) і 0,45 г 1,4-діамінобутана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до рН 2 і
20 піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 90 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-29. Синтез співполімеру 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти з 1,2-біс-(2-аміноетокси)етаном

25 Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти (Приклад 5-2) і 0,76 г 1,2-біс-(2-аміноетокси)етана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до рН 2 і
30 піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 100 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-30. Синтез співполімеру 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти з 2,2'-діамінодиетиламіном

35 Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти й 0,45 г 2,2'-діамінодиетиламіна, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до рН 2 і
40 піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 310 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-31. Синтез співполімеру 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти з N-метил-2,2'-діамінодиетиламіном

45 Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти й 0,52 г N-метил-2,2'-діамінодиетиламіна, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до рН 2 і
50 піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 480 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-32. Синтез співполімеру 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти з N-(3-амінопропіл)-1,3-пропандіаміном

55 Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти й 0,58 г N-(3-амінопропіл)-1,3-пропандіаміна, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до рН 2 і
60 піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 540 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-33. Синтез співполімеру 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти з 3,3 діаміно-N-метилдипропіламіном

60 Реакційну суміш, що містить 1 г 4,4'-дипіперидин-біспропанової кислоти й 0,64 г 3,3 діаміно-

N-метилдипропіламіна, перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 420 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-34. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина з 1,3-діамінопропаном

Реакційну суміш, що містить 1 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина, 0,35 г 1,3-діамінопропана й 1 мл метанолу, перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 640 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-35. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина з N,N'-диметил-1,3-пропандіаміном

Реакційну суміш, що містить 1 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина, 0,36 г N,N'-диметил-1,3-пропандіаміна й 1 мл метанолу, перемішували при 60 °C протягом 24 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, а залишок розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 додаванням HCl. Розчин полімеру піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 180 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-36. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина з 4,4'-триметилендипіперидином

Реакційну суміш, що містить 1 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина, 0,99 г 4,4'-триметилендипіперидина й 1 мл метанолу, перемішували при 60 °C протягом 12 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 220 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-37. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина з піперазином

Реакційну суміш, що містить 1 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина, 0,91 г 4,4'-триметилендипіперидина й 1 мл метанолу, перемішували при 60 °C протягом 12 год. Отриманий продукт розчиняли в 5 мл дихлорметана й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 80 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-38. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина з 4,4'-дипіперидином

Розчин, що містить 1,14 г 4,4'-дипіперидин·HCl і 5 мл метанолу, обробляли 1,14 г карбонату калію. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат поєднували з 1 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина, розчиненого в 3 мл метанолу. Отриману реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 15 год. Отриманий продукт виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 140 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-39. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина з гістаміном

Реакційну суміш, що містить 1 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендипіперидина, 0,5 г гістаміна й 1 мл метанолу, перемішували при 60 °C протягом 18 год. Отриманий продукт виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 120 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-40. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина з 3-(диметиламіно)-1-пропіламіном

Реакційну суміш, що містить 1 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина, 0,53 г 3-(диметиламіно)-1-пропіламіна й 1 мл метанолу, перемішували при 50 °С протягом 10 год. Отриманий продукт виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 1 г цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

10 Приклад 5-41. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина із пропіламіном

Реакційну суміш, що містить 0,64 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина, 0,35 г пропіламіна й 1 мл метанолу, перемішували при 60 °С протягом 20 год. Отриманий продукт виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 740 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

20 Приклад 5-42. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина з 1-амінобутил-3-карбамоїлпіридинієм

Реакційну суміш, що містить 0,5 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина, 0,35 г 3-карбамоїлпіридинія й 3 мл метанолу, перемішували при 50 °С протягом 20 год. Отриманий продукт виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 20 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

30 Приклад 5-43. Синтез співполімеру 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина з 1-амінобутил-3-карбамоїлпіридинієм і 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 2-гідрокси-1,3-діамінопропаном

Реакційну суміш, що містить 1,0 г 1,1'-діакрил-4,4'-триметилендіпіперидина, 0,36 г 1-амінобутил-3-карбамоїлпіридинія, 0,27 г моно-N-вос-1,3-діамінопропана й 3 мл метанолу, перемішували при 50 °С протягом 20 год. Реакційну суміш виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням, а потім промивали етилацетатом (3×50 мл) і висушували за зниженого тиску.

Отриманий продукт розчиняли в 5 мл метанолу й змішували з 0,5 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,25 мл концентрованої HCl. Отриману реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 6 год. Отриманий продукт виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 210 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-44. Синтез співполімеру 2,2'-біпіролідін-біспропанової кислоти з діаміноетаном

45 Реакційну суміш, що містить 1,0 г 2,2'-біпіролідін-біспропанової кислоти й 0,38 г діаміноетана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 20 год. Отриманий продукт розчиняли в 3 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 10 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-45. Синтез співполімеру 2,2'-біпіролідін-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

55 Реакційну суміш, що містить 1,0 г 2,2'-біпіролідін-біспропанової кислоти й 0,47 г 1,3-діамінопропана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 20 год. Отриманий продукт розчиняли в 3 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 540 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-46. Синтез співполімеру 2,2'-біпіролідин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінобутаном

Реакційну суміш, що містить 1,0 г 2,2'-біпіролідин-біспропанової кислоти й 0,56 г 1,3-діамінобутана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 20 год. Отриманий продукт розчиняли в 3 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 380 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-47. Синтез співполімеру 2,2'-біпіролідин-біспропанової кислоти з 1,5-діамінопентаном

Реакційну суміш, що містить 1,0 г 2,2'-біпіролідин-біспропанової кислоти й 0,65 г 1,5-діамінопентана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 20 год. Отриманий продукт розчиняли в 3 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 10 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-48. Синтез співполімеру 2,2'-біпіролідин-біспропанової кислоти з 1,6-діаміногексаном

Реакційну суміш, що містить 1,0 г 2,2'-біпіролідин-біспропанової кислоти й 0,74 г 1,6-діаміногексана, перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 20 год. Отриманий продукт розчиняли в 3 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 10 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-49. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 4-(1,2-діол)-1,4,7-триазагептаном

Приклад 5-49(а). Синтез 4-(1,2-діол)-1,4,7-триазагептана

Вносили 1 г 1,7-біс-Вос-1,4,7-триазагептана й 0,3 г гліцидола в 5 мл етанолу й кип'ятили реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 15 год. Отриманий продукт очищали методом колонкової хроматографії з використанням градієнтної системи розчинників від 100 % гексана до 100 % етилацетата, одержуючи 0,4 г 1,7-біс-Вос-4-(1,2-діол)-1,4,7-триазагептана. Ці 0,4 г 1,7-біс-Вос-4-(1,2-діол)-1,4,7-триазагептана розчиняли в 2 мл метанолу й додавали 0,3 мл концентрованої HCl. Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 24 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, а залишок розчиняли в 10 мл суміші метанол:вода (1:1 об./об.). У цей розчин додавали 5,0 г смоли Amberlyst OH 26. Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 год. смоли відфільтровували. Розчинник випаровували за зниженого тиску. Отримане масло ліофілізували досуха, одержуючи 0,15 г цільового продукту у вигляді густої рідини.

Приклад 5-49(б). Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 4-(1,2-діол)-1,4,7-триазагептаном

Реакційну суміш, що містить 0,288 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,15 г 4-(1,2-діол)-1,4,7-триазагептана (Приклад 5-49(а)), перемішували при 100 °С протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 3 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 160 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-50. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 4-(1,2-діол)-1,4,7-триазагептаном і 1,3-діамінопропаном

Реакційну суміш, що містить 0,25 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти, 0,09 г 4-(1,2-діол)-1,4,7-триазагептана (Приклад 5-49(а)) і 0,05 г 1,3-діамінопропана, перемішували при 100 °С протягом 18 год. Отриманий продукт розчиняли в 3 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 і піддавали діалізу проти DI води, використовуючи діалізну мембрану з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Розчин, що залишився в діалізному мішечку, ліофілізували досуха, одержуючи 150 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-51. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонаном

Приклад 5-51(a). Синтез 5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонана

Реакційну суміш, що містить 1,5 г 1,9-біс-Вос-5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонана, 0,34 г гліцидола й 10 мл етанолу, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 год. Після видалення розчинника залишок очищали методом колонкової хроматографії з використанням градієнтної системи розчинників від 100 % гексана до 100 % етилацетата, одержуючи 0,7 г 1,9-біс-Вос-5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонана. Ці 0,7 г 1,9-біс-Вос-5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонана розчиняли в 2 мл метанолу, додавали 0,25 мл концентрованої HCl і перемішували реакційну суміш при 50 °C протягом 24 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, а залишок розчиняли в 10 мл суміші метанол:вода (1:1) і додавали туди 5 г смоли Amberlyst OH 26. Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 год. смолу відфільтровували. Розчинник випаровували за зниженого тиску, а залишок ліофілізували досуха, одержуючи 0,28 г цільового продукту у вигляді ясно-жовтого масла.

Приклад 5-51(b). Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонаном

Реакційну суміш, що містить 0,23 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти й 0,15 г 5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонана, перемішували при 100 °C протягом 18 год. Отриману реакційну суміш розчиняли в 5 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Розчинник видаляли фільтруванням, а залишок розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 додаванням розведеної HCl і піддавали центрифугуванню з використанням мембранного фільтра Microser з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Збирали фракцію з молекулярною масою більше 1000 Да й ліофілізували її досуха, одержуючи 100 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-52. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонаном і 1,3-діамінопропаном

Реакційну суміш, що містить 0,125 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти (Приклад 5-1), 0,05 г 5-(1,2-діол)-1,5,9-триазанонана (Приклад 5-51(a)) і 0,3 г 1,3-діамінопропана, перемішували при 100 °C протягом 18 год. Отриману реакційну суміш розчиняли в 5 мл метанолу й виливали в 50 мл етилацетату. Розчинник видаляли фільтруванням, а залишок розчиняли в 20 мл DI води. Розчин доводили до pH 2 додаванням розведеної HCl і піддавали центрифугуванню з використанням мембранного фільтра Microser з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Збирали фракцію з молекулярною масою більше 1000 Да й ліофілізували її досуха, одержуючи 90 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-53. Синтез модифікованого гліцидолом співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

Розчиняли 0,26 г співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном (Приклад 5-6) в 2 мл етанолу й додавали 16,5 мг гліцидола. Реакційну суміш нагрівали при 140 °C протягом 30 хв. за допомогою мікрохвильового реактора. Отриману реакційну суміш виливали в 50 мл етилацетату. Після фільтрування залишок промивали етилацетатом (3×50 мл). Потім його розчиняли в 10 мл DI води й піддавали центрифугуванню з використанням мембранного фільтра Microser з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Збирали фракцію з молекулярною масою більше 1000 Да й ліофілізували її досуха, одержуючи 126 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-54. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном і приєднаним гуанідином на кінці

Розчиняли 0,3 г співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном (Приклад 5-6) в 2 мл етанолу й додавали 0,1 г 1H-піразол-1-карбоксамідина й 0,11 г N,N'-диізопропілетиламіна. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 8 год. Отриману реакційну суміш виливали в 50 мл етилацетату. Після фільтрування залишок промивали етилацетатом (3×50 мл). Отриману тверду речовину розчиняли в 2 мл DI води й пропускали через стовпчик PD-10 Sephadex. Збирали потрібні фракції й ліофілізували їх досуха, одержуючи 0,19 г полімеру у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-55. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном і приєднаним поліетиленгліколем (PEG-4) на кінці

Розчиняли 0,128 г співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном (Приклад 5-6) в 5 мл етанолу й додавали 0,2 мл триетиламіна, а потім 0,075 г ефіру m-dPEG4-NHS. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 22 год. Отриману реакційну суміш виливали в 50 мл етилацетату. Після фільтрування залишок

промивали етилацетатом (5×50 мл). Потім залишок розчиняли в 2 мл DI води, а отриманий розчин доводили до pH 2 за допомогою розведеної HCl і піддавали центрифугуванню з використанням мембранного фільтра Microser з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Збирали фракцію з молекулярною масою більше 1000 Да й ліофілізували її досуха, одержуючи

5 50 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-56. Синтез співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном і приєднаним поліетиленгліколем (PEG-12) на кінці

Розчиняли 0,1 г співполімеру 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном (Приклад 5-6) в 5 мл етанолу й додавали 0,2 мл триетиламіна, а потім 0,12 г ефіру m-dPEG12-NHS. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 22 год. Отриману реакційну суміш виливали в 50 мл етилацетату. Після фільтрування залишок промивали етилацетатом (5×50 мл). Потім залишок розчиняли в 2 мл DI води, а отриманий розчин доводили до pH 2 за допомогою розведеної HCl і піддавали центрифугуванню з використанням мембранного фільтра Microser з відсіканням за молекулярною масою в 1000 Да. Збирали фракцію з молекулярною масою більше 1000 Да й ліофілізували її досуха, одержуючи

15 60 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Приклад 5-57. Синтез монодисперсного співполімеру (гептамера) 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

Приклад 5-57(a). Синтез тримера 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

20 Реакційну суміш, що містить 3 г 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти (Приклад 5-1) і 4,1 г моно-N-Вос-1,3-діамінопропана, перемішували при 100 °C протягом 18 год. Отриману реакційну суміш піддавали очищенню методом колонкової хроматографії на колонці з модифікованим аміном кремнеземом з використанням градієнтної системи розчинників від 100 % гексана до суміші етилацетат/гексан = 50:50. Збирали відповідну фракцію й після видалення розчинника за зниженого тиску одержували 2,6 г сполуки 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з біс-Вос-1,3-діамінопропаном.

Розчиняли 0,55 г сполуки 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з біс-Вос-1,3-діамінопропаном в 5 мл метанолу, додавали 0,5 мл концентрованої HCl і перемішували реакційну суміш при 50 °C протягом 10 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, а залишок розчиняли в 10 мл суміші метанол/вода (1:1) і обробляли 5 г смоли Amberlyst OH 26. Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 год. смолу відфільтровували. Фільтрат випаровували досуха, а залишок ліофілізували, одержуючи 0,5 г продукту у вигляді білої твердої речовини.

35 Приклад 5-57(b). Синтез 1-Вос-4,4'-триметилен-1'-пропанової кислоти

До 2 г метилового ефіру 1-Вос-4,4'-триметилен-1'-пропанової кислоти додавали 0,9 г 50 %-го водяного розчину гідроокису натрію й перемішували реакційну суміш при 60 °C протягом 15 год. У цю реакційну суміш додавали концентровану HCl доти, поки pH реакції не досягав 7,5. Реакційну суміш випаровували досуха, а залишок повністю ліофілізували досуха. У цей сухий залишок додавали 10 мл дихлорметана й перемішували отриману суміш за кімнатної температури протягом 30 хв. Потім нерозчинні частки відфільтровували, а фільтрат випаровували досуха, одержуючи 0,7 г білого твердого продукту.

Приклад 5-57(c). Синтез пентамера біс-Вос-4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

45 Розчиняли 90 мг 1-Вос-4,4'-триметилен-1'-пропанової кислоти (Приклад 5-57(b)) в 2 мл суміші дихлорметан/DMF (1:1) і додавали 38 мг 1,1-карбонілдіімідазола. Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 год. додавали в реакційну суміш 0,05 г тримера 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном (Приклад 5-57(a)). Отриману реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, а залишок очищали методом колонкової хроматографії на колонці з модифікованим аміном кремнеземом з використанням градієнтної системи розчинників від 100 % етилацетату до суміші етилацетат/метанол = 95:5, одержуючи 80 мг продукту у вигляді безбарвного масла. Це масло розчиняли в 2 мл метанолу, а потім додавали 0,5 мл концентрованої HCl. Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 10 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, а залишок ліофілізували досуха, одержуючи 60 мг цільового продукту у вигляді жовтого густого масла.

55 Приклад 5-57(d). Синтез гептамера 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном

60 Розчиняли 35 мг пентамера 4,4'-триметилендіпіперидин-біспропанової кислоти з 1,3-діамінопропаном (Приклад 5-57(c)) в 1 мл метанолу й додавали 0,08 мл триетиламін і 24 мг

Вос-(3-акриламід)пропіламіна. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі, а потім виливали в 10 мл етилацетату. Осад відокремлювали фільтруванням і промивали етилацетатом (3×10 мл). Залишок висушували за кімнатної температури за зниженого тиску, одержуючи 40 мг білої твердої речовини. До цього твердого залишку додавали 2 мл метанолу й 0,5 мл концентрованої HCl. Отриману реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 10 год. Потім розчинник видаляли за зниженого тиску, а залишок очищали препаративним методом HPLC, одержуючи 10 мг цільового продукту у вигляді ясно-жовтого грузлого масла.

* * *

Отже, після докладного опису кращих втілень даного винаходу слід мати на увазі, що винахід, представлений вищенаведеними прикладами, не повинен обмежуватися конкретними деталями, викладеними у вищенаведеному описі, тому що можливі багато очевидних їхніх варіантів, що не відходять від сутності й не виходять за рамки даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ветеринарна композиція для лікування або профілактики інфекцій у тварин, що не є людиною, яка містить придатний ветеринарний носій і щонайменше один протимікробний поліамід, причому поліамід присутній у бактерицидно ефективній кількості, так що композиція ефективна при лікуванні або профілактиці інфекцій або захворювань, викликаних принаймні одним з наступних патогенів: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma bovis* і *E. coli*, причому поліамід вибраний з числа співполімерів:

[4,4'-триметилендипіперидин-біспропанова кислота-4,4'-дипіперидин];

[4,4'-триметилендипіперидин-біспропанова кислота-діамінопропан];

[2,2'-біпіролідин-біспропанова кислота-пентадіамін];

[4,4'-триметилендипіперидин-біспропанова кислота-N-(2-аміноетил)-діаміноетан];

[4,4'-триметилендипіперидин-біспропанова кислота-N-(3-амінопропіл)-1,3-пропандіамін];

[4,4'-триметилендипіперидин-біспропанова кислота-3,3'-діаміно-N-метилдипропіламін];

[4,4'-дипіперидин-біспропанова кислота-2,2'-діамінодіетиламін];

[4,4'-дипіперидин-біспропанова кислота-2,2'-діаміно-N-метилдіетиламін];

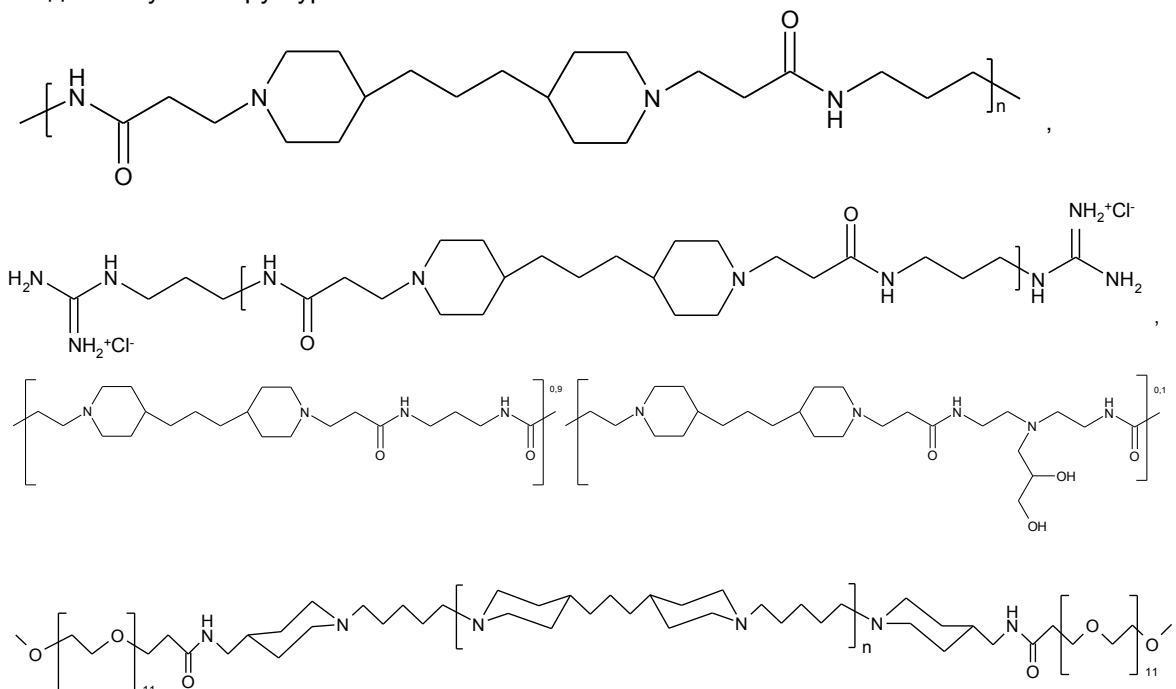
[4,4'-дипіперидин-біспропанова кислота-3,3'-діамінодипропіламін];

[4,4'-дипіперидин-біспропанова кислота-3,3'-діаміно-N-метилдипропіламін];

[4,4'-триметилендипіперидин-1,3-діамінопропан-N,N'-ди-3-пропіонова кислота];

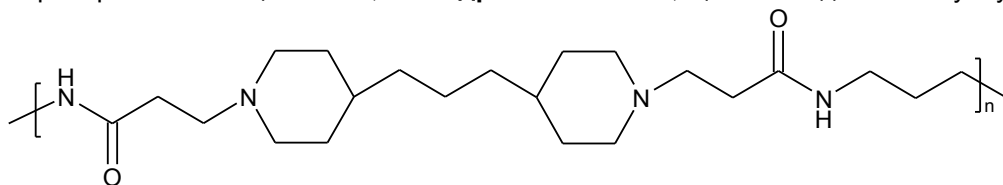
[4,4'-триметилендипіперидин-біспропанова кислота- N,N'-диметил-1,3-діамінопропан];

поліамідів наступної структури:



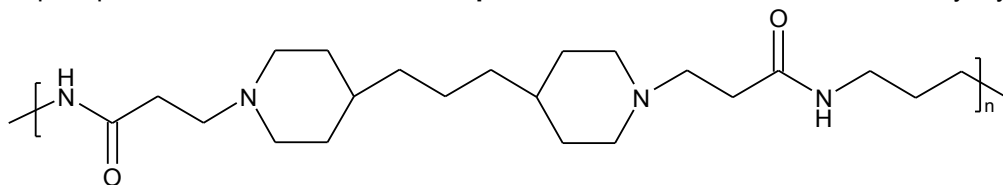
та їхніх комбінацій.

2. Ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що поліамід має наступну структуру:



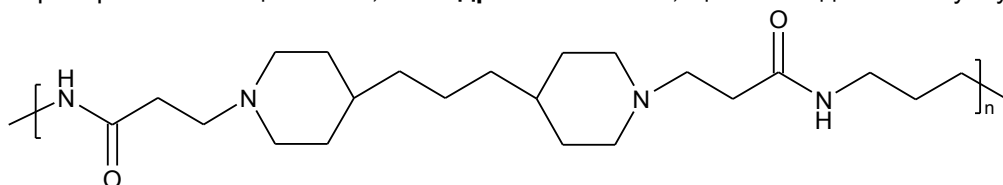
а середньозважена молекулярна маса (WAMW) становить від 1,0 кДа до 15,0 кДа при вимірюванні методом ексклюзійної хроматографії.

5 3. Ветеринарна композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що поліамід має наступну структуру:



а середньозважена молекулярна маса (WAMW) становить від 2,0 кДа до 10,0 кДа при вимірюванні методом ексклюзійної хроматографії.

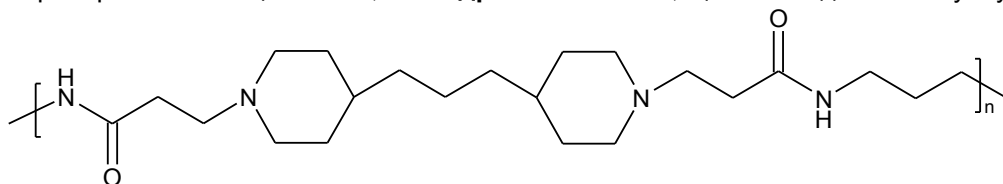
4. Ветеринарна композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що поліамід має наступну структуру:



10

а середньозважена молекулярна маса (WAMW) становить від 2,5 кДа до 7,76 кДа при вимірюванні методом ексклюзійної хроматографії.

5. Ветеринарна композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що поліамід має наступну структуру:



15

а середньозважена молекулярна маса (WAMW) становить близько 7,76 кДа при вимірюванні методом ексклюзійної хроматографії.

6. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що одна доза композиції для обробки одного соска вим'я містить від 20 до 3000 мг поліаміду.

20 7. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що одна доза композиції для обробки одного соска вим'я містить від 100 до 2000 мг поліаміду.

8. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що одна доза композиції для обробки одного соска вим'я містить від 200 до 1500 мг поліаміду.

9. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що одна доза композиції для обробки одного соска вим'я містить від 250 до 1000 мг поліаміду.

25 10. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що одна доза композиції для обробки одного соска вим'я містить від 300 до 500 мг поліаміду.

11. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що одна доза композиції для обробки одного соска вим'я містить близько 300 мг поліаміду.

30 12. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що ветеринарно прийнятний носій включає загусник або модифікатор реології (TRM), причому TRM вибраний із числа прийнятних похідних целюлози, метилцелюлози (MC), етилцелюлози (EC), EC N50, гідроксиметилцелюлози (HMC), гідроксипропілцелюлози (HPC), гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), гідроксietилцелюлози (HEC), поліетиленгліколі (PEGs),

35 карбомерів, емульсій (ASE) полімерів, що набухають у лузі, полісахаридів, модифікованих полісахаридів, модифікованих крохмалів, частково або повністю желатинізованого крохмалю, стеарату алюмінію, 12-гідроксистеарину, Thixcip®, бджолиного воску, емульгуючого воску, гідрогенізованого арахісового масла, рицинової олії, гідрогенізованої рицинової олії,

твердого/м'якого парафіну, солей жирних кислот з металами, мукоадгезивів, метосульфатів алкілтриамонію, цетерарил-октаноату, полівінілового спирту, хітозану, похідних хітозану, триметильованого хітозану, ксантанової камеді, гуарової камеді, гіалуронової кислоти, термореактивних гелеутворюючих речовин, речовин (shear-thinning), що розріджуються при

5 здавлюванні, речовин (shear-gelling), що застигають при здавлюванні, полікарбофілу, поліетиленоксиду, діоксиду кремнію, пірокремнезему, пірооксидів (fumed oxides) металів, нетоксичних солей важких металів, гідрогенізованих масел, гідрогенізованої рицинової олії та їхніх комбінацій.

13. Ветеринарна композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що TRM є похідним целюлози, вибраним з метилцелюлози (MC), етилцелюлози (EC), ЕС N50, гідроксиметилцелюлози (HMC), гідроксипропілцелюлози (HPC), гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), гідроксіетилцелюлози (HEC) і їх комбінацій, причому композиція має в'язкість (при вимірюванні при 20 °C) від 200 до 8000 сП або від 4000 до 6000 сП, причому в'язкість вимірюється за допомогою крутильного

15 14. Ветеринарна композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що TRM є HPMC з WAMW біля 86 кДа, вмістом метоксилу від 28 до 30 % і вмістом гідроксипропоксилу від 7 до 12 % від усього HPMC, причому HPMC має номер CAS 9004-65-3.

15. Ветеринарна композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що в'язкість зменшується при підвищенні температури від 20 до 33 °C або приблизно до температури вим'я у дійної тварини, і

20 при цьому в'язкість становить від 4000 до 5000 сП (при 20 °C), від 3000 до 4000 сП (при 25 °C) і від 2000 до 3000 сП (при 33 °C).

16. Ветеринарна композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що в'язкість становить від 1300 до 1500 сП (при 20 °C), від 900 до 1200 сП (при 25 °C) і від 600 до 800 сП (при 33 °C).

17. Ветеринарна композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що TRM є полуксомер, який викликає підвищення в'язкості композиції при підвищенні температури від 20 до 33 °C або

25 приблизно до температури вим'я у дійної тварини.

18. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що є

пастою, яка включає протимікробний поліамід, основу гелю й нетоксичну сіль важкого металу,

причому основа гелю включає рідкий парафін, а сіль важкого металу включає субнітрат вісмуту.

19. Ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що

містить антиоксидант із числа альфа-токоферолу, аскорбінової кислоти, аскорбілпальмітату,

фумарової кислоти, яблучної кислоти, аскорбату натрію, метабісульфату натрію, *n*-

пропілгалату, ВНА, ВНТ і монотіогліцерину, а консервант вибраний із числа парабенів,

бензалконію хлориду, бензетонію хлориду, бензойної кислоти, бензилового спирту, бронополу,

цетриміду, хлоргексидину, хлорбутанолу, хлоркрезолу, крезолу, імідосечовини, фенолу,

феноксіетанолу, фенілетилового спирту, фенілмеркурацетату, фенілмеркурборату,

фенілмеркурнітрату, сорбату калію, бензоату натрію, пропіонату натрію, сорбінової кислоти й

тимеросалу.

20. Застосування ветеринарної композиції за будь-яким з попередніх пунктів в приготуванні ліків

40 для лікування або профілактики маститу у тварин, що не є людиною.

21. Застосування за п. 20, при якому тварини годують грудьми або в "сухий" період, і де тварини

піддаються багатократному щоденному введенню дози протягом щонайменше трьох днів.