

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **030750**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.09.28

(21) Номер заявки
201591812

(22) Дата подачи заявки
2014.03.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/16* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
C08G 69/00 (2006.01)

**(54) ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ПОЛИАМИДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ
МАСТИТА**

(31) 61/790,231

(32) 2013.03.15

(33) US

(43) 2016.02.29

(86) PCT/US2014/023299

(87) WO 2014/150451 2014.09.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МЕРИАЛ, ИНК.; ДЖЕНЗИМ
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:
**Кэйди Сьюзан Манчини, Галеска
Изабела, Дхал Прадип К. (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) US-A1-2011209228

WO-A2-0196380

WO-A1-0000023

CULLER M.D. ET AL.: "Mastitis: I. In Vitro Antimicrobial Activity of Alkyl Amines Against Mastitic Bacteria", JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, vol. 62, no. 4, 1 April 1979 (1979-04-01), pages 584-595, XP055130849, ISSN: 0022-0302, DOI:10.3168/jds.S0022-0302(79)83294-4, the whole document

CULLER M.D. ET AL.: "Mastitis: II. Evaluation of Antimicrobial Amines for Use as Teat Dips", JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, vol. 63, no. 1, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 95-100, XP055096679, ISSN: 0022-0302, DOI:10.3168/jds.S0022-0302(80)82893-1, the whole document

(57) Настоящее изобретение касается ветеринарных композиций и способов лечения и/или профилактики мастита у животных. В частности, настоящее изобретение касается лечения мастита у коров. Ветеринарные композиции включают в себя водорастворимые, местного действия, противомикробные аминовые функциональные полиамидные полимеры.

B1

030750

030750

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в самом общем виде касается применения водорастворимых, противомикробных, аминовых функциональных полиамидов при получении безопасных и эффективных ветеринарных композиций. Изобретение также касается применения этих композиций для профилактики и лечения мастита у животных, в том числе у молочного скота. Предполагается, что композиции настоящего описания также могут применяться для профилактики и лечения инфекций, вызванных патогенами, проникающими в организм животных через восприимчивые слизистые оболочки, раны или при процедурах после или во время операций.

Уровень техники

Мастит является самым распространенным заболеванием молочного скота. При коммерческом разведении издержки из-за снижения качества молока могут быть очень существенными. Эти издержки могут быть связаны с сокращением производства и необходимостью выведения зараженного молока из точной обработки. Мастит является воспалительной реакцией ткани вымени на какие-либо повреждения, из которых самыми распространенными являются бактериальные инфекции. Воспалительная реакция заключается в возрастании белков крови и лейкоцитов в ткани молочной железы и в молоке. Число соматических клеток (SCC) повышается от примерно 200000 SC/мл молока (у неинфицированных) до более 300000 SC/мл молока (при воспалении/заражении). Целью такой реакции является разрушение раздражителя, восстановление поврежденной ткани и возврат к нормальной функции вымени. Воспаление характеризуется: (а) отеком вымени, при этом стойкое воспаление приводит к повреждению тканей и замене секреторных тканей в вымени непродуктивной соединительной тканью, (b) свертыванием молока, при этом комки представляют собой затвердевшие лейкоциты, секреторные клетки и белки, и (с) снижением удоев. Кроме того, при заражении молока потребители подвергаются таким заболеваниям, как туберкулез, фарингит, Q-лихорадка, бруцеллез, лептоспироз и др.

Мастит начинается после того, как бактерии проникают через канал соска и попадают в часть соска, известную как цистерна. Существенные вызывающие мастит патогены включают, без ограничения, бактерии рода *Staphylococcus* spp. (включая *S. aureus*), *Streptococcus* spp. (включая *S. agalactiae* и *S. dysgalactiae*, и *S. uberis*) и *E. coli*. Существуют два основных периода, во время которых это может произойти: в период лактации или вне периода лактации (в "сухой" период). В период лактации инвазия соска обычно происходит при доении. После дойки канал соска остается расширенным в течение 1-2 ч, тогда как у поврежденного соска канал может оставаться частично открытым постоянно. При этом облегчается проникновение в канал соска организмов из окружающей среды или тех, что находятся на поврежденной коже. Прикрепление бактерий к тканям, выстилающим цистерну и протоки, может помешать выцеживанию молока при доении и способствует возникновению инфекций. Бактерии в конечном итоге попадают в железистые ткани, где они воздействуют на альвеолярные клетки. Выделяемые бактериями токсины вызывают гибель или повреждение секретирующего молоко эпителиальных клеток, а эти клетки выделяют в кровотоке вещества, повышающие проницаемость кровеносных сосудов. Это способствует переходу лейкоцитов из крови в альвеолы, где они функционируют, поглощая бактерии.

По завершении периода лактации и после прекращения периода доения на сезон канал соска закрывается формированием сосковой пробки из природного кератина. Это обычно происходит в течение 2-3 недель. Однако до формирования этой сосковой пробки канал соска остается открытым и очень подверженным бактериальной инфекции. Также возможно и то, что если сосковая пробка плохо развита, то возникает возможность для постоянного инфицирования. Так, у большинства коров формирование такой пробки занимает от 1 до 9 недель, а у почти 5% коров она не образуется никогда. Как правило, 50% сосков могут оставаться "открытыми" через 10 дней после пересыхания (например, см. 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 предотвращения новых случаев мастита во время "сухого" периода многие фермеры проводят профилактическую обработку коров антибиотиками интрамаммарно. Их вводят в виде пасты или геля, пропитанного антибиотиком. Для введения материала непосредственно в канал соска через отверстие у основания соска используется шприц. Профилактика мастита зависит от удержания в канале соска достаточного количества антибиотика для уничтожения тех бактерий, которые могут проникнуть в канал соска во время "сухого" периода. Однако в последнее время усиливаются опасения по поводу использования традиционных антибиотиков (например, бета-лактамов, макролидов и др.) для молочных коров. Это связано с двумя причинами: (а) возможным появлением остатков антибиотиков в молоке, что может вызывать проблемы при переработке молока при производстве кисломолочных продуктов, и (b) возможным появлением устойчивости бактерий к антибиотикам, передающейся от животных к человеку. Поэтому было бы весьма желательно разработать новые противомикробные средства, а также способы и композиции для их доставки, которые не страдают этими недостатками, для решения дорогостоящей проблемы мастита у молочных коров. Такие усовершенствованные противомикробные средства могут одинаково хорошо предохранять животных от многих патогенов, включая тех, что проникают через восприимчивые оболочки (например, ротовые, носовые, легочные и т.д.), раны и послеоперационные разрезы.

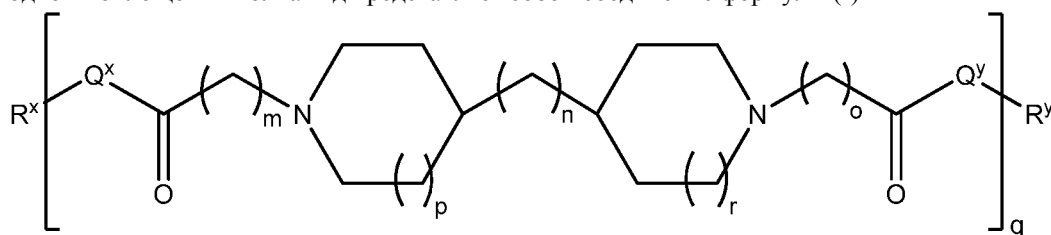
Насчет дополнительной информации о современных достижениях в этой области см. US 2010/0143510 A1, to Meril Limited; US 6740322 B2, to the University of Saskatchewan; and WO 2014/001353 A1, to Bayer Animal Health.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящим изобретением предусмотрены безопасные и эффективные ветеринарные композиции, содержащие водорастворимые, противомикробные, аминовые функциональные полиамиды, имеющие общую структуру, приведенную в формулах I-V. Также предусмотрены некоторые конкретные способы синтеза, однако, поскольку раскрыто целое семейство противомикробных полиамидов, то специалисты смогут получить много других полиамидов, используя обычные методы.

В другом аспекте настоящим изобретением предусмотрены способы применения композиций для лечения и профилактики микробных инфекций у нуждающихся в этом животных. В предпочтительном воплощении предусмотрены противомикробные композиции местного действия, которые очень хорошо подходят для лечения и профилактики мастита у молочного скота.

В одном воплощении полиамид представляет собой соединение формулы (I)

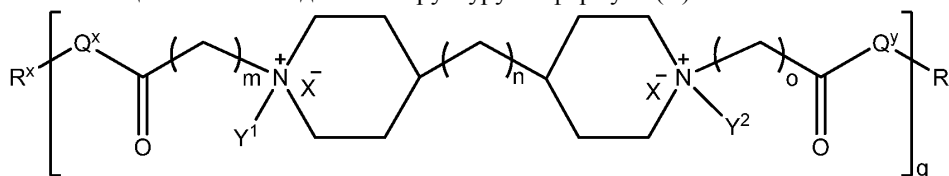


(I)

где:

- i) m равно 0, 1, 2 или 3; ii) n равно 0, 1, 2 или 3; iii) o равно 0, 1, 2 или 3; iv) p равно 0 или 1; v) r равно 0 или 1;
- vi) q - целое число от 1 до 400;
- vii) Q^x означает NH, (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₂-C₉)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил;
- viii) Q^y означает NH-R^w, NH-CH₂-R^w, (C₁-C₁₀)алкил или (C₆-C₁₄)арил;
- при этом R^w отсутствует либо означает (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₆-C₁₄)арил или (C₂-C₉)гетероарил;
- ix) R^x и R^y независимо друг от друга означают фармацевтически приемлемую концевую группу.

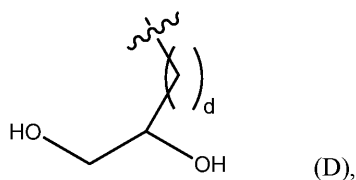
В другом воплощении полиамид имеет структуру по формуле (II)



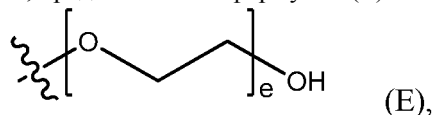
(II)

где:

- i) m равно 0, 1, 2 или 3;
- ii) n равно 0, 1, 2 или 3;
- iii) o равно 0, 1, 2 или 3;
- iv) p равно 0 или 1;
- v) r равно 0 или 1;
- vi) q - целое число от 1 до 400;
- vii) Q^x означает NH, (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₂-C₉)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил;
- viii) Q^y означает NH-R^w, NH-CH₂-R^w, (C₁-C₁₀)алкил или (C₆-C₁₄)арил;
- при этом R^w отсутствует либо означает (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₆-C₁₄)арил или (C₂-C₉)гетероарил;
- ix) R^x и R^y независимо друг от друга означают фармацевтически приемлемую концевую группу;
- x) каждый X⁻ независимо означает галоген или любой фармацевтически приемлемый анион;
- xi) Y¹ и Y² независимо друг от друга означают H или (C₁-C₁₀)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₂-C₉)гетероалкила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₂-C₉)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₄)арила, (C₂-C₉)гетероарила, (C₁-C₁₀)алкиламина, -S-O-(C₁-C₁₀)алкила, -O(O)C-(C₁-C₁₀)алкила, (C₁-C₁₀)алкил-СООН, (C₃-C₁₀)циклоалкил-СООН, -(O)CH₃, -ОН, амидогруппы, дигидроксигруппы, представленной формулой (D)

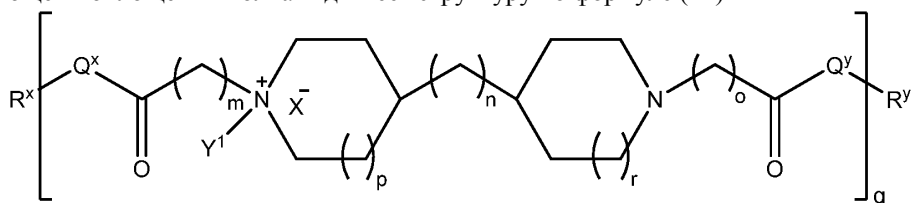


где d - целое число от 0 до 25; или
полиэтиленгликолевой группы, представленной формулой (E)



где e - целое число от 1 до 25.

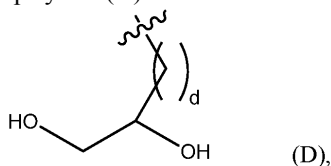
В следующем воплощении полиамид имеет структуру по формуле (III)



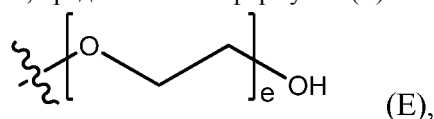
(III)

где:

- i) m равно 0, 1, 2 или 3;
- ii) n равно 0, 1, 2 или 3;
- iii) o равно 0, 1, 2 или 3;
- iv) p равно 0 или 1;
- v) r равно 0 или 1;
- vi) q - целое число от 1 до 400;
- vii) Q^x означает NH , $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкил, (C_2-C_9) гетероалкил, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкил, (C_2-C_9) гетероциклоалкил, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ арил, (C_2-C_9) гетероарил;
- viii) Q^y означает $\text{NH}-\text{R}^w$, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^w$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкил или $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ арил, при этом R^w отсутствует либо означает $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкил, (C_2-C_9) гетероалкил, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ арил или (C_2-C_9) гетероарил;
- ix) R^x и R^y независимо друг от друга означают фармацевтически приемлемую концевую группу;
- x) X^- означает галоген или любой фармацевтически приемлемый анион;
- xi) Y^1 означает H или $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкила, (C_2-C_9) гетероалкила, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкила, (C_2-C_9) гетероциклоалкила, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ арила, (C_2-C_9) гетероарила, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкиламина, $-\text{S}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкила, $-\text{O}(\text{O})\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкила, $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкил- COOH , $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкил- COOH , $-(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, амидогруппы, дигидроксигруппы, представленной формулой (D)

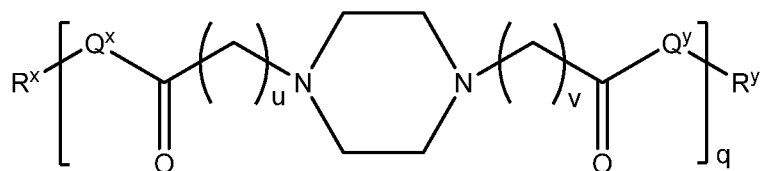


где d - целое число от 0 до 25; или
полиэтиленгликолевой группы, представленной формулой (E)



где e - целое число от 1 до 400.

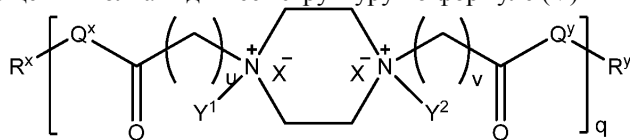
В следующем воплощении полиамид имеет структуру по формуле (IV)



(IV)

где:

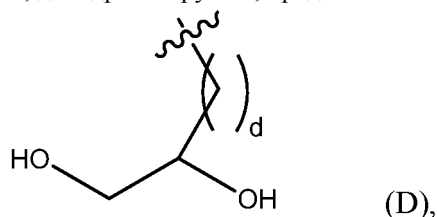
- i) u равно 0, 1, 2 или 3;
 - ii) v равно 0, 1, 2 или 3;
 - iii) q - целое число от 1 до 400;
 - iv) Q^x означает NH, (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₂-C₉)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил;
 - v) Q^y означает NH-R^w, NH-CH₂-R^w, (C₁-C₁₀)алкил или (C₆-C₁₄)арил, при этом R^w отсутствует либо означает (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₆-C₁₄)арил или (C₂-C₉)гетероарил;
 - vi) R^x и R^y независимо друг от друга означают фармацевтически приемлемую концевую группу.
- В следующем воплощении полиамид имеет структуру по формуле (V)



(V)

где:

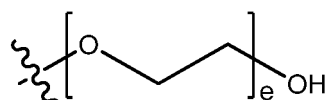
- i) u равно 0, 1, 2 или 3;
- ii) v равно 0, 1, 2 или 3;
- iii) q - целое число от 1 до 400;
- iv) Q^x означает NH, (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₂-C₉)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил;
- v) Q^y означает NH-R^w, NH-CH₂-R^w, (C₁-C₁₀)алкил или (C₆-C₁₄)арил, при этом R^w отсутствует либо означает (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₆-C₁₄)арил или (C₂-C₉)гетероарил;
- vi) R^x и R^y независимо друг от друга означают фармацевтически приемлемую концевую группу;
- vii) каждый X⁻ независимо означает галоген или любой фармацевтически приемлемый анион;
- viii) Y¹ и Y² независимо друг от друга означают H или (C₁-C₁₀)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₁₀)алкила, (C₂-C₉)гетероалкила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₂-C₉)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₄)арила, (C₂-C₉)гетероарила, (C₁-C₁₀)алкиламина, -S-O-(C₁-C₁₀)алкила, -O(O)C-(C₁-C₁₀)алкила, -(C₁-C₁₀)алкил-COOH, (C₃-C₁₀)циклоалкил-COOH, -(O)CH₃, -OH, амидогруппы, дигидроксигруппы, представленной формулой (D):



(D),

где d - целое число от 0 до 25; или

полиэтиленгликолевой группы, представленной формулой (E):



(E),

где e - целое число от 1 до 400.

Целью настоящего изобретения не является охват изобретением каких-либо ранее известных продуктов, способов получения продуктов или способов применения продуктов, поэтому заявители оставляют за собой право отказаться и настоящим заявляют об отказе от любых ранее известных продуктов, процессов или способов. Также отметим, что изобретение не должно охватывать в рамках изобретения любые продукты, способы получения продуктов или способы применения продуктов, которые не соответствуют письменному описанию и не удовлетворяют требованиям USPTO (35 USC § 112, первый абзац) или ЕРО (статья 83 ЕРС), поэтому заявители оставляют за собой право отказаться и настоящим за-

являют об отказе от любых ранее описанных продуктов, способов получения продуктов или способов применения продуктов.

Эти и другие воплощения раскрыты или вытекают из и охвачены приведенным далее подробным описанием.

Подробное описание изобретения

В одном аспекте изобретения предусмотрены ветеринарные композиции, содержащие водорастворимые, противомикробные, аминовые функциональные полиамиды, которые применимы для лечения и профилактики мастита. Противомикробные полиамиды могут представлять собой любые полиамиды, представленные формулой I, II, III, IV или V. В предпочтительном воплощении полиамиды выбирают из числа 25 полимеров (A-Y), представленных в табл. 1. В дополнение к приведенным здесь особенно эффективным противомикробным полиамидам, специалисты могут идентифицировать и других активных представителей данного семейства при проведении дополнительных экспериментов.

Как видно из приведенных ниже примеров, полиамиды В и С особенно эффективны против целого ряда вызывающих мастит патогенов даже на таком низком уровне, как 0,25 мкг/мл. Полиамиды U и W особенно эффективны против *Mycoplasma bovis* (вызывает трудноизлечимые респираторные инфекции, отит среднего уха, артрит, мастит и ряд других заболеваний крупного рогатого скота), а полиамиды B-D и G особенно эффективны против *Moraxella bovis* (вызывает бычий кератоконъюнктивит или "розовые глаза").

Важно отметить, что значения "MW" в табл. 1 означают "средневзвешенные молекулярные массы" при определении методом эксклюзионной хроматографии (SEC), то есть водного варианта GPC. При этом в настоящем изобретении, к примеру, "полимер В" служит для обозначения композиций, содержащих полимер В со средневзвешенной молекулярной массой MW в 7,76 кДа. Более того, "MW" служит для обозначения "средневзвешенной молекулярной массы", если не указано иначе.

Как видно из табл. 1, все полимеры В, С и D имеют одинаковую повторяющуюся структуру (которая определяется здесь как поли(4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-диаминопропан)), но различные средневзвешенные MW. Кроме того, данные MIC свидетельствуют, что полимеры В, С, D, как правило, сравнительно эффективны против целого ряда патогенов. Таким образом, заявитель показал, что целый ряд сополимеров типа 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-диаминопропан с различными значениями MW являются активными противомикробными средствами (то есть в диапазоне от по меньшей мере 2,5 г/моль до 10,6 г/мл).

Используемые в настоящем изобретении полимеры содержат следующие повторяющиеся звенья: А [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-4,4'-дипиперидин]; В-D [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-диаминопропан]; Е [2,2'-бипирролидин-биспропановая кислота-пентадиамин]; G [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-диаминопропан]; H [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-N-(2-аминоэтил)-диаминоэтан]; I [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-N-(3-аминопропил)-1,3-пропандиамин]; J [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-3,3'-диамино-N-метилдипропиламин]; K [4,4'-дипиперидинбиспропановая кислота-2,2'-диамино-N-метилдиэтиламин]; L [4,4'-дипиперидинбиспропановая кислота-2,2'-диамино-N-метилдиэтиламин]; M [4,4'-дипиперидинбиспропановая кислота-3,3'-диаминодипропиламин]; N [4,4'-дипиперидин-биспропановая кислота-3,3'-диамино-N-метил-дипропиламин]; O [4,4'-триметилендипиперидин-1,3-диаминопропан-N,N'-ди-3-пропионовая кислота]; P [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-N,N'-диметил-1,3-диаминопропан]; R [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-4,4'-дипиперидин]; S [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-диаминопропан] и T [4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-N-глицидол-диэтилентриамин].

Итак, настоящим изобретением предусмотрены новые и неочевидные композиции противомикробных полиамидов и способы их применения для лечения и профилактики мастита у животных. В общем, способы включают введение инфицированным животным эффективного количества ветеринарной композиции для устранения или избавления, полного или в значительной степени, от вызывающих мастит патогенов. Как изложено ниже, эти полиамидные соединения также высоко активны против целого ряда других существенных патогенов человека и животных. Кроме того, как было показано на мышах и крысах, эти полиамиды хорошо переносятся. Например, максимально допустимая доза сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном составляет 5 мг/кг (в/б) и 40 мг/кг (в/в).

Таблица 1. Двадцать пять противомикробных аминовых функциональных полиамидов.
 "MW" = средневзвешенная молекулярная масса

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

Ветеринарные композиции по изобретению могут иметь вид загущенных (или модифицированных по вязкости) растворов, гелей, мазей, суспензий, паст или любых других подходящих дозовых форм. На-

пример, лекарственной формой может быть гель, который безопасен и легко вводится в соски молочной коровы. Вязкость такого геля можно регулировать с помощью любых ветеринарно или фармацевтически безопасных и эффективных модификаторов реологии/вязкости. В одном воплощении ветеринарный гель может быть тиксотропным, при этом его вязкость уменьшается при применении усилия сдвига (например, сдавливание тюбика зубной пасты вызывает вытекание пасты). Так, в одном из воплощений композиции могут разжижаться при сдавливании.

В других воплощениях композиции по изобретению могут включать одно или несколько дополнительных активных веществ. Например, в тех случаях, когда композиция вводится молочному скоту по окончании лактации (т.е. в начале "сухого" периода), может потребоваться включить вещество, стимулирующее образование кератиновой пробки. В тех случаях, когда мышца сфинктера соска коровы зажата, можно использовать композиции несколько более высокой вязкости, чтобы улучшить удерживание в молочной железе. Противомикробные полимеры также можно добавлять к другим уже известным или находящимся в разработке пастам или гелевым композициям для "сухого" периода. Вязкость композиции можно измерить, к примеру, с помощью цифрового вискозиметра Brookfield LV-E; можно использовать различные скорости измерения.

Композиция в идеале должна быть стерилизована, чтобы обеспечить хорошую стабильность при хранении. В одном воплощении вязкость композиции до стерилизации выше, чем у композиции после стерилизации, с учетом потери вязкости, которая может возникнуть при стерилизации. В другом воплощении вязкость композиции до стерилизации ниже, с учетом вызываемого стерилизацией повышения вязкости.

В одном воплощении вязкость композиции регулируется или "настраивается" в ответ на условия внутри молочной железы, включая температуру, pH или то и другое. В предпочтительном воплощении вязкость композиции возрастает при воздействии pH, типичного для молока внутри молочной железы. В другом воплощении композиция представляет собой термообратимую композицию на водной основе, которая весьма текуча перед введением, но быстро образует гель при воздействии температуры вымени животного. Такая зависимость от ситуации или окружающей среды вязкость может быть достигнута путем включения в композицию различных зависимых от ионной силы, температуры или pH полимеров. Неисчерпывающие примеры pH-зависимых модификаторов реологии микрогеля включают порошкообразные полимеры Carbopol® и набухающие в щелочи эмульсии (ASE) полимеров, содержащие карбоксильные группировки. Главной особенностью этих материалов является сильное возрастание диаметра отдельных частиц сшитого полимера при повышении pH выше значения pK_a кислой группы. Другие модификаторы реологии могут включать сшитые амфифильные сополимеры алкилакрилатов и гидроксипропиловых сложных эфиров, которые активируются различными поверхностно-активными веществами.

Таким образом, для достижения требуемых реологических и вязкостных свойств, композиция может дополнительно включать ветеринарно приемлемый загуститель или модификатор реологии (TRM). TRM неисключительно включают в себя: производные целлюлозы, метилцеллюлозу (MC), этилцеллюлозу (EC), EC N50, гидроксиметилцеллюлозу (HMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу (HEC), полиэтиленгликоли (PEGs), полоксамеры, блок-сополимеры, перекрестно сшитые полимеры на основе акриловой кислоты, карбомеры, полимеры Carbopol®, набухающие в щелочи эмульсии (ASE) полимеров, полисахариды, модифицированные полисахариды, модифицированные крахмалы, частично или полностью желатинизированный крахмал, стеарат алюминия, 12-гидроксистеарин, Thixcin®, пчелиный воск, эмульгирующий воск, гидрогенизованное арахисовое масло, касторовое масло, гидрогенизованное касторовое масло, твердый/мягкий парафин, соли жирных кислот с металлами, мукоадгезивы, метосульфаты алкилтриаммония, цетерарил-октаноат, поливиниловый спирт, глицерин, хитозан, производные хитозана, триметилированный хитозан, ксантановая камедь, гуаровая камедь, гиалуроновая кислота, термореактивные гелеобразующие вещества, разжижающиеся при сдавливании (shear-thinning) вещества, застывающие при сдавливании (shear-gelling) вещества, поликарбофил, полиэтиленоксид, диоксид кремния, пирокремнезем, пирооксиды (fumed oxides) металлов, нетоксичные соли тяжелых металлов, гидрогенизованные масла, гидрогенизованное касторовое масло и их комбинации.

У TRM на основе целлюлозы (HPMC, HEC, HPC и т.п.) эффект желирования или загущения определяется как минимум 1) числом гидроксильных групп, доступных для образования Н-связей; и 2) MW полимера. Как правило, TRM на основе целлюлозы с очень высоким MW образуют растворы со значительно большей вязкостью по сравнению с их аналогами с более низким MW (при том же содержании вес/объем в растворе). Специалистам известны эти особенности и они знают, как "довести" вязкость композиции до геля при любой разумной температуре. Так, в одном воплощении композиция переходит в гель при температуре вымени выделяющих молоко животных.

В другом воплощении присутствие TRM на основе целлюлозы в композиции связано с некоторым снижением вязкости (того же порядка) при переносе композиции из температуры около 20°C до температуры около 33°C. В таком воплощении композиция все еще очень хорошо удерживается в вымени и в то же время, вследствие большей смешиваемости жидкости в вымени (из-за снижения вязкости), API

может высвобождаться сравнительно быстрее. Авторы изобретения полагают, что для достижения требуемого профиля вязкости можно использовать все обычно применяемые способы зависящего от температуры, давления/сдвига и/или pH доведения вязкости композиции.

Композиция также может быть загущена до такой степени, когда она считается "пастой". Консистенция пасты может быть достигнута добавлением достаточного количества кремнезема или другого подходящего загустителя. Мукоадгезивные и пастообразующие вещества могут способствовать более длительному времени удержания в вымени, в частности, при применении у "сухих" коров. В предпочтительном воплощении мукоадгезивным веществом может быть перекрестно сшитый полимер на основе акриловой кислоты, поликарбофил, хитозан (или его производные типа триметилированного хитозана), полиэтиленоксид либо их комбинации.

В одном воплощении композиция пасты может содержать по меньшей мере одну нетоксичную соль тяжелого металла, включая субнитрат висмута. Ветеринарно приемлемая паста также может содержать основу геля (содержащую жидкий парафин), стеарат алюминия и диоксид кремния. Особенно полезным ТРМ и тиксотропным веществом является пирокремнезем (fumed silica) типа Aerosil®. Однако при применении изобретения на практике можно использовать любые ветеринарно приемлемые пирооксиды металлов.

Ветеринарные композиции также могут содержать один или несколько антиоксидантов из числа альфа-токоферола, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, fumarовой кислоты, яблочной кислоты, аскорбата натрия, метабисульфата натрия, н-пропилгаллата, ВНА, ВНТ и монотиоглицерина. Композиции также могут содержать один или несколько консервантов из числа парабенов, бензалкония хлорида, бензетония хлорида, бензойной кислоты, бензилового спирта, бронопола, цетримида, хлоргексидина, хлорбутанола, хлоркрезола, крезоло, имидомочевины, фенола, феноксиэтанола, фенилэтилового спирта, фенилмеркурацетата, фенилмеркурбората, фенилмеркурнитрата, сорбата калия, бензоата натрия, пропионата натрия, сорбиновой кислоты и тимеросала.

В предпочтительном воплощении модификатор реологии может быть выбран из 12-гидроксистерина (Thixcin®), стеарата алюминия, производных целлюлозы (например, гидроксипропилцеллюлозы (HPC); гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC); гидроксипропилцеллюлозы (HEC); этилцеллюлозы (EC N50)), пчелиного воска, гидрогенизованного арахисового масла, касторового масла, твердого/мягкого парафина, солей жирных кислот с металлами и их комбинаций. При этом "по массе" означает содержание в процентах от общей массы композиции.

Таблица 2. Репрезентативные композиции, содержащие HEC

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

В предпочтительном воплощении ветеринарная композиция содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) с вязкостью от 200 до 8000 сП. В предпочтительном воплощении вязкость составляет от 4000 до 6000 сП или же 5600 сП. Специалистам в области модификации реологии хорошо известно, что различная вязкость композиции может быть достигнута путем изменения либо молекулярной массы полимера (MW), либо его концентрации, либо того и другого. Особенно полезным является HPC под номером CAS 9004-65-3, хотя при практическом применении настоящего изобретения может использоваться любая другая ветеринарно-приемлемая модифицированная целлюлоза или крахмал. Для достижения требуемой вязкости состава и профиля высвобождения API можно использовать модифицированную целлюлозу во всем диапазоне MW (либо их комбинации). Например, для модификации высвобождения API можно использовать ионные гелеобразующие вещества, а для усиления удержания в вымени можно использовать сильно прошитые модифицированные целлюлозы.

Таблица 3. Влияние температуры и скорости сдвига на вязкость растворов НРМС.
MW = 86 кДа; CAS № 9004-65-3

	Температура (°C)	Скорость (об/мин)	Крутящий момент (%)	Вязкость (сП)
A0263-69A (2% НРМС 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% НРМС 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

Проводили оценку загущенных водных растворов гидроксипропилцеллюлозы (НРС/Klucel) в качестве модификаторов вязкости водных растворов. Как видно из табл. 4, вязкость раствора можно модулировать концентрацией и степенью (т.е. MW) полимера.

Таблица 4. Вязкость (в сП) водных растворов Klucel®, измеренная при 25 или 33°C

Раствор Klucel	Вязкость при 25°C (сП)	Вязкость 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

В другом воплощении ветеринарная композиция дополнительно содержит полоксамер, который представляет собой тройной блок-сополимер полиэтиленоксида, полипропиленоксида и полиэтиленоксида [PEO_a-PPO_b-PEO_a]. Различные представители этого класса полимеров, например, Poloxamer 188 и Poloxamer 407, проявляют инверсную термочувствительность в физиологическом диапазоне температур. Так, эти полимеры растворимы в водных растворах при низкой температуре, но образуют гель при более высоких температурах. Poloxamer 407 является биосовместимым блок-сополимером полиоксипропилен-полиоксоэтилен со средней молекулярной массой около 12500 и долей полиоксипропилена около 30%. Такие обратимо желирующие системы полезны там, где нужно обрабатывать материал в жидком состоянии, но применять предпочтительно в гелеобразном состоянии или более вязком состоянии.

В другом воплощении ветеринарная композиция содержит ветеринарно приемлемое минеральное масло или сложные эфиры жирных кислот природного происхождения либо их смеси, которые пригодны в качестве носителя противомикробного полиамида и при этом полностью приемлемы для интрамарного введения.

Минеральные масла представляют собой смеси жидких углеводородов, известных в медицине как жидкий парафин, вазелиновое масло или вазелин, например, из United States Pharmacopoeia (USP) или British Pharmacopoeia (BP). Особенно хорошие результаты достигаются с жидким парафином. Жидкий парафин (минеральное масло) представляет собой смесь жидких насыщенных углеводородов из нефти.

Сложные эфиры жирных кислот природного происхождения обычно получают из жирных кислот с последующей этерификацией их заданным спиртом. Коммерчески доступно фракционированное растительное масло заданного состава. Например, Miglyol® 812 (каприновые/каприловые триглицериды) и Miglyol® 840 (дикаприлат/капрат пропиленгликоля).

В одном воплощении ветеринарная композиция содержит микрокристаллический воск, олеил-полиоксоглицерид и хлопковое масло. В другом воплощении композиция содержит гидрогенизованное арахисовое масло, моностеарат алюминия и арахисовое масло. Если требуется эмульсия (например, для включения масляных компонентов), то в композицию можно добавить поверхностно-активные вещества, в том числе олеил-полиоксил-6-глицериды. Так, в одном воплощении композиция может представлять собой эмульсию, при этом противомикробный API-полимер растворен в водной фазе.

Кроме того, композиции могут содержать и другие ингредиенты, помимо API, как-то модификаторы pH, антиоксиданты, консерванты и красители. Эти соединения хорошо известны в области составления лекарственных средств. В данные композиции можно добавлять антиоксиданты, такие как альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, фумаровая кислота, яблочная кислота, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, н-пропилгаллат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), монотиглицерин и др. Антиоксиданты обычно добавляют в композиции в количестве от 0,01% до 2,0% в пересчете на общий вес композиции, при этом особенно предпочтительно

от 0,05 до 1,0%. Консерванты, такие как парамены (метилпарабен и/или пропилпарабен), обычно используются в композициях в количестве от 0,01 до 2,0%, при этом особенно предпочтительно от 0,05 до 1,0%.

Другие консерванты - бензалконий хлорид, бензетоний хлорид, бензойная кислота, бензиловый спирт, бреноксол, бутилпарабен, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, имидомочевина, метилпарабен, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, фенилмеркурацетат, фенилмеркурборат, фенилмеркурнитрат, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновая кислота, тимеросал и др. Диапазоны этих соединений составляют от 0,01 до 5 мас.% конечной композиции. Также могут быть добавлены красители, чтобы облегчить полное нанесение препарата и визуализацию удержания в вымени либо маркировку пораженной части. Предпочтительные диапазоны составляют от 0,5 до 25 мас.%.

В другом воплощении полиамидная композиция эффективна против отита у животных-компаньонов, в том числе у собак. Ветеринарные композиции, содержащие любой из полимеров В-D, проявляют хорошую эффективность против *Staphylococcus spp.*, которые обычно встречаются в ушах у собак. Полимеры растворимы в воде и могут быть легко заключены в носители, обладающие адгезивными или гелеобразующими свойствами *in situ* (например, термореактивные полимеры). Так, в предпочтительном воплощении изобретения предусмотрены мази (или другие подходящие адгезивные композиции полиамидов), которые могут образовывать гель при контакте с ушным каналом, для лечения отита у собак или кошек.

В одном воплощении композиция может быть составлена в виде спрея или пластыря для таких показаний, как "розовые глаза" и другие, при которых требуется наружное нанесение. Спрей может содержать мукоадгезивное средство, модификатор вязкости, быстро испаряющийся растворитель либо их комбинации. Спрей может быть составлен так, чтобы образовался гель после испарения растворителя. В одном воплощении пластырь (например, резервуар или матрикс) можно нанести возле и/или выше заданного участка (например, глаза при "розовых глазах"), что позволит высвобождение API контролируемым и/или пролонгированным образом.

"Замещенный" означает замещение углерода в алкильной, гетероциклической или арильной группе одним или несколькими неуглеродными заместителями. Неуглеродные заместители выбираются из азота, кислорода и серы.

"Незамещенный" означает то, что группа состоит только из водорода и углерода.

Термин "полимер" обозначает молекулы, состоящие из повторяющихся звеньев. Термин "повторяющееся звено" или "мономер" обозначает группу в полимере, которая повторяется или появляется несколько раз в полимере. Полимер может представлять собой сополимер, если повторяющиеся звенья или "сомомеры" химически и структурно отличаются друг от друга.

Термин "фармацевтически приемлемый анион" означает такой анион, который подходит для фармацевтического применения. Фармацевтически приемлемые анионы включают, без ограничения, галогениды, карбонат, бикарбонат, сульфат, бисульфат, гидроксид, нитрат, персульфат, сульфит, ацетат, аскорбат, бензоат, цитрат, дигидрогенцитрат, гидрогенцитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, таурохолат, гликохолат и холат.

Термин "фармацевтически приемлемая концевая группа" означает такую концевую группу, которая подходит для фармацевтического применения. Примеры фармацевтически приемлемых концевых групп включают, без ограничения, H, (C₁-C₁₀) алкил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₂-C₉)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₁-C₁₀)алкиламин, -O(O)C-(C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкил-СООН, (C₃-C₁₀)циклоалкил-СООН, -(O)СН₃, -ОН, амидогруппу, группу гуанидина, гуанидиний хлорида, гуанидинбензола, дигидроксигруппу и группу полиэтиленгликоля.

Термин "эффективное количество" раскрытых аминовых функциональных полиамидов означает количество, достаточное для получения терапевтического и/или профилактического эффекта на определенное заболевание, подлежащее лечению, как-то количество, которое приводит к предотвращению или уменьшению симптомов, связанных с маститом. Точное количество раскрытых аминовых функциональных полиамидов, которое следует вводить, зависит от типа и тяжести мастита или подлежащей лечению инфекции и от таких характеристик животного, как общее состояние здоровья, возраст, масса тела и переносимость лекарственных средств.

Итак, настоящее изобретение, в предпочтительном воплощении, направлено на ветеринарные композиции полиамидов и применение этих композиций для профилактики или лечения мастита у вырабатывающих молоко млекопитающих (кроме человека). Ветеринарные композиции хорошо подходят для интрамаммарного (ИММ) введения, во время дойного или "сухого" периода. Композиции особенно хорошо подходят для ИММ введения, так как противомикробные полиамиды практически не способны проходить через "барьер молоко-кровь" (вследствие их заряда и сравнительно большой молекулярной массы). Например, средняя молекулярная масса полиамидов типа "полимера В" более чем в 10 раз выше, чем у цефтиофура, хорошо известного антибиотика системного действия. Препараты, которые проходят через барьер кровь-молоко, как правило, делают это посредством пассивной диффузии. При pH молока от 6,4 до 6,8 концевые группы противомикробных полимеров должны оставаться заряженными, тем самым исключая их из кровообращения.

В одном воплощении способа, эффективное количество композиции полиамида вводится ИММ инфицированным животным для получения у животного такого уровня несистемной/местной экспозиции полиамида, который будет достаточным для устранения или излечения вызывающей мастит инфекции. В предпочтительном воплощении уровень местной (например, в канале соска) экспозиции будет достаточным для полного устранения или излечения микробной инфекции. В более предпочтительном воплощении полиамид достаточно долго остается несистемным, так что потребуется лишь минимальное время воздержания от дойки. В еще более предпочтительном воплощении воздержание от дойки должно составлять только менее 24 часов. В идеале, после обработки каналов сосков композицией полиамида местного действия почти не потребуется воздержание от доения.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, предусмотрен способ лечения мастита, включающий введение страдающим маститом млекопитающим (кроме человека) эффективного количества ветеринарной композиции, содержащей аминовый функциональный полиамидный полимер.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения, предусмотрен способ профилактики мастита, включающий введение млекопитающим (кроме человека) эффективного количества ветеринарной композиции, содержащей противомикробный аминовый функциональный полиамидный полимер.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения, предусмотрено применение ветеринарной композиции, содержащей противомикробный аминовый функциональный полиамидный полимер, для лечения или профилактики мастита у млекопитающих (кроме человека).

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения, предусмотрено применение аминовых функциональных полиамидных полимеров для изготовления интрамаммарной ветеринарной композиции для лечения или профилактики мастита у млекопитающих (кроме человека).

В соответствии с предпочтительным воплощением применения для изготовления, композиция, предпочтительно ветеринарная композиция, содержит противомикробный аминовый функциональный полиамид.

В настоящем изобретении "полное излечение" означает, что данный режим лечения привел к существенному уменьшению инфицирующих патогенов, а клинические признаки, обусловленные патогеном, не возвращаются. Например, "полное излечение" коровы от бактерий (вызвавших мастит) означает, что у неё будет меньше чем 300000 SC/мл молока. Поскольку SCC является показателем собственной иммунной реакции животного против патогена, то ожидается, что SCC будет оставаться на "пиковом уровне мастита" в течение некоторого времени после того, как композиция излечит инфекцию. Поэтому, когда здесь приводятся концентрации SCC после лечения, то предполагается, что прошел достаточный срок для того, чтобы корова вернулась к исходной концентрации SCC в молоке до инфекции. Исходное значение SCC может меняться в зависимости от породы и между представителями одной породы, но специалист сможет установить, согласуется ли данное значение SCC после лечения с инфекцией или отсутствием инфекции у коровы.

В предпочтительном воплощении при полном излечении у коровы будет менее 250 000 SC/мл. В еще более предпочтительном воплощении, по прошествии подходящего времени для восстановления (после лечения), при полном излечении у коровы будет не более 200 000 SC/мл молока. В любом случае, у коровы после лечения должно быть примерно столько же SC/мл, как у неинфицированных групп (например, у совместно содержащегося молочного скота примерно той же породы и примерно того же возраста).

Фармацевтические композиции

В соответствии с настоящим изобретением, используемая при данном лечении ветеринарная композиция содержит водорастворимый противомикробный полиамидный полимер. Особенно эффективными полиамидами являются полимеры В, С, D, U и Т.

Ветеринарная композиция предназначена для интрамаммарного препарата местного действия. Предпочтительные интрамаммарные противомикробные полиамиды не проникают в системный кровоток либо делают это только в исчезающе малой степени. В одном воплощении ветеринарная композиция представляет собой интрамаммарный препарат, который вводится через отверстие соска для лечения или профилактики мастита у вырабатывающих молоко млекопитающих (кроме человека).

В настоящем изобретении термин "ветеринарно эффективное количество" означает такую дозу, которая достаточна для профилактики или лечения мастита у того животного, которому вводится композиция. Доза зависит от активного ингредиента, подлежащего лечению животного, состояния заболевания и тяжести заболевания. Определение этих факторов находится в пределах компетенции специалистов в данной области. Настоящее изобретение предпочтительно готовится в виде интрамаммарной мази, суспензии, раствора или геля.

Способы

Ветеринарная композиция по настоящему изобретению может применяться при профилактике или для лечения мастита у животных. Мастит может быть связан с несколькими патогенами, включая *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., среди прочих.

Композиция также может применяться при профилактике или для лечения инфекций, вызванных другими патогенами, у других животных.

Ветеринарная композиция может применяться для различных применений по таким способам применения и схемам дозирования, которые диктуются частотой доения и/или состоянием молочной железы у животных.

Ветеринарная композиция может применяться у всех вырабатывающих молоко млекопитающих (кроме человека), которые нуждаются в лечении или профилактике мастита, как-то крупный рогатый скот, верблюды, буйволы, козы или овцы, однако это особенно важно у тех жвачных, которые используются для производства молока для потребления человеком, как-то крупный рогатый скот, буйволы, овцы и козы.

Лечение мастита дает излечение или улучшение у животных, заболевших маститом, т.е. уменьшение по меньшей мере одного симптома мастита. Мастит означает воспаление молочной железы. Он характеризуется физическими, химическими и обычно бактериологическими изменениями в молоке и патологическими изменениями в железистой ткани. Изменения железистой ткани приводят к ряду симптоматических условий, таких как изменение цвета молока, наличие сгустков и наличие большого числа лейкоцитов. Клинически мастит отмечается как отечность, жар, боли и уплотнения в молочной железе, зачастую приводящие к деформации вымени. Воспаление вымени отмечаться визуально либо определяется при пальпации вымени. Во многих случаях диагностика субклинических инфекций зависит в большой степени от косвенных тестов, которые зависят от содержания лейкоцитов в молоке (хлопья, сгустки или серозное молоко), выявлении по меньшей мере 1 бактерии на 100 мл молока в вымени, повышении числа соматических клеток (SCC) обычно более чем 300 000 клеток/мл и/или повышении электропроводности молока по сравнению с нормой. Профилактика мастита означает предотвращение возникновения инфекции. Профилактика также включает лечение коров, которые не проявляют каких-либо признаков мастита, но находятся среди других коров, у которых есть по крайней мере один признак мастита, чтобы свести к минимуму или предотвратить перенос или потенциальный перенос мастита от одной коровы к другой.

Эффективность ветеринарной композиции при лечении мастита у животных определяется количественно в виде процента здоровых молочных желез (т.е. молоко из одного соска свободно от любых бактерий). В одном воплощении ветеринарная композиция оздоравливает по меньшей мере 50% молочных желез у животного. В другом воплощении ветеринарная композиция оздоравливает от 50% до 100% молочных желез у животного. В следующем воплощении ветеринарная композиция оздоравливает от 75% до 100% молочных желез у животного.

Ветеринарная композиция может вводиться интрамаммарно (ИММ), через отверстие соска во внутреннюю полость молочной железы и связанную с ней систему протоков. Ветеринарная композиция может иметь вид мази, суспензии, раствора или геля.

Доза полиамида для обработки одного из четырех сосков может содержать от 20 до 3000 мг полиамида; от 100 до 2000 мг; от 200 до 1500 мг; от 250 до 1000 мг; от 300 до 500 мг или около 300 мг.

Доза для лечения или профилактики может вводиться неоднократно на протяжении от одного до восьми дней. В одном воплощении доза вводится один или два раза в день на протяжении от двух до восьми дней. В другом воплощении доза вводится один или два раза в день на протяжении от четырех до шести дней. Полагаем, что точное сочетание дозы и времени будет подвергаться целому ряду вариаций, а многочисленные комбинации, эффективные при лечении или профилактике заболеваний, могут быть легко установлены рядовыми специалистами в данной области с учетом настоящего изложения.

В свете вышеизложенного, должно быть ясно, что достигается несколько целей изобретения и получаются другие полезные результаты. Поскольку в описанных выше композициях, продуктах и процессах могут проводиться различные изменения, не выходящие за рамки изобретения, то предполагается, что весь материал, содержащийся в приведенном выше описании и представленный в прилагаемых таблицах, должен рассматриваться как иллюстративный и не в ограничительном смысле.

При введении элементов настоящего изобретения либо его предпочтительных воплощений, формы единственного числа подразумевают то, что существует один или несколько элементов. Термины "содержащий", "включающий" и "имеющий" являются инклюзивными и означают, что могут быть и другие элементы, чем те, что перечислены. Кроме того, термин "состоящий в основном из" подразумевает то, что могут быть и другие элементы, чем перечисленные, помимо тех, которые считаются "активными ингредиентами" (например, неактивные наполнители). Наконец, термин "состоящий" подразумевает то, что входят только перечисленные элементы.

Если не указано иначе, технические термины применяются в соответствии со стандартным употреблением. Определения общих терминов в молекулярной биологии можно найти 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).

Следующие примеры предназначаются просто для дальнейшего раскрытия и разъяснения настоящего изобретения. Поэтому примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения или то, каким образом оно может быть реализовано.

Примеры

Пример 1. Минимальная ингибирующая концентрация (МИС) в бульоне

Оценивали противомикробную эффективность 25 противомикробных полимеров (и эритромицина) методом определения МИС. Для каждого опыта готовили путем разведения вдвое серийные разведения каждого противомикробного полимера по 2× от конечной концентрации (от 0,12 до 16 мкг/мл), а в лунки для отрицательного контроля вносили по 100 мкл состава без API. В целом композиции, содержащие противомикробные полимеры, действовали против патогенов сравнительно хорошо или даже лучше, чем эритромицин (ERY).

Таблица 5А. Описание бактерий, сред и условий инкубации при определении МИС

Организм	Информация по определению чувствительности			
	Среда	Инкубация		
		Температура (°C)	Атмосфера	Время (ч)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	VFM	36 ± 2	5±2% CO ₂	20-24
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Enterobacter</i> spp.	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Escherichia coli</i>	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Histophilus somni</i>	VFM	36 ± 2	5±2% CO ₂	20-24
<i>Klebsiella</i> spp.	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Mannheimia haemolytica</i>	MHB	36 ± 2	аэробная	18-24
<i>Moraxella bovis</i>	MHB	36 ± 2	аэробная	16-24
<i>Mycoplasma bovis</i>	HBAN	36 ± 2	аэробная	20-24
<i>Pasteurella multocida</i> (собачья и BRD)	MHB	36 ± 2	аэробная	18-24
<i>Proteus mirabilis</i>	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Serratia marcescens</i>	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Staphylococcus aureus</i> (включая MRSA)	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (включая MRSP)	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
Отриц. по коагулазе виды <i>Staphylococcus</i>	MHB	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Streptococcus agalactiae</i>	LHB	36 ± 2	аэробная	20-24
<i>Streptococcus canis</i>	LHB	36 ± 2	аэробная	20-24
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	LHB	36 ± 2	аэробная	20-24
<i>Streptococcus uberis</i>	LHB	36 ± 2	аэробная	20-24

MHB = бульон Mueller-Hinton; LHB = бульон Mueller-Hinton с 3% лизированной бычьей крови; VFM = ветеринарная среда Fastidious; HBAN = модифицированный бульон Hayflick с Alamar Blue® и β-NAD

Таблица 5В. Дополнительные сведения о бактериях

№ образца	Образец	Источник	Изолят	Заболевание/ животное
1-10	н/п	разные	<i>E. coli</i>	мастит
11-20	раны	собаки	<i>E. coli</i>	домашние
21-27	н/п	молочная ферма	<i>Enterobacter</i> spp.	мастит
28-32	н/п	молочная ферма	<i>Klebsiella</i> spp.	мастит
33	н/п	молочная ферма	<i>K. oxytoca</i> (SIM 0.38)	мастит
34-35	н/п	молочная ферма	<i>K. oxytoca</i>	мастит
36-37	н/п	молочная ферма	<i>K. pneumoniae</i>	мастит
38-47	н/п	разные	<i>K. pneumoniae</i>	домашние
48-57	раны	собаки	<i>Proteus mirabilis</i>	домашние
58-67	раны	собаки	<i>P. aeruginosa</i>	домашние
68-77	н/п	разные	<i>Serratia marcescens</i>	мастит
78-87	легкие, дыхат. пути	собаки/кошки	<i>B. bronchiseptica</i>	домашние
88-97	н/п	разные	<i>Moraxella bovis</i>	коровы
98	н/п	разные	<i>S. aureus</i>	мастит
108-122	люди (разные)	н/п	MR <i>S. aureus</i>	человек
123	нос собаки	н/п	MR <i>S. aureus</i>	домашние
124-127	люди	н/п	MR <i>S. aureus</i>	человек
128-137	раны	собаки	<i>S. intermedius</i>	домашние
138-147	собака	ISU	MR <i>S. pseudointermedius</i>	домашние
148-157	н/п	молочная ферма (CO Dairy)	отрицат. по коагулазе <i>Staph.</i>	мастит
158-167	н/п	разные	<i>M. haemolytica</i>	BRD
168-177	раны	собаки	<i>P. multocida</i>	домашние
178-187	н/п	разные	<i>P. multocida</i>	BRD
188-197	н/п	молочная ферма	<i>Strep. agalactiae</i>	мастит
198-207	раны	собаки	<i>Strep. canis</i>	домашние
208-213	н/п	разные	<i>Strep. dysgalactiae</i>	мастит
214	н/п	ISU	<i>Strep. dysgalactiae</i>	суставы коровы
215-216	н/п	н/п	<i>Strep. dysgalactiae</i>	мастит
217	н/п	собаки	<i>Strep. dysgalactiae</i>	домашние
218-227	коровы	разные	<i>Strep. uberis</i>	мастит
228-237	легкие свиней	разные	<i>A. pleuropneumoniae</i>	SRD
238-247	н/п	разные	<i>Histophilus somni</i>	BRD
248-257	7368	молочная ферма	<i>Mycoplasma bovis</i>	мастит

Таблица 6-1. Значения МИС (мкг/мл) против отдельных бактерий у 26 соединений

Соединение	<i>S. aureus</i> (Sta-3) ATCC 29213		<i>E. faecalis</i> (Str-15) ATCC 29212		<i>S. pneumoniae</i> (Str-53) ATCC 49619		<i>M. bovis</i> (MB-1) ATTC 25523	<i>A. pleuro.</i> (AC-1) ATTC 27090	<i>H. somni</i> (H-15) ATTC 700025
	МИС (мкг/мл)	Известн. диапазон	МИС (мкг/мл)	Известн. диапазон	МИС (мкг/мл)	Известн. диапазон	МИС (мкг/мл)	МИС (мкг/мл)	МИС (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

Таблица 6-2. Значения МИС против *Actinobacillus pleuropneumoniae*

№ образца	Соединения А-У	Эритромицин (Ery)
228-231, 235	>16	4
232-236	>16	8
237	>16	2

Таблица 6-3. Значения МИС против *Bordetella bronchiseptica*

№	A, C-F, H-O, R-TW, 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

Таблица 6-4. Значения МИС против *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

Таблица 6-5. Значения МИС против *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
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

Таблица 6-6. Значения МИС против *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
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

Таблица 6-7. Значения МИС против *Histophilus somni*

№ образца	Соединения А-У	Эритромицин (Ег)
238-240, 243, 246	≥ 16	>8
241, 247	≥ 16	0,5
242, 244, 245	≥ 16	1

Таблица 6-8. Значения МИС против *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

Таблица 6-9. Значения МИС против *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

Таблица 6-10. Значения МИС против *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

Таблица 6-11. Значения МИС против *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

Таблица 6-12. Значения МИС против *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
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

Таблица 6-13. Значения MIC против *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

Таблица 6-14. Значения MIC против *Staphylococcus aureus*, включая 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
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

Таблица 6-15. Значения МИС против *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
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

Таблица 6-16. Значения МИС против *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
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

Таблица 6-17. Значения МИС против *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

Таблица 6-18. Значения МИС против *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
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

Таблица 6-19. Значения МИС против отрицательных по коагулазе видов *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

Таблица 6-20. Значения МИС против *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
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

Таблица 6-21. Значения МИС против *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

Пример 2. Минимальная ингибирующая концентрация (МИС) в молоке УНТ

Исследование проводилось, как описано в примере 1, за исключением того, что вместо бульона использовали молоко УНТ. "МИС" определяется как наименьшая противомикробная концентрация, при которой не происходит существенного повышения концентрации бактерий по сравнению с исходной в инокуляте (повышение менее чем на 1 лог-единицу по сравнению с инокулятом). "МВС" определяется как наименьшая концентрация, при которой наблюдается снижение по меньшей мере на 3 лог-единицы по сравнению с концентрацией в инокуляте. Поскольку предполагается, что значения МИС в молоке будут \geq МИС в бульоне, то исследовали концентрации в пределах 0,12-32 мкг/мл. Изоляты, идентифицированные в качестве типичных, проверяли на чувствительность к трем соединениям (В, Т, У). В целом, композиции были активными и стабильными в молоке. В частности, у самого лучшего API (полимера В) при двух концентрациях сохранялась противомикробная активность после стерилизации фильтрованием.

Таблица 7. Описание бактерий, сред и условий инкубации при определении МИС

Организм	n	Информация по определению чувствительности			
		Среда	Инкубация		
			Температура (°C)	Атмосфера	Время (ч)
<i>Escherichia coli</i> (EC)	3-5	молоко	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Mycoplasma bovis</i> (MB)	3-5	молоко	36 ± 2	аэробная	22-28
<i>Staphylococcus aureus</i> (SA)	3-5	молоко	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	3-5	молоко	36 ± 2	аэробная	16-20
<i>Streptococcus agalactiae</i> (SG)	3-5	молоко	36 ± 2	аэробная	20-24
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> (SY)	3-5	молоко	36 ± 2	аэробная	20-24
<i>Streptococcus uberis</i> (SU)	3-5	молоко	36 ± 2	аэробная	20-24

Пример 3. Оценка легкости введения и удержания различных составов

Изучали трех здоровых, дающих молоко взрослых коров голштинской породы в возрасте примерно 32-54 месяцев, чтобы оценить приемлемость и удержание различных составов носителей для интрамам-

марного введения (в сравнении с физраствором). В день 0 по три из четырех сосков молочных желез у каждой из трех дающих молоко коров распределяли по трем группам обработки: группа 1 (LFQ) = 8 мл физраствора; группа 2 (RFQ) = 8 мл А0202-93А; группа 3 (LRQ) = 8 мл А0202-93В. А0202-93А - это 2 мас.%. водный раствор НРМС, содержащий 300 мг полимера А на 8 мл; а А0202-93В - 1,5 мас.% раствор НРМС, содержащий 300 мг полимера В на 8 мл. Обработку проводили интрамаммарно (ИММ) по 1 разу на каждый сосок у животного во всех группах обработки с помощью одноразовых шприцев. Ежедневно проводили осмотр состояния здоровья, начиная со дня 0.

Легкость введения и удержание введенного определяли во время проведения обработки. Примерно через 30 мин после обработки определяли удержание введенного и неблагоприятные реакции на обработку. В табл. 8 представлены данные о животных и показатели легкости введения и удержания введенного при обработке. В табл. 9 представлено удержание введенного и неблагоприятные реакции через 30 мин после обработки.

Во всех группах обработки показатели легкости введения составляли 1 балл (приемлемо; легко вводится) у всех животных. Показатели удержания введенного во всех группах обработки у всех животных во время проведения обработки и примерно через 30 мин после обработки составляли 1 балл (удерживается). Через 30 мин после обработки не наблюдалось неблагоприятных реакций, вызванных проведением обработки.

Таблица 8. Данные о животных и легкости введения и удержании введенного при обработке

№	Внешний вид молочной железы	Сосок для введения (LF, RF, LR, RR) ¹	Группа ²	Доза ИММ (мл)	Показатель легкости введения ³	Показатель удержания введенного ⁴
2478	нормальный	LF	1	8,0	1	1
		RF	2	8,0	1	1
		LR	3	8,0	1	1
1654	нормальный	LF	1	8,0	1	1
		RF	2	8,0	1	1
		LR	3	8,0	1	1
2979	нормальный	LF	1	8,0	1	1
		RF	2	8,0	1	1
		LR	3	8,0	1	1

¹ LF = левый передний, RF = правый передний, LR = левый задний, RR = правый задний

² Группа 1 = 8 мл физраствора; группа 2 = 8 мл А0202-93А; группа 3 = 8 мл А0202-93В

³ 1 = приемлемо (вводится легко); 2 = неприемлемо (вводится с трудом)

⁴ 1 = удерживается; 2 = минимальные потери; 3 = умеренные потери; 4 = препарат не удерживается

Таблица 9. Удержание введенного и неблагоприятные реакции через 30 мин после обработки

№	Внешний вид молочной железы (нормальный/нет)	Показатель удержания введенного	Неблагоприятные реакции (клинические признаки и пр.)
2478	все соски после введения нормальны	LF = 1	не отмечено отрицательных реакций
		RF = 1	не отмечено отрицательных реакций
		LR = 1	не отмечено отрицательных реакций
1654	все соски после введения нормальны	LF = 1	не отмечено отрицательных реакций
		RF = 1	не отмечено отрицательных реакций
		LR = 1	не отмечено отрицательных реакций
2979	все соски после введения нормальны	LF = 1	не отмечено отрицательных реакций
		RF = 1	не отмечено отрицательных реакций
		LR = 1	не отмечено отрицательных реакций

Пример 4. Клиническая эффективность противомикробной композиции у дойных коров

Было получено и включено в исследование 5 дающих молоко коров, у которых по меньшей мере один из 4 сосков был поражен острым маститом. В дни 0-2 коровам вводили по 8 мл композиции (полимера "В") в один из 4 сосков молочной железы. Композиция содержала 3,75 мас.% полимера В в 1,75% водном растворе НРМС. Проводили оценку композиции на эффективность, безопасность, легкость введения и удержание.

После вечерней дойки проводили интрамаммарное введение и оценивали легкость введения и удержание сразу же после введения. Через 30 мин после обработки (+15 мин) оценивали удержание и какие-либо неблагоприятные реакции на обработку. Раз в день (при утренней дойке) проводили клинический осмотр животных, включающий оценку молочной железы и молока (перед дойкой). Из всех 4 сосков молочной железы коровы делали посев (при утренней дойке) в день 0 (до обработки) и на 3, 5 и 7-й день. Таким образом, во время исследования коров доили по два раза в день.

Перед проведением обработки проводили оценку каждого из 4 сосков молочной железы у каждого животного. Для введения использовали только те соски, которые были поражены острым маститом (1 сосок на корову). Вводили 8 мл композиции (содержащих 300 мг API) посредством ИММ. Из мазков у каждого соска делали посев в день 0 (перед введением) и на 3, 5 и 7-й день. Точно так же делали посев из проб молока на кровяной агар (5% овечьей крови) с добавлением эскулина и на агар для микоплазмы. Чашки с агаром инкубировали примерно при 37°C (для культур микоплазмы добавляли CO₂). Кровяной

агар осматривали через 24 и 48 ч, а агар для микоплазмы - на 4-й и 10-й день после посева. Проводили оценку животных, как изложено в табл. 10.

Таблица 10. Система оценки животных (в баллах)

Легкость введения	1 = приемлемо (легко)
	2 = неприемлемо (с трудом)
Удержание введенного	1 = удерживается
	2 = минимальные потери
	3 = умеренные потери
	4 = не удерживается
Опухание	0 = в норме
	1 = небольшое опухание
	2 = умеренное опухание
	3 = сильное опухание
Боль (у всех 4 сосков)	0 = нет
	1 = да
Оценка молока (из всех 4 сосков)	0 = нормальное
	1 = водянистое
	2 = густое
	3 = отсутствие молока

Были получены частичные результаты оценки молока (опухание, боль и молоко). У одной коровы наблюдалось улучшение с (опухание 3; боль 1, молоко 1) до всех "0" на 7-й день. Примерно у половины обработанных коров проявлялось улучшение, так что более высокий уровень API и/или дополнительные дни обработки могли бы привести к полному устранению вызывающих мастит инфекций. Хорошо растворимые противомикробные полиамиды хорошо переносятся и вполне подходят для такого повышения уровня API и более продолжительных схем лечения.

Пример 5. Синтез аминных функциональных полиамидов Пример 5-1. Синтез 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты В раствор из 5,0 г 4,4'-триметилендипиперидина в 20 мл метанола (20 мл) по каплям добавляли 4,6 г метилакрилата. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии с использованием градиентной системы растворителей, содержащей от 100% гексана до 100% этилацетата. После удаления растворителя при пониженном давлении получали 7 г искомого продукта в виде белого твердого вещества.

Пример 5-2. Синтез 4,4'-дипиперидин-биспропановой кислоты В раствор из 10,0 г 4,4'-дипиперидин-HCl в 80 мл метанола добавляли 12,6 г карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего медленно добавляли 8,03 г метилакрилата. Затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 300 мл этилацетата. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем фильтровали. Фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Полученную массу высушивали при комнатной температуре под вакуумом, получая 11,34 г искомого продукта в виде беловатого твердого вещества.

Пример 5-3. Синтез пиперазин-биспропановой кислоты

В раствор из 10 г пиперазин гексагидрата в 40 мл метанола по каплям добавляли 9,97 г метилакрилата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан/дихлорметан (1:1 об/об). После фильтрования и высушивания при комнатной температуре при пониженном давлении получали 12,2 г искомого продукта в виде белого твердого вещества.

Пример 5-4. Синтез 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина

В раствор из 3,8 г акрилоилхлорида в 50 мл дихлорметана по каплям при 0°C добавляли раствор из 4,0 г 4,4'-триметилендипиперидина в 20 мл дихлорметана. В этот раствор медленно с помощью шприца добавляли 4,23 г триэтиламина. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч и доводили до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и собирали фильтрат. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток обрабатывали 100 мл этилацетата. Раствор экстрагировали 1M HCl (1×100 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2×100 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (2×100 мл). Собирали органический слой и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиентной системы растворителей от 100% гексана до 100% этилацетата. После удаления растворителя получали 3 г искомого продукта в виде вязкого масла.

Пример 5-5. Синтез 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты

В раствор из 5 г 2,2-бипирролидина в 20 мл метанола по каплям добавляли 6,9 г метилакрилата (6,9

г, 80 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, получая 10 г искомого продукта в виде вязкого масла.

Пример 5-6. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном

Реакционную смесь, состоящую из 1 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты (пример 5-1) и 0,387 г 1,3-диаминопропана, нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Растворитель отфильтровывали, а остаток растворяли в 20 мл деионизованной (DI) воды. Раствор доводили до pH 2 добавлением HCl. Полученный раствор подвергали диализу против DI воды в течение 24 ч, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор высушивали лиофилизацией, получая 90 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-7. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с диаминоэтаном

Реакционную смесь, содержащую 0,5 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты (пример 5-1) и 0,157 г диаминоэтана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды в течение 24 ч, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 50 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-8. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидинбиспропановой кислоты с 1,4-диаминобутаном

Реакционную смесь, содержащую 0,5 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,23 г 1,4-диаминобутана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл CH₂Cl₂, а затем осаждали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 60 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-9. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,2-бис(2-аминоэтокси)этаном

Реакционную смесь, содержащую 0,5 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,26 г 1,2-бис(2-аминоэтокси)этана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 60 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-10. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,4-бис(аминометил)бензолом

Реакционную смесь, содержащую 0,5 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,7 г 1,4-бис(аминометил)бензола, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 40 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-11. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 2,2'-диаминодиэтиламино

Реакционную смесь, содержащую 0,5 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,35 г 2,2'-диаминодиэтиламина, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 63 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-12. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с N-метил-2,2'-диаминодиэтиламино

Реакционную смесь, содержащую 1 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,61 г N-метил-2,2'-диаминодиэтиламина (0,61 г, 5,2 ммоль), перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Оса-

док отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 130 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-13. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с N-(3-аминопропил)-1,3-пропандиамином

Реакционную смесь, содержащую 1 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,68 г N-(3-аминопропил)-1,3-пропандиамина (0,68 г, 5,2 ммоль), перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 180 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-14. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 3,3'-диамино-N-метилдипропиламином

Реакционную смесь, содержащую 1 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,76 г 3,3'-диамино-N-метилдипропиламина, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 110 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-15. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диамино-2-пропанолом

Реакционную смесь, содержащую 1 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,47 г 1,3-диамино-2-пропанола (0,47 г, 5,2 ммоль), перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 60 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-16. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 4-(4-аминобутоксид)бутиламином

Растворяли 4-(4-аминобутоксид)бутиламин в виде соли HCl (1 г) в 20 мл метанола. В этот раствор добавляли водный раствор 0,72 г гидроксида натрия (50 мас.%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые частицы отфильтровывали, а фильтрат упаривали досуха. Остаток обрабатывали 20 мл этанола. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали досуха, получая 0,55 г беловатого твердого вещества. Это вещество объединяли с 0,75 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и полученную реакцию смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 90 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-17. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 3,5-диамино-1,2,4-триазолом

Реакционную смесь, содержащую 1 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,31 г 3,5-диамино-1,2,4-триазола, обрабатывали 1 мл DMSO. Полученную реакцию смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 10 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-18. Синтез сополимера пиперазин-биспропановой кислоты с диаминоэтаном

Реакционную смесь, содержащую 1 г пиперазин-биспропановой кислоты (пример 5-3) и 0,47 г диаминоэтана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 10 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-19. Синтез сополимера пиперазин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном

Реакционную смесь, содержащую 1 г пиперазин-биспропановой кислоты (пример 5-3) и 0,5 г 1,3-

используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 420 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-34. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с 1,3-диаминопропаном

Реакционную смесь, содержащую 1 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,35 г 1,3-диаминопропана и 1 мл метанола, перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 640 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-35. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с N,N'-диметил-1,3-пропандиаминном

Реакционную смесь, содержащую 1 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,36 г N,N'-диметил-1,3-пропандиамина и 1 мл метанола, перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 добавлением HCl. Раствор полимера подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 180 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-36. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с 4,4'-триметилендипиперидином

Реакционную смесь, содержащую 1 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,99 г 4,4'-триметилендипиперидина и 1 мл метанола, перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 220 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-37. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с пиперазином

Реакционную смесь, содержащую 1 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,91 г 4,4'-триметилендипиперидина и 1 мл метанола, перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Полученный продукт растворяли в 5 мл дихлорметана и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 80 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-38. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с 4,4'-дипиперидином

Раствор, содержащий 1,14 г 4,4'-дипиперидин-HCl и 5 мл метанола, обрабатывали 1,14 г карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат объединяли с 1 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, растворенного в 3 мл метанола. Полученную реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Полученный продукт выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 140 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-39. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с гистамином

Реакционную смесь, содержащую 1 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,5 г гистамина и 1 мл метанола, перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Полученный продукт выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 120 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-40. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с 3-(диметиламино)-1-пропиламинном

Реакционную смесь, содержащую 1 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,53 г 3-(диметиламино)-1-пропиламина и 1 мл метанола, перемешивали при 50°C в течение 10 ч. Полученный продукт выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 1 г искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-41. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с пропиламинном

Реакционную смесь, содержащую 0,64 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,35 г пропиламина и 1 мл метанола, перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Полученный продукт выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 740 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-42. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с 1-аминобутил-3-карбамоилпиридинием

Реакционную смесь, содержащую 0,5 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,35 г 1-аминобутил-3-карбамоилпиридиния и 3 мл метанола, перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Полученный продукт выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 20 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-43. Синтез сополимера 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина с 1-аминобутил-3-карбамоилпиридинием и 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 2-гидрокси-1,3-диаминопропаном

Реакционную смесь, содержащую 1,0 г 1,1'-диакрил-4,4'-триметилендипиперидина, 0,36 г 1-аминобутил-3-карбамоилпиридиния, 0,27 г моно-N-вос-1,3-диаминопропана и 3 мл метанола, перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием, а затем промывали этилацетатом (3×50 мл) и высушивали при пониженном давлении.

Полученный продукт растворяли в 5 мл метанола и смешивали с 0,5 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,25 мл концентрированной HCl. Полученную реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Полученный продукт выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 210 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-44. Синтез сополимера 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты с диаминоэтаном

Реакционную смесь, содержащую 1,0 г 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты и 0,38 г диаминоэтана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Полученный продукт растворяли в 3 мл метанола и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 10 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-45. Синтез сополимера 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном

Реакционную смесь, содержащую 1,0 г 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты и 0,47 г 1,3-диаминопропана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Полученный продукт растворяли в 3 мл метанола и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 540 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-46. Синтез сополимера 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминобутаном

Реакционную смесь, содержащую 1,0 г 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты и 0,56 г 1,3-диаминобутана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Полученный продукт растворяли в 3 мл метанола и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 380 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-47. Синтез сополимера 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты с 1,5-диаминопентаном

Реакционную смесь, содержащую 1,0 г 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты и 0,65 г 1,5-диаминопентана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Полученный продукт растворяли в 3 мл метанола и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 10 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-48. Синтез сополимера 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты с 1,6-диаминогексаном

Реакционную смесь, содержащую 1,0 г 2,2'-бипирролидин-биспропановой кислоты и 0,74 г 1,6-диаминогексана, перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Полученный продукт рас-

творяли в 3 мл метанола и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 10 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-49. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 4-(1,2-диол)-1,4,7-триазагептаном

Пример 5-49(a). Синтез 4-(1,2-диол)-1,4,7-триазагептана

Вносили 1 г 1,7-бис-Вос-1,4,7-триазагептана и 0,3 г глицидола в 5 мл этанола и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 15 ч. Полученный продукт очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиентной системы растворителей от 100% гексана до 100% этилацетата, получая 0,4 г 1,7-бис-Вос-4-(1,2-диол)-1,4,7-триазагептана. Эти 0,4 г 1,7-бис-Вос-4-(1,2-диол)-1,4,7-триазагептана растворяли в 2 мл метанола и добавляли 0,3 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в 10 мл смеси метанол:вода (1:1 об/об). В этот раствор добавляли 5,0 г смолы Amberlyst OH 26. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч смолу отфильтровывали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученное масло лиофилизировали досуха, получая 0,15 г искомого продукта в виде вязкой жидкости.

Пример 5-49(b). Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 4-(1,2-диол)-1,4,7-триазагептаном

Реакционную смесь, содержащую 0,288 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,15 г 4-(1,2-диол)-1,4,7-триазагептана (пример 5-49(a)), перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 3 мл метанола и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 160 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-50. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 4-(1,2-диол)-1,4,7-триазагептаном и 1,3-диаминопропаном

Реакционную смесь, содержащую 0,25 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты, 0,09 г 4-(1,2-диол)-1,4,7-триазагептана (пример 5-49(a)) и 0,05 г 1,3-диаминопропана, перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Полученный продукт растворяли в 3 мл метанола и выливали в 50 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 и подвергали диализу против DI воды, используя диализную мембрану с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Оставшийся в диализном мешочке раствор лиофилизировали досуха, получая 150 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-51. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 5-(1,2-диол)-1,5,9-триазанонаном

Пример 5-51(a). Синтез 5-(1,2-диол)-1,5,9-триазанонана

Реакционную смесь, содержащую 1,5 г 1,9-бис-Вос-1,5,9-триазанонана, 0,34 г глицидола и 10 мл этанола, кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. После удаления растворителя остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиентной системы растворителей от 100% гексана до 100% этилацетата, получая 0,7 г 1,9-бис-Вос-5-(1,2-диол)-1,5,9-триазанонана. Эти 0,7 г 1,9-бис-Вос-5-(1,2-диол)-1,5,9-триазанонана растворяли в 2 мл метанола, добавляли 0,25 мл концентрированной HCl и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в 10 мл смеси метанол:вода (1:1) и добавляли туда 5 г смолы Amberlyst OH 26. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч смолу отфильтровывали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток лиофилизировали досуха, получая 0,28 г искомого продукта в виде светло-желтого масла.

Пример 5-51(b). Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 5-(1,2-диол)-1,5,9-триазанонаном

Реакционную смесь, содержащую 0,23 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты и 0,15 г 5-(1,2-диол)-1,5,9-триазанонана, перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь растворяли в 5 мл метанола и выливали в 50 мл этилацетата. Растворитель удаляли фильтрованием, а остаток растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 добавлением разбавленной HCl и подвергали центрифугированию с использованием мембранного фильтра Microsep с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Собирали фракцию с молекулярной массой более 1000 Да и лиофилизировали её досуха, получая 100 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-52. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 5-(1,2-диол)-1,5,9-триазанонаном и 1,3-диаминопропаном

Реакционную смесь, содержащую 0,125 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты (пример 5-1), 0,05 г 5-(1,2-диол)-1,5,9-триазанонана (пример 5-51(a)) и 0,3 г 1,3-диаминопропана, перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь растворяли в 5 мл метанола и вы-

ливали в 50 мл этилацетата. Растворитель удаляли фильтрованием, а остаток растворяли в 20 мл DI воды. Раствор доводили до pH 2 добавлением разбавленной HCl и подвергали центрифугированию с использованием мембранного фильтра Microser с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Собирали фракцию с молекулярной массой более 1000 Да и лиофилизировали её досуха, получая 90 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-53. Синтез модифицированного глицидолом сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном

Растворяли 0,26 г сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном (пример 5-6) в 2 мл этанола и добавляли 16,5 мг глицидола. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 30 мин с помощью микроволнового реактора. Полученную реакцию смесь выливали в 50 мл этилацетата. После фильтрования остаток промывали этилацетатом (3×50 мл). Затем его растворяли в 10 мл DI воды и подвергали центрифугированию с использованием мембранного фильтра Microser с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Собирали фракцию с молекулярной массой более 1000 Да и лиофилизировали её досуха, получая 126 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-54. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном и присоединенным гуанидином на конце

Растворяли 0,3 г сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном (пример 5-6) в 2 мл этанола и добавляли 0,1 г 1H-пиразол-1-карбоксамидина и 0,11 г N,N'-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Полученную реакцию смесь выливали в 50 мл этилацетата. После фильтрования остаток промывали этилацетатом (3×50 мл). Полученное твердое вещество растворяли в 2 мл DI воды и пропускали через колонку PD-10 Sephadex. Собирали нужные фракции и лиофилизировали их досуха, получая 0,19 г полимера в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-55. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном и присоединенным полиэтиленгликолем (PEG-4) на конце

Растворяли 0,128 г сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном (пример 5-6) в 5 мл этанола и добавляли 0,2 мл триэтиламина, а затем 0,075 г эфира m-dPEG4-NHS. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Полученную реакцию смесь выливали в 50 мл этилацетата. После фильтрования остаток промывали этилацетатом (5×50 мл). Затем остаток растворяли в 2 мл DI воды, а полученный раствор доводили до pH 2 с помощью разбавленной HCl и подвергали центрифугированию с использованием мембранного фильтра Microser с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Собирали фракцию с молекулярной массой более 1000 Да и лиофилизировали её досуха, получая 50 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-56. Синтез сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном и присоединенным полиэтиленгликолем (PEG-12) на конце

Растворяли 0,1 г сополимера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном (пример 5-6) в 5 мл этанола и добавляли 0,2 мл триэтиламина, а затем 0,12 г эфира m-dPEG12-NHS. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Полученную реакцию смесь выливали в 50 мл этилацетата. После фильтрования остаток промывали этилацетатом (5×50 мл). Затем остаток растворяли в 2 мл DI воды, а полученный раствор доводили до pH 2 с помощью разбавленной HCl и подвергали центрифугированию с использованием мембранного фильтра Microser с отсеканием по молекулярной массе в 1000 Да. Собирали фракцию с молекулярной массой более 1000 Да и лиофилизировали её досуха, получая 60 мг искомого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5-57. Синтез монодисперсного сополимера (гептамера) 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном

Пример 5-57(a). Синтез тримера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном

Реакционную смесь, содержащую 3 г 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты (пример 5-1) и 4,1 г моно-N-Вос-1,3-диаминопропана, перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Полученную реакцию смесь подвергали очистке методом колоночной хроматографии на колонке с модифицированным амином кремнеземом с использованием градиентной системы растворителей от 100% гексана до смеси этилацетат/гексан = 50:50. Собирали соответствующую фракцию и после удаления растворителя при пониженном давлении получали 2,6 г соединения 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с бис-Вос-1,3-диаминопропаном.

Растворяли 0,55 г соединения 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с бис-Вос-1,3-диаминопропаном в 5 мл метанола, добавляли 0,5 мл концентрированной HCl и перемешивали реакцию смесь при 50°C в течение 10 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в 10 мл смеси метанол/вода (1:1) и обрабатывали 5 г смолы Amberlyst OH 26. После перемешивания

вания при комнатной температуре в течение 3 ч смолу отфильтровывали. Фильтрат упаривали досуха, а остаток лиофилизировали, получая 0,5 г продукта в виде белого твердого вещества.

Пример 5-57(b). Синтез 1-Вос-4,4'-триметилен-1'-пропановой кислоты

К 2 г метилового эфира 1-Вос-4,4'-триметилен-1'-пропановой кислоты добавляли 0,9 г 50%-го водного раствора гидроокиси натрия и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 15 ч. В эту реакционную смесь добавляли концентрированную HCl до тех пор, пока pH реакции не достигал 7,5. Реакционную смесь упаривали досуха, а остаток полностью лиофилизировали досуха. В этот сухой остаток добавляли 10 мл дихлорметана и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем нерастворимые частицы отфильтровывали, а фильтрат упаривали досуха, получая 0,7 г белого твердого продукта.

Пример 5-57(c). Синтез пентамера бис-Вос-4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном

Растворяли 90 мг 1-Вос-4,4'-триметилен-1'-пропановой кислоты (пример 5-57(b)) в 2 мл смеси дихлорметан/DMF (1:1) и добавляли 38 мг 1,1-карбонилдимидазола. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли в реакционную смесь 0,05 г тримера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном (пример 5-57(a)). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на колонке с модифицированным амином кремнеземом с использованием градиентной системы растворителей от 100% этилацетата до смеси этилацетат/метанол = 95:5, получая 80 мг продукта в виде бесцветного масла. Это масло растворяли в 2 мл метанола, а затем добавляли 0,5 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток лиофилизировали досуха, получая 60 мг искомого продукта в виде желтого вязкого масла.

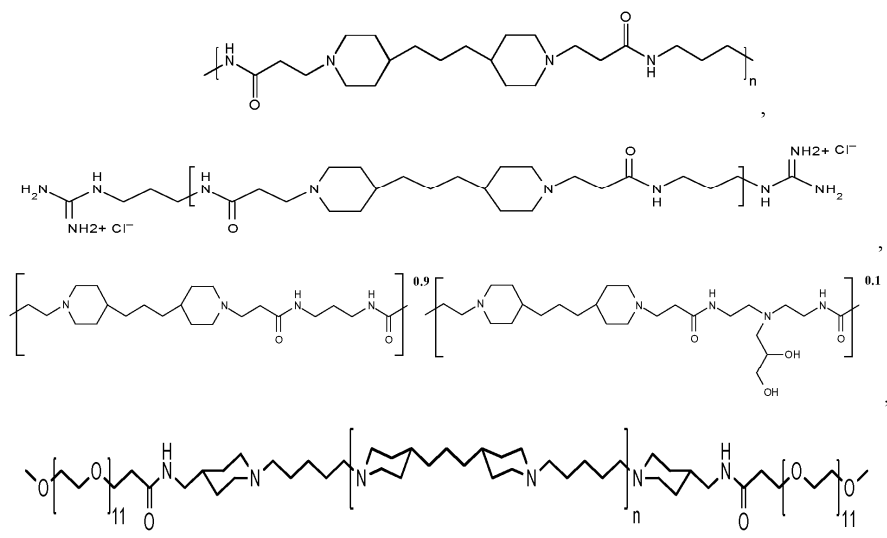
Пример 5-57(d). Синтез гептамера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном

Растворяли 35 мг пентамера 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановой кислоты с 1,3-диаминопропаном (пример 5-57(c)) в 1 мл метанола и добавляли 0,08 мл триэтиламин и 24 мг Вос-(3-акриламидо)пропиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем выливали в 10 мл этилацетата. Осадок отделяли фильтрованием и промывали этилацетатом (3×10 мл). Остаток высушивали при комнатной температуре при пониженном давлении, получая 40 мг белого твердого вещества. К этому твердому остатку добавляли 2 мл метанола и 0,5 мл концентрированной HCl. Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали препаративным методом HPLC, получая 10 мг искомого продукта в виде светло-желтого вязкого масла.

Итак, после подробного описания предпочтительных воплощений настоящего изобретения следует иметь в виду, что изобретение, представленное вышеприведенными примерами, не должно ограничиваться конкретными деталями, изложенными в вышеприведенном описании, так как возможны многие очевидные их варианты, не отходящие от сущности и не выходящие за рамки настоящего изобретения.

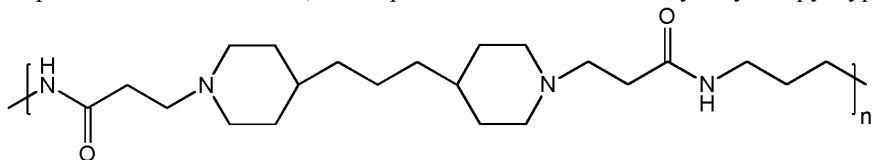
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ветеринарная композиция для лечения или профилактики инфекций у животных, содержащая подходящий ветеринарный носитель и по меньшей мере один противомикробный полиамид; причем полиамид присутствует в бактерицидно эффективном количестве, так что композиция эффективна при лечении или профилактике инфекций или заболеваний, вызванных по крайней мере одним из следующих патогенов: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma bovis* и *E. coli*, в которой полиамид выбран из числа сополимеров 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-4,4'-дипиперидин; 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-диаминопропан; 2,2'-бипирролидин-биспропановая кислота-пентадиамин; 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-N-(2-аминоэтил) диамин-этан; 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-N-(3-аминопропил)-1,3-пропандиамин; 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-3,3'-диамино-N-метилдипропиламин; 4,4'-дипиперидин-биспропановая кислота-2,2'-диаминодиэтиламин; 4,4'-дипиперидин-биспропановая кислота-2,2'-диамино-N-метилдиэтиламин; 4,4'-дипиперидин-биспропановая кислота-3,3'-диаминодипропиламин; 4,4'-дипиперидин-биспропановая кислота-3,3'-диамино-N-метилдипропиламин; 4,4'-триметилендипиперидин-1,3-диаминопропан-N,N'-ди-3-пропионовая кислота и 4,4'-триметилендипиперидин-биспропановая кислота-N,N'-диметил-1,3-диаминопропан, полиамидов, нижеследующих структур:



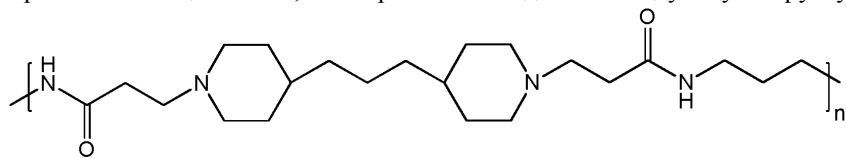
и их комбинаций.

2. Ветеринарная композиция по п.1, в которой полиамид имеет следующую структуру:



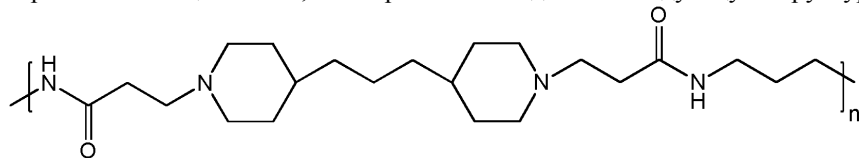
а средневесовая молекулярная масса (WAMW) составляет от 1,0 до 15,0 кДа при измерении методом эксклюзионной хроматографии.

3. Ветеринарная композиция по п.1, в которой полиамид имеет следующую структуру:



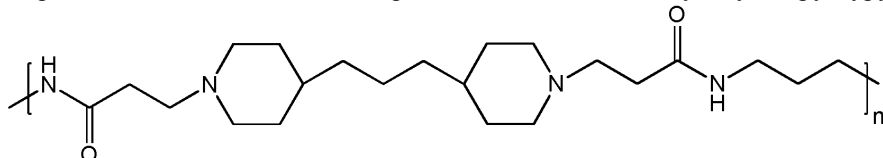
а средневесовая молекулярная масса (WAMW) составляет от 2,0 до 10,0 кДа при измерении методом эксклюзионной хроматографии.

4. Ветеринарная композиция по п.1, в которой полиамид имеет следующую структуру:



а средневесовая молекулярная масса (WAMW) составляет от 2,5 до 7,76 кДа при измерении методом эксклюзионной хроматографии.

5. Ветеринарная композиция по п.1, в которой полиамид имеет следующую структуру:



а средневесовая молекулярная масса (WAMW) составляет около 7,76 кДа при измерении методом эксклюзионной хроматографии.

6. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой одна доза композиции для обработки одного соска вымени содержит от 20 до 3000 мг полиамида.

7. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой одна доза композиции для обработки одного соска вымени содержит от 100 до 2000 мг полиамида.

8. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой одна доза композиции для обработки одного соска вымени содержит от 200 до 1500 мг полиамида.

9. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой одна доза композиции для обработки одного соска вымени содержит от 250 до 1000 мг полиамида.

10. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой одна доза компо-

зиции для обработки одного соска вымени содержит от 300 до 500 мг полиамида.

11. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой одна доза композиции для обработки одного соска вымени содержит около 300 мг полиамида.

12. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой ветеринарно приемлемый носитель включает загуститель или модификатор реологии (TRM) и в которой TRM выбран из числа приемлемых производных целлюлозы, выбранных из метилцеллюлозы (MC), этилцеллюлозы (EC) или EC N50, гидроксиметилцеллюлозы (HMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HEC), полиэтиленгликолей (PEGs), полоксамеров, блок-сополимеров, перекрестно сшитых полимеров на основе акриловой кислоты, карбомеров, набухающих в щелочи эмульсий (ASE) полимеров, полисахаридов, модифицированных полисахаридов, модифицированных крахмалов, частично или полностью желатинизированного крахмала, стеарата алюминия, 12-гидроксистеарина, Thixcin®, пчелиного воска, эмульгирующего воска, гидрогенизованного арахисового масла, касторового масла, гидрогенизованного касторового масла, твердого/мягкого парафина, солей жирных кислот с металлами, мукоадгезивов, метосульфатов алкилтриаммония, цетерарил-октаноата, поливинилового спирта, глицерина, хитозана, производных хитозана, включая триметиловый хитозан, ксантановой камеди, гуаровой камеди, гиалуроновой кислоты, термореактивных гелеобразующих веществ, веществ для снижения вязкости, гелеобразующих при сдавливании веществ, поликарбопола, полиэтиленоксида, диоксида кремния, пирокремнезема, пироксидов металлов, нетоксичных солей тяжелых металлов, гидрогенизованных масел, включая гидрогенизованное касторовое масло, и их комбинаций.

13. Ветеринарная композиция по п.12, в которой TRM представляет собой производное целлюлозы, выбранное из метилцеллюлозы (MC), этилцеллюлозы (EC) или EC N50, гидроксиметилцеллюлозы (HMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HEC) и их комбинаций, и которая имеет вязкость (при 20°C) от 200 до 8000 сП или от 4000 до 6000 сП; причем вязкость измеряется с помощью крутильного вискозиметра.

14. Ветеринарная композиция по п.12, в которой TRM представляет собой производное целлюлозы HPMC с молекулярной массой WAMW 86 кДа, содержанием метоксильных групп от 28 до 30% и содержанием гидроксипропоксильных групп от 7 до 12% от всего HPMC; причем HPMC имеет номер CAS 9004-65-3.

15. Ветеринарная композиция по п.13, в которой вязкость уменьшается при повышении температуры от 20 до 33°C или достижении температуры вымени у дойной коровы и эта вязкость составляет от 4000 до 5000 сП (при 20°C), от 3000 до 4000 сП (при 25°C) и от 2000 до 3000 сП (при 33°C).

16. Ветеринарная композиция по п.13, в которой вязкость составляет от 1300 до 1500 сП (при 20°C), от 900 до 1200 сП (при 25°C) и от 600 до 800 сП (при 33°C).

17. Ветеринарная композиция по п.13, в которой TRM, представляющий собой полоксамер, вызывает повышение вязкости композиции при повышении температуры от 20 до 33°C или при достижении температуры вымени у дойной коровы.

18. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, которая представляет собой пасту, содержащую противомикробный полиамид, основу геля и нетоксичную соль тяжелого металла, и в которой основа геля включает жидкий парафин, а соль тяжелого металла является субнитратом висмута.

19. Ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит антиоксидант, выбранный из альфа-токоферола, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, аскорбата натрия, метабисульфата натрия, н-пропилгаллата, ВНА, ВНТ и моноглицерина, и консервант, выбранный из парабенов, бензалкония хлорида, бензетония хлорида, бензойной кислоты, бензилового спирта, бронопола, цетримиды, хлоргексидина, хлорбутанола, хлоркрезола, крезоло, имидомочевины, фенола, феноксиэтанола, фенилэтилового спирта, фенилмеркурацетата, фенилмеркурбората, фенилмеркурнитрата, сорбата калия, бензоата натрия, пропионата натрия, сорбиновой кислоты и тимеросала.

20. Способ лечения или профилактики мастита, включающий стадию введения животному, не являющемуся человеком, ветеринарной композиции по любому из предшествующих пунктов.

21. Способ по п.20, в котором животное находится в периоде лактации или вне периода лактации и не дает молока и в котором введение повторяют ежедневно на протяжении по меньшей мере 3 дней.

