

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290196** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.20

(22) Дата подачи заявки
2020.08.07

(51) Int. Cl. *A61K 33/00* (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61K 35/64 (2015.01)
A61L 26/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ЖИДКИХ ПОВЯЗОК И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ

(31) 1911361.2; 2007917.4

(32) 2019.08.08; 2020.05.27

(33) GB

(86) PCT/EP2020/072317

(87) WO 2021/023886 2021.02.11

(71) Заявитель:
**КЕМБРИДЖ ЭНТЕРПРАЙЗ
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:

**Пауэлл Джонатан, Фариа Нуно,
Бастос Карлос Пассос, Том Уилл (GB)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны композиции жидких повязок для ветеринарного применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран, содержащие шеллак, активный противомикробный металлсодержащий компонент и растворитель. Указанные композиции способны образовывать защитную пленку при местном нанесении животному субъекту, не представляющему собой человека, обеспечивая легко наносимую защиту для предохранения очаговых поражений и других ран от проникновения внешних инфекционных агентов в ветеринарных условиях.

A1

202290196

202290196

A1

КОМПОЗИЦИИ ЖИДКИХ ПОВЯЗОК И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ

Область техники

- Настоящее изобретение относится к композициям жидких повязок и их
5 ветеринарно-медицинскому применению, в частности, для предупреждения и/или
лечения ран и/или инфекции. Настоящее изобретение дополнительно относится к
устройствам для подачи или нанесения композиций жидких повязок.

Уровень техники

- 10 Существует неудовлетворенная потребность в жидких повязках, которые бы легко
наносились, были эффективными, оставались стерильными и защищали наружные
очаговые поражения и другие раны от внешних инфекционных агентов в
ветеринарной практике для лечения животных, не представляющих собой
15 человека. Кроме того, при необходимости местного нанесения антибиотиков (или
других материалов) на пораженные участки, такие жидкие повязки должны
идеально «запирать» эти материалы в предназначенной для них среде, не
допускать их утечек вовне и, следовательно, повышать эффективность лечения.

- Пальцевый дерматит (ПД) представляет собой инфекционное заболевание копыт,
20 которой поражает до 40% молочных дойных коров. Это заболевание связано с
закрытым содержанием молочного стада в помещениях, которое необходимо в
связи с повышенными требованиями к питанию высокоудойных коров.
Заболевание характеризуется болезненными язвенными или пролиферативными
поражениями, вызывает хромоту, снижает надой молока и повышает уровень
25 смертности в стаде, приводя к экономической неэффективности и проблемам
благополучия животных. Лечение пальцевого дерматита представляется сложной
проблемой, поскольку связанные с ним раны обычно хронически инфицированы
множеством видов анаэробных бактерий, особенно спирохет. Поскольку копыта
животных часто находятся в постоянном контакте с навозной жижей, это также
30 способствует распространению болезни среди коров в стаде и повторному
инфицированию уже ранее излеченных животных.

- Существующие способы лечения пальцевого дерматита включают местное
нанесение на пораженные участки антибиотиков или антимикробных препаратов
35 на основе соединений некоторых металлов. Однако все эти способы лечения
являются лишь ограниченно эффективными, поскольку копыта животных
находятся в постоянном контакте с навозной жижей, что приводит к быстрому

уносу антимикробных препаратов или антибиотиков во внешнюю среду. Не представляется практичным каждый раз после применения антибиотиков или аналогичных лекарственных средств накладывать повязку (бандаж) с целью предотвратить их унос с обработанного участка тела животного во внешнюю среду.

- 5 Такие повязки, так или иначе, должны быть сняты через несколько дней, поскольку они могут оказывать негативное действие в качестве рассадников инфекции. Помимо финансовых потерь, такие повторяющиеся циклы инфицирования и применения антибиотиков способствуют развитию резистентных к антибиотикам бактерий, что является серьезной проблемой в области общественного
- 10 здравоохранения.

Помимо использования традиционных антибиотиков, другие противомикробные способы лечения включают применение ножных ванн, содержащих формалин или ионы меди, или нанесение геля, содержащего эдетаты (EDTA) меди и цинка.

- 15 Лечение тяжело инфицированных стад посредством ножных ванн может помочь контролировать распространение инфекции, но не излечивает инфицированных животных. Этот способ также имеет своим недостатком образование большого количества экологически вредных отходов, требующих немалых затрат на их безопасную утилизацию. К тому же формалин является канцерогеном. Гель
- 20 эдетатов меди и цинка обладает ограниченной антимикробной активностью и, как и антибиотики, требует многократного нанесения, при этом тяжелые случаи инфицирования также требуют наложения повязок. Некоторые составы геля эдетатов меди и цинка представляют собой густые субстанции и требуют для их нанесения пользоваться кистью, при этом возникает риск перекрестного
- 25 инфицирования обработанных животных. Долговечность этих продуктов зависит только от вязкости, поэтому продолжительность их действия в такой агрессивной среде будет ограничена. Ввиду всех этих недостатков, в данной области техники по-прежнему остается насущной проблема эффективного лечения пальцевого дерматита.

30

В работе Antic et al. (Meat Science, 88:498-502, 2011) описано нанесение на шкуры крупного рогатого скота шеллака для ограничения перекрестного микробного заражения мяса в говяжьей туше в процессе ее освеживания.

35 **Краткое описание изобретения**

Настоящее изобретение в общем относится к композициям жидких повязок, которые при местном нанесении субъекту способны образовывать

самоудерживающийся барьер (защитная пленка), в частности, для ветеринарного применения, например, для профилактики и/или лечения ран и/или инфекций, включая раны и/или инфицированные или пораженные участки тела, ассоциируемые с пальцевым дерматитом. В некоторых вариантах реализации

5 такая повязка будет противомикробной и таким образом будет противостоять образованию биопленки из микроорганизмов окружающей среды или даже из среды самой раны. Предпочтительно, указанная защитная пленка может быть гидрофобной. Также в некоторых ситуациях повязка может выделять в рану свои

10 антимикробные ионы в концентрациях, которые сопоставимы с таковыми, обеспечивающими антимикробную активность в самой ране. Как вариант, композиции жидких повязок согласно настоящему изобретению по существу могут сами по себе и не обладать противомикробной активностью, но при этом способствовать предотвращению микробной колонизации ран, обеспечивая физический барьер против внешней инфекции. В целом, композиции жидких

15 повязок содержат шеллак и активный компонент на основе соединений металлов в летучем растворителе, таком как этанол, и способны образовывать самоудерживающиеся сплошные гидрофобные защитные пленки при местном нанесении в жидком виде субъекту. Активный компонент на основе соединения металла может улучшить барьерную функцию повязки и необязательно

20 дополнительно обеспечивает собственные противодействующие свойства по отношению к патогенам окружающей среды. Поскольку композиции шеллака, не включающие металлсодержащий активный компонент, растворимы в щелочных средах ($\text{pH} > 7$), то неожиданно, что композиции согласно настоящему изобретению способны образовывать защитные пленки, которые могут выдерживать высокие

25 уровни pH, например, сохраняться в щелочных средах, таких как навозная жижа.

В некоторых вариантах реализации металлсодержащий активный компонент может придавать композициям жидких повязок согласно настоящему изобретению противомикробные свойства. Как вариант или в дополнение к этому,

30 металлсодержащий активный компонент может способствовать улучшению одного или более свойств композиций жидких повязок, например, улучшать защитные свойства композиций и/или физико-химические свойства, таких как вязкость композиции.

35 Как вариант или в дополнение к этому, композиции жидких повязок, применяемые в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, обеспечивают клейкие, быстросхватывающиеся химические защитные пленки, которые способны

«запирать» ранее нанесенные субъекту лекарственные средства, например, на участках тела с ранами, очагами поражений или местами проникновения инфекций. Таким образом, композиция согласно настоящему изобретению может быть применена в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как

5 антибиотики, противомикробные агенты или ранозаживляющие средства, или другими материалами, потенциально несущими выгоду для организма. Защитные пленки, образованные композицией, также могут предохранять очаги поражений, например, в результате пальцевого дерматита, от действия окружающей среды, обеспечивая временный барьер, противостоящий экстремальным условиям, таким

10 как в щелочной навозной жиже, но вместе с тем способный со временем самораспадаться. Защитная пленка, образованная композициями согласно настоящему изобретению, может иметь дополнительным преимуществом то, что для физической поддержки её функциональности или эффективности не требуется никаких дополнительных перевязок или бинтов. В предпочтительных областях

15 применения компоненты антимикробных композиций и защитная пленка, образованная ими, совместимы с цепочкой создания пищевой продукции.

Соответственно, настоящее изобретение не только направлено на повышение качества жизни животных, помогая создать оптимальные условия для

20 производства молока, снизить выбросы противомикробных веществ в окружающую среду и проникновение их в производственную цепочку создания пищевых продуктов, но и находит применение для профилактики и лечения ран и/или инфекций в других ситуациях, подробнее описанных ниже. Композиции согласно настоящему изобретению также биосовместимы, и их pH можно регулировать,

25 поддерживая на уровне выше pH 3, предпочтительно выше pH 4 и наиболее предпочтительно выше pH 4,5, посредством чего обеспечивается их безопасное, биологически совместимое местное применение.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике

30 инфекций и/или ран, при этом композиция содержит шеллак, активный металлсодержащий компонент и растворитель, при этом композиция способна образовывать защитную пленку при ее местном нанесении субъекту, при этом композиция предназначена для ветеринарного применения.

35

Хотя эти композиции разрабатывались специально для целей лечения пальцевого дерматита, в особенности встречающегося среди коров, композиции и

ветеринарно-медицинские применения, описанные в настоящем документе, пригодны для лечения и других животных субъектов, не представляющих собой человека, и для лечения других типов ран и/или инфекций, и с другими требованиями к местному применению.

5

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложена композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике пальцевого дерматита, при этом композиция содержит шеллак, металлсодержащий активный компонент и растворитель, при этом композиция способна образовывать защитную пленку при местном нанесении субъекту.

10

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложено применение композиции жидкой повязки при производстве лекарственного препарата для лечения или профилактики инфекций и/или ран, при этом композиция содержит шеллак, металлсодержащий активный компонент и растворитель, при этом композиция способна образовывать защитную пленку при местном нанесении субъекту, при этом композиция предназначена для ветеринарного применения.

15

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложено применение композиции жидкой повязки при производстве лекарственного препарата для лечения или профилактики пальцевого дерматита, при этом композиция содержит шеллак, металлсодержащий активный компонент и растворитель, при этом композиция способна образовывать защитную пленку при местном нанесении субъекту, при этом композиция предназначена для ветеринарного применения.

20

25

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения или профилактики инфекций и/или ран, включающий (а) местное нанесение композиции жидкой повязки субъекту, при этом композиция содержит шеллак, противомикробный металлсодержащий активный компонент и растворитель, при этом композиция способна образовывать защитную пленку при местном нанесении субъекту, и (б) создание условий для испарения растворителя, так чтобы указанная композиция формировала защитную пленку, при этом композиция предназначена для ветеринарного введения.

30

35

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения или профилактики пальцевого дерматита, включающий (а) местное нанесение композиции жидкой повязки субъекту, при этом композиция содержит шеллак, противомикробный металлсодержащий активный компонент и растворитель, при этом композиция способна образовывать защитную пленку при местном нанесении субъекту, и (b) создание условий для испарения растворителя, так чтобы указанная композиция формировала защитную пленку.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения или профилактики топоческих инфекций у субъекта, включающий (а) местное нанесение композиции жидкой повязки субъекту, при этом композиция содержит шеллак, металлсодержащий активный компонент и растворитель, при этом композиция способна образовывать защитную пленку при местном нанесении субъекту, и (b) создание условий для испарения растворителя, так чтобы указанная композиция формировала защитную пленку, при этом композиция предназначена для ветеринарного введения.

В ветеринарно-медицинских применениях и способах, описанных в настоящем документе, наносимые местно защитные пленки, получаемые посредством композиций согласно настоящему изобретению, могут быть применены в сочетании с традиционными способами лечения, например, путем наложения защитных композиций в местах или на участках тела субъекта, где уже до этого были применены антибиотики или другие противомикробные средства, терапевтические средства, содействующие заживлению, или другие терапевтические средства. Это означает, что получаемая пленка создает защитный слой, «запирающий» и удерживающий на месте ранее нанесенные терапевтические средства. Действительно, может оказаться полезным предварительно нанести на кожу или рану мазь или другое вещество, которое защищало бы от жгучего действия растворителя, присутствующего в композициях жидких повязок согласно настоящему изобретению, при их местном нанесении.

В целом, композиции, применяемые в настоящем изобретении, имеют своим преимуществом легкость нанесения в виде жидкости или геля, быстроту схватывания с образованием нерастворимого водостойкого (гидрофобного) защитного барьера и/или достаточную прочность, чтобы обеспечить устойчивость к механическим повреждениям и воздействию жестких факторов окружающей среды. Эти преимущества особенно полезны для ветеринарных применений согласно настоящему изобретению, где требуются легко наносимые, но прочные защитные

барьерные пленки, например, в случае ожогов и других травматических ситуаций, включая хирургическое вмешательство. Свойство композиций, способных образовывать самоудерживающиеся защитные пленки и, следовательно, не требующих их применения вместе с бинтами или другими фиксирующими повязками, особенно предпочтительно для применения в жестких и агрессивных
5 окружающих условиях. Это связано с тем, что защитные пленки, образуемые композициями, как правило, обладают определенной степенью физической прочности, позволяющей противостоять физическим повреждениям (например, выдерживать удары), являются водостойкими, и исходные композиции удобно
10 переносить и применять в простой жидкой форме.

Пленкообразующие свойства композиций, применяемых в настоящем изобретении, также делают их пригодными для быстрого покрытия ран, очагов поражений или кожных дефектов. Это может быть полезным в ситуациях, где важна быстрота
15 действий и экономия времени, например, при хирургических вмешательствах, или при необходимости доступа к труднодоступным участкам тела субъекта, где важно избежать необходимости повторных перевязок, особенно в таких анатомических областях, где наложение каких-либо других видов повязок затруднительно, что способствует применению таких композиций к животным субъектам, не
20 представляющим собой человека. Послеоперационные швы, диабетические раны и язвы, опрелости (интертриго) или дерматиты в кожных складках, дерматологические состояния, травматические поражения, абсцессы и небольшие царапины или повреждения (например, в результате драк между животными) являются примерами того, где простые, но эффективные химические барьеры
25 могут оказаться более предпочтительными, чем другие варианты лечения.

Согласно еще одному аспекту, в случаях применения для ветеринарии, настоящее изобретение в частности также применимо для лечения послеоперационных ран, дерматологических состояний, язв, порезов, ссадин и других травматических ран.
30 Например, им могут воспользоваться ветеринары или фермеры, или владельцы домашних животных, или зоопарки и аналогичные учреждения. Универсальность и простота нанесения обеспечивают быстроту применения и доступ к труднодоступным участкам тела при язвах, ранах или дефектах, которые, особенно если их не лечить, могут перерасти в инфекцию. Примеры ветеринарных
35 болезненных состояний, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, включают фолликулит, импетиго, трихофитию, дерматофиллоз, копытную гниль, ящур, болезнь «синего языка», паршу и/или педикулез.

В еще одном аспекте изобретения к композициям, предназначенным для ветеринарного применения, могут быть добавлены специальные соединения с неприятным вкусом, чтобы отбить желание у животных кусать и жевать защищенный барьерной пленкой участок тела.

5

Предпочтительно, композиции согласно настоящему изобретению также обеспечивают защитные пленки, способные тормозить дальнейшее поступление инфекции через места с имеющимися ранами, поражениями или дефектами, или на участках тела, где такая опасность существует. Другие типы ран, которые
10 можно было бы лечить согласно настоящему изобретению, включают гнойники, волдыри, поверхностные эрозии, трещины и мацерацию тканей.

В контексте данного описания лечение ран включает в себя лечение хронических ран, свежих ран, поражений и/или дефектов, например, ссадин, укусов, язв, сыпи, ожогов, абсцессов, перфораций, порезов, царапин, разрывов, пузырьков, кожных трещин, волдырей, бородавок и/или струпов.

15

Примеры локальных заболеваний и/или повреждений, которые могут сопровождаться ранами или приводить к их возникновению, и которые
20 соответственно можно лечить или предотвращать согласно описываемому здесь изобретению, включают дерматиты, укусы насекомых, укусы других животных, травматические раны, послеоперационные раны, самостоятельно нанесенные раны, раковые заболевания кожи, термические ожоги, электрические ожоги, химические ожоги, радиационные ожоги, обморожения, кожные сыпи, пятна,
25 узелки, прыщи, бляшки, свищи, кератоз, эрозии, свищи, волдыри, чешуи, шрамы, крапивницы, отрубевидный лишай, гнойнички, везикулы, петехии, вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции, дрожжевые инфекции, угревую сыпь, себорею, чесотку, гиперчувствительность к насекомым, аллергическую экзему, неаллергическую экзему и/или гиперпигментацию.

Дополнительно кожные заболевания и/или повреждения, при которых можно
30 лечить или предотвращать возникающие раны посредством композиций, раскрытых в настоящем описании, включают разрывы, экзерезы, колотые раны или ссадины, ожоги первой степени, ожоги второй степени, ожоги третьей степени, обморожения, некротический дерматит, кожную красную волчанку, укусы
35 клещей, укусы блох, чесотку, ушные бляшки, папилломатоз, язвы Бурули, бесноитоз, крапивницу, миазис, рак роговой ткани, нодулярный дерматоз, контактный пустулезный дерматит, пальцевый дерматит, фотосенсибилизацию,

овечью оспу, козью оспу, коровью оспу, птичью оспу, свиную оспу, саркоиды, кишечный гельминтоз (эзофагостоматоз), пиодермию собак, дерматофилез, фолликулит, импетиго, стригущий лишай, дерматофилез, копытную гниль, ящур, «синий язык» у овец, овечью паршу и/или педикулез, кожный сап у коров, 5 воспаление волосяного фолликула у кошек, малассезионный дерматит, сибирскую язву, фурункулёз, зоинофильную гранулёму с дегенерацией коллагена, воспаление кожи, болезнь красных лап, меланомы, немеланомные раки кожи, дифтерию, кожные или жаберные фасциолы, инфекционные заболевания чешуи или жабер, зимнюю язвенную болезнь, ракообразные паразиты, выщипывание 10 перьев, клещевое известковое лицо и ноги у птиц, перьевые клещи, заболевания клюва и перьев, потерю перьев, кожные неоплазмы, вшей, личинок мух, мошкар, клещей, ножная зудневая чесотка, расщепленный киль у птиц, отечность кисти крыла, ихтиоз, миаз, трещины скорлупы, нарушения линьки, загнивание чешуи, волдыри, эритема, петехии, экхимозы, пиявки, болезнь десен, диабетические язвы, 15 акральный дерматит от вылизывания, пузырьчатка на коже.

Очаговые поражения, которые можно лечить или предотвращать посредством настоящего изобретения, могут иметь различный внешний вид и конфигурацию, например, линейные, кольцевые, монетоподобные, мишеневидные, 20 серпигинозные, герпетиформные и/или типа опоясывающего лишая.

В некоторых вариантах реализации поверхностные состояния кожи, при отсутствии лечения, могут приводить к развитию более тяжелых ран, например, сыпь может приводить к самостоятельно нанесенным перфорациям кожи в результате 25 расчесывания, покусывания, расклевывания, растирания или других физических воздействий, производимых субъектом самому себе. Соответственно, настоящее изобретение может быть также применено при таких поверхностных состояниях кожи.

30 В некоторых вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению могут способствовать поддержанию здоровья кожи и таким образом предотвращать локальные кожные поражения у ветеринарных субъектов. Соответственно, примеры действий по уходу за кожей посредством композиций согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, 35 очищение, промывку водой, увлажнение, шлифование, разглаживание, отшелушивание, умягчение, восстановление, удаление закупорок, затенение, защиту от солнца, защиту от перегрева, защиту от влаги, абсорбирование,

десенсибилизацию, омоложение, удаление загрязнений, снижение кожной раздражительности, успокоение болей, освежение, уход за шерстью и/или дезинфекцию.

- 5 Во избежание неясности, уход за кожей, лечение или профилактика инфекций и/или ран включают, но не ограничиваются ими, профилактические или корректирующие меры или способы лечения кожи, слизистой оболочки, волос, меха, ногтей, костей, когтей, копыт, скорлупы, чешуи, рогов, перьев, клыков, пантов или зубов у живых ветеринарных субъектов.

10

Предпочтительно, композиции согласно настоящему изобретению выполнены из безопасных (например, соответствующих требованиям GRAS) биосовместимых компонентов, например, компонентов, которые уже представлены в цепи

- 15 производства пищевых продуктов. В случае ветеринарного применения это важно для производства пищевых продуктов животного происхождения (молока, сыра, мяса и т.д.), поступающих в пищевую цепочку человека. Это также означает, что защитную пленку, полученную посредством композиций согласно настоящему изобретению, можно оставить для постепенного саморазложения, что позволяет ветеринарам или фермерам избегать необходимости счищать её в конце
- 20 протокола лечения. Таким образом, налицо безопасность в применении и все условия для повышенного потребительского спроса со стороны пользователей.

- В некоторых областях применения композиции согласно настоящему изобретению окрашены, либо за счет компонентов, из которых они изготовлены, либо за счет
- 25 включения в композицию какого-либо красителя или другого пигмента. Предпочтительно, это можно применять для контроля процесса нанесения композиций путем отслеживания окраски обрабатываемого участка (например, чтобы можно было определить степень нанесения композиции на тело субъекта) и/или для отслеживания процесса биоразложения защитной пленки, например,
- 30 чтобы определять, когда требуется повторное нанесение композиции. Примеры красителей, которые могут быть применены в соответствии с настоящим изобретением, включают синтетические красители, такие как Patent Blue (патентованный синий) V, или Brilliant Blue (бриллиантовый синий) FCF, или Brilliant Black (бриллиантовый черный) BN, или Sunset yellow (желтый солнечного заката)
- 35 FCF, или Quinoline Yellow (хинолиновый желтый), или Ponceau (понсо) 4R, или Indigo carmine (индиго-карминовый), природные красители, такие как лютеин, или рибофлавин, или карамель, или хлорофиллин, или каротины, или бетанин, или

антоцианы, и/или минеральные красители, такие как оксид титана, или оксиды и гидроксиды железа.

5 Как продемонстрировано на примерах, сырьевые материалы, применяемые для получения композиций согласно настоящему изобретению, являются относительно недорогим, и получение композиций не влечет за собой сложного синтеза, поскольку производство осуществляют путем растворения и смешивания различных компонентов в этаноле или аналогичном растворителе с последующей упаковкой в виде, готовом к применению.

10

В случае применения лечение с применением композиций согласно настоящему изобретению обычно включает необязательное нанесение предварительно назначенного терапевтического средства, например, антибиотика, на обрабатываемый участок тела субъекта и последующее нанесение на тот же
15 участок защитных барьерных композиций, так чтобы после испарения летучего растворителя на этом участке сформировалась защитная гидрофобная пленка. В случае лечения пальцевого дерматита крупного рогатого скота или в других ситуациях способ может включать начальную стадию промывки обрабатываемого участка (т.е. копыта или ноги животного, страдающего пальцевым дерматитом).

20

Варианты реализации настоящего изобретения далее будут описаны (но не ограничиваются ими) посредством примеров со ссылками на сопровождающие графические материалы. Так или иначе, специалистам в данной области техники после ознакомления с настоящим описанием будут очевидны и другие самые
25 разные дополнительные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения.

В настоящем описании термин «и/или» следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов совместно с другим или отдельно от него. Например, фразу «А и/или В» следует понимать как
30 конкретное раскрытие вариантов (i) А, (ii) В и (iii) А и В, как если бы каждый из них был изложен в настоящем документе индивидуально.

Если в контексте не указано иное, описания и определения признаков, изложенные выше, не ограничиваются каким-либо конкретным аспектом или вариантом
35 реализации изобретения, а в равной степени относятся ко всем описанным аспектам и вариантам реализации изобретения.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1. Унос *ex vivo* спрея антибиотика в смоделированную навозную жижу в присутствии или в отсутствие защитной барьерной пленки.

5 **Фигура 2.** Выделение соединений металла (Zn и Cu) из защитных барьерных пленок. Образцы отбирали непосредственно в процессе анализа контактного микробного киллинга через 24 часа в среде LB (бактериальная среда) при 30°C при легком перемешивании. Верхний график отражает абсолютные концентрации (ppm), тогда как нижний график показывает значения относительного выделения.

10

Фигура 3. Результаты анализа контактного микробного киллинга. Показаны величины log КОЕ/мл после 24 часов инкубирования *E. coli* K12 в среде LB. Композиция F0, содержащая только шеллак, показывала такой же бактериальный рост, что и в контрольном эксперименте (без шеллака). Примечание: Величина 1,7 log КОЕ/мл является пределом обнаружения, поэтому в случае материалов, которые показали этот результат (F4, F6, F8, F11, F13, F14, F26, F27 и F30, см. Таблицу 7), считали, что бактериальные колонии не образуются.

15

Фигура 4. Улучшение показателей мобильности *in vivo* в период между днем 0 и
20 днем 7 последующего наблюдения после окончания лечения (n = 7). Статистический анализ проводили посредством одностороннего теста с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона для согласованных пар.

Подробное описание изобретения

25 *Композиции согласно настоящему изобретению*

В композициях согласно настоящему изобретению могут быть применены шеллак или производные шеллака, и ссылки в настоящем документе на «шеллак» включают как сам шеллак, так и производные шеллака. Они могут включать шеллак, не содержащий восков, депарафинизированный шеллак, депарафинизированный отбеленный шеллак, депарафинизированный и обесцвеченный шеллак, сложный эфир шеллака или парафинизированный шеллак. Кроме того, шеллак можно применять в виде порошка, хлопьев, кусков или, в определенных случаях, может поставляться в виде раствора. Шеллак представляет собой смолу, выделяемую самками лакового червеца на деревьях, которую обычно производят в Индии и Таиланде. Его перерабатывают и продают, как правило, в виде сухих хлопьев, или растворяют в растворителях, таких как спирт, в результате чего получают жидкий шеллак. Шеллак легко доступен на

30
35

товарном рынке у поставщиков, таких как Sigma или AF Suter & Co. Предпочтительно защитные барьерные композиции согласно настоящему изобретению содержат от 10 масс. % до 70 масс. % шеллака, более предпочтительно от 20 масс. % до 70 масс. % шеллака, более предпочтительно от 30% до 70% шеллака, более предпочтительно от 35% до 70% шеллака, более предпочтительно от 35% до 60% шеллака и наиболее предпочтительно от 40% до 60% шеллака, при этом указанные значения содержания шеллака представляют собой масс. % содержания шеллака в композициях до их нанесения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предпочтительно использование такого типа шеллака, который одобрен к применению в качестве пищевой добавки.

Предпочтительно, pH композиций согласно настоящему изобретению можно контролировать, например, путем применения компонента с буферизирующими свойствами. Как правило, это делается для того, чтобы композиции имели уровень pH, подходящий для местного применения у животных субъектов, не представляющих собой человека. Для безопасного и биологически совместимого местного применения подходят уровни pH выше pH 3, предпочтительно выше pH 4, и наиболее предпочтительно выше pH 4,5. Что касается верхнего предела pH, то предпочтительно, чтобы композиция, применяемая в соответствии с настоящим изобретением, имела pH ниже 9,0, более предпочтительно ниже pH 8,5, ещё более предпочтительно ниже pH 8,0, ещё более предпочтительно ниже pH 7,4 и наиболее предпочтительно ниже pH 6,5.

Авторами настоящего изобретения было установлено, что применение шеллака или производных шеллака более предпочтительно, чем применение других смол, некоторые из которых обладают нежелательными свойствами, например, канифоль, вызывающая аллергические реакции.

В целом, композиция, применяемая в настоящем изобретении, может быть получена путем смешивания компонентов в летучем растворителе с получением однородной смеси. Обычно бывает удобнее растворять в летучем растворителе металлсодержащий активный компонент, после чего добавлять к раствору какие-либо добавки, и в самом конце добавлять шеллак. Такая последовательность позволяет соединениям металлов хорошо раствориться до момента внесения добавок (таких как ПЭГ, ТЭЦ и глицерин) и помогает избежать неоднородностей в получаемой смеси, например, из-за комков шеллака. Эта последовательность стадий также означает, что добавки будут хорошо распределены в смеси до

добавления в нее шеллака, поскольку некоторые добавки могут вызывать осаждение шеллака при повышенных концентрациях до начала диспергирования в композиции. В некоторых вариантах реализации металлсодержащий активный компонент будет представлять собой противомикробный металлсодержащий активный компонент.

В большинстве вариантов реализации, когда в композиции, описанные в настоящей заявке, вносили добавки, значения записывали в массовом выражении. Следовательно, концентрации могут быть представлены в виде миллимолярных (ммоль/кг) значений (ммоль/кг растворителя), а не миллимолярных (мМ) значениях (ммоль/л раствора). Кроме того, там, где используется обозначение «%», оно относится к проценту по массе, % (масс./масс.) или масс. %.

В настоящем изобретении гидрофобные защитные пленки, получаемые с применением композиций согласно настоящему изобретению, являются «самоудерживающимися», то есть они механически прочны и не требуют фиксации с помощью какой-либо структурной матрицы, например, тканого или нетканого материала, например, бинта или марли, обычно используемого на предшествующем уровне техники. Однако в некоторых вариантах реализации может оказаться желательным создать барьерные пленки с повышенной механической прочностью, и в таких ситуациях барьерная композиция может дополнительно содержать волокна. Примеры волокнистых компонентов включают, но не ограничиваются ими, целлюлозу, предпочтительно от 1,0 до 15 масс. % и более предпочтительно от 2,5 до 5,0 масс. %.

Предпочтительно, летучий растворитель, применяемый для получения композиций согласно настоящему изобретению, представляет собой этанол, водно-ацетоновые смеси, изопропанол, пропанол или бутанол и их комбинации. Применение этанола, водно-ацетоновых смесей, пропанола, бутанола и изопропанола может быть предпочтительным по причинам биосовместимости. В тех случаях, когда в качестве растворителя применяют спирт, он может представлять собой первичный, вторичный или третичный спирт.

Примеры других летучих растворителей (например, с температурой кипения ниже 100°C), которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают эфиры, такие как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, кетоны, такие как метилэтилкетон, первичные спирты, такие как метиловый спирт, этиловый спирт

- или бензиловый спирт, вторичные спирты, такие как изопропанол, третичные спирты, такие как трет-бутиловый спирт, водно-ацетоновые смеси, смеси этилацетат-этанол и/или смеси гликоля с любым из вышеуказанных растворителей. Другие возможные растворители включают альдегиды, такие как
- 5 бензальдегид, карбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, или молочная кислота, или пропионовая кислота, простые эфиры, такие как бутиловый эфир диэтиленгликоля, или этиловый эфир диэтиленгликоля, или метиловый эфир диэтиленгликоля, или бутиловый эфир этиленгликоля, или этиловый эфир этиленгликоля, или метиловый эфир этиленгликоля, или диоксан, кетоны, такие как
- 10 циклогексанон, первичные спирты, такие как амиловый спирт, вторичные спирты, такие как втор-бутиловый спирт, или изобутилкарбинол, третичные спирты, такие как диацетоновый спирт, терпеноиды, такие как цитронеллол, и/или гликолевые смеси с любым из вышеперечисленных.
- 15 В некоторых вариантах реализации активный металлсодержащий компонент может представлять собой противомикробный активный металлсодержащий компонент, в то время как в других вариантах реализации активный металлсодержащий компонент может быть добавлен и для других целей, например, для модулирования вязкости композиции. Степень
- 20 противомикробных свойств, приносимых активным металлсодержащим компонентом, также может зависеть от концентрации активного металлсодержащего компонента в композиции. Противомикробные элементы могут иметь любую химическую природу, включая их комбинации, например, Ag, Cu, Zn, Fe, Se, Al, Cr, Mo, Ga, Co, Bi, Sb, Li, Ge, Ti и/или Ce, более предпочтительно
- 25 Cu, Zn, Ag, Fe и/или Mo, и наиболее предпочтительно Cu или Zn. Более общий список соединений активных металлов включает соединения Ag, Cu, Zn, Fe, Se, Al, Cr, Mo, Ga, Co, Bi, Sb, Li, Ge, Ti, Ce, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Sc, Ti, Zr, Hf, V, Nb, W, Mn, Re, Ru, Ir, Pd, Pt, In, La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho и/или Er, более предпочтительно Cu, Zn, Fe, Mg, Ca, Sr, Ti, Mn, Ce, Mo, Ga, Zr, Gd, La, Sm, Gd, Er,
- 30 W и/или Al, более предпочтительно Cu, Zn, Fe, Mg, Ca, Sr, Ti, Al и/или Mn, и наиболее предпочтительно Cu, Zn, Mg, Ca и/или Fe.
- Примеры противомикробных активных металлсодержащих компонентов, применяемых для получения противомикробных композиций согласно настоящему изобретению, включают соединение меди, цинка, серебра, висмута
- 35 и/или кобальта и могут включать селен. Активные металлсодержащие компоненты включают комплексы карбоксилатов меди или комплексы карбоксилатов цинка. Примерами подходящих противомикробных активных металлсодержащих

соединений служат хлорид меди, ацетат меди, оксид меди, оксогидроксид меди, гидроксид меди, хлорид цинка, ацетат цинка, наноразмерный оксид цинка, нормальный оксид цинка, хлорид железа, хлорид алюминия, ацетат молибдена или каолин. В некоторых вариантах реализации могут быть применены комбинации

5 противомикробных активных металлсодержащих соединений, например, комбинация меди и цинка, которая необязательно может дополнительно содержать селен. В других вариантах реализации один или более противомикробных металлсодержащих активных компонентов могут быть объединены с одним или более металлсодержащими вспомогательными

10 веществами, при этом последние могут обладать или не обладать некоторыми противомикробными свойствами. Как показано в приведенных примерах, противомикробные металлсодержащие компоненты, применяемые в этих материалах, могут приводить или не приводить к получению итоговой противомикробной композиции. Это будет зависеть от точного состава,

15 включая, но не ограничиваясь ими, концентрацию и выбор соединений металлов, а также их химическую природу. Если не желательно, чтобы эти композиции обладали противомикробными свойствами, то, например, для модуляции физических свойств итоговой композиции могут быть применены соединения других металлов.

20

Предпочтительно, активный металлсодержащий компонент или вспомогательное вещество в композиции присутствует в концентрации от 5 ммоль/кг до 3,5 моль/кг, более предпочтительно от 25 ммоль/кг до 3,5 моль/кг, более предпочтительно от 50 ммоль/кг до 3,5 моль/кг, более предпочтительно от 75 ммоль/кг до 3,5 моль/кг,

25 более предпочтительно от 100 ммоль/кг до 3,5 моль/кг, более предпочтительно от 100 ммоль/кг до 2 моль/кг, более предпочтительно от 100 ммоль/кг до 1,5 моль/кг, более предпочтительно от 100 ммоль/кг до 1 моль/кг, более предпочтительно от 100 ммоль/кг до 750 ммоль/кг, более предпочтительно от 100 ммоль/кг до 500 ммоль/кг, более предпочтительно от 150 ммоль/кг до 500 ммоль/кг, наиболее

30 предпочтительно от 150 ммоль/кг до 350 ммоль/кг. В некоторых вариантах реализации активный металлсодержащий компонент или противомикробный активный металлсодержащий компонент обладает выгодной способностью повышать вязкость композиции и/или увеличивать толщину итоговой защитной пленки по сравнению с соответствующей композицией, не содержащей такого

35 активного металлсодержащего компонента, т.е. содержащей только шеллак.

Конкретные примеры активных медьсодержащих компонентов включают эдетат меди, тартрат меди, цитрат меди, адипат меди, бензоат меди, малеат меди, малонат меди, глюконат меди, ацетилсалицилат меди, цитраконат меди, фумарат меди, глутарат меди, клиохинолят меди, комплекс меди с бензоилгидразоном салицилового альдегида, пиколинат меди, комплекс меди с аланином, комплекс меди с аргинином, аспартат меди, глюконат меди, глицинат меди, комплекс меди с гистидином, комплекс меди с изолейцином, комплекс меди с лейцином, комплекс меди с лизином, комплекс меди с метионином, комплекс меди с фенилаланином, комплекс меди с пролином, комплекс меди с серином, комплекс меди с треонином, комплекс меди с тирозином, комплекс меди с валином, формиат меди, пропионат меди, изовалерат меди, пивалат меди, фенилацетат меди, цианоацетат меди, хлорацетат меди, гидроксиацетат меди, 2-гидроксипропаноат меди, 2-гидроксипропаноат меди, хинат меди, пируват меди, этоксиацетат меди, сульфат меди, тиоцианат меди, сульфид меди, бромид меди, фторид меди, нитрат меди, карбонат меди, основной карбонат меди, селенит меди, пероксид меди, сульфат тетраамминмеди, фосфат меди или элементарная медь.

Конкретные примеры активных цинксодержащих компонентов включают эдетат цинка, тартрат цинка, цитрат цинка, адипат цинка, бензоат цинка, малеат цинка, малонат цинка, глюконат цинка, ацетилсалицилат цинка, цитраконат цинка, фумарат цинка, глутарат цинка, клиохинолят цинка, комплекс цинка с бензоилгидразоном салицилового альдегида, пиколинат цинка, комплекс цинка с аланином, комплекс цинка с аргинином, аспартат цинка, глюконат цинка, глицинат цинка, комплекс цинка с гистидином, комплекс цинка с изолейцином, комплекс цинка с лейцином, комплекс цинка с лизином, комплекс цинка с метионином, комплекс цинка с фенилаланином, комплекс цинка с пролином, комплекс цинка с серином, комплекс цинка с треонином, комплекс цинка с тирозином, комплекс цинка с валином, формиат цинка, пропионат цинка, изовалерат цинка, пивалат цинка, гидроксиацетат цинка, сульфат цинка, фосфат цинка или элементарный цинк.

В целом, специалистам в данной области техники известно, что тонкий размол не растворимых иным образом активных металлсодержащих компонентов может способствовать составлению однородных материалов.

Было установлено, что композиции, применяемые согласно настоящему изобретению, имеют вязкость, подходящую для местного нанесения субъекту с

последующим образованием защитной гидрофобной пленки. Примеры подходящих величин вязкости включают в себя значения свыше 50 сП, более предпочтительно свыше 75 сП, более предпочтительно свыше 100 сП, более предпочтительно свыше 200, более предпочтительно свыше 500, более предпочтительно свыше 750, более предпочтительно свыше 1000 сП, более предпочтительно свыше 2500 сП, более предпочтительно свыше 5000 сП, наиболее предпочтительно свыше 10000 сП. В целом, для композиций, применяемых в виде спреев, вязкость может составлять от 10 сП до 3000 сП. В вариантах реализации, когда композицию наносят как краску, можно применять более вязкие композиции, например, имеющие вязкость свыше 1000 сП и более предпочтительно свыше 2000 сП. Измерения вязкости можно производить при комнатной температуре, т.е. при 25°C. В некоторых вариантах реализации добавление активного металлсодержащего компонента служит для повышения вязкости композиции, например, по меньшей мере на 50%, более предпочтительно по меньшей мере на 100%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 200% и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 500%, по сравнению с соответствующей композицией, которая не включает активный металлсодержащий компонент, для измерений, проводимых при 25°C.

При применении композиции согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации или путем совместного введения с другими терапевтическими или нетерапевтическими агентами, такими как один или более антибиотиков и/или других медицинских препаратов. В некоторых примерах дополнительный активный агент может представлять собой антибиотик, антимикробное средство (например, окситетрациклин или хлоргексидин) и/или активное кровоостанавливающее средство. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции можно наносить на участок, на который уже были нанесены один или более антибиотиков или других противомикробных или лекарственных, дезинфицирующих или иных средств, посредством чего создается защитная пленка над всем участком, обработанном лекарственными средствами, которая помогает исключить унос упомянутых лекарственных средств, например, за счет их вымывания при контакте с окружающей средой. Как вариант или дополнительно, композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали один или более антибиотиков. Примеры антибиотического вещества, одобренного для применения на животных, включают полусинтетические модификации различных природных соединений, таких как бета-лактамы, антибиотики, которые включают пенициллины (производимые грибами рода

Penicillium), цефалоспорины и карбапенемы. Антибиотики, которые все еще выделяют из живых организмов, включают аминогликозиды, тогда как другие антибиотики, например сульфонамиды, хинолоны и оксазолидиноны, получают исключительно путем химического синтеза. Многие антибактериальные соединения классифицируют по их химическому/биосинтетическому происхождению на природные, полусинтетические и синтетические. Ансамицины представляют собой класс антибиотиков, включающий рифамицин, рифампин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, рифалазил, ABI-1657 и их аналоги, которые ингибируют бактериальную РНК-полимеразу и обладают исключительной эффективностью против грамположительных и селективных грамотрицательных бактерий. Бета-лактамы включают такие соединения, как пенициллины (например, пензилпенициллин, амоксициллин), карбапенемы (например, меропенем, имипенем), цефалоспорины (например, цефалексин, цефуроксим). Природные аминогликозиды включают такие соединения, как стрептомицин, неомицин, тобрамицин, гентамицин или полусинтетические производные, такие как амикацин, нетилмицин. Это фторхинолоны (например, цiproфлоксацин, норфлоксацин), макролиды (например, эритромицин, кларитромицин), кетолиды (например, телитромицин). Это тетрациклины, такие как тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин или доксициклин. Это гликопептиды (например, ванкомицин, тейкопланин), линкозамиды (например, линкомицин, пирлимицин), амфениколы (например, тиамфеникол, хлорамфеникол), стрептограммины (например, пристинамицин), оксазолидиноны (например, линезолид, циклосерин), плевомутилины (например, тиамулин, ретапамулин). Мупироцин, фузидовую кислоту, полимиксин В или бацитрацин часто применяют местно, и их также можно применять в сочетании с изобретением, описанном в настоящем документе. Предпочтительные антибиотики, например, применяемые местно при инфекционных заболеваниях копыт и поверхностных раневых инфекциях (таких как пальцевый дерматит), включают хлортетрациклин, окситетрациклин и тиамфеникол.

В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с лекарственными средствами на основе металлов, такими как сульфат меди (II), эдетат меди, эдетат цинка, цинк-пиритион, серебро, нитрат серебра, сульфадиазин серебра и смеси этих металлсодержащих лекарственных средств. В этой ситуации композиции для применения согласно настоящему изобретению можно наносить после применения металлсодержащего лекарственного средства.

В некоторых вариантах реализации можно применять наружные антибактериальные средства (не антибиотики). Например, парабены, бигуаниды, такие как хлоргексидин, диамины, пероксид водорода, фенолы, такие как
5 триклозан, галогенофенолы, такие как хлорксиленол, иод или бензоаты, такие как бензойная кислота.

В некоторых вариантах реализации также можно применять противогрибковые средства. Примеры противогрибковых средств включают полиены (например,
10 амфотерицин В, нистатин), азолы, такие как флуконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, терконазол, бутконазол, клотримазол, эконазол, оксиконазол, тиокконазол или сулконазол, аллиламины и родственные соединения, такие как тербинафин, толнафтат, бутенафин или нафтифин, родственные морфолину соединения, такие как аморолфин, а также циклопирокс, генциановый
15 фиолетовый, сульфид селена, пиритион цинка, ундециленат цинка и пироктоноламин.

В некоторых вариантах реализации также можно применять противопротозойные средства. Например, метронидазол (также является антибиотиком) или
20 нитазоксанид (также активен в качестве противовирусного средства).

В некоторых вариантах реализации комбинации указанных антибиотиков или других лекарственных средств также можно применять для повышения эффективности, например, неомицина, полимиксина и бацитрацина.

25 В некоторых вариантах реализации предпочтительно, чтобы противомикробная композиция дополнительно содержала одну или более гидрофильных добавок, которые применяют в качестве пластификаторов или ускорителей образования защитной пленки (или для того и другого одновременно) после нанесения
30 композиции на обрабатываемый участок тела субъекта или индивидуума. Примеры гидрофильных добавок включают ТЭЦ (при этом композиции предпочтительно содержат от 2 до 30%, более предпочтительно от 3 до 20%, наиболее предпочтительно от 5 до 15% ТЭЦ), полиалкиленгликоли, например, полиэтиленгликоли (ПЭГ), включая PEG-400 (при этом композиции
35 предпочтительно содержат от 2 до 30%, более предпочтительно от 3 до 20%, наиболее предпочтительно от 5 до 15% ПЭГ), глицерин (при этом композиции предпочтительно содержат от 1 до 20%, более предпочтительно от 2 до 15%,

наиболее предпочтительно от 3 до 10% глицерина), гексиленгликоль (при этом композиции предпочтительно содержат от 1 до 20%, более предпочтительно от 2 до 15%, наиболее предпочтительно от 3 до 10% гексиленгликоля) и триацетин (при этом композиции предпочтительно содержат от 1 до 20%, более предпочтительно от 2 до 15%, наиболее предпочтительно от 3 до 10% триацетина).

Авторами настоящего изобретения было отмечено, что в некоторых вариантах реализации осадители шеллака (т.е. растворители, в которых шеллак не растворим) могут быть примешаны к шеллак-содержащему раствору в момент его нанесения для немедленного начала образования сплошной барьерной пленки. Например, защитная барьерная пленка начинает формироваться немедленно, как только этанольный раствор шеллака вступает в контакт с достаточным количеством глицерина. Кроме того, смешивания *in situ* можно добиться путем применения двухкомпонентного картриджа, в котором одна камера несет раствор шеллака, а другая содержит осадитель (см. Пример 2.1), такой как ПЭГ или глицерин. Авторами настоящего изобретения также отмечено, что для этого способа требуются большее количество осадителей по сравнению с их описанным выше применением в качестве гидрофильных добавок. Например, при смешивании двух компонентов итоговая концентрация ПЭГ должна составлять от 30 до 75%, наиболее предпочтительно от 33 до 66%. В качестве дополнительного примера, итоговая концентрация глицерина должна составлять от 20 до 75%, наиболее предпочтительно от 25 до 50%.

В некоторых вариантах реализации предпочтительно, если противомикробная композиция дополнительно содержит один или более усилителей гидрофобных свойств защитной пленки, например, для повышения водостойкости защитных слоев, образующихся при нанесении противомикробной композиции субъекту или индивидууму, когда по меньшей мере часть летучего растворителя испарилась. Примеры усилителей гидрофобных свойств защитной пленки включают декановую кислоту (при этом композиции предпочтительно содержат ее в концентрации от 2 до 30%, более предпочтительно от 3 до 20%, наиболее предпочтительно от 4 до 10%), октановую кислоту (при этом композиции предпочтительно содержат ее в концентрации от 2 до 20%, более предпочтительно от 3 до 15%, наиболее предпочтительно от 5 до 12%), олеиновую кислоту (при этом композиции предпочтительно содержат ее в концентрации от 2 до 20%, более предпочтительно от 3 до 15%, наиболее предпочтительно от 5 до 12%) или лауриновую кислоту (при этом композиции предпочтительно содержат ее в

концентрации от 2 до 20%, более предпочтительно от 3 до 15%, наиболее предпочтительно от 5 до 12%).

В некоторых вариантах реализации предпочтительно, если композиции
5 дополнительно содержат один или более буферизующих агентов для ингибирования процесса разложения защитной пленки, который в противном случае может быть слишком быстрым. Это особенно целесообразно при лечении
пальцевого дерматита, поскольку защитные пленки, контактирующие со щелочной навозной жижой, разлагаются быстрее, и замедлить разложение защитной
10 барьерной пленки можно путем включения в композицию дополнительного буферизующего агента. Это связано с тем, что шеллак может стать водорастворимым в щелочных условиях, а навозная жижа имеет рН на уровне
примерно рН 8 и буферную емкость на уровне примерно 100 мМ, что со временем будет способствовать ускоренному разложению защитной пленки за счет
15 солиubilизации шеллака. По этой причине желательно, чтобы композиции, применяемые в соответствии с настоящим изобретением, имели рН, превышающий 4,0, для пригодности при местном нанесении, но которые затем
можно было бы удерживать в условиях с рН ниже 6,0 или 6,5 как можно дольше, чтобы избежать таких потерь. Одним из элегантных решений этой проблемы
20 является включение в композицию буфера, и предпочтительно буфера с рКа от 4,0 до 6,5. Примеры подходящих буферизующих компонентов включают карбоновые кислоты, например, монокарбоновые кислоты, такие как бензойная кислота, лауриновая кислота, гликолевая кислота, левулиновая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота или глицериновая кислота, дикарбоновые кислоты, такие
25 как адипиновая кислота (предпочтительно от 0,5% до 5%), азелаиновая кислота (предпочтительно от 0,5% до 5%), янтарная кислота, пимелиновая кислота или декановая кислота, или трикарбоновые кислоты, такие как лимонная кислота. Специалистам в данной области техники известно, что различные категории молекул, включая, но не ограничиваясь ими, аминокислоты, жирные кислоты и
30 альфа-гидроксикислоты, могут содержать карбоксилатные боковые группы. Такие молекулы также могут быть пригодны в качестве буферизующих агентов в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации предпочтительно, чтобы композиция
35 дополнительно содержала противовоспалительное средство или комплексообразователь для увеличения содержания или повышения растворимости активного металлсодержащего компонента. Примерами

подходящих противовоспалительных средств или комплексообразователей служат салициловая кислота, салицилат натрия и пропионовая кислота или их химические производные.

- 5 В некоторых вариантах реализации предпочтительно, чтобы композиция дополнительно содержала кровоостанавливающие средства. Например, каолин, сульфат алюминия или цеолит могут быть включены в наносимые композиции, когда лечение ран требует предварительной остановки кровотечения (коагуляции крови), например, при лечении свежих ран, например, послеоперационных ран или
- 10 травм, полученных животными во время занятий спортом, например, при верховой езде, или служебными животными, например, фермерскими собаками. Примеры подходящих концентраций кровоостанавливающих средств, таких как каолин, включают содержания от 1% до 40%, более предпочтительно от 2% до 35%, еще более предпочтительно от 3 до 30% и наиболее предпочтительно от 5 до 30%.

15

В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит болеутоляющее средство, такое как ацетилсалициловая кислота, салициловая кислота, триэтаноламинсалицилат, салицилат магния и/или метилникотинат. Также могут быть добавлены натуральные болеутоляющие средства, такие как

20 капсаицин.

В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит противовоспалительное средство, такое как ибупрофен, диклофенак, фелбинак, кетопрофен и/или пироксикам.

25

В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит успокаивающее средство, такое как ментол, эвкалиптовое масло, масло корицы и/или камфора.

- 30 В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит средство против зуда, такое как гидрокортизон.

Предпочтительно, чтобы все компоненты композиций представляли собой одобренные пищевые или кормовые добавки и/или квалифицированы как реагенты

35 класса GRAS («Generally Recognised As Safe», т.е. признаны как в целом безопасные).

Составы и варианты применения композиций

Композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для профилактики или лечения инфекций и/или ран. Если их применяют для лечения или профилактики инфекции, то такая инфекция может

5 представлять собой бактериальную инфекцию, грибковую инфекцию, паразитарную инфекцию или вирусную инфекцию. В целом, композиции особенно пригодны для лечения или предупреждения бактериальной инфекции, т.е. указанные композиции представляют собой противомикробные композиции. Как правило, композиции, применяемые согласно настоящему изобретению и

10 содержащие шеллак и активный металлсодержащий компонент или противоионный металлсодержащий компонент в летучем растворителе, способны формировать гидрофобную защитную пленку (барьер) при местном нанесении животному (например, млекопитающему) субъекту, не представляющему собой человека. При местном поверхностном нанесении

15 субъекту композиции согласно настоящему изобретению обычно образуют сплошную поверхность, так что защитная пленка образуется в течение нескольких минут (например, в течение 1, 2, 3, 5 или 10 минут). Однако это не так важно, поскольку контакт с окружающей влагой или, как в случае лечения сельскохозяйственных животных, таких как коровы, навозной жижей, приведет к

20 немедленному образованию гидрофобного барьера, что делает настоящее изобретение хорошо адаптированным для применения в агрессивных средах, как, например, в случае пальцевого дерматита (например, пальцевого дерматита у крупного рогатого скота) и инфекционных заболеваний вымени, например, язвообразования на вымени, дерматита вымени или очаговых поражений и сыпи

25 на вымени. Дополнительные ветеринарные применения включают применение композиций жидких повязок для герметизации сосков или ран после удаления рогов.

Противоионные композиции, применяемые в различных областях

30 ветеринарии согласно настоящему изобретению, можно применять и для общего лечения ран, особенно если они потенциально могут осложняться инфекциями. К ним относятся хронические язвы и свежие раны, включая травматические или послеоперационные раны. Примеры ран, для которых пригодны настоящие композиции, включают открытые раны (рваные раны, раны от удара, проколы или

35 ссадины) или хронические язвы, такие как диабетические язвы, язвы Бурули или другие типы ран, такие как ожоги, послеоперационные раны, копытная гниль, травматические локальные поражения, абсцессы и небольшие царапины или

другие наружные повреждения. Композиции, применяемые в соответствии с настоящим изобретением, также перспективны как вспомогательные средства при лечении закрытых ран в процессе заживления, обеспечивая им защищенную среду и предотвращая их повторное инфицирование. Таким образом, композиции можно
5 применять для профилактики осложнений в ранах. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции жидких повязок будут поставляться в форме композиций, отпускаемых без рецепта (ОТС). Другие ветеринарные состояния, которые можно будет лечить согласно настоящему изобретению, включают фолликулит, импетиго, стригущий лишай, дерматофилез, копытную гниль, ящур,
10 «синий язык» у овец, овечью паршу и/или педикулез.

Противоинфекционные композиции согласно настоящему изобретению хорошо подходят для ветеринарного применения в ситуациях, когда лечение ран у животных может быть особенно проблемным. Эти проблемы включают высокую
15 микробную нагрузку (патогенную и непатогенную) в окружающей среде и ситуации, когда частые прочистки ран и повторные нанесения антимикробных препаратов в целом трудновыполнимы или экономически нецелесообразны. Применение стандартных повязок, как правило, не рекомендуется, поскольку они собирают на себе навозную массу или прочий сор. В отличие от применения обычных повязок,
20 когда требуется изоляция больного животного для наложения и удаления повязки, композиции, применяемые в настоящем изобретении, можно применять для получения устойчивых самоудерживающихся гидрофобных защитных пленок, которые достаточно прочны, чтобы обеспечивать механическую защиту раны и также необязательно «запирать» ранее нанесенные антибиотики или
25 антимикробные средства, но которые со временем самостоятельно разлагаются. Это снижает потребность в частых повторных нанесениях антибиотиков или антимикробных препаратов и делает необязательным последующее удаление защитной пленки. Настоящее изобретение также позволяет снижать дозы применяемых антибиотиков. В целом, гидрофобные защитные пленки,
30 образующиеся из композиций согласно настоящему изобретению, требуют для разложения от 1 до 20 суток, более предпочтительно от 2 до 10 дней и наиболее предпочтительно от 3 до 7 дней. Скорости разложения обычно повышаются, когда защитные пленки контактируют с навозной жижой.

35 В некоторых вариантах реализации композиции, применяемые в настоящем изобретении, по существу не включают диоксид кремния (кремнезем).

Как вариант или в дополнение к этому, композиции, применяемые в настоящем изобретении, по существу не включают пластификаторы, такие как масло, например, не высыхающее или полувсыхающее масло. Примерами пластификаторов являются триглицериды, например, животного, растительного, минерального или синтетического происхождения. Примеры подходящих не высыхающих или полувсыхающих масел включают хвойное масло, масло эвкалипта, масло чайного дерева, масло шиповника, соевое масло, кокосовое масло, касторовое масло, оливковое масло, сафлоровое масло и подсолнечное масло.

В настоящей заявке термин "по существу не включают" означает, что композиции согласно настоящему изобретению не содержат указанный компонент или, если и включают, то содержат лишь самое минимальное или следовое количество рассматриваемого компонента, например, менее 1,0% масс./масс., более предпочтительно менее 0,5% масс./масс., еще более предпочтительно менее 0,1% масс./масс.

В некоторых вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению состоят или по существу состоят из указанных компонентов.

Одним из преимуществ композиций согласно настоящему изобретению является то, что получаемые защитные пленки не имеют пор, т.е. непроницаемы для воды. В случаях, когда композиции образуют пористые защитные пленки, они обычно имеют поры небольшого размера, например, со средними размерами 1 мкм или менее в диаметре.

Композиции, применяемые в настоящем изобретении, можно наносить посредством любого устройства, способного распределять вязкие жидкости. В целом, высокая вязкость композиций означает, что они являются нераспыляемыми. Повязки, наносимые в виде спреев из предшествующего уровня техники, страдают определенными недостатками, поскольку они могут образовывать лишь относительно тонкие пленки, поскольку аэрозоль, применяемый для нанесения пленки, не может нести высокий процент содержания сухих веществ, имеет высокое соотношение между временем сушки и массой осаждаемых сухих веществ и в целом не поддается биоразложению. Соответственно, предпочтительно, чтобы композиции согласно настоящему изобретению вводили посредством сдавливаемых пластиковых флаконов,

- сдавливаемых или сминаемых тубиков, дозаторов клея, комплектов картриджей с поршнями, путем применения ручных, пневматических или электрических картриджных пистолетов или дозаторов для жидкостей. В некоторых вариантах реализации может быть предпочтительно, чтобы композиции вводили с помощью
- 5 одноразовых шпателей или кистей или других подобных средств. В некоторых вариантах реализации нанесение может сочетаться с распределением композиции по поверхности обрабатываемого участка тела, например, с помощью кисти или другого аппликатора.
- 10 В других вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены для нанесения распылением. Такой способ может быть полезен при обстоятельствах, когда в качестве помощи при лечении ран или ограничения проникновения инфекции вполне подходят и более тонкие повязки.
- 15 Соответственно, согласно ещё одному аспекту настоящего изобретения предложено устройство для нанесения композиции жидкой повязки, применяемое при лечении инфекций и/или ран, причем указанное устройство содержит:
- первую камеру, содержащую композицию, включающую шеллак и активный металлсодержащий компонент (например, противомикробный активный
- 20 металлсодержащий компонент) в летучем растворителе, как это определено в настоящем документе, и вторую камеру, содержащую осадитель;
- смесительную камеру, сообщающуюся с первой и второй камерами;
- приводной механизм для подачи указанной композиции и осадителя в смесительную камеру для получения смешанной композиции; и
- 25 аппликатор, сообщающийся со смесительной камерой, для нанесения смешанной композиции на обрабатываемый участок тела субъекта, при этом указанная композиция способна образовывать защитную пленку при ее наружном нанесении субъекту.
- 30 В этих устройствах примеры осадителя включают глицерин или полиалкиленгликоль, такой как ПЭГ. Эти устройства могут иметь вид сдвоенного или двухкартриджного дозирующего распределительного устройства. В других вариантах реализации настоящего изобретения предложены устройства для нанесения композиций в форме спреев, например, посредством сжатого газа или
- 35 пневмотранспорта.

Композиции жидких повязок согласно настоящему изобретению могут быть

приготовлены для применения в качестве антибактериальных или антимикробных средств, например, для лечения или профилактики бактериальных или микробных инфекций и/или для обработки ран. Соответственно, композиции согласно настоящему изобретению могут содержать помимо описанных выше материалов фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны значительно влиять на эффективность твердофазных материалов в рассматриваемой области применения.

10

Например, в данной области техники известно, что введение противомикробных препаратов в повязки с целью их последующего высвобождения является перспективным способом для профилактики проникновения и роста микроорганизмов в раневых местах. Неожиданным образом/полезно настоящие композиции выгодно отличаются способностью сохранять стерильность повязки (посредством контактного микробного киллинга) с минимальным выделением антимикробных ионов металлов, тем самым избегая побочных эффектов и/или ненаправленного действия. Этим они отличаются от предыдущих композиций, известных в данной области техники, в которых в качестве матриц для доставки антимикробных препаратов использовали смолы. Согласно другому варианту реализации изобретения композиции по настоящему изобретению могут быть составлены так, чтобы высвобождать содержащиеся в них противомикробные ионы металлов на раневую поверхность в концентрациях, которые активны в условиях раневой среды.

25

В контексте настоящей заявки термин «противоинфекционный» означает пригодный для лечения или профилактики инфекций, вызванных бактериями, грибом, паразитами или вирусами.

30

Термин «антимикробный» в данном контексте означает пригодный для лечения или профилактики инфекций, вызванных грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, и в особенности касается предотвращения попадания в рану микроорганизмов из окружающей среды или колонизации самой повязки микроорганизмами, включающими *Spirochaete sp.*, *Escherichia sp.*, такими как *E. coli*, *Staphylococcus sp.*, такими как *S. epidermis*, *S. aureus* и метициллин-резистентный золотистый стафилококк («MRSA»), *Bacillus sp.*, такими как *B. subtilis* или *B. anthracis*, *Pseudomonas sp.*, такими как *P. aeruginosa*, *Vibrio sp.*, такими как *V.*

35

fisheri, *Streptococcus* sp., такими как *S. zooepidemicus*, *S. equi*, *S. suis*, *S. uberis*, *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, *Klebsiella* sp., такими как *K. pneumoniae*, *Micrococcus* sp., такими как *M. luteus*, *Clostridium* sp., такими как *C. difficile* или *C. perfringens*, *Acinetobacter* sp., такими как *A. baumannii*, *Mycobacterium* sp., например, *M. tuberculosis* и *M. bovis*, *Salmonella* sp., *Erysipelothrix* sp., например, *E. rhusiopathiae* или *E. insidiosa*, *Corynebacterium* sp., например, *C. minutissimum*, *Leptospira* sp., такими как *L. interrogans*, *Cutibacterium* sp., такими как *C. acnes*, *Campylobacter* sp., такими как *C. fetus*, *Klebsiella* sp., такими как *K. pneumoniae*, *K. rhinoscleromatis*, *Capnocytophaga* sp., такими как *C. canimorsus*, *Vibrio* sp., такими как *V. vulnificus*, *Pasteurella* sp., такими как *P. multocida*, *Aeromonas* sp., такими как *A. hydrophila*, *Eikenella* sp., такими как *E. corrodens*, *Mycoplasma* sp., такими как *M. pneumoniae*, *Calymmatobacterium* sp., такими как *C. granulomatis*, *Listeria* sp., такими как *L. monocytogenes*, *Treponema*, такими как *T. carateum* или *T. vincentii* или *T. maltophilum* или *T. lecithinolyticum*, *Bartonella* sp., такими как *B. henselae*, *Nocardia* sp., такими как *N. brasiliensis*, *Yersinia* sp., такими как *Y. pestis*, *Serratia* sp., такими как *S. marcescens*, *Burkholderia* sp., такими как *B. pseudomallei*, *Actinomyces* sp., такими как *A. israelii*, *Borrelia* sp., такими как *B. burgdorferi*, *Enterococcus* sp., такими как *E. faecalis* или грибами, включая *Candida* sp., такие как *C. albicans*, *Malassezia* sp., такие как *M. furfur* и *M. pachydermatis* и *Trichophyton* sp., такие как *T. rubrum* или *T. interdigitale*, *Microsporum* sp., такие как *M. canis*, *M. equinum*, *M. audouinii*, *M. gypseum* или *M. nanum*, *Epidermophyton* Sp., такие как *E. floccosum*, *Fusarium* sp., такие как *F. solani*, *Rhizopus microspores*, *Rhizomucor* sp., такие как *R. pusillis*, *Mucor* sp., такие как *M. indicus*, *Syncephalastrum* sp., такие как *S. racemosum*, *Cunninghamella* sp., такие как *C. bertholletiae*, *Apophysomyces* sp., такие как *A. elegans*, *Lichtheimia*, например, *L. corymbifera*, *Saksenaea* sp., такие как *S. erythrospora*, *Aspergillus* sp., такие как *A. glaucus*, *Blastomyces* sp., такие как *B. dermatitidis*, *Coccidioides* sp., такие как *C. immitis*, *Cryptococcus* sp., такие как *C. neoformans*, *Histoplasma* sp., такие как *H. capsulatum*, *Cochliobolus* sp., такие как *C. lunatus*, *Cladophialophora* sp., такие как *C. bantiana*, *Exophiala* sp., такие как *E. jeanselmei*, *Pyrenochaeta* sp., такие как *P. romeroi*, *Pneumocystis* sp., такие как *P. jirovecii*, *Paracoccidioides* sp., такие как *P. brasiliensis*, *Sporothrix* sp., такие как *S. schenckii*, *Talaromyces* sp., такие как *T. marneffeii*, или паразитами, такими как *Sarcoptes* sp., такими как *S. scabiei*, *Leishmania* sp., такими как *L. donovani*, *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *Ancylostomatidae*, такими как *Ancylostoma* sp. или *Necator* sp., *Strongyloides* sp., такими как *S. stercoralis*, *Onchocerca* sp., такими как *O. volvulus*, *Dipterous larvae*, такими как *Lucilia sericata*, *Protophormia terraenovae*, *Cochliomyia hominivorax*, *Cordylobia anthropophaga* или *Sarcophaga bercaea*,

Balamuthia sp., такими как *B. mandrillaris* или *Acanthamoeba* sp., или вирусами, такими как *Papillomavirus*, энтеровирус, такими как *Coxsackievirus*, *Molluscipoxvirus* sp., такими как *Molluscum contagiosum*, *Varicellovirus* или *Herpesvirus*. Термин

«антимикробный» в контексте настоящей заявки применим к веществам, включающим вещества, ингибирующие закрепление микроорганизмов на поверхностях, убивающие микроорганизмы и/или ингибирующие репродукцию микроорганизмов и в особенности предотвращающие поступление микроорганизмов в организм хозяина из окружающей среды, колонизацию микроорганизмами или образование ими биопленки на повязке. Термин «микроб» понимается как включающий все микроорганизмы, включая бактерии, как это указано выше, а также грибы, такие как дрожжи, археи и протисты, а также вирусы. Термины «микробный» и «антимикробный» следует интерпретировать соответствующим образом.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиции жидких повязок можно применять для лечения или предупреждения инфекции и/или ран, если инфекция вызвана вирусом.

Примеры вирусов, которые могут инфицировать субъекта и инфекции которых можно лечить или предупреждать посредством композиций согласно настоящему изобретению, включают респираторные вирусы, желудочно-кишечные вирусы и кожные вирусы.

Респираторные вирусы: риновирусы, собачьи аденовирусы (CAV1 и CAV2), вирусы парагриппа собак (тип 5), вирусы парагриппа крупного рогатого скота типа 3, вирусы гриппа (например, вирус гриппа А - H3N2, H1N1, H2N2, H5N1, H1N2, H9N2, H7N9), респираторно-синцитиальный вирус (RSV-вирус крупного рогатого скота, вирус пневмонии мышей), естественно циркулирующие альфа- и бета-коронавирусы (например, Canine CoV, Feline CoV, Bovine CoV), вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, герпесвирус крупного рогатого скота типа 1, вирус ветряной оспы.

Вирусы желудочно-кишечного тракта: ротавирусы (например, птичий и крупного рогатого скота), аденовирус крупного рогатого скота, вирус диареи крупного рогатого скота, калицивирусы и астровирусы.

Кожные вирусы: собачий парвовирус, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус,

вирусы Денге, вирус Зика, вирус оспы обезьян, вирус оспы коров, папилломавирус крупного рогатого скота 1 и 2, вирус ящура.

Группы вирусов включают респираторные вирусы, желудочно-кишечные вирусы и
5 кожные вирусы. Соответственно, предложена композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекции и/или ран, при этом инфекция вызвана вирусом семейства *Adenoviridae*, таким как собачий аденовирус 1, или вирусом *Caliciviridae*, таким как норовирус, или кошачьим калицивирусом, или саповирусом, или вирусом семейства *Coronaviridae*, таким как *Canine CoV*, или
10 *Feline CoV*, или *Bovine CoV*, или вирусом эпизоотической диареи свиней, или вирусом семейства *Flaviviridae*, таким как вирус Денге, или японский энцефалит, или вирус желтой лихорадки, или вирус гепатита С, или вирус Зика, или вирус лихорадки Западного Нила, или пестивирус С, или вирусом семейства *Herpesviridae*, таким как вирус болезни Марека, вирус болезни Ауески-1, вирус
15 герпеса-1 лошадей или вирус ветряной оспы, или вирус Эпштейна-Барр, или цитомегаловирус, или вирусом семейства *Orthomyxoviridae*, таким как вирус гриппа А H3N2 или вирус гриппа А H1N1, или вирус гриппа А H2N2 или вирусом семейства *Papillomaviridae*, таким как папилломавирус крупного рогатого скота типа 1 или 2, или вирусом семейства *Paramyxoviridae*, таким как вирус парагриппа крупного
20 рогатого скота типа 3, или птичьим вирусом *Avian orthovulavirus 1*, или вирусом *Morbillivirus* мелких жвачных животных, или вирусом семейства *Parvoviridae*, таким как собачий парвовирус, или свиной парвовирус, или вирусом семейства *Poxviridae*, таким как вирус нодулярного дерматоза, вирус овечьей оспы, вирус козьей оспы, вирус оспы обезьян или вирус коровьей оспы, или вирусом *Reoviridae*,
25 таким как вирус голубого языка у овец, вирус африканской чумы лошадей, ротавирус А, или ротавирус В, или ротавирус С, или вирусом семейства *Phenuiviridae*, таким как вирус лихорадки Рифт-Велли.

Настоящее изобретение применяется в области ветеринарии, например, для
30 применения при лечении животных, отличных от человека, и особенно млекопитающих, отличных от человека, например, домашних животных, таких как собаки, кошки и лошади, а также разных видов домашнего скота, например, коров, коз и овец. Потенциальными выгодоприобретателями от применения этих новых материалов также являются более редкие или второстепенные виды (например,
35 виды согласно классификации MUMS, второстепенные виды с ограниченным использованием), включая те, которые используются в сельском хозяйстве, такие как альпаки или ламы, экзотические домашние животные, животные в зоопарках и

животные в сафари-парках и т.п. Согласно одному из частных вариантов использования антимикробные композиции согласно настоящему изобретению применяют для лечения пальцевого дерматита крупного рогатого скота и в частности для лечения дойных коров. В других вариантах применения антимикробные композиции согласно настоящему изобретению применяют для лечения дерматита вымени и постампутационных ран, включая ампутацию когтей, для лечения копытной гнили у коров и овец и мокрецов у лошадей. Композиция согласно настоящему изобретению также может быть применена для защиты послеоперационных ран и швов, например, после процедуры кастрирования, у собак, кошек и лошадей, а также овец, свиней и коров. Примеры видов, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, включают коров, буйволов, яков, свиней, лошадей, овец, коз, лам, альпак, оленей, ослов, зебу, зебр, слонов, орангутангов, шимпанзе, горилл, лемуров, голубей, бабуинов, кур, индеек, уток, эму, гусей, страусов, кошек, собак, хорьков, песчанок, хомячков, шиншилл, крыс, кроликов, рептилий, земноводных, попугаев, канареек и других представителей курообразных, гусеообразных и воробьиных.

Для некоторых ветеринарных применений, в которых животное может жевать, кусать или расклеивать защитную пленку, образованную композициями согласно настоящему изобретению, может оказаться желательным включать в композицию средство с неприятным вкусом, например, горький компонент, чтобы отбить у животных желание так себя вести и продлить срок службы защитной пленки или исключить необходимость неоднократных повторных нанесений.

Согласно вариантам реализации изобретения, в которых композиции предназначены для введения субъекту, например, при лечении ран или кожных инфекций, точная природа носителя или другого компонента может быть связана со способом или путем введения композиции, обычно это местное, наружное нанесение.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиции могут быть приготовлены для целей местного и наружного применения, пригодного для лечения ран, язв или для лечения или предотвращения бактериальной инфекции. Применение настоящего изобретения совместно с использованием препаратов для местного нанесения способствует его терапевтическому применению для заживления ран.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество антимикробных композиций согласно настоящему описанию может быть приготовлено специально для целей местного нанесения животным на кожу, шкуру, мех, перья или сережки и бородки у птиц. В целом, термин «местное нанесение» согласно настоящему изобретению не включает нанесение на зубы субъекта.

В некоторых вариантах реализации, например, когда композиции применяют для лечения или предупреждения респираторной вирусной инфекции, композицию можно вводить назально, например, с применением смоченного тампона, который вставляют в носовой ход или накладывают на нос снаружи.

Примеры

Следующие примеры приведены для иллюстрации предпочтительных аспектов изобретения и не предназначены для какого-либо ограничения объема изобретения.

Пример 1. Первичные составы

Пример 1.1. S1B1

Раствор 30% депарафинизированного шеллака, 100 ммоль/кг ацетата меди и 100 ммоль/кг хлорида цинка в этаноле. Брали навески ацетата меди и хлорида цинка в пластиковую пробирку фирмы Falcon объемом 50 мл, затем в нее добавляли этанол. Смесь перемешивали вручную до однородности и оставляли перемешиваться еще в течение примерно 1 часа. Далее в пластиковую емкость добавляли шеллак, и смесь снова оставляли перемешиваться до однородности.

Пример 1.2. S1B2

Раствор 40% депарафинизированного шеллака, 100 ммоль/кг ацетата меди и 100 ммоль/кг хлорида цинка в этаноле. Так же как и в Примере 1.1. за исключением того, что концентрация шеллака составляла 40% вместо 30%.

Пример 1.3. S1B3

Раствор 50% депарафинизированного шеллака, 80 ммоль/кг ацетата меди, 20 ммоль/кг хлорида меди и 100 ммоль/кг хлорида цинка в этаноле. Брали навески ацетата меди, хлорида меди и хлорида цинка в пластиковом флаконе объемом 500 мл, и затем в нее добавляли этанол. Смесь перемешивали вручную до однородности и оставляли перемешиваться еще в течение примерно 1 часа.

Далее в пластиковый флакон добавляли шеллак, и смесь снова оставляли перемешиваться до полной однородности.

Пример 1.4. S1B4

- 5 Раствор 60% депарафинизированного шеллака, 50 ммоль/кг ацетата меди, 50 ммоль/кг хлорида меди и 100 ммоль/кг хлорида цинка в этаноле. Брали навески ацетата меди, хлорида меди и хлорида цинка в пластиковом флаконе объемом 500 мл, и затем в нее добавляли этанол. Смесь перемешивали вручную до однородности и оставляли перемешиваться еще в течение примерно 1 часа.
- 10 Далее в пластиковый флакон добавляли шеллак, и смесь снова оставляли перемешиваться до полной однородности.

Пример 1.5. S1B5

- 15 Раствор 40% депарафинизированного шеллака (размолотого), 12% PEG-400, 5% глицерина, 100 ммоль/кг ацетата меди и 100 ммоль/кг хлорида цинка в этаноле. Так же как и в Примере 1.2, за исключением того, что перед добавлением шеллака к этанольному раствору солей металлов добавляли PEG-400 и глицерин и хорошо перемешивали.

Пример 1.6. S1B6

- 20 Раствор 40% депарафинизированного шеллака (размолотого), 8% триэтилцитрата (ТЭЦ), 1% ZnO, 100 ммоль/кг ацетата меди и 100 ммоль/кг хлорида цинка в этаноле. Так же как и в Примере 1.2, за исключением того, что перед добавлением шеллака к этанольному раствору солей металлов добавляли ТЭЦ и ZnO и хорошо
- 25 перемешивали.

Пример 1.7. S1B7

- 30 Раствор 50% депарафинизированного шеллака (размолотого), 10% триэтилцитрата (ТЭЦ), 5% декановой кислоты, 100 ммоль/кг ацетата меди и 100 ммоль/кг хлорида цинка в этаноле. Состав согласно Примеру 1.2, за исключением того, что концентрация шеллака составляла 50% вместо 60%, а ТЭЦ и декановую кислоту добавляли к раствору солей металлов и также перемешивали перед добавлением шеллака.

Пример 1.8. S1B8

Состав как и в Примере 1.5, но с более высокими концентрациями солей металлов (190 ммоль/кг хлорида цинка, 126 ммоль/кг ацетата меди) и с 109 ммоль/кг

салициловой кислоты. Навески 1,204 г ацетата меди, 1,236 г хлорида цинка и 0,7147 г салициловой кислоты добавляли к 17,38 г этанола и хорошо перемешивали. Затем добавляли глицерин (2,1236 г), PEG-400 (5,1359 г) и шеллак (19,75 г), и полученную суспензию перемешивали до однородности.

5

Пример 1.9. S1B9

Раствор 43% шеллака, 174 ммоль/кг ацетата меди, 174 ммоль/кг хлорида цинка, 101 ммоль/кг салициловой кислоты, 8% глицерина, 10,5% PEG-400, 4,3% азелаиновой кислоты, 2,2% декановой кислоты, 1,8% адипиновой кислоты в этаноле. Навески 1,2093 г ацетата меди, 0,8273 г хлорида цинка и 0,4843 г салициловой кислоты добавляли к 7,82 г этанола и хорошо перемешивали. Затем к раствору добавляли азелаиновую кислоту (1,5053 г), декановую кислоту (0,756 г), адипиновую кислоту (0,642 г), глицерин (2,802 г), PEG-400 (3,6421 г) и шеллак (15,1195 г), и полученную суспензию перемешивали до однородности.

15

Пример 1.10. Высококонцентрированные соли металлов

Растворы 500 ммоль/кг хлорида меди, 450 ммоль/кг хлорида цинка, 50 ммоль/кг оксида цинка, 40% шеллака.

Пример 1.11. Шеллак с гидроксидами металлов

Раствор 500 ммоль/кг хлорида меди и 500 ммоль/кг хлорида цинка (в расчете на конечную концентрацию), нейтрализовали до уровня pH 4 раствором KOH, затем добавляли шеллак до уровня 40% масс./масс.

Пример 1.12. Состав каолин-шеллак

Навеску 3,92 г каолина добавляли к 15,65 г 50% (масс./масс.) раствора этерифицированного шеллака в этаноле и хорошо перемешивали. Каолин применён в качестве источника антимикробного алюминия и в качестве кровоостанавливающего средства.

30

Пример 1.13. S1B5 с каолином

Раствор 40% депарафинизированного шеллака (размолотого), 12% PEG-400, 5% глицерина, 100 ммоль/кг ацетата меди и 100 ммоль/кг хлорида цинка в этаноле. Брали навески ацетата меди и хлорида цинка в пластиковую пробирку фирмы Falcon объемом 50 мл, затем в нее добавляли этанол. Смесь перемешивали вручную до однородности и оставляли перемешиваться еще в течение примерно 1 часа. Перед добавлением шеллака к этанольному раствору солей металлов

35

добавляли PEG-400 и глицерин, и хорошо перемешивали. После полного диспергирования шеллака к смеси добавляли каолин до уровня содержания 11% (масс./масс.).

5 Пример 2. Двухкомпонентные составы

Пример 2.1.

Продукт, полученный в Примере 1.4, загружали в одну камеру двухкомпонентного картриджа, при этом в другой камере картриджа находился глицерин, и композицию наносили на очаг активного поражения пальцевым дерматитом с помощью ручного пистолета-аппликатора. При смешивании двух компонентов сразу же образовывалась смолистая защитная пленка. Этот пример демонстрирует возможность нанесения композиций согласно настоящему изобретению с помощью устройств типа пистолета-аппликатора.

15 Сводная таблица композиций

Условные обозначения источников и типов шеллака:

S – Не содержащий воска шеллак от Sigma

AFD – Депарафинизированный (<0,5%) шеллак от AF Suter & Co

AFW – Парафинизированный шеллак от AF Suter & Co

20 AFE – Предварительно этерифицированный шеллак (Shellac Ester) от AF Suter & Co

F – для шеллака, применяемого в поставленном виде, то есть в виде хлопьев (как получен от поставщика)

B – для шеллака, применяемого после перемалывания хлопьев в порошки

25

Условные обозначения источников металлов:

CuAc – Гидрат ацетата меди ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)

FeCl – Гексагидрат хлорида железа (III) ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

CuCl – Хлорид меди (II) ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

30 ZnCl – Хлорид цинка (ZnCl_2)

ZnAc – Дигидрат ацетата цинка ($\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

AlCl – Хлорид алюминия ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

MoAc – Ацетат молибдена ($\text{Mo}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4$)

35 **Таблица 1.** Примеры композиций, содержащих шеллак и антимикробные металлы. Если иное не оговорено особо, в качестве основного растворителя применяли этанол.

Шеллак	Металл 1	Металл 2	Металл 3	Добавки
25% AFD (B)	150 ммоль/кг CuAc			
29% AFD (B)	488 ммоль/кг FeCl			
10% S (F)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		
25% AFD (B)	150 ммоль/кг CuAc			
29% AFD (B)	488 ммоль/кг FeCl			
30% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl			63% ацетона, 5% сверхчистой воды ^a
30% AFD (B)	792 ммоль/кг FeCl			
30% AFD (B)	399 ммоль/кг CuCl			
30% AFD (B)	150 ммоль/кг CuAc			3% триэтилцитрата (ТЭЦ)
30% AFD (B)	150 ммоль/кг CuAc			
30% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
30% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% олеиновой кислоты
30% AFD (B)	50 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
30% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		
30% AFD (B)	50 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% лауриновой кислоты
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	1% ZnO	
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	2% ZnO	
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
30% AFD (F)	100 ммоль/кг ZnCl			
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc			
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% глицерина
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		10% глицерина
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% триацетина
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		10% триацетина
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	5% ZnO		
30% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% декановой кислоты
30% AFW (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
30% S (F)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		
30% S (F)	100 ммоль/кг	100 ммоль/кг ZnCl	5% ZnO	

	CuAc			
30% S (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	15% ZnO	
30% S (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% глицерина
30% S (F)	50 ммоль/кг CuAc	50 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	5% глицерина
30% S (F)	100 ммоль/кг CuAc	10% ZnO		
30% S (F)	100 ммоль/кг CuAc	10% ZnO		5% глицерина
30% S (F)	50 ммоль/кг CuAc	50 ммоль/кг CuCl	10% ZnO	
30% S (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		10% декановой кислоты
30% S (F)	50 ммоль/кг CuAc	50 ммоль/кг CuCl	10% ZnO	5% глицерина
35% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
35% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	5% ZnO	
35% AFD (F)	50 ммоль/кг CuAc	50 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	
35% AFD (F)	50 ммоль/кг CuAc	50 ммоль/кг CuCl	5% ZnO	
35% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	1% ZnO	
35% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	2% ZnO	
35% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		5% лауриновой кислоты
35% AFD (B)	50 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% декановой кислоты
36% AFD (B)	89 ммоль/кг CuAc	89 ммоль/кг ZnCl	11% каолина	10,7% PEG-400, 4,5% глицерина
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	1% ZnO	8% триэтилцитрата (ТЭЦ)
40% AFD (B)	100 ммоль/кг FeCl			1,1% КОН
40% AFD (B)	497 ммоль/кг FeCl			
40% AFD (B)	755 ммоль/кг FeCl			
40% AFD (B)	198 ммоль/кг CuCl			
40% AFD (B)	201 ммоль/кг ZnCl			
40% AFD (B)	599 ммоль/кг ZnCl			
40% AFD (B)	52 ммоль/кг AlCl			
40% AFD (B)	50 ммоль/кг AlCl			0,5% КОН
40% AFD (B)	64 ммоль/кг MoAc			
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		4% лауриновой кислоты
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		1% бета-каротина
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		100 ммоль/кг бензойной

				кислоты, 200 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl			
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc			
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	1% ZnO	
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		12% PEG-400, 5% глицерина
40% AFD (B)	100 ммоль/кг ZnAc	66 ммоль/кг FeCl		
40% AFD (B)	100 ммоль/кг ZnAc	100 ммоль/кг FeCl		
40% AFD (B)	50 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnAc	50 ммоль/кг FeCl	
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	66 ммоль/кг FeCl		
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг FeCl		
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		40 ммоль/кг бензойной кислоты, 200 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	1,6% ZnO	40 ммоль/кг бензойной кислоты
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		50 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		100 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		200 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	150 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		4% лауриновой кислоты
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		0,1% патентованного синего
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		0,1% лиссаминового зелёного
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		0,1% бриллиантового чёрного
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		0,1% хлорофиллина
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		0,1% бриллиантового синего
40% AFD (B)	250 ммоль/кг CuCl			4% лауриновой кислоты, 1,1% КОН
40% AFD (B)	125 ммоль/кг CuCl			1,1% КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг ZnAc			

40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnAc		
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% гексиленгликоля
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		100 ммоль/кг бензойной кислоты
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		500 ммоль/кг бензойной кислоты
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		5% трибутирина
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		10% трибутирина
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	1% ZnO	100 ммоль/кг бензойной кислоты
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		100 ммоль/кг бензойной кислоты, 8% ТЭЦ
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		100 ммоль/кг бензойной кислоты, 5% трибутирина
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		100 ммоль/кг бензойной кислоты, 50 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		100 ммоль/кг бензойной кислоты, 100 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		100 ммоль/кг бензойной кислоты, 200 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		200 ммоль/кг бензойной кислоты, 200 ммоль/кг КОН
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	2% ZnO	100 ммоль/кг бензойной кислоты
40% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	2% ZnO	200 ммоль/кг бензойной кислоты
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	1% ZnO	
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	2% ZnO	
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		6% триэтилцитрата (ТЭЦ)
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		12% триэтилцитрата

				(ТЭЦ)
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		6% PEG 400
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		12% PEG 400
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		12% ТЭЦ, 5% декановой кислоты
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		12% ТЭЦ, 5% глицерина
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	5% нано-ZnO	12% ТЭЦ
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		12% ПЭГ, 5% декановой кислоты
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		12% ПЭГ, 5% глицерина
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	5% нано-ZnO	12% ПЭГ
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		8% триэтилцитрата (ТЭЦ)
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	1% ZnO	8% триэтилцитрата (ТЭЦ)
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	2% ZnO	8% триэтилцитрата (ТЭЦ)
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		8% триэтилцитрата (ТЭЦ), 5% декановой кислоты
40% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
40% AFD (F)	50 ммоль/кг CuAc	50 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	
40% AFE	50 ммоль/кг ZnCl			
40% AFE	20% каолина			
40% AFW (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
40% S (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
41% AFD (B)	390 ммоль/кг ZnCl			
42% AFD (B)	1,6% каолина	100 ммоль/кг CuCl		
43% AFD (B)	1,6% каолина			
43% AFD (B)	383 ммоль/кг CuCl			
45% AFD (B)	229 ммоль/кг FeCl			
50% AFD (B)	207 ммоль/кг FeCl			
50% AFD (B)	68 ммоль/кг MoAc			
50% AFD (F)	80 ммоль/кг CuAc	20 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	
50% AFD (F)	50 ммоль/кг CuAc	50 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг	

			ZnCl	
50% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		8% триэтилцитрата (ТЭЦ)
50% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		8% триэтилцитрата (ТЭЦ), 5% декановой кислоты
50% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	2% ZnO	10% триэтилцитрата (ТЭЦ), 5% декановой кислоты
50% AFD (F)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	2% ZnO	10% триэтилцитрата (ТЭЦ), 5% декановой кислоты
50% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		10% триэтилцитрата (ТЭЦ), 5% декановой кислоты
50% AFD (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
50% AFW (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
50% S (F)	100 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl		
50% S (F)	50 ммоль/кг CuAc	50 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	
50% S (F)	80 ммоль/кг CuAc	20 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl	
60% AFD (B)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		
60% AFD (F)	50 ммоль/кг CuCl	50 ммоль/кг CuAc	100 ммоль/кг ZnCl	
60% AFD (F)	100 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnCl		

^aВ состав не добавляли этанол, в качестве растворителя применяли смесь ацетона с водой.

5 Пример 3. Влияние концентрации на совместимость компонентов

Пример 3.1

Был приготовлен 70%-ный раствор шеллака в этаноле, в результате чего получили прозрачный вязкий раствор янтарного цвета. После 5-кратного разбавления этанолом получали подвижный прозрачный раствор желтого цвета без видимого осадка.

Пример 3.2

Ацетат меди растворяли в этаноле из расчета получить концентрацию в 200 ммоль/кг, при этом получали раствор темно-синего/зелёного цвета. Его разбавляли в соотношении 1:10 этанолом, при этом получали прозрачный раствор бледно-голубого цвета. Однако, если его разбавляли в соотношении 1:10 17%-ным раствором шеллака, получали мутный зеленоватый раствор с обильным выделением осадка.

Пример 3.3

10 Твердый шеллак можно добавлять к этанольному раствору ацетата меди (100 ммоль/кг), в результате чего может быть получен однородный раствор, содержащий до 40% шеллака без видимых проявлений осадкообразования.

15 Концентрированные этанольные растворы шеллака можно легко разбавлять этанолом. Однако этанольные растворы шеллака и ацетата меди при разбавлении дают осадок шеллака. Неожиданным образом материал с высокой концентрацией стабилен, а с низкой - нет. Кроме прочего, это дает определенные преимущества, поскольку: (1) эти растворы могут быть получены в более высоких концентрациях, так что в результате могут получаться более толстые защитные пленки, и (2) при
20 разбавлении (которое происходит в процессе нанесения) материал может давать осадок *in situ* и таким образом быстрее создавать защитную пленку.

Пример 4. Сравнительные испытания на удерживание для канифоли и шеллака в присутствии солей металлов и без них

25 Материалы

Брали навески ацетата меди и хлорида цинка в пластиковую пробирку фирмы Falcon, и растворяли их в этаноле. Затем к раствору добавляли шеллак или канифоль и оставляли растворяться в течение ночи на роликовой мешалке. Аналогичные испытуемые материалы, но без ацетата меди и цинка, получали
30 путем простого растворения шеллака (40 и 60%) или канифоли (40%) в этаноле в течение ночи с помощью роликовой мешалки. В Таблице 2 приведен перечень приготовленных материалов и их составы.

Таблица 2. Материалы, приготовленные для испытаний

Смола	Конц. (масс. %)	Ацетат меди (ммоль/кг)	Хлорид цинка (ммоль/кг)
-------	--------------------	---------------------------	----------------------------

Шеллак	40		
Шеллак	60		
Шеллак	40	100	100
Канифоль	40		
Канифоль	40	100	100

Испытание на удерживание

Подготовка к испытаниям

- 5 Для имитации сырой среды, в которой могут находиться копыта коровы, использовали смоченные квадраты ковровина (5,5 см x 5,5 см) со вторичной подложкой (нижней стороной) из битума (подробности см. в таблице ниже). Если вкратце, то эти квадраты погружали в лабораторный стакан с водопроводной водой на 5-10 секунд и затем закрепляли на стойке с помощью зажима с вертикальным углом 27° и нижней стороной (т.е. битумной подложкой), повернутой вверх.

10

Таблица 3. Подробности о поверхности, используемой для испытаний на удерживание

Производитель	Vitrex
Код продукта	СТ503
Пряжа	100% полипропилен
Вторичная основа	Полиэстер
Финишная основа	Полиэстер
Высота ворса	3,5 мм ± 0,5 мм

15 Нанесение

Для каждого испытания использовали новую ковровую поверхность. Композиции наносили пластиковым шприцем (5 мл) и всегда на одинаковую площадь поверхности. Нанесенное количество и долю потерянного впоследствии материала (т.е. долю материала, не прилипшую к ковру) определяли гравиметрически (Таблица 4).

20

Таблица 4. Результаты испытаний на удерживание

Материал	Материал нанесённый, г	Материал потерянный, г	Потеря материала, %
40% шеллака	3,0	1,0	33%
60% шеллака	3,0	1,5	50%

40% шеллака + CuAc + ZnCl ₂	3,0	0,5	17%
40% канифоли	3,0	1,3	43%
40% канифоли + CuAc + ZnCl ₂	3,0	1,1	37%

Наблюдения

Композиция с 40% шеллака, включающая CuAc и ZnCl, образует лучшую защитную пленку. На втором месте была композиция с 60% шеллака. Остальные материалы
5 были не очень вязкими и образовывали тонкую и хрупкую защитную пленку.

Выводы

Неожиданным образом добавление антимикробного металлсодержащего компонента позволяло применять меньшие количества шеллака и при этом
10 достигать большей вязкости и лучшего удержания. Результаты этих экспериментов показали, что только композиции, включающие активный металлсодержащий компонент и шеллак, обладают необходимой вязкостью и адгезивными свойствами для образования самоудерживающихся гидрофобных защитных пленок с адгезивными свойствами. Напротив, добавление
15 металлсодержащих активных веществ к канифоли не обеспечивало создания практического барьера.

Пример 5. Повышение вязкости

Авторами настоящего изобретения было установлено, что металлсодержащие
20 компоненты можно также применять для повышения вязкости в композициях шеллака. В приведенной ниже таблице (выдержке из главной сводной таблицы) приведено несколько примеров композиций с вязкостью, повышенной путем добавления металлсодержащих компонентов. Во избежание неясности, эта таблица приведена лишь для иллюстративных целей, поскольку повышения
25 вязкости можно добиться и с другими, самыми разными комбинациями и/или концентрациями других металлсодержащих компонентов.

Таблица 5. Примеры материалов с повышенной вязкостью (выдержка из Таблицы 1).

Шеллак	Металл 1	Металл 2	Металл 3	Добавки
40% AFD (B)	100 ммоль/кг ZnAc	66 ммоль/кг FeCl		
40% AFD (B)	100 ммоль/кг ZnAc	100 ммоль/кг FeCl		

40% AFD (B)	50 ммоль/кг CuCl	100 ммоль/кг ZnAc	50 ммоль/кг FeCl
40% AFD (B)	125 ммоль/кг CuCl		1,1% KOH
40% AFD (B)	100 ммоль/кг FeCl		1,1% KOH
40% AFD (B)	50 ммоль/кг AlCl		0,5% KOH
50% AFD (B)	68 ммоль/кг MoAc		

Пример 6. Устойчивость к щелочной деградации

Композиции шеллака растворимы в щелочных условиях (при pH>7). Это несколько ограничивает их практическую ценность для создания наружных защитных пленок, поскольку щелочность физиологических жидкостей, как правило, превышает pH 7,0. Кроме того, условия окружающей среды, особенно в областях ветеринарии, часто являются щелочными. В случае пальцевого дерматита защитные пленки должны выдерживать контакт с навозной жижей, которая обычно имеет щелочную реакцию (до pH 9,0; см. Salazar et al. Characterization of dairy slurry in southern Chile farms. Agricultura Tecnica, 67(2), 155, 2007; Fordham & Schwertmann, Composition and Reactions of Liquid Manure (Gülle), with Particular Reference to Phosphate: III. pH-Buffering Capacity and Organic Components 1. Journal of Environmental Quality, 6(2), 140-144, 1977; и UC Manure Technical Guide Series; Dairy Manure Nutrient Content and Forms). Контакт с такими растворами приведет к быстрой потере целостности шеллакового защитного барьера.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что добавление металлсодержащих компонентов резко повышает устойчивость защитных пленок к имитации навозной жижи (SS). Неожиданным образом композиции, описанные в настоящем документе, значительно превосходят по защитной функции композиции без металлсодержащих компонентов, хотя и с более высокими содержаниями шеллака (Таблица 6). Эта особенность в настоящем изобретении представляется экономически выгодной, поскольку позволяет применять гораздо меньшие содержания шеллака, в результате снижая производственные расходы.

25

Кроме того, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что сырые защитные пленки (т.е. до окончательного испарения растворителя), полученные из композиций по настоящему изобретению, имеют очень высокую устойчивость к SS.

В противоположность им защитные пленки, полученные только из шеллака, которым не давали полностью высохнуть в течение 24 часов, функционировали очень плохо. Устойчивость к щелочи сырых защитных пленок особенно важна в условиях фермы, поскольку обработанное копыто будет контактировать с влажной навозной жижей вскоре после нанесения защитной пленки.

Таблица 6. Долговечность защитных пленок, полученных из различных композиций, под действием имитации навозной жижи (SS). SS применяли либо к сырым (только что полученным), либо к сухим защитным пленкам (после высыхания в течение 24 ч при комнатной температуре), после чего определяли итоговый баланс масс.

	Композиции, содержащие только шеллак в этаноле.			Композиция шеллака с металлсодержащим компонентом в этаноле.
	40% шеллака (масс./масс.)	50% шеллака (масс./масс.)	60% шеллака (масс./масс.)	S1B2 (содержит 40% шеллака)
Сырая пленка	1,5	3,8	27,9	92,7
Сухая пленка	27,3	23,3	40,8	89,4

Методология

Имитация SS состояла из 75 ммоль карбоната аммония (pH 8,9), и, как было ранее показано, это значение попадает в пределы диапазона щелочности навозных жиж на животноводческих фермах (см. Fordham and Schwertmann et al., и UC manure Technical Guide series, Supra).

1,0 г композиции шеллака помещали на дно пробирки общим объемом 22 мл. 20 г свежеприготовленной имитации SS добавляли либо сразу после внесения композиции (на «сырую» пленку), либо после 24-часового периода ее сушки в открытой пробирке при комнатной температуре (на «сухую пленку»). Воздействие имитации SS на защитную пленку производили в течение 24 ч на роликовой мешалке при комнатной температуре, после чего жидкую часть SS удаляли и определяли остаточную массу защитной пленки. Степень извлечения рассчитывали относительно контрольных образцов, не подвергавшихся действию имитации SS.

Пример 7. «Запирание» антибиотика

Композиции по настоящему изобретению способны эффективно предотвращать унос антибиотика в окружающую среду. Эта способность проиллюстрировано в Примере 7.1, где раствор окситетрациклина (0,5%) наносили на имитацию поверхности очагового поражения. При отсутствии защитной пленки и несмотря на воздействие всего лишь 1 мл жидкости, 42% антибиотика было унесено с имитированной поверхности очагового поражения в течение 90 минут. И напротив, при нанесении поверх антибиотика защитной пленки в окружающую жидкость уходило менее 0,2% окситетрациклина. В Примере 7.2 спрей хлортетрациклина (обычно применяемый для лечения пальцевого дерматита) наносили на конечности коровьей туши (в промежуток между межпальцевой щелью и зачатком пятого пальца) и подвергали воздействию имитации навозной жижи в течение часа. При отсутствии защитной пленки ($n=4$) наблюдали существенные потери антибиотика ($93\% \pm 3,6\%$). После нанесения защитной пленки ($n=4$) потери снижались примерно в 5 раз, т.е. до $18\% \pm 3,5\%$.

Пример 7.1

Эксперименты по уносу антибиотиков проводили на 24-луночных планшетах. По 1 мл 10%-ного раствора бычьего желатина (приготовленного при 50°C) помещали на дно каждой лунки и оставляли отстаиваться в течение 90 мин при $7 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Затем на дно каждой лунки помещали по 20 $\mu\text{л}$ 0,5%-ного этанольного раствора окситетрациклина и оставляли высыхать в течение 5-10 минут. Затем к половине экспериментальных лунок (по $N=6$ для каждой группы) добавляли $0,50 \pm 0,05$ г композиции S1B2 (приготовленной в соответствии с Примером 1.2), и таким образом получали защитную пленку над антибиотиком, которую оставляли сохнуть в течение 5-10 минут (также готовили аналогичные лунки без окситетрациклина для коррекции фона). Затем во все лунки добавляли по 1 мл воды сверхвысокой чистоты. Их выдерживали в темноте в течение 90 минут, после чего отбирали образцы водной фракции для измерения флуоресценции в планшетном ридере (355/590) относительно стандартов окситетрациклина (аппроксимацию кривой проводили посредством программного продукта Graphpad). Унос антибиотика в водную фазу определили как 42% в случае только антибиотика и 0,1% в случае антибиотика под защитной пленкой.

Пример 7.2

Эксперименты по уносу антибиотиков *ex vivo* проводили на конечностях коровьей туши. На каждую конечность наносили суспензию спрея с антибиотиками, обычно

используемую для лечения пальцевого дерматита (спрей Animedazon, содержащий хлортетрациклин в качестве действующего вещества и краситель патентованный синий V), путем распыления на участок, обычно подверженный поражениям (в промежутке между межпальцевой щелью и зачатком пятого пальца) в течение 2 секунд. Массу аэрозольного баллончика записывали до и после каждого применения для контроля количества нанесенного аэрозоля. Нанесенный спрей антибиотика оставляли высыхать в течение 60 секунд, а затем конечности либо (а) (контрольная группа, n=4) непосредственно погружали в 1 литр имитации навозной жижи (SS, 75 мМ раствор карбоната аммония), либо (b) (защищенная пленкой группа, n=4) обрабатывали защитным составом (15 ± 5 г S1B2 согласно Примеру 1.2), так чтобы покрыть место распыления антибиотика, оставляли высыхать в течение еще 120 секунд, а затем погружали в 1 литр имитации SS. После 1 часа погружения отбирали по 10 мл образцов жидкой имитации SS у каждой конечности и завершали испытания. Образцы анализировали по спектрам поглощения для определения доли препарата антибиотика, ушедшего в имитацию навозной жижи; сильный и характерный спектрохимический профиль красителя патентованного синего V ($\lambda_{\text{maxH}_2\text{O}} = 639$ нм [J. Chem. Sci. (2018) 130:12]) сделали измерения оптической плотности удобным средством для определения уноса антибиотиков. Стандарты оптической плотности готовили путем последовательного разбавления навески спрея антибиотика в имитации навозной жижи. Затем на планшет (Corning Co-star 96 well) помещали по шесть аликвот (по 200 μ л каждая) каждого стандарта и анализируемого образца и измеряли их оптическую плотность в диапазоне от 350 до 850 нм. Необработанные спектры имели несколько зашумленные и изменчивые базовые линии (ввиду органических загрязнений на конечностях) и требовали обработки в MATLAB (фильтрация Савицкого-Голея с последующим вычитанием базовой линии с полиномами второго порядка) для получения надежных значений максимумов поглощения. И в заключение, для получения данных об уносе по всем анализируемым образцам использовали линейные стандартные кривые (зависимость «концентрация - оптическая плотность» при 639 нм). При отсутствии защитной пленки в анализируемую жидкость уходило до 93% применяемого патентованного синего; при применении защитного состава потери снижались более чем в 5 раз, т.е. до 18%.

Пример 8. Контактный киллинг и выделение металлсодержащих компонентов из защитных пленок

Многие композиции, раскрытые в настоящем описании, при контакте с жидкостью высвобождают очень низкие уровни металлсодержащих компонентов. Несмотря на

это, указанные композиции являются бактерицидно активными при контакте. И напротив, выяснилось, что защитные пленки, содержащие только шеллак, не обладают какой-либо измеримой активностью по контактному киллингу микроорганизмов.

5

Методология испытаний на контактный микробный киллинг и высвобождение металлсодержащего компонента

По 1 мл каждого материала переносили в лунки на 12-луночных планшетах и оставляли на ночь. На следующий день поверх каждого образца добавляли по 1 мл культуры *E. coli* в LB ($\sim 10^6$ - 10^7 КОЕ/мл) и инкубировали в течение 24 часов при 30°C с легким перемешиванием (100 об/мин). Через 24 часа из бактериальной среды отбирали образцы для количественного определения концентрации бактерий (методом подсчёта колоний на агаре) и количества выделенного в среду металлсодержащего компонента (ICP-OES).

15

Материалы, испытанные на контактный микробный киллинг и выделение металлсодержащего компонента

Таблица 7. Материалы, испытанные в ходе анализа.

Метка	Шеллак (%)	Медь	Цинк	Добавки
F0	40	-	-	-
F1	27	150 мМ CuAc		3% ТЭЦ
F3	40	100 мМ CuAc	-	-
F4	40	100 мМ CuAc	100 мМ ZnCl ₂	
F6	40	100 мМ CuAc	100 мМ ZnCl ₂	1% ZnO; 8% ТЭЦ
S7	40	100 мМ CuAc	100 мМ ZnCl ₂	12% ПЭГ; 5% глицерина
F8	30	150 мМ CuAc	-	-
F11	40	-	100 мМ ZnAc	66 мМ FeCl ₃
F13	40	50 мМ CuCl ₂	100 мМ ZnAc	50 мМ FeCl ₃
F14	40	100 мМ CuAc	-	66 мМ FeCl ₃
F16	40	100 мМ CuCl ₂	100 мМ ZnCl ₂	40 мМ бензойной кислоты; 200 мМ КОН
F26	40	100 мМ CuAc	100 мМ ZnCl ₂	0,1% патентованного синего
F27	40	100 мМ CuAc	100 мМ ZnCl ₂	0,1% лиссаминового зелёного

F30 40 100 mM CuAc 100 mM ZnCl₂ 0,1% бриллиантового синего

Результаты по выделению металлсодержащего компонента

Образцы отбирали непосредственно в ходе анализа на контактный микробный киллинг через 24 часа в LB (бактериальная среда) при 30°C при легком
5 перемешивании. На Фиг. 2 показаны величины выделения цинка и меди из защитных пленок. Верхний график отражает абсолютные концентрации (ppm), тогда как нижний график показывает значения относительного выделения.

Результаты по контактному микробному киллингу

10 На Фиг. 3 показаны результаты по контактному микробному киллингу в значениях log КОЕ/мл после 24-часовой инкубации с *E. coli* K12 в LB. Образец F0, представляющий композицию, содержащую только шеллак, показал такой же бактериальный рост, что и контрольный эксперимент (без шеллака). Величина 1,7
log КОЕ/мл была пределом обнаружения, поэтому в случае материалов, которые
15 показали этот результат (F4, F6, F8, F11, F13, F14, F26, F27 и F30), считали, что бактериальные колонии не образуются.

Пример 9. Нанесение коровам с пальцевым дерматитом

S1B2 наносили на восемь копыт дойных коров, страдающих пальцевым
20 дерматитом. Схематично, копыта были зафиксированы и промыты водой из шланга для удаления навозной жижи и прочих загрязнений. Затем наносили хлортетрациклин (в виде аэрозольного состава), и обработанную поверхность оставляли высыхать в течение нескольких секунд. После этого наносили от 5 до 10
г S1B2, так чтобы полностью покрыть ею весь очаг поражения пальцевым
25 дерматитом. Через одну минуту корову освобождали и отпускали обратно во двор, где копыта вступали в контакт с навозной жижей и несколько раз в день погружались в формальдегидную ванну (сразу после дойки коровы на роботизированной доильной установке). Через два дня после нанесения композиции оценивали целостность защитной пленки на шести копытах, из них
30 четыре имели практически полное покрытие раны, на одном были некоторые остатки защитной пленки, и на еще одном защитной пленки не наблюдали. И напротив, к седьмому дню только на одном из семи оцениваемых копыт были отмечены какие-то остатки защитной пленки, а на остальных шести копытах никакой видимой защитной пленки отмечено не было.

35

Пример 10. Методики нанесения

На копыта дойных коров, страдающих пальцевым дерматитом, наносили несколько различных составов (Таблица 8). Продукты наносили так же, как было показано в Примере 9, с использованием различных методик нанесения.

5 **Таблица 8.**

Материал	Инструмент для нанесения	Ранее нанесенные активные средства
S1B2	Мягкий флакон	Хлортетрациклин
S1B2	Шприц	Хлортетрациклин
S1B2	Кисть	Промывали хлоргексидином, после чего наносили хлортетрациклин
S1B3	Мягкий флакон	Хлортетрациклин
S1B4	Мягкий флакон	Хлортетрациклин
S1B5	Мягкий флакон	Хлортетрациклин
S1B6	Шприц-пистолет однокартриджный	Хлортетрациклин
S1B8	Шприц	Хлортетрациклин
S1B9	Шприц	Хлортетрациклин

Пример 11. Нанесение при поражениях трихофитией (стригушим лишаем)

10 S1B2 наносили на два очага поражения трихофитией у дойной коровы. На каждую рану непосредственно наносили по 5-10 г S1B2 (т.е. антибиотик предварительно не наносили). Через 7 дней в одном очаге поражения (в области бедра) защитная пленка отсутствовала полностью, но в другом очаге поражения (в задней части туши коровы) наблюдалось частично сохранившееся покрытие защитной пленкой (около 50% площади очага поражения).

15 **Пример 12. Применение при инфекциях вымени**

20 Корову с обширным изъязвлением в вымени лечили с применением S1B2. Очаг поражения сначала промывали и дезинфицировали 0,5% раствором хлоргексидина. Наносили спрей хлортетрациклина, после чего очаг поражения покрывали S1B2 с помощью кисти. Во время нанесения никаких очевидных потерь продукта не наблюдали.

Пример 13. Применение при инфекциях вымени

Эксперименты, описанные в Примере 12, повторяли с применением композиции S1B1 вместо S1B2.

5 Пример 14. Применение при инфекциях вымени

Эксперименты, изложенные в Примере 12, повторяли с условием, что очаг поражения был лишь протерт бумажным полотенцем, после чего сразу наносили спрей хлортетрациклина (т.е. хлоргексидин не применяли). Через 3 дня около 75% пораженной площади все еще оставались покрыты защитной пленкой, и там были
10 отмечены видимые улучшения.

Пример 15. Клиническое улучшение мобильности обработанных коров

Коров, пораженных пальцевым дерматитом, обрабатывали спреем хлортетрациклина, а затем добавляли защитную пленку S1B2 в соответствии с
15 Примером 9. Их мобильность (степень хромоты) оценивали ветеринары в день обработки (день 0) и через 7 дней, применяя стандартную систему оценки мобильности (Griffiths et al, 2018), описанную в Таблице 9. Результаты показаны на Фиг. 4. В этой системе более низкие баллы означают лучшую способность передвигаться (мобильность); в день 0 баллы мобильности варьировались от 1
20 (неполноценная мобильность) до 3 (тяжелое нарушение мобильности). Ко дню 7 наблюдали статистически значимое улучшение показателей мобильности, которые нормализовались до 0 (хорошая мобильность) или до 1.

Таблица 9. Описание системы оценки мобильности (Griffiths et al, 2018).

25

Оценка	Категория мобильности	Описание
0	Хорошая мобильность	Ходит с равномерным переносом веса и ритмом на всех четырех ногах, с прямой спиной. Возможны длинные, тягучие шаги.
1	Неполноценная мобильность	Неравномерные шаги (неровный ритм или перенос веса) или укороченный перенос ноги; пораженную конечность или конечности невозможно сразу идентифицировать.
2	Ограниченная мобильность	Неравномерный перенос веса на пораженную конечность,

		которую сразу же можно определить, и/или явно укорочен ее вынос (обычно с выгибанием в середине спины).
3	Тяжелое нарушение мобильности	Неспособность ходить со скоростью быстрой ходьбы человека (не может поспевать за здоровым стадом) плюс признаки оценки 2.

Схема проведения работ по оценке мобильности

- Мобильность животных оценивали ветеринары, используя стандартную систему оценок, описанную в Таблице 9. Для проверки статистической значимости
- 5 использовали односторонний тест с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона для согласованных пар. Значение $P < 0,05$ считали статистически значимым. Методика оценки мобильности в баллах описана в работе Griffiths, B. E., Grove White, D. & Oikonomou, G. A Cross-Sectional Study into the Prevalence of Dairy Cattle Lameness and Associated Herd-Level Risk Factors in England and Wales. *Front.*
- 10 *Vet. Sci.* **5**, 65 (2018).

Все документы, цитируемые в настоящем описании, явным образом включены в данную заявку посредством ссылок во всей полноте и для всех целей.

Формула изобретения

1. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран, содержащая шеллак, активный металлсодержащий компонент и растворитель, причем указанная композиция способна образовывать защитную пленку при ее местном нанесении субъекту, причем указанная композиция предназначена для ветеринарного применения.
2. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по п. 1, при этом указанную композицию жидкой повязки наносят на участок тела субъекта с имеющейся раной или инфекцией или подверженный риску развития такой раны или инфекции.
3. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по п. 1 или п. 2, в которой указанный активный металлсодержащий компонент является активным противомикробным металлсодержащим компонентом.
4. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, причем указанная защитная пленка представляет собой гидрофобную пленку.
5. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, причем указанная композиция способна образовывать самоудерживающуюся гидрофобную защитную пленку при местном нанесении субъекту.
6. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, причем указанная композиция предназначена для применения при лечении или профилактике бактериальной, грибковой, паразитарной или вирусной инфекции.
7. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, причем указанная инфекция вызвана грамотрицательными или грамположительными бактериями.
8. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике

инфекций и/или ран по п. 7, при этом бактериальная инфекция вызвана бактериями *Spirochaetes sp.*, *Escherichia sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Bacillus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Vibrio sp.*, *Streptococcus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Micrococcus sp.*, *Clostridium sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Mycobacterium sp.*, *Salmonella sp.*, *Chlamydia sp.*,
5 *Erysipelothrix sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Leptospira sp.*, *Cutibacterium sp.*, *Gardnerella sp.*, *Campylobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Capnocytophaga sp.*, *Vibrio sp.*, *Pasteurella sp.*, *Aeromonas sp.*, *Eikenella sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Calymmatobacterium sp.*, *Helicobacter sp.*, *Clostridium sp.*, *Listeria sp.*, *Treponema sp.*, *Bartonella sp.*, *Nocardia sp.*, *Yersinia sp.*, *Serratia sp.*, *Burkholderia sp.*, *Actinomyces sp.*, *Borrelia sp.* или *Enterococcus sp.*

10

9. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекции и/или ран по любому из пп. 1-5, при этом грибковая инфекция вызвана грибами *Candida sp.*, *Malassezia sp.*, *Trycophyton sp.*, *Microsporum sp.*, *Epidermophyton sp.*, *Fusarium sp.*, *Rhizopus sp.*, *Rhizomucor sp.*, *Mucor sp.*,
15 *Syncephalastrum sp.*, *Cunninghamella sp.*, *Apophysomyces sp.*, *Lichtheimia sp.*, *Saksenaea sp.*, *Aspergillus sp.*, *Blastomyces sp.*, *Coccidioides sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Histoplasma sp.*, *Cochliobolus sp.*, *Cladophialophora sp.*, *Exophiala sp.*, *Madurella sp.*, *Pyrenochaeta sp.*, *Pneumocystis sp.*, *Paracoccidioides sp.*, *Sporothrix sp.* или *Talaromyces sp.*

20

10. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из пп. 1-5, при этом паразитарная инфекция вызвана организмами *Sarcoptes sp.*, *Leishmania sp.*, *Ancylostomatidae*, такими как *Ancylostoma sp.* или *Necator sp.*, *Strongyloides sp.*, *Onchocerca sp.*, *Dipterous larvae*,
25 *Protophormia terraenovae*, *Cochliomyia hominivorax*, *Cordylobia anthropophaga* или *Sarcophaga bercaea*, *Balamuthia sp.* или *Acanthamoeba sp.*

11. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из пп. 1-5, при этом вирусная инфекция вызвана вирусами *Papillomavirus*, энтеровирусами, такими как *Coxsackievirus*,
30 *Molluscipoxvirus sp.*, *Varicellovirus* или герпесвирусами.

12. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из пп. 1-5, при этом инфекция вызвана:
35 вирусом *Adenoviridae*, вирусом *Caliciviridae*, вирусом *Coronaviridae*, вирусом *Flaviviridae*, вирусом *Herpesviridae*, вирусом *Orthomyxoviridae*, вирусом

Papillomaviridae, вирусом *Paramyxoviridae*, вирусом *Parvoviridae*, вирусом *Poxviridae*, вирусом *Reoviridae* или вирусом *Phenuiviridae*.

13. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом лечение включает нанесение второго активного средства на участок тела субъекта, и нанесение композиции жидкой повязки на указанный участок для фиксации второго активного средства.

14. Композиция жидкой повязки для применения для лечения или предупреждения инфекции и/или ран по п. 13, при этом второе активное средство содержит антибиотическое средство, антимикробное средство и/или кровоостанавливающее средство.

15. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по п. 13 или п. 14, при этом указанная самоудерживающаяся гидрофобная защитная пленка снижает потери второго активного средства по меньшей мере на 20%, и необязательно по меньшей мере на 30%, по сравнению с лечением без нанесения самоудерживающейся гидрофобной защитной пленки.

16. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция предназначена для лечения животного субъекта, не представляющего собой человека.

17. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанное местное нанесение представляет собой нанесение животному субъекту, не представляющему собой человека.

18. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция жидкой повязки предназначена для лечения коров, буйволов, яков, свиней, лошадей, овец, коз, лам, альпак, оленей, ослов, зебу, зебр, слонов, орангутангов, шимпанзе, горилл, лемуров, гиббонов, бабуинов, кур, индеек, уток, эму, гусей, страусов, кошек, собак, хорьков, песчанок, хомяков, шиншиллы, крыс, кроликов, попугаев, канареек и других представителей курообразных,

гусеобразных и воробьиных.

19. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанную композицию жидкой повязки наносят как композицию краски, необязательно имеющую вязкость от 1000 сП до 5000 сП при 25°C.
20. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанную композицию жидкой повязки наносят в виде композиции спрея, необязательно имеющего вязкость от 10 сП до 3000 сП при 25°C.
21. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция жидкой повязки предназначена для лечения пальцевого дерматита крупного рогатого скота, инфекции вымени, лейшманиоза, диабетических язв или язв Бурули, закупорки сосков, ран после удаления рогов, дерматита вымени, постампутационных ран у коров, копытной гнили у овец или мокрецов у лошадей.
22. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный шеллак представляет собой не содержащий воска шеллак, депарафинизированный шеллак, депарафинизированный отбеленный шеллак, депарафинизированный и обесцвеченный шеллак, сложный эфир шеллака или парафинизированный шеллак.
23. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция содержит от 10 до 70 масс. % шеллака, и необязательно от 40 масс. % до 60 масс. % шеллака.
24. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, в которой растворитель представляет собой этанол, смесь ацетон-вода, изопропанол, пропанол, бутанол или их комбинации.

25. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, в которой активный металлсодержащий компонент содержит одно или более соединений активных противомикробных металлов, выбранных из Ag, Cu, Zn, Fe, Se, Al, Cr, Mo, Ga, Co, Bi, Sb, Li, Ge, Ti и/или Ce, или одно или более соединений активных металлов, выбранных из Ag, Cu, Zn, Fe, Se, Al, Cr, Mo, Ga, Co, Bi, Sb, Li, Ge, Ti, Ce, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Sc, Ti, Zr, Hf, V, Nb, W, Mn, Re, Ru, Ir, Pd, Pt, In, La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho и/или Er.
- 10 26. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по п. 25, в которой указанный активный металлсодержащий компонент содержит одно или более соединений металлов, выбранных из Cu, Zn, Ag, Fe, Se и/или Mo.
- 15 27. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный противомикробный активный металлсодержащий компонент представляет собой хлорид меди, ацетат меди, оксид меди, оксогидроксид меди, гидроксид меди, хлорид цинка, ацетат цинка, наноразмерный оксид цинка, нормальный оксид цинка, хлорид железа, хлорид алюминия, ацетат молибдена или каолин.
- 20 28. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный активный противомикробный металлсодержащий компонент присутствует в концентрации от 20 ммоль/кг до 500 ммоль/кг.
- 25 29. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, в которой добавление указанного активного металлсодержащего компонента увеличивает вязкость композиции и/или толщину защитной пленки по сравнению с композицией, содержащей только шеллак.
- 30 30. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанную антимикробную композицию вводят совместно с одним или более антибиотиками.
- 35

31. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанную композицию наносят субъекту на участок тела, где был нанесен антибиотик.
- 5 32. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция жидкой повязки содержит или указанную композицию вводят совместно с антибиотиком, противогрибковым агентом и/или дезинфицирующим средством.
- 10 33. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная защитная пленка, полученная при нанесении композиции субъекту, устойчива к действию сред с pH более 9,0.
- 15 34. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция жидкой повязки содержит дополнительный смолистый компонент.
- 20 35. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция жидкой повязки дополнительно содержит волокна, предпочтительно от 1 до 15% (масс./масс.), более предпочтительно от 2,5 до 10% и наиболее предпочтительно от 2,5% до 7,5%.
- 25 36. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по п. 35, в которой волокна представляют собой целлюлозные волокна.
- 30 37. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция жидкой повязки дополнительно содержит одну или более гидрофильных добавок в качестве пластификаторов и/или для ускорения образования самоудерживающейся гидрофобной защитной пленки.
- 35 38. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по п. 37, в которой указанные гидрофильные добавки выбраны

из ТЭЦ, полиалкиленгликоля, такого как полиэтиленгликоль, глицерина, гексиленгликоля и/или триацетина.

39. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике
5 инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция жидкой повязки дополнительно содержит один или более усилителей гидрофобных свойств защитной пленки для повышения её водостойкости.

40. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике
10 инфекций и/или ран по п. 39, в которой указанный усилитель гидрофобных свойств защитной пленки в составе антимикробной композиции выбран из декановой кислоты, октановой кислоты, олеиновой кислоты и/или лауриновой кислоты.

41. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике
15 инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция дополнительно содержит один или более буферных средств для подавления или снижения скорости разложения защитной пленки.

42. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике
20 инфекций и/или ран по п. 41, в которой указанное буферное средство представляет собой дикарбоновую кислоту, причем указанная дикарбоновая кислота необязательно представляет собой адипиновую кислоту, азелаиновую кислоту, янтарную кислоту, пимеловую кислоту или декановую кислоту.

43. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике
25 инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная антимикробная композиция дополнительно содержит противовоспалительное средство или комплексообразователь для увеличения загрузки или повышения растворимости активного металлсодержащего компонента.

30 44. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по п. 43, в которой указанные противовоспалительное средство или комплексообразователь выбраны из салициловой кислоты, салицилата натрия и/или пропионовой кислоты.

35 45. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная

композиция жидкой повязки дополнительно содержит кровоостанавливающее средство, такое как каолин, сульфат алюминия или цеолит.

5 46. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное кровоостанавливающее средство повышает способность указанной композиции по свертыванию крови при обработке свежих кровоточащих ран.

10 47. Композиция жидкой повязки для применения при лечении или профилактике инфекций и/или ран по любому из предшествующих пунктов, при этом указанная композиция не подлежит распылению с размерами капель 1 мм или более.

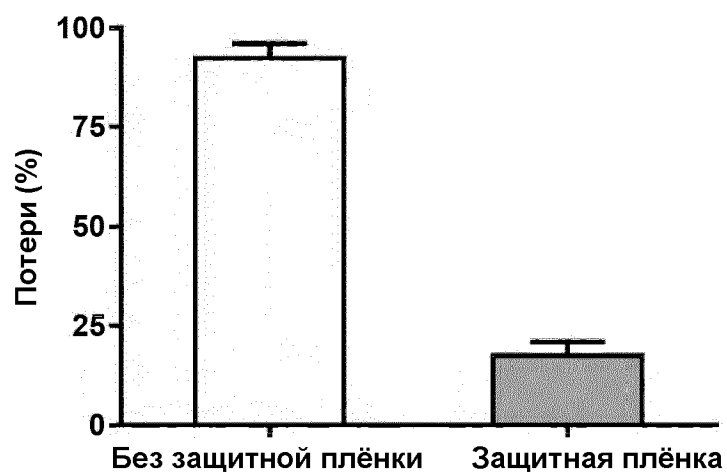
15 48. Устройство для нанесения композиции жидкой повязки для применения при лечении инфекции и/или ран, содержащее:
первую камеру, содержащую композицию, которая содержит шеллак и активный металлсодержащий компонент в летучем растворителе, как определено в любом из пп. 1-47, и вторую камеру, содержащую осадитель;
смесительную камеру, сообщающуюся с первой и второй камерами;
приводной механизм для подачи указанной композиции и осадителя в
20 смесительную камеру для получения смешанной композиции; и
аппликатор, сообщающийся со смесительной камерой, для нанесения смешанной композиции на обрабатываемый участок тела субъекта, при этом указанная композиция способна образовывать гидрофобную защитную пленку при ее наружном нанесении субъекту.

25 49. Устройство по п. 48, в котором указанный осадитель представляет собой глицерин или полиалкиленгликоль, такой как ПЭГ.

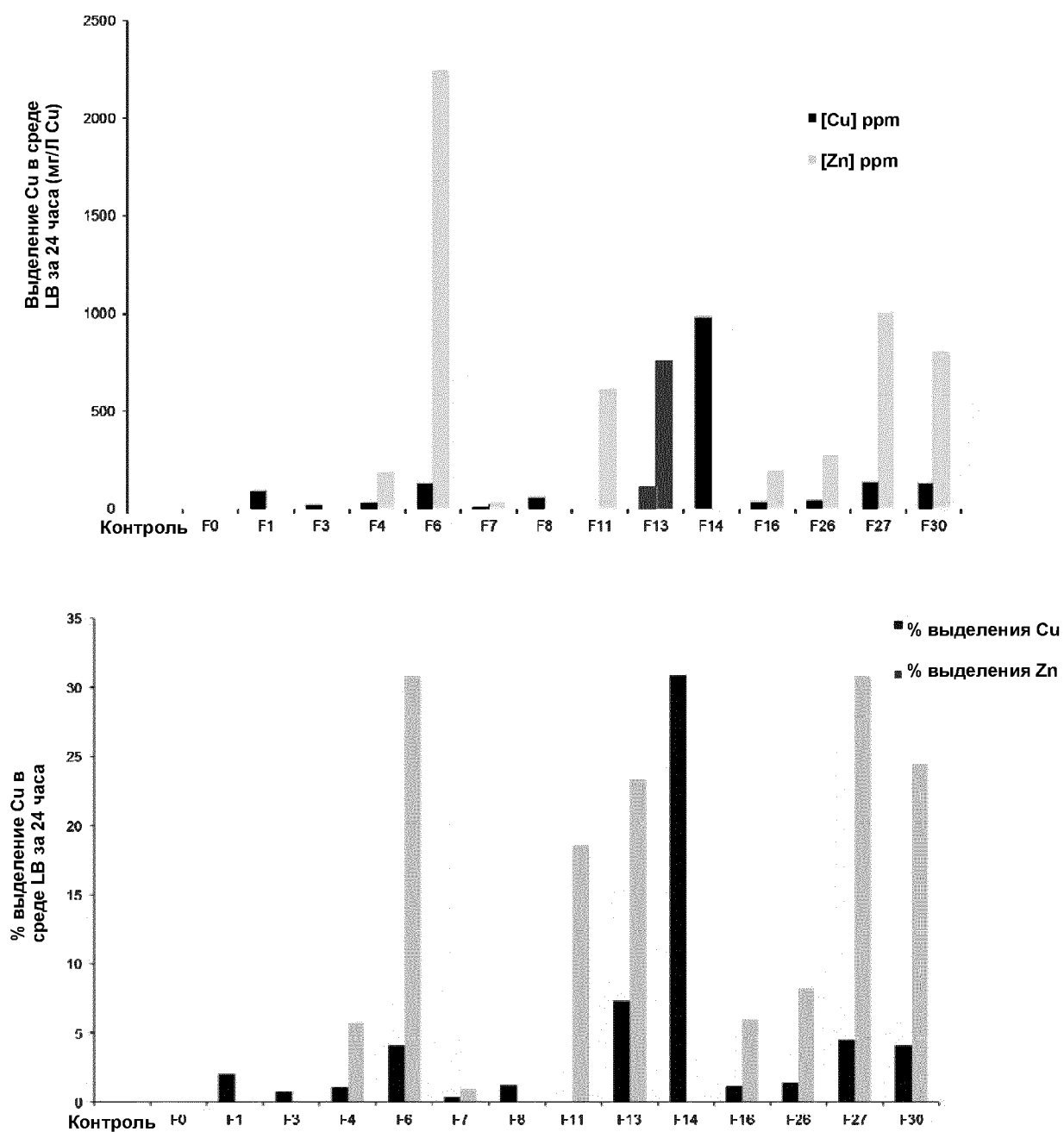
30 50. Устройство по п. 48 или 49, в котором указанное устройство представляет собой двухкартриджный аппликатор.

51. Устройство для распыления под давлением, содержащее композицию шеллака и активного металлсодержащего компонента в летучем растворителе, как определено в любом из пп. 1-47, и пропеллент для подачи композиции.

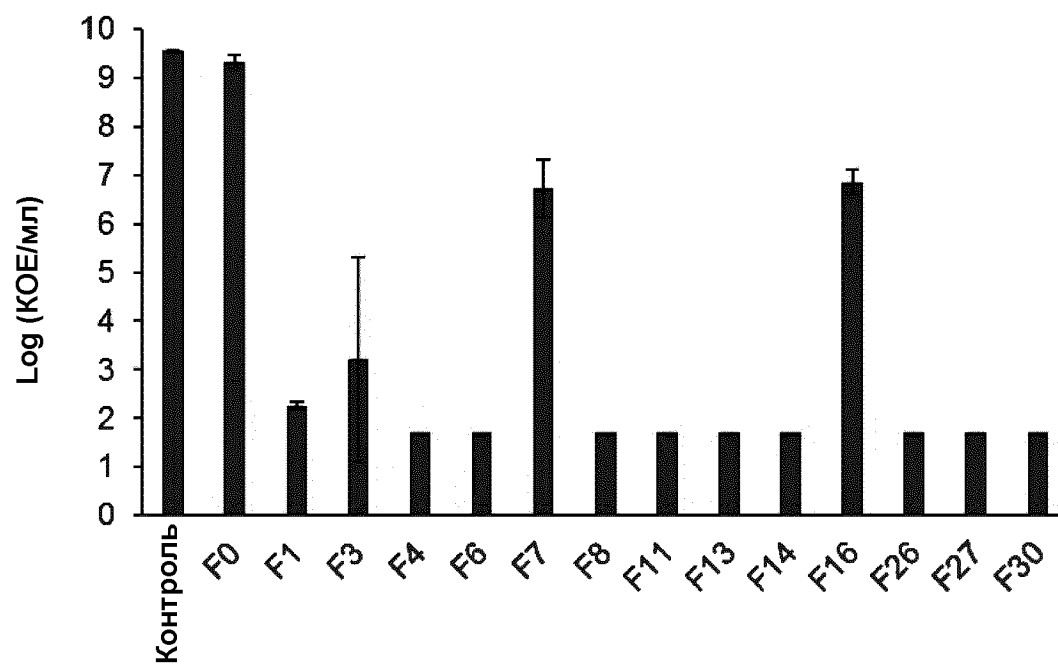
35



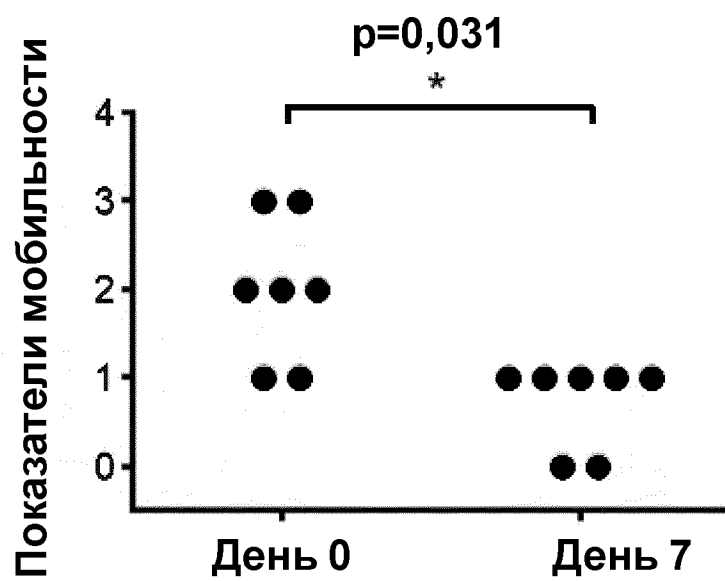
Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4