



(ХТИ<2). Препараты Шб и Шв тормозили репродукцию вируса Коксаки А13 в одноцикловом опыте по сравнению с контролем (ХТИ<2). В качестве контрольного соединения, задерживающего репродукцию вируса гриппа, нами использовался ремантадин.

Для соединений Ш д,е,ж,з активность по отношению к использованным тествирусам не выявлена.

Соединения Ш а,б,в,д,е,ж,з были исследованы на бактериостатическую и фунгистатическую активность, но показали слабую эффективность.

ВЫВОДЫ

Изучена реакция 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазолов с бромцетифеноном в разных условиях и получены новые производные 2-амино-тиадиазолов в ряду кетонов и вторичных спиртов. Строение полученных соединений подтверждено элементным анализом и ИК-спектрами. Изучена биологическая активность большей части соединений и выявлена сравнительно высокая противовирус-

ная активность веществ Па,б и Ша-в *in ovo*, что подтверждает перспективность дальнейших исследований в данном ряду соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства, – Москва: «Новая волна», 2005.—С.505,827.
2. Пат.6489484 США, МПК7 С 07Д 285/13 R.T.Vanderbilt Co.,Ink.,Karol Thomas, J.Tepper Ronald J., № 09/693220; Заявл.20.10.2000; Опубл.03.12.2002; НПК 548/142. Англ.
3. Houbin Wu, Shuhui Jin, Shufen Mao, Zhaohani Qin.// J. China Agr. Univ.,--2004.--9, №1,--С. 63-66
4. Галегов Г.А.Пушкарская Н.Л.,Леонтьева Н.А. и др.- Программа экспериментального химиотерапевтического изучения антивирусных (антигриппозных) препаратов и критерии их поэтапной оценки.// Вопросы вирусологии, – 1976,--4,--С.503-505.
5. Ильенко В.И. Методы испытания и оценки противовирусной активности химических соединений в отношении вируса гриппа. – Л., 1977.
6. Tonew M., Tonew E., Dululen M.K. et al. Противовирусное действие гетерил- гидразонов.// Acta virol., – 1982.—Т.26,В.3.— С.130-136.

Сведения об авторах: Верба А.В., к.фарм.наук, доцент кафедры физколлоидной химии ЗГМУ.

Красовский А.Н. д.фарм.наук, профессор. Яворовская В.Е. д.мед.наук, профессор, зав.кафедрой НГМУ.

Адрес для переписки: Верба Анатолий Викторович 69035, г.Запорожье пр.Маяковского26, ЗГМУ кафедра физической и коллоидной химии Тел.: 233-61-97.

УДК 547.193:615.015.35

А.С. Гоцуля, В.П. Буряк, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Т.О. Панасенко
СПЕКТРАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА 4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-МЕТИЛ-2Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(4Н)-ТІОНУ ТА 4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-ФЕНІЛ-2Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(4Н)-ТІОНУ ТА ЇХ ТІОН-ТІОЛЬНА ТАУТОМЕРІЯ
 Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-триазолі, тіон-тіольна таутомерія.

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, тион-тиольная таутомерия.

Key words: 1,2,4-triazoles, thion-thiols tautomerism.

Нами охарактеризовано 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіон та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіон методом спектроскопії в розчинниках різної полярності. Вивчено таутомерію цих сполук.

Нами охарактеризовані 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіон і 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіон методом спектроскопії в розчинниках різної полярності. Изучена таутомерия этих соединений.

We has been characterized by spectroscopic techniques of 4-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione and 4-(2-methoxyphenyl)-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione in solutions of different polarity. Tautomerism of this compounds has been studied.

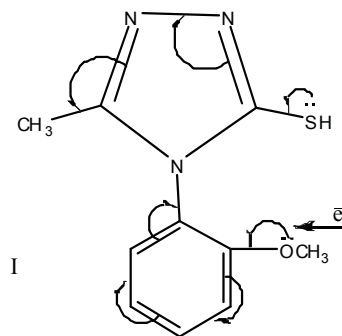
МЕТОЮ проведеного дослідження було вивчення ультрафіолетових спектрів похідних 1,2,4-триазолу, а саме 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіону (I) та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіону (II) в розчинниках різної полярності (вода, етанол, 0,1 М НСl, 1М Н₂SO₄, 0,1 М NaOH, н-гексан) для встановлення залежності характеру спостережуваних смуг від будови аналізованих сполук, а також вивчення можливості існування їх тіон-тіольної таутомерії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ультрафіолетові спектри аналізованих речовин знімалися за допомогою спектрофотометра «SPECORD 200-2224214» у кварцевих кюветах з довжиною шару розчину 10 мм. Всі використані розчинники, а також реагенти мали кваліфікацію «х.ч.», тобто були хімічно чисті.

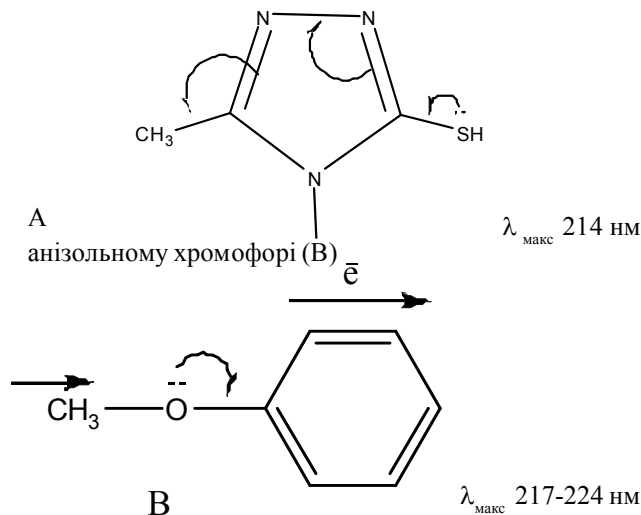
Як видно з даних наведених в таблиці 1, досліджувані електронні спектри речовин характеризуються у всіх випадках трьома смугами вбирання (табл. 1), яким властиво мати від трьох до п'яти максимумів.

Якщо взяти до уваги структуру сполуки I, то можна зробити висновок, що наявність досліджуваних смуг вбирання у даному випадку обумовлено наступними переходами електронів:



Виходячи із цієї структури слід передбачити, що світловбирання розчинів сполуки I обумовлено наявністю пере-

ходу електронів у 1,2,4-тріазольному циклі (А) та



Сама по собі 1,2,4-тріазолова структура згідно даних літератури [3] у водному розчині має світлопоглинання лише при 187 нм. Згідно даних Platt [8] спектроскопічний момент (m , см²·моль/л) для дипольного моменту переходу, який індукується для смуги вбирання 1,2,4-тріазолу метильним угруповуванням дорівнює нулю, а тільним $-+27$, тобто максимум для 5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіольного фрагменту досліджуваної речовини має бути $\sim 214 \text{ нм}$ з середнім значенням молярного коефіцієнту світлопоглинання (ϵ) який не перевищує величини в $3300 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

2-метоксифенільний радикал лише частково супряжений з 5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіонним фрагментом (А).

За даними Дж. Бранда та Т. Еглінтонна [2], метоксифеніл, тобто анізол, характеризується в неполярних розчинниках двома максимумами вбирання при 221 нм ($\pi \rightarrow \pi^*$ -перенос електронів), тобто 1L_a -смуга та при 271 нм (локальне збудження фенільного ядра – 1L_b -смуга).

У водних розчинах анізолу [6] його спектральна крива характеризується максимумами при 217 та 269 нм.

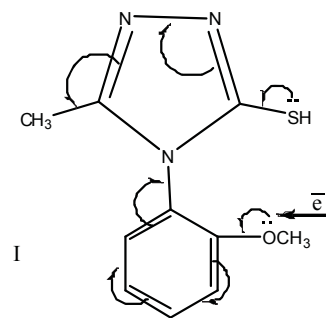
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені нами дослідження (табл. 1) показують, що перша смуга вбирання сполуки I знаходиться в межах 220 – 232 нм, друга – 245 - 263 нм, третя у вигляді середнього значення на вигині досліджуваної смуги вбирання $\sim 280 \text{ нм}$. При цьому значення молярного коефіцієнту світлопоглинання є середнім або високим від 3,55 ($\lambda_{\text{макс}}$ при 280 нм, вода) до 4,43 ($\lambda_{\text{макс}}$ при 220 нм, 0,1М NaOH).

Таким чином, на підставі проведених досліджень та даних наукової літератури можна зробити висновок, що перша смуга вбирання 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону обумовлена накладанням переходу типу $n > \pi^*$ (1,2,4-тріазоловий цикл) та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів бензольного циклу 2-метоксифенільного радикалу (В). Друга смуга вбирання є результатом локального збудження електронів фенільного ядра і за класифікацією Н.В. Klevens та J.R. Plat [7] відповідає вторинній бензольній смугі, а саме 1L_b .

Третю смугу вбирання слід розглядати як p - π -супря-

ження фрагментів А та В, а саме всієї молекули 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону.



Як це і позначено вище.

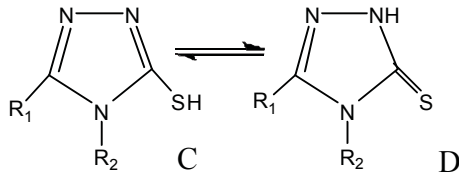
Структура 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону відрізняється від молекули 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону лише тим, що в положенні 5 структури 1,2,4-тріазолу знаходиться фенільний радикал (молекула В) замість метильного (молекула А).

В окремих випадках (вода, 0,1 М HCl, 1М H₂SO₄) спектри вбирання 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону мають більш інтенсивні максимуми при незначному гіпсохромному їх зміщенні. Це можна пояснити тим, що в даному випадку в процесі електронних переходів дипольний момент молекули розчиненої речовини зменшується і тому в збудженому стані досліджуєма сполука знаходиться у напруженій клітині розчинника, полярні молекули якої орієнтовані таким чином, що вони не можуть ефективно стабілізувати збуджений стан [4]. Тому в полярних розчинниках енергія основного стану виявляється нижче енергії збудженого стану і це сприяє гіпсохромному зміщенню максимумів їх електронних смуг вбирання сполуки II. Крім того, підвищення інтенсивності досліджуваних спектрів вбирання можна пояснити також з позиції спектроскопічного моменту (m). Збільшення інтенсивності смуг викликається переважно індуктивним ефектом фенільного субституєнта в положенні 5 циклу молекули 1,2,4-тріазолу або якщо внесок індуктивного ефекту та ефекту супряження є паралельними [5].

Слід також порівняти УФ-спектри сполуки I та II у н-гексані оскільки вони характеризуються наявністю тільки однієї тонкоструктурної смуги вбирання в межах 250-270 нм з чотирма максимумами відповідно при 250, 256, 263, 270 нм. Ця смуга для обох сполук є безумовно «бензольною» за класифікацією Н.В. Klevens та J.R. Plat [7] є типовою 1L_b -смугою, тобто вона обумовлена $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами бензольного циклу.

З точки зору будови речовини I та II цікавим було вивчення наявності тіон-тіольної таутомерії їх у розчинниках різної полярності.

Як відомо [5] таутомерія являє собою динамічну ізомерію, оскільки форми її легко перетворюються одна в одну у розчинах. Електронна спектроскопія з успіхом застосовується для вивчення процесів встановлення рівноваги у тих випадках коли ізомеризації піддається хромофорна група, тобто відбувається міграція подвійного зв'язку.



Де С - тіольна форма, D - тійонна форма, R₁ = CH₃, C₆H₅, R₂ = C₆H₄OCH₃

Наукова література [1] свідчить про те, що прості тіони дуже нестійкі і тому вивчення тіон-тіольної таутомерії на відміну від кето-енольної, аміно-імінної та азо-гідразинної представляє собою значне ускладнення.

Таблиця 1

Спектральна характеристика 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону

№ з/п	Досліджуєма речовина	Концентрація, розчинник	λ, нм	ε	lg ε	Перехід електронів
1	2	3	4	5	6	7
1	4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	4,2·10 ⁻⁵ моль/л, вода	220* 252 280*	11910 12381 3571	4,08 4,09 3,55	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження
2	4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	4,03·10 ⁻⁵ моль/л, етанол	232* 263 280*	17370 3722 4467	5,24 3,57 3,65	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження
3	4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	4,59·10 ⁻⁵ моль/л, 0,1 М НСІ	220* 253 280*	18519 14815 3922	4,27 4,17 3,59	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження
4	4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	4,3·10 ⁻⁵ моль/л, 1 М Н ₂ SO ₄	220* 253 280*	15116 15581 4186	4,18 4,19 3,62	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження

Продовження таблиці 1

№ з/п	Досліджуєма речовина	Концентрація, розчинник	λ, нм	ε	lg ε	Перехід електронів
1	2	3	4	5	6	7
5	4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	3,4·10 ⁻⁵ моль/л, 0,1 М NaOH	220* 245 280*	2765 17647 8824	4,43 4,25 3,95	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження
6	4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	7,1·10 ⁻⁵ моль/л, гексан	250* 256 263 270*	11268 16197 19718 15972	4,05 4,21 4,30 4,20	¹ L _B – смуга «бензольна» смуга «бензольна» смуга р-π-супряження
7	4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	3,4·10 ⁻⁵ моль/л, вода	215* 250 250*	15882 4118 4412	4,20 3,62 3,65	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження
8	4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	2,03·10 ⁻⁵ моль/л, етанол	222* 228 263 280*	344828 344828 7389 8867	5,54 5,54 3,87 3,95	π> π'-перехід π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження

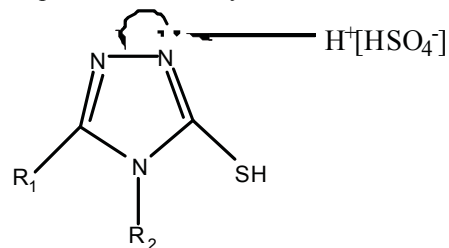
Продовження таблиці 1

№ з/п	Досліджуєма речовина	Концентрація, розчинник	λ, нм	ε	lg ε	Перехід електронів
1	2	3	4	5	6	7
9	4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	3,47·10 ⁻⁵ моль/л, 0,1 М НСІ	220* 275 282*	14986 4899 4323	4,18 3,69 3,64	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження
10	4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	4,9·10 ⁻⁵ моль/л, 1 М Н ₂ SO ₄	220* 277 280*	17440 5104 5102	4,24 3,72 3,71	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження
11	4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	3,4·10 ⁻⁵ моль/л, 0,1 М NaOH	220 247* 280	7647 4118 3677	3,88 3,62 3,57	π> π'-перехід ¹ L _B – смуга р-π-супряження
12	4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон	5,6·10 ⁻⁵ моль/л, гексан	250 256 263 270	15357 21786 27321 21607	4,17 3,34 4,44 4,34	¹ L _B – смуга «бензольна» смуга «бензольна» смуга р-π-супряження

* Середнє значення на вигині

З даних наведених в таблиці 1 видно, що у спиртовому розчині сполуки I та II існують переважно в тіонній формі (структура D), а більш високу інтенсивність смуги при 263 нм (табл. 1) у сполуки II можна пояснити позитивним вкладом бензольного фрагменту до цієї молекули. Характер основної смуги вбирання сполук I та II з максимумами відповідно при 252 нм (I) та 250 нм (II) показує, що у водному розчині дані сполуки представлені переважно в тіольній формі, що можна пояснити сильним супряженням фенільних радикалів, які надають 1,2,4-тріазолу «ароматичний» характер.

При порівнянні розчинів сполук I та II у кислотах можна зробити висновок, що у 0,1 М НСІ досліджувані нами сполуки переважно існують у тіольній формі, оскільки кисле середовище ускладнює перехід іону водню від тіольного угруповання (-SH) до другого атому нітрогену. В 1 М розчині кислоти сульфатної концентрація тіольної форми сполук I та II значно переважає таку ж саму у 0,1 М розчині кислоти хлоридної і це можна пояснити імовірним приєднанням іону гідрогену по другому атому нітрогену 1,2,4-тріазольного циклу:



З даних табл. 1 видно, що у лужному розчині (0,1 М NaOH) тіон-тіольна рівновага зміщується в сторону тіольної форми, оскільки в молекулах обох сполук іон гідрогену в тіольному угрупованні заміщується на катіон натрію,

тобто відбувається часткове закріплення даної форми таутомерії.

Згідно загальноприйнятій класифікації *n*-гексан є апро-тонним інертним розчинником і тому за характером УФ-спектрів сполук I та II у даному випадку вони існують у рівноважному співвідношенні їх тійонних та тіольних форм.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені УФ-спектри вбирання 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону у розчинниках різної полярності (вода, етанол, 0,1 М HCl, 1 М H₂SO₄, 0,1 М NaOH, *n*-гексан).

2. Встановлено, що УФ-спектри досліджуваних речовин характеризуються трьома смугами вбирання. Перше в межах 220-232 нм, друга – 245-263 нм, третя – близько 280 нм.

3. На підставі експериментальних даних можна зробити висновок, що перша смуга вбирання обумовлена накладанням переходу $n \rightarrow \pi^*$ (1,2,4-тріазоловий цикл) та $\pi \rightarrow \pi^*$ - переходу електронів бензольного циклу 2-метоксифенільного радикалу. Друга смуга вбирання є результатом локального збудження електронів фенільного ядра (¹L_B – смуга).

Третя розглядається як *p*- π – супряження 1,2,4-тріазольного циклу та 2-метоксифенільного радикалу.

4. Експериментальні данні підтверджують, що у спиртовому розчині досліджувані речовини існують переваж-

но в тійонній формі, у водному розчині – в тіольній формі, що пояснюється сильним супряженням фенільного ядра, яке надає 1,2,4-тріазоловому циклу “ароматичний” характер. В 0,1 М розчині HCl та 0,1 М розчині H₂SO₄ названі сполуки існують переважно у тіольній формі.

У лужному розчині (0,1 М NaOH) тійон-тіольна рівновага зміщується в сторону тіольної форми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Большаков Т.Ф., Ватазо В.С., Агрест Ф.Б.* Ультрафиолетовые спектры гетероорганических соединений. – Л.: Химия, 1969. – 504 с.

2. *Бранд Дж., Эглинтон Т.* Применение спектроскопии в органической химии. – М.: Мир, 1967. – 280 с.

3. *Мейсон С.Ф.* Электронные спектры поглощения гетероциклических соединений. – В кн.: Физические методы в химии гетероциклических соединений (ред. Катрицкий А.). – М. – Л.: Химия, 1966. – С. 319 – 393.

4. *Райхардт К.* Растворители и эффекты среды в органической химии: Пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – 763 с.

5. *Свердлова О.В.* Электронные спектры в органической химии. – 2-е изд., перераб. – Л.: Химия, 1985. – 248 с.

6. *Штерн Э., Тиммонс К.* Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. – М.: Мир, 1974. – 296 с.

7. *Klevens H.B., Platt J.R.* Spectral resemblance of cata-condensed hydrocarbons. – J. Chem. Phys., 1949, V.17, №5. – P. 470 – 481.

8. *Platt J.R.* Wavelength formulas and configuration interaction in brooker dyes chain molecules. – J. Chem. Phys., 1956, V. 25, № 1. – P. 80 – 105.

Відомості про авторів: В.П. Буряк - д. фарм. н., професор, завідувач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії; С.Г. Книш - д. фарм. н., професор, завідувач кафедри УЕФ ЗДМУ; О.І. Панасенко - д. фарм. н., професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ; А.С. Гоцуля – асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.
Адреса для листування: 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; тел. (0612) 34-22-61; кафедра токсикологічної та неорганічної хімії.

УДК 615.451.23:615.451.35.014.23:532.69:578.3

О.А. Єрещенко, Л.С. Стрельников, Г.І. Кабачний, Є.І. Компанієць
**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПІННОГО ПРЕПАРАТУ БАКТЕРІОФАГУ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1.
ВПЛИВ ЕМУЛЬГАТОРІВ ПЕРШОГО ТА ДРУГОГО РОДУ І ЇХ КОНЦЕНТРАЦІЙ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ТА
СПЕЦИФІЧНУ АКТИВНІСТЬ ЕМУЛЬСІЇ ОЛІЯ/ВОДА З ГІДРОЗОЛЕМ БАКТЕРІОФАГУ
СТАФІЛОКОКОВОГО**

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: бактеріофаг стафілококковий, секстафаг, емульсія, поверхнево-активні речовини (ПАР), емульгатор, пінний препарат, аерозоль, специфічна активність.

Ключевые слова: бактериофаг стафилококковый, секстафаг, эмульсия, поверхностно-активные вещества (ПАР), эмульгатор, пенный препарат, аэрозоль, специфическая активность.

Keywords: bacteriophages staphylococcus, sixthaphage, emulsion, surfactant agents, emulsifying agents, foam drug, aerosol, specific activity.

Вперше розчин бактеріофагу стафілококкового було розглянуто з точки зору класифікації дисперсних середовищ та віднесено до класу гідрозолей. Експериментально доведено, що введення поверхнево-активних речовин до гідрозолу бактеріофагу зменшує його поверхневий натяг. Експериментально розроблений та обґрунтований склад емульсії з гідрозолем бактеріофагу стафілококкового, було підібрано оптимальне співвідношення ПАВ, ГЛБ якого був розрахований. Експериментально доведено, що введення ПАВ та оливкової олії до гідрозолу бактеріофагу стафілококкового не пригнічує його антистафілококову специфічну активність.

Впервые раствор бактериофага стафилококкового был рассмотрен с точки зрения классификации дисперсных сред и отнесен к классу гидрозолей. Экспериментально доказано, что введение поверхностно-активных веществ в гидрозоль бактериофага уменьшает его поверхностное натяжение. Экспериментально разработан и обоснован состав эмульсии с гидрозолем бактериофага стафилококкового, было подобрано оптимальное соотношение ПАВ, ГЛБ которого был рассчитан. Экспериментально доказано, что введение ПАВ и оливкового масла в гидрозоль бактериофага стафилококкового не подавляет его антистафилококковую специфическую активность.

For the first time the solution of bacteriophages staphylococcus was considered from point of classification of dispersible environments and attributed to the class of hydrosol. Experimentally was proved that mixing in of surfactant agents to the hydrosol of bacteriophage