(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102600163 B
(45)授权公告日 2014.10.01

(21)申请号 201110305158.6
(22)申请日 2007.12.28
(30)优先权数据
60/882,800 2006.12.29 US
(62)分案原申请数据
200780051919.1 2007.12.28
(73)专利权人 塞尔西优蒂克斯公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 理查德·W·斯科特
(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
代理人 李丙林 张英
(51)Int.Cl.
A61K 31/505(2006.01)
A61K 31/137(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/4965(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
A61P 31/10(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 27/16(2006.01)

(56)对比文件
WO 2004082634 A2,2004.09.30, 说明书第164-194、289段.
WO 2005072246 A2,2005.08.11, 全文.
US 6482799 B1,2002.11.19, 全文.

审查员 吕茂平

权利要求书2页 说明书119页

(54)发明名称

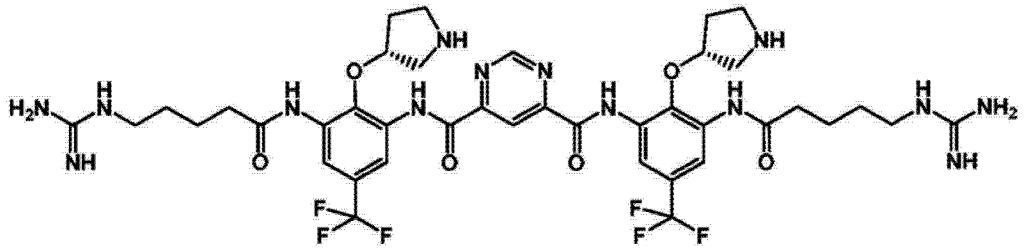
表面两性聚合物和低聚物的眼耳科组合物

(57)摘要

本发明公开了表面两性抗微生物的聚合物和低聚物的眼科和耳科组合物及其应用,包括其用于治疗和预防人和动物眼部感染和耳部感染的方法中的应用。其中该眼科或耳科组合物包括式IIa的低聚物:R^1-X-A_1-X-Y-A_2-Y-X-A_1-X-R^2 (IIa)或其可接受的盐或溶剂化物,其中R^1、A^1、A_1、A_2、X、Y的定义与说明书中相同。

CN 102600163 B

1. 一种具有下式结构的化合物，



或其药学上可接受的盐。

2. 一种包括权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

3. 根据权利要求 2 所述的组合物，其为粉末的形式。

4. 根据权利要求 2 所述的组合物，进一步包括其它药物。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物，所述其它药物选自抗生素、消炎药剂、麻醉剂、抗过敏剂、乙酰胆碱阻断剂、肾上腺素能激动药、β－肾上腺素能阻滞剂、抗青光眼药剂和抗高血压药。

6. 根据权利要求 5 所述的组合物，所述抗生素选自胺基糖甙、头孢菌素、二氨吡啶、氟喹诺酮、磺酰胺和四环素。

7. 根据权利要求 5 所述的组合物，所述抗生素选自氨基羟丁基卡那霉素 A(amikacin)、阿奇霉素、头孢克肟、头孢哌酮、噻孢霉素、头孢他啶、头孢唑肟、头孢曲松、氯霉素、环丙沙星、克林达霉素、结肠杆菌素、地美环素(domeclocycline)、强力霉素、红霉素、庆大霉素、磺胺米隆、甲烯土霉素、二甲胺四环素、新霉素、氟诺沙星、氧氟沙星、土霉素、多粘菌素 B、息疟定、磺胺嘧啶银、乙酰磺胺、磺胺异噁唑、四环素、托普霉素和三甲氧苄二氨嘧啶。

8. 根据权利要求 5 所述的组合物，所述消炎药剂是甾族类消炎药剂或非甾族类消炎药剂。

9. 根据权利要求 8 所述的组合物，所述甾族类消炎药剂选自地塞米松、利美索龙、氢化泼尼松、氟甲龙和氢化可的松；所述非甾族类药剂选自环氧合酶 I 型或 II 型抑制剂、PAF 拮抗剂、PDE IV 抑制剂和细胞因子生产抑制剂。

10. 根据权利要求 9 所述的组合物，所述所述环氧合酶 I 型或 II 型抑制剂选自双氯芬酸、氟比洛芬、酮咯酸、舒洛芬、奈帕芬胺、氨基苯酰基苯乙酸、消炎痛、纳普罗森、布洛芬、溴芬酸钠、酮洛芬、甲氯灭酸盐(meclofenamate)、吡罗昔康、舒林酸、甲灭酸、二氟尼柳(diflusinal)、奥沙普秦、痛灭定、非诺洛芬、苯噁洛芬、萘丁美酮、依托度酸、苯基保泰松、阿斯匹林、羟保松、替诺昔康、卡洛芬、万络(vioxx，罗非考昔)、塞来昔布和吲哚乙酸。

11. 根据权利要求 9 所述的组合物，所述 PAF 拮抗剂选自阿帕泛、贝帕泛、米诺帕泛、纽帕泛和莫地帕泛。

12. 根据权利要求 9 所述的组合物，所述 PDE IV 抑制剂选自西洛司特(ariflo)、托巴茶碱、咯利普兰(rolipram)、非明司特、吡拉米特、西潘茶碱和罗氟司特。

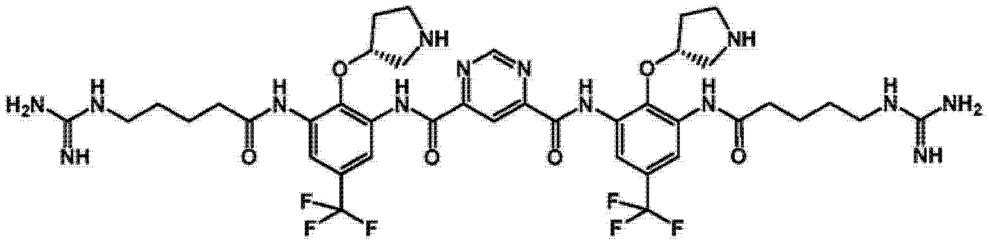
13. 根据权利要求 5 所述的组合物，所述抗过敏药剂为吡嘧司特(pemirolast)或奥洛他定(olopatadine)。

14. 根据权利要求 5 所述的组合物，所述抗过敏药剂为皮质类固醇。

15. 根据权利要求 14 所述的组合物，所述皮质类固醇选自氢化波尼松、氟甲龙、氯替泼

诺(loteprenol)和地塞米松。

16. 一种包含具有下式结构的化合物或其药学上可接受的盐的组合物：



以及胺基糖甙、头孢菌素或氟喹诺酮。

17. 根据权利要求 16 所述的组合物，其中，所述胺基糖甙为庆大霉素，所述头孢菌素为头孢他啶或头孢曲松，以及所述氟喹诺酮为环丙沙星。

18. 根据权利要求 16 所述的组合物，进一步包括环糊精。

19. 权利要求 1 所述化合物在制备用于在哺乳动物中治疗或预防细菌感染的药物中的应用。

20. 根据权利要求 19 所述的应用，所述细菌感染选自绿脓杆菌、克雷伯氏肺炎菌、粪肠球菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌和肺炎链球菌。

表面两性聚合物和低聚物的眼耳科组合物

[0001] 本申请为申请日为2007年12月28日，申请号为200780051919.1，发明名称为“表面两性聚合物和低聚物的眼耳科组合物及其用途”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及适用于治疗或预防眼耳感染的表面两性抗微生物聚合物和低聚物的抗微生物组合物。本发明也涉及采用该组合物用于治疗和/或预防眼耳感染的方法。

背景技术

[0003] 在遍及世界的范围内，细菌耐药性是一个显著的普遍的健康问题。多重耐药性在许多人类病原中已经很常见（参见，例如，Hiramatsu et al.，J.Antimicrob.Chemother.，1998，40，311-313 和 Montecalvo et al.，Antimicro.Agents Chemother.，1994，38，1363-1367），耐药性医院感染的发生率正在以迅速的速率升高。例如，在一些美国医院，医院病原如乳酸肠球菌 (E.faecium) 和约氏不动杆菌物种，已经招致了多重耐药性决定因素，实际上采用当前抗微生物药剂是不可治疗的。细菌耐药性现在已经达到迅速发展的比例，人们将其归因于抗生素治疗的各种滥用，包括过度使用 (Monroe et al.，Curr.Opin.Microbiol.，2000，3，496-501），低剂量水平的不正确剂量给药 (Guillemot et al.，JAMA，1998，279，365-370) 以及作为抗微生物生长促进剂在动物食品中的误用 (Lathers，J.Clin.Pharmacol.，2002，42，587-600）。而且，生化恐怖主义的威胁已经提供了另一个开发新型抗生素的动力，尤其是对抗很难开发耐细菌菌株的抗生素。

[0004] 药物科学协会通过集中开发新型抗生素药物而应对这种挑战。然而，许多这种工作都针对合成已知药物的类似物，例如头孢菌素和喹诺酮，尽管这些可以潜在地在一段短时间内起作用，但是也将不可避免地遇到细菌耐药性问题而变得无效。因此，通过新型机制作用的治疗有效抗微生物药将会提供经济性的以及人类健康性的受益。

[0005] 系列天然抗微生物肽的非肽模拟物已经开发出来，它们属于聚合物、低聚物和含有非天然构建块的小分子。参见文献 Tew et al.，Proc.Natl.Acad. Sci.U.S.A.，2002，99，5110-5116；Arnt et al.，J.Polym.Sci.，Part A，2004，42，3860-3864；和 Liu et al.，Angew Chem.Int.Ed.Engl.，2004，43，1158-1162。许多这些化合物制备起来显著地比天然抗微生物肽和肽模拟物要更小，要更容易，最短的这些低聚物具有小分子药物的典型分子量。它们具有抗菌肽（爪蟾抗菌肽）相同的作用机理，具有高度的强效和广谱的活性，能杀死革兰氏阳性、革兰氏阴性和耐抗生素病原。相对于抗微生物肽，非肽模拟物对于人类红细胞毒性显著较低，制备起来更加廉价，但却更稳定。

[0006] 参见，例如，美国公开的专利申请 US 2006-0041023A1、US 2004-0202639A1、US 2005-0287108A1 和 US 2006-0024264A1 以及美国专利 7,173,102。

[0007] 对于这些基于采用抗微生物剂而比现存的抗关键 (key) 眼耳病原药剂更有效但却不易于产生这些病原抗性的治疗组合物和方法而言，非常需要进行改进。具体而言，对于治疗耳部感染尤其是细菌感染的有效组合物和方法，存在大量需求。在孩童中采用口服抗

细菌剂治疗耳部感染，已经限制了效能，而产生病原对口服给药抗细菌药剂抗性的严重危险。

[0008] 因此，对于改进的耳眼抗微生物组合物，尤其是对于用于治疗耳眼感染而不易于被眼和 / 或耳病原产生抗性并能有效治疗已经对现存抗微生物剂产生抗性的眼耳病原的广谱抗微生物药剂，仍存需要。

发明内容

[0009] 本发明提供了抗微生物的两性聚合物和低聚物或式 I、II、IV、V 和 VI 或其可接受盐或溶剂化物的组合物，

[0010] $R^1-[-X-A_1-Y-X-A_2-Y-]_m-R^2$ (I)

[0011] $R^1-[-X-A_1-X-Y-A_2-Y-]_m-R^2$ (II)

[0012] $R^1-[-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z]_m-R^2$ (IV)

[0013] $R^1-[-A_1-W-A_2-W-]_m-R^2$ (V)

[0014] $A-(B)_{n1}-(D)_{m1}-H$ (VI)

[0015] 其中 R^1、R^2、A_1、A_2、A、B、D、X、Y、Z、W、m、m1 和 n1 如以下的定义，包括能够给药而治疗或预防人类或动物中眼耳感染的抗微生物组合物。

[0016] 本发明中有用的两性聚合物和低聚物包括但不限于，式 I 和 II 的聚酰胺和聚酯化合物，其中 X 是 O、NR^3 或 S，Y 是 C ＝ O、C ＝ S 或 SO_2，A_1 和 A_2 是用一种或多种极性的和 / 或非极性的基团适当取代的芳香性、杂芳 香性或脂族残基；式 IV 的聚脲、聚氨基甲酸酯和聚碳酸酯化合物，其中 X 和 Y 是 O、NR^3 或 S，Z 是 C ＝ O、C ＝ S 或 SO_2，A_1 和 A_2 是用一种或多种极性的和 / 或非极性的基团适当取代的芳香性、杂芳香性或脂族残基。在本发明中有用的还有两性聚芳基和聚芳炔基聚合物和式 V 的低聚物，其中 W 是 $-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、-CH ＝ CH- 或 -C ≡ C-，A_1 和 A_2 是用一种或多种极性的和 / 或非极性的基团适当取代的芳香性、杂芳香性残基；以及式 VI 的无规甲基丙烯酸酯共聚物，其中 R^1 和 R^2 是适于特定聚合物或低聚物的端基，定义如下。

[0017] 本发明涉及一种眼科或耳科组合物，包括式 IIa 的低聚物：

[0018] $R^1-X-A_1-X-Y-A_2-Y-X-A_1-X-R^2$ (IIa)

[0019] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0020] 其中：

[0021] X 是 NR^8、O、S 或 $-N(R^8)N(R^8)-$；而 Y 是 C ＝ O、C ＝ S 或 O ＝ S ＝ O；其中 R^8 是氢或烷基；

[0022] A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，其中 A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；

[0023] R^1 是极性基团 (PL) 或非极性基团 (NPL)；且 R^2 是 R^1；

[0024] NPL 是非极性基团 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$，其中：

[0025] R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 独立地为氢、烷基或烷氧基；

[0026] R^4 和 $R^{4'}$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基或杂芳基，其中任意一个都可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代；

[0027] U^{NPL} 要么不存在，要么为 O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、NR^3、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NR^3-、-C(=O)-NR^3-N=N-、-N=N-NR^3-、-C(=N-$N(R^3)_2$)-、-C(=NR^3)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=$O)_2$O-、-R^3O-、-R^3S-、-S-C=N- 或 -C(=O)-NR^3-O-，其中具有两个化学非等效端基的基团都能够采取两种可能的取向；

[0028] -$(CH_2)_{pNPL}$- 亚烷基链可选地用一个或多个烷基、氨基或羟基取代，或者是不饱和的；

[0029] pNPL 为 0 至 8；

[0030] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0、1 或 2；

[0031] PL 是选自卤素、羟基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯基和 -$(NR^{5'})_{q1PL}$-U^{PL}-$(CH_2)_{pPL}$-$(NR^{5'})_{q2PL}$-V 的极性基团，其中：

[0032] R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 独立地为氢、烷基或烷氧基；

[0033] U^{PL} 要么不存在，要么为 O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、NR^5、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NR^5-、-C(=O)-NR^5-N=N-、-N=N-NR^5-、-C(=N-$N(R^5)_2$)-、-C(=NR^5)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=$O)_2$O-、-R^5O-、-R^5S-、-S-C=N- 或 -C(=O)-NR^5-O-，其中含有两个化学非等效端基的基团能够采取两种可能的取向；

[0034] V 为硝基、氰基、氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 -$NH(CH_2)_pNH_2$、-$N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、半卡巴腙、芳基、杂环基或杂芳基，其中任意一个都可选地用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 -$NH(CH_2)_pNH_2$、-$N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个取代；

[0035] 所述 -$(CH_2)_{pPL}$- 亚烷基链可选地用一个或多个氨基或羟基取代，或是不饱和的；

[0036] pPL 为 0 至 8；和

[0037] q1PL 和 q2PL 独立地为 0、1 或 2；

[0038] 以及一种眼科或耳科可接受的赋形剂。

[0039] 在一种实施方式中，X 是 NR^8 且 Y 是 C=O。

[0040] 在一种实施方式中，X 是 NH 且 Y 是 C=O。

[0041] 在一种实施方式中，A_1 和 A_2 独立地为可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基。

[0042] 在一种实施方式中，A_1 和 A_2 中之一是邻 -、间 - 或对 - 亚苯基，而 A_1 和 A_2 中的另一个是邻 -、间 - 或对 - 杂亚芳基。

[0043] 在一种实施方式中，其中所述杂亚芳基是亚吡啶基、亚嘧啶基或亚吡嗪基。

[0044] 在一种实施方式中，A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，以及 (i)A_1 和 A_2 之一是由一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团取代的，而 A_1 和 A_2 中的另一个是未取代的；或 (ii)A_1 和 A_2 之一是由一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极 性 (NPL) 基团取代的，而 A_1 和 A_2 中的另一个是由一个或多个极性 (PL) 基团取代的。

[0045] 在一种实施方式中，(i)A_1 和 A_2 之一是由一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的，而 A_1 和 A_2 中的另一个是未取代的；或 (ii)A_1 和 A_2 之一是由一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的，而 A_1 和 A_2 中的另一个是由一个或两个极性 (PL) 基团取代的。

[0046] 在一种实施方式中，R^1 是氢或极性基团 (PL)。

[0047] 在一种实施方式中，R^1 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$。

[0048] 在一种实施方式中，U^{PL} 要么不存在，要么为 O、S、NH、-C(= O)O- 或 -C(= O) ；pPL 为 0 至 6 ；且 V 是氨基、氨烷基、脒基、胍基、芳基或杂芳基，用一个或多个氨基、胍基、脒基 (amidino) 或卤素基团可选取代。

[0049] 在一种实施方式中，$R^{4'}$ 是氢或用一个或多个烷基或卤素基团可选取代的烷基。

[0050] 在一种实施方式中，$R^{4'}$ 是氢、C_1-C_{10} 烷基、C_3-C_{18} 支化烷基、C_2-C_{10} 烯基、C_2-C_{10} 炔基或 C_6-C_{10} 芳基。

[0051] 在一种实施方式中，U^{NPL} 不存在，或是 O、S、NH、-C(= O)-、-C(= O)O-、$-R^3S-$ 或 $-R^3O-$。

[0052] 在一种实施方式中，pNPL 是 0 至 6，且 q1NPL 和 q2NPL 为 0 或 1。

[0053] 在一种实施方式中，pNPL 是 0 至 4。

[0054] 在一种实施方式中，NPL 是用一个或多个卤素基团可选取代的 C_1-C_6 烷基。

[0055] 在一种实施方式中，PL 为 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$。

[0056] 在一种实施方式中，R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 是氢、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。

[0057] 在一种实施方式中，U^{PL} 不存在，或是 O、S、NR^5、-C(= O)-、-C(= O)-N = N-NH-、-C(= O)-NH-N = N-、-N = N-NH-、$-C(=N-N(R^5)_2)-$、$-C(=NR^5)-$、-C(= O)O-、$-R^5S-$ 或 $-R^5O-$，其中 R^5 为氢。

[0058] 在一种实施方式中，V 是硝基、氰基、氨基、羟基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷硫基、C_1-C_6 烷氨基、C_1-C_6 二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、半卡巴腙、C_6-C_{10} 芳基、杂环基或杂芳基，其中任一个用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、氨磺酰基、氨烷氧基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代。

[0059] 在一种实施方式中，其中所述杂芳基是吲哚基、3H- 吲哚基、1H- 异吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、吡啶基或 2- 氨基吡啶基，所述杂环基团是哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吡咯烷基、吡唑烷基或吗啉基。

[0060] 在一种实施方式中，V 是氨基、C_1-C_6 烷氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino) 或胍基，其中任何一个用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、脒基 (guanyl)、胍基或氨烷氧基中的一个或多个可选取代。

[0061] 在一种实施方式中，pPL 是 0 至 6，且 q1PL 和 q2PL 为 0 或 1。

[0062] 在一种实施方式中，X 是 NR^8，Y 是 C = O ；其中 R^8 是氢或 (C_1-C_4) 烷基 ；A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚苯基或可选取代的亚嘧啶基，其中 A_1 用一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团取代，而 A_2 用一个或多个极性 (PL) 基团取代或是未取代的 ；R^1 是极性基团 (PL) ；且 R^2 是 R^1 ；NPL 是非极性基团 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$，其中 ：$R^4$ 和 $R^{4'}$ 独立地为氢或可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代的烷基 ；U^{NPL} 要么不存在，要么是 O、S、NR^3 或 -C(= O)- ；pNPL 为 0 至 6 ；q 1NPL 和 q2NPL 为 0 ；PL 是极性基团 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$，其中 ：$U^{PL}$ 要么不存在，要么是 O、S、NR^5 或 -C(= O)- ；

V 是氨基、烷氨基、二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基或胍基，其中任意一个用氨基、卤素、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基或低级酰氨基中的一个或多个可选取代；pPL 为 0 至 8；和 q1PL 和 q2PL 为 0；

[0063] 以及一种眼科或耳科可接受的赋形剂。

[0064] 在一种实施方式中，A_1 是用一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的亚苯基，而 A_2 是未取代的亚嘧啶基或用一个或两个极性 (PL) 基团取代的亚嘧啶基；NPL 是 $R^{4'}$，其中 $R^{4'}$ 是用一个或多个卤素基团可选取代的 (C_1-C_6) 烷基；PL 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$，其中：U^{PL} 是 O 或 S；V 是氨基、脒基 (amidino) 或胍基；且 pPL 为 0 至 6；

[0065] 以及一种眼科或耳科可接受的赋形剂。

[0066] 因此，本发明涉及眼科组合物，其含有本文中公开的有效量的式 I 的抗微生物聚合物或低聚物，或其可接受盐或溶剂化物，以及眼科可接受的赋形剂。

[0067] 本发明也涉及眼科组合物，其含有本文中公开的有效量的式 II 的抗微生物聚合物或低聚物，或其可接受盐或溶剂化物，以及眼科可接受的赋形剂。在一些实施方式中，式 II 的抗微生物低聚物具有本文中公开的式 IIa 的结构。

[0068] 本发明进一步涉及一种眼科组合物，其含有本文中公开的有效量的式 IV 的抗微生物聚合物或低聚物，或其可接受盐或溶剂化物，以及眼科可接受的赋形剂。在一些实施方式中，式 IV 的抗微生物低聚物具有本文中公开的式 IVa、式 IVb 或 IVc 的结构。

[0069] 本发明也涉及眼科组合物，其含有本文中公开的有效量的式 V 的抗微生物聚合物或低聚物，或其可接受盐或溶剂化物，以及眼科可接受的赋形剂。在一些实施方式中，式 V 的抗微生物低聚物具有本文中公开的式 Va 的结构。

[0070] 本发明也涉及眼科组合物，其含有本文中公开的有效量的式 VI 的抗微生物无规聚合物或低聚物，或其可接受盐或溶剂化物，以及眼科可接受的赋形剂。

[0071] 本发明也涉及一种抗微生物眼科组合物，该组合物含有 a) 以治疗和 / 或预防动物眼睛的微生物感染的有效量的本文中公开的式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 或式 VI 的抗微生物低聚物，或其药物可接受盐或溶剂化物；和 b) 眼科可接受的赋形剂，其中组合物适用于向眼睛的一个或多个组织给药。

[0072] 本发明也涉及适用于治疗或预防动物眼睛微生物感染的眼科组合物，其中改进之处包括当向眼睛的一个或多个组织给药该组合物时在组合物中采用治疗或预防所述感染有效量的本文中公开的式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 或式 VI 的抗微生物低聚物，或其可接受盐或溶剂化物。

[0073] 本发明也涉及本文中公开的任何眼科组合物，其中该组合物适用于向动物眼睛的一个或多个组织局部给药。

[0074] 本发明也涉及本文中公开的任何眼科组合物，其中该组合物是以选自由溶液、悬浮液、乳液、凝胶、软膏和适用于眼部植入的固体制品组成的组的形式。

[0075] 本发明也涉及本文中公开的任何眼科组合物，其中所述低聚物在组合物中的存在浓度为约 0.01wt％至约 20wt％。

[0076] 本发明也涉及本文中公开的任何眼科组合物，其中眼科可接受的赋形剂选自防腐剂、稳定剂、抗氧剂、消炎剂、增稠剂和延长低聚物在眼组织中停留时间的药剂，或它们的任

意组合。

[0077] 本发明也涉及本发明的化合物和组合物在制备用于治疗或预防人类或动物眼和/或耳感染的药物中的应用。

[0078] 在本发明眼科组合物的一些实施方式中，防腐剂选自苯汞基盐、硫柳汞、稳定化的二氧化氯、季铵化合物、咪唑烷基脲、尼泊金 (paraben)、苯氧乙醇、氯苯氧乙醇、苯氧丙醇、氯丁醇、氯甲酚、苯乙醇和山梨酸及其盐，或其任意组合。

[0079] 在一些实施方式中，抗氧剂选自抗坏血酸、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和乙酰半胱氨酸。

[0080] 在一些实施方式中，稳定剂为螯合剂诸如例如 EDTA 二钠盐。

[0081] 在一些实施方式中，增稠剂选自甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇和甘油。

[0082] 在一些实施方式中，眼科组合物进一步含有附加的眼科可接受的赋形剂。附加的眼科可接受的赋形剂选自缓冲剂、增溶剂、表面活性剂、润滑剂和眼科可接受的盐，或其任意组合。

[0083] 在一些实施方式中，眼科组合物进一步含有其它药物。其它药物选自消炎剂、抗微生物剂、麻醉剂和抗过敏剂。

[0084] 本发明进一步涉及治疗或预防动物眼部的微生物感染的方法，包括向需要治疗或预防的动物眼中给药有效量的本发明眼科组合物。

[0085] 本发明也涉及通过向一个或多个眼组织给药抗微生物眼科组合物而治疗或预防动物眼部微生物感染的方法，其中该组合物含有治疗或预防该感染有效量的本文中所公开的式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 或式 VI 的抗微生物低聚物。

[0086] 在本发明方法的一些实施方式中，抗微生物眼科组合物局部给药到动物眼的一个或多个组织。在本发明方法的一些实施方式中，眼科组合物是以选自溶液、悬浮液、乳液、凝胶、软膏和适用于眼部植入的固体制品的形式。在其它实施方式中，眼科组合物每日给药 2 至 4 次。在还有的其它实施方式中，眼科组合物中的低聚物存在于组合物中的浓度为约 0.01wt％至约 20wt％。

[0087] 在本发明方法的一些实施方式中，微生物眼部感染是细菌感染。例如，在一些实施方式中，细菌感染是由葡萄状球菌、链球菌、肠道球菌、芽孢杆菌、棒状杆菌、莫拉菌、嗜血杆菌、沙雷氏菌属、假单胞菌或奈瑟菌属 所引起的。在其它实施方式中，微生物感染是真菌感染。例如，在一些实施方式中，真菌感染是由曲霉或镰刀菌属引起的。在还有的其他实施方式中，微生物感染是病毒感染。例如，在一些实施方式中，病毒感染是由疱疹病毒引起的。在本发明方法的一些实施方式中，眼部感染选自细菌性角膜炎、细菌性结膜炎和角膜溃疡。

[0088] 本发明也涉及耳科组合物，含有有效量的式 I、式 II、式 IV、式 V 或式 VI 的抗微生物低聚物或聚合物，或其可接受的盐或溶剂化物，以及耳可接受的赋形剂。

[0089] 本发明也涉及抗微生物耳科组合物，该组合物含有 a) 以治疗和/或预防动物耳部微生物感染有效量的式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 或式 VI 的抗微生物低聚物，或其药物可接受盐或溶剂化物；和 b) 耳可接受的赋形剂，其中组合物适用于向耳部一个或多个组织给药。

[0090] 本发明也涉及适用于治疗或预防动物耳部微生物感染的耳科组合物，该组合物包

括当向耳部一个或多个组织给药该组合物时，以治疗或预防所述感染有效量的本文中公开的式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 或式 VI 的抗微生物低聚物，或其可接受盐或溶剂化物。

[0091] 本发明也涉及本文中公开的任何耳科组合物，其中该组合物适用于向动物耳部一个或多个组织局部给药。

[0092] 本发明也涉及本文中公开的任何耳科组合物，其中该组合物是以选自由溶液、悬浮液、乳液、凝胶、软膏和适用于耳部植入的固体制品组成的组的形式。

[0093] 本发明也涉及本文中公开的任何耳科组合物，其中聚合物或低聚物在耳科组合物中的存在浓度为约 0.01wt％至约 20wt％。

[0094] 本发明也涉及本文中公开的任何耳科组合物，其中耳科可接受的赋形剂选自防腐剂、稳定剂、抗氧剂和增稠剂，或其任意组合。

[0095] 在本发明耳科组合物的一些实施方式中，防腐剂选自苯汞基盐、硫柳汞、稳定化的二氧化氯、季铵化合物、咪唑烷基脲、尼泊金、苯氧乙醇、氯苯氧乙醇、苯氧丙醇、氯丁醇、氯甲酚、苯乙醇和山梨酸及其盐，或其任意组合。

[0096] 在一些实施方式中，抗氧剂选自抗坏血酸、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和乙酰半胱氨酸。

[0097] 在一些实施方式中，稳定剂为螯合剂诸如例如 EDTA 二钠盐。

[0098] 在一些实施方式中，增稠剂选自甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇和甘油。

[0099] 在一些实施方式中，耳科组合物进一步含有附加的耳科可接受的赋形剂。附加的耳科可接受的赋形剂选自缓冲剂、增溶剂、表面活性剂、润滑剂和眼科可接受的盐，或其任意组合。

[0100] 在一些实施方式中，耳科组合物进一步含有其它药物。其它药物选自消炎剂、抗微生物剂、麻醉剂和抗过敏剂。

[0101] 本发明进一步涉及治疗或预防动物耳部微生物感染的方法，该方法包括向需要治疗或预防的动物耳部给药有效量的本发明耳科组合物。

[0102] 本发明也涉及通过向耳部一个或多个组织给药抗微生物耳科组合物而治疗或预防动物耳部微生物感染的方法，其中该组合物含有治疗或预防这种感染有效量的本文中所公开的式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 或式 VI 的抗微生物低聚物。

[0103] 在本发明方法的一些实施方式中，抗微生物耳科组合物局部给药到动物耳部的一个或多个组织。

[0104] 在本发明方法的一些实施方式中，耳科组合物是以选自溶液、悬浮液、乳液、凝胶、软膏和适用于耳部植入的固体制品的形式。在其它实施方式中，耳科组合物每日给药 2 至 4 次。在还有的其它实施方式中，耳科组合物中的聚合物或低聚物存在的浓度为约 0.01wt％至约 20wt％。

[0105] 在本发明方法的一些实施方式中，微生物耳部感染是细菌感染。在其它实施方式中，微生物感染是真菌感染。在还有的其他实施方式中，微生物感染是病毒感染。

[0106] 在本发明方法的一些实施方式中，耳部感染选自外耳炎和中耳炎。

具体实施方式

[0107] 本发明提供了能够用于治疗或预防人和动物中眼耳感染的两性抗微生物聚合物和/或低聚物的组合物。本发明也提供使用这种组合物治疗或预防人和动物中眼耳感染的方法。

[0108] 在本发明中有用的抗微生物聚合物和低聚物是式 I、II、IV、V 和 VI 的聚合物和低聚物：

[0109] $R^1-[-X-A_1-Y-X-A_2-Y-]_m-R^2$ (I)

[0110] $R^1-[-X-A_1-X-Y-A_2-Y-]_m-R^2$ (II)

[0111] $R^1-[-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z]_m-R^2$ (IV)

[0112] $R^1-[A_1-W-A_2-W-]_m-R^2$ (V)

[0113] $A-(B)_{n1}-(D)_{m1}-H$ (VI)

[0114] 或其可接受的盐或溶剂化物，其中 R^1、R^2、A_1、A_2、A、B、D、X、Y、Z、W、m、m1 和 n1 定义如下。

[0115] 在本发明中有用的聚合物和低聚物能够采用两性结构构型而使分子极性和非极性区域分隔到不同的空间区域。这种电荷分离，或表面两性，构成了对这些聚合物和低聚物所观察到的抗微生物活性的基础，使之能够用作抗微生物剂。式 I、II、和 IV 的聚合物和低聚物一般用作抗微生物剂，描述于美国公开专利申请 US 2006-0041023A1 和美国专利 7,173,102 中。式 V 的的聚合物和低聚物一般用作抗微生物剂，描述于美国公开专利申请 US 2004-0202639A1 和 US 2005-0287108A1 中。式 VI 的无规共聚物一般用作抗微生物剂，描述于美国公开专利申请 US 2006-0024264A1 中。

[0116] 在本发明中采用的聚合物和低聚物起初设计用于模拟宿主防御肽的抗微生物活性，因为其广谱活性、快速杀细菌活性和产生细菌耐药性的发生率非常低而潜在地激发出治疗剂作用，但是其提出了许多显著的药物问题，包括系统毒性和生产的困难性和成本高昂性，以至于严重地阻碍了其作为治疗剂使用的临床使用进程。

[0117] 式 I、II 和 IV 的许多低聚物与其天然生成的配对物（对应物）相比，是显著更小的且更易于制备。它们具有爪蟾抗菌肽（一种天然宿主防御肽）相同的作用机理，与爪蟾抗菌肽的作用大致等效而作用广谱也相当。然而，本发明的非肽聚合物和低聚物对于人体红血球毒性显著较低，制备更低廉，而预计在体内更加稳定。

[0118] 本发明公开了含有抗微生物的表面两性聚合物和低聚物的眼耳组合物。聚合物一般定义为由分子量中多分散性的单体子单元组装的合成化合物，最常见地是通过一锅合成法 (one-pot synthetic procedure) 制备的。本文中所用的术语“聚合物”是指含有许多重复单元或单体的大分子。该术语包括其由单一类型的单体形成的均聚物和由两种或多种不同单体形成的共聚物。在共聚物中，单体可以随机分布（无规共聚物），在交替模式（交替共聚物），或成段块（嵌段共聚物）。本发明的聚合物要么是均聚物，要么是交替共聚物，具有约 2 单体单元至约 500 单体单元，平均分子量为约 300 道尔顿至约 1,000,000 道尔顿，或约 400 道尔顿至约 120,000 道尔顿。 优选的聚合物是具有约 5 至约 100 单体单元，平均分子量为约 1,000 道尔顿至约 25,000 道尔顿的聚合物。

[0119] 本文中所用的术语“低聚物”是指具有所定义的序列和分子量的均聚物。固相有

机化学的现代方法已经容许合成分子量接近 5,000 道尔顿的均分散的特异性序列的低聚物。与聚合物相比，低聚物具有定义的序列和分子量，通常通过固相技术或通过逐步溶液化学技术合成而纯化到同质性。本发明的低聚物是具有约 2 个单体单元至约 25 单体单元，分子量为约 300 道尔顿至约 6,000 道尔顿的低聚物。优选的低聚物是具有约 2 个单体单元至约 10 单体单元，分子量为约 300 道尔顿至约 2,500 道尔顿的低聚物。

[0120] 对于本文中描述的眼科和耳科组合物，低聚物因为其所定义的尺寸和结构而成为优选的。

[0121] 本文中所使用的术语“聚合物骨架”或“骨架”是指聚合物或低聚物中包括聚合之后单体之间形成的键的连续链的部分。聚合物或低聚物骨架的组成能够根据由其形成而无关聚合物或低聚物骨架的支链或侧链组成的单体特性进行描述。

[0122] 术语“聚合物侧链”、“低聚物侧链”或“侧链”是指聚合后单体形成聚合物或低聚物骨架的扩展的部分。在均聚物和均低聚物中，所有侧链都来自相同的单体。

[0123] 本文中使用的术语“两性的”描述了具有离散疏水和亲水区域的三维结构。两性聚合物要求沿着聚合物骨架既存在疏水组件，又存在亲水组件。疏水基和亲水基的存在是产生两性分子、聚合物或低聚物的必要条件，但不是充分条件。

[0124] 本文中所使用的术语“表面两性的”或“表面两性”描述了具有极性（亲水）和非极性（疏水）侧链的聚合物或低聚物，采用了导致极性和非极性侧链分隔到结构或分子的相对面或分开的区域的构型。

[0125] 短语“具有化学非等效端基的基团”是指诸如酯基、酰胺基、磺酰胺和 N- 羟基肟的官能团，在此处翻转了取代基的定位，例如，$R^1C(=O)OR^2$ 相对 $R^1O(O=)CR^2$，而产生独特的化学实体。

[0126] 本发明涉及含有本文中公开的并在以下进行定义的一种或多种聚合物或低聚物的抗微生物的眼科和耳科组合物，以及眼可接受的赋形剂。

[0127] 因此，在本发明的一些方面，眼科或耳科组合物含有式 I 的聚合物或低聚物：

[0128] $R^1-[-X-A_1-Y-X-A_2-Y-]_m-R^2$ (I)

[0129] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0130] 其中：

[0131] X 是 NR^8、$-N(R^8)N(R^8)-$、O 或 S；

[0132] Y 是 C=O、C=S、O=S=O 或 $-C(=O)C(=O)-$；

[0133] R^8 是氢或烷基；

[0134] A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，其中 A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；或

[0135] A_1 是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，A_2 是 C_3 至 C_8 环烷基或 $-(CH_2)_q-$，其中 q 为 1 至 7，其中 A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；或

[0136] A_2 是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，A_1 是 C_3 至 C_8 环烷基或 $-(CH_2)_q-$，其中 q 为 1 至 7，其中 A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；

[0137] R^1 是

[0138] (i) 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团，而 R^2 是 $-X-A_1-Y-R^{11}$，其中 R^{11} 是氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；或

[0139] (ii) R^1 和 R^2 独立地是氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；或

[0140] (iii) R^1 和 R^2 一起是单键；

[0141] NPL 是独立地选自 $-B(OR^4)_2$ 和 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 的非极性基团，其中：

[0142] R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 独立地选自由氢、烷基和烷氧基组成的组；

[0143] R^4 和 $R^{4'}$ 独立地选自由氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组，其中任意基团都可选地被一个或多个烷基或卤素基团取代；

[0144] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NR^3、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NR^3-、-C(=O)-NR^3-N=N-、-N=N-NR^3-、-C(=N-N(R^3)$_2$)-、-C(=NR^3)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=O)$_2$O-、-R^3O-、-R^3S-、-S-C=N- 和 -C(=O)-NR^3-O-，其中对于含有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0145] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链可选地被一个或多个烷基、氨基或羟基取代，或者是不饱和的；

[0146] pNPL 为 0 至 8；

[0147] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0、1 或 2；

[0148] PL 是选自卤素、羟乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯基和 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$，其中：

[0149] R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0150] U^{PL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NR^5、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NR^5-、-C(=O)-NR^5-N=N-、-N=N-NR^5-、-C(=N-N(R^5)$_2$)-、-C(=NR^5)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=O)$_2$O-、-R^5O-、-R^5S-、-S-C=N- 和 -C(=O)-NR^5-O-，其中对于含有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0151] V 选自硝基、氰基、氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基 (diazamino)、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、半卡巴腙、芳基、杂环基和杂芳基，其中任一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代，其中 p 为 1 至 4；

[0152] $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选取代，或是不饱和的；

[0153] pPL 为 0 至 8；

[0154] q1PL 和 q2PL 独立地为 0、1 或 2；和

[0155] m 为 1 至约 500；

[0156] 和一种眼或耳可接受的赋形剂。

[0157] 美国专利申请公开号 US 2006-0041023A1 公开的式 I 的抗微生物聚合物和低聚物，就能够用于本发明的组合物中。

[0158] 例如，优选用于本发明的眼耳组合物的式 I 的低聚物是其中 m 是 1 至约 25、1 至约

20、1 至 10、2 至 8、2 至 6、2 至 5 或 4 或 5 的那些。

[0159] 优选的式 I 的低聚物还可以是其中 X 是 NR^8、O 或 $-N(R^8)N(R^8)-$ 的那些，其中 R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基。尤其优选的是其中 X 为 NR^8 而 Y 是 C ＝ O 的那些聚合物和低聚物。例如，式 I 中 X 是 NH 而 Y 是 C ＝ O 的低聚物是特别优选的。

[0160] 式 I 中 A_1 或 A_2 是独立地可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基的那些低聚物也是优选的。其中 A_1 或 A_2 是可选取代的间亚苯基的那些低聚物是尤其优选的。

[0161] 式 I 中 A_1 和 A_2 之一是取代的亚芳基而 A_1 和 A_2 中另一个为 $-(CH_2)_q-$ 的那些低聚物也是优选的，其中 q 为 1 或 2，其中 A_1 和 A_2 之一用一个或两个极性 (PL) 基团取代，而 A_1 和 A_2 中另一个用一个或两个非极性 (NPL) 基团取代。

[0162] 式 I 中 (i)R^1 是氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团，而 R^2 是 $-X-A_1-Y-R^{11}$，其中 R^{11} 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团的低聚物是优选的。尤其优选式 I 中 R^1 是氢而 R^2 是 $-X-A_1-Y-R^{11}$ 且 R^{11} 是极性 (PL) 基团例如氨基的低聚物。

[0163] 在一些实施方式中，优选式 I 中 R^1 和 R^2 独立地为氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团的低聚物。尤其优选式 I 中 R^1 是氢而 R^2 是极性基团例如氨基的低聚物。

[0164] 在本发明的其它方面，优选式 I 中 NPL 为 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$，且 R^3、$R^{3'}$、$R^{3''}$、$R^{4'}$、U^{NPL}、pNPL、q1NPL 和 q2NPL 如上定义的低聚物。尤其优选式 I 中 q1NPL 和 q2NPL 是 0 以至于 NPL 是 $-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-R^{4'}$ 的低聚物。

[0165] 对于 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 每一个的值优选氢、C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。氢是 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 尤其优选的值。

[0166] $R^{4'}$ 的优选值是氢、C_1-C_{10} 烷基、C_3-C_{18} 支化烷基、C_2-C_{10} 烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基，尤其是苯基，和杂芳基，其中任意一个都可选地用一个或多个 C_1-C_6 烷基或卤素基团取代。$R^{4'}$ 尤其优选的值是 C_1-C_{10} 烷基和 C_3-C_{18} 支化烷基。合适的 C_1-C_{10} 烷基和 C_3-C_{18} 支化烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基和异戊基。

[0167] U^{NPL} 的优选值是 NH、-C(＝ O)-、-C(＝ O)O-、O 和 S。尤其优选的值是 NH、-C(＝ O)-、O 和 S，或 NH、O 和 S。式 I 中不存在 U^{NPL} 的低聚物也是尤其优选的低聚物。

[0168] pNPL 优选的值是 0 至 6；尤其优选的 pNPL 的值是 0 至 4，最优选 pNPL 的值是 0 至 2。

[0169] q1NPL 和 q2NPL 优选的值是 0 或 1。尤其优选 q1NPL 和 q2NPL 的值是 0 或 1，对于 q1NPL 和 q2NPL 每一个的最优选的值是 0。

[0170] 在优选的眼和耳的组合物中，式 I 中 NPL 的 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链是未取代的或用一个或多个烷基取代的低聚物是优选的。更优选式 I 中 NPL 的 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链是未取代的那些低聚物。

[0171] 对于式 I 的聚合物和低聚物 NPL 尤其优选的值是 C_1-C_6 烷基或芳基 C_1-C_6 烷基。对于 NPL 优选值的实例是正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和苄基。

[0172] 在本发明一些实施方式中，式 I 中 PL 为 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$，且 R^5、$R^{5'}$、$R^{5''}$、V、U^{PL}、pPL、q1PL 和 q2PL 如上定义的低聚物是优选的低聚物。尤其优选式 I 中 q1PL 和 q2PL 为 0 以至于 PL 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$ 的低聚物。

[0173] 对于 R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 优选的值是氢、C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。对于 R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 每一个而言尤其优选的值是氢。

[0174] U^{PL} 的优选值是 O、S、NH、-C(=O)O- 和 -C(=O)。尤其优选的值是 NH、-C(=O)-、O 和 S，或 NH、O 和 S。式 I 中不存在 U^{PL} 的低聚物也是优选的低聚物。

[0175] V 优选的值是氨基、C_1-C_6 烷基氨基、C_1-C_6 二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、半卡巴腙，优选其中任一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、$-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代。

[0176] V 尤其优选的值是氨基、C_1-C_6 烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino) 和胍基。V 的值为氨基和胍基是最优选的。

[0177] pPL 优选的值是 0 至 6，pPL 的值为 2 至 5 是尤其优选的。

[0178] q1PL 和 q2PL 优选的值是 0 或 1。q1PL 和 q2PL 的值为 0 或 1 是尤其优选的，对于 q1PL 和 q2PL 每一个的值都为 0 是尤其优选的。

[0179] 在优选的眼科组合物中，式 I 中 PL 的 $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链可选地用一个或多个氨基取代的低聚物是优选的。

[0180] 因此，优选的眼或耳组合物含有式 I 的低聚物，或其可接受的盐或溶剂化物，其中：

[0181] X 为 NR^8，Y 是 C=O 而 R^8 是氢；

[0182] A_1 是可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基，A_2 是 $-(CH_2)_q-$，其中 q 是 1，而其中 A_1 和 A_2 之一被一个或两个极性 (PL) 基团取代，A_1 和 A_2 的另一个被一个或两个非极性 (NPL) 基团取代；或

[0183] A_2 是可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基，A_1 是 $-(CH_2)_q-$，其中 q 是 1，而其中 A_1 和 A_2 之一被一个或两个极性 (PL) 基团取代，A_1 和 A_2 的另一个被一个或两个非极性 (NPL) 基团取代；

[0184] R^1 和 R^2 独立地是氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；

[0185] NPL 为 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$，其中：

[0186] $R^{4'}$ 选自 C_1-C_{10} 烷基、C_3-C_{18} 支化烷基、C_2-C_{10} 烯基、C_2-C_{10} 炔基和 C_6-C_{10} 芳基，其中任意之一用一个或多个烷基或卤素基团可选取代；

[0187] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 NH、-C(=O)-、O 和 S；

[0188] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链可选地用一个或多个氨基取代；

[0189] pNPL 为 0 至 8；

[0190] q1NPL 和 q2NPL 为 0；

[0191] PL 是 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$，其中：

[0192] U^{PL} 要么不存在，要么选自 O、S、NH 和 -C(=O)；

[0193] V 选自氨基、C_1-C_6 烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基和胍基；

[0194] $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链用一个或多个氨基可选取代；

[0195] pPL 为 0 至 8；

[0196] q1PL 和 q2PL 为 0；且

[0197] m 为 4 或 5；

[0198] 和一种眼或耳可接受的赋形剂。

[0199] 优选的眼或耳组合物也含有式 I 的低聚物，或其可接受的盐或溶剂化物，其中：

[0200] X 是 NR^8，Y 是 C ＝ O，而 R^8 是氢；

[0201] A_1 是可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基而 A_2 是 $-(CH_2)_q-$，其中 q 是 1 或 2，而其中 A_1 和 A_2 之一被一个极性 (PL) 基团取代，A_1 和 A_2 中另一个被一个非极性 (NPL) 基团取代；或

[0202] A_2 是可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基，A_1 是 $-(CH_2)_q-$，其中 q 是 1 或 2，而其中 A_1 和 A_2 之一被一个极性 (PL) 基团取代，A_1 和 A_2 中另一个被一个非极性 (NPL) 基团取代；

[0203] R^1 和 R^2 独立地是氢或氨基；

[0204] NPL 为 $-U^{NPL}-(CH_2)$pNPL$-R^{4'}$，其中：

[0205] $R^{4'}$ 选自 C_1-C_{10} 烷基、C_3-C_{18} 支化烷基，其中任意之一用一个或多个烷基或卤素基团可选取代；

[0206] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 NH、-C(＝ O)-、O 和 S；

[0207] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链是未取代的；

[0208] pNPL 为 0 至 8；

[0209] q1NPL 和 q2NPL 为 0；

[0210] PL 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$，其中：

[0211] U^{PL} 要么不存在，要么选自 O、S、NH 和 -C(＝ O)；

[0212] V 选自氨基、C_1-C_6 烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基和胍基；

[0213] $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链用一个或多个氨基可选取代；

[0214] pPL 为 0 至 8；

[0215] q1PL 和 q2PL 为 0；且

[0216] m 为 4 或 5；

[0217] 和一种眼或耳可接受的赋形剂。

[0218] 在本发明的其它方面中，眼或耳组合物含有式 II 的聚合物或低聚物：

[0219] $R^1-[-X-A_1-X-Y-A_2-Y-]_m-R^2$ (II)

[0220] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0221] 其中：

[0222] X 是 NR^8、O、S、$-N(R^8)N(R^8)-$、$-N(R^8)-(N = N)-$、$-(N = N)-N(R^8)-$、$-C(R^7R^{7'})NR^8-$、$-C(R^7R^{7'})O-$ 或 $-C(R^7R^{7'})S-$；且

[0223] Y 是 C ＝ O、C ＝ S、O ＝ S ＝ O、-C(＝ O)C(＝ O)-；$C(R^6R^{6'})C = O$ 或 $C(R^6R^{6'})C = S$；或

[0224] X 和 Y 何在一起为均苯四酸二酰亚胺；

[0225] 其中：

[0226] R^8 是氢或烷基；

[0227] R^7 和 $R^{7'}$ 独立地为氢或烷基，或者

[0228] R^7 和 $R^{7'}$ 一起构成 $-(CH_2)_p-$，其中 p 为 4 至 8；以及

[0229] R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为氢或烷基，或

[0230] R^6 和 $R^{6'}$ 一起构成 $(CH_2)_2NR^{12}(CH_2)_2$，其中 R^{12} 是氢、-C(=N)CH_3 或 C(=NH)-NH_2；

[0231] A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，其中 A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；

[0232] R^1 是

[0233] (i) 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团，而 R^2 是 -X-A_1-X-R^1，其中 A_1 如以上的定义且可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；或

[0234] (ii) 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；而 R^2 是 -X-A′ -X-R^1，其中 A′ 是芳基或杂芳基且可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；

[0235] (iii)-Y-A_2-Y-R^2，R^2 是氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；或

[0236] (iv)-Y-A′，R^2 是 -X-A′，其中 A′ 是芳基或杂芳基，可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；或

[0237] (v)R^1 和 R^2 独立地为极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；或

[0238] (vi)R^1 和 R^2 一起形成单键；

[0239] NPL 是独立地选自 -B$(OR^4)_2$ 和 -$(NR^{3'})_{q1NPL}$-U^{NPL}-$(CH_2)_{pNPL}$-$(NR^{3''})_{q2NPL}$-$R^{4'}$ 的非极性基团，其中：

[0240] R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0241] R^4 和 $R^{4'}$ 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂芳基，其中任意之一都可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代；

[0242] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、S$(=O)_2$、NR^3、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NR^3-、-C(=O)-NR^3-N=N-、-N=N-NR^3-、-C(=N-N$(R^3)_2$)-、-C(=NR^3)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=$O)_2$O-、-R^3O-、-R^3S-、-S-C=N- 和 -C(=O)-NR^3-O-，其中对于具有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0243] -$(CH_2)_{pNPL}$- 亚烷基链可选地用一个或多个烷基、氨基或羟基取代，或者是不饱和的；

[0244] pNPL 为 0 至 8；

[0245] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0、1 或 2；

[0246] PL 是选自卤素、羟基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯基和 -$(NR^{5'})_{q1PL}$-U^{PL}-$(CH_2)_{pPL}$-$(NR^{5''})_{q2PL}$-V，其中：

[0247] R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0248] U^{PL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、S$(=O)_2$、NR^5、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NR^5-、-C(=O)-NR^5-N=N-、-N=N-NR^5-、-C(=N-N$(R^5)_2$)-、-C(=NR^5)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=$O)_2$O-、-R^5O-、-R^5S-、-S-C=N- 和 -C(=O)-NR^5-O-，其中对于含有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0249] V 选自硝基、氰基、氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 -NH$(CH_2)_pNH_2$、-N$(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、芳

基、杂环基和杂芳基，其中任一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代；

[0250] $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选取代，或是不饱和的；

[0251] pPL 为 0 至 8；

[0252] q1PL 和 q2PL 独立地为 0、1 或 2；且

[0253] m 为 1 至约 500；

[0254] 和一种眼或耳可接受的赋形剂。

[0255] 美国专利公开号 US 2006-0041023A1 公开了能够用于本发明组合物中的式 II 的抗微生物聚合物和低聚物。例如，优选用于本发明眼或耳组合物中的式 II 的低聚物是其中 m 为 1 至约 25、1 至约 20、1 至约 10、1 至约 5，或 1、2 或 3 的那些低聚物。

[0256] 因此，本发明优选的眼或耳组合物含有式 IIa 的低聚物：

[0257] $R^1-X-A_1-X-Y-A_2-Y-X-A_1-X-R^2$ (IIa)

[0258] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0259] 其中：

[0260] X 是 NR^8、O、S 或 $-N(R^8)N(R^8)-$；且 Y 是 C = O、C = S 或 O = S = O；其中 R^8 是氢或烷基；

[0261] A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，其中 A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；

[0262] R^1 是极性基团 (PL) 或非极性基团 (NPL)；且 R^2 是 R^1；

[0263] NPL 是非极性基团 $-(NR^{3'})q1NPL-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$，其中：

[0264] R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0265] R^4 和 $R^{4'}$ 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂芳基，其中任意之一都可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代；

[0266] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(= O)、S(= O)$_2$、NR^3、-C(= O)-、-C(= O)-N = N-NR^3-、-C(= O)-NR^3-N = N-、-N = N-NR^3-、-C(= N-N(R^3)$_2$)-、-C(= NR^3)-、-C(= O)O-、-C(= O)S-、-C(= S)-、-O-P(= O)$_2$O-、-R^3O-、-R^3S-、-S-C = N- 和 -C(= O)-NR^3-O-，其中对于具有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0267] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链可选地用一个或多个烷基、氨基或羟基取代，或者是不饱和的；

[0268] pNPL 为 0 至 8；

[0269] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0、1 或 2；

[0270] PL 是选自卤素、羟基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯基和 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 的极性基团，其中：

[0271] R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0272] U^{PL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(= O)、S(= O)$_2$、NR^5、-C(= O)-、-C(= O)-N = N-NR^5-、-C(= O)-NR^5-N = N-、-N = N-NR^5-、-C(= N-N(R^5)$_2$)-、-C(= NR^5)-、-C(= O)O-、-C(= O)S-、-C(= S)-、-O-P(= O)$_2$O-、-R^5O-、-R^5S-、-S-C = N- 和 -C(= O)-NR^5-O-，

其中对于含有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0273] V 选自硝基、氰基、氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、芳基、杂环基和杂芳基，其中任一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代；

[0274] $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选取代，或是不饱和的；

[0275] pPL 为 0 至 8；且

[0276] q1PL 和 q2PL 独立地为 0、1 或 2；

[0277] 和眼或耳可接受的赋形剂。

[0278] 式 IIa 用于本发明眼或耳组合物的优选低聚物是其中 X 为 NR^8 且 Y 为 C ＝ O 的那些低聚物。例如式 IIa 中 X 为 NH 而 Y 为 C ＝ O 的低聚物是尤其优选的。

[0279] 式 IIa 中 A_1 和 A_2 独立地是可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基的那些低聚物也是优选的。A_1 和 A_2 是可选取代的间亚苯基的那些低聚物是尤其优选的。

[0280] 式 IIa 中 A_1 和 A_2 中之一是邻 -、间 - 或对 - 亚苯基而 A_1 和 A_2 中另一个是邻 -、间 - 或对 - 杂亚芳基的那些低聚物也是优选的。优选的杂亚芳基包括但不限于，亚吡啶基、亚嘧啶基和亚吡嗪基。尤其优选的杂亚芳基是亚嘧啶基，尤其是间亚嘧啶基。

[0281] 式 IIa 中 A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，以及 (i)A_1 和 A_2 之一是由一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团取代的而 A_1 和 A_2 中另一个是未取代的；或 (ii)A_1 和 A_2 之一是由一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团取代的而 A_1 和 A_2 中另一个是由一个或多个极性 (PL) 基团取代的低聚物也是优选的。尤其优选其中 (i)A_1 和 A_2 之一是由一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的而 A_1 和 A_2 中另一个是未取代的；或 (ii)A_1 和 A_2 之一是由一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的而 A_1 和 A_2 中另一个是由一个或两个极性 (PL) 基团取代的低聚物，如上所定义的。

[0282] 式 IIa 中的 R^1 是氢或极性基团 (PL) 的那些低聚物也是优选的。尤其优选那些 R^1 是 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$，其中 R^5、$R^{5'}$、$R^{5''}$、V、U^{PL} 和 pPL 如上定义的，且 q1PL 和 q2PL 每一个都是 0 的低聚物，以至于尤其优选式 IIa 中那些 R^1 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$ 的低聚物。优选的 R^1 极性基团是 U^{PL} 要么不存在要么为 O、S、NH、-C(＝ O)O- 或 -C(＝ O) 的那些；pPL 为 0 至 6，尤其是 1 至 4；且 V 是氨基、氨烷基、脒基 (amidino)、胍基、芳基或杂芳基，用一个或多个氨基、胍基、脒基 (amidino) 或卤素基团可选取代。

[0283] 对于 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 每一个的优选的值是氢、C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。氢对于 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 是特别优选的值。

[0284] $R^{4'}$ 优选的值是氢和用一个或多个烷基或卤素基团可选取代的烷基。$R^{4'}$ 更优选的值是氢、C_1-C_{10} 烷基、C_3-C_{18} 支化烷基、C_2-C_{10} 烯基、C_2-C_{10} 炔基和 C_6-C_{10} 芳基，尤其是苯基。$R^{4'}$ 尤其优选的值是 C_1-C_{10} 烷基和 C_3-C_{18} 支化烷基。合适的 C_1-C_{10} 烷基和 C_3-C_{18} 支化烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和正戊基。

[0285] 式 IIa 中的 U^{NPL} 不存在的那些低聚物是优选的。在其它实施方式中，式 IIa 中的 U^{NPL} 是 O、S、NH、-C(＝ O)-、-C(＝ O)O-、$-R^3S-$ 或 $-R^3O-$ 的那些低聚物是优选的。U^{NPL} 特别

优选的值是O、-C(=O)-和-C(=O)O-。

[0286] pNPL优选的值是0至6;pNPL尤其优选的值是0至4，pNPL最优选的值是0、1或2。

[0287] q1NPL和q2NPL优选的值是0或1。q1NPL和q2NPL的值为0或1是特别优选的，而对于q1NPL和q2NPL每一个最优选的值是0。

[0288] 在式IIa的优选低聚物中，NPL中$-(CH_2)_{pNPL}-$亚烷基链是未取代的或用一个或多个烷基取代的。

[0289] 对于式II的低聚物NPL尤其优选的值是用一个或多个卤素基团可选取代的C_1-C_6烷基。NPL优选值的实例是正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和三氟甲基。

[0290] 式IIa的优选低聚物是其中PL为$-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$，且$R^5$、$R^{5'}$、$R^{5''}$、V、$U^{PL}$、pPL、q1PL和q2PL如上定义的那些低聚物。

[0291] R^5、$R^{5'}$和$R^{5''}$优选的值是氢、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基。氢是R^5、$R^{5'}$和$R^{5''}$每一个都特别优选的值。

[0292] U^{PL}优选值是O、S、NR^5、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NH-、-C(=O)-NH-N=N-、-N=N-NH-、$-C(=N-N(R^5)_2)-$、-C(=NR^5)-、-C(=O)O-、$-R^5S-$和$-R^5O-$，其中R^5为氢。U^{PL}尤其优选值是O、S、NH、-C(=O)O-和-C(=O)。式IIa的优选低聚物是U^{PL}不存在的那些低聚物。

[0293] V优选值是硝基、氰基、氨基、羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6烷氨基、C_1-C_6二烷基氨基、其中p为1至4的$-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基(amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、C_6-C_{10}芳基、杂环基和杂芳基，其中任一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中p为1至4的$-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基(amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代。

[0294] 合适的杂芳基包括吲哚基、3H-吲哚基、1H-异吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、吡啶基和2-氨基吡啶基。合适的杂环基团包括哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吡咯烷基、吡唑烷基和吗啉基。

[0295] V更优选的值是氨基、C_1-C_6烷氨基、其中p为1至4的$-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基(amidino)和胍基，优选其中任何一个都可选地用一个或多个氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中p为1至4的$-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基(amidino)、脒基、胍基或氨烷氧基取代，V最优选的值为氨基和胍基。

[0296] pPL优选的值是0至6;pPL的值为0至4是特别优选的，而pPL的值为2至4是尤其优选的。

[0297] q1PL和q2PL的优选值是0或1。特别优选q1PL和q2PL的值为0或1，而尤其优选q1PL和q2PL每一个的值都为0。

[0298] 在式IIa的优选聚合物和低聚物中，PL中的$-(CH_2)_{pPL}-$亚烷基链可选地用一个或多个氨基或羟基取代。

[0299] 因此，优选的眼或耳组合物含有式IIa的低聚物，或其可接受的盐或溶剂化物，其中：

[0300] X是NR^8;而Y是C=O;其中R^8是氢或(C_1-C_4)烷基;

[0301] A_1和A_2独立地是可选取代的亚苯基或可选取代的亚嘧啶基，其中A_1用一个或多个

极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团取代，而 A_2 用一个或多个极性 (PL) 基团取代或是未取代的；

[0302] R^1 是极性基团 (PL)；而 R^2 是 R^1；

[0303] NPL 是非极性基团 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3}")_{q2NPL}-R^{4'}$，其中：

[0304] R^4 和 $R^{4'}$ 独立地选自氢和可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代的烷基；

[0305] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 O、S、NR^3 和 $-C(=O)-$；

[0306] pNPL 为 0 至 6；

[0307] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0；

[0308] PL 是极性基团 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$，其中：

[0309] U^{PL} 要么不存在，要么选自 O、S、NR^5 和 $-C(=O)-$；

[0310] V 选自氨基、烷氨基、二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino) 和胍基，其中任一个都可以用氨基、卤素、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基和低级酰氨基中的一个或多个可选取代；

[0311] pPL 为 0 至 8；和

[0312] q1PL 和 q2PL 独立地为 0；

[0313] 和一种眼或耳可接受的赋形剂。

[0314] 在一些实施方式中，本发明优选的眼或耳组合物含有式 IIa 的低聚物或其可接受的盐或溶剂化物，其中：

[0315] A_1 是用一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的亚苯基，而 A_2 是未取代的亚嘧啶基或用一个或两个极性 (PL) 基团取代的亚嘧啶基；

[0316] NPL 是 $R^{4'}$，其中 $R^{4'}$ 是用一个或多个卤素基团可选取代的 (C_1-C_6) 烷基；

[0317] PL 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$，其中：

[0318] U^{PL} 是 O 或 S；

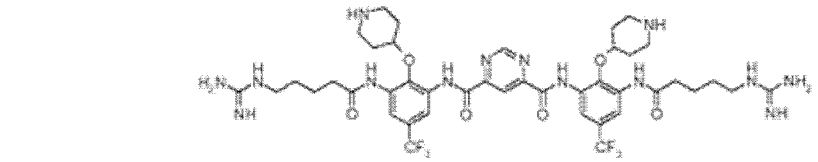
[0319] V 选自氨基、脒基 (amidino) 和胍基；且

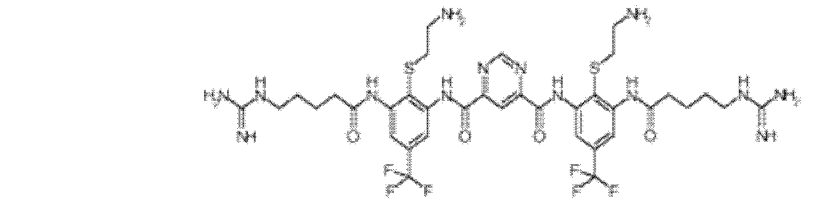
[0320] pPL 为 0 至 6；

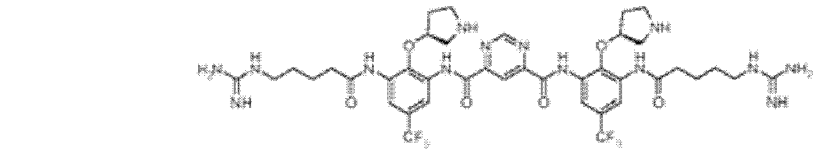
[0321] 和一种眼或耳可接受的赋形剂。

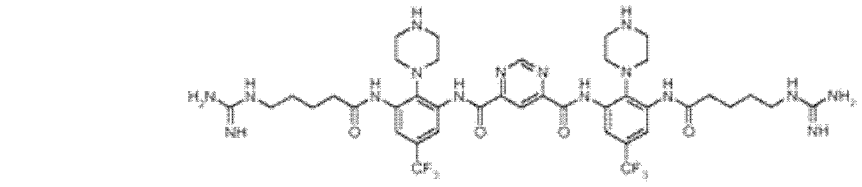
[0322] 适用于本发明眼或耳组合物的式 IIa 的低聚物的实例包括

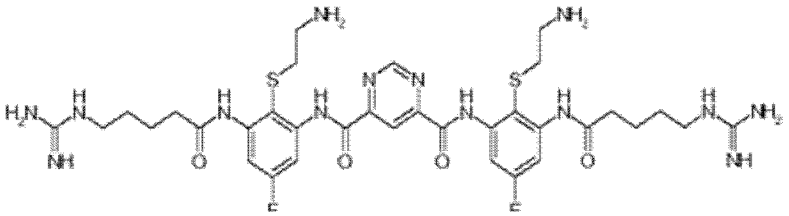
[0323]



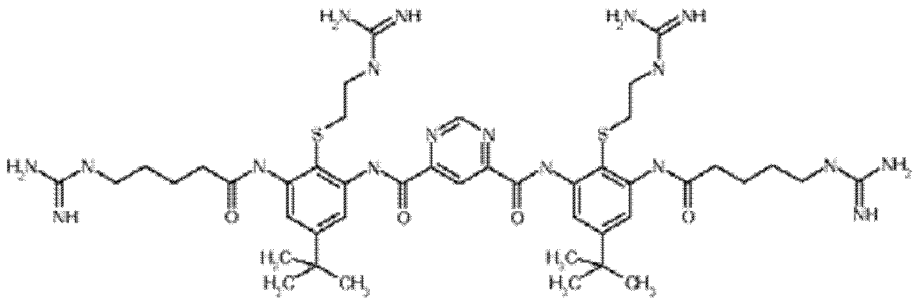








和



[0324] 和其眼或耳可接受的盐。

[0325] 在其它实施方式中，优选的眼或耳组合物含有式 IIa 的低聚物，或其可接受的盐或溶剂化物，其中：

[0326] A_1 是用一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的亚苯基，而 A_2 是未取代的亚苯基或用一个或两个极性 (PL) 基团取代的亚苯基；

[0327] NPL 是 $R^{4'}$，其中 $R^{4'}$ 是可选地用一个或多个卤素基团取代的 (C_1-C_6) 烷基；

[0328] PL 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$，其中：

[0329] U^{PL} 是 O 或 S；

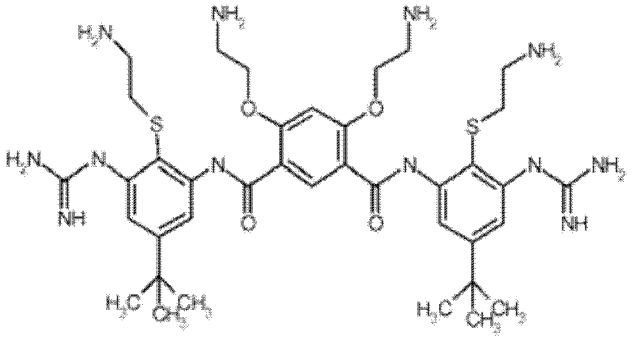
[0330] V 选自氨基、脒基 (amidino) 和胍基；且

[0331] pPL 为 0 至 6；以及

[0332] 一种眼或耳可接受的赋形剂。

[0333] 在一些这些实施方式中，优选的眼或耳组合物含有式 IIa 中 A_1 是用一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的亚苯基而 A_2 是用一个或两个极性 (PL) 基团取代的亚苯基的低聚物。式 IIa 中属于这些实施方式范围的低聚物包括以下物质：

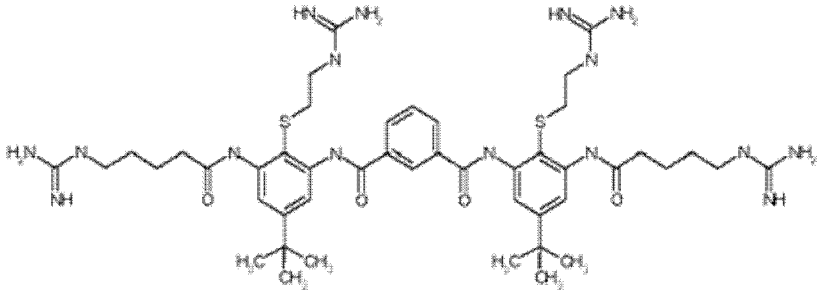
[0334]



[0335] 和其眼或耳可接受的盐。

[0336] 在其它实施方式中，优选的眼或耳组合物含有其中 A_1 是用一个极性 (PL) 基团和一个非极性 (NPL) 基团取代的亚苯基而 A_2 是未取代的亚苯基的低聚物。属于这些实施方式范围的低聚物包括以下物质：

[0337]



[0338] 和其眼或耳可接受的盐。

[0339] 在其它方面，本发明的眼或耳组合物含有式 IV 的聚合物或低聚物：

[0340] $R^1-[-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z]_m-R^2$ (IV)

[0341] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0342] 其中：

[0343] X 是 NR^8、$-NR^8NR^8-$、C ＝ O 或 O；Y 是 NR^8、$-NR^8NR^8-$、C ＝ O、S 或 O；而 R^8 是氢或烷基；

[0344] Z 是 C ＝ O、C ＝ S、O ＝ S ＝ O、$-NR^8NR^8-$ 或 -C(＝ O)C(＝ O)-；

[0345] A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，其中 A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；

[0346] R^1 是

[0347] (i) 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团，而 R^2 是 $-X-A_1-X-R^1$，其中 A_1 如以上的定义，可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；或

[0348] (ii) 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；而 R^2 是 $-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-R^1$，其中 A_1 和 A_2 如以上的定义，其每一个都可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；或

[0349] (iii) 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团，而 R^2 是 -X-A'-X-R^1，其中 A' 是芳基或杂芳基，用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；或

[0350] (iv) 氢、极性 (PL) 基团、非极性 (NPL) 基团，而 R^2 是 -X-A_1-X-Z-Y-A'-Y-R^1，其中 A_1 如以上所定义的，A' 是芳基或杂芳基，A_1 和 A' 中每一个都可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；或

[0351] (v)-Z-Y-A'，且 R^2 是氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团，其中 A' 是芳基或杂芳基，可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；或

[0352] (vi)-Z-Y-A'，而 R^2 是 -X-A″，其中 A' 和 A″ 独立地是芳基或杂芳基，A' 和 A″ 中每一个都可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；或

[0353] (vii) R^1 和 R^2 独立地是极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；或

[0354] (viii) R^1 和 R^2 一起形成单键；

[0355] NPL 是独立地选自 $-B(OR^4)_2$ 和 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 的非极性基团，其中：

[0356] R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0357] R^4 和 $R^{4'}$ 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂芳基，其中任意之一都可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代；

[0358] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、NR^3、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NR^3-、-C(=O)-NR^3-N=N-、-N=N-NR^3-、-C(=N-$N(R^3)_2$)-、-C(=NR^3)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=$O)_2$O-、-R^3O-、-R^3S-、-S-C=N- 和 -C(=O)-NR^3-O-，其中对于具有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0359] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链可选地用一个或多个烷基、氨基或羟基取代，或者是不饱和的；

[0360] pNPL 为 0 至 8；

[0361] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0、1 或 2；

[0362] PL 是选自卤素、羟基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯基和 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$，其中：

[0363] R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 独立地选自由氢、烷基和烷氧基组成的组；

[0364] U^{PL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、NR^5、-C(=O)-、-C(=O)-N=N-NR^5-、-C(=O)-NR^5-N=N-、-N=N-NR^5-、-C(=N-$N(R^5)_2$)-、-C(=NR^5)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=$O)_2$O-、-R^5O-、-R^5S-、-S-C=N- 和 -C(=O)-NR^5-O-，其中对于含有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0365] V 选自硝基、氰基、氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、芳基、杂环基和杂芳基，其中任意一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫

基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代；

[0366] $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选取代，或是不饱和的；

[0367] pPL 为 0 至 8；

[0368] q1PL 和 q2PL 独立地为 0、1 或 2；和

[0369] m 为 1 至约 500；

[0370] 和一种眼科或耳科可接受的赋形剂。

[0371] 美国申请公开号 US 2006-0041023A1 公开了式 IV 中能够适用于本发明组合物中的抗微生物聚合物和低聚物。

[0372] 例如，那优选用于本发明的眼或耳组合物的低聚物是式 IV 中 m 为 1 至约 25、1 至约 20、1 至约 10、1 至约 5 或 1、2 或 3 的那些低聚物。

[0373] 因此，优选的眼或耳组合物也包括式 IV 具有式 IVa、式 IVb 或式 IVc 的结构的低聚物：

[0374] $R^1-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-R^2$ (IVa)

[0375] $R^1-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z-X-A_1-X-R^2$ (IVb)

[0376] $R^1-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-R^2$ (IVc)

[0377] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0378] 其中：

[0379] X 是 NR^8、$-NR^8NR^8-$、C = O 或 O；Y 是 NR^8、$-NR^8NR^8-$、C = O、S 或 O；而 R^8 是氢或烷基；

[0380] Z 是 C = O、C = S、O = S = O、-NR8NR8- 或 -C(= O)C(= O)-；

[0381] A1 和 A2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，其中 A1 和 A2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；

[0382] R1 是氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；而 R2 是 R1；

[0383] NPL 是非极性基团 -(NR3')q1NPL-UNPL-(CH2)pNPL-(NR3″)q2NPL-R4'，其中：

[0384] R3、R3' 和 R3" 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0385] R4 和 R4' 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂芳基，其中任意之一都可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代；

[0386] UNPL 要么不存在，要么选自 O、S、S(= O)、S(= O)2、NR3、-C(= O)-、-C(= O)-N = N-NR3-、-C(= O)-NR3-N = N-、-N = N-NR3-、-C(= N-N(R3)2)-、-C(= NR3)-、-C(= O)O-、-C(= O)S-、-C(= S)-、-O-P(= O)2O-、-R3O-、-R3S-、-S-C = N- 和 -C(= O)-NR3-O-，其中对于具有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0387] -(CH2)pNPL- 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选取代，或是不饱和的；

[0388] pNPL 为 0 至 8；

[0389] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0、1 或 2；

[0390] PL 是选自卤素、羟基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯基和 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$，其中：

[0391] R5、R5' 和 R5" 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0392] UPL 要么不存在，要么选自 O、S、S(= O)、S(= O)2、NR5、-C(= O)-、-C(= O)-N = N-NR5-、-C(= O)-NR5-N = N-、-N = N-NR5-、-C(= N-N(R5)2)-、-C(= NR5)-、-C(= O)

O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=O)2O-、-R5O-、-R5S-、-S-C=N- 和 -C(=O)-NR5-O-，其中对于含有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0393] V 选自硝基、氰基、氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、芳基、杂环基和杂芳基，其中任意一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代；

[0394] $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选取代，或是不饱和的；

[0395] pPL 为 0 至 8；且

[0396] q1PL 和 q2PL 独立地为 0、1 或 2；

[0397] 和一种眼科或耳科可接受的赋形剂

[0398] 美国专利申请公开号 US 2006-0041023A1 公开了能够用于本发明组合物的式 IVa、IVb 和 IVc 的抗微生物聚合物和低聚物。

[0399] 优选的眼或耳组合物含有式 IVa、IVb 和 IVc 中 X 和 Y 独立地是 NR^8、C=O 或 O；Z 是 C=O 或 $-NR^8NR^8$；而 R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基的低聚物。对于用于眼或耳组合物中的那些低聚物尤其优选其中 X 和 Y 每一个为 NR^8，Z 是 C=O 而 R^8 是氢的低聚物。也优选其中 X 和 Y 每一个为 C=O 而 Z 为 $-N(R^8)N(R^8)-$，尤其是其中 R^8 为氢的低聚物。

[0400] 式 IVa、IVb 和 IVc 中 A_1 和 A_2 独立地是可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基的那些低聚物也优选用于该眼或耳组合物中。其中 A_1 和 A_2 是可选取 代的间亚苯基的那些低聚物是尤其优选的。式 IV 中 A_1 和 A_2 之一是可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基而 A_1 和 A_2 中另一个是杂亚芳基的聚合物和低聚物也是优选的。优选的杂亚芳基基团包括但不限于亚吡啶基、亚嘧啶基和亚吡嗪基。

[0401] 式 IVa、IVb 和 IVc 中 A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，且 (i)A_1 和 A_2 每一个都用一个或两个极性 (PL) 基团和一个或两个非极性 (NPL) 基团取代；或 (ii)A_1 和 A_2 中之一用一个或两个极性 (PL) 基团取代；而 A_1 或 A_2 中另一个用一个或两个非极性 (NPL) 基团取代的低聚物也是优选的。

[0402] 优选的眼或耳组合物也含有式 IVa、IVb 和 IVc 中 R^1 是氢或极性 (PL) 基团的那些低聚物。特别优选那些 R^1 是 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$，其中 R^5、$R^{5'}$、$R^{5''}$、V、U^{PL} 和 pPL 如上定义的，且 q1PL 和 q2PL 每一个都是 0 的低聚物，以至于尤其优选式 IVa、IVb 和 IVc 中那些 R^1 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$ 的低聚物。优选的 R^1 极性基团是 U^{PL} 要么不存在要么为 O、S、NH、-C(=O)O- 或 -C(=O)；pPL 为 0 至 6，尤其是 1 至 4；且 V 是氨基、氨烷基、脒基、胍基、芳基或用一个或多个氨基、胍基、脒基或卤素基团可选取代的杂芳基的那些基团。

[0403] 对于 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 每一个优选的值是氢、C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。氢对于 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 是特别优选的值。

[0404] R^4 优选的值是氢、C_1-C_{10} 烷基、C_3-C_{18} 支化烷基、C_2-C_{10} 烯基、C_2-C_{10} 炔基和 C_6-C_{10} 芳基，尤其是苯基。$R^{4'}$ 特别优选的值是 C_1-C_{10} 烷基和 C_3-C_{18} 支化烷基。合适的 C_1-C_{10} 烷基和 C_3-C_{18} 支化烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和正戊基。

[0405] U^{NPL} 优选的值是 O、S、NH、-C(=O)-、-C(=O)O-、$-R^3S-$ 和 $-R^3O-$。式 IVa、IVb 和 IVc 中 U^{NPL} 不存在的那些低聚物也是优选的。

[0406] pNPL 优选的值是 0 至 6 ;pNPL 尤其优选的值是 0 至 4，pNPL 最优选的值是 0、1 或 2。

[0407] q1NPL 和 q2NPL 优选的值是 0 或 1。q1NPL 和 q2NPL 的值为 0 或 1 是特别优选的，而对于 q1NPL 和 q2NPL 每一个最优选的值是 0。

[0408] 在优选的眼或耳组合物中，在式 IVa、IVb 和 IVc 的低聚物中，NPL 中 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链是未取代的或用一个或多个烷基取代的。更优选其中 NPL 中 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链是未取代的那些低聚物。

[0409] 对于式 IVa、IVb 和 IVc 的聚合物和低聚物 NPL 尤其优选的值是 C_1-C_6 烷基。NPL 优选值的实例是正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

[0410] 式 IVa、IVb 和 IVc 中适用于该眼或耳组合物的优选低聚物是其中 PL 为 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$，且 R^5、$R^{5'}$、$R^{5''}$、V、U^{PL}、pPL、q1PL 和 q2PL 如上定义的那些低聚物。

[0411] R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 优选的值是氢、C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。氢是 R^5、$R^{5'}$ 和 $R^{5''}$ 每一个都尤其优选的值。

[0412] U^{PL} 优选值是 O、S、NH、$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-R^5S-$ 和 $-R^5O-$，其中 R^5 为氢或 C_1-C_6 烷基。U^{PL} 尤其优选值是 O、S 和 $-C(=O)-$。

[0413] V 优选值是硝基、氰基、氨基、羟基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷硫基、C_1-C_6 烷氨基、C_1-C_6 二烷基氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、C_6-C_{10} 芳基、杂环基和杂芳基，优选其中任一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代。

[0414] 合适的杂芳基包括吲哚基、3H- 吲哚基、1H- 异吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、吡啶基和 2- 氨基吡啶基。合适的杂环基团包括哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吡咯烷基、吡唑烷基和吗啉基。

[0415] V 特别优选的值是氨基、C_1-C_6 烷氨基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino) 和胍基，优选其中任何一个都可选地用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、脒基、胍基或氨烷氧基中的一个或多个取代。最优选的 V 的值是氨基和胍基。

[0416] pPL 优选的值是 0 至 6 ;pPL 的值为 0 至 4 是特别优选的，而 pPL 的值为 2 至 4 是尤其优选的。

[0417] q1PL 和 q2PL 的优选值是 0 或 1。特别优选 q1PL 和 q2PL 的值为 0 或 1，而尤其优选 q1PL 和 q2PL 每一个的值都为 0。

[0418] 在本发明优选的眼或耳组合物中，在式 IVa、IVb 和 IVc 的低聚物中，PL 中的 $-(CH_2)_{pPL}-$ 亚烷基链可选地用一个或多个氨基或羟基取代。

[0419] 式 I、II、IIa、IV、IVa、IVb 和 IVc 中能够用于本发明的眼或耳组合物的低聚物的实例包括但不限于，公开于美国专利申请公开号 2006-0041023A1 和美国专利 7,173,102 中的个别（各个）低聚物。

[0420] 在一些方面，本发明的眼或耳组合物含有式 V 的聚合物或低聚物：

[0421] $R^1-[-A_1-W-A_2-W-]_m-R^2$ (V)

[0422] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0423] 其中：

[0424] A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，其中：

[0425] (i)A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；或

[0426] (ii)A_1 或 A_2 中之一是如上所定义的，用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；而 A_1 或 A_2 中另一个是基团 $-C\equiv C(CH_2)_pC\equiv C-$，其中 p 为 0 至 8，$-(CH_2)_p-$ 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选地取代；

[0427] W 要么不存在，要么表示 $-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$；

[0428] R^1 是

[0429] (i) 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团，而 R^2 是 $-A_1-R^1$，其中 A_1 如以上的定义，可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合取代；或

[0430] (ii) 氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团；而 R^2 是 $-A_1-W-A_2-R^1$，其中 A_1 和 A_2 中每一个如以上的定义，可选地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；或

[0431] (iii)A'-W-，而 R^2 是 -A1-W-A'，其中 A' 是芳基或杂芳基，其中每一个都用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选取代；或

[0432] (iv)A'-W-，而 R^2 是 -A'，其中 A' 是芳基或杂芳基，其中每一个都用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选取代；或

[0433] (v)R1 和 R2 一起形成单键；

[0434] NPL 是独立地选自 $-B(OR^4)_2$ 和 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$ 的非极性基团，其中：

[0435] R3、R3' 和 R3" 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0436] R4 选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂芳基，其中任意之一都可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代；

[0437] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、NR^3、$-(C=O)-$、$-(C=O)-N=N-NR^3-$、$-(C=O)-NR^3-N=N-$、$-N=N-NR^3-$、$-C(=N-N(R^3)_2)-$、$-C(=NR^3)-$、$-C(=O)O-$、$-C(=O)S-$、$-C(=S)-$、$-O-P(=O)_2O-$、$-R^3O-$、$-R^3S-$、$-S-C=N-$ 和 $-(C=O)-NR^3-O-$，其中对于具有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0438] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 亚烷基链可选地用一个或多个烷基、氨基或羟基取代，或该亚烷基链是不饱和的；

[0439] pNPL 为 0 至 8；

[0440] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0 至 2；

[0441] PL 是选自卤素、羟基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯基和 $-(N^{R5'})_{q1PL}-UPL-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 的极性基团，其中：

[0442] R^5、R^5’和R^5”独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0443] UPL 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、NR^5、-(C=O)-、-(C=O)-N=N-NR^5-、-(C=O)-NR^5-N=N-、-N=N-NR^5-、-C(=N-$N(R^5)_2$)-、-C(=NR^5)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=$O)_2$O-、-R^5O-、-R^5S-、-S-C=N-和-(C=O)-NR^5-O-，其中对于含有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0444] V 选自硝基、氰基、氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、二烷基氨基、-$NH(CH_2)_pNH_2$、-$N(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、芳基、杂环基和杂芳基，其中任意一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、-$NH(CH_2)_pNH_2$、-$N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基(amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代；

[0445] -$(CH_2)_{pPL}$- 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选取代，或该亚烷基链是不饱和的；

[0446] pPL 为 0 至 8；

[0447] q1PL 和 q2PL 独立地为 0 至 2；和

[0448] m 为 1 至至少约 500；

[0449] 条件是如果 A_1 和 A_2 是噻吩基，极性基团则不能是 3-(丙酸)或甲氧基(二乙氧基)乙基，而非极性基团则不能是正十二烷基；

[0450] 和一种眼或耳可接受的赋形剂。

[0451] 美国专利申请公开号 US 2005-0287108A1 公开了式 V 中能够用于本发明组合物的抗微生物聚合物和低聚物。

[0452] 例如，本发明的眼或耳组合物中优选使用的低聚物是式 V 中 m 是 1 至约 25、1 至约 20、1 至约 10、1 至约 7、1 至约 5 或 1、2 或 3 的那些低聚物。

[0453] 因此，本发明优选的眼或耳组合物也含有式 Va 的低聚物：

[0454] R^1-A_1-W-A_2-W-A_1-R^2 (Va)

[0455] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0456] 其中：

[0457] A_1 和 A_2 独立地是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基，其中：

[0458] (i)A_1 和 A_2 独立地用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团、或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；或

[0459] (ii)A_1 或 A_2 中之一如上定义，用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团、或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选地取代；而 A_1 或 A_2 中另一个是基团 -C≡C-$(CH_2)_p$C≡C-，其中 p 为 0 至 8，-$(CH_2)_p$- 亚烷基链用一个或多个氨基或羟基可选地取代；

[0460] W 是 -C≡C-；

[0461] R1 是氢、极性 (PL) 基团或非极性 (NPL) 基团，或 -W-A’，其中 A’是芳基或杂芳基，其中每一个都用一个或多个极性 (PL) 基团、一个或多个非极性 (NPL) 基团，或一个或多个极性 (PL) 基团和一个或多个非极性 (NPL) 基团的组合可选取代；

[0462] R2 是 R1；

[0463] NPL 是非极性基团 -$(NR^{3'})_{q1NPL}$-U^{NPL}-$(CH_2)_{pNPL}$-$(NR^{3''})_{q2NPL}$-R^4，其中 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 独

立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0464] R4 选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂芳基，其中任意之一都可选地用一个或多个烷基或卤素基团取代；

[0465] U^{NPL} 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NR^3、-(C=O)-、-(C=O)-N=N-NR^3-、-(C=O)-NR^3-N=N-、-N=N-NR^3-、-C(=N-N(R^3)$_2$)-、-C(=NR^3)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=O)$_2$O-、-R3-O-、-R^3-S-、-S-C=N- 和 -(C=O)-NR^3-O-，其中对于具有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0466] 亚烷基链 -(CH2)pNPL- 可选地用一个或多个烷基、氨基或羟基取代，或者所述亚烷基链是不饱和的；

[0467] pNPL 为 0 至 8；

[0468] q1NPL 和 q2NPL 独立地为 0 至 2；

[0469] PL 是选自卤素、羟基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯基和 -(NR5')q1PL-UPL-(CH2)pPL-(NR5')q2PL-V 的极性基团，其中：

[0470] R5、R5' 和 R5" 独立地选自氢、烷基和烷氧基；

[0471] UPL 要么不存在，要么选自 O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NR^5、-(C=O)-、-(C=O)-N=N-NR^5-、-(C=O)-NR^5-N=N-、-N=N-NR^5-、-C(=N-N(R^5)$_2$)-、-C(=NR^5)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=O)$_2$O-、-R^5O-、-R^5S-、-S-C=N- 和 -C(=O)-NR^5-O-，其中对于含有两个化学非等效端基的基团两种可能的定位均可采用；

[0472] V 选自硝基、氰基、氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、二烷基氨基、-NH(CH_2)$_p$$NH_2$、-N($CH_2CH_2NH_2$)$_2$、重氮氨基、脒基 (amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、芳基、杂环基和杂芳基，其中任意一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、-NH(CH_2)$_p$$NH_2$、-N($CH_2CH_2NH_2$)$_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基、低级酰氨基或苄氧基羰基中的一个或多个可选取代；

[0473] 亚烷基链 -(CH_2)$_{pPL}$- 用一个或多个氨基或羟基可选取代，或该亚烷基链是不饱和的；

[0474] pPL 为 0 至 8；和

[0475] q1PL 和 q2PL 独立地为 0 至 2；

[0476] 和一种眼或耳可接受的赋形剂。

[0477] 式 Va 适用于该眼或耳组合物的低聚物优选式 Va 中 A_1 和 A_2 独立地是可选取代的邻 -、间 - 或对 - 亚苯基，尤其优选间亚苯基的那些低聚物。式 Va 中 A_1 或 A_2 之一是邻 -、间 - 或对 - 亚苯基，而 A_1 或 A_2 中另一个是杂亚芳基的低聚物也是优选的。优选的杂亚芳基基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基和吡嗪基。

[0478] 式 Va 中 A_1 用一个或两个极性 (PL) 基团取代而 A_2 是未取代的那些低聚物也是优选的。尤其优选 A_1 是用一个极性 (PL) 基团取代而 A_2 是未取代的那些低聚物。

[0479] 优选的眼或耳组合物也含有式 Va 的低聚物，其中 R^1 是氢、极性基团 (PL) 或非极性基团 (NPL)；而 R^2 是 R^1。式 Va 中 R^1 选自氢、卤素、硝基、氰基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧基羰基和苯氧基羰基的低聚物是更优选的。式 Va 中 R^1 和 R^2 是卤素的低聚物是尤其优选的。

[0480] 优选的 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 基团包括氢和 C_1-C_4 烷基。尤其优选式 Va 中 R^3、$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 基团每一个都是氢的那些低聚物。

[0481] 优选的R^4基团包括氢、C_1-C_{10}烷基、C_3-C_{18}支化烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基或C_6-C_{10}芳基，尤其是苯基。其中R^4是氢、C_1-C_{10}烷基和C_3-C_{18}支化烷基，且其中任何一个都可选地用一个或多个C_1-C_4烷基或卤素基团取代的低聚物是尤其优选的。

[0482] 式Va中U^{NPL}是O、S、NH、-(C＝O)-、-C(＝O)O-、-R^3O-或-R^3S-的低聚物也是优选的。尤其优选式Va中U^{NPL}是O、S或-(C＝O)-的低聚物。式Va中U^{NPL}不存在的低聚物也是优选的。

[0483] 式Va的优选低聚物也包括那些其中亚烷基链-$(CH_2)_{pNPL}$-可选地用一个或多个烷基取代的低聚物。尤其优选亚烷基链是未取代的那些低聚物。也优选式Va中pNPL是0至8或1至6或者更优选2至4的那些低聚物。

[0484] 式Va中q1NPL和q2NPL独立地是0或1的那些低聚物是优选的。

[0485] 在一些实施方式中，优选的眼或耳组合物含有其中NPL为正戊氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、乙氧基、甲氧基或苯氧基的低聚物。

[0486] 优选的眼或耳组合物也含有式Va中一个或多个PL为卤素尤其是溴或碘的低聚物。

[0487] 式Va中适用于该眼或耳组合物的优选低聚物包括其中PL是-$(NR^5)_{q1PL}$-U^{PL}-$(CH_2)_{pPL}$-$(NR^5)_{q2PL}$-V，且R^5、R^5'、R^5″、V、U^{PL}和pPL、q1PL和q2PL如上定义的那些低聚物。

[0488] R^5、R^5'和R^5″的优选值是氢、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基。氢是对于R^5、R^5'和R^5″中每一个都是尤其优选的值。

[0489] U^{PL}优选的值是O、S、NH、-(C＝O)-、-C(＝O)O-、-R^5O-或-R^5S-。式Va中U^{PL}不存在的低聚物也是优选的。

[0490] 式Va中那些q1PL和q2PL独立地是0或1的低聚物也是优选的。

[0491] 优选的眼或耳组合物也含有式Va中V为硝基、氰基、氨基、羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6烷氨基、C_1-C_6二烷基氨基、-NH$(CH_2)_pNH_2$、-N$(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基(amidino)、胍基、脒基、半卡巴腙、杂环基或杂芳基，其中任一个都可以用氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、-NH$(CH_2)_pNH_2$、-N$(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基(amidino)、脒基、胍基或氨烷氧基中的一个或多个可选取代。合适的杂芳基包括吲哚基、3H-吲哚基、1H-异吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、吡啶基和2-氨基吡啶基。合适的杂环基团包括哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吡咯烷基、吡唑烷基和吗啉基。V尤其优选的值包括氨基、C_1-C_6烷氨基、C_1-C_6二烷基氨基、-NH$(CH_2)_pNH_2$、-N$(CH_2CH_2NH_2)_2$、重氮氨基、脒基(amidino)、胍基和脒基，其中任何一个都用氨基、卤素、-NH$(CH_2)_pNH_2$、-N$(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基(amidino)、脒基、胍基或氨烷氧基中的一个或多个可选取代。

[0492] 式Va中适用于优选的眼科组合物的低聚物特别优选其中PL为卤素、胍基甲基、胍基乙基、胍基丙基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨乙基氨基羰基或氨甲基氨基羰基的那些低聚物。

[0493] 式Va中pPL是0至4的那些低聚物也是优选的。特别优选其中pPL为0至2的那些低聚物。

[0494] 因此，在一些实施方式中，本发明特别优选的眼或耳科组合物含有式Va的低聚物，其中A_1和A_2独立地是可选取代的间亚苯基，其中A_1用两个极性(PL)基团可选取代，而A_2是未取代的；

[0495] R^1 是极性基团；

[0496] PL 是 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$，其中：

[0497] U^{PL} 要么不存在，要么选自 O、S、NR^5 和 -C(=O)-；

[0498] V 选自氨基、脒基 (amidino) 和胍基，其中任意一个都用氨基、卤素、其中 p 为 1 至 4 的 $-NH(CH_2)_pNH_2$、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、脒基 (amidino)、胍基、脒基、氨磺酰基、氨烷氧基、氨烷硫基和低级酰氨基中的一个或多个可选取代；

[0499] pPL 为 0 至 8；和

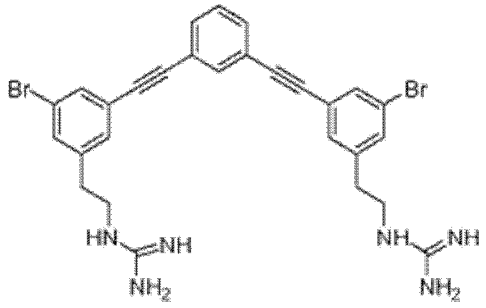
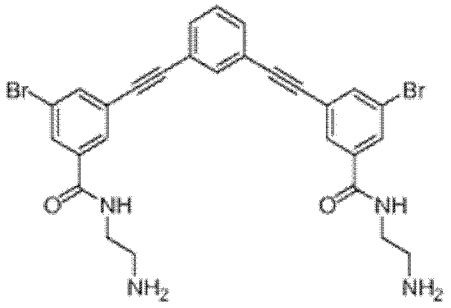
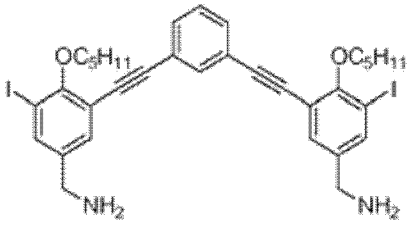
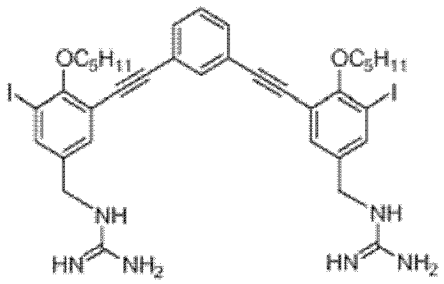
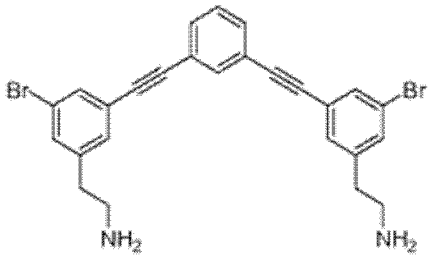
[0500] q1PL 和 q2PL 独立地为 0，

[0501] 和一种眼科可接受的赋形剂。

[0502] 尤其优选式 Va 中 R^1 是卤素而 PL 是 $-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-V$ 的低聚物，其中 U^{PL} 不存在；V 选自氨基、脒基和胍基，其中任何一个都可选地用氨基或卤素中的一个或多个取代；且 pPL 为 0 至 6。

[0503] 在本发明范围内式 Va 的低聚物的示例性结构包括以下这些，以及公开于美国专利申请公开号 2005-0287108 中的那些个别的（各个）低聚物，该专利申请的内容以其全文引入于此作为参考。

[0504]

[0505] 和其眼科或耳科可接受的盐。

[0506] 在一些方面，本发明的眼科或耳科组合物含有式 VI 的无规共聚物：

[0507] $A-(B)_{n1}-(D)_{m1}-h$ (VI)

[0508] 或其可接受的盐或溶剂化物，

[0509] 其中：

[0510] A 是链转移剂的残基；

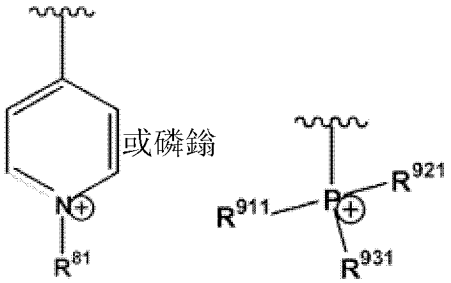
[0511] B 是 $-[CH_2-C(R^{11})(B_{11})]-$，其中 B_{11} 是 $-X_{11}-Y_{11}-Z_{11}$，其中

[0512] X_{11} 是羰基 $(-C(=O)-)$ 或可选取代的 C_{1-6} 亚烷基；或 X_{11} 不存在；

[0513] Y_{11} 是 O、NH，或可选取代的 C_{1-6} 亚烷基；或 Y_{11} 不存在；

[0514] Z_{11} 是 $-Z_{11A}-Z_{11B}$，其中 Z_{11A} 是亚烷基，亚芳基或杂亚芳基，任意一个都可选取代；或 Z_{11A} 不存在；而 Z_{11B} 是 - 胍基、- 脒基、$-N(R^3)(R^4)$ 或 $-N^+(R^3)(R^4)(R^5)$，其中 R^3、R^4 和 R^5 独立地为氢、烷基、氨烷基、芳基、杂芳基、杂环基或芳烷基；或

[0515] Z_{11} 是吡啶鎓；

[0516] 

[0517] 其中 R^{81}、R^{911}、R^{921} 和 R^{931} 独立地是氢或烷基；

[0518] R^{11} 是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0519] D 是 $-[CH_2-C(R^{21})(D_{21})]-$，其中 D_{21} 是 $-X_{21}-Y_{21}-Z_{21}$，其中

[0520] X_{21} 是羰基 $(-C(=O)-)$ 或可选取代的 C_{1-6} 亚烷基；或 X_{21} 不存在；

[0521] Y_{21} 是 O、NH，或可选取代的 C_{1-6} 亚烷基；或 Y_{21} 不存在；

[0522] Z_{21} 是烷基、环烷基、烷氧基、芳基，或芳烷基，其任何一个都可选地被取代；

[0523] R^{21} 是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0524] m_1，也就是单体 D 的摩尔分数，为约 0.1 至约 0.9；和

[0525] n_1，单体 B 的摩尔分数，为 $1-m_1$；

[0526] 其中所述共聚物是单体 B 和 D 的无规共聚物，且

[0527] 其中所述共聚物具有约 5 至约 50 聚合度；

[0528] 和眼科或耳科可接受的赋形剂。

[0529] 美国专利申请公开号 US 2006/0024264A1 公开了式 VI 能够用于本发明组合物中的抗微生物无规共聚物。优选的眼科或耳科组合物含有式 VI 的无规共聚物，其中：

[0530] A 是 C_{1-4} 烷氧基羰基 (C_{1-4}) 烷硫基；

[0531] X_{11} 和 X_{21} 是羰基；

[0532] Y_{11} 和 Y_{21} 是 O；

[0533] Z_{11} 是 $-Z_{11A}-Z_{11B}$，其中 Z_{11A} 是可选地用 C_{1-4} 烷基或芳基取代的 C_{1-6} 亚烷基；且 Z_{11B} 是 $-N(R^{31})(R^{41})$ 或 $-N^+(R^{31})(R^{41})(R^{51})$，其中 R^{31}、R^{41} 和 R^{51} 独立地是氢、C_{1-4} 烷基；

[0534] Z_{21} 是 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 芳基或 C_{1-6} 芳 (C_{1-4}) 烷基；

[0535] R^{11} 和 R^{21} 独立地是氢或甲基；

[0536] m_1 为约 0.35 至约 0.60；和

[0537] 其中所述共聚物具有约 5 至约 10 的聚合度；

[0538] 和一种眼科或耳科可接受的赋形剂。

[0539] 当在以上任意通式（例如在式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 或式 VI 中）所详述的任意聚合物或低聚物中或任意组分中不只出现 1 次任意变量时，其有关每种情况的定义与其在每种其它情况下的定义无关。而且，取代基和 / 或变量的组合只要这种组合能够产生稳定的化合物，都是容许的。

[0540] 应该理解到，本发明涵盖了本文中所公开的聚合物和低聚物的立体异构体、非对映异构体和光学异构体，以及其混合物在用于本发明眼科或耳科组合物和方法中的应用。另外，应该理解到，所公开的聚合物和低聚物的立体异构体、非对映异构体和光学异构体及其混合物都在本发明的范围内。以非限制性举例的方式，混合物可以是外消旋体或混合物可以包含一种特定立体异构体与另一种的非等比例。因此，在本发明的一些方面，所公开的聚合物和低聚物作为外消旋的混合物提供。另外，聚合物和低聚物能够作为基本纯净的立体异构体、非对映异构体和光学异构体提供。由此，在本发明的一些方面，在本发明组合物中的聚合物和低聚物作为基本纯净的立体异构体、非对映异构体或光学异构体提供。

[0541] 在本发明的其它方面中，眼科或耳科组合物中的聚合物和低聚物以其治疗微生物感染的可接受的盐（例如药用盐）的形式提供。聚合物或低聚物盐能够提供用于药用，或作为制备聚合物或低聚物药用所需形式的中间体提供。一种所考虑的可接受聚合物或低聚物盐是盐酸加成盐。因为一种或多种所公开的聚合物和低聚物可以是多离子的，如聚胺，则可接受的聚合物或低聚物盐能够以聚（胺基盐酸盐）的形式提供。其它可接受盐的实例包括但不限于，那些具有钠、钾或铵阳离子，和 / 或那些具有氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根、亚硫酸氢根、甲磺酸根、乙磺酸根、萘二磺酸根 (napsydisylate)、甲苯磺酸根、苯磺酸根、正磷酸根、乙酸根、葡糖酸根、谷氨酸根、乳酸根、丙二酸根、富马酸根、酒石酸根、马来酸根或三氟乙酸根阴离子的盐。在一些实施方式中，可接受的盐是那些具有甲磺酸根、氯离子、硫酸根、乙磺酸根、萘二磺酸根、甲苯磺酸根、苯磺酸根、磷酸根、正磷酸根、乙酸根、葡糖酸根、谷氨酸根、乳酸根、丙二酸根、柠檬酸根、富马酸根、酒石酸根、马来酸根或三氟乙酸根阴离子的盐。在其它实施方式中，可接受的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0542] 在本发明的一些方面中，所公开的聚合物和低聚物（例如式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 和式 VI 的聚合物和 / 或低聚物）是称为前药的衍生物。短语“前药”是指已知直接作用的药物的衍生物，其衍生物相比于这些药物具有增强的递送特性和治疗价值，通过酶或化学过程而转化成活性药物。

[0543] 除非另外定义，下面的术语具有以下的意义。

[0544] 本文中所用的术语“烷基”就其自身或作为另一基团的部分是指 1 至 12 个碳原子的直链和支链的基团，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4- 二甲基戊基、辛基、2,2,4- 三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0545] 本文中所用的术语“烯基”是指 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，除非链长受其限制，包括但不限于，乙烯基、1- 丙烯基、2- 丙烯基、2- 甲基 -1- 丙烯基、1- 丁烯基、2- 丁烯基等。优选烯基链长度上为 2 至 10 个碳原子，更优选长度上 2 至 8 个碳原子，最优选长度上 2 至 4 个碳原子。

[0546] 本文中所用的术语“炔基”是指 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，其中在链上至少有一个三键存在于两个碳原子之间，除非链长受其限制，包括但不限于乙炔基、1- 丙炔

基、2- 丙炔基等。优选炔基链在长度上为 2 至 10 个碳原子，更优选长度上为 2 至 8 个碳原子，最优选长度上为 2 至 4 个碳原子。

[0547] 本文中所用的术语“亚烷基”是指烷基连接基团，例如，分子中将一个基团连接到另一个基团的烷基基团。

[0548] 本文中所用的术语“烷氧基”是指键接至氧原子的 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，除非链长度受其限制，包括但不限于，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。优选的烷氧基链长度上为 1 至 10 个碳原子，更优选长度上为 1 至 8 个碳原子，甚至更优选长度上为 1 至 6 个碳原子。

[0549] 本文中所用的术语“芳基”就其自身或作为另一基团的部分是指在环部分上含有 6 至 12 个碳原子的单环或双环芳香基团，优选在环部分上具有 6 至 10 个碳原子，如碳环基团苯基、萘基或四氢萘基。术语“芳基”能够表示碳环芳基，如苯基、萘基或四氢萘基，以及杂环芳基（“杂芳基”）基团，如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基和吡喃基。

[0550] 本文中所用的术语“亚芳基”就其自身或作为另一基团的部分是指芳基连接基团，例如，分子中将一个基团连接到另一个基团的芳香基团。

[0551] 本文中所用的术语“环烷基”就其自身或作为另一基团的部分是指含有 3 至 9 个碳原子，更优选 3 至 8 个碳原子的环烷基基团。典型的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环壬基。

[0552] 本文中所用的术语“卤素”或“卤代基”就其自身或作为另一基团的部分是指氯、溴、氟或碘。

[0553] 本文中所用的术语“羟”或“羟基”就其自身或作为另一基团的部分是指 -OH 基团。

[0554] 本文中所用术语“杂芳基”是指具有 5 至 14 个环原子；环阵列中具有 6、10 或 14 个共享 π 电子；且含有碳原子和 1、2 或 3 个氧、氮或硫杂原子的基团。杂芳基的实例包括但不限于，噻吩基、咪唑基 (imadizolyl)、噁二唑基、异噁唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基、吡喃基、噻蒽基、吡唑基、吡嗪基、吲嗪基、异吲哚基、异苯并呋喃基，苯并噁唑基、吨基（氧杂蒽基）、2H- 吡咯基、吡咯基、3H- 吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H- 喹嗪基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基 (naphthyridinyl)、喹唑啉基、菲啶基、吖啶基、萘嵌二氮杂苯基、二氮杂菲基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基、异噁唑基、呋咱基和吩噁嗪基。尤其优选的杂芳基基团包括 1,2,3- 三唑基、1,2,4- 三唑基、5- 氨基 -1,2,4- 三唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、3- 氨基 -1,2,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、吡啶和 2- 氨基吡啶基。

[0555] 本文中所用的术语“杂亚芳基”就其自身或作为另一基团的部分是指杂芳基连接基团，例如，在分子中将一个基团连接到另一个基团的杂芳基基团。

[0556] 本文中所用的术语“杂环”或“杂环基”，除了所注之处，都表示稳定的 5 元至 7 元的单 - 或双 - 环或稳定的 7 元至 10 元双环杂环环系统，其中任何环都可以是饱和的或不饱和的，由碳原子和 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子构成，其中氮和硫杂原子可以可选地被氧化，而氮杂原子可以可选地被季胺化，还包括其中以上定义杂环的任意一个都与苯环稠合的任意双环基团。含有一个氧或硫、1 至 3 个氮原子或与 1 个或两个氮原子组合的 1 个氧或硫的环是特别有用的。杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接。这种杂环基团的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、2- 氧哌嗪基、2- 氧哌啶基、2- 氧吡咯烷基、2- 氧

吖庚因基、吖庚因基、吡咯基、4- 哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜和噁二唑基。吗啉代与吗啉基相同。

[0557] 本文中所用的术语“烷氨基”就其自身或作为另一基团的部分是指用一个具有 1 至 6 个碳原子的烷基取代的氨基。本文中所用的术语“二烷基氨基”就其自身或作为另一基团的部分是指用两个烷基取代的氨基基团，每一个烷基具有 1 至 6 个碳原子。

[0558] 本文中所用的术语“烷硫基”就其自身或作为另一基团的部分是指用一个含 1 至 6 个碳原子的烷基取代的硫代基团。

[0559] 本文中所用的术语“低级酰氨基”就其自身或作为另一基团的部分是指用 C_1-C_6 烷基羰基取代的氨基基团。

[0560] 本文中所用的术语“化学上非等效端基”是指诸如酯、酰胺、磺酰胺或 N- 羟肟这些官能团，当翻转该官能团（如，-(C ＝ O)O-）方向时会产生不同的化学实体（例如，$-R^1C(=O)OR^2-$ 与 $-R^1OC(=O)R^2-$）。

[0561] 在本发明眼科组合物中采用的聚合物和低聚物（例如式 I、II、IIa、IV、IVa、IVb、IVc、V、Va 和 VI 的聚合物和 / 或低聚物）能够按照以下专利和专利公开中的描述进行制备：美国公开的专利申请 US2006-0041023A1、US 2004-0202639A1、US 2005-0287108A1 和 US2006-0024264A1，以及美国专利 7,173,102。例如，美国专利申请公开 US2006-0041023A1 公开了式 I、II、IIa、IV、IVa、IVb 和 IVc 的聚合物和低聚物的设计、合成和测试的方法。美国专利申请公开 US 2005/0287108A1 公开了式 V 和式 Va 的聚合物和低聚物的设计、合成和测试的方法。

[0562] 式 II 和式 IIa 的芳酰胺低聚物、低聚物的子基团 (subgroup) 的设计、合成和测试的实例，也披露于文献 Tew et al.，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2002，99，5110-5114 和 WIPO 公开的 WO 2004/082634 中。

[0563] 低聚物能够通过本领域那些技术人员众所周知的固相合成方法进行合成。参见文献，例如，Tew et al.，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2002，99，5110-5114；Barany et al.，Int. J. Pept. Prot. Res.，1987，30，705-739；Solid-phase Synthesis：A Practical Guide，Kates，S. A.，and Albericio，F.，eds.，Marcel Dekker，New York(2000)；和 DÖrwald，F. Z.，Organic Synthesis on Solid Phase：Supports，Linkers，Reactions，2nd Ed.，Wiley-VCH，Weinheim(2002)。

[0564] 眼科或耳科组合物能够通过本领域那些技术人员已知的方法进行抗微生物活性测试。例如，适用于本发明眼科或耳科组合物抗微生物活性测试的抗微生物分析，描述于例如美国专利申请公开 US 2006-0041023A1；Tew et al.，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2002，99，5110-5114；和 Liu et al.，J. Amer. Chem. Soc.，2001，123，7553-7559 这些文献中。

[0565] 组合物

[0566] 本发明的眼科和耳科组合物能够采用液体或固体的形式，包括，例如，但不限于溶液、悬浮液、乳液、凝胶、软膏或能够插入到眼中合适位置的固体制品。

[0567] 在一些实施方式中，本发明的组合物是液体形式的，其中活性药剂（即本文中公开的表面两性聚合物或低聚物之一）存在于溶液、悬浮液中，作为乳液，或作为“溶液 / 悬浮液”。本文中所用的术语“溶液 / 悬浮液”是指一种液体组合物，其中第一部分活性药剂存在于溶液中，而第二部分活性药剂以颗粒形式存在于液体基质中的悬浮液中。在一些实施方式中，液体组合物是凝胶形式。在其它实施方式中，液体组合物是水溶液。在其它实施方式中，组合物是软膏形式。

[0568] 在还有的其它实施方式中，组合物是固体制品的形式。例如，在一些实施方式中，眼科组合物是能够插入到眼中合适位置的固体制品，例如在眼和眼脸之间或在结膜囊中，在此释放所描述的活性药剂，例如，美国专利 3,863,633 ；美国专利 3,867,519 ；美国专利 3,868,445 ；美国专利 3,960,150 ；美国专利 3,963,025 ；美国专利 4,186,184 ；美国专利 4,303,637 ；美国专利 5,443,505 ；和美国专利 5,869,079。从这种制品中通常释放到角膜中，要么经由泪腺流体充满角膜的表面，要么直接对角膜自身，固体制品通常与之紧密接触。适用于以这种模式植入眼中的固体制品通常主要由聚合物构成，可以是生物可消化的或非生物可消化的。可生物消化的聚合物，能够用于制备承载根据本发明的一种或多种抗微生物表面两性聚合物或低聚物活性药剂的眼科植入制剂，包括但不限于，脂族聚酯如聚（乙交酯）、聚（丙交酯）、聚（ε - 己内酯）、聚 -（羟基丁酸酯）和聚（羟基戊酸酯）、聚氨基酸、聚原酸酯、聚酸酐、脂族聚碳酸酯和聚醚内酯。合适的非可生物消化的聚合物包括硅树脂弹性体。

[0569] 本发明提供的抗微生物眼科或耳科组合物含有式 I、式 II、式 IIa、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 V、式 Va 或式 VI 低聚物的聚合物和一种眼科或耳科可接受的赋形剂。

[0570] 聚合物或低聚物通常以“有效量”或“有效浓度”存在于眼科或耳科组合物中。本文中有关本发明组合物中聚合物或低聚物所用的术语“有效量”、“有效浓度”或“有效用量”，是指聚合物或低聚物的用量足以治疗或预防动物眼中的眼科感染，或者治疗或预防动物耳中的耳科感染。

[0571] 组合物中聚合物或低聚物的“有效量”或浓度将会根据其它因素之中，所给药的特定表面两性聚合物或低聚物（活性药剂）（例如根据具体聚合物或低聚物的相对抗微生物活性）；给药方式；聚合物或低聚物具体制剂提供的停留时间；主体的种属、年龄和体重；组合物的预定用途（例如现 有感染的治疗或手术后感染的预防）；治疗或预防的特定条件；和病症的严重度而变化。

[0572] 抗微生物活性一般表示为化合物（活性药剂）用于抑制指定病原生长所需要的最低浓度。这种浓度也称之为“最低抑制浓度”或“MIC”。术语“MIC_{90}”是指抗微生物活性药剂用于抑制所测试的一种特定组织的分离菌百分之九十 (90％）的生长所需要的最低浓度。对于需要完全杀死指定细菌物种的化合物浓度称之为“最低杀菌浓度”或“MCB”。

[0573] 本发明组合物中聚合物或低聚物的“有效量”或浓度是对于所选择的聚合物或低聚物相对于通常与感染相关的微生物足以在所感染的眼或耳部组织上或内提供等于或大于 MIC_{90} 水平的浓度。因此，眼科或耳科组合物中聚合物或低聚物的“有效量”或浓度一般是聚合物或低聚物足以在眼或耳组织内或上提供等于或大于该聚合物或低聚物相对于通常与眼科或耳科感染相关微生物的 MIC_{90} 水平的浓度的用量。

[0574] 因此，例如，在本发明的眼科或耳科组合物中，组合物中的抗微生物聚合物或低聚

物的有效浓度一般占组合物重量约 0.01％至约 20％（即 wt％）。更典型地，该有效浓度占组合物约 0.05wt％至约 10wt％，约 0.1wt％至约 8.0wt％，约 0.5wt％至约 5.0wt％，约 1.0wt％至约 5.0wt％，或约 2.0wt％至约 4.0wt％。例如，在以固体悬浮物例如软膏形式的眼科组合物中，抗微生物聚合物或低聚物的有效浓度一般将占组合物重量约 1％至约 5％（wt％）。

[0575] 本发明的眼科或耳科组合物优选是无菌的，具有的物理性质（例如，渗透度和 pH）特别适合于施用到眼或耳组织，包括那些由于已存疾病、外伤、手术或其他物理状态的原因而危及的组织。例如，本发明的水溶液组合物通常 pH 为 4.5 至 8.0，更优选 6.0 至 8.0，或 6.5 至 8.0，或 7.0 至 8.0。

[0576] 除了本文中公开的一种或多种聚合物或低聚物之外，本发明的眼科或耳科组合物也能够含有一种或多种眼科或耳科可接受的赋形剂。

[0577] 本文中所用的术语“眼科可接受的”是指对所治疗的眼睛或其功能，或者对所治疗的主体的正常健康不具持久的有害作用。然而，应该认知到，暂时的影响如轻微的发炎或“刺痛”感觉对于局部眼科施用药物是常见的，而且这种暂时性影响的存在与本文中所定义“眼科可接受的”所讨论组合物、制剂或成分（例如赋形剂）并无规律性，是无法预知的。然而，优选的眼科可接受的组合物、制剂和赋形剂是不会导致实质性的有害作用的那些，即使是暂时性也是如此。

[0578] 类似地，本文中所用的术语“耳科可接受的”是指对所治疗的耳或其功能，或者对所治疗的主体的正常健康不具持久的有害作用。优选的耳科可接受的组合物、制剂和赋形剂是不会导致实质性有害作用的那些，即使是暂时性也是如此。

[0579] 眼科和耳科可接受的赋形剂包括但不限于，增稠剂、防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、悬浮剂、增溶剂、缓冲剂、润滑剂、眼科或耳科可接受的盐，及其组合。

[0580] 例如，本发明的含水眼科组合物如果采用悬浮液或溶液形式，优选是粘性的或粘液粘附性的，或同时是粘性的或粘液粘附性的，由此而含有增稠剂。合适的增稠剂包括但不限于，甘油、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素，和 / 或各种胶凝剂。例如，在一些实施方式中，增稠剂选自甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇和甘油。这些试剂在本发明组合物中一般采用的浓度为约 0.01wt％至约 3wt％。

[0581] 因此，对于本发明的眼科组合物，在一些实施方式中，眼科可接受的赋形剂是增稠剂或粘液粘附性促进剂，如羧甲基纤维素。在这些实施方式中，含水悬浮液或溶液中羧甲基纤维素的浓度为 0.1wt％至 5wt％或约 0.1wt％至约 2.5wt％。羧甲基纤维素优选以羧甲基纤维素钠的形式，其中羧甲基纤维素的取代达到羧甲基纤维素钠的钠含量约 1％至约 20％的程度。

[0582] 在其它实施方式中，眼科组合物是原位可凝胶的含水组合物，更优选是原位可凝胶的水溶液。这种组合物含有的胶凝剂浓度能够有效促进其与眼或眼外部的泪腺流体接触而发生凝胶，能够使组合物保留在眼中一段延长的时间，而不会由于泪腺排放而发生损失。合适的胶凝剂非限制性地包括热固性聚合物如环氧乙烷和环氧丙烷的四取代乙二胺嵌段共聚物（例如，poloxamine 1307）；聚卡波菲（polycarbophil）；和聚糖如结冷胶（胞外多糖）、角叉（菜）胶（例如，κ 角叉（菜）胶和 ι 角叉（菜）胶）、壳聚糖和海藻胶。

[0583] 本文中所用短语“原位可凝胶的”应该理解为不仅包含一旦与眼或眼睛外部泪腺流体接触而形成凝胶的低粘度液体，而且也含有一旦给药于眼睛就会展示充分增加粘性或凝胶硬度的更粘的液体诸如半流体和触变性凝胶。

[0584] 例如在本发明的一些实施方式中，眼科组合物是原位可凝胶的水溶液、悬浮液或溶液 / 悬浮液，基于组合物的总重量，含有约 0.1wt％至约 6.5wt％，优选约 0.5wt％至约 4.5wt％的一种或多种轻度交联的含羧基聚合物， 如胶凝剂。在该实施方式中，优选的胶凝剂是聚卡波菲。在其它实施方式中，组合物是原位可凝胶的含水溶液、悬浮液或溶液 / 悬浮液，优选溶液，其含有当接触具有泪腺流体离子强度的含水介质时就会凝胶的约 0.1wt％至约 2wt％多糖。优选的多糖（聚糖）是结冷胶，更优选低乙酰基净化度 (clarified grade) 的结冷胶，如以商标 Gelrite®销售的结冷胶。合适的部分去乙酰化结冷胶公开于美国专利 5,190,927 中。

[0585] 在还有的其他实施方式中，组合物是原位可凝胶的含水溶液、悬浮液或溶液 / 悬浮液，其含有约 0.2wt％至约 3wt％，优选约 0.5wt％至约 1wt％的优选选自结冷胶、海藻胶和壳聚糖的凝胶多糖，以及约 1wt％至约 50wt％的优选选自烷基纤维素（例如甲基纤维素、乙基纤维素），羟烷基纤维素（例如，羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素），透明质酸及其盐，硫酸软骨素和其盐，丙烯酰胺、丙烯酸和聚氰基丙烯酸酯的聚合物，甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸 2- 羟乙酯的聚合物，聚葡萄糖，环糊精，聚糊精，麦芽糊精，葡聚糖，聚葡萄糖，白明胶，胶原质，天然树胶（例如黄原胶、槐树豆胶、阿拉伯树胶、黄芪胶和角叉（菜）胶和瓜耳胶），聚半乳糖醛酸衍生物（例如，胶质），聚乙烯醇，聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的水溶性成膜聚合物。组合物能够可选地含有促进凝胶的反离子如潜在形式的钙离子，例如明胶胶囊裹封的形式。

[0586] 在还有的其它实施方式中，组合物是原位可凝胶的含水溶液、悬浮液或溶液 / 悬浮液，其含有约 0.1wt％至约 5wt％角叉（菜）胶，例如每个重复的二糖单元含有不超过 2 个硫酸根基团的角叉（菜）胶，诸如例如具有 18wt％至 25wt％硫酸酯的 κ 角叉（菜）胶，具有 25wt％至 34wt％硫酸酯的 ι 角叉（菜）胶，及其混合物。

[0587] 在还有的其它实施方式中，组合物含有充分公开于美国专利 3,914,402 中的可生物消化的聚合物。

[0588] 在一些实施方式中，组合物含有一种眼科可接受的粘液粘性的聚合物，例如选自羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、卡波姆（丙烯酸聚合物）、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚丙烯酰胺、聚卡波菲、聚环氧乙烷、丙烯酸 / 丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

[0589] 本发明的眼科组合物优选例如通过在无菌条件下配制和包装和 / 或通过包含抗微生物有效量的眼科可接受防腐剂而引入抑制微生物生长的手段。

[0590] 合适的防腐剂包括但不限于，含汞物质，如苯汞盐（例如乙酸苯汞、硼酸苯汞和硝酸苯汞）和硫柳汞；稳定化的二氧化氯；季铵化合物如苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲基铵和氯化十六烷基吡啶鎓；咪唑烷基脲；尼泊 金如甲基尼泊金、乙基尼泊金、丙基尼泊金和丁基尼泊金及其盐；苯氧乙醇；氯化苯氧乙醇；苯氧丙醇；氯丁醇；氯甲酚；苯乙醇；EDTA 二钠；和山梨酸及其盐。

[0591] 几种防腐剂可以在组合物中其它赋形剂存在下和 / 或在本发明眼科组合物中的聚合物和低聚物存在发生沉淀。例如，苯扎氯铵采用 ι 角叉（菜）胶作为胶凝剂时可以沉

淀在组合物中。因此，在本发明存在防腐剂的这些实施方式中，防腐剂不会发生沉淀而会保留在组合物的溶液中。

[0592] 一种或多种稳定剂可选地能够包含在本发明的组合物中而增强其中所需的化学稳定性。合适的稳定剂包括但不限于，螯合剂或络合剂，诸如例如钙络合剂乙二胺四乙酸(EDTA)。例如，合适用量的EDTA或其盐如二钠盐能够包含于本组合物中而络合过量的钙离子并防止储存期间形成凝胶。所包含的EDTA或其盐用量合适地为约0.01％至约0.5％。在含有除EDTA之外的防腐剂的这些实施方式中，EDTA或其盐，更特别的是EDTA二钠，能够以约0.025wt％至约0.1wt％的用量存在。

[0593] 一种或多种抗氧剂也能够包含在本发明的眼科组合物中。合适的抗氧化剂包括山梨酸、偏亚硫酸氢钠、聚季铵-1、苯扎氯铵、硫柳汞、氯丁醇、甲基尼泊金、丙基尼泊金、苯乙醇、乙二胺四乙酸二钠、山梨酸，或本领域那些技术人员已知的其它试剂。这种防腐剂通常采用约0.001wt％至约1.0wt％的水平。在一些实施方式中，本发明的组合物的表面两性聚合物或低聚物通过眼科可接受的增溶剂作用至少部分可溶。本文中的术语“增溶剂”包含导致胶束溶液或药物真实溶液形成的试剂。某些眼科可接受非离子表面活性剂，例如聚山梨醇酯80，能够用作增溶剂，正如可以是眼科可接受的乙二醇、聚乙二醇例如聚乙二醇400(PEG-400)和乙二醇醚。

[0594] 本发明溶液和溶液/悬浮液组合物的特别优选的增溶剂是环糊精。合适的环糊精能够选自α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、烷基环糊精（例如，甲基-β-环糊精、二甲基-β-环糊精、二乙基-β-环糊精）、羟烷基环糊精（例如，羟乙基-β-环糊精、羟丙基-β-环糊精）、羧烷基环糊精（例如，羧甲基-β-环糊精）、磺基烷基醚环糊精（例如，磺丁基-β-环糊精）等。环糊精的眼科用途在文献Rajewski et al.，Journal of Pharmaceutical Sciences，1996，85，1155-1159中进行了综述。

[0595] 眼科可接受的环糊精能够可选地存在于本发明眼科组合物中的浓度为约1至约200mg/mL，优选约5至约100mg/mL，而更优选约10至约50mg/mL。

[0596] 在一些实施方式中，眼科组合物可选地含有悬浮剂。例如在眼科组合物是含水悬浮液或溶液/悬浮液的这些实施方式中，组合物能够含有一种或 多种聚合物作为悬浮剂。有用的聚合物包括水溶性聚合物如纤维素聚合物例如羟丙基甲基纤维素，和不溶于水的聚合物如交联的含羧基聚合物。然而，本发明优选的眼科组合物并不含有大量的固体颗粒物质，作为固体颗粒物质，抗微生物的聚合物或低聚物活性药剂，赋形剂，或者是这两种物质，如果存在，都可能会导致所治疗的眼睛产生不适和/或过敏。

[0597] 一种或多种眼科可接受的pH调节剂和/或缓冲剂能够包含在本发明的眼科组合物中，包括酸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸；碱如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷；和缓冲剂如柠檬酸盐/葡萄糖、碳酸氢钠和氯化铵。这种酸、碱和缓冲剂以其所需维持组合物的pH于眼科可接受范围的用量包含于本发明组合物中。

[0598] 一种或多种眼科可接受的盐能够以其所需维持组合物的渗透度于眼科可接受范围的用量包含于本发明组合物中。这种盐包括但不限于，含有钠、钾或铵阳离子和氯、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的那些盐；优选的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵，而氯化钠是特别

优选的。

[0599] 可选地，眼科可接受的黄嘌呤衍生物如咖啡因、可可碱或茶碱能够包含在本发明的组合物中，例如，描述于美国专利 4,559,343 中的那些。包含黄嘌呤衍生物能够降低与组合物给药相关的眼部不适。

[0600] 可选地，一种或多种眼可接受表面活性剂优选非离子表面活性剂，或助溶剂，能够包含于本发明组合物中而增强组合物组分的溶解性或赋予其物理稳定性，或另有目的。合适的非离子表面活性剂包括但不限于，聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油，例如聚氧乙烯 (60) 氢化蓖麻油；和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚，例如辛苯昔醇 10，辛苯昔醇 40；聚山梨醇酯 20、60 和 80；聚氧乙烯 / 聚氧丙烯表面活性剂 (例如，Pluronic®F-68、F84 和 P-103)；环糊精；或本领域那些技术人员已知的其它试剂。通常，这种助溶剂或表面活性剂用于该组合物中的含量为约 0.01wt％至约 2wt％。

[0601] 一种或多种眼科润滑剂也能够可选地包含在本发明的组合物中而促进眼泪分泌或作为“干眼”医药。这种药剂包括但不限于，聚乙烯醇、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。应该理解到，在本发明中促进眼泪分泌仅仅在眼泪分泌天生不足时恢复泪腺流体分泌的正常程度才是有益的。如果发生过度眼泪分泌，则组合物在眼中的停留时间就可能降低。

[0602] 本发明眼科组合物通常包含一种或多种以上列出的可选赋形剂的组合。例如，在本发明一些实施方式中，眼科组合物能够可选地进一步含有甘油，其用量为约 0.5wt％至约 5wt％，更优选约 1wt％至约 2.5wt％，例如约 1.5wt％至约 2wt％。甘油能够用于增加组合物粘度，而用于调节渗透度。无论是否存在甘油，组合物也可以进一步含有含量为约 0.5wt％至约 25wt％作为稳定剂的环糊精优选羟丙基 -β- 环糊精，和抗微生物有效量的防腐剂例如约 0.03wt％至约 0.5wt％咪唑烷基脲；约 0.015wt％至约 0.25wt％的甲基尼泊金；约 0.005％至约 0.01％的丙基尼泊金；约 0.25wt％至约 1wt％的苯氧乙醇；约 0.05wt％至约 0.2wt％的 EDTA 二钠；约 0.001wt％至约 0.15wt％的硫柳汞；约 0.1wt％至约 0.5wt％的氯丁醇；和 / 或约 0.05wt％至约 0.2wt％的山梨酸；所有的百分比都是重量百分比。

[0603] 本发明的耳科组合物也可选地含有一种或多种耳科可接受的赋形剂。耳科可接受的赋形剂包括但不限于，一种或多种的防腐剂、稳定剂、抗氧剂、增稠剂、缓冲剂、增溶剂、表面活性剂、润滑剂、或其以上描述的可接受盐，或其组合物，如以上本发明眼科组合物中所描述的。

[0604] 因此，例如，在一些实施方式中。本发明的耳科组合物可选地含有一种或多种缓冲剂、增溶剂和抗氧剂，通常于含水溶液中。在一些实施方式中，耳科组合物进一步含有甘油 (例如无水甘油) 或丙二醇作为增稠剂。耳科组合物也可以含有表面活性剂与甘油或丙二醇组合而辅助去除耳屎 (cerum)(耳蜡)。如果要从耳中去除耳蜡，也可以使用碳酸氢钠。

[0605] 因此，例如，在一些实施方式中，本发明的耳科组合物是在纯水中含有一种或多种所公开的聚合物或低聚物、甘油、碳酸氢钠和可选地防腐剂的无菌含水溶液。

[0606] 本发明的眼科和耳科组合物能够通过本技术领域已知的方法制备，并描述于本文中引述的专利和出版物中而结合于本文中作为参考。

[0607] 治疗和给药方法

[0608] 本发明的眼科或耳科组合物拥有抗微生物活性，能够用于治疗或预防动物眼睛中

眼部感染或动物耳中的耳部感染。

[0609] 本文中所用术语“动物”包括但不限于人和非人脊椎动物如野生的、家养的和农场动物。优选动物是温血动物、哺乳动物主体，包括但不限于，家养、农场和外来哺乳动物，以及人类。本发明的方法例如能够用于治疗狗、猫、马、牛、绵羊和 / 或猪的眼部感染，但是其更特别适用于的主体是人类。

[0610] 短语“治疗眼部感染”和“眼部感染的治疗”是指眼部感染的预防性和治疗性治疗，例如缓和或改善作用，其中客体将会预防或减缓（降低）眼部感染的进程，或获得有益的或所需的临床结果。例如，“有益的或所需的临床结果”包括但不限于，缓解眼部感染的症状；缩小眼部感染的程度；稳定（例如，不会恶化）眼部感染的状态；延迟眼部感染的发作或减慢眼部感染或其发展；改善或消除（无论是部分还是全部）眼部感染，无论是可检测的还是无法检测的，或是强化或改进眼部感染。治疗包括引起临床上显著的响应而不会产生过度的副作用水平。

[0611] 类似地，短语“治疗耳部感染”和“耳部感染的治疗”是指耳部感染的预防性和治疗性治疗，例如缓和或改善作用。其中客体将会预防或减缓（降低）耳部感染的进程，或获得有益的或所需的临床结果。例如，“有益的或所需的临床结果”包括但不限于，缓解耳部感染的症状；缩小耳部感染的程度；稳定（例如，不会恶化）耳部感染的状态；延迟耳部感染的发作或减慢耳部感染或其发展；改善或消除（无论是部分还是全部）耳部感染，无论是可检测的还是无法检测的，或是强化或改进耳部感染。治疗包括引起临床上显著的响应而不会产生过度的副作用水平。

[0612] 本发明组合物和方法适用的眼部感染包括但不限于，一种或多种眼组织的感染，包括，例如，结膜炎、角膜炎（包括细菌感染的溃疡性角膜炎）、角膜结膜炎（包括，例如通常在狗中发现的干燥性角膜结膜炎 (KCS))、眼睑炎 (blepharitis)、脸结膜炎、泪囊炎 (dacyrocystitis)、睑腺炎、角膜溃疡、眼窝和隔膜前蜂窝性组织炎和眼内炎。

[0613] 在本发明优选的方法中，感染的组织是直接受泪腺流体浸泡的组织，正如在结膜炎、角膜炎、角膜结膜炎、眼睑炎和脸结膜炎中的。

[0614] 本发明的眼科组合物也可以结合产生感染风险的各种眼科手术方法而预防性地使用。

[0615] 本发明的组合物和方法所适用的耳部感染包括但不限于，外耳炎和中耳炎。有关中耳炎的治疗，本发明的组合物主要用于鼓膜破裂或鼓膜植管移植的病例中。耳科组合物也可以用于治疗有关耳科手术方法过程的感染，例如鼓膜植管术，或用于预防这种感染。

[0616] 本发明的眼科和耳科组合物能够有效杀灭或抑制经常与眼和 / 或耳感染有关的广谱病原或微生物的生长，包括细菌（革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌）、真菌和病毒的范围。

[0617] 例如，眼科和耳科组合物适用于杀灭或抑制任何以下临床相关于眼科或耳科病原的生长，能够局部给药而治疗和 / 或预防由以下病原或以下病原混合物导致的眼部或耳部感染：葡萄球菌属（例如，金黄色葡萄球菌，上 皮葡萄球菌）、链球菌属（草绿色链球菌，肺炎链球菌）、肠球菌属、芽孢杆菌属、棒状杆菌属、初油酸菌属、披衣菌属、莫拉菌属（例如，腔隙莫拉菌和卡他莫拉菌）、嗜血菌属（例如，流感嗜血杆菌和结膜炎嗜血杆菌）、假单胞菌属（例如，绿脓杆菌，和，对于耳部感染，耳炎假单胞菌）、沙雷氏菌属（例如，粘质沙雷氏

菌）、奈瑟菌属和霉浆菌属，以及肠杆菌属（例如，产气肠杆菌）、埃希菌属（例如，大肠杆菌）、克雷伯氏菌属（例如，克雷伯氏肺炎菌）、变形杆菌属（例如，奇异变形杆菌和普通变形杆菌）、不动杆菌属（例如，醋酸钙不动杆菌）、普雷沃菌属、梭杆菌属、卟啉单胞菌属和类杆菌属（例如，脆弱类杆菌）。这些所列微生物纯属举例说明性的，而不以任何方式进行限制性地诠释。

[0618] 因此，例如，本发明的眼科组合物经过给药能够治疗或预防由一种或多种以下物种引起的眼睛细菌性感染：金黄色葡萄球菌、上皮葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、草绿色链球菌、粪肠球菌、棒状杆菌、初油酸菌属、卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌。

[0619] 例如，通过给药本发明眼科组合物治疗细菌性结膜炎适合于一种或多种以下物种产生感染存在的情况：金黄色葡萄球菌、上皮葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、草绿色链球菌、粪肠球菌、棒状杆菌、初油酸菌属、卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌。

[0620] 类似地，通过给药本发明眼科组合物治疗细菌性眼睑炎适合于一种或多种以下物种产生感染存在的情况：金黄色葡萄球菌、上皮葡萄球菌和肺炎链球菌。通过给药本发明眼科组合物治疗细菌性角膜炎适合于一种或多种以下物种产生感染存在的情况：金黄色葡萄球菌、上皮葡萄球菌、肺炎链球菌和草绿色链球菌。

[0621] 例如，本发明的耳科组合物也能够经过给药而治疗和/或预防由一种或多种以下物种导致的耳部感染：绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、上皮葡萄球菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、耳炎假单胞菌和变形杆菌属（例如，奇异变形杆菌和普通变形杆菌），以及一种或多种以下厌氧微生物：普雷沃菌属、梭杆菌属、卟啉单胞菌属和类杆菌属（例如，脆弱类杆菌）。因此，例如，通过给药本发明耳科组合物治疗慢性化脓性中耳炎适用于一种或多种以下物种产生感染存在的情况：金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、克雷伯氏菌属（例如，克雷伯氏肺炎菌）、变形杆菌属（例如，奇异变形杆菌和普通变形杆菌）、普雷沃菌属、梭杆菌属、卟啉单胞菌属和类杆菌属（例如，脆弱类杆菌）。

[0622] 该眼科或耳科组合物也适用于杀灭或抑制临床上有关眼或耳真菌的生长，能够局部给药而治疗和/或预防由以下一种或多种真菌物种或真菌物 种混合物导致的眼部或耳部感染，这些真菌物种包括但不限于，曲霉菌属（例如，烟曲霉、黄曲菌、黑曲菌和土曲菌）、镰刀菌属（例如，苜蓿根腐病菌、串珠镰刀菌和增生镰刀菌 (Fusarium proliferartum)）、马拉色菌（例如，皮屑芽胞菌），和/或念珠菌属（例如，白色念珠菌），以及短小金孢子菌、金龟子绿僵菌、铁线莲苷暗萨拉霉 (Phaeoisaria clematidis) 和嗜幽海洋丝状真菌 (Sarcopodium oculorum)。该微生物列表纯属举例说明性的，而不能以任何限制性的方式加以诠释。

[0623] 因此，本发明的眼科组合物能够经过给药而治疗和/或预防由一种或多种以下物种导致的眼部感染：曲霉菌属、镰刀菌属、短小金孢子菌、金龟子绿僵菌、铁线莲苷暗萨拉霉和嗜幽海洋丝状真菌。例如，眼科组合物能够经给药而治疗由一种或多种曲霉菌属和/或镰刀菌属引起的真菌性角膜炎。

[0624] 例如，本发明的耳科组合物也能够经过给药而治疗和/或预防由一种或多种以下物种导致的眼部感染：念珠菌属、曲霉菌属和/或马拉色菌（例如，皮屑芽胞菌）。

[0625] 眼科或耳科组合物也适用于杀灭或抑制临床上有关眼或耳病毒的生长，能够局部给药而治疗和/或预防由以下一种或多种病毒导致的眼部或耳部感染，包括但不限于，腺

病毒和疱疹病毒（包括，例如，单纯疱疹病 1 病毒和 / 或水痘 - 带状疱疹病毒）、肠病毒和细胞巨化病毒。

[0626] 因此，例如，本发明的眼科组合物能够经过给药而治疗或预防由单纯疱疹病 1 病毒引起的眼睛病毒感染例如疱疹角膜炎。

[0627] 在一些实施方式中，本发明的眼科或耳科组合物用于有效杀灭和 / 或预防已经发展对除本文公开的聚合物和低聚物的抗微生物剂产生显著水平耐药性的微生物生长。例如，在一些实施方式中，眼科组合物和耳科组合物在治疗由已经对环丙沙星产生抗药性的细菌菌株例如环丙沙星耐药性 (CR) 黄色葡萄球菌和 CR 上皮葡萄球菌或已经对青霉素产生抗药性的细菌菌株引起的眼部感染或耳部感染的方法中尤其有效。

[0628] 在一些实施方式中，本发明的组合物经局部给药于一种或多种眼或耳组织而治疗已存的微生物感染，或作为一种预防性措施预防微生物感染。

[0629] 因此，例如，在一些实施方式中，本发明的眼科组合物经局部给药于一种或多种眼组织而治疗已存的微生物感染，例如，结膜炎、角膜炎、眼睑炎或脸结膜炎。

[0630] 在其它实施方式中，本发明的眼科组合物经局部给药于一种或多种眼组织而作为预防措施。即，该组合物给药例如，连同产生感染危险的各种 眼科手术方法一起用于预防性用途。因此，例如，本发明组合物能够在外伤后预防尤其是手术后预防性方法中给药，以预防眼科手术后的感染，或眼科手术前预防的方法中，例如，手术前给药以预防由于手术而引起的感染。

[0631] 本发明的眼科和耳科组合物由于组合物中表面两性聚合物和低聚物的表面两性和阳离子性质而拥有广谱抗微生物活性。因此，眼部感染或耳部感染能够通过给药本发明仅仅一种组合物而不是给药两种或多种分开的抗微生物组合物或一种含抗微生物剂组合的抗微生物组合物进行治疗或预防。

[0632] 例如，因为本发明的眼科组合物能够用于治疗或预防眼睛的病毒和细菌性眼部感染，仅仅需要向眼睛给药一种本发明组合物就能治疗存在二次细菌性感染危险的病毒性眼部感染。类似地，对于由于多种细菌菌株（例如，通过革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌引起的）引起的眼部感染，仅仅需要给药含有一种公开的两性低聚物的一种组合物，而不是含有多种抗微生物药剂的组合物，或同时给药独立治疗药剂的组合。

[0633] 在一些实施方式中，本发明的眼科或耳科组合物与附加的抗微生物药剂诸如例如抗细菌、抗真菌或抗病毒药剂一起给药。例如，附加的抗微生物药剂可以是本文中公开的第二种表面两性聚合物或低聚物，或该附加抗微生物药剂可以是另一种抗微生物药剂，诸如例如选自胺基糖甙、头孢菌素、二氨吡啶、氟喹诺酮、磺酰胺和四环素组成的组的抗生素。能够作为附加抗微生物剂的有用抗生素的实例包括但不限于，氨基羟丁基卡那霉素 A(amikacin)、阿奇霉素、头孢克肟、头孢哌酮、噻孢霉素、头孢他啶、头孢唑肟、头孢曲松、氯霉素、环丙沙星、克林达霉素、结肠杆菌素、地美环素 (domeclocycline)、强力霉素、红霉素、庆大霉素、磺胺米隆、甲烯土霉素、二甲胺四环素、新霉素、氟诺沙星、氧氟沙星、土霉素、多粘菌素 B、息疟定、磺胺嘧啶银、乙酰磺胺、磺胺异噁唑、四环素、托普霉素和三甲氧苄二氨嘧啶。

[0634] 在眼科或耳科组合物与另一种抗微生物药剂一起给药的那些实施方式中，本发明提供了一种治疗或预防眼或耳中多种细菌感染的方法，该方法包括向眼或耳以联合疗法

（包括共制剂）施用一种或多种本文中公开的表面两性聚合物或低聚物和一种或多种附加的抗微生物药剂。“联合疗法”在本文中是指向眼或耳同时给药或按序给药含有本文中公开的表面两性聚合物或低聚物的眼科或耳科可接受组合物和单独的附加抗微生物药剂的眼科或耳科可接受的组合物，在治疗方案中预想提供两种类型的抗微生物药剂共同作用的有益效应。“共制剂”在本文中是指表面两性聚合物或低 聚物活性剂和附加的抗微生物药剂作为单个眼科或耳科可接受组合物的组分向眼或耳给药。

[0635] 本发明的眼科或耳科组合物也能够与一种或多种除了抗微生物药剂之外的药物或医药以联合疗法进行使用。这种除了抗微生物药剂之外的医药能够与本发明组合物一起向眼或耳共同给药。因此，例如，本发明的眼科或耳科组合物能够进一步以与表面两性聚合物或低聚物活性剂的共制剂形式含有一种或多种除了抗微生物药剂之外治疗和 / 或预防有效量的医药。

[0636] 这些除了抗微生物药剂之外的附加医药能够与抗微生物的表面两性聚合物或低聚物活性剂一起在治疗和 / 或预防眼或耳感染疾病中共同发挥作用，或者能够用于治疗同时侵袭眼或耳的相关或不相关的病症。

[0637] 任何在眼科或耳科用途中具有效用的医药都能够在联合疗法、联合给药或共制剂中与如以上公开的本发明眼科或耳科组合物一起使用。这种附加的医药包括但不限于，消炎药剂（例如，甾族类消炎药剂、非甾族类消炎药剂 (NSAID) 和选择性的环氧合酶 -2 抑制剂）；局部和 / 或区域麻醉剂；抗过敏剂（例如，抗组胺）；镇痛剂；乙酰胆碱阻断剂；肾上腺素能激动药；β - 肾上腺素能阻滞剂和其它抗青光眼药剂；抗高血压药；和抗白内障药剂。

[0638] 例如，眼和耳感染经常伴随所感染的眼和 / 或耳组织和周边组织的发炎。另外，眼和耳手术过程会产生微生物感染危险，也经常会导致所受损伤的组织发炎。因此，本发明的眼科和耳科组合物能够与消炎药剂共制剂而在单个组合物中将一种或多种抗生素的抗感染活性与一种或多种类固醇或非类固醇药剂的消炎活性进行组合。

[0639] 消炎药剂可以是甾族类或非甾族类的。合适的甾族类消炎药剂的实例包括但不限于，地塞米松；地塞米松衍生物如公开于美国专利 5,223,492 中的那些；利美索龙；氢化泼尼松；氟甲龙；和氢化可的松。

[0640] 合适的非甾族类消炎药剂的实例包括但不限于，前列腺素 H 合成酶抑制剂 (Cos I 或 Cox II)，也称为环氧合酶 I 型和 II 型抑制剂，例如双氯芬酸、氟比洛芬、酮咯酸、舒洛芬、奈帕芬胺、氨基苯酰基苯乙酸、消炎痛、纳普罗森、布洛芬、溴芬酸钠、酮洛芬、甲氯灭酸盐 (meclofenamate)、吡罗昔康、舒林酸、甲灭酸、二氟尼柳 (diflusinal)、奥沙普秦、痛灭定、非诺洛芬、苯噁洛芬、萘丁美酮、依托度酸、苯基保泰松、阿斯匹林、羟保松、替诺昔康和卡洛芬；环氧合酶 II 型选择性抑制剂，例如万络 (vioxx，罗非考昔）、塞来昔布、吲哚乙酸；PAF 拮抗剂，例如阿帕泛、贝帕泛、米诺帕泛、纽帕泛和莫地帕泛；PDE IV 抑制剂，例如西洛司特 (ariflo)、 托巴茶碱、咯利普兰 (rolipram)、非明司特、吡拉米特、西潘茶碱和罗氟司特；细胞因子生产抑制剂，例如 NFkB 转录因子抑制剂；或其它本领域那些技术人员已知的消炎药剂。

[0641] 合适的局部或区域麻醉剂的实例包括但不限于，苯佐卡因。

[0642] 合适的抗过敏药剂的实例包括但不限于，吡嘧司特钾、盐酸奥洛他定和皮质类固醇（氢化波尼松、氟甲龙、氯替泼诺 (loteprenol) 和地塞米松）。

[0643] 附加的医药能够以联合疗法（包括共制剂）的形式与一种或多种眼科或耳科组合物的表面两性聚合物一起给药。例如，在一些实施方式中，本发明含有一种本文中公开的抗微生物低聚物的眼科组合物联合疗法的形式与消炎药剂例如糖皮质激素一起给药。糖皮质激素能够与低聚物在单一的眼科可接受组合物中共制剂，其被给药到一种或多种眼组织，而不仅治疗或预防眼部感染而且也治疗和 / 或预防发炎。

[0644] 眼科或耳科组合物可以通过合适的给药路径进行给药。在本发明的一些方面，眼科和耳科组合物采用局部给药，例如该组合物以抗微生物有效量局部给药于动物的一种或多种眼组织，或动物的一种或多种耳组织。

[0645] 在任何特殊的情况下给药例如治疗方案所采用的合适剂量、频率和持效期，无需进行过多的实验就能够通过本领域的技术人员很容易确定，而将会依赖于组合物中存在的具体聚合物或低聚物、所治疗的具体眼部感染、主体的年龄、体重和一般身体状况和向主体给药的其它医药等因素。优选对根据本发明方法治疗的眼或耳感染响应进行监控，而根据这种监控如果必要就对治疗方案进行调整。

[0646] 给药的频率通常是这样的剂量间隔，例如一个剂量与下一剂量之间的时间周期，在清醒状态的期间为约 2 至约 12h，更典型地为约 3 至约 8h，例如约 4 至约 6h。本领域技术人员应该理解到，合适的剂量间隔一定程度上取决于所选组合物能够在泪腺流体和 / 或目标组织（例如，结膜）将抗微生物聚合物或低聚物浓度维持在 MIC_{90}（抑制微生物生长 90％的低聚物或聚合物的最低浓度）以上的时间长度。理想地，该浓度保持在 MIC_{90} 以上至少 100％的剂量时间间隔。如果这是不可能实现的，则浓度应该保持在 MIC_{90} 以上至少约 60％的剂量时间间隔是合乎需要的，在最差的情况下，也应该维持至少约 40％的剂量时间间隔。

[0647] 例如，在本发明的眼科组合物的一些实施方式中，眼科组合物按照原位可胶凝的含水液体制剂，而作为滴眼剂进行给药。通常，通过传统的分散方式产生的每滴滴眼剂具有约 10 至约 40μL 的体积。从 1 至约 6 滴这种滴眼液通常能够在约 25 至 150μL 的组合物中提供合适剂量的低聚物活性剂。例如，优选不超过 3 滴，更优选不超过 2 滴，而最优选不超过 1 滴，应该含有所需剂量的治疗眼睛的活性药剂。如果组合物给药形式不是以滴眼剂的形式，例如，作为眼膏或作为固体植入物的形式，则要提供等量的剂量。这种剂量能够按需要进行给药，但是通常向眼睛给药 1 至约 6 次 / 天，大多数情况下给药 2 至 4 次 / 天，就能提供足够的持续缓解或预防所指的感染疾病。

[0648] 本发明的眼科组合物，例如含水悬浮液组合物，能够包装在单剂量非可再封容器内。这种容器能够保持组合物处于无菌条件下，由此消除了防腐剂如含汞防腐剂的需要，这些防腐剂可能有时会使眼睛产生发炎和过敏。可替代地，多剂量可再封容器也可使用，在这种情况下，优选在组合物中包含防腐剂。

[0649] 例如，在一些实施方式中，眼科组合物是以滴眼剂形式给药的水溶液、悬浮液或溶液 / 悬浮液。在这些实施方式中，所需活性药剂的剂量能够通过合适的分散器按照已知的滴眼剂滴数给药到眼中。合适分散器的实例公开于国际专利公开 WO 96/06581 中。

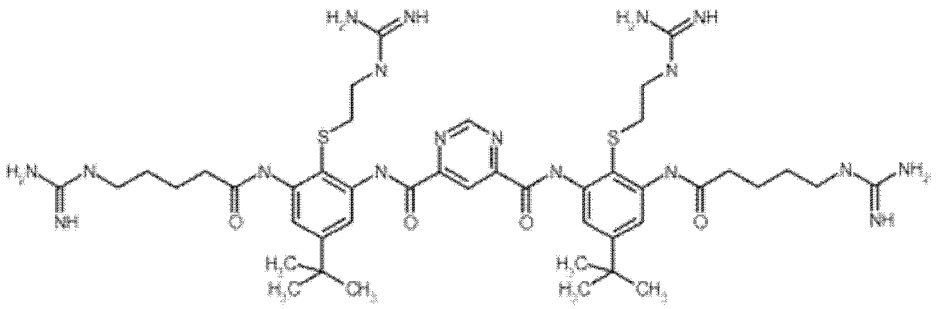
[0650] 以下实施例将会进一步举例说明本发明的本质，但不能以其作为本发明范围的限制进行诠释，本发明的范围仅仅通过附加的权利要求进行界定。为了更有效地理解本文中公开的本发明，以下将提供实施例。应该理解到，这些实施例仅仅出于举例说明的目的，而不能以任何限制本发明的方式进行解释。

[0651] 实施例

[0652] 实施例 1 :抗微生物活性 - 最低抑制浓度

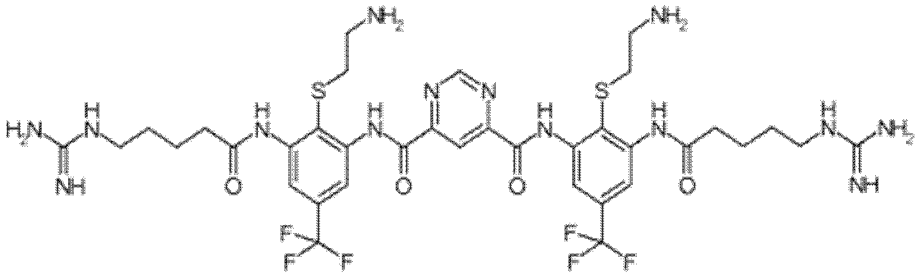
[0653] 以下本发明三种低聚物将对许多临床相关的眼科病原进行抗微生物活性筛选。

[0654]



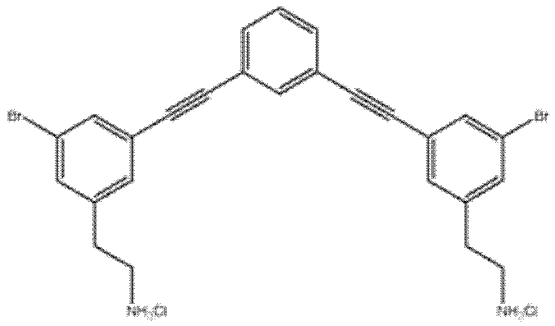
[0655] 低聚物 1

[0656]



[0657] 低聚物 2

[0658]



[0659] 低聚物 3

[0660] 采用标准方法测定环丙沙星敏感 (Ciprofloxacin Susceptible) (CS) 金黄色葡萄球菌 (CSSA) (n = 27)、环丙沙星抗药性 (CR) 金黄色葡萄球菌 (CRSA) (n = 28)、CS 上皮葡萄球菌 (CSSE) (n = 26)、CR 上皮葡萄球菌 (CRSE) (n = 26)、肺炎链球菌 (SP) (n = 27)、绿色链球菌组 (St. viridans group) (SV)、莫拉菌物种 (MS) (n = 25)、流感嗜血杆菌 (HI) (n = 26)、绿脓杆菌 (PA) (n = 26) 和粘质沙雷氏菌 (SM) (n = 27) 的临床眼科分离物对 3 种低聚物中每一种的最低抑制浓度 (MIC)。

[0661] 结果表示于表 1 中。数据分别对于低聚物 1、低聚物 2 和低聚物 3 表示为 MIC_{50}、MIC_{90}，以 μg/mL 计。

[0662] 表 1

[0663]

微生物菌株	低聚物 1		低聚物 2		低聚物 3	
	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
CSSA	0.125	0.25	0.125	0.25	0.5	0.5
CRSA	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5
CSSE	0.03	0.125	0.03	0.03	0.25	0.25
CRSE	0.03	0.03	0.03	0.03	0.25	0.25
SP	0.5	1	1	2	2	2
SV	4	16	4	32	4	8
MS	0.5	0.5	0.25	0.5	1	2
HI	16	32	8	16	4	8
PA	4	8	4	8	4	4
SM	16	64	16	32	64	256

[0664] 低聚物 1、2 和 3 证实在体外广谱抗许多临床相关的眼科病原。

[0665] 实施例 2 :眼膏制剂

[0666] 以下表示的是含有本发明抗微生物低聚物（以上实施例 1 的低聚物 1）的典型眼膏制剂的实例。

[0667] 眼膏

[0668]

成分	用量（wt%）
低聚物 1	0.35
矿物油，USP	2.0
白矿脂，USP	q.s. 100

[0669] 实施例 3 :眼膏制剂

[0670] 以下表示的是含有本发明抗微生物低聚物（以上实施例 1 的低聚物 2）和一种消炎药剂的典型眼膏制剂的实例。

[0671] 眼膏

[0672]

成分	用量（wt%）
低聚物 2	0.3
地塞米松	0.1
氯丁醇，无水，NF	0.5
矿物油，USP	5.0
白矿脂，USP	q.s. 100

[0673] 实施例 4 :眼 / 耳溶液制剂

[0674] 以下表示的是含有本发明抗微生物低聚物（以上实施例 1 的低聚物 3）的典型眼 / 耳溶液制剂的实例。

[0675] 眼 / 耳溶液

[0676]

成分	用量（wt%）
低聚物 3	0.35
乙酸钠	0.3
乙酸	0.04
甘露醇	4.60
EDTA	0.05
苯扎氯铵	0.006
水	q.s. 100

[0677] 实施例 5 :眼 / 耳悬浮液制剂

[0678] 以下表示的是含有本发明抗微生物低聚物（以上实施例 1 的低聚物 3）和一种消炎药剂（地塞米松）的典型眼 / 耳悬浮液制剂的实例。

[0679] 眼 / 耳悬浮液

[0680]

成分	用量（wt%）
低聚物 3	0.3
地塞米松，微粉化 USP	0.10
苯扎氯铵	0.01
EDTA 二钠盐 USP	0.01
氯化钠 USP	0.3
硫酸钠 USP	1.2
泰洛沙泊（Tyloxapol）USP	0.05
羟乙基纤维素	0.25
硫酸和/或氢氧化钠，NF	q.s. 用于调节 pH 至 7.0-8.0
消毒纯水	q.s. 100

[0681] 实施例 6 :毒性

[0682] 采用 Draize 眼毒性计分系统，在 NZW 兔眼毒性模型中进行几种浓度的低聚物 2 的眼毒性试验。

[0683] 从 Myrtles' Rabbitry，Thompson Station，TN 收到的 9 个兔子，随后分成 5 组 :

[0684]

组	低聚物 2 浓度	N 兔	N 眼	兔数
I	1%低聚物 2	2	4	1-2
II	0.25%低聚物 2	2	4	3-4
III	0.1%低聚物 2	2	4	5-6
IV	0.01%低聚物 2	2	4	7-8
V	Tris- 缓冲盐水	1	2	9

[0685] 兔子双眼都用 (37μL) 局部施用滴眼液每 30min 处理一次处理 3h(共 7 次剂量)。一只兔子用 Tris- 缓冲盐水处理作为阴性对照。兔子以蒙面模式 (masked fashion) 通过在角膜和外部疾病方面具有专业训练的眼科医师进行眼毒性评价。眼毒性采用 Draize 眼毒性计分系统在第 0 天治疗后评价,而第 3 天治疗后评价任何延迟毒性。(Draize et al, J.Pharmacol.Exp.Ther.,1944,82,377-390)。

[0686] IACUC 方案 #0701145“作为局部施用眼科抗生素的仿生药剂的体内评价”。制剂 :1)1%低聚物 2 :31.36mg 粉末形式的低聚物 2 在 -20℃下储存直至使用。装有低聚物 2 的药瓶从冰箱中取出,向药瓶中加入 3.126mLTris- 缓冲盐水 (TBS) 而获得 3.126mL 1% (10mg/mL) 低聚物 2 ;2)0.25%低聚物 2 :0.5mL 1%低聚物 2 加到 1.5mL TBS 中而获得 2mL 0.25%低聚物 2 ;3)0.1%低聚物 2 :0.2mL 1%低聚物 2 加入到 1.8mL TBS 中而获得 2mL 0.1%低聚物 2 ;4)0.01%低聚物 2 :0.2mL 0.1%低聚物 2 加入到 1.8mL TBS 中而获得 2mL 0.01%低聚物 2 ;和 5)Tris- 缓冲盐水 :25mLTris- 缓冲盐水 (10mM TRIS,150mM NaCl, pH = 7.4) 在以上样品制剂中和在兔子上使用之前进行过滤消毒。以下时间表附上。

[0687] 眼毒性评价 滴眼时刻表

[0688]

眼滴	经过时间	时间	组 I 1%低聚物 2	组 II 0.25% 低聚物 2	组 III 0.1% 低聚物 2	组 IV 0.01% 低聚物 2	组 V TBS
1	0	11: 40am	x	x	x	x	x
2	: 30	12: 10pm	x	x	x	x	x
3	1: 00	12: 40pm	x	x	x	x	x
4	1: 30	1: 10pm	x	x	x	x	x
5	2: 00	1: 40pm	x	x	x	x	x
6	2: 30	2: 10pm	x	x	x	x	x
7	3: 00	2: 40pm	x	x	x	x	x
检测	3: 20	3: 00pm	x	x	x	x	x

[0689] 以下提供 Draize 计分系统眼损伤的简短总结

[0690] 1. 角膜

[0691] A. 密度不透明程度 (判断的最大密度的区域)

[0692] 没有不透明度 0

[0693] 虹膜清晰可见的散射或扩散区域,细节 1

[0694] 虹膜稍微模糊的易于辨别的透明区域,细节 2

[0695] 瞳孔几乎无法辨别的虹膜可见,尺寸的乳白区域,无细节 3

[0696] 不透明,虹膜不可见 4

[0697] B. 所涉及的角膜区域

[0698] 四分之一 (或更少) 但不为零 1

[0699] 超过四分之一,但低于一半 2

[0700] 超过一半,但低于四分之三 3

[0701] 超过四分之三，直至整个区域 4

[0702] A×B×5 总的最大值＝ 80

[0703] 2. 虹膜

[0704] A 值

[0705] 正常 0

[0706] 超过正常的倍数，充血，肿胀，角膜周围充血（任何或所有这些或其任何的组合）虹膜仍对光产生反应（迟缓反应呈阳性） .1

[0707] 对光无反应，大出血，严重损坏（任何或所有的这些项）..... 2

[0708] A×5 总最大值＝ 10

[0709] 3. 结膜

[0710] A. 发红（是指除角膜和虹膜的眼睑和眼球根结膜）

[0711] 血管正常 0

[0712] 血管明显充血超过正常 1

[0713] 更多扩散，更深的深红，单个血管不易于辨别 2

[0714] 牛肉红色扩散 3

[0715] B. 结膜水肿

[0716] 无肿胀 0

[0717] 超过正常的任何肿胀（包括瞬膜）..... 1

[0718] 眼睑部分外翻的显见肿胀 2

[0719] 眼睑约半封闭的肿胀 3

[0720] 眼睑约半封闭到完全封闭的肿胀 4

[0721] C. 眼分泌物

[0722] 无分泌物 0

[0723] 不同于正常的任何量（不包括在正常动物的内眼角观察的少量分泌物）..... 1

[0724] 眼睑和眼睑附近睫毛润湿的分泌物 2

[0725] 眼睑和睫毛以及眼睛周围相当大的区域润湿的分泌物 3

[0726] 计分 (A+B+C)×2 总最大值＝ 20

[0727] 总最大值得分：110 表示从角膜、虹膜和结膜获得的所有得分的总和。

[0728] 眼睛刺激计分的分类：

[0729]

MMTS	分类	符号
0.0 - 0.5	无刺激	N
0.6 - 2.5	基本无刺激	PN
2.6 - 15.0	最低程度的刺激	M1
15.1 - 25.0	轻微刺激	M2
25.1 - 50.0	中度刺激	M3
50.1 - 80.0	严重刺激	S
80.1 - 100.0	极度刺激	E
100.1 - 110.0	最大程度的刺激	Mx

[0730] MMTS ＝最大平均总得分（每组的平均总得分）

[0731] Kay et al.，J.Soc.Cos.Chem.，1962，13，281-289

[0732] 极性眼毒性评价

[0733] 在第 0 天滴注试验药物后兔子行为的观察结果：

[0734]

组	低聚物 2 浓度
I	1％低聚物 2
II	0.25％低聚物 2
III	0.1％低聚物 2
IV	0.01％低聚物 2
V	Tris- 缓冲盐水

[0735] 滴注 1(11:40am)

[0736] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0737] 滴注 2(12:10pm)

[0738] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0739] 滴注 3(12:40pm)

[0740] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0741] 组 I-1％低聚物 2- 眼睛已经产生明显的结膜炎。

[0742] 滴注 4(1:10pm)

[0743] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0744] 组 I-1％低聚物 2- 眼睛已经产生明显的分泌物。

[0745] 滴注 5(1:40pm)

[0746] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0747] 滴注 6(2:10pm)

[0748] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0749] 滴注 7(2:40pm)

[0750] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0751] 组 I 1％低聚物 2

[0752]

	第 0 天				第 3 天			
测试/眼	1L	1R	2L	2R	1L	1R	2L	2R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	1	1	1	1	0	0	0	0
II.Tot	5	5	5	5	0	0	0	0
III.A.	2	2	1	1	0	0	0	0
III.B.	2	2	1	2	0	0	0	0
III.C.	3	2	3	2	0	0	0	0
III.Tot	14	12	10	10	0	0	0	0
计分	19	17	15	15	0	0	0	0
MMTS	16.5-M_2				0.0-N			

[0753] 组 II 0.25%低聚物 2

[0754]

	第 0 天				第 3 天			
测试/眼	3L	3R	4L	4R	3L	3R	4L	4R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	1	2	1	0	0	0	0	0
III.B.	1	1	0	0	0	0	0	0
III.C.	2	1	1	0	0	0	0	0
III.Tot	8	8	4	0	0	0	0	0
计分	8	8	4	0	0	0	0	0
MMTS	5.0-M_1				0.0-N			

[0755] 组 III 0.1%低聚物 2

[0756]

	第 0 天				第 3 天			
测试/眼	5L	5R	6L	6R	5L	5R	6L	6R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.C.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
计分	0	0	0	0	0	0	0	0
MMTS	0.0-N				0.0-N			

[0757] 组 IV 0.01%低聚物 2

[0758]

	第 0 天				第 3 天			
测试/眼	7L	7R	8L	8R	7L	7R	8L	8R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	0	0	1	0	0	0	1	0
III.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.C.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.Tot	0	0	2	0	0	0	2	0
计分	0	0	2	0	0	0	2	0
MMTS	0.5-N				0.5-N			

[0759] 组 V TBS 对照

[0760]

	第 0 天		第 3 天	
测试/眼	9L	9R	9L	9R
I.A.	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0
III.A.	0	0	0	0
III.B.	0	0	0	0
III.C.	0	0	0	0
III.Tot	0	0	0	0
计分	0	0	0	0
MMTS	0.0-N		0.0-N	

[0761] MMTS 结果总结

[0762]

组	第 0 天	第 3 天
1%低聚物 2	16.5-M_2 轻微刺激	0.0-N 无刺激
0.25%低聚物 2	5.0-M_1 最低程度的刺激	0.0-N 无刺激
0.1%低聚物 2	0.0-N 无刺激	0.0-N 无刺激
0.01%低聚物 2	0.5-N 无刺激	0.5-N 无刺激
Tra-缓冲的盐水	0.0-N 无刺激	0.0-N 无刺激

[0763] 在 NZW 兔眼毒性模型中进行 7 次局部滴注（每 30min 一次，进行 3h）后证明低聚物 2 具有剂量依赖性的眼毒性。1％的低聚物 2 根据测定结果为轻微刺激作用，0.25％的低聚物 2 经过测定为最低程度的刺激作用，而 0.1％和 0.01％经过测定都是无刺激作用。

[0764] 对于兔子一旦滴注任何浓度的低聚物 2 没有产生急剧反应（畏缩、立即擦拭眼睛、发声、在笼子后面窜跳），表明低聚物 2 滴注后不产生刺痛。

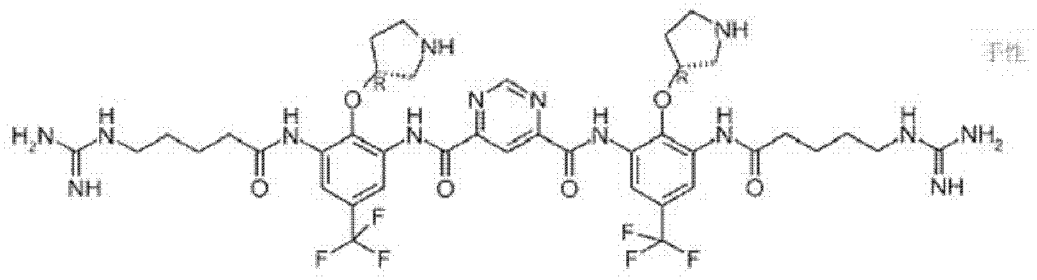
[0765] 在所治疗的任何组中证实没有延迟毒性（滴注后 3 天内）。

[0766] 1％的低聚物 2 尽管产生轻微刺激，但是还是适用于确定低聚物 2 是否在金黄色葡萄球菌角膜炎模型中确认有效能。

[0767] 实施例 7 ：毒性

[0768] 含有或不含有金合欢醇的几种低聚物 4 的制剂的眼毒性采用 Draize 眼毒性计分系统在 NZW 兔子眼毒性模型中进行试验。

[0769]



[0770] 低聚物 4

[0771] 15 只兔子接收于 Myrtles’ Rabbitry，Thompson Station，TN 而分成 8 组 ：

[0772]

组	制剂	N 兔子	N 眼睛	兔子数
I	0.25％低聚物 4 于 Tris 缓冲盐水（TBS）中	2	4	1-2
II	0.5％低聚物 4 于 Tris 缓冲盐水（TBS）中	2	4	3-4
III	100μM 金合欢醇于 1％丙二醇（PG）和 TBS 中	2	4	5-6
IV	200μM 金合欢醇于 1％丙二醇（PG）和 TBS 中	2	4	7-8
V	0.25％低聚物 4+100μM 金合欢醇于 1％ PG 和 TBS 中	2	4	9-10
VI	0.5％低聚物 4+100μM 金合欢醇于 1％ PG 和 TBS 中	2	4	11-12
VII	1％丙二醇于 TBS 中	2	4	13-14
VIII	Tris 缓冲盐水	1	2	15

[0773] 两只眼睛都用 (37μL) 局部施用眼滴剂每 30min 一次滴注 3h（共 7 次剂量）对兔子进行处理。一只兔子用 Tris 缓冲盐水治疗作为阴性对照。兔子以蒙面模式通过在角膜和外部疾病方面具有专业训练的眼科医师在最后剂量给药后 30min 进行眼毒性评价。眼毒性采用 Draize 眼毒性计分系统（参见上述内容）在第 0 天治疗后评价，而第 2 天治疗后评价任何延迟毒性。

[0774] 制剂 ：1)0.25％低聚物 4 ：药瓶 1 的粉末形式低聚物 4 在 4℃下储存直至使用。药瓶从冰箱中取出，加入 1.04mL 注射用无菌水，涡旋振荡直至固体完全溶解。然后，加入 1.04mL 溶液 A(2×TBS) 并涡旋振荡 10s ； 2)0.5％低聚物 4 ：药瓶 2 的粉末形式低聚物 4 在 4℃下储存直至使用。药瓶从冰箱中取出，加入 1.04mL 注射用无菌水，涡旋振荡直至固体完全溶解。然后，加入 1.04mL 溶液 A(2×TBS) 并涡旋振荡 10s ；3)100μM 金合欢醇在 1％丙二醇 (PG) 和 TBS 中 ：装有约 2mL 100μM 金合欢醇在 1％丙二醇 (PG) 和 TBS 中的药瓶 3 储存在 4℃下

直至使用；4)200μM金合欢醇在1%丙二醇(PG)和TBS中：装有约2mL 200μM金合欢醇在1%丙二醇(PG)和TBS中的药瓶4储存在4℃下直至使用；5)0.25%低聚物4+100μM金合欢醇在1% PG和TBS中：装有粉末形式的低聚物4的药瓶5储存在4℃下直至使用；使用时，药瓶从冰箱中取出，加入1.016mL注射用无菌水，涡旋振荡直至固体完全溶解；然后，加入1.016mL溶液B(2% PG，2×TBS，200μM金合欢醇)并涡旋振荡10s；6)0.5%低聚物4+100μM金合欢醇在1% PG和TBS中：装有粉末形式的低聚物4的药瓶6储存在4℃下直至使用；使用时，药瓶从冰箱中取出，加入1.02mL注射用无菌水，涡旋振荡直至固体完全溶解；然后，加入1.02mL溶液B(2% PG，2×TBS，200μM金合欢醇)并涡旋振荡10s；7)1%丙二醇在TBS中：装约2mL 1%丙二醇的药瓶7储存在4℃下直至使用；和8)Tris-缓冲盐水：装约2mL Tris-缓冲盐水(10mM TRIS，150mM NaCl，pH＝7.4)的药瓶8储存在4℃下直至使用。

[0775] IACUC方案#0701145-1“作为局部施用眼科抗生素的仿生药剂的体内评价”。

[0776] 眼毒性评价 滴注时刻表

[0777]

眼滴	经过时间	时间	组I	组II	组III	组IV	组V	组VI	组VII	组VIII
1	0	10: 45	x	x	x	x	x	x	x	x
2	: 30	11: 15	x	x	x	x	x	x	x	x
3	1: 00	11: 45	x	x	x	x	x	x	x	x
4	1: 30	12: 15	x	x	x	x	x	x	x	x
5	2: 00	12: 45	x	x	x	x	x	x	x	x
6	2: 30	1: 15	x	x	x	x	x	x	x	x
7	3: 00	1: 45	x	x	x	x	x	x	x	x
检测	3: 30	2: 15	x	x	x	x	x	x	x	x

[0778] 急性眼毒性评价

[0779] 在第0天滴注测试药剂之后兔子行为观察结果

[0780]

组	制剂
I	0.25%低聚物4于Tris缓冲盐水(TBS)中
II	0.5%低聚物4于Tris缓冲盐水(TBS)中
III	100μM金合欢醇于1%丙二醇(PG)和TBS中
IV	200μM金合欢醇于1%丙二醇(PG)和TBS中
V	0.25%低聚物4+100μM金合欢醇于1% PG和TBS中
VI	0.5%低聚物4+100μM金合欢醇于1% PG和TBS中
VII	1%丙二醇于TBS中
VIII	Tris缓冲盐水

[0781] 滴注1(10:45am)

[0782] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0783] 滴注2(11:15am)

[0784] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0785] 滴注3(11:45am)

[0786] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0787] 滴注 4(12:15pm)

[0788] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0789] 滴注 5(12:45pm)

[0790] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0791] 滴注 6(1:15pm)

[0792] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0793] 滴注 7(1:45pm)

[0794] 滴注所有试验药物后没有观察到不利行为。

[0795] 组 I 0.25%低聚物 4

[0796]

	第 0 天				第 2 天			
测试/眼	1L	1R	2L	2R	1L	1R	2L	2R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.C.	0	1	1	1	0	1	0	0
III.Tot	0	2	2	2	0	2	0	0
计分	0	2	2	2	0	2	0	0
MMTS	1.5-PN 基本上无刺激				0.5-N 无刺激			

[0797] 组 II 0.5%低聚物 4

[0798]

	第 0 天				第 2 天			
测试/眼	3L	3R	4L	4R	3L	3R	4L	4R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	1	1	1	0	0	0	0	0
III.B.	1	1	1	0	0	0	0	0
III.C.	2	2	2	1	0	0	1	1
III.Tot	8	8	8	2	0	0	2	2
计分	8	8	8	2	0	0	2	2
MMTS	6.5-M_1 最低程度的刺激				1.0-N 基本上无刺激			

[0799] 组 III 100μM 金合欢醇在 1%丙二醇 (PG) 和 TBS 中

[0800]

	第 0 天				第 2 天			
测试/眼	5L	5R	6L	6R	5L	5R	6L	6R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.C.	0	0	0	0	1	0	1	1
III.Tot	0	0	0	0	2	0	2	2
计分	0	0	0	0	2	0	2	2
MMTS	0.0-N 无刺激				1.5-PN 基本上无刺激			

[0801] 组 IV 200μM 金合欢醇在 1％丙二醇 (PG) 和 TBS 中

[0802]

	第 0 天				第 2 天			
测试/眼	7L	7R	8L	8R	7L	7R	8L	8R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.C.	0	0	0	1	0	0	0	1
III.Tot	0	0	0	2	0	0	0	2
计分	0	0	0	2	0	0	0	2
MMTS	0.5-N 无刺激				0.5-N 无刺激			

[0803] 组 V 0.25％低聚物 4+100μM 金合欢醇在 1％ PG 和 TBS 中

[0804]

	第 0 天				第 2 天			
测试/眼	9L	9R	10L	10R	9L	9R	10L	10R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	0	1	0	0	0	0	0	0
III.B.	0	1	0	0	0	0	0	0
III.C.	0	2	1	1	0	1	1	1
III.Tot	0	8	2	2	0	2	2	2
计分	0	8	2	2	0	2	2	2
MMTS	3.0-M_1 最低程度的刺激				1.5-PN 基本上无刺激			

[0805] 组 VI 0.5%低聚物 4+100μM 金合欢醇在 1% PG 和 TBS 中

[0806]

	第 0 天				第 2 天			
测试/眼	11L	11R	12L	12R	11L	11R	12L	12R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	2	2	2	2	0	0	0	0
III.B.	1	2	1	1	0	0	0	0
III.C.	2	2	2	2	1	0	1	0
III.Tot	10	12	10	10	2	0	2	0
计分	10	12	10	10	2	0	2	0
MMTS	10.5-M_1 最低程度的刺激				1.0-PN 基本上无刺激			

[0807] 组 VII 1%丙二醇在 TBS 中

[0808]

	第 0 天				第 2 天			
测试/眼	13L	13R	14L	14R	13L	13R	14L	14R
I.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0	0	0	0	0
III.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
III.C.	0	1	0	0	1	1	0	1
III.Tot	0	2	0	0	2	2	0	2
计分	0	2	0	0	2	2	0	1
MMTS	0.5-N 无刺激				1.5-PN 基本上无刺激			

[0809] 组 VIII TBS 治疗对照

[0810]

	第 0 天		第 2 天	
测试/眼	15L	15R	15L	15R
I.A.	0	0	0	0
I.B.	0	0	0	0
I.Tot	0	0	0	0
II.A.	0	0	0	0
II.Tot	0	0	0	0
III.A.	0	0	0	0
III.B.	0	0	0	0
III.C.	1	1	1	1
III.Tot	2	2	2	2
计分	2	2	2	2
MMTS	2.0-PN 基本上无刺激		2.0-PN 基本上无刺激	

[0811] MMTS 结果总结

[0812]

组	第 0 天	第 2 天
0.25%低聚物 4 于 Tris 缓冲盐水(TBS)中	1.5-PN 基本上无刺激	0.5-N 无刺激
0.5%低聚物 4 于 Tris 缓冲盐水(TBS)中	6.5-M_1 最低程度的刺激	1.0-N 基本上无刺激
100μM 金合欢醇于 1%丙二醇(PG)和 TBS 中	0.0-N 无刺激	1.5-PN 基本上无刺激
200μM 金合欢醇于 1%丙二醇(PG)和 TBS 中	0.5-N 无刺激	0.5-N 无刺激
0.25%低聚物 4+100μM 金合欢醇于 1% PG 和 TBS 中	3.0-M_1 最低程度的刺激	1.5-PN 基本上无刺激
0.5%低聚物 4+100μM 金合欢醇于 1% PG 和 TBS 中	10.5-M_1 最低程度的刺激	1.0-PN 基本上无刺激
1%丙二醇于 TBS 中	0.5-N 无刺激	1.5-PN 基本上无刺激
Tris 缓冲盐水	2.0-PN 实际上无刺激	2.0-PN 基本上无刺激

[0813] 在 NZW 兔眼毒性模型中进行 7 次局部滴注(每 30min 一次进行 3h)后证明低聚物 4 具有剂量依赖性的眼毒性。0.5%低聚物 4 经测定具有轻微的刺激作用,而 0.25%的低聚物 4 经测定实际上没有刺激作用。向 0.5%和 0.25%两个浓度的低聚物 4 中加入 100μm 金合欢醇在 1%丙二醇中的溶液都增加了毒性。两种制剂经过测定都是轻微的刺激作用。这是与单独的 0.5%低聚物 4 是相同的类目,但是得分却更高。这种分类对于 0.25%低聚物 4 是一个增长。100μm 金合欢醇、200μm 金合欢醇和 1%丙二醇单个测定后都是无刺激作用。Tris 缓冲盐水经测定是基本上无刺激作用的。兔子也证实对于任何测试药物的滴注之后没有不利行为。这表明所有的测试药 物滴注后都不产生刺激作用。在任何治疗的组群中还没有证实真正存在延长或延迟毒性(滴注后 2 天)。在第 2 天仅仅在占所有得分的一些眼中发现了微小的分泌物。尽管 0.5%低聚物 4 和 0.25%低聚物 4(含有 100μm 金合欢醇和 1%丙二醇)的完全制剂都分类成轻微刺激作用,但是 MMTS 对 0.5%低聚物 4 制剂的计分却是该分类中较高的,而 0.25%低聚物 4 制剂是该分类中较低的。这显示出 0.5%低聚物 4 制剂(含有 100μm 金合欢醇和 1%丙二醇)尽管在未感染的眼中是轻微刺激作用,但是可能并不与其它制剂一样适用于金黄色葡萄球菌角膜炎模型的效能研究。0.25%低聚物 4 的完全制剂(含有 100μm 金合欢醇和 1%丙二醇)从毒性角度而言是可接受的。对于其它制剂的实验一般表明,在金黄色葡萄球菌角膜炎效能模型中当更频繁地(21 滴剂对比 7 滴剂)滴注时眼毒性可能会增加。

[0814] 实施例 8:MIC

[0815] 以下实验的一个目的是用于测定两种仿生化合物对氟喹啉酮-敏感的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮-抗药性的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮-敏感的上皮葡萄球菌(凝固酶阴性葡萄球菌)、氟喹啉酮-抗药性的上皮葡萄球菌(凝固酶阴性葡萄球菌)、粘质沙雷氏菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌型、莫拉菌物种(包括卡他莫拉菌)和绿脓杆菌和流感嗜血杆菌的 25 种眼部分离物的 MIC。

[0816] 一般程序:

[0817] 在试管中用水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤培养基培养氟喹啉酮 - 敏感的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮 - 抗药性的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮 - 敏感的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）、氟喹啉酮 - 抗药性的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）、绿脓杆菌和粘质沙雷氏菌加上两种对照物（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌）的 25 种眼部分离物，并在摇床上于 37℃下以 250rpm 培养过夜。

[0818] 用 2％的溶胞马血补充的水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤培养基于试管中培养肺炎链球菌、草绿色链球菌型和莫拉菌物种（包括卡他莫拉菌）加上两种对照物（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌）的 25 种眼部分离物，在 37℃下培养过夜。另外，水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤培养基于试管中培养两种对照物（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌），并在摇床上于 37℃下以 250rpm 培养过夜。

[0819] HTM（嗜血杆菌试验培养基）在试管中用流感嗜血杆菌加上两种对照物（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌）的 25 种眼部分离物培养并于 37℃下培养过夜。另外，水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤培养基于试管中培养两种对照物（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌），并在摇床上于 37℃下以 250rpm 培养过夜。

[0820] 在测试的这天，由在 0.01％乙酸中的 1％原液、在聚丙烯管中的 0.2％ BSA 制备 640μg/mL（对于粘质沙雷氏菌和绿脓杆菌而言浓度是 1280μg/mL）的浓度。

[0821] 在 0.01％乙酸、0.2％ BSA 在用作试验孔板培养储备库的 96 井聚丙烯孔板中实施系列加倍稀释，而获得 10 倍所需测试浓度：640、320、160、80、40、20、10、5、2.5、1.25 和 0.625μg/mL（对于粘质沙雷氏菌和绿脓杆菌而言浓度为 1280、640、320、160、80、40、20、10、5、2.5 和 1.25μg/mL）的测试试剂的系列稀释液。

[0822] 10μL 稀释的 10x 测试药剂从第 2 列到第 12 列（第 1 列是单独的细菌对照，没有肽）加入到 96 井聚丙烯孔板某一行中每一井中。在第 2 列至第 12 列中的测试试剂浓度如下：64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125 和 0.0625μg/mL（对于粘质沙雷氏菌和绿脓杆菌而言浓度为 128、64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25 和 0.125μg/mL）。在 8 行中每行都是相同的肽。一个孔板装有一种测试试剂和 8 种细菌分离物的稀释液。

[0823] 在测试这天，氟喹啉酮 - 敏感的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮 - 抗药性的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮 - 敏感的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）、氟喹啉酮 - 抗药性的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）、粘质沙雷氏菌和绿脓杆菌加上两种对照物（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌）的过夜细菌肉汤培养基，在 5mL 胰酪胨大豆肉汤中稀释，而获得等于 0.5 马克法兰氏浊度标准 (McFarland standard) 的浊度。用于氟喹啉酮 - 敏感的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮 - 抗药性的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮 - 敏感的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）、氟喹啉酮 - 抗药性的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）、粘质沙雷氏菌和绿脓杆菌加上两种对照物（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌）MIC 测试的最终接种体，通过将 0.05mL 调节浊度的样品放入 5mL 水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤中获得。

[0824] 对照细菌 - 两种对照细菌（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌）按照以上进行处理。

[0825] 在测试这天，肺炎链球菌、草绿色链球菌和莫拉菌种（包括卡他莫拉菌）加上两种对照物（金黄色葡萄球菌和大肠杆菌）的过夜细菌肉汤培养基在 5mL 胰酪胨大豆肉汤中稀释，而获得等于 0.5 马克法兰氏浊度标准的浊度。用于肺炎链球菌、草绿色链球菌和莫拉菌种（包括卡他莫拉菌）MIC 测试的最终接种体，通过将 0.1mL 调节浊度的样品放入 5mL 含

2%溶胞马红血细胞的水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤中获得。

[0826] 对照细菌组 #1- 该组对照细菌按照以上肺炎链球菌、草绿色链球菌和莫拉菌种（包括卡他莫拉菌）测试分离物处理方法进行处理；对照细菌经 受测试的肺炎链球菌、草绿色链球菌和莫拉菌种（包括卡他莫拉菌）分离物相同条件。通过采用在水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤中实施的标准方法在 2%溶胞马红血细胞中实施 MIC 测定，而确定该组对照细菌 MIC 是否存在差异。

[0827] 对照细菌组 #2- 向 5mL 不含 2%溶胞马红血细胞的水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤中加入对照细菌，而获得标准接种体浓度。这组对照细菌是确定 PMX 化合物是否处于靶 MIC 的标准对照物。

[0828] 在测试这天，嗜血杆菌物种的过夜细菌肉汤培养基在 5mL 胰酪胨大豆肉汤中稀释，而获得等于 0.5 马克法兰氏浊度标准的浊度。通过将 0.1mL 调节浊度的样品放入 5mL HTM 培养基中获得嗜血杆菌物种 MIC 测试的最终接种体。

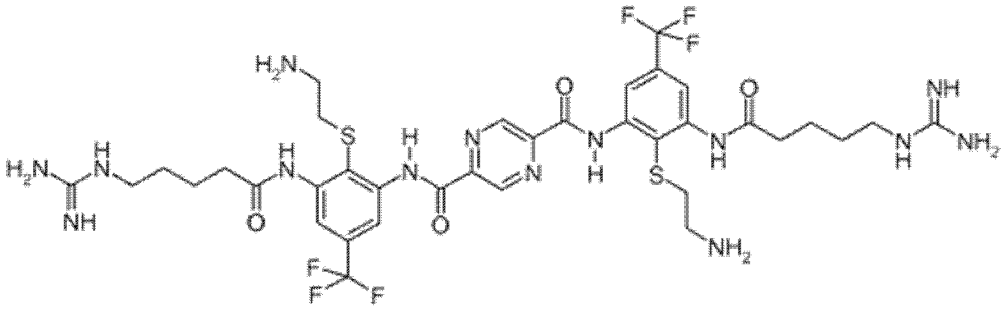
[0829] 对照细菌组 #1- 这组对照细菌按照以上流感嗜血杆菌测试分离物的处理方法进行处理；对照细菌经受测试流感嗜血杆菌分离物相同的条件。通过采用在水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤中实施的标准方法在 HTM 肉汤中实施 MIC 测定，而确定该组对照细菌 MIC 是否存在差异。

[0830] 对照细菌组 #2- 向 5mL 水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤中加入对照细菌，而获得标准接种体浓度。这组对照细菌是确定 PMX 化合物是否处于靶 MIC 的标准对照物。

[0831] 90μL 细菌悬浮物分散于第 1 列至第 12 列的每一井中。每一种细菌分离物放置于含有测试药剂的 96 井聚丙烯孔板的一行中。孔板在室温下放置于摇床上 15min，然后在 37℃下培养过夜。按照抑制可视细菌生长的药物最低浓度，可视化地测定 MIC。

[0832] 2 种化合物的低聚物 4 和低聚物 5 的 MIC 采用 True Epistat 统计软件 (True Epistat，Richardson，TX) 用邓肯多重对比检验 (Duncan's Multiple Comparisons Test) 与 Kruskal-Wallis ANOVA 进行统计对照。

[0833]



[0834] 低聚物 5

[0835]

低聚物	MIC（μg/mL）	
	大肠杆菌 D31	金黄色葡萄球菌 ATCC27660
低聚物 4	0.78	0.098
低聚物 5	1.56	0.78

[0836]

化合物	大肠杆菌实验室菌株D31	金黄色葡萄球菌ATCC27660	粪肠球菌ATCC 29212	绿脓杆菌ATCC 10145	肺炎克雷伯氏杆菌实验室菌株KP10
低聚物 4	0.78	0.098	0.78	12.5	0.78
低聚物 5	1.56	0.78	1.56	>100	1.56

[0837] 在分离物编号之前有“K”的分离物是指它们是从角膜炎病例中分离出来的。在分离物编号之前有“E”的分离物是指它们是从眼内炎病例中分离出来的。在分离物编号之前有“B”的分离物是指它们是从眼睑炎和/或结膜炎病例中分离出来的。大多数肺炎链球菌分离物都来自结膜炎病例。“氟喹啉酮-抗药性的”是指细菌对于第2代氟喹啉酮环丙沙星和氧氟沙星是抗药性的，但没必要对于通过CLSI血清标准的第4代氟喹啉酮加替沙星和莫西沙星也是抗药性的。

[0838] 氟喹啉酮-敏感的金黄色葡萄球菌 MIC μg/mL

[0839]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1-E402	0.25	0.5
2-E1512	0.25	0.25
3-E253	0.25	0.25
4-K1518	0.25	0.125
5-K1525	0.125	0.125
6-K1663	0.5	0.125
7-K1648	0.25	0.125
8-K1646	0.25	0.25
9-K1642	0.5	0.25
10-K1638	0.5	0.25
11-K1628	0.25	0.25
12-K1618	0.5	0.125
13-K1617	0.25	0.25
14-K1611	0.25	0.25
15-K1607	0.25	0.25
16-K1600	0.25	0.125
17-K1591	0.25	0.5
18-K1585	0.25	0.25
19-K1583	0.25	0.25
20-K1574	0.25	0.25
21-K1566	0.25	0.25
22-K1551	0.25	0.125
23-K1545	0.25	0.25
24-K1540	0.25	0.25
25-K1530	0.25	0.5
大肠杆菌 D31	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	2(0.098)	16(0.78)

[0840] 对于对照细菌（大肠杆菌、金黄色葡萄球菌）在括号内。

[0841] 氟喹啉酮-敏感的金黄色葡萄球菌

[0842] MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计

[0843]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	QSSA-A	QSSA-A	
1	0.125	0.125	
2	0.250	0.125	
3	0.250	0.125	
4	0.250	0.125	
5	0.250	0.125	
6	0.250	0.125	
7	0.250	0.125	
8	0.250	0.250	
9	0.250	0.250	
10	0.250	0.250	
11	0.250	0.250	
12	0.250	0.250	
13	0.250	0.250	MIC_{50}
14	0.250	0.250	
15	0.250	0.250	
16	0.250	0.250	
17	0.250	0.250	
18	0.250	0.250	
19	0.250	0.250	
20	0.250	0.250	
21	0.250	0.250	
22	0.500	0.250	MIC_{90}
23	0.500	0.500	
24	0.500	0.500	
25	0.500	0.500	

[0844] 描述统计

[0845] 变量	N	N*	平均数	SE平均数	StDev	最小值	中值	最大值
[0846] 低聚物4QSSA	25	0	0.2850	0.0198	0.0990	0.1250	0.2500	0.5000
[0847] 低聚物5QSSA	25	0	0.2450	0.0222	0.1111	0.1250	0.2500	0.5000

[0848] 结果总结

	MIC_{50}	MIC_{90}	中值MIC	MIC范围
[0850] 低聚物4	0.25μg/mL	0.25μg/mL	0.25μg/mL	0.125-0.5μg/mL
[0851] 低聚物5	0.25μg/mL	0.5μg/mL	0.25μg/mL	0.125-0.5μg/mL

[0852] 曼-惠特尼检验(Mann-Whitney test)和CI:低聚物4QSSA,低聚

[0853] 物5QSSA

[0854]	N	中值

[0855] 低聚物 4QSSA 25 0.2500

[0856] 低聚物 5QSSA 25 0.2500

[0857] ETA1-ETA2 点估计值为 0.0000

[0858] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (-0.0000,0.1250)

[0859] W = 712.5

[0860] ETA1 = ETA2 对 ETA1 not = ETA2 的检验在 0.1483 处是显著的

[0861] 该检验在 0.0731NS 处是显著的 (已对结调整)

[0862] 氟喹啉酮 - 抗药性的金黄色葡萄球菌 MIC μg/mL

[0863]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1-E504	0.25	0.5
2-E475	0.25	0.25
3-E442	0.25	0.25
4-E427	0.5	0.5
5-E425	0.25	0.25
6-E424	0.25	0.25
7-E417	1	0.25
8-E407	0.25	0.125
9-E401	0.25	0.25
10-K1659	0.25	0.25
11-E96	0.125	0.25
12-E379	0.5	0.5
13-E369	0.125	0.5
14-E361	0.25	0.25
15-E339	0.25	0.25
16-E333	0.25	0.125
17-E332	0.25	0.25
18-E327	0.5	0.25
19-E325	0.5	0.25
20-K950	0.5	0.25
21-K839	0.25	0.25
22-K1679	0.25	0.25
23-K1677	0.25	0.5
24-K1672	0.25	0.25
25-K1670	0.25	0.25
大肠杆菌 D31	1(0.78)	4(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	1(0.098)	8(0.78)

[0864] 对照细菌 (大肠杆菌,金黄色葡萄球菌) 的 MIC 在括号内。

[0865] 氟喹啉酮 - 抗药性的金黄色葡萄球菌

[0866] MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计

[0867]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	QRSA-A	QRSA-A	
1	0.125	0.125	
2	0.125	0.125	
3	0.250	0.250	
4	0.250	0.250	
5	0.250	0.250	
6	0.250	0.250	
7	0.250	0.250	
8	0.250	0.250	
9	0.250	0.250	
10	0.250	0.250	
11	0.250	0.250	
12	0.250	0.250	
13	0.250	0.250	MIC50
14	0.250	0.250	
15	0.250	0.250	
16	0.250	0.250	
17	0.250	0.250	
18	0.250	0.250	
19	0.250	0.250	
20	0.500	0.250	
21	0.500	0.500	
22	0.500	0.500	MIC90
23	0.500	0.500	
24	0.500	0.500	
25	1.000	0.500	

[0868] 描述统计

[0869] 变量	N	N*	平均数	SE平均数	StDev	最小值	中值	最大值
[0870] 低聚物 4QRSA	25	0	0.3200	0.0361	0.1807	0.1250	0.2500	1.0000
[0871] 低聚物 5QRSA	25	0	0.2900	0.0225	0.1125	0.1250	0.2500	0.5000

[0872] 结果的总结

[0873]	MIC_{50}	MIC_{90}	中值 MIC	MIC 的范围
[0874] 低聚物 4	0.25 μg/mL	0.5 μg/mL	0.25 μg/mL	0.125-1.0 μg/mL
[0875] 低聚物 5	0.25 μg/mL	0.5 μg/mL	0.25 μg/mL	0.125-0.5 μg/mL

[0876] 曼 - 惠特尼检验和 CI :低聚物 4QRSA,低聚物 5QRSA

[0877]	N	中值
[0878] 低聚物 4QRSA	25	0.2500
[0879] 低聚物 5QRSA	25	0.2500

[0880] ETA1-ETA2 点估计值为 -0.0000

[0881] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (-0.0000,0.0000)

[0882] W = 651.5

[0883] ETA1 = ETA2 对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.7934 处是显著的该检验在 0.7450NS 处是显著的（已对结调整）

[0884] 对照细菌

[0885] 在用氟喹啉酮-敏感的金黄色葡萄球菌和氟喹啉酮-抗药性的金黄色葡萄球菌实施的第一组 MIC 期间，对照细菌（大肠杆菌 D31 和金黄色葡萄球菌 ATCC 27660）对于低聚物 4 和低聚物 5 两种低聚物的 MIC 比以下所示的那些都高得多。

[0886]

对照分离物	MIC 检验的对照	低聚物 4	低聚物 5
大肠杆菌 D31	SA-FQS	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SA-FQS	2(0.098)	16(0.78)
大肠杆菌 D31	SA-FQR	1(0.78)	4(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SA-FQR	1(0.098)	8(0.78)

[0887] 对照细菌（大肠杆菌、金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。

[0888] 新组 MIC 采用低聚物 4 和低聚物 5 两种低聚物和对照细菌，的新批次一式四份实施。实验结果如下：

[0889]

对照分离物	MIC 检验的对照	低聚物 4	低聚物 5
大肠杆菌 D31	仅对照 1	1(0.78)	8(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	仅对照 1	0.25(0.098)	0.25(0.78)
大肠杆菌 D31	仅对照 2	1(0.78)	8(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	仅对照 2	0.25(0.098)	0.25(0.78)
大肠杆菌 D31	仅对照 3	1(0.78)	8(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	仅对照 3	0.25(0.098)	0.5(0.78)
大肠杆菌 D31	仅对照 4	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	仅对照 4	0.5(0.098)	0.5(0.78)

[0890] 对照细菌（大肠杆菌，金黄色葡萄球菌）MIC 在括号中。

[0891] 尽管低聚物 5 对大肠杆菌 D31 的 MIC 保持较高，但是金黄色葡萄球菌 ATCC 27660 的 MIC 对于低聚物 4 和低聚物 5 都较高，而低聚物 4 对于大肠杆菌 D31 却处于先前获得 MIC 可接受范围内（1 至 2 双倍稀释）。这就可以决定，采用用于所有随后的 MIC 测定的新批次低聚物 4 和低聚物 5 继续进行 MIC 测定。

[0892] 由于低聚物 4 和低聚物 5 对于氟喹啉酮-敏感的金黄色葡萄球菌氟喹啉酮-抗药性的金黄色葡萄球菌的 MIC 都类似于先前实施的对照金黄色葡萄球菌 ATCC 27660MIC，这些采用第一批次的药物实施的 MIC 采用新批次的化合物并不会重复。

[0893] 上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）

[0894] 氟喹啉酮-敏感的 MIC μg/mL

[0895]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1-E511	0.25	0.25
2-E489	0.125	0.125
3 - E491	0.125	0.125
4 - E476	0.25	0.25
5 - E473	0.25	0.125
6 - E462	0.125	0.125
7 - E460	0.125	0.125
8 - E453	0.125	0.125
9 - E448	0.125	0.125
10 - E443	<0.0625	<0.0625
11 - E441	<0.0625	0.125
12 - E438	0.125	0.125
13 - E437	0.125	0.125
14 - E434	0.125	0.125
15 - E433	0.125	0.125
16 - E430	<0.0625	0.125
17 - E420	0.125	0.125
18 - E419	0.125	0.125
19-E403	0.125	0.125
20 - E394	0.125	0.125
21 - E393	0.125	0.125
22 - E328	0.25	0.25
23 - E382	0.125	0.125
24 - E381	0.125	0.25
25 - E372	0.25	<0.0625
大肠杆菌 D31	1（0.78）	4（1.56）
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	0.25（0.098）	0.25（0.78）

[0896] 对照细菌（大肠杆菌，金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。

[0897] 上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）

[0898] 氟喹啉酮 - 敏感的 MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计

[0899] 出于统计计算目的，用 0.03125 代替 <0.0625。

[0900]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	QSSE-A	QSSE-A	
1	0.03125	0.03125	
2	0.03125	0.03125	
3	0.03125	0.12500	
4	0.12500	0.12500	
5	0.12500	0.12500	
6	0.12500	0.12500	
7	0.12500	0.12500	
8	0.12500	0.12500	
9	0.12500	0.12500	
10	0.12500	0.12500	
11	0.12500	0.12500	
12	0.12500	0.12500	
13	0.12500	0.12500	MIC_{50}
14	0.12500	0.12500	
15	0.12500	0.12500	
16	0.12500	0.12500	
17	0.12500	0.12500	
18	0.12500	0.12500	
19	0.12500	0.12500	
20	0.12500	0.12500	
21	0.25000	0.12500	
22	0.25000	0.25000	MIC_{90}
23	0.25000	0.25000	
24	0.25000	0.25000	
25	0.25000	0.25000	

[0901] 描述统计

[0902]

变量	N	N*	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中 值	最大值
低聚物 4QSSE	25	0	0.1388	0.0129	0.0645	0.0313	0.1250	0.2500
低聚物 5QSSE	25	0	0.1375	0.0113	0.0563	0.0313	0.1250	0.2500

[0903] 结果总结

[0904]

	MIC_{50}	MIC_{90}	中值 MIC	MIC 范围
低聚物 4	0.125 μg/mL	0.25 μg/mL	0.125 μg/mL	0.03125-0.25 μg/mL
低聚物 5	0.125 μg/mL	0.25 μg/mL	0.125 μg/mL	0.03125-0.25 μg/mL

[0905] 曼 - 惠特尼检验和 CI :低聚物 4QSSE,低聚物 5QSSE

[0906]

	N	中值
[0907] 低聚物 4QSSE	25	0.12500
[0908] 低聚物 5QSSE	25	0.12500

[0909] ETA1-ETA2 点估计值为 0.00000

[0910] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (-0.00002,0.00000)

[0911] W=638.5

[0912] ETA1=ETA2 对 ETA1 not=ETA2 的检验在 0.9923 处是显著的该检验在 0.9902NS 处是显著的（已对结调整）

[0913] 上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）

[0914] 氟喹啉酮 - 抗药性的 MIC μg/mL

[0915]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1 - E515	0.125	0.125
2 - E514	<0.0625	0.125
3 - E513	0.125	0.125
4 - E510	<0.0625	0.125
5 - E509	0.125	0.125
6 - E508	0.125	0.125
7 - E505	0.125	0.125
8 - E503	0.125	0.125
9 - E502	0.125	0.25
10-E499	0.125	0.25
11 - E498	0.125	0.125
12 - E494	<0.0625	0.125
13 - E493	0.125	0.125
14 - E485	0.125	0.125
15 - E487	0.125	<0.0625
16 - E486	<0.0625	0.125
17 - E480	0.125	0.125
18 - E475	0.25	0.125
19 - E471	0.125	0.125
20 - E458	0.125	0.125
21 - E452	0.25	0.5
22 - E450	0.125	0.125
23 - E440	0.25	0.125
24 - E446	0.125	<0.0625
25 - E444	0.25	0.25
大肠杆菌 D31	1（0.78）	4（1.56）
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	0.25（0.098）	0.25（0.78）

[0916] 对照细菌（大肠杆菌，金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。

[0917] 氟喹啉酮 - 抗药性的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计

[0918] 出于统计计算的目的，用 0.03125 代替＜ 0.0625

[0919]

行	低聚物 4 QRSE-A	低聚物 5 QRSE-A	
1	0.03125	0.03125	
2	0.03125	0.03125	
3	0.03125	0.12500	
4	0.03125	0.12500	
5	0.12500	0.12500	
6	0.12500	0.12500	
7	0.12500	0.12500	
8	0.12500	0.12500	
9	0.12500	0.12500	
10	0.12500	0.12500	
11	0.12500	0.12500	
12	0.12500	0.12500	
13	0.12500	0.12500	MIC_{50}
14	0.12500	0.12500	
15	0.12500	0.12500	
16	0.12500	0.12500	
17	0.12500	0.12500	
18	0.12500	0.12500	
19	0.12500	0.12500	
20	0.12500	0.12500	
21	0.12500	0.12500	
22	0.25000	0.25000	MIC_{90}
23	0.25000	0.25000	
24	0.25000	0.25000	
25	0.25000	0.50000	

[0920] 描述统计

[0921] 变量	N	N*	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中值	最大值
[0922] 低聚物 4QRSE	25	0	0.1300	0.0127	0.0636	0.0313	0.1250	0.2500
[0923] 低聚物 5QRSE	25	0	0.1475	0.0179	0.0895	0.0313	0.1250	0.5000

[0924] 结果总结

[0925]	MIC_{50}	MIC_{90}	中值 MIC	MIC 范围
[0926] 低聚物 4	0.125μg/mL	0.25μg/mL	0.125μg/mL	0.03125-0.25μg/mL
[0927] 低聚物 5	0.125μg/mL	0.25μg/mL	0.125μg/mL	0.03125-0.5μg/mL

[0928] 曼 - 惠特尼检验和 CI :低聚物 4QRSE,低聚物 5QRSE

[0929]	N	中值
[0930] 低聚物 4QRSE	25	0.12500
[0931] 低聚物 5QRSE	25	0.12500

[0932] ETA1-ETA2 点估计值为 -0.00000

[0933] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (0.00001, -0.00002)

[0934] W = 614.5

[0935] ETA1 = ETA2 对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.6624 处是显著的

[0936] 该检验在 0.5800NS 处是显著的（已对结调整）

[0937] 粘质沙雷氏菌 MIC μg/mL

[0938]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1 - K1681	32	>128
2 - K1674	32	>128
3 - K1558	4	>128
4 - K1538	16	>128
5 - K1503	32	>128
6 - K1216	4	>128
7 - K1496	8	>128
8 - K1481	2	>128
9 - K1470	32	>128
10 - K1468	2	>128
11 - K1467	32	>128
12 - K1462	16	>128
13 - K1461	8	128
14 - K1413	16	>128
15 - K1402	0.25	8
16 - K1357	1	>128
17 - K1351	0.5	64
18 - K1327	8	>128
19 - K1321	8	>128
20 - K1315	16	>128
21 - K1306	8	>128
22 - K1290	8	>128
23 - K1265	8	>128
24 - K1263	8	>128
25 - K1239	8	>128
大肠杆菌 D31	0.5（0.78）	4（1.56）
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	0.25（0.098）	0.5（0.78）

[0939] 对照细菌（大肠杆菌，金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。

[0940] 粘质沙雷氏菌

[0941] MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计出于统计计算的目的，用 256 代替 > 128

[0942]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	SM-A	SM-A	
1	0.25	8	
2	0.50	64	
3	1.00	128	
4	2.00	256	
5	2.00	256	
6	4.00	256	
7	4.00	256	
8	8.00	256	
9	8.00	256	
10	8.00	256	
11	8.00	256	
12	8.00	256	
13	8.00	256	MIC_{50}
14	8.00	256	
15	8.00	256	
16	8.00	256	
17	16.00	256	
18	16.00	256	
19	16.00	256	
20	16.00	256	
21	32.00	256	
22	32.00	256	MIC_{90}
23	32.00	256	
24	32.00	256	
25	32.00	256	

[0943] 描述统计

[0944]

变量	N	N*	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中值	最大值
[0945] 低聚物 4SM	25	0	12.39	2.21	11.04	0.25	8.00	32.00
[0946] 低聚物 5SM	25	0	233.3	13.0	65.1	8.0	256.0	256.0

[0947] 结果总结

[0948]

	MIC_{50}	MIC_{90}	中值 MIC	MIC 范围
[0949] 低聚物 4	8 μ g/mL	32 μ g/mL	8 μ g/mL	0.25-32 μ g/mL
[0950] 低聚物 5	256 μ g/mL	256 μ g/mL	256 μ g/mL	8-256 μ g/mL

[0951] 曼 - 惠特尼检验和 CI :低聚物 4SM,低聚物 5SM

[0952]

	N	中值
[0953] 低聚物 4SM	25	8.00
[0954] 低聚物 5SM	25	256.00

[0955] ETA1-ETA2 点估计值为 -248.00

[0956] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (-247.98,-239.99)

[0957] W = 338.5

[0958] ETA1 = ETA2 对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0000 处是显著的

[0959] 该检验在 0.0000 处是显著的（已对结调整）

[0960] 低聚物 4 >低聚物 5（更有效>不太有效）

[0961] 绿脓杆菌 MIC μg/mL

[0962]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1- K1673	2	32
2 - K1668	2	64
3 - K1662	2	64
4 - K1657	2	64
5 - K1651	4	128
6 - K1649	4	64
7 - K1564	8	>128
8 - K1636	0.5	4.0
9 - K1634	2	128
10 - K1633	4	64
11 - K1632	4	64
12-K1631	8	64
13 - K1629	4	64
14 - K1627	2	64
15 - K1626	8	128
16 - K1625	4	64
17 - K1562	4	128
18 - K1613	4	32
19 - K1553	2	128
20 - K1594	2	64
21 - K1588	4	128
22 - K1554	4	128
23 - K1580	2	32
24 - K1577	2	64
25 - K1576	4	128
大肠杆菌 D31	0.5（0.78）	8（1.56）
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	0.5（0.098）	0.25（0.78）

[0963] 对照细菌（大肠杆菌,金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。

[0964] 绿脓杆菌

[0965] MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计处于统计计算的目的,用 256 代替> 128。

[0966]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	PA-A	PA-A	
1	0.5	4	
2	2.0	32	
3	2.0	32	
4	2.0	32	
5	2.0	64	
6	2.0	64	
7	2.0	64	
8	2.0	64	
9	2.0	64	
10	2.0	64	
11	2.0	64	
12	4.0	64	
13	4.0	64	MIC_{50}
14	4.0	64	
15	4.0	64	
16	4.0	64	
17	4.0	128	
18	4.0	128	
19	4.0	128	
20	4.0	128	
21	4.0	128	
22	4.0	128	MIC_{90}
23	8.0	128	
24	8.0	128	
25	8.0	256	

[0967] 描述统计

[0968] 变量	N	N*	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中值	最大值
[0969] 低聚物 4PA	25	0	3.540	0.398	1.989	0.500	4.000	8.000
[0970] 低聚物 5PA	25	0	85.9	10.4	51.8	4.0	64.0	256.0

[0971] 结果总结

	MIC_{50}	MIC_{90}	中值 MIC	MIC 范围
[0973] 低聚物 4	4 μ g/mL	4 μ g/mL	4 μ g/mL	0.5-8 μ g/mL
[0974] 低聚物 5	64 μ g/mL	128 μ g/mL	64 μ g/mL	4-256 μ g/mL

[0975] 曼 - 惠特尼检验和 CI :低聚物 4PA,低聚物 5PA

	N	中值
[0977] 低聚物 4PA	25	4.00
[0978] 低聚物 5PA	25	64.00

[0979] ETA1-ETA2 点估计值为 -62.00

[0980] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (-120.00,-60.00)

[0981] W = 333.5

[0982] ETA1 = ETA2 对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0000 处是显著的该检验在 0.0000 处是显著的（已对结调整）

[0983] 低聚物 4 >低聚物 5（更有效>不太有效）

[0984] 肺炎链球菌 MIC μg/mL

[0985]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1-B1386	> 64	> 64
2-B1380	1	4
3-B1378	1	0.5
4-B1377	2	8
5-B1373	1	8
6-B1367	1	16
7-B1355	2	8
8-B1353	1	4
9-B1351	1	1
10-B1339	1	2
11-B1337	0.5	1
12-B1335	2	1
13-B1334	1	1
14-B1333	1	1
15-B1255	0.5	1
16-B1288	1	8
17-B1287	1	16
18-B1272	0.5	1
19-B1264	0.5	1
20-B1252	1	16
21-B1245	0.5	2
22-B1211	1	8
23-B1213	1	16
24-B1208	0.5	8
25-B1214	1	4
大肠杆菌 D31*	2	2
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660*	1	1
大肠杆菌 D31**	0.5(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660**	0.25(0.098)	2(0.78)

[0986] * 对照细菌组 #1 ;** 对照细菌组 #2 ;（对照细菌（大肠杆菌,金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。）

[0987] 肺炎链球菌

[0988] MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计

[0989] 处于统计计算目的,用 128 代替> 64。

[0990]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	SP-A	SP-A	
1	0.5	0.5	
2	0.5	1.0	
3	0.5	1.0	
4	0.5	1.0	
5	0.5	1.0	
6	0.5	1.0	
7	1.0	1.0	
8	1.0	1.0	
9	1.0	1.0	
10	1.0	2.0	
11	1.0	2.0	
12	1.0	4.0	
13	1.0	4.0	MIC_{50}
14	1.0	4.0	
15	1.0	8.0	
16	1.0	8.0	
17	1.0	8.0	
18	1.0	8.0	
19	1.0	8.0	
20	1.0	8.0	
21	1.0	16.0	
22	2.0	16.0	MIC_{90}
23	2.0	16.0	
24	2.0	16.0	
25	128.0	128.0	

[0991] 描述统计

[0992]

变量	N	N*	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中值	最大值
[0993] 低聚物 4SP	25	0	6.08	5.08	25.40	0.50	1.00	128.00
[0994] 低聚物 5SP	25	0	10.58	5.01	25.05	0.50	4.00	128.00

[0995] 结果总结

[0996]

	MIC_{50}	MIC_{90}	中值 MIC	MIC 范围
[0997] 低聚物 4	1 μ g/mL	2 μ g/mL	1 μ g/mL	0.5-128 μ g/mL
[0998] 低聚物 5	4 μ g/mL	16 μ g/mL	4 μ g/mL	4-128 μ g/mL

[0999] 曼 - 惠特尼检验和 CI :低聚物 4SP,低聚物 5SP

[1000]

	N	中值
[1001] 低聚物 4SP	25	1.000
[1002] 低聚物 5SP	25	4.000

[1003] ETA1-ETA2 点估计值为 -3.000

[1004] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (-6.999, -0.499)

[1005] W = 457.5

[1006] ETA1 = ETA2 对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0005 处是显著的

[1007] 该检验在 0.0002 处是显著的（已对结调整）

[1008] 低聚物 4 >低聚物 5（更有效>不太有效）

[1009] 草绿色链球菌组 MIC μg/mL

[1010]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1-K1684	2	8
2-K1680	4	64
3-E546	1	8
4-E272	2	16
5-E506	16	> 64
6-E496	1	0.5
7-E456	4	16
8-E432	4	8
9-E423	4	> 64
10-E418	8	> 64
11-E412	2	8
12-E409	8	32
13-E405	4	> 64
14-E404	32	> 64
15-E396	16	32
16-E262	1	4
17-E362	4	16
18-E359	4	32
19-E348	8	16
20-E344	4	4
21-E308	4	4
22-E294	4	2
23-E292	4	0.5
24-E285	4	0.5
25-E265	1	8
大肠杆菌 D31*	2	2
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660*	2	1
大肠杆菌 D31**	0.5(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660**	1(0.098)	1(0.78)

[1011] *对照细菌组 #1 ;**对照细菌组 #2 ;（对照细菌（大肠杆菌，金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。）

[1012] 草绿色链球菌组

[1013] MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计

[1014] 处于统计计算目的，用 128 代替> 64。

[1015]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	SV-A	SV-A	
1	1	0.5	
2	1	0.5	
3	1	0.5	
4	1	2.0	
5	2	4.0	
6	2	4.0	
7	2	4.0	
8	4	8.0	
9	4	8.0	
10	4	8.0	
11	4	8.0	
12	4	8.0	
13	4	16.0	MIC_{50}
14	4	16.0	
15	4	16.0	
16	4	16.0	
17	4	32.0	
18	4	32.0	
19	4	32.0	
20	8	64.0	
21	8	128.0	
22	8	128.0	MIC_{90}
23	16	128.0	
24	16	128.0	
25	32	128.0	

[1016] 描述统计

[1017] 变量	N	N*	平均数	SE平均数	StDev	最小值	中值	最大值
[1018] 低聚物4SV	25	0	5.84	1.34	6.72	1.00	4.00	32.00
[1019] 低聚物5SV	25	0	36.78	9.72	48.59	0.50	16.00	128.00

[1020] 结果总结

	MIC_{50}	MIC_{90}	中值MIC	MIC范围
[1021]				
[1022] 低聚物4	4μg/mL	8μg/mL	4μg/mL	1-32μg/mL
[1023] 低聚物5	16μg/mL	128μg/mL	16μg/mL	0.5-128μg/mL

[1024] 曼-惠特尼检验和CI:低聚物4SV,低聚物5SV

[1025]	N	中值
[1026] 低聚物4SV	25	4.00
[1027] 低聚物5SV	25	16.00

[1028] ETA1-ETA2 点估计值为 -7.00

[1029] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (-23.99, -3.01)

[1030] W = 487.5

[1031] ETA1 = ETA2 对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0037 处是显著的

[1032] 该检验在 0.0031 处是显著的（已对结调整）

[1033] 低聚物 4 >低聚物 5（更有效>不太有效）

[1034] 莫拉菌物种 & 组合的卡他莫拉菌

[1035] MS =莫拉菌物种 ;MC =黏膜炎莫拉菌

[1036]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1-K1614-MS	16	64
2-K1661-MS	32	16
3-K1643-MS	64	0.125
4-K1640-MS	8.0	8.0
5-B1431-MS	32	0.5
6-B1429-MS	1	1
7-B1418-MS	32	0.25
8-K1784-MS	64	0.25
9-K1773-MS	64	0.25
10-K1369-MS	2.0	2.0
11-B1275-MS	2.0	0.125
12-B1221-MS	2.0	0.125
13-B1172-MS	> 64	> 64
14-E542-MS	2.0	2.0
15-K678-MS	2.0	0.5
16-K660-MS	2.0	0.25
17-K599-MC	0.5	0.25
18-K1650-MC	64	0.25
19-K1373-MC	1.0	0.125
20-K1553-MC	4.0	2.0
21-K1453-MC	4.0	64
22-K1227-MC	2.0	1.0
23-B1102-MC	1.0	0.5
24-K1819-MC	4.0	32
25-K1855-MC	2.0	8.0
大肠杆菌 D31*	4	2
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660*	1	1
大肠杆菌 D31**	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660**	0.5(0.098)	0.5(0.78)

[1037] * 对照细菌组 #1 ;** 对照细菌组 #2 ;（对照细菌（大肠杆菌，金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。）

[1038] 莫拉菌物种 & 组合的卡他莫拉菌

[1039] MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计

[1040] 出于统计计算目的，用 128 代替> 64。

[1041]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	MS-A	MS-A	
1	0.5	0.125	
2	1.0	0.125	
3	1.0	0.125	
4	1.0	0.125	
5	2.0	0.250	
6	2.0	0.250	
7	2.0	0.250	
8	2.0	0.250	
9	2.0	0.250	
10	2.0	0.250	
11	2.0	0.500	
12	2.0	0.500	
13	4.0	0.500	MIC_{50}
14	4.0	1.000	
15	4.0	1.000	
16	8.0	2.000	
17	16.0	2.000	
18	32.0	2.000	
19	32.0	8.000	
20	32.0	8.000	
21	64.0	16.000	
22	64.0	32.000	MIC_{90}
23	64.0	64.000	
24	64.0	64.000	
25	128.0	128.000	

[1042] 描述统计

[1043] 变量 N N* 平均数 SE 平均数 StDev 最小值 中值 最大值

[1044] 低聚物 4MS 25 0 21.42 6.43 32.13 0.50 4.00 128.00

[1045] 低聚物 5MS 25 0 13.26 6.00 30.00 0.13 0.50 128.00

[1046] 结果总结

[1047] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1048] 低聚物 4 4 μg/mL 64 μg/mL 4 μg/mL 0.5-128 μg/mL

[1049] 低聚物 5 0.5 μg/mL 32 μg/mL 0.5 μg/mL 0.125-128 μg/mL

[1050] 曼 - 惠特尼检验和 CI :低聚物 4MS,低聚物 5MS

[1051] N 中值

[1052] 低聚物 4MS 25 4.00

[1053] 低聚物 5MS 25 0.50

[1054] ETA1-ETA2 点估计值为 1.75

[1055] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (0.75,6.00)

[1056] W = 785.0

[1057] ETA1 = ETA2 对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0043 处是显著的

[1058] 该检验在 0.0040 处是显著的（已对结调整）

[1059] 低聚物 4 >低聚物 5（更有效>不太有效）

[1060] 流感嗜血杆菌 MIC μg/mL

[1061]

分离物	低聚物 4	低聚物 5
1-B1359	8	> 64
2-B1346	8	> 64
3-B1345	8	> 64
4-B1343	8	> 64
5-B1338	4	16
6-B1332	8	64
7-B1331	8	> 64
8-B1330	8	> 64
9-B1379	16	8
10-B1378	8	4
11-B1313	4	2
12-B1477	8	4
13-B1286	8	2
14-B1282	32	8
15-B1291	8	16
16-B1280	8	16
17-B1279	16	64
18-B1260	8	16
19-B1238	2	8
20-B1209	4	8
21-B1249	4	16
22-B1248	8	4
23-B1244	8	32
24-B1419	4	32
25-B1222	8	> 64
大肠杆菌 D31*	8	16
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660*	4	4
大肠杆菌 D31**	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660**	0.5(0.098)	0.5(0.78)

[1062] * 对照细菌组 #1 ;** 对照细菌组 #2 ;（对照细菌（大肠杆菌,金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。）

[1063] 流感嗜血杆菌

[1064] MIC_{50} 和 MIC_{90} 测定和统计

[1065] 出于统计计算目的,用 128 代替> 64。

[1066]

	低聚物 4	低聚物 5	
行	HI-A	HI-A	
1	2	2	
2	4	2	
3	4	4	
4	4	4	
5	4	4	
6	4	8	
7	8	8	
8	8	8	
9	8	8	
10	8	16	
11	8	16	
12	8	16	
13	8	16	MIC_{50}
14	8	16	
15	8	32	
16	8	32	
17	8	64	
18	8	64	
19	8	128	
20	8	128	
21	8	128	
22	8	128	MIC_{90}
23	16	128	
24	16	128	
25	32	128	

[1067] 描述统计

[1068] 变量 N N* 平均数 SE平均数 StDev 最小值 中值 最大值

[1069] 低聚物4HI 25 0 8.56 1.16 5.82 2.00 8.00 32.00

[1070] 低聚物5HI 25 0 48.6 10.6 53.0 2.0 16.0 128.0

[1071] 结果总结

[1072] MIC_{50} MIC_{90} 中值MIC MIC范围

[1073] 低聚物4 8μg/mL 8μg/mL 8μg/mL 2-32μg/mL

[1074] 低聚物5 16μg/mL 128μg/mL 16μg/mL 2-128μg/mL

[1075] 曼-惠特尼检验和CI:低聚物4HI,低聚物5HI

[1076] N 中值

[1077] 低聚物4HI 25 8.00

[1078] 低聚物 5HI 25 16.00

[1079] ETA1-ETA2 点估计值为 -8.00

[1080] ETA1-ETA2 的 95.2 百分数 CI 为 (-56.00,0.00)

[1081] W = 493.5

[1082] ETA1 = ETA2 对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0054 处是显著的

[1083] 该检验在 0.0038 处是显著的（已对结调整）

[1084] 低聚物 4 >低聚物 5（更有效>不太有效）

[1085] 结果总结

[1086] 每天 MIC 检验的对照细菌 MIC 测试 MIC[μg/mL]

[1087]

对照分离物	MIC 检验的对照	低聚物 4	低聚物 5
大肠杆菌 D31	SA-FQS	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SA-FQS	2(0.098)	16(0.78)
大肠杆菌 D31	SA-FQR	1(0.78)	4(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SA-FQR	1(0.098)	8(0.78)
大肠杆菌 D31	仅对照 1	1(0.78)	8(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	仅对照 1	0.25(0.098)	0.25(0.78)
大肠杆菌 D31	仅对照 2	1(0.78)	8(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	仅对照 2	0.25(0.098)	0.25(0.78)
大肠杆菌 D31	仅对照 3	1(0.78)	8(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	仅对照 3	0.25(0.098)	0.5(0.78)
大肠杆菌 D31	仅对照 4	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	仅对照 4	0.5(0.098)	0.5(0.78)
大肠杆菌 D31	SE-FQS	1(0.78)	4(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SE-FQS	0.25(0.098)	0.25(0.78)
大肠杆菌 D31	SE-FQR	1(0.78)	4(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SE-FQR	0.25(0.098)	0.25(0.78)
大肠杆菌 D31	SM	0.5(0.78)	4(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SM	0.25(0.098)	0.5(0.78)
大肠杆菌 D31	PA	0.5(0.78)	8(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	PA	0.5(0.098)	0.25(0.78)
大肠杆菌 D31	SP	0.5(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SP	0.25(0.098)	2(0.78)
大肠杆菌 D31	SV	0.5(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	SV	1(0.098)	1(0.78)
大肠杆菌 D31	MS	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	MS	0.5(0.098)	0.5(0.78)
大肠杆菌 D31	HI	1(0.78)	16(1.56)
金黄色葡萄球菌 ATCC 27660	HI	0.5(0.098)	0.5(0.78)

[1088] 对照细菌（大肠杆菌,金黄色葡萄球菌）的 MIC 在括号内。

[1089] MIC 结果总结 (n = 25/ 组)

[1090] 氟喹啉酮 - 敏感的金黄色葡萄球菌

[1091] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1092] 低聚物 4 0.25μg/mL 0.25μg/mL 0.25μg/mL 0.125-0.5μg/mL

[1093] 低聚物 5 0.25μg/mL 0.5μg/mL 0.25μg/mL 0.125-0.5μg/mL

[1094] 氟喹啉酮 - 抗药性的金黄色葡萄球菌

[1095] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1096] 低聚物 4 0.25μg/mL 0.5μg/mL 0.25μg/mL 0.125-1.0μg/mL

[1097] 低聚物 5 0.25μg/mL 0.5μg/mL 0.25μg/mL 0.125-0.5μg/mL

[1098] FQ- 敏感的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）

[1099] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1100] 低聚物 4 0.125μg/mL 0.25μg/mL 0.125μg/mL 0.03125-0.25μg/mL

[1101] 低聚物 5 0.125μg/mL 0.25μg/mL 0.125μg/mL 0.03125-0.25μg/mL

[1102] FQ- 抗药性的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）

[1103] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1104] 低聚物 4 0.125μg/mL 0.25μg/mL 0.125μg/mL 0.03125-0.25μg/mL

[1105] 低聚物 5 0.125μg/mL 0.25μg/mL 0.125μg/mL 0.03125-0.5μg/mL

[1106] 粘质沙雷氏菌

[1107] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1108] 低聚物 4 8μg/mL 32μg/mL 8μg/mL 0.25-32μg/mL

[1109] 低聚物 5 256μg/mL 256μg/mL 256μg/mL 8-256μg/mL

[1110] 绿脓杆菌

[1111] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1112] 低聚物 4 4μg/mL 4μg/mL 4μg/mL 0.5-8μg/mL

[1113] 低聚物 5 64μg/mL 128μg/mL 64μg/mL 4-256μg/mL

[1114] 肺炎链球菌

[1115] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1116] 低聚物 4 1μg/mL 2μg/mL 1μg/mL 0.5-128μg/mL

[1117] 低聚物 5 4μg/mL 16μg/mL 4μg/mL 4-128μg/mL

[1118] 草绿色链球菌组

[1119] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1120] 低聚物 4 4μg/mL 8μg/mL 4μg/mL 1-32μg/mL

[1121] 低聚物 5 16μg/mL 128μg/mL 16μg/mL 0.5-128μg/mL

[1122] 莫拉菌物种（包括卡他莫拉菌）

[1123] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1124] 低聚物 4 4μg/mL 64μg/mL 4μg/mL 0.5-128μg/mL

[1125] 低聚物 5 0.5μg/mL 32μg/mL 0.5μg/mL 0.125-128μg/mL

[1126] 流感嗜血杆菌

[1127] MIC_{50} MIC_{90} 中值 MIC MIC 范围

[1128] 低聚物 4 8μg/mL 8μg/mL 8μg/mL 2-32μg/mL

[1129] 低聚物 5 16μg/mL 128μg/mL 16μg/mL 2-128μg/mL

[1130] 低聚物 4 和低聚物 5 证明了对于氟喹啉酮 - 敏感的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮 - 抗药性的金黄色葡萄球菌、氟喹啉酮 - 敏感的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球菌）、氟喹啉酮 - 抗药性的上皮葡萄球菌（凝固酶阴性葡萄球 菌）的最低 MIC。中值 MIC 测定值对于抗这些物种的眼部分离物的化合物小于或等于 0.25μg/mL。对于抗肺炎链球菌和莫拉菌物种（包括卡塔莫拉菌）的低聚物 4 和低聚物 5 的中值 MIC 小于或等于 4μg/mL。对于抗草

绿色链球菌组的低聚物 4 的中值 MIC 等于 4μg/mL，而低聚物 5 的中值 MIC 等于 16μg/mL。低聚物 4 和低聚物 5 证明了抗革兰氏阴性病原粘质沙雷氏菌、绿脓杆菌和流感嗜血杆菌的最高 MIC。低聚物 4 对于绿脓杆菌、粘质沙雷氏菌和流感嗜血杆菌的中值 MIC 分别为 4、8 和 8μg/mL。低聚物 5 对于绿脓杆菌、粘质沙雷氏菌和流感嗜血杆菌的中值 MIC 分别为 64、128 和 16μg/mL。总体上而言，对于每个实施 MIC 的日期的对照细菌（大肠杆菌 D31 和金黄色葡萄球菌 ATCC 27660）的 MIC 都处于先前对于那些化合物获得的 MIC 的 MIC 的 1-2 稀释范围的可接受标准内并处于不同制备天日之间。向水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤中加入 2％溶胞马红血细胞，用于采用肺炎链球菌、莫拉菌物种（包括卡塔莫拉菌）和草绿色链球菌组 MIC 检验，看起来降低了低聚物 4 抗对照细菌（大肠杆菌 D 31 和金黄色葡萄球菌 ATCC 27660）的活性大约 4 倍之多。2％溶胞马红血细胞是否对于该检验分离物具有相同的作用，是不得而知的。向水解酪蛋白胨 (MH) 肉汤中加入 2％溶胞马红血细胞，用于采用肺炎链球菌、莫拉菌物种（包括卡塔莫拉菌）和草绿色链球菌组 MIC 检验，大致看起来增加了低聚物 5 抗对照细菌（大肠杆菌 D 31 和金黄色葡萄球菌 ATCC 27660）的活性或对其没有作用。2％溶胞马红血细胞是否对于该检验分离物具有相同的作用，是不得而知的。HTM 肉汤用于流感嗜血杆菌 MIC 检验看起来降低了低聚物 4 和低聚物 5 抗对照细菌金黄色葡萄球菌 ATCC 27660 的活性 8 倍之多。HTM 肉汤用于流感嗜血杆菌 MIC 检验看起来降低了低聚物 4 抗对照细菌大肠杆菌 D31 的活性大约 8 倍，但是看起来对于低聚物 5 抗对照细菌大肠杆菌 D31 的活性没有影响。

[1131] 低聚物 4 和低聚物 5 证明了抗各种革兰氏阳性眼部细菌分离物和至少一种革兰氏阴性眼科细菌物种（莫拉菌）的最低 MIC。低聚物 4 和低聚物 5 证明了抗那三种导致结膜炎的菌种（金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌）体外抗菌活性是变化的。低聚物 4 和低聚物 5 抗这些菌种的较低 MIC 的顺序是：金黄色葡萄球菌＜肺炎链球菌＜流感嗜血杆菌（＜＝较低 MIC）。对于除了葡萄球菌菌种（等效的）和莫拉菌菌种（不如其有效的）之外的所有细菌菌种，低聚物 4 都证明了比低聚物 5 低的 MIC。

[1132] 实施例 9：Ker-1

[1133] 以下实验的一个目的是比较 1％低聚物 2、0.5％低聚物 2 和 5％万古霉素在治疗有或没有完整角膜上皮细胞的 NZW 兔子角膜炎模型中氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌感染方面的效能。

[1134] 15 只兔子是从 Myrtles'Rabbitry，Thompson Station，TN 接收的。氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的 (MRSA) 金黄色葡萄球菌 (K950) 的临床分离物在 5％绵羊血琼脂上次培养并在 37℃下于 6％ CO_2 中培养过夜。次日上午，MRSA 菌株悬浮于无菌胰酪胨大豆肉汤中直至 0.5 马克法兰氏浊度标准，其含有约 5×10^8cfu/mL 的细菌。采用 Beckman DU-70 分光光度计在 650nm 处测定悬浮物的吸光度。0.07 的 OD 读数对应于 5×10^8cfu/mL 细菌浓度。该浓度在无菌胰酪胨大豆肉汤中大致稀释而提供 25μL 中约 1000 (1.0×10^3) cfu/ 眼的接种体。对该接种体进行菌落计数而测定实际接种的 cfu。在左眼中用氯胺酮和甲苯噻嗪进行全身麻醉和用丙美卡因局部麻醉之后并在左眼细菌接种之前，采用 Amoils 上皮洗涤器中间除去角膜上皮 6mm 的区域。对右眼什么也不做。然后对 15 只兔子双眼中用 25μL 约 10^3cfu/ 眼的细菌浓度的细菌稀释物进行角膜基 (intrastromally) 接种。左眼的细菌接种在由 Amoils 上皮洗涤器产生的上皮缺失下直接进行。在左角膜中去除上皮

是为了与具有完整上皮的右角膜相比较时确定这层角膜是否是低聚物 2 渗透的障碍。对接种体进行菌落计数而测定实际接种的 cfu。兔子立即以 1.5mg/kg 酮洛芬肌肉注射形式进行痛觉缺失处理。4h 之后，15 只兔子分成 4 个治疗组和一个在治疗开始时就宰杀的不治疗对照组。治疗组的每只兔子双眼都用一种 37μL 编号溶液或对照盐水滴剂或 1 种万古霉素滴剂由其眼滴剂滴注瓶进行滴注治疗。低聚物 2 的浓度被掩蔽而标记为 1 和 2。掩蔽浓度为 1％低聚物 2 和 0.5％低聚物 2，但是溶液的具体浓度对于实施该实验的实验室工作者是未知的。万古霉素和对照物（Tris- 缓冲盐水）都不掩蔽。

[1135] 分组：

[1136]

组	左眼	右眼	Rx-双眼	治疗方案	兔子#
I	磨除上皮	完整上皮	低聚物 2（PMX-1）	每隔 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）	1-3
II	磨除上皮	完整上皮	低聚物 2（PMX-2）	每隔 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）	4-6
III	磨除上皮	完整上皮	万古霉素（50mg/mL）（Van）	每隔 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）	7-9
IV	磨除上皮	完整上皮	Tris-缓冲盐水（Con）	每隔 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）	10-12
V	磨除上皮	完整上皮	疗法开始时宰杀（4h PI）（ONSET）	无	13-15

[1137] 治疗时间计划为每 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）。然而，PMX-1 和 PMX-2 在第 19 次就已经耗光。因此，实际治疗为每 15min 进行一次，共实施 4.5h（共 19 次剂量）。在组 V 中的 3 只兔子 4h PI 宰杀，从角膜移除 9.5mm 大的扣形物。这些都放置于 1mL PBS 中而保持于冰上。角膜扣形物在冰上采用电动均质器进行 25s 均质化。均质化后，采用 5％绵羊血琼脂孔板对均质化物进行菌落计数而确定疗法开始时角膜中所含细菌的数目。疗法过程完成之后，对眼睛进行感染的临床体征检测。最后的治疗之后的 1h，宰杀所治疗的兔子（组 I-IV），从角膜移除 9.5mm 大的扣形物。这些都放置于 1mL PBS 中而保持于冰上。角膜扣形物在冰上采用电动均质器进行 25s 均质化。均质化后，采用 5％绵羊血琼脂孔板对均质化物进行菌落计数而确定治疗之后角膜中所含细菌的数目。第二日上午，计数孔板而确定每一角膜金黄色葡萄球菌 cfu/ 眼的数目。

[1138] 制剂：1) 低聚物 2(PMX-1)：低聚物 2 粉末，在治疗之日，使用前溶解于 5mL Tris- 缓冲盐水 (TBS) 中。在使用的 5h 期间溶液室温储存。37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输。该溶液标示为 PMX-1。2) 低聚物 2(PMX-2)：低聚物 2 粉末，在治疗之日，使用前溶解于 5mL Tris- 缓冲盐水 (TBS) 中。在使用的 5h 期间溶液室温储存。37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输。该溶液标示为 PMX-2。3)5％万古霉素 (50mg/mL)：万古霉素 (50mg/mL) 眼滴剂购自 UPMC 药业而作为在病人中使用的强化制剂。万古霉素的给药用法以滴瓶供给。4) 对照物 (Tris- 缓冲盐水)：37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输。

[1139] IACUC 方案 #0701145“仿生药剂作为局部施用眼科抗生素的体内评价”。

[1140] 氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌株 K950 的 MIC 表征

[1141] 抗生素 MIC[μg/mL](最低抑制浓度)

[1142] 低聚物 2 0.25μg/mL

[1143] 万古霉素 2μg/mL

[1144] 滴注时刻表

[1145]

滴注 #	时间	天日时刻
1	0	9:30
2	:15	9:45
3	:30	10:00
4	:45	10:15
5	1 :00	10:30
6	1 :15	10:45
7	1 :30	11 :00
8	1 :45	11 :15
9	2:00	11 :30
10	2:15	11 :45
11	2:30	12:00
12	2:45	12:15
13	3:00	12:30
14	3:15	12:45
15	3:30	1 :00
16	3:45	1 :15
17	4:00	1 :30
18	4:15	1 :45
19	4:30	2:00**

[1146] **滴注在第 19 次滴注之后就停止,因为所有的 PMX-1 和 PMX-2 溶液都在此时用完。在最后滴注之后 1h(3:00) 宰杀兔子。

[1147] PMX-Ker-1 缩写词的定义

[1148] PMX-1-IE 对于完整上皮的低聚物 2

[1149] PMX-1-AE 对于磨除上皮的低聚物 2

[1150] PMX-2-IE 对于完整上皮的低聚物 2

[1151] PMX-2-AE 对于磨除上皮的低聚物 2

[1152] VAN-IE 对于完整上皮的 5%万古霉素

[1153] VAN-AE 对于磨除上皮的 5%万古霉素

[1154] CON-AE 对于磨除上皮的 Tris- 缓冲盐水对照

[1155] CON-IE 对于完整上皮的 Tris- 缓冲盐水对照

[1156] 临床评价 - 结果

[1157]

眼	组	结膜炎	球结膜水肿	分泌物	虹膜炎	角膜水肿	角膜渗透	总得分
1R	PMX-1- IE	2.5	2.5	3.0	1.5	2.0	2.5	14.0
2R	PMX-1- IE	3.0	3.0	2.5	0.5	1.0	2.5	12.5
3R	PMX-1- IE	3.0	3.0	3.0	0.5	1.5	2.5	14.5
1L	PMX-1-AE	2.5	2.5	3.0	1.5	2.5	1.0	13.0
2L	PMX-1-AE	3.0	3.0	3.0	0.5	1.0	0	10.5
3L	PMX-1-AE	2.0	2.0	3.0	0.5	1	0.5	9.0
4R	PMX-2- IE	3.0	3.0	3.0	2.0	2.5	2.0	15.5
5R	PMX-2- IE	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.5	15.5
6R	PMX-2- IE	3.0	3.0	3.0	0.5	2.0	2.0	13.5
4L	PMX-2-AE	3.0	3.0	3.0	2.0	1.0	0	12.0
5L	PMX-2-AE	3.0	3.0	2.5	1.0	2.0	0	11.5
6L	PMX-2-AE	3.0	3.0	2.5	1.0	1.0	0	10.5
7R	VAN-IE	2.5	3.0	3.0	2.0	1.0	0	11.5
8R	VAN-IE	3.0	3.0	3.0	2.0	1.0	0	12.0
9R	VAN-IE	3.0	3.0	2.5	1.0	1.0	0.5	11.0
7L	VAN-AE	3.0	3.0	3.0	1.0	0.5	0.5	11.0
8L	VAN-AE	2.5	2.5	2.0	1.5	1.0	0	9.5
9L	VAN-AE	2.5	2.5	2.5	1.5	1.0	0	10.0
10R	CON-IE	1.5	2.0	0.5	1.0	1.0	2.5	8.5
11R	CON-IE	1.0	0	0	0.5	2.0	2.5	6.0
12R	CON-IE	0	0	0	1.5	1.0	2.5	5.0
10L	CON-AE	1.5	2.0	1.0	1.5	1.0	0.5	7.5
11L	CON-AE	1.5	2.0	0.5	0.5	0	0.5	5.0
12L	CON-AE	0.5	0.5	1.0	1.0	1.5	2.0	6.5

[1158] 等级 0 ＝正常 ;0.5 ＝痕量 ;1.0 ＝轻微 ;1.5 ＝轻微 / 中度 ;2.0 ＝中度 ;2.5 ＝中度 / 严重 ;3.0 ＝严重

[1159] 临床评价 - 统计

[1160] 描述统计 总眼科得分

[1161]

变量	N	平均数	中值	Tr 平均数	StDev	SE 平均数
PMX-1-IE 得分	3	13.667	14.000	13.667	1.041	0.601
PMX-1-AE 得分	3	10.83	10.50	10.83	2.02	1.17
PMX-2-IE 得分	3	14.833	15.500	14.833	1.155	0.667
PMX-2-AE 得分	3	11.333	11.500	11.333	0.764	0.441
VAN-IE 得分	3	11.500	11.500	11.500	0.500	0.289
VAN-AE 得分	3	10.167	10.000	10.167	0.764	0.441
CON-IE 得分	3	6.50	6.00	6.50	1.80	1.04
CON-AE 得分	3	6.333	6.500	6.333	1.258	0.726

[1162] 邓肯多重比较检验 总得分

[1163]

行#	组/水平	平均等级	C.I. 重叠
1	CON-IE Sco	3.5000	2,
2	CON-AE Sco	3.5000	1,
3	VAN-AE Sco	9.8333	4, 5, 6,
4	PMX-1-AE S	12.1667	3, 5, 6, P=0.05
5	PMX-2-AE S	13.8333	3, 4, 6,
6	VAN-IE Sco	14.5000	3, 4, 5,
7	PMX-1-IE S	20.3333	8,
8	PMX-2-IE S	22.3333	7,

[1164] CON IE = CON AE < VAN AE = PMX-1AE = PMX-2AE = VAN IE < PMX-1 IE = PMX-2 IE

[1165] 微生物学结果

[1166] 接种体= 1048cfu/ 角膜

[1167] 数据陈列 CFU/mL

[1168]

行	PMX-1-IE	PMX-1-AE	PMX-2-IE	PMX-2-AE
1	1700000	35	130000	5
2	16400	2380	1550000	100
3	10300000	750	15600000	0

[1169]

行	VAN-IE	VAN-AE	CON-IE	CON-AE	ONSET-IE	ONSET-AE
1	550	200	16000000	1200000	90000000	79500
2	450	700	3550000	85000	140000	32000
3	600	750	8700000	7500000	98000	110000

[1170] Log_{10}CFU/mL

[1171]

行	PMX-1-IE Log	PMX-1-AE Log	PMX-2-IE Log	PMX-2-AE Log
1	6.23045	1.54407	5.11394	0.69897
2	4.21484	3.37658	6.19033	2.00000
3	7.01284	2.87506	7.19312	0.00000

[1172]

行	VAN-IE Log	VAN-AE Log	CON-IE Log	CON-AE Log
1	2.74036	2.30103	7.20412	6.07918
2	2.65321	2.84510	6.55023	4.92942
3	2.77815	2.87506	6.93952	6.87506

[1173]

行	ONSET-IE Log	ONSET-AE Log
1	7.95424	4.90037
2	5.14613	4.50515
3	4.99123	5.04139

[1174] 描述统计 Log_{10}CFU/mL

[1175]

变量	N	平均数	中值	Tr 平均数	StDev	SE 平均数
PMX-1-IE	3	5.819	6.230	5.819	1.444	0.833
PMX-1-AE	3	2.599	2.875	2.599	0.947	0.547
PMX-2-IE	3	6.166	6.190	6.166	1.040	0.600
PMX-2-AE	3	0.900	0.699	0.900	1.015	0. 586
VAN-IE Log	3	2.7239	2.7404	2.7239	0.0641	0.0370
VAN-AE Log	3	2.674	2.845	2.674	0. 323	0.187
CON-IE Log	3	6.898	6.940	6.898	0.329	0.190
CON-AE Log	3	5.961	6.079	5.961	0.978	0.565
ONSET-IE Log	3	6.031	5.146	6.031	1.668	0.963
ONSET-AE Log	3	4.816	4.900	4.816	0.278	0.160

[1176] 微生物学结果 - 完整上皮

[1177] 单因素方差分析 $Log_{10}CFU/mL$

[1178] 对于计数 I 的方差分析

[1179]

来源	DF	SS	MS	F	P
Rx Corn	4	31.45	7.86	6.49	0.008
误差	10	12.12	1.21		
总计	14	43.57			

[1180] 平均数的单个 95% CI

[1181] 基于共同 StDev

[1182]

水平	N	平均数	StDev	----+------+-----+-----+---
CON	3	6.898	0.329	(-----*-----)
ONSET	3	6.031	1.668	(----- *------)
PMX-13		5.819	1.444	(-----*------)
PMX-2	3	6.166	1.040	(----- *------)
VAN	3	2.724	0.064	(----- *-----)
				----+------+------ +------+--
共同 StDev =		1.101		2.0 4.0 6.0 8.0

[1183] 费歇尔直接对比 (Fisher’s pairwise comparisons)

[1184] 族概率误差率 (Family error rate) = 0.245

[1185] 个体概率误差率= 0.0500

[1186] 临界值= 2.228

[1187] 对于（列水平平均数）-（行水平平均数）的区间

[1188]

	CON	ONSET	PMX-1	PMX-2
ONSET	-1.135			
	2.870			
PMX-1	-0.924	-1.791		
	3.081	2.214		
PMX-2	-1.270	-2.138	-2.349	
	2.735	1.867	1.656	
VAN	2.172	1.304	1.093	1.439
	6.177	5.309	5.098	5.444

[1189] VAN < PMX-1 = ONSET = PMX-2 = CON

[1190] 微生物学结果 - 完整上皮

[1191] 粉末和样品尺寸

[1192] 单因素 ANOVA

[1193] Σ = 1.101 α = 0.05 水平数= 5

[1194] 平均数的校正平方和= 10.4840

[1195] 平均数= 6.898、6.031、5.819、6.166、2.724

[1196] 样品

[1197] 尺寸 粉末

[1198] 3 0.9137

[1199] 邓肯多重比较检验 $Log_{10}CFU/mL$

[1200]

行#	组/水平	平均等级	C.I.重叠
1	VAN-IE Log	2.0000	
2	PMX-1-IE L	8.3333	3, 4, 5,
3	PMX-2-IE L	9.0000	2, 4, 5, P=0.05
4	Onset-IE L	9.0000	2, 3, 5,
5	CON-IE Log	11.6667	2, 3, 4,

[1201] VAN < PMX-1 = PMX-2 = ONSET = CON

[1202] 微生物学结果 - 磨除上皮

[1203] 单因素方差分析 $Log_{10}CFU/mL$

[1204] 计数 A 的方差分析

[1205]

来源	DF	SS	MS	F	P
Rx Corn	4	47.954	11.989	19.55	0.000
误差	10	6.131	0.613		
总计	14	54.086			

[1206] 基于共同 StDev 的平均数的个体 95% CI

[1207]

水平	N	平均数	StDev	+-------+--------+-------+-----
CON	3	5.9612	0.9782	(----* ----)
Onset	3	4.8156	0.2780	(---- * -----)
PMX-1	3	2.5986	0.9470	(----* ----)
PMX-2	3	0.8997	1.0150	(---- *----)
VAN	3	2.6737	0.3231	(----*----)

+-------- +-------- +------- +-----

共同 StDev = 0.7830 0.0 2.0 4.0 6.0

[1208] 费歇尔直接对比

[1209] 族概率误差率= 0.245

[1210] 个体概率误差率= 0.0500

[1211] 临界值= 2.228

[1212] 对于（列水平平均数）-（行水平平均数）的区间

[1213]

	CON	ONSET	PMX-1	PMX-2
Onset	-0.2788			
	2.5700			
PMX-1	1.9382	0.7926		
	4.7871	3.6415		
PMX-2	3.6371	2.4916	0.2745	
	6.4860	5.3404	3.1233	
VAN	1.8631	0.7175	-1.4996	-3.1985
	4.7119	3.5663	1.3493	-0.3496

[1214] PMX-2 < PMX-1 = VAN < ONSET = CON

[1215] 微生物学结果 - 磨去上皮

[1216] 粉末和样品尺寸

[1217] 单因素 ANOVA

[1218] Σ = 0.783 α = 0.05 水平数= 5

[1219] 平均数的校正平方和= 16.0707

[1220] 平均数= 5.9612、4.8456、2.5986、0.8997、2.6737

[1221] 样品

[1222] 尺寸 粉末

[1223] 3 1.0000

[1224] 邓肯多重比较检验 $Log_{10}CFU/mL$

[1225]

行#	组/水平	平均等级	C.I.重叠
1	PMX-2-AE L	2.3333	2, 3,
2	VAN-AE Log	6.1667	1, 3,
3	PMX-1-AE L	6.5000	1, 2, P=0.05
4	Onset- AE L	11.3333	5,
5	CON-AE Log	13.6667	4,

[1226] PMX-2 = VAN = PMX-1 < ONSET = CON

[1227] 微生物学结果 - 完整上皮 vs. 磨去上皮

[1228] 两样品 T 检验和置信区间 -PMX-1

[1229] 对于 PMX-1-IE Log 对 PMX-1-AE Log 的两样品 T

[1230]	N	平均数	StDev	SE 平均数
[1231] PMX-1-IE	3	5.82	1.44	0.83
[1232] PMX-1-AE	3	2.599	0.947	0.55

[1233] mu PMX-1-IE-mu PMX-1-AE :(0.05,6.39) 的 95% CI

[1234] T- 检验 mu PMX-1-IE = mu PMX-1-AE(相对 not =) :T = 3.23P = 0.048DF = 3

[1235] 磨除上皮<完整上皮

[1236] 两样品 T 检验和置信区间 -PMX-2

[1237] 对于 PMX-2-IE Log 对 PMX-2-AE Log 的两样品 T

[1238]	N	平均数	StDev	SE 平均数
[1239] PMX-2-IE	3	6.17	1.04	0.60
[1240] PMX-2-AE	3	0.90	1.01	0.59

[1241] mu PMX-2-IE-mu PMX-2-AE :(2.60,7.94) 的 95% CI

[1242] T- 检验 mu PMX-2-IE = mu PMX-2-AE(相对 not =) :T = 6.28P = 0.0082DF = 3

[1243] 磨除上皮<完整上皮

[1244] 两样品 T 检验和置信区间 -VAN

[1245] 对于 VAN-IE Log 对 VAN-AE Log 的两样品 T

[1246]	N	平均数	StDev	SE 平均数
[1247] VAN-IE L	3	2.7239	0.0641	0.037
[1248] VAN-AE L	3	2.674	0.323	0.19

[1249] mu VAN-IE L-mu VAN-AE L :(-0.768,0.87) 的 95% CI

[1250] T- 检验 mu VAN-IE L = mu VAN-AE L(相对 not =) :T = 0.26P = 0.82NS DF = 2

[1251] 两样品 T- 检验和置信区间 -CON

[1252] CON-IE Log 对 CON-AE Log 的两样品 T

[1253]	N	平均数	StDev	SE 平均数
[1254] CON-IE L	3	6.898	0.329	0.19
[1255] CON-AE L	3	5.961	0.978	0.56

[1256] mu CON-IE L-mu CON-AE L :(-1.63,3.50) 的 95% CI

[1257] T- 检验 mu CON-IE L = mu CON-AE L(对 not =) :T = 1.57P = 0.26NS DF = 2

[1258] 微生物学结果－完整上皮与磨除上皮比较

[1259] 两样品 T- 检验和置信区间 -Onset

[1260] Onset-IE Log 对 Onset-AE Log 的两样品 T

[1261]

	N	平均数	StDev	SE 平均数
Onset-IE	3	6.03	1.67	0.96
Onset-AE	3	4.816	0.278	0.16

[1262]

[1263]

[1264] mu Onset-IE-mu Onset-AE :(-2.99,5.42) 的 95% CI

[1265] T- 检验 mu Onset-IE ＝ mu Onset-AE （相对 not ＝）:T ＝ 1.24P ＝ 0.34NS DF ＝ 2

[1266] 微生物学数据的统计比较总结

[1267] ＜＝显著少于菌落计数

[1268] 磨除上皮对每一测试溶液或初始对照物效能的影响

[1269] PMX-1 磨除上皮＜完整上皮

[1270] PMX-1 磨除上皮＜完整上皮

[1271] 万古霉素 磨除上皮＝完整上皮

[1272] 盐水对照 磨除上皮＝完整上皮

[1273] 疗法初始对照物 磨除上皮＝完整上皮

[1274] 测试溶液对具有完整上皮的角膜的影响

[1275] PMX-1 ＝ PMX-2

[1276] PMX-1 ＝盐水对照物

[1277] PMX-2 ＝盐水对照物

[1278] 万古霉素＜盐水对照物

[1279] 万古霉素＜ PMX-1

[1280] 万古霉素＜ PMX-2

[1281] 测试溶液对磨去上皮的角膜的影响

[1282] PMX-1 ＜盐水对照物

[1283] PMX-2 ＜盐水对照物

[1284] PMX-2 ＜ PMX-1

[1285] 万古霉素＜盐水对照物

[1286] PMX-1 ＝万古霉素

[1287] PMX-2 ＜万古霉素

[1288] 结果总结

[1289] PMX-1 和 PMX-2 在 NZW 兔子角膜炎模型中仅仅当角膜上皮从角膜除去时降低氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量是有效的。在 NZW 兔子角膜炎模型中仅仅当角膜上皮从角膜除去时，PMX-2 在降低氟喹啉酮－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数方面比 5％万古霉素更有效。在 NZW 兔子角膜炎模型中仅仅当角膜上皮从角膜除去时，PMX-1 在降低氟喹啉酮－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数方面与 5％万古霉素效果一样。PMX-1 和 PMX-2 诱导毒性，类似于与具有完整角膜上皮的眼睛中用盐水处理眼睛进行比较的更高总眼科得分放大的 5％万古霉素。上皮细胞的去除与用 1％和 0.5％低聚物 2

处理具有完整上皮的眼睛的总眼科得分相比提高了用 1％和 0.5％低聚物 2 处理眼睛的总眼科得分。

[1290] 结论

[1291] 仿生低聚物 2 在降低 NZW 兔子角膜炎模型中氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面是有效的。然而，低聚物 2 在降低氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面仅仅在除去角膜上皮时才是有效的。这就隐含表明，低聚物 2 并不能渗透过角膜表皮而进入到角膜基质中。在本研究中，与在实验 PMX-Tox-1 中于未感染的兔子眼睛中诱导的轻微刺激作用毒性相比，PMX-1 和 PMX-2 在感染的兔子眼中诱导了更大的毒性。

[1292] 实施例 10 ：Ker-2

[1293] 以下实验的一个目的是在有或无 0.005％苯扎氯铵情况下比较有或无完整角膜上皮细胞的 NZW 兔子角膜炎模型中 0.25％低聚物 2 和 5％万古霉素在治疗氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌感染的效能。0.005％苯扎氯铵的加入是试图提高 0.25％的低聚物 2 渗透通过角膜上皮的能力。

[1294] 15 只兔子从 Myrtles’Rabbitry，Thompson Station，TN 接收到。氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的 (MRSA) 金黄色葡萄球菌 (K950) 的临床分离物在 5％绵羊血琼脂上次培养并在 37℃下于 6％ CO_2 中培养过夜。次日上午，MRSA 菌株悬浮于无菌胰酪胨大豆肉汤中直至 0.5 马克法兰氏浊度标准，其含有约 5×10^8cfu/mL 的细菌。采用 Beckman DU-70 分光光度计在 650nm 处测定悬浮物的吸光度。0.07 的 OD 读数对应于 5×10^8cfu/mL 细菌浓度。该浓度在无菌胰酪胨大豆肉汤中大致稀释而提供 25μL 中约 1000 (1.0×10^3) cfu/ 眼的接种体。对该接种体进行菌落计数而测定实际接种的 cfu。在左眼中用氯胺酮和甲苯噻嗪进行全身麻醉和用丙美卡因局部麻醉之后并在左眼细菌接种之前，采用 Amoils 上皮洗涤器中间除去角膜上皮 6mm 的区域。对右眼什么也不做。然后对 15 只兔子双眼中用 25μL 约 10^3cfu/ 眼的细菌浓度的细菌稀释物进行角膜基接种。左眼的细菌接种在由 Amoils 上皮洗涤器产生的上皮缺失下直接进行。在左角膜中去除上皮是为了与具有完整上皮的右角膜相比较时确定这层角膜是否是低聚物 2 渗透的障碍。对接种体进行菌落计数而测定实际接种的 cfu。兔子立即以 1.5mg/kg 酮洛芬肌肉注射形式进行痛觉缺失处理。4h 之后，15 只兔子分成 4 个治疗组和一个在治疗开始时就宰杀的不治疗对照组。治疗组的每只兔子双眼都用一种 37μL PMX 溶液或对照盐水的滴剂或 1 种万古霉素滴剂由其眼滴剂滴注瓶进行滴注治疗。

[1295] 分组 ：

[1296]

组	左眼	右眼	Rx-双眼	治疗方案	兔子#
I	磨除上皮	完整上皮	0.25%低聚物 2（PMX）	每隔 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）	1-3
II	磨除上皮	完整上皮	含有 0.005%BAK 的 0.25%低聚物 2（PMX-B）	每隔 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）	4-6
III	磨除上皮	完整上皮	万古霉素（50mg/mL）（Van）	每隔 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）	7-9
IV	磨除上皮	完整上皮	Tris-缓冲盐水（Con）	每隔 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）	10-12
V	磨除上皮	完整上皮	疗法开始时宰杀（4h PI）（ONSET）	无	13-15

[1297] 治疗时间计划为每 15min 一次，实施 5h（共 21 次剂量）。在组 V 中的 3 只兔子 4h PI 宰杀，从角膜移除 9.5mm 大的扣形物。这些都放置于 1mLPBS 中而保持于冰上。角膜扣形物在冰上采用电动均质器进行 25s 均质化。均质化后，采用 5％绵羊血琼脂孔板对均质化物进行菌落计数而确定疗法开始时角膜中所含细菌的数目。疗法过程完成之后，对眼睛进行感染的临床体征检测。最后的治疗之后的 1h，宰杀所治疗的兔子（组 I-IV），从角膜移除 9.5mm 大的扣形物。这些都放置于 1mL PBS 中而保持于冰上。角膜扣形物在冰上采用电动均质器进行 25s 均质化。均质化后，采用 5％绵羊血琼脂孔板对均质化物进行菌落计数而确定治疗之后角膜中所含细菌的数目。第二日上午，孔板计数而确定每一角膜金黄色葡萄球菌 cfu/ 眼的数目。

[1298] 制剂：1)0.25％低聚物 2(PMX)：低聚物 2 粉末 (Lot 8-15.1mg)，在治疗之日，溶解于 6.04mL Tris- 缓冲盐水 (TBS) 中而获得 0.25％的低聚 物 2。在使用的 5h 期间溶液室温储存。37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输。该溶液标示为 PMX。2) 含 0.005％苯扎氯铵 (BAK) 的 0.25％低聚物 2(PMX-B)：低聚物 2 粉末 (Lot 8-15.8mg)，在治疗之日，使用前溶解于 6.288mL Tris- 缓冲盐水 (TBS) 中。然后，向溶液中加入 0.032mL(32μl)1％苯扎氯铵而获得总体积为 6.32mL 的 0.25％低聚物 2。在使用的 5h 期间溶液室温储存。37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输。该溶液标示为 PMX-B。3)5％万古霉素 (50mg/mL)：万古霉素 (50mg/mL) 眼滴剂购自 UPMC 药业而作为在病人中使用的强化制剂。万古霉素的给药用法以滴瓶供给。4) 对照物 (Tris- 缓冲盐水）：37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输。

[1299] IACUC 方案 #0701145“仿生药剂作为局部施用眼科抗生素的体内评价”。

[1300] 氟喹啉酮 - 抗药性的，甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌株 K950 的 MIC 表征

[1301] 抗生素 MIC[μg/mL]（最低抑制浓度）

[1302] 低聚物 2 0.25μg/mL

[1303] 万古霉素 2μg/mL

[1304] 滴注时间表

[1305]

滴注#	时间	滴注之日时刻
1	0	9:30
2	:15	9:45
3	:30	10:00
4	:45	10:15
5	1 :00	10:30
6	1 :15	10:45
7	1 :30	11:00
8	1 :45	11:15
9	2:00	11:30
10	2:15	11:45
11	2:30	12:00
12	2:45	12:15
13	3:00	12:30
14	3:15	12:45
15	3:30	1:00
16	3:45	1:15
17	4:00	1:30
18	4:15	1:45
19	4:30	2:00
20	4:45	2:15
21	5:00	2:30

[1306] 在最后滴注之后 1h(3:00) 宰杀兔子。

[1307] 缩写词的定义

[1308] PMX-IE 对于完整上皮 0.25％低聚物 2

[1309] PMX-AE 对于磨除上皮 0.25％低聚物 2

[1310] PMX-B-IE 对于完整上皮含 0.005％ BAK 的 0.25％低聚物 2

[1311] PMX-B-AE 对于磨除上皮含 0.005％ BAK 的 0.25％低聚物 2

[1312] VAN-IE 对于完整上皮的 5％万古霉素

[1313] VAN-AE 对于磨除上皮的 5％万古霉素

[1314] CON-AE 对于磨除上皮的 Tris- 缓冲盐水对照物

[1315] CON-IE 对于完整上皮的 Tris- 缓冲盐水对照物

[1316] PMX 0.25％低聚物 2

[1317] PMX-B 含 0.005％ BAK 的 0.25％低聚物 2

[1318] 临床评价 - 结果

[1319]

眼	组	结膜炎	球结膜水肿	分泌物	虹膜炎	角膜水肿	角膜渗透	总得分
1R	PMX- IE	3.0	3.0	2.5	1.0	1.5	2.5	13.5
2R	PMX- IE	2.5	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0	13.5
3R	PMX- IE	2.5	3.0	2.5	1.5	1.5	2.5	13.5
1L	PMX-AE	3.0	2.0	2.5	1.0	1.0	0.5	10.0
2L	PMX-AE	2.5	2.5	2.0	2.0	1.5	0	10.5
3L	PMX-AE	2.5	2.5	2.5	0.5	0.5	0	8.5
4R	PMX-B- IE	3.0	3.0	3.0	1.5	1.5	2.5	14.5
5R	PMX-B- IE	3.0	3.0	3.0	2.0	0.5	2.5	14.0
6R	PMX-B- IE	3.0	3.0	3.0	1.0	1.0	2.5	13.5
4L	PMX-B-AE	2.5	2.5	2.5	2.0	1.0	0	10.5
5L	PMX-B-AE	2.5	2.5	2.5	1.0	1.0	0	9.5
6L	PMX-B-AE	2.5	2.5	3.0	1.0	0.5	0	9.5
7R	VAN-IE	2.5	2.5	3.0	1.0	0.5	0.5	10.0
8R	VAN-IE	2.5	2.5	2.5	1.0	0.5	0	9.5
9R	VAN-IE	2.5	2.5	2.5	1.5	0.5	0	8.5
7L	VAN-AE	2.5	2.5	2.5	0.5	0.5	0.5	9.5
8L	VAN-AE	2.5	2.5	2.5	1.0	1.0	0	9.5
9L	VAN-AE	2.5	2.5	2.5	1.0	0.51.0	0	9.0
10R	CON-IE	0.5	0	1.0	0.5	0.5	3.0	5.5
11R	CON-IE	2.0	0.5	2.0	2.5	3.0	2.0	12.0
12R	CON-IE	1.5	0	2.5	2.0	0.5	3.0	9.5
10L	CON-AE	2.0	1.5	2.0	1.5	2.0	2.5	11.5
11L	CON-AE	2.0	2.0	1.5	1.5	1.0	0.5	8.5
12L	CON-AE	2.5	2.5	2.5	1.5	1.0	0.5	10.5

[1320] 等级 0 ＝正常 ;0.5 ＝痕量 ;1.0 ＝轻微 ;1.5 ＝轻微 / 中度 ;2.0 ＝中度 ;2.5 ＝中度 / 严重 ;3.0 ＝严重

[1321] 临床评价 - 统计

[1322] 描述统计 总眼科得分

[1323]

变量	N	平均数	中值	Tr 平均数	StDev	SE 平均数
PMX-IE 得分	3	13.500	13.500	13.500	0.000	0.000
PMX-AE 得分	3	9.667	10.000	9.667	1.041	0.601
PMX-B-IE 得分	3	14.000	14.000	14.000	0.500	0.289
PMX-B-AE 得分	3	9.833	9.500	9.833	0.577	0.333
VAN-IE 得分	3	9.333	9.500	9.333	0.764	0.441
VAN-AE 得分	3	9.333	9.500	9.333	0.289	0.167
CON-IE 得分	3	9.00	9.50	9.00	3.28	1.89
CON-AE 得分	3	10.167	10.500	10.167	1.528	0.882

[1324] 邓肯多重比较检验 总得分

[1325]

行#	组/水平	平均等级	C.I. 重叠
1	VAN-AE Sco	7.3333	2,3,4,5,6,
2	VAN-IE Sco	8.0000	1,3,4,5,6,
3	CON-IE Sco	9.1667	1, 2, 4, 5, 6, P=0.05
4	PMX-AE Sco	10.1667	1,2,3,5,6,
5	PMX-B-AE S	10.6667	1,2,3,4,6,
6	CON-AE Sco	11.6667	1,2,3,4,5,
7	PMX-IE Sco	20.5000	8,
8	PMX-B-IE S	22.5000	7,

[1326] VAN-AE＝VAN-IE＝CON-IE＝PMX-AE＝PMX-B-AE＝CON AE＜PMX-IE＝PMX-B-IE

[1327] 中值总眼科得分

[1328]

治疗	磨去上皮（得分）	完整上皮（得分）
PMX	10	13.5
PMX-B	9.5	14
万古霉素	9.5	9.5
对照	10.5	9.5

[1329] [1324] 微生物学结果

[1330] 接种体＝ 1371cfu/ 角膜

[1331] 数据陈列 CFU/mL

[1332]

行	PMX-IE	PMX-AE	PMX-B-IE	PMX-B-AE
1	4750000	5	11000000	13500
2	4450000	8900	15350000	80
3	9650000	1200	12850000	190

[1333]

行	VAN-IE	VAN-AE	CON-IE	CON-AE	Onset-IE	Onset-AE
1	71000	550	5250000	3300000	100500	63000
2	2200	200	13200000	510000	77000	74500
3	350	600	14600000	965000	93500	44500

[1334] 数据陈列 Log_{10}CFU/mL

[1335]

行	PMX-IE Log	PMX-AELog	PMX-B-IE Log	PMX-B-AE Log
1	6.67669	0.69897	7.04139	4.13033
2	6.64836	3.94939	7.18611	1.90309
3	6.98453	3.07918	7.10890	2.27875

[1336]

行	VAN-IE Log	VAN-AE Log	CON-IE Log	CON-AE Log
1	4.85126	2.74036	6.72016	6.51851
2	3.34242	2.30103	7.12057	5.70757
3	2.54407	2.77815	7.16435	5.98453

[1337]

行	Onset-IE Log	Onset-AE Log
1	5.00217	4.79934
2	4.88649	4.87216
3	4.97081	4.64836

[1338] 描述统计 $Log_{10}CFU/mL$

[1339]

变量	N	平均数	中值	Tr 平均数	StDev	SE 平均数
PMX-IE Log	3	6.770	6.677	6.770	0.186	0.108
PMX-AE Log	3	2.576	3.079	2.576	1.683	0.971
PMX-B-IE Log	3	7.1121	7.1089	7.1121	0.0724	0.0418
PMX-B-AE Log	3	2.771	2.279	2.771	1.192	0.688
VAN-IE Log	3	3.579	3.342	3.579	1.172	0.676
VAN-AE Log	3	2.607	2.740	2.607	0.265	0.153
CON-IE Log	3	7.002	7.121	7.002	0.245	0.141
CON-AE Log	3	6.070	5.985	6.070	0.412	0.238
Onset-IE Log	3	4.9532	4.9708	4.9532	0.0598	0.0345
Onset- AE Log	3	4.7733	4.7993	4.7733	0.1142	0.0659

[1340] 微生物学结果 - 完整上皮

[1341] 单因素方差分析 $Log_{10}CFU/mL$

[1342] 对于计数 I 的方差分析

[1343]

来源	DF	SS	MS	F	P
Rx Corn	4	29.162	7.290	24.69	0.000
误差	10	2.953	0.295		
总计	14	32.115			

[1344] 基于共同 StDev 的平均数的个体 95% CI

[1345]

水平	N	平均数	StDev	----+ --------+ --------+--------+-----
CON	3	7.0017	0.2448	(----*----)
Onset	3	4.9532	0.0598	(----- * -----)
PMX	3	6.7699	0.1864	(----*-----)
PMX-B	3	7.1121	0.0724	(---- *----)
VAN	3	3.5792	1.1717	(----* ----)

-+----------+---------+--------+----

共同 StDev = 0.5434 3.0 4.5 6.0 7.5

[1346] 费歇尔直接对比

[1347] 族概率误差率= 0.245

[1348] 个体概率误差率= 0.0500

[1349] 临界值= 2.228

[1350] 对于（列水平平均数）-（行水平平均数）的区间

[1351]

	CON	Onset	PMX	PMX-B
Onset	1.0600			
	3.0370			
PMX	-0.7567	-2.8052		
	1.2203	-0.8282		
PMX-B	-1.0989	-3.1475	-1.3308	
	0.8781	-1.1705	0.6462	
VAN	2.4339	0.3854	2.2021	2.5444
	4.4110	2.3624	4.1791	4.5214

[1352] VAN < Onset = PMX = CON = PMX-B

[1353] 微生物学结果 - 完整上皮

[1354] 邓肯多重比较检验 $Log_{10}CFU/mL$

[1355]

行#	组/水平	平均等级	C.I.重叠
1	VAN-IE Log	2.0000	2,
2	Onset-IE L	5.0000	1,
3	PMX-IE Log	8.3333	4, 5, P=0.05
4	CON-IE Log	12.0000	3, 5,
5	PMX-B-IE L	12.6667	3, 4,

[1356] VAN = Onset < PMX = CON = PMX-B

[1357] 微生物学结果 - 磨除上皮

[1358] 单因素方差分析 $Log_{10}CFU/mL$

[1359] 计数 A 的方差分析

[1360]

来源	DF	SS	MS	F	P
Rx Corn	4	30.226	7.556	8.38	0.003
误差	10	9.013	0.901		
总计	14	39.238			

[1361] 基于共同 StDev 的平均数的个体 95% CI

[1362]

```
水平     N  平均数StDev  ----+ --------+ --------+--------- +-----
CON      3  6.0702      0.4122                          (----*---- )
Onset    3  4.7733      0.1142                (----*---- )
PMX      3  2.5758      1.6827     (----*----)
PMX-B    3  2.7707      1.1923        (----*---- )
VAN      3  2.6065      0.2652     (---- *----)
                                    ----+ --------+ --------+--------- +-----
共同 StDev =  0.9493              2.0       4.0       6.0       8.0
```

[1363] 费歇尔直接对比

[1364] 族概率误差率＝ 0.245

[1365] 个体概率误差率＝ 0.0500

[1366] 临界值＝ 2.228

[1367] 对于（列水平平均数）-（行水平平均数）的区间

[1368]

	CON	Onset	PMX	PMX-B
Onset	-0.4301			
	3.0239			
PMX	1.7673	0.4704		
	5.2214	3.9244		
PMX-B	1.5725	0.2756	-1.9219	
	5.0265	3.7296	1.5321	
VAN	1.7367	0.4398	-1.7577	-1.5628
	5.1907	3.8938	1.6963	1.8912

[1369] VAN ＝ PMX ＝ PMX-B ＜ Onset ＝ CON

[1370] 微生物学结果 - 磨除上皮

[1371] 邓肯多重比较检验 $Log_{10}CFU/mL$

[1372]

行#	组/水平	平均等级	C.I.重叠
1	PMX-B-AE L	4.6667	2，3，4，
2	VAN-AE Log	5.0000	1,3,4,P=0.05
3	PMX-AE Log	5.3333	1,2,4,
4	Onset- AE L	11.0000	1,2,3,5,
5	CON-AE Log	14.0000	4,

[1373] PMX-B = VAN = PMX < CON；

[1374] 所有组= Onset

[1375] 微生物学结果 - 完整上皮与磨去上皮比较

[1376] 两样品 T 检验和置信区间 -PMX

[1377] 对于 PMX-IE Log 对 PMX-AE Log 的两样品 T

[1378]	N	平均数	StDev	SE 平均数
[1379] PMX-IE L	3	6.770	0.186	0.11
[1380] PMX-AE L	3	2.58	1.68	0.97

[1381] mu PMX-IE L-mu PMX-AE L：(-0.01,8.40) 的 95% CI

[1382] T- 检验 mu PMX-IE L = mu PMX-AE L（相对 not =）：T = 4.29P = 0.050DF = 2

[1383] 磨除上皮<完整上皮

[1384] 两样品 T 检验和置信区间 -PMX-B

[1385] 对于 PMX-B-IE Log 对 PMX-B-AE Log 的两样品 T

[1386]	N	平均数	StDev	SE 平均数
[1387] PMX-B-IE	3	7.1121	0.0724	0.042
[1388] PMX-B-AE	3	2.77	1.19	0.69

[1389] mu PMX-B-IE-mu PMX-B-AE：(1.374,7.31) 的 95% CI

[1390] T- 检验 mu PMX-B-IE = mu PMX-B-AE(对 not =)：T = 6.29P = 0.024DF = 2

[1391] 磨除上皮<完整上皮

[1392] 两样品 T 检验和置信区间 -VAN

[1393] 对于 VAN-IE Log 对 VAN-AE Log 的两样品 T

[1394]	N	平均数	StDev	SE 平均数
[1395] VAN-IE L	3	3.58	1.17	0.68
[1396] VAN-AE L	3	2.607	0.265	0.15

[1397] mu VAN-IE L-mu VAN-AE L：(-2.01,3.96) 的 95% CI

[1398] T- 检验 mu VAN-IE L = mu VAN-AE L(相对 not =)：T = 1.40P = 0.30 NS DF = 2

[1399] 两样品 T 检验和置信区间 -CON

[1400] 对于 CON-IE Log 对 CON-AE Log 的两样品 T

[1401]	N	平均数	StDev	SE 平均数
[1402] CON-IE L	3	7.002	0.245	0.14
[1403] CON-AE L	3	6.070	0.412	0.24

[1404] mu CON-IE L-mu CON-AE L：(0.05,1.81) 的 95% CI

[1405] T- 检验 mu CON-IE L = mu CON-AE L(对 not =) :T = 3.37P = 0.044 DF = 3

[1406] 磨除上皮＜完整上皮

[1407] 两样品 T 检验和置信区间 -Onset

[1408] 对于 Onset-IE Log 对 Onset-AE Log 的两样品 T

[1409]

	N	平均数	StDev	SE 平均数

[1410]

Onset-IE	3	4.9532	0.0598	0.035

[1411]

Onset-AE	3	4.773	0.114	0.066

[1412] mu Onset-IE-mu Onset-AE :(-0.057,0.417) 的 95% CI

[1413] T- 检验 mu Onset-IE = mu Onset-AE (相对 not =) :T = 2.42P = 0.094NS DF = 3

[1414] 微生物学结果 -0.25％低聚物 2w/o BAK 相对于 w/BAK- 完整上皮

[1415] 两样品 T- 检验和置信区间 -PMX-IE 对 PMX-B-IE

[1416] PMX-IE Log 对 PMX-B-IE Log 的两样品 T

[1417]

	N	平均数	StDev	SE 平均数

[1418]

PMX-IE L	3	6.770	0.186	0.11

[1419]

PMX-B-IE	3	7.1121	0.0724	0.042

[1420] mu PMX-IE L-mu PMX-B-IE :(-0.84,0.155) 的 95% CI

[1421] T- 检验 mu PMX-IE L = mu PMX-B-IE(相对 not =) :T = -2.96P = 0.097 NSDF = 2

[1422] 微生物学结果 -0.25％低聚物 2w/o BAK 相对于 w/BAK- 磨除上皮

[1423] 两样品 T- 检验和置信区间 -PMX-AE 对 PMX-B-AE

[1424] PMX-AE Log 对 PMX-B-AE Log 的两样品 T

[1425]

	N	平均数	StDev	SE 平均数

[1426]

PMX-AE L	3	2.58	1.68	0.97

[1427]

PMX-B-AE	3	2.77	1.19	0.69

[1428] mu PMX-AE L-mu PMX-B-AE :(-3.98,3.59) 的 95% CI

[1429] T- 检验 mu PMX-AE L = mu PMX-B-AE(相对 not =) :T = -0.16 P = 0.88 NSDF = 3

[1430] 微生物学数据的统计比较总结

[1431] ＜＝显著少于菌落计数

[1432] 磨除上皮对每一测试溶液或初始对照物的效能的影响

[1433] PMX 磨除上皮＜完整上皮

[1434] PMX-B 磨除上皮＜完整上皮

[1435] 万古霉素 磨除上皮＝完整上皮

[1436] 盐水对照 磨除上皮＜完整上皮

[1437] 疗法初始对照物 磨除上皮＝完整上皮

[1438] 测试溶液对具有完整上皮的角膜的影响

[1439] PMX ＝ PMX-B

[1440] PMX ＝盐水对照物

[1441] PMX-B ＝盐水对照物

[1442] 万古霉素＜盐水对照物

[1443] 万古霉素＜ PMX

[1444] 万古霉素＜ PMX-B

[1445] 测试溶液对磨去上皮的角膜的影响

[1446] PMX ＜盐水对照物

[1447] PMX-B ＜盐水对照物

[1448] PMX-B ＝ PMX

[1449] 万古霉素＜盐水对照物

[1450] PMX ＝万古霉素

[1451] PMX-B ＝万古霉素

[1452] BAK 对 0.25％低聚物 2 在具有完整上皮的角膜上的影响

[1453] PMX ＝ PMX-B

[1454] BAK 对 0.25％低聚物 2 在磨除上皮的角膜上的影响

[1455] PMX ＝ PMX-B

[1456] 结果总结

[1457] 0.25％低聚物 2(PMX) 和含 0.005％苯扎氯铵 (BAK) 的 0.25％低聚物 2(PMX-2) 在 NZW 兔子角膜炎模型中仅仅当角膜上皮从角膜除去时降低氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量是有效的。对于完整角膜上皮或磨去角膜上皮，在 NZW 兔子角膜炎模型中 0.25％低聚物 2(PMX) 和含 0.005％苯扎氯铵 (BAK) 的 0.25％低聚物 2(PMX-2) 之间在氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落计数方面没有差异。在 NZW 兔子角膜炎模型中仅仅当角膜上皮从角膜除去时，0.25％低聚物 2(PMX) 和含 0.005％苯扎氯铵 (BAK) 的 0.25％低聚物 2(PMX-2) 在降低氟喹啉酮－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数方面与 5％万古霉素效果一样。0.25％低聚物 2(PMX) 和含 0.005％苯扎氯铵 (BAK) 的 0.25％低聚物 2(PMX-2) 诱导毒性，根据更高总眼科得分的放大，比通过具有完整角膜上皮细胞的眼睛中用盐水和万古霉素处理眼睛进行比较，比 5％万古霉素更差。

[1458] 仿生低聚物 2 在降低 NZW 兔子角膜炎模型中氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面是有效的。该结果是采用比先前研究 (1％和 0.5％) 更低的浓度 (0.25％) 实现的。正如在先前的研究中，低聚物 2 在降低氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面仅仅在除去角膜上皮时才是有效的。加入 0.005％苯扎氯铵 (BAK) 并没有辅助 0.25％低聚物 2 渗透通过完整角膜上皮而到达角膜基质中的感染部位。在本研究中，与 5％万古霉素和盐水治疗的完整角膜上皮对照相比，0.25％低聚物 2(PMX) 和含 0.005％苯扎氯铵 (BAK) 的 0.25％低聚物 2(PMX-2) 在具有完整角膜上皮的感染的兔子眼中诱导了更大的毒性。正如在先前的研究中所隐含表明那样，应该考虑采用更低浓度的低聚物 2 和 / 或不同制剂进行另外的研究，以降低其毒性，而同时保持其在氟喹啉酮－抗药性的，甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌 NZW 兔子角膜炎模型中的效能。

[1459] 实施例 11 :Ker-3

[1460] 以下实验的一个目的是确定在有和无 200μM 金合欢醇情况下的 0.25％低聚物 4 和 200μM 金合欢醇在治疗有或没有完整角膜上皮的 NZW 兔子角膜炎模型中氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌感染方面的效能。200μM 金合欢醇的加入是试图提高 0.25％低聚物 4 的效能和通过角膜上皮的渗透力。

[1461] 15只兔子是从Myrtles'Rabbitry,Thompson Station,TN接收的。氟喹啉酮-抗药性的、甲氧西林-抗药性的(MRSA)金黄色葡萄球菌(K950)的临床分离物在5%绵羊血琼脂上次培养并在37℃下于6% CO_2 中培养过夜。次日上午,MRSA菌株悬浮于无菌胰酪胨大豆肉汤中直至0.5马克法兰氏浊度标准,其含有约 5×10^8CFU/mL的细菌。采用Beckman DU-70分光光度计在650nm处测定悬浮物的吸光度。0.07的OD读数对应于 5×10^8cfu/mL细菌浓度。该浓度在无菌胰酪胨大豆肉汤中大致稀释而提供25μL中约1000(1.0×10^3)CFU/眼的接种体。对该接种体进行菌落计数而测定实际接种的CFU。在左眼中用氯胺酮和甲苯噻嗪进行全身麻醉和用丙美卡因局部麻醉之后并在左眼细菌接种之前,采用Amoils上皮洗涤器中间除去角膜上皮6mm的区域。对右眼什么也不做。然后对15只兔子双眼中用25μL约103cfu/眼的细菌浓度的细菌稀释物进行角膜基接种。左眼的细菌接种在由Amoils上皮洗涤器产生的上皮缺失下直接进行。在左角膜中去除上皮是为了与具有完整上皮的右角膜相比较时确定这层角膜是否是低聚物2渗透的障碍。对接种体进行菌落计数而测定实际接种的CFU。兔子立即以1.5mg/kg酮洛芬肌肉注射形式进行痛觉缺失处理。4h之后,15只兔子分成4个治疗组和一个在治疗开始时就宰杀的不治疗对照组。治疗组的每只兔子双眼都用一种37μL PMX溶液或对照盐水眼滴剂进行滴注治疗。

[1462] 分组:

[1463]

组	左眼	右眼	Rx-双眼	治疗方案	兔子#
I	磨除上皮	完整上皮	0.25%低聚物4(PMX)	每隔15min一次,实施5h(共21次剂量)	1-3
II	磨除上皮	完整上皮	0.25%低聚物4+200μM金合欢醇(P+F)	每隔15min一次,实施5h(共21次剂量)	4-6
III	磨除上皮	完整上皮	200μM金合欢醇(FARN)	每隔15min一次,实施5h(共21次剂量)	7-9
IV	磨除上皮	完整上皮	Tris-缓冲盐水(CON)	每隔15min一次,实施5h(共21次剂量)	10-12
V	磨除上皮	完整上皮	疗法开始时宰杀(4h PI)(ONSET)	无	13-15

[1464] 治疗时间计划为每15min一次,实施5h(共21次剂量)。在组V中的3只兔子4h PI宰杀,从角膜移除9.5mm大的扣形物。这些都放置于1mLPBS中而保持于冰上。角膜扣形物在冰上采用电动均质器进行25s均质化。 均质化后,采用5%绵羊血琼脂孔板对均质化物进行菌落计数而确定疗法开始时角膜中所含细菌的数目。疗法过程完成之后,对眼睛进行感染的临床体征检测。最后的治疗之后的1h,宰杀所治疗的兔子(组I-IV),从角膜移除9.5mm大的扣形物。这些都放置于1mL PBS中而保持于冰上。角膜扣形物在冰上采用电动均质器进行25s均质化。均质化后,采用5%绵羊血琼脂孔板对均质化物进行菌落计数而确定治疗之后角膜中所含细菌的数目。第二日上午,孔板计数而确定每一角膜金黄色葡萄球菌CFU/眼的数目。

[1465] 制剂:1)0.25%低聚物2(PMX):低聚物2粉末的样品管G1在4℃下储存至使用。在使用之时,从冰箱中取出样品管并加入3.28mL S1(无菌注射水),涡旋振荡直至固体完

全溶解。然后加入 3.28mL S2(2×TBS) 并涡旋振荡 10s。该溶液标示为 PMX。37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输 ;2) 含 200μM 金合欢醇的 0.25％低聚物 2(P+F) :低聚物 2 粉末的样品管 G2 在 4℃下储存至使用。在使用之时，从冰箱中取出样品管并加入 3.33mL S1(无菌注射水)，涡旋振荡直至固体完全溶解。然后，加入 3.33mL S3(400μM 金合欢醇 +2％丙二醇在 2×TBS 中) 并涡旋振荡 10s。该溶液标示为 P+F。37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输 ;3)200μM 金合欢醇 (FARN) ：装有约 8mL 200μM 金合欢醇在 1％丙二醇 (PG) 和 TBS 中的溶液的样品管 G3 在 4℃下储存至使用。该溶液标示为 FARN。37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输 ;4) 对照 (Tris- 缓冲盐水，CON) :装有约 8mL Tris- 缓冲盐水 (10mM TRIS,150mM NaCl,pH ＝ 7.4) 的样品管 G4 在 4℃下储存至使用。该溶液标示为 CON。37μL 眼滴剂以多分散模式采用 Rainin EDP 电子微量分注装置灌输。

[1466] IACUC 方案 #0701145-1“仿生药剂作为局部施用眼科抗生素的体内评价”。

[1467] 氟喹啉酮 - 抗药性的，甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌株 K950 的 MIC 表征

[1468] 抗生素 MIC[μg/mL](最低抑制浓度)

[1469] 低聚物 4 0.5μg/mL

[1470] 滴注时间表

[1471]

滴注#	时间	滴注之日时刻
1	0	9:30
2	:15	9:45
3	:30	10:00
4	:45	10:15
5	1 :00	10:30
6	1 :15	10:45
7	1 :30	11:00
8	1 :45	11:15
9	2:00	11:30
10	2:15	11:45
11	2:30	12:00
12	2:45	12:15
13	3:00	12:30
14	3:15	12:45
15	3:30	1:00
16	3:45	1 :15
17	4:00	1 :30
18	4:15	1 :45
19	4:30	2:00
20	4:45	2:15
21	5:00	2:30

[1472] 在最后滴注之后 1h(3:30) 宰杀兔子。

[1473] 缩写词的定义

[1474] PMX-IE 对于完整上皮的 0.25％低聚物 4

[1475] PMX-AE 对于磨除上皮的 0.25％低聚物 4

[1476] P+F-IE 对于完整上皮的 0.25％低聚物 4+200μM 金合欢醇

[1477] P+F-AE 对于磨除上皮的 0.25％低聚物 4+200μM 金合欢醇

[1478] FARN-IE 对于完整上皮的 200μM 金合欢醇

[1479] FARN-AE 对于磨除上皮的 200μM 金合欢醇

[1480] CON-AE 对于磨除上皮的 Tris- 缓冲盐水对照物

[1481] CON-IE 对于完整上皮的 Tris- 缓冲盐水对照物

[1482] 临床评价 - 结果

[1483]

眼	组	结膜炎	球结膜水肿	分泌物	虹膜炎	角膜水肿	角膜渗透	总得分
1R	PMX- IE	2.5	2.5	2.0	2.0	1.0	2.0	12.0
2R	PMX- IE	2.0	2.0	2.0	2.0	0.5	0.5	9.0
3R	PMX- IE	2.0	2.0	2.0	2.0	0.5	1.0	9.5
1L	PMX-AE	2.0	2.5	3.0	2.0	1.5	0	11.0
2L	PMX-AE	2.0	2.0	3.0	2.0	0.5	0	9.5
3L	PMX-AE	2.0	2.0	2.5	1.5	1.0	0	9.0
4R	P+F- IE	1.5	1.5	1.5	1.0	0.5	0.5	6.5
5R	P+F- IE	2.0	1.5	1.5	2.0	1.0	2.5	10.5
6R	P+F- IE	2.0	2.0	2.5	2.0	1.0	1.5	11.0
4L	P+F-AE	2.0	2.0	2.0	1.5	1.0	0	8.5
5L	P+F-AE	2.5	2.5	2.5	2.0	1.0	0	10.5
6L	P+F-AE	2.0	2.5	3.0	2.0	1.0	0	10.5
7R	FARN-IE	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	2.0	9.0
8R	FARN-IE	1.5	1.0	1.0	1.5	0.5	1.5	7.0
9R	FARN-IE	1.5	1.5	1.5	2.0	1.0	2.0	9.5
7L	FARN-AE	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	11.0
8L	FARN-AE	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	0.5	7.5
9L	FARN-AE	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	8.0
10R	CON-IE	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	6.5
11R	CON-IE	1.0	1.0	1.0	1.5	1.0	1.0	6.5
12R	CON-IE	1.5	1.5	1.0	2.0	1.0	2.0	9.0
10L	CON-AE	1.0	1.5	2.0	1.0	0.5	0	6.0
11L	CON-AE	1.5	1.5	2.0	1.5	1.5	1.0	9.0
12L	CON-AE	1.5	1.5	2.0	1.5	1.5	1.0	9.0

[1484] 等级 0 ＝正常 ;0.5 ＝痕量 ;1.0 ＝轻微 ;1.5 ＝轻微 / 中度 ;2.0 ＝中度 ;2.5 ＝中度 / 严重 ;3.0 ＝严重

[1485] 临床评价 - 统计

[1486] 描述统计 总眼科得分

[1487] 总计

[1488]

变量	计数	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中值	最大值
PMX-IE 得分	3	10.167	0.928	1.607	9.000	9.500	12.000
PMX-AE 得分	3	9.833	0.601	1.041	9.000	9.500	11.000
P+F-IE 得分	3	9 .33	1.42	2. 47	6.50	10.50	11.00
P+F-AE 得分	3	9.833	0 .667	1.155	8.500	10.500	10.500
FARN-IE 得分	3	8. 500	0.764	1.323	7.000	9.000	9.500
FARN-AE 得分	3	8 .83	1.09	1.897.50	8.00	11.00	
CON-IE 得分	3	7.333	0.833	1.443	6.500	6.500	9.000
CON-AE 得分	3	8.00	1.00	1.73	6.00	9.00	9.00

[1489] 邓肯多重比较检验 总得分

[1490]

行#组/水平		平均等级	C.I. 重叠
1	CON-IE Sco	5.8333	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
2	CON-AE Sco	8.0000	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
3	FARN-IE Sc	10.8333	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8,
4	FARN-AE Sc	11.6667	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, P=0.05
5	P+F-IE Sco	14.6667	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8,

[1491]

6	P+F-AE Sco	15.3333	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8,
7	PMX-AE Sco	16.5000	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8,
8	PMX-IE Sco	17.1667	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

[1492] 所有组之间没有差异

[1493] 微生物学结果

[1494] 接种体＝ 1098CFU/ 角膜

[1495] 数据陈列 CFU/mL

[1496]

行	PMX-IE	PMX-AE	P+F-IE	P+F-AE	FARN-IE	FARN-AE	CON-IE	CON-AE
1	1650000	0	50	9500	45200000	7750000	115000000	30500
2	12500	12500	13600000	50	18600000	6650000	253000000	69000000
3	92000	350	5200000	8050	21400000	8250000	15000000	176000000

[1497]

行	Onset-IE	Onset-AE
1	75000	118000
2	59000	61000
3	55500	2500

[1498] 数据陈列 Log_{10}CFU/mL

[1499]

行	PMX-IE Log	PMX-AE Log	P+F-IE Log	P+F-AE Log	FARN-IE Log	FARN-AE Log
1	6.21748	0.00000	1.69897	3.97772	7.65514	6.88930
2	4.09691	4.09691	7.13354	1.69897	7.26951	6.82282
3	4.96379	2.54407	6.71600	3.90580	7.33041	6.91645

[1500] Onset-IE Onset-AE

[1501]

行	CON-IE Log	CON-AE Log	Log	Log
1	8.06070	4.48430	4.87506	5.07188
2	8.40312	7.83885	4.77085	4.78533
3	7.17609	8.24551	4.74429	3.39794

[1502] 描述统计 总眼科得分

[1503] 总计

[1504]

变量	计数	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中值	最大值
PMX-IE Log	3	5.093	0.616	1.066	4.097	4.964	6.217
PMX-AE Log	3	2.21	1.19	2.07	0.00	2.54	4.10
P+F-IE Log	3	5.18	1.75	3.02	1.70	6.72	7.13
P+F-AE Log	3	3.194	0.748	1.295	1.699	3.906	3.978
FARN-IE Log	3	7.418	0.120	0.207	7.270	7.330	7.655
FARN-AE Log	3	6.8762	0.0278	0.0482	6.8228	6.8893	6.9165
CON-IE Log	3	7.880	0.366	0.633	7.176	8.061	8.403
CON-AE Log	3	6.86	1.19	2.06	4.48	7.84	8.25
Onset-IE Log	3	4.7967	0.0399	0.0691	4.7443	4.7709	4.8751
Onset-AE Log	3	4.418	0.517	0.895	3.398	4.785	5.072

[1505] 微生物学结果 - 完整上皮

[1506] 采用邓肯多重比较检验的 Kruskal-Wallis ANOVA-Log_{10}CFU/mL

[1507]

行#	组/水平	平均等级	C.I. 重叠
1	Onset-IE L	4.0000	2, 3,
2	PMX-IE Log	5.0000	1, 3,
3	P+F-IE Log	6.0000	1, 2, P=0.05
4	FARN-IE Lo	12.0000	5,
5	CON-IE Log	13.0000	4,

[1508] ONSET = PMX = P+F < FARN = CON

[1509] 微生物学结果 - 磨除上皮

[1510] 采用邓肯多重比较检验的 Kruskal-Wallis ANOVA——Log_{10}CFU/mL

[1511]

行#	组/水平	平均等级	C.I. 重叠
1	PMX-AE Log	3.6667	2, 3,
2	P+F-AE Log	4.3333	1, 3,
3	Onset- AE L	7.6667	1, 2, P=0.05
4	FARN-AE Lo	12.0000	5,
5	CON-AE Log	12.3333	4,

[1512] PMX = P+F = ONSET < FARN = CON

[1513] 微生物学结果 -0.25%低聚物 4w/o FARN 相对 w/FARN- 完整上皮

[1514] 曼 - 惠特尼检验和 CI :PMX-IE Log, P+F-IE Log

[1515] N 中值

[1516] PMX-IE Log 3 4.964

[1517] P+F-IE Log 3 6.716

[1518] ETA1-ETA2 点估计值为 -0.916

[1519] ETA1-ETA2 的 91.9 百分数 CI 为 (-3.034,4.518)

[1520] W = 9.0

[1521] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.6625NS 处是显著的微生物学结果 -0.25%低聚物 4w/o FARN 相对 w/FARN- 磨除上皮曼 - 惠特尼检验和 CI :PMX-AE Log, P+F-AE Log

[1522] N 中值

[1523] PMX-AELog 3 2.544

[1524] P+F-AE Log 3 3.906

[1525] ETA1-ETA2 点估计值为 -1.362

[1526] ETA1-ETA2 的 91.9 百分数 CI 为 (-3.977,2.399)

[1527] W = 10.0

[1528] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 1.0000NS 处是显著的微生物学结果 - 完整上皮相对于磨除上皮

[1529] 曼 - 惠特尼检验和 CI :PMX-IE Log, PMX-AE Log

[1530] N 中值

[1531] PMX-IE Log 3 4.964

[1532] PMX-AE Log 3 2.544

[1533] ETA1-ETA2 点估计值为 2.420

[1534] ETA1-ETA2 的 91.9 百分数 CI 为 (0.001,6.218)

[1535] W = 14.5

[1536] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.1266 处是显著的该检验在 0.1212NS 处是显著的 (已对结调整)

[1537] 曼 - 惠特尼检验和 CI :P+F-IE Log, P+F-AE Log

[1538] N 中值

[1539] P+F-IE Log 3 6.716

[1540] P+F-AE Log 3 3.906

[1541] ETA1-ETA2 点估计值为 2.810

[1542] ETA1-ETA2 的 91.9 百分数 CI 为 (-2.277,5.436)

[1543] W = 12.5

[1544] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.5127 处是显著的该检验在 0.5066NS 处是显著的（已对结调整）

[1545] 曼 - 惠特尼检验和 CI :FARN-IE Log,FARN-AE Log

[1546] N 中值

[1547] FARN-IE Log 3 7.3304

[1548] FARN-AE Log 3 6.8893

[1549] ETA1-ETA2 点估计值为 0.4467

[1550] ETA1-ETA2 的 91.9 百分数 CI 为 (0.3532,0.8323)

[1551] W = 15.0

[1552] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0809NS 处是显著的曼 - 惠特尼检验和 CI :CON-IE Log,CON-AE Log

[1553] N 中值

[1554] CON-IE Log 3 8.061

[1555] CON-AE Log 3 7.839

[1556] ETA1-ETA2 点估计值为 0.222

[1557] ETA1-ETA2 的 91.9 百分数 CI 为 (-1.070,3.917)

[1558] W = 12.0

[1559] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.6625NS 处是显著的曼 - 惠特尼检验和 CI :Onset-IE Log,Onset-AE Log

[1560] N 中值

[1561] Onset-IE Log 3 4.771

[1562] Onset-AE Log 3 4.785

[1563] ETA1-ETA2 点估计值为 -0.015

[1564] ETA1-ETA2 的 91.9 百分数 CI 为 (-0.328,1.477)

[1565] W = 10.0

[1566] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 1.0000NS 处是显著的微生物学数据的统计比较总结

[1567] <=显著少于菌落计数

[1568] 磨除上皮对每一测试溶液或初始对照物效能的影响

[1569] PMX 磨除上皮=完整上皮

[1570] P+F 磨除上皮=完整上皮

[1571] FARN 磨除上皮=完整上皮

[1572] 盐水对照物 磨除上皮=完整上皮

[1573] 疗法初始对照物 磨除上皮=完整上皮

[1574] 测试溶液对具有完整上皮的角膜的影响

[1575] ONSET = PMX = P+F < FARN = CON

[1576] 测试溶液对磨去上皮的角膜的影响

[1577] PMX = P+F = ONSET < FARN = CON

[1578] 金合欢醇对 0.25％低聚物 4 在具有完整上皮的角膜的影响

[1579] PMX = P+F

[1580] 金合欢醇对 0.25％低聚物 4 在磨除上皮的角膜的影响

[1581] PMX = P+F

[1582] 结果总结

[1583] 0.25％低聚物 4(PMX) 和含 200mM 金合欢醇的 0.25％低聚物 4(P+F) 在 NZW 兔子角膜炎模型中当角膜上皮完整或从角膜除去时降低氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量都是有效的。当角膜上皮完整或从角膜磨去时，在 NZW 兔子角膜炎模型中与疗法初始对照物相比较，0.25％低聚物 4(PMX) 和含 200mM 金合欢醇的 0.25％低聚物 4(P+F) 之间在降低氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面都是无效的。当角膜上皮完整或从角膜磨去时，在 NZW 兔子角膜炎模型中，0.25％低聚物 4(PMX) 和含 200mM 金合欢醇的 0.25％低聚物 4(P+F) 之间在降低氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面没有差异。在 NZW 兔子角膜炎模型中，与盐水对照物相比，单独的 200mM 金合欢醇在降低氟喹啉酮 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数方面是无效的。单独的 0.25％低聚物 4(PMX) 和含 200mM 金合欢醇的 0.25％低聚物 4(P+F) 以及 200mM 金合欢醇，与完整或磨去角膜上皮的眼睛中用盐水处理眼睛相比，不会诱导统计上更大毒性（根据更高总眼科得分放大）。

[1584] 仿生低聚物 4 单独或联合 200mM 金合欢醇时，与盐水对照物相比，在降低 NZW 兔子角膜炎模型中氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面是有效的。然而，无论角膜上皮是否完整或从角膜除去，与在氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌 NZW 兔子角膜炎模型中表示该化合物并未显著降低疗法之初存在的细菌载荷的疗法初始对照物相比，低聚物 4 单独或联合 200mM 金合欢醇在降低氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面不是有效的。加入 200mM 金合欢醇并没有显示出辅助 0.25％低聚物 4 渗透通过完整角膜上皮而到达角膜基质中的感染部位，也没有增强其在氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌 NZW 兔子角膜炎模型中的抗菌效能。在本研究中，与在氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌 NZW 兔子角膜炎模型中盐水处理对照物相比，低聚物 4 单独或联合 200mM 金合欢醇并未在感染的兔子眼中诱导显著更大的毒性。本研究的结果基本上重现了先前研究中所获得的那些结果。

[1585] 实施例 12 :Ker-4

[1586] 缩写词的定义

[1587] PMX-IE 对于完整上皮的 0.25％低聚物 4

[1588] PMX-AE 对于磨除上皮的 0.25％低聚物 4

[1589] P+F-IE 对于完整上皮的 0.25％低聚物 4+200μM 金合欢醇

[1590] P+F-AE 对于磨除上皮的 0.25％低聚物 4+200μM 金合欢醇

[1591] FARN-IE 对于完整上皮的 200μM 金合欢醇

[1592] FARN-AE 对于磨除上皮的 200μM 金合欢醇

[1593] CON-AE 对于磨除上皮的 Tris- 缓冲盐水对照物

[1594] CON-IE 对于完整上皮的 Tris- 缓冲盐水对照物

[1595] 临床评价 - 统计

[1596] 数据陈列 总眼科得分

[1597]

行	PMX-IE	PMX-AE	P+F-IE	P+F-AE	FARN-IE	FARN-AE	CON-IE	CON-AE	
1	6.5	9.5	13.0	9.5	10.0	11.0	9.5	10.0	
2	13.0	10.5	8.0	8.5	10.0	8.5	11.0	14.0	Ker-3
3	16.5	12.0	12.5	10.0	8.5	8.5	9.5	10.5	
4	12.0	11.0	6.5	8.5	9.0	11.0	6.5	6.0	
5	9.0	9.5	10.5	10.5	7.0	7.5	6.5	9.0	Ker-4
6	9.5	9.0	11.0	10.5	9.5	8.0	9.0	9.0	

[1598] 描述统计 总眼科得分

[1599] 总计

[1600]

变量	计数	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中值	最大值
PMX-IE 得分	6	11.08	1.43	3.51	6.50	10.75	16.50
PMX-AE 得分	6	10.250	0.461	1.129	9.000	10.000	12.000
P+F-IE 得分	6	10.25	1.04	2.54	6.50	10.75	13.00
P+F-AE 得分	6	9.583	0.375	0.917	8.500	9.750	10.500
FARN-IE 得分	6	9.000	0.465	1.140	7.000	9.250	10.000
FARN-AE 得分	6	9.083	0.625	1.530	7.500	8.500	11.000
CON-IE 得分	6	8.667	0.738	1.807	6.500	9.250	11.000
CON-AE 得分	6	9.75	1.06	2.60	6.00	9.50	14.00

[1601] 邓肯多重比较检验 总得分

[1602]

行#	组/水平	平均等级	C.I. 重叠	
1	CON-IE Sco	18.5833	2,3,4,5,6,7,8,	
2	FARN-AE Sc	19.5833	1,3,4,5,6,7,8,	
3	FARN-IE Sc	19.7500	1,2,4,5,6,7,8,	
4	P+F-AE Sco	24.2500	1,2,3,5,6,7,8,	P=0.05
5	CON-AE Sco	24.4167	1,2,3,4,6,7,8,	
6	P+F-IE Sco	29.0833	1,2,3,4,5,7,8,	
7	PMX-IE Sco	30.1667	1,2,3,4,5,6,8,	
8	PMX-AE Sco	30.1667	1,2,3,4,5,6,7,	

[1603] 所有组织之间没有差别

[1604] 微生物学结果

[1605] 数据陈列 CFU/mL

[1606]

行	PMX-IE	PMX-AE	P+F-IE	P+F-AE	FARN-IE	FARN-AE	
1	0	0	11950000	255	15200000	7500000	
2	16750000	0	415000	1100000	18150000	1285000	Ker-3
3	5800000	995000	16650000	35500	30100000	1400000	
4	1650000	0	50	9500	45200000	7750000	
5	12500	12500	13600000	50	18600000	6650000	Ker-4
6	92000	350	5200000	8050	21400000	8250000	

[1607]

行	CON-IE	CON-AE	Onset-IE	Onset-AE	
1	467000000	1650000	15000	1635000	
2	221500000	23500000	107000	130000	PMX-Ker-3
3	202000000	5400000	132500	133000	
4	115000000	30500	75000	118000	
5	253000000	69000000	59000	61000	PMX-Ker-4
6	15000000	176000000	55500	2500	

[1608] 数据陈列 Log_{10}CFU/mL

[1609]

行	PMX-IE Log	PMX-AE Log	P+F-IE Log	P+F-AE Log	FARN-IE Log	FARN-AE Log	
1	0.00000	0.00000	7.07737	2.40654	7.18184	6.87506	
2	7.22401	0.00000	5.61805	6.04139	7.25888	6.10890	K-3
3	6.76343	5.99782	7.22141	4.55023	7.47857	6.14613	
4	6.21748	0.00000	1.69897	3.97772	7.65514	6.88930	
5	4.09691	4.09691	7.13354	1.69897	7.26951	6.82282	K-4
6	4.96379	2.54407	6.71600	3.90580	7.33041	6.91645	

[1610]

行	CON-IE Log	CON-AE Log	Onset-IE Log	Onset-AE Log	
1	8.66932	6.21748	4.17609	6.21352	
2	8.34537	7.37107	5.02938	5.11394	PMX-Ker-3
3	8.30535	6.73239	5.12222	5.12385	
4	8.06070	4.48430	4.87506	5.07188	
5	8.40312	7.83885	4.77085	4.78533	PMX-Ker-4
6	7.17609	8.24551	4.74429	3.39794	

[1611] 描述统计 Log_{10}CFU/mL

[1612] 总计

[1613]

变量	计数	平均数	SE 平均数	StDev	最小值	中值	最大值
PMX-IE Log	6	4.88	1.08	2.66	0.00	5.59	7.22
PMX-AE Log	6	2.11	1.04	2.55	0.00	1.27	6.00
P+F-IE Log	6	5.911	0. 876	2.147	1.699	6.897	7.221
P+F-AE Log	6	3.763	0.632	1.548	1.699	3.942	6.041
FARN-IE Log	6	7.3624	0.0712	0.1744	7.1818	7.3000	7.6551
FARN-AE Log	6	6.626	0.158	0.388	6.109	6.849	6.916
CON-IE Log	6	8.160	0.212	0.520	7.176	8.325	8.669
CON-AE Log	6	6.815	0.554	1.356	4.484	7.052	8.246
Onset-IE Log	6	4.786	0.136	0.333	4.176	4.823	5.122
Onset-AE Log	6	4.951	0.370	0.906	3.398	5.093	6.214

[1614] 微生物学结果 - 完整上皮

[1615] 采用邓肯多重比较检验的 Kruskal-Wallis ANOVA-Log_{10}CFU/mL

[1616]

行#	组/水平	平均等级	C.I. 重叠
1	Onset-IE L	6.8333	2, 3,
2	PMX-IE Log	9.6667	1, 3,
3	P+F-IE Log	12.6667	1, 2, P=0.05
4	FARN-IE Lo	22.1667	5,
5	CON-IE Log	26.1667	4,

[1617] ONSET = PMX = P+F < FARN = CON

[1618] 微生物学结果 - 磨除上皮

[1619] 采用邓肯多重比较检验的 Kruskal-Wallis ANOVA-Log_{10}CFU/mL

[1620]

行#	组/水平	平均等级	C.I. 重叠
1	PMX-AE Log	6.5000	2,
2	P+F- AE Log	9.3333	1,
3	Onset- AE L	14.3333	P=0.05
4	FARN-AE Lo	23.5000	5,
5	CON-AE Log	23.8333	4,

[1621] PMX = P+F < ONSET < FARN = CON

[1622] 微生物学结果 -0.25%低聚物 4w/o FARN 相对 w/FARN- 完整上皮

[1623] 曼 - 惠特尼检验和 CI :PMX-IE Log, P+F-IE Log

[1624] N 中值

[1625] PMX-IE Log 6 5.591

[1626] P+F-IE Log 6 6.897

[1627] ETA1-ETA2 点估计值为 -0.757

[1628] ETA1-ETA2 的 95.5 百分数 CI 为 (-3.124,1.607)

[1629] W = 34.0

[1630] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.4712NS 处是显著的微生物学结果 -0.25％低聚物 4w/o FARN 相对 w/FARN- 磨除上皮曼 - 惠特尼检验和 CI :PMX-AE Log, P+F-AE Log

[1631] N 中值

[1632] PMX-AE Log 6 1.272

[1633] P+F-AE Log 6 3.942

[1634] ETA1-ETA2 点估计值为 -1.822

[1635] ETA1-ETA2 的 95.5 百分数 CI 为 (-4.549,1.690)

[1636] W = 32.0

[1637] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.2980 处是显著的该检验在 0.2946NS 处是显著的（已对结调整）

[1638] 微生物学结果 - 完整上皮相对于磨去上皮

[1639] 曼 - 惠特尼检验和 CI :PMX-IE Log, P+F-AE Log

[1640] N 中值

[1641] PMX-IE Log 6 5.591

[1642] PMX-AE Log 6 1.272

[1643] ETA1-ETA2 点估计值为 3.400

[1644] ETA1-ETA2 的 95.5 百分数 CI 为 (0.001,6.764)

[1645] W = 50.0

[1646] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0927 处是显著的该检验在 0.0864NS 处是显著的（已对结调整）

[1647] 曼 - 惠特尼检验和 CI :P+F-IE Log, P+F-AE Log

[1648] N 中值

[1649] P+F-IE Log 6 6.897

[1650] P+F-AE Log 6 3.942

[1651] ETA1-ETA2 点估计值为 2.705

[1652] ETA1-ETA2 的 95.5 百分数 CI 为 (-0.423,4.727)

[1653] W = 50.5

[1654] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0782 处是显著的该检验在 0.0776NS 处是显著的（已对结调整）

[1655] 曼 - 惠特尼检验和 CI :FARN-IE Log, FARN-AE Log

[1656] N 中值

[1657] FARN-IE Log 6 7.3000

[1658] FARN-AE Log 6 6.8489 FARN-AE < FARN-IE

[1659] ETA1-ETA2 点估计值为 0.5964

[1660] ETA1-ETA2 的 95.5 百分数 CI 为 (0.3588,1.1843)

[1661] W = 57.0

[1662] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0051 处是显著的曼 - 惠特尼检验

和 CI :CON-IE Log, CON-AE Log

[1663] N 中值

[1664] CON-IE Log 6 8.325

[1665] CON-AE Log 6 7.052 CON-AE < CON-IE

[1666] ETA1-ETA2 点估计值为 1.003

[1667] ETA1-ETA2 的 95.5 百分数 CI 为 (0.100, 2.691)

[1668] W = 53.0

[1669] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.0306 处是显著的曼 - 惠特尼检验

和 CI :Onset-IE Log, Onset-AE Log

[1670] N 中值

[1671] Onset-IE Log 6 4.823

[1672] Onset-AE Log 6 5.093

[1673] ETA1-ETA2 点估计值为 -0.218

[1674] ETA1-ETA2 的 95.5 百分数 CI 为 (-1.091, 0.778)

[1675] W = 32.0

[1676] ETA1 = ETA2 相对 ETA1not = ETA2 的检验在 0.2980NS 处是显著的微生物学数据的统计比较总结

[1677] <= 显著少于菌落计数

[1678] 磨除上皮对每一测试溶液或初始对照物效能的影响

[1679] PMX 磨除上皮 = 完整上皮

[1680] P+F 磨除上皮 = 完整上皮

[1681] FARN 磨除上皮 < 完整上皮

[1682] 盐水对照物 磨除上皮 < 完整上皮

[1683] 疗法初始对照物 磨除上皮 = 完整上皮

[1684] 测试溶液对具有完整上皮的角膜的影响

[1685] ONSET = PMX = P+F < FARN = CON

[1686] 测试溶液对磨除上皮的角膜的影响

[1687] PMX = P+F < ONSET < FARN = CON

[1688] 金合欢醇对 0.25％低聚物 4 在具有完整上皮的角膜的影响

[1689] PMX = P+F

[1690] 金合欢醇对 0.25％低聚物 4 在磨除上皮的角膜的影响

[1691] PMX = P+F

[1692] 结果总结

[1693] 0.25％低聚物 4(PMX) 和含 200mM 金合欢醇的 0.25％低聚物 4(P+F) 在 NZW 兔子角膜炎模型中当角膜上皮完整或从角膜除去时降低氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量都是有效的。当角膜上皮磨去时，在 NZW 兔子角膜炎模型中与疗法初始对照物相比较，0.25％低聚物 4(PMX) 和含 200mM 金合欢醇的 0.25％低聚物 4(P+F) 之间在降低氟喹啉酮 - 抗药性的、甲氧西林 - 抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面是有效的，但是当上皮完整时却并不有效。当角膜上皮完整或从角膜磨去时，在 NZW 兔子

角膜炎模型中，0.25％低聚物 4(PMX) 和含 200mM 金合欢醇的 0.25％低聚物 4(P+F) 之间在降低氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数量方面没有差异。在 NZW 兔子角膜炎模型中，与盐水对照物相比，单独的 200mM 金合欢醇在降低氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌菌落数方面是无效的。用单独的 200mM 金合欢醇和盐水处理的眼睛证实，在除去角膜上皮的眼中菌落数量显著少于具有完整上皮的情况。单独的 0.25％低聚物 4(PMX) 和含 200mM 金合欢醇的 0.25％低聚物 4(P+F) 以及仅 200mM 金合欢醇，与完整或磨去角膜上皮的眼睛中用盐水处理眼睛相比，不会诱导统计上更大毒性（根据更高总眼科得分放大）。

[1694] 仿生低聚物 4 在降低氟喹啉酮－抗药性的、甲氧西林－抗药性的金黄色葡萄球菌 NZW 兔子角膜炎模型中菌落数量方面是有效的。低聚物 4 制剂除去角膜上皮时是有效的，隐含表明，角膜上皮看起来是低聚物 4 向角膜基质感染部位渗透的障碍。加入 200mM 金合欢醇对促进低聚物 4 渗透通 过完整角膜上皮并无帮助，也没有增强其抗菌效能。事实上，已经观察到产生拮抗作用的趋势。单独角膜上皮的机械磨除降低了对照眼睛中细菌菌落的数目。因此，在低聚物 4 治疗的角膜上皮磨去的眼睛中观察到的较低菌落数量并无必要表明药物效能更高。在该种兔子角膜炎模型中对于任何制剂没有观察到显著的眼毒性。

[1695] 现已经全面描述了本发明，对于本领域那些普通技术人员而言应该理解到，在条件、制剂和其它参数的广泛和等同的范围内能够实施本发明，而不会影响本发明的范围或其任何实施方式。在此引述的所有文献，例如科技期刊、专利、专利申请和专利公开，以其全文结合于此作为参考，就如同每一单个文献特别地和单个地指出以其全文内容结合于此作为参考的程度一样。所引述文献仅仅提供该文献首页，整个文献也是所需的，包括该文献的其余内容。由前面所进行的描述对本发明实施的各种修改，除了本文中已经描述的那些内容，对于本领域那些技术人员而言将会变得显而易见。这种修改也是预想涵盖于附加权利要求的范围内。2006 年 12 月 29 日提交的美国序列号 60/882,800 的专利在本文中以其全文引入作为参考。