



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202302099 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：111107177

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4439(2006.01)**A61K47/69 (2017.01)**A61K9/14 (2006.01)**A61K47/04 (2006.01)**A61K9/51 (2006.01)**A61P27/02 (2006.01)*

(30)優先權：2021/02/26 美國

63/154,091

(71)申請人：奈力生醫股份有限公司(中華民國) NANO TARGETING & THERAPY BIOPHARMA INC. (TW)

臺北市大安區敦化南路 2 段 77 號 7 樓之 2

(72)發明人：吳政勳 WU, CHENG-HSUN (TW)；吳思翰 WU, SI-HAN (TW)；陳奕平 CHEN, YI-PING (TW)；張榮麟 ZHANG, RONG-LIN (TW)；楊添鈞 YANG, TIEN-CHUN (TW)；牟中原 MOU, CHUNG-YUAN (TW)；詹維康 CHAN, HARDY WAIHONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：6 共 51 頁

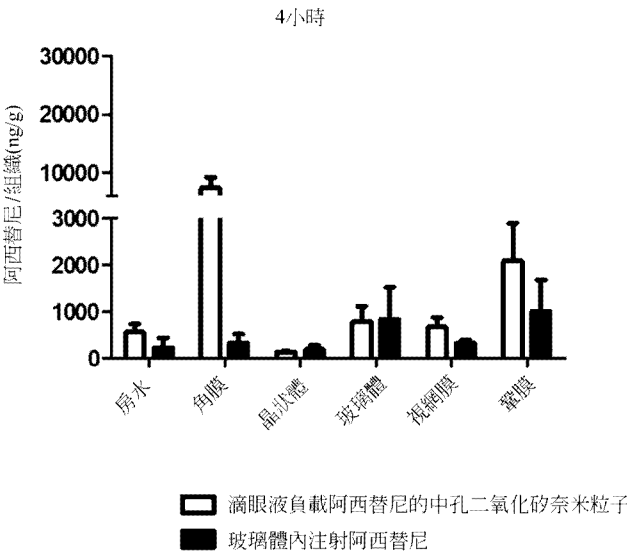
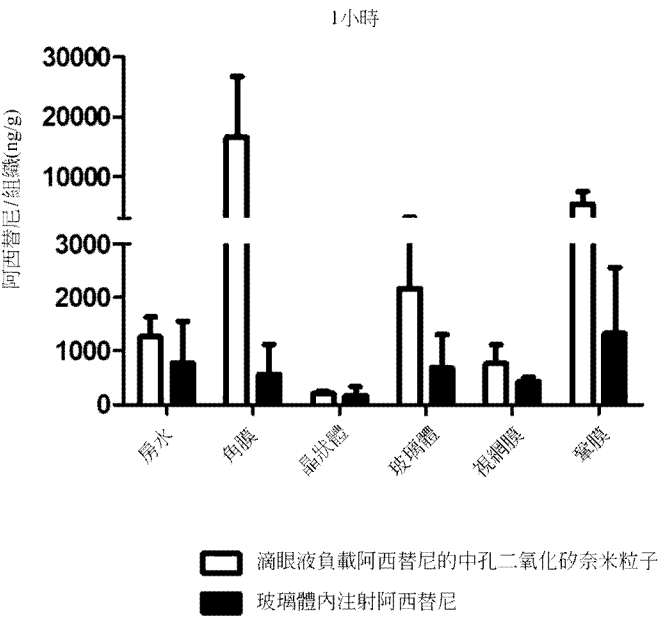
(54)名稱

用於將藥劑遞送到眼後段的方法和其用途

(57)摘要

本公開提供一種用於將藥劑遞送到眼後段的方法，其包含向該眼投與包含藥劑和中孔二氧化矽奈米粒子的醫藥組合物。還提供一種滴眼液和一種用於治療需要此類治療的個體的眼睛疾病的方法。

指定代表圖：



【圖5】



【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於將藥劑遞送到眼後段的方法和其用途

【中文】

本公開提供一種用於將藥劑遞送到眼後段的方法，其包含向該眼投與包含藥劑和中孔二氧化矽奈米粒子的醫藥組合物。還提供一種滴眼液和一種用於治療需要此類治療的個體的眼睛疾病的方法。

【指定代表圖】

圖5

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於將藥劑遞送到眼後段的方法和其用途

【技術領域】

【0001】 本公開涉及一種治療方法，更特定言之，本公開提供一種用於將藥劑遞送到眼後段的方法。

【先前技術】

【0002】 視覺障礙和失明的主要原因為後段相關疾病，包括雷伯氏遺傳性視神經病變(Leber Hereditary Optic Neuropathy；LHON)、年齡相關性黃斑部病變(age-related macular degeneration；AMD)、糖尿病性黃斑水腫、青光眼、遺傳性視網膜退化等。然而，眼睛的靜態和動態屏障，如血眼屏障，會阻擋大部分治療藥物運輸到眼中，尤其運輸到眼後段，導致藥物濃度和持續時間不足，並且通常導致眼科藥物開發的臨床試驗失敗。

【0003】 玻璃體內藥物遞送已變成用於治療許多視網膜疾病(包括AMD、糖尿病性視網膜病變和視網膜靜脈栓塞)的黃金標準，但每次注射均帶來眼內炎、葡萄膜炎、玻璃體出血及其它併發症的風險。因此，頻繁重複玻璃體內注射對於治療慢性眼病來說不切實際，無論活性藥物成分(API)是小分子藥物還是蛋白質(抗體)藥物，均需要降低給藥頻率。

【0004】 使用局部投與(滴眼液)來治療前段疾病為患者較佳且方便的治療選項，然而，由於未能將足夠藥物遞送到視網膜組織，因此滴眼液投與很少用於治療後段疾病。血眼屏障限制了藥物滲透和分佈，導致眼內組織中的生物利用度(1-5%)和眼滲透(小於0.001%)顯著較低。因此，不存在

經FDA批准用於治療後段疾病的局部調配物。

【發明內容】

【0005】 本公開提供一種用於將藥劑遞送到眼後段的方法，其包含向眼投與包含藥劑和中孔二氧化矽奈米粒子(MSN)的醫藥組合物。

【0006】 在本公開的一個實施例中，藥劑為小分子藥物或生物分子。較佳地，小分子藥物為疏水性或親水性的。在另一方面，較佳地，生物分子為多肽、抗體、抗體片段、融合蛋白、配體、生物分子結合蛋白、蛋白質的功能片段、酶或核苷酸。

【0007】 藥劑的實例包括但不限於二氟潑尼酯(difluprednate)、氯替潑諾(loteprednol)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)、氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、氟米龍(fluorometholone)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、利美索龍(rimexolone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲羥松(medrysone)、維替泊芬(verteporfin)、貝伐單抗(bevacizumab)、雷珠單抗(ranibizumab)、呱加他尼(pegaptanib)、阿柏西普(aflibercept)、布羅珠單抗(brolucizumab)、法利斯單抗(faricimab)、阿西替尼(axitinib)、艾地苯醌(idebenone)、硫唑嘌呤(azathioprine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)和溴莫尼定(brimonidine)。

【0008】 在本公開的一些實施例中，藥劑負載于中孔二氧化矽奈米

粒子的孔內。

【0009】 在本公開的一些實施例中，藥劑通過化學結合連接到中孔二氧化矽奈米粒子或吸附于中孔二氧化矽奈米粒子上。化學結合的實例包括但不限於共價鍵結、靜電相互作用、氫鍵結或凡得瓦力。

【0010】 在本公開的一些實施例中，藥劑和中孔二氧化矽奈米粒子經由官能基或連接子(linker)綴合。

【0011】 在本公開的一個實施例中，該方法包含通過局部投與或玻璃體內、視網膜下、結膜下、眼球周、眼球後、眼房內、筋膜下、後鞏膜旁或脈絡膜上注射來投與醫藥組合物。

【0012】 在本公開的一個實施例中，醫藥組合物呈滴眼液形式。

【0013】 在本公開的一個實施例中，該方法用於通過角膜、角膜上皮、鮑曼氏層(Bowman's layer)、基質、德斯密氏膜(Descemet's membrane)、角膜內皮、結膜、血水屏障、血視網膜屏障、視網膜、視網膜血管或視網膜色素上皮遞送藥劑。

【0014】 在本公開的一個實施例中，該方法用於將藥劑遞送到眼的視網膜的各層。

【0015】 在本公開的一個實施例中，該方法用於將藥劑遞送到眼的脈絡膜。

【0016】 在本公開的一個實施例中，該方法用於將藥劑遞送到眼的鞏膜。

【0017】 在本公開的一個實施例中，通過穿透式電子顯微鏡(TEM)測量，中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為20 nm到100 nm、20 nm到80 nm、20 nm到60 nm、20 nm到50 nm、20 nm到40 nm、20 nm到30 nm、

22 nm到28 nm、24 nm到26 nm、22 nm到48 nm、24 nm到46 nm、26 nm到44 nm、28 nm到42 nm、30 nm到40 nm、32 nm到38 nm或34 nm到38 nm。

【0018】 在本公開的一個實施例中，通過穿透式電子顯微鏡(TEM)測量，滴眼液中所使用的中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為20 nm到50 nm、20 nm到40 nm、20 nm到30 nm、22 nm到28 nm、24 nm到26 nm、22 nm到48 nm、24 nm到46 nm、26 nm到44 nm、28 nm到42 nm、30 nm到40 nm、32 nm到38 nm或34 nm到38 nm。

【0019】 在本公開的一個實施例中，通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中測量，中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑為20 nm到100 nm、20 nm到80 nm、20 nm到60 nm、20 nm到50 nm、20 nm到40 nm、20 nm到30 nm、22 nm到28 nm、24 nm到26 nm、22 nm到58 nm、24 nm到56 nm、26 nm到54 nm、28 nm到52 nm、30 nm到50 nm、32 nm到50 nm、34 nm到50 nm、36 nm到50 nm、38 nm到48 nm、40 nm到46 nm、22 nm到48 nm、24 nm到46 nm、26 nm到44 nm、28 nm到42 nm、30 nm到40 nm、32 nm到38 nm或34 nm到38 nm。

【0020】 在本公開的一個實施例中，通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中測量，滴眼液中所使用的中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑為20 nm到60 nm、20 nm到50 nm、20 nm到40 nm、20 nm到30 nm、22 nm到28 nm、24 nm到26 nm、22 nm到58 nm、24 nm到56 nm、26 nm到54 nm、28 nm到52 nm、30 nm到50 nm、32 nm到50 nm、34 nm到50 nm、36 nm到50 nm、38 nm到48 nm、40 nm到46 nm、22 nm到48 nm、24 nm到46 nm、26 nm到44 nm、28 nm到42 nm、30 nm

到40 nm、32 nm到38 nm或34 nm到38 nm。

【0021】 在本公開的一個實施例中，中孔二氧化矽奈米粒子具有或不具有金屬原子。在本公開的另一個實施例中，中孔二氧化矽奈米粒子不含金屬原子。

【0022】 本公開提供一種滴眼液，其包含醫藥組合物，該醫藥組合物包含中孔二氧化矽奈米粒子和由該中孔二氧化矽奈米粒子所負載的藥劑；其中

【0023】 通過穿透式電子顯微鏡測量，該中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為20 nm到50 nm，或

【0024】 通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中測量，該中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑或負載有該藥劑的該中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑小於60 nm。

【0025】 本公開還提供一種用於治療需要此類治療的個體的眼睛疾病的方法，其包含將藥劑遞送到眼後段的方法。

【0026】 在本公開的一些實施例中，眼睛疾病為後段相關疾病。

【0027】 在本公開的一個實施例中，眼睛疾病與異常活性氧化物水平、異常細胞凋亡、粒線體功能障礙、炎症、異常蛋白質水平或蛋白質錯誤折疊/聚集/功能降低或完全喪失相關。

【0028】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過治療眼組織。

【0029】 在本公開的一個實施例中，眼組織為視網膜、脈絡膜、鞏膜、黃斑、中央凹、視神經、玻璃體液、虹膜、角膜、瞳孔、晶狀體、小帶纖維或睫狀肌。

【0030】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過治療眼細胞。

【0031】 在本公開的一個實施例中，眼細胞為穆勒細胞(muller cell)、感光細胞、雙極細胞、神經節細胞、水平細胞或無長突細胞。

【0032】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過治療神經細胞。

【0033】 在本公開的一個實施例中，神經細胞為感光細胞、雙極細胞、神經節細胞、水平細胞或無長突細胞。

【0034】 在本公開的一個實施例中，眼睛疾病為年齡相關性黃斑部病變、雷伯氏遺傳性視神經病變、青光眼、X連鎖青少年視網膜劈裂症(XLRS)、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫、視網膜靜脈阻塞、葡萄膜炎和眼內炎、近視性中央凹劈裂、黃斑水腫、增強型藍錐綜合症、白內障手術後炎症(歐文-加斯綜合症(Irvine-Gass syndrome))、視網膜脫離、囊樣黃斑部水腫、視網膜撕裂和視網膜損傷。

【0035】 在本公開的一個實施例中，與異常活性氧化物水平相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：雷伯氏遺傳性視神經病變、年齡相關性黃斑部病變、白內障、糖尿病性視網膜病變(DR)、青光眼、乾眼症、葡萄膜炎和色素性視網膜炎。

【0036】 在本公開的一個實施例中，與異常血管生成相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：濕性年齡相關性黃斑部病變(AMD)、糖尿病性視網膜病變、視網膜動脈或靜脈阻塞、早產兒視網膜病變(ROP)、新生血管性青光眼和繼發於感染或炎症過程的角膜新血管生成。

【0037】 在本公開的一個實施例中，與異常細胞凋亡相關的眼睛疾

病選自由以下組成的群組：雷伯氏遺傳性視神經病變、青光眼、色素性視網膜炎、白內障形成、視網膜母細胞瘤、視網膜缺血和糖尿病性視網膜病變。

【0038】 在本公開的一個實施例中，與粒線體功能障礙相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：雷伯氏遺傳性視神經病變、年齡相關性黃斑部病變、糖尿病性視網膜病變、青光眼、卡恩斯-塞爾綜合症(Kearns-Sayre syndrome；KSS)和顯性視神經萎縮(DOA)。

【0039】 在本公開的一個實施例中，與炎症相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：葡萄膜炎、眼眶炎性疾病、鞏膜炎、鞏膜外層炎、虹膜炎、結節病、福克斯氏異色性虹膜睫狀體炎(Fuchs' heterochromic iridocyclitis)、類天皰瘡、眼弓形蟲病和眼移植抗宿主疾病以及乾眼症。

【0040】 在本公開的一個實施例中，與異常蛋白質水平或蛋白質錯誤折疊/聚集/功能降低或完全喪失相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：白內障、年齡相關性黃斑部病變、色素性視網膜炎(RP)、X連鎖青少年視網膜劈裂症(XLRS)和斯塔加特氏病(Stargardt's disease)。

【0041】 在以下部分中詳細描述本公開。本公開的其它特徵、目的和優點可於具體實施方式和請求項中發現。

【圖式簡單說明】

【0042】 圖1展示不同尺寸的內表面和外表面改性的MSN的TEM圖像。

【0043】 圖2展示在玻璃體內注射後1小時和1天，30 nm MSN粒子在視網膜的各層、脈絡膜和鞏膜中的分佈。

【0044】 圖3展示在MSN滴眼液調配物治療後0.5、1、4、24小時，視網膜的各層、脈絡膜和鞏膜中的粒子分佈。

【0045】 圖4展示在滴眼液投與之後AXT@MSN在大鼠眼中的藥代動力學。

【0046】 圖5展示投與後1小時和4小時，單獨阿西替尼(IVT)和阿西替尼@MSN之間眼中AXT濃度的比較。

【0047】 圖6展示單獨AXT (IVT)和AXT@MSN (滴眼液)治療的小鼠眼底圖像(螢光素血管造影)。

【實施方式】

【0048】 通過參考本公開的各種實施例、實例的以下詳細描述和具有其相關描述的化學圖式和表格，可以更容易地理解本公開。應理解，除非另外由請求項書特別指示，否則本公開不限於特定製備方法、載劑或調配物，或將本公開化合物調配為打算用於局部、經口或腸胃外投與的產物或組合物的特定模式，因為如相關領域的一般技術人員充分瞭解，該事物當然可變化。還應當理解，本文所使用的術語僅出於描述特定實施例的目的，而不旨在是限制性的。

【0049】 「任選的」或「任選地」意指隨後描述的事件或情形可或可不出現，且該描述包括其中該事件或情形存在的個例和其中該事件或情形不存在的個例。舉例來說，短語「任選地包含試劑」意指試劑可或可不存在。

【0050】 必須注意，除非上下文另外明確規定，否則如說明書和所附請求項書中所使用，單數形式「一(a)」、「一(an)」和「該」包括多個指示物。因此，除非上下文另外需要，否則單數術語應包括多個且多個術語

應包括單數。

【0051】 在本公開中，除非特別指定，否則如本文所使用的字首「奈米」意指約300 nm或更小的尺寸。除非具體說明，否則如本文所用的字首「中 (meso)」不同於IUPAC提出的定義，意指約5 nm或更小的尺寸。

【0052】 在本公開中，如本文所使用的術語「矽烷」是指 SiH_4 的衍生物。通常，四個氫中的至少一個被例如烷基、烷氧基、氨基等取代基替換，如下文所描述。如本文所用，術語「烷氧基矽烷」是指具有至少一個直接鍵結到矽原子的烷氧基取代基的矽烷。如本文所用，術語「有機烷氧基矽烷」是指具有直接鍵結到矽原子的至少一個烷氧基取代基和至少一個烴基取代基的矽烷。如本文所用，術語「矽酸鹽源」是指可以視為正矽酸的鹽形式或酯形式的物質，例如正矽酸鈉、偏矽酸鈉、正矽酸四乙酯(四乙氧基矽烷，TEOS)、正矽酸四甲酯或正矽酸四丙酯。任選地，烴基取代基可以進一步經雜原子取代或間雜。

【0053】 在本公開中，如本文所用，術語「烴基」是指衍生自烴的單價基團。如本文所用，術語“烴”是指一種僅由碳和氫原子組成的分子。烴實例包括但不限於(環)烷烴、(環)烯烴、二烯烴、芳香烴等。當烴基如上文所提及進一步經取代時，取代基可以是鹵素、氨基、羥基、硫醇基等。當烴基如上文所提及間雜有雜原子時，該雜原子可以是S、O或N。在本公開中，烴基較佳包含1到30個C原子。

【0054】 在本公開中，術語「烷基」是指飽和、直鏈或分支鏈烷基，其包含較佳的1到30個碳原子，且更較佳的1到20個碳原子。烷基的實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁

基、叔丁基、2-乙基丁基、正戊基、異戊基、1-甲基戊基、1,3-二甲基丁基、正己基、1-甲基己基、正庚基、異庚基、1,1,3,3-四甲基丁基、1-甲基庚基、3-甲基庚基、正辛基、2-乙基己基、1,1,3-三甲基己基、1,1,3,3-四甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、1-甲基十一烷基、十二烷基、1,1,3,3,5,5-六甲基己基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基或其類似物。

【0055】 在本公開中，術語「亞烷基」是指如上所提及的烷基的二價基團。術語「短鏈」表示自由基或重複單元在主鏈中含有至多6個碳原子，較佳至多4個碳原子。

【0056】 在本公開中，如本文所使用的術語「烷氧基(alkoxyl)」或「烷氧基(alkoxy)」意指具有式「-O-烷基」的基團，其中該式中的「烷基」的定義具有如上文所陳述的「烷基」的含義。

【0057】 在本公開中，如本文所用的術語「環烷基」意指在環上含有3到10個環碳原子且更較佳的3到8個環碳原子並且任選地含有烷基取代基的飽和或部分不飽和的環碳基。環烷基實例包括但不限於環丙基、環丙烯基、環丁基、環戊基、環己基、2-環己烯-1-基以及其類似物。

【0058】 在本公開中，術語「鹵素」或「鹵基」表示氟、氯、溴或碘。

【0059】 在本公開中，如本文所用，術語「胺基」意指式-NR₁R₂的官能團，其中R₁和R₂各自獨立地表示氫或如上文所定義的烴基。

【0060】 在本公開中，表述「內表面」是指定義孔的「壁」的表面，並且表述「外表面」是指奈米粒子的最外層、壁或結構的表面。

【0061】 在本公開中，如本文所使用的術語「藥劑」是指在生物體

中、尤其在眼睛中具有治療效果的物質。如本文所公開的藥劑可以是小分子藥物。小分子藥物(如活性醫藥成分(API))可以是疏水性或親水性的；在另一方面，小分子藥物可以攜帶正電荷、負電荷或可以是中性的。在一個具體實例中，藥劑為阿西替尼、地塞米松和地塞米松磷酸鈉。如本文所公開的藥劑可以是生物分子。生物分子的實例包括但不限於多肽、抗體、抗體片段、融合蛋白、配體、生物分子結合蛋白、蛋白質的功能片段、酶或核苷酸。

【0062】 在本公開的一些實施例中，藥劑為眼部藥物。藥劑的實例包括但不限於類固醇，如二氟潑尼酯、氯替潑諾、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、氟輕鬆、氟米龍、曲安西龍、曲安奈德、利美索龍、潑尼松龍、甲羟松；血管內皮生長因數(VEGF)抑制劑，如維替泊芬、貝伐單抗、雷珠單抗、呱加他尼、阿柏西普、布羅珠單抗、法利斯單抗；VEGF受體抑制劑，如阿西替尼；LHON藥物，如艾地苯醌；免疫抑制劑，如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、黴酚酸嗎啉乙酯、環孢黴素、他克莫司、西羅莫司、環磷醯胺、苯丁酸氮芥；TNF α 抑制劑，如英利昔單抗、阿達木單抗、依那西普；和其他眼部藥物，如溴莫尼定。

【0063】 如本文所用，術語「個體」表示任何動物，較佳地哺乳動物，並且更較佳地人類。個體的實例包括人類、非人類靈長類動物、齧齒動物、豚鼠、兔、綿羊、豬、山羊、牛、馬、犬和貓。

【0064】 如本文所提供的活性成分的術語「有效量」意指足夠量的提供所要功能的所要調節的成分。如下文將指出，所需的確切量將取決於個體的疾病狀態、身體條件、年齡、性別、物種和重量、組合物的特定特徵和調配等，在個體之間變化。可以調節給藥方案以誘導最優治療反應。

舉例來說，可以每日投與若干分次劑量，或可以如由治療情況的緊急狀態所指示按比例減少劑量。因此，不可能指定精確的「有效量」。然而，適當的有效量可以由本領域的普通技術人員僅使用常規實驗來確定。

【0065】 如本文所用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」表示逆轉、緩解、抑制以下的發展，或改進以下：該術語所適用的病症、疾病或病狀，或該病症、疾病或病狀的一種或多種症狀。

【0066】 如本文所使用，術語「載劑」或「賦形劑」是指本身不為治療劑、用作將治療劑遞送到個體的載劑和/或稀釋劑和/或佐劑或媒劑，或添加到調配物來改進其處理或儲存特性或准許或促進組合物的劑量單位形成離散製品，如液體溶液、懸浮液、乳液、顆粒、安瓿、注射劑、植入物、插入物、輸注液、試劑盒、軟膏、乳劑、搽劑、乳膏、凝膠、噴霧、滴劑、氣霧劑或其組合，以用於局部投與。適合載劑或賦形劑為製造醫藥調配物或食品產品的領域的普通技術人員熟知的。借助於說明而非限制，載劑或賦形劑可包括但不限於緩衝液、稀釋劑、崩解劑、粘合劑、膠粘劑、潤濕劑、聚合物、潤滑劑、助流劑、添加用於掩蓋或抵消不愉快的味道或氣味的物質、調味劑、染料、芳香劑和添加用以改善組合物的外觀的物質。可接受的載劑或賦形劑包括檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液、乙酸鹽緩衝液、碳酸氫鹽緩衝液、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸和硫酸的鈉鹽和鈣鹽、碳酸鎂、滑石、明膠、阿拉伯樹膠、海藻酸鈉、果膠、糊精、甘露醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、澱粉、纖維素材料(如烷酸的纖維素酯和纖維素烷基酯)、低熔點蠟可可脂、氨基酸、尿素、酒精、抗壞血酸、磷脂、蛋白質(例如血清白蛋白)、乙二胺四乙酸(EDTA)、二甲亞砜(DMSO)、氯化鈉或其他鹽類、脂質體、甘露醇、山梨醇、甘油或粉末、

聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇和聚乙二醇)，和其它藥學上可接受的材料。載劑應該不破壞治療劑的藥理學活性，並且當以足以遞送治療量的藥劑的劑量投與時應為無毒的。

【0067】 本公開提供一種用於將藥劑遞送到眼後段的方法，其包含向眼投與包含藥劑和中孔二氧化矽奈米粒子的醫藥組合物。

【0068】 本公開提供一種滴眼液，其包含醫藥組合物，該醫藥組合物包含中孔二氧化矽奈米粒子和由該中孔二氧化矽奈米粒子所負載的藥劑；其中

【0069】 通過穿透式電子顯微鏡測量，該中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為小於50 nm，較佳為自20 nm到50 nm，或

【0070】 通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中測量，該中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑或負載有該藥劑的該中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑小於60 nm。

【0071】 本公開還提供一種用於治療需要此類治療的個體的眼睛疾病的方法，其包含將藥劑遞送到眼後段的方法。

【0072】 在某些表面改性的情況下，MSN可具有提供所要藥理學作用的潛力，例如將藥劑遞送到眼後段。本公開中各種MSN可用於負載藥物。在一些實施例中，MSN用各種表面官能團進行改性，以改善其生物相容性和設計以用於不同的目的。舉例來說，MSN用(i)有機分子、寡聚物或聚合物和任選地(ii)帶正電荷的分子、帶負電荷的分子、寡聚物或聚合物進行表面改性，和用末端烴基部分、帶正電荷的分子或帶負電荷的分子進行孔內表面改性。

【0073】 有機分子、寡聚物或聚合物(i)的實例包括但不限於短鏈聚

(亞烷基二醇) (PAG)，例如聚(乙二醇) (PEG)、聚(丙二醇) (PPG)、PEG-PPG共聚物等。可引入其它(有機)改性劑以改變MSN的特性(例如表面特性等)，且其實例包括但不限於丙基三乙氧基矽烷、丁基三甲氧基矽烷、辛基三甲氧基矽烷、二苯基二乙氧基矽烷、正辛基三乙氧基矽烷、巰基丙基三甲氧基矽烷、氯甲基三甲氧基矽烷、異丁基三乙氧基矽烷、乙基三甲氧基苯乙烯矽烷、甲基三乙氧基矽烷、苯基三乙氧基矽烷(PTEOS)、苯基三甲氧基矽烷(PTMOS)、甲基三甲氧基矽烷(MTMOS)、乙基三乙醯氧基矽烷(ETAS)、N-(三甲氧基矽烷基丙基)乙二胺三乙酸(EDTAS)、(3-三羥基甲矽烷基)丙基甲基膦酸酯(THPMP)、甲基三乙醯氧基矽烷(MTAS)、(3-巰基丙基)三甲氧基矽烷(MPTMS)、兩性離子型矽烷等。

【0074】 帶正電荷的分子、寡聚物或聚合物(ii)的實例包括但不限於聚乙炔亞胺(PEI)；烷氧基矽烷封端的(聚)亞烷基胺，如N-[3-(三甲氧基矽烷基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨(TA)、N-[3-(三甲氧基矽烷基)丙基]乙二胺(EDPTMS)、N¹-(3-三甲氧基矽烷基丙基)二亞乙基三胺等；有機烷氧基矽烷，如3-氨基丙基三甲氧基矽烷(APTMS)、3-氨基丙基三乙氧基矽烷等。帶負電荷的分子的實例包括但不限於在pH 7條件下具有負電荷的有機烷氧基矽烷。

【0075】 有必要在製備表面改性時使用長度短於有機分子、寡聚物或聚合物(i)的帶正電荷的分子、帶負電荷的分子、寡聚物或聚合物(ii)，其被認為減少非目標的非特異性結合。

【0076】 末端烴基部分的實例包括但不限於末端芳香族部分、末端(環)脂肪族部分或其組合。表述「末端」意指烴基部分直接連接到二氧化矽奈米粒子的矽原子。在一些實施例中，末端芳香族部分被低級烷基或鹵

素取代。在另一實施例中，末端芳香族部分衍生自三甲氧基苯基矽烷(TMPS)。在一些實施例中，末端(環)脂肪族部分包含(環)烷基、(環)烯基或其組合，其可以任選地被低級烷基或鹵素取代。在一個實施例中，末端脂肪族部分衍生自具有4到18個碳原子的長鏈烷基矽烷，其包括但不限於丁基三甲氧基矽烷、丁基三乙氧基矽烷、己基三甲氧基矽烷、己基三乙氧基矽烷、辛基三甲氧基矽烷、辛基三乙氧基矽烷、異辛基三甲氧基矽烷、異辛基三乙氧基矽烷、右旋基三甲氧基矽烷、右旋基三乙氧基矽烷、十二烷基三甲氧基矽烷、十二烷基三乙氧基矽烷、十四烷基三甲氧基矽烷、十四烷基三乙氧基矽烷、十六烷基三甲氧基矽烷、十六烷基三乙氧基矽烷、十八烷基三甲氧基矽烷及十八烷基三乙氧基矽烷，較佳為三甲氧基C₆₋₈烷基矽烷。

【0077】 在一個實施例中，可以通過使用不具有末端烴基部分的矽烷和具有至少一個末端烴基部分的矽烷來實現孔表面改性，其中末端烴基部分來自具有至少一個末端烴基部分的矽烷。在一個實施例中，每個粒子的末端烴基部分的量，通過不具有末端烴基部分的矽烷與具有至少一個末端烴基部分的矽烷的摩爾比表示為至少50:1，或至少40:1，至少35:1，至少30:1，至少25:1，至少20:1，至少15:1，或在由以上提到的端點組成的任何數值範圍內，例如15:1到50:1，20:1到40:1等。在一個實施例中，可進行計算和/或測量以獲得每個粒子具有至少一個末端烴基部分的矽烷的數目。

【0078】 在一個實施例中，可以通過使用帶正電荷的矽烷來實現孔表面改性，每個粒子的帶正電荷的矽烷的量，通過TEOS與帶正電荷的矽烷的摩爾比表示為至少20:1或至少15:1、至少10:1、至少5:1或至少3:1，

或在由以上提到的端點組成的任何數值範圍內，例如3:1到20:1、5:1到10:1、6:1到8:1等。

【0079】 在一個實施例中，可以通過使用帶負電荷的矽烷來實現孔表面改性，每個粒子的帶負電荷的矽烷的量，通過TEOS與帶負電荷的矽烷的摩爾比表示為至少40:1或至少35:1、至少30:1、至少25:1、至少20:1、至少15:1、至少10:1或至少5:1，或在由以上提到的端點組成的任何數值範圍內，例如5:1到40:1、5:1到20:1、7:1到15:1、7:1到10:1等。

【0080】 在一個實施例中，通過TEM測量，本公開的中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為100 nm或更小、90 nm或更小、80 nm或更小、70 nm或更小、60 nm或更小、50 nm或更小、40 nm或更小、30 nm或更小、20 nm或更小。確切地說，通過TEM測量，中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為20 nm到100 nm、20 nm到80 nm、20 nm到60 nm、20 nm到50 nm、20 nm到40 nm、20 nm到30 nm、22 nm到28 nm、24 nm到26 nm、22 nm到48 nm、24 nm到46 nm、26 nm到44 nm、28 nm到42 nm、30 nm到40 nm、32 nm到38 nm或34 nm到38 nm。

【0081】 在本公開的一個實施例中，通過穿透式電子顯微鏡(TEM)測量，滴眼液中所使用的中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為20 nm到50 nm、20 nm到40 nm、20 nm到30 nm、22 nm到28 nm、24 nm到26 nm、22 nm到48 nm、24 nm到46 nm、26 nm到44 nm、28 nm到42 nm、30 nm到40 nm、32 nm到38 nm或34 nm到38 nm。

【0082】 在一個實施例中，本公開的中孔二氧化矽奈米粒子的孔徑為50 nm或更小、45 nm或更小、40 nm或更小、35 nm或更小、30 nm或更小、25 nm或更小、20 nm或更小、15 nm或更小、10 nm或更小、5 nm

或更小或3 nm或更小，或在由以上提到的端點組成的任何數值範圍內，如1 nm到3 nm、3 nm到50 nm、5 nm到35 nm、10 nm到45 nm等。

【0083】 在一個實施例中，通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中測量，本公開的中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑為100 nm或更小、90 nm或更小、80 nm或更小、70 nm或更小、60 nm或更小、50 nm或更小、40 nm或更小、30 nm或更小。確切地說，通過動態光散射在PBS中測量，中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑為20 nm到100 nm、20 nm到80 nm、20 nm到60 nm、20 nm到50 nm、20 nm到40 nm、20 nm到30 nm、22 nm到28 nm、24 nm到26 nm、22 nm到58 nm、24 nm到56 nm、26 nm到54 nm、28 nm到52 nm、30 nm到50 nm、32 nm到50 nm、34 nm到50 nm、36 nm到50 nm、38 nm到48 nm、40 nm到46 nm、22 nm到48 nm、24 nm到46 nm、26 nm到44 nm、28 nm到42 nm、30 nm到40 nm、32 nm到38 nm或34 nm到38 nm。

【0084】 在本公開的一個實施例中，通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中測量，滴眼液中所使用的中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑為20 nm到60 nm、20 nm到50 nm、20 nm到40 nm、20 nm到30 nm、22 nm到28 nm、24 nm到26 nm、22 nm到58 nm、24 nm到56 nm、26 nm到54 nm、28 nm到52 nm、30 nm到50 nm、32 nm到50 nm、34 nm到50 nm、36 nm到50 nm、38 nm到48 nm、40 nm到46 nm、22 nm到48 nm、24 nm到46 nm、26 nm到44 nm、28 nm到42 nm、30 nm到40 nm、32 nm到38 nm或34 nm到38 nm。

【0085】 在某些實施例中，MSN的 ζ 電位(在pH 7.4條件下)可在-30到+30 mV、-25到+25 mV、-20到+20 mV、-15到+15 mV或-10到+10 mV

或本文提及的端點內的合理數值範圍內，例如-30到+10 mV、-15到+20 mV、-10 mV到+25 mV、-15到+10 mV、+10到+30 mV等。在一個實施例中，中孔二氧化矽奈米粒子的BET表面積為1000 m²/g或更小、750 m²/g或更小或500 m²/g或更小。

【0086】 在本公開的一些實施例中，中孔二氧化矽奈米粒子具有以下特徵中的至少一個：

【0087】 (a)用(i)有機分子、寡聚物或聚合物和(ii)帶正電荷的分子、寡聚物或聚合物進行表面改性，其中(i)和(ii)的摩爾比在60:1到2:1範圍內；

【0088】 (b)用末端烴基部分進行孔內表面改性；

【0089】 (c)通過TEM測量的平均粒徑為60 nm或更小；和

【0090】 (d)通過動態光散射在PBS中測量的平均流體動力學直徑為60 nm或更小。

【0091】 在一個實施例中，MSN具有特徵(a)和(b)；較佳地具有特徵(a)、(b)和(c)；較佳地具有特徵(a)、(b)和(d)；並且更較佳地具有特徵(a)、(b)、(c)和(d)。

【0092】 負載有展現屏障滲透能力的藥劑的MSN在作為治療眼睛疾病的高潛力藥物遞送系統中顯示出優勢。實例中所說明的所有實例、成分、反應條件或參數僅出於說明的目的，且並不意圖通過本文中所描述的示範性實施例限制材料或製備方法。

【0093】 在本公開的一些實施例中，藥劑負載於中孔二氧化矽奈米粒子的孔內。

【0094】 在本公開的一些實施例中，藥劑通過化學結合連接到中孔

二氧化矽奈米粒子或吸附於中孔二氧化矽奈米粒子上。化學結合的實例包括但不限於共價鍵結、靜電相互作用、氫鍵結或凡得瓦力。

【0095】 在本公開的一些實施例中，藥劑和中孔二氧化矽奈米粒子經由官能基或連接子(linker)綴合。

【0096】 MSN具有明確界定的結構和高密度的表面矽烷醇基團，其可以用廣泛範圍的有機官能團進行改性。使用氨鹼催化的方法製備不同尺寸的MSN。通過調節矽烷源的氨濃度、量和濃度以及反應溫度等來控制粒徑。

【0097】 在一個方面，可以以下步驟製備MSN：(a)提供含有表面活性劑的鹼性溶液，該鹼性溶液的濃度足以形成膠束；(b)將矽烷源引入溶液中；(c)將(i)有機分子、寡聚物或聚合物和任選地(ii)帶正電荷的分子、帶負電荷的分子、寡聚物或聚合物引入溶液中；(d)對溶液進行水熱處理；(e)收集產物；(f)自產物中去除殘留的表面活性劑；和任選地(g)淨化或清洗產物。

【0098】 通常，將0.2到0.4 g表面活性劑在密封燒杯中在所要溫度(45到65°C)下溶解於150到250 mL鹼性水溶液(例如氫氧化銨溶液(0.1到0.25 M))中。在攪拌10到30分鐘之後，將150到450 μ L矽烷(TEOS)和任選地15到110 μ L內表面調節矽烷(用於孔內表面改性)在0.8到1.6 mL溶劑(例如醇，如乙醇)中依序或同時添加到溶液中，較佳地劇烈攪拌。在攪拌0.5到1.5小時之後，將另一份含有100到300 μ L矽烷(TEOS)的0.6到1.3 mL溶劑(例如醇，如乙醇)進行添加。在反應2到4小時之後，將700到1200 μ L PEG-矽烷(具有PEG部分的矽烷，例如(2-[甲氧基(聚乙烯氧基)丙基]-三甲氧基矽烷))與10到600 μ L帶電荷的分子、寡聚物或聚合物(例如TA-矽烷、

(N-[3-(三甲氧基矽烷基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨)在2.5到4 mL溶劑(例如醇，如乙醇)中引入到反應物中。在攪拌混合物0.5到1.5小時之後，將其在所要溫度(例如45到65°C)下老化且無需攪拌，至少12小時。然後，將溶液密封，並且在烘箱中在65到75°C下放置18到60小時，或在65到75°C和85到95°C下各自進行20到28小時的水熱處理。通過離心或橫向流動系統洗滌並收集所合成的產物。為了去除MSN的孔中的表面活性劑，將合成的產物在40到60 mL含有酸(如鹽酸(37%))的酸性溶劑(例如醇，如乙醇)中在55到65°C下靜置0.5到1.5小時，且進行一次或數次靜置。並且通過離心或橫向流動系統洗滌和收集產物，並且最終儲存於較佳地85%或更高的乙醇中。對於不同的孔內表面改性的MSN合成，使用不同烴基部分、帶正電荷的分子和帶負電荷的分子。對於不同的外表面改性的MSN-PEG合成，使用不同帶正電荷的分子、寡聚物或聚合物，如TA-矽烷、EDPTMS-矽烷或其它功能性矽烷。MSN通過調節存在於MSN-PEG上的PEG與電荷分子的比率而具有各種表面電荷(表面電荷可以是負電荷、中性的或正電荷)。

【0099】 在一個實施例中，矽烷源包含四乙氧基矽烷(TEOS)、四甲氧基矽烷(TMOS)、矽酸鈉或其混合物。表面改性劑可用於調節MSN的特性。在一個實施例中，(有機)改性劑包括但不限於丙基三乙氧基矽烷、丁基三甲氧基矽烷、辛基三甲氧基矽烷、二苯基二乙氧基矽烷、正辛基三乙氧基矽烷、巰基丙基三甲氧基矽烷、氯甲基三甲氧基矽烷、異丁基三乙氧基矽烷、乙基三甲氧基苯乙烯矽烷、甲基三乙氧基矽烷、苯基三乙氧基矽烷(PTEOS)、苯基三甲氧基矽烷(PTMOS)、甲基三甲氧基矽烷(MTMOS)、乙基三乙氧基矽烷(ETAS)、N-(三甲氧基矽烷基丙基)乙二

胺三乙酸(EDTAS)、(3-三羥基甲矽烷基)丙基甲基膦酸酯(THPMP)、甲基三乙醯氧基矽烷(MTAS)、(3-巰基丙基)三甲氧基矽烷(MPTMS)、兩性離子型矽烷等。

【0100】 適用於製備MSN的表面活性劑的實例包括但不限於陽離子表面活性劑、陰離子表面活性劑和非離子表面活性劑。基於反應條件，如pH值、離子強度、溫度、反應物和產物等選擇適當表面活性劑。陽離子表面活性劑的實例包括但不限於具有長鏈羥基的pH依賴性伯胺、仲胺或叔胺，且當在低於特定pH值時末端胺基攜帶有正電荷，如在pH<10下伯胺和仲胺變為帶正電荷的，例如奧替尼啶二鹽酸鹽；和永久帶電的季銨鹽，例如西曲溴銨(CTAB)、氯化十六烷基吡啶(CPC)、氯化苯甲羥銨(BAC)、苜索氯銨(BZT)、氯化二甲基二(十八烷基)銨和溴化二(十八烷基)二甲基銨(DODAB)。陰離子表面活性劑的實例包括但不限於硫酸鹽、磺酸鹽和磷酸鹽或酯；如月桂基硫酸銨、月桂基硫酸鈉(十二烷基硫酸鈉、SLS或SDS)和相關烷基醚硫酸酯、月桂醇醚硫酸鈉(月桂基醚硫酸鈉或SLES)和肉豆蔻醇醚硫酸鈉、多庫酯(磺基琥珀酸酯二辛鈉)、全氟辛磺酸酯(PFOS)、全氟丁烷磺酸酯、烷基芳基醚磷酸酯、烷基醚磷酸酯。非離子表面活性劑的實例包括但不限於聚(氧化乙烯)壬基苯基醚、聚氧化乙烯乙二醇山梨醇酐烷基酯、聚乙二醇烷基醚、葡糖苷烷基醚、聚乙二醇辛基苯基醚、聚乙二醇烷基苯基醚、甘油烷基酯、聚丙二醇烷基醚、嵌段共聚物、泊洛沙姆、椰油醯胺MEA、椰油醯胺DEA、月桂基二甲基胺氧化物或聚乙氧基化動物脂胺。

【0101】 可通過使用氨鹼催化的方法製備不同尺寸的MSN。在一個方面中，MSN是在高度稀釋和低表面活性劑的條件下製備。在本公開

中，通過TEM測量，MSN較佳地具有小於100 nm的平均直徑。在本公開中，通過TEM測量，用於滴眼液的MSN較佳地具有小於50 nm的平均直徑。可通過調節氨濃度及烷氧基矽烷的量和濃度、反應溫度等來實現對MSN的尺寸的控制。在不受理論約束的情況下，當氨濃度較高時，MSN的尺寸可能會變大，且反之亦然；當烷氧基矽烷的量較大時，MSN的尺寸可能變大，且反之亦然；在各個實施例中，使用0.14-0.5 g CTAB在150 mL氫氧化銨溶液中，氨濃度範圍為0.05到1.5 M，較佳0.1到0.5 M，更較佳0.1到0.25 M；添加到150 mL氫氧化銨溶液中的烷氧基矽烷的量範圍為1 mL到5 mL，較佳1 mL到3 mL，更較佳2 mL到2.5 mL乙醇TEOS(即乙醇中的TEOS，約0.862到1.2 M)；且反應溫度範圍為30°C到60°C，較佳40°C到60°C，更較佳50°C到60°C；這些條件的任何組合都可作為本公開的實施例。

【0102】 至少一種藥劑可以負載到MSN上和/或負載到MSN中，例如，分佈在MSN的空間內、MSN的表面上等。可以基於藥劑的尺寸和相關病症/疾病恰當地選擇藥劑。

【0103】 在本公開的一個實施例中，中孔二氧化矽奈米粒子具有或不具有金屬原子。在本公開的另一個實施例中，中孔二氧化矽奈米粒子不含金屬原子。

【0104】 在本公開的一些實施例中，醫藥組合物包含藥劑和任選地藥學上可接受的載劑或賦形劑。

【0105】 在本公開的一些實施例中，醫藥組合物包含有效量的藥劑。

【0106】 為了克服血眼屏障，可以調節中孔二氧化矽奈米粒子的特

徵(如奈米粒子尺寸、表面電荷和構成等)以增加對眼的靜態和動態屏障的滲透，從而改進眼部生物利用率。中孔二氧化矽奈米粒子由於其獨特物理/化學特性(如：大孔體積、化學/熱穩定性、高負載容量、可調節表面特性和極佳生物相容性)而被認為具有作為藥物遞送系統的極大潛力。提供通過特定官能團和比率對粒子和孔表面進行改性的小尺寸MSN (<100 nm)，將疏水性藥物封裝到孔空間中，並使粒子在水溶液中展現出優異的懸浮性。此外，對於眼部藥物遞送，MSN可調節奈米粒子尺寸、表面電荷、綴合的配體以增加對眼的靜態和動態屏障的滲透，屏障限制了大多數治療性藥物傳送到眼後段。本文中，藥劑經評估為後段相關眼睛疾病的潛在治療，且投與途徑可為玻璃體內投與或呈滴眼液形式。MSN提供一種方法來克服臨床使用(尤其在視網膜疾病方面)中的眼部藥物遞送所面臨的問題。藥劑需要經由合適的遞送系統遞送，該遞送系統具有克服眼屏障的潛力、增強治療功效、降低投與頻率，並且提供比玻璃體內注射更多替代的投與途徑。

【0107】 滴眼液為最方便的且符合患者的眼睛疾病的藥物投與途徑，但經由滴眼液用於後段相關眼睛疾病(視網膜疾病)進行眼部藥物遞送為最具挑戰性的領域之一。眼的靜態和動態屏障抑制大多數治療性藥物傳遞到眼後段，導致較低的眼部滲透和生物利用率。迄今為止，用於治療眼後段疾病的批准藥物和候選藥物有限，且由於大多數藥物分子不能有效地進入眼後區域，因此還不存在獲批用於視網膜疾病的滴眼液。滴眼液的調配具有高度挑戰性，但對藥物的成功非常重要。已開發不同類型的奈米粒子作為用於視網膜疾病治療的滴眼液調配物(例如，聚合物/環糊精奈米粒子)，含有藥物的環糊精奈米粒子的粒徑可達數百奈米到1微米，使得奈米

粒子在角膜上停留很長時間以釋放藥物滲透到眼睛裡，而非奈米粒子攜帶藥物穿過眼睛屏障進入眼後段。在本發明中，裝載藥物的MSN的較小流體動力學尺寸可增加對眼的靜態和動態屏障的滲透，且將治療性藥物攜帶到眼後段，以治療後段眼睛疾病。MSN奈米粒子可解決滴眼液調配物中尚未滿足的醫療需求，包括製備高藥物濃度水溶液，克服眼睛的屏障以增強生物利用率，維持目標部位的有效藥物濃度。

【0108】 負載于MSN中、綴合於MSN上或吸附於MSN上的藥劑提供緩釋特性，並且延長藥劑半衰期，這可以降低給藥頻率。具有特定調適特性的MSN可有效地滲透眼的靜態和動態屏障，以經由滴眼液投與將治療劑遞送到眼後段，該滴眼液投與將開啟使用MSN奈米粒子來開發滴眼液調配物的可能性。負載藥劑的MSN溶液可以是眼睛藥物遞送的潛在奈米調配物，並且投與途徑可以是局部(滴眼液)、玻璃體內、結膜下、視網膜下、眼球周、後鞏膜旁、脈絡膜上、眼球後、眼房內、筋膜下、系統注射等。

【0109】 根據本公開的醫藥組合物較佳地通過所屬領域中已知的任何方法局部投與。適當途徑、調配和投與時間表可由所屬領域的技術人員確定。在本公開中，醫藥組合物可根據相應投與途徑以各種方式調配，如液體溶液、懸浮液、乳液、顆粒、安瓿、注射劑、植入物、插入物、輸注液、試劑盒、軟膏、乳劑、搽劑、乳膏、凝膠、噴霧、滴劑、氣霧劑或其組合。必要時，其可經除菌或與任何藥學上可接受的載劑或賦形劑(其中許多為所屬領域的一般技術人員已知的)混合。

【0110】 軟膏、乳膏和凝膠可以例如用添加適合的增稠劑和/或膠凝劑和/或溶劑的水性或油性基質調配，。該基質因此可包括例如水和/或

油，如液體石蠟或植物油，如花生油或蓖麻油，或溶劑，如聚乙二醇。可根據基質的性質使用的增稠劑和膠凝劑包括軟質石蠟、硬脂酸鋁、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蠟、羧基聚亞甲基和纖維素衍生物和/或單硬脂酸甘油酯和/或非離子乳化劑。

【0111】 乳劑可以用水性或油性基質調配，並且一般來說還將含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑或增稠劑。

【0112】 噴霧組合物可以例如使用適合液化推進劑，調配為水性溶液或懸浮液，或調配為從加壓包裝(如定量給藥吸入器)遞送的氣霧劑。適合於吸入的氣霧劑組合物可以是懸浮液或溶液。氣霧劑組合物可任選地含有所屬領域中熟知的額外調配物賦形劑，如表面活性劑，例如油酸或卵磷脂，和共溶劑，例如乙醇。較佳地，醫藥組合物呈滴眼液形式。

【0113】 較佳地，該方法包含通過玻璃體內、視網膜下、結膜下、眼球周、眼球後、眼房內、筋膜下、後鞏膜旁或脈絡膜上注射向該個體的眼睛投與醫藥組合物。更較佳地，該方法包含經由玻璃體內或視網膜下注射向該個體的眼睛投與醫藥組合物。

【0114】 在本公開的一個實施例中，該方法用於將藥劑遞送到眼的視網膜的各層。MSN調節視網膜的各層中的粒子/藥劑的分佈，包括但不限於內界膜、神經纖維層、神經節細胞層、內叢狀層、內核層、外叢狀層、外核層、外界膜、感光層或視網膜色素上皮。

【0115】 在本公開的一個實施例中，其表明在體內較小尺寸的MSN有效地進入小鼠視網膜細胞，視網膜中的分佈和滯留時間可由粒徑和表面特性來管理。因此，MSN可以被設計成用於將藥物遞送到疾病的病變部位，如AMD、視網膜退化等病變處於視網膜更深層(PR，RPE)中；而

LHON、X連鎖青少年視網膜劈裂症(XLRS)等的病變處於視網膜的中間層和上層中。

【0116】 MSN尤其適合於所有類型的改性以調節其多孔結構、粒徑、表面特性和聚乙二醇化程度，從而使得奈米粒子能夠深度滲透到眼後段。MSN提供用於眼部藥物遞送的簡單奈米調配物，其可增強溶解性，將各種具有不同物理化學特性的藥物穿過眼睛屏障，且增強治療功效。負載藥物的奈米粒子，尤其對於水溶解性較差的藥物，在不聚集的情況下在水溶液中展現出較高的初始藥物濃度和良好的分散性，投與途徑可以是滴眼液或玻璃體內注射。MSN由已知的具有生物相容性和生物可降解的無定形二氧化矽組成。在大鼠的初步眼毒性研究中，未觀察到對眼睛組織的明顯急性眼睛刺激/腐蝕和眼毒性。

【0117】 在本公開的一個實施例中，眼睛疾病與異常活性氧化物水平、異常細胞凋亡、粒線體功能障礙、炎症、異常蛋白質水平或蛋白質錯誤折疊/聚集/功能降低或完全喪失相關。

【0118】 在本公開的一個實施例中，眼睛疾病為雷伯氏遺傳性視神經病變或X連鎖青少年視網膜劈裂症。

【0119】 在本公開的一個實施例中，與異常活性氧化物水平相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：雷伯氏遺傳性視神經病變、年齡相關性黃斑部病變(AMD)、白內障、糖尿病性視網膜病變(DR)、青光眼、乾眼症、葡萄膜炎和色素性視網膜炎。

【0120】 在本公開的一個實施例中，與異常血管生成相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：濕性年齡相關性黃斑部病變(AMD)、糖尿病性視網膜病變、視網膜動脈或靜脈阻塞、早產兒視網膜病變(ROP)、新生

血管性青光眼和繼發於感染或炎症過程的角膜新血管生成。

【0121】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過降低活性氧化物的水平。

【0122】 粒線體是大部分真核細胞的活性氧化物(ROS)的主要生產部位。儘管不希望受理論限制，但申請人認為，ROS作為氧化磷酸化(OXPHOS)中氧的正常代謝的天然副產物產生，其在細胞信號傳導和穩態中起重要作用。ROS包括過氧化物、超氧化物、羥基自由基和單重態氧。其水平還歸因於環境壓力(例如UV或熱暴露)、污染物、煙草、煙霧、藥物、外源性物質、輻射等(共同表徵為氧化壓力)而提高。氧化壓力通常導致蛋白質、脂質和DNA損傷，並且在LHON的情況下，RGC的死亡導致視神經病變。

【0123】 在本公開的一個實施例中，與異常血管生成相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：濕性年齡相關性黃斑部病變(AMD)、糖尿病性視網膜病變、視網膜動脈或靜脈阻塞、早產兒視網膜病變(ROP)、新生血管性青光眼和繼發於感染或炎症過程的角膜新血管生成。

【0124】 年齡相關性黃斑部病變是50歲以上成年人中不可逆失明的主要原因，這可導致視野中心視覺模糊或無視覺。AMD的全球流行率在45-85歲的成年人中為大約8.69%，該疾病影響全世界約1.7億人，其中美國有約1100萬人。AMD分類成2種類型。(I)乾性AMD(不存在脈絡膜新血管生成)，患者在其黃斑中可具有稱作玻璃疣的黃色沉積物。數個小玻璃疣可能不會導致視覺變化。但隨著其變得更大且更多，其可能使視覺變暗或扭曲。隨著病狀惡化，黃斑中的光敏細胞變得更薄並且最終死亡。在萎縮性形式中，患者在視覺中心可能有盲點。隨著其惡化，患者可能喪失中

央視覺。(II)濕性AMD (存在CNV)，血管從黃斑下方生長。這些血管將血液和流體滲漏到視網膜中。視覺扭曲，使得直線看起來為波浪狀。患者還可能具有盲點和中央視覺喪失。這些血管和其出血最終形成疤痕，導致中央視覺的永久性喪失。沒有醫療或手術治療可用於乾性AMD。濕性AMD可用VEGF抑制劑(雷珠單抗(ranibizumab)、阿柏西普(aflibercept)和布羅珠單抗(brolucizumab))以及鐳射凝固療法治療，令人遺憾的是，雖然治療可減慢疾病進展並且使患者免於嚴重視覺喪失，但目前尚無治愈方法。

【0125】 雷伯氏遺傳性視神經病變是最常見的遺傳性粒線體病症並且典型地影響年輕男性(男性:女性比高達9:1)。診斷患有LHON的患者最初可能無症狀，或經歷一隻眼的中央視野的輕微模糊，但症狀可從輕度單側視覺喪失進展到嚴重雙側視覺喪失。如果視覺喪失在一隻眼中開始，則另一隻眼通常在數周或數月內受影響，隨時間推移，兩隻眼的視覺惡化，嚴重喪失銳度和色覺。

【0126】 LHON的流行率在全世界為約1/50,000人，該疾病在美國影響大約10,000人並且可導致法定失明。LHON不存在治癒並且支援性治療選項也有限，使用抗氧化劑補充劑(艾地苯醌[授予孤兒藥資格認定]、維生素B12和維生素C、輔酶Q10、溴莫尼定和葉黃素)來幫助減少歸因於活性氧化物的神經毒性壓力已展示極小益處，但可能是建議的，另外，基因療法試驗當前在進行中。

【0127】 在本公開的一個實施例中，與異常細胞凋亡相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：雷伯氏遺傳性視神經病變、青光眼、色素性視網膜炎、白內障形成、視網膜母細胞瘤、視網膜缺血和糖尿病性視網膜病變。

【0128】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過減少細胞凋亡。

【0129】 在本公開的一個實施例中，與粒線體功能障礙相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：雷伯氏遺傳性視神經病變、年齡相關性黃斑部病變、糖尿病性視網膜病變、青光眼、卡恩斯-塞爾綜合症(KSS)和顯性視神經萎縮(DOA)。

【0130】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過治療粒線體功能障礙。

【0131】 mtDNA的點突變是嚴格母系遺傳的。在遺傳上，超過90%的LHON由三個mtDNA點突變引起：m.3460G>A、m.11778G>A和m.14484T>C，其均涉及粒線體呼吸鏈中複合體I的不同NADH脫氫酶(ND)亞基。三者中，MT-ND4基因內的m.11778G>A mtDNA突變是LHON的最常見原因(60%)。不同於表型通常為異質的其它粒線體病症，大部分LHON患者以同質方式攜帶mtDNA致病性突變(100% mtDNA分子突變)。由ND複合體I的功能降低引起的粒線體功能障礙導致視網膜神經節細胞(RGC)死亡。儘管不希望受理論限制，但申請人認為，LHON中RGC的損失是由於細胞色素c釋放到胞質溶膠中以及Fas誘導的細胞凋亡。其還可能與由能量衰竭驅動的不依賴胱天蛋白酶的細胞凋亡相關。粒線體功能障礙相關RGC細胞凋亡最終導致萎縮性模式。

【0132】 在本公開的一個實施例中，與炎症相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：葡萄膜炎、眼眶炎性疾病、鞏膜炎、鞏膜外層炎、虹膜炎、結節病、福克斯氏異色性虹膜睫狀體炎、類天皰瘡、眼弓形蟲病和眼移植抗宿主疾病以及乾眼症。

【0133】 在本公開的一個實施例中，與異常蛋白質水平或蛋白質錯誤折疊/聚集/功能降低或完全喪失相關的眼睛疾病選自由以下組成的群組：白內障、年齡相關性黃斑部病變、色素性視網膜炎(RP)、X連鎖青少年視網膜劈裂症(XLRS)和斯塔加特氏病。

【0134】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過治療眼組織。

【0135】 在本公開的一個實施例中，眼組織為視網膜、脈絡膜、鞏膜、黃斑、中央凹、視神經、玻璃體液、虹膜、角膜、瞳孔、晶狀體、小帶纖維或睫狀肌。

【0136】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過治療眼細胞。

【0137】 在本公開的一個實施例中，眼細胞為穆勒細胞、感光細胞、雙極細胞、神經節細胞、水平細胞或無長突細胞。

【0138】 在本公開的一個實施例中，治療眼睛疾病是通過治療神經細胞。

【0139】 在本公開的一個實施例中，神經細胞為視網膜神經細胞感光細胞、雙極細胞、神經節細胞、水平細胞或無長突細胞。

【0140】 提供以下實例來說明所屬領域的技術人員實踐本公開。

實例

材料、方法和測試模型

穿透式電子顯微鏡(TEM)

【0141】 穿透式電子顯微鏡(TEM)用於直接檢查和驗證二氧化矽奈米粒子的外觀。TEM圖像在以100 kV加速電壓下操作的日立(Hitachi) H-

7100穿透式電子顯微鏡上拍攝。將分散於乙醇中的樣品滴在碳塗布的銅柵格上並且在空氣中乾燥以進行TEM觀察。

【0142】 動態光散射(DLS)和 ζ 電位

【0143】 在瑪律文(Malvern) Zetasizer奈米ZS (英國瑪律文(Malvern, UK))上，利用動態光散射(DLS)對不同溶液環境中的二氧化矽奈米粒子進行尺寸測量。在室溫下分析在不同溶液中形成的(溶劑化)粒徑： H_2O 和PBS緩衝溶液(pH 7.4)。PBS ($0.01\times$ ，pH 7.4)中在0.1 mg/mL粒子濃度下的二氧化矽奈米粒子的表面電荷(ζ 電位)通過瑪律文Zetasizer奈米ZS進行。

元素分析

【0144】 二氧化矽奈米粒子中碳、氮、氧和氫的質量百分比通過元素分析儀(用於NCSH的元素分析儀(elementar) Vario EL立方體型，德國(German))確定。

實例1

【0145】 製備具有各種孔內表面和外表面改性的中孔二氧化矽奈米粒子。

【0146】 MSN的外表面或孔表面可容易地分別用各種官能團改性。在高度稀釋和低表面活性劑條件下，使用氨鹼催化方法製備不同尺寸的MSN。通過調節氨濃度、添加的TEOS量和反應溫度來控制粒徑。對於不同的孔內表面改性的MSN合成，使用不同烴基部分(如辛基三乙氧基矽烷(C8-矽烷))、帶正電荷的分子(如TA-矽烷、EDPTMS-矽烷等)和帶負電荷的分子。對於不同的外表面改性的MSN-PEG合成，使用不同帶正電荷的分子、寡聚物或聚合物，如TA-矽烷、EDPTMS-矽烷或其它功能性矽

烷。通常，將0.2到0.4 g表面活性劑在密封燒杯中在所要溫度(45到65°C)下溶解於150到250 mL鹼性水溶液(例如氫氧化銨溶液(0.1到0.25 M))中。在攪拌10到30分鐘之後，且接著將150到450 μ L矽烷(TEOS)和15到110 μ L內表面調節矽烷(用於孔內表面改性)在0.8到1.6 mL溶劑(例如醇，如乙醇)中在攪拌下依序或同時添加到溶液中，較佳地劇烈攪拌。在攪拌0.5到1.5小時之後，將另一份含有100到300 μ L矽烷(TEOS)的0.6到1.3 mL溶劑(例如醇，如乙醇)進行添加。在反應2到4小時之後，將700到1200 μ L PEG-矽烷(具有PEG部分的矽烷，例如(2-[甲氧基(聚乙烯氧基)丙基]-三甲氧基矽烷))與10到600 μ L帶正電荷的分子、寡聚物或聚合物(例如TA-矽烷、(N-[3-(三甲氧基矽烷基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨)在2.5到4 mL溶劑(例如醇，如乙醇)中引入到反應物中。在攪拌混合物0.5到1.5小時之後，將其在所要溫度(例如45到65°C)下老化且無需攪拌，至少12小時。然後，將溶液密封，並且在烘箱中在65到75°C下放置18到60小時，或在65到75°C和85到95°C下各自進行20到28小時的水熱處理。通過離心或橫向流動系統洗滌並收集所合成的產物。為了去除MSN的孔中的表面活性劑，將合成的產物在40到60 mL含有酸(如鹽酸(37%))的酸性溶劑(例如醇，如乙醇)中靜置0.5到1.5小時，在55到65°C下提取，且進行一次或數次靜置。洗滌產物並且通過離心或橫向流動系統收集，並且最終儲存於較佳地85%或更高的乙醇中。MSN通過調節存在於MSN-PEG上的PEG與電荷分子的比率而具有各種表面電荷，例如通過修改C8-MSN的表面上PEG與TA的不同比率，C8-MSN表面電荷可以是負電荷、中性的或正電荷。

實例2

TEM和DLS測量

【0147】 如實例1中合成的MSN進行TEM和DLS測量，所有粒子在PBS中具有小粒徑和良好分散度。結果展示於下表1中。

【0148】 表1

MSN類型	樣品	尺寸(TEM)	在PBS中的尺寸(DLS)	ζ電位
C8-MSN (用C8-矽烷進行內表面改性)	NTT2_158	19.1 ± 2.3 nm	44.2 nm	中性
	NTT2_183	28.88±6.6 nm	43 nm	中性
	NTT2_182	43.7 ± 4.8 nm	55.5 nm	中性
	C8-RMSN-PEG/TA(2_1)	29.5 ± 2.44 nm	47.2 nm	正 31.7 mV
	C8-RMSN-PEG	29.7 ± 2.97	45.9 nm	負 - 11 mV
PC-MSN (用帶正電荷的矽烷進行內表面改性)	PC-MSN	30 ± 5 nm	40.2 nm	正 22 mV
NC-MSN (用帶正電荷的矽烷進行內表面改性)	NC-MSN	25.1 ± 2.6 nm	39.7 nm	負 -25.3 mV

實例3

負載于MSN中的小分子藥物

【0149】 API (小分子)可負載於MSN的孔內，並且API可為疏水性或親水性藥物。在MSN中囊封疏水性和親水性藥物不顯著影響介質(介質在生物學上類似於或等效於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS))中的分散度和流體動力學尺寸，這對於保持MSN的表面特性和滲透能力至關重要。負載API的MSN (API@MSN)的較小流體動力學尺寸允許較好水性分散，以在滲透過程期間保持API@MSN移動。此外，僅有限體積可注射到眼中或滴注在眼表面上，因此考慮到生物利用度不足，需要高初始藥物濃度以實現後段中的有效藥物水平。MSN可使疏水性藥物的水溶性增加達百萬倍改善，並

且負載藥物的奈米粒子在水溶液中仍展現良好分散而不聚集。API@MSN滴眼液調配物促進較好的藥物溶解度，引起水溶液中更高的藥物濃度(0.1-2 % (mg/mL))，尤其是對於疏水性化合物，這解決了很難在水溶液中製備成用於滴眼液調配物的高藥物濃度的藥物的問題。

孔內表面改性的MSN中的疏水性藥物負載

【0150】 將C8-MSN粒子分散於50 mL H₂O中。疏水性藥物儲備溶液(藥物溶解於有機溶液，例如DMSO中)在劇烈攪拌下緩慢滴入粒子溶液中。在溶液完全混合之後，將混合物進一步用50 mL H₂O稀釋以降低DMSO比率。為了去除微量游離藥物聚集體，用0.22 μm過濾器過濾混合物。接下來，用7到10倍的H₂O洗滌混合物。最後，將產物存儲於H₂O中。

孔內表面改性的MSN中的親水性藥物負載

【0151】 將PC-MSN或NC-MSN粒子分散於水、緩衝液或含緩衝液和有機溶液的混合溶液中。將親水性藥物儲備溶液(藥物溶解於水、緩衝液或有機溶液中)在劇烈攪拌下緩慢滴入粒子溶液中，並且將混合物攪拌15到60分鐘。為了去除未負載到MSN中的微量游離藥物，用7到10倍的緩衝液或H₂O洗滌混合物。最後，將產物儲存於緩衝液或H₂O中。

孔內表面改性的MSN中的阿西替尼(AXT)負載

【0152】 將NC-MSN粒子分散於含10 mM乙酸鹽緩衝液的0.25 mL 50% DMSO中，接著添加18.8 μL AXT儲備液(25 mg/mL於DMSO中)並且充分混合。洗滌後，將負載AXT的粒子儲存於乙酸鹽緩衝液中。

【0153】 表2

API@MSN	尺寸 (DLS)(於PBS 中)	藥物與MSN的 比率(wt%)	滴眼液調配物中的 藥物濃度
親水性_API@MSN	< 50 nm	5 ~ 10 %	0.1 - 2 % (mg/mL)
疏水性_API@MSN	< 50 nm	4 ~ 8%	0.1 - 1 % (mg/mL)

綴合或吸附在MSN上的蛋白質藥物(抗體)

【0154】 MSN的外表面可用各種官能團改性以調節蛋白質-MSN綴合方法、蛋白質與MSN之間的相互作用以及粒子特性。蛋白質藥物可經由官能基或連接子(linker)綴合到MSN的表面上，或經由藥物與MSN之間的相互作用(靜電相互作用、氫鍵結、凡得瓦力等)吸附到MSN的表面上。

【0155】 可能與眼中粒子分佈相關的抗體-MSN的特性：粒徑(TEM)、流體動力學直徑(DLS)、表面電荷(正電荷、中性負電荷)、用聚(乙二醇)部分和任選的官能團表面改性、官能基或連接子(linker)的長度/分子量、綴合或吸附在MSN上的蛋白質藥物的數目。

實例4

【0156】 粒徑影響眼內分佈和動力學(投與途徑：玻璃體內注射)

【0157】 將具有不同粒徑(TEM尺寸：分別為20、30和50 nm)的螢光標記的MSN懸浮於PBS中，並且通過玻璃體內注射注射到小鼠眼睛中。注射後1小時和24小時，收集小鼠的眼睛並且將通過免疫化學分析來分析眼睛的冷凍切片。核通過DAPI染色。經由核的位置確認視網膜的每一層，包括玻璃體、GCL、IPL、INL、OPL、ONL、PR和RPE。也可以定位環繞視網膜的脈絡膜和鞏膜。(GCL-神經節細胞層，IPL-內叢狀層，INL-內核層，OPL-外叢狀層，ONL-外核層，PR-感光細胞，RPE-視網膜

色素上皮)。觀察MSN的螢光信號以評估眼後段中的MSN分佈。注射後一小時，20 nm MSN快速穿過視網膜並且保持在RPE、脈絡膜和鞏膜中。在視網膜的所有層、脈絡膜和鞏膜中觀察到30 nm MSN，在視網膜的所有層中而非脈絡膜和鞏膜中觀察到50 nm MSN。注射後一天，20 nm MSN的大部分信號已被清除，大部分30 nm MSN粒子分佈在視網膜的PR和RPE層、脈絡膜和鞏膜中，大部分50 nm MSN粒子分佈在視網膜的所有層、脈絡膜和鞏膜中(圖2)。結果顯示MSN展現有效視網膜滲透並且可通過粒徑來調節分佈，較小尺寸的MSN具有較高滲透能力並且較大尺寸可在視網膜的各層中保留較長時間，因此可通過粒徑來調節MSN在視網膜中的分佈和半衰期。MSN粒徑對滲透能力的影響也在大鼠模型中進行研究，並且結果類似於小鼠中的研究。

粒徑和電荷影響眼內分佈和動力學(投與途徑：滴眼液)

【0158】 將具有不同粒徑(TEM尺寸：分別為20和30 nm)或不同表面電荷(負、中性、正)的螢光標記的MSN懸浮於PBS中，並且通過滴眼液滴在小鼠眼睛的表面上。在滴眼液投與後的不同時間點(0.5、1、4、24小時)，收集小鼠的眼睛並且將通過免疫化學分析來分析眼睛的冷凍切片。核通過DAPI染色。經由核的位置確認視網膜的每一層，並且觀察MSN的螢光信號以評估眼後段中的MSN分佈。滴眼液投與後4小時內，在視網膜的PR和RPE層、脈絡膜和鞏膜中存在MSN的明顯信號。投與後24小時，大部分MSN粒子已從眼睛中清除，僅在RPE層的邊緣中觀察到少數MSN(圖3)。此外，具有不同表面電荷(分別為負、中性和正)的小尺寸MSN仍可以通過滴眼液到達視網膜、脈絡膜和鞏膜，具有中性表面電荷的MSN展現較長滯留時間。結果顯示MSN可通過眼周途徑有效到達眼後

段並且可保留數小時。

實例5

滴眼液投與之後阿西替尼@MSN在眼中的藥代動力學

【0159】 為了評估MSN滴眼液調配物的藥物遞送效率，將負載阿西替尼的MSN (AXT@MSN)懸浮於PBS中並且通過滴眼液(10 μ L/滴)在大鼠眼睛的表面上滴一滴。0.5、1、4、8和24小時後，收集眼睛並且分別分離房水、角膜、晶狀體、玻璃體、視網膜和鞏膜進行分析。將組織稱重並且添加80% ACN以通過均質機用ZrO₂珠粒均質化，使用50% MeOH/50% ACN/0.3% HF (v/v)溶液進行AXT提取。將提取溶液離心，收集上清液並且在平緩氮氣流下乾燥。將乾燥的上清液用溶液(80% DMSO/10%乙腈/10% H₂O)再溶解，並且離心以收集上清液。在溶液(35.8% DMSO/2.1%乙腈/62.1% H₂O)中製備上清液，用於通過LC-MS/MS進行定量分析。結果顯示AXT主要分佈在角膜和鞏膜中且在投與後0.5小時在玻璃體和視網膜中明顯檢測到，並且眼睛不同部分中的AXT濃度隨時間推移降低。AXT@MSN可將AXT遞送到眼後段(視網膜、脈絡膜和鞏膜)中，並且AXT可在視網膜中保留長達8小時(圖4)。此外，評估單獨的AXT (經由玻璃體內注射(IVT)投與)與AXT@MSN (滴眼液)之間眼中AXT濃度的比較。AXT難溶于水中，導致單獨的AXT無法經由滴眼液投與。將AXT溶解於有機溶劑中並且用PBS稀釋到在溶液中不出現聚集的最大濃度。在投與1小時和4小時後檢測眼睛不同部分中的AXT濃度。結果顯示經由滴眼液用AXT@MSN治療的眼後段(視網膜、脈絡膜和鞏膜)中的AXT濃度高於單獨的AXT (IVT)治療組(圖5)。這意味著藥物可通過MSN滴眼液調配物遞送到眼後段，這提供了除玻璃體內注射外的投與途徑的替代方案。

阿西替尼@MSN滴眼液在鐳射誘導的濕性AMD綜合症小鼠模型中的功效

實例6

【0160】 使用鐳射誘導的濕性AMD綜合症小鼠模型評估AXT@MSN抑制新血管生成的功效。治療在鐳射誘導後3天開始。單獨的AXT或負載AXT的MSN (AXT@MSN)懸浮於PBS中，並且一週一次注射到眼中，或一天兩次滴注在眼表面上，一週五天。每2-3天通過光學相干斷層掃描(OCT)獲得眼底圖像，並且通過注射螢光素鈉來檢測螢光素血管造影以檢查來自血管生成的滲漏(圖6)。脈絡膜新血管生成(CNV)是從視網膜的RPE層下方的脈絡膜生長並且伴有血管滲漏的新血管。來自CNV病變的染料滲漏面積可用於評估新血管生成的水平。與對照組相比，來自AXT@MSN (滴眼液)和單獨的AXT(玻璃體內注射)治療組的CNV病變的染料滲漏面積明顯減小，並且滲漏面積隨時間推移減小。結果顯示MSN奈米調配物中的AXT可經由滴眼液調配物遞送到眼後段以實現有效量且抑制新血管生成。負載有治療劑的MSN可經由滴眼液調配物用於濕性AMD治療。

實例7

MSN的眼毒性

【0161】 在小鼠和大鼠中評估MSN的眼毒性。經由玻璃體內注射將MSN注射到小鼠眼睛中。在奈米粒子注射後1小時、1天和3天，觀察小鼠形態變化：(OCT和眼底圖像)，並且在不同時間點通過冷凍組織切片檢查視網膜結構。用MSN治療的眼睛未觀察到急性眼睛刺激/腐蝕，並且未觀察到視網膜損傷。在大鼠中評估MSN滴眼液調配物的眼毒性。每隔兩小

時在大鼠的眼睛表面施用MSN，共四次。眼睛刺激/腐蝕通過德萊賽(Draize)眼睛刺激測試和修改後的OECD405指南進行評估，最後一次投與後一小時收集眼睛用於組織病理學研究。用MSN治療的眼睛未觀察到急性眼睛刺激/腐蝕，並且未觀察到眼組織的顯著變化。結果顯示MSN對於眼部施用是生物相容性的。

【0162】綜上所述，具有特定孔內表面和外表面修飾的小尺寸MSN具有負載各種活性成分、跨越眼屏障遞送藥物和提供除玻璃體內注射外的投與途徑的替代方案的能力，表明MSN提供將調配物工具箱延伸到眼部遞送的有吸引力的技術和用於將藥劑遞送到眼後段，尤其經由滴眼液遞送的方法。

【0163】儘管已結合上文闡述的特定實施例描述本公開，但對於其的許多替代方案和其修改和變化將對所屬領域的普通技術人員顯而易見。所有此類替代方案、修改和變化均被視為屬於本公開的範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於將藥劑遞送到眼後段的方法，其包含將包含該藥劑和中孔二氧化矽奈米粒子的醫藥組合物投與到該眼，其中該藥劑由中孔二氧化矽奈米粒子所負載。

【請求項2】

根據請求項1的方法，其中該藥劑為小分子藥物或選自以下的生物分子：多肽、抗體、抗體片段、融合蛋白、配體、生物分子結合蛋白、蛋白質的功能片段、酶或核苷酸。

【請求項3】

根據請求項1的方法，其中該藥劑為二氟潑尼酯(difluprednate)、氯替潑諾(loteprednol)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉、氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、氟米龍(fluorometholone)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、利美索龍(rimexolone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲羥松(medrysone)、維替泊芬(verteporfin)、貝伐單抗(bevacizumab)、雷珠單抗(ranibizumab)、呱加他尼(pegaptanib)、阿柏西普(aflibercept)、布羅珠單抗(brolucizumab)、法利斯單抗(faricimab)、阿西替尼(axitinib)、艾地苯醌(idebenone)、硫唑嘌呤(azathioprine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)或溴莫尼定(brimonidine)。

【請求項4】

根據請求項1的方法，其中該藥劑負載於該中孔二氧化矽奈米粒子的孔內。

【請求項5】

根據請求項1的方法，其包含通過局部投與、玻璃體內、視網膜下、結膜下、眼球周、眼球後、眼房內、筋膜下、後鞏膜旁、脈絡膜上注射來投與該醫藥組合物。

【請求項6】

根據請求項1的方法，其中通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水PBS中測量，中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑小於100 nm；或通過穿透式電子顯微鏡測量，中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑小於100 nm。

【請求項7】

根據請求項1的方法，其中該醫藥組合物呈滴眼液形式。

【請求項8】

根據請求項1的方法，其用於通過角膜、角膜上皮、鮑曼氏層(Bowman's layer)、基質、德斯密氏膜(Descemet's membrane)、角膜內皮、結膜、血水屏障、血視網膜屏障、視網膜、視網膜血管或視網膜色素上皮遞送該藥劑或用於將該藥劑遞送到該眼的視網膜的各層、脈絡膜或鞏膜。

【請求項9】

根據請求項7的方法，其中通過穿透式電子顯微鏡測量，中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為小於50 nm。

【請求項10】

根據請求項7的方法，其中通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水PBS中測量，中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑或負載有該藥劑的中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑小於60 nm。

【請求項11】

一種滴眼液，其包含醫藥組合物，該醫藥組合物包含中孔二氧化矽奈米粒子和由該中孔二氧化矽奈米粒子所負載的藥劑；其中

通過穿透式電子顯微鏡測量，該中孔二氧化矽奈米粒子的平均粒徑為小於50 nm，或

通過動態光散射在磷酸鹽緩衝鹽水PBS中測量，該中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑或負載有該藥劑的該中孔二氧化矽奈米粒子的平均流體動力學直徑小於60 nm。

【請求項12】

根據請求項11的滴眼液，其中該藥劑為小分子藥物或選自以下的生物分子：多肽、抗體、抗體片段、融合蛋白、配體、生物分子結合蛋白、蛋白質的功能片段、酶或核苷酸。

【請求項13】

根據請求項11的滴眼液，其中該藥劑為二氟潑尼酯、氯替潑諾、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、氟輕鬆、氟米龍、曲安西龍、曲安奈德、利美索龍、潑尼松龍、甲羥松、維替泊芬、貝伐單抗、雷珠單抗、呱加他尼、阿柏西普、布羅珠單抗、法利斯單抗、阿西替尼、艾地苯醌、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、黴酚酸嗎啉乙酯、環孢黴素、他克莫司、西羅莫司、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、英利昔單抗、阿達木單抗、依那西普或溴莫尼定。

【請求項14】

根據請求項11的滴眼液，其中該藥劑負載於該中孔二氧化矽奈米粒子的孔內。

【請求項15】

一種用於治療需要此類治療的個體的眼睛疾病的方法，其包含根據請求項1的方法。

【請求項16】

根據請求項15的方法，其中該眼睛疾病為後段相關疾病。

【請求項17】

根據請求項15的方法，其中該眼睛疾病與異常活性氧化物水平、異常細胞凋亡、異常血管生成、粒線體功能障礙、炎症、異常蛋白質水平或蛋白質錯誤折疊/聚集/功能降低或完全喪失相關。

【請求項18】

根據請求項15的方法，其用於治療視網膜、脈絡膜、鞏膜、黃斑、中央凹、視神經、玻璃體液、虹膜、角膜、瞳孔、晶狀體、小帶纖維或睫狀肌的組織。

【請求項19】

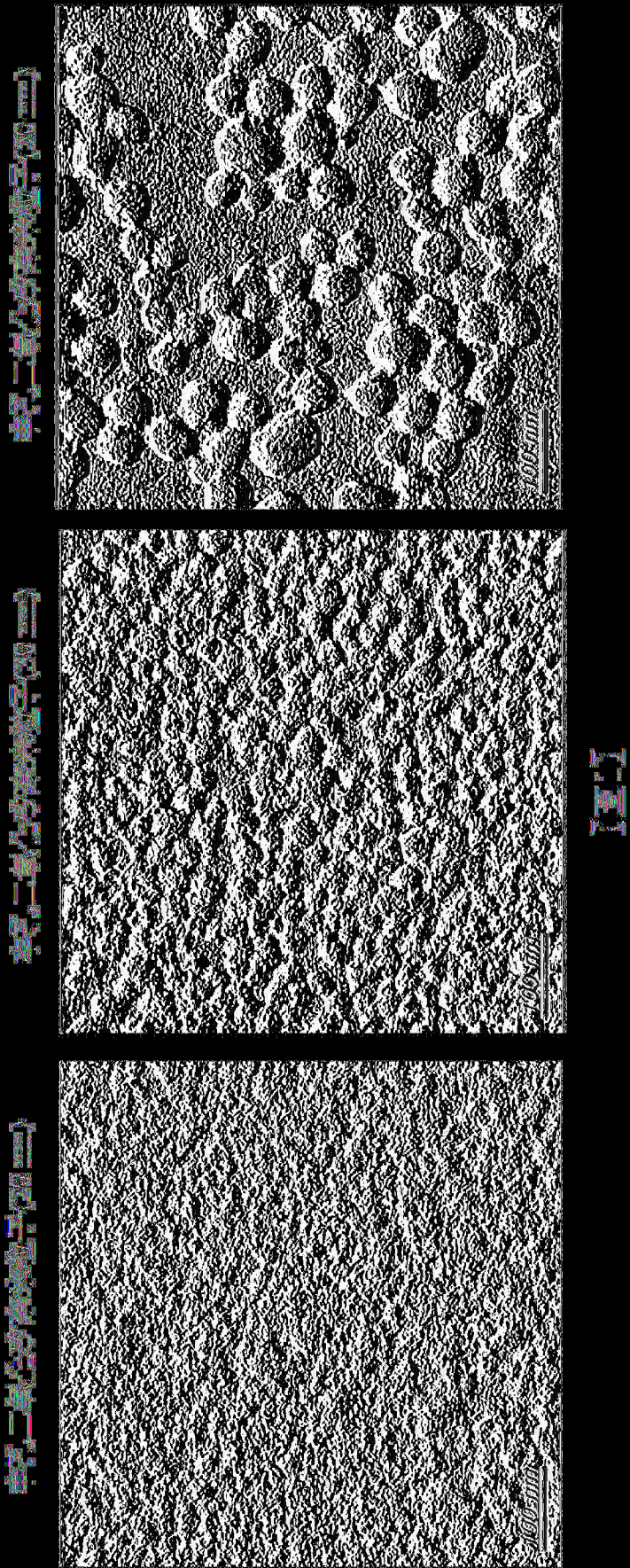
根據請求項15的方法，其用於治療穆勒細胞(muller cell)、感光細胞、雙極細胞、神經節細胞、水平細胞或無長突細胞的細胞。

【請求項20】

根據請求項15的方法，其中該眼睛疾病為年齡相關性黃斑部病變、雷伯氏遺傳性視神經病變(Leber hereditary optic neuropathy)、青光眼、X連鎖青少年視網膜劈裂症XLRS、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性黃斑

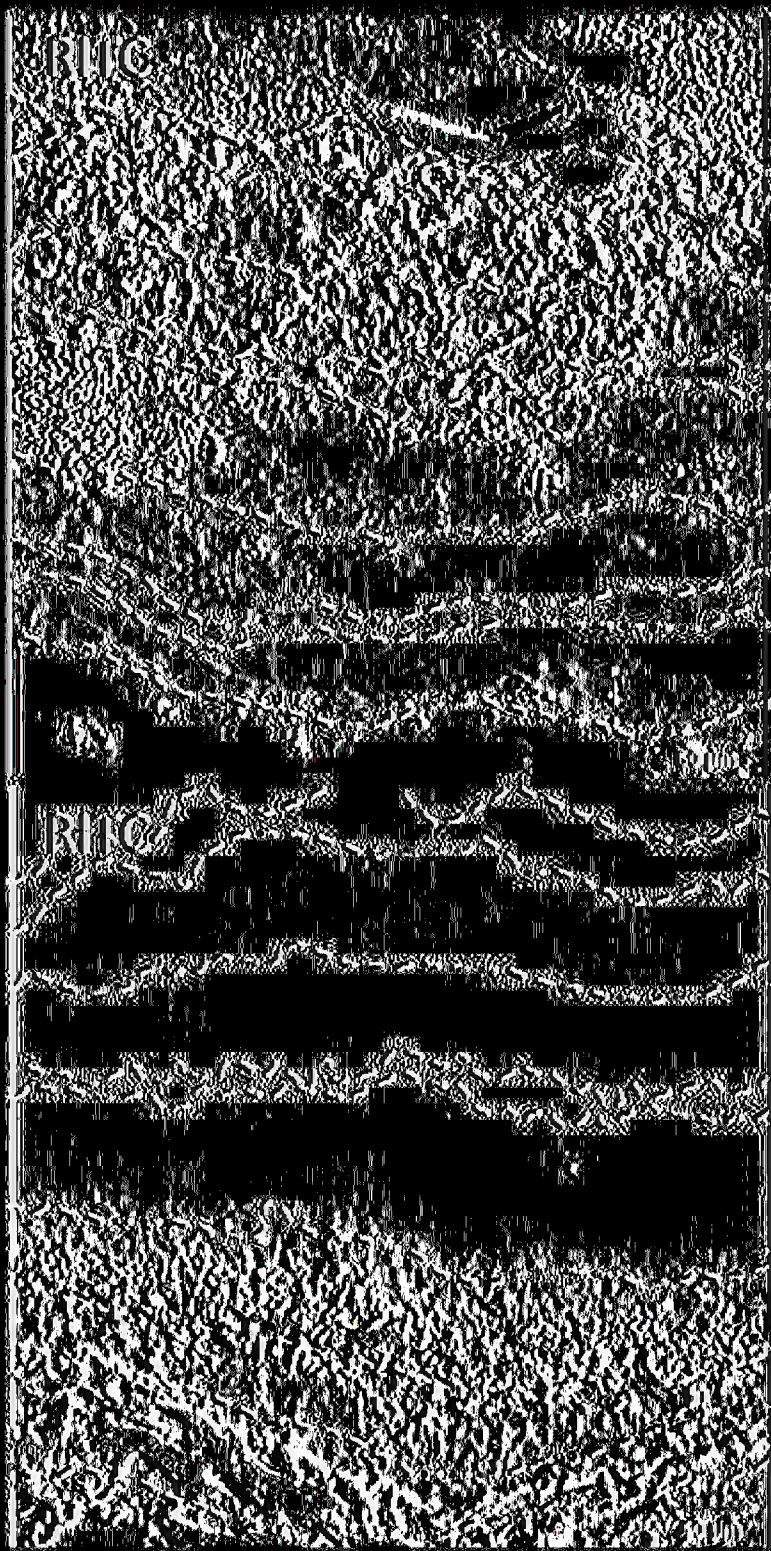
水腫、視網膜動脈或靜脈阻塞、葡萄膜炎、眼內炎、近視性中央凹劈裂、黃斑水腫、增強型藍錐綜合症、白內障手術後炎症(歐文-加斯綜合症(Irvine-Gass syndrome))、視網膜脫離、囊樣黃斑部水腫、視網膜撕裂、視網膜損傷、白內障、乾眼症、色素性視網膜炎、視網膜母細胞瘤、視網膜缺血、卡恩斯-塞爾綜合症(Kearns-Sayre syndrome) KSS、顯性視神經萎縮DOA、眼眶炎性疾病、鞏膜炎、鞏膜外層炎、虹膜炎、結節病、福克斯氏異色性虹膜睫狀體炎(Fuchs' heterochromic iridocyclitis)、類天皰瘡、眼弓形蟲病、眼移植物抗宿主疾病、斯塔加特氏病(Stargardt's disease)、早產兒視網膜病變ROP、新生血管性青光眼和繼發於感染或炎症過程的角膜新血管生成。

|(發明圖式)|



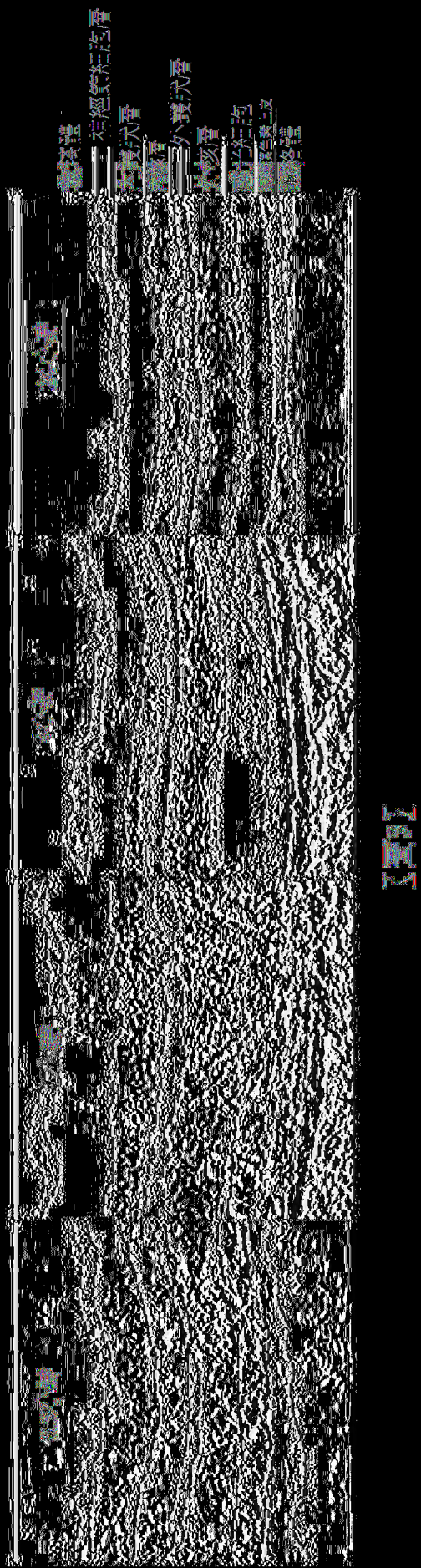
1-10

11



- 1. 第一層
- 2. 第二層
- 3. 第三層
- 4. 第四層
- 5. 第五層
- 6. 第六層
- 7. 第七層
- 8. 第八層
- 9. 第九層
- 10. 第十層
- 11. 第十一層
- 12. 第十二層
- 13. 第十三層
- 14. 第十四層
- 15. 第十五層
- 16. 第十六層
- 17. 第十七層
- 18. 第十八層
- 19. 第十九層
- 20. 第二十層

(圖2)



通過液液萃取的負載量正變化的二氧化矽奈米粒子

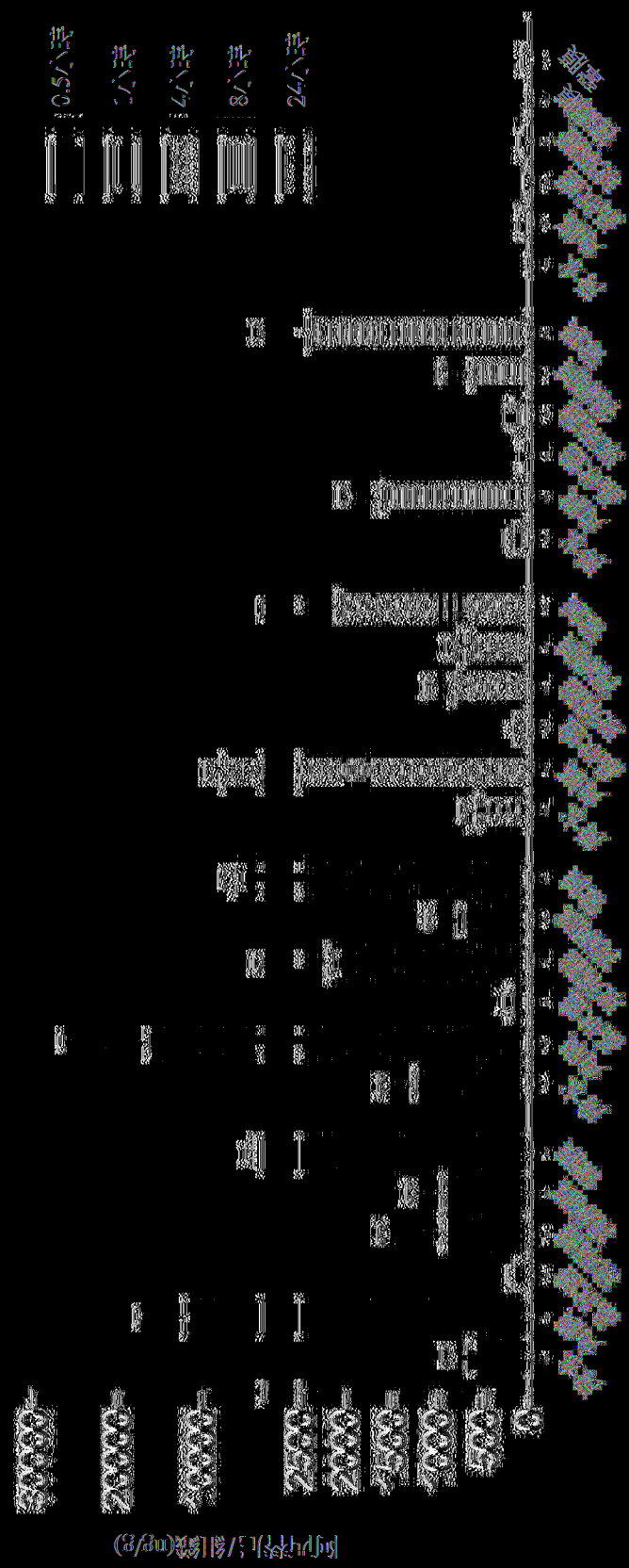
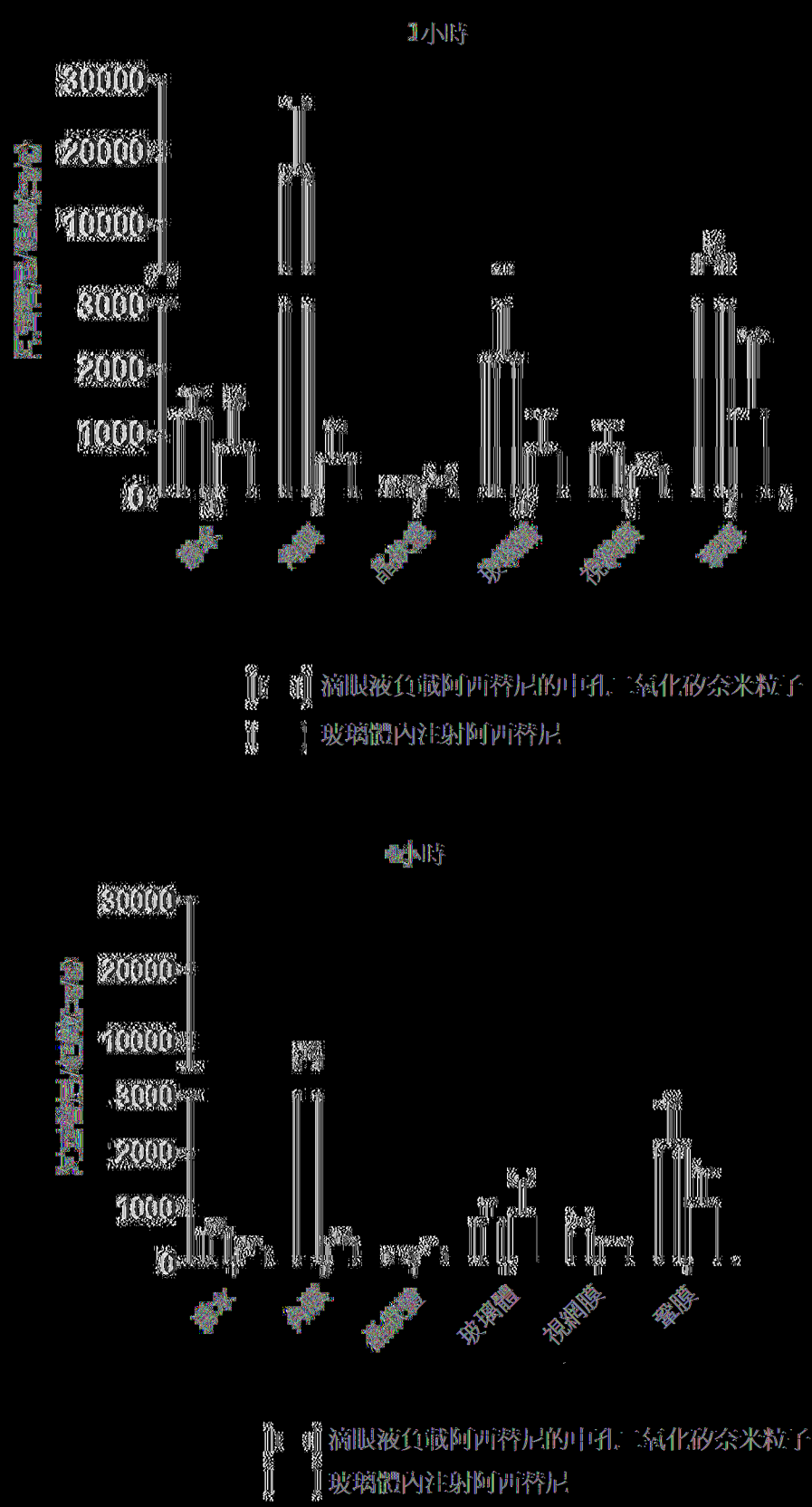


圖 1



|(圖5)|

