



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2023 00173**

(22) Data de depozit: **06/04/2023**

(30) Prioritate:

**08/11/2022 US 63/382, 791; 08/11/2022 AU
2022268295**

(41) Data publicării cererii:

30/05/2024 BOPI nr. **5/2024**

(71) Solicitant:

• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
"GEORGE EMIL PALADE" DIN TÂRGU
MUREȘ, STR.GH.MARINESCU, NR.38,
50142, TÂRGU MUREȘ, MS, RO;**
• **QUEENSLAND EYE INSTITUTE
FOUNDATION, 140 MELBOURNE STREET,
SOUTH BRISBANE, QLD 4101, AU**

(72) Inventatori:

• **AZAMFIREI LEONARD,
ALEEA IZVORULUI, NR.2, LIVEZENI, MS,
RO;**
• **CHIRILA TRAIAN VASILE,
724 MUSGRAVE ROAD, ROBERTSON, AU;**
• **SUZUKI SHUKO, 5 BLOOMFIELD COURT,
ORMEAU, AU;**
• **RADFORD MARK HUGHES BURNARD,
UNITE 6994, 6 PARKLAND BOULEVARD,
BRISBANE, AU**

(74) Mandatar:

**ROMINVENT S.A., STR. ERMIL PANGRATTI
NR.35, SECTOR 1, 011882, BUCUREȘTI, B**

Data publicării raportului de documentare:

30.05.2024

(54) METODE DE INHIBARE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o fotosensibilizatori pentru utilizare într-o metodă de inhibare a rupturii unei artere sau într-o metodă de tratare sau inhibare a progresiei unui anevrism arterial la un subiect prin aplicarea pe cel puțin o parte a peretelui arterial a unui fotostabilizator adecvat pentru inițierea reticulării ca răspuns la o radiație fotoactivatoare și iradierea peretelui arterial cu

radiația fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în perețele arteriale. Invenția se referă de asemenea la compoziții farmaceutice cuprinzând acești fotosensibilizatori.

Revendicări: 14

Figuri: 7

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU BREVETE ȘI MĂRCI	
Cereșu de brevet de invenție	
Nr.	a 2023 00173
Data depozit	06-04-2023

METODE DE INHIBARE

DOMENIUL INVENȚIEI

[0001] Această invenție se referă, în general, la metode de inhibare a rupturii arterelor și a progresiei unui anevrism arterial. În particular, metodele cuprind utilizarea unui fotosensibilizator prin aplicarea la un perete arterial și apoi iradierea peretelui arterial cu radiație fotoactivatoare pentru inițierea reticulării în peretele arterial și pentru inhibarea rupturii arteriale și a progresiei unui anevrism arterial.

CONTEXTUL INVENȚIEI

[0002] Referirea în această descriere la orice publicație anterioară (sau informații derivate din aceasta), sau la orice materie care este cunoscută, nu este și nu ar trebui să fie considerată ca o recunoaștere sau admitere sau orice formă de sugestie că acea publicație anterioară (sau informații derivate din aceasta) sau materia cunoscută fac parte din cunoștințele generale în domeniul de activitate la care se referă prezenta descriere.

[0003] Aneurismele de aortă, și în special aneurismele de aortă abdominală, sunt asociate cu rate ridicate de mortalitate și morbiditate, rata mortalității fiind estimată la 150.000 până la 200.000 de decese pe an la nivel mondial (*Wang și colab. (2022) Front. Cardiovasc. Med. 9: 901225*). Un anevrism de aortă implică slăbirea degenerativă localizată a peretelui aortic, ducând la formarea unei dilatații sau a unei umflături care este de cel puțin 1,5 ori mai mare decât diametrul aortei normale și care progresează ireversibil. Ruptura spontană a peretelui poate provoca sângerări masive în cavitățile retroperitoneală sau abdominală, cu consecințe fatale pentru subiect în afara cazului în care este disponibilă imediat o intervenție medicală eficientă. Șansa de rupere a unui anevrism de aortă crește cu mărimea aneurismului. Aneurismele de aortă se pot dezvolta, în unele cazuri, fără simptome și pot provoca moarte subită din cauza rupturii aortei, cu o rată scăzută de supraviețuire.

[0004] În ciuda unui volum mare de cercetări efectuate în privința aneurismelor, singurul tratament pentru aneurismele de aortă abdominală este intervenția chirurgicală reparatorie, care este efectuată fie pentru a preveni ruptura arterei în cazul în care aneurismul este mai mare de 5 cm la femei și 5,5 cm la bărbați, fie pentru a trata o arteră ruptă într-o situație de urgență. Metodele chirurgicale presupun inserarea de vase protetice prin intervenție chirurgicală deschisă (reparație chirurgicală deschisă) sau prin proceduri bazate pe stent (repararea endovasculară a aneurismului), ambele proceduri bazându-se pe excluderea sacului aneurismului din circulație (*Lederle și colab. (2019). N. Engl. J. Med., 380: 2126-2135*). Cu toate acestea, astfel de intervenții chirurgicale sunt asociate cu complicații postoperatorii severe, cum ar fi complicații pulmonare și deteriorări cardiace, și nu sunt potrivite pentru subiecții cu aneurisme mici, cu diametrul mai mic de 5 până la 5,5 cm. În prezent, nu există tratamente disponibile pentru subiecții cu aneurisme mici, pentru acești subiecți monitorizându-se de obicei dimensiunea aneurismului folosind tehnici de imagistică ultrasonografică la intervale

care corespund mărimii anevrismului monitorizat (*Golledge și colab. (2017) Nat. Rev. Cardiol. 16: 225-242*). Nu există opțiuni terapeutice disponibile care să inhibe creșterea anevrismului.

[0005] Sunt așadar de dorit opțiuni terapeutice îmbunătățite pentru inhibarea progresiei anevrismelor și rupturii arterelor.

[0006] Prezenta invenție se bazează în parte pe descoperirea că reticularea peretelui arterial, în special reticularea colagenului, poate fi realizată utilizând radiație fotoactivatoare în prezența unui fotosensibilizator. Această reticulare este în mod surprinzător utilă pentru inhibarea rupturii arteriale, în special la subiecții cu un anevrism arterial, cum ar fi un anevrism de aortă.

[0007] În consecință, într-un aspect, este furnizată utilizarea unui fotosensibilizator într-o metodă de inhibare a rupturii unei artere la un subiect, care cuprinde aplicarea pe cel puțin o parte a peretelui arterial a unui fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiație fotoactivatoare și iradierea peretelui arterial cu radiații fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în peretele arterial.

[0008] În unele variante de realizare, ruptura este asociată cu slăbirea tunicii externe.

[0009] În unele variante de realizare, artera este selectată din grupul constând din artera celiacă, artera mezenterică superioară, artera mezenterică inferioară, artera renală, artera femurală, artera tibială, artera poplitee, aorta, artera carotidă, artera pulmonară, artera cerebrală, artera splenică, artera hepatică, artera gastrică, artera jejunală, artera ileală, artera pancreatică și artera colică. În variante de realizare particulare, artera este o aortă, cum ar fi aorta abdominală sau aorta toracică; în special aorta abdominală.

[0010] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este selectat din grupul constând din riboflavină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, protoporfirina IX și săruri acceptabile farmaceutic, derivați și solvați ai acestora. În variantele de realizare preferate, fotosensibilizatorul absoarbe radiație la o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm. În variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul este riboflavina sau o sare acceptabilă farmaceutic, derivat sau solvat al acesteia, cum ar fi 5'-fosfat de riboflavină sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acesteia.

[0011] În unele variante de realizare, radiația fotoactivatoare este radiație cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm, cum ar fi radiația UV-A. În variante de realizare particulare, radiația fotoactivatoare este radiație cu o lungime de undă de aproximativ 365 nm.

[0012] Metoda mai poate cuprinde debridarea arterei pentru a expune peretele arterial înainte de aplicarea fotosensibilizatorului.

[0013] De asemenea, este furnizată, într-un alt aspect, utilizarea unui fotosensibilizator într-o metodă de tratare sau inhibare a progresiei unui anevrism

arterial la un subiect, care cuprinde aplicarea pe cel puțin o parte a unui perete arterial cuprinzând un anevrism a unui fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiație fotoactivatoare și iradierea peretelui arterial cu radiație fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în peretele arterial.

[0014] În unele variante de realizare, progresia unui anevrism arterial cuprinde ruperea anevrismului.

[0015] Deși sunt avute în vedere anevrisme de toate dimensiunile, în unele variante de realizare, anevrismul are un diametru mai mare de aproximativ 4 cm; mai ales un diametru mai mare de aproximativ 5 cm.

[0016] În unele variante de realizare, anevrismul este selectat din grupul constând dintr-un anevrism de aortă, anevrism popliteal, anevrism de arteră splenică, anevrism de arteră mezenterică superioară, anevrism de arteră mezenterică inferioară, anevrism de arteră femurală, anevrism de carotidă, anevrism de arteră renală și anevrism de arteră hepatică; mai ales un anevrism de aortă. În variante de realizare particulare, anevrismul de aortă este un anevrism de aortă toracică sau anevrism de aortă abdominală; în special un anevrism de aortă abdominală.

[0017] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este selectat din grupul constând din riboflavină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, protoporfirina IX și săruri acceptabile farmaceutic, derivați și solvați ai acestora. În variante de realizare specifice, fotosensibilizatorul absoarbe radiația cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm. În astfel de variante de realizare, fotosensibilizatorul este în mod adecvat riboflavină sau o sare acceptabilă farmaceutic, derivat sau solvat al acesteia; în special 5'-fosfat de riboflavină sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acesteia.

[0018] În unele variante de realizare, radiația fotoactivatoare este radiație cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm; în special radiația UV-A; mai ales radiații cu o lungime de undă de aproximativ 365 nm.

[0019] În unele variante de realizare, metoda poate cuprinde în plus debridarea arterei pentru a expune peretele arterial înainte de aplicarea fotosensibilizatorului.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

[0020] Figura 1 este un grafic care prezintă graficele tensiune-deformare, care acoperă regiuni liniare, neelastice și cu defecte, înregistrate uniaxial pentru speciamele de tunică externă de aortă abdominală porcine iradiate (A) și neiradiate (B). Proba A a fost iradiată cu raze UV-A (lungime de undă de 365 nm), la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute în prezența unei soluții de sare monosodică de riboflavină 5'-fosfat în soluție salină.

[0021] Figura 2 este o serie de grafice care prezintă modulul Young și tensiunea finală măsurate uniaxial în regiunea liniară a speciamelelor de tunică externă abdominală porcine (n=30) neiradiate și iradiate cu raze UV-A (lungime de

undă de 365 nm), la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în ser fiziologic.

[0022] Figura 3 este o serie de grafice care prezintă modulul Young și tensiunea finală măsurate uni axial în regiunea liniară a speci menelor de tunică externă abdominală porc ină (n=30) neiradiate și iradiate, care au fost supuse degradării enzimatic e in vitro, fie înainte fie după iradiere cu raze UV-A (lungime de undă 365 nm). Iradierea a fost efectuată la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în ser fiziologic.

[0023] Figura 4 este un grafic cu bare comparativ care arată modulul tangentei măsurat biaxial la 25% deformare, atât în direcții circumferențiale, cât și longitudinale, a speci menelor de tunică externă abdominală porc ină (n=23) neiradiate și iradiate cu raze UV-A (lungime de undă de 365 nm). Iradierea a fost efectuată la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în ser fiziologic.

[0024] Figura 5 este un grafic cu bare comparativ care afișează tensiunea Cauchy măsurată biaxial la 25% deformare, atât în direcție circumferențială, cât și longitudinală, a speci menelor de tunică externă abdominală porc ină (n=23) neiradiate și iradiate cu raze UV-A (lungime de undă de 365 nm), la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în ser fiziologic.

[0025] Figura 6 este un grafic care prezintă graficele tensiune-deformare măsurate biaxial la 25% deformare, atât în direcția circumferențială cât și longitudinală, înainte de (neiradiat) și după iradiere (iradiat) a unui specimen de perete aortic uman normal de grosime completă cu raze UV-A (lungime de undă de 365 nm), la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în ser fiziologic.

[0026] Figura 7 este un grafic care prezintă graficele tensiune-deformare măsurate biaxial la 25% deformare, atât în direcție circumferențială cât și longitudinală, înainte de (neiradiat) și după iradiere (iradiată) cu raze UV-A (lungime de undă de 365 nm) a unui specimen de perete aortic uman cu anevrism cu grosimea completă. Iradierea a fost efectuată la o radianță de 75 mW/cm² timp de 10 minute în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în ser fiziologic.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

1. Definiții

[0027] Dacă nu sunt definiți altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au aceeași semnificație pe care o înțeleg în mod obișnuit persoanele cu calificare obișnuită în domeniul căruia îi aparține invenția. Deși orice metode și materiale similare sau echivalente cu cele descrise aici pot fi utilizate în practica sau testarea

prezentei invenții, sunt descrise metode și materiale preferate. În scopul prezentei invenții, următorii termeni sunt definiți mai jos.

[0028] Articolele „o” și „un” sunt folosite aici pentru a se referi la unul sau la mai multe (adică la cel puțin unul) dintre obiectele gramaticale ale articolului. De exemplu, „un element” înseamnă un element sau mai multe elemente.

[0029] Prin „aproximativ” se înțelege o cantitate, nivel, valoare, număr, frecvență, procent, dimensiune, mărime, cantitate, greutate sau lungime care variază cu 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 sau 1 % față de o cantitate de referință, nivel, valoare, număr, frecvență, procent, dimensiune, mărime, cantitate, greutate sau lungime.

[0030] Termenul „agent” include un compus care induce un efect farmacologic și/sau fiziologic dorit. Termenul include, de asemenea, ingrediente acceptabile farmaceutic și active farmacologic ale acelor compuși menționați în mod specific în prezenta dezvăluire, incluzând, dar fără a se limita la, săruri, esteri, amide, promedicamente, metaboliți activi, analogi și altele asemenea. Când se utilizează termenul de mai sus, atunci trebuie să se înțeleagă că acesta include agentul activ în sine, precum și săruri, esteri, amide, promedicamente, metaboliți, analogi, etc., active farmacologic și acceptabile farmaceutic.

[0031] Așa cum este utilizat aici, termenul „și/sau” se referă la și acoperă oricare și toate combinațiile posibile ale unuia sau mai multor elemente asociate enumerate, precum și lipsa combinațiilor atunci când sunt interpretate alternativ (sau).

[0032] În această descriere și în revendicările care urmează, cu excepția cazului în care contextul cere altfel, cuvântul „cuprind” și variații precum „cuprinde” și „cuprinzând”, vor fi înțelese ca implicând includerea unei unități sau a unei etape sau a unui grup de unități sau de etape, dar nu excluderea oricărei alte unități sau etape sau grup de unități sau etape. Astfel, utilizarea termenului „cuprinzând” și altora asemenea indică faptul că unitățile enumerate sunt necesare sau obligatorii, dar că alte unități sunt opționale și pot să fie sau să nu fie prezente. Prin „constând din” se înțelege că se include și se limitează la orice urmează expresiei „constând din”. Astfel, sintagma „constând din” indică faptul că elementele enumerate sunt necesare sau obligatorii și că nu pot fi prezente alte elemente. Prin „constând în esență din” se înțelege includerea oricăror elemente enumerate după sintagma și limitate la alte elemente care nu interferează sau nu contribuie la activitatea sau acțiunea specificată pentru elementele enumerate. Astfel, sintagma „constând în esență din” indică faptul că elementele enumerate sunt necesare sau obligatorii, dar că alte elemente sunt opționale și pot sau nu să fie prezente în funcție de faptul dacă afectează sau nu activitatea sau acțiunea elementelor enumerate.

[0033] Atunci când este utilizat aici, termenul "reticulant" sau "agent de reticulare" se referă la un fragment sau radical chimic care poate uni chimic două sau mai multe molecule, de exemplu prin legătură covalentă sau legătură ionică, de

preferință prin legătură covalentă. Un exemplu de agent de reticulare este O_2 care acționează ca un agent de reticulare atunci când este sub forma stării lui singlet de energie înaltă. Un reticulant sau un agent de reticulare va fi, de preferință, acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

[0034] Prin „derivat” se înțelege o moleculă, cum ar fi o moleculă mică, care a fost derivată din molecula de bază prin modificare, de exemplu prin conjugare sau complexare cu alți radicali chimici, așa cum s-ar înțelege în domeniu. Termenul „derivat” include, de asemenea, în domeniul său de aplicare, modificări care au fost făcute unei molecule părinte, inclusiv adăugiri sau deleții care duc la molecule echivalente funcțional.

[0035] Prin „cantitate eficientă”, în contextul inhibării rupturii unei artere sau al inhibării progresiei unui anevrism se înțelege aplicarea unei cantități dintr-un agent sau compoziție la un individ care are nevoie de o astfel de inhibare, care este eficientă pentru prevenirea rupturii arteriale sau pentru prevenirea apariției unui simptom (de exemplu, ruptură) sau pentru a ține sub control astfel de simptome de anevrism. Cantitatea eficientă va varia în funcție de sănătatea și starea fizică a individului care urmează să fie tratat, grupul taxonomic al individului care urmează să fie tratat, formularea compoziției, evaluarea situației medicale și alți factori relevanți. Este de așteptat ca o astfel de cantitate să se încadreze într-un interval relativ larg care poate fi determinat prin studii de rutină.

[0036] Expresia „inhibă progresia” se referă la un tratament care previne agravarea bolii, tulburării sau stării sau ca ea să se dezvolte în continuare.

[0037] Prin „purtător acceptabil farmaceutic” se înțelege un vehicul farmaceutic format dintr-un material care nu este nedorit din punct de vedere biologic sau din alt punct de vedere, adică materialul poate fi administrat unui subiect împreună cu agentul activ selectat fără a provoca vreo reacție adversă sau o reacție adversă substanțială.

[0038] În mod similar, o sare, ester, amidă, promedicament, compus sau derivat „acceptabil din punct de vedere farmacologic” al unui compus, așa cum este dezvoltat aici, este o sare, ester, amidă, promedicament, compus sau derivat care nu este nedorit din punct de vedere biologic sau din alt punct de vedere.

[0039] Termenul "radiație fotoactivatoare" atunci când este utilizat aici se referă la radiația care poate activa un fotosensibilizator pentru a produce o schimbare chimică într-o altă moleculă. În mod adecvat, fotosensibilizatorul absoarbe radiația la o lungime de undă a radiației fotoactivatoare. În unele variante de realizare, radiația este radiație la o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm, în special radiație UV-A.

[0040] Când este utilizat aici, termenul "fotosensibilizator" se referă la o moleculă care, la iradierea prin radiație fotoactivatoare, produce o schimbare chimică într-o altă moleculă printr-un proces fotochimic. Exemplele de „o altă moleculă” includ, de exemplu, un reticulant sau un agent de reticulare cum ar fi O_2 . Un

fotosensibilizator poate converti moleculele de O_2 din starea normală de triplet O_2 într-o stare singlet mai energică care poate iniția reticulare, de exemplu în moleculele tisulare sau macromolecule. Alte exemple de „o altă moleculă” includ molecule de țesut sau macromolecule, inclusiv macromolecule de colagen. Un fotosensibilizator, după expunerea la radiații și tranziția la o stare mai energică, poate produce, de asemenea, o modificare chimică a colagenului și/sau a altor molecule tisulare și inițiază sau generează reticulare în țesut. Persoana de specialitate va aprecia că se vor obține rezultate optime atunci când fotosensibilizatorul selectat absoarbe radiația la o lungime de undă a radiației fotoactivatoare. Lungimea (lungimile) de undă de absorbție a(le) unui fotosensibilizator poate/pot) fi determinată(e) prin spectrofotometrie ultraviolet/vizibil (UV/VIS) utilizând un spectrofotometru UV/VIS disponibil comercial în conformitate cu proceduri bine cunoscute. Un fotosensibilizator va fi, de preferință, acceptabil farmaceutic, non-iritant și netoxic.

[0041] Termenul "pseudoanevrism", așa cum este utilizat aici, denotă o ieșitură în formă de sac sau o dilatare anormală a arterelor care sunt delimitate numai de tunica externă. Pseudoanevrismele sunt de obicei cauzate de o ruptură a tunicii interne (intima). Leziunea poate penetra prin tunica medie, făcând ca sângele să se scurgă și să se acumuleze sub forma unui hematom susținut de tunica externă rămasă.

[0042] Termenii „inhibă”, „previne” și echivalenții gramaticali atunci când sunt utilizați cu referire la nivelul unei substanțe și/sau fenomen dintr-o primă probă în raport cu o a doua probă, înseamnă că cantitatea de substanță și/sau fenomen în primul eșantion este mai mică decât în cel de-al doilea eșantion cu orice cantitate care este semnificativă statistic, folosind orice metodă statistică de analiză acceptată în domeniu. Când acești termeni sunt utilizați pentru a se referi la acțiunea unei molecule sau a unui agent, prima probă poate fi o probă cu prezența moleculei sau a agentului și a doua probă poate fi o probă comparativă fără moleculă sau agent. Într-o variantă de realizare, reducerea poate fi determinată subiectiv, de exemplu atunci când un pacient se referă la percepția sa subiectivă a simptomelor bolii, cum ar fi durere, dificultăți de respirație, simptome motorii etc. Într-o altă variantă de realizare, reducerea poate fi determinată obiectiv, spre exemplu atunci când dimensiunea unui anevrism dintr-o probă de la un pacient este mai mică decât într-o probă anterioară de la pacient sau dintr-o probă de la un pacient netratat. Într-o altă variantă de realizare, cantitatea de substanță și/sau fenomen din prima probă este cu cel puțin 10% mai mică decât cantitatea aceleiași substanțe și/sau fenomen dintr-o a doua probă. Într-o altă variantă de realizare, cantitatea de substanță și/sau fenomen din prima probă este cu cel puțin 25% mai mică decât cantitatea de aceeași substanță și/sau fenomen dintr-o a doua probă. Într-o altă variantă de realizare, cantitatea de substanță și/sau fenomen din prima probă este cu cel puțin 50% mai mică decât cantitatea aceleiași substanțe și/sau fenomen dintr-o a doua probă. Într-o altă variantă de realizare, cantitatea de substanță și/sau fenomen din prima probă este cu cel puțin 75% mai mică decât cantitatea aceleiași substanțe și/sau fenomen dintr-o a doua probă. Într-o altă variantă de realizare, cantitatea de substanță și/sau

fenomen din prima probă este cu cel puțin 90% mai mică decât cantitatea aceleiași substanțe și/sau fenomen dintr-o a doua probă.

[0043] Așa cum sunt utilizați aici, termenii „săruri”, „derivat” și „solvat” includ orice sare, derivat sau solvat acceptabil farmaceutic sau orice alt compus care, la administrare către primitor, este capabil să furnizeze (direct sau indirect) un fotosensibilizator dorit. Derivații acceptabili farmaceutic adecvați includ esterii, cum ar fi esterii fosfat. Sărurile acceptabile farmaceutic adecvate includ săruri ale acizilor anorganici acceptabili farmaceutic, cum ar fi acizii clorhidric, sulfuric, fosforic, azotic, carbonic, boric, sulfamic și bromhidric sau sărurile acizilor organici acceptabili farmaceutic cum ar fi acizii acetic, propionic, butiric, tartric, maleic, hidroximaleic, fumaric, citric, lactic, mucic, gluconic, benzoic, succinic, oxalic, fenilacetic, metansulfonic, toluensulfonic, benzensulfonic, salicilic, sulfanilic, aspartic, glutamic, edetic, stearic, palmitic, oleic, lauric, pantotenic, tanic, ascorbic și valeric. Sărurile de bază includ, dar nu sunt limitate la, cele formate cu cationi acceptabili farmaceutic, cum ar fi cei de sodiu, potasiu, litiu, calciu, magneziu, amoniu și alchilamoniu, în special sodiu. De asemenea, grupările bazice care conțin azot pot fi cuaternizate cu agenți cum ar fi halogenuri de alchil inferior, cum ar fi cloruri, bromuri sau ioduri de metil, etil, propil și butil; sulfați de dialchil cum ar fi sulfat de dimetil și dietil; și alții. Solvații acceptabili din punct de vedere farmacologic sunt cunoscuți în domeniu și includ hidrați și alcoolaiți. În mod adecvat, solvații acceptabili farmaceutic includ hidrați, de exemplu monohidrați, dihidrați și trihidrați. Persoana de specialitate va înțelege că un fotosensibilizator poate fi sub formă de sare acceptabilă farmaceutic și/sau un solvat și/sau un derivat, de exemplu sarea dihidrat monosodică de riboflavină 5'-fosfat și altele asemenea. Prepararea sărurilor, derivaților și solvaților poate fi realizată prin metode bine cunoscute în domeniu. Listele de săruri adecvate se găsesc, de exemplu, în Remington (1985) Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., ediția a 17-a; Stahl și Wermuth (2002) Săruri farmaceutice: proprietăți, selecție și utilizare, Wiley-VCH; și Berge și colab. (1977) Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19, fiecare dintre acestea fiind încorporat aici ca referință în întregime.

[0044] Termenul „simultan” indică faptul că cei doi agenți sunt aplicați în mod substanțial în același timp.

[0045] Termenul „subiect” așa cum este utilizat aici se referă la un subiect vertebrat, în special un subiect mamifer sau aviar, pentru care se dorește terapie sau profilaxie. Subiecții adecvați includ, dar nu se limitează la, primate; aviare (păsări); animale de fermă precum oile, vacile, caii, căprioarele, măgarii și porcii; animale de laborator, cum ar fi iepuri, șoareci, șobolani, cobai și hamsteri; animale de companie, cum ar fi pisicile și câinii; și animale sălbatice captive, cum ar fi vulpi, căprioare și dingo. În variante de realizare particulare, subiectul este un primat, în mod adecvat un om. Cu toate acestea, se va înțelege că termenii menționați mai sus nu implică faptul că sunt prezente simptome.

[0046] Așa cum sunt utilizați aici, termenii „tratament”, „tratare” și altele asemenea, se referă la obținerea unui efect farmacologic și/sau fiziologic dorit. Efectul poate fi terapeutic în termeni de vindecare parțială sau completă pentru o boală, tulburare sau afecțiune și/sau efect advers atribuibil bolii, tulburării sau afecțiunii. Acești termeni acoperă, de asemenea, orice tratament al unei afecțiuni sau boli la un subiect, în particular la un om, și includ: (a) inhibarea bolii sau afecțiunii, adică oprirea dezvoltării acesteia; sau (b) ameliorarea bolii sau stării, adică determinarea regresiei bolii sau stării.

[0047] Așa cum este utilizată aici, „forma solubilă în apă” se referă la o formă chimică și/sau fizică a unui compus, cum ar fi un fotosensibilizator, în care compusul sau o sare, derivat, solvat și/sau polimorf al acestuia are suficientă solubilitate în apă la temperatura ambiantă pentru a atinge o concentrație de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 20% g/v. Solubilitatea poate fi determinată folosind metode bine cunoscute în domeniu.

[0048] Fiecare variantă de realizare descrisă aici trebuie aplicată *mutatis mutandis* fiecărei variante de realizare, dacă nu se specifică altfel.

2. Metode de inhibare

[0049] Inventatorii au determinat că țesutul peretelui arterial poate fi reticulat utilizând un fotosensibilizator în prezența unei radiații fotoactivatoare. Astfel, inventatorii au conceput că reticularea țesutului peretelui arterial folosind radiații fotoactivatoare în prezența unui fotosensibilizator este utilă pentru inhibarea rupturii arteriale, în special la subiecții cu un anevrism arterial, cum ar fi un anevrism de aortă, și pentru tratarea sau inhibarea progresiei unui anevrism arterial.

[0050] În consecință, într-un aspect, este furnizat un fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă de inhibare a rupturii unei artere la un subiect, care cuprinde aplicarea pe cel puțin o parte a peretelui arterial a unui fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiație fotoactivatoare și iradierea peretelui arterial cu radiații fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în peretele arterial. De asemenea, este furnizat un fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiație fotoactivatoare pentru utilizare la inhibarea rupturii unei artere la un subiect, precum și un fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiația fotoactivatoare pentru utilizarea la fabricarea unui medicament pentru inhibarea rupturii unei artere la un subiect și un fotosensibilizator care inițiază reticularea ca răspuns la radiația fotoactivatoare pentru utilizare în tratarea sau inhibarea progresiei unui anevrism arterial la un subiect. Astfel de utilizări pot implica iradierea peretelui arterial cu radiații fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în peretele arterial.

[0051] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este aplicat pe o parte a peretelui arterial care este susceptibilă la rupere. De exemplu, peretele arterial pe care este aplicat fotosensibilizatorul poate fi slăbit, subțiat, bombat și/sau dilatat. În variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul este aplicat pe țesutul peretelui arterial al anevrismului (adică partea peretelui arterial care este

anevrismală). În astfel de variante de realizare, subiectul poate avea un anevrism în arteră.

[0052] Fotosensibilizatorul poate fi aplicat pe o parte a peretelui arterial care are o lungime de aproximativ 3 cm până la aproximativ 10 cm (și toate numerele întregi în mm între acestea), în special de la aproximativ 3,5 cm până la aproximativ 9,5 cm, de la aproximativ 4 cm până la aproximativ 9 cm, de la aproximativ 4,5 cm până la aproximativ 8,5 cm, de la aproximativ 5 cm până la aproximativ 8 cm, în special aproximativ 4 cm, 4,5 cm, 5 cm, 5,5 cm, 6 cm, 6,5 cm, 7 cm, 7,5 cm, 8 cm, 8,5 cm sau 9 cm. Fotosensibilizatorul se aplică de preferință pe întreaga suprafață a peretelui arterial pe această lungime. În consecință, în unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este aplicat în mod adecvat pe întreaga suprafață a peretelui arterial pe o lungime de aproximativ 3 cm până la aproximativ 10 cm (și toate numerele întregi în mm între acestea).

[0053] În variantele preferate de realizare, fotosensibilizatorul este aplicat pe tunica externă (adventitia, adventice).

[0054] În unele variante de realizare, ruptura este asociată cu slăbirea tunicii exterioare. Tunica exterioară este slăbită în comparație cu țesutul normal al tunicii exterioare. În astfel de variante de realizare, fotosensibilizatorul este aplicat pe tunica exterioară slăbită.

[0055] Fotosensibilizatorul poate fi aplicat pe peretele arterial prin orice mijloace adecvate. Astfel de mijloace sunt bine cunoscute în domeniu. Exemplele reprezentative includ perierea, instilarea (de exemplu, utilizând un aplicator cum ar fi o seringă, pipetă sau picurător), pulverizarea și altele asemenea, în special prin periere sau pulverizare. În variantele de realizare adecvate, fotosensibilizatorul este aplicat direct pe peretele arterial, în special pe tunica exterioară. În unele variante de realizare, o soluție care cuprinde fotosensibilizatorul este mai întâi absorbită pe un material absorbant, de preferință un tampon textil de unică folosință, de exemplu un burete chirurgical, înainte de aplicarea pe peretele arterial. Excesul de fotosensibilizator poate fi îndepărtat înainte de iradiere, dacă se dorește, folosind orice mijloace adecvate, cum ar fi un material absorbant, de exemplu, un burete chirurgical.

[0056] Metoda conform invenției mai poate cuprinde tehnici chirurgicale pentru a accesa și a expune peretele arterial pentru aplicarea fotosensibilizatorului și iradiere. De exemplu, în unele variante de realizare, metoda mai cuprinde realizarea unei incizii pentru a expune artera, debridarea pentru a expune peretele arterial înainte de aplicarea fotosensibilizatorului și iradierea și închiderea ulterioară a inciziei după iradiere. Tehnicile adecvate pentru realizarea inciziilor sunt bine cunoscute în domeniu și includ, de exemplu, utilizarea unui bisturiu sau a unui laser. Tehnicile de debridare includ, dar nu se limitează la, utilizarea unui instrument ascuțit cum ar fi un bisturiu, foarfece chirurgicale (de exemplu foarfece Metzenbaum), o chiuretă și altele asemenea. Tehnicile și materialele pentru efectuarea închiderii inciziilor sunt bine cunoscute în domeniu și includ suturi, de exemplu suturi de mătase, catgut sau

sintetice; adezivi, de exemplu un cianoacrilat (de exemplu, 2-octil cianoacrilat); benzi sau benzi adezive; sau capse.

[0057] Metoda poate cuprinde, de asemenea, utilizarea unui câmp steril chirurgical pentru a expune suprafața arterial-subiect, protejând în același timp țesutul rămas de iradiere, și aplicarea fotosensibilizatorului. În astfel de variante de realizare, o gaură poate fi tăiată în câmpul steril chirurgical pentru a expune suprafața arterială-subiect, în timp ce țesutul rămas este acoperit în mod substanțial de câmpul steril chirurgical.

[0058] Artera poate fi orice arteră care este susceptibilă la ruptură, cum ar fi o arteră cu anevrism. În unele variante de realizare, artera este selectată din grupul constând din artera celiacă, artera mezenterică superioară, artera mezenterică inferioară, artera renală, artera femurală, artera tibială, artera popliteală, aorta, artera carotidă, artera pulmonară, artera cerebrală, artera splenică, artera hepatică, artera gastrică, artera jejunală, artera ileală, artera pancreatică și artera colică; în special artera popliteală, aorta, artera splenică sau artera hepatică; mai ales aorta.

[0059] În variante de realizare particulare, artera este o aortă. În timp ce aorta poate fi orice segment al aortei, incluzând aorta abdominală sau aorta toracică, în variante de realizare particulare, aorta este aorta abdominală.

[0060] În variantele de realizare particulare, artera nu cuprinde o grefă, în special o grefă venoasă.

[0061] Fotosensibilizatorul este în mod adecvat acceptabil farmaceutic, în mod substanțial netoxic și substanțial neiritant. În variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul este solubil în apă. Persoana calificată va înțelege cu ușurință că diferiți fotosensibilizatori vor absorbi radiații fotosensibilizatoare cu lungimi de undă specifice în funcție de structura chimică a cromoforului și va fi în măsură să cupleze fotosensibilizatorul cu lungimea de undă corespunzătoare a radiației fotosensibilizatoare. În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul absoarbe radiația în regiunea ultravioletă a spectrului electromagnetic, în special radiația cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm (și toate numerele întregi dintre acestea). În variantele de realizare preferate, fotosensibilizatorul absoarbe radiația ultravioletă cu lungime de undă lungă, de ex. radiație UV-A (aproximativ 320 până la aproximativ 400 nm). În variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul absoarbe radiația cu o lungime de undă de aproximativ 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 sau 400 nm; mai ales aproximativ 365 nm. În alte variante de realizare, fotosensibilizatorul absoarbe radiația cu o lungime de undă de aproximativ 495 până la aproximativ 570 nm (lumină verde). În variantele de realizare preferate, fotosensibilizatorul are aprobarea reglementatorului pentru utilizarea alimentelor și/sau a medicamentelor. În timp ce utilizarea a mai mult de un fotosensibilizator este cuprinsă aici, în variante de realizare particulare, doar o singură moleculă fotosensibilizatoare este prezentă.

[0062] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul cuprinde riboflavină sau o sare acceptabilă farmaceutic, un derivat sau un solvat al acesteia. Riboflavina este cunoscută și ca vitamina B2 și are denumirea IUPAC 7,8-dimetil-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-tetrahidroxipentil]benzo[g]pteridin-2,4-dionă. În timp ce orice formă de riboflavină este adecvată, în exemplele preferate, riboflavina este într-o formă solubilă în apă, de exemplu ca derivat solubil în apă, sare sau solvat, cum ar fi o sare de metal alcalin a riboflavinei 5'-fosfat. În variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul cuprinde o sare de sodiu a riboflavinei 5'-fosfat sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia, cum ar fi sarea monosodică a riboflavinei 5'-fosfat. Când este sub formă de solvat, solvatul este de preferință un hidrat.

[0063] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este rozul bengal (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-sare disodică de tetraiodofluoresceină). De preferință, rozul bengal este utilizat în combinație cu iradierea cu lumină verde, adică o lungime de undă a radiației de aproximativ 495 până la aproximativ 570 nm.

[0064] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este selectat din grupul constând din lucigenină, portocaliu de acridină, riboflavină, Quantacure QTX (clorură de (2-hidroxi-3-(3,4-dimetil-9-oxo-9H-tioxanten-2-iloxi)-N,N,N-trimetil-1-propanaminu), eritrozină B, protoporfirină IX și sărurile acceptabile farmaceutic, derivații și solvații acestora; în special riboflavină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, protoporfirina IX sau săruri acceptabile farmaceutic, derivați și solvați ai acestora. În astfel de variante de realizare, iradierea poate avea o lungime de undă mai mare de aproximativ 300 nm, cum ar fi de la aproximativ 300 nm până la aproximativ 400 nm (de exemplu, UV-A).

[0065] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este selectat din grupul constând din Lissamine green B, Brilliant blue G, albastru tripan, roz bengal și săruri, derivați și solvați ai acestora acceptabili farmaceutic. În astfel de variante de realizare, iradierea poate avea o lungime de undă mai mare de aproximativ 400 nm, cum ar fi de la aproximativ 495 nm până la aproximativ 570 nm (de exemplu, lumină verde).

[0066] În unele variante de realizare, inventatorii au găsit în urma unor studii exhaustive că, pentru a avea efectul de reticulare corespunzător scopului invenției, fotosensibilizatorul este în mod avantajos unul selectat din grupul constând din riboflavină, roz bengal, lucigenină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, Lissamine green B, Brilliant blue G, albastru tripan, eritrozină B, protoporfirina IX și săruri acceptabile farmaceutic, derivați și solvați ai acestora; în special riboflavină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, protoporfirina IX, lucigenină, roz bengal, eritrozină B și săruri acceptabile farmaceutic, derivați și solvați ai acestora; în mod și mai special riboflavină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, protoporfirina IX și sărurile acceptabile farmaceutic, derivații și solvații acestora. În variantele de realizare preferate, fotosensibilizatorul este riboflavina sau o sare acceptabilă farmaceutic, derivat sau solvat al acesteia, cum ar fi riboflavină 5'-fosfat sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acesteia.

[0067] Deși fotosensibilizatorul poate fi aplicat într-un număr de forme adecvate, în variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul este formulat într-un purtător, cum ar fi un purtător lichid sau gel. În astfel de variante de realizare, fotosensibilizatorul poate fi administrat într-o compoziție farmaceutică care cuprinde fotosensibilizatorul și un purtător acceptabil farmaceutic.

[0068] Fotosensibilizatorul este de preferință într-o formă adecvată pentru aplicare topică pe peretele arterial, cum ar fi o emulsie, cremă, soluție, gel, pastă sau unguent; în special o soluție, gel sau emulsie; mai ales o soluție. Tehnici de formulare și administrare pot fi găsite, de exemplu, în *Allen (Ed.) (2012) Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The Pharmaceutical Press, Londra, ediția a 22-a.

[0069] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este formulat ca o compoziție apoasă, de exemplu o soluție apoasă, un gel apos sau o emulsie ulei în apă, de preferință ca o soluție apoasă. În variante de realizare particulare, inventatorii au găsit că, pentru a avea efectul de reticulare dorit, fotosensibilizatorul este în mod avantajos prezent în compoziție într-o cantitate de aproximativ 0,01 până la aproximativ 20% g/v (și toate numerele întregi dintre acestea), în special aproximativ 0,1% g/v.

[0070] În unele variante de realizare, purtătorul este un purtător apos. Purtătorul apos este de preferință un purtător apos acceptabil farmaceutic. Pot fi utilizați o varietate de purtători apoși acceptabili farmaceutic bine cunoscuți în domeniu. Exemple de purtători apoși includ, dar nu sunt limitați la, soluție salină, apă, tampon apos, o soluție apoasă cuprinzând apă și un solvent miscibil și combinații ale acestora. În variante de realizare particulare, purtătorul apos este o soluție. Când se utilizează soluție salină, este de preferință izotonică pentru punctul de administrare. De exemplu, în unele variante de realizare, soluția salină cuprinde 0,15 până la 8% g/v clorură de sodiu (și toate procente de sutimi întregi dintre acestea); în special 0,18% până la 7% g/v, 0,22% până la 5% g/v sau 0,45% până la 3% g/v clorură de sodiu; mai ales 0,5 până la 2% g/v sau 0,65% până la 1,5% g/v clorură de sodiu; mai ales aproximativ 0,9% g/v clorură de sodiu.

[0071] În unele variante de realizare în care purtătorul apos nu este izotonic, cum este de exemplu apa, compoziția poate conține un agent de tonicitate. Poate fi utilizat orice agent de tonicitate acceptabil farmaceutic cunoscut în domeniu. Agenții de tonicitate adecvați includ, dar nu se limitează la, acid boric, tampon fosfat acid de sodiu, clorură de sodiu, glucoză, trehaloză, clorură de potasiu, clorură de calciu, clorură de magneziu, polipropilenglicol, glicerol, manitol sau săruri sau combinații ale acestora. Agentul de tonicitate poate fi prezent în compoziție într-o cantitate care asigură izotonicitate cu punctul de administrare, de exemplu în intervalul de la 0,02 la 15% g/v (și toate procente de sutimi între acestea).

[0072] În unele variante de realizare, purtătorul este un tampon, în care tamponul menține un pH în intervalul de la 6 la 8, 6,5 la 7,5 sau aproximativ 7. Agenți de tamponare adecvați includ, dar nu se limitează la, acid acetic, acid citric,

metabisulfid de sodiu, histidină, bicarbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, acid boric, borax, fosfați de metale alcaline, tampon fosfat sau citrat sau combinații ale acestora. Agentul de tamponare poate fi prezent în compoziție într-o cantitate adecvată pentru a menține pH-ul dorit.

[0073] Compoziția conform invenției mai poate cuprinde, în mod avantajos, un modificador de reologie. Modificadorul de reologie poate fi utilizat pentru a modifica tensiunea superficială și curgerea compoziției. Modificatorii reologici adecvați sunt cunoscuți în domeniu. De exemplu, modificadorul de reologie poate fi selectat dintre, dar nu este limitat la, acid hialuronic, chitosan, alcool polivinilic, polietilenglicol, polivinilpirolidonă, dextran, metilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroxipropilceluloză, hidroxipropil guar, acilați precum polimeri Carbopol, poloxameri, gumă arabică, gumă xantan, gumă guar, gumă de roșcove, carboximetilceluloză, alginat, amidon (din orez, porumb, cartofi sau grâu), caragenan, konjac, gel de aloe vera, agaroză, pectină, tragacant, gumă curdlan, gumă gellan, scleroglucan și derivați și combinații ale acestora. Modificadorul de reologie ar trebui să fie prezent într-o cantitate suficientă pentru a obține o vâscozitate adecvată a compoziției. Pentru aceasta, în urma studiilor efectuate, inventatorii au găsit că se obțin rezultate surprinzător de bune atunci când modificadorul de reologie este prezent într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,5% până la 5% g/v din compoziție (și toate procente de câte o zecime între acestea).

[0074] Compoziția conform invenției mai poate conține un surfactant. Pot fi utilizați o varietate de surfactanți acceptabili farmaceutic bine cunoscuți în domeniu. Exemple de surfactanți includ, dar nu se limitează la, surfactanți din următoarele clase: alcooli; oxizi de amine; polimeri bloc; alcool carboxilat sau alchilfenol etoxilați; acizi carboxilici/acizi grași; arilfenoli etoxilați; esteri grași etoxilați, uleiuri, amine grase sau alcooli grași cum ar fi alcoolul cetilic; esteri grași; metil esteri etoxilați ai acizilor grași; esteri de glicerol cum ar fi monostearat de glicerol; esteri de glicol; derivați pe bază de lanolină; lecitină sau derivați ai acesteia; lignină sau derivați ai acesteia; esteri metilici; monogliceride sau derivați ai acestora; polietilenglicoli; polipropilenglicoli; alchilfenol polietilenglicoli; alchil mercaptan polietilenglicol; polipropilenglicol etoxilați; polietilenglicol eteri cum ar fi Cetomacrogol 1000; surfactanți polimerici; acizi grași propoxilați și/sau etoxilați, alcooli sau alchilfenoli; surfactanți pe bază de proteine; derivați de sarcozină; derivați de sorbitan cum ar fi polisorbitați; esteri de sorbitol; esteri de sorbitol-poliglicol eteri; alchilolamide de acizi grași; amida acidului gras N-alchilpolihidroxi; amida acidului gras N-alcoxipolihidroxi; alchil poliglicozide; compuși de amoniu cuaternar cum ar fi clorura de benzalconiu; ciclodextrine cum ar fi alfa-, beta- sau gama-ciclodextrina; zaharoză sau esteri de glucoză sau derivați ai acestora; sulfosuccinați cum ar fi sulfosuccinat de dioctil sodiu; sau combinații ale acestora.

[0075] Compoziția conform invenției mai poate cuprinde orice alt excipient acceptabil farmaceutic prezent în mod obișnuit în formulările farmaceutice. De exemplu, compoziția mai poate cuprinde un alcool cum ar fi izopropanol, alcool benzilic, alcool cetearilic sau etanol; o polizaharidă cum ar fi chitosan, chitină,

dermatan, hialuronat, heparină, condroitină, ciclodextrină sau derivați ai acestora; sau combinații ale acestora.

[0076] Fotosensibilizatori solubili în apă adecvați sunt disponibili din surse comerciale, cum ar fi Sigma Aldrich, Inc. (Merck KGaA, Darmstadt, Germania) și Cayman Chemicals (Ann Arbor, Michigan, SUA). De exemplu, sarea de sodiu de riboflavină 5'-fosfat, sarea de sodiu de riboflavină 5'-fosfat hidrat și sarea de sodiu de riboflavină 5'-fosfat dihidrat sunt disponibile de la Sigma Aldrich și Cayman Chemicals. Fotosensibilizatori formulați ca soluție sunt disponibili comercial, de exemplu ParaCel™ (Avedro, Inc, Waltham, MA, SUA) este o soluție apoasă disponibilă comercial care cuprinde 0,25% riboflavină sub formă de sare de sodiu de riboflavină 5'-fosfat și VibeX Rapid™ (Avedro, Inc) este o soluție disponibilă comercial care cuprinde 0,1% sare de sodiu de riboflavină 5'-fosfat.

[0077] Cantitatea de fotosensibilizator aplicată pe peretele arterial va depinde de suprafața peretelui arterial de tratat și de identitatea fotosensibilizatorului. În unele variante de realizare, cantitatea de fotosensibilizator aplicată pe peretele arterial este de la aproximativ 1 ml până la aproximativ 10 ml (și toate numerele întregi dintre acestea) dintr-o soluție care cuprinde de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 0,5% g/v (și toate numerele întregi dintre acestea) de fotosensibilizator; în special aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,2% g/v; mai ales aproximativ 0,1% g/v.

[0078] Fotosensibilizatorul poate fi aplicat pe peretele arterial simultan cu sau înainte de iradiere, în special înainte de iradiere. De exemplu, fotosensibilizatorul poate fi aplicat cu de la aproximativ 30 de secunde la aproximativ 45 de minute (și toate secundele și minutele dintre acestea) înainte de iradiere, cum ar fi cu de la aproximativ 5 minute până la 40 minute, 10 minute până la 35 minute, 15 minute până la 30 minute și altele asemenea, incluzând cu aproximativ 10, 15, 20, 25 sau 30 de minute înainte de iradiere. Acolo unde este necesar, se poate aplica fotosensibilizator suplimentar pe peretele arterial în timpul iradierii.

[0079] După aplicarea fotosensibilizatorului, peretele arterial este expus la radiații cu o lungime de undă adecvată pentru fotosensibilizatorul utilizat. Lungimile de undă adecvate sunt discutate mai sus. În variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul este o sare de sodiu a riboflavinei 5'-fosfat și lungimea de undă a radiației este în intervalul de la aproximativ 300 la aproximativ 400 nm (și toate numerele întregi dintre acestea), în special radiația UV-A cu o lungime de undă de aproximativ 320 la aproximativ 400 nm. În variantele de realizare preferate, lungimea de undă a radiației este de aproximativ 365 nm.

[0080] O persoană de specialitate va aprecia că timpul de iradiere necesar pentru a induce reticulare suficientă în peretele arterial va depinde de mai mulți factori, inclusiv intensitatea radianței furnizată de sursa de radiație (mW/cm^2) și lățimea fasciculului. În unele variante de realizare, radianța este în intervalul de la aproximativ 10 la aproximativ 150 mW/cm^2 (și toate numerele întregi dintre acestea),

în special de la aproximativ 40 la 125, 40 la 100 sau 75 la 100 mW/cm²; mai ales aproximativ 75 până la aproximativ 100 mW/cm².

[0081] Se va aprecia, de asemenea, că expunerea la radiație nu ar trebui să fie dăunătoare sănătății țesutului peretelui arterial. De exemplu, în unele variante de realizare, densitatea de energie (fluența) este în intervalul de la aproximativ 5 la aproximativ 20 J/cm² (și toate numerele întregi dintre acestea), inclusiv de la aproximativ 7 la 18, 8 la 17, 9 la 16, sau 10 la 15 J/cm², în special aproximativ 10 la 15 J/cm². Persoana de specialitate va putea determina durata expunerii cerute în funcție de puterea radiației. Duratele adecvate pot include, dar nu sunt limitate la, aproximativ 10 secunde până la 30 minute (și toate secundele întregi și minutele dintre acestea), aproximativ 30 secunde până la 20 minute, 1 minut până la 10 minute sau 3 minute până la 7 minute. În unele variante de realizare, durata expunerii este de aproximativ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau 15 minute.

[0082] În unele variante de realizare, radiația este aplicată folosind un profil al fasciculului de până la aproximativ 15 mm (inclusiv aproximativ 10, 11, 12, 13, 14 și 15 mm), de exemplu, la o distanță de la aproximativ 10 mm până la aproximativ 30 mm (și toate valorile întregi în mm între acestea) de la suprafața peretelui arterial. O persoană calificată va aprecia că pot fi utilizate fascicule de radiații mai înguste dacă sursa de radiație este re poziționată la intervale de timp pentru a se asigura că partea dorită a suprafeței peretelui arterial este iradiată.

[0083] Aplicarea iradierii poate fi continuă sau în pulsuri, în special continuă. În timp ce întreaga suprafață a peretelui arterial expus poate fi iradiată, în unele variante de realizare, peretele arterial este iradiat în mod substanțial acolo unde a fost aplicat fotosensibilizatorul.

[0084] Persoana de specialitate va aprecia cu ușurință că lungimea de undă a radiației fotoactivatoare va depinde de fotosensibilizatorul utilizat. În unele variante de realizare, radiația fotoactivatoare este radiație cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm (și toate numerele întregi dintre acestea), în special radiație UV-A sau radiație cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 320 până la aproximativ 400 nm. În unele variante de realizare, radiația are o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 330 la 390, 340 la 380, 350 la 370 sau 360 la 370 nm. În variante de realizare particulare, radiația de fotoactivare este radiație cu o lungime de undă de aproximativ 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 sau 400 nm; în special aproximativ 355, 360, 365, 370 sau 375 nm. În variante de realizare particulare, radiația fotoactivatoare este radiație cu o lungime de undă de aproximativ 365 nm.

[0085] În alte variante de realizare, metodele cuprind iradierea în prezența unuia sau mai multor agenți de reticulare, de preferință un agent de reticulare acceptabil farmaceutic. Persoana de specialitate va înțelege că un agent de reticulare va fi, de preferință, în mod substanțial neiritant și netoxic. O persoană calificată va ști care sunt agenții de reticulare adecvați. În unele variante de realizare,

agentul de reticulare este O₂ gaz. De exemplu, în unele variante de realizare, iradierea este efectuată în prezența gazului O₂ pentru a furniza concentrații de O₂ mai mari decât cele prezente în condiții atmosferice normale sau în peretele arterial.

[0086] Orice sursă de radiație care este capabilă să furnizeze radiație cu lungimea de undă selectată este adecvată pentru utilizare în metodele invenției. Sursele de radiații sunt cunoscute în domeniu și surse adecvate sunt disponibile comercial. Sursele de radiații le includ pe cele adecvate sau destinate procedurilor de reticulare a corneei, cum ar fi, de exemplu, XLink™ (Optos, Dunfermline, Scoția); Sistemul de reticulare CBM Vega XLink (Carleton Optical, Chesham, Marea Britanie); LightLink CXL™ (LightMed, San Clemente, CA, SUA); Sistemul de reticulare UV-X™ 2000 (IROC Innocross, Zurich, Elveția); și Sistemul de reticulare KXL™ (Avedro Waltham, MA, SUA); sau un sistem de tratare UV Omnicure, cum ar fi sistemul de tratare UV OmniCure s1500 (Excelitas Technologies Corp., Waltham, MA, SUA). În variante de realizare particulare, sursa de radiație este un sistem de tratare UV OmniCure s1500. Multe dintre aceste surse de radiație au de obicei o lățime a fasciculului de aproximativ 10 până la 12 mm. Dacă este necesară iradierea unei suprafețe mai mari, o persoană calificată va fi conștientă că poate fi necesară re poziționarea fasciculului de radiații sau instrumentul sursă de radiație poate fi modificat pentru a produce o lățime a fasciculului mai mare, cum ar fi până la aproximativ 15 mm.

[0087] În variantele de realizare preferate, fotosensibilizatorul inițiază reticularea colagenului ca răspuns la radiația fotoactivatoare.

[0088] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este pentru utilizare într-o metodă care cuprinde etapele de:

- a) efectuarea unei incizii la subiect pentru a expune artera;
- b) debridarea suprafeței exterioare a arterei;
- c) aplicarea unui fotosensibilizator pe peretele arterial;
- d) aplicarea pe peretele arterial expus a unui fascicul de radiații; și
- e) închiderea inciziei.

[0089] În variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul este pentru utilizare într-o metodă care cuprinde etapele de:

- a) efectuare a unei incizii la subiect pentru a expune artera, în special aorta;
- b) debridarea suprafeței exterioare a arterei;
- c) aplicarea unui fotosensibilizator, cum ar fi o soluție apoasă de sare monosodică de riboflavină 5'-fosfat, pe peretele arterial și, de exemplu, lăsarea fotosensibilizatorului în contact cu peretele arterial timp de aproximativ 30 de minute;
- d) aplicarea pe peretele arterial expus a unui fascicul de radiație, de preferință radiație cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la

aproximativ 400 nm, în special aproximativ 365 nm, de exemplu, timp de aproximativ 10 minute; și

e) închiderea inciziei.

[0090] Este de asemenea dezvăluit, într-un alt aspect, un fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă de tratare sau inhibare a progresiei unui anevrism arterial la un subiect, care cuprinde aplicarea pe cel puțin o parte a peretelui arterial care cuprinde un anevrism a unui fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiații fotoactivatoare și iradierea peretelui arterial cu radiații fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în peretele arterial. De asemenea, este furnizată utilizarea unui fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiația fotoactivatoare pentru tratarea sau inhibarea progresiei unui anevrism arterial la un subiect, utilizarea unui fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiația fotoactivatoare pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sau inhibarea progresiei unui anevrism arterial la un subiect, și un fotosensibilizator care inițiază reticularea ca răspuns la radiația fotoactivatoare pentru utilizare în inițierea reticulării în peretele arterial, sau în tratarea sau inhibarea progresiei unui anevrism arterial la un subiect. Astfel de utilizări pot implica iradierea peretelui arterial cu radiații fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în peretele arterial.

[0091] Progresia unui anevrism arterial poate include, dar nu este limitată la, o creștere a dimensiunii anevrismului (adică diametrul arterial crescut) și/sau ruperea anevrismului. În unele variante de realizare, progresia unui anevrism arterial cuprinde ruperea anevrismului.

[0092] Deși metoda conform invenției poate fi utilizată pentru a inhiba progresia anevrismelor de toate dimensiunile, în unele variante de realizare, anevrismul are un diametru mai mare de aproximativ 3 cm, în special mai mare de aproximativ 4 cm, mai ales mai mare decât aproximativ 5 cm, mai ales mai mare de aproximativ 5,5 cm. În unele variante de realizare, anevrismul are un diametru în intervalul de la aproximativ 3 până la 8 cm (și toate numerele întregi dintre acestea), în special aproximativ 4 până la 8 cm, cel mai special aproximativ 5 până la 8 cm.

[0093] În unele variante de realizare, anevrismul este selectat din grupul constând dintr-un anevrism de aortă, anevrism popliteal, anevrism de arteră splenică, anevrism de arteră mezenterică superioară, anevrism de arteră mezenterică inferioară, anevrism de arteră femurală, anevrism de carotidă, anevrism de arteră renală și anevrism de arteră hepatică. În variante de realizare particulare, anevrismul este un anevrism popliteal, anevrism de aortă, anevrism de arteră splenică sau anevrism de arteră hepatică; mai ales un anevrism de aortă.

[0094] În variante de realizare particulare, anevrismul de aortă este un anevrism de aortă toracică sau un anevrism de aortă abdominală; în special un anevrism de aortă abdominală.

[0095] În variante de realizare particulare, artera care cuprinde anevrismul nu cuprinde o grefă, inclusiv o grefă venoasă.

[0096] Fotosensibilizatori adecvați și compozițiile acestora, mijloacele de aplicare a fotosensibilizatorului, cantitățile de fotosensibilizator, condițiile de iradiere, lungimile de undă de radiație, timpul de iradiere, expunerea la radiație, sursele de radiație și agenții de reticulare suplimentari sunt așa cum s-a discutat mai sus.

[0097] În variante de realizare particulare, fotosensibilizatorul este selectat din grupul constând din riboflavină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, protoporfirina IX, lucigenină, roz bengal, eritrozină B și săruri acceptabile farmaceutic, derivați și solvați ai acestora; în special riboflavină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, protoporfirina IX și sărurile acceptabile farmaceutic, derivații și solvații acestora. În variante de realizare specifice, fotosensibilizatorul absoarbe radiația cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm. În astfel de variante de realizare, fotosensibilizatorul este în mod adecvat riboflavină sau o sare acceptabilă farmaceutic, derivat sau solvat al acesteia; în special riboflavină 5'-fosfat sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acesteia.

[0098] În unele variante de realizare, radiația fotoactivatoare este radiație cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm; în special radiația UV-A; mai ales radiații cu o lungime de undă de aproximativ 365 nm.

[0099] În unele variante de realizare, metoda mai cuprinde debridarea arterei pentru a expune peretele arterial înainte de aplicarea fotosensibilizatorului. Metodele adecvate pentru debridarea arterei sunt discutate mai sus.

[00100] Fotosensibilizatorul poate fi aplicat pe secțiunea anevrismală a peretelui arterial. De exemplu, fotosensibilizatorul poate fi aplicat pe o parte a peretelui arterial care are o lungime de aproximativ 3 cm până la aproximativ 10 cm (și toate valorile întregi în mm dintre acestea), în special între aproximativ 3,5 cm și aproximativ 9,5 cm, aproximativ 4 cm până la aproximativ 9 cm, aproximativ 4,5 cm până la aproximativ 8,5 cm, aproximativ 5 cm până la aproximativ 8 cm, în special aproximativ 4 cm, 4,5 cm, 5 cm, 5,5 cm, 6 cm, 6,5 cm, 7 cm, 7,5 cm, 8 cm, 8,5 cm sau 9 cm. Fotosensibilizatorul este de preferință aplicat pe întreaga suprafață a peretelui arterial pe această lungime, în special pe o lungime de aproximativ 3 cm până la aproximativ 10 cm.

[00101] În variantele de realizare preferate, fotosensibilizatorul este aplicat pe tunica adventitia (adică tunica externă).

[00102] Fotosensibilizatorul poate fi aplicat pe peretele arterial simultan cu sau înainte de iradiere, în special înainte de iradiere. În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este aplicat de la aproximativ 30 de secunde la aproximativ 30 de minute (și toate secunde și minutele dintre acestea) înainte de iradiere, cum ar fi de la aproximativ 5 minute la 25 de minute, de la 10 minute până la 20 de minute și altele asemenea, sau de la aproximativ 30 de secunde până la 5 minute înainte de iradiere. Dacă se dorește, se poate aplica fotosensibilizator suplimentar pe peretele arterial în timpul iradierii.

[00103] Așa cum s-a discutat în altă parte în prezenta descriere, invenția mai poate cuprinde tehnici chirurgicale pentru a accesa și a expune peretele arterial pentru aplicarea fotosensibilizatorului și iradiere. Tehnicile chirurgicale adecvate, cum ar fi inciziile, debridarea și inciziile de închidere, sunt discutate mai sus.

[00104] În variantele preferate de realizare, fotosensibilizatorul inițiază reticularea colagenului ca răspuns la radiația fotoactivatoare.

[00105] În unele variante de realizare, fotosensibilizatorul este pentru utilizare într-o metodă cuprinde etapele de:

- a) efectuare a unei incizii asupra subiectului, în special în abdomenul subiectului, pentru a expune artera;
- b) debridarea suprafeței exterioare a arterei;
- c) aplicarea unui fotosensibilizator pe peretele arterial;
- d) aplicarea pe peretele arterial expus a unui fascicul de radiații; și
- e) închiderea inciziei.

[00106] În variante de realizare particulare, metoda cuprinde etapele de:

- a) efectuare a unei incizii asupra subiectului, în special în abdomenul subiectului, pentru a expune artera, de ex. aorta;
- b) debridarea suprafeței exterioare a arterei;
- c) aplicarea unui fotosensibilizator, cum ar fi o soluție apoasă de sare monosodică de riboflavină 5'-fosfat, pe peretele arterial și, de exemplu, lăsarea fotosensibilizatorului în contact cu peretele arterial timp de aproximativ 30 de minute;
- d) aplicarea pe peretele arterial expus a unui fascicul de radiație, de preferință radiație cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm, în special aproximativ 365 nm, de exemplu, timp de aproximativ 10 minute; și
- e) închiderea inciziei.

[00107] De asemenea, aici sunt incluse metode pentru tratarea sau inhibarea progresiei unui pseudoanevrism arterial la un subiect. Astfel de metode cuprind aplicarea pe cel puțin o parte a peretelui arterial a unui fotosensibilizator care inițiază reticularea ca răspuns la radiația fotoactivatoare și iradierea peretelui arterial cu radiație fotoactivatoare pentru a iniția reticularea în peretele arterial. De asemenea, este furnizată utilizarea unui fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiația fotoactivatoare pentru tratarea sau inhibarea progresiei unui pseudoanevrism arterial la un subiect, utilizarea unui fotosensibilizator care inițiază reticulare ca răspuns la radiația fotoactivatoare în fabricarea unui medicament pentru tratarea sau inhibarea progresiei unui pseudoanevrism arterial la un subiect și a unui fotosensibilizator care inițiază reticularea ca răspuns la radiația fotoactivatoare pentru

utilizare în tratarea sau inhibarea progresiei unui pseudoanevrism arterial la un subiect. Astfel de utilizări pot implica iradierea peretelui arterial cu radiații fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în peretele arterial.

[00108] În variante de realizare particulare, tunica externă (adventitia) este intactă și înconjoară hematoul.

[00109] Variante de realizare adecvate ale metodei sunt discutate mai sus.

[00110] Oricare dintre metodele și utilizările descrise aici mai poate cuprinde reticularea altor componente din peretele arterial, cum ar fi proteoglicani (de exemplu, proteoglicani de tip sulfat de condroitină-dermatan sulfat și proteoglicani de tip heparan sulfat), fie între ele, fie între colagen și cealaltă componentă (de exemplu, colagen și un proteoglican). Ca atare, metodele și utilizările pot cuprinde în plus aplicarea unui agent auxiliar care inițiază reticularea uneia sau mai multor alte componente în peretele arterial, în special un proteoglican. Agentul auxiliar poate fi aplicat pe peretele arterial simultan cu sau separat de fotosensibilizator; mai ales simultan cu fotosensibilizatorul. Agentul auxiliar poate include, de exemplu, un fotosensibilizator sau un proteoglican funcționalizat, cum ar fi sulfatul de condroitină modificat cu N-hidroxisuccinimidă. O persoană de specialitate va fi capabilă să identifice cu ușurință agenți auxiliari adecvați.

[00111] Oricare dintre metodele și utilizările descrise aici poate implica aplicarea unei cantități eficiente de fotosensibilizator și radiație fotoactivatoare.

[00112] Pentru ca invenția să poată fi înțeleasă și pusă în aplicare cu ușurință, vor fi descrise acum variante de realizare preferate în mod particular prin intermediul următoarelor exemple nelimitative.

EXEMPLE

Materiale și metode

[00113] Anumite experimente au fost efectuate pe aortele excizate de la porc, pe baza faptului că structura, morfologia, biomecanica și funcția sistemelor cardiovasculare porcine și umane sunt similare, așa cum se arată în Hughes (1986) *Lab. Anim. Sci.*, 36: 348-350; Molacek și colab. (2009) *J. Vasc. Res.*, 46: 1-5; Eckhouse și colab. (2013) *Circulation*, 128[suppl 1]: S186-S193; Lelovas și colab. (2014) *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 53: 432-438; Lederman și colab. (2014) *Vasc. Med.*, 19: 167-174; Lysgaard Poulsen și colab. (2016) *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 52: 487-499; de Beaufort și colab. (2018) *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 55: 560-566; Edwards și colab. (2022) *Vascular*, 30: 392-402.

[00114] În alte experimente, s-au folosit specimene aortice de țesut uman, care au fost obținute din sala de operații ca țesut aruncat.

[00115] Riboflavina și sărurile, solvații și derivații săi sunt disponibile din surse comerciale. De exemplu, sarea monosodică riboflavină 5'-fosfat USP este disponibilă de la MilliporeSigma Co (St Louis, MO, SUA) sau de la Cayman Chemicals (Ann Arbor, MI, SUA). Colagenaza este disponibilă de la ThermoFisher

Scientific (Rockford, IL, SUA). Toate celelalte substanțe chimice, reactivi sau consumabile sunt disponibile de la MilliporeSigma Co (St Louis, MO, SUA).

[00116] Sursele de radiație UV-A disponibile comercial includ UV Curing SystemOmniCure 1500 (ExcelitasTechnologies Corp, Waltham, MA, SUA) sau oricare dintre sistemele de reticulare a colagenului comercializate de Avedro Inc (Waltham, MA, SUA).

EXEMPLUL 1 – RETICULAREA TUNICII EXTERNE A AORTEI PORCINE

[00117] Douăzeci și cinci de aorte porcine din regiunea abdominală au fost utilizate în acest studiu, provenite dintr-un abator. Probele de aortă au fost prelucrate prin îndepărtarea mai întâi a resturilor de țesut conjunctiv și adipos de pe suprafața externă cu ajutorul foarfecelor chirurgicale. Apoi a fost efectuată o tăietură de-a lungul axei longitudinale a fiecărui tub aortic, pentru a obține foite dreptunghiulare plate. Un bisturiu chirurgical a fost folosit pentru a face o incizie inițială interstițială către colț între straturile extern și mediu, iar stratul extern a fost disecat și decojit de mână cu atenție. După îndepărtarea suplimentară a reziduurilor de țesut medial care aderă la suprafața internă, speciamele au fost păstrate nu mai mult de 30 de minute în soluție salină la temperatura camerei înainte de iradiere. Fâșii dreptunghiulare de tunică externă de aproximativ 7 cm x 3 cm au fost înmuiate timp de 30 de minute la temperatura camerei într-o soluție de sare monosodică de riboflavină 5'-fosfat în ser fiziologic (0,1% g/v). Fiecare specimen a fost apoi iradiat cu radiație UV-A cu o lungime de undă de 365 nm produsă de sistemul UV OmniCure 1500 (Excelitas Technologies Corp., Waltham, MA, SUA). Radianța la locul de expunere a fost monitorizată cu radiometrul Dymax ACCU-CAL 50 (Dymax Corp., Torrington, CT, SUA). Radianța necesară a fost obținută prin ajustarea distanței dintre sursa de radiație și țintă. Fiecare parte a specimenului a fost expusă la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute.

EXEMPLU 2 - MĂSURĂTORI DE TENSIUNE UNIAXIALĂ PE TUNICA EXTERNĂ A AORTEI PORCINE IZOLATĂ

[00118] Un sistem de testare a materialelor Instron Model #5943 (Instron, Norwood, MA, SUA), echipat cu o celulă de sarcină 50-N, a fost utilizat pentru a măsura uniaxial proprietățile tensile ale speciamelelor de tunică externă izolate (n=30), înainte de și după iradiere. Iradierea a fost efectuată în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în soluție salină în conformitate cu procedura din Exemplul 1. Înainte de măsurători, fiecare specimen a fost înmuiat în soluție salină tamponată cu fosfat (PBS) timp de cel puțin 1 oră la temperatura camerei. Au fost tăiate fâșii (1 cm x 3 cm), iar grosimea și lățimea lor au fost măsurate cu un șubler digital (Digimax Global Inc., Toronto, Canada). Treizeci de măsurători pentru eșantioane din fiecare set de probe (neiradiate și iradiate) au fost efectuate de-a lungul direcției longitudinale la o distanță calibrată stabilită de 16 mm și o viteză de 10 mm/min. Valorile pentru modulele lui Young au fost calculate din graficele tensiune-deformare înregistrate în regiunea liniară.

EXEMPLU 3 - GRAFICELE TENSIUNE-DEFORMARE ALE TUNICII EXTERNE A AORTEI PORCINE IZOLATE

[00119] Figura 1 prezintă graficele tensiune-deformare înregistrate uni axial (Exemplul 2) ale unui specimen de tunică externă a aortei porcine neiradiată și a unui specimen iradiat, demonstrând efectul procesului de reticulare fotochimică asupra proprietăților mecanice ale tunicii externe. Graficul „A” desemnează specimenul iradiat, iar „B” specimenul neiradiat și ambele grafice au fost înregistrate pentru a acoperi regiunile elastice, neelastice și de defecțiune (ruptură) ale probelor.

EXEMPLUL 4 - PROPRIETĂȚI MECANICE UNIAXIALE ALE TUNICII EXTERNE A AORTEI PORCINE IZOLATE

[00120] Figura 2 prezintă efectul iradierii asupra modulului Young (rigiditatea) și tensiunii finale (sarcina maximă în momentul rupturii) a speci menelor izolate de tunică externă a aortei porcine, înainte (neiradiate) și după expunerea la radiație UV-A (365 nm) la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute, pe ambele fețe ale fiecărui specimen. Iradierea a fost efectuată în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în soluție salină în conformitate cu procedura de la Exemplul 1. Rezultatele au fost exprimate ca valori medii ± eroarea standard a mediei. Diferențele dintre speci menele neiradiate și cele iradiate au fost semnificative statistic la un nivel mai mic de 0,15% (p=0,0012 pentru modul, p=0,0015 pentru tensiune), pentru n=30. Pentru comparații statistice, a fost utilizat software-ul GraphPad® Prism (Versiunea 6.0) pentru a efectua testul t cu 2 cozi nepereche.

EXEMPLUL 5 - COLAGENOLIZĂ IN VITRO A EXEMPLARELOR DE TUNICĂ EXTERNĂ A AORTEI PORCINE ȘI IRADIAREA LOR

[00121] Treizeci de speci mene de tunică externă porcine au fost izolate și expuse la radiații UV-A așa cum este descris în exemplul 1. Iradierea a fost efectuată în prezența unei soluții de sare monosodică de riboflavină 5'-fosfat în soluție salină în conformitate cu procedura din exemplul 1. Speci menele de tunică externă neiradiate și iradiate, sub formă de seturi de 10 bucăți fiecare (5 cm x 3 cm), au fost înmuiate în soluție salină timp de 1 oră cu agitare ușoară și apoi introduse în godeurile unor plăci cu 6 godeuri. O soluție care conține 20 U/ml (~0,08 mg/ml) colagenază a fost preparată în tampon Tris (0,05 M, pH 7,4), care conținea de asemenea clorură de calciu (10 mM) și azidă de sodiu (0,02%). În fiecare godeu, s-au adăugat 5 ml din această soluție pentru a acoperi probele. Plăcile de godeuri au fost plasate într-un agitator orbital și agitate la 160 rpm timp de 8 ore sau 20 de ore la 37°C. Trei seturi de câte 10 speci mene fiecare au fost prelucrate în următorul mod: (1) Un set a fost mai întâi iradiat și apoi supus colagenolizei; (2) Un alt set a fost supus mai întâi la colagenoliză și apoi iradiat; (3) Al treilea set a fost supus numai colagenolizei și nu a fost iradiat. Țesutul de tunică externă rămas în fiecare godeu a fost clătît de 3 ori timp de 10 minute în apă rece cu agitare ușoară, înainte de a le tăia în benzi de 1 cm x 3 cm, într-un număr suficient pentru a furniza 30 de puncte de date (n=30) pentru fiecare set. Înainte de testarea mecanică, toate probele au fost depozitate în soluție salină.

EXEMPLUL 6 - PROPRIETĂȚI MECANICE UNIAXIALE ALE TUNICII EXTERNE A AORTEI PORCINE IZOLATE DEGRADATE ENZIMATIC

[00122] Cele trei seturi de specimene de tunică externă desemnate ca (1), (2) și (3) în exemplul 5 au fost evaluate prin teste de tensiune uniaxială urmând procedura descrisă în exemplul 2. Figura 3 prezintă proprietățile mecanice ale specimenelor de tunică externă izolate supuse in vitro degradării enzimaticice (colagenoliză) și expuse selectiv la iradiere (UV-A, 365 nm, 45 mW/cm², 10 minute), pentru n=30 în fiecare set de probe. Graficele cu bare prezintă (a) modulul Young (rigiditatea) față de timpul de degradare și (b) tensiunea finală (rezistența) față de timpul de degradare. La orice durată de degradare, probele care au fost mai întâi iradiate și apoi supuse colagenolizei (I/D) au prezentat cea mai mare rigiditate și rezistență. Pentru durata de degradare de 8 ore, diferența statistică dintre aceste probe și probele degradate neiradiate (D) a fost foarte semnificativă ($p < 10^{-4}$ pentru modul și $p < 10^{-5}$ pentru tensiune), în timp ce diferența dintre ele și probele iradiate după degradare (D/I) a prezentat un nivel mai scăzut de semnificație ($p < 0,07$ pentru modul și $p < 0,0015$ pentru tensiune). Pentru timpul de degradare de 20 de ore, valorile au fost și mai semnificative: $p < 10^{-6}$ (modul) și $p < 10^{-7}$ (tensiune), respectiv $p < 10^{-4}$ (modul) și $p < 10^{-5}$ (tensiune). Diferențele statistice dintre probele degradate neiradiate și cele iradiate după degradare au fost de semnificație scăzută ($p \sim 0,2-0,5$).

EXEMPLUL 7 - MĂSURĂTORI DE TRACȚIUNE BIAXIALĂ PE TUNICA EXTERNĂ A AORTEI PORCINĂ IZOLATĂ

[00123] În acest studiu au fost utilizate douăzeci și trei de aorte porcine din regiunea abdominală și prelucrate inițial așa cum este descris în exemplul 1. Iradierea a fost efectuată în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în soluție salină conform procedurii din Exemplul 1. Specimenele de tunică externă izolate au fost apoi tăiate în pătrate de 14 mm x 14 mm, iar grosimea a fost măsurată cu un șubler digital în trei puncte și a fost făcută media. Proprietățile tensile au fost măsurate și înregistrate biaxial în sistemul de biotestare CS BioTester™ 5000 (CellScale Biomaterials Testing, Waterloo, ON, Canada), echipat cu două celule de sarcină de 2,5-N, folosind un set de patru BioRakes™ care constau fiecare din 5 dinți din tungsten distanțați uniform. Toate probele au fost scufundate într-o baie cu temperatură controlată care conține PBS la 37°C și testate prin întinderea zonei prinse (11 mm x 11 mm) la 25% din întinderea totală, la o rată de 1%/s. Probele au fost condiționate pentru 10 cicluri, iar al zecelea ciclu a fost utilizat pentru analiza ulterioară. Presupunând că țesutul era incompresibil și avea componente de forfecare neglijabile, tensiunea Cauchy (σ) a fost determinată cu ecuațiile:

$$\sigma_{\theta\theta} = F_{\theta} \lambda_{\theta} / TX_L$$

$$\sigma_{LL} = F_L \lambda_L / TX_{\theta}$$

[00124] În aceste ecuații, F este sarcina măsurată, λ este întinderea, X este lungimea inițială, T este grosimea inițială medie a probei de țesut. Indicii θ și L

desemnează direcțiile circumferențială și, respectiv, longitudinală. Întinderea a fost calculată după cum urmează:

$$\lambda_{\theta} = x_{\theta}/X_{\theta}$$

$$\lambda_L = x_L/X_L$$

[00125] În aceste ecuații, x reprezintă lungimea finală în oricare dintre cele două direcții.

EXEMPLUL 8 - PROPRIETĂȚI MECANICE BIAZIALE ALE TUNICII EXTERNE A AORTEI PORCINE IZOLATE

[00126] Figura 4 prezintă efectul iradierii asupra modului tangentei (care este egal cu modulul Young în regiunea liniară și reprezintă rigiditatea) la specimene de tunică externă a aortei porcine izolate, fie neiradiate, fie după ce au fost iradiate cu raze UV-A (365 nm) la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute, pe ambele fețe ale specimenelor (a se vedea Exemplul 7). Figura 5 arată același efect asupra tensiunii exprimate ca tensiune Cauchy. Aceste caracteristici au fost evaluate pentru întindere de 25% (tensiune). Pentru comparații statistice, a fost utilizat software-ul GraphPad® Prism (Versiunea 6.0) pentru a efectua testul t cu 2 cozi nepereche. Diferențele dintre speciamele neiradiate și cele iradiate au prezentat un nivel ridicat de semnificație statistică (modul: p=6,8 x 10⁻⁵ circumferențial, p=7,1 x 10⁻⁵ longitudinal; tensiune: p=1,4 x 10⁻³ circumferențial, p= 5,3 x 10⁻⁴ longitudinal), pentru n=23.

EXEMPLUL 9 - RETICULARE A UNUI EȘANTION DE PERETE AORTIC NORMAL LA OM

[00127] Un eșantion de aortă umană normală a fost obținut ca țesut rezidual din operația de bypass aortobifemural. Eșantionul cu grosimea completă a fost modelat într-un pătrat și iradiat cu UV-A (365 nm) la o radianță de 45 mW/cm² timp de 10 minute. Iradierea a fost efectuată în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în soluție salină în conformitate cu procedura din Exemplul 1. Iradierea a fost aplicată numai pe partea tunicii externe.

EXEMPLUL 10 - PROPRIETĂȚI MECANICE BIAZIALE ALE UNUI SPECIMEN DE PERETE AORTIC NORMAL LA OM

[00128] Figura 6 prezintă graficele tensiune-deformare pentru un specimen de aortă abdominală normală (sănătoasă) umană, neiradiată și iradiată, de grosime completă (Exemplul 9), măsurată biaxial în ambele direcții circumferențiale și longitudinale. Măsurătorile au fost efectuate așa cum este descris în Exemplul 7.

EXEMPLUL 11 - RETICULARE A UNUI SPECIMEN DE PERETE AORTIC CU ANEVRIISM LA OM

[00129] Un specimen de aortă anevrismală umană a fost obținut ca țesut rezidual din operația de reparare a unui anevrism micotic de aortă abdominală. Specimenul cu grosimea completă a fost modelat într-un pătrat (7 mm x 7 mm) și

iradiat cu UV-A (365 nm) la o radianță de 75 mW/cm² timp de 10 minute. Iradierea a fost efectuată în prezența unei soluții de sare monosodică a riboflavinei 5'-fosfat în soluție salină în conformitate cu procedura din Exemplul 1. Iradierea a fost aplicată numai pe partea tunicii externe.

EXEMPLUL 12 - PROPRIETĂȚI MECANICE BIAXIALE ALE UNUI SPECIMEN DE PERETE AORTIC CU ANEVRIȘM LA OM

[00130] Figura 7 prezintă graficele tensiune-deformare pentru un specimen de aortă abdominală anevrismală umană neiradiată și iradiată cu grosime totală (Exemplul 11), măsurată biaxial atât în direcție circumferențială cât și longitudinală. Măsurătorile au fost efectuate așa cum este descris în Exemplul 7.

[00131] Dezvăluirea din fiecare brevet, cerere de brevet și publicație citată aici este încorporată în prezenta descriere prin referință în întregime.

[00132] Citarea oricărei referințe aici nu trebuie interpretată ca o admitere că o astfel de referință este disponibilă ca „stadiu anterior al tehnicii” față de prezenta cerere.

[00133] De-a lungul descrierii, scopul a fost de a descrie variantele de realizare preferate ale invenției fără a limita invenția la vreo variantă de realizare sau o colecție specifică de caracteristici. Specialiștii în domeniu vor aprecia, prin urmare, că, în lumina prezentei dezvăluiri, pot fi făcute diverse modificări și schimbări în variantele de realizare particulare exemplificate fără a se îndepărta de aria de protecție a prezentei invenții. Toate aceste modificări și schimbări sunt destinate să fie incluse în aria de protecție a revendicărilor anexate.

REVENDICĂRI

1. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă de inhibare a rupturii unei artere sau într-o metodă de tratare sau inhibare a progresiei unui anevrism arterial la un subiect caracterizată prin aplicarea pe cel puțin o parte a peretelui arterial a unui fotosensibilizator adecvat pentru inițierea reticulării ca răspuns la o radiație fotoactivatoare și iradierea peretelui arterial cu radiația fotoactivatoare pentru a iniția reticulare în peretele arterial.
2. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 1, în care ruptura arterei este asociată cu slăbirea tunicii externe (adventitia).
3. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care progresia unui anevrism arterial cuprinde ruperea anevrismului.
4. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care anevrismul are un diametru mai mare de aproximativ 4 cm, preferabil mai mare de aproximativ 5 cm.
5. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care artera este selectată din grupul constând din artera celiacă, artera mezenterică superioară, artera mezenterică inferioară, artera renală, artera femurală, artera tibială, artera popliteală, aorta, artera carotidă, artera pulmonară, artera cerebrală, artera splenică, artera hepatică, artera gastrică, artera jejunală, artera ileală, artera pancreatică și artera colică, preferabil artera este o aortă, cum ar fi aorta abdominală sau aorta toracică; cel mai preferabil artera este aorta abdominală.
6. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care fotosensibilizatorul este selectat din grupul constând din riboflavină, portocaliu de acridină, Quantacure QTX, protoporfirina IX și sărurile, derivații și solvații acestora acceptabili farmaceutic.
7. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 6, în care fotosensibilizatorul este riboflavina, preferabil riboflavină 5'-fosfat sau o sare acceptabilă farmaceutic, derivat sau solvat al acesteia.
8. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care fotosensibilizatorul absoarbe radiația la o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm, preferabil la o lungime de undă din spectrul UV-A, cel mai preferat la o lungime de undă de aproximativ 365 nm.
9. Fotosensibilizator pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care metoda cuprinde etapele de:
 - a) efectuare a unei incizii la un subiect pentru a expune o arteră, în special aorta;

- b) debridarea suprafeței exterioare a arterei;
- c) aplicarea unui fotosensibilizator, cum ar fi o soluție apoasă de sare monosodică de riboflavină 5'-fosfat, pe peretele arterial și, de exemplu, lăsarea fotosensibilizatorului în contact cu peretele arterial timp de aproximativ 30 de minute;
- d) aplicarea pe peretele arterial expus a unui fascicul de radiație, de preferință radiație cu o lungime de undă în intervalul de la aproximativ 300 până la aproximativ 400 nm, în special aproximativ 365 nm, de exemplu, timp de aproximativ 10 minute; și
- e) închiderea inciziei.

10. Compoziție farmaceutică cuprinzând un fotosensibilizator conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 0,01 până la aproximativ 20% g/v, preferabil 0,01 până la 0,5%, mai preferabil 0,05 până la 0,2%, cel mai preferat preferabil aproximativ 0,1% g/v, dintr-un fotosensibilizator, și un purtător acceptabil farmaceutic, preferabil un purtător apos cum ar fi o soluție salină.

11. Compoziție farmaceutică conform revendicării 10, în care compoziția cuprinde suplimentar cel puțin unul dintre: agent de tonicitate și/sau tampon și/sau agent modificator de reologie și/sau surfactant și/sau excipient acceptabili farmaceutic.

12. Compoziție farmaceutică conform revendicării 11, în care modificatorul de reologie este prezent într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,5% până la 5% g/v din compoziție și este selectat dintre: acid hialuronic, chitosan, alcool polivinilic, polietilenglicol, poli(vinil pirolidonă), dextran, metilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroxipropilceluloză, hidroxipropil guar, acilați precum polimeri Carbopol, poloxameri, gumă arabică, gumă xantan, gumă guar, gumă de roșcove, carboximetilceluloză, alginat, amidon (din orez, porumb, cartofi sau grâu), caragenan, konjac, gel de aloe vera, agaroză, pectină, tragacant, gumă curdlan, gumă gellan, scleroglucan și derivați și combinații ale acestora.

13. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 10 la 12, pentru utilizare într-o metodă de inhibare a rupturii unei artere sau într-o metodă de tratare sau inhibare a progresiei unui anevrism arterial la un subiect caracterizată prin aceea că se aplică unui perete arterial o cantitate de aproximativ 1 ml până la 10 ml de compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 0,01 până la 0,5%, preferabil 0,05 până la 0,2%, cel mai preferat 0,1% g/v fotosensibilizator.

14. Compoziție farmaceutică conform revendicărilor 10 la 13, care este într-o formă adecvată pentru aplicare topică pe peretele arterial, cum ar fi o emulsie, cremă, soluție, gel, pastă sau unguent, preferabil o soluție, gel sau emulsie, cel mai preferat o soluție.

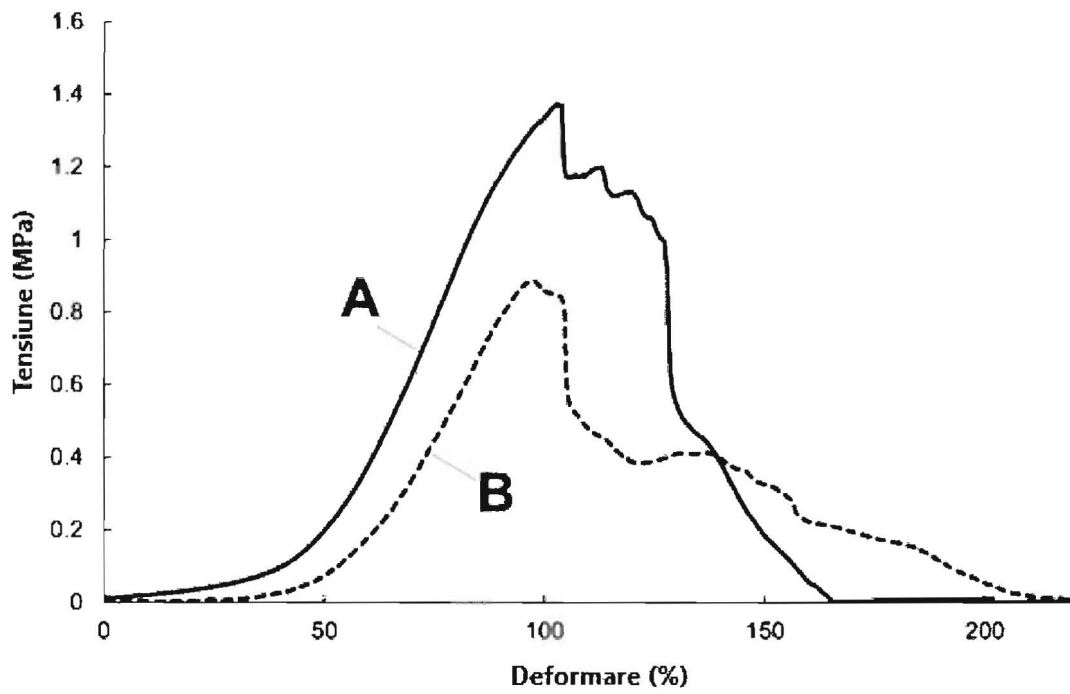


FIGURA 1

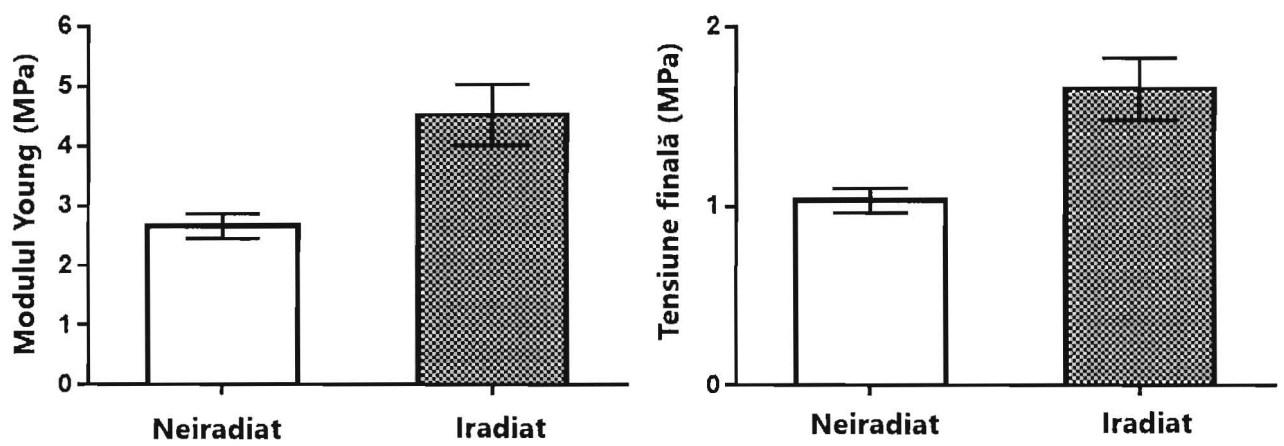


FIGURA 2

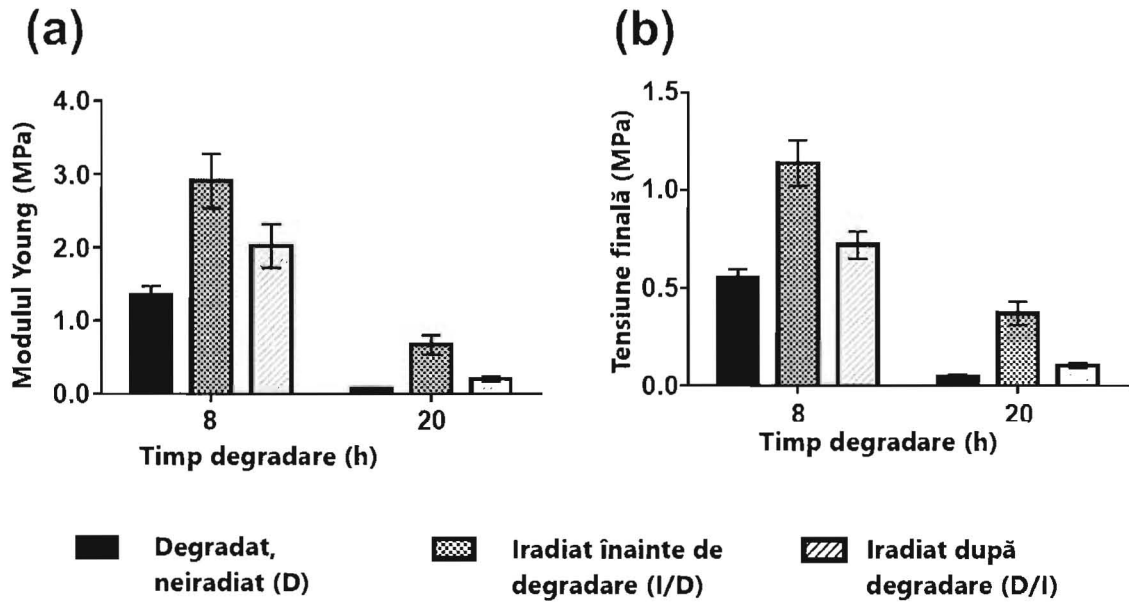


FIGURA 3

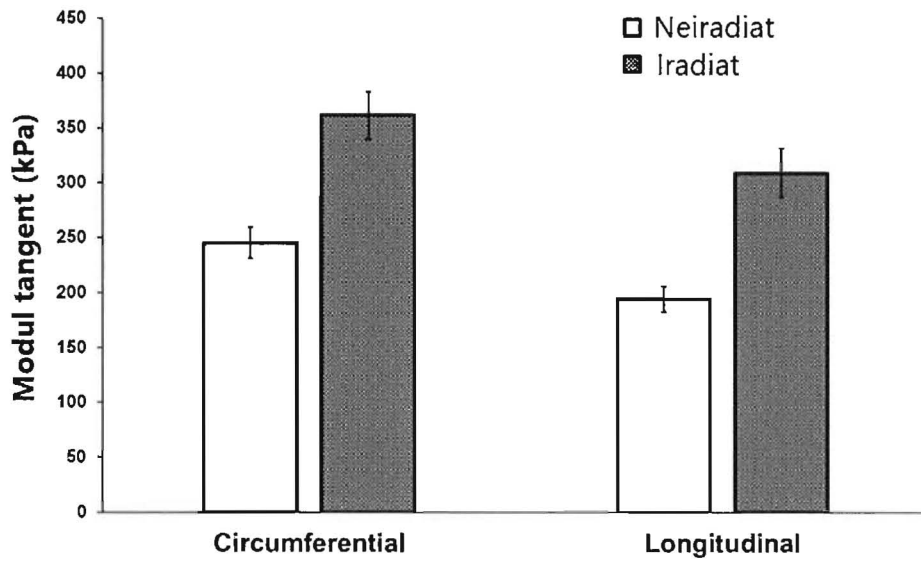


FIGURA 4

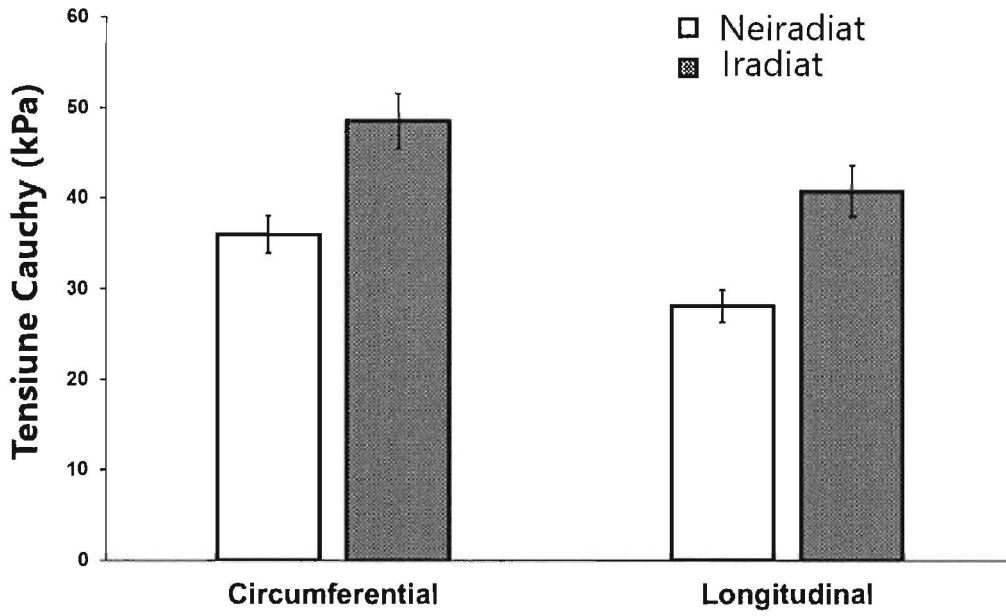


FIGURA 5

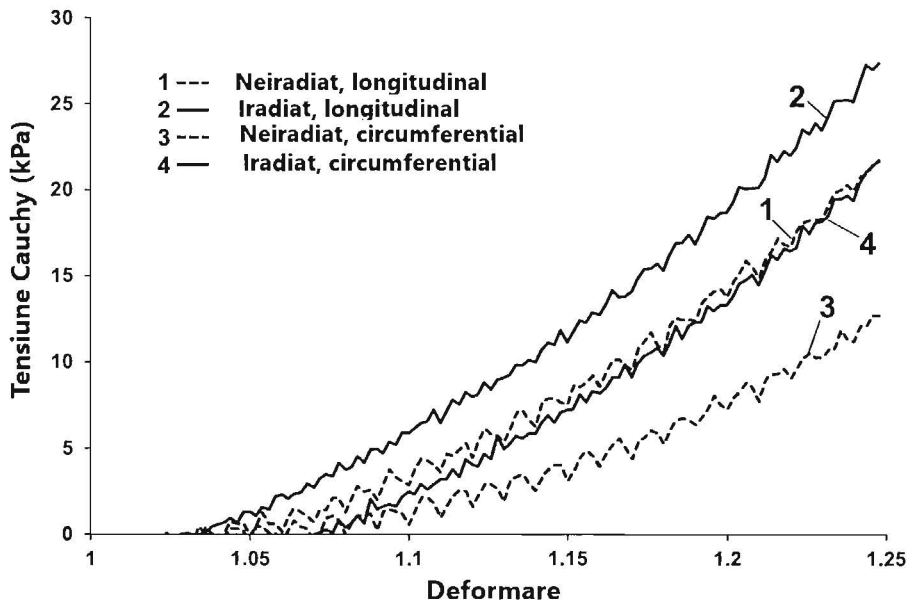


FIGURA 6

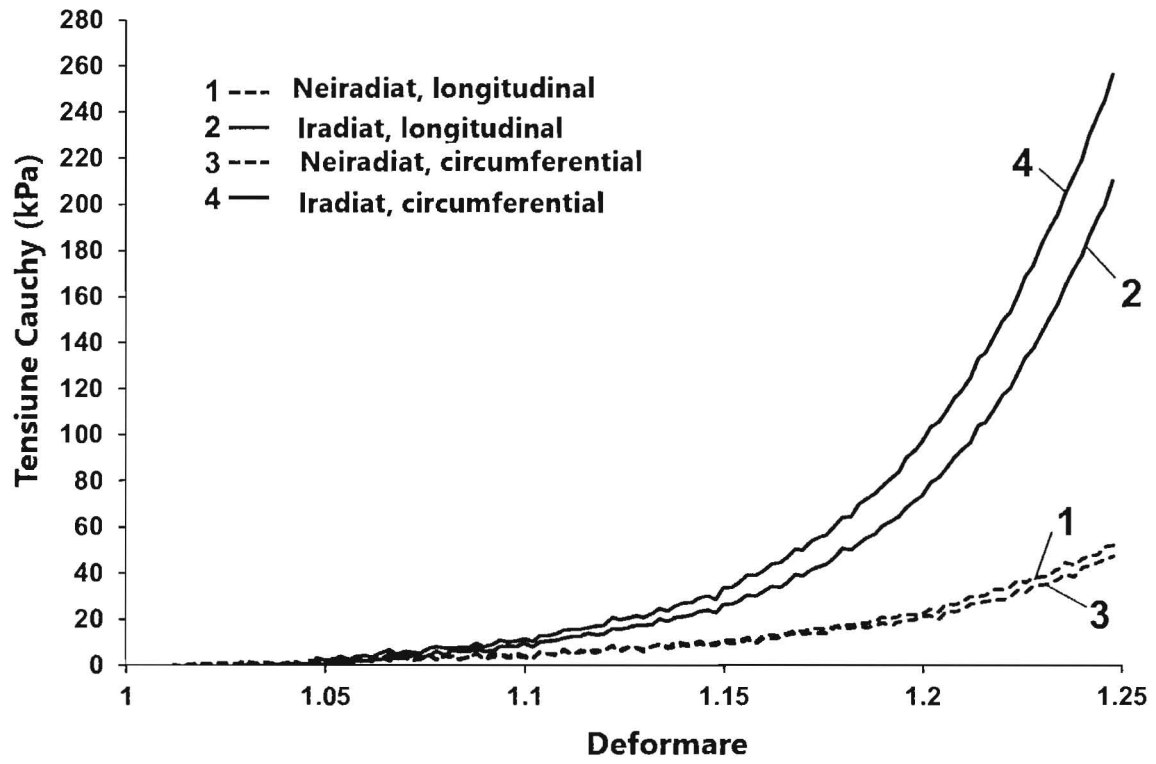


FIGURA 7



Cont IBAN: RO05 TREZ 7032 0F33 5000 XXXX
Trezoreria Sector 3, București
Cod fiscal: 4266081

Serviciul Examinare de Fond: Chimie-Farmacie

RAPORT DE DOCUMENTARE

CBI nr. a 2023 00173	Data de depozit: 06/04/2023	Data de prioritate 08/11/2022; 08/11/2022
----------------------	-----------------------------	--

Titlul invenției	METODE DE INHIBARE
------------------	--------------------

Solicitant	UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE "GEORGE EMIL PALADE" DIN TÂRGU MUREȘ, STR.GH.MARINESCU, NR.38, 50142, TÂRGU MUREȘ, RO; QUEENSLAND EYE INSTITUTE FOUNDATION, 140 MELBOURNE STREET, SOUTH BRISBANE, QLD 4101, AU
------------	---

Clasificarea cererii (Int.Cl.)	A61N5/06 (2006.01)
--------------------------------	---------------------------

Domenii tehnice cercetate (Int.Cl.)	A61N, A61B, A61K
-------------------------------------	------------------

Colecții de documente de brevet cercetate	
Baze de date electronice cercetate	Search Tool (PL, NPL), Espacenet, Softul Comun, RopatentSearch, Google, Google Academic
Literatură non-brevet cercetată	

Documente considerate a fi relevante		
Categoria	Date de identificare a documentelor citate și, unde este cazul, indicarea pasajelor relevante	Relevant față de revendicarea nr.
X Y	US2018/0140303 A1 (Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, CH)24.05.2018 pag. 3, 6, 10, 11, revendicări	1-7, 11, 12 6, 8-14
X Y	US2010/0144635 A1 (Abbott Cardiovascular Systems Inc., US) 10.06.2010 pag 19, 20, [0172]	2-5, 7 6, 8-14

Strada Ion Ghica nr. 5, Sector 3, București, România
Telefon centrală: +40-21-306.08.00/01/02/.../28/29
Fax: +40-21-312.38.19
E-mail: office@osim.ro
www.osim.ro



Documente considerate a fi relevante - continuare		
Categoria	Date de identificare a documentelor și, unde este cazul, indicarea pasajelor relevante	Relevant față de revendicarea nr.
X Y	US2013/0158342 A1 (The General Hospital Corporation, US) 20.06.2013 [0004], pag. 3, [0080], [0125], [0129], [0130], [0153], [0161], revendicări	2-5, 7 6, 8-14
X Y	US2004/0230156 A1 (Schreck, US) 18.11.2004 pag. 2, 3, revendicări 1-6	1-7, 10 6, 8-14
Y	US11420073B2 (Queensland Eye Inst Foundation, AU) 23.08.2022 întregul document, coloana 9	6, 8-14
Unitatea invenției (art.18)	Cererea de brevet de invenție nu satisface condiția de unitate a invenției, aceasta conținând mai mult decât o invenție, astfel:	
Observații:		

Data redactării: 14.11.2023

Examinator,
BABALIGEA IRINA



Litere sau semne, conform ST.14, asociate categoriilor de documente citate	
<p>A - Document care definește stadiul general al tehnicii și care nu este considerat de relevanță particulară;</p> <p>D - Document menționat deja în descrierea cererii de brevet de invenție pentru care este efectuată cercetarea documentară;</p> <p>E - Document de brevet de invenție având o dată de depozit sau de prioritate anterioară datei de depozit a cererii în curs de documentare, dar care a fost publicat la sau după data de depozit a acestei cereri, document al cărui conținut ar constitui un stadiu al tehnicii relevant;</p> <p>L - Document care poate pune în discuție data priorității/lor invocată/e sau care este citat pentru stabilirea datei de publicare a altui document citat sau pentru un motiv special (se va indica motivul);</p> <p>O - Document care se referă la o dezvoltare orală, utilizare, expunere, etc;</p>	<p>P - Document publicat la o dată aflată între data de depozit a cererii și data de prioritate invocată;</p> <p>T - Document publicat ulterior datei de depozit sau datei de prioritate a cererii și care nu este în contradicție cu aceasta, citat pentru mai buna înțelegere a principiului sau teoriei care fundamentează invenția;</p> <p>X - document de relevanță particulară; invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau nu poate fi considerată ca implicând o activitate inventivă, când documentul este luat în considerare singur;</p> <p>Y - document de relevanță particulară; invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând o activitate inventivă, când documentul este combinat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași categorie, o astfel de combinație fiind evidentă unei persoane de specialitate;</p> <p>& - document care face parte din aceeași familie de brevete de invenție.</p>