11

S)PER1H1USTRIA Y CMERCIO

I
Radicion 4077716 MON000 Folios: 8,
Fcha (MD) 24-3840 155624
Tranite Oil PICT-PATENT 379 FASE MCI 411 PRESENT?_

Dependencia:. 20M DIVISION DE EVSCRE1CIffl1ES Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA S

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PT

ENTRADAENF SENACIONAL

??0,11 u;,

ggg- . ..

HEM

? 2\

III OnR

4 ... .:

3 Nombre; JIMENA ESCOBR URBE JDENT1FICACION

DirecciOn: Cra. I1 No. 94=76 (Of. 305) REPRESENTANTE CC. FX NT

OAPODERADO TelØfono: 6162051161 wax: 6 161889 C.E.t o (74) E-mail: tm-patent@escobaruribe.comr
Nümero 39.779.452T.P 68228

.5 KiK 1X4S:

gn

’ -’ ....

.5

.

S . . .
. . .

1 x .5..

c’

-

SS

...

. 4

7 Clasificaciôn Intemacional(51) A1K31/435

s Prioridad (33) Pals de Oriqen (2) Fecha (31) Niimero de SoUcitu&
Estados Unidos de

-

j Enero 10, 2002 6OI347264
SI NO America

10 ANEXS

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
Documento quo acreclita is exienala y representacon legal cuando el soticitante sea persona Prot. 17.398
Poderes si fuere at caso rotocolo No. 11.398

El Docurnento de cesiôn del inentor at solicitante o a su causante
LI Dactaraciones
Copia de la solicitud intemalonal. (Resumen, Oescripcft, reivindicaciones, dibujos)
Traducción de la solicitud intemaclonal at castellano. (Resumen, descripción, reMndicaciones, dibujos)

El Copia del examen prelimnar internacional efetuado por la Autoridad Internacional de Examen
fl Preliminar (IPEA).

Traducción del examen prel minar internacional efectuado por la 1PEA

El De ser el caso copia de coritrato de
De ser at caso, documeflto que acredite la llcencia a autorizaciôn de.uso de conocimientos ttadicionales

L de las comunidades indIgenas

De ser el caso, certificado de deposito del material biológico

El Arta final l2Xl2.
Jj be ser el caso, informaciôn sobre otras solicitudes de patente a titulos obtenidos en el extranjero por.
mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
ElDe ser at caso, rnodificaciores efectuadas a la solicitud internacional
Otros "Opinion escrita"

11 FIGURA

: L2

N,
SUPERINDIJSTRIA ’I’ CONERCIB

Radicacion 04917716 99Ø999 Folios: 83
Fecha (J1)): 29941819 15:5624
haute PC1-1ffEHT 379 411 PRESEKTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE HUEVAS CREACIOHES

NIT 8006089-2

RECIBO OFICIAL DE CAIA: - 590211
FECHA: ULTO 27 DE 2004

t* CONSISNACION **

DEPOSITANTE TI10Q PASO BANCUCUE TA No. PASO FECHA P50 Yr. PASO

ESCOBAR URIBE ASOCIADOS CO 35NACION BANCO POPULAR 05000110-6 23259359 27/07/2004 7142,000.00

***** C U N C E P T U **t**

CANT. RENTISTICO

1 50005-01-01 SOLICIT DES

SON: CUATROCIENTOS YEIKTI1O3 NIL PESOS

.RESPDNSABLE

RECIPO DE CAJA APLICADO AL E PEDIENTE No.

- -

CONCEPTO TOTAL CONCEPTO

I TRAPUTE$ DE SOL. DEPATENTE DE IN 422,000.00
TOTAL: $ 422,000.00

7

Li

1

Sólicito expresamente a nombre de la sociedad NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, otorgamiento de Patente para la invenciOn titulada " SISTEMA DE ADMINISTRACION DE FARMACOS QUE COMPRENDEN RAPAMICINA Y DERIVADOS DE LA, MISMA PARA LA PREVENCION Y
ENFERMEDADES
Clase: A61K31/435

TIATAMIENTO

VA:SCULARE S".

u1AV&7tURIBE C.C. 39.779.452 de Usaquen. T.P. 68.228

DE

SISTEMA DE ADMJNJSTRACION DE FARMACOS QUE COMPRENDEN RAPAMlCINAY DERIVADOS DE LA MVSMA PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VASCULARES

Campo de Ia Invención
La presente lnvención refiere a sistemas de administración
de fÆrrnacos para la prevenpión y tratamiento de enfermedades proliferativas, particularmentà enfermedades vasculares.
10 Antecedentes de la Invencicn
Muchos humanos suften de enfermedades circulatorias ocasionadas por el bloqueo progresivo de los vasos sanguineos quo perfundon el corazOn y btros 6rganos principales. Un bloqueo severo de los vasos sarigumneos en dichos humanos, con
15 frecuencia conduce a una ’lesion isquØmica, hipertensión, paro
cardIaco o infarto al miocardio. Las lesiones aterosclerôticas, las cuales limitan u obstruyen 01 flujo de sangre a las coronarias o perifØricos, son la causa principal de la enfermedad isquØmica relacionada con Is morbosidad y mortalidad, inctuyendo is
20 enfermedad coronaria del corazOn y el paro cardiaco. Para detener
01 proceso do la enfermedad y prevenir las condiciones mØs avanzadas do la enfermedad, en las cuales estÆn comprometidos
el müsculo cardlaco u otros Organos, se han utilizado procedimientos de revascularizaciOn tales como angioplastia
25 coronaria transluminar percutÆnea (PCTA), angioplastia

2

k

translurninar percutÆnea (PTA), ateroptomla, injertos de bypass, y
otros tipos de injertos vasculaes.
El nuevo estrechamiento(restenosis) de una arteria coronaria arteriosclerótica despuØs de varios procesos de revascularización
5 ocurre en un porcentaje del 10% al 80% de los pacientes que
paean por este tratamientó, dependierido del procedimiento utilizado y el sitio arterial. AdemÆs de abrir una arteria obstruida por Ia arteriosclerosis, la revascularizaciOn tambiØn lesiona las cØlulas endotelilales, y las cØlulas del müscu’lo liso dentro de las
10 paredes de los vasos, iniciando de este modo, una respuesta
trombótica a inflamatoria. Los i,factores de crecimierito derivados de
las cØlulas tales como el factor de crØcimiento derivado de plaquetas, los macrofagos de infiltración, leucocitos o las cØlulas
del müsculo liso mismas provocan respuestas proliferativas y
15 migratorias en las cØlulas del müsculo liso. SimultÆrieamente con
la proliferación y migración local, las cØlulas inflamatorias invaden tambiØn el sitio de la lesion vascular y pueden migrar a las capas mÆs profundas de la pared de los vasos. La proliferaciOn/rriigración generalmente comienza en uno o dos dias posteriores a laJe.sión,
20 Y dependiendo del procedimiŁnto de revascularización utilizado,
continua por dIas y semanas.
Arnbas cØlulas dentro dela lesion arteriosclerOtica y aquellas
dentro del medio, migran, se proliferan y/o secretan cantidades importantes de proteinas de Matriz extracelular. La proliferaciOn,
25 migraciOn y sintesis de la matriz extracelular continuarØ hasta que

i3 I
la capa endotelial danada se;’a reparada, en cuyo momento se disrninuye la proliferaciOn intirral. El tejido recientemente formado es denominado neointimal, lengrosamiento intimal, 0 lesion restenOtica y generalmente da comc resultado el estrechamiento
5 del lumen del vaso. El estrechamiento adicional del lumen puede
tener lugar debido a una nueva modelaciOn constructiva, es decir,
la remodelación vascular que conduce a un engrosamiento intimal adicional o hiperplasia.
AdemÆs, existen tambØn lesiones arteriosclerOticas las
10 cuales no limitan u obstruyenel flujo de sangre en los vasos, pero
los cuales forman (as denominadas "placas vulnerables". Dichas lesiones arteriosclerOticas o placas vulnerables estÆn propensas a
la ruptura a a las Cilceras, las cuales dan como resultado la trombosis y por lo tanto, se produce una angina de pecho
15 inestable, infarto al miocardlo, o muerte repentina. Las placas
. arteriosclerOticas itiflamadas pueden ser detectadas por medio de
termografia.
Alternativamente, las; complicaciones asociadas con el tratamiento de acceso vascular es una causa principal de la
20 morbsdad en muchas condiciones de enfermedad Por ejemplo, (a
disfunciOn del acceso vascular en los pacientes de hemodiÆlisis, genealmente es ocasionada por la estenosis de flujo externo en (a circulación venosa (Schwam SA., et 81., Kidney mt. 36: paginas 707 a 711, 1989). El acceso vascular relacionado con (a
25 morbosidad, as responsable de aproximadamente el 23% do todas

las permanencias en el hospitl pars los pacientes de enfermedad renal avanzada, y contribuye a tanto como Is mitad de todos los costos de hospitalización parÆ dichos pacientes (Feldman H. I., J. Am. Soc. Nephrol 7: pÆginas 5,23 a 535, 1996).
5 Adicionalmente, Is disfunciOn del acceso vascular en los pacientes de quimioterapia es ocasionada generalmente por Is estenosis de flujo externo d,e Is circulaciôn venosa y da como resultado una capacidad disminuida pars administrar los medicamentos a los pacientes de cancer. Con frecuencia, Is
10 estenosis de flujo externo es tan severs como pars que requiera
intervenc(ón.
Adiconalmente, Is dsfuncion de acceso vascular en pacientes de nutriciOn par.’eriteral total (TPN) es ocasionada generalmente por Is estenosis de flujo externo en Is circulación
15 venosa, y da como resultado una capacidad reducida pars el
cuidado de estos paclentes.
Hasta el mornento, no, habido un fÆrmaco efectivo para Is prevericiOn o redu.cción de lla disfunciôn de acceso vascular en asociación con Ia insorciOn o reparaciOn de una desviación que
20 permanece en el interior, fistula o catØter, de preferencia un
catØter de calibre grande, dentro de una vena de un mamIfero, partkularmente en un paciente hurnano.

La sobrevivencia de los pacientes con falls renal crönica,
depende del funcionamiento regular ôptimo de Ia diÆlisis. Si esto
25 no es posible (por ejemplł, como resultado de una disfunciOn o

falla del acceso vascular) conduce a un deterioro clinico rÆpido, y
a menos que la situaciOn sea remediada, estos pacientes fallecerÆn. La hemodiHsis requiere el acceso a la circulación. La forma ideal de acceso vascular de heniodiÆlisis debe permitir el
5 acceso repetido a la circuIació, proporcionar altos indices do flujo
sangulneo, y estar asociado con complicaciones mlnimas. En la actualidad, tres formas de acceso vascular son fistulas arteriovenosas naturales (AV), injertos sintØticos, y catØteres venosos centrales. Los injertos en su mayor parte estØn
10 compuestos de politetrafluoroetileno (PTFE), o Gore -Tex. Cada
tipo de acceso tiene sus propias ventajas y desventajas.
La disfunciôn de acceso Vascular es la causa mÆs importante
do la morbosidad y hospitalización en la poblaciôn que requiere do
la hemodlØlisis. La hiperplasianeointimal venosa caracterizada por
15 la estenosis y la trombosis subsecuente es responsable do la
mayor porte de la cargo do patologia resultants en is falla del
injerto de diÆlisis. La forma mÆs comCin do procedimiento do
acceso vascular realizado enil pacientes crónicos do hemodiÆlisis
en los Estados Unidos do America, es el injerto arteriovenoso de
. 20 PTFE, el cual es responsable do aproximadamente el 70% do todos
los accesos para la hemodiÆlisis.
Dr. Burnett S. Kelly y Cal., en (Kidney International, volumen
62; emisión 6; pÆgina 2272 Diclembre de 2002), y otros han
mostrado anteriormente que la hiperplasia neointimal venosa
25 (VNH) en la colocación de injertos arteriovenosos de hemodlØlisis

6

se caracteriza por cØlulas del m Cis culo liso, microvasos
neointimales y adveriticiales, y componentes de matriz extracelular. Sin embargo, indfpondientemente de un coiiocimiento razonable de la patologla de la VNH, todavla no existen
5 intervenciones efectivas, ya sea para la prevenciôn a tratamiento
do la disfunción do acceso vascular para hemodiâlisis. E.sto es
particularmente desafortunado,?i ya que la VNH on la colocaciôn do
injertos de hemodlÆlisis parece ser una lesion mucho mÆs agresiva
comparada con Ia hiperplasia neointimal arterial mÆs com(rn, que
10 ocurre en los injertos de desviaciones perifØricas. Se debe
, comparar, el 50% arival de paientes primariôs en los injertos do
s acceso de diâlisis de PIFE, cob un 88% de patencia do cinco aæos
para injertos aortoiliacos, y do un 70% a un 80% do patencia en un
aæo para los injertos femorales-popliteales. La estenosis venosa
15 en la colocación de los injertós do acceso para diÆlisis tamblØn
tiene una respuesta mÆs deficiente para la angioplastla (una sobrevivencia del 40% do tres meses si existe trombosis, y un 50%
de sobrevivencia en seis moses si no existe trombosis) comparada con la estenosis arterial. Ellos consideran quo la falta de terapias
20 efectivas para la VNH y la estenosis venosa en los injertos do
diÆlisis, tales como los injertos do dialisis do PTFE, Se deben a
(a) la falta de apreciaciOn del hecho do quo Is estenosis venosa puede ser muy diferente de Ia estenosis arterial mÆs comün en Ia anastomosis del injerto do la arteria y (b) la ausencia de un
25 modelo grande do animal do VNH valldada pars probar las

intervencicnes novedosas.
Sumarlo ce la lnvención

No obstante la magnitud del problema y la enormidad del
costo, actualmente no existen terapias efectivas para la prevención
5 o tratamiento de la hiperplasia ineointimal venosa en injertos de
diÆlisis.
Por consiguiente, existe ia necesidad de un tratamiento
efectivo sistemas de administración de fÆrmacos para un procedimiento de revascularizaqiOn, por ejemplo, previniendo o
10 tratando el engrosamiento intimal o restenosis qua ocurre despuØs
de la lesiOn, por ejemplo, una lesion vascular, que incluye por ejemplo, una (esi6n quirürgica, por ejemplo, una lesion inducida por la red vascularización, por ejemplo, tamblØn en injertos al corazOn otros injertos, para uh procedimiento de estabilizaciOn
15 de [as placas vulnerables, o par:a Ia prevenciOri o tratamiento de
las disfunàiones de acceso vascular.
Ahora se ha descubierto, que la rapamicina los derivados
de rapamicina qua tienen propiedades de inhibiciOn de mTOR, opcionalmente an conjunto con’ otros compuestos activos, por
20 ejemplo, compuestos proliferativos, tienen efectos benØficos an los
padecimientos, enfermedades a disfunciones anteriormente mencionados.
La rapamicina as un antibióico macrólido conocido producido
par Streptomyces hygroscopicus, el cual inhibe el mTOR. Los
25 derivados de rapamicina qua tienen propiedades de inhibiciôn del

(tamblØn denominado CCI779) 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (tamblØn denominada ABT578). Un ejemplo preferido es la 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina descria en el ejemplo 8 del documento WO 94/09010, 32-desoxorapamicina 16-pent-2-iniloxi-32(S)-
5 dihidro-rapamicina, tal y como so describe en el documento WO
96/41807.’

Los derivados de rapamipina tamblØn pueden incluir los rapÆlogos asi denominados, porejemplo, tal y coma se describen
en los doumentos WO 98/02441 y WO 01/14387, par ejemplo,

10 AP23573.

De acuerdo con la presente invención, la rapamicina o un
derivado de rapamicina que tiehe propiedades de inhibiciOn de mTOR puede ser aplicado coma un ingrediente activo solo, o en conjunto con uno o mÆs co-agentes activos seleccionados de
15 a) un agente inmunodepresivo, par ejemplo, un inhibidor de
calcineurina, par ejemplo, una ciclosporina, par ejemplo,
ciclosporina A, ISA tx 247 FK506.
b) agonistas del receptor de DG que tienen propiedades de
agotamiento de linfocitos, por ejemplo, F1Y720 (2 -amino-2-
20 [2-(4-octilfenil) etil]propano41,3-diol en forma libre, o en una
forma de sal farmacØuticanente aceptable, par ejemplo, el clorohidrato), 0 un anÆlogoj tal y como el que se describió
en Ics documentos WO 6/06068 WO 98/45249, par
ejem plo, 2 -amino -2{2-[4-(1 -oxo-5-
25 fenilpentiI)fenhl]etil}propano1,3-diol, 6 2-amino-4-(4-

estaurospina, molØulas pequenas relacionadas, por ejemplo, UCN-01, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina, Limofosina, midostauriria, 0GP52421, R0318220, R0320432, GO 8976, Isis 3521, LY333531, LY379196,
5 8U5416, 8U6668, AG126, irnatinib, etc.;
un compuesto antibiOtico iguat inhibe Is cinasa de tirosina
del receptor de PDGF, b un compuesto el cual se entaza at
PDGF, o reduce Is expresión del receptor de PDGF, pot
ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por
10 ejemplo, imatinib, CT52923, RP-1776, GFB-1 11, una

0 pirrolo(3,4-cI-beta-carbolina-diona, etc.;

un compuesto o anticuerpo el cual inhibe Is cinasa de
tirosina del receptor EGI, 0 un compuesto el oust se entaza
al, EGF, o reduce Is e*presión del receptor del EGF, por
15 ejemplo, el receptor EGI,, ErbB2, ErbB3 ErbB4 o se enlaza
at EGF o ligandos reIaionados con EGF, en particular
aquellos compuestos, protelnas, o anticuerpos monoctónales generics especIficamente descritos en el docurnento WO 97102266, por ejemplo, el compuesto del
20 ejemplo 39, o de Is Patente Europea EP 0 564 409, el
documerto WO 99/03854, las Patentes Europeas EP
0520722, EP 0 586 226;: EP 0 787 722, EP 0 837 063, Is
Patente Norteamericana o. 5,747,498, los documentos WO
98/10767, WO 97/30034 WO 97/49688, WO 97/38983 y,
25 especialmente el documento WO 96/30347 (por ejemplo, un

12

compuesto conocido comb OP 358774), el documento WO
96/33980 (por ejemplo, u compuesto ZD 1839, Iressa) y el
documento WO 95I03283 (por ejemplo, Un compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (HerpetinR),
5 cetuximab, 051-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1,
E2.4, E2.5, E6.2, E64: E2.11, E6.3 E7.6.3, Æcido
retinoico, tocoferoles alfa-,, gama- o delta-, tocotrienol alfa-,
gamma- o delta- o compuØstos que afectan el GR132, IMC-
C225; 0
10 Un compuesto o anticuepo el cual inhibe la cinasa de

0 tirosina del receptor VECF o Un receptor VEGF o Un

compuesto el cual se enlaza al VEGE, por ejemplo,
proteinas, molØculas pequEæas 0 anticuerpos monoclonales
genrica y especfficamento descritos en el documento WO
15 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridimetil)
ftalazina, o una sal farmacuticamente aceptable del mismo,
por ejemplo, el succinato, o en los docurnentos WO
00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO
00/27819, WO 00I37502, WO 94/10202 y la Patente
20 Europea EP 0 769 947, aqüellos descritos por M. Prewett at
al en Cancer Research ’ (1999) paginas 5209 a 5218, F
Yuan et al en Proc. Nat!, Acad. Sd. EUA, vol 93, pÆginas
14765 a 14770, Diciembr, 1996, Z. Zhu et a! en Cancer
Res. 58, 1998, pÆginas 3209 a 3214, J. Mordenti at al en
25 Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pØginas 14 a 21,

13 El

OP

f)

10

15

h)

k)
20

25 m)

1999, AngiostatinTM,descrito por M. S. O’Reilly et at, en Cell
79, 1994, pÆginas 315 a 28, EndostatinTM, descrito por M.
S. O’Reilly et at, en Cel 88, 1997, pÆginas 277 a 285, amidas antranIlicas Æcids, anticuerpos ZD4190; ZD6474, SU5416, SU668, o anticuerpos del receptor anti-VEGF, por ejemplo, RhuMab;
uria estatina, quo tiene por ejemplo una actividad de inhibicióri de la reductasa HMG -00A, por ejemplo, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastinó, pitavastina, rosuvastina 0 nivastatina;
un compuesto, proteIna, factor de crecimiento o una producciOn del factor ce crecimiento estimulante del compuesto que mejorarÆ nueva proliferación endotelial en el endotelio luminal, por ejemplo, FGF, IGF;
un Inhibidor de metaloproteiriasa do la matriz, por ejemplo, batimistat, marimistat, trdcade, CGS 27023, RS 130830 AG3340;
un regulador (por ejemplQ, antagonistas 0 agonistas) de cinasas, por ejemplo, JNK,ERK1/2, MAPK STAT;
un compuesto estimulante de (a liberación del (NO) o do de NO, por ejemplo, diazeniodiolatos, S-nitrosotiotes, oxatriazoles mesoionicos, Isosorbide a Una combinación de los mismos, por ejemplo, mononitrato y/o dinitrato;
un anÆlogo de somatostatina, por ejemplo, octreotide,

14

lanreotide, vapreotide o un ciclo exapØptido que tiene propiedades agonistas de somatostatina, por ejemplo, ciclo(4-(N H2-C2H4-N H-CO-Q)Pro-Phg-DTrp-Lys-
Tyr(Bzl).Phe]; o un anÆlogo de GH modificado enlazado
5 quImicarnente a PEG, por ejemplo, Pegvisomant;
n) un Irihibidor de sintetasa de aldosterona a un bloqusador del
receptor de aldosterona, por ejemplo eplerenona, o un compuesto que inhibe el: sistema de renina-angiotensina,
por ejemplo, un inhibidor de renina, por ejemplo, SPPIOO,
10 un inhibidor de ACE, pór ejemplo, captopril, enalapril,
lisinopril, fosinopril, benezepril, quinapril, ramipril, imidapril, perindopril erbumina, trandolapril, o moexipril, o un bloqueador del receptor de ACE, por ejemplo losartan, irbesartan, candesartan cilexetil, valsartan, o olmesartan
15 medoxomil;
o) un Æcido micofenólico, o una Sal del mismo, por ejemplo,
micofenolato de sodio, o un profÆrmaco del mismo, por ejemplo, micofenolato mofetil.
TambiØn estÆn comprendidós en la lista
20 farmacØuticamente aceptables, los racematos,
enantiOmeros, tautómeros correspondientes,

anterior, las sales
diastereoisómeros,
asI como las
modificaciones de cristal de:los compuestos anteriormente descritos en donde estÆn presenes, par ejemplo, como solvatos, hidratos y polimorfos.
25 El termino anticuerpo signfica anticuerpos monoclona.Ies,

I"

Om,

C]

15

anticuerpos policlonales, anti ouerpos multiespecificos formados a partir de por Jo menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre quo ellÔs exhiban la actividad biolOgica deseacla.

5 Una combinación farmacØutica qua comprende I) rapamicina

10

15

o un derivado de rapamicina qua tiene propiedades de mTOR, y ii) pimecrolemus, tambiØn forman parte de Is presente invención.
De acuerdo con la presente invenciOn, la rapamicina es administrada de preferencia iocaImente, o administrada an conjunto con uno o mÆs co-agentas seleccionados de b), e), f), g),
h), k), m), n), o), un inhibidor decox-2, un inhibidor de citocina, o un inhibidor de quimocina, tal y cómo se definiO anteriormente.
De acuerdo con los descubrimientos particulares de la presente invenciOn, se proporciona
1.1 Un mØtodo pars prevenir o tratar la proliferación celular del müsculo liso y la migraciÔn on Aos tubos huecos, a la proliferación aumentada de cØlulas, o la apoptosis disminuida o la deposición\ de matriz aumentada an un
sujeto quo to necesita, et cual comprende la administraciOn
20 local do una cantidad terapØuticamente efectiva do rapamicina, o un derivado do rapamicina qua tiene

25

propiedades de inhibición de mIOR, opcionalmente
conjunto con uno o mÆs co-agontes activos diferentes,
ejemplo, coma los quo so desc’ribieron anteriormente.
12 Un mØtodo pars la prevØnción a tratamiento

an

por

del

16

adelgazamiento intimal en las paredes de los vasos que comprenden la administración controlada a partir do cualquier aparato basado en un catØter, un aparato medico intraluminal, 0 Un aparato medico adventicial o do una
5 cantidad terapØuticamertte efectiva de rapamicina o Un
derivado do rapamicina quo tienepropiedades do inhibición
do rnTOR, opcionalmente en conjunto con uno o mÆs de
otros co-agentes activos, por ejemplo, como so describieron
anteriorm onto.

10 Do preferencia, el engrosamiento intimal en (as paredes do
los vases es estenosis, restenosls, es decir, despuØs do (a revascularización o neovascularización, y/o inflamación yb
tro m b osis.

1.3 Un mØtodo para la prevención 0 tratamiento do
15 enfermedades inflamatorias, por ejemplo, (a inflamación
inducida por (a cØlula 1, en los tubos huecos quo comprende
la administración contrlada desde cualquier aparato
basado en catØter, un aparato medico intraluminal 0 Ufl
aparato medico adventicial do una cantidad

I20 terapØuticamente efectiva do rapamicina o un derivado do
rapamicina quo tiene proiedades de inhibiciOn de mTOR,
opcionalmente en conjunto con uno 0 mØs de otros co-
agentes activos, per ejemplo, como so describieron
anteriormente.
25 1.4 Un mØtodo para la estabillzación do p(aquetas vutnerables

en los vasos sanguIneos de un sujeto que necesita dicha estabilizaciôn, Is cuaF comprende la administración controlada a partir de cuIquier aparato basado on catØter,
aparato medico intraluminaJ a aparato medico adventicial,
5 do una cantidad terapØuOcamente efectiva de rapamicina o
un derivado do rapamcina quo tiene propiedades de
inhibición do mTOR, opdionalmente en conjunto con uno 0
mÆs do otros coagentes:activos,. por ejemplo, tal y coma se describieron anteriormente.
10 1.5 Un mØtodo tal y como Se definiO anteriormente, asociado,
simultÆneamente o consØcutivamente con la administración
de una cantidad terapeuticamente efectiva do rapamicina o
Un derivado de la mismaque tiene propiedades de inhibición
de mTOR, por ejemplo, un compuesto de la formula I. Do
15 preferencia la rapamicina o el derivado do la misma, par
ejemplo de la formula I, ES administrada oralmente.
Alternativamente, Wi mØtodo tal y como so definió en
los puntos del 1.1 al 1.4 puede estar asociado, simultØneamente a consecutivamente, con la administración
20 do una cantidad terapØuicamente efectiva del coagente.
1.6 Un mØtodo para prevenir o tratar la restenosis en pacientes
diabØticos el cual comprende Is administración a los
pacientes do una cantidad terapØuticamente efectiva do rapamicina 0 Un derivado de rapamicina quo tiene
25 propiedades do inhibiión do mTOR, opcionalmente en

18

conjunto con uno o m’Æs de otros co-agentes activos, par
ejemplo, coma se descibieron anteriormente.
1.7 Un mØtodo para Is prevenciôn o tratamiento de la restenosis
en pacientes diabØticos que comprende Is administraciôn
5 controlada a partir de cualquier aparato basado en catØter,
aparato medico intralumina) o aparato medico adventicio de
una cantidad terapØuticamente efectiva de rapamióiria o Un
derivado de rapamicina 0 tiene propiedades de inhibiciOn
de mTOR, opcionalmente en conjunto con uno o mÆs do
10 otros coagentes activds, par ejemplo, tat coma se
describieron anteriormente.
1.8 Un mØtodo que comprende una combinaciOn de los pasos
del mØtodo qua se describlØ anteriormente.
1.9 Un mØtodo pars la prevención o reducciOn do Is disfunción
15 del acceso vascular en asociación con Is inserción o
reparación do una desviapiOn quo permanece en a) interior,
fistula o catØter, de peferencia un catØter de calibre
grande, deritro do una veila a arteria, 0. at tratamiento real,
en un sujeto quo to necesita, at oust comprende la
20 administración at sujeto de rapamicina o un derivado de

00 rapamicina qua tiene propiedades de inhibiciôn de mTOR,
opcionalmente en conjunto con uno a mÆs de otros Go-
agerites activos, pot ejemplo, como los qua se describieron
anteriormente, o una administración controlada de un
25 aparato o sistema medico de administración de frmacos de

19

una cantidad terapeutica’mente efectiva do rapamicina 0 un derivado de rapamicina quo tiene propiedades do inhibiciôn do mTOR, opolonalmente on conjunto con uno 0 mØs de otros co-agentes activos por ejemplo, como so describieron
5 anteriormente.
De preferencia, (a presente invención so refiere a la
prevención o reducción de la disfunciOn de acceso vascular
on (a hemodiÆlisis.
1.10 Un mØtodo pata la estabilización o reparación do
10 aneurismas venosos 0 arteriales en un sujeto quo
comprende la administración controlada de cualquier
aparato basado on catØter, aparato medico intraluminal o
aparato medico adventicial do una cantidad terapØuticarnente efectiva do rapamicina o un derivado do
15 rapamicina quo tiene propiedades do inhibiciOn do mTOR,
opciona(mente en con:junto con uno 0 mÆs de otros CO-
agentes activos, por ejemplo, los quo se describieron anteriormente.

1.11 Un mØtodo para la prevenciOn 0 tratarniento. de Is
20 hiperplasia anastómicà on un sujeto el cual comprende la
administraciOn controlada do cualquier aparato basado on
catØter, aparato mØdico luminal o aparato medico adventicial de una cantidad terapØuticamente efectiva de rapamicina 0 un derivado de rapamicina quo tiene
25 propiedades do inhlbición do mTOR, opciona(mente on

20

conjunto con uno o mÆs’ de otros co-agentes activos, por
ejemplo, como se describleron anteriormente.
1.12 Un mØtodo para la prevención o tratamiento arterial, por
ejemplo, de Is aorta, anastomosis por bypass, en un sujeto
5 el cual comprende, la adrninistración controlada desde
cualquier aparato basado en catØter, aparato medico
intraluminal o aparato &Ødico adventicial de una cantidad
terapØuticarnente efectiva de rapamicina a Un derivado de
rapamicina que tiene propiedades de inhibición de mTOR,
10 opcionalmente en conjtinto con uno o ms de otros co -

0 agentes activos, par ejemplo, como se describieron

anteriormente.

1.13 Un mØtodo tal y como;: se definiO en los puntos del 1.9 al
1.12 asociado, simultØneamente o consecutivamente con la
15 administración de una:’tW5d terapØuticamente efectiva de
rapamicina o Un deri ado de Is misma, por ejemplo, un
compuesto de Is formula I. De preferencia la rapamicina a el
derivado de la mism:a, por ejemplo, de Is formula 1, as administrada oralmente.

20 Alternativamente, un mØtodo tal y como se definiO en
los puntos de 1.9 al 1.12 que puede estar asociado, simultneamente o c,nsecutivamente, con la administración
de una cantldad terapeuticamente efectiva de un co-agente,
2.1 Un sistema a aparato de administración de fØrmaco el cual
25 comprende i) un aparato medico adaptado pars la aplicación

21

o administración local on tubos huecos, por ejemplo, un
aparato de administraiOn basado en catØter 0 un aparato intraluminal medico, o fuera de los tubos huecos, tales como
un implante o una vaina colocada dentro de la adventicia, y
5 ii) una dOsificación terapØutica de un derivado de
rapamicina que tiene de inhibiciOn de mTOR 0 rapamicina, opcionalmente en conjunto con una dosis terapØutica de uno o ms de otros co-agentes activos, por
ejemplo, como se describieron anteriormente,
10 estando cada uno fijadó de manera liberable al sistema o

0 aparato de administraciói.

2.2 Un aparato tel y como Oquf se describe para utilizarlo en
cualquier mØtodo tal y como se describiô en los puntos del
1.1 al 1.12.

15 3.1 El uso de la rapamicina b un derivado de la rapamicina qua
tiene propiedades de inhbición de mTOR on cualquiera de
los mØtodos tel y como definieron en los puntos 1.4, 1.6
1.9 opcionalmente en cnjuntô con uno o mÆs de otros co-
agentes activos, o en Is fOricaciOn de un medicamento pare
20 utilizarlo en cualquiera ’de los mØtodos tel y como as
definieron en los puntos 1.4, 1.6 0 1.9, opcionalmente en
conjunto con uno o mÆs de, otros agentes co-activos.
3.2 Eluso de un derivado de tapamlcina que tiene propiedades
de irihibiciOn de mTOR, ocionalmente en combinaciOn con
25 un co-agente activo tal y como aqul as describe, en la

22

fabricaciôn de un aparatQ tat y como aqul se describe para
utitizarlo en cualquiera de los mØtodos definidos en los
puntos del 1.1. at 1.12.
3.3 El uso de una desviaciOn cotocada an el interior, fistula o
5 catØter recubierto mediante la rapamicina impregnada o que
incorpora la rapamicina o un derivado de rapamicina que
tiene propiedades de inhibición de mTOR (por ejemplo,
fijado de manera liberable at aparato medico) tat y coma
aqul se describe, para Ia fabricación de un medicamento
10 para la prevención o reducción de (a disfunciOn de acceso

vascular

en asociación con la inserción o reparación de una
desviaciôn que permanece en el interior, fIstula o catØter
dentro de una vena o areria, en un sujeto que Jo necesita.
4. Una composiciOn farmacØutica para utilizarla en cualquiera
15 de los mØtodos deuinidos en los puntos 1.4, 1.6 6 1.9 que
comprende rapamicina 0 derivados de rapamicina que tienen propiedades de inhibición de mIOR, por ejemplo, CC1779,
ABT578, un rapÆlogo o un compuesto de la formula I, junto
con uno o mØs diluyehtes o vehiculos farmacØuticamente
’ 20 aceptabtes para los mimos.
Descripción Detallada de laJnvención
Un sistema o aparato de administraciOn local de acuerdo con
Is presente invenci6n puede ser utilJzado para reducir la estenosis
o restenosis como un adyuvante adjunto a la revascularización,
25 procedimientos de injerto a colocación de bypass o injertos,

23

Ij

realizados en cuatquier localización vascular, regular incluyendo las arterias coronarias, las arterias carOtidas, las arterias renales,
las arterias perifØricas, las arterias cerebrates 0 cualquier otra arteria o localización venosa, para reducir la estenosis anastOmica
5 o hiperplasia, incluyendo at ca,so de un acceso para la diÆlisis
arterial, venoso con o sin PTFE, 0 por ejemplo, un injerto Gore-Tex con o sin Ia colocación de un stent, a en conjunto con cuatesquiera otros procedimientos del corazórt o transplantes, 0 intervenciones vasculares congØnitas.
10 En una modalfdad preferida, la presente invención tamblØn proporciona un sistema o aparatq de administraciOn de fÆrmacos
tat y como se describió anteriormente qua comprende adicionatmente una fuente de adrflinistración de una dosificaciOn terapØutica de un compuesto o anticuerpo, el cual inhibe la cinasa
15 de tirosina del receptor PDGF 0 Ufl, compuesto el cual se enlaza al
PDGF o reduce la expresión del receptor de PDGF, por ejemplo, tat
y como Se describieron anteriormerte, un compuesto 0 anticuerpo
at cual inhibe la cinasa de tiroina del receptor EGF 0 Ufl compuesto at cual Se enlaza at EF o reduce la expresión del
20 receptor de EGF, por ejemplo, tat y como se describió anteriormente, un compuesto o anticuerpo el cual inhibe Is cinasa
de tirosina del receptor de VEGF, o un receptor de VEGF, 0 un compuesto el cual se enlaza al VEGF, por ejemplo, tat y coma se describió anteriormente, cada uno de alIas cotocado de manera
25 liberable al aparato de administraciOn basado en catØter, o at

24

aparato medico.
En Ia sucesivo nos referirernos a Is rapamicina o derivado de rapamicina quo tiene propiedades de inhibición de mTOR, como un 0agente activo". Un "fÆrmaco()".significa un agente activo, o el
5 agente activo y el co-agente ativo.
De preferencia, Is adniifflstraci6n local tiene lugar en o cerca
de los sitios de lesiOn, por ejemplo, sitios de lesiOn vascular.
La administraciOn local puede ser por media de una o mÆs de
las siguientes rutas: por medlo de un catØtor u otro sistema de
10 administraciOri intravascular, intranasal,, intrabronquial,
, intraperitone.al, 0 esofagal, o por via de balones utilizados en la
musculatura. Los tubos hueos incluyen los vasos 0 conductos
naturales del cuerpo, por ejemplo, los vasos del sistema circulatorlo, tales coma vass sangu.ineos (arterlas o venas), el
15 lumen del tejido, trayectorias linfticas, el aparato digestivo incluyendo los conductos de aiimentación, por ejemplo, el esófago
o los conductos biliares, el aparato respiratorlo, par ejemplo, la
traquea, los tubos de sistema de excreciOn, por ejemplo,
intestinos, urØteres, 0 uretra-prOstata, los tubos y conductos del
. 20 sistema reproductor, los tubs de las cavidades corporales, etc. La
administraciOn local o aplicciOn del fØrmaco, puede suministrar la administraciOn concentrada, do dichos fÆrmacos, logrando los
niveles de tejido en los tejidos objetivo que no se pueden obtener
de otro modo a travØs de otra ruts de administraciOn.
25 Adicionalmente, is administración a aplicaciOn local puede reducir

25

el riesgo de toxicidad remota o sistØmica. De preferencia, la proliferaciOn de la cØlula del:müsculo liso o la migración son inhibidas o reducidas, de acuerdo con la presente invención, inmediatamente prOxlrnas o distantes al area tratada localmente, a
5 el area que contiene el stent.
Los medios para la administraciOn local de los fØrmacos a los
tubos huecos pueden ser por media de Is administración fisica de los fÆrmacos, ya sea interna o Oxternamente, a los tubos huecos.
La administraciOn local de los fØrmacos incluye sistemas de
10 administración de catØter, aparatos de inyecciOn local o sistemas o
aparatos de desviación que mora\n en el interior. Diohos aparatos 0 sistemas incluirian, pero no ’se limitarlan a, stent, stents recubiertos, manguitos endolumenales, injertos de stent, vainas, balones, liposomas, matrices’ de Ilberación controlada,
15 recubrimiento endoluminal polimØrico, u otros aparatos endovasculares, particulas de administración embolica, la objetivización celular alrededor del tubo hueco, manguito del tubo hueco, recubrimiento externo, m"anguitos de stent externos, y similares. Consultar las publicaciones de Eccieston et al. en (1995)
20 Interventional Cardiology Monitor 11:33 pØginas 40 a 41, Slepian,
N.J. en (1996) Interventional Cardiol. 1: pÆginas 103 a 116, o Regar. E, Sianos G, Serruys PW, "Desarrollo del stent y administraciOn local de fØrmacos" ’("Stent development and local

drug delivery"), Br Med Bol. 2001, 59: pØginas 2.7 a 248, cuyas
25 descripciones estØn incorporadas al presente documento como

26

referencia.

De preferencia, el sistema 0 aparato de administraciOn cubre
los requerimientos farmacolOgics, farmacocinØticos y mecØnicos. De preferencia tanibien es adecudo para la esterilización.
5 El stent de acuerdo con l,la presente invención puede ser cualquier stent, incluyendo un Otent auto -expansible, 0 un stent que es expansible radialmente nediante el inflado de un balôn o
que se expande por un elemento de expansiOn, 0 un stent que es exparidido mediante el uso de radio frecuencia local proporciona
10 calor para ocasionar que el stent cambie su tamano. Puede ser

, L

utilizado un stent compuesto o rcubierto con un potimero u otros materiales compatibles, por ejemplo, cerÆmica porosa, porejemplo cerÆmlca nanoporosa dentro de la cual ha sido impregnado o incorporado el fârmaco. Los stent pueden ser biodegradables 0
15 pueden estar hechos de metal o aIeaciOn, por ejemplo de Ni yTi, u
otra substancia establ.e cuando se pretende para un uso permanents. El fÆrmaco tamblØn l,puede estar atrapado dentro del metal del stent, o el cuerpo del injerto el cual ha sido modificado para contener microporos 0 canales. TambiØn se pueden hacer
20 manguitos externos o de recubrimiento lumenal y/o ablumenal de
polimero, u otros materiales biocompatibles, por ejemplo, tal y como se describirân mÆs adelantó, que contienen el fØrmaco que tambiØn puede ser utilizado para Ia admiriistraciOn local.
El tØrmino "biocompatible" significa un material el cual
25 produce una reacción negativa minima o ninguna reacción del

U

27

tejido incluyendo, la formaciôn db trombos y/o inflamación.
Los stents pueden ser uilizados generatmente como una estructura tubular qua se deja dentro del lumen de un canducto para aliviar una obstrucción. Pueden ser insertados dentro de un
5 lumen del conducto en una forma sin expandir y tamblØn pueden
ser expandidos autónomamente (stent auto-expansibles) o con la ayuda de un segundo aparato en el lugar, por ejemplo, un baton de angioplastia montado a un catØter, et cual es inflado dentro del vaso ester,osado o pasaje del cuerpo con el objeto do cortar e
10 interrumpir las obstrucciones asoiadas con los componentes de la
pared del vaso y obtener un lumen ampliado. Alternativamente, los stents son fcilmente deformados en temperaturas mØs bajas para ser insertados en los tubas huecos que pueden ser utilizados, despuØs del desplazamiento en elsitio, dichos stents recuperan su
15 forma original y ejercen una fuerza relativa y suave en la pared
interna de los tubos huecos, porejemp)o, on at esófago o en la traquea.
Los fÆrmacos pueden ser incorporados dentro a fijados al
stent de una de diferentes maneras, y utilizando cualesquiera
20 materiales biocompatibles; pueden ser incorporados dentro de un
polImero a una matniz do polimeró, o rociados sobre Is superficie exterior del stent. So puede preparr una mezcla de los fØrmacos y
el material polimØrico y un solvente o una mezcla de solventes y ser aplicado a las superficies del stent, tambiØn por medlo do
25 recubrimiento por inmersiOn, recubrimiento por brocha yb

28

recubrimiento por inmersión/hilado, permitiØndose que el solvente se evapore pare dejar una peilcula con el fÆrmaco atrapado. En los casos de los stents en donde fos fÆrmacos son administrados a partir de micro-poros, apoyadØros o canales, puede aplicarse
5 adicionalmente un polimero como una capa exterior pare controlar
la liberación del fÆrmaco; alterntivarnente, el agente activo puede
comprender micro-poros, apoyaderos o canales, y el co-agente activo puede ser incorporado en la capa exterior o viceversa. El agente activo tambiØn puede ser fijado en una capa interior del
10 stent y el co-agente activo en una capa exterior, o viceversa.
TamblØn el fârmaco puede ser adherido a un enlace covalente, por ejemplo, Østeres, amidas o anhidridos, a la superficie del stent, comprendiendo la derivacióri quimica. Los fÆrmacos tamblØn pueden ser incorporados en reubrimientos de cerÆmica porosa
15 biocompatible, por ejemplo, un recubriniiento do ce.rÆmica
nanoporosa. El aparato mØdico do la presente invenciôn estÆ
configurado para liberar el co-a9erite activo consecutivamente o posteriormente a Ia liberación delagente activo.
Los ejemplos de los materiales polimØricos incluyen,
’ 20 materiales biodegradables, iidarofilicos, hidrofóbicos o
biocompatibles, por ejemplo, Æcidos poli-carboxilicos, pollØsteres
celulósicos, almidon, colÆgeno, Æcido hialurónico, gelatina,
pollØsteres y copoliØsteres basados en lactona, por ejemplo., polilÆctidos; poliglucólidos; polilabtido glucOlido; policaprolactona;
25 poll ca pro I acton a - gi u có lid o; pol i (hid ro xi b Ut i rato);

3f)

29

poli(hidroxivalerato); polihidroxi(butirato-co-valerato); carbonato de
po Jig I u Co I do -00- tri meti Is no; P911 (di axon on a); p0110 rto Ø ste re s; polianhidridos; poiiaminoÆcidos; polisacÆridos; polifosfoØteres; polifosfoØster-uretano; poiicianocrilatos; polifosfacenos;
5 copolimØros de poii(Øter-Øster), i,por ejemplo, PEO-PLLA, fibrina;
fibrinOgeno; 0 mezclas de los mismos, y materiales biocompatibles
no degradables, por ejemplo, poliuretano; poliolefinas; pollØsteres;
poliarnidas; policaprolactamo; poli-imida; cloruro de polivinilo;
polivinil metil Øter; polivinil alcohol 0 copolimeros de vinil
10 alcohol/olefina, por ejemplo,, copolimeros de alcohol
, virillico/etileno; poliacrilonitrilo; copolimeros de poliestireno de
monOmeros de vinilo con olefinas, por ejemplo, copolimeros de
estireno acrinolitrilo, copolimeros de estireno acritortitrUo, copo(imeros de metilmetacrilato; polidimetilsiloxano; poli.(etileno-
15 vInilacetato); polimeros y copolimeros basados en acrilato, por
ejemplo, poll b u ti I met a c ri Ia, p 011 (hid ro xi e t II met limetacr11 a to);
polivinil pirrolidona; polimeros fluorinados, tales como politetrafluoroetileno, Østeres de Qelulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, nitrato de celulosa a propionato de celulosa; 0 mezclas
20 de los mismos.
Cuando es utilizada una matriz polimØrica, puede comprender
2 capas, por ejemplo una caa bÆsica en Ia cual es/son incorporado(s) el(Jos) fÆrmaco(s), por ejemplo, etilono-co-vinilacetato, y poiibutiimetacrilao, y una capa superior, por
25 ejemplo de polibutilmetacrilato, la cual estÆ libre del fØrmaco y

3

actüa coma un control de difusiôn del fÆrmaco. Alternativamente,
el agente activo puede estar contprendido en la capa bica el co-agente activo puede ser incrporado en la capa exterior, o viceversa. El espesor total de matrlz polimØrica puede ser de
5 aproximadamente I a 20g 0 mayor.
De acuerdo con el mØtodo lide la presents invención o en el
aparato o sistema de ía presente invención, los fÆrmacos se pueden eluir pasivamente, activamente a bajo activación, por ejemplo, activación ligera.
10 El fØrmaco se eluye a partir del material polimØrico o el stent con el paso del tiempo entra en el tejido que 10 rodea, por ejemplo, hasta por un tiempo de 1 mes a I aæo. La administración local de acuerdo con la presents invenciOn permite una concentración alta del fØrmaco en el sitlo enfermo con una
15 concentración baja del compuesto en circulación. La cantidad del
fÆrmaco utilizada para la adminitracióri local variarØ dependierido
de los compuestos utilizados, ía qondición que vs a ser tratada el efecto deseado. Pars prop6sito§ de la presente invención, serØ administrada una cantidad teraputicamente efectiva, por ejemplo,
20 el sistema a aparato de administración de frmacos estÆ configurado para liberar el agentÆ activo y/o el co-agente activo, el
un Indice de 0.001 a 200 tg/d1a. Por una cantidad terapØuticamente efectiva se pretends una cantidad suficiente para inhibir la proliferación celular 1 que da corno resultado la
25 prevención tratamiento de la condiciOn de enfermedades.

31

Especificamente, para la prevenciôn o tratamiento de la restenosis, por ejemplo, despuØs de Is revascularizaciOn o un tratamiento antitumor, la adtninistración local puedØ requerir menos compuesto que la administración sistØmica.
5 Un periodo de tratamiento contemplado pars el uso en la
prevenciOn 0 reducciOn de Is disfunciOn de acceso vascular de la
presents invención, es de aproximadamente 87 es decir 70, preferentemente 50, es decir 28, mÆs preferentemente 28 dIas en
asociaciôn con la inserción o reparaciôn de una desviación que
10 permanece en el Interior, fistula 01,cat6ter, 0 Ufl tratamiento real.

OP Un mØtodo de use preferidó para Is prevención o reducción

de la disfunción de acceso vascular, es un mØtodo para prevenir 0
reducir Is trombosis vascular y/o l,a falls de la fistula, y/o la falla
de la desviaciOn y/o la obstrucción del acceso vascular yb
15 estenosis y/o restenosis y/o Ia necesidad de destapar una obstrucción de la desviación de acceso que permanece en el
interior, fistula 0 catØter, asociados, con la inserciOn o reparaciôn
de la desviación que permanece on el interior, fistula o catØter o el tratamiento real, en pacientes sometidos a diÆlisis.
20 Un mØtodo de uso preferido en\ Ia prevenciôn 0 reducción de
la disfunciOn de acceso vascular, es un mØtodo pars prevenir o reducir la trombosis vascular y/o is falls por fistulas, y/o la falls de
la desviación y/o Is obstrucción del acceso vascular y/o la estenosis y/o restenosis y/o la necesidad de destapar una
25 derivación de acceso vascular que permanece en el interior, una

5

10

15

25

32

fistula o catØter asociado con ila inserción o reparaciôn de una desviación que permanece en el interior, fIstula a catØter, o et tratamiento real, en pacientes d cØncer.
Un mØtodo de uso preferido en Is prevención o reducción de
Is disfunción de acceso vascular, es un mØtodo para prevenir o reducir (a trombosis vascular y/ol Is falls de Is fistula y/o Is falls de Is desviaciOn y/o Is obstrucción del acceso vascular y/o estenosis y/o restenosis y/o Is necesidal de destapar una desviación de acceso vascular que permaneco en el interior, fIstu(a 0 catØter, asociado con Is inserciOn a reparación de Is desviación qua permanece en el interior, fistula p catØter, o el tratamiento real, en pacientes de nutrición parer%teral:total (TPN).
Los tØrminos "prevencion b reducción de Is disfunción del acceso vascular en Is asociación con inserción o reparaciôn de una desviación que permanece el interior fistula 0 catØter" tal y como se usa en Is presente descripción, signifies quo Is incidencia
de trombosis vascular y/o de Is fistula y/o falls de Is
desviaciOn y/o obstrucción del acceso vascular y/o estenosis yb restenosis y/o (a necesidad de destapar una derivaciôn de acceso vascular qua permanece en e
pacientes tratados de acuerd
recolectadas por un periodo d
reducidos en comparaciôn cor
tratado.
La frase "en asociaciOn con

interior, fistula o catØter en con (a preserite invención, observaciôn, son evitados o los pacientes que no so han

la inserción o reparaciOn de una

5

10

15

 20

33

desviación que permanece en Ł,t interior, fistula o catØter" como se usa en Is presente descripciôi, signifies que el tratamiento de acuerdo con Is presente invenciOn puede comenzar inmediatamente, par ejemplo, dentro de las 4 a 8 horas despuØs de Is inserciOn o reparación de ladesviacion que permanece en el interior, fistula o catØter, o el tratamiento real, tal como el tratamiento de diÆlisis, dentro de’,unos pocos dias, por ejemplo, de aproximadamente 7 dlas, de prefrencia de aproximadamente 1 2 dias, despuØs de la inserciôn o.reparación de Is desviación que permanece en el interior, fistula 0 catØter, a en Is tratamiento real, tal coma et tratamiento de diÆlisi, o par un periodo de dias, por ejemplo, de 16 dias, de preferencia aproximadamente 14 dIas, preferentemente aproximadamente 7 dlas antes de Is inserción a reparaciOn de Is desviación que prmanece en el interior, fIstula a catØter, a el tratamiento real, tal coma el tratamiento de diÆlisis. TambiØn estÆn contemplados dentro de Is frase "en Is asociación con Is inserciOn a reparación una cesviación que permanece en el interior, fistula o catØter" un protecolo de dosificacióæ en cuyo caso una dosis o varias dosis, SOfl saltadas, por ejemplo, en Is maæana de 0 el dia de la inserciOn,Ia reparaciôn o el tratamiento. TamblØn estØn contemplados dentro 4e Is frase "en aociación con
Is inserción o reparaciOn de una deviaciôn que permanece en el interior, fistula o catØter" un protocâlo de dosificación en el cual son salteados un dia del tratamiento del fØrmaco, o varios dias del

25 tratamiento del fÆrmaco.

34

Se encuentran incluiclos en el tØrmino "tratamlento’7 cuando
se usan en Is presente descripión Is referenda o procedimientos
quirirgicos, que son selecionados del acceso quirürgico, colocación de Is fistula o desviación, inserción del catØter,
5 tratamiento real de Is enfermedad, tal como un tratamiento por
diÆlisis, el destapado de Is desviación de acceso, fistula o
catØter. AdemÆs, el tratamiento por acceso de inserción tambiØn

incluye Is reparación/revisiOn del, acceso. Por ejemplo, un pacierite que experiments una falls en un",acceso a una desviación para la
10 diÆlisis, tendrØ el acceso reparØdo, por ejemplo, por medio de

44 angioplastia.

El tØrmino "recolectada por un periodo de observación como
Se usa en Is presente descripdiOr, significa un perlodo de hasta aproximadamente 12 meses, prefer’Entemente de 12meses.
15 Cuando es administrada Is rapamicina o el derivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibición de mTOR sistØmicamente, o es administrada’:, adicionalmente pot aplicación
sistØmica, por ejemplo, en Is pevención o reducciOn de Is
dlsfunciOn de acceso vascular, de acuerdo con Is presente
20 invención, Is dosificaciOn diana requerida para practicar el mØtodo
de Is presente invenciôn, variarØ dependiendo de, por ejemplo, el compuesto utilizado, el huØsped, la, ruta de administració.n Is severidad de Is condiciOn que estÆ siendo tratada. Un rango de dosificación diana preferido es de aproximadamente de 0.1 a 25
25 mg como una sola dosis, o dividido en" vanias dosis. La dosificación

0

5

10

15

20

25

35

diana adecuada para pacientes del orden de par ejemplo, 0.1 a 25
mg p.o. El compuesto puede iser administrado por cualquier ruta c.onvencional, en particular enteralmente, por ejemplo, oralmente,
por ejemplo, en la forma de tabletas, cÆpsulas, soluciones de bebida, nasalmente, pulmonr (por medlo de inhalación) o parenteratmerte, por ejempld, en la forma de solucionies o suspensiones inyectables. Las forma de dosificación unitaria adecuadas para Is administraciØn oral comprenden do 0.05 a 12.5 mg, generalmente un compuesto de 0.25 a 10 mg, junto con una o mÆs diluyentes a vehiculos farrnacØuticamente aceptables para el mismo.
Las combinaciones preferidas de acuerdo con la presente invención, son aquellas que Oomprenden un compuesto de la formula I, por ejemplo, 40-Q-(2-hidroxietil)-rapamicina a 32-desoxorapamicina, a CCI-779, AT578 o un rapÆlogo en conjunto a asociación con un compuesto quo tiene propiedades antiproliferativas, por ejemplo, taxol, paclitaxel, docetaxel, una epotilona, in inhibidor do cinaa de tirosina, por ejemplo, un inhibidor do cinasa P1(3) 0 Ufl inhibidor de cinasa de proteIna C, por ejemplo, estaurosporina, b una molØcula relativamente pequena, un inhibidor do cinasa de tirosina del receptor PDGF, un inhibidor del receptor PDGF, un compuesto que se enlaza al PDGF, por ejemplo, irnatinib, un inhibidor de cinasa do tirosina del receptor VEGF, un inhibidor del receptor VEGF, un compuesto que so enlaza al VEGF, por Ojemplo, 1-(4-cloroa nil ino)-4(4-

36

piridilmetil)ftalacina, un inhibidor de cox-2, una ascomicina, por ejemplo, pimecrolimus, o un inhbidor de calcineurina, por ejemplo, CysA, ISA tx 247 6 FK506. Una combinación de rapamicina 0 Ufl derivado de rapamicina, tat y como se rnencionó anteriormente con
5 un compuesto que.tiene propiedades anti-inflamatorias, pimecrolimus, o un agonist6 del receptor EDG que tiene propiedades de agotamientc de linfocitos, tiene efectos particularmente benØficos cuando es utilizado en el tratamiento o prevención de la restenosi en pacientes diabØticos. Una
. 10 combinaciOn de rapamicina o de un derivado de rapamicina, tat
como se mencionó anteriormerte con una estatina a un inhibidor
.de sintetasa de aldosterona, lo un bloqueador del receptor de aldosterona, a con un compue.to que inhibe el sistema de renina-angiotensina tambiØn tiene pr6piedades benØficas, de modo que
15 dicha combinaciOn tamblØn forma parte cle la presente invenciOn.
La rapamicina o el deivado de rapamicina que tienen propiedades de inhibiciôn mTcR tambiØn pueden ser aplicadas at aparato o sistema de administración de fÆrmacos, en una mezcla
con un antioxldante, par ejemplo, 2,6-di-ter.-butll-4-metilfenol, por
20 ejemplo, en una cantidad de haste el 0.5% en peso, preferentemente del 0.2% en peso. La utilidad del fÆrmaco puede sen demostrada en mØtodos do prueba en animates, ast como en pruebas cilnicas, por ejemplo, ide acuerdo con los mØtodos que se describirØn mØs adelante.
25 Al. Inhibición de Ia formaciónde una lesiOn tardla de neointimal,

37

en el modelo de lesion del balOn do la arteria carótida do ratOn a los 28 dias.
Varios numerosos compiestos han mostrado inhibir la formación do lesion intimal a las 2 semanas en el modelo de
5 carOtida inflada de rata, mientrao que solamente pocos compuestos
prueban ser efectivos a las 4 semarias. Los compuestos de la formula I son probados en el sigiiente modelo de rata.
Las ratas son dosificads oralmente con placebo o un compuestó de la formula I. La dosificaciOn diana comienza 3 dias
10 antes de Is cirugia, y contirnia durante 31 dias. Las artenias
carôtidas de las ratas, son lesinadas par un balón utilizando el
mØtodo descrito por Clowes et a. En Lab. Invest. 1983;49; pÆginas 208 a 215. DespuØs del sacnifiio a los 28 dias posteriores a Ia lesiOn par el balón, las arterias carOtidas son removidas
15 procesadas por medio do una evaluaciOn histolOgica y morfomOtrica. En este ensayo I compuestos de la formula I, por
ejemplo 40-0-(2-hidroxietil)-ralamicir1a, reducen de manera
importante la formaciOn do la lesion neointimal a los 28 dias
despuØs de Ia lesion por el baIór cuando son administrados en una
420 dosis de 0.5 a 2.0 mg/kg. Par ejmpIo, para la 40-0-(2-hidroxietil)-
rapamicina administrada en una dosificaciOn de 0.5, 1.0, y 2.0
mg/kg, el porcentaje de inhibicicn es similar en las tres dosis: la
inhibición es del 31% en la dosis mÆs baja (0.5 mg/kg), y del 39%
en la dosis mØs alta (2.0 mgIkg). Los compuestos do la formula I,
25 por ejeniplo, 40-0-(2-hidroxitil)-rapamicina, tienen efectos

39

secciones son tomadas de las porciones próxima, media y distante de cads stent. Todas las secciçnes son teældas con hematoxilin-eosina, y manchas de Movat Oentacromo. Se Ileva a cabo una planimetria computarizada paral determinar el area de la lamina
5 etªstica iriterna (IEL), la lÆrnina elÆstica externa (EEL) el lumen.
El espesorde la neointimal el area de Is neointimal es medido ambos en entre los puntalO del stent. El area del vaso es medida coma el area dentro deI EEL. Los datos son expresados
como un promedlo SEM. El anÆ(isis estadistico de los datos
10 histológicos se Ileva a cabo utilizando el anÆlisis de variaciOn
(ANOVA) debido al hecho de qe las dos arterias en las que Se
colocaron los stents son medidaO por animal par un promedio
generado par animal. A P O.O es considerado estadisticamente importante.
15 Un compuesto de la formula I, por ejemplo, 40-0-(2-
hidroxietil)-rapamicina, es admiristrado oralmente por media del lavado en un sitio de carga de 1.5 mg/kg un dIa antes de la colocación del stent, luego esdosificado en una dosis de 0.75 mglkgldfa desde el da de la colpcación del stent hasta el dIa 27
20 posterior a la colocaciOn del stent. En eats modelo, el tratamiento
con los compuestos de la formula I da como resultado una
reducciôn marcada del grado de forrnaciOn de lesion restenOtica:
par ejemplo, el tratamiento con 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina produce una reducciOn importante (P< 0.03) en el espesor
25 neointimal (reducciOn del 40%), area neointimal (reduccion del

40

24%), y porcentaje de estenosi4 arterial (reduccióri del 26%), con un aumento importante del 32%’ en el area del lumen. Existe una forrnación neointimal extensiv en los animales tratados con placebo los 28 dIas, con lesiones que consisten en cØlulas del
5 müsculo liso abundarite on una ratriz de proteoglucano/colÆgenoy
una curaciOn aparente eridotelial compteta aparente. La mayor parte de los segmentos arteriales de los animales tratados con 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina, lal intimal estØ bien curada, caracterizada por la neointimal pompacta quo corisiste do cØlulas
10 del mUsculo liso y endoteliales, tanto sobre los puntales del stent
como entre los puntales. El anÆ)isis microscópico do exploraciôn
de electrones muestra que las Æeas que contienen et stent do los animales tratados con 40-0-(-hidroxietil)-rapamIcina (n = 4 arterias) fue del 84% endotelizadas.
15 A3. lnhibiciOn do restenosis en 61 dla 14 en el modelo de stent do
la carótida de rata.
Ratas macho Sprague Dawly con tin peso de 250 a 500 mg
son alojados individualmente y se permits que so aclimaten antes
do la cirugia. Todos los animales reciben alimento para ratas
20 estÆndar, y agua ad libitum. El tamano do grupo es de 12 animales
por grupo.
La administración del fÆrmaco es perivascular. Un segmento
do la carótlda inflada es encerrada en tin circulo con una longitud
do 1 cm del entubamlento silâstico (diÆmetro interior de8.35 mm
25 (0.25 pulgadas), diÆmetro exteriori de 11.94 mm (0.47 pulgadas), al

41

cual se adhiere un catØter, ell cual se alimenta dentro de una bombs osmótica que contlene, ya sea el compuesto o el vehiculo. Este sistema de administración proporciona la administración local adventicial continua de la porción del vaso enroilada. La
5 administraciOn local del fÆrmacq se encuentra en un rango de 5 gg
y 10 mg, localmente por die, deendiendo de las caracteristicas de solubilidad de los compuestos iridividuales.
Las arteries carótidas izquierdas comunes son desnudadas, y
el endotello utilizando un catØer 2F Fogarty como se describiO
10 anteriormente (Prescott en Aril. J. Pathol. (1991) 1.9: pÆginas
1291 a 1296, Clowes et al., on (1983) Lab Invest. 49: paginas 327
a 333). Brevemente, las rates son anestesiadas con cetamina (50 mg/ml), rompun (10 mg/ml), administrado intraperitonealmente en
una dosis de 1.5 ml/kg. La incisiOn de la linea media se hace en el
15 cuello para exponer las artrias carótidas comün externa
izquierda. El balón es insertado dentro de la arterla carótida comün por medio de una. ramificación izquierda externa, inflado
con soiución sauna, extraidolitres veces a travØs del lumen con
un movimiento do rotaciOn para;asegurar el desnudamiento mfnimo.
20 endotelial. Entonces el catØtr es sacado, la arteria carOtida
externa es ligada la lesion crrada. A cada animal as le da una inyección de un antibiOtico do Bacilina (200.000 unidades/kg), Buprenofina analgesica (0.06 mg/kg) inmediatamente despuØs de
Is cirugla.
25 Los animales son sacrificdos a los 14 dies posteriores a Ia

42

lesion por el balOn. Una media hora antes de la terminaciOn (a sangre es recolectada, centrIfugada atmacenada a una temperatura de -20°C para el artisis de los niveles de circulaciOn del compuesto. Entonces se IeO inyecta intravenosamente Evans
5 Blue at 5% para permitir la discriminaciôn de las Areas quo se
volvieron a endotelizar, at rnomnto del procesamiento histolOgico. Los animates son sacrificados por medlo de Ia administraiOn de una sobredosis de cetamina rompun, las bornbas osmOticas son recuperadas el volumen del contenido restante es registrado para
10 asegurar quo no haya ocurrido una falla de Ia bomba.
Las arterias carotidas son portadas fijadas por inmersiOn,
luego transferidas a soluciOn de Ringer. Dos muestras de Is region azul de control de cada arteria car6tida izquierda son incrustadas
en parafina. Un minimo do seis secciones do carótida, de 20 gM
15 aparte son cortadas por anima y, tefiidas con un tinte Verhoff
elÆstico para producir una tinciOn Vorhoff modificada. Las
mediciones del area intimâl media son realizadas con un sistoma
do elaboraciOn de imagen computarizado. El area do la lesiOn
intima y el area media son determinadas mediante la medición do

4 20 la IÆmina elÆsticainterna, (a IÆmna elÆstica externa, y la IntØrfase

vaso/lumeri.
En este ensayo, Ia 40-0-(-hidroxietil)-rapamicina reduce la
formación de Is lesiOn neointimal a los 14 dlas posteriores a la
aplicaciOn del balón cuando es administrada localmente tal y como
25 se describiO con anterioridad en una dosis do 10 a 200 tg/dia. Se

43

obtuvieron resultados similare,s cuando la 40-0-(2-hidroxietil)- rapamicina as administra.da an; conjunto con dexametasona (10 a 25 xg/d(a), o un inhibidor de qinasa do tirosina 0 un agente anti-inflamatorio, por ejemplo, pimebrolimus.
5 A4. Tratamiento de Pacierttes.ce Angina de Pecho,
25 pacientes con angina do pecho fueron tratados con un
stent, do acuerdo con Ia presente invención, por ejemplo, admiriistrando un derivado do rapamicina qua tiene propiedades de inhibiciOn do mTOR. Los stents (15 mm), son administrados a los
10 pacientes, (calibre del vaso de 3.0 a 3.5 mm), y los pacientes son
descargados sin compIicacions cilnicas. A los 4 moses y I aæo do
la angioplastia y of seguimieno do IVUS, no se detectó hiperplasia neointimal importante.
En este ensayo, cuando un stent administra rapamicina 0 un
15 derivado de la misma qua tiere propiedades do inhibición do miOR
an conjunto con pimecrolimus o midostaurina, se obtienen efectos benØficos.
AS. Prevención o reducción de la disfunción de acceso vascular an asociación con la inserciOn do un catØter quo permanece an el
20 interior dentro do la vena de un paciente.
Ciento cincuenta pacintes prospecto do diâlisis, quienes
pasaron exitosamente la inserciOn do un catØter do calibre ancho quo permanece an el interior dentro do una vena son seleccionados para el estuIio. Estos pacientes son divididos an
25 dos grupos, y ambos grupo, no difieren significativamente con el

c.0

44

44-

5

sexo, distribuciOn de la condciOn vascular, o la condición de lesionesposteriores a la inserción. Un grupo (aproximadamente 50 pacientes) recibe rapamicina o un derivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibicioh do mTOR en una dosis diana de 0.75 a 20 mg (a continuación identificado como el grupo 1), y el otro grupo (aproximadamentØ 100 pacientes) no: reciben el compuelto que va a ser prcbado (posteriormente identificados como el grupo H). AdemÆs, lcs pacientes tamblØn pueden recibir antagonistas de calcio, nitrat4s y/o agentes anti-plaquetas. Estos
10 fÆrmacos son administrado
despuØs do la inserciOn del c

durante 3 moses consecutivos
Øter.
Los datos clinicos comparativos recolectados en et perlodo
do obsŁrvación do 6 meses dmuestran (a eficacia del tratamiento
do 3 meses con rapamicina o derivado do rapamicina por ejemplo
15 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicin, para is prevención o reducción de
Ia disfunción de acceso vacuIar en pacientes despuØs de la inserci6n del catØter.
Los siguientes ejemplo
presente invención.
20 Eiemlo I
El stent es fabricado

25

son ilustrativos y no Umitativos do la

e acero inoxidable medico 316LS y
estÆ compuesto de una serie de anillos orientados cilmndricamente alineados a lo largo de um eje longitudinal comón. Gada anillo consiste do 3 barras conetoras, 6 elementos expansores
stent es previamente montaIo en el sistema do administración

46

polietilØnglicol (PEG)/agua (40/60 v/v, MW de PEG=400). Las piezas del stent son incubadal a una temperatura de 37°C en un agitador. El regulador y las Soluciones cia PEG son cambiadas diariamente y se realizan ensyos diferentes en la solución para
5 determinar la liberaciOn de 40-0-(2-hidroxjetil)-rapamjcina. Los
ensayos pueden mostrar una Jiberación estable de 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina de los stents recubiertos por mÆs cia 45 dias. El tØrmino ’liberaci6r, estable de 40-0-(2-hidroxietil)- rapamicina" significa menos de Un 10% de variaciOn de liberación
10 del fØrmaco. Las tØcnicas de liberación controlada utilizadas por
los expertos en la t6cnica4 permitirØn una adaptación fÆcil inesperada del Indice requerido de Iiberación de fÆrmaco, Par Ic
tanto, seleccionando las cantidades apropiadas de reactivos en Ia
1. mezcla de recubrimiento, es fÆcil controlar fØcilmente Ia
15 bioefectividad de los stents reQubiertos con rapamicina o derivados
de rapamicina.

LI

REIVIND1CAC ION ES

1. Una cornposición farmacØutica pare estabilizar las
placas vulnerables en los vasos sanguineos de un sujeto qua
5 necesita dicha estabilizacion,:pare prevenir o tratar Is restenosis
en pacientes diabØticos, o para Ia prevenciôn o reducción de la
disfunción de acceso vascular en asociación con la inserción o
reparación de una desvlación qua permanece en el interior, fIstula -
o catØter en un sujeto que necesita una diÆlisis, comprendiendo
10 rapamicina o un derivado de la misma que tiene propiedades de

4 inhibieión do mTOR, junto con uno o mÆs diluyentes o vehfculos

farmaoØuticamente aceptables para at mismo.
2. El uso de rapamicina o un derivado de la misma que
tiene propiedades de inhibicin de mTOR pars la fabricación de un
15 producto farmacØutico para la estabilización do plaquetas vulnerables en los vasos sanguIneôs do un sujeto qua necesita
dicha estabilización, para prevenir o tratar la restenosis en pacientes diabØticos, o para la prevención o reducciOn de la disfunci6n de acceso vascular en asociaciôn con la inserción 0
20 reparación do una desviaci6n qua permanece en el interior,.fistula
o catØter en un sujeto que necesita diÆlisis.
3. El uso o compbsiciôn tal y como se describe en la
reivindicaciOn I O 2, pare utilizarlo en conjunto con uno o mØs cc-agentes activos.
25 4. Un aparato sistema para adrnlnistraciôn defÆrmacos el

10

15

20

25

I 48

cual comprende i) un aparato medico adaptado para (a aplicaclØn o administación local en los tubqs huecos y ii) una dosis terapØutica
de un drivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibiciôn
de m c.R o rapamicina, eh conjunto con una dosificaciOn terapØuica de uno o mÆs co-agentes activos seleccionados de un agonisti del receptor de:DG que tiene propiedades de agotamento de linfocito, un inhibidor de cox-2, pim.9jJ.m..u.z.-n inhibidqr de citocina, un inhibidor do quimocina, un agente antiproIiferativo, una estatina, una prote(na, un factor de crecimiento o una producciOnde factor de orecimiento estimulante del compuesto que amentarÆ (a reproliferación endotelial del endotello (uminal, un inhibidot de metaloproteinasa de (a matriz, un anÆlogo de somatostatina, un inhibidor de (a sintetasa de aldost*rona o un bloqueador del receptor de aldosterona, y un compuiesto que inhibe el sistema de renina-angiotensina,
iendo fijado cada uno de manors liberable al aparato o sisterra de administración del fÆrmaco.
Un aparato o sisema de administraciOn de fÆrmaco at
cual comprende I) un aparatO medico adaptado pars (a ap(icación a admirsistraciór, local en los tibos huecos y ii) una dosis terapØutica de Un derivado de rapamicina que tienie propiedades do inhibición de mrOR, en conjunto con una dosis terapØutica de uno 0 mÆs co-agenes activos, seleccionados de un inhibidor do calcineurina, un dcido micofenó)ico, o una sl o profÆrmacodo los mismos,
siendo fijado cada Ono de manera liberable al sistima o

48

cual comprende 1) un aparato medico adaptado pars la aplicaciOn o administración local en los tubos huecos y ii) una dosis terapØutica do un derivado do rapamlcina quo tene propiedades do inhibiciOn do mTOR o rapamicina, en conjunto con una dosificación
5 terapØutica de uno o mÆs co-agentos activos seloccionados do un
agonista del receptor de EDG quo tiene propiedades do agotamiento de linfocito, un inhibidor do cox-2, pLmgjjmj..s.,.un inhibidor do citocina, un inhibidor do quirnocina, un agente
anti proliferativo, una estatina, una protolna, un factor do
10 crecimiento o una producciOn de factor do crecimiento estimulante
del compuesto quo amentard la reproliferacion endotehal del endotello luminal, un inhibidor/de metaloproteinasa do la matrlz, un
anâlogo do somatostatina, un inhibidor do Is sintetasa do
aldostorona 0 un bloqueador del receptor de aldosterona, un
15 compuesto quo inhibe of sistEma do renina-angiotensina,
siendo fijado cada uno do manors liberable al aparato o
sistema de administraciOn del fÆrmaco.
5. Un aparato o sistema de administraciOn de fÆrmaco of
cuaf comprende I) un aparato medico adaptado para is aplicación 0
20 administraciôn local on lłs tubos huecos ii) una dosis terapØutica
do un derivado do rapaniicina que tione propiedades do inhibición
do mTOR, en conjunto con una dosis terapØutica do unoo mÆs co-agentes activos, soleccionados de un inhibidor do calcineurina, un Æcido micofenólico, o iina sal a profÆrmacodo los mismos,
25 siendo fijado cda uno do manera liberablo al sistima o

aparato de administración de fÆrmacos.
6. Un aparato o sistena de administraciôn de fÆrmacos tat

y como se describe en la revindicación 4 5, para prevenir o tratar la proliferación de las clulas del mi)sculo liso y la migracion
5 en los tubos huecos, a la proliferación celular aumentada o la
apoptosis disminuida, a la deposiciOn de matriz aumentada en un sujeto qua lo necesita;
7. Un sistema o aparato de administración de fÆrmacos tat
y como se describe en Is reivindicación 4 5, para estabilizar
10 ptacas vutnerabtes en los vasos sangulneos, pars prevenir o tratar
la restenosis en pacientes diabØticos, a para la prevenciOn o reducciOr, de la disfunciOn de acceso vascular en asociación con la inserción o reparaciOn de una desviación que permanece en el interior, fIstula o catØter en cifi paciente de diÆtisis.
15 8. Un aparato o sistema de administraciôn de fØrmacos el
cual comprende i) un aparato medico adaptado para la aplicación a administración local en los tubos huecos y ii) una dosificación terapØutica de un derivado de rapamicina que tiene propledades de inhibición de rnTOR a raparnicina, siendo fijado cada üno de
20 manera tiberable at sistemao aparato de administración basado en
el catØter, para utilizarlo en Is estabilización de las placas vulnerables en los vasos ’sangulneos, pars prevenir a tratar Is restenosis en pacientes diabØticos, o para la prevención a reducción de la disfunción de acceso vascular en asociación con la
25 inserción a reparación de una desviación que permanece en el

50

)

interior, fistula o catØter en un paciente de diÆlisis.
9. Una combinación de rapamicina o Un derivado de
rapamicina que tiene propieddes de inhibición de mTOR con pimecrolimus, un inhibidor de sintetasa de aldosterona, 0 Ufl
5 bloqueador del receptor de aIdosterona, o con un compuesto que
inhibe el sistema de renina-angotensina.
10. Un mØtodo para l prevenciôn o tratamiento de la
proliferación celular del müscIo Ilso y la migraciôn en los tubos huecos, o la proliferación auientada de cØlulas o la apoptosis
10 disminuida o la deposición dematriz aumentada en un sujeto que
lo necesita, el cual comprerde la administraciôn local de una cantidad terapØuticamente efctiva de un derivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibición de mTOR o rapamicina en conjunto con uno o mØs co-gentes activos seleccionados de un
15 agonista del receptor de EDG que tiene propiedades de agotam:iento de linfocitos, uninhibidor de cox-2, pimecrplimys un inhibidOr de citocina, un i’nhibidor de quimocina, un agente antiproliferativo, una estat!na, una proteina, un factor de crecimiento o produccion deIfactor de crecimiento estimulante del
20 compuesto que mejorarÆ la rproIiferaciôn endotelial del endotelio
luminal, un inhibidor de metIoproteinasa de la matriz, Un anÆlogo
de sornatostatina, un inhibidÔr de la sintetasa de aldosterona o un bloqueador del receptor de aldosterona y un compuesto inhibidor
del sistema de renina-angiotØnsina.
25 11. Un mØtodo para J,a estabilización de placas vulnerables

CT -.

For receiving office use only

4/00 1 55.

RZQUEST DaS 9. Ct 03) 09 JAN 2003

The sigd quest that the present EUFiOFEAN PATENT OFFICE
international aplicationbe processed I INTRNATNAPPLICA11()N
according to the Patent Cooperation Treaty. ?arne ofreceiving Office and "PCT n iatioial Apo1cation"

ipljoant’s or agents file reference
dssire4). (12 characters maximum) 4 32304A
Box No. I TITLE OI INVENTION

Drug Delivery Systems for the Prevention andTratment of Vascular Diseases

Box No. U APPUCANT This perso4s also invetr

Name and address:Fwninefo1lowe name.foralegal1offtc!aldesgnaflon. Thea tbzclsdepostalcodeqfcounoy. The
BoxIsdwqplicayas State (that is, cowu y) ofreside nmoteofr hnswedIn this

isIndicate4elow.)

Telephone No.
+41 61 324 11 11
Facsimile No.

Novartis AG +41 61 322 7532
Lichtstrasse 35Teleprinter
4056 Bases

No

C Applioant’sregistration

State (that1 count,y) ófona!ity:
CH

1 State U, càwstr) Odince:
ICH

This person is applicant all designated for the purposes of: States

all
the Urn d S

States except the United States the States indicate4 in es ofAmefica ofAmerica only the Supplemental 5ox
Box No. 111 -. FURT1IR APPLICANT(S) AXD/OR (FliRT R) INVENTOR(S)

Name and address: (Family nefilowsdlyghatnnone, foraIegolwn’Allfpull ’’ TheadŁess must inclu eposalcode andname cnmn moy oft iŁess atedIn this

Box ieappllcant’s State (thatLs.couney)ofreceffnoStateofre*kn below)

Thisson’ per ts.

IKI Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59 applicant and inventor
1 Vienna
AT

Wthis check-box
is

ofresidence:

person
the

States tIe States indicated in
America erncntai

Further (further)

identified

Fetes PCT1IW/i.Ol (first sheet) (March 2001; reprint July 200)

0

’.4..

Pff/EPO 3 / 0 0 15 3
Shed No... 2...

Continuation of Box No. fl FURTHER APPLICANT(S) A)/OR (PJRTRER) INVNTORS)
ifnone ofthefollow ngs4b-boxes is used this sheet should not be include4ln the request..
Name and address: amElyannefoliowd venname;foralegalenttiy. lllcIa!deighatlon. This person is:

The address owsiincludej*anlco4e andname ofcannily. The cowwyofthe Box isthe applicani’s State (&0is, cannily) ofresidence VnoStateofresidence

m0mbjdkaiadin this 9 btedbelo) applicant only
PRESCOTT, Margaret Fomey applicant and inventor
2 Farview Road

Milibum, NJ 07041 r inventor only. (Ifthis check-box

U is marked do notfill in below)
US
Applicant’sregistrationNo.with theOffice

Statesat is, cwa) ófntidnality State (that£s’, coumy) oesidence:
._Us. ’,....- us

This person is applicant fl

all designated ali designated States the United Sn

1

tates except the United States the States indicated in s ofAmen4a ofAmerica only the Supplemental Box

Name and address: (FarnUynw efollowedbygh’ennameforalegalentity5M=dbrJ igna*iwt This person is:
The addrewmuthludepostaUnderndflame Voount,y. The cow?fthe
Boxissheapplicant’sSsate(tha:L,cannny)afreskJeswePnoStaieofresidence 0 applicant only

SCHULER, Walter [) applicant and inventor
Kirchstr. 49 (ifdds

nttionality

applicant designated all designated States United Sti

tates States the States indicated
America

address: given.foralegalmtii Thecowwyq!th

State

odwStates indicated in
the Supplemental Box

e(thatis,coirnily)ofresklenc4noStateofresidenc applicant
applicant

States indicated

Sheet No.
PCT/EP 03 0 0 1 5.3 j. 3...

Box No. V DESIGNATION OF STATES Mark the applicble check.boxe.c below; at leer one must be marked

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):
Regional Patent
0 A? ARIPO Patent GB Ghana, GM Gambia, XE Ken a, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan,
SL Sierra Leone, SZ Swaziland,TZ United Republic ofTnzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other
State which is a Contracting State ofthe Harare ProtocI and ofthe PCT (ifother kind ofprotection or treatment desired,
specify on dotted line)...
EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belrus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic olMoldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM TurkmenistaL and any ether State which is a Contracting State ofthe Eurasian
Patent Convention and ofthe PCT

XI EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bu1gari, CH LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZCzech Republic, Di; Germany, OK Denmark, EE Estonia, ES pain, Fl Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece,
JE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Ntherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and
any other State which is a Contracting State ofthe European Patent Convention and of the PCT 5t"
O OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Beam, CF Central African Republic, CG Congo, CI Cte d’Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, CN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW G.iinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal,
TD Chad, TG Togo, and any other State which is a men*er State ofOAF! and a Contracting State ofthe PCT (Votharkind ofprotection or treatment desired, specify on dotted ....

National Patent (ifother kind ofprotection or treatment desired, peci5’ on dotted line):
XI At United Arab Emirates...........D GMGambia XI NZ New Zealand................
XI AG Antigua and Barbuda XI BR Croatia.....................XI OMOman
Xi AL Albania...................... XI EU Hungary.....................XI VU Philippines..................
XI AM Armenia......................XI ID Indonesia XI PL Poland......................
XI AT Austria.......................XI IL Israel.......................XI
XI

PT Portugal....................
... AU Australia.....................XI IN India.......................XI RO Romania

XI AZ Azerbaijan...................XI is Iceland XI RU Russian Federation...........
I BA Bosnia and Herzegovina.........XI JP Japan...
XI BB XI Sudan
XI Bulgaria Kyrgyzatan Sweden
Xi Brazil........................ XI Democratic people’s XI Singapore
Belarus....................... Korea

Belize........................XI Republic Korea............. XI
XI Canada XI Kazakhstan Sierra Leone.................
Switzerland Liechtenstein XI Saint Lucia XI Tajikistan
XICNChina TM Turkmenistan
XI Liberia XI
XICR Costa Rica

XI Cuba........................Xl LTLithuania XI Trinidad Tobago
XI Czech
Latvia United Republic Tanzania
Denmark....................

XI Moldova Uganda

XI

Algeria..XI
Madagascai

United States

Estonia The former’Yugoslav XI Uzbekistan
.... Macedonia

Mongolia XI Yugoslavia
United MWMalawi Africa
Grenada XI Mexico
XI Mozambique Zimbabwe
XIGaGhana

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance ofthis sheet:

Precautionary Designation Statement In addition to the desivations made above, the applicant also makes under Rule 49(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope oftlusstatement The applicant declaresthatthose additional designations are subjectto confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration ofi months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration ofthat time limit (Confirmation (znclumilees) mustreach the receiving Officewithin the 15-month time limit)

Form PCT/ROfl0I (second sheet) (July 2002) See Notes to the requestform

Sup$emeut*i flex

L f.inanyofth

fnfi,rmation in -the
captions ofthe 13
particular:

(1) ifmore titan two
4n4/orim’rntors
suthcasc write "

 3. 0 1 53
Sheet No.

Supplemental Ben Is not use4 this heel should not be Included in the request. -J (
exceptBowNos. 1/111(1) to (v)forwhich Continuation of Box No. II
box isproWded, the space is Novartis AG is applicant for all designated States
neon insucheasewrife"Owtinuadon with the 11 exception of: AT (Austria) and US (USA)
iic manner as required according to the
in which the

are to be indicated as applicants
"Continuation

Continuation of Box No.

sheet" IS avciflabl in Novarft Pharrna GrnbH is applicant for AT (Austria) ’tinuatton ofl3oxNo. III" and for
ii,,. vnn,r’ mwnfini.rn1nhiein n r,’,m;red 0Y.
Box No. Ill. the ofthe adcfress indicatedin this Box
is the applicant ’ St.;’c (that is, country) ofrexidence iftoState

(ii) if, in Box No. liar in any ofthe sub-boxes ofBox No. III, the
indication

"Continuation ofTkxNo. tll"or "Continuation ofBoxes No. II

applicant(s) invoivedand. nextta (ead)suc/t name, theState(s) (and/or, where applicable, ARJPO, Eurasian, European or QAP1patent)firthe purposes ofwhich the name4person is

inventor or the inventor/applkant i$ not inventor for the

d1=jofAsnerica: in such Case, write "Continuation oj Rexha. ii"or "Continuation ofBox No. III"or "Continuation the indicate
name of the inventor(s) and, next to (each) such name,

patent) the
namedperson is inventor;

Box No. IV" and indicatefor eachfurther agent the same fyj.

(v) XIn Box No. V. thenwneofanyState (orOAPI) icaccoinpanfe by the indication "patent of addition," or "Ccrijficate o

"conthuwtiois..in-part": in such case, write "Continuation t Box No. V" and the name ofeach State involved (or QAPI)

e parent title orparent application and the date ofgrant.
the parent tide orfiling ofthe parent application;

witose priority is claimed. in such case, write "Continuatia

contained in Box No. V. the applicant wishes to exclude ar Stare()frorn the scope ofthat stoternent: in such case, writ. "LMsignation(s) c-’.tcluded from precautionary designatiot statement" and indicate the name or two-letter code cifeaci

See Notes.16 the requestform

MOO PCT/EPO3/OQ1 3 / 0 0 1 53 Sheet N....5.

Box No. VI PRIORITY CLAIM S

The priority ofthe following earlier application(s) is hereby cIaiiied

Filing date Number Where earlier application is: ofearlier application
(dqyfmontWyear)

of earlier application 7 regional application:* international application:
regional Office receiving Office

item (I)

10 January 2001 60/347264 USJ’
(10.01.02)

item (2)

item (3) S

item (4)

item (5)

O 1Further priority claims are indicated in the Supplemental ox.
The receiving Office is requested to prepare and transmit to th international Bureau a certified copy ofthe earlier application(s) (only fthe earlier application wasfiledwith the Office whichforthep poses oft/its international application isthe receiving Office) identified
above as:

O all items item (1) item 2) ite (3) item 4) D item (5) 0 SIemental Box

* Where the earlier application Iran 4RfPO applicatior4 indlo eat least one counhyparty to the Parts Conventionforthe Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organ donfor which that earlier application wasfiled (Rule 4.lO(b)(1)):....

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCfflNG AUTIIORITY

Choice ofInternational Searching Authority (ISA) (iftwo omoreInternationalSeanhingAuthorities
internationalsearch, indicate the 4utl*ority chosen; the iwo.-lettr are competent to cony out the

codemaybe us4:

ISAI...

?earch

....

Request to use resuls of earlier search; reference to that (Ifon earliersearch has been carriedout by or requestedfrom the International SearchingAuthority):
Date (dap/mnthea4 Number Country (orregional Q77c)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. V. (i) to (v) 1 (mark the applicable Ninnber of check-boxes below and indicate in the right column the numbe.’ ofeach ie ofdeclaration): declarations

0 Box No. VIII (i) Declaration as to the identity o’the inventor

Box No. VIII (ii) Declaration as to the appIican’s entitlement, as at the international filing
date, to apply for and be graned a patent

E] Box No. VIII (iii) Declaration as to the applica. t’s entitlement, as at the international filing

date, to claim the priority of ie earlier application

O No. VIII (iv) Declaration ofinventorship (aly for the purposes ofthe designation ofthe
United States ofAmerica)

0 Box No, Viii (v) Decimation as to non-prejucli ial disclosures or exceptions to Jack ofnovelty

Form PCTIRO/101 (third sheet) (luly 2002) See Notes to the requestform

 PCTIEPO3/OOi 53
SheetNo.........

Box No, 1X CHECK LIST; LANGUAGE OF FlUNG

This international application contains: This.intCrnationl applicatiQn is accompanied by the following Number
(a) the following number item(s) (mark th4 appikabla check-boxes below and indicate in ofitems
sheets In paper form; right columnthe ’iumber ofeach item):
request (including 1. fee calctiation sheet
declaration sheets) 8 2. origina1 separate power of attorney
22 0 otigina general power of attorney S
claims 34. INortp1rneY;reference number,
2 abstract 1 ’1...................................
drawings JJ statemeit explaining lack ofsignature
Sub-total number ofsheets: 32 6. IN

Prioriti.(oc ument(s) identified

sequence listing part of ’on description (actual number 7. [] tra ofinternational application into

ofsheets fftled in paper e,)’..-
form whether or not ctiro8.
filedin computer readable J separat indications concerning deposited microorganism
form; see below) I:

or otisel’ biological material

Total number ofsheets 9. J sequene

and uberofcarriers

listing in computerreadable form (indicate also type
(diskette, CD-ROM, CD-R or other))
(b) sequence listing part of description filed In (I) JJ copy submitted forthe purposes ofinternational search
computer readable form underRule liter only (and not as part ofthe
only (under Section 801(a)(i)) international application)

(n) O addition b filed’ (ii) (] (only where check-box (b)(() or (b)(i() is marked in left column) additional copies including, where applicable, fbrm (under Section the copy or the purposes ofinternational search under

Type and number of carriers (diskette, Rule lter
CD-ROM, CD-R or other) on which the
sequence listing part is contained (adthtional (iii)

T together identity

the, listing

Figure drawings
accompany abstract intcmatlànal aplication:

- Porn

I. Date of actual receipt ofthe purported international application:
3. Connoted date of receipt due to later but

timely received papers or drawings completing the purported international application;

4. Date oftimely receipt oldie required corrections under PC Article 11(2):

5. International Searching Authority (iftwo or more are competent): ISA /
- PorInte

Date ofreceipt oldie record copy by the international Bureau:

Penn PCT/RO/iOl (last sheet) (March 2001; reprint July,

6. Transmittal ofsearch copy delayed

not received:

0

U

(12) IN ERNATK*AL APPLICATION PUBLISHED

(19) WorldIntellectual Property Organization International Bureau

(43) International Publication Date
17 July 2003 (17.07.2003)

(51) International Patent Ctassillcatio&; A61K 31/57, A61L31/6, 27/54

(21) International Application Number: PCI

(22) International Filing Date: 9 January 2003

(25), Filing Language:

(26) Publication Language:

(30) Priority Data;
60/347.264 10 January 2002 (10.01-20M)

(71) Applicant (for all designated States except A US): ’/ARTIS AG [CH/CH]; lidflstrassc 35, c144056: (CH).

(71.) Applicant QrADonly1: NOVARTIS PHARMA G [AT/ATI; Brunner Strasse 59, A- 1230 Vienna (AT).’

(72) Inventors; and
(75) iuventors/Applitants (for US only): PRESCOTZ garet Forney [US/US]; 2 Farview Road, Millbnz 07041(US). SCRULER, Walter [DWDEj; Kihsi
79639 GtenzachWyhlen (DR),

H’

(54) Title: DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR I
) PRISING RAPAMYCIN AND DERIVAIIVES Th

O (51) Abstract; riIad we.img delivery systems diseases, comprising raparrzycin or a rapamycin dm1 more active co-agents.

NJ
49’

PATENT COOPERATION TREATV (PCT)

(10). International Publication Number

WO 03/057218: Al

(74) 4geut: GROS, Floreut; NOVARTh. AG, Corporate In-tiIectua1 Property, Patent & Trademark Dept., CN4002 easel (CII).

(81))esigna*ed States (national): AB, AG, AL, AM, AT, AU, Z, DA, ’813,80, BRJIY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE DL DM,)Z EC, EE, ES, P1, GB, GD, GE, Gil, HLR ID, IN, IS, JIKe, KG, IKR,KZ, LC,LK,. M. LU, LV, MA, MD, ML MN, MX, NO, NZ, GM, PH, Pt, PT, RO, RU, SB, SG 8K, TI, TM, TN, TR, TI’, UA, US, liZ VC, VN, YIJ, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, K0 KZ, MD, RU, TI, ThI), Eurepean patent (AT, BE, DO, CH, C’s CZ, 1)8, DK, BE, ES, F!, FR, GB, GR, RU,
U! iT. LU, MC, Nt, Pr, SB, S1, 8K, 110.

Pulished:

with internationalsearch, report
H before

the

expiration of the time limit for amending. the
claim and to be republished in the event of receipt of
amendments

two-letter codes andother abbreviations, referto the "Quid-
: Notes on Code: andA&freviations"appearingafthe begin-
ofeach regular issue ofthe?C7’ Gazette.

AND TREATMENT OF VASCULAR DISEASES COM-

the prevention and treatment of proliferative diseases, particularly vascular re having znTOR inhibiting praperties, optionally in conjunction with one or

PATENT COOPERATION TREATY

PC

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Auls 43 and 44)
Applicant’s or agent’s tile reference FOR FURTHER see Notification of Transmittal of International Search Report Form PCT/ISIV22O) as well as, where applicable, item S below.
4-32304A ACTION.
International application No. international filing date(day/montWye) _(Earliest) Priority Date(day/month/year)

PCT/EP 03/00153 09/01/2063 10/01/2002

NOVARTIS. AG

This international Search Report has been prepared by this lntemat1onI Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Micie 18.A copy Is being transmitted to the international ureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

[fl it Is also accompanied by a copy of each prior art docudent cited ifl this report.
1. Basis of the report
a. With regard to the language, the international search was carr1d out on the basis of the international application in the language in which It was flied, unless otherwise indicated under Is Item.

0 the International search was carried out on the basis of 4 translatioi of the International application furnished to this
Authority (Rule 23.1(b)).
b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence diclosed In the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

0 contained In the international application In written form.
[] tiled tDgetherwith the International application In computer readablÔ form.

[J furnished subsequently to this Authority in written form.
0 furnished subsequently to this Authority in computer reacbie form.
0 the statement that the subsequently furnished written socuenoe listing does not go beyond the disclosure In the
International application as filed has been furnished.

0 the statement that the information recorded in computer ieadabIe form Is Identical to the written sequence listing has been

furnished

2. [fl Certain claims were found unsearchable (Sea Box I). ii
3. Unity of invention Is lacking (see Box ii).

4.. With regard to the title,

0 the text is approved as submitted by the applicant
the text has been established by this Authority to read as ollows:
DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR THE PREVENTION AND TæmF.N’r OF VASCULAR DISEASES COMPRISING RAPA YCIN AND DERIVATIVES THEREOF

5. With regard to the abstracl,
Me text Is approved as submitted by the applicant. S

Dthetext has been established, according to Rule 382(b), by this Authority as It appears In Box ill The applicant may, within one month from the date of mailing of this Internalloflal search report, submit comments to this Authority.
S. The figureof the drawings tobe published with the abstract ls Figure No.
as suggested by the applicant H None of the figures.
0 because the applicant failed to suggest a figure
0 because this figure better characterizes the Invention.

Form PCT/l$N210 (first sheet) (July 1998)

0

0.

2

In LNNP I IVNF4L. I1EI’JN I
International Application No

PCT/EP 03/00153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATFER

IPC 7 A61K31/435 A61K31/57 A6101/16 A61L27/54

Acoorotng to International Patent Olasslflcatk,n (IPO) orto both national classitlse1inandUC
B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that suc’i docurnentO are Included In the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, Search terms used)

EF’O-Internal, WFI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED To BE RELEVANT

Cate" Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.

X WO 01 87263 A (CORDIS CORP) 1-13
22 November 2001 (2001-11-22) S
page 3, line 27 -page 4, line 24
page 9, line 10 - line 14
page 10, line 30 - line 31
page 12, line 15 - line 22
page 13, line 18 - line 24
page 15, line 13 - line 17
page 17, line 22 - line 29; table$ 1,2,,6 page 19, line 8 - line 9 S

X US 2001/029351 Al (PAPANDREOIJ GEORGE El 1-13
AL) 11 October 2001 (2001-10-11)
paragraph ’0042!
paragraph ’0044!
paragraph ’0046! S paragraph ’0062! - paragraph ’00631 paragraph 10011!; figures 2-5

-ar’--

[] Fuliher documents are listed in the contInuation of box C. fl Patent family members are fisted In annex.

° Speclal categories of cited documents. later document published afterthe international filing date I not In conflict with the application but A document efining the general state the which is not the principle ortheofy undertyN the considered to be of particular relevance Invention
E earlier document but published on or afterthe International x’ document of particular relevance; the claimed InventIon tiling date cannot be considered novel or cannot be considered to
L’ document which may throw doubts on priority claim(s) or Involve an Inventive step when the document Is taken alone

which Is cited to establish the publication dads of another ’f’ document of particular rolevanos; the claimed Invention citation or other special reason (as specified) not be considered to involve an Inventive step when the

C document referring to an oral disclosure, use, exhibition or documpet Is combined with one or more other such docu-
other means meats, such combination beIng obvious to a person sidlied
"PI IN the sit document published prior to the International filing date but
laterthan the priority date claimed &’ docurnOrt member the same patent family
Date of the actual completion the international search 1 Date of malihig of the International search report

23 April 2003 13/05/2003

Name and mailing address of the ISA AuthorIzed officer
European Patent Office, P.S. 5816 Patentlaan 2
NL- 2280 MV Rrjswk
TeL (41-10) 340-2040, Tx. 31 651 rd,
Fax (+31-70) 340-3016

Form POTIISA121O (second sheet) (July 1592)

page 1of2

11

2

HI I UIM I IJPUL MrtI,fl flClJF1 I F IntemaUonal AppflcaUon No

PCT/EP 03/00153,
Q(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category Citation of document, with tndlcalion,where appropriate, of the releva$ passages Relevant to claim No.

X SOUSAJ E El AL: "Sustained suppression, 1-13
of neointimal proliferation by
slrolimus-eluting stents: one-year
anglographic and intravascular ultrasound
follow-up."
CIRCULATION. UNITED STATES 23 OCT2001,
vol. 104, no. 17, S
2 October 2001 (2001-10-23), pages
2007-2011, XP002239133
. ISSN: 1524-4539

page 2008, left-hand column, paragraph 2

page 2010, discussion first paragraph figure 1
X WO 01 87372 A (CORDIS CORP) 1-4,6-8,
22 November 2001 (2001-11-22) 10-13
tables 1,2

111

PU I115I210 of Sccna 1iset) (July 1%2)

page 2 of 2

Intemaflona1pUcaUon No. PCTitP 01,00153

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTIISW

Continuation of Box 1.1

Although claim 10-13 are directed
to

methd of treatment of the
human/animal bdy, the search has been carried out and based on the alleged effect* of the composition.

Continuation of Box 1.1

Rule 39.10v) PCT - Method for
therapy

W"Ll" j

Continuation If Box 1.2

oflthe’humao or animal body by

Present claim 1-13 relate to an

extr1’asonei;or

mely large number of possible
compounds and products, since the funtlonal def1n1tions given In said
claims lack a structural definition. n the present case, a meaningful
search over t e whole of the claimed cope 1s impossible. Consequently,

the search:a,,been carried out for tose parts of the claims which

appear to b sciosed In the example (i.e.’ sirol1mts, everolimus, both
compounds in onjunction with dexamet plmecrollmus, and stents coated with s rolimus, everolimus).

The applicant s attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relat ng to inventions in res ect of which no international search report has been established ne d not be the subject of an
International preliminary examination (Rule 66 1(e) PCT). The applicant
Is advised th t the EPO policy when a ting as an I.ntrnat1onal Preliminary E amining Authority Is no mallyi,not to carry out a preliminary e amination on matter whi h has not been searched. This Is
the case I rre pect I ye of whether or t the,claims are amended following
receipt of th search report or dun g any 6apter IX procedure.

INTERNATIONAL SEARCH

International application No.
PCT/EP 03/00153

I Box I Observations where certain claims were found insearchabIe (Continuation of item 1 of first sheet) S

This International Search Report has not been established in

1. [j] Claims Nos.: - because they relate to subject matter not required to be

of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. El Claims Nos.: - because they relate to parts of the International Appllcatioi that do not comply with the prescribed requirements to such

an extent that no meaningful International Search can be carried out, Specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

El Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted

Box H Observations where unity of Invention Is

with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

(Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple Inventions in this international application, as follows:

1. []As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all

searchable claims.

2. [1] As all searchable claims could be searched without effortjustifying an additional fee, this Authority did not Invite payment

of any additional fee.

3. ElAs only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international Search Report

covers only those claims for which fees were paid, specifteally claims Nos,:

4. E] No required additional search fees were timely paid by the applicant Consequently, this International Search Report Is

restricted to the Invention first mentioned In the claims; it 1$ covered by claims Nos.:

Remark on Protest . The additional search fees were accompanied by the applicant’s protest

[] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH

Information on patent family membE

InternatIonal Application No

PCT/EP 03/00153

Patent document Publication Patent family Publication
cited In searth report I date member(s) date
WO 0187263 A 22-11-2001

US 2001029351 Al 11-10-2001

Us 2002007213 Al 17-01-2002
ill ’5977401 A 26-11-2001
6157901 A 26-11-2001

6158.001 A 26-11-2001 1 6158101 A 26-11-2001

6295701 -A 26-11-2001
6311201 A 26-11-2001
6311301 A 26-11-2001
"-ER 1280568 Al 05-02-2003
’EP 1280569 Al 05-02-2003
ER 1280570 AZ 05-02-2003
ER 1280571 Al 05-02-2003
EP 1289576 Al 12-03-2003
ER 1280512 A2 05-02-2003
ER 1280572 Al 05-02-2003
WO 0187372 Al 22-11-2001
WO 0187373 Al 22-11-2001
WO 0187374 Al 22-11-2001
WO 0187342 A2 22-11-2001
WO 0187375 Al 22-11-2001
WO 0187263 AZ 22-11-2001
WO 0187376 Al 22-11-2001
US 2001029351 Al 11-10-2001
US2002016625 Al 07-02-2002
US 2002007214 Al 17-01-2002
US 2002007215 Al 17-01-2002
US 2002005206 Al 17-01-2002

US 6273913 Bl 14-08-2001
AU 1129902 A 08-04-2002
AU 1132102 A 08-04-2002
AU 9486901 A 08-04-2002
WO 0226139 Al 04-04-2002
WO 0226281 Al 04-04-2002
WO 0226271 Al 04-04-2002
US 2002165608 Al 07-11-2002
US 2002111590 Al 15-08-2002
US 2002133183 Al 19-09-2002
US 2002051730 Al 02-05-2002
AU 5977401.A -. 26-11-2001
AU 6157901 A 26-11-2001
AU 6158001 A .. 26-11-2001
AU 6158101 A 26-11-2001
AI 6295701 A 26-11-2001
AU 6311201 A 26-11-2001
AU 6311301 A 26-11-2001
El 1280568 Al 05-02-2003
EP 1-2e05-69 Al 05-02-2003

ER 1280570 AZ 05-02-2003 tp 1280571 Al 05-02-2003
ER. 1289576 Al 12-03-2003
1280512 AZ - 05-02-2003
1280572 Al 05-02-2003
WO 0181372 Al 22-11-2001
W0 0187373 Al 22-11-2001
WO -0187374 Al 22-11-2001
WO 0187342 AZ 22-11-2001
IWO 0187375 Al 22-11-2001

Fem FCTflM/210 (patentfamlPg amex) (Ju

page 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCI REPORT
i International Application No

Information onpatentfamily memers] PCT/EP 03/00153

Patent document { Publication Patent family Publication

cited in search report date member(s) date

US 2001029351 Al WO 0187263 A2 22-11-2001
WO 0187376 Al 22-11-2001
US 2002016625 Al 07-02-2002
?US 2002007213 Al 17-01-2002
US 2002007214 Al 17-01-2002
US 2002007215 Al 17-01-2002
Us 2002005206 Al 17-01-2002
El’ 0950386 A2 20-10-1999
US 2001027340 Al 04-10-2001

WO 0187372 A 22-11-2001 j AU 5977401 A 26-11-2001

AU 6157901 A 26-11-2001
AU 6158001 A 26-11-2001
AU 6158101 A 26-11-2001
AU 6295701 A 26-11-2001
AU 6311201 A 26-11-2001
AU 6311301 A 26-11-2001
ER 1280568 Al 05-02-2003
El’ 1280569 Al 05-02-2003
ER 1280570 A2 05-02-2003
. ER 1280571 Al 05-02-2003
El’ 1289576 Al 12-03-2003
El’ 1280512 A2 05-02-2003
EP 1280572 Al 05-02-2003
WO 0187372 Al 22-11-2001
WO 0187373 Al 22-11-2001
WO 0187374 Al 22-11-2001
WO 0187342 A2 22-11-2001
WO 0187375 Al 22-11-2001
WO 0187263 A2 22-11-2001
Wa 0187376 Al 22-11-2001
US 2001029351 Al 11-10-2001
US 2002016625 Al 07-02-2002
Us 2002007213 Al 17-01-2002
Us 2002007214 Al 17-01-2002
us 2002007215 Al 17-01-2002
US 2002005206 Al 17-01-2002

0

r-offn

page 2 of 2

The demandmust beftk o7ree4y with the ctmeitJmWtua’lonci FwnfrifrgAuthori or, jg’t or more 4,itho,ic are competent with the one c*osen th appikant. Thefril emne ortn-lettez a ofthat AUthOFi(Y may be b*azed by the applicant on the lkme hiow.
IPEA/:

PT CHAPTER ii

DEAND

under Article 31 of the Patent Cc4,peration Treaty:
The undersigned rcquests that the intematioial appli$tion specified below be the subject of
S international preliminary examination acording t the Patent Cooperation Treaty and
hereby elects all eligible States except were otherwise indicated).

For International Prelimi ing Authority use only

Identification of IPEA j Daft frcceiptofDEMANI

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLCATION Applicant’s or agent’s file reference

International application No. International filing hate (dawonthzeai) (Earliest) Priority date (day/montWycar)

PTIt_1- 09Jaruary2003 lO January 2002..110t3 (0.O1.O3 00.01.O2)

Title of invention

DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR THE PREVENTION ANN TREATMENT OF VASCULAR DISEASES
COMPRISING RAPAMYCIN AND DERIVATIVES TEREO)

Box No. 11 APPLIcANTS

Name and address: ib awrefollowed &gi name a kd fioffi Telephone No.
Them rnzetfrchdepos?alo7demthw1neof .) +4161 324 11 11
Novartls AG Pacsimile
No. Lichtstrasse 35 +4161322 75 32
4056 Basel TcIcprintrI
CH
Applicant’sregistration No. with theOftice

State (that is. coon") of nationality: Sta (that is colmtmy) ofresidence:

CH C11
Name and address: Farnilyn nejbtlowcdfrygiun now, la1

State nationality:I

and address: iiati,deposid

(thaty nationality:

(March

* 1

0:

Sheet ¶0. 2 International application No.

PCT/EP 03100153

Continuation ofBox No. II APPLICANT(S) Jfno,wb-MTeSIs’ used thIs’sheetshouldnot be hcIzd’4fri the de,vssd

Name and address: ova*nwneJbffonz4byghn mnne fore legal entk,ju)1

SCHULER, Walter
Kirchstr. 49
79639 Grenzach-Wyhlen
DE S

official desgnndom The address’ nnat ia postal code midname ofcounayj

State

D E J D E

(that is, counay) ofnationality. State (that is country) ofresidence:

Name and address: (Pwidly nonefrilowed bygiwn nazn fral Nofflddde4ialloa The must bzcbdepostal code andname ofcounayj

State (that is, country) ofnationality 1 State (that is, country) ofresidence:
Name and address: (Family nonefollowed bygiwn none; fore kgalenilty. oJ7kiddesnaiion. The ad&es ems! Lidudepostal code andname ofcowstrst)

State (that is, country) ofnationality: State (that is, country) ofresidence:

Name and address:(Famlynw followed bygisen non fore legaImnttifiàoffidddeslgaadoa The address must iaciadepostal code andname’ofcountsyJ

State (that is, country) ofnationality State (that is cowuiy) ofresidence:

[] Further applicants are indicated on another continuation sheiit.
Form PCT/IPEA/401 (continuation sheet) (March 2001; reprintJanmy 2003) See Notes lathe demandform

$1’

I International application No..
Shectflo..S LPCT/EP 03/00153
Box No. HI AGENT R COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following personi.f j. agent 0 common representative
and has been app1shited earlier and represents the applicant(s) also forinternational preliininazy examination.
is hereby ap4ointed and any earlier appointment of(on) agent(s)/common representative is hereby revoked.
is hereby apiointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to
the agent(s)/ommon representative appointed earlier.

Name and address: (Ponily name/allowed lyy given legal enllIy,frll official designation. The] address must inciude postal We and name ofcountry.)

Telephone No.
+4161324 11 11

GRUBB, Philip Facsimile No.
Novartis AG +4161322 76 32
Corporate Inte Property Teleprinter No.
4002 Basel
CH Agent’sregstfioni with the-Office

D Addressfo correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative iWbas been appointed and the

space ahoy is used instead to indicates special address to which correspondence should be sent.
Box No. IV BASISFOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerniig amendments:*
1. The applicant wihesthe international preliminary examination to start on the basis of:

[J the intem4ional application as originally filed
the description [] as originally filed
as amended under Article 34

the claims 0 as originally flied
[J as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
[] as amended under Article 34

the drawings as originally filed

[3 as amended under Article 34
2. [] The appli ant wishes any amendment to the claims trader Article 19 to be considered as reversed.

3. [J The applianr wishes the start ofthe international preliminary examination to be postponed until the expiration of20

from the,riority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy ofany amendments made
under Allicle 19 or a notice from the applicant that be does notwish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This darr.*-
box may,e marked only where the time limit under Article /9 has natyet expired)
Where no chec--box is marked, international pzelhninay examination will start on the basis of the international application as originally flld or,where acopy ofamendmentsto the clainisunderArticic 19 and/or amendments ofthe international application

underArticle 34 amreceived by the International Prelimin,aiy ExaminingAuthoritybefore it has begun to draw up a written opinion or the intematinal preliminary examination report, as so:atnended.
Language for the frurposes ofInternational preliminary enminafion: Englith...
which the language in which the internationaI application was filed.

[J which the language ofa translation furnished tor the purposes ofinternational search.
[] which the language ofpublication ofthe international application.
Elwhich the language ofthe translation (to be) turnisW for the purpose ofinternational preliminary examination.

Box No. V EL. CTJON OF STATES

The applicant her by elects all eligible States (that all.tates which have been designatedand which are bound by Chapter I/ of the PC?)
excluding the ollowing States which the applicant wishs not to elect:

Form PCT/iPEA/401 (second sheet) (March 2001; reprint January 2003) See Notes to the deinandform

(Ration2Ilsed R.

PATENT COOPERA ION TREATY

PC

AT1ONAL.PREL1MTN Y,EXAMINAT1O1 (PCT Article 3 and Rule 70)
ig to the Notice of the Preident of the EPO:

REPORT

in the OJII/2001)

Applicant’s or agent’s file refe ence J S
4 -32304A

FOR FURTHER ACflLN Preliminary &amnar1on Report (Form PCTIIPEAI4I6)
international application No International filing date day/monffiiyear) P4rity date (4zy/monthpear)

PCT/EP 03/00153 09/01/2003 1)/0i/2002
International Patent Classifi on (lPC)or national dassUication and PC S S
S A61X31/435 S S S
Applicant S NOVAB1ISAGet al.

1. This international

Authority and is tr

2. This REPORT

0 This report is

been amended
(see Rule 10.1

These annexes con

liminary examination report has been pepared emitted to the applicant ancordiug to Mjticle

slats of atotal of .2 .sheets,in

!so accompanied byANNEXES, Le.,
and am the basis for this report and/or.
and Section 601 of the Administrative

ats of a total of._- sheets. I....

bythis internatiozal
36.

udingthiscover sheet.

4ieets ofthe deonption, o*ns
heets containing rectificatik*ts
nstrucdonS under the

Preliminary Examining5

S

and/or drawings which have

made before thin Authority S

S

3. This report contain

... . -..

Indications relating to the following ite

S
I Basis of the report
Priority

lii [J Non-es blishment of opinion with regard to no’ ity, inventive step and inustxla1 applicability

IV 0 Lack of unity ofinvention S
V [j Reason istatcmentunderArticle35(2)withreg rdtonovty,lnvenlie.4ep.urindustrialapplicability,

citation and explanations supporting such state ant

VL[] S
VII Certain defeets in the international application
VIII Certain observations on the international applin Ion

Date of submission of Lenied Dam of completion tds report S

31/07/2003 I .6/t1/20)3

 Nanw and mailing address
European Pab t
C99..t)
- _Fax. (+4949 2399-4465j

the IPPA/
Office
523656 epmu d

Authorized rThser

SKEG$RT

Tel.

El

S

13.07.2003 VTç perate Intellectual Property

4 -32304APCI BeateMIac: EPO3IO013 12, Ma 2003

0

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

NOVARTIS AG

Corporate Intellectual Property
Attn. Gros, Fio-ent.
Patent & Trademark Department CH-4002 Basel
SWITZERLAND

APL..fDJJ.PS Copy:

PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing

(day/month/year) 13/05/2003

Applicant’s or agent’s His reference
4 -32304A FOR FURThER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No. International tiling date
PCT/EP 03100153 °14’° 09/01/2003

Applicant

NOVARTIS AG

1. The applicant is hereby notified that the International S
Filing of amendments and statement under Article
The applicant is entitled, it he so wishes, to amend the

When? The time limit for filing such amendments Is International Search Report; however, for n

Where? Directly to the International Bureau of W1P
34, chemln des Colombette
1211 Geneva 20, Swlizerlar
Fascimlie No.: (41-22)740.

Fol more detailed Instructions, see the notes on the

2. The applicant Is hereby notified that no International
Article 17(2)(a) to that effect Is transmitted herewith.

3. F With regard to the protest against payment of (an)

 D the protest together with the decision thereon h

applicant’s request to forward the texts of both

0 no decision has been made yet on the pretest;

4. Further action(s): The applicant is reminded of the folk

Shortly after 18 months from the priority date, the Internet If the applicant wishes to avoid or postpone publication, priority claim, must reach the international Bureau as pa completion of the technical preparations for international

Within 18 months from the priority date, a demand for late wishes to postpone the entry into the national phase unhi

Within 20 months from the priority date, the applicant mut before all designated Offices Which have not been eleob
priority date or could not be elected because they, are no

Name and mailing address of the International SearchingAt JEuropean Patent Office, P.S. 5818 Patentlaan 2 NL-.2280 HV RijswJlc
Tel. (431-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,
- Fax (+31-70)340-3016

Report has been established and is transmitted herewith.

of the international Application (see Rule 46):

2 months from the date of transmittal of the
Is, we the notes on the accompanying sheet

sheet

Report will be established and that the declaration under

ditlonal tee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

been transmitted to the International Bureau together with the protest and the decision thereon to the designated Offices.

applicant will be notified as soon as a decision Is made.

na) application will be published by the International Bureau. notice of withdrawal of the international application, or of the Wed In Rules BObLsi and 90bIs.3, respectively, before the

national preliminary examination must be filed if the applicant 30 months from the priority date (in some Offices even later),

perform the prescribed acts for entry into the national phase din the demand or In a later election within 19 months from the bound by Chapter II.

Wily 1 Authorized officer
Natalia Morancho Alcaine

Form PCT/1$N220 (July 1998)