

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-93663

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

~~STENTS RECUBIERTOS CON N-(3-(4-(4-METIL-PIPERAZINO-METIL)-BENZILAMINO)-~~
~~2-METILFENIL)-4-(3-PIRIDIL)-2-PIRIMIDIN-AMINA.~~

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61L 31/16

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASEL, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

SEPTIEMBRE 21, 2004

55

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **NOVARTIS AG**Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número: 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02028Fecha Febrero 27, 2003Publicación Internacional No. WO 03/072159 A1Fecha Septiembre 4, 20036 **TÍTULO (54)** STENTS RECUBIERTOS CON N-(5-[4-(4-METIL-PIPERAZINO-METIL)-
-BENOZILAMIDO]-2-METILFENIL)-4-(3-PIRIDIL)-2-PIRIMIDIN-AMINA.7 **Clasificación Internacional (51)**A61L 31/168 **Prioridad**

SI

☒

NO

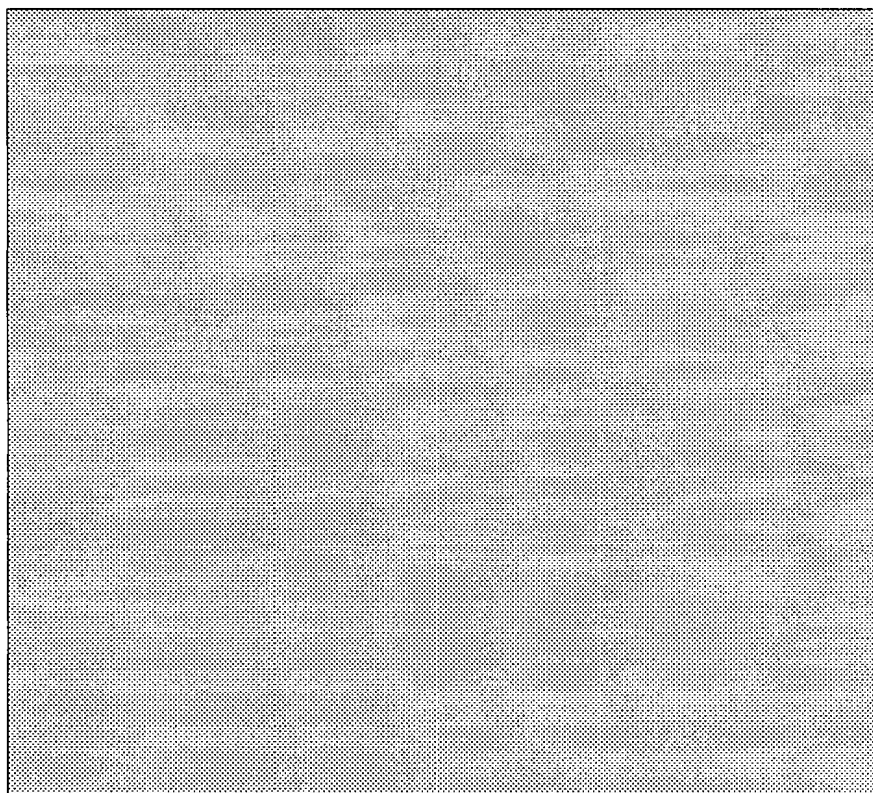
☐(33) País de Origen
Estados Unidos de
América

(32) Fecha

Febrero 28, 2002(31) Número de Solicitud
60/360,2549 **Comprobante de pago No.** 04 - 73,234Fecha Septiembre 14, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2709/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 04093863 00000000 Folios: 107
 Fecha (WEB): 2004-09-21 14:54:29
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
 Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 73,234
 FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31535249	13/09/2004	3,285,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **PRESCOTT, Margaret, Forney**
(2 Farview Road, Millburn, New Jersey 07041, Estados Unidos de América);
- 2.) **FELDMAN, David, Louis**
(945 Lincoln Place, Teaneck, New Jersey 07666, Estados Unidos de América).

Solicito 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, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "STENTS RECUBIERTOS CON N - { 5-[4 -(4 -METIL-PIPERAZINO-METIL) -BENOZILAMIDO] -2 -METILFENIL} -4- (3-PIRIDIL) -2-PIRIMIDIN-AMINA ”.

Clase: A61L 31/16


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

La invención se refiere a la administración local de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-

5 pirimidin-amina o una forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente junto con uno o más de otros ingredientes activos, y a un dispositivo adaptado para dicha administración local.

10

15



STENTS RECUBIERTOS CON N-{5-[4-(4-METIL-PIPERAZINO-METIL)-BENOZILAMIDO]-2-METILFENIL}-4-(3-PIRIDIL)-2-PIRIMIDIN-AMINA

5 La presente invención se refiere a sistemas de suministros de fármacos para la prevención y el tratamiento de enfermedades proliferativas, particularmente enfermedades vasculares. La invención además se refiere al uso de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una
10 forma de sal o cristal de la misma, para estabilizar placas vulnerables en vasos sanguíneos de un sujeto en la necesidad de dicha estabilización, para prevenir o tratar restenosis en pacientes diabéticos, o para la prevención o reducción de disfunción de acceso vascular en asociación con la inserción o reparación de una
15 derivación interna, fístula o catéter en un sujeto en la necesidad del mismo.

 Muchos seres humanos sufren de enfermedades circulatorias causadas por un bloqueo progresivo de los vasos sanguíneos que inundan el corazón y otro órgano mayor. El bloqueo severo de vasos
20 sanguíneos en dichos seres humanos por lo general se dirige hacia daño isquémico, hipertensión, ataque al corazón o infarto al miocardio. Las lesiones ateroscleróticas que limitan u obstruyen el flujo sanguíneo coronario o periférico son la causa mayor de la enfermedad isquémica relacionada con morbilidad y mortalidad
25 incluyendo enfermedad del corazón coronaria y ataque al corazón.

Para detener el proceso de la enfermedad y prevenir los estados de la enfermedad más avanzados en lo cuales el músculo cardíaco u otros órganos están comprometidos, se utilizan los procedimientos de revascularización médicos tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PCTA), angioplastia transluminal percutánea (PTA), aterectomía , injerto de tubo de desviación, u otros tipo de procedimientos de Injertos vasculares.

El re-estrechamiento (por ejemplo, restenosis) de una arteria coronaria arteroesclerótica después de varios procedimientos de revascularización ocurre en 10-80% de los pacientes que experimentan este tratamiento, dependiendo del procedimiento utilizado y del sitio arterial. Además de la abertura en la arteria obstruida mediante la arteroesclerosis, la revascularización también daña células endoteliales y células del músculo liso, dentro de la pared de los vasos, de esta manera se inicia una respuesta trombótica e inflamatoria. Los factores de crecimiento derivados de célula tales como el factor de crecimiento derivado de plaqueta, macrófagos de infiltración, leucocitos o células del músculo liso, ellos mismos provocan respuestas proliferativas y migratorias en las células del músculo liso. De manera simultánea con la proliferación y migración local, las células inflamatorias también invaden el sitio del daño vascular y pueden migrar a las capas más profundas de la pared de los vasos. La proliferación/migración usualmente empieza dentro de uno o dos días después del daño y, dependiendo del procedimiento de revascularización utilizado, continúa durante días y

semanas.

Ambas células dentro de la lesión aterosclerótica y aquellas dentro del medio migran, se proliferan y/o secretan cantidades significativas de proteínas de matriz extracelular. La proliferación, migración, y síntesis de matriz extracelular continúa hasta que la capa endotelial dañada es reparada, momento en el cual la proliferación se desacelera dentro de la envoltura interna nueva. El tejido recién formado es llamado envoltura interna nueva, engrosamiento de la envoltura interna o lesión restenótica y usualmente da como resultado un estrechamiento del lumen de los vasos. Además, el estrechamiento del lumen puede tomar lugar debido a remodelación constructiva, por ejemplo, remodelación vascular, dirigiéndose hacia un engrosamiento de la envoltura interna adicional o hiperplasia.

Además, también existen lesiones ateroscleróticas que limitan u obstruyen el flujo del vaso sanguíneo pero que forman las así llamadas "placas vulnerables". Dichas lesiones ateroscleróticas o placas vulnerables están propensas a ruptura o ulcerarse, lo cual da como resultado trombosis y de esta manera produce angina pectoris inestable, infarto al miocardio o muerte súbita. Las placas ateroscleróticas inflamadas pueden ser detectadas a través de termografía.

Las complicaciones asociadas con dispositivos de acceso vasculares es una causa mayor de morbilidad en muchos estados de enfermedad. Por ejemplo, la disfunción de acceso vascular en

pacientes con hemodiálisis generalmente causada por estenosis de secreción en la circulación venosa (Schwam, S. J. y otros, *Kidney Int.* 36: 707-711, 1989). La morbilidad relacionada con el acceso vascular contabiliza alrededor del 23 .por ciento de todas las estancias en hospital para pacientes con enfermedad renal avanzada y contribuye tanto como la mitad de todos los costos de hospitalización para dichos pacientes (Feldman H. I., *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 523-535, 1996). Adicionalmente, la disfunción de acceso vascular en pacientes con quimioterapia es generalmente causada por estenosis de secreción en la circulación venosa y da como resultado una disminución de la habilidad para administrar medicamentos a pacientes con cáncer. Por lo general la estenosis de secreción es tan severa que requiere de intervención. Adicionalmente, la disfunción del acceso vascular en pacientes con nutrición parenteral total (TPN) es generalmente causada por estenosis de secreción en circulación venosa y da como resultado la habilidad reducida de cuidar a estos pacientes. Hasta el tiempo presente, no ha habido ningún fármaco efectivo para la prevención o reducción de la disfunción del acceso vascular que acompaña la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter, tal como un catéter de barreno, dentro de una vena en un mamífero, particularmente un paciente ser humano. La supervivencia de los pacientes con falla renal crónica depende de la realización regular óptima de diálisis. Si esto no es posible (por como un resultado de disfunción de acceso vascular o falla), esto dirige hacia un deterioro

clínico rápido y a menos que se remedie la situación, estos pacientes morirán. La hemodiálisis requiere acceso a la circulación. La forma ideal del acceso vascular de la hemodiálisis deberá permitir el acceso repetido a la circulación, proporcionar altas velocidades de flujo sanguíneo, y estar asociada con complicaciones mínimas. En el presente, las tres formas de acceso vascular son fístulas arteriovenosas nativas (AVF), injertos sintéticos y catéteres venosos centrales. Los injertos están más comúnmente compuestos de politetrafluoroetileno (PTFE, o Gore-Tex). Cada tipo de acceso tiene sus propias ventajas y desventajas.

La disfunción de acceso vascular es la causa más importante de morbilidad y hospitalización en la población con hemodiálisis. La hiperplasia de envoltura interna nueva caracterizada por estenosis y trombosis subsiguiente cuenta para la mayoría agobiante de patología que da como resultado una falla de injerto en diálisis.

La forma más común del procedimiento de acceso vascular llevado a cabo en pacientes con hemodiálisis crónica en los Estados Unidos es el injerto de politetrafluoroetileno (PTFE) arterovenoso, el cual cuenta para aproximadamente 70% de todo el acceso de hemodiálisis.

Dr. Burnett S. Nelly y Col., (Kidney International, Volumen 62; Tema 6; Página 2272- Diciembre 2002) y otros han mostrado previamente que la hiperplasia de envoltura interna nueva (VNH) en la configuración de injertos de hemodiálisis arterovenosa está caracterizado por la proliferación de células del músculo liso, y la

abundancia de microvasos de la envoltura interna nueva y envoltura externa y componentes de la matriz extracelular. Sin embargo, a pesar de un conocimiento razonable de la patología VNH, aún no existen intervenciones efectivas para ya se la prevención o

5 tratamiento de disfunción del acceso vascular de hemodiálisis. Esto es particularmente desafortunado, ya que VNH en la configuración de injertos de hemodiálisis parece que es una lesión mucho más agresiva según comparado con la hiperplasia de envoltura interna nueva arterial más común que ocurre en injertos de desviación

10 periférica. Comparar de 50% de una evidencia en injertos de acceso de diálisis PTFE con un 88% de evidencia de cinco años para injertos aortoiliacos y de un 70 a 80% en evidencia de un año para injertos femoro-popliteales. La estenosis venosa en la configuración de injertos de acceso en diálisis también tiene una respuesta más

15 pobre a la angioplastia (40% de supervivencia de tres meses si presentó trombosis y 50% de supervivencia de 6 meses si no presentó trombosis) según comparado con estenosis arterial. De acuerdo con Nelly & col, la carencia de terapias efectivas para VNH y estenosis venosa en injertos de diálisis tal como injertos de diálisis

20 PTFE es debido a (a) una carencia de la apreciación del hecho de que la estenosis venosa puede ser muy diferente de la estenosis arterial más común en anastomosis de injerto-arteria, (b) la ausencia de un modelo de animal grande validada de VNH para probar las intervenciones novedosas. Otra razón de la carencia de terapias

25 efectivas puede estar relacionada con el alto predominio de diabetes

en pacientes con diálisis que se dirigen hacia respuestas vasculares aceleradas hacia el daño. A pesar de la magnitud del problema y la enormidad del costo, actualmente no existen terapias efectivas para la prevención o tratamiento de hiperplasia envoltura interna nueva
5 venosa en injertos de diálisis.

Por consiguiente, existe una necesidad de un tratamiento efectivo y sistemas de suministro de fármacos para el procedimiento de revascularización, por ejemplo, la prevención y tratamiento del engrosamiento de la envoltura interna o restenosis que ocurre
10 después del daño, por ejemplo, daño vascular, incluyendo, por ejemplo, daño quirúrgico, por ejemplo, daño inducido por revascularización, por ejemplo, también en corazón u otros injertos, para un procedimiento de estabilización de placas vulnerables, o para la prevención o tratamiento de disfunciones de acceso vascular.

15 También es un objeto de esta invención proporcionar un dispositivo médico que contiene un fármaco el cual permite el suministro sostenido de actividad farmacéutica o farmacéutica suficiente en o cerca de las superficies recubiertas de los dispositivos.

20 También, es un objeto de esta invención proporcionar un dispositivos médicos con recubiertas de fármacos en complejos estabilizados y métodos para hacer dichos dispositivos.

Adicionalmente, es un objeto de esta invención proporcionar stents recubiertos de liberación de fármaco o dispositivos médicos
25 que permitan la aplicación cronometrada o prolongada del fármaco al

tejido del cuerpo. Es un objeto adicional de la invención proporcionar métodos para hacer un dispositivo médico de liberación de fármaco, que permite el suministro cronometrado o suministro prologado de un fármaco. De esta manera, existe una necesidad de recubiertas de fármaco complejas biocompatibles mejoradas que mejoren la bioestabilidad, resistencia a la abrasión, lubricación y bio-actividad de la superficie de dispositivos médicos implantables, especialmente recubiertas de fármaco especialmente en complejos que contienen biomoléculas sensibles al calor. En particular, existe una necesidad de mejorar, recubiertas de fármacos en complejos eficientes y dispositivos, las cuales tienen propiedades antitrombogénicas y/o anti-restenosis y/o anti-inflamatorias y de métodos más eficientes para proporcionar lo mismo. La presente invención está dirigida hacia el cumplimiento de estas y otras necesidades.

Sorprendentemente, se ha encontrado que N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metil-fenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (de aquí en adelante COMPUESTO I) puede ser adecuadamente administrada en la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular que acompaña la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter en un paciente en la necesidad del mismo.

El COMPUESTO I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra una alta potencia no esperada para prevenir o eliminar la disfunción del acceso vascular debido a su inesperada actividad multifuncional, y su actividad en diferentes aspectos de

disfunción del acceso vascular.

La técnica anterior no corresponde o se dirige hacia la anticipación de ningún grado de certeza en que el tratamiento con el COMPUESTO I podría tener un efecto benéfico o terapéutico significativo en la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular que acompaña la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter, tal como un catéter de soporte grande, dentro de una vena en un mamífero, particularmente un ser humano, en la necesidad del mismo.

Además se ha encontrado que el COMPUESTO I, opcionalmente junto con otros compuestos activos, por ejemplo, compuestos que tienen propiedades de inhibición mTOR o compuestos que tienen propiedades anti-inflamatorias, tienen efectos benéficos cuando se aplican localmente en los sitios de las lesiones. Se ha encontrado particularmente que el COMPUESTO I está sorprendentemente bien adaptado para el suministro especialmente controlado del suministro de un dispositivo basado en un catéter (por ejemplo, stents, derivación interna, fístula o catéter) o un dispositivo médico intraluminal. Los polímeros farmacéuticamente aceptables no alteran o impactan de manera adversa las propiedades terapéuticas del COMPUESTO I. Por el contrario, el COMPUESTO I, es particularmente estable en cualesquiera polímeros farmacéuticamente aceptables a la temperatura del cuerpo y en plasma humano, permitiendo un inesperado almacenamiento largo en stents recubiertos, derivación interna, fístula o catéter.

El COMPUESTO I está particularmente bien adaptado debido que es fácilmente asegurado en el dispositivo médico a través del polímero(s) (por ejemplo, como se describe aquí) y la velocidad a la cual es liberado de la recubierta al tejido del cuerpo puede ser
5 fácilmente controlada. Además, el stent recubierto del COMPUESTO I permite el suministro durante largo tiempo del fármaco. Es particularmente provechoso controlar la bioefectividad de los stents recubiertos, derivación interna, fístula o catéter del COMPUESTO I con el fin de obtener el mismo efecto biológico que la dosis líquida.

10 La preparación de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzimidamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina (de aquí en adelante COMPUESTO I o "Imatinib" [Nombre No Propietario Internacional]) y el uso del mismo, especialmente como un agente anti-proliferativo, se describe en EP-A-0 564 409, la cual se publicó
15 el 6 de Octubre de 1993, en EUA 5,521,184 presentada el 28 de Mayo de 1994 o en JP 2 706 682.

El término N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzimidamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina (de aquí en adelante COMPUESTO I o "Imatinib" [Nombre No Propietario Internacional])
20 incluye la forma cristal β o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La preparación del COMPUESTO I y el uso del mismo, especialmente como un agente anti-tumor, se describe en el Ejemplo 21 de la solicitud de patente Europea EP-A-0 564 409, la cual se
25 publicó el 6 de Octubre de 1993, y en solicitudes equivalentes y

patentes en otros numerosos países, por ejemplo, la Patente de E.U.A. No. 5,521,184 y la patente Japonesa 2706682.

Se entenderá que las referencias al COMPUESTO I suponen también incluir las sales farmacéuticamente aceptables o formas cristal β del mismo. El COMPUESTO I o una sal farmacéuticamente
5 aceptable o forma de cristal β del mismo también puede ser utilizado en la forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización. N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, preferiblemente se utiliza
10 en la presente invención en la forma de su sal de monomesilato. La forma cristal β o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describen en la solicitud de patente Europea No. 998473.

El COMPUESTO I inhibidor de cinasa de tirosina ha mostrado recientemente resultados prometedores en el tratamiento de
15 leucemia del mielógeno crónica (CML) y tumores en el estroma gastro-intestinal (GIST).

El COMPUESTO I es un inhibidor de cinasa de proteína que está actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de leucemia del mielógeno crónica. El COMPUESTO I selectivamente
20 inhibe Abl y las cinasas de tirosina del receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF) *in vitro* y bloquea la proliferación celular y crecimiento de tumor de células que expresan *Bcr-abl*- o *v-abl*. El COMPUESTO I además se encontró que potencialmente inhibe la actividad de cinasa de receptores α - y β -
25 PDGF y el receptor para el factor de la célula de tallo, pero no el

cercanamente relacionado de cinasa de tirosina c-Fms, Flt-3 Flt-1 y Tek. Adicionalmente, no se ha observado inhibición de c-Met o cinasas de tirosina no receptoras tales como Src y Jak-2. En ensayos basados en células, el COMPUESTO I selectivamente inhibió PDGF y
5 señalización celular mediada por el factor de célula, incluyendo autofosforilación del receptor estimulado por ligando, formación de inositol fosfato, y activación y proliferación de cinasa de proteína activada por mitógeno. El COMPUESTO I ha mostrado que regula el desarrollo de arterioesclerosis cardiaca y aórtica así como
10 ateroesclerosis ordinaria en conejos hipercolesterolémicos. De esta forma, el COMPUESTO I puede proporcionar nuevas estrategias para la prevención de estos trastornos vasculares fibroproliferativos.

Estos resultados expanden el perfil del COMPUESTO I y sugieren que además de leucemia en el mielógeno crónica, el
15 COMPUESTO I puede tener un potencial clínico en el tratamiento de enfermedades que involucran activación anormal de cinasas de tirosina del receptor Kit (es decir, c-Kit), Abl o PDGF.

De acuerdo con la invención, el COMPUESTO I puede ser aplicado como el ingrediente activo solo o junto con:

20 a) un agente inmunosupresor, por ejemplo, inhibidor de calcineurin, por ejemplo ciclosporin, por ejemplo ciclosporin A, ISA tx247 o FK506.

b) un agonista del receptor EDG que tiene propiedades de depleción de linfocito, por ejemplo, FTY720 (2-amino-2-[2-(4-
25 octilfenil)etilpropano-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal

farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato) o un análogo tal como se describe en WO 96/06068 o WO 98/45249, por ejemplo, 2-amino-2-(2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil}propano-1,3-diol o 2-amino-4-(4-hetiloxifenil)-2-metil-butano en forma libre o en una forma
5 de sal farmacéuticamente aceptable,

c) un agente anti-inflamatorio, por ejemplo, esteroide, por ejemplo un corticoesteroide, por ejemplo, dexametasona o prednisona, un NSAID, por ejemplo, un inhibidor de ciclooxigenasa, por ejemplo, inhibidor cox-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib,
10 etoricoxib, o valdecoxib, una ascomicina, por ejemplo, ASM981 (o pimecrolimus), un inhibidor de citosina, por ejemplo, un inhibidor de linfocina, por ejemplo, un inhibidor de IL-1, -2, o -6, por ejemplo, pralnacasan o anakinra, o un inhibidor TNF, por ejemplo Etanercept, o un inhibidor de quimiocina;

15 d) un agente anti-trombótico o anti-coagulante, por ejemplo heparina o un inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa, por ejemplo, abciximab, eptifibatide o tirofibrán;

e) un agente antiproliferativo, por ejemplo:

un agente estabilizante o desestabilizante de microtúbulo que
20 incluye pero no se limita a taxanos, por ejemplo, taxol, paclitaxel o docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolides o epotilonas o un derivado de los mismos, por ejemplo, epotilona B o un derivado de la misma;

25 un inhibidor de cinasa de tirosina de proteína, por ejemplo,

cinasa de proteína C o inhibidor de cinasa PI(3), por ejemplo, estaurosporina y moléculas pequeñas relacionadas, por ejemplo UCN-01, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina, Limofosina, midostaurina, CGP52421, RO318220, RO320432, GO 6976, Isis 3521, LY333531, SU5416, SU6668, AG1296, etc. Midostaurina es un derivado de estaurosporina alcaloide de existencia natural con el nombre químico (*N*-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-hexahidro,10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1*H*,9*H*-diindolo[1,2,3-*gh*:3',2',1'-1*m*]pirrolo[3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-11-*il*]-*N*-metilbenzamida), y ha sido específicamente descrita en la Patente de E.U.A. No. 5,093,330 publicada el 3 de marzo de 1992, y la patente Japonesa No. 2 708 047, todas en el nombre del solicitante. La midostaurina fue originalmente identificada como un inhibidor de cinasa de proteína C (PKC) (Meyer T, Regenass U, Favor D, y otros: Int J Cancer 43: 851-856, 1989);

un compuesto o anticuerpo que inhibe la cinasa de tirosina del receptor PDGF o un compuesto que se une a PDGF o reduce la expresión del receptor PDGF, por ejemplo, derivado de *N*-fenil-2-pirimidina-amina, CT52923, RP-1776, GFB-111, un pirrolo[3,4-*c*]-beta-carbolin-diona, etc.;

un compuesto o anticuerpo que inhibe cinasa de tirosina del receptor EGF o un compuesto que se une a EGF o reduce la expresión del receptor EGF, por ejemplo, el receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se une a EGF o ligandos relacionados con EGF y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos

monoclonales genéricamente y específicamente descritos en WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 39, o en EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, 5 WO 97/38983, y especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839, Iressa) y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM 105180); por ejemplo trastuzumab (Herpetin^R), cetuximab, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.5, E6.2, 10 E2.11, E6.3 o E7.6.3, ácido retinoico, tocoferol alfa-, gama- o delta-, o tocotrienol alfa-, gama- o delta, o compuestos que afectan GRB2, IMC-C225; o

un compuesto o anticuerpo que inhibe cinasa de tirosina del receptor VEGF o un receptor de VEGF o un compuesto que se une a 15 VEGF, por ejemplo proteínas, moléculas pequeñas o anticuerpos monoclonales genéricamente y específicamente descritos en WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el succinato, o en WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 20 98/11223, WO 00/27819, WO 00/37502, WO 94/10202 y EP 0 769 947, aquellos como se describen por M. Prewett y otros en Cancer Research, 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan y otros, en Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, vol. 93, pp. 14765-14770, Diciembre 1996, por Z. Zhu y otros, en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, por J. Mordenti y 25 otros en Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp. 14-21, 1999,

Agiostatina™, descrito por M. S. O'Reilly y otros, Cell 79, 1994, 315-328, Endostatina™, descrito por M. S. O'Reilly y otros, Cell 88, 1997, 277-285, amidas de ácido antranílico ZD4190; ZD6474, SU5416, SU6668, o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor VEGF,
5 por ejemplo RhuMab;

f) una estatina, por ejemplo que tiene actividad de inhibición de reductasa HMG-CoA, por ejemplo, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, pitavastatina, rosuvastatina o nivastatina;

10 g) un compuesto, proteína, factor de crecimiento o compuesto que estimula la producción de factor de crecimiento que mejorará el re-crecimiento endotelial del endotelio luminal, por ejemplo, FGF, IGF;

h) un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, por ejemplo, batimistat, marimistat, trocade, CGS 27023, RS 130830 o AG3340;

k) un modulador (es decir, antagonistas o agonistas) de cinasa, por ejemplo, JNK, ERK1/2, MAPK o STAT;

l) un compuesto que estimula la liberación de (NO) o un donador NO, por ejemplo, diaseniumdiolatos, S-nitrosotioles, oxatriazoles meosiónicos isosorbide o una combinación de los
20 mismos, por ejemplo, mononitrato y/o dinitrato;

m) un análogo de somatostatina, por ejemplo, octreotide, lanreotide, vapreotide, o un ciclohexapéptido que tiene propiedades de agonista de somatostatina, por ejemplo, ciclo[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O)Pro-Phg-DTrp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe]; o un análogo de GH
25

modificado enlazado a PEG, por ejemplo, Pegvisomant;

n) un inhibidor de sintetasa de aldosterona o bloqueador del receptor de aldosterona, por ejemplo, eplerenona, o un compuesto que inhibe el sistema de renina-angiotensina, por ejemplo, inhibidor
5 de renina, por ejemplo, SPP100, un inhibidor ACE, por ejemplo, captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, benazepril, quinapril, ramipril, imidapril, perindopril erbumina, trandolapril o moexipril, o un bloqueador del receptor ACE, por ejemplo, losartan, irbesartan, candesartan, cilxetil, valsartan o olmesartan medoxomil;

10 o) ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo, micofenolato, o un profármaco del mismo, por ejemplo, micofenolato mofetil;

p) un derivado de rapamicina. La rapamicina es un antibiótico conocido producido a través de *Streptomyces higroscopicus*, el cual
15 inhibe mTOR. A través del derivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibición de mTOR se supone que es una rapamicina substituida, por ejemplo, una rapamicina substituida 40, o una rapamicina substituida 16, o una rapamicina hidrogenada 32.

Los derivados de rapamicina representativos son por ejemplo,
20 32-deoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-deoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S o R)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S o R)-dihidro-40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina (también llamada CCI779) o 40-epi-(etracolil)-rapamicina (también llamada ABT578). Un compuesto
25 preferido es por ejemplo 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina descrito en

el Ejemplo 8 en WO 94/09010, o 32-deoxorapamicina o 16-pent-2-
iniloxi-32(S o R)-dihidro-rapamicina como se describe en WO
96/41807. Los derivados de rapamicina también pueden incluir los
así llamados rapálogos, por ejemplo, como se describe en WO
5 98/02441 y WO 01/14387, por ejemplo, AP23573.

También están comprendidos en la lista de sales
farmacéuticamente aceptables, los racematos, diaestereisómeros,
enantiómeros, tautómeros correspondientes, así como las
modificaciones de cristal correspondientes de los compuestos
10 descritos anteriormente en donde están presentes, por ejemplo,
solvatos, hidratos y polimorfos.

Por anticuerpo se da a entender anticuerpos monoclonales,
anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados de
por lo menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos
15 mientras exhiban la actividad biológica deseada.

De acuerdo con la invención, el COMPUESTO 1 es
preferiblemente administrado localmente o suministrado en
conjunción con uno o más agentes seleccionados de a), b), c), d), e),
f), g), h), i), j), k), l), m), n), o), p), un inhibidor cox-2, un inhibidor
20 de citosina o un inhibidor de quimiocina, como se definió
anteriormente.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un
método par el tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene
una enfermedad como se mencionó aquí anteriormente, que
25 comprende administrar al animal una combinación que comprende (a)

N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina y (b) uno o más agentes seleccionados de a), b), c), d), e), f), g), h), i), j), k), l), m), n), o), p), un inhibidor cox-2, un inhibidor de citosina o un inhibidor de quimiocina, como se definió anteriormente, en una cantidad que es de manera conjunta terapéuticamente efectiva contra la enfermedad y en la cual los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención pertenece a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina y (b) uno o más agentes seleccionados de a), b), c), d), e), f), g), h), i), j), k), l), m), n), o), p), un inhibidor cox-2, un inhibidor de citosina o un inhibidor de quimiocina, como se definió anteriormente, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos uno vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

Una combinación que comprende (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina y (b) uno o más agentes seleccionados de a), b), c), d), e), f), g), h), i), j), k), l), m), n), o), p), un inhibidor cox-2, un inhibidor de citosina o un inhibidor de quimiocina, como se definió anteriormente, en cada caso en forma libre o en la forma de una sal

farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, será referida de aquí en adelante como una COMBINACION DE LA INVENCION.

Lo co-agentes preferidos dentro del significado de la presente invención, se seleccionan de un derivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibición de mTOR o rapamicina, un agonista del receptor EDG que tiene propiedades de depleción de linfocito, un inhibidor cox-2, pimecrolimus, un inhibidor de citosina, un inhibidor de quimiocina, un agente antiproliferativo, una estatina, una proteína, un factor de crecimiento o compuestos que estimula la producción del factor de crecimiento que mejorará el re-crecimiento endotelial del endotelio luminal, un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, un análogo de somatostatina, un inhibidor de sintetasa de aldosterona o bloqueador del receptor de aldosterona y un compuesto que inhibe el sistema de renina-angiotensina. Los co-agentes más preferidos seleccionados de un inhibidor de calcineurin, ácido micofenólico, rapamicina y midostaurina o una sal de los mismos o un profármaco del mismo, cada uno estando liberablemente fijado al dispositivo o sistema de suministro del fármaco.

Además, la presente invención pertenece a una combinación como se describió anteriormente, en una forma especialmente adaptada para un dispositivo o sistema de suministro recubierto como se describe aquí (por ejemplo, stent, catéter,...). Preferiblemente, en la forma de una composición farmacéutica de lenta liberación (suministro controlado).

Lo más sorprendente es el hallazgo experimental que en la administración *in vivo* de la COMBINACION DE LA INVENCION, da como resultado no solamente un efecto benéfico, especialmente un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo, con respecto al
5 alentamiento, arresto o inversión de las enfermedades aquí descritas, pero también en efectos benéficos sorprendentes adicionales, por ejemplo, menos efectos laterales, una calidad mejorada de vida y una disminución de la mortalidad y morbosidad, comparado con una monoterapia que aplica solamente uno de los
10 ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACION DE LA INVENCION. En particular, una absorción incrementada del patrón de la combinación (b) se observó en células, cuando se aplican en combinación con el patrón de combinación (a).

La COMBINACION DE LA INVENCION puede ser una
15 preparación combinada o una composición farmacéutica.

Es un objeto de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, la cual es terapéuticamente efectiva en conjunción contra una enfermedad como las descritas aquí, que comprende la COMBINACION DE LA
20 INVENCION. En esta composición, los patrones de la combinación (a) y (b) pueden ser administrados juntos, uno después del otro o separadamente en una forma de dosis unitaria combinada o en dos formas de dosis unitarias separadas. La forma de dosis unitaria puede también ser una combinación fija.

25 Las composiciones farmacéuticas para administración por

separado de los patrones de combinación (a) y (b) y para la administración en una combinación fija, es decir, una composición galénica individual comprende por lo menos dos patrones de combinación (a) y (b), de acuerdo con la invención puede ser preparada en una forma conocida *per se* y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo al hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un patrón de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, alrededor de 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosis unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, y además ampollas. Si no indica otra cosa, éstas se preparan en una forma conocida *per se*, por ejemplo, a través de medios de procesos de mezclado, granulación, cobertura de azúcar, disolviendo o liofilizando convencionales. Se apreciará que el contenido de la unidad de un patrón de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, ya que la cantidad efectiva

necesaria puede ser lograda a través de la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno del patrón de combinación de la COMBINACION DE LA
5 INVENCION puede ser administrada simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden y los componentes pueden ser administrados separadamente o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de retraso de la progresión de la enfermedad de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del
10 patrón de combinación (a) en forma libre o se sal farmacéuticamente aceptable e (ii) administración de un patrón de combinación (b) en forma libre, o farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente efectivas en conjunto, preferiblemente en cantidades
15 sinérgicamente efectivas, por ejemplo, en dosis diarias correspondientes a las cantidades descritas aquí. Los patrones de combinación individual de la COMBINACION DE LA INVENCION pueden ser administrados separadamente en diferentes tiempos durante el curso de la terapia o de manera concurrente en formas de
20 combinación divididas o individuales. Además, el término administración, también abarca el uso de un pro-fármaco de un patrón de combinación que convierte *in vivo* el patrón de combinación como tal. La invención actual por lo tanto se entiende como abarcando todos dichos regímenes de tratamiento simultáneo o
25 alternante y el término "administración" se va a interpretar por

consiguiente.

La dosis efectiva de cada uno de los patrones de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION puede variar dependiendo del compuesto particular o composición farmacéutica empleada, el modo de administración, la condición que se está tratando, la severidad de la condición que se está tratando. De esta manera, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede fácilmente determinar y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contabilizar o arrestar el progreso de la condición. La precisión óptima en el logro de la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produce la eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en los cinéticos de la disponibilidad de los ingredientes activos a los sitios objetivo.

El término "una preparación combinada", como se utiliza aquí define especialmente un "equipo de partes" en el sentido que los patrones de combinación (a) y (b) como se definieron anteriormente pueden ser dosificados independientemente o a través del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades diferentes de los patrones de combinación (a) y (b), es decir, simultáneamente o a diferentes puntos en el tiempo. Las partes del equipo de partes pueden entonces, por ejemplo, ser administradas simultáneamente o

cronológicamente escalonadas, es decir en diferentes puntos de tiempo y con iguales o diferentes intervalos de tiempo para cualquier parte del equipo de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto de la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que podría ser obtenido a través del uso de cualquiera de los patrones de combinación (a) y (b). La relación de las cantidades totales del patrón de combinación (a) al patrón de combinación (b) que va a ser administrado en la preparación combinada puede ser variada, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación del paciente que se va a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden ser debido a la enfermedad, edad, sexo, peso del cuerpo, etc., particulares de los pacientes. Preferiblemente, existe por lo menos un efecto benéfico, por ejemplo, un mejoramiento mutuo del efecto de los patrones de combinación (a) y (b), en particular sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos laterales, un efecto terapéutico combinado en una dosis no efectiva de uno o ambos de los patrones de combinación (a) y (b), y muy preferiblemente un sinergismo fuerte de los patrones de combinación (a) y (b).

La presente invención también proporciona la administración, administración local o suministro del COMPUESTO I en conjunción con un inhibidor de calcineurin, por ejemplo, como se describió anteriormente, un agente inhibidor mTOR, por ejemplo, derivados de

rapamicina, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina un agonista del receptor EDG, por ejemplo, como se describió anteriormente, un agente estabilizador o desestabilizador de microtúbulo, por ejemplo, como se describió anteriormente, un compuesto o anticuerpo que
5 inhibe la cinasa de tirosina del receptor PDGF o un compuesto que se une a PDGF o reduce la expresión del receptor PDGF, por ejemplo, como se describió anteriormente, un compuesto o anticuerpo que inhibe cinasa de tirosina del receptor EGF o un compuesto que se une a EGF o reduce la expresión del receptor
10 EGF, por ejemplo, como se describió anteriormente, un compuesto o anticuerpo que inhibe la cinasa de tirosina del receptor VEGF o un receptor VEGF o un compuesto que se une a VEGF, por ejemplo, como se describió anteriormente, un inhibidor de un modulador (es decir, antagonistas o agonistas) de cinasas, por ejemplo, como se
15 describió anteriormente.

De acuerdo con los hallazgos particulares de la presente invención, ahí se proporciona:

1.1 Un método para la prevención o tratamiento de la proliferación o migración de la célula del músculo liso en tubos
20 huecos (por ejemplo, dispositivo basado en catéter), o proliferación de célula incrementada o apoptosis reducida o deposición de matriz incrementada en un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o
25 más ingredientes activos, por ejemplo, como se describió

anteriormente.

1.2 Un método para el tratamiento de engrosamiento intimal en las paredes de los vasos que comprende el suministro controlado de cualquier dispositivo basado en catéter (por ejemplo, derivación interna, fístula o catéter) o dispositivo médico intraluminal de una cantidad terapéuticamente efectiva de un COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más ingredientes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

Preferiblemente el tratamiento de engrosamiento intimal en paredes de los vasos es remodelación, remodelación hipertrópica, deposición de matriz, depósito de fibrina, crecimiento de la envoltura interna nueva, estenosis, restenosis, por ejemplo, después de la revascularización o neovascularización, y/o inflamación y/o trombosis.

1.3 Un método para la prevención o tratamiento de trastornos inflamatorios, por ejemplo, inflamación inducida por célula T, en tubos huecos que comprenden el suministro controlado a partir cualquier dispositivo basado en catéter, dispositivo médico intraluminal o dispositivo médico de adventicio de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

1.4 Un método para estabilizar las placas vulnerables en vasos sanguíneos de un sujeto en la necesidad de dicha estabilización que comprende el suministro controlado de cualquier dispositivo basado

en catéter, dispositivo médico intraluminal o dispositivo médico de adventicio de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

5 1.5 Un método como se definió en 1.1 a 1.4 asociado, simultáneamente o secuencialmente, con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I. Preferiblemente el COMPUESTO I, se administra oralmente.

10 Alternativamente, un método como se definió en 1.1 a 1.4 puede estar asociado, simultáneamente o secuencialmente, con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del co-agente.

15 1.6 Un método para prevenir o tratar restenosis en pacientes diabéticos que comprende la administración de dichos pacientes una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

20 1.7 Un método para prevenir o tratar restenosis (por ejemplo, restenosis en pacientes diabéticos, pacientes hipertensivos, ...) que comprende el suministro controlado a partir cualquier dispositivo basado en catéter, dispositivo médico intraluminal o dispositivo médico de adventicio de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

25 1.8 Un método que comprende una combinación de los pasos

del método como se describió anteriormente bajo 1.6 y 1.7.

1.9 Un método para la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en asociación con la inserción o reparación de una derivación interior, preferiblemente un catéter de soporte grande, dentro de una vena o arteria, o tratamiento actual, en un sujeto en la necesidad del mismo, el cual comprende la administración al sujeto del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, como se describió anteriormente, o un suministro controlado a partir de un dispositivo o sistema médico de suministro de fármaco de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

Preferiblemente la invención se refiere a la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en pacientes con diálisis (por ejemplo, hemodiálisis).

1.10 Un método para la estabilización o reparación de aneurismas arteriales o venosos en un sujeto, que comprende el suministro controlado a partir de cualquier dispositivo basado en catéter, dispositivo médico intraluminal o dispositivo médico de adventicio de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

1.11 Un método para la prevención o tratamiento de hiperplasia anastómica en un sujeto que comprende el suministro controlado a partir cualquier dispositivo basado en catéter, dispositivo médico

intraluminal o dispositivo médico de adventicio de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

5 1.12 Un método para la prevención o tratamiento de arterias, por ejemplo, aórtica, anastomosis de desviación en un sujeto que comprende el suministro controlado a partir cualquier dispositivo basado en catéter, dispositivo médico intraluminal o dispositivo
10 médico de adventicio de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente.

 1.13 Un método como se definió en 1.9 a 1.12 asociado, simultáneamente o secuencialmente, con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del COMPUESTO I.
15 Preferiblemente el COMPUESTO I, se administra oralmente.

 Alternativamente, un método como se define en 1.9 a 1.12 puede estar asociado, simultáneamente o secuencialmente, con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del co-agente.

20 2.1 Un dispositivo o sistema de suministro de fármaco que comprende a) un dispositivo médico adaptado para aplicación o administración local en tubos huecos, por ejemplo, un dispositivo de
 suministro basado en catéter (por ejemplo, derivación interna, fístula, o catéter) o un dispositivo médico intraluminal o fuera de los
25 tubos huecos tal como un implante o una funda colocada dentro de la

cubierta externa, y b) una dosificación terapéutica del COMPUESTO I, opcionalmente en conjunción con una dosis terapéutica de uno o más de otros ingredientes activos, por ejemplo, como se describió anteriormente, cada uno siendo liberablemente fijo al dispositivo de suministro basado en catéter o dispositivo médico.

2.2 Un método como se definió aquí para uso en cualquier método como se definió bajo 1.1 a 1.12.

3.1 El uso del COMPUESTO I en cualquier método como se definió bajo 1.4, 1.6 o 1.9 opcionalmente en conjunción con uno u otros más co-agentes activos, o en la fabricación de un medicamento para uso en cualquier otro método como se definió bajo 1.4, 1.6 o 1.9 opcionalmente en conjunción con uno o más de otros co-agentes activos.

3.2 El uso de un COMPUESTO I, opcionalmente en combinación con un co-agente activo según definido aquí, en la fabricación de un dispositivo como se define aquí para uso en cualquier método como se definió bajo 1.1 a 1.12.

3.3 El uso de una derivación interna, fístula o catéter recubierto por, impregnado con o incorporando el COMPUESTO I (es decir, estando liberablemente fijo al dispositivo médico) como se describe aquí, para la fabricación de un medicamento para la prevención o reducción de disfunción de acceso vascular en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter dentro de una vena o arteria, en un sujeto en la necesidad del mismo.

4. Una composición farmacéutica para uso en cualquier método como se definió bajo 1.4, 1.6, o 1.9 que comprende el COMPUESTO I, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Dicho dispositivo o sistema de suministro local puede ser utilizado para reducir los daños vasculares aquí mencionados, por ejemplo, estenosis, restenosis, o restenosis dentro del stent, como un adjunto para los procedimientos de revascularización, desviación o injerto llevados a cabo en cualquier ubicación vascular incluyendo
10 arterias coronarias, arterias carótidas, arterias renales, arterias periféricas, arterias cerebrales o cualquier otra ubicación de arteria o vena, para reducir estenosis anastómica o hiperplasia, incluyendo en el caso de acceso por diálisis arterial-venosa con o sin politetrafluoroetileno o por ejemplo, injerto Gore-Tex y con o sin
15 aplicación de stent, o en conjunción con cualquier otro procedimiento de corazón o trasplante, o intervenciones vasculares congénitas. En una modalidad, la presente invención también proporciona un sistema o dispositivo de suministro de fármaco como se describió anteriormente adicionalmente comprendiendo una fuente para
20 suministrar una dosificación terapéutica de un compuesto un derivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibición mTOR o rapamicina, agonista del receptor EDG que tiene propiedades de depleción de linfocito, un inhibidor 2-cox, pimercrollimus, un inhibidor de citosina, un inhibidor de quimiocina, un agente proliferativo, una
25 estatina, una proteína, un factor de crecimiento o compuesto que

estimula la producción del factor de crecimiento que mejorará el re-
crecimiento endotelial del endotelio luminal, un inhibidor de
metaloproteinasa de matriz, un análogo de somatostatina, un
inhibidor de sintetasa de aldosterona o bloqueador del receptor de
5 aldosterona y un compuesto que inhibe el sistema renina-
angiotensina, o un anticuerpo que incluye cinasa de tirosina del
receptor PDGF o un compuesto que se une a PDGF o reduce la
expresión del receptor PDGF, por ejemplo, como se describió
anteriormente, un compuesto o anticuerpo que inhibe cinasa de
10 tirosina del receptor EGF o un compuesto que se une a EGF o reduce
la expresión del receptor EGF, por ejemplo, como se describió
anteriormente, un compuesto o anticuerpo que inhibe la cinasa de
tirosina del receptor VEGF o un receptor VEGF o un compuesto que
se une a VEGF, cada uno siendo liberablemente fijos al dispositivo
15 de suministro basado en catéter o dispositivo médico.

La reoclusión después de la aplicación del stent es debido a
ambos, la formación de lesión restenótica dentro de los límites del
stent y la remodelación constrictiva de ambos márgenes próximo y
distante del dispositivo o sistema de suministro local (por ejemplo,
20 stent). El COMPUESTO I es particularmente útil, debido a que
además reduce la remodelación constrictiva en ambos márgenes,
próximo y distante del dispositivo o sistema de suministro local (por
ejemplo, stent). Muchos compuestos (por ejemplo, sirolimus),
actualmente utilizado no inhibe significativamente dicha
25 remodelación constrictiva (la inhibición solamente es significativa

para el tamaño de lesión de la envoltura interna nueva). De esta manera, el COMPUESTO I proporciona una ventaja inesperada sobre los compuestos actualmente utilizados y el dispositivo y sistema de suministro local como se describe aquí recubierto por, impregnado con o incorporando el COMPUESTO I son particularmente útiles.

El COMPUESTO I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo será referido de aquí en adelante como "fármaco". Los otros ingredientes activos que pueden ser utilizados en conjunción con el COMPUESTO I como se describió anteriormente, serán denominados de aquí en adelante colectivamente como "adjunto". Fármaco(s) debería significar fármaco o fármaco+adjunto.

La administración local preferiblemente toma lugar en o cerca de los sitios de las lesiones vasculares.

La administración debe ser a través de una o más de las siguientes rutas: a través de catéter u otro sistema de suministro intravascular, intranasalmente, intrabronquialmente, intraperitonealmente o esofágica. Los tubos huecos incluyen vasos del sistema circulatorio tales como vasos sanguíneos (arterias o venas), lumen de tejido, trayectorias linfáticas, tracto digestivo incluyendo el canal alimenticio, tracto respiratorio, tubos del sistema excretor, tubos y conductos del sistema reproductor, tubos de las cavidades del cuerpo, etc. La administración o aplicación local del fármaco(s) facilita el suministro concentrado de dicho fármaco(s), logrando niveles de tejido en tejidos objetivo que no se obtienen de otra forma a través de otras rutas de administración. La

administración o aplicación local adicionalmente puede reducir el riesgo de toxicidad remota o sistémica. Preferiblemente la proliferación o migración del músculo liso son inhibidas o reducidas de acuerdo con la invención inmediatamente próxima o distante al
5 área localmente tratada o con el stent.

Medios para el suministro del fármaco(s) local a tubos huecos puede ser a través de suministro físico del fármaco(s) ya sea internamente o externamente al tubo hueco. El suministro del fármaco(s) local incluye sistemas de suministro por catéter,
10 dispositivos de inyección local, o sistemas o dispositivos internos. Dichos dispositivos o sistemas podrían incluir, pero no están limitado a, derivación interna, fistula, catéter, stents, fundas endoluminales, stents-injertos, liposomas, matrices de liberación controlada, pavimentación endoluminal polimérica, u otros dispositivos
15 endovasculares, partículas de suministro embólico, direccionamiento de células tal como suministro en base a afinidad, parches internos alrededor del tubo hueco, parches externos alrededor del tubo hueco, pliegue del tubo hueco, pavimentación externa, fundas de stent externo, y similares. Ver. Eccleston y otros (1995)
20 Interventional Cardiology Monitor 1:33-40-41 y Slepian, N.J. (1996) Interente. Cardiol. 1:103-116, o Regar E. Sianos G, Seruys PW. Desarrollo de stents y suministro de fármaco local. Br Med Bull 2001, 59:227-48 cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia. Preferiblemente el dispositivo o sistema de suministro cumple con
25 los requerimientos farmacológicos, farmacocinéticas y mecánicos.

Preferiblemente también es adecuado para la esterilización.

El stent de acuerdo con la invención puede ser cualquier stent, incluyendo stents auto-expandibles, o un stent que es radialmente expandible inflando un globo o expandiendo a través de un miembro
5 de expansión, o un stent que está expandido a través del uso de radio frecuencia lo cual provee calor para causar que el stent cambie su tamaño.

El suministro o aplicación del fármaco(s) puede ocurrir utilizando derivación interna, fístula, stents o fundas o cubiertas. Un
10 stent compuesto de o cubierto con un polímero u otros materiales biocompatibles, por ejemplo, cerámica, por ejemplo, cerámica nanoporosa, dentro del cual el fármaco(s) ha sido impregnado o incorporado puede ser utilizado. Dichos stents pueden ser biodegradables o pueden ser hechos de metal o aleación, por
15 ejemplo, Ni y Ti, u otra sustancia adecuada cuando se pretende el uso permanente. El fármaco(s) también puede estar atrapado dentro del metal del stent o cuerpo del injerto el cual ha sido modificado para contener microporos o canales. También el recubrimiento luminal o abluminal o funda externa hecha de polímero u otros
20 materiales biocompatibles, por ejemplo, como se describió anteriormente, que contiene el fármaco(s) también puede ser utilizado para suministro local.

Por "biocompatible" se quiere dar a entender un material que no requiere o requiere la reacción tejido negativo mínima incluyendo,
25 por ejemplo, formación de trombo y/o inflamación.

Los stents pueden ser comúnmente utilizados como una estructura tubular izquierda dentro del lumen de un conducto o vaso para liberar una obstrucción. Deben ser insertados dentro del conducto del lumen en una forma no expandida y son entonces
5 expandidos autónomamente (stents auto-expandibles) o con la ayuda de un segundo dispositivo *in situ*, por ejemplo, un globo de angioplastia montado en el catéter el cual se infla dentro del vaso con estenosis o pasaje del cuerpo con el fin de interrumpir las obstrucciones asociadas con los componentes de las paredes del
10 vaso y obtener un lumen alargado. Alternativamente, los stents que están siendo fácilmente deformados a una temperatura más baja que van a ser insertados en los tubos huecos pueden ser utilizados: después de la implementación en el sitio, dichos stents recuperan sus formas originales y ejercen una fuerza retentiva y ligera en la
15 pared interna de los tubos huecos, por ejemplo, del esófago o traquea.

Por ejemplo, el fármaco(s) puede estar incorporado dentro o fijo al stent (o al derivación interna, fistula o catéter) en un número de formas y utilizar cualesquiera materiales biocompatibles; puede
20 ser incorporado dentro, por ejemplo, un polímero o matriz polimérica u rociado sobre la superficie externa del stent. Una mezcla del fármaco(s) y el material polimérico puede ser preparada en un solvente o una mezcla de solventes y aplicada a las superficies de los stents también a través de recubrimiento por inmersión,
25 recubrimiento con cepillo y/o recubrimiento por inmersión/giro, el

solvente(s) permitiendo que se evapore para dejar una película con el fármaco(s) atrapado. En el caso de stents en donde el fármaco(s) es suministrado a partir de microporos, puntales o canales, una solución de un polímero puede adicionalmente ser aplicado como una
5 capa externa para controlar la liberación del fármaco(s); alternativamente, el fármaco puede estar comprendido en los microporos, puntales o canales y el adjunto puede ser incorporado en la capa externa, o viceversa. El fármaco también puede ser adherido a una capa interna del stent (derivación interna, fístula o
10 catéter) y el adjunto en una capa exterior, o viceversa. El fármaco(s) también puede estar unido a través de un enlace covalente, por ejemplo, ésteres, amidas o anhídros, a la superficie del stent (o del derivación interna, fístula o catéter), involucrando derivatización química. El fármaco(s) también puede ser incorporado en una
15 cubierta de cerámica porosa biocompatible, por ejemplo, una cubierta de cerámica nanoporosa. El dispositivo médico de la invención está configurado para liberar el co-agente activo concurrente con o subsiguiente a la liberación del agente activo.

Ejemplos de materiales poliméricos incluyen materiales
20 biodegradables hidrofílicos, hidrofóbicos, o biocompatibles, por ejemplo, ácidos policarboxílicos; polímeros celulósicos; almidón; colágeno; ácido hialurónico; poliésteres o copoliésteres basados en lactona, por ejemplo, polilactida; poliglicolida; polilactida-glicolida; policaprolactona; policaprolactona-glicolida; poli(hidroxibutirato);
25 poli(hidroxi valerato); polihidroxi(butirato-co-valerato); poliglicolida-

co-trimetilen carbonato; poli(diaxanona); poliortoésteres; polianhídridos; poliaminoácidos; polisacáridos; polifosfoéteres; polifosfoéster-uretano; policianoacrilatos; polifosfacenos; copolímeros de poli(éter-éster), por ejemplo, PEO-PLLA, fibrina; 5 fibrinógeno; o mezclas de los mismos; y materiales no degradantes biocompatibles, por ejemplo, poliuretano; poliolefinas; poliésteres; poliamidas; policaprolactama; poliimida; cloruro de polivinilo; éter metílico de polivinilo; alcohol polivinílico o alcohol vinílico/copolímeros de olefina, por ejemplo, alcohol 10 vinílico/copolímeros de etileno; poliacrilonitrilo; copolímeros de poliestireno de monómeros de vinilo con olefinas, por ejemplo, copolímeros de estireno acrilonitrilo, copolímeros de etileno metil metacrilato; polidimetilsiloxano; poli(etilen-vinilacetato); polímero o copolímeros basados en acrilato, por ejemplo, polibutilmetacrilato; 15 poli(hidroxietyl metilmetacrilato); polivinil pirrolidona; polímeros fluorinados tales como politetrafluoroetileno; ésteres de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, nitrato de celulosa o propionato de celulosa; o mezclas de los mismos.

Cuando se utiliza una matriz polimérica, puede comprender 2 20 capas, por ejemplo, una capa base en la cual el fármaco(s) está/están incorporados, por ejemplo, etilen-co-vinilacetato y polibutilmetacrilato y una cubierta superior, por ejemplo, polibutilmetacrilato, el cual está libre de fármaco(s) y actúa como un control de difusión del fármaco(s). Alternativamente, el fármaco 25 puede estar comprendido en la capa base y el adjunto puede ser

incorporado en la capa exterior, o viceversa. El grosor total de la matriz polimérica puede ser de aproximadamente 1 a 20 μ o mayor.

De acuerdo con el método de la invención o en el dispositivo o sistema de la invención, el fármaco(s) puede extraerse pasivamente, 5 activamente, o bajo activación, por ejemplo, activación por luz.

El fármaco(s) se extrae del material polimérico o del stent, de la derivación interna, fístula o catéter, a través del tiempo y entrar en los tejidos circundantes, por ejemplo, hasta aproximadamente 1 mes a un año. El suministro local de acuerdo con la presente 10 invención permite la alta concentración del fármaco(s) en el sitio de la enfermedad con una baja concentración del compuesto circulante. La cantidad de fármaco(s) utilizada para aplicaciones de suministro local variarán dependiendo de los compuestos utilizados, la condición que se va a tratar, y el efecto deseado. Para propósitos de 15 la invención, una cantidad terapéuticamente efectiva será administrada; por ejemplo, el dispositivo o sistema de suministro del fármaco está configurado para liberar el agente activo y/o el co-agente activo a una velocidad de 0.001 a 800 μ g/día, preferiblemente de 0.001 a 200 μ g/día. Por cantidad terapéuticamente efectiva está 20 hecha para una cantidad suficiente para inhibir proliferación celular y dando como resultado la prevención y el tratamiento del estado de la enfermedad. Específicamente, para la prevención o tratamiento de problemas vasculares, por ejemplo, después de la revascularización, o tratamiento antitumor, el suministro local puede requerir menos 25 compuesto que la administración sistémica.

La presente invención se refiere a un método para la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter, preferiblemente un catéter de soporte grande, o el
 5 tratamiento actual, dentro de una vena en un mamífero, particularmente un ser humano, el cual comprende administrar al sujeto N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina (COMPUESTO I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de
 10 aproximadamente 0.1 mg a 2400 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 1000 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 600 mg.

La presente invención además se refiere a un método para la prevención o reducción de disfunción de acceso vascular en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter, preferiblemente un catéter de soporte grande, o el
 15 tratamiento actual, dentro de una vena en un mamífero, particularmente un ser humano, el cual comprende administrar al sujeto N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina (COMPUESTO I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de
 20 aproximadamente 0.1 mg a 2400 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 1000 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 600 mg durante un período de tratamiento
 25 de por lo menos una semana, preferiblemente por lo menos dos

semanas, en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter, preferiblemente un catéter de soporte grande, o tratamiento actual.

Una cantidad de dosis diaria preferida del COMPUESTO I para
5 uso en la presente invención es de aproximadamente 0.1 mg a 2400 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 1000 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 600 mg. Una cantidad de dosis diaria más preferida del COMPUESTO I para uso en la presente invención es de aproximadamente 50 mg a 600 mg.
10 Particularmente preferida es una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 100 mg a 200 mg del COMPUESTO I para uso en la presente invención.

Un período de tratamiento contemplado para uso en la presente invención es de aproximadamente 85 días en asociación con la
15 inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter. Un período de tratamiento contemplado para uso en la presente invención es de aproximadamente 70 días en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter o tratamiento actual. Un período de tratamiento adicional
20 para uso en la presente invención es de aproximadamente 50 días en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter o tratamiento actual. Un período de tratamiento preferido para uso en la presente invención es de aproximadamente 28 días en asociación con la inserción o reparación de una
25 derivación interna, fístula o catéter o tratamiento actual. Un período

de tratamiento contemplado adicional para uso en la presente invención es de 14 días en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter o tratamiento actual.

Un método preferido de uso en la invención actual es un
5 método para prevenir o reducir trombosis vascular y/o falla de fístula y/o falla de derivación y/o coagulación del acceso vascular y/o estenosis y/o restenosis y/o la necesidad de descoagular una derivación coagulada del acceso interior, fístula o catéter asociado con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o
10 catéter, o tratamiento actual, en pacientes con diálisis.

Un método preferido de uso en la invención actual es un método para prevenir o reducir trombosis vascular y/o falla de fístula y/o falla de derivación y/o coagulación del acceso vascular y/o estenosis y/o restenosis y/o la necesidad de descoagular una
15 derivación coagulada del acceso interior, fístula o catéter asociado con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter, o tratamiento actual, en pacientes con cáncer.

Un método preferido de uso en la invención actual es un método para prevenir o reducir trombosis vascular y/o falla de
20 fístula y/o falla de derivación y/o coagulación del acceso vascular y/o estenosis y/o restenosis y/o la necesidad de descoagular una derivación coagulada del acceso interior, fístula o catéter asociado con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter, o tratamiento actual, en pacientes con nutrición parenteral
25 total (TPN).

Un método preferido de uso en la invención actual es un método para prevenir o reducir trombosis vascular y/o falla de fístula y/o falla de derivación y/o coagulación del acceso vascular y/o estenosis y/o restenosis y/o la necesidad de descoagular una derivación coagulada del acceso interior, fístula o catéter asociado con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter, o tratamiento actual, en pacientes con una condición subyacente que puede predisponer a una respuesta vascular acelerada o retardada del daño, por ejemplo, en pacientes con diálisis.

Finalmente, esta invención se refiere al uso de un desviador interno, fístula o catéter recubierto por el COMPUESTO I (es decir, estando liberablemente fijo al dispositivo médico) como se describe en la presente, para la fabricación de un medicamento para la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter dentro de una vena, en un mamífero en la necesidad del mismo.

Por la frase "prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter" como se utiliza aquí, se quiere dar a entender que la incidencia de trombosis vascular y/o falla de fístula y/o falla de derivación y/o coagulación del acceso vascular y/o estenosis y/o restenosis y/o la necesidad de descoagular una derivación coagulada del acceso interior, fístula o catéter en

pacientes tratados con el COMPUESTO I recolectados a través del período de observación son prevenidos o reducidos en comparación con pacientes no tratados.

Por la frase "en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter" como se utiliza aquí, se quiere dar a entender el tratamiento con el COMPUESTO I puede comenzar inmediatamente, por ejemplo, dentro de las 4 a 8 horas, después de la inserción o reparación de la derivación interna, fístula o catéter, o tratamiento actual, tal como tratamiento con diálisis; dentro de los pocos días, por ejemplo, aproximadamente 7 días, preferiblemente alrededor de 1 o 2 días, después de la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter o tratamiento actual, tal como tratamiento por diálisis; o durante un período de días, por ejemplo alrededor de 30 días, preferiblemente alrededor de 14 días, preferiblemente alrededor de 7 días, antes de la inserción o reparación de la derivación interna, fístula o catéter, o tratamiento actual, tal como tratamiento por diálisis. También se contempla dentro de la frase "en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter" un protocolo de dosificación en el cual una dosis o varias dosis, son saltadas, por ejemplo, en la mañana de o en el día de la inserción o reparación de la derivación interna, fístula o catéter" es un protocolo de dosificación en el cual un día del tratamiento del fármaco o varios días del tratamiento del fármaco, son saltados.

Por el término "tratamiento" y derivados del mismo, se quiere

dar a entender terapia profiláctica y terapéutica.

Se incluye en el término "tratamiento", cuando se utiliza aquí para referirse a procedimientos quirúrgicos, son procedimientos seleccionados de cirugía de acceso, colocación de fístula o derivación, inserción de catéter, tratamiento de la enfermedad actual, tal como tratamiento con diálisis, y descoagulación de una derivación del acceso, fístula o catéter. Además, tratamiento para el acceso de inserción también incluye reparación/revisión del acceso. Por ejemplo, un paciente experimentando una falla en una derivación del acceso de diálisis tendrá el acceso reparado, por ejemplo, a través de angioplastia.

Por el término "recolectado a través del período de observación" como se utiliza aquí, se quiere dar a entender un período de hasta o aproximadamente 12 meses, preferiblemente 12 meses.

El COMPUESTO I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, muestra una inesperada alta potencia para prevenir o eliminar disfunción del acceso vascular debido a su actividad multifuncional inesperada, y su actividad en diferentes aspectos de disfunción del acceso vascular tal como el estrechamiento del lumen, proliferación y migración de las células del músculo liso, acumulación de la matriz extracelular, engrosamiento intimal, angiogénesis dentro de la envoltura interna nueva y adventicia, reclutamiento de leucocito, impartición de tráfico de leucocito, activación de macrófago, la capa de célula del macrófago

recubriendo el material del injerto PTFE, activación de citosinas y factores de estimulación del crecimiento, hiperplasia de la envoltura interna nueva venosa (VNH), trombosis, estenosis (por ejemplo, en la anastomosis arterial o venosa), infección relacionada con catéter en
5 hemodiálisis, congestión de bilis, inflamación y oclusión eventual en el árbol biliar, hipertrofia de la pared vascular, remodelación hipertrópica (Mann MJ (Curr Cardiol Rep Enero 2000;2(1):29-33)).

La invención se refiere a dicho método en donde una dosis diaria de 0.1 mg a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 10
10 mg a 600 mg, más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a 200 mg del COMPUESTO I de mesilato se administró.

Sin elaboración adicional, se cree que uno con experiencia en la técnica puede, utilizando la descripción anterior, utilizar la presente invención a su completa extensión. Los siguientes ejemplos
15 están, por lo tanto, contruidos meramente como ilustrativos y no una limitación del alcance de la presente invención en ninguna forma.

Las combinaciones preferidas son aquellas que comprenden el COMPUESTO I en conjunción o asociación con un compuesto que
20 tiene propiedades antiproliferativas, por ejemplo, taxol, paclitaxel, docetaxel, una epotilona, un inhibidor de cinasa de tirosina, un inhibidor de cinasa de tirosina del receptor VEGF, un inhibidor del receptor VEGF, un compuesto que se une a VEGF, un agente inhibidor mTOR, por ejemplo, derivados de rapamicina, por ejemplo,
25 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, un compuesto que tiene propiedades

anti-inflamatorias, por ejemplo, un esteroide, un inhibidor de ciclooxigenasa, combinación del COMPUESTO I con un compuesto que tiene propiedades anti-inflamatorias tiene efectos particularmente benéficos cuando se utiliza en el tratamiento o
5 prevención de restenosis en pacientes diabéticos.

La utilidad del fármaco(s) puede ser demostrada en métodos de pruebas con animales así como en clínica, por ejemplo, de acuerdo con los métodos aquí anteriormente descritos.

10

EJEMPLO 1

Inhibición de formación de lesión de la envoltura interna nueva en el modelo de lesión de globo de la arteria carótida de rata en el día 28

15

Numerosos compuestos han venido mostrando que inhiben la formación de la lesión en la envoltura interna a 2 semanas en el modelo de carótida inflamada de rata, mientras que solamente algunos compuestos probaron ser efectivos a las 4 semanas.

20

Los compuestos de la fórmula I se probaron en el siguiente modelo de rata.

25

Las ratas se dosificaron con placebo o un compuesto de la fórmula I. La dosificación diaria inicio 3 días antes de la cirugía y continuó durante 31 días. Las arterias carótidas de las ratas se lesionaron con un globo utilizando un método descrito por Clowes y otros, Lab. Invest. 1983; 49; 208-215. Después del sacrificio a los 28

días después de la lesión con globo, las arterias carótidas se removieron y procesaron para evaluación histológica y morfométrica. En este ensayo el COMPUESTO I, significativamente reduce la formación de la lesión de la envoltura interna a 28 días después de la lesión con globo cuando se administró a una dosis de 0.2 a 3.5 mg preferiblemente 0.5 a 2.0 mg/kg. Por ejemplo el COMPUESTO I administrado a 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg, el por ciento de inhibición es similar a las tres dosis: la inhibición es de 17% a la dosis más baja (0.5 mg/kg) y 37% a la dosis más alta (2.0 mg/kg). El COMPUESTO I tiene el efecto benéfico de inhibir lesiones a las 4 semanas después de la aplicación de globo inflado.

EJEMPLO 2

Inhibición de restenosis (por ejemplo, restenosis En-stent) a 28 días en el modelo de stent ilíaco de conejo

Un procedimiento de angioplastia combinada y de aplicación de stent se llevó a cabo en arterias ilíacas de conejo Blanco de Nueva Zelanda. La sesión con globo de la arteria ilíaca se llevó a cabo inflando un globo de angioplastia de 3.0 x 9.0 mm en la porción media de la arteria después se "tiró" el catéter hasta la longitud del globo. La lesión con globo se repitió 2 veces, y un stent de 3.0 x 12 mm se movilizó a 6 atm durante 30 segundos en la arteria ilíaca. La lesión de globo y la colocación del stent entonces se llevaron a cabo en la arteria ilíaca contralateral en la misma manera. Se llevó a cabo

la utilización de un angiograma post-stent. Todos los animales recibieron 40 mg/día de aspirina oral como terapia anti-plaqueta y se alimentaron con comida para conejo baja en colesterol estándar. Veintiocho días después de la aplicación del stent, los animales se
5 anestesiaron y sacrificaron y el árbol arterial se inundó a 100 mmHg con Ringer lactado durante varios minutos, después se inundó con 10% de formalina a 100 mmHg durante 15 minutos. La sección vascular entre la aorta distal y las arterias femorales próximas se extirparon y se lavaron de tejido periadventicial. La sección con el
10 stent de la arteria se embebió en plástico y las secciones se tomaron de las porciones próxima, media y distal de cada stent. Todas las secciones se tiñeron con heamotixlin-eosina y tintes pentacromo Movat. La planimetría computarizada se llevó a cabo para determinar el área de la lámina elástica interna (IEL), la lámina elástica interna
15 (EEL) y lumen. La envoltura interna nueva y el grosor de la envoltura interna nueva se midieron ambas a y entre los puntales del stent. El área del vaso se midió como el área dentro de EEL. Los datos se expresaron como la media $\pm$ SEM. El análisis estadístico de los datos histológicos se logró utilizando análisis de variación (ANOVA) debido
20 al hecho de que dos arterias con el stent se midieron por animal con una media generada por animal. Una $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

El COMPUESTO I se administró oralmente a través de alimentación por sonda gástrica a 30 mg/kg una vez al día durante 3
25 días antes de la aplicación del stent hasta el día 27 después de la

aplicación del stent. En este modelo, el tratamiento con los compuestos de la fórmula I dio como resultado una reducción marcada en el alcance de la formación de la lesión restenótica comparada con el tratamiento con placebo: por ejemplo, el
5 tratamiento con el COMPUESTO I produce una reducción importante en el promedio del grosor de la envoltura interna nueva (29% de reducción; $P<0.0001$), el área de la envoltura interna nueva (17% de reducción $P<0.04$) y porcentaje de estenosis arterial (17% de reducción $P<.0002$).

10 El tratamiento con el COMPUESTO I no dio como resultado diferencias en el área EEL comparado con el control, indicando que el tratamiento no estuvo asociado con ya sea la remodelación constrictiva o la expansión arterial de tipo aneurisma. Existe una formación de la envoltura interna nueva extensiva en animales
15 tratados con placebo a los 28 días, con las lesiones consistiendo de abundantes células del músculo liso en la matriz de proteoglican/colágeno y aparente curación endotelial completa. En los segmentos arteriales de los animales tratados con el COMPUESTO I, la intima está bien curada, caracterizada por una
20 envoltura interna nueva compacta que consiste de células del músculo liso y endotelio completamente cubriendo la superficie del lumen sobre puntales del stent y entre los puntales.

El COMPUESTO I suprime el crecimiento de la envoltura interna nueva dentro del stent y la remodelación (por ejemplo,
25 remodelación hipertrópica), el depósito de fibrina reducido, y está

asociado con la curación de la envoltura interna nueva y endotelial en arterias ilíacas de conejo. De esta manera, el COMPUESTO I es útil como un eluyente-recubrimiento de stent y/o como un adjunto oral para stents que eluyen este y otros co-agentes activos.

5 El siguiente ejemplo es ilustrativo de la invención sin limitantes.

EJEMPLO 3

10 El stent se fabricó de acero inoxidable 316LS médico y se compone de una serie de anillos cilíndricamente orientados alineados a lo largo de un eje longitudinal común. Cada anillo consiste de 3 barras de conexión y 6 elementos de expansión. El stent es premontado en un sistema de suministro. El agente activo,
15 por ejemplo, el COMPUESTO I (0.50 mg/kg) opcionalmente junto con 2,6-di-ter-butil-4-metilfenol (0.001 mg/ml), se incorporó en una matriz de polímero en base a copolímero de alcohol etilen-vinílico semi-cristalino. El stent está recubierto con esta matriz.

20

EJEMPLO 4

Un stent se pesó y después se montó para el recubrimiento. Mientras el stent está rotando, una solución de glicolida de polilactida, 0.70 mg/ml del COMPUESTO I, 0.0015 mg/ml y 1 mg/ml
25 de inhibidor disuelto en cinasa de tirosina en una mezcla de metanol

y tetrahidrofurano se roció sobre éste. El stent recubierto se removió de la aspersión y se dejó secar al aire. Después de pesarlo se determinó la cantidad del recubrimiento del stent.

5

EJEMPLO 5

Estabilidad del COMPUESTO I en polímeros farmacéuticamente aceptables a la temperatura del cuerpo y liberación del COMPUESTO I de recubrimientos de polímero

10 Cuatro piezas de 2 cm de stents recubiertos como se describió anteriormente se colocaron en 100 ml de solución de regulador de pH de fosfato (PBS) teniendo un pH de 7.4. Otras cuatro piezas de cada serie se colocaron en 100 ml de glicol polietilénico (PEG)/solución de agua (40/60 v/v, MW de PEG=400). Las piezas del stent se
15 incubaron a 37°C en un agitador. El regulador de pH y las soluciones de PEG se cambiaron diariamente y se llevaron a cabo diferentes ensayos en la solución para determinar las concentraciones del COMPUESTO I liberado. Dichos ensayos pueden mostrar una liberación del COMPUESTO I estable de stents recubiertos durante
20 más de 45 días. Por el término "liberación del COMPUESTO I estable", se quiere dar a entender que menos de 10% de variación en la velocidad de liberación del fármaco. Las técnicas de liberación controlada utilizadas por la persona con experiencia en la técnica permiten una inesperada fácil adaptación de la velocidad de
25 liberación del COMPUESTO I requerida. De esta manera, al

seleccionar las cantidades apropiadas de reactivos en la mezcla de recubrimiento es posible fácilmente controlar la bioefectividad de los stents recubiertos del COMPUESTO I. Dependiendo de la clase de tecnología de recubrimiento utilizada, el fármaco puede ser extraído del recubrimiento pasivamente, activamente o a través de activación por luz.

La liberación del COMPUESTO I en plasma también puede ser estudiada. Se pusieron piezas de 1 cm de un stent recubierto en 1 ml de plasma humano acidificado con citrato (de Helena Labs.), el cual está en una forma liofilizada y se reconstituye a través de la adición de 1 ml de agua desionizada estéril. Tres grupos de soluciones de plasma de stent se incubaron a 37°C y el plasma se cambió diariamente. En un estudio separado, se encontró que el COMPUESTO I en plasma humano fue estable a 37°C durante 72 horas. El ensayo de cinasa de tirosina del receptor estimulado por PDGF se realizó en la última pieza de cada muestra para determinar la actividad del COMPUESTO I. La inhibición de la actividad de cinasa de tirosina del receptor estimulado por PDGF *in vitro* se midió en inmunocomplejos del receptor PDGF de células BALB/c3T3, analógicamente al método descrito por E. Andrejauskas-Buchdunger y U. Regenass en Cancer Research 52, 5353-5358 (1992). Dichos ensayos pueden mostrar que la actividad del COMPUESTO I liberado del stent después de 45 días es aún de 91% de aquel de la actividad normal del COMPUESTO I. En el mismo ensayo, el COMPUESTO I libre muestra una fuerte disminución de su actividad día con día.

Estos ensayos pueden probar la inesperada alta estabilidad del COMPUESTO I en recubrimientos de polímero.

EJEMPLO 6

5 Ejemplos de combinaciones sinérgicas

Experimentos adicionales similares al ejemplo 1 revelaron las combinaciones sinérgicas cuando el COMPUESTO I se utiliza en conjunción con varios agentes como se mencionó ahí.

10 Los puntos de datos que abarcaron el IC50 de los agentes solos o en combinación se capturaron dentro del programa CalcuSyn (CalcuSyn, Biosoft, Cambridge UK). Este programa calcula un índice de combinación no exhaustivo (CI), cuyo valor es indicativo de la interacción de los dos compuestos, en donde CI aproximadamente 1
15 representa efectos cerca de aditivos; 0.85 – 0.9 indica un sinergismo ligero y un valor por debajo de 0.85 indica sinergia.

Un C.I. de 0.3 ± 0.03 fue obtenido para la combinación de STI571 y Taxol® y un C.I. de 0.4 ± 0.04 para la combinación de STI571 y doxorubicina. El sinergismo ligero o sinergia puede ser
20 observado con Taxol, doxorubicina, Vinblastina y varios otros componentes como se describe anteriormente. Las combinaciones especialmente mostraron un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo, con respecto al alentamiento, arresto o reversión de arterioesclerosis, trombosis, disfunción del acceso vascular,
25 restenosis y/o enfermedades inflamatorias, pero también en efectos

sorprendentemente benéficos adicionales, por ejemplo, permitiendo menos efectos laterales, una calidad mejorada de vida y una disminución de mortalidad y morbosidad, comparado con una monoterapia aplicada a solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la combinación.

EJEMPLO 7

La eficacia del método inventado para la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en asociación con la inserción de un catéter interno dentro de la vena de un paciente se demostró a través de lo siguiente.

Ciento cincuenta pacientes de diálisis prospectos, quienes experimentaron una inserción exitosa de un catéter de soporte grande, interno, dentro de una vena se seleccionaron para el estudio. Estos pacientes se dividieron en dos grupos, y ambos grupos no difirieron significativamente en cuanto a sexo, distribución de condición vascular o condición de las lesiones después de la inserción. Un grupo (alrededor de 50 pacientes) recibe el COMPUESTO I en un dosis diaria de 400 mg (de aquí en adelante identificado como grupo 1), y otro grupo (alrededor de 100 pacientes) no recibió el COMPUESTO I (de aquí en adelante identificado como grupo H). Además, a los pacientes también se les puede dar un antagonista de calcio, nitratos, agentes anti-plaquetas, angiotensina ACEi que convierte inhibidores de enzima, bloqueadores del receptor

de angiotensina ARBs, o estatinas. Estos fármacos se administraron durante 3 meses consecutivos después de la inserción del catéter.

Los datos clínicos recolectados a través del período de observación de 6 meses demostró la eficacia de 3 meses del
5 COMPUESTO I para la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en pacientes después de la inserción de catéter.

EJEMPLO 8

10 La eficacia del método inventado para la prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en asociación con la inserción de un catéter interno dentro de la vena de un paciente se demostró a través de la metodología como se describe por el *Dr. Brunett S. Nelly y Col.*, (Kidney International Volumen 62; Tema 6;
15 Página 2272 – Diciembre del 2002) la cual se incorpora en la presente solicitud por referencia.

20

25

REIVINDICACIONES

1. El uso de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benozilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una forma de sal o cristal
5 farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de una composición farmacéutica para la estabilización de placas vulnerables en vasos sanguíneos de un sujeto con la necesidad de dicha estabilización o para la prevención o reducción de la disfunción del acceso vascular en asociación con la inserción o
10 reparación de una derivación interna, fístula o catéter en un sujeto con la necesidad del mismo.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para usarse junto con uno o más co-agentes activos.

3. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde
15 N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benozilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina está en la forma de sal de metansulfonato.

4. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benozilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una sal o cristal farmacéuticamente
20 aceptable de la misma se administra en una dosis diaria de 10 mg a 1000 mg.

5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benozilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una sal
25 farmacéuticamente aceptable se administra alrededor de 7 días antes

de la colocación del acceso.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la disfunción del acceso vascular se selecciona de coagulación del acceso vascular, disfunción del
5 acceso vascular asociada con hemodiálisis y trombosis vascular.

7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dosificación se administra oralmente.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto se selecciona de un paciente con
10 diálisis, por ejemplo, paciente con hemodiálisis, un paciente con cáncer, o un paciente que recibe nutrición parenteral total.

9. Un dispositivo o sistema de suministro de fármaco que comprende:

i) un dispositivo médico adaptado para aplicación o
15 administración local en tubos huecos y

ii) una dosis terapéutica de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable de la misma estando
liberablemente fijada al dispositivo o sistema de suministro del
20 fármaco.

10. Un dispositivo o sistema de suministro de fármaco que comprende:

i) un dispositivo médico adaptado para aplicación o
administración local en tubos huecos y

25 ii) una dosis terapéutica de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-

benozilamido]-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

- iii) una dosis terapéutica de uno o más co-agentes activos seleccionados de un derivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibición mTOR o rapamicina, un agonista del receptor EDG que**
5 tiene propiedades de depleción de linfocito, un inhibidor cox-2, pimecrolimus, un inhibidor de citosina, un inhibidor de quimiocina, un agente antiproliferativo, una estatina, una proteína, un factor de crecimiento o compuestos que estimulan la producción del factor de
10 crecimiento que mejorará el re-crecimiento endotelial del endotelio luminal, un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, un análogo de somatostatina, un inhibidor de sintetasa de aldosterona o bloqueador del receptor de aldosterona y un compuesto que inhibe el sistema de renina-angiotensina,
15 cada uno estando liberablemente fijado al dispositivo o sistema de suministro del fármaco.

11. Un dispositivo o sistema de suministro de fármaco de acuerdo con la reivindicación 10, en donde un o más de los co-agentes activos se selecciona de un inhibidor de calcineurin, ácido
20 micofenólico, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, rapamicina y midostaurina o una sal de la misma o profármaco de la misma.

12. El uso de un dispositivo o sistema de suministro de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, para estabilizar plaquetas vulnerables en vasos sanguíneos, para la
25 prevención o reducción de disfunción del acceso vascular en

asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter en un paciente en la necesidad del mismo.

13. El uso de un dispositivo o sistema de suministro de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, para la
5 prevención o el tratamiento de proliferación o mitigación de células del músculo liso en tubos huecos o proliferación de célula incrementada o apoptosis disminuida o deposición de matriz incrementada en un sujeto con la necesidad del mismo.

14. Un método para la prevención o reducción de la disfunción
10 del acceso vascular en asociación con la inserción o reparación de una derivación interna, fístula o catéter o tratamiento actual en un sujeto en la necesidad del mismo, el cual comprende la administración de un suministro controlado a partir de un dispositivo o sistema médico de suministro de fármaco de una cantidad
15 terapéuticamente efectiva de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en conjunción con uno o más co-agentes activos.

15. Un método para la prevención o tratamiento de
20 proliferación o mitigación de células del músculo liso en tubos huecos, o proliferación de célula incrementada o apoptosis disminuida o deposición de matriz incrementada en un sujeto con la necesidad del mismo, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente efectiva de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-
25 metil)-benzilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina o una

forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente junto con una dosis terapéutica de uno o más co-agentes activos seleccionados de un derivado de rapamicina que tiene propiedades de inhibición mTOR o rapamicina, un agonista del
5 receptor EDG que tiene propiedades de depleción de linfocito, un inhibidor cox-2, pimecrolimus, un inhibidor de citosina, un inhibidor de quimiocina, un agente antiproliferativo, una estatina, una proteína, un factor de crecimiento o compuestos que estimula la producción del factor de crecimiento que mejorará el re-crecimiento
10 endotelial del endotelio luminal, un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, un análogo de somatostatina, un inhibidor de sintetasa de aldosterona o bloqueador del receptor de aldosterona y un compuesto que inhibe el sistema de renina-angiotensina.

15

20

25

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only	
PCT/EP U 3 / 0 2 0 2 8	
International Application No.	
27 FEB 2003	27. 02 2003
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4-32375A	
Box No. I TITLE OF INVENTION N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine coated stents	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)			
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> PRESCOTT, Margaret Fomey 2 Farview Road Millburn, NJ 07041 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> FELDMAN, David Louis 945 Lincoln Place Teaneck, NJ 07666 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☐ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ GB United Kingdom | ☐ MZ Mozambique | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GD Grenada | ☐ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GE Georgia | | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GH Ghana | | ☒ ZW Zimbabwe |

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

- ☒ NI Nicaragua (from 8 March 2002)
- ☐ ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(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 of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

RO/E

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
- (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 28 February 2002 (28.02.02)	60/360,254	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

☒	Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐	Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐	Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐	Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐	Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		Number of items
(a) In paper form, the following number of sheets:		1. ☒ fee calculation sheet		1
request (including declaration sheets)	: 6	2. ☐ original separate power of attorney		:
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	: 30	3. ☐ original general power of attorney		:
claims	: 4	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171		2
abstract	: 1	5. ☐ statement explaining lack of signature		:
drawings	: 0	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)		1
Sub-total number of sheets	: 41	7. ☐ translation of international application into (language):		:
sequence listings	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		:
tables related thereto	:	9. ☐ sequence listings in computer readable form (Indicate type and number of carriers)		:
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		:
Total number of sheets	: 41	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		:
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column		:
(i) ☐ sequence listings		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (Indicate type and number of carriers)		:
(ii) ☐ tables related thereto		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)		:
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)		:
(i) ☐ sequence listings		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column		:
(ii) ☐ tables related thereto		11. ☐ other (specify):		:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the				
☐ sequence listings:				
☐ tables related thereto:				
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)				

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
The representative

25.02.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	27 FEB 2003	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 September 2003 (04.09.2003) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/072159 A1

- (51) International Patent Classification: A61L 31/16, (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4003 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP03/02028 ✓
- (22) International Filing Date: 27 February 2003 (27.02.2003) ✓
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- ✓ (30) Priority Data: 60/360,254 28 February 2002 (28.02.2002) US
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).
- (71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): PRESCOTT, Margaret, Forney [US/US]; 2 Farview Road, Millburn, NJ 07041 (US). FELDMAN, David, Louis [US/US]; 945 Lincoln Place, Teaneck, NJ 07666 (US).
- Published:
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/072159 A1

(54) Title: N-[5-[4-(4-METHYL-PIPERAZINO-METHYL)-BENZOYLAMIDO]-2-METHYLPHENYL]-4-(3-PYRIDYL)-2-PYRIMIDINE-AMINE COATED STENTS

(57) Abstract: The invention relates to the local administration of N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine or a pharmaceutically acceptable salt or crystal form thereof, optionally in conjunction with one or more other active ingredients, and a device adapted for such local administration.

PATENT CO PERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32375A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 02028	International filing date (day/month/year) 27/02/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/02/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished
2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).
3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).
4. With regard to the title,
- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the abstract,
- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.
- ☐ as suggested by the applicant.
- ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
- ☐ because this figure better characterizes the invention.
- ☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02028

①
76

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L31/16 A61L29/16 A61K31/502		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L A61K C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, COMPENDEX, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MYLLARNIEMI MARJUKKA ET AL: "Selective tyrosine kinase inhibitor for the platelet-derived growth factor receptor in vitro inhibits smooth muscle cell proliferation after reinjury of arterial intima in vivo." CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY, vol. 13, no. 2, April 1999 (1999-04), pages 159-168, XP008018230 ISSN: 0920-3206 abstract page 164, left-hand column -page 165, right-hand column, paragraph 1 page 166, right-hand column, paragraph 2 -page 167, left-hand column, paragraph 1 -/- <i>quite close for resubmission</i>	1-21
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 June 2003		Date of mailing of the international search report 25/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muñoz, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/02028

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 03854 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); BUEGER HANS MICHA) 28 January 1999 (1999-01-28) page 9, paragraph 3 → desferrioxyl page 21, last paragraph	1-21
X	HOLLIS SHOWALTER H D ET AL: "SMALL MOLECULE INHIBITORS OF THE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR, THE FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR, AND SRC FAMILY TYROSINE KINASES" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ELSEVIER, GB, vol. 76, no. 1-3, 1997, pages 55-71, XP000996205 ISSN: 0163-7258 abstract → desferrioxyl page 60, last line	1-21
X	WO 00 09098 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); WOOD JEANETTE MARJ) 24 February 2000 (2000-02-24) <i>inhibitors</i> claims	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/02028

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

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 3,18-21 are directed and claims 4-12 are partially directed to methods of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (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. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As 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, specifically claims Nos.:
4. ☐ 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 is 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02028

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9903854	A	28-01-1999	AU 740713 B2	15-11-2001
			AU 8975998 A	10-02-1999
			BR 9810920 A	15-08-2000
			CN 1264375 T	23-08-2000
			WO 9903854 A1	28-01-1999
			EP 0998473 A1	10-05-2000
			HU 0003230 A2	28-06-2001
			JP 3276359 B2	22-04-2002
			JP 2001510192 T	31-07-2001
			NO 20000227 A	17-01-2000
			NZ 502295 A	21-12-2001
			PL 338129 A1	25-09-2000
			SK 432000 A3	12-06-2000
			TR 200000060 T2	21-09-2000
			TW 491845 B	21-06-2002
			US 2002115858 A1	22-08-2002
			ZA 9806362 A	22-01-1999
WO 0009098	A	24-02-2000	AU 5733099 A	06-03-2000
			WO 0009098 A2	24-02-2000
			EP 1105136 A2	13-06-2001
			JP 2002522475 T	23-07-2002



Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32

To: 004989 2399 4465

Total pages: 1

September 25, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NF: CIP

International Application PCT/EP03/02028 - Our Case 4-32375A
(Request for a detailed preliminary examination - second written opinion)

Ladies and Gentlemen

Thank you for the Written Opinion under Chapter II PCT of September 19, 2003.

Based on the Notice of the President of the EPO dated Nov. 2, 2001, concerning rationalisation of the international preliminary examination procedure at the EPO, we herewith request under Rule 66.3 PCT a detailed preliminary examination (second written opinion) of the above-identified application according to Section II, point 7 of the Notice of the President.

Yours very truly
Novartis AG

Dr. Mark Andrew May
European Patent Attorney
General Authorisation GA 36671

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Ex
with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of
international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and
hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 4-32375A	
International application No. PCT/EP 03/02028	International filing date (day/month/year) 28 February 2003 (28.02.03)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 28 February 2002 (28.02.02)	
Title of invention N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine coated stents	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +4161 324 11 11	
Facsimile No. +4161 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PRESCOTT, Margaret Fomey 2 Farview Road Millburn, NJ 07041 US	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/02028

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

FELDMAN, David Louls
945 Lincoln Place
Teaneck, NJ 07666
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3

International application No.
PCT/EP 03/02028

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 03/02028

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



22.08.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32375A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP 03/02028	International filing date (day/month/year) 27.02.2003	Priority date (day/month/year) 28.02.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61L31/16		
Applicant NOVARTIS AG et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25.08.2003	Date of completion of this report 21.06.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2260 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl Fax +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Muñoz, M Telephone No. +31 70 340-4542 

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/02028

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-30 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 received on 07.04.2004 with letter of 30.03.2004

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/02028

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 14,15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14,15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 14 and 15 are considered by this authority to relate to a method of treatment of the human (or animal) body by therapy as defined in Rule 67(1)(iv) PCT. This International Preliminary Examining Authority, using its discretion, has decided not to formulate an opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability on the subject-matter of these claims following Article 34(4)(a)(iv) PCT when taken in combination with Article 33(1) PCT.

Re Item V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Claim 10 comprises all the features of claim 9 and should therefore be dependant from it.

2. Reference is made to the following documents:

D1: Myllarniemi Marjukka et al.: "Selective tyrosine kinase inhibitor for the platelet-derived growth factor receptor in vitro inhibits smooth muscle cell proliferation after reinjury of arterial intima in vivo.", *Cardiovascular Drugs and Therapy*, vol. 13(2), April 1999, pages 159-168.

D2: WO-A-99/03854 (1999-01-28)

3. D1 relates to selective tyrosine kinase inhibitors and their effect on the inhibition of smooth muscle cell proliferation. CGP57148B, also known as Imatinib mesylate, is specifically disclosed (see page 164, left column-page 165, right column first paragraph). This study is made in the context of avoiding restenosis (see page 159, left column-page 160, left column, first paragraph).

4. D2 discloses the properties of Imatinib mesylate to treat restenosis and for the prevention of transplantation induced disorders such as obliterative bronchiolitis (see pages 9, third paragraph). Galenic formulations of Imatinib mesylate (see examples 3 and 4) are also disclosed.

5. Neither D1 nor D2 disclose the use of Imatinib mesylate for the prevention or

reduction of vascular access disfunction for stabilizing vulnerable plaques in blood vessels.

Neither D1 nor D2 disclose the provision of a drug delivery device with Imatinib mesylate affixed to it.

Thus the subject-matter of claims 1-13 is novel in view of the prior art (Article 33(1) and (2) EPC).

6. The difference between the subject-matter of claim 1 and the teaching of D1, which can be considered as the most relevant prior art, dwells on the provision of two further medical uses of Imatinib mesylate, that is the use for stabilizing vulnerable plaques in blood vessels and the prevention or reduction of vascular access dysfunction.

Those further uses, considering the fact that it is known to the skilled person to use Imatinib mesylate in the prevention of transplantation induced disorders and in reducing restenosis cannot be considered as inventive as they rely on a known activity of Imatinib mesylate and the skilled person would have considered those further uses as obvious alternatives.

Thus, the subject-matter of claim 1 is not considered to meet the requirements of inventive activity (Article 33(1) and (3) PCT).

7. The difference between the subject-matter of claims 9 and 10 and the teaching of D1, which can be considered as the most relevant prior art, dwells on the provision of Imatinib in combination with a drug delivery device.

The problem to be solved may therefore be considered as the provision of local delivery means of Imatinib.

The solution proposed by the applicant is the provision of a local delivery device to which Imatinib is releasably affixed.

Local delivery via medical devices is a well known alternative to the skilled person. The skilled person knowing from D1 the anti-restenotic properties of Imatinib would have combined Imatinib with a medical device to achieve local delivery of the drug.

A technical effect is mentioned in Example 5 and relates to the stability of Imatinib mesylate. This technical effect is only mentioned in combination with the fact that Imatinib mesylate is mixed with a polymer coating on a stent. Such controlled release technique is, as acknowledged in the application (page 28, second paragraph), part of the common practice followed by persons skilled in the art. Additionally, the increase in stability of a therapeutic compound when it is mixed with a polymer can definitively not be considered as a surprising effect. It is an effect common to most drug to be stabilized and released over longer periods when admixed with a polymer for drug release.

The addition of a co-agent consists merely in a juxtaposition of features which effects is not more than an additive one.

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP 03/02028

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

The subject-matter of independent claims 9 and 10 can therefore not be considered as involving an inventive activity in the sense of Article 33(1) and (3) PCT.

8. No other claims could be identified which would contain a technical feature susceptible of being considered as involving an inventive contribution.

07-04-2004

04 08:38 FAX +41 61 324 8912

NOVARTIS PATENT DEPT. CH

EP0302028

4-32375A (amended claims 06.04.2004)

003 07.04.2004 08:32:44

31.

CLAIMS:

1. Use of N-(5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine or a pharmaceutically acceptable salt or crystal form thereof, for the manufacture of a pharmaceutical for stabilizing vulnerable plaques in blood vessels of a subject in need of such a stabilization or for the prevention or reduction of vascular access dysfunction in association with the insertion or repair of an indwelling shunt, fistula or catheter in a subject in need thereof.
2. Use according to claim 1 for use in conjunction with one or more active co-agents.
3. Use according to claims 1 or 2 wherein 4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino]phenyl]-benzamide is in the form of the methanesulfonate salt.
4. Use according to one of claims 1 to 3 wherein 4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino]phenyl]-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt or crystal form thereof is administered in a daily dose of 10 mg to 1000 mg.
5. Use according to any one of the preceding claims wherein 4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino]phenyl]-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt is administered about 7 days prior to access placement.
6. Use according to any one of the preceding claims wherein the vascular access dysfunction is selected from vascular access clotting, vascular access dysfunction associated with hemodialysis and vascular thrombosis.
7. Use according to any one of the preceding claims wherein the dosage is administered orally.
8. Use according to any one of the preceding claims wherein the subject is selected from a dialysis patient, e.g. hemodialysis patient, a cancer patient or a patient receiving total parenteral nutrition.

[AMENDED SHEET]

07-04-2004

04 08:38 FAX +41 61 324 6912

NOVARTIS PATENT DEPT. CH

EP0302028

4-32375A (amended claims 06.04.2004)

004 07.04.2004 08:33:07

32

9. A drug delivery device or system comprising

- i) a medical device adapted for local application or administration in hollow tubes and
- ii) a therapeutic dosage of N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine or a pharmaceutically acceptable salt or crystal form thereof being releasably affixed to the drug delivery device or system.

10. A drug delivery device or system comprising

- i) a medical device adapted for local application or administration in hollow tubes and
- ii) a therapeutic dosage of N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine or a pharmaceutically acceptable salt or crystal form thereof, and
- iii) a therapeutic dosage of one or more active co-agents selected from a rapamycin derivative having mTOR inhibiting properties or rapamycin, an EDG-receptor agonist having lymphocyte depleting properties, a cox-2 inhibitor, pimecrolimus, a cytokine inhibitor, a chemokine inhibitor, an antiproliferative agent, a statin, a protein, growth factor or compound stimulating growth factor production that will enhance endothelial regrowth of the luminal endothelium, a matrix metalloproteinase inhibitor, a somatostatin analogue, an aldosterone synthetase inhibitor or aldosterone receptor blocker and a compound inhibiting the renin-angiotensin system, each being releasably affixed to the drug delivery device or system.

11. A drug delivery device or system according to claim 10 wherein one or more active co-agents are selected from a calcineurin inhibitor, mycophenolic acid, 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, rapamycin and midostaurin or a salt thereof or prodrug thereof.

12. Use of a drug delivery device or system according to any one of claims 9 to 11, for stabilizing vulnerable plaques in blood vessels, for the prevention or reduction of vascular access dysfunction in association with the insertion or repair of an indwelling shunt, fistula or catheter in a patient in need thereof.

AMENDED SHEET

07-04-2004

04 08:38 FAX +41 61 324 6912

NOVARTIS PATENT DEPT. CH

EP0302028

4-32375A (amended claims 06.04.2004)

005 07.04.2004 08:33:30

33

13. Use of a drug delivery device or system according to anyone of claims 9 to 11 for preventing or treating smooth muscle cell proliferation and migration in hollow tubes or increased cell proliferation or decreased apoptosis or increased matrix deposition in a subject in need thereof.

14. A method for the prevention or reduction of vascular access dysfunction in association with the insertion or repair of an indwelling shunt, fistula or catheter, or actual treatment, in a subject in need thereof, which comprises administering a controlled delivery from a drug delivery medical device or system of a therapeutically effective amount of N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine or a pharmaceutically acceptable salt or crystal form thereof, optionally in conjunction with one or more active co-agents.

15. A method for preventing or treating smooth muscle cell proliferation and migration in hollow tubes, or increased cell proliferation or decreased apoptosis or increased matrix deposition in a subject in need thereof, comprising local administration of a therapeutically effective amount of N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine or a pharmaceutically acceptable salt or crystal form thereof, optionally in conjunction with a therapeutic dosage of one or more active co-agents selected from a rapamycin derivative having mTOR inhibiting properties or rapamycin, an EDG-receptor agonist having lymphocyte depleting properties, a cox-2 inhibitor, pimecrolimus, a cytokine inhibitor, a chemokine inhibitor, an antiproliferative agent, a statin, a protein, growth factor or compound stimulating growth factor production that will enhance endothelial regrowth of the luminal endothelium, a matrix metalloproteinase inhibitor, a somatostatin analogue, an aldosterone synthetase inhibitor or aldosterone receptor blocker and a compound inhibiting the renin-angiotensin system.

AMENDED SHEET

22 Sep. 2003

APPL M/D F/L P6 Copy:

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 19/09/2003

Applicant's or agent's file reference
4-32375A

REPLY DUE
within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 03/02028

International filing date (day/month/year)

27/02/2003

Priority date (day/month/year)

28/02/2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61L31/16

Applicant

NOVARTIS AG et al

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 28/06/2004

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested..

REACTY

Corporate Intellectual Property

19.Nov. 2003

APPL M/D F/L PS Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 17.11.2003

Applicant's or agent's file reference
4-32375A

REPLY DUE within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP03/02028

International filing date (day/month/year)
27.02.2003

Priority date (day/month/year)
28.02.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61L31/18

Applicant
NOVARTIS AG et al

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.6 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.8.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 28.06.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5618 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Muñoz, M

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Cardenas, C
Telephone No. +31 70 340-3370



I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-30as originally filed

Claims, Numbers

1-21as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the International application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form. -----
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims. Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

~~(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this opinion.)~~

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 3,18-21 and 4-12(partially)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 3,18-21 and 4-12(partially) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1,2,4-7,9-12(No)
Inventive step (IS)	Claims	1,2,4-17 (No)
Industrial applicability (IA)	Claims	1,2,4-17 (yes)

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02028

Re Item III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 3, 18-21 are considered by this authority to relate to a method of treatment of the human (or animal) body by therapy as defined in Rule 67(1)(iv) PCT. Claims 4-12 as far as referring to the method of claim 3 also relate to a method of treatment by therapy. This International Preliminary Examining Authority, using its discretion, has decided not to formulate an opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability on the subject-matter of these claims following Article 34(4)(a)(iv) PCT when taken in combination with Article 33(1) PCT.

Re Item V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The multiplicity of independent claims (1,2,13,14,17) together with the slight variation in their wording is such that requirements of conciseness set forth in Article 6 PCT is not met.

2. The expression "optionally" found in claims 13,14,18 introduces ambiguity, since it implies that this feature has a limiting effect on the scope of the claim, which in fact does not.

3. Reference is made to the following documents:

D1: Mylamiemi Marjukka et al.: "Selective tyrosine kinase inhibitor for the platelet-derived growth factor receptor in vitro inhibits smooth muscle cell proliferation after reinjury of arterial intima in vivo.", *Cardiovascular Drugs and Therapy*, vol. 13(2), April 1999, pages 159-168.

D2: WO-A-99/03854 (1999-01-28) *β crystal salt*

4. D1 relates to selective tyrosine kinase inhibitors and their effect on the inhibition of smooth muscle cell proliferation. CGP57148B, also known as Imatinib mesylate, is specifically disclosed (see page 164, left column-page 165, right column first paragraph). This study is made in the context of avoiding restenosis (see page 159, left column-page 160, left column, first paragraph).

5. D2 discloses the properties of Imatinib mesylate to treat restenosis and for the prevention of transplantation induced disorders such as obliterative bronchiolitis (see pages 9, third paragraph). Galenic formulations of Imatinib mesylate (see examples 3 and 4) are also disclosed.

6. Both D1 and D2 separately disclose the anti-restenotic properties of Imatinib mesylate.

The mere addition of any co-agent and the selection of patients to whom the composition or the use is directed are not differentiating technical features (claims 4,5 and 12).

The skilled person would inevitably have chosen a dosage in the range disclosed in claim 7.

Therefore, both D1 and D2 are separately considered as damaging for the novelty of the subject-matter of claims 1,2,4-7 and 9-12 (Article 33(1) and (2) EPC).

7. The difference between the subject-matter of claims 13,14,17 and the teaching of D1, which can be considered as the most relevant prior art, dwells on the provision of Imatinib in combination with a drug delivery device.

The problem to be solved may therefore be considered as the provision of local delivery means of Imatinib.

The solution proposed by the applicant is the provision of a local delivery device on which Imatinib is releasably fixed.

Local delivery via medical devices is a well known alternative to the skilled person. The skilled person knowing from D1 the anti-restenotic properties of Imatinib would have combined Imatinib with a medical device to achieve local delivery of the drug.

~~The subject-matter of independent claims 13,14 and 17 can therefore not be considered as involving an inventive activity in the sense of Article 33(1) and (3) PCT.~~

~~8. No other claims could be identified which would contain a technical feature susceptible of being considered as involving an inventive contribution.~~



European Patent Office
P.O.Box 5818
NL-2280 HV Rijswijk

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32
To: 003170 340 3016

Total pages: 1

February 11, 2004

Your Ref:

Our Ref:
VL - 4-32375A

International Patent Application PCT/EP 03/02028 – our case 4-32375A

Ladies and Gentlemen,

Thank you for your written opinion dated November 17, 2003.

According to Rule 66.2 (d) PCT *in fine*, we would like to apply for an extension of time of two months to reply to the first written opinion of the above-mentioned application.

Yours very truly
In the name of Novartis AG

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'V. Buss'.

Volker Buss
Patent Attorney
GA 36671

8

Corporate Intellectual Property

26 April 2004

P/F I/D F/L ☒ Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

agreed with
brod not to
reply
on 15.10.2004

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 26.04.2004

Applicant's or agent's file reference
4-32375A

REPLY DUE within 0 month(s) and 15 days
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP 03/02028

International filing date (day/month/year)
27.02.2003

Priority date (day/month/year)
28.02.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61L31/16

Applicant
NOVARTIS AG et al

1. This written opinion is the second drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 28.06.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2260 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Muñoz, M

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Janzing, M
Telephone No. +31 70 340-4140



I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-30 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 received on 07.04.2004 with letter of 30.03.2004

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/EP 03/02028**☐ the entire international application,☒ claims Nos. 14,15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14,15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):**see separate sheet**☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-13(yes)
Inventive step (IS)	Claims	1-13(no)
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13(yes)

2. Citations and explanations**see separate sheet**

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02028

Re Item III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 14 and 15 are considered by this authority to relate to a method of treatment of the human (or animal) body by therapy as defined in Rule 67(1)(iv) PCT. This International Preliminary Examining Authority, using its discretion, has decided not to formulate an opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability on the subject-matter of these claims following Article 34(4)(a)(iv) PCT when taken in combination with Article 33(1) PCT.

Re Item V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Claim 10 comprises all the features of claim 9 and should therefore be made dependant from it.

2. Reference is made to the following documents:

D1: Myllarniemi Marjukka et al.: "Selective tyrosine kinase inhibitor for the platelet-derived growth factor receptor in vitro inhibits smooth muscle cell proliferation after reinjury of arterial intima in vivo.", *Cardiovascular Drugs and Therapy*, vol. 13(2), April 1999, pages 159-168.

D2: WO-A-99/03854 (1999-01-28)

3. D1 relates to selective tyrosine kinase inhibitors and their effect on the inhibition of smooth muscle cell proliferation. CGP57148B, also known as Imatinib mesylate, is specifically disclosed (see page 164, left column-page 165, right column first paragraph). This study is made in the context of avoiding restenosis (see page 159, left column-page 160, left column, first paragraph).

4. D2 discloses the properties of Imatinib mesylate to treat restenosis and for the prevention of transplantation induced disorders such as obliterative bronchiolitis (see pages 9, third paragraph). Galenic formulations of Imatinib mesylate (see examples 3 and 4) are also disclosed.

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02028

5. Neither D1 nor D2 disclose the use of Imatinib mesylate for the prevention or reduction of vascular access disfunction for stabilizing vulnerable plaques in blood vessels.

Neither D1 nor D2 disclose the provision of a drug delivery device with Imatinib mesylate affixed to it.

Thus the subject-matter of claims 1-13 is novel in view of the prior art (Article 33(1) and (2) EPC).

6. The difference between the subject-matter of claim 1 and the teaching of D1, which can be considered as the most relevant prior art, dwells on the provision of two further medical uses of Imatinib mesylate, that is the use for stabilizing vulnerable plaques in blood vessels and the prevention or reduction of vascular access dysfunction.

Those further uses, considering the fact that it is known to the skilled person to use Imatinib mesylate in the prevention of transplantation induced disorders and in reducing restenosis cannot be considered as inventive as they rely on a known activity of Imatinib mesylate and the skilled person would have considered those further uses as obvious alternatives.

It is reminded to the applicant that were he to consider those two different alternative to be based on an essentially different mechanism of action, this mechanism of action should be common to both uses in order to meet the requirements of unity of invention set forth in the PCT.

Thus, the subject-matter of claim 1 is not considered to meet the requirements of inventive activity (Article 33(1) and (3) PCT).

7. The difference between the subject-matter of claims 9 and 10 and the teaching of D1, which can be considered as the most relevant prior art, dwells on the provision of Imatinib in combination with a drug delivery device.

The problem to be solved may therefore be considered as the provision of local delivery means of Imatinib.

The solution proposed by the applicant is the provision of a local delivery device to which Imatinib is releasably affixed.

Local delivery via medical devices is a well known alternative to the skilled person. The skilled person knowing from D1 the anti-restenotic properties of Imatinib would have combined Imatinib with a medical device to achieve local delivery of the drug.

A technical effect is mention in Example 5 relating to the stability of Imatinib mesylate. This technical effect is only mentioned in combination with the fact that Imatinib mesylate is mixed with a polymer coating on a stent. Such controlled release technique is,

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02028

acknowledged in the application (page 28, second paragraph) are part of the common practice followed by persons skilled in the art. Additionally, the increase in stability of a therapeutic compound when it is mixed with a polymer can definitively not be considered as a surprising effect. It is an effect common to most drug to be stabilized and released over longer periods when admixed with polymer for drug release.

The addition of a co-agent consists merely in a juxtaposition of features which results in no more than an addition of effects.

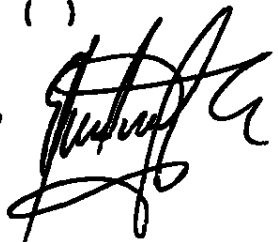
The subject-matter of independent claims 9 and 10 can therefore not be considered as involving an inventive activity in the sense of Article 33(1) and (3) PCT.

8. No other claims could be identified which would contain a technical feature susceptible of being considered as involving an inventive contribution.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente		()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
Descripcion de la invencion		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseno		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
Representacion grafica del esquema de trazado		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable



Fecha

Handwritten notes and stamps at the bottom right.

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

Oficio N°
65875

ASUNTO:

Radicación N°	04-93663
Solicitud internacional	PCT/EP03/02028
Fecha inicio fase nacional	2004-09-28
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

24 SET. 2004.
202063