



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-50163

54. TITULO SISTEMA DE SUMINISTRO DE FARMACOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/00
A61J1/00.

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE.

22. BOGOTA, D.C., Mayo 24-2005

SS

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

15-06-2005

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4002 Basilea,
Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
AP DERADO
(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: **PRESCOTT, Margaret, Forney**

Dirección: 2 Fairview Road, Millburn, New Jersey 07041, Estados Unidos de
América.

Nacionalidad o domicilio: Millburn, New Jersey, Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/012737 Fecha 14 de noviembre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/045578 A2 Fecha 03 de junio de 2004

6 TITUL (54)

SISTEMA DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/00

A61J 1/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de
América

(32) Fecha

16 de noviembre de 2002

(31) Número de Solicitud

60/426.809

9

Comprobante de pag

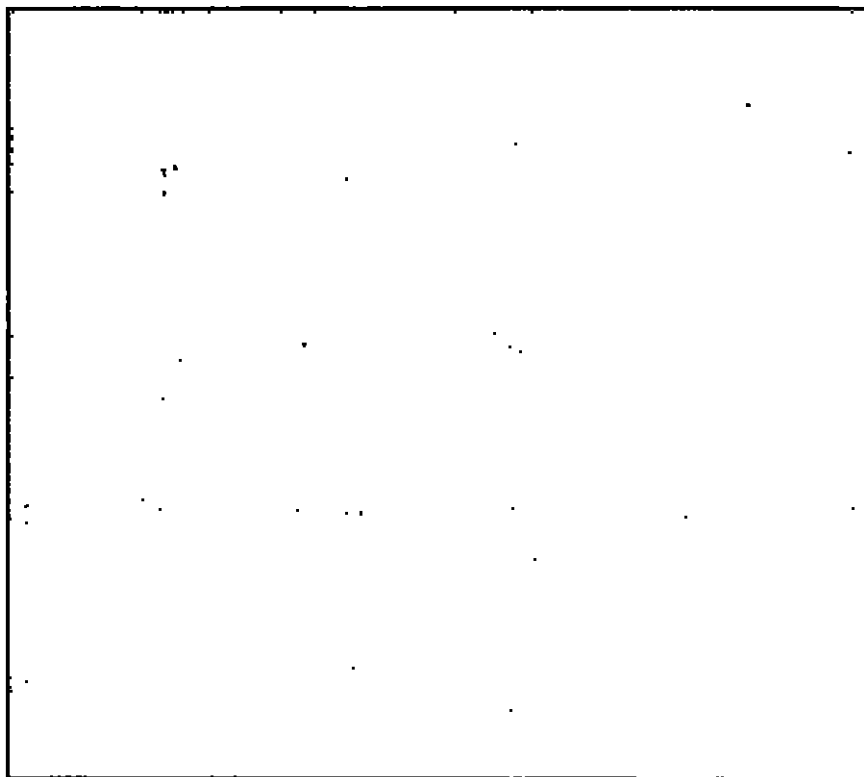
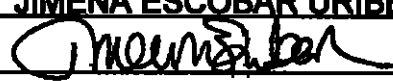
No.

05 - 34.527

Fecha

11 de mayo de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ 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 depósito 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

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

As. 2836/PCT

2836

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 34,527
FECHA : MAYO 11 DE 2005

INDUSTRIA Y COMERCIO
Modificación : 0505/03 00000000 Folios: 04
Fecha (Año): 2005-05-24 14:06:01
Tramite : 411 PAT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2da DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352136	10/05/2005	6,916,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 **“SISTEMA DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS”**.

Clase: A61K 9/00


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

Extracto Publicación
Folio 4

RESUMEN

Un dispositivo o sistema de suministro de fármacos, el cual comprende: a) un dispositivo médico, por ejemplo un stent recubierto o un injerto de stent, adaptado para la aplicación o administración local en tubos huecos; y en conjunto con el mismo, b) una dosificación terapéutica de un derivado de ascomicina anti-inflamatorio, tal como pimecrolimus, por ejemplo fijado al dispositivo médico, y el uso del mismo en la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de complicaciones inflamatorias en seguida de lesión vascular, y un método de tratamiento con lo mismo.

* * * * *

15

20

25

SISTEMA DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS

La invención se refiere a compuestos orgánicos, más particularmente a sistemas de suministro de fármacos para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias o proliferativas, en particular enfermedades inflamatorias vasculares y/o hiperproliferativas y/o de degradación de matriz.

Muchos pacientes sufren de enfermedades circulatorias causadas por un bloqueo progresivo de los vasos sanguíneos que perfunden los órganos mayores tales como el corazón, hígado, riñón, y cerebro. Un severo bloqueo de los vasos sanguíneos con frecuencia conduce, por ejemplo, a lesión isquémica, hipertensión, embolia, o infarto de miocardio. Las lesiones ateroescleróticas que limitan u obstruyen el flujo sanguíneo coronario o periférico son la principal causa de patología y mortalidad relacionadas con enfermedad isquémica, incluyendo cardiopatía coronaria, embolia, aneurisma, y claudicación periférica.

Con el fin de detener el proceso de enfermedad y prevenir estados de enfermedad más avanzados en los que se comprometan el músculo cardíaco u otros órganos o los vasos mismos, se utilizan procedimientos médicos de revascularización y/o reparación, tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PCTA), angioplastia

transluminal percutánea (PTA), implante de stent, aterectomía, u otros tipos de técnicas de revascularización/suministro de fármaco local basadas en catéter en el sitio de la enfermedad, ya sea aplicadas por medio del lumen del vaso o aplicadas por medio del aspecto externo/adventicio del vaso, tales como los injertos u otros dispositivos utilizados para reparar aneurisma, así como el injerto de derivación. También se utilizan ultrasonido u otras técnicas que dan como resultado la activación o el suministro de microburbujas o liposomas que contienen al fármaco, u otros vehículos que llevan al fármaco para su suministro local, como un mecanismo de suministro de fármaco local durante la revascularización, o como un mecanismo de revascularización. En adición al estrechamiento proliferativo, oclusión, o remodelación constrictiva que se ven en las arterias nativas después de la revascularización o dentro de los injertos de derivación, en los sitios de anastomosis en trasplante o aneurisma, o en las venas después de lesión o trombosis, también hay una remodelación patológica hacia afuera (o formación de globo) que se presenta en los sitios de aneurisma, que todavía puede presentarse a pesar de los intentos quirúrgicos o endoluminales para reparar y estabilizar estos sitios. La estabilización/reparación de aneurisma utilizando dispositivos endovasculares, tales como stents o camisas u otros dispositivos endovasculares, y/u

otros métodos de suministro local, tales como envoltura adventicia, también se pueden llevar a cabo junto con el suministro local/elución del fármaco para mejorar la estabilización de la pared del vaso o para prevenir el progreso del aneurisma hasta las secciones adyacentes del vaso. Por consiguiente, los procedimientos de revascularización, tales como angioplastia y/o implante de stent y/u otros tipos de suministro local basado en catéter, así como los dispositivos endovasculares y las envolturas adventicias, se utilizan en una amplia variedad de condiciones patológicas vasculares, y todos se pueden utilizar como plataformas para suministrar fármacos a la pared del vaso, con el fin de prevenir el re-cierre y/o el progreso de aneurisma y/o para reparar de otra manera o estabilizar el vaso.

El re-estrechamiento, por ejemplo de una arteria coronaria aterosclerótica, después de diferentes procedimientos de revascularización, o el aneurisma exacerbado (dilación hacia afuera), por ejemplo de la aorta, después de reparación de aneurisma endovascular, se presentan en aproximadamente el 10 al 80 por ciento de los pacientes que se someten a estos tratamientos, dependiendo del procedimiento empleado, así como del sitio arterial o venoso. Además de abrir una arteria obstruida por la aterosclerosis, la revascularización en general, pero en

especial la revascularización utilizando un implante de stent, lesiona las células endoteliales y las células de músculo liso adentro de la pared del vaso, iniciando o exacerbando de este modo una respuesta trombótica e inflamatoria que con frecuencia es seguida por una respuesta proliferativa, o algunas veces por una respuesta en la que se degrada la pared del vaso. Los factores de crecimiento derivados de células, tales como los factores de crecimiento derivados de plaquetas, los factores de crecimiento derivados del endotelio, los factores de crecimiento derivados del músculo liso (por ejemplo, PDGF, factor de tejido, FGF), así como las citoquinas, quimiocinas, linfocinas, o proteasas liberadas desde las células endoteliales, macrófagos de infiltración, linfocitos, o leucocitos, o liberadas desde las células de músculo liso mismas, provocan respuestas proliferativas y migratorias en las células de músculo liso, así como eventos inflamatorios adicionales, o provocan depósito de matriz o su inverso, degradación de matriz, así como neovascularización adentro de la pared del vaso. Los efectos sobre las células de músculo liso vascular normalmente empiezan dentro de 1 a 2 días después de la revascularización y/o colocación del dispositivo, y, dependiendo del procedimiento de revascularización o del dispositivo endovascular utilizado, continúan durante días, semanas, o inclusive meses.

Las células dentro de la lesión ateroesclerótica

original o aneurisma, así como las células inflamatorias que se han acumulado en el sitio de la lesión y en el implante de stent o injerto, así como las células de músculo liso adentro del medio, migran, proliferan, y/o secretan cantidades significativas de proteínas de matriz extracelular y/o proteasas. En una arteria o vena, la proliferación, migración, y síntesis de matriz extracelular, continúan hasta que se repara la capa endotelial dañada, en cuyo tiempo, la proliferación puede hacerse más lenta dentro de la íntima. El tejido recién formado en seguida del implante de stent se denomina neointima, engrosamiento íntimo, o lesión restenótica, y normalmente da como resultado el estrechamiento del lumen del vaso. Puede tener lugar un estrechamiento adicional del lumen debido a la remodelación constructiva, por ejemplo remodelación vascular, que conduce a una pérdida adicional del tamaño del lumen. En un aneurisma, las células inflamatorias, tales como linfocitos y monocitos, se acumulan en seguida de la reparación de aneurisma endovascular, y tanto las células inflamatorias como las células de músculo liso secretan proteasas que degradan adicionalmente la matriz.

Sin embargo, la restenosis sigue siendo un importante problema en la intervención coronaria percutánea, y la falta de estabilización del aneurisma sigue siendo un problema mayor en la colocación de stent/injerto

endovascular para aneurisma, requiriendo que los pacientes se sometan a procedimientos y cirugías repetidos. La restenosis es el resultado de la formación de neoíntima, una composición de células de tipo músculo liso en una matriz de colágeno. El progreso del aneurisma es un resultado de la expansión de la pared del vaso, usualmente debido a una acumulación de células inflamatorias, degradación de la matriz, y apoptosis de células de músculo liso.

Se ha introducido una categoría mayor de dispositivos de intervención denominados stents, con el objetivo de reducir el índice de restenosis de la angioplastia con globo, y de reducir las complicaciones de la cirugía de aneurisma aórtico.

Los estudios clínicos han demostrado una reducción en los índices de restenosis, comparándose con la angioplastia y reducción del progreso de aneurisma, utilizando reparación de aneurisma endovascular, comparándose con la cirugía utilizando stents (implante vascular). El propósito del implante de stent tanto para la revascularización como para el aneurisma, es mantener el lumen arterial mediante un proceso de andamiaje que proporciona soporte radial. Los stents, normalmente hechos de acero inoxidable o de un material sintético, se colocan en la arteria ya sea mediante un mecanismo de auto-expansión, o bien utilizando expansión de globo, o se colocan en la

aorta como parte de un injerto. El implante de stents da como resultado el lumen más grande posible, y expande la arteria hasta el mayor grado posible. El implante de stents también proporciona un marco protector para soportar los vasos frágiles que han tenido una disección patológica debido a los procedimientos de revascularización o debido al aneurisma. Se ha demostrado que la implantación de stents como parte del procedimiento de angioplastia convencional, mejora los resultados agudos de revascularización coronaria percutánea, pero la restenosis dentro del stent, así como la estenosis proximal y distal al stent, y la inaccesibilidad del sitio de la lesión para la revascularización quirúrgica, limita el éxito a largo plazo de utilizar stents. El número absoluto de las lesiones restenóticas dentro del stent está aumentando con el creciente número de procedimientos de implantación de stents, con la complejidad de la lesión dañina implantada con stents, así como con la implantación de stent en las arterias de tamaño todavía más pequeño. La proliferación/crecimiento de la neointima se presenta principalmente adentro del área implantada con stents, o proximal o distal al área implantada con stents, dentro de seis meses después de la implantación del stent. La neointima es una acumulación de células de músculo liso dentro de una matriz de proteoglicano, que estrecha el lumen previamente agrandado. De la misma manera, se ha demostrado que el uso de dispositivos

endovasculares para reparar aneurisma, mejora los resultados de la reparación de aneurisma.

Se han hecho intentos por tratar oralmente la restenosis en seguida de la implantación de stent o de aneurisma en seguida de la colocación del dispositivo endovascular, con diferentes agentes farmacéuticamente activos; sin embargo, estos intentos normalmente han fracasado.

Un desarrollo reciente en el área del dispositivo de stent, es el uso de stents que liberan o eluyen los agentes farmacológicos que tienen actividad antiproliferativa y/o anti-inflamatoria.

Sin embargo, existe una necesidad de planteamientos efectivos adicionales para los tratamientos y el uso de sistemas de suministro de fármacos para prevenir y tratar el engrosamiento de la Intima o la restenosis que se presenta después de la lesión debido a la implantación de stents, por ejemplo lesión vascular, incluyendo, por ejemplo, lesión quirúrgica, por ejemplo lesión inducida por revascularización, por ejemplo sitios anastomóticos para el corazón u otros sitios de trasplante de órganos, o para prevenir y tratar la expansión de aneurisma que se presenta después de la implantación de stents o injerto, por ejemplo en seguida de reparación de aneurisma endovascular.

Una aplicación adicional del implante de stent está

emergiendo, es decir, para la placa vulnerable o la estabilización del aneurisma. Las placas vulnerables son las lesiones ateroescleróticas que son susceptibles a ruptura o ulceración, dando como resultado trombosis, y por consiguiente, produciendo angina inestable, infarto de miocardio, o muerte repentina. Estas placas con frecuencia no son limitantes del flujo, por ejemplo, no causan estenosis que cierre el vaso por más del 50 por ciento. Sin embargo, las placas vulnerables que no son limitantes del flujo, por ejemplo en donde la estenosis es menor al 50 por ciento, se pueden implantar con stent, para estabilizar la placa vulnerable, de tal manera que no se rompa, en contraste con la abertura de un vasoestenótico para permitir que fluya más sangre a través del mismo, como se hace por medio de la revascularización. Los aneurismas son una dilatación hacia afuera de un vaso, normalmente la aorta, que puede romperse y causar hemorragia. Estos aneurismas se pueden implantar con stents, o se pueden reparar con dispositivos que contengan elementos tanto de stent como de injerto, mediante técnicas endovasculares.

Los derivados de ascomicina tienen propiedades anti-inflamatorias y/o inmunosupresoras, y se pueden utilizar, por ejemplo, para inmunosupresión, o en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel.

De una manera sorprendente, ahora se ha

encontrado que los derivados de ascomicina anti-inflamatorios, en especial pimecrolimus, opcionalmente administrados junto con otros agentes activos, por ejemplo compuestos antiproliferativos o inhibidores de proteasa, 5 tienen efectos benéficos cuando se aplican localmente a los sitios de las lesiones en la enfermedad vascular, incluyendo estenosis o aneurisma o placas vulnerables, y cuando se utilizan, por ejemplo sistémicamente en conjunto con dispositivos de intervención localmente aplicados a los sitios 10 de lesión en la enfermedad vascular.

Por consiguiente, la invención se refiere a un método para prevenir y tratar complicaciones inflamatorias en seguida de lesión vascular, en particular engrosamiento de la íntima o restenosis que se presenta después de lesión 15 vascular, incluyendo, por ejemplo, lesión quirúrgica, por ejemplo lesión inducida por revascularización, por ejemplo también en el corazón o en otros injertos, y se refiere a un método para prevenir o tratar el progreso o la ruptura de aneurisma en seguida de injerto de stent endovascular para 20 aneurisma, e involucra la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de ascomicina anti-inflamatorio a un mamífero, por ejemplo, un paciente, que lo necesite.

En adición, los derivados de ascomicina anti-inflamatorios también pueden inhibir convenientemente y 25

posiblemente incluso revertir la angiogénesis asociada con las enfermedades o con las condiciones patológicas en mamíferos. Por consiguiente, el tratamiento con los mismos de los pacientes con placas ateroescleróticas o aneurisma, puede dar como resultado de una manera conveniente la estabilización de las placas ateroescleróticas y de los sitios de aneurisma, y por consiguiente, en la inhibición de la angiogénesis asociada con inestabilidad y ruptura de placa o expansión de aneurisma que puede dar como resultado trombosis y similares, reduciendo de esta manera el riesgo de trombosis, angina inestable, infarto de miocardio, muerte repentina, embolia, y expansión de aneurisma y hemorragia; de preferencia, en conjunto con un dispositivo médico adaptado para aplicación o administración local en tubos huecos, tales como un stent.

La invención se refiere en particular a dispositivos o sistemas de suministro de fármacos, los cuales comprenden:

a) un dispositivo médico, por ejemplo, un dispositivo de suministro basado en catéter o un dispositivo intraluminal, en especial un stent o injerto de stent recubierto, adaptado para aplicación o administración local en tubos huecos; y en conjunto con el mismo,

b) una dosificación terapéutica de un derivado de ascomicina anti-Inflamatorio, opcionalmente junto con

una dosificación terapéutica de uno o más ingredientes activos diferentes, de preferencia fijándose cada uno al dispositivo médico de una manera que permita la liberación del fármaco;

5 denominado posteriormente en la presente de una manera breve como "el dispositivo de la invención".

Un dispositivo de la invención comprende de preferencia un dispositivo endovascular, por ejemplo un stent o injerto de stent, en especial un stent recubierto.

10 La invención también se refiere al uso de un derivado de ascomicina anti-inflamatorio en la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de complicaciones inflamatorias en seguida de lesión vascular, tal como:

15 - la prevención o el tratamiento, por ejemplo sistémicamente, de preferencia localmente, de inflamación vascular o proliferación y migración de células de músculo liso, o expansión de aneurisma en tubos huecos, o degradación de matriz extracelular incrementada y
20 erosión en los tubos huecos, o infiltración de células inflamatorias incrementada, o proliferación celular incrementada, o apoptosis reducida, o depósito o degradación de matriz incrementada, o remodelación de aneurisma positiva incrementada (dilatación de aneurisma)
25 en seguida de colocación del dispositivo; o

- el tratamiento de engrosamiento de la íntima o expansión de aneurisma en las paredes de los vasos; o

- la estabilización de las placas ateroscleróticas, o la estabilización de los sitios de aneurisma; o

- la estabilización o reducción de la dilatación de aneurisma en el sitio del aneurisma en, por ejemplo, la aorta u otros vasos en seguida de la colocación del dispositivo;

de preferencia en conjunto con un dispositivo médico como se define en a) anterior.

Se debe entender en la presente que un "derivado de ascomicina" es un antagonista, agonista, o análogo del compuesto progenitor ascomicina, que retiene la estructura básica y modula cuando menos una propiedad biológica, por ejemplo la propiedad inmunológica del compuesto progenitor.

Un "derivado de ascomicina anti-inflamatorio" se define en la presente como un derivado de ascomicina que exhibe una actividad anti-inflamatoria pronunciada, por ejemplo, en modelos animales de dermatitis por contacto alérgica, pero solamente tiene una baja potencia para suprimir la respuesta inmune sistémica, es decir, que tiene una dosis efectiva mínima (MD) de hasta una concentración de aproximadamente el 0.04 por ciento en peso/volumen en el modelo de murino de dermatitis por contacto alérgica después

de su administración tópica, mientras que su potencia es cuando menos 10 veces más baja que para tacrolimus (dosis efectiva mínima de 14 miligramos/kilogramo) en el modelo de rata de trasplante de riñón alogénico después de su administración oral (Meingasser, J.G. y colaboradores, Br. J. Dermatol. 137 [1997] 568-579; Stuetz, A. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 20 [2001] 233-241). Estos compuestos de preferencia son lipofílicos.

Un derivado de ascomicina anti-inflamatorio puede estar en forma libre, o, en donde existan tales formas, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Los derivados de ascomicina anti-inflamatorios adecuados son, por ejemplo:

- (32-desoxi-32-epi-N1-tetrazolil)-ascomicina (ABT-281) (J. Invest. Dermatol. 12 [1999] 729-738, en la página 730, Figura 1);

- {1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S, 16R,17S,19S,20S}-9-etil-6,16,20-trihidroxi-4-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-15,17-dimetoxi-5,11,13,19-tetrametil-3-oxa-22-azatriciclo[18.6.1.0(1.22)]heptacos-10-eno-2,8,21,27-tetraona (Ejemplos 6d y 7l de la Patente Europea Número 569337),

referida posteriormente en la presente como "ASD 732";

-{1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,

21S,23S,24R,25S,27R}-17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0(4,9)]octacos-5,18-dieno-2,3,10,16-tetraona (Ejemplo 8 de la Patente Europea Número 626385),

referida posteriormente en la presente como "5,6-deshidroascomicina"; y

-33-epicloro-33-desoxiascomicina (ASM 981), es decir,

{[1E-(1R,3R,4S)]1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-12-[2-(4-cloro-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-17-etil-1,14-dihidroxi-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28,dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0(4,9)]octacos-18-eno-2,3,10,16-tetraona,

(Ejemplo 66a de la Patente Europea Número EP 427680); referida posteriormente en la presente como pimecrolimus (INN) (Elidel[®]).

Se prefiere en particular el pimecrolimus; está en forma libre, a menos que se especifique de otra manera en la presente.

Los derivados de ascomicina anti-inflamatorios se pueden preparar y administrar de una manera convencional.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar del compendio estándar "The

21
20

Merck Index", o de las bases de datos de computación, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona
5 experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar los ingredientes activos, y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.
10

Los derivados de ascomicina anti-inflamatorios se pueden aplicar como el único ingrediente activo, o junto con cuando menos otro agente farmacológicamente activo, por ejemplo con:

- 15 - un agente inmunosupresor, por ejemplo un modulador o inhibidor de quinasa activado por mitógeno, tal como, por ejemplo, una rapamicina, por ejemplo sirolimus o everolimus;
- un agonista del receptor de EDG, por ejemplo
20 FTY720;
- otro agente anti-inflamatorio, por ejemplo un esteroide, por ejemplo un corticosteroide, por ejemplo dexametasona o prednisona;
- un fármaco anti-inflamatorio no esteroidal
25 (NSAID), por ejemplo un inhibidor de ciclo-oxigenasa, por

ejemplo un inhibidor de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, o valdecoxib;

- un agente anti-trombótico o anti-coagulante, por ejemplo heparina o un inhibidor de IIb/IIIa;

5 - un agente anti-proliferativo, por ejemplo un agente estabilizante o desestabilizante de microtúbulos, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo taxol, paclitaxel, o docetaxel;

10 - alcaloides vinca, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina;

- discodermolidas o epotilonas o un derivado de las mismas, por ejemplo epotilona B o un derivado de la misma;

15 - estaurosporina y moléculas pequeñas relacionadas, por ejemplo UCN-01, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosfina, Limofosina, Midostaurina, RO318220, RO320432, GO 6976, Isis 3521, LY333531, LY379196, SU5416, SU6668, ó AG1296;

20 - un compuesto o anticuerpo que inhiba la quinasa de tirosina receptora de PDGF, o un compuesto que se enlace con PDGF o reduzca la expresión del receptor de PDGF, por ejemplo STI571, CT52923, RP-1776, GFB-111 o una pirrolo[3,4-c]beta-carbolina-diona;

25 - compuestos que afecten a GRB2, por ejemplo

IMC-C225;

- estatinas, por ejemplo que tengan una actividad inhibidora de reductasa de HMG-CoA, por ejemplo fluvastatina, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, pitavastatina, rosuvastatina, o
5 nivastatina;

- un compuesto, proteína, factor de crecimiento, o un compuesto que estimule la producción de factor de crecimiento, que mejore el re-crecimiento endotelial del
10 endotelio luminal, por ejemplo FGF, IGF, un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, por ejemplo batimistato, marimistato, trocade, CGS 27023, RS 130830 ó AG3340;

- un modulador (es decir antagonista o agonista) de quinasas, por ejemplo JNK, ERK1/2, MAPK ó
15 STAT;

- un compuesto de isosorbide; o

- un inhibidor de NF- κ B;

Por consiguiente, la invención también se puede efectuar, por ejemplo, mediante la administración o
20 suministro local de un derivado de ascomicina anti-inflamatorio, junto con cuando menos otro agente farmacológicamente activo, por ejemplo un agente como se define en lo anterior.

Adicionalmente, la invención se refiere a un
25 método de tratamiento de complicaciones inflamatorias en

seguida de lesión vascular, tal como, para:

- prevenir o tratar inflamación vascular o proliferación y migración de células de músculo liso, o expansión de aneurisma en los tubos huecos, o degradación de matriz extracelular incrementada y erosión en los tubos huecos, tales como arterias o venas, o infiltración de células inflamatorias incrementada, o proliferación celular incrementada o apoptosis reducida, o depósito o degradación de matriz incrementada, o remodelación de aneurisma positiva incrementada (dilatación de aneurisma) en seguida de colocación del dispositivo en un mamífero que lo necesite, el cual comprende la administra sistémica, o de preferencia local, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de ascomicina anti-inflamatorio, por ejemplo en seguida de colocación del dispositivo;

- tratar el engrosamiento de la íntima o la expansión de aneurisma en las paredes de los vasos en un mamífero que lo necesite, lo cual comprende el suministro controlado desde un dispositivo médico intraluminal o basado en catéter, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de ascomicina anti-inflamatorio, opcionalmente junto con uno o más ingredientes activos, por ejemplo como se da a conocer en lo anterior; de preferencia en conjunto con un dispositivo médico como se define en a)

anterior;

- estabilizar las placas ateroscleróticas, o estabilizar los sitios de aneurisma, o estabilizar o reducir la dilatación de aneurisma en el sitio del aneurisma, por ejemplo en la aorta o en otros vasos, en seguida de colocación del dispositivo en un mamífero que lo necesite, lo cual comprende la administración sistémica o de preferencia local de una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de ascomicina anti-inflamatorio,

10 opcionalmente junto con uno o más ingredientes activos diferentes, por ejemplo como se da a conocer en lo anterior; de preferencia en conjunto con un dispositivo médico como se define en a) anterior.

15 La condición subyacente benéficamente afectada es, por ejemplo, estenosis; restenosis, por ejemplo en seguida de revascularización o neovascularización; inflamación vascular; trombosis; angina inestable; infarto de miocardio; insuficiencia cardíaca; isquemia; muerte repentina; embolia; y/o ruptura de aneurisma. De preferencia, 20 el derivado de ascomicina anti-inflamatorio se administra a partir de stents o a partir de un recubrimiento aplicado a los stents, o en conjunto con los stents.

25 Un dispositivo de la invención se puede utilizar para reducir la estenosis o restenosis o dilatación de aneurisma como un auxiliar para los procedimientos de

revascularización, derivación, o injerto, llevados a cabo en cualquier localización vascular, incluyendo arterias coronarias, arterias carótidas, arterias renales, arterias periféricas, arterias cerebrales, aorta, o cualquier otra
5 localización arterial o venosa, para reducir la estenosis anastomótica, tal como en el caso de anastomosis arterial en trasplante, para reducir la dilatación y ruptura de aneurisma con o sin dispositivos endovasculares tales como injertos de stent, o en conjunto con cualesquiera otros procedimientos
10 de corazón o de trasplante, o intervenciones vasculares congénitas.

"Tratamiento" significa en la presente el tratamiento profiláctico, así como curativo.

"Tubo hueco" significa cualquier tubo hueco
15 fisiológico que tenga la función de transportar un gas o líquido, de preferencia un líquido, y más preferiblemente sangre, por ejemplo un vaso, vena, arteria, etcétera, y que pueda ser afectado por aterosclerosis, trombosis, restenosis, aneurisma, y/o inflamación vascular.

20 "Junto con" debe entenderse para aplicarse ya sea a la proximidad temporal, por ejemplo, como con una administración más o menos simultánea, o a la proximidad física, o ambas.

Un derivado de ascomicina anti-inflamatorio es
25 referido posteriormente en la presente como "fármaco". Los

otros ingredientes activos que se pueden utilizar junto con el derivado de ascomicina anti-inflamatorio, por ejemplo, como se da a conocer anteriormente, son referidos posteriormente en la presente de una forma colectiva como "auxiliar".

5 "Fármaco(s)" significa un fármaco, o un fármaco más auxiliar.

La administración "local" de preferencia tiene lugar en o cerca de las lesiones vasculares. La administración local de fármacos puede ser, por ejemplo, mediante una o
10 más de las siguientes rutas: por medio de catéter u otro sistema de suministro intravascular; intranasalmente; intrabronquialmente; intraperitonealmente; o por medio del esófago. Los tubos huecos incluyen vasos del sistema circulatorio, tales como vasos sanguíneos (arterias o venas),
15 lumen de tejido, líneas linfáticas, tracto digestivo incluyendo el canal alimentario, tracto respiratorio, tubos del sistema excretor, tubos y conductos del sistema reproductor, tubos de cavidades del cuerpo, etcétera. La administración o aplicación local de los fármacos proporciona un suministro
20 concentrado de estos fármacos, alcanzando niveles en los tejidos objetivos que de otra manera no se pueden obtener a través de otra ruta de administración.

Los medios para la aplicación o administración (suministro) local de fármacos a los tubos huecos pueden ser
25 mediante el suministro físico de los fármacos, ya sea

internamente o externamente al tubo hueco. El suministro local de fármacos incluye dispositivos de suministro basados en catéter, dispositivos o sistemas de inyección local, o dispositivos intraluminales o alojados adentro, adaptados para la aplicación o administración local en los tubos huecos. Estos dispositivos o sistemas incluyen, pero no se limitan a, stents (implantes vasculares), stents recubiertos, camisas endoluminales, injertos de stent, liposomas, matrices de liberación controlada, pavimentación polimérica o biológica endoluminal u otros dispositivos endovasculares, envolturas adventicias, partículas de suministro embólico, dirección de células tales como el suministro basado en la afinidad, parches internos alrededor del tubo hueco, parches externos alrededor del tubo hueco, puño del tubo hueco, pavimentación externa, camisas externas de stents, y similares, como se describen en Eccleston y colaboradores, Interventional Cardiology Monitor 1 [1995] 33-40-41; Slepian Intervente. Cardiol. 1 [1996] 103-116; y Regar y colaboradores, "Stent development and local drug delivery", Br. Med. Bull. 59 [2001] 227-48, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente como referencia.

El suministro de fármacos puede tener lugar opcionalmente desde el exterior del vaso hacia el interior del vaso, mediante lo cual se impregna el fármaco en los dispositivos aplicados a la superficie externa de una arteria

o vena.

La administración sistémica de fármacos tiene lugar de una manera convencional, por ejemplo oralmente.

5 "Biocompatible" significa en la presente un material que no provoca, o que solamente provoca una reacción negativa mínima del tejido, incluyendo, por ejemplo, formación de trombo y/o inflamación.

10 El suministro o aplicación de los fármacos se puede presentar utilizando, por ejemplo, stents (implantes vasculares) o camisas o vainas. Se puede utilizar un stent intraluminal compuesto de, o recubierto con, un polímero u otro material biocompatible, por ejemplo cerámica porosa, por ejemplo cerámica nanoporosa, en donde se hayan impregnado o incorporado los fármacos. Estos stents pueden
15 ser biodegradables o se pueden hacer de metal o de aleación, por ejemplo Ni y Ti, u otra sustancia estable, cuando se pretendan para uso permanente. Los fármacos también se pueden atrapar en el metal del stent o del cuerpo del injerto que se haya modificado para contener microporos o canales. También se puede utilizar el recubrimiento
20 luminal y/o abluminal o una camisa externa hecha de polímero u otros materiales biocompatibles, por ejemplo como se dieron a conocer anteriormente, que contengan a los fármacos, para su suministro local.

25 Los stents (implantes vasculares) se utilizan

comúnmente como una estructura tubular que se deja adentro del lumen de un conducto o vaso para liberar una obstrucción. Se pueden insertar en el lumen del conducto o en el lumen en una forma no expandida, y luego se expanden de una manera autónoma (stents de auto-expansión), o con la ayuda de un segundo dispositivo *in situ*, por ejemplo un globo de angioplastia montado en catéter que se infla adentro del vaso con estenosis o del pasaje del cuerpo con el objeto de desgarrar y alterar las obstrucciones asociadas con los componentes de la pared del vaso, y para obtener un lumen agrandado.

El recubrimiento del stent se puede efectuar de una manera convencional, por ejemplo rociando el fármaco sobre el stent, fijándolo sobre un polímero semi-sintético, o fijándolo sobre un polímero biológico.

Por ejemplo, los fármacos se pueden incorporar en, o se pueden fijar a, el stent, en un número de maneras, y utilizando cualesquiera materiales biocompatibles; se puede incorporar, por ejemplo, en un polímero o en una matriz polimérica, y se puede rociar sobre la superficie externa del stent. Se puede preparar una mezcla de los fármacos y el material polimérico en un solvente o en una mezcla de solventes, y se puede aplicar a la superficie de los stents, también mediante recubrimiento por inmersión, recubrimiento con brocha, y/o recubrimiento por inmersión/centrifugación,

permitiéndose que los solventes se evaporen para dejar una película con los fármacos atrapados. En el caso de los stents en donde los fármacos se suministran desde microporos, puntales, o canales, se puede aplicar adicionalmente una solución de un polímero como una capa externa para controlar la liberación de los fármacos; de una manera alternativa, los fármacos pueden estar comprendidos en los microporos, puntales, o canales, y se puede incorporar el auxiliar en la capa externa, o *viceversa*. El fármaco también se puede fijar en una capa interna de stent, y el auxiliar en una capa externa, o *viceversa*. Los fármacos también se pueden unir mediante un enlace covalente, por ejemplo ésteres, amidas, o anhídridos, a la superficie del stent, involucrando derivación química. Los fármacos también se pueden incorporar en un recubrimiento de cerámica porosa biocompatible, por ejemplo un recubrimiento de cerámica nanoporosa

Cuando se administra el fármaco sistémicamente, se puede administrar un auxiliar, ya sea localmente como se describe en lo anterior, o también sistémicamente.

Los ejemplos de los materiales poliméricos incluyen materiales degradables o erosionables biocompatibles, por ejemplo poliésteres o copoliésteres basados en lactona, por ejemplo poliláctido; poliláctido-glicólido; policaprolactona-glicólido; poliortoésteres; polianhídridos; poliaminoácidos;

polisacáridos; polifosfazenos; copolímeros de poli(éter-éster), por ejemplo PEO-PLLA, o mezclas de los mismos; y materiales no degradantes biocompatibles, por ejemplo polidimetil-siloxano; poli-(etileno-acetato de vinilo); polímeros o
5 copolímeros basados en acrilato, por ejemplo poli-butilmetacrilato, poli-(hidroxi-etilmetil-metacrilato); polivinilpirrolidinona; polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno; y ésteres de celulosa.

Cuando se utiliza una matriz polimérica, puede
10 comprender dos capas, por ejemplo una capa base en donde se incorporen los fármacos, por ejemplo etileno-co-acetato de vinilo y polibutilmetacrilato, y una capa superior, por ejemplo polibutilmetacrilato, que esté libre de fármacos y que actúe con un control de difusión de los fármacos. De una manera
15 alternativa, el fármaco puede estar comprendido en la capa base, y se puede incorporar un auxiliar en la capa externa, o *viceversa*. El grosor total de la matriz polimérica puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micras o más.

Los fármacos se pueden eluir pasivamente,
20 activamente, o bajo activación, por ejemplo activación por luz.

Los fármacos se eluyen a partir del material polimérico o del stent a través del tiempo, y entran al tejido circundante, por ejemplo por hasta de aproximadamente un
25 mes a un año. El suministro local permite tener una alta

concentración de los fármacos en el sitio de la enfermedad, con una baja concentración de compuesto circulante. La cantidad de fármacos utiliza para las aplicaciones de suministro local variará dependiendo de los compuestos
5 utilizados, de la condición que se vaya a tratar, y del efecto deseado. Para los propósitos de la invención, se administrará una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad suficiente para inhibir la proliferación celular, y que da como resultado
10 la prevención y el tratamiento del estado de enfermedad. De una manera específica, para la prevención o el tratamiento de restenosis, por ejemplo después de revascularización, suministro local puede requerir de menos compuesto que la administración sistémica.

15 La utilidad de los fármacos se puede demostrar en métodos de pruebas con animales, así como en la clínica, por ejemplo de acuerdo con los métodos convencionales y/o los métodos descritos en la presente.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no son limitantes. Todas las temperaturas están en grados centígrados. Las abreviaturas utilizadas tienen los siguientes significados:

ANOVA = análisis de variación
25 BrDU = bromodesoxiuridina

EEL	=	lámina elástica externa
IEL	=	lámina elástica interna
PM	=	peso molecular
P	=	probabilidad
5 PBS	=	solución regulador de fosfato
PGDF	=	factor de crecimiento derivado de plaquetas
PEG	=	polietilenglicol
SEM	=	error estándar del promedio

10 **Ejemplo 1: Efectos del fármaco oralmente suministrado**
contra localmente suministrado, sobre la infiltración de
células inflamatorias en el día 1, o formación de lesión de
neointima temprana a los 9 días, contra formación de
lesión de neointima tardía a los 21 días, en el modelo de
15 **lesión con globo de arteria carótida de rata**

Se ha demostrado que numerosos compuestos
inhiben la formación de lesión de la Intima a las dos semanas
en el modelo de carótida con globo de rata, mientras que
solamente unos cuantos compuestos son efectivos a las
20 cuatro semanas. Los compuestos utilizados de acuerdo con la
presente invención se prueban en el siguiente modelo de
rata:

las ratas se dosifican oralmente con placebo o con
un derivado de ascomicina anti-inflamatorio. La dosificación
25 diaria empieza de 0 a 5 días antes de la cirugía, y continúa

hasta 28 días adicionales. Las arterias carótidas de la rata se lesionan con globo como es descrito por Clowes y colaboradores, Lab. Invest **49** (1983) 208-215. La cuantificación del número de células inflamatorias vasculares se lleva a cabo utilizando citometría de flujo celular [Hay C. y colaboradores, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. **21** (2001) 1948-1954]. En los estudios que determinan el tamaño de la lesión, se administra BrDU durante 24 horas antes del sacrificio. El sacrificio se lleva a cabo a los 1, 9, ó 21 días después de la lesión con globo. Las arterias carótidas se remueven y se procesan para la citometría de flujo o para la evaluación histológica y morfométrica.

En este ensayo, se puede demostrar la capacidad del pimecrolimus para reducir de una manera significativa la infiltración de leucocitos positivos para CD45 en la pared del vaso y en la adventicia al día 1, y para reducir de una manera significativa la formación de lesión de neointima en seguida de la lesión con globo a los 9 y 12 días. Adicionalmente, cuando se administra pimecrolimus localmente a la adventicia adyacente a la carótida con globo (por medio de un catéter implantado en la adventicia que se conecta con una minibomba Alzet que contiene pimecrolimus suspendido en vehículo, se presenta una potente inhibición de la infiltración de leucocitos CD45⁺ en el día 1, y tanto lesiones neointimas tempranas (9 días después de la

colocación del globo) y tardías (21 a 28 días después de la colocación de globo), así como una potente inhibición de la remodelación constrictiva.

5 **Ejemplo 2: Inhibición de restenosis adentro del stent (implante vascular), y desarrollo de lesión proximal y distal a los 28 días, en el modelo de stent de ilíaco de conejo**

Se lleva a cabo un procedimiento combinado de
10 angioplastia e implante de stent en arterias de ilíaco de conejo Blanco Nueva Zelanda. La lesión con globo de la arteria ilíaca se lleva a cabo inflando un globo de angioplastia de 3.0 x 9.0 milímetros en la porción media de la arteria, seguido por un "jalón hacia atrás" del catéter por
15 un tramo del globo. La lesión con globo se repite dos veces, y se despliega un stent (implante vascular) de 3.0 x 12 milímetros a 6 atmósferas durante 30 segundos en la arteria ilíaca. Luego se lleva a cabo la colocación de la lesión con globo y el stent sobre la arteria ilíaca contralateral de la
20 misma manera. Se realiza un angiograma de despliegue posterior a la implantación del stent. Todos los animales reciben aspirina oral en 40 miligramos/día, diariamente, como una terapia anti-plaquetas, y se alimentan con alimento para conejo bajo en colesterol estándar. Veintiocho días después
25 de la implantación del stent, los animales se anestesian y se

eutanasias, y se perfunde el árbol arterial a 100 mmHg con solución de Ringer lactada durante varios minutos, luego se perfunde con formalina al 10 por ciento a 100 mmHg durante 15 minutos.

5 La sección vascular entre la aorta distal y las arterias femorales proximales se corta y se limpia del tejido periadventicio. Se muestran tres secciones de arteria: la sección con implante de stent, la arteria a 5 milímetros inmediatamente proximales al stent, y la arteria a 5
10 milímetros inmediatamente distales al stent, y se empotran en plástico. Se toman secciones de las porciones proximal, media, y distal de cada stent. También se toman secciones seriales de los primeros 2 milímetros proximales y distales al stent. Las secciones se tiñen con hematoxilina-eosina y con
15 teñidos de pentacromo Movat. Otras secciones se tiñen con anticuerpos específicos de la especie para permitir la identificación inmunocitoquímica de los macrófagos. Se utiliza un anticuerpo de isotipo no específico como un control negativo. Se lleva a cabo la planimetría computarizada para
20 determinar el área de la lámina elástica interna, de la lámina elástica externa, y del lumen. El grosor de la neointima y neointimal se mide tanto en como entre los puntales del stent. El área del vaso se mide como el área dentro de la lámina elástica externa. Las células que se tiñen
25 positivamente como macrófagos se cuentan en las secciones

tomadas del área de la arteria con el stent implantado. Los datos se expresan como promedio $\pm$ SEM. El análisis estadístico de los datos histológicos se lleva a cabo utilizando ANOVA, debido al hecho de que se miden dos
5 arterias con stent por animal, generándose un promedio por animal. Un valor "P" de <0.05 se considera estadísticamente significativo.

Se administra pimecrolimus oralmente en una dosis inicial un día antes del implante del stent, y luego se
10 dosifica al 50 por ciento de la dosis inicial desde el día del implante del stent hasta el día 27 después del implante de stent. En este modelo, se puede demostrar una reducción notoria en el grado de formación de lesión restenótica en la presencia de pimecrolimus, mientras que hay una extensa
15 formación de neointima en los animales tratados con placebo a los 18 días, consistiendo las lesiones en abundantes células de músculo liso en la matriz de proteoglicano/colágeno, y un sanado endotelial total aparente. En adición, también se inhibe la formación de
20 lesión en las porciones de arteria inmediatamente proximales e inmediatamente distales al stent en los animales tratados con pimecrolimus, comparándose con aquéllos tratados con placebo. Adicionalmente, se reduce de una manera significativa el número de células inflamatorias, en especial
25 aquéllas en el área que rodea a los puntales del stent, en las

muestras de pimecrolimus, comparándose con aquéllas tratadas con placebo.

Ejemplo 3: Fabricación de un Stent (Implante Vascular)

5 Un stent (por ejemplo, un stent Multi-Link Vision, Guidant Corp. o un stent DRIVER, Medtronic Corp.) se pesa y luego se monta sobre un soporte giratorio u otro soporte para recubrirse con un vehículo polimérico u otro vehículo sintético o biológico utilizado como un depósito de fármaco. 10 En un procedimiento de aplicación de vehículo de ejemplo, mientras está girando el stent, se recubre sobre él una alícuota de 100 microlitros de una solución de poliláctido-glicólido, 0.75 miligramos/mililitro de pimecrolimus, y 0.0015 miligramos/mililitro de 2,6-diterbutil-4-metil-fenol disuelto en 15 una mezcla de 50:50 de metanol y tetrahidrofurano. El stent recubierto se remueve del soporte y se deja secar al aire. Después del pesado final, se determina la cantidad de recubrimiento sobre el stent.

20 **Ejemplo 4: Liberación del Fármaco a Partir de Recubrimientos Poliméricos en Solución Acuosa**

 Cuatro piezas de 2 centímetros de stents recubiertos como se describe en el Ejemplo 3 anterior, se colocan en 100 mililitros de PBS con un pH de 7.4. Otras 25 cuatro piezas de cada serie se coloca en 100 mililitros de

una solución de PEG/agua (40/60, volumen/volumen, peso molecular del PEG = 400). Las piezas de stent se incuban a 37°C en un agitador. El regulador y las soluciones de PEG se cambian diariamente, y se llevan a cabo diferentes ensayos sobre la solución para determinar las concentraciones de pimecrolimus liberado. Mediante este método, se puede demostrar una liberación de pimecrolimus estable desde los stents recubiertos. El término "pimecrolimus estable" significa que se observa una variación menor al 10 por ciento de la velocidad de liberación del fármaco.

Ejemplo 5: Liberación del fármaco a partir de recubrimientos poliméricos en plasma

También se estudia la liberación de pimecrolimus en plasma. Las piezas de 1 centímetro de un stent recubierto, se ponen en 1 mililitro de plasma humano citratado (de Helena Labs) en una forma liofilizada, y se reconstituye mediante la adición de 1 mililitro de agua desionizada estéril. Se incuban tres conjuntos de soluciones de plasma de stent a 37°C, y se cambia el plasma diariamente. Se llevan a cabo diferentes ensayos sobre la solución para determinar las concentraciones de pimecrolimus liberado. Mediante este método, se puede demostrar una liberación estable de pimecrolimus desde los stents recubiertos en plasma. El término "liberación de pimecrolimus estable" significa que se

observa una variación menor al 10 por ciento de la velocidad de liberación del fármaco.

Ejemplo 6: Estabilidad del Fármaco en Polímeros Farmacéuticamente Aceptables a la Temperatura Corporal

Se puede llevar a cabo un ensayo de quinasas de tirosina receptora estimulada por PDGF sobre la última pieza de cada muestra, para determinar la actividad de pimecrolimus. Se puede llevar a cabo una prueba similar con el pimecrolimus libre. La inhibición de la actividad de quinasas de tirosina receptora estimulada por PDGF *in vitro*, se puede medir en inmunocomplejos de receptor de PDGF de células Balb/C 3T3, de una manera análoga al método descrito por E. Andrejauskas-Buchdunger y U. Regenass en Cancer Research 52 (1992) 5353-5358. Mediante este planteamiento, se puede comparar la estabilidad del pimecrolimus libre y del pimecrolimus en los recubrimientos poliméricos.

En los Ejemplos 1 a 6, el pimecrolimus puede ser reemplazado con ABT-281, 5,6-deshidroascomicina, ó ASD 732, con resultados similares.

Estudio Clínico

Se pueden demostrar adicionalmente los efectos favorables del derivado de ascomicina anti-inflamatorio

pimecrolimus utilizado de acuerdo con la invención, en un estudio de múltiples centros doble-ciego de selección aleatoria para la revascularización de lesiones primarias individuales en arterias coronarias nativas, por ejemplo a lo
5 largo de las siguientes líneas:

el punto final primario es la pérdida luminal tardía adentro del stent (diferencia entre el diámetro luminal mínimo inmediatamente después del procedimiento, y el diámetro a los seis meses). Los puntos finales secundarios
10 incluyen el porcentaje de estenosis adentro del segmento (diámetro luminal de la porción con stent más los 5 milímetros proximales y distales de la porción con stent del vaso), y el índice de revascularización repetida necesaria en el sitio del implante del stent del vaso objetivo. Después de
15 seis meses, se determina el grado de proliferación de neointima, manifestada como la pérdida luminal tardía promedio en el grupo tratado con un stent recubierto que comprende pimecrolimus contra el grupo de placebo tratado con un stent no recubierto, por ejemplo, por medio de una
20 angiografía coronaria virtual basada en catéter convencional, y/o por medio de ultrasonido intracoronario.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo o sistema de suministro de fármacos, el cual comprende:

5 a) un dispositivo médico adaptado para la aplicación o administración en tubos huecos, y en conjunto con el mismo,

b) una dosificación terapéutica de pimecrolimus en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente
10 aceptable.

2. Un dispositivo o sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dispositivo médico es un dispositivo de suministro basado en catéter, o un dispositivo intraluminal adaptado para la aplicación o administración
15 local en tubos huecos.

3. Un dispositivo o sistema de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el dispositivo médico es un dispositivo de suministro basado en catéter, un dispositivo o sistema de inyección local, un dispositivo intraluminal o
20 alojado adentro, adaptado para la aplicación o administración local tubos huecos, un stent (implante vascular), un stent recubierto, una camisa endoluminal, un injerto de stent, una matriz de liberación controlada, una pavimentación endoluminal polimérica o biológica, o una envoltura
25 adventicia.

4. Un dispositivo o sistema de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde el pimecrolimus se fija al dispositivo médico de una manera que permita la liberación del fármaco.

5 5. Un dispositivo o sistema de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende un stent recubierto.

6. El uso de pimecrolimus en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para la prevención y el
10 tratamiento de complicaciones inflamatorias en seguida de lesión vascular, tales como:

- la prevención o el tratamiento de inflamación vascular o proliferación y migración de células de músculo liso, o expansión de aneurisma en los tubos huecos, o
15 degradación de matriz extracelular incrementada y erosión en los tubos huecos, o infiltración de células inflamatorias incrementada, o proliferación celular incrementada o apoptosis reducida, o depósito o degradación de matriz incrementada, o remodelación de aneurisma positiva
20 incrementada (dilatación de aneurisma) en seguida de colocación de dispositivo; o

- tratamiento de engrosamiento de la Intima o expansión de aneurisma en las paredes de los vasos; o

- estabilización de las placas ateroscleróticas,
25 o estabilización de los sitios de aneurisma; o

- estabilización o reducción de dilatación de aneurisma en el sitio del aneurisma.

7. Un método de tratamiento de complicaciones inflamatorias en seguida de lesión vascular, tal como para:

5 - la prevención o el tratamiento de inflamación vascular o proliferación y migración de células de músculo liso, o expansión de aneurisma en los tubos huecos, o degradación de matriz extracelular incrementada y erosión en los tubos huecos, o infiltración de células inflamatorias
10 incrementada, o proliferación celular incrementada o apoptosis reducida, o depósito o degradación de matriz incrementada, o remodelación de aneurisma positiva incrementada (dilatación de aneurisma) en seguida de colocación de dispositivo, en un mamífero que lo necesite, lo
15 cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de pimecrolimus;

- tratamiento de engrosamiento de la íntima o expansión de aneurisma en las paredes de los vasos, en un mamífero que lo necesite, el cual comprende el suministro
20 controlado desde un dispositivo médico basado en catéter o intraluminal, de una cantidad terapéuticamente efectiva de pimecrolimus;

- la estabilización de las placas ateroscleróticas o la estabilización de los sitios de
25 aneurisma, o la estabilización o reducción de la dilatación de

46
45

aneurisma en el sitio del aneurisma, en un mamífero que lo necesite, lo cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de pimecrolimus;

5 opcionalmente junto con uno o más ingredientes activos diferentes;

 en donde el pimecrolimus está en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la condición subyacente benéfica afectada es
10 estenosis, restenosis, inflamación vascular, trombosis, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, isquemia, muerte repentina, embolia, y/o ruptura de aneurisma, y en donde el pimecrolimus se administra desde un stent o desde un recubrimiento aplicado a un stent, o se
15 administra en conjunto con un stent.

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 03 / 127 37
International Application No.

14 11 2003 14 NOV 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) 4-32749A

Box No. I TITLE OF INVENTION ORGANIC COMPOUNDS	
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.)	
GRUBB, Phillip 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.	

48
47

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

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

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.)

PRESCOTT, Margaret Fomey
2 Farview Road
Millburn, NJ 07041
US

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:

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: (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.)

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:

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: (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.)

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:

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: (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.)

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:

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.

49
48

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

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

- ☒ EG Egypt

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.)

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.

~~51~~
50

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: ^a regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 November 2002 ✓ (15.11.02)	80/426809 ✓	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. VII 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):

☐	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	:

51

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																																								
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 80%;">request (including declaration sheets)</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">6</td> </tr> <tr> <td>description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)</td> <td style="text-align: right;">18</td> </tr> <tr> <td>claims</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>abstract</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>drawings</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>Sub-total number of sheets</td> <td style="text-align: right;">28</td> </tr> <tr> <td>sequence listings</td> <td></td> </tr> <tr> <td>tables related thereto</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i></td> </tr> <tr> <td>Total number of sheets</td> <td style="text-align: right;">28</td> </tr> </table> (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(i) and/or 10(ii), in right column)</i>	request (including declaration sheets)	6	description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	18	claims	3	abstract	1	drawings	1	Sub-total number of sheets	28	sequence listings		tables related thereto		<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i>		Total number of sheets	28	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): <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>2. ☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 48171</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(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</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(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 Section 802(b-quater)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>11. ☐ other (specify):</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney	1	3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 48171	2	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	1	7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		(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		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)		(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 Section 802(b-quater)		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column		11. ☐ other (specify):		Number of items
request (including declaration sheets)	6																																																							
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	18																																																							
claims	3																																																							
abstract	1																																																							
drawings	1																																																							
Sub-total number of sheets	28																																																							
sequence listings																																																								
tables related thereto																																																								
<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i>																																																								
Total number of sheets	28																																																							
1. ☒ fee calculation sheet	1																																																							
2. ☐ original separate power of attorney	1																																																							
3. ☐ original general power of attorney																																																								
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 48171	2																																																							
5. ☐ statement explaining lack of signature																																																								
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	1																																																							
7. ☐ translation of international application into (language):																																																								
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																																																								
9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)																																																								
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)																																																								
(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																																																								
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column																																																								
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)																																																								
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)																																																								
(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 Section 802(b-quater)																																																								
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column																																																								
11. ☐ other (specify):																																																								
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 <i>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).</i>																																																								
006.11.2003 In the name of the applicants The representative GRUBB Philip AV 36671 + 48171																																																								

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	14 NOV 2003 (14. 11. 03.)	2. Drawings:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		☐ received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		☐ not received:
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:

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/045578 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/00** (74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: **PCT/EP2003/012737** (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: **14 November 2003 (14.11.2003)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Date: **60426,809 15 November 2002 (15.11.2002) US** (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, RO, 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) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (*for US only*): **PRESCOTT, Margaret, Forney [US/US]; 2 Fairview Road, Millburn, NJ 07041 (US).**
- Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*
- 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.*

(54) Title: **ORGANIC COMPOUNDS**

(57) Abstract: A drug delivery device or system comprising: a) a medical device, e.g. a coated stent or stent-graft, adapted for local application or administration in hollow tubes; and, in conjunction therewith, b) a therapeutic dosage of an anti-inflammatory ascomycin derivative, such as pimecrolimus, e.g. affixed to the medical device, and use thereof in the preparation of a medicament for the prevention and treatment of inflammatory complications following vascular injury, and method of treatment therewith.

WO 2004/045578 A2

18.07.2004
4 -32749A
Lucien Vallet

✓
29.6.04

OFFACT
PCT
EP03/12737

54
53

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

NOVARTIS AG

Corporate Intellectual Property

Attn. Grubb, Philip

CH-4002 Basel

SWITZERLAND

Corporate Intellectual Property

14. Mai 2004

F/F M/D F/L PS Copy

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

18/05/2004

Applicant's or agent's file reference

4-32749A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 03/12737

International filing date
(day/month/year)

14/11/2003

Applicant

NOVARTIS AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18: no

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

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

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Eva Boháčová

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purpose of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/a filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

4-32349/ ALL IS - 56
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

57
56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32749A	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 03/12737	International filing date (day/month/year) 14/11/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/11/2002
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:

DRUG DELIVERY SYSTEM

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(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.

58

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D267/22 A61M31/00

57

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 A61M 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, PAJ, WPI Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 925 649 A (NAEF RETO ET AL) (2) 20 July 1999 (1999-07-20) column 1, line 5-9 column 5, line 41-52 column 7, line 28-66	1-4
Y	column 8, line 47-60 column 9, line 18-23 column 10, line 34-45 column 11, line 1-33 column 12, line 1-6	1-9
Y	US 6 239 102 B1 (TIEMESSEN HARRY) 29 May 2001 (2001-05-29) (1) column 2, line 55-67 column 3, line 1-13 column 9, line 6-14 --- -/-	1-9

☒ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2004

Date of mailing of the international search report

18/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uhl, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 786 216 A (FLANAGAN THOMAS R ET AL) 28 July 1998 (1998-07-28) (4) column 1, line 21-26 column 7, line 36-49	1-9
Y	US 5 512 055 A (DOMB ABRAHAM J ET AL) (3) 30 April 1996 (1996-04-30) column 1, line 12-49 column 4, line 8-39 column 6, line 8-18	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12737

60

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5925649	A	20-07-1999	AU 703523 B2	25-03-1999
			AU 5645396 A	23-10-1996
			BR 9604808 A	09-06-1998
			EP 0819130 A1	21-01-1998
			FI 973529 A	25-11-1997
			JP 2000505044 T	25-04-2000
			NO 974536 A	01-10-1997
			NZ 307170 A	29-03-1999
			PL 322553 A1	02-02-1998
			SK 133997 A3	06-05-1998
			CA 2216562 A1	10-10-1996
			CN 1180359 A ,B	29-04-1998
			CZ 9703123 A3	14-01-1998
			WO 9631514 A1	10-10-1996
			HU 9801993 A2	28-12-1998
			IL 117815 A	16-07-2000
			TR 9700999 T1	21-01-1998
			ZA 9602751 A	06-10-1997
US 6239102	B1	29-05-2001	AT 239449 T	15-05-2003
			AU 1543497 A	11-08-1997
			DE 69721729 D1	12-06-2003
			DE 69721729 T2	11-12-2003
			DK 874621 T3	01-09-2003
			EP 0874621 A1	04-11-1998
			JP 2000503655 T	28-03-2000
			CA 2240339 A1	24-07-1997
			WO 9725977 A1	24-07-1997
			EP 1273288 A1	08-01-2003
			EP 1273289 A1	08-01-2003
			ES 2199338 T3	16-02-2004
			PT 874621 T	30-09-2003
US 5786216	A	28-07-1998	US 5418154 A	23-05-1995
			US 5283187 A	01-02-1994
			US 5158881 A	27-10-1992
			US 4892538 A	09-01-1990
			US 5773286 A	30-06-1998
			US 5643773 A	01-07-1997
			AT 161707 T	15-01-1998
			AU 661021 B2	13-07-1995
			AU 2302892 A	25-01-1993
			CA 2090118 A1	29-12-1992
			DE 69223932 D1	12-02-1998
			DE 69223932 T2	28-05-1998
			DK 546158 T3	07-09-1998
			EP 0546158 A1	16-06-1993
			ES 2111072 T3	01-03-1998
			FI 930884 A	21-04-1993
			GR 3026555 T3	31-07-1998
			JP 6502120 T	10-03-1994
			NO 930714 A	19-04-1993
			SG 48815 A1	18-05-1998
			WO 9300063 A1	07-01-1993
			AT 131728 T	15-01-1996
			CA 2049056 A1	09-07-1991
			DE 69115571 D1	01-02-1996
			DE 69115571 T2	09-05-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12737

10/61

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5786216	A	DK 462269 T3	22-01-1996	
		EP 0462269 A1	27-12-1991	
		ES 2080939 T3	16-02-1996	
		FI 104699 B1	31-03-2000	
		GR 3018582 T3	31-03-1996	
		HK 58896 A	12-04-1996	
		JP 3007144 B2	07-02-2000	
		JP 4507423 T	24-12-1992	
		KR 162498 B1	16-11-1998	
		NO 913516 A	31-10-1991	
		WO 9110425 A1	25-07-1991	
		US 5389535 A	14-02-1995	
		US 5284761 A	08-02-1994	
		AT 86103 T	15-03-1993	
		AU 2718488 A	14-06-1989	
		AU 621326 B2	12-03-1992	
		CA 1335715 C	30-05-1995	
		DE 3878918 D1	08-04-1993	
		DE 3878918 T2	17-06-1993	
		DK 121690 A	13-07-1990	
		EP 0388428 A1	26-09-1990	
		FI 95284 B	29-09-1995	
		HK 1002406 A1	21-08-1998	
		JP 2780796 B2	30-07-1998	
		JP 3502534 T	13-06-1991	
US 5512055	A	30-04-1996	US 5762638 A	09-06-1998
		US 5695458 A	09-12-1997	
		US 5437656 A	01-08-1995	
		US 5344411 A	06-09-1994	
		AU 1579092 A	06-10-1992	
		WO 9215286 A1	17-09-1992	

62
61
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, 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.

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 4-32749A	
International application No. PCT/EP 03/12737	International filing date (day/month/year) 14 November 2003 (14.11.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 15 November 2002 (15.11.02)	
Title of invention ORGANIC COMPOUNDS			
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.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ 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.)*GRUBB, Philip
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 the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* 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 filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

64
63

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 listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 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



13.05.2004

GRUBB, Philip AV 86671 + 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 time limit 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 82.6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

68.
6A

From the
INTERNATIONAL

01.08.2004
4-32749A
Lucien Vallet

SC
29.6.04

OFFACT
PCT
EP03/12737

PCT

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Corporate Intellectual Property	
FF	PS

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

01/06/2004

Applicant's or agent's file reference

4-32749A

REPLY DUE

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

International application No.

PCT/EP03/12737

International filing date (day/month/year)

14/11/2003

Priority date (day/month/year)

15/11/2002

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

A61K9/00

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)(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

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: 15/03/2005

Name and mailing address of the IPEA/

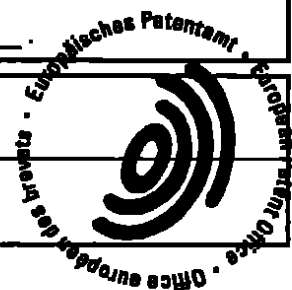


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

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



I. Basis of the opinion

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

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

1. 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 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 claims references).
2. 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.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

no more
response / IL

PCT

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS INTERNATIONAL AG
Corporate Intellectual Property
Lichstrasse 35
CH-4002 Basel
SUISSE

EINGELANGT

am 13. Sep. 2004

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

06.09.2004

Applicant's or agent's file reference
4-32749A

REPLY DUE

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

International application No.
PCT/EP 03/12737

International filing date (day/month/year)
14.11.2003

Priority date (day/month/year)
15.11.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D267/22

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 66.2 is: 15.03.2005

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Uhl, M

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Longo, E
Telephone No. +49 89 2399-8141



68
62

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

1-18 as originally filed

Claims, Numbers

1-8 received on 30.07.2004 with letter of 27.07.2004

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:

69
68

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/12737**

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 7,8

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 7,8 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	
Inventive step (IS)	Claims	1-6
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

70
89

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: US-A-5 925 649
D2: US-B-6 239 1021
D3: US-A-5 786 216
D4: US-A-5 512 055

1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-6 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2. It is common general knowledge for the skilled person, that "picrolimus" is the generic term for the most known ascomycin derivatives (i.e. 33-desoxy-ascomycine, respectively 33'-epichlor-33-desoxyascomycin). Its biological activity is also well known to be antiinflammatory and immunosuppressive. Its choice in the contested application in order to delimit subject matter against the above cited documents (citations as in the international search report) is regarded to be arbitrary and without the involvement of any inventive activity.

3. Claims 7 and 8 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

For the assessment of the present claims 7 and 8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment like that formulated in claim 6 of the present application.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

19 Jan. 2005

31

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

EINGANG

02 Feb. 2005

Corporate Intellectual Property
Vienna

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:
GRUBB, Philip
NOVARTIS INTERNATIONAL AG
Corporate Intellectual Property
Lichstrasse 35
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing
(day/month/year)

17.01.2005

Applicant's or agent's file reference
4-32749A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/12737

International filing date (day/month/year)
14.11.2003

Priority date (day/month/year)
15.11.2002

Applicant
NOVARTIS AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Longo, E
Tel. +49 89 2399-8141



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)32
71

Applicant's or agent's file reference 4-32749A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/12737	International filing date (day/month/year) 14.11.2003	Priority date (day/month/year) 15.11.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D267/22		
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 5 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 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)(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

Date of submission of the demand 15.05.2004	Date of completion of this report 17.01.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Uhl, M Telephone No. +49 89 2369-6654 

73
72

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/12737**

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

1-18 as originally filed

Claims, Numbers

1-8 received on 30.07.2004 with letter of 27.07.2004

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 03/12737**

24
23

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. 7,8

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 7,8 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 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	1-6
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-6
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-6
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

75
74

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: US-A-5 925 649
D2: US-B-6 239 1021
D3: US-A-5 786 216
D4: US-A-5 512 055

1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-6 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2. It is common general knowledge for the skilled person, that "picrolimus" is the generic term for the most known ascomycin derivatives (i.e. 33-desoxy-ascomycine, respectively 33'-epichlor-33-desoxyascomycin). Its biological activity is also well known to be antiinflammatory and immunosuppressive. Its choice in the contested application in order to delimit subject matter against the above cited documents (citations as in the international search report) is regarded to be arbitrary and without the involvement of any inventive activity.

3. Claims 7 and 8 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

For the assessment of the present claims 7 and 8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment like that formulated in claim 6 of the present application.

76
75

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/12737

European Patent Office
Erhardtstrasse 27
D-80298 Munich

BY FACSIMILE AND AIRMAIL

Fax: 004989 2399 4465

Pages: 5

Please confirm receipt by return fax.

Vienna, 27-July-2004

Subject: **NOVARTIS AG**
International Application No. PCT/EP03/12737
Written Opinion of the IPEA
Our Ref.: **4-32749A PCT**

Dear Sirs,

This is in reply to the Written Opinion dated 1-June-2004 in the above mentioned case.

Applicant hereby submits an amended set of patent claims according to Rule 66.3. The amendment concerns the replacement of "anti-inflammatory ascomycin derivative" by "pimecrolimus" in new claims 1, 4 and 6 to 8. The amendment is based on the disclosure, see e.g. p.7, lines 22-23 and on the examples of the application. Applicant regards the present claims as novel.

Applicant requests to replace the claims on file by the amended claim set as provided herewith and to further examine this application on the basis of the amended claim set.

Please return the receipt for documents which is also enclosed herewith.

Please continue sending all of your correspondence to the following address:

Novartis International AG
Corporate Intellectual Property
Att. Patent Administration
Site St.Johann
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel , Switzerland

Innovation. Verantwortung. Lebensqualität.

Sitz der Gesellschaft: Wien
Firmenbuch: FN 41622i
Handelsgericht Wien

UID Nr: ATU 14204500
ARA Lizenz Nr.: 3785
DVR: 0041 858

Bank Austria (BLZ 12000)
Kto. Nr. 10715297300

<http://www.novartis.at>
<http://www.novartispharma.at>

In the name of Novartis AG

Lettenbichler Isolde

Mag. Isolde Lettenbichler
European Patent Attorney, GA 36671

Enclosures:

Patent claims 1-8 (amended) in triplicate
Form 1031 Receipt of documents

78
77

78

Patent claims

case 4-32749A – amended 27-July-2004

1. A drug delivery device or system comprising
 - a) a medical device adapted for local application or administration in hollow tubes, and, in conjunction therewith,
 - b) a therapeutic dosage of pimecrolimus in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.
2. A device or system according to claim 1 wherein the medical device is a catheter-based delivery device or an intraluminal device adapted for local application or administration in hollow tubes.
3. A device or system according to claim 1 or 2 wherein the medical device is a catheter-based delivery device, a local injection device or system, an intraluminal or indwelling device adapted for local application or administration in hollow tubes, a stent, a coated stent, an endoluminal sleeve, a stent-graft, a controlled release matrix, a polymeric or biological endoluminal paving, or an adventitial wrap.
4. A device or system according to claim 1 to 3 wherein the pimecrolimus is affixed to the medical device in a way allowing drug release.
5. A device or system according to claim 1 which comprises a coated stent.
6. Use of pimecrolimus in free form or in pharmaceutically acceptable salt form in the preparation of a medicament for the prevention and treatment of inflammatory complications following vascular injury, such as:
 - prevention or treatment of vascular inflammation or smooth muscle cell proliferation and migration, or aneurysm expansion in hollow tubes, or increased extracellular matrix degradation and erosion in hollow tubes, or increased inflammatory cell infiltration, or increased cell proliferation or decreased apoptosis, or increased matrix deposition or degradation, or increased positive, aneurysmal remodeling (aneurism dilation) following device placement; or
 - treatment of intimal thickening or aneurysm expansion in vessel walls; or
 - stabilising atherosclerotic plaques, or stabilising sites of aneurysm; or
 - stabilising or reducing aneurysm dilation at the site of aneurysm.

7. A method of treatment of inflammatory complications following vascular injury, such as for:
- preventing or treating vascular inflammation or smooth muscle cell proliferation and migration, or aneurysm expansion in hollow tubes, or increased extracellular matrix degradation and erosion in hollow tubes, or increased inflammatory cell infiltration, or increased cell proliferation or decreased apoptosis, or increased matrix deposition or degradation, or increased positive, aneurysmal remodeling (aneurism dilation) following device placement in a mammal in need thereof, comprising administration of a therapeutically effective amount of pimecrolimus;
 - treating intimal thickening or aneurysm expansion in vessel walls in a mammal in need thereof, comprising controlled delivery from a catheter-based or intraluminal medical device of a therapeutically effective amount of pimecrolimus;
 - stabilising atherosclerotic plaques or stabilising sites of aneurysm, or stabilising or reducing aneurysm dilation at the site of aneurysm in a mammal in need thereof, comprising administration of a therapeutically effective amount of pimecrolimus;
- optionally together with one or more other active ingredients;
whereby pimecrolimus is in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.
8. A method according to claim 7 wherein the underlying condition beneficially affected is stenosis, restenosis, vascular inflammation, thrombosis, unstable angina, myocardial infarction, heart failure, ischaemia, sudden death, stroke and/or aneurysm rupture, and wherein pimecrolimus is administered from a stent or from a coating applied to a stent or is administered in conjunction with a stent.

Patent claims

case 4-32749A – amended 27-July-2004

1. A drug delivery device or system comprising
 - a) a medical device adapted for local application or administration in hollow tubes, and, in conjunction therewith,
 - b) a therapeutic dosage of pimecrolimus in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.
2. A device or system according to claim 1 wherein the medical device is a catheter-based delivery device or an intraluminal device adapted for local application or administration in hollow tubes.
3. A device or system according to claim 1 or 2 wherein the medical device is a catheter-based delivery device, a local injection device or system, an intraluminal or indwelling device adapted for local application or administration in hollow tubes, a stent, a coated stent, an endoluminal sleeve, a stent-graft, a controlled release matrix, a polymeric or biological endoluminal paving, or an adventitial wrap.
4. A device or system according to claim 1 to 3 wherein the pimecrolimus is affixed to the medical device in a way allowing drug release.
5. A device or system according to claim 1 which comprises a coated stent.
6. Use of pimecrolimus in free form or in pharmaceutically acceptable salt form in the preparation of a medicament for the prevention and treatment of inflammatory complications following vascular injury, such as:
 - prevention or treatment of vascular inflammation or smooth muscle cell proliferation and migration, or aneurysm expansion in hollow tubes, or increased extracellular matrix degradation and erosion in hollow tubes, or increased inflammatory cell infiltration, or increased cell proliferation or decreased apoptosis, or increased matrix deposition or degradation, or increased positive, aneurysmal remodeling (aneurysm dilation) following device placement; or
 - treatment of intimal thickening or aneurysm expansion in vessel walls; or
 - stabilising atherosclerotic plaques, or stabilising sites of aneurysm; or
 - stabilising or reducing aneurysm dilation at the site of aneurysm.

7. A method of treatment of inflammatory complications following vascular injury, such as for:
 - preventing or treating vascular inflammation or smooth muscle cell proliferation and migration, or aneurysm expansion in hollow tubes, or increased extracellular matrix degradation and erosion in hollow tubes, or increased inflammatory cell infiltration, or increased cell proliferation or decreased apoptosis, or increased matrix deposition or degradation, or increased positive, aneurysmal remodeling (aneurism dilation) following device placement in a mammal in need thereof, comprising administration of a therapeutically effective amount of pimecrolimus;
 - treating intimal thickening or aneurysm expansion in vessel walls in a mammal in need thereof, comprising controlled delivery from a catheter-based or intraluminal medical device of a therapeutically effective amount of pimecrolimus;
 - stabilising atherosclerotic plaques or stabilising sites of aneurysm, or stabilising or reducing aneurysm dilation at the site of aneurysm in a mammal in need thereof, comprising administration of a therapeutically effective amount of pimecrolimus;optionally together with one or more other active ingredients;
whereby pimecrolimus is in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.
8. A method according to claim 7 wherein the underlying condition beneficially affected is stenosis, restenosis, vascular inflammation, thrombosis, unstable angina, myocardial infarction, heart failure, ischaemia, sudden death, stroke and/or aneurysm rupture, and wherein pimecrolimus is administered from a stent or from a coating applied to a stent or is administered in conjunction with a stent.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripción de la invención.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

DISEÑO INDUSTRIAL

()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

ESQUEMA DE TRAZADO

()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

Firma Responsable:

Fecha:

Radicación: 0050163
 Dependencia: División de Nuevas Invenciones

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 – 50163

Fecha: 21 de julio de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del libro de
Protocolo N° 311, obra el poder N° 17.398
conferido por NOVARTIS AG (NOVARTISSA)
(NOVARTIS INC.) domiciliado(a) en Basilea -
Suiza al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o
IGNACIO ESCOBAR
URIBE.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.

87/84

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/045578 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/00**
- (21) International Application Number:
PCT/EP2003/012737
- (22) International Filing Date:
14 November 2003 (14.11.2003)
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data:
60426,809 15 November 2002 (15.11.2002) US
- (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) Inventor; and
- (73) Inventor/Applicant (for US only): **PRESCOTT, Margaret, Forney [US/US]; 2 Fairview Road, Millburn, NJ 07041 (US).**
- (74) Agent: **GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).**
- (81) Designated States (national): **AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, 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, RO, SE, SI, SK, TR).**
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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 2004/045578 A2

(54) Title: **ORGANIC COMPOUNDS**

(57) Abstract: **A drug delivery device or system comprising: a) a medical device, e.g. a coated stent or stent-graft, adapted for local application or administration in hollow tubes; and, in conjunction therewith, b) a therapeutic dosage of an anti-inflammatory ascomycin derivative, such as pimicrolimus, e.g. affixed to the medical device, and use thereof in the preparation of a medicament for the prevention and treatment of inflammatory complications following vascular injury, and method of treatment therewith.**

2020
Bogotá, D.C.,

Folio 88 

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio N° 06575

ASUNTO:	Radicación N°	05-50163
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/012737
	Fecha inicio fase nacional	15/06/2005
	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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486/00.

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 05 AGO. 2005

202027